



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

5

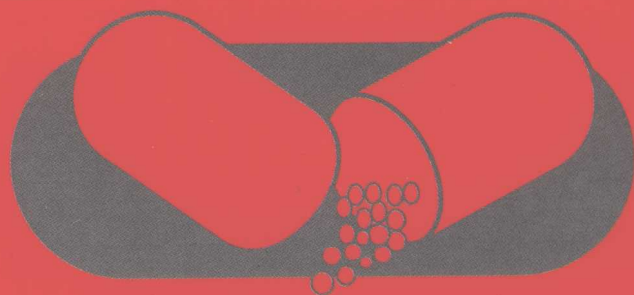
Strategy and Drug Research

新药研究与策略(下)

Editors-in-Chief: John B Taylor and David J Trigg

Editor: Walter H Moos

导读主编: 张礼和 导读专家: 王莉莉



原版引进



科学出版社

www.sciencepress.com

Comprehensive Medicinal Chemistry II

药物化学百科

John B Taylor and David J Triggle

Strategy and Drug Research

新药研究与策略(下)

Walter H Moos

导读主编:张礼和

导读专家:王莉莉

科学出版社

北京

图字:01-2007-4405 号

This is an annotated version of

Comprehensive Medicinal Chemistry II

John B Taylor and David J Trigg

Copyright © 2006 Elsevier Inc.

ISBN 13: 978-0-08-044513-7

ISBN 10: 0-08-044513-6

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

新药研究与策略 = Strategy and Drug Research. 下: 英文/(美) 穆斯(Moos, W. H.) 主编. —北京: 科学出版社, 2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020354-0

I. 新… II. 穆… III. 新药-研究-英文 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148171 号

责任编辑: 邹凯 霍志国/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>

北京佳信达艺术印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 10 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2007 年 10 月第一次印刷 印张: 28 3/4 插页: 4

印数: 1—1 500 字数: 688 000

定价: 99.00 元

如有印装质量问题, 我社负责调换

《药物化学百科》导读版编委会

主编

张礼和 院士(北京大学药学院)

编委

- 第一册 药物化学的全球展望(上)
徐 萍 教授(北京大学药学院)
- 第二册 药物化学的全球展望(下)
雷小平 教授(北京大学药学院)
- 第三册 新药研究与策略(上)
恽榴红 研究员(军事医学科学院毒物药物研究所)
- 第四册 新药研究与策略(中)
杨日芳 副研究员(军事医学科学院毒物药物研究所)
- 第五册 新药研究与策略(下)
王莉莉 研究员(军事医学科学院毒物药物研究所)
- 第六册 药物发现技术(上)
刘 刚 研究员(中国医学科学院药物研究所)
- 第七册 药物发现技术(下)
刘 刚 研究员(中国医学科学院药物研究所)
- 第八册 计算机辅助药物设计(上)
蒋华良 研究员(中国科学院上海药物研究所)
- 第九册 计算机辅助药物设计(下)
蒋华良 研究员(中国科学院上海药物研究所)
- 第十册 药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的研究方法(上)
王广基 教授(中国药科大学)
- 第十一册 药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的研究方法(下)
王广基 教授(中国药科大学)
- 第十二册 药物治疗领域 I: 中枢神经系统和疼痛
闻 韧 教授(复旦大学药学院)
- 第十三册 药物治疗领域 II: 代谢综合征、泌尿生殖系统、胃肠道和心血管系统
闻 韧 教授(复旦大学药学院)
- 第十四册 药物治疗领域 III: 癌症与感染性疾病
陆 阳 教授(上海交通大学药学院)
- 第十五册 药物治疗领域 IV: 感染性疾病、炎症与免疫性疾病、皮肤病
周虎臣 教授(上海交通大学药学院)
- 第十六册 新药研发案例
程卯生 教授(沈阳药科大学)

导 读

近年来,随着计算机技术、现代合成技术、生物技术的应用以及药物化学与结构生物学、分子生物学、遗传学、计算机和信息科学等学科的交叉渗透与发展,基于靶标发现和发展创新药物已成为现代新药研制的主流和新经典模式。

靶标是产生创新药物的源头,是合理的药物设计的依据。在充分确定靶标的生物学特征的基础上,通过靶标结构模拟设计化合物,靶向性更强;在此基础上结合高通量、高内涵筛选等技术使先导化合物发现时间显著缩短,新药研制速度明显加快。由此,出现了Gleevec(STI-571)、Heceptin 为代表的一批新型作用机制的抗肿瘤药物。这也是近年来国际制药业最令人振奋的事件。

