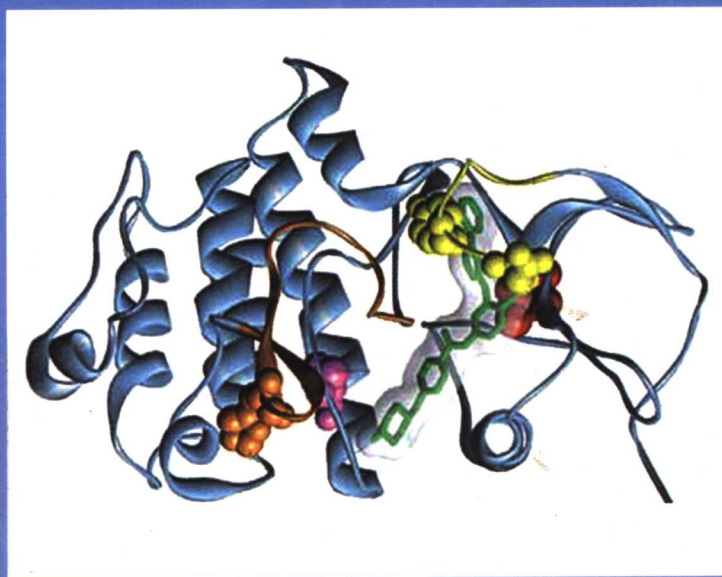


21世纪科学版化学专著系列

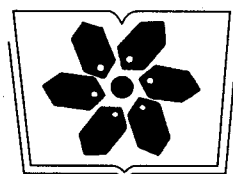
# 药物分子设计

郭宗儒 著

GH



科学出版社



中国科学院科学出版基金资助出版

21 世纪科学版化学专著系列

# 药物分子设计

郭宗儒 著

科学出版社

北京

## 内 容 简 介

药物从启动研究到批准上市的研发全过程,构成了新药研制的价值链的各个环节,体现和决定价值链各环节的主要因素是药物的化学结构。药物的安全性、有效性、稳定性和可控性寓于分子的结构之中。新药的创制始自构建化学结构,在先导物的发现,特别是优化的分子设计中,始终要兼顾药物的这些必需的属性。本书以分子的多样性、互补性、相似性为纲要,归属了现今应用的分子设计方法,从总体上把握各种方法的特征、应用范围和内在联系,以整合的理念将传统的设计方法与现今的新技术方法相结合,用大量的实例说明药物设计是在药学、药代、药效和安全性的多维空间中的分子操作。

本书可供从事药物研究和设计工作的科研人员、相关专业的教师 and 研究生参考阅读。

### 图书在版编目(CIP)数据

药物分子设计/郭宗儒 著. —北京:科学出版社,2005

(21世纪科学版化学专著系列)

ISBN 7-03-015072-4

I. 药… II. 郭… III. 药物-化学结构:分子结构-设计 IV. R962

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 014902 号

责任编辑:操时杰 黄 海 / 责任校对:张怡君

责任印制:钱玉芬 / 封面设计:陈 敬

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>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2005年4月第 一 版 开本:B5(720×1000)

2005年4月第一次印刷 印张:34 3/4

印数:1—2 500 字数:681 000

定价:78.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换<新欣>)

## 前 言

生命科学发展的历史和规律表明,多学科的优势集成促进了最基本的微观过程和最复杂的宏观过程的统一性认识,在方法学上形成了以还原论为主导思想的“分析法”同以整体论为主导思想的“综合法”的统一。药学学科的发展历程也同样反映了这一微观-宏观和分析-综合的辩证统一关系,创新药物研究所涉及的多学科和多技术的融合也证实了这一点,基础学科为药物研究注入了新的活力,构成了以知识为基础的价值链集成。

20世纪80年代以来,由基因组学带动发展的蛋白质组学和结构生物学,提供了新的药物靶标,计算机辅助分子设计、高通量筛选和生物物理方法的建立,开拓了新的药物研究领域和方法,将新药的创制提高到新的水平,为药学研究的发展创造了新的机遇。改革开放20多年来,我国的新药研究和医药产业有了很大的发展,医药产品基本上满足了人们的需求。然而,我国的药物研究仍以仿制为主,国人创制的新药不足总数的3%。在加入WTO之后,迫切需要有我国自主知识产权的新化学实体。然而新药的创制是一项难度高、投资大、研制周期长、社会要求高的风险事业,发达国家从启动研究到上市一个新药通常历时10~12年,耗费8~9亿美元,我国研制新药的能力和水平与发达国家有很大的差距,亟需找到新的途径以改变这种状态。

