



Comprehensive  
Medicinal Chemistry II  
药物化学百科

8

# Computer-Assisted Drug Design 计算机辅助药物设计(上)

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

Editor: Jonathan S Mason

导读主编: 张礼和    导读专家: 蒋华良

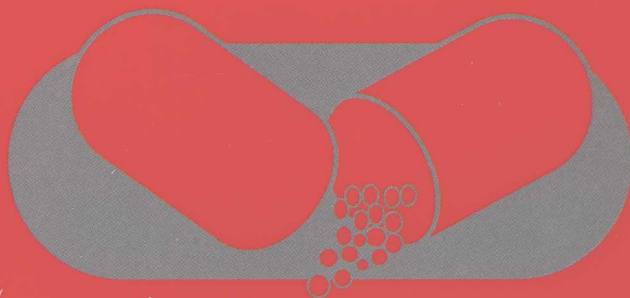


原版引进



科学出版社

[www.sciencep.com](http://www.sciencep.com)



**Comprehensive Medicinal Chemistry II**

药物化学百科

John B Taylor and David J Trigg

**Computer-Assisted Drug Design**

**计算机辅助药物设计(上)**

Jonathan S Mason

导读主编:张礼和 导读专家:蒋华良

科学出版社

北京

图字:01-2007-4385 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

计算机辅助药物设计 = Computer-Assisted Drug Design. 上: 英文/(丹麦)梅森(Mason, J. S.)主编. —北京: 科学出版社, 2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020248-2

I. 计… II. 梅… III. 药物-计算机辅助设计-英文 IV. R914.2-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148160 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: 28 3/4

印数: 1—1 500 字数: 679 000

**定价: 110.00 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

创新药物的研究具有重大的社会效益和经济效益。然而,新药的寻找是一项耗资巨大而效率很低的工作。据国际上的统计,研制一种新药平均需要花费 10~12 年的时间,筛选 1.5~2 万种化合物,耗资 10 亿美元以上。造成这种状况的一个重要原因,就是新药的发现还缺乏成熟的理论,新药的研制仍主要依赖反复试验(trial and error)。这种状况迫切需要通过发展、应用新的理论方法和技术予以改变。

从 1894 年 Emil Fischer 提出药物作用的“锁钥原理”开始,药物设计一直是药物研发人员的一个梦想。经过科学家多年的努力探索,特别是计算机和信息科学等学科的发展,计算机辅助药物设计方法日趋成熟,技术日益丰富。通过与实验紧密结合,计算机辅助药物设计在药物研究中正发挥越来越重要的作用,已成为药物研究的核心技术之一。药物设计的梦想正在逐步实现。

计算机辅助药物设计方法主要分成两种:一种是从活性小分子化合物出发,通过改造、修饰等方法得到活性更好、毒性更低的新化合物,这种方法称为基于配体的药物设计;另一种是从生物靶标大分子结构出发,寻找、设计能够与它发生相互作用并调节其功能的小分子,称为基于结构的药物设计。基于配体的药物设计方法包括定量构效关系(QSAR)和药效基团方法,基于结构的药物设计方法又分为分子对接和全新药物设计方法。

计算机辅助药物设计应用于创新药物先导结构的发现和优化,并取得突破性进展是始于 20 世纪 80 年代中期。取得突破性进展的主要原因是,分子生物学和结构生物学的发展,使得一些靶标生物大分子的功能被阐明,三维结构被测定;计算机科学的发展,出现了功能先进的图形工作站,极大地提高了计算和数据分析的速度和精度。在此期间,发展了许多计算机辅助药物设计方法,如基于生物大分子三维结构的分子对接(Molecular Docking)方法,基于药物小分子的三维定量构效关系分析方法和数据库搜寻方法,以及有机化合物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性(ADMET)预测方法等。进入 20 世纪 90 年代,计算机辅助药物设计已作为一种实用化的工具介入到药物研究的各种环节。有两个数据可以说明这一点,根据 Drug Discovery World 在 2003 年的统计,由于分子模拟和计算机辅助药物设计的介入,使得新药研发的周期缩短了 0.9 年,直接研发费用降低 1.3 亿美元。目前,美、英、日、德、法等发达国家都有一批著名科学家领导的研究组从事这方面的理论和应用研究。许多制药公司也纷纷投资建立运用计算机进行理论研究以带动新药开发的部门。目前已有一些应用理论方法设计而获得成功的药物发表和上市,进入临床前的化合物 40 余个,上市药物 7 个(*Science*, 2004, 303:1813-1818)。这标志着计算机辅助药物设计开始向实用化方向迈进,并已成为创新药物研究的核心技术之一。