所谓药物靶标是指可以被治疗药物调节的大分子,有 4 种主要类型,即蛋白质、多糖、脂质和核酸。据介绍,现有治疗药物的靶标不超过 500 个。因此,有效的靶标成为创性新药物研究的重要瓶颈。寻找和发现新靶标是当代新药和基础研究的热点。20 世纪 90 年代,人类和其它生物基因组测序计划及后续的功能基因组等组学计划的实施,为靶标发现与新药开发研究提供了前所未有的机遇,国际上开始利用生物信息学的方法和功能基因组学技术,从庞大的基因组数据中发现药物靶标,据估计,从可作为药物靶标的角度推测人类基因组中的药物作用的靶标有 3000 个,结合疾病相关的基因,估计可用的药物靶标数量仍有约 1500 个。然而,几年来的研究工作证明,这种靶标发现和确证的模式是极为艰难的。目前,大部分制药公司放弃了用基因组技术发现和确证靶标的工作。如何充分利用“组学”的研究成果,综合运用化学基因组学、基因操作、RNA 沉默技术和生物信息学、系统生物学、疾病病因学和药理学等方法发现和确证新药物靶标仍然是世界范围面临的重要挑战。

要发现新药、延续产品发展线,靶标策略是制药公司和生物技术公司药物研发策略的核心内容。最近的十年,国际领先制药公司和生物技术公司在如何开展药物发现研究的靶标选择上有两种主要方式,一是集中在某个特定疾病或治疗领域(如炎症或心血管疾病)的多样性靶标研究;二是集中研究某个特定类型的靶标(如激酶或蛋白酶)。二者各有优势和不足,前者能够深入了解某种疾病生物学过程,粗略了解很多不同类型药物靶标。后者为一些生物技术公司广泛采用,集中力量进行新发现的蛋白靶标的研究,包括阐明靶标的相关的信号途径、与疾病的关系等。这种方式往往对特定靶标的了解较为深刻,而对几个不同的治疗领域的了解就较为粗略。无论是哪种方式,制药公司必须把握选择创新药物靶标和继承药物靶标之间平衡。在此基础上通过选择不同药物化学合成及生物筛选策略,快速推进创新药物的研究,创造重大的价值。

近年来,在国家科技计划的支持下,我国建立了与国际研究规范接轨的基于靶标结构创新药物研究模式,发现了一批结构新颖的候选药物,建立了较为完善的技术体系。令人遗憾的是,这种先进的创新药物研究模式仅限于少数的研究机构采用,而我国创新药物在靶标选择策略和药物靶标的研究与开发方面尚处于起步阶段,拥有的自主知识产权的药

物靶标极其缺乏。这从根本上制约了我国自主创新药物开发。

本册是《药物化学百科 II》的新增内容。由国际上最大的非盈利性研究机构斯坦福国际研究所生物科学部门副总裁 Walter H Moos 博士主编,书中 9 章内容分别由国际知名机构新药研发领域的 18 位资深科学家撰写。该书以几类重要靶标为背景,系统介绍了靶标策略和药物研究。

本册共分为 9 章。根据内容可以分为两个部分。

第一部分 选择单一靶标与选择治疗领域的策略比较(第 19 章):介绍了现代制药业中生物技术的驱动性作用以及新药研发中主要的靶标选择的策略;明确了新药研究中靶标相关的几个概念,包括靶标、分子靶标、治疗靶标、可用作药物的靶标、药物靶标;客观评述了“基因组学泡沫”对药物靶标发现的影响;同时在可实践的水平介绍了基于不同的靶标选择策略建立研发公司的类型及新靶标中的知识产权的情况。

第二部分 8 类最重要的药物靶标的背景与药物研究(第 20~27 章),从通用命名法、分子生物学分类、蛋白质结构、生理学功能、信号途径、原型药物药理学(Prototypical Pharmacology)、原型药物治疗学(Prototypical Therapeutics)、与疾病的遗传相关性和今后研究方向等方面依次介绍了 8 类药物靶标及其药物。

第 20 章 G-蛋白偶联受体 首先介绍了 G-蛋白偶联受体和疾病治疗的关系(包括已有的治疗药物),之后依次介绍了 G-蛋白偶联受体的结构、家族分类、介导的 G-蛋白激活作用机制、信号途径、8 种不同的激活模式以及功能分析中 G-蛋白偶联受体配基筛选和新 G-蛋白偶联受体的靶标确证方法。

第 21~22 章 电压门控和配体门控的离子通道 分别从通用命名法、分子生物学特征、蛋白质结构、生理功能、调节作用、原型药物药理学、原型药物治疗学、以及基因突变与遗传疾病的关系方面介绍了电压门控的 3 种离子通道(钠通道、钙通道和钾通道)和 5 个家族、9 种配体门控的离子通道相关信息。