当今新药的研制,是以基于知识的价值链集成技术为重要特征的。药物价值链集成,是指药物从启动研究到开发上市的整个创制过程犹如完整的链条,这个链条贯穿并体现了各个学科的成果价值,整合了多种领域的技术。基因组计划的实施和以功能基因以及蛋白质组学为特征的后基因组时代的到来,不断地发现和确证与疾病相关的基因及其表达产物,为新药的研究提供日益增多的药物靶标。蛋白质化学和结构生物学深化了对药物靶标的结构与功能的认识,并根据蛋白质的三维结构设计新型药物,从原子和基团水平研究药物-受体相互作用。高通量X射线晶体衍射技术、二维核磁共振技术、各种质谱分析技术等的发展,得以解析靶标蛋白与药物相互作用的模式和结合本质。用超级计算机进行分子模拟并实现可视化,得以模拟蛋白-蛋白或蛋白-小分子相互作用的动态过程,解析药物作用的结构基础,并设计新的分子。计算机虚拟筛选,缩短了发现苗头化合物和先导化合物的时间。化学生物学和化学信息学,开辟了发现先导化合物和(或)发现新的药物靶标的新路径。组合化学和高通量筛选等新的技术,渗透到先导化合物的发现与优化过程。从初始研究评价药效学活性的同时,就注重药物的物理化学性质,注意

调整药代动力学(ADME)和避免毒性(T)的产生,深刻地改变着创制新药的研发模式和进程。如果说20世纪60年代以前,新药的创制只是药物化学家和药理学家任务,药物化学和药理学担当了药物研究的主要任务,那么当前的发展已经延伸到化学、生物学、计算机科学和信息学等相关学科,多学科的交叉和融合是当今新药创制的显著特征。

靶标的发现和确证、活性评价模型的建立、先导化合物的发现、先导化合物的优化构成了创制新药的四大支柱,这四方面的衔接和配合是新药创制的主要环节,贯穿于研制的全过程。诚然,选定靶标和建立模型是新药创制的前提,药理学和生物学主导和驱动药物研究;先导化合物的发现与优化属于药物化学的范畴,构成了药物研究的物质基础。四个方面之间的协调,方法和技术的有机配合与实时反馈,是提高效率与成功的关键。

先导物的发现与优化是创制新药的物质基础,构建化合物的化学结构是该过程的起步点。药品的安全、有效、稳定和可控性,是药物的基本属性,从根本上讲,这些性质是由分子的化学结构决定的,寓于药物的化学结构之中。分子的晶态、结构、构型和构象决定其物理和化学性质,并且影响药效、药代、毒性等生物学性质。所以,为了降低新药创制的风险性和盲目性,提高成功的概率,在很大程度上取决于构建药物分子结构的质量,即药物分子设计的水平。所谓药物分子设计就是用理性的策略和科学的规划构建具有预期药理活性的新化学实体。

纵观先导化合物的发现和优化,方法虽然很多,途径也各异,但笔者认为,分子的多样性、互补性和相似性构成了药物分子设计的策略基础。分子的多样性是创新药物的依据和基础,天然存在的和合成的化合物有多种多样结构骨架,有可能提供全新结构的苗头化合物和先导化合物,先导化合物的结构修饰与优化,也以分子的多样性为前提。

药物与受体的分子识别和相互作用,是引发药理活性的原动力。分子识别是由于药物与受体之间存在的互补性所引起的,该互补性包括形状的适配、电性的互补和力场的契合等。互补性也是基于受体三维结构设计新型药物的理论基础,酶与底物或抑制剂、受体与配体的相互作用,以及蛋白-蛋白相互作用,都是由双方形状、电性和化学基团的互补性所驱使。

相似性原理则是根据相似的化学结构,具有相似、相近或相关的生物活性,因而相似性是基于配体结构的分子设计和先导物各种优化方法的依据。

基于知识的全价值链集成的药物分子设计包括了应用分子多样性、互补性和相似性原理,在对先导物发现和优化乃至确定候选药物的全过程链中,在多层面上利用已有的数据、信息、知识、规则和原理,并升华为操作模式和运筹策略。根据这些认识,本书以分子的多样性、互补性和相似性及其相互交集作为经纬,阐述新药设计的原则和技巧,既包括了先导化合物的发现与优化,也体现了完善药效学、药

