

GH 现代化学专著系列·典藏版 41

寻找新药中的 组合化学

刘刚 萧晓毅 等著



科学出版社

现代化学专著系列·典藏版 41

寻找新药中的组合化学

刘 刚 萧晓毅 等著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书介绍了组合化学在寻找及优化药物先导化合物中的最新应用进展。全书分为四篇,共计 17 章。第一篇:组合合成(第一章~第五章),主要介绍了小分子化合物合成中的一些关键内容的例子,包括固相合成、液相合成、树脂和功能连接桥以及以天然产物为骨架的组合合成;第二篇:高通量分析和纯化(第六章~第八章),重点介绍了化学库的高通量定性、定量分析以及纯化的方法、技术和仪器设备等;第三篇:组合合成与生物筛选的整合(第九章~第十四章)侧重于如何将合成与筛选有机地结合,以及一些代表性的方法;第四篇:筛选与生物靶点(第十五章~第十七章)给读者展示了现代筛选的生物学靶点、如何识别可靠的靶点、高通量筛选中的一些基本模型和技术,并以抗 HIV 筛选为代表重点介绍了一些筛选的结果。每一章的作者们都力图将最直接的实验方法和他们的直接实验结果介绍给读者,使得本书具有较强的可读性。

本书可供药物化学、有机化学、生物化学等领域的研究人员使用,也可供高等院校相关专业师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

现代化学专著系列:典藏版/江明,李静海,沈家骢,等编著. —北京:科学出版社, 2017.1

ISBN 978-7-03-051504-9

I. ①现… II. ①江… ②李… ③沈… III. ①化学 IV. ①O6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 013428 号

责任编辑:操时杰 黄海 / 责任校对:包志虹

责任印制:张 伟 / 封面设计:铭轩堂

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>

北京教图印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 1 月第 一 版 开本:720×1000 B5

2017 年 1 月第一次印刷 印张:30 1/4

字数:575 000

定价:7980.00 元(全 45 册)

(如有印装质量问题,我社负责调换)



主要著作者

Kit S. Lam	陈少清	丁 键
胡卓伟	李 佳	刘 刚
牛长群	孙曼霁	王炳和
吴泽民	萧晓毅	阎 兵
张兴权		杨 震

参与编著者

范业梅	方立玲	刘思明	吕渭川
幕少峰	潘建民	王利莎	王 卫
吴 畬	张所德	张兴梅	赵占工
郑爱莲			

目 录

绪论	1
----	---

第一篇 组合合成

第一章 组合高效有机合成法的发展及应用	9
1.1 简介	9
1.2 非编码的组合合成	10
1.2.1 微量分析	10
1.2.2 解析	11
1.3 编码组合合成	13
1.3.1 化学编码	14
1.3.2 非化学编码及直接的分类	18
1.4 非化学编码在组合合成中的应用	23
1.4.1 合成 taxoid, epothilone 和 muscone 化学库	23
1.4.2 tyrphostin 库的合成	28
1.4.3 条码微反应器:一个低聚核苷酸合成例子	31
1.5 总结	31
第二章 多样性导向的有机合成在组合化学中的应用	37
2.1 有生物活性天然产物的组合合成	37
2.2 组合化学库合成的基本策略	38
2.3 新型高效合成苯并咪喃、黄酮类化合物骨架的策略	40
2.3.1 一种新型高效合成 2,3-二取代苯并咪喃的策略及其在固相合成中的应用	40
2.3.2 一种新型高效合成黄酮骨架类化合物的策略	48
2.3.3 一种新型高效合成 benzo[b]furo[3,4-d]furan-1-ones 的策略	51
2.3.4 一种新型高效合成 2-取代-3-芳酰基苯并咪喃类化合物的策略	54
2.3.5 新型高效合成 4-取代香豆素类化合物的策略	58
2.4 总结	63
第三章 采用液相和均相方法设计、合成化学库	73
3.1 前言	73
3.2 基本液相组合化学	73

