



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

6

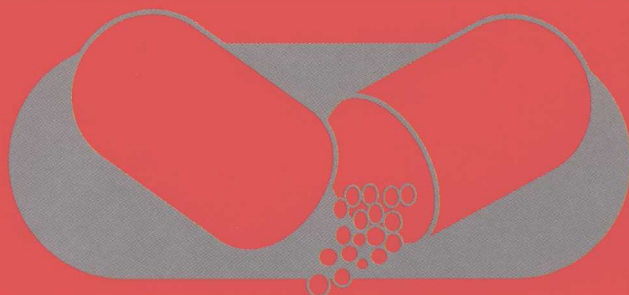
Drug Discovery Technologies

药物发现技术 (上)

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

Editor: Hugo Kubinyi

导读主编: 张礼和 导读专家: 刘 刚



原版引进



科学出版社

www.sciencep.com

Comprehensive Medicinal Chemistry II
药物化学百科

John B Taylor and David J Trigg

Drug Discovery Technologies

药物发现技术(上)

Hugo Kubinyi

· 导读主编:张礼和 导读专家:刘刚

科学出版社
北 京

图字:01-2007-4401 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

药物发现技术=Drug Discovery Technologies. 上:英文/(德)库宾伊(Kubinyi, H.)主编. —北京:科学出版社,2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020355-7

I. 药… II. 库… III. 新药-开发-英文 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148170 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:37 1/2

印数:1—1 500 字数:890 000

定价:128.00 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

《药物化学百科Ⅱ》第3卷的主编 Hugo Kubinyi 博士是德国海德尔堡大学的药物化学教授,世界著名的药物化学家,他出版了多部关于 QSAR、3D QSAR、化学基因组学以及药物设计等方面的图书,在其职业生涯中获得过多个奖项,他还是多个科学顾问委员会和多部科学期刊编辑委员会的成员。Hugo Kubinyi 博士组织了基因组学、蛋白质组学、生物和化学信息学、结构生物学、筛选、组合化学以及计算机辅助药物设计等方面的著名科学家,共同撰写了《药物化学百科Ⅱ》的第3卷——《Drug Discovery Technologies》。

药物发现包括发现与确认药物作用靶标、合理设计及合成潜在药物分子、合成多样性化合物库、筛选以及优化先导化合物等过程。各种相关技术在药物发现的过程中都扮演着重要的角色。在《药物化学百科Ⅱ》第3卷中详细论述了支撑当前药物发现过程中最关键的技术,并汇集了有关这些技术的最新成果,为读者提供了大量而系统的参考文献。

《药物化学百科Ⅱ》第3卷共分42章。本册分为以下几个部分。

第1部分:寻找靶标(第1~7章)

随着人类基因组计划的完成,现代生物学得到了快速的发展,深刻地影响着寻找靶标的各种研究方法策略,推动着整个药物发现过程进入了全新时代(后基因组时代的药物发现)。本部分全面介绍了寻找靶标过程中应用的各种新兴的生物技术,包括基因组学(Genomics)、蛋白质组学(Proteomics)、药物基因组学(Pharmacogenomics)、生物标识物(Biomarkers)、微阵列技术(Microarrays)、重组DNA、蛋白表达技术以及新兴学科化学生物学等。

第1章:前言部分(第一节)主要介绍了:(1)优秀靶标的特点;(2)药物靶标的确证;以及(3)后基因组时代药物靶标的发现等主要内容。第二节介绍了功能基因组学在药物靶标发现过程中的模型,并重点讨论了几种实验模型,如啤酒酵母、秀丽杆线虫、黑尾果蝇、斑马鱼和小鼠等。第三节讨论了开发人类细胞用于发现药物靶标的作用以及挑战,重点介绍了互补脱氧核糖核酸(cDNA)的功能化筛选、核糖核酸(RNA)干扰技术和功能化筛选,以及规模化病毒载体化学库。