代动力学、药学性质的多维考虑,力图反映出多学科互相渗透的发展趋势。

为了帮助理解各种设计方法的原理,本书的第1章简要地叙述了药物在体内的过程,将药物与机体的宏观相互作用归结到药效学与药代动力学的关系上,药物的理化性质、药物的吸收、分布、代谢、排泄等药代动力学行为以及药效学的强度和选择性,构成了药物作用的整体画面,使读者在设计药物分子时注意权衡这三方面的关系。此外,还用一定的篇幅回顾药物发展的历史,以实例叙述各个发展阶段特征,以期温故知新,深化对现实药物状况的理解,预期未来发展的动向,充分认识各种方法的相互关系与补充的重要意义。

第2章讨论药物作用的原理和相关知识,是为后面叙述的设计方法提供背景材料与知识。首先考察药物与受体分子相互作用的微观过程,包括能量变化的表现形式和特征,讨论支配分子构象变化和诱导契合以及相互作用的分子力学行为,为优化构象和研究分子对接奠定理论基础。此外,还叙述了酶、受体、离子通道和核酸等药物靶标与药物作用的方式、机理、量变规律以及与药效的关系,在后续的四章中许多实例与这些内容相呼应。

第3章讨论基于多样性的药物分子设计。天然活性产物的多样性是创制新型药物的重要来源,自然界生物的多样性决定了天然产物的多样性。天然活性产物多为次级代谢产物,其结构的独特性和新颖性往往决定了生物活性的特异性,因而是发现先导物的重要途径。事实上,不少“重磅炸弹式”的药物源自于生物的次级代谢产物。

源于固相合成的组合化学,为发现和优化先导物提供了新的方法,这种合成策略和高通量筛选技术相结合,突破了传统的化合物逐一合成和逐一评价的研究模式,快速产生具有分子多样性的化合物库。诚然,20余年来的实践表明,追求大容量的随机库并非明智之举,但构建目标库或定向库,以及用平行合成的方法进行先导化合物的优化,仍是当前组合化学的活跃领域。

将组合的理念用于生物合成,出现了组合生物合成技术。分子生物学和基因克隆技术的发展,得以揭示生物体内产生次级代谢产物的基因,通过对基因的不同组合,如混合、匹配、交换或突变,实现基因重组,然后将产生次级代谢产物的酶系编码的基因克隆到微生物细胞中,通过组合生物合成使微生物产生一系列本不存在的新物质,即非天然天然物质,因而扩大了次级代谢产物的类型和数量。

组合生物催化是另一种组合化学的策略,利用天然催化剂的多样性(酶,重组酶,细胞等),在温和的条件下,混合的酶系分步催化化合物发生普通有机合成难以发生的反应,生成多样性的衍生物库。

将传统组合化学的策略与分子识别相结合,形成自适性和进化性化学系统,利用一系列结构单元经动态可逆的平衡反应,自组装成结构多样的化合物库,并实时、动态地进行生物活性评价。在这个过程中,受体蛋白将与之匹配的成分浓集和

放大了,这是最近发展起的动态组合化学方法。

化学信息学和虚拟筛选,是计算机辅助发现先导物的有用方法,在第3章中也进行了简要的介绍。在数据库筛选时,预测化合物的药代动力学行为、代谢的模式、毒理学性质、物理化学性质以及与受体的结合作用等。这样在早期阶段搜寻的化合物,不仅预示了药效,而且力求在药代、毒理和药学性质等方面更臻于完善。

为了叙述分子互补性策略在分子设计的应用,在第4章中讨论了分子识别原理。药物与受体的相互识别和结合,是呈现药效的驱动力,两者能够相互结合是结构之间的互补性所致。基于受体结构的分子设计,例如根据酶或受体蛋白的三维结构经数据库搜寻或用全新设计的方法以发现或优化先导物,在药物设计中占有非常重要的位置。

以 Watson-Crick 碱基配对为基础的反义寡核苷酸,其治疗作用是能够与同义链 RNA 发生氢键的互补性结合,反义寡核苷酸是从基因水平上“治本”的药物。

以蛋白-蛋白相互作用为本质的抗原-抗体的互补性结合,是抗体药物分子设计的根据。由单克隆抗体的抗原决定簇,简化成寡肽,研究并揭示蛋白-蛋白或蛋白-多肽相互作用的热点(hot spots),最终设计生成有机小分子,是基于抗体药物分子设计的发展趋势。