3.3 多组分反应	77
3.4 固相载体参与的液相合成:试剂树脂和清洁树脂	78
3.5 均相合成	82
3.6 结论	85
第四章 化学合成库中的固相载体和连接桥以及固载化试剂	88
4.1 固相载体	88
4.1.1 聚苯乙烯树脂	88
4.1.2 TentaGel(TG)树脂	89
4.1.3 其他固相载体	90
4.2 连接桥	90
4.2.1 对酸及亲电试剂敏感的连接桥	91
4.2.2 对碱和亲核试剂敏感的连接桥	101
4.2.3 对光敏感的连接桥	107
4.2.4 对氧化敏感的连接桥	108
4.2.5 对还原敏感的连接桥	109
4.2.6 过渡金属催化开裂的连接桥	111
4.2.7 对酶敏感的连接桥	112
4.3 用于液相合成的固载化试剂	113
4.3.1 净化剂	114
4.3.2 固定在高分子聚合物上的试剂	116
[附录]各种缩写符号	122
第五章 Mimotopes 的 SynPhase TM 固相合成技术及其在组合化学中的应用	133
5.1 简介	133
5.2 SynPhase 固相载体的性能与特点	134
5.3 SynPhase 固相载体在固相多肽合成中的应用	136
5.4 SynPhase 固相载体在有机小分子固相合成中的应用	141
5.5 连接桥分子在 SynPhase 固相载体上的应用	150
5.6 标签技术在 SynPhase 固相合成中的应用	154
5.7 其他	158
5.8 结束语	158

第二篇 高通量分析及纯化

第六章 组合化学合成中的分析方法	165
6.1 前言	165
6.2 可行性研究过程中的分析方法	165
6.2.1 固相载体上的分析方法	165
6.2.2 解离后分析	170
6.3 分析方法的可行性和预实验	171
6.3.1 结构确认	171
6.3.2 纯度测定	172
6.3.3 产率分析	173
6.4 结束语	174
第七章 质谱和液相色谱 质谱技术在组合化学中的应用	176
7.1 高通量的 LC/MS 方法和仪器	176
7.1.1 FIA-MS 与 LC/MS	176
7.1.2 高通量的 LC/MS 系统	178
7.1.3 “通用的”HPLC 方法	180
7.1.4 LC-TOF 和 MUX-LCT	184
7.2 化学合成条件探索阶段的开放式 LC/MS 系统	185
7.3 用于组合化学库质量控制的 LC/MS	188
7.4 LC/MS 系统在混合物解析中的应用	191
7.5 用于新药发现过程中的一些新的质谱技术	194
7.5.1 精确质谱的测量	194
7.5.2 利用 MS 对化合物的纯化	197
第八章 组合化学中的高通量分析与高通量纯化技术	202
8.1 高通量分析	203
8.1.1 快速梯度 HPLC 系统	203
8.1.2 新型快速分离色谱柱——硅胶棒色谱柱	205
8.1.3 多通道 LC-MS 系统	208
8.1.4 定量分析系统	210
8.1.5 高通量定性定量分析系统	214
8.2 高通量纯化	215
8.2.1 平行闪电式纯化系统	216
8.2.2 平行制备型 HPLC 系统	218

