



科爱传播
KEAI COMMUNICATIONS

中文版

The Practice of Medicinal Chemistry
(Third Edition)

实用药物化学

(原著第三版)

〔法〕卡米尔·乔治·沃尔穆什 编著

蒋华良 朱维良 郭宗儒 等译
尤启冬 唐 赞 杨胜勇

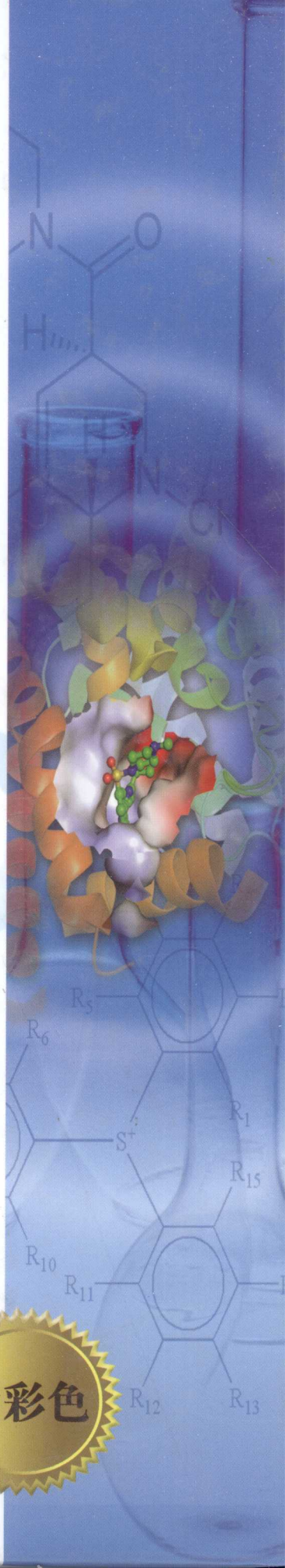


原版引进



科学出版社

全彩色



The Practice of Medicinal Chemistry
(Third Edition)

实用药物化学
(原著第三版)

〔法〕卡米尔·乔治·沃尔穆什 编著

蒋华良 朱维良 郭宗儒 等译
尤启冬 唐 贇 杨胜勇

科 学 出 版 社

北 京

图字: 01-2009-4630 号

The Practice of Medicinal Chemistry (Third edition)

Camille Georges Wermuth

ISBN-13: 9780123741943

Copyright © 2008 by Elsevier Inc. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation edition published by the Proprietor.

ISBN: 9789812723598

Copyright © 2009 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. Inc. All rights reserved.

Printed in China by Science Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 与科学出版社在中华人民共和国境内(不包括香港、澳门特别行政区以及台湾地区)发行与销售。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁。

图书在版编目(CIP)数据

实用药物化学:原著第三版/(法)沃尔穆什(Wermuth, C. G.)编著.
蒋华良等译. —北京:科学出版社, 2012

The Practice of Medicinal Chemistry, Third Edition

ISBN 978-7-03-034307-9

I. ①实… II. ①沃… ②蒋… III. ①药物化学 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 094552 号

责任编辑:孙红梅 霍志国 张 琰 / 责任校对:何艳萍 张凤琴

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京通州皇家印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2012 年 6 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2012 年 6 月第一次印刷 印张:80 1/2

字数:1 903 000

定价:298.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



参 译 人 员

(按姓氏拼音排序)

蔡海燕	曹治兴	陈晓婕	程飞雄	刁妍妍
杜 芸	顾景凯	郭 涛	郭 桢	郭宗儒
黄 河	黄 奇	蒋华良	李 瑾	李冬婷
李海燕	李洪林	李 婧	李 宁	李韦韦
李卫华	梁中洁	刘晓峰	柳 红	芦 静
陆 慧	罗 成	罗小民	欧阳斯盛	潘有礼
秦光荣	任吉霞	沈 杰	石森林	孙 丽
孙严彤	孙 远	唐 赞	汪文静	汪小润
王 非	王华萍	王 江	王 雍	王媛媛
向明礼	肖 文	谢焕章	徐柏玲	徐 丹
徐志建	杨 倩	杨胜勇	杨 艳	杨 卓
叶 飞	殷宪振	尤启冬	于坤千	张 翱
张 会	张继稳	张 磊	张生烈	章 媛
郑明月	郑仁林	智会静	周 宇	朱 嘉
朱维良	朱雪莲	邹丽云		