第 23 章 磷酸二酯酶 介绍了磷酸二酯酶的通用命名法、分子生物学分类,11 种不同亚型的生理功能、第二信使、抑制剂原型药物药理学、原型药物治疗学以及基因突变与遗传疾病的关系。

第 24 章 信号转导途径中的蛋白激酶和蛋白磷酸酶 首先从分子、细胞和结构生物学的水平介绍了蛋白质的磷酸化作用,并分别介绍受体和非受体介导的酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶以及蛋白磷酸酶、蛋白磷酸酶作用域包含的细胞蛋白等治疗靶标和相关的药物发现。

第 25 章 核激素受体 介绍了核受体通用分类和命名、蛋白质结构、共同调节因子与核受体依赖的转译控制,并分别介绍了 2 大类 12 种核受体的生理功能以及相应配基的药理学、核受体配基的临床应用、核受体相关的遗传性疾病以及今后的研究的方向。

第 26 章 核酸(脱氧核糖核酸和核糖核酸) 介绍了脱氧核糖核酸、核糖体和信使核糖体核酸的结构与命名法、生理学功能、原型药物的药理学与治疗学。探讨了核糖体转换、信号识别颗粒和转运 mRNA 以及微小 RNA 作为药物靶标的新研究方向。

第 27 章 氧化还原酶 以线粒体为核心介绍了生物学功能、重要功能蛋白、基因组学、相关疾病以及线粒体衰竭和自由基产生的关系,并从线粒体渗透型转位、电子传递链成分、线粒体膜电压、自由基产生位点等介绍了线粒体保护药物的作用靶标以及作为抗病

毒药物靶标的新药研究进展。

本书的主要特色表现在以下几个方面：

1. 总结了制药企业最新的靶标策略及相应的新药发展策略,具有可实践性。
2. 以国际统一的药物靶标大分子分类为主线,辅以分子生物学、生物化学、分子药理学、药理学以及药物遗传学的研究进展,介绍了当今研究最多的 8 类药物靶标的背景知识及相关药物研究,各学科知识交叉融合自然、系统性强,易于学习。
3. 内容精炼。以表格形成总结大量信息;叙述简洁,引用了本领域的经典与最新的文献,便于参考与查阅。

以往药物化学教科书和药物化学进展类专著中关于靶标内容的介绍十分有限,而药理学杂志上发表的药物靶标的各种类型综述更侧重于生物学特性、药理学特性的研究进展,对相关药物研究涉及较浅。靶标的相关内容编入《药物化学百科 II》并独立成册,体现了新药研究多学科交叉性的特点,以及生物技术在当今药物研究中的重要性。提示药物化学科学家应该摒弃传统的轻视分子生物学和药理学信息的观念。学习和了解靶标相关的生物学背景知识,将有助于药物研究工作中更好地分析各种层次的试验现象、指导理论性工作。

本书信息全面,论述简洁,图、表、文并茂,具有较高的学术和实用价值,广泛适用于制药与生物技术企业及新药研发企业、机构的从业人员以及相关领域中的研究人员,特别是药物化学学生与工作者。同时也可作为分子药理学、药理学专业学生的参考书。

王莉莉

军事医学科学院毒物药物研究所

引 言

《药物化学百科》第1版出版于1990年,旨在对当时快速发展的药物化学学科从其起源有机化学开始,进行多方面综合性和富于理解性的概述。在过去的20年中,这个领域已经成长为不仅包含了所有复杂合成和有机化学技术进展,也包含了众多生物科学主要进展的综合性学科。人类基因组图谱已经为药物化学家提供了大量新的生物靶点,有望用于更合理的药物设计(计算机辅助药物设计,CADD)。另外,用于结构—性质关系研究(吸收/分布/代谢/排泄/毒性,ADMET)的尖端计算技术的发展,使人们能够更好地了解研究中的潜在新药的体内过程,及其开发为更优新药的命运如何。

第1版发行16年后,现在出版第2版,我们对此书抱有极高期望。希望它为所有相关领域的科学家和研究管理者提供综合理解性论述,这些论述覆盖了当今药物化学——在21世纪发生了转变的科学——的各个方面。第2版作为完整的参考资源,以8卷集出版,从作用机制基础出发,通过理解通用原理和列举综合治疗应用实例,全面阐述了现代药物发现理论。本书各卷主编在其各自研究领域里都作出了引领科学的贡献,都是国际公认具有崇高威望的世界级科学家。如果没有这个权威性的分卷主编队伍,《药物化学百科II》就不可能达到如今如此广泛的覆盖面。这是他们无比珍贵的集体智慧的结晶。