8.2.3 质谱导引自动纯化系统	219
------------------------	-----

第三篇 组合合成与生物筛选的整合

第九章 “一珠一化合物”组合化学法	225
9.1 前言	225
9.2 多肽化学库的合成	227
9.2.1 配制氨基酸溶液	227
9.2.2 线性多肽化学库的合成	228
9.2.3 合成二硫键环化化学库	230
9.2.4 合成 Lys 和 Glu 侧链环化肽化学库	231
9.3 化学库的筛选	233
9.3.1 受体连接到酶上的酶联显色筛选	234
9.3.2 用酶联第二抗体报告未标记的受体与树脂上化合物之间的相互作用	235
9.3.3 显色法和同位素标记法交叉筛选合成化学库	236
9.3.4 筛选蛋白质激酶底物	238
第十章 “一珠一化合物”组合化学方法筛选抗万古霉素耐药菌活性 化合物	241
10.1 实验部分	241
10.1.1 实验材料	241
10.1.2 固相合成 biotinylated-linker-L-Lys(Ac)-D-Ala-D-lactate(BKal)和 3-(4- hydroxyphenyl)propionic acid amide-Linker-L-Lys(Ac)-D-Ala-D-lactate (HKal)探针化合物	242
10.1.3 固相合成 biotinylated-linker-L-Lys(Ac)-D-Ala-D-Ala(BKaa)和 3-(4- hydroxyphenyl)propionic acid amide-linker-L-Lys(Ac)-D-Ala-D-Ala (HKaa)探针化合物	243
10.1.4 固相合成 diacetyl-L-Lys-D-Ala-D-lactate(DKal)	243
10.1.5 碘化 HKal 和 HKaa	243
10.1.6 以 BKal 和 ¹²⁵ I-HKal 作为探针正交筛选“一珠一化合物”化学库	244
10.1.7 利用 19 种天然 L-构型氨基酸(半胱氨酸除外)在 TentaGel 树脂上合成 “一珠一化合物”肽库	245
10.1.8 多肽化合物的合成及纯化	245
10.1.9 活性肽骨架的非肽衍生化	245
10.1.10 易感性抑菌实验	246
10.2 结果与讨论	247

10.3 结论	254
第十一章 液相法合成 1,5-二烷氨基-2,4-二硝基苯化学库及从该库中 筛选鉴定新的抑菌化合物	256
11.1 前言	256
11.2 实验结果	256
11.2.1 化学库的设计和合成	256
11.2.2 偶联反应的高效性	258
11.2.3 从化学库中筛选抑菌剂	261
11.3 讨论	264
11.4 实验部分	264
11.4.1 化学库的合成	264
11.4.2 液相合成单一化合物	265
11.4.3 固相合成活性化合物	265
11.4.4 抑菌实验	265
11.4.5 最小抑制浓度(MIC)和最小被抑制细菌的浓度(MBC)	266
第十二章 “集束网袋”组合合成法的发明以及胞壁酰二肽模板化合物 化学库的合成	267
12.1 固相合成胞壁酰二肽衍生物	267
12.2 “集束网袋”组合合成法以及胞壁酰二肽模板化合物化学库的 合成	270
12.2.1 制作“集束网袋”	270
12.2.2 MDP类似物与促吞噬肽衍生物的共轭物的合成	271
12.2.3 二肽 N 端及 C 端接枝各种羧酸的 MDP 类似物的合成	271
12.2.4 MDP 的环肽类似物的合成	272
12.2.5 结果与讨论	272
12.2.6 结论	279
12.3 以胞壁酰二肽为模板化合物化学库的构建及筛选	280
12.3.1 第一代以胞壁酰二肽为模板骨架的化学库设计及合成	280
12.3.2 第二代以胞壁酰二肽为模板化合物化学库的设计及合成	282
12.3.3 化学库的初步筛选结果——体外激活巨噬细胞及吞噬小鼠肿瘤细胞的能力	282
第十三章 系统研究水蛭素活性 C 端的构效关系	285
13.1 前言	285
13.2 实验	286
13.2.1 材料	286

13.2.2 多肽合成	286
13.2.3 纤维蛋白原凝固实验	287
13.2.4 酰胺水解实验	287
13.3 结果和讨论	288
13.3.1 多肽合成	288
13.3.2 活性多肽的筛选	289
13.3.3 化学库的合成	292
13.3.4 化学库的纤维蛋白原的裂解凝固实验	292
13.3.5 酰胺水解实验	295
13.4 结论	297
第十四章 人脑乙酰胆碱酯酶的抗原表位研究	300
14.1 前言	300
14.2 材料与amp;方法	300
14.2.1 材料和试剂	300
14.2.2 人脑 AChE 的分离纯化及鉴定	300
14.2.3 小鼠抗人脑 AChE 抗血清的制备和纯化	301
14.2.4 人脑 AChE 抗原肽库的构建	301
14.2.5 人脑 AChE 抗原表位的识别	301
14.2.6 人 AChE 抗原表位的计算机辅助预测	302
14.2.7 兔抗电鳗电器官 AChE 多克隆抗体的制备及纯化	302
14.2.8 电鳗电器官 AChE 多克隆抗体与人脑 AChE 的抗原合成十肽的免疫交叉反应性	302
14.3 结果	303
14.3.1 纯化的人脑 AChE 的鉴定	303
14.3.2 鼠抗人脑抗血清的纯化及鉴定	304
14.3.3 多肽合成	304
14.3.4 人脑 AChE 抗原表位的识别	305
14.3.5 人 AChE 抗原表位的预测	307
14.3.6 兔抗电鳗电器官 AChE 抗血清的纯化及鉴定	308
14.3.7 抗电鳗电器官 AChE 多克隆抗体与人脑 AChE 的抗原十肽的免疫反应性	309
14.4 讨论	312