序 言

创新药物研究是 21 世纪生命科学的热点领域，具有多学科交叉的特点，集中体现了化学及生命科学等学科研究的新成就和新突破，发展十分迅速。由法国著名有机化学和药物化学家 Camille Georges Wermuth 教授主编的药物化学专著《The Practice of Medicinal Chemistry》第一版于 1996 出版，其最大特点是涵盖了从活性化合物概念、发现、优化到知识产权和市场销售等整个创新药物研究的全过程，填补了该类药物化学参考书的一个空白，是一本不可多得的好书。该书第二版于 2003 年出版，详细讨论了先导化合物发现的新进展，包括自动化高通量筛选技术、组合化学和 X 射线结晶技术在药物发现和优化中的应用等，同时探讨了药物研发和生产中的法律和经济方面的问题。由迟于明等人翻译的第二版中译本深受读者欢迎，成为我国药物研究工作者及高等医药院校师生的常用参考书。

2008 年，《The Practice of Medicinal Chemistry》第三版面世。和第二版相比，第三版增加了 11 章新内容，加入了药物化学研究领域的最新进展，补充了药物化学发展历史介绍，介绍了一些著名药物研发案例，并采用彩色印刷，使得该书内容更加全面，知识更加系统，可读性更好。尤其值得一提的是，约一半的作者来自于制药工业界，所撰写的内容是他们多年研究、开发经验与教训的总结，对新药研究有特别的参考价值。

应科学出版社邀请，蒋华良组织完成了《The Practice of Medicinal Chemistry》第三版的中文翻译工作。我衷心希望该版中译本能够有助于我国培养世界一流的创新药物研究人才，促进我国创新药物事业快速发展。



2012 年 5 月

译者序

由法国著名有机化学和药物化学家 Camille Georges Wermuth 教授主编的《The Practice of Medicinal Chemistry》是一部在药物化学界具有广泛影响的专著。其第二版的中译本深受读者欢迎，成为我国药物研究工作者及高等医药院校师生的常用参考书。

我们注意到，和第二版相比，《The Practice of Medicinal Chemistry》第三版在内容上有了较大的更新，不仅在有关章节中加入了最近 5 年该学科的最新进展，而且增加了 11 章新内容，补充了药物化学发展历史，介绍了一些著名药物研发案例，使得该书内容更加全面，知识更加系统，使读者能更深入地了解药物化学发展历史和创新药物研究的整个过程。另外，第三版采用彩色印刷，不仅方便读者阅读和准确理解相关内容，而且使得该书更加赏心悦目。

因此，我们很高兴地接受科学出版社的邀请，组织国内创新药物研究的专业人士，开展《The Practice of Medicinal Chemistry》第三版的翻译工作。希望能够帮助我国创新药物研究人员和相关高校师生全面、系统地了解药物研究的整个过程及相应的方法和最新技术进展，推动我国创新药物研发快速发展。

在本书的出版过程中，我们得到了科学出版社的孙红梅博士、霍志国编辑的大力支持，在此表示衷心的感谢。

尽管译者已经尽了最大努力，希望能够把原著准确地翻译成中文，但限于水平，译文中错误和不妥之处在所难免，敬请读者批评指正。

蒋华良

2012 年 5 月

第一版序言

化学在新药、化妆品及农用化学品生产中的作用是必不可少的。然而，在设计和合成新药或者其他具有生物活性的化合物方面，化学工作者未必已受到良好的训练。目前，工作在制药工业一线的药物化学工作者们大部分来自于有机合成专业，缺乏基本的药物化学背景。他们不得不在工作之初，通过几年的时间逐渐积累和掌握药物化学某些领域的知识。本书的目标是成为这部分读者在其事业开始阶段的“床头消遣读物”。

