



Comprehensive
Medicinal Chemistry II

药物化学百科

2

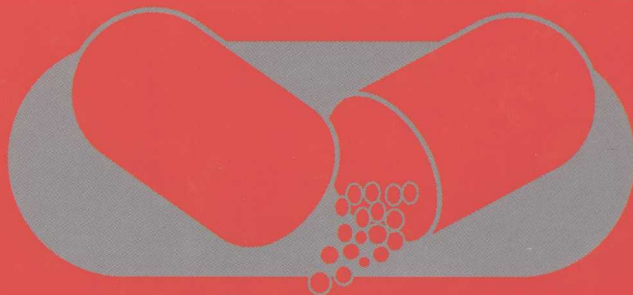
Global Perspective

药物化学的全球展望(下)

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

Editor: Peter D Kennewell

导读主编: 张礼和 导读专家: 雷小平



ELSEVIER

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 Triggle

Global Perspective

药物化学的全球展望(下)

Peter D Kennewell

导读主编: 张礼和 导读专家: 雷小平

科学出版社

北 京

图字:01-2007-4406 号

This is an annotated version of

Comprehensive Medicinal Chemistry II

John B Jaylor and David J Triggie

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

药物化学的全球展望 = Global Perspective. 下: 英文/(英)肯尼韦尔
(Kennewell, P. D.) 主编. —北京: 科学出版社, 2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020352-6

I. 药… II. 肯… III. 药物化学-研究-世界-英文 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148172 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: 27 插页: 6

印数: 1—1 200 字数: 655 000

定价: 108.00 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1卷的第2册是由26位美国和英国专家撰写,该分册包括15章。

根据内容可分为以下7个部分。

第1部分:动物实验(第12章)

作者介绍药物的各类动物实验替代方法,包括活性筛选和毒性实验,分析了这些方法的优缺点。介绍了安全性试验的替代方法,包括致热源性、眼刺激、遗传毒性、光毒性、光刺激和光过敏、光致遗传毒性、对皮肤的渗透性和刺激性、毒物代谢动力学、对胚胎和生殖及内分泌的毒性、急性和慢性毒性、致癌性等实验。本章介绍了一些新的方法,包括增加人类细胞的利用、基因工程细胞、干细胞的利用、毒理基因组学和蛋白质组学等。本章最后论及一些新发展的课题,包括生物转化、使用体外数据的风险评估等。

第2部分:中小型企业在新药开发中的作用(第13~16章)

第13章中,作者综述了在制药企业内中小型公司的作用和贡献。这些中小型企业在药品开发业中起着重要的作用,一些企业专门研究各种疾病,例如传染性疾病、心血管疾病、中枢神经系统及衰老性疾病、泌尿生殖器官疾病、代谢系统疾病、肿瘤、呼吸道及炎症等。还有一些中小型公司专门开发特殊靶点的药物,例如有分别研究G-蛋白偶联受体、趋化因子受体及离子通道的公司。另外一些公司则专门为药品开发提供专业服务,如确认开发目标、计算机辅助药物设计、专业评估待上市新药价值及提供其它技术服务的公司。

第14章说明制药工业的作用,介绍制药工业的贡献和历史。详细论述了制药工业开发新药的内容:包括动物试验、申请专利保护、为新药命名、把新药推向市场、研究开发的成本及效率、研究新产品投放的趋势和市场、研究制药工业和利害相关方的关系。最后作者论述未来20年制药工业的发展问题。

第15章介绍了风险投资对新药开发的作用。制药业所面临的挑战是沉重的资金压力,使制药业濒临崩溃,没有资金就不能把创意变成现实。风险基金可以提供资金,风险因素包括技术上的风险、伦理道德和价值观念上的风险。本章介绍在风险投资上,对科学家和投资人两方面的要求及如何订立投资协议。

第16章分析了企业与学校的关系。为什么制药公司与学校要加强合作,这里既有基础研究的需要,又有建立研究数据库的需求。作者介绍企业与学校的合作有哪些类型,讨论了鼓励合作的法律框架。最后用胰岛素和英国综合药理研究基金等7项案例,说明企业与学校合作的成功。

第3部分:新药开发是革命还是衰落?(第17~18章)

