



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

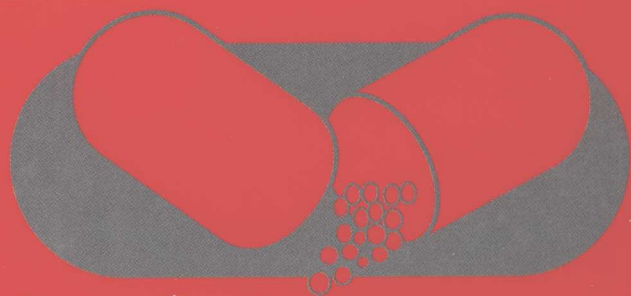
12

Therapeutic Areas I: Central Nervous System, Pain 药物治疗领域 I : 中枢神经系统和疼痛

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

Editor: Michael Williams

导读主编: 张礼和 导读专家: 闻 韧



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

Therapeutic Areas I: Central Nervous System, Pain

**药物治疗领域 I : 中枢神经
系统和疼痛**

Michael Williams

导读主编:张礼和 导读专家:闻韧

科学出版社

北 京

图字:01-2007-4388 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

药物治疗领域. 1, 中枢神经系统和疼痛 = Therapeutic Areas. I : Central Nervous System, Pain: 英文/(美)威廉斯(Williams, W.)主编. —北京: 科学出版社, 2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020359-5

I. 药… II. 威… III. 中枢神经系统疾病-药物治疗法-英文 IV. R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148166 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>

中国科学院印刷厂印刷

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: 26 1/4

印数: 1—1 500 字数: 620 000

定价: 98.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换〈科印〉)

《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

中枢神经系统(简称 CNS)是一个结构非常复杂而精密的生物组织体系,是关系到人类生存、健康、繁衍发展的最重要部位,其中任何一个功能障碍,轻则导致症状和程度不一的神经系统疾病,重则危及生命。在现代社会中,生活节奏加快、精神压力增大、人口快速老龄化等因素可能是近年来国内外 CNS 疾病持续稳定的高发病率的主要原因,这个严峻事实充分反映在中枢神经系统药物(CNS 药物)的销售额及其快速增长的数字上。在世界范围内药物销售额增长最高的是 CNS 药物,其市场总值约 440 亿美元,占世界总医药市场的 15%,其中三个主要的 CNS 疾病,包括抑郁症、癫痫、精神分裂症等约占 85%;预计 2007—2009 年间,CNS 药物费用将增长 9%~12%;美国在 2006 年 CNS 疾病方面所花费的费用已达到全部医疗保健费用的 20%;而我国在 2005 年中枢系统药物也占到了医院化学药物市场的第六位,达 6.95%,并有不断上升趋势。

对 CNS 的研究始于 19 世纪末期、迅速发展于 20 世纪 60~90 年代,尤其近 20 年来,由于生理学、分子生物学、解剖学、遗传学、医学、物理学和计算机科学等学科迅速发展及其促进,以及各种无损伤的活体脑功能成像等先进技术的应用,CNS 研究也取得相当的成果,并引起全世界各国政府的高度关注。例如,许多国家和地区相继将脑科学研究列入国家科学发展的重要领域,美国、欧洲、日本已经分别实施“脑的十年计划”、“脑的二十年研究计划”、“脑时代计划”,我国政府在“国家中长期科学和技术发展规划”中将“脑科学与认知科学”列为八大前沿科学问题之一。随着 CNS 疾病防治需求的急剧变化和上述基础科学研究的发展,国际上众多制药企业也纷纷将药物研究的主要目标对准“大脑”。据 2006 年 10 月统计,神经系统药物研究处于全世界所有药物研究排名中的首位或第二位。如今,在不少新药物靶标发现基础上,CNS 药物研究已出现了许多变化。例如,近几年研究最热门的老年性痴呆症治疗药物已从传统的乙酰胆碱酯酶抑制剂扩展到一些新的方向,如分泌酶抑制剂、Tau 蛋白激酶抑制剂、 β -淀粉样聚集阻断剂、烟碱胆碱受体、毒蕈碱胆碱受体、组胺受体拮抗剂、 γ -氨基丁酸受体拮抗剂、5-羟色胺受体激动剂、促甲状腺素释放激素激动剂、脯氨酰内肽酶抑制剂、抗炎药物、他汀类药物、神经保护药物等。我国在 CNS 科学相关领域上的基础研究虽取得了较大的进展,但原创性的 CNS 药物研究和开发尚存在较多困难,进展较慢,其原因可能是其基础研究的成果尚未达到实用的要求,另外,CNS 药物的开发周期长、费用高也可能是造成此类药物研究困境的原因之一。

目前,在国内有关 CNS 领域药物化学的学术专著罕见,而相关的药物化学参考书大多局限于药物的结构、性质和合成等方面的内容,对疾病的病因和实验动物模型等都极少有系统的介绍,其内容普遍不能满足现代药物发展的要求,从而在一定程度上影响了我国科研人员对该领域的新药研发及其趋势的了解。