本书第一部分简要介绍背景材料，如药物化学的定义、历史与生物活性及药物产生药效的三个重要阶段的测量。第二部分讨论发现新先导化合物或原创工作假说的最适合的方法。这个在新药开发过程中最不确定的阶段当前的主要特征是利用高通量筛选方法、组合化学库合成、数据库挖掘和回到对天然产物的筛选。本书的核心部分（第三部分～第五部分）探讨先导化合物活性、选择性和安全性的优化。在“构效关系初探”部分，将讨论最常见的操作策略，这些策略可用来确定分子结构中对其效力有重要作用的部分。“取代基和功能团”部分处理先导化合物的快速和系统的优化。“空间组织，受体匹配和分子模拟”部分从三维角度探讨药物-受体相互作用，特别强调拟肽类药物设计和激动剂-抑制剂转化的控制等内容。第六和第七部分集中阐释符合要求的给药条件，也就是确保分子到达靶器官的手段。药代动力学性质可通过适当的化学修饰来提高，如前药设计、获得适宜的水溶性（在医疗实践中至关重要）和提高感官特征（使得给药方式可以被患者接受）。第八部分“新药开发：法律和经济方面”涉及一个重要领域，这是化学工作在进入工业界后几乎完全靠自学来获得的知识。

本书填补了药物化学参考书的空白。就本书编著者所知，目前还没有任何已出版的著作从分子概念直到销售等实用方面来论述药物化学。这个单卷本将那些药物化学工作者毕生积累、通常是口头传述的各种迥然不同的信息收集整理成册，这些信息以前从来没有以条理清楚的形式组织和出版。本书没有忽视传统方法，而是利用现代的实例对其加以阐明，并请专家撰述和讨论了最新的发现和开发技术。因此，《实用药物化学》正是适合推荐给刚开始药物化学工作生涯的化学合成人员的教科书或入门读物。此外，虽然本书主要针对进入药物研究领域的有机化学工作者，药物化学工作者也将从此书中受益匪浅。

本书撰稿的作者为数众多，并且每章独立撰写，因此很难确保整体内容的高度连贯性，出现重复之处也在所难免。这样的情形也在意料和情理之中，尤其是对于第一版。一个辩解理由是，本书的每个撰稿人都是其所在领域的专家，其中许多是药物化学界的重量级人物。在编辑过程中，我尽力确保内容平衡和风格大致统一，但避免影响到作者的个人的观点。与此恰恰相反的是，我的目标是集思广益，对特定主题作多角度的呈现和探讨。本书的第一版仍有改进空间，我在这里预先感谢所有同行的评论和对未来版本的建议。

本书特别注意给读者提供完整的参考文献，一般而言，书中涉及的每个化合物都给出至少一篇参考文献。对于没有给出特定文献的化合物，读者可以参考默克索引。

本书的封面图片是我在牟罗兹 (Mulhouse) 时的中学化学老师、已故的 Charles Gutknecht 为我设计的一副铜版雕刻画的复制品。它出自勃鲁盖尔 (Brueghel) 的雕刻《为幻想毁坏家庭的炼金术士》，其上有水瓶座标志。画的左手边是我的幸运物蓖麻 (*Ricinus communis* L., 大戟科)，这也是我在实验室制备哒嗪 (pyridazine) 的出发点。具体过程如下：蓖麻油裂解产生正庚醛 (*n*-heptanal)，正庚醛 (以及更一般的，其他可以进行烯醇互变的任意醛或酮) 与丙酮酸 (pyruvic acid) 发生羟醛缩合反应生成 α -羟基- γ -酮酸 (α -hydroxy- γ -ketonic acid)，最后，这些酮酸与肼 (hydrazine) 缩合产生哒嗪。因此，我现在所有哒嗪类衍生物的研究都起源于我中学时期的化学课，当时我正在位于牟罗兹的家中制备正庚醛和十一碳烯酸，方法就是裂解蓖麻油！