第四篇 筛选与生物靶点

第十五章 抗艾滋病病毒化疗药物的体外筛选	319
15.1 前言	319
15.2 实验部分	326
15.2.1 材料	326
15.2.2 评价药物抗 HIV-1 活性的方法	327
15.2.3 评价两个药物抗 HIV-1 的协同活性的方法	330
15.2.4 淋巴细胞增生测定	333
第十六章 新药发现和筛选的药靶选择	336
16.1 新药发现和筛选的一般特点	336
16.1.1 现代制药工业的特点	336
16.1.2 新药的来源和研发过程	339
16.1.3 新技术和新方法可能改变新药的来源和研发方式	340
16.1.4 互补的方法是最“合理”的药物设计方法	341
16.2 后基因组时代新药研发的特征和对策	342
16.2.1 选择正确的药靶是新药研发过程中最关键的决定	342
16.2.2 药靶的分类和选择药靶的标准	345
16.2.3 药靶的检验和确认	347
16.3 细胞膜 G 蛋白偶合受体作为药靶	348
16.3.1 作为药靶的 G 蛋白偶合受体家族的结构特点	349
16.3.2 G 蛋白偶合受体信号传递通道和分子药靶	350
16.3.3 细胞跨膜 G 蛋白偶合受体亚型为药靶	353
16.3.4 以偶联化的 G 蛋白偶合受体或受体亚型为药靶	354
16.3.5 为孤立性 G 蛋白偶合受体寻找配基	355
16.4 细胞膜离子通道蛋白作为药靶	358
16.4.1 离子通道的一般结构和功能特点	359
16.4.2 离子通道基因突变引起离子通道病	360
16.4.3 细胞膜离子通道蛋白作为药靶	369
16.5 细胞膜生长因子受体和信号传递通道成分作为药靶	372
16.5.1 生长因子及其受体的结构特点	372
16.5.2 信号传导通道,信号功能和潜在药物作用部位	373
16.5.3 以生长因子受体及其信号传导通道成分为药靶——广谱或选择性药靶	375
16.5.4 生长因子受体信号传导通道作为药靶——链式考虑	376

16.5.5	重要的信号传导通道成分作为药靶	378
16.6	细胞核受体作为药靶	381
16.6.1	细胞核受体的一般结构特点	382
16.6.2	细胞核受体作为新药发现的药靶	384
16.6.3	为孤立性细胞核受体寻找配基	385
16.7	功能性蛋白质作为药靶	387
16.7.1	蛋白酶同工酶	388
16.7.2	治疗性单克隆抗体	388
16.7.3	以肿瘤抗原为药靶;抗肿瘤免疫疫苗	393
16.7.4	以功能性蛋白分子为药靶;核酸相似物和脱氧核糖核酸诱饵的治疗作用	397
16.8	核糖核酸(RNA)和脱氧核糖核酸(DNA)作为药靶	400
16.8.1	核糖核酸药靶	400
16.8.2	脱氧核糖核酸药靶	405
第十七章	高通量药物筛选	413
17.1	前言	413
17.2	高通量筛选的样品制备	415
17.3	高通量药物筛选模型的建立	416
17.3.1	体外生化检测	417
17.3.2	细胞水平的检测	445
17.4	自动化及相关数据处理系统	460
17.4.1	仪器自动化	460
17.4.2	数据处理及分析	464
17.5	展望	464