第1卷(Peter D Kennewell 主编)概述了在发达国家和发展中国家影响现代药物研发的普遍社会经济和政治因素。第2卷(Walter H Moos 主编)对现代药物研发的战略和组织形式作出说明。第3卷(Hugo Kubinyi 主编)对支撑着药物发现和开发的大量现代技术进行评论。第4卷(Jonathan S Mason 主编)重点阐述了计算机辅助药物设计(CADD)的发展历史、现状和未来潜力。第5卷(Bernard Testa 和 Han van de Waterbeemd 主编)综述了药物的体内过程(ADMET),包括计算机技术在这方面的最新应用进展。第6卷(Michael Williams 主编)和第7卷(Jacob J Plattner 和 Manoj C Desai 主编)强调的是药物化学家和药理学家在整合全部已有的科学信息来设计和合成有希望的新药中所承担的关键职责。第8卷(John B Taylor 和 David J Triggle 主编)选择一些杰出科学家对他们在此领域毕生经验的个人体会,和一些代表性的药物发现及开发的成功史例,描绘出现代药物化学变革的历史。

我们深信在未来十年这部巨著将成为所有药物化学工作者专门的最权威参考资源,并将通过其电子版的系统升级来保持其价值。我们希望书中提供的素材能够体现安托尼·德·圣埃克苏佩里(Antoine de Saint-Exupery, 1900—1944)的名言,使后代药物化学家们去发现未来。

“展望未来不如去创造未来。”

基塔戴尔(1948)

John B Taylor 和 David J Triggle

前言

本卷针对药物化学家关心的问题,从战略角度讨论制药(和生物技术)研究和开发,用多种互补性视角阐明如何思考该领域许许多多重要而有趣的问题。本卷是《药物化学百科》系列新增的一部分,在第1版没有独立成卷。本卷将吸引在生物技术和制药领域众多从业人员,无论是技术专家还是管理人士。就战略预测技术而言,本卷专题讨论的内容,在全书其他分卷也可能出现,特别是第1卷(总论)和第8卷(实例分析);关于更多的科学观点细节,可能出现在第3卷(技术)、第4卷(计算机辅助药物设计)、第5卷(药动学和相关技术)、第6卷(治疗领域)以及第8卷(实例分析)。本卷将对上述领域提供一个共同背景,一种进入其他章节的台阶,指引读者阅读相关文献,查找经典论文、综述、原始文献、最新报刊、网络引文、典型事例、珍闻轶事、奇术怪招、简短而代表性的研究范例。

什么是药物研究战略?战略即为达到特定目标而设计的行动计划,用最小的队伍和最简单的手段到达终点。药物研究的最终目标是将一种候选药逐步向前推进,通过R&D后期各阶段,直至上市。即使新药上市,病人使用后获得成功治疗,研究也不能停止;还要收集安全性资料,研究新适应症,研究改变剂型和药物制剂,改进疾病新的治疗方法等。这个过程似乎总在循环往复,永无休止。在常人看来,这个过程虽然是高技术、大规模、成本昂贵,但常见的是试验和差错。当然,正如您将看到的,实际过程要复杂和丰富得多。

战略问题对制药和生物技术企业特别重要。这是因为开发一种新药需要10年甚至20年,花费10亿美元以上,不得不给予更多注意。在学术界与工业界的交叉领域、强与弱、老与新、战略与战术交织混杂之处,市场力量如何运作?对以上问题,本书都将涉及。对领导和管理的科学基础,项目管理中从研究到开发的转换,哪些依托单位内部完成和哪些依靠外部资源进行,哪些知识产权在本单位创造,哪些由许可证交易获得,都从实用角度一一讨论决策。挑战与机会、管理科学家、领导、企业家与雇员,以及促进创新,都全方位给予思考。本书对比了制药企业和生物技术公司怎样审查、如何及为何采用新技术新方法,怎样对待肽类或肽模拟物,生物电子等排体或手性药物,或者下一种令人倾倒的先进技术。最后还讨论了公司对治疗领域药物靶标如何选择决策(包括相关背景信息),以及讨论比较了多元模式和聚焦模式。

对于全人类和生命中每一阶段,健康都是最重要的。有机会工作在制药业和生物技术R&D舞台,应当深感荣幸和愉快。如果本卷尽了绵薄之力,有助于指导当今技术发展,以便救治更多生命,提高生活质量,就达到了我们的目的。谨作序于斯,希望您阅读愉快。

瓦尔特·莫斯

(恽榴红 译)

Disclaimers

Both the Publisher and the Editors wish to make it clear that the views and opinions expressed in this book are strictly those of the Authors. To the extent permissible under applicable laws, neither the Publisher nor the Editors assume any responsibility for any loss or injury and/or damage to persons or property as a result of any actual or alleged libellous statements, infringement of intellectual property or privacy rights, whether resulting from negligence or otherwise.