我们要真诚感谢 ELSEVIER 公司出版的这套《药物化学百科 II》,其中的第十二册《药物治疗领域 I:中枢神经系统和疼痛》详尽系统地介绍了 CNS 的药物化学研究。

本册的主编 M. Williams 教授拥有在美国多家知名制药公司从事新药研发三十多年

的丰富经验,主要领导新药发现工作,在涉及药理学和药物化学两个领域的研究上都有很深的造诣,在主编本册和第 13 册中强调了在药物发现过程中这两门学科交叉融合的重要性,本册还组织了在 CNS 领域中许多有丰富实践经验的著名专家和学者共同撰写本册的各章节内容,从而使本册的学术性和实用性更为突出。

根据 CNS 领域的不同内容,本册分为三部分,即第一部分:精神性疾病;第二部分:神经退行性疾病;第三部分:疼痛。

精神性疾病泛指所有的精神活动障碍,包括精神分裂症、情感障碍(抑郁症和双向障碍)、焦虑、注意缺陷多动障碍、睡眠障碍、成瘾等。目前精神性疾病中发病率最高的是抑郁症,全球遭受抑郁症侵袭的人口超过 1.21 亿,到 2020 年抑郁症将成为人们失去生活能力的一个主要原因;在 CNS 药物市场中最大的一部分也是抑郁症药物市场(2006 年全球销售额达到 206 亿美元,占全球市场的 3.4%)。

神经退行性疾病是一类以神经元退行性病变导致个体行为异常乃至死亡为主要特征的疾病,包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,老年性痴呆症)、帕金森病(Parkinson's disease)、亨廷顿病(Huntington's disease)、肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)等,另外本书也将某些与神经细胞更严重损伤有关的神经肌肉/自身免疫疾病、中风/创伤性大脑和脊髓损伤、癫痫、眼科疾病等归入神经退行性疾病进行介绍。神经退行性疾病的发病与人口的老龄化密切相关,例如发病率居首位的老年性痴呆症,60 岁以上人群的患病率是 5.1%,85 岁以上患者是 30%。在神经退行性药物市场上,脑代谢药或抗老年性痴呆症药物是最大的用药领域之一,占该市场全球销售额的 31%,并呈高速增长之势,如 2004 年统计,在其前 3 年中全世界抗老年性痴呆症药物的市场规模以年均 19%速度增长,其销售额达到 30 亿美元,相当于全球 CNS 药物总销售额的 5%。

根据性质不同,疼痛分为急性和神经性疼痛、局部和辅助麻醉、偏头痛等。自 20 世纪天然镇痛药物吗啡的结构和作用机理被揭示以来,寻找强效、无或低成瘾性、副作用小的镇痛药物一直是中枢镇痛药物发展的方向。全球疼痛产品(包括麻醉药和抗周期性偏头痛药物)的销售额达到近 400 亿美元,预计到 2010 年还将增加一倍。2004 年统计,全球大约有 2600 万人患某种形式的神经性疼痛,其治疗费用大约为 25 亿美元。尽管如此,在神经性疼痛领域上仍然存在大量尚未得到满足的临床需求。

本书是一本系统性、科学性、新颖性和实用性的药物化学专著,整书内容条理清晰,图文并茂,文字流畅,装潢精美,是一部不可多得的了解药物研究过程和最新进展的综合性学术专著。本册涵盖了各种 CNS 疾病,系统介绍了其发病机理和治疗药物,内容涉及这一类药物的最新研究领域和发展,具有以下主要特色:

1. 本册的编写体系非常注意 CNS 的药物化学和药理学研究之间的有机结合,不仅全面地介绍了 CNS 疾病的基本分类和重要药物及其作用,还详细地叙述了相关疾病过程(包括定义、诊断、分类、疾病产生原因、病理学和流行病学等)、用于新药研究的体内外筛选模型和经典临床评价方法,例如在精神分裂症章节中,介绍了行为学实验、药理模型、损伤模型、社会隔离模型、遗传模型等筛选模型。这些内容是目前国内外同类药物化学著作很少系统归纳的,现有的相关医学著作又都不是为药物研究人员所专门撰写的。因此,对于从事药物研究中药理学或药物化学工作者而言,建议在参考该册内容时沿着这种独特编写思路来阅读,将收获不浅。

2. 本册对一些目前国内药物化学教材和著作中较少涉及的一些 CNS 疾病治疗药物进行了很好介绍。如近年来人们较为重视的注意缺陷多动障碍、睡眠障碍、神经退行性疾病、偏头痛等疾病及其治疗是发展十分迅速的领域,本册对这些疾病的新药物作用靶标及其药物进行了介绍,有利于读者了解其动态和加以重视。

3. 本册及时反映了 CNS 药物研究状况和最新成果,又对未来的发展作出预测,准确反映了新思维、新技术、新方法在药物化学领域中的应用。本册对 CNS 疾病现有药物的介绍文字并不求繁多而求实,除了经典药物外,还特别对近年来新上市、处于临床研究后期以及最新研究中的 CNS 新药及其新靶标进行重点介绍。如在治疗失眠的药物中除了经典的苯并二氮杂卓类药物外,还介绍了褪黑激素受体激动剂和 5-羟色胺受体拮抗剂等最新研究成果(如 2005 年上市的选择性褪黑激素 MT1 受体激动剂 Ramelteon),使读者能详尽地了解此领域药物的最新成果。另外,本册还对现有的该类药物在临床治疗中面临的问题进行了归纳、总结,并引出其最新进展。如在治疗焦虑的药物研究方面,本册详细介绍了包括促肾上腺皮质激素释放因子、促代谢性谷氨酸受体等七类可能的药物靶标、研究方向及最近进展。