绪 论

在新药或新化学实体(new chemical entity, NCE, 是指具有医疗保健作用的化学物质, 包括药物、保健食品、诊断试剂和其他医用材料)的开发研究中, 寻找先导化合物(lead compound)是关键的第一步。先导化合物是一种具有特定分子骨架和活性基团或药效基团(pharmacophore)的特定生物活性的化合物, 是潜在的药物或候选药物。发现先导化合物的成功率取决于两个要素: 化合物的来源(数量和多样性)和生物筛选模型。随着信息技术和遗传工程技术发展而出现的后基因组和蛋白质组时代, 已经发现的许多新的药物筛选靶点、模型和筛选技术(如 biochip, microarray)正在朝向“超高通量筛选”的方向发展, 对多样性小分子化合物的需求越来越多, 化学工作已经成为新药研发的瓶颈, 小分子化合物化学库成为了国际风险投资的热点^[1]。

现代药物的研发分为四个阶段, 如图 0.1 所示。其中第一个阶段是先导化合物的发现和优化阶段, 也是目前最活跃、最能够体现一个国家基础研究水平的阶段。从图中可以看到, 组合化学在本阶段起到了关键性作用(包括多样性化合物化学库的合成和药物先导化合物的优化)。第一个完全采用组合化学技术发现和优化的鱈唑烷酮类新型抗生素 linezolid(Zyvox)已经在 2001 年 4 月获得美国 FDA 批准上市, 前后共花了约 9 年时间。与传统开发新药的平均时间(约 13~15 年)相比, 节约了 4~6 年的时间^[2]。

先导化合物发现的数目和速度无疑是新药研发的基石。发展新的高通量筛选方式、方法是解决这一问题的关键。自从 1984 年 Geysen 及其合作伙伴^[3]发展了设计用于进行同步多肽合成及生物研究的多针同步合成技术(multipin), 到 1988 年 Furka 等人的“混合-均分”(mix-split)技术的问世^[4]以及基于此合成方法的各种高通量筛选技术^[5,6]、生物合成及筛选技术^[7~9], 再到 1992 年 Bunin 和 Ellman 首次同步设计合成了苯并二氮杂䓬酮小分子非肽化合物化学库^[10]以来, 组合化学研究方式及其相关技术已经被制药研究工业广泛认识并采用, 为快速寻找及优化药物先导化合物发挥了关键性的作用。并且, 采用组合化学这种体现现代高通量研究形式的思维方式从没有停止过它的发展。最近提出的组合动物研究^[11]、蛋白质组学、基因组学、microarray^[12]、生物芯片、组合配基装配^[13]等无不体现了高通量的组合研究趋势。今天, 世界上几乎所有的制药公司都发展了独特的组合合成及筛选系统^[14~16], 而起关键作用的是在组合合成和高通量筛选之间建立起“桥梁”^[17]。

