



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

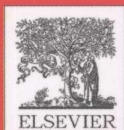
13

Therapeutic Areas II:
Metabolic Syndrome, Urology,
Gastrointestinal and Cardiovascular
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

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

Editor: Michael Williams

导读主编: 张礼和 导读专家: 闻 韧

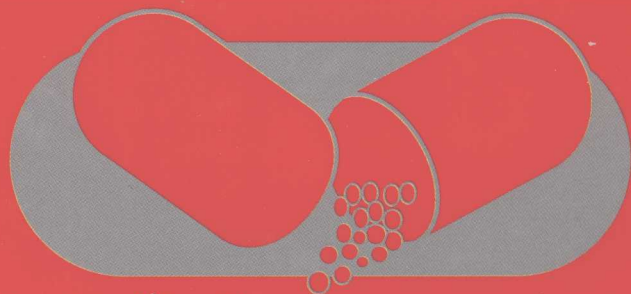


原版引进



科学出版社

www.sciencep.com





內科、外科、婦產科、
兒科、皮膚科、泌尿科、
耳鼻喉科、眼科、口腔
牙科、神經科、心血管系

Endorsements (Title): John M. England and Robert J. Ruggie

Abstract














Comprehensive Medicinal Chemistry II

药物化学百科

John B Taylor and David J Triggie

**Therapeutic Areas II: Metabolic Syndrome, Urology,
Gastrointestinal and Cardiovascular**

**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**

Michael Williams

导读主编: 张礼和 导读专家: 闻韧

科学出版社

北 京

图字:01-2007-4389 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. 2, 代谢综合征、泌尿生殖系、胃肠道和心血管系统 = Therapeutic Areas II: Metabolic Syndrome, Urology, Gastrointestinal and Cardiovascular: 英文/(美)威廉斯(Williams, M.)主编. —北京: 科学出版社, 2007
(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020360-1

I. 药… II. 威… III. ①代谢病-综合征-药物治疗法-英文②泌尿生殖系统-泌尿系统疾病-药物治疗法-英文③胃肠病-药物治疗法-英文④心脏血管疾病-药物治疗法-英文 IV. R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148165 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: 31 插页: 4

印数: 1—1 500 字数: 741 000

定价: 108.00 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

随着社会发展,人们的饮食结构和生活方式发生了改变,无论在发达国家还是在处于经济转型期的发展中国家,高血脂、高血压、糖尿病、肥胖等疾病发病率都居高不下,已经成为影响全人类健康的重大卫生问题。同时,在人类平均寿命延长和人口老龄化社会中,心血管、消化系统疾病、前列腺疾病、骨质疏松、性功能减退等也影响了人们的生活质量。自 20 世纪中期以来,以上疾病防治受到世界各国的高度重视。

由科学出版社从 ELSEVIER 公司引进的大型药物化学著作《药物化学百科 II》导读版中的第十三册《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》涉及以上疾病及其相关治疗药物。具体涵盖的治疗领域药物分为:第一部分是肥胖/代谢紊乱/X 综合征相关药物;第二部分是泌尿生殖系统药物;第三部分是胃肠道药物;第四部分是心血管药物。

代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)是血糖异常、血脂紊乱、肥胖症和高血压等多种疾病在人体内集结的一种状态,可导致严重心血管病及并发症,并造成死亡。代谢综合征涉及内分泌疾病、心血管病、肾脏病等多个相关学科和研究领域。此类药物重要性也反映在相应的市场销售数字中,如 2006 年全球降血脂药物销售额达 352 亿美元,居所有类别药物之首,占 5.8%,年增长率为 7.5%;2006 年全球糖尿病药品销售额达 212 亿美元,占 3.5%,年增长率为 13.1%;我国每年用于治疗糖尿病的药品销售额已超过 100 亿元。本册第一部分较全面地介绍了肥胖症药物、糖尿病治疗药物、抗动脉粥样硬化和降血脂药物、骨代谢相关疾病治疗和激素替代治疗等。