利用机体的酶系统设计前药和软药,是基于酶与前药结构互补性的分子设计。生物大分子的不对称性,使得对映体在识别、摄取、转运和结合方面表现出高度的立体选择性,手性药物的特异性作用在一定程度上反映了对映体与转运蛋白和受体的互补性差异。

药物分子设计中广泛应用相似性策略,是由于利用相似性原理既可发现先导物,也能作先导物的优化,这反映在传统药物化学的许多原理大都以相似性原理为依据,大多数合成药物是经过相似性操作而研制成功上市的。在第5章中讨论的许多内容,如基于药效团的数据库搜寻和分子设计、基于配体的分子设计、生物电子等排、肽模拟物、酶自杀性底物、过渡态类似物、快速追踪(fast-follower)药物、基于片断的药物设计、优势结构等都是在不同侧面上运用或反映相似性原理的。

第6章讨论定量构效关系(QSAR),在受体结构已知特别是未知的情况下,用生物活性与化学结构之间存在定量相关关系的方法设计新药已被普遍采用。就操作理念而言,定量构效关系整合了相似性与互补性的策略,即从一系列具有相似结构、构象或药效团的化合物出发,通过分子模拟和统计学分析,归纳出与这些化合物互补的受体的拓扑形状和与药物结合的可能模式,并以此为模板,按照相似性原理,设计新的化合物。

分子多样性、互补性、相似性之间的交叉与融合,并不仅仅体现在定量构效关系的方法。其实,基于受体结构的分子设计和虚拟筛选,是分子的多样性与互补性的结合,基于药效团的数据库筛选,是相似性与多样性的交汇,基于受体结构的组

合库的设计,是分子的互补性、多样性与相似性三者的有机结合。第7章对药物分子设计的整合性作了简单的总结。

总之,分子的多样性是产生先导物的基础,反映了结构的不相似性;互补性是双方在形状、电性、基团配置的相反相成,可认为是反相似性;相似性已广泛地用于先导物的发现与优化,三者相互区别、制约和协同,构成了药物分子设计的总脉络。

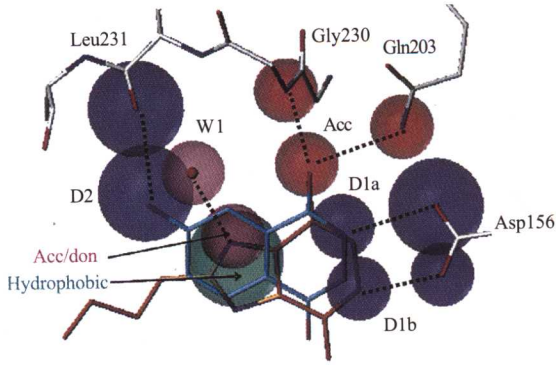
编写本书,希望对从事药物分子设计 and 新药研究的科技人员、教师、研究生、本科生等从不同的视角把握药物分子设计的策略原则和方法,在理解药物化学融合其他学科,建立创制新药的技术体系或协作界面时,能有所启示和借鉴。然而,现今药物分子设计的方法千变万化,涉及的领域和技术如此之广泛,以致作者在材料的搜集与组织上难免失之偏颇,挂一漏万,在编写中对内容的理解和安排上深感才识之不足,因而书中的不妥与疏漏之处是难以避免的,在此,诚望读者批评指正。

郭宗儒

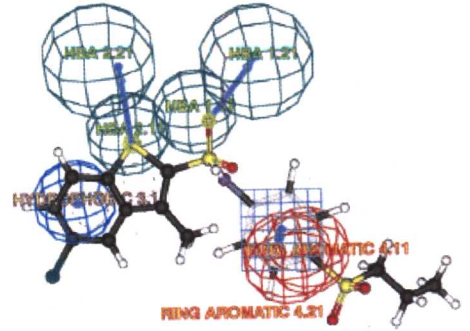
中国医学科学院药物研究所

2004年12月6日

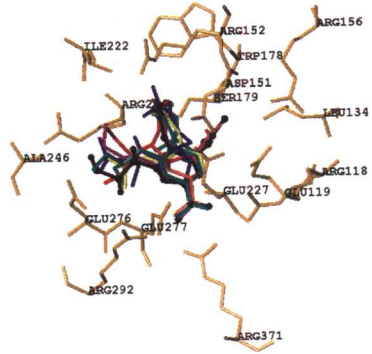
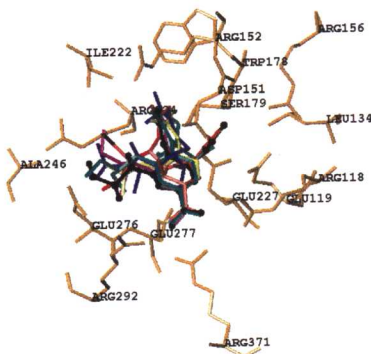