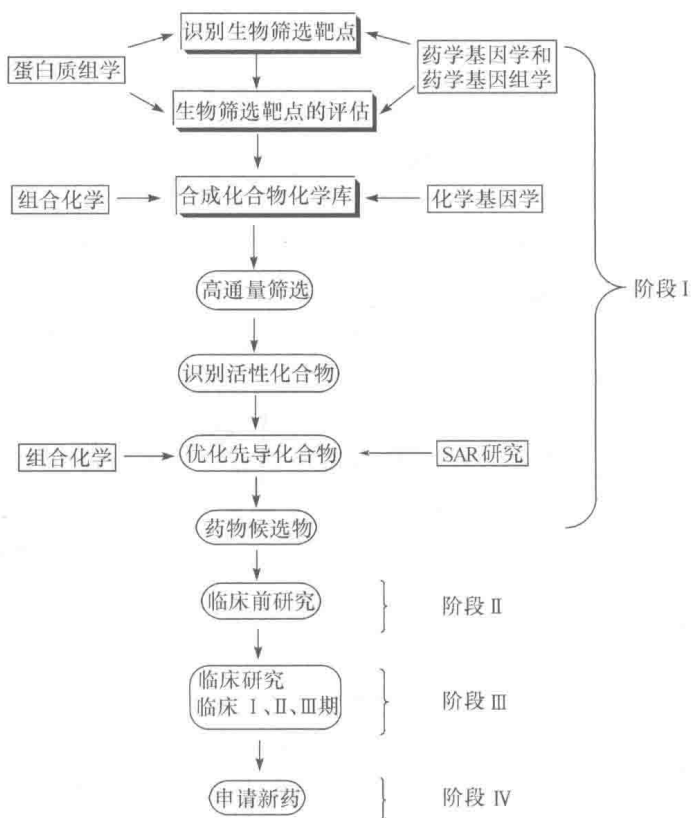


图 0.1 药物研发过程中的四个阶段

之所以称组合化学已经脱离了纯粹化学的概念,也不是单纯的一项技术,是因为它有机地整合了在药物先导化合物的发现和优化过程中各相关学科和技术(即组合化学组合合成、群集筛选和结构认证三部分)。药物先导化合物的寻找过程经历了天然产物来源、传统逐一合成逐一筛选(第一个阶段)、计算机辅助药物设计、高通量筛选(第二个阶段)、组合化学和以组合方式为主的现代超高通量筛选模式(第三个阶段),表明任何一个单一部门和研究小组几乎都不可能全部承担起一个新药开发的全过程。超高通量和多样性已经成为当代发现和优化药物先导化合物的基本特征。即如何在短时间内低成本、高效地寻找以及优化药物先导化合物是所有制药公司追求的目标,也是基础研究的重要内容。组合化学在发展了十余年后最大的贡献是提供了一套全新的研究思维模式,即组合模式。换句话说,如何从多样性的化学库中将最期望得到的分子(包括小分子和生物大分子)筛选出来是组合化学的根本。而“组合合成”则另被定义为:在化学库的合成过程中至少有一步的操作步骤少于反应管的个数^[18]。“组合化学”在生命科学领域内已经被称做“重新定义着科学方法”^[11]。近年来,该研究方式最令人兴奋的是在材料科学、新催化

剂的快速开发等领域得到成功的应用^[19]。

多样性化合物的组合合成及筛选的整合,即组合化学不仅给新药先导化合物的寻找和优化过程带来了新概念、新方式和新方法,同时也推动了相关技术的极大发展。尤其是小分子化合物化学库的引入更是将组合化学带入到了今天现实意义的范畴。药物先导化合物的组合寻找过程简单地包括:组合合成、高通量筛选策略及结构认证三大步骤。所有的步骤在现有的技术条件下都应当是最有效的有机整合,即指最快、最省和最具实际意义。到目前为止,其主要整合研究内容包括以下几个方面:(1) 高产率、高纯度的化学库的组合合成;(2) 新催化剂的研究(包括酶、无机、金属有机催化剂以及它们的固载化研究等);(3) 化学库质量分析及鉴定(定性和定量);(4) 化学库筛选方法的确立和使用,包括混合物化学库、单一化合物化学库筛选的研究策略及其实用性(可以是生物筛选、物理筛选以及正确选择筛选的报告系统等内容);(5) 组合化学中的数据收集、储存、分析、推断,以及化合物的构效关系研究;(6) 化学库解析策略和方法,包括编码、解码、筛选和合成方式等;(7) 计算机辅助的分子骨架的设计、虚拟筛选;(8) 化学库分子模板、骨架及构建单元的设计及合成;(9) 对由组合化学产生的大量体外活性分子的毒性、口服性、代谢稳定性、分布、排泄、吸收等的预测;(10) 组合动物研究,蛋白质组之间相互作用及调控的研究等;(11) 新型材料的研究及应用,包括载体(可溶性及不可溶性载体,如树脂、棉花、玻璃、合成多聚体、芯片以及传感器)、功能连接桥、化学稳定的功能化深孔反应板、清洁树脂等;(12) 自动化系统的研究以及应用,如有机适用的溶剂自动传递系统等;(13) 新的雏形技术理论的发展等。