Knowledge and best practice in this field are constantly changing. As new research and experience broaden our knowledge, changes in practice, treatment and drug therapy may become necessary or appropriate. Readers are advised to check the most current information provided (i) on procedures featured or (ii) by the manufacturer of each product to be administered, to verify the recommended dose or formula, the method and duration of administration, and contraindications. It is the responsibility of the practitioner, relying on their own experience and knowledge of the patient, to make diagnoses, to determine dosages and the best treatment for each individual patient, and to take all appropriate safety precautions. To the fullest extent of the law, neither the Publisher, nor Editors, nor Authors assume any liability for any injury and/or damage to persons or property arising out or related to any use of the material contained in this book.

Contents of all Volumes

Volume 1 Global Perspective

Historical Perspective and Outlook

- 1.01 Reflections of a Medicinal Chemist: Formative Years through Thirty-Seven Years Service in the Pharmaceutical Industry
- 1.02 Drug Discovery: Historical Perspective, Current Status, and Outlook
- 1.03 Major Drug Introductions

The Impact of New Genomic Technologies

- 1.04 Epigenetics
- 1.05 Personalized Medicine
- 1.06 Gene Therapy

Sources of New Drugs

- 1.07 Overview of Sources of New Drugs
- 1.08 Natural Product Sources of Drugs: Plants, Microbes, Marine Organisms, and Animals
- 1.09 Traditional Medicines
- 1.10 Biological Macromolecules
- 1.11 Nutraceuticals

Animal Experimentation

- 1.12 Alternatives to Animal Testing

The Role of Industry

- 1.13 The Role of Small- or Medium-Sized Enterprises in Drug Discovery
- 1.14 The Role of the Pharmaceutical Industry
- 1.15 The Role of the Venture Capitalist
- 1.16 Industry–Academic Relationships

Drug Discovery: Revolution, Decline?

- 1.17 Is the Biotechnology Revolution a Myth?
- 1.18 The Apparent Declining Efficiency of Drug Discovery

Healthcare in the Social Context

- 1.19 How Much is Enough or Too Little: Assessing Healthcare Demand in Developed Countries
- 1.20 Health Demands in Developing Countries
- 1.21 Orphan Drugs and Generics

Ethical Issues

- 1.22 Bioethical Issues in Medicinal Chemistry and Drug Treatment
- 1.23 Ethical Issues and Challenges Facing the Pharmaceutical Industry

Funding and Regulation of Research

- 1.24 The Role of Government in Health Research
- 1.25 Postmarketing Surveillance

Intellectual Property

1.26 Intellectual Property Rights and Patents

Subject Index

Volume 2 Strategy and Drug Research**Introduction**

2.01 The Intersection of Strategy and Drug Research

2.02 An Academic Perspective

2.03 An Industry Perspective

Organizational Aspects and Strategies for Drug Discovery and Development

2.04 Project Management

2.05 The Role of the Chemical Development, Quality, and Regulatory Affairs Teams in Turning a Potent Agent into a Registered Product