第2章:蛋白质组学前言部分(第一节)介绍了蛋白质组学的产生以及蛋白质组的复杂性;第二节综述了可用的蛋白质组学技术,包括(1)蛋白质的提取和初步组分化,(2)质谱分析鉴定蛋白质,(3)二维聚丙烯酰胺凝胶电泳,(4)液相色谱/质谱联用技术,以及(5)其他广泛应用的方法等。第三节重点阐述了蛋白质组学在新药发现与发展中的应用,包括药物靶标的发现和确证、化学蛋白质组学以及化合物作用于蛋白质的特性。第四节展望了从蛋白质组学到系统生物学的未来。

第3章:药物基因组学第一节(前言部分)介绍了药物基因组学的产生。第二节详尽解释了两个容易混淆的概念:遗传药理学(Pharmacogenetics)和药物基因组学(Pharmacogenomics)。第三~五节阐述了寻找诱因靶标的长期目标(即确定诱导疾病的直接原因)、通过药物基因组学和毒理基因组学更快更有效地发现新药的中期目标,以及应用药

物基因组学寻找更加靶向性、更加有效药物的短期目标。第六节讲解了如何将遗传药理学引入药物发展的策略中以及其在应用过程中的注意事项和要面临的问题。

第4章:生物标识物第一节和第二节介绍了生物标识物的定义、研究历史 and 意义。第三节阐述了生物标识物在表征靶标的作用。第四节综述了应用生物标识物的各种技术。包括生物化学和分子途径、“组学”技术、功能成像技术,第五~六节阐述了生物标识物在发现药物毒性和临床试验中的重要作用。

第5章:介绍了微阵列技术的产生;DNA 微阵列试验及试验设计时的注意事项和3个研究实例;并对微阵列技术进行了讨论和展望。

第6章:重组DNA和蛋白表达技术介绍了如何设计细菌中高表达蛋白的载体及其产生的方式,并全面讲述了大肠杆菌中的蛋白表达、细菌宿主中蛋白表达、酵母表达体系、哺乳动物表达体系、病毒表达体系和无细胞蛋白表达等表达与制备技术。

第7章:介绍了正向和反向化学遗传学、化学生物学中高通量筛选和小分子化学库,并系统地阐述了表型导向和靶标导向的筛选目标、范围,以及具体的试验和检测方法。本章最后部分讲解了化学生物学中大规模数据的计算与分析内容。

第2部分:靶标确认(第8~11章)

靶标确认是新药发现过程中最重要的一步。基因工程动物模型,如转基因动物和基因敲除动物可以帮助我们在动物模型上直接进行疾病发生、发展以及通过药物对疾病控制进行研究。RNA 干扰技术可以用于研究基因功能、信号转导通路,并进行基因治疗。它们是目前评估药物靶标的重要技术。另一方面,深入了解蛋白质之间的相互作用及其在信号链中作用会有助于选择合适的靶标。最后,寻找和发现配体与受体对也可以用来研究蛋白质的调节作用。本书在第2部分分成4章,分别对上述内容进行了阐述。

第8章:全面讲述了药物发现和发展过程中使用基因工程动物的基本原理、应用范围、一般和特别注意事项,并且详细地分析了基因工程动物中的啮齿类动物模型。

第9章:简单介绍了RNA 干扰技术的发展历史和分子机制,详细说明了使用该项技术的注意事项及其局限性,并对RNA 干扰技术在靶标鉴定和确证过程中的应用进行了综述。最后说明了该项技术在用于治疗目的时的障碍及其解决办法。

第10章:对几种细胞信号通路作了详细描述,分别是泛素-蛋白酶体及其信号转导通路、促炎细胞信号通路(NF κ B 活化通路)和血管内皮生长因子细胞信号通路,及硼替佐米(Bortezomib)的蛋白酶体抑制活性及其可能对NF κ B 信号通路的影响进行了分析。本章最后介绍了信号转导子和转录活化因子(STAT)的相关内容。

第11章:介绍了正交配体与受体对的概念、应用及其展望。

第3部分:信息学和数据库(第12~18章)