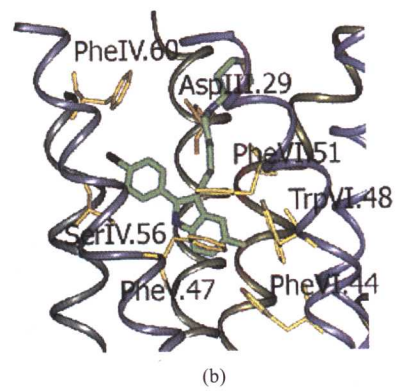
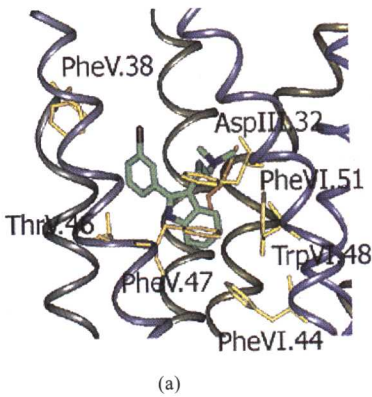
彩图 1 (说明见正文第 382 页图 5-44)



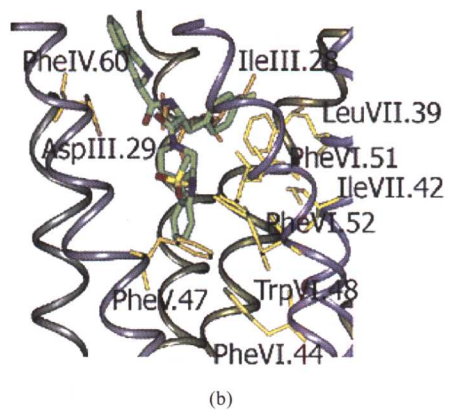
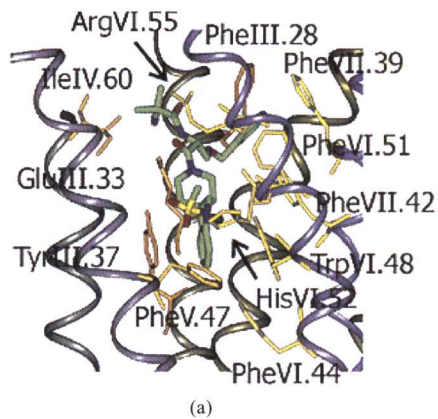
彩图 2 (说明见正文第 382 页图 5-45)



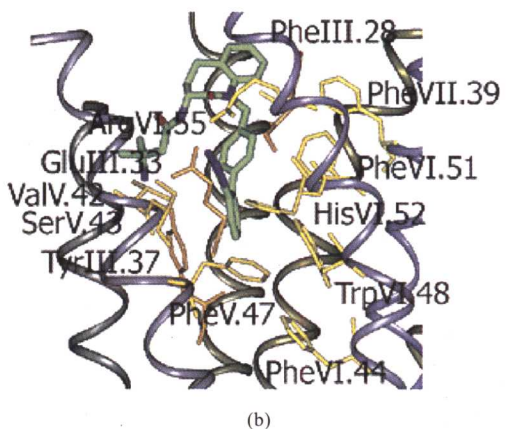
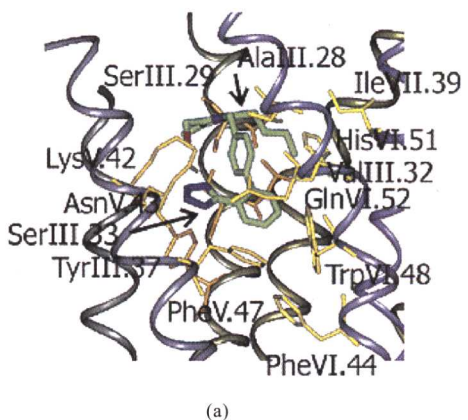
彩图 3 (说明见正文第 384 页图 5-48)



