



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

4

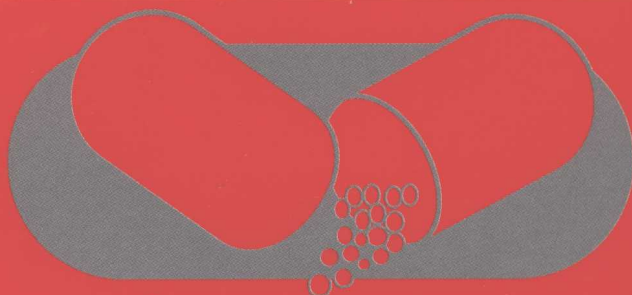
Strategy and Drug Research

新药研究与策略(中)

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: 杨日芳



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 Triggie

Strategy and Drug Research

新药研究与策略(中)

Walter H Moos

导读主编:张礼和 导读专家:杨日芳

科学出版社

北 京

图字:01-2007-4404 号

This is an annotated version of

Comprehensive Medicinal Chemistry II

John B Taylor 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

新药研究与策略 = Strategy and Drug Research. 中: 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 978-7-03-020247-5

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 148161 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: 31 1/2

印数: 1—1 500 字数: 744 000

定价: 110.00 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

本册共 7 章,即第 12 章——为何及如何应用最新技术;第 13 章——何时及如何开展吸收、分布、代谢、排泄和毒性研究;第 14 章——多肽和蛋白质药物:问题与解决方法;第 15 章——肽模拟物和非肽类药物发现:受体、蛋白酶和信号转导治疗靶标;第 16 章——生物电子等排体;第 17 章——手性药物的发现与开发-从概念阶段到上市,及第 18 章——混杂配体。

药物发现和开发策略是新药研究重要基础和手段。发现、学习、应用和提出行之有效的药物发现和开发策略是药学工作者的毕生追求和成功保证。非常感谢由 W. H. Moos 主编的第二卷《Strategy and Drug Research》中新增加了第一版所没有的药物研究策略,不管他/她是技术人员还是门外汉,任何从事广义生物技术和制药领域工作的人员可能都会对本册有兴趣。本册的部分内容可能在本书的其它卷中重复涉及,更详细的内容大多可在本书由 H. Kubinyi 主编的第三卷《Drug Discovery Technologies》中找到。

A. W. Czarnik 是美国内华达大学的化学教授,是组合化学和化学传感器专家;H. -Y. Mei 是美国神经干预技术公司的总裁和首席执行官,是组合化学和以 RNA 为靶标的治疗药物发现专家。他们主持撰写的第 12 章占本册的大部分篇幅,较详尽地介绍了为何与如何在药物发现与开发中应用最新技术——基因组学(分为结构基因组学、功能基因组学和药物基因组学)、蛋白质组学、药物遗传学与药物基因组学、生物信息学/结构信息学/化学信息学、高通量筛选(HTS,包括 HTS 荧光检测技术、HTS 微型化技术和 HTS 数据管理技术)、组合化学、新的有机合成方法、固相有机合成载体、核磁共振技术(NMR)和物料管理技术等。可能是因为由 H. Kubinyi 主编的第三卷《药物发现技术》中另有专门的讲述,在本章中没有提及化学遗传学/化学基因组学和定向分子多样性有机合成(Diversity-oriented organic synthesis, DOS)。前者是药物发现和开发中新近出现的集成技术,已成为一门新的交叉学科;后者是哈佛大学 S. L. Schreiber 教授提出的一种新的有机合成策略,并提出了不同于指导经典有机合成——定向靶分子有机合成(Target-oriented organic synthesis, TOS)的原则[反向合成分析(Retrosynthetic analysis)]的新指导逻辑——正向合成分析(Forward synthetic analysis)。二者在药物发现和开发中开始起到越来越重要的作用,有关的参考文献见[1. S. L. Schreiber. Chemical genetics resulting from passion for synthetic organic chemistry. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, 6: 1127-52; 2. S. L. Schreiber. The small-molecule approach to biology: Chemical genetics and diversity-oriented organic synthesis make possible the systematic exploration of biology. *Chem. Eng. News* **2003**, (March 3):51-61; 3. Z. A. Knight, K. M. Shokat. Chemical genetics : where genetics and pharmacology meet. *Cell* **2007**, 128: DOI 10.1016/j.cell.2007.01.021; 4. H. Kubinyi. Chemogenomics in drug discovery. *Ernst. Schering Res. Found Workshop* **2006**, (58):1-19; 5. S. L. Schreiber. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. *Science*, **2000**, 287: 1964-9; 6. M.