从组合化学化学库的发展过程及趋势(图 0.2)看,化学库的种类已经由初期随机的生物聚合体巨大数目的化学库逐渐演变到了理性、定向以及优化的化学库(targeted library、focused library、drug-like library)、协同作用化学库(synergistic-therapy library)及多功能化学库(multifunctional library)和动态化学库(dynamic library)等,印证了组合化学是一个非常活跃的领域。1991~1997 年是组合化学发展的高峰期,每年有数百篇科研论文发表。而近一两年来,科研单位发表的研究论文逐渐占据主要位置。其专业杂志“组合化学杂志”(Journal of Combinatorial Chemistry, 1999 年创刊,由美国化学会出版)在出版仅两年后其影响因子便达到 5.23,在全世界 118 个有关化学杂志中排名第 9;35 个药物化学杂志中排名第 2;55 个应用化学杂志中排名第 1;美国化学会出版杂志中排名第 4(排在 Chemical Reviews, Accounts of Chemical Research 和 Journal of the American Chemical Society 之后)。

本书重点介绍组合化学在寻找及优化药物先导化合物中的最新应用进展,作者们力图将最直接的实验方法和他们的直接实验结果介绍给读者,使得本书具有较强的可读性。虽然限于时间、人力以及篇幅的原因,书中未能够将一些最新的内