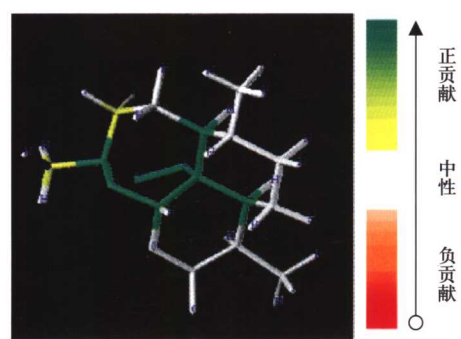
彩图 4 (说明见正文第 387 页图 5-49)



彩图 5 (说明见正文第 388 页图 5-50)



彩图 6 (说明见正文第 389 页图 5-51)



彩图 7 (说明见正文第 505 页图 6-26)

# 目 录

## 前言

<b>第 1 章 绪论</b> .....	(1)
1.1 药物的基本属性 .....	(1)
1.2 药物与机体的相互作用 .....	(3)
1.2.1 药剂相 .....	(4)
1.2.2 药代动力相 .....	(4)
1.2.3 药效相 .....	(5)
1.3 新药的研究与开发 .....	(5)
1.3.1 新药的研究阶段 .....	(5)
1.3.2 新药的开发阶段 .....	(9)
1.4 药物发展简史.....	(10)
1.4.1 以天然产物为主的发现时期 .....	(10)
1.4.2 以合成药物为主的发展时期 .....	(11)
1.4.3 药物分子设计时期 .....	(13)
1.4.4 后基因组时代的药物分子设计 .....	(16)
1.5 结语.....	(18)
参考文献 .....	(19)
<b>第 2 章 药物作用的基本原理和相关知识</b> .....	(20)
2.1 药物-受体的相互作用 .....	(20)
2.1.1 影响焓变的相互作用 .....	(21)
2.1.2 影响熵变的药物-受体相互作用 .....	(23)
2.1.3 药物-受体结合的热力学 .....	(25)
2.2 分子力学.....	(25)
2.2.1 力学效应.....	(26)
2.2.2 化学效应.....	(28)
2.2.3 原子类型.....	(29)
2.3 分子动力学.....	(29)
2.4 酶抑制剂.....	(31)
2.4.1 酶反应的特点 .....	(31)
2.4.2 药物抑制的靶酶 .....	(32)

2.4.3 酶抑制剂的作用环节 .....	(36)
2.4.4 酶抑制剂分类 .....	(38)
2.5 作用于受体的药物 .....	(43)
2.5.1 受体的结构与分类 .....	(43)
2.5.2 作用于受体靶标的药物——受体调节剂 .....	(46)
2.5.3 配体-受体相互作用的动力学分析 .....	(48)
2.5.4 受体结合实验 .....	(49)
2.5.5 药物-受体的相互作用 .....	(50)
2.6 作用于离子通道的药物 .....	(51)
2.6.1 离子通道的基本特征 .....	(51)
2.6.2 离子通道调节剂 .....	(52)
2.7 核酸 .....	(52)
2.7.1 核酸的基本结构 .....	(52)
2.7.2 作用于核酸的药物 .....	(53)
参考文献 .....	(53)
<b>第3章 分子的多样性——先导物的发现与优化 .....</b>	<b>(55)</b>
3.1 分子的多样性 .....	(55)
3.1.1 分子多样性的表示方法 .....	(55)
3.1.2 药物分子的结构多样性的生物学基础 .....	(57)
3.2 天然生物活性物质——次级代谢产物 .....	(59)
3.2.1 天然产物的防御和繁衍机制 .....	(59)
3.2.2 次级代谢产物及其结构修饰 .....	(61)
3.3 组合化学 .....	(73)
3.3.1 组合化学的一般概念 .....	(73)
3.3.2 组合化学原理 .....	(74)
3.3.3 组合合成方法 .....	(75)
3.3.4 以天然产物为模板合成化合物库 .....	(80)
3.4 组合生物合成 .....	(85)
3.4.1 原理 .....	(85)
3.4.2 聚酮 .....	(86)
3.4.3 肽类 .....	(88)
3.4.4 其他 .....	(90)
3.5 组合生物催化 .....	(91)
3.5.1 原理 .....	(91)
3.5.2 天然产物库 .....	(91)