第17章以“生物科技革命是一个神话吗?”为题,讨论生物技术革命。作者讨论了生物技术革命与政策,生物技术对开发新药的冲击及在新药开发中的影响,包括对新药开发的途径、范围、规模和速度的影响。1980年是生物技术革命的初起,最初集中焦点在重组蛋白质或单克隆抗体为基础的药。从1985年开始生物技术革命的发展速度加快,规模逐年增加。到1990年后,基于生物科技的药物发现在FDA的申请发生重要的变化,更多的集中在序列DNA基因复制、蛋白质序列表达、基因表达、转基因动物、DNA数据库、生物信息学、基因功能等方面。生物科技的发展导致新的生物制药公司和药品的高度发展。

第18章中,作者提出目前新药开发的效率有明显下降的趋势。统计发现,1996年FDA批准的新化学实体(NCE)约53个,而到2004年降到约19个。这种趋势的出现是由于新药开发需要更大的创新、面临各种消耗的挑战,包括效率、开发能力、开发新药所需的时间,在制药业中对研究和开发的组织,制药业的外部环境等。

第4部分:社会卫生保健(第19~21章)

第19章综述对发达国家医疗保健业的总体评估,有两种针锋相对的观点,一种认为现有的医疗保健业是恰当的,另一种认为是严重短缺。

第20章讨论发展中国家对医疗保健的需求。认为90%的研究集中在发达国家,而90%的病人却在发展中国家。

第21章介绍了孤儿药(Orphan Drugs)及种类。讨论了开发孤儿药的成本与市场之间的矛盾。说明美国为推动孤儿药物的开发所制定的激励性法律,包括5种激励机制,并介绍全球为促进孤儿药物所制定的法律。

第5部分:在药物化学和药物治疗中生物伦理学的问题(第22~23章)

第22章介绍在药物化学和药物治疗中有关生物伦理学(Bioethics)的一些争议。医药保健有3类伦理方面的概念,即生物的伦理学在药物治疗方面的伦理学及药品的安全性。作者以COX-2抑制剂等药物为例讨论了安全性的问题。

第23章讨论在制药工业中所遇到的伦理方面问题及挑战,伦理学问题包括与学术界的利害冲突、研究基础和对数据的解释、选择要开发的药物、人类研究中的道德规范,例如风险及利益、自愿原则、隐私、在儿童中的研究、安慰剂的控制、对伤害的补偿、销售之后的安全性监督等。

第6部分:资金及研究的规则(第24~25章)

第24章作者以基因工程为例说明在健康研究工作中政府的作用。政府在激励发明方面要提供支持,运用市场法则,决定研究的优先权。作者讨论了各类法规,包括知识产权、生物安全性法规等对竞争的鼓励和制约。

第25章论述药品上市之后的监督机制,包括国际的和跨机构的合作及对药品的召回。药品上市后的监督内容、监督的基本原理,上市后监督中因果关系的评估。作者介绍一些上市后召回的案例及其教训。

第7部分:知识财产的权利和专利(第26章)

全面介绍了药品专利制度的各方面细节,包括什么是专利,专利给予哪些权力,如何取得专利保护,在哪里申请专利,对申请专利资格的要求,专利的新颖性,怎样起草和申请专利申请等一系列操作过程。另外还论述了专利发明的方法及延伸的主张、专利代理律师、专利的审查、多哈协议及知识产权交易有关方面的国际协定、剽窃、政治迫害、在劳动产品中的财产权、经济学、研究和开发的豁免等法律问题。

本书的主要特色在以下几个方面:

1. 本书提出新药研发是一项系统工程,学校和科研机构的研究是必不可少的,而医药中小企业和制药工业在历史上有不可磨灭的贡献,今后也继续发挥重大的作用。
2. 生物技术革命对新药研发曾有着神话般的作用,提供了庞大的和新颖的靶点。在2004年后,新药研发的效率有所下降。这是一个值得关注的动向。
3. 第一次系统讨论了在药物化学和药物治疗中有关生物伦理学(Bioethics)的争议问题,希望引起各方面人士的注意。
4. 本书重点介绍如何发展药品的市场经济,从药物经济学角度分析了西方发达国家和发展中国家对医疗保健的需求,这方面的内容在过去的《药物化学》专著中是不曾涉及的。
5. 本书系统介绍了知识产权和专利的有关问题,从专利的分类、权利、保护等到如何起草专利、如何申请及后续的一系列的问题均进行了较详细的介绍,可视为有指导意义的大典。