准备这本书是我和所有作者的一次共同冒险经历。我非常感谢所有作者的配合，以及他们为撰写各自负责章节所付出的时间和努力。我同时对他们的耐心表示衷心感谢，尤其是编辑过程花费时间远远超过预期。

非常感谢 Brad Anderson (犹他大学，盐湖城)、Jean-Jacques André (陶氏化学，斯特拉斯堡)、Richard Baker (礼来，埃尔坞 (Erl Wood)，英国)、Thomas C. Jones (山德士，巴塞尔)、Isabelle Morin (施维亚，巴黎)、Bryan Reuben (伦敦南岸大学) 和 John Topliss (密歇根大学，安阿伯) 对本书非常宝贵的帮助、评论和贡献。

我还要感谢伦敦 Academic Press 的编辑人员，尤其是 Susan Lord、Nicola Linton 和 Fran Kingston，感谢两位文字编辑 Len Cegielka 和 Peter Cross，以及我们实验室的两位秘书 Francois Herth 和 Marylse Wernert。

最后但同样重要的，我要感谢我的妻子 Renée 的支持，以及她过去一年半牺牲夜晚和星期六的家庭生活，容忍我坐在电脑前超过 2500 小时！

Camille G. Wermuth

第二版序言

和第一版《实用药物化学》（被药物化学工作者称为“圣经”）一样，第二版主要供初涉药物研发的有机化学工作者参考学习。此外，本书也是学术界和工业界的药物化学工作者的一个有价值的参考资源。本书的主要宗旨是达成生物学的进展——功能水平的理性探讨，基于化学的进展（结构水平的理性探讨）（Samuel J. Danishevsky 教授 1998 年 7 月 8~10 日在法国南特药学院举办的第 34 届国际化学治疗学会议上所作报告“埃博霉素（epothilone）和软珊瑚醇（eleutherobin）的化学和生物学研究”中提出）。

近年来，基因组研究的成果使得大量新靶标被发现，包括至今未知的受体及已知受体的新亚型。组合化学的广泛使用，加上高通量筛选技术，为这些靶标确定了上千个活性化合物。目前研究者遇到的挑战是将这些活性化合物开发成有用的和便于使用的候选药物。因而，这本包括丰富的药物优化方面内容的书是特别适时的。

新版进行了更新、扩充和调整，以反映第一版发行 9 年以来药物化学的发展。该领域的专家提供了各自关于传统方法学、新发现和新技术发展的见解，使我们可深入地了解药物化学的不同方面，而这样的知识通常需要多年的实践经验才能获得。

与前一版一样，该版首先简要介绍了药物化学的定义与历史、生物活性和药物产生药效的三个重要阶段的测量。随后本书详细讨论了新先导化合物的发现，包括自动化的高通量筛选技术、组合化学和互联网技术的应用，这些技术是为降低临床前药物研发时间，因而也为降低药物成本服务。之后的几个章节讨论了先导化合物活性、选择性和安全性的优化；基因组学的贡献；分子生物学、X 射线结晶在药物发现和优化中的应用，包括拟肽药物设计；给药系统的发展，如器官靶向给药和药理上可接受盐的制备。最后的部分涉及药物研发和生产中的法律和经济方面，包括药物来源、药品生产质量管理规范（GMP）、药物命名、专利保护、社会经济意义和制药工业的前景。

衷心感谢本书所有合著者的通力配合，感谢他们花费精力撰写各自负责的章节和在校订过程中的耐心。同时，我也非常感谢 Didier Rognan、Paola Ciapetti、Bruno Giethlen、Annie Marcincal、Marie-Louise Jung、Jean-Marie Contreras 和 Patrick Bazzini 为本书提出了宝贵建议。

另外，我还要感谢伦敦 Academic Press 的编辑人员，尤其要感谢 Margaret Macdonald 和 Jacqueline Read。最后但同样重要的，我要对我的妻子 Renée 一直以来的支持和理解表示感谢。