将上述新方法和新技术应用于药物发现的过程中,随之会产生庞大的信息和数据,迫切需要更新、更好的信息学技术来支持研究者对各类实验数据进行综合分析,进而将数据转化为新知识,再利用这些知识指导发现和确证新靶标以及合成和优化药物先导化合物。本书第3部分综合介绍了新药发现过程中的各种信息学和数据库,如化学信息学、化学信息系统及数据库、生物活性数据库、生物信息学、基因和蛋白序列数据库、结构生物信息学蛋白质数据库的合作实验室以及剑桥晶体结构数据库。

生物信息学主要研究生物学信息,包括传统的DNA和RNA等大分子的相关信息以

及基因组学、蛋白质组学中包含的信息;而化学信息学则主要处理小分子化合物结构与生物活性之间的关系。本部分详细讲解了化学、生物活性及基因和蛋白序列这几种数据库的分类、信息和检索方式,举例说明了生物和生物活性信息数据库检索过程。

第 4 部分:结构生物学(第 19~25 章)

结构生物学在整个药物发现过程中起着重要的作用,它有利于通过分析生物大分子的结构发现某一靶标对应的活性化合物,加速药物发现的进程,并指导药物设计。

这一部分包含了蛋白质合成及纯化、蛋白质结晶性、蛋白质结晶学和生物核磁共振技术等内容。其中第 19 章具体介绍了蛋白质的合成方式、分离纯化技术和分析方法;第 20 章详细讲解了蛋白质结晶的步骤及其注意事项,以及天然蛋白质和改性蛋白质的结晶性;第 21~22 章从理论和实践两个方面阐述了生物核磁共振和 X 射线晶体衍射两种确证蛋白质三维结构的技术;第 23~24 章的大部分内容讨论了蛋白质三维结构中存在的问题,以使广大读者充分意识到,采用从数据库中得到的蛋白质三维结构具有一定的缺陷。最后,第 25 章概述了结构基因组学。

刘刚

中国医学科学院药物研究所

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

药物发现是一项科学与智力的挑战,它需要综合运用物理学、化学、生物化学、分子生物学、药理学、毒理学,以及化学信息学和生物信息学等。制造一辆汽车甚至是一艘登月火箭只需要固体理论和实验知识,然而药物研究更具有复杂性,即没有任何的类比性。除了智力上的挑战外,药物发现还是一项巨大的经济投入活动。这就是药物的研发过程几乎毫无例外地都是由制药企业完成的原因。除去那些科学问题外,药物研发还有巨大的风险,其中药物研究早期、临床实验期,乃至药物上市后都有可能出现这种风险。大部分药物分子的性质,尤其是特异性、生物利用度、药物代谢动力学、代谢、药物与药物间的相互作用,以及毒理学方面的副作用等应该在药物上市之前就研究清楚。当然,极其少数的药物对人体产生的致命毒副作用,只有在上市之后才会逐渐显示出。

《药物化学百科Ⅱ》第3卷着重阐述了药物发现技术。全卷的框架体系遵循了药物发现中的各个顺序步骤,即寻找靶标、确认靶标、信息学和数据库、结构生物学、筛选、化学技术,以及发现与优化先导化合物等,并以此为各章节的标题。“技术”这一术语可能会被误解,其实是一些理论和方法、策略等问题。在这一卷中所描述和讨论的方法都经过了很复杂的研究,并且它潜在的科学性通常还在动态的发展过程中。

靶标的研究需要来自基因组学、蛋白质组学,还有药物基因组学方面的信息,以此来发现新的基因和蛋白。它们可能是由于某种异常表达、遗传上的突变而产生,或相反的是对某一种疾病应答的结果。生物标识物和微阵列技术对于新靶标的确证以及对其适当的表征都起到了辅助作用。一旦一个特定的靶标得到确证,重组DNA以及表达蛋白技术便可以合成蛋白,并可以用于筛选和确证蛋白三维结构。化学生物学研究的目的是确证靶标以及发现这些新靶标的调节子(抑制剂或拮抗剂)。