D. Burke, E. M. Berger, S. L. Schreiber. Generating diverse skeletons of small molecules combinatorially. *Science* **2003**, 302: 613-7.]。在后基因组时代的药物研究中,当代最新科技应该充分及时地应用于药物发现和开发过程的各个阶段——无论是药物靶标的发现和确证,先导化合物的发现和优化,药理、药物代谢和毒理研究,还是临床试验研究,均可起到缩短研究周期、增加成功率和减小研发投入的效果。

药物的吸收、分布、代谢、排泄和毒性(ADMET)是影响药物后期开发成功与否的关键因素。随着对进入临床试验药物的高淘汰率后果和失败原因认识的深入,对 ADMET 研究也越来越重视,其研究的介入时间提前到化合物筛选、苗头化合物发现和先导化合物发现与优化阶段,已成为国内外药物发现的趋势。R. J. Zimmerman 博士先后在多家世界著名生物医药技术公司担任高级研发职位 20 年后开办了自己的药物研发和开发咨询公司。他在第 13 章概述了何时及如何开展 ADMET 研究,强调了世界药物研究中的新趋势,化学基因组学、蛋白质组学、药物基因组学、代谢组学和毒理基因组学等的技术方法,以及计算机虚拟筛选和预测技术开展 ADMET 研究,并及早介入药物的研发。

2004 年销售最好的 200 个商品化药物中约 20% 是多肽或蛋白质药物,其中许多是非肽类药物所不能代替的。J. J. Nestor Jr 博士是美国 TheraPei 制药公司的创始 CEO。他在第 14 章中采用 40 个氨基酸残基作为多肽和蛋白质的分界点,先概述了多肽和蛋白质药物的主要治疗靶标类别、肽类药物的现状和早期的研究方法;再讲述影响肽类药物生物半衰期的因素及其应对方法,如利用提高多肽疏水性使能与疏水性蛋白结合储集并缓慢溶解和释放的“疏水性储集(Hydrophobic depoting)”、利用强极性氨基酸取代所产生的与磷脂结合储集并缓慢溶解和释放的“亲水性储集(Hydrophilic depoting)”、聚乙二醇(PEG)化和蛋白偶联,及结构单元的替换和构象限制如端基封闭、D-型氨基酸取代、非天然氨基酸取代、非天然肽骨架取代(如叠氮氨基酸、N-甲基化氨基酸和假肽连接)、限制性肽、肽类似物(N-烷基化氨基酸)和 β -或 γ -氨基酸取代等;又讲述以改进给药方式改善生物利用度的方法,如控制释放技术、自形成储集库、鼻喷剂和吸入剂等;还概述了肽模拟物。