Camille G. Wermuth

第三版序言

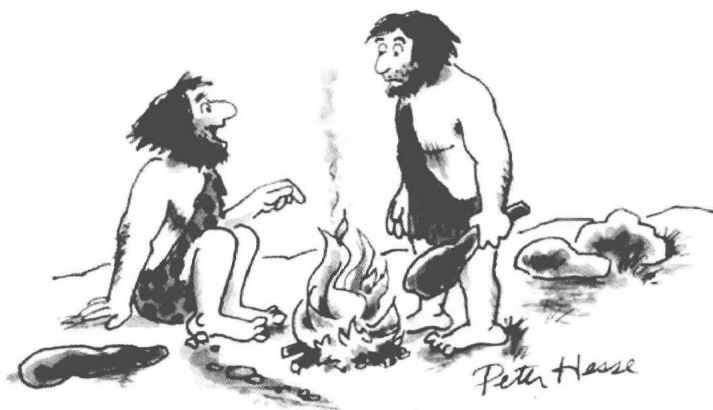
与本书前两版一样，第三版也是以单卷本的方式探讨了药物化学的基本内容。本书从实用角度概括了药物化学工作者在日常工作中遇到的各种问题，包括新分子的概念直到新药的生产和法律、经济学问题。新版在前两版的基础上进行了更新、扩充和调整，以反映过去 5 年的进展，新增了 11 章与活性化合物发现方法学和化学信息学等相关的论题。来自 8 个国家的 50 多位具有多年实践经验的专家提出了各自关于传统方法学、新发现和新技术发展的见解，使读者能深入地了解药物化学。

与前两版相比，该版最大的改变是有 7 名责任编辑来分担我的工作，每人负责本书八章内容的其中一章的编辑工作。我非常感谢他们积极而有效的合作，我要向他们：Michael Bowker、Hugo Kubinyi、John Proudfoot、Bryan Reuben、Richard Silverman、David Trigg 和 Han van de Waterbeemd（按字母顺序）表示最衷心的感谢。

该版另一个变化是 Elsevier/Academic Press 决定发行彩色版，使本书更加赏心悦目，同时方便阅读。借此机会，我要感谢 Keri Witman、Pat Gonzales、Kirsten Funk 和 Renske van Dijk 在本书编辑过程中所付出的长久努力。考虑到我们是和大约 50 个有着不同个性、不同独特方法和忙碌专业工作的专家们合作，因而该书的顺利发行并不是一项简单的工作。在此，我深深感谢我的助理 Odile Blin，感谢她以亲切、高效的工作方式完成了所有的秘书工作，尤其是与不同作者及 Elsevier 开发编辑的沟通工作。与前两版一样，我还要感谢我的妻子 Renée 和我的女儿 Delphine、Joëlle 和 Séverine，是她们的支持和牺牲大量家庭生活时间，使我有足够的时间来完成这本“药物化学工作者的圣经”新版的编辑工作。

最后，我想给此书未来的读者，尤其是有好奇心来读本序言的药物化学初学者提一些自己的看法。我情不自禁要给你们一些关于如何做好科学工作的建议。

首先，思维开阔并有独创性。如叔本华名言所说，创造性思维的任务“不是去看到别人没有看到的，而是去思考每个人都看到却从未思考过的”。下面 Peter Hesse 的漫画是一



“这叫做火……它回收利用木头。”

个绝妙的图解。

第二，要时刻牢记药物化学的目标是合成对患者有用的新药。像其他学科的科学一样，药物学家也航行在两个诱人的暗礁之间。一方面，他们要避免去作不适用的应用研究（non-applicable applied research, NAAR）；另一方面，他们可能被一些不重要的基础研究（non-fundamental basic research, NFBR）所诱惑。

第三，由于他们总是这山望着那山高，他们可能把最近竞争者发表的化合物当作活性化合物开始自己的研究。事实上，这些发表的化合物可能活性很弱。因此，开始一个新项目时务必谨慎小心，谨记对药物化学工作者来说，最糟糕的事情莫过于仿制一个非活性化合物！