泌尿生殖系统药物也是全球医药市场上增长非常迅速的一个领域。泌尿生殖系统疾病主要分为两大类:一类是膀胱、肾脏和前列腺功能紊乱和障碍相关疾病;另一类是性功能障碍与生育相关疾病。治疗前列腺疾病药物在老年常见病中应用量较大,特别是良性前列腺增生治疗药物在泌尿系统用药(不包括抗菌和抗感染药)中占有最大的比例。涉及生活质量的性功能障碍治疗药物和生育调节药物的增长也十分迅速。本册第二部分较全面地介绍了良性前列腺增生、前列腺功能障碍以及所引起的尿失禁的治疗药物,性功能障碍治疗药物以及高血压和肥胖引起的肾脏功能紊乱治疗药物。

胃肠道疾病是常见多发病之一,且是极易复发的慢性病,迄今尚未有彻底根治的有效手段。据统计,胃肠疾病发病率约占世界人口的 10%~12%;我国城镇消化系统疾病的发病率为 11.43%,与欧美许多发达国家基本相似。2004 年全球抗溃疡药物销售额达 255 亿美元,居于所有类别药物第二位,其中,质子泵抑制剂占了很大的比重,在 2006 年全球销售额就达到 241 亿美元,占有所有药物销售额的 4.0%。在我国,2005 年消化系统药物占医院化学药市场的第四位,达 12.5%。本册第三部分主要介绍了胃和粘膜溃疡、肠易激综合征(IBS)、炎症性肠道疾病(IDB)和呕吐及促胃肠动力等相关胃肠道疾病治疗药物。

心血管疾病是严重影响人们身体健康的疾病,尤其是导致中老年人死亡的常见原因

之一。近年来,心血管药物在全球范围内是第一大类药,约占药品总销售额的 20%,其中血管紧张素 II 拮抗剂在 2006 年销售额达 165 亿美元,占全球销售额的 2.7%,年增长率高达 15.2%。在我国,老年人的心脑血管病发病率高达 30%,居死因首位;据 2005 年底统计,心血管系统药物占各大类药物用药总额的 16.3%,重点城市医院用药近 40 亿元,且用比上一年增长了 21.5%。本册第四部分分别对抗高血压药、抗心律失常药和抗血栓药这三种重要的心血管药物进行了深入的论述。

自 20 世纪 60 年代起,随着医学、生物学、生物化学和药物化学(包括化学合成的、天然提取或发酵而来的药物)等众多学科发展合作,尤其在成功建立以酶或受体为生物靶标的筛选模型以及完善样品制备和鉴定化学结构的色谱技术基础上,新药发现出现了一个飞跃发展阶段。心血管系统、抗溃疡和抗糖尿病药物就前后成为近半世纪来国际上新药研发的“明星”。如心血管系统药物: β -受体阻断剂(1964—),钙通道阻滞剂(1979—),血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(1977—)和 HMG-CoA 还原酶抑制剂(1987—)等,上述新药研究在 20 世纪 90 年代曾占全世界新药研制的 30%以上;抗消化性溃疡药物:组胺 H₂ 受体拮抗剂(1972—)、质子泵抑制剂(1988—)等,该类药物在 2003 年前连续 12 年排在全球畅销药排行榜榜首;抗糖尿病药物:第二代磺脲类药物(1970—)、双胍类药物(1985—)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂(1984—)、噻唑烷二酮类药物(1997—)等。此后,一些新药物靶标的发现又促进了药物研究方向出现了新变化。例如,降血脂药物的研究已从传统的羟甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂等扩展到一些新型药物:回肠胆汁酸转运体(IBAT)抑制剂、酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶(ACAT)抑制剂、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、过氧化物酶体增殖蛋白激活性受体(PPAR)激动剂和 5-脂氧合酶活化蛋白(FLAP)抑制剂;又如新型抗糖尿病药物有过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR)激动剂、过氧化物蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP-1B)抑制剂、高血糖素样肽-1 受体(GLP-1)激动剂等。我国近年在上述药物发现的应用基础研究有很大进展,也取得了一些开创性成果,如具有自主知识产权的钠、钾、钙多离子通道阻滞剂硫酸舒欣啉(Ⅱ期临床)、首次发现的具有体内疗效的高血糖素样肽-1 受体非肽类小分子激动剂等。但整体与国外相比,我国在药物研发上很长一段时期只重视国外仿制药的开发,对新药及其靶标的基础研究缺少投入或重视,目前的原创性药物研发还远远不能满足国内需求。