2.06 Drug Development

2.07 In-House or Out-Source

2.08 Pharma versus Biotech: Contracts, Collaborations, and Licensing

2.09 Managing Scientists, Leadership Strategies in Science

2.10 Innovation (Fighting against the Current)

2.11 Enabling Technologies in Drug Discovery: The Technical and Cultural Integration of the New with the Old

2.12 How and Why to Apply the Latest Technology

2.13 How and When to Apply Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity

2.14 Peptide and Protein Drugs: Issues and Solutions

2.15 Peptidomimetic and Nonpeptide Drug Discovery: Receptor, Protease, and Signal Transduction Therapeutic Targets

2.16 Bioisosterism

2.17 Chiral Drug Discovery and Development – From Concept Stage to Market Launch

2.18 Promiscuous Ligands

Targets

2.19 Diversity versus Focus in Choosing Targets and Therapeutic Areas

2.20 G Protein-Coupled Receptors

2.21 Ion Channels – Voltage Gated

2.22 Ion Channels – Ligand Gated

2.23 Phosphodiesterases

2.24 Protein Kinases and Protein Phosphatases in Signal Transduction Pathways

2.25 Nuclear Hormone Receptors

2.26 Nucleic Acids (Deoxyribonucleic Acid and Ribonucleic Acid)

2.27 Redox Enzymes

List of Abbreviations

List of Symbols

Subject Index

Volume 3 Drug Discovery Technologies**Target Search**

3.01 Genomics

3.02 Proteomics

3.03 Pharmacogenomics

3.04 Biomarkers

3.05 Microarrays

3.06 Recombinant Deoxyribonucleic Acid and Protein Expression

3.07 Chemical Biology

Target Validation

- 3.08 Genetically Engineered Animals
- 3.09 Small Interfering Ribonucleic Acids
- 3.10 Signaling Chains
- 3.11 Orthogonal Ligand–Receptor Pairs

Informatics and Databases

- 3.12 Chemoinformatics
- 3.13 Chemical Information Systems and Databases
- 3.14 Bioactivity Databases
- 3.15 Bioinformatics
- 3.16 Gene and Protein Sequence Databases
- 3.17 The Research Collaboratory for Structural Bioinformatics Protein Data Bank
- 3.18 The Cambridge Crystallographic Database

Structural Biology

- 3.19 Protein Production for Three-Dimensional Structural Analysis
- 3.20 Protein Crystallization
- 3.21 Protein Crystallography
- 3.22 Bio-Nuclear Magnetic Resonance
- 3.23 Protein Three-Dimensional Structure Validation
- 3.24 Problems of Protein Three-Dimensional Structures
- 3.25 Structural Genomics

Screening

- 3.26 Compound Storage and Management
- 3.27 Optical Assays in Drug Discovery
- 3.28 Fluorescence Screening Assays
- 3.29 Cell-Based Screening Assays
- 3.30 Small Animal Test Systems for Screening
- 3.31 Imaging
- 3.32 High-Throughput and High-Content Screening

Chemical Technologies

- 3.33 Combinatorial Chemistry
- 3.34 Solution Phase Parallel Chemistry
- 3.35 Polymer-Supported Reagents and Scavengers in Synthesis
- 3.36 Microwave-Assisted Chemistry
- 3.37 High-Throughput Purification

Lead Search and Optimization

- 3.38 Protein Crystallography in Drug Discovery
- 3.39 Nuclear Magnetic Resonance in Drug Discovery
- 3.40 Chemogenomics
- 3.41 Fragment-Based Approaches
- 3.42 Dynamic Ligand Assembly

Subject Index

Volume 4 Computer-Assisted Drug Design**Introduction to Computer-Assisted Drug Design**

- 4.01 Introduction to the Volume and Overview of Computer-Assisted Drug Design in the Drug Discovery Process
- 4.02 Introduction to Computer-Assisted Drug Design – Overview and Perspective for the Future
- 4.03 Quantitative Structure–Activity Relationship – A Historical Perspective and the Future
- 4.04 Structure-Based Drug Design – A Historical Perspective and the Future

Core Concepts and Methods – Ligand-Based

- 4.05 Ligand-Based Approaches: Core Molecular Modeling
- 4.06 Pharmacophore Modeling: 1 – Methods
- 4.07 Predictive Quantitative Structure–Activity Relationship Modeling
- 4.08 Compound Selection Using Measures of Similarity and Dissimilarity

Core Concepts and Methods – Target Structure-Based

- 4.09 Structural, Energetic, and Dynamic Aspects of Ligand–Receptor Interactions
- 4.10 Comparative Modeling of Drug Target Proteins
- 4.11 Characterization of Protein-Binding Sites and Ligands Using Molecular Interaction Fields
- 4.12 Docking and Scoring
- 4.13 De Novo Design

Core Methods and Applications – Ligand and Structure-Based

- 4.14 Library Design: Ligand and Structure-Based Principles for Parallel and Combinatorial Libraries
- 4.15 Library Design: Reactant and Product-Based Approaches
- 4.16 Quantum Mechanical Calculations in Medicinal Chemistry: Relevant Method or a Quantum Leap Too Far?