Camille G. Wermuth

（郑明月 蒋华良 译）

目 录

第一版序言

第二版序言

第三版序言

第一部分 药物化学概要

第 1 章 药物发现史	3
1.1 引言	4
1.2 药物发现的 200 年历史	6
1.3 近代药物研发的新趋势	59
参考文献	67
第 2 章 药物化学的定义和目的、药物作用阶段及药物分类	84
2.1 定义和目的	84
2.2 药物作用阶段	88
2.3 药物的分类	90
参考文献	94
第 3 章 药效的测定和表示	97
3.1 引言	97
3.2 体外实验	99
3.3 离体实验	107
3.4 体内实验	109
参考文献	111
第 4 章 药物分子靶标	113
4.1 引言	114
4.2 药物靶标：酶	117
4.3 药物靶标：膜转运蛋白	118
4.4 药物靶标：电压门控离子通道	119
4.5 药物靶标：非选择性阳离子通道	123
4.6 配体直接门控离子通道（内源性离子受体通道）	123
4.7 内源性活性酶受体	126
4.8 偶联到各种胞浆蛋白的受体	128
4.9 G-蛋白偶联受体（GPCRs）	131

4.10 药物靶标：细胞核受体	137
参考文献	139
第5章 药物靶标，靶标识别、鉴定和筛选	144
5.1 引言	144
5.2 改进疾病病因的识别	145
5.3 生物药物治疗法	146
5.4 药物靶标识别	148
5.5 从活性化合物到先导化合物	153
5.6 临床生物标记物	159
5.7 小结	160
参考文献	160

第二部分 先导化合物的发现策略

第6章 先导化合物的发现策略及假设	167
6.1 简介	167
6.2 策略一：类似物设计	168
6.3 策略二：系统筛选	172
6.4 策略三：生物信息的开发利用	177
6.5 策略四：计划性研究及合理设计方法（应用实例）	183
6.6 总结	186
参考文献	187
第7章 高通量筛选和药物发现	191
7.1 简介	191
7.2 历史背景	192
7.3 从筛选到先导化合物	194
7.4 先导化合物来源于筛选的药物	196
7.5 近来的应用实例	202
7.6 结论	204
参考文献	205
第8章 作为药物及先导化合物结构的天然产物	213
8.1 绪论	213
8.2 天然产物在药物发现和开发中的重要性	214
8.3 基于天然产物的有效药物发现的方法设计	218
8.4 天然产物及其类似物作为药物的案例	226
8.5 未来天然产物作为药物和药物设计模板的研究方向	235
8.6 总结	239
参考文献	239

第 9 章 化合物库建设中的生物学导向及多样性导向合成	253
9.1 简介	253
9.2 多样性导向合成	254
9.3 生物学导向合成	260
9.4 结论与展望	274
参考文献	275
第 10 章 虚拟筛选: 使用数据库挖掘技术的候选化合物发现方法	282
10.1 引言	282
10.2 化学结构的表示方法	285
10.3 数据挖掘方法	291
10.4 数据库搜索	291
10.5 应用	293
10.6 结论及未来的研究方向	298
参考文献	298
第 11 章 基于碎片的药物设计	310
11.1 配体-蛋白质相互作用: 基本原理	310
11.2 制药企业在 20 世纪 90 年代后期的药物发现状况	313
11.3 什么是 FBDD	314
11.4 FBDD 化合物库的创建和分析	318
11.5 核磁共振	319
11.6 X 射线衍射晶体学	322
11.7 其他生物物理和生物化学筛选技术	323
11.8 活性碎片的后续发展方法	324
11.9 未来发展的趋势	326
参考文献	327
第 12 章 类先导性和类药性	332
12.1 引言	332
12.2 评价类药性	333
12.3 选择更好的先导化合物: 类先导性	340
12.4 结论	343
参考文献	343
第 13 章 网络直通车: 利用因特网作为药物化学的工具	347
13.1 简介	347
13.2 博客	348
13.3 维基	349
13.4 化合物信息	350
13.5 化合物的生物学性质	352
13.6 药物信息	354
13.7 物理化学信息	355