本书是一本系统性、科学性、新颖性和实用性的药物化学著作,具有如下主要特色

1. 本册的编写非常注意药物化学和药理学之间的有机结合,不仅全面介绍了代谢综合征、泌尿生殖系统疾病、消化系统疾病和心血管疾病的基本理论、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;这些特点恰好弥补了目前国内外同类药物化学或医学著作所欠缺之处。因此,本册对于药物化学研究者系统掌握相关疾病的药理学知识或者药理学家熟悉药物化学的内容都是十分有益的,当然这也是阅读本册书籍的难点所在。

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而近年来国际上普遍较为关注的肥胖症、糖尿病等代谢综合征、前列腺增生、肾脏功能紊乱、性功能障碍等泌尿生殖系统疾病和炎症性肠道疾病、肠易激综合征等的内容分别进行了详细论述,由于这些疾病治疗药物的研究正在迅速发展,因此,向国内读者及时介绍这些领域中新的药物作用靶

标和新作用类型药物是十分必要的。

3. 本册及时反映了代谢综合征、泌尿生殖系统、消化系统和心血管系统疾病治疗药物最新研究成果和进展,准确反映新技术、新思维、新方法在药物化学领域的应用。其重要特点是对相关疾病现有药物的介绍不求文字繁多而求实,除了重要的经典药物外,还特别对近年来新上市、或处于临床研究后期、或最新研究中的新药及其新靶标进行重点介绍。如在抗糖尿病药物中,除了经典的五大类口服降糖药外,还对2005年新上市的 β 细胞胰淀粉样肽类似物普兰林肽(Pramlintide)和胰高血糖素样肽(GLP-1)类似物 Exenatide 进行了较详细介绍。此外,本册还对现有药物在临床治疗中遇到的问题作了归纳,并引出当前药物研究的趋势,如在肥胖症治疗药物方面详细介绍了黑色素聚集激素(Melanin-Concentrating Hormone)拮抗剂和神经介素 U(Neuromedin U)激动剂等18种不同的、可能靶标和药物的新进展,使读者在最短时间里获得该领域的当前研究的基本动态。

4. 本册是代谢综合征、泌尿生殖系统、消化系统和心血管系统相关疾病新药研究和开发的一本重要参考书,对相关新药的研究有很好的启发。由于本册的编写体系是按照“疾病—药理—现有药物—最新的研究方向和进展”的方式来开拓思路的,每个章节都附有相关的重要参考文献,因此,读者可以通过阅读本册了解代谢综合征、泌尿生殖、消化和心血管等系统疾病及其药物研究的详细情况,并可以通过原始文献掌握相关研究的具体内容。必要时,读者还可通过本书提供的线索进一步追踪最新的国际研究动态。

5. 本册对于临床药学工作者也是一本重要参考书,它不仅提供了有关代谢综合征、泌尿生殖系统疾病、消化系统疾病和心血管系统疾病治疗方面的重要药物作用机理、适应证、副作用、禁忌症等的详细归纳和论述,也介绍了这些大类药物研究中药物化学和药理学等学科新知识,这对临床药学工作也均具有很好的指导意义。

限于篇幅,除个别章节(治疗消化道粘膜溃疡和心律失常的药物)外,本册对相关领域的药物发现过程/简史或药物合成化学和构效关系等内容均介绍较少,因此,从事药物设计、合成及其活性研究的读者,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,既可以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,使大学生了解代谢综合征、泌尿生殖系统疾病、消化系统疾病和心血管系统疾病治疗药物现状和未来发展方向;同时,对于新药研究开发的科研人员、高校教师和研究生来说,本书也是一本不可不读的、具有很好参考价值的学术专著。

闻轲 教授
复旦大学药学院
董肖椿 博士
复旦大学药学院
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东尼·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 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和进行新药研究开发,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(IBM)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 Triggall,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