Applications to Drug Discovery – Lead Discovery

- 4.17 Chemogenomics in Drug Discovery – The Druggable Genome and Target Class Properties
- 4.18 Lead Discovery and the Concepts of Complexity and Lead-Likeness in the Evolution of Drug Candidates
- 4.19 Virtual Screening
- 4.20 Screening Library Selection and High-Throughput Screening Analysis/Triage

Applications to Drug Discovery – Ligand-Based Lead Optimization

- 4.21 Pharmacophore Modeling: 2 – Applications
- 4.22 Topological Quantitative Structure–Activity Relationship Applications: Structure Information Representation in Drug Discovery
- 4.23 Three-Dimensional Quantitative Structure–Activity Relationship: The State of the Art

Applications to Drug Discovery – Target Structure-Based

- 4.24 Structure-Based Drug Design – The Use of Protein Structure in Drug Discovery
- 4.25 Applications of Molecular Dynamics Simulations in Drug Design
- 4.26 Seven Transmembrane G Protein-Coupled Receptors: Insights for Drug Design from Structure and Modeling
- 4.27 Ion Channels: Insights for Drug Design from Structure and Modeling
- 4.28 Nuclear Hormone Receptors: Insights for Drug Design from Structure and Modeling
- 4.29 Enzymes: Insights for Drug Design from Structure

New Directions

- 4.30 Multiobjective/Multicriteria Optimization and Decision Support in Drug Discovery
 - 4.31 New Applications for Structure-Based Drug Design
 - 4.32 Biological Fingerprints
- Subject Index

Volume 5 ADME-Tox Approaches**Introduction**

- 5.01 The Why and How of Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity Research

Biological and In Vivo Aspects of Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity

- 5.02 Clinical Pharmacokinetic Criteria for Drug Research
- 5.03 In Vivo Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Studies in Discovery and Development
- 5.04 The Biology and Function of Transporters
- 5.05 Principles of Drug Metabolism 1: Redox Reactions

- 5.06 Principles of Drug Metabolism 2: Hydrolysis and Conjugation Reactions
- 5.07 Principles of Drug Metabolism 3: Enzymes and Tissues
- 5.08 Mechanisms of Toxicification and Detoxification which Challenge Drug Candidates and Drugs
- 5.09 Immunotoxicology

Biological In Vitro Tools in Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity

- 5.10 In Vitro Studies of Drug Metabolism
- 5.11 Passive Permeability and Active Transport Models for the Prediction of Oral Absorption
- 5.12 Biological In Vitro Models for Absorption by Nonoral Routes
- 5.13 In Vitro Models for Examining and Predicting Brain Uptake of Drugs
- 5.14 In Vitro Models for Plasma Binding and Tissue Storage
- 5.15 Progress in Bioanalytics and Automation Robotics for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Screening

Physicochemical tools in Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity

- 5.16 Ionization Constants and Ionization Profiles
- 5.17 Dissolution and Solubility
- 5.18 Lipophilicity, Polarity, and Hydrophobicity
- 5.19 Artificial Membrane Technologies to Assess Transfer and Permeation of Drugs in Drug Discovery
- 5.20 Chemical Stability
- 5.21 Solid-State Physicochemistry

In Silico Tools in Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity

- 5.22 Use of Molecular Descriptors for Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion Predictions
- 5.23 Electrotopological State Indices to Assess Molecular and Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity Properties
- 5.24 Molecular Fields to Assess Recognition Forces and Property Spaces
- 5.25 In Silico Prediction of Ionization
- 5.26 In Silico Predictions of Solubility
- 5.27 Rule-Based Systems to Predict Lipophilicity
- 5.28 In Silico Models to Predict Oral Absorption
- 5.29 In Silico Prediction of Oral Bioavailability
- 5.30 In Silico Models to Predict Passage through the Skin and Other Barriers
- 5.31 In Silico Models to Predict Brain Uptake
- 5.32 In Silico Models for Interactions with Transporters
- 5.33 Comprehensive Expert Systems to Predict Drug Metabolism
- 5.34 Molecular Modeling and Quantitative Structure–Activity Relationship of Substrates and Inhibitors of Drug Metabolism Enzymes
- 5.35 Modeling and Simulation of Pharmacokinetic Aspects of Cytochrome P450-Based Metabolic Drug–Drug Interactions
- 5.36 In Silico Prediction of Plasma and Tissue Protein Binding
- 5.37 Physiologically-Based Models to Predict Human Pharmacokinetic Parameters
- 5.38 Mechanism-Based Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Modeling for the Prediction of In Vivo Drug Concentration–Effect Relationships – Application in Drug Candidate Selection and Lead Optimization
- 5.39 Computational Models to Predict Toxicity
- 5.40 In Silico Models to Predict QT Prolongation
- 5.41 The Adaptive In Combo Strategy

Enabling Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity Strategies and Technologies in Early Development

- 5.42 The Biopharmaceutics Classification System
- 5.43 Metabonomics

5.44 Prodrug Objectives and Design

5.45 Drug–Polymer Conjugates

List of Abbreviations

List of Symbols

Subject Index

Volume 6 Therapeutic Areas I: Central Nervous System, Pain, Metabolic Syndrome, Urology, Gastrointestinal and Cardiovascular