13.8	分子性质的预测和计算	356
13.9	化合物供应商	358
13.10	化合物合成	359
13.11	化学软件程序	360
13.12	分析	363
13.13	化学出版物	363
13.14	专利信息	366
13.15	毒理学	368
13.16	元站点和技术服务提供商数据库	370

第三部分 构效关系初探

第 14 章	同系物分子变换：插烯物和插苯物	375
14.1	同系物系列	375
14.2	插烯物和插苯物	386
	参考文献	392
第 15 章	基于电子等排原理的分子变换	397
15.1	引言	397
15.2	历史：电子等排概念的发展	399
15.3	电子等排和生物电子等排修饰	402
15.4	骨架迁越	439
15.5	对电子等排结构变换的分析	443
15.6	少数类金属物-毒性电子等排体	447
	参考文献	451
第 16 章	环系转换	471
16.1	引言	471
16.2	模拟性方法	472
16.3	剖裂方法	487
16.4	拼接方法	489
16.5	结语	491
	参考文献	492
第 17 章	药物化学中的构象限制和（或）立体障碍	498
17.1	引言	498
17.2	实例研究	505
17.3	总结与展望	516
	参考文献	516
第 18 章	同二聚体和异二聚体配体：牵药原理	520
18.1	引言	520

18.2	同二聚体和对称性配体	523
18.3	异二聚体和双重作用配体	532
18.4	同挛药和异挛药的结合模式分析	544
18.5	总结	552
	参考文献	553
第 19 章	初步构效关系研究的应用策略	564
19.1	引言	564
19.2	初步考察	564
19.3	苗头化合物的优化策略	567
19.4	应用规则	574
	参考文献	579

第四部分 取代基和官能团：构效关系的定性和定量问题

第 20 章	取代基	585
20.1	概述	585
20.2	甲基	586
20.3	不饱和基团效应	598
20.4	卤代基	606
20.5	羟基	613
20.6	硫醇和其他含硫基团	614
20.7	酸性基团	617
20.8	碱性基团	620
20.9	其他结合位点的结合	621
	参考文献	622
第 21 章	官能团在药物-受体相互作用中的功能	630
21.1	引言	630
21.2	总则	630
21.3	药物与受体间静电和立体匹配的重要性	631
21.4	官能团对药物-受体相互作用的贡献	641
21.5	协同结合	647
	参考文献	648
第 22 章	化合物性质和药物质量	652
22.1	引言	652
22.2	组合化学库	653
22.3	肠渗透性的化学控制	657
22.4	水溶性的化学控制	658
22.5	化合物的体外性能和化学控制	660

22.6	代谢稳定性	661
22.7	渗透性筛选中可接受的溶解性指导方针	664
	参考文献	664
第 23 章	定量结构-活性关系方法	666
23.1	QSAR 概述	666
23.2	发展回顾与展望	668
23.3	QSAR 方法学	669
23.4	实践应用	685
	参考文献	692

第五部分 空间组织、受体定位和分子模拟

第 24 章	概述：搜寻具有生物学效应的化学空间	701
24.1	引言	701
24.2	化学空间有多大	702
24.3	生物学空间极其微小	702
24.4	有限的生物学空间作为有效的生物学策略	704
	参考文献	704
第 25 章	药理学空间	706
25.1	什么是药理学空间	706
25.2	化学空间	707
25.3	靶标空间	710
25.4	结语	718
	参考文献	719
第 26 章	药物中的光学异构现象	722
26.1	引言	722
26.2	实验事实及其解释	723
26.3	光学异构及药效学方面	728
26.4	光学异构及药代动力学效应	730
26.5	现实考虑	733
	参考文献	738
第 27 章	多靶标药物：药物化学家的策略和挑战	744
27.1	引言	744
27.2	产生先导化合物的策略	747
27.3	DML 发现的重点领域（1990—2005 年）	749
27.4	活性谱和宽泛选择性的优化	761
27.5	物理化学性质挑战	763
27.6	小结	767