4. 本册是有关 CNS 疾病方面新药研究和开发的一本重要参考书,其内容对相关新药的研究有很好的启示。本册中的每一类新药物的出现都与其新靶标研究及其发现紧密相关的,这是原创性药物研究中十分重要而艰难的环节。正如前述,本册按照这类疾病发生机理、治疗药物的药理学及其研究,到最新的方向、进展那样次序进行介绍,且每个章节都附有重要参考文献。这样,读者可很快方便了解 CNS 疾病及其药物研究的详细情况,并可进一步查阅到原始文献,跟踪相关研究的具体内容,因此,该书具有很好的应用价值。

5. 本册将药物化学和临床药学很好结合,对于临床药学工作者也是一本重要参考书,除了 CNS 药物的作用机理、适应症、副作用、禁忌症外,有关药物研究中药物化学和药理学等学科新知识对于临床药学工作也具有重要指导意义。

限于篇幅,除个别章节如精神分裂和注意缺陷多动障碍症外,本册对 CNS 药物的发现过程/简史或药物合成化学和构效关系研究等内容几乎没有提及,因此,从事药物研究,尤其涉及药物设计、合成及其生物活性研究的读者,必要时还需阅读其他有关专著。

总而言之,本册作为药物化学方面的重要著作《药物化学百科 II》的分册之一,既可作为医药卫生院校的药学相关专业本科生药物化学教学的重要参考书,使大学生了解 CNS 疾病治疗药物现状和今后发展趋势;同时,对于从事新药研究开发的科研人员、高校教师和研究生而言,本书也是一本非常实用而新颖的学术参考书。

闻韧 教授
复旦大学药学院
郑剑斌 博士
华东理工大学药学院
谢毓元 院士 审校
中国科学院上海药物研究所

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 Trigg 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 Trigg

前 言

自 15 年前《药物化学百科》第一版问世以来,药物发现的基本过程已经历显著变化,其中包括人类基因组图谱绘制和伴随而来但尚有待实现的、对更新更可靠的药物靶标的期待;层出不穷的筛选和先导化合物优化技术;以及在选择和优化新化学实体(NCE)过程的前期进行药代动力学性质(吸收、分布、代谢和排泄,简称 ADME)测试方法的发展。尽管有如此大的变化,但到 2006 年为止,新批准药物(NDA)的数目却持续减少。一般认为原因在于:(1)制药企业在新药研发中资金投入不足;(2)除了留下的难题之外,容易的问题(谚语所谓“随手可摘的果实”)都已解决;(3)新技术需要更多的时间和投资才能产出成果。对此,已故的 David Horrobin^[1]的评论观点是现代生物医学研究是建立在“大笔投资和过度宣传的技术”之上,也就是说,这种研究是以过度简化的方式去理解疾病病理学 and 进行新药研究开发,因而“对现实世界问题没有做出真正的贡献”。虽然这肯定是一个有争议和分歧的观点,但他的见解在很大程度上反映在以下事实:(1)近年来将药理学那样的核心技术从药物发现过程排除的趋势^[2];(2)过度依赖自动化技术,而不是靠人的智力来制定药物研究策略和完成其发现过程,就像 Kubinyi 形容的“打开计算机,关闭大脑”^[3]。

本卷的一个突出主题是在回顾药物发现的幸运机遇中,无论是体外或体内试验,药物化学和药理学所发挥的关键作用。本卷详细涵盖了以下治疗领域:

- 中枢神经系统疾病,包括精神分裂症、感情失常疾病、焦虑、注意缺陷多动障碍、睡眠、成瘾、神经退行性疾病(包括阿耳茨海默氏病以及帕金森氏病)、自身免疫性疾病、中风、癫痫和眼科疾病治疗药物。
- 疼痛,包括急性和神经性疼痛、麻醉和偏头痛。
- 代谢综合症,包括肥胖、糖尿病、胆固醇代谢、骨代谢和激素替代治疗。
- 泌尿系统,包括性功能失常、尿失禁、良性前列腺增生(BPH)和肾脏功能失常。
- 胃肠道系统,包括胃和粘膜溃疡、肠易激综合症(IBS)、特发性炎症性肠病(IBD)和呕吐/促进胃肠动力药物。
- 心血管系统,包括高血压、抗心律失常药物和溶血栓药。

我要感谢本卷的作者们,感谢他们在撰写、编辑和修改稿件的整个漫长过程中的勤奋、耐心、奉献以及学识,感谢主编 John Taylor 和 David Triggle,感谢他们的支持、学术见识和判断力,最后感谢 Holly 和 Heather 付出了许多夜晚、周末和假日时间并最终使本卷问世。

Michael Williams

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

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