3.5.3 生物催化用于组合化学 .....	(95)
3.6 虚拟筛选 .....	(97)
3.6.1 基于受体结构设计组合库 .....	(97)
3.6.2 组合库的设计 .....	(99)
3.6.3 定向库 .....	(101)
3.6.4 基于知识的化合物库 .....	(101)
3.7 动态组合化学 .....	(106)
3.7.1 一般原理 .....	(106)
3.7.2 动态库的构建 .....	(107)
3.7.3 举例 .....	(108)
3.8 多组分反应 .....	(112)
3.8.1 原理 .....	(112)
3.8.2 多组分反应的特点和在合成上的优势 .....	(113)
3.8.3 重要的多组分反应 .....	(115)
3.8.4 多组分反应在新药研究中的应用 .....	(117)
3.8.5 发现新的多组分反应的策略 .....	(118)
参考文献 .....	(121)
<b>第4章 分子的互补性——先导物的发现与优化</b> .....	<b>(128)</b>
4.1 分子识别与相互作用 .....	(128)
4.1.1 静电作用能 .....	(129)
4.1.2 立体作用 .....	(131)
4.1.3 疏水作用 .....	(132)
4.1.4 蛋白质-配体相互作用中的溶剂作用 .....	(133)
4.2 药物-受体相互作用的基团贡献 .....	(134)
4.2.1 基团贡献的加和性 .....	(134)
4.2.2 平均结合能 .....	(135)
4.3 药物-受体相互作用及其原理 .....	(135)
4.3.1 锁-钥学说 .....	(135)
4.3.2 诱导契合学说 .....	(136)
4.3.3 受体构象群的稳定化——受体-选择模型 .....	(136)
4.4 基于受体结构的分子设计 .....	(140)
4.4.1 基本概念 .....	(140)
4.4.2 基于数据库搜寻的分子设计 .....	(147)
4.4.3 全新药物分子设计 .....	(160)
4.4.4 基于受体结构的组合化学库的设计 .....	(178)

4.5 基于代谢产物的药物分子设计 .....	(180)
4.5.1 引言 .....	(180)
4.5.2 细胞色素 P450 .....	(182)
4.5.3 化学结构与氧化代谢的关系 .....	(183)
4.5.4 基于代谢活化的分子设计 .....	(184)
4.5.5 前药 .....	(186)
4.5.6 利用载体分子内反应的前药 .....	(193)
4.5.7 利用酶反应或特异性结合作用设计前药 .....	(197)
4.5.8 逆代谢药物设计——软药 .....	(199)
4.6 抗体药物 .....	(209)
4.6.1 结构互补性——抗体-抗原的相互作用 .....	(209)
4.6.2 单克隆抗体药物 .....	(213)
4.6.3 用作药物转释载体的单克隆抗体 .....	(216)
4.6.4 基于单克隆抗体结构的分子设计 .....	(219)
4.6.5 抗体导向酶催化前药疗法 .....	(222)
4.7 高分子药物和高分子前药 .....	(229)
4.7.1 引言 .....	(229)
4.7.2 聚乙二醇化 .....	(229)
4.7.3 HPMA 共聚物作骨架 .....	(233)
4.7.4 可生物降解的聚天然氨基酸 .....	(235)
4.7.5 部位特异性高分子药物 .....	(235)
4.8 基于片断的先导化合物的发现 .....	(236)
4.8.1 基本原理 .....	(236)
4.8.2 基于片断发现先导物的方法 .....	(237)
4.9 手性药物 .....	(246)
4.9.1 一般概念 .....	(247)
4.9.2 手性药物的药代动力学 .....	(251)
4.9.3 手性药物的药效学 .....	(258)
参考文献 .....	(261)
<b>第5章 分子的相似性——先导物的发现与优化</b> .....	<b>(276)</b>
5.1 分子的相似性 .....	(276)
5.1.1 分子相似性的定义和内容 .....	(276)
5.1.2 药物分子设计中的相似性原理和方法 .....	(277)
5.2 同系物、不饱和性、合环和开环 .....	(279)
5.2.1 同系物 .....	(279)