Central Nervous System

6.01 Central Nervous System Drugs Overview

6.02 Schizophrenia

6.03 Affective Disorders: Depression and Bipolar Disorders

6.04 Anxiety

6.05 Attention Deficit Hyperactivity Disorder

6.06 Sleep

6.07 Addiction

6.08 Neurodegeneration

6.09 Neuromuscular/Autoimmune Disorders

6.10 Stroke/Traumatic Brain and Spinal Cord Injuries

6.11 Epilepsy

6.12 Ophthalmic Agents

Pain

6.13 Pain Overview

6.14 Acute and Neuropathic Pain

6.15 Local and Adjunct Anesthesia

6.16 Migraine

Obesity/Metabolic Disorders/Syndrome X

6.17 Obesity/Metabolic Syndrome Overview

6.18 Obesity/Disorders of Energy

6.19 Diabetes/Syndrome X

6.20 Atherosclerosis/Lipoprotein/Cholesterol Metabolism

6.21 Bone, Mineral, Connective Tissue Metabolism

6.22 Hormone Replacement

Urogenital

6.23 Urogenital Diseases/Disorders, Sexual Dysfunction and Reproductive Medicine: Overview

6.24 Incontinence (Benign Prostatic Hyperplasia/Prostate Dysfunction)

6.25 Renal Dysfunction in Hypertension and Obesity

Gastrointestinal

6.26 Gastrointestinal Overview

6.27 Gastric and Mucosal Ulceration

6.28 Inflammatory Bowel Disease

6.29 Irritable Bowel Syndrome

6.30 Emesis/Prokinetic Agents

Cardiovascular

6.31 Cardiovascular Overview

6.32 Hypertension

6.33 Antiarrhythmics

6.34 Thrombolytics

Subject Index

Volume 7 Therapeutic Areas II: Cancer, Infectious Diseases, Inflammation & Immunology and Dermatology**Anti Cancer**

- 7.01 Cancer Biology
- 7.02 Principles of Chemotherapy and Pharmacology
- 7.03 Antimetabolites
- 7.04 Microtubule Targeting Agents
- 7.05 Deoxyribonucleic Acid Topoisomerase Inhibitors
- 7.06 Alkylating and Platinum Antitumor Compounds
- 7.07 Endocrine Modulating Agents
- 7.08 Kinase Inhibitors for Cancer
- 7.09 Recent Development in Novel Anticancer Therapies

Anti Viral

- 7.10 Viruses and Viral Diseases
- 7.11 Deoxyribonucleic Acid Viruses: Antivirals for Herpesviruses and Hepatitis B Virus
- 7.12 Ribonucleic Acid Viruses: Antivirals for Human Immunodeficiency Virus
- 7.13 Ribonucleic Acid Viruses: Antivirals for Influenza A and B, Hepatitis C Virus, and Respiratory Syncytial Virus

Anti Fungal

- 7.14 Fungi and Fungal Disease
- 7.15 Major Antifungal Drugs

Anti Bacterials

- 7.16 Bacteriology, Major Pathogens, and Diseases
- 7.17 β -Lactam Antibiotics
- 7.18 Macrolide Antibiotics
- 7.19 Quinolone Antibacterial Agents
- 7.20 The Antibiotic and Nonantibiotic Tetracyclines
- 7.21 Aminoglycosides Antibiotics
- 7.22 Anti-Gram Positive Agents of Natural Product Origins
- 7.23 Oxazolidinone Antibiotics
- 7.24 Antimycobacterium Agents
- 7.25 Impact of Genomics-Emerging Targets for Antibacterial Therapy

Drugs for Parasitic Infections

- 7.26 Overview of Parasitic Infections
- 7.27 Advances in the Discovery of New Antimalarials
- 7.28 Antiprotozoal Agents (African Trypanosomiasis, Chagas Disease, and Leishmaniasis)

I and I Diseases

- 7.29 Recent Advances in Inflammatory and Immunological Diseases: Focus on Arthritis Therapy
- 7.30 Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- 7.31 Treatment of Transplantation Rejection and Multiple Sclerosis

Dermatology

- 7.32 Overview of Dermatological Diseases
- 7.33 Advances in the Discovery of Acne and Rosacea Treatments
- 7.34 New Treatments for Psoriasis and Atopic Dermatitis

Subject Index**Volume 8 Case Histories and Cumulative Subject Index****Personal Essays**

- 8.01 Introduction
- 8.02 Reflections on Medicinal Chemistry Since the 1950s