靶标的确认在药物发现过程中是最重要的一步。尽管最终的证据要等到临床Ⅱ期或Ⅲ期才会获得,但应用基因工程动物和RNA干扰技术可以研究那些还没有明确调节子的靶标的表型效应。通常蛋白质是在信号链中发挥作用的,因而深刻了解这些相互作用的生物大分子有助于选择或者放弃某些靶分子。寻找和发现正交配体与受体对是研究蛋白调节作用的另一种途径,该方法无需设计一个高度专一性的配体。

在进行药物研究的过程中,信息学和数据库至关重要。生物信息学有助于解释来自基因组学和蛋白质组学中的大量信息;而化学信息学主要是处理小分子的结构与生物活性之间的关系。这两门学科都是将数据转化为信息,然后将信息变为经验知识,再以其作为支撑点进行靶标和先导化合物的发现与验证,进而优化药物先导化合物。因此,本卷的主要内容包括了化学信息学体系和数据库,也包含了基因和蛋白序列数据库,以及靶标和小分子相关信息的来源和检索方法。实验中的靶标和有机分子的三维结构分别来自于三维结构蛋白数据库(3D PDB)和剑桥晶体结构数据库,分辨率都在原子级别。

结构生物学部分包含了蛋白质合成、蛋白质结晶性、蛋白质结晶学和生物核磁共振技术等,它们都是确定蛋白质三维结构的重要技术。其中很大部分内容讨论了如何确证蛋

白质的三维结构以及蛋白质三维结构中存在的问题,以使读者意识到,采用从数据库中得到的蛋白质三维结构具有潜在的缺陷。因此,发动世界范围的结构基因组研究则有助于尽可能多地获得多样化蛋白质三维结构。

筛选这部分内容中,首先介绍了化合物的保存和管理,接着讲述了最重要内容——筛选技术,包括光学筛选方法、荧光筛选方法、部分交叠以及细胞水平筛选模型等的筛选方法。除去上述简单的体外方法外,小动物实验方法以及影像技术在药物发现的过程中显得越来越重要。本部分最后也介绍了高通量和高内涵药物筛选方法。

没有化学就没有药物研究。由于化学和药物化学是已经建立的比较完善的学科,所以本卷中我们仅介绍了最新的研究进展:固相组合合成化学、液相平行组合合成化学以及聚合物辅助的化学合成,对近年来发展很快的微波辅助化学也进行了讨论。将这些新方法应用在药物研究的过程中,为它们向经典的有机合成方法转变铺平了道路。与早期组合化学中合成混合物后直接进行筛选的方法相比,现代组合化学主要研究快速合成单一纯品化合物并进行高通量筛选,而目前的高通量纯化技术可以保证合成的每一个化合物都有较高的纯度。

先导化合物的发现与优化属于药物化学范畴。许多计算机辅助的技术,诸如药效团的发现、对接和评分,以及虚拟筛选等在第4卷均有详细介绍。一些实验技术,诸如蛋白质晶体学和NMR在药物发现中的应用等在此处作了讨论。化学基因组学是一种系统性发现靶标家族选择性调节子的方法。从某种意义上讲,这是迄今为止最为系统的方法。本部分也介绍了基于片断的药物发现和动态配体组装技术,但它们还未得到广泛使用和认可。

希望本卷能够为药物发现过程中最关键的技术提供一个全面的综述。最后,我要感谢所有的作者和共同执笔者,感谢他们忙碌的工作,还有他们为这些优秀篇章所作出的贡献。我的感激之情也要传递给 Gerlinde Ranzinger, Elsevier 以及本书主编 David Triggler 和 John Taylor,感谢他们邀请我来参与这份工作。另外,我还要感谢 Mireille Yanow, Andrew Lowe 和其他的 Elsevier 工作组的众多成员们,以及他们一直以来的支持。当然,我还要感谢所有的同事和朋友们,感谢他们在药物化学和药物发现方面曾给予我的指导。

Hugo Kubinyi

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

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

- 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

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