5.2.2 不饱和键 .....	(284)
5.2.3 合环与开环 .....	(287)
5.3 生物电子等排 .....	(292)
5.3.1 电子等排的一般概念 .....	(292)
5.3.2 一价基团的电子等排体 .....	(293)
5.3.3 二价基团的电子等排体 .....	(303)
5.3.4 三价原子或基团的电子等排体 .....	(305)
5.3.5 四取代原子的电子等排体 .....	(307)
5.3.6 环与非环的电子等排体 .....	(308)
5.3.7 Topliss 决策法 .....	(311)
5.4 过渡态类似物 .....	(315)
5.4.1 原理 .....	(315)
5.4.2 举例 .....	(315)
5.5 酶自杀性底物 .....	(325)
5.5.1 氨基烯酸和加巴苦林 .....	(325)
5.5.2 依氟鸟氨酸 .....	(326)
5.5.3 克拉维酸和舒巴克坦 .....	(328)
5.5.4 司来吉兰 .....	(329)
5.5.5 非那雄胺 .....	(330)
5.5.6 谷胱甘肽 S-转移酶抑制剂 .....	(331)
5.6 肽模拟物 .....	(332)
5.6.1 肽类化合物的结构特征 .....	(332)
5.6.2 肽模拟物 .....	(336)
5.6.3 构象限制 .....	(337)
5.6.4 非肽结构的肽模拟物 .....	(364)
5.7 药效团 .....	(372)
5.7.1 一般概念 .....	(372)
5.7.2 药效团的表达方法 .....	(373)
5.7.3 基于受体结合特征确定药效团——神经氨酸酶抑制剂 .....	(383)
5.8 优势结构 .....	(384)
5.8.1 基本概念 .....	(384)
5.8.2 优势结构的特征 .....	(385)
5.8.3 内源性物质的优势结构 .....	(390)
5.9 基于配体分子的药物设计 .....	(405)
5.9.1 组胺 H <sub>2</sub> 受体拮抗剂 .....	(405)

5.9.2	5-羟色胺受体调节剂	(406)
5.9.3	Ⅱb/Ⅲa糖蛋白受体拮抗剂	(407)
5.9.4	白三烯受体拮抗剂	(409)
5.9.5	P物质拮抗剂	(410)
5.9.6	维甲类化合物	(411)
5.9.7	甲氨蝶呤	(413)
5.10	牵药	(414)
5.10.1	同牵药物	(414)
5.10.2	异牵药物	(415)
	参考文献	(417)
<b>第6章</b>	<b>分子的相似性和互补性交汇——定量构效关系</b>	<b>(436)</b>
6.1	二维定量构效关系	(437)
6.1.1	二维定量构效关系的基本原理	(438)
6.1.2	生物活性表示法	(438)
6.2	二维定量构效关系模型——Hansch-藤田超热力学分析	(439)
6.2.1	线性自由能相关参数	(440)
6.2.2	首批化合物的合成和Hansch-藤田分析的要点	(458)
6.2.3	Hansch-藤田分析用于药物分子设计的实例	(460)
6.2.4	比较定量构效关系	(468)
6.3	Free-Wilson模型	(470)
6.3.1	经典的Free-Wilson模型	(470)
6.3.2	Fujita-Ban改良模型	(475)
6.3.3	Free-Wilson模型与Hansch-藤田方法的异同	(477)
6.4	分子连接性方法	(477)
6.4.1	原子的支化值——点价	(478)
6.4.2	分子连接性指数的计算	(480)
6.4.3	分子连接性指数的物理化学意义	(483)
6.4.4	分子连接性在QSAR分析中的应用	(438)
6.4.5	分子连接性指数与Hansch-藤田分析的关系	(484)
6.5	三维定量构效关系	(484)
6.5.1	三维定量构效关系的一般特征	(485)
6.5.2	三维定量构效关系分析法	(491)
6.5.3	举例	(498)
6.6	全息定量构效关系	(504)
6.6.1	分子全息的生成	(504)



---

6.6.2 HQSAR 模型表示法 .....	(505)
6.6.3 举例 .....	(505)
参考文献 .....	(506)
<b>第 7 章 药物分子设计的整合性</b> .....	<b>(510)</b>
7.1 新药创制的价值链 .....	(510)
7.2 结构优化 .....	(511)
7.3 分子设计策略的整合性 .....	(511)
7.3.1 药学性质的优化 .....	(512)
7.3.2 药代动力学性质的优化 .....	(513)
7.3.3 药效学性质的优化 .....	(514)
7.3.4 安全性评价 .....	(515)
7.3.5 虚拟筛选 .....	(515)
7.4 分子设计方法的整合性 .....	(516)
参考文献 .....	(517)
<b>附录 药物化学名词</b> .....	<b>(519)</b>
<b>索引</b> .....	<b>(526)</b>
<b>后记</b> .....	<b>(539)</b>