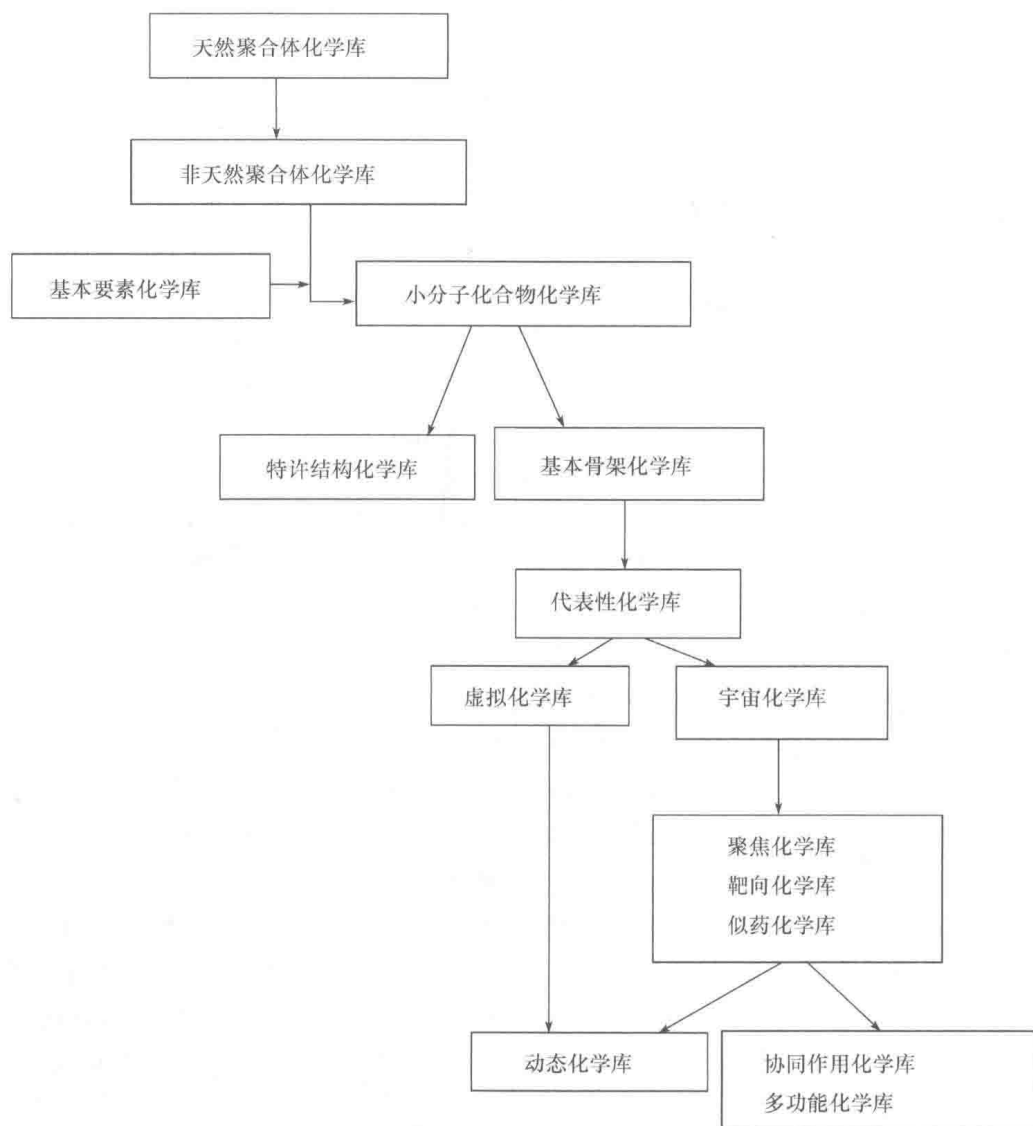


图 0.2 组合化学中化学库的衍变示意图

容包括进来,比如动态化学库(dynamic library)^[20,21]、微波催化化学库的合成(microwave assisted combinatorial synthesis)^[22]、氟标记策略的有机混合物合成及分离(fluorous-tagging strategy for the synthesis and separation of organic compound mixtures)^[23]、魔角核磁共振技术(magic angel spinning technology of NMR)^[24~27]等,但是本书已经将组合化学的主要研究思路、基本的实验方法和必需的仪器设备介绍给了读者,希望读者能够从中获得收益和灵感,并产生新的研究内容。

参 考 文 献

- [1] Shauna FJ, *BioCentury*, 2001, June 18
- [2] Katzman S, *Modern Drug Discovery*, 2001, August, p15
- [3] Geysen HM, Meloan RH, Barteling SJ, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81, 3998
- [4] Furka A, Sebestyen F, Asgedom M, Dibo G, *In Highlights of Modern Biochemistry, Proceeding of the 14th International Congress of Biochemistry*, VSP. Utrecht, The Netherlands 1988, Vol. 5, p47
- [5] Lam KS, Salmom SE, Hersh EM, Hruby VJ, Kazmierski WM, Knapp RJ, *Nature*, 1991, 354, 82
- [6] Houghten RA, Pinilla C, Blondelle SE, Appel JR, Dooley CT, Cuervo JH, *Nature*, 1991, 354, 84
- [7] Scott JK, Smith GP, *Science*, 1990, 249, 404
- [8] Cwirla S, Peters EA, Barrett RW, Dower WJ, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990, 87, 6378
- [9] Devlin JJ, Panganiban LC, Devlin PE, *Science*, 1990, 249, 404
- [10] Bunin BA and Ellman JA, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 11997
- [11] Borman S, *Chemical & Engineering News*, 2000, May pp53
- [12] MacBeath G, Koehler AN, and Schreiber SL, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 7967
- [13] Maly DJ, Choong IC, and Ellman JA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 97(6): 2419
- [14] Moos WH, *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery*, 1998, Edited by Eric M. Gordon and James F. Kerwin, Jr., Publisher: WILEY-LISS, p ix
- [15] Service RF, *Science*, 1997, 277: 474
- [16] GlaxoWellcome, *Nature*, 1996, 384. Supp, 1
- [17] Radioman J and Jung G, *Science*, 2000, 287: 1947
- [18] Lebl M, *J. Combi. Chem.* 1999, 1: 3
- [19] Jandeleit B, Schaefer DJ, Powers TS, Turner HW and Weinberg WH, *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38: 2494
- [20] Ramstrom O, Lehn JM, *Nature Reviews: Drug Discovery*, 2002, 1: 26
- [21] Borman S, *Chemical & Engineering News, Washington*, 2001, 79(35): 49
- [22] Lew A, Krutzik PO, Hart ME, Chamberlin AR, *J. Combi. Chem.* 2002, 4(2): 95
- [23] Luo Z, Zhang Q, Oderaotoshi Y, Curren P, *Science*, 2001, 291: 1766
- [24] Keifer PA, *Drugs of the Future*, 1998, 23(3): 301
- [25] Keifer PA, Smallcombe SH, Willams EH, Salomon KE, Mendez G, Belletire JL, Moore CD, *J. Combin. Chem.* 2000, 2: 151
- [26] Gotfredsen CH, Gretli M, Willert M, Meldal M, Duus Q, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2000, 1167
- [27] Dhalluin C, Boutillon C, Tartar A, Lippens G, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119: 10494

(刘 刚 萧晓毅等)