新药研发是药物化学的主要内容,过去《药物化学》各类有关著作对如何发现和优化新的先导化合物有非常详尽的介绍,但很少论及制药企业、法律、生物伦理学和专利等在药物发展中的重要作用,本书填补了这方面的空白。作者高瞻远瞩地论述了如何利用各种激励机制和规章制度的约束,既保持充满竞争市场中的勃勃生机,又能有效地约束了不良行为,激励各种新药层出不穷的发展。故本书的发行,对高等院校相关专业的师生和研究所的科技人员,无疑是一本能开阔新药研发思路的参考书,是具前沿性和权威性的参考书。同时对其他具有一定学科基础知识的医药有关人士,例如制药企业、医药市场的管理人员、医药市场的投资者、经营者、律师等,也是一本具有指导意义的参考书。

对国内读者而言,由于我国新药研发的起步晚,缺少资金雄厚的制药大企业,而且各国的制度和经济基础不同,某些美国及欧洲的状况并不适合我国的国情,所以有些做法不能生搬硬套。

雷小平
北京大学药学院

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-Exupéry, 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

本卷以提供关于药物发现和开发过程的教育性和权威性的背景讨论为目的。通过给出与此主题相关的广泛而又前后衔接的内容,把注意力集中在两个方面:专业的科学家群体期望深入透视影响药物开发的社会经济因素,而医药产业非科学家的职业人群则期望对当前产品的背景及影响新产品开发的趋势有更多了解。

在 21 世纪,脱离社会角度来考虑任何科学活动都是很困难的,包括药物发现和开发在内的医学研究的方方面面就更是如此。这里有很多问题。我们都想生活得更健康更长久,然而毫无例外,我们都经历过或知道别人经历过对身体造成伤害的严重疾病。至少在发达国家,人类预期寿命在持续延长,那些在不久前还被认为是导致病人极度虚弱甚至致命的状况现在可以得到控制了。但是所有这些国家依然在为满足日益增长的医疗需求而与提供治疗的高费用斗争,为发展带来的伦理上的两难处境而斗争。当然,发达国家的情形与许多其它国家是截然不同的,那些国家的人民通常毫无或者最多只有最基本的医疗保障。在发达国家很容易控制的大量疾病在那些国家却是致命的,由于担心病人无力支付治疗费用,也就谈不上去研究这些疾病了。医药产业尽管生产并向市场提供所有重要药品,公众形象却并不好。当发现重要新药时获得微不足道的赞誉,而当药品被撤出或其产品价格显得太高时,则受到广泛批评。公众似乎普遍认为生产药品是为了追求利润而非医疗必须。

本卷不是要解决这些问题,而是试图对其中部分问题进行客观分析,使读者了解药物发现是如何实施的。

本卷分为 10 个部分。首先由药物化学研究的先驱者之一 Ralph Hirschmann 回忆其在默克公司颇有建树的长期职业生涯,并用 2 章描述了药物化学 / 药物发展史,更新了本书第 1 版以来出现的药物清单。第 2 部分的 3 章阐述了对基因功能的理解上的变革所带来的影响,其中大部分都是在本书第 1 版出版后涌现出来的。于是对实验胚胎学和有望为个体量身定做的药物,以及实施基因治疗相关疗法的化学挑战均一一加以讨论。这个领域发展如此之快,在编写新版时难以预计将来的情景。

第 3 部分包含 5 章,分别叙述新药的不同来源,包括生物大分子的发展前景。第 4 部分用 1 章讨论了如何降低用于候选药物必需实验的动物数量。这些持续不断的努力虽然不能说服那些完全反对使用任何动物的人士,但是确实显示出将使用动物数量降至最低的可能。接下来的 2 个部分共 6 章将注意力从科学转向社会视角,探讨医药产业各种问题。

在本卷第 1 版出版后,发生了大公司的合并及新的小公司的爆炸性成长,并且表面看来药物发现的效率有很大降低。本卷亦对此给以讨论。

第 7 部分探讨了发达国家和发展中国家的卫生保健状况及孤儿药和非专利药的

作用。第 8 部分就影响产业和更广泛群体的伦理问题进行讨论。第 9 部分论述了政府在资助医学研究和调控产品上市方面的作用。最后一章的主题是药物发现的专利保护。

我衷心感谢所有编委为本书作出的贡献,并期望前述两类读者均从本书受益。

Peter D Kennewell

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 Electrotological 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