T. K. Sawyer 博士是美国 ARIAD 制药公司的药物发现高级副总裁,《Chemical Biology & Drug Design》主编。在第 15 章中,他先概述了多肽的化学多样性的根原和扭曲角产生的化学空间,及药物治疗靶标——G-蛋白偶联受体、蛋白酶、信号转导蛋白和酪氨酸激酶与酪氨酸磷酸酯酶;再讲述基于生物活性肽结构的药物设计和肽模拟先导物设计与发现方法,包括基于肽结构的药物设计理念和药效团模型产生(关键骨架和关键侧链的提取),及合成化学改造化合物——肽序列的裁减、氨基酸取代(丙氨酸检验和 D-型氨基酸检验)、酰胺键替代(N-烷基化和酰胺键替代物)、肽侧链/骨架改造(限制性氨基酸取代和肽亚结构成环限制)和肽模拟先导物发现(基于肽骨架的肽模拟物和基于非肽骨架的肽模拟物);再讲解非肽类先导化合物的发现——治疗靶标的筛选、非肽类的化学多样性,和非肽药物与相应肽的三维药效团间的关系(对肽的关键残基三维药效团模拟),及基于治疗靶标结构的药物设计在肽模拟物和非肽先导化合物发现中的应用。肽模拟物的设计与发现常为许多药物靶标的药物发现基础——是将第一代肽先导物转化为能口服的非肽药物的开始,常来自对肽先导物的系统的结构—构象—活性研究,即合理的肽三维药效团模拟;而非肽药物的设计和发现则是以此为基础,对生物活性肽和肽模拟物作进一步改造,

进行三维药效团的非肽类结构模拟。因此,本章对于后基因组时代的新药发现——以较新的药物靶标为研究对象的药物化学工作者而言,具有十分重要的指导意义。

C. G. Wermuth 教授是著名的有机化学家和药物化学家,长期担任国际纯粹及应用化学联合会(IUPAC)的要职。在由他及其同事和学生撰写的第 16 章“生物电子等排体”中,他们首先介绍也作为药物化学类似物设计的最重要策略——生物电子等排体的历史与变迁;接着讲述当代常用的生物电子等排体改造方法——环等价替换、官能团等价替换和官能团反转,及核心骨架的改造方法——环的重构和骨架跳跃式改造(Scaffold hopping),及生物电子等排体改造所引起的理化参数变化的分析。值得指出的是,他们还讲解了以往药物化学专业书籍中极少触及的“特别的电子等排体”——氟与氢替换的电子等排和醚氧与亚甲基替换的电子等排,及“稀有非金属”——硅/锗、硼或硒取代碳产生电子等排效应特别是毒性效应。生物电子等排体是药物设计的最常用、最有效和最重要策略,也是从事药物化学专业人员必须掌握的。正是基于对其熟练掌握和应用,才在一类全新的药物出现后不久,各大制药公司才得以相继推出各自相应的“me-too”和“me-better”仿创药物,如众多的钙拮抗剂(地平类药物-dipines)、血管紧张素转换酶抑制剂(普利类药物-prils)和 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类药物-statins)等。

AstraZeneca 公司的 H. -J. Federsel 博士是世界著名的合成工艺研发专家,在撰写的第 17 章“手性药物的发现与开发——从概念阶段到上市”中,他概述了手性药物的重要性、如何制备手性化合物的立体异构体、立体专一性的分析及旋光纯药物的开发;同时,他强调合成工艺开发的早期参与,如在选择候选药物(CD)前期的先导化合物的确定中的参与。开发药物的立体异构单体,不仅是降低药物开发风险和成本的有效策略,也是延长新药知识产权的常用策略。Astra 公司的埃索美拉唑(Esomeprazole)是手性药物开发的最新成功例证。手性药物的发现与开发的技术保障是手性原料的开发、手性拆分和不对称合成,其中动力学拆分和不对称催化是最有效的手段,更为关键是规模化工工艺的开发。

美国 Anderson 癌症中心的 S. L. McGovern 博士在第 18 章描述了“混杂配体”,这是她在分析导致虚拟和实验高通量筛选(HTS)中常出现较多的假阳性苗头化合物(Hits)的根源时提出的新概念。她是混杂配体研究的先行者,她发现,特别是在酶抑制剂的发现中,常因化合物可在溶液中形成直径为 30~1000nm 的聚集体与酶表面结合而出现假阳性结果。她还讲述了其可能的主要根源,即配体的优势子结构或其反应活性基团,以及在研究中鉴别混杂配体的实验方法和预测混杂型化合物的计算机方法。这也从另一侧面提醒读者在进行基于优势子结构或反应活性基团的药物分子发现中,应注意避免可能出现的混杂型配体及因此出现的假阳性。相应研究在国内还未见报道。

杨日芳

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