《药物化学百科》是关于药物化学的一套综合性丛书,该丛书第 1 版自 1990 年出版以来广受好评。2006 年 Elsevier 公司又推出了它的第 2 版,该丛书几乎覆盖了现代药物化学的各个方面,其中第 4 卷专门讨论计算机辅助药物设计。该卷主编是国际知名的计算

机辅助药物设计专家 J. S. Mason,他是三维药效团指纹图谱、分子相似性和多样性等研究领域的开拓者。为本书撰稿的作者都是相关研究领域的专家,其中一些还是相关领域的创始人,如 C. Hansch 是定量构效关系(QSAR)研究领域的鼻祖。

该专著主要论述计算机辅助药物设计(包括基于配体的和基于结构的药物设计)方法及其在药物发现中的应用。该书介绍了计算机辅助药物设计的基本概念和方法,汇集了计算机辅助药物设计方法发展及应用方面的最新成果,收录了第一流的科学家对该领域历史、现状及未来发展趋势的看法,并列出了相关的参考文献。书的前面列出了丛书(共8卷)的章目录及本卷的作者,最后列有本卷的名词索引。全书结构清晰,图文并茂,是一本非常优秀的计算机辅助药物设计著作。

本书分为16章。全书按结构分为以下4个部分。

第1部分:计算机辅助药物设计简介(1~4章)对本卷进行概述,并论述了药物发现过程中的计算机辅助药物设计、定量构效关系(QSAR),以及基于结构的药物设计。

第2部分:核心概念及方法——基于配体的(5~8章)论述基于配体的药物设计方法、药效团方法、定量构效关系,以及应用分子的相似/不相似性选择化合物的方法和技术。

第3部分:核心概念及方法——基于靶标结构的药物设计(9~13章)论述配体-受体相互作用的结构、能量和动力学性质,药物靶标蛋白的同源建模,利用分子相互作用场表征蛋白质的结合位点及与配体的相互作用,分子对接及打分,以及全新药物设计。

第4部分:核心方法及应用——基于配体和结构的药物设计(14~16章)论述基于配体和结构的平行组合库设计原理,基于反应物和产物的组合库设计方法,以及药物化学中的量子力学计算。

本书主要具有以下特色:

1. 几乎囊括了计算机辅助药物设计的各个领域(ADMET相关内容在丛书的第5卷),为读者全面了解该学科的历史、现状和发展趋势提供了丰富的素材和极大的便利。
2. 汇集了计算机辅助药物设计领域的最新研究成果,并且为本书撰稿的作者都是各自领域的一流科学家,他们的观点反映了学界当前对相关问题的最新的认识。
3. 特意收录不同专家对同一问题的不同观点,以及这些研究者对其采用或首选的特定方法的相关实用建议,这样有利于开阅读者的视野,并有利于帮助读者解决其在研究中遇到实际问题。
4. 在写作方面深入浅出,刚刚步入该领域的新手通过循序渐进地阅读本书,能比较快地进入计算机辅助药物设计研究领域。

我国自20世纪70年代末开始建立药物设计学科,经过近30多年的发展,已经建成了多个具有国际先进水平硬件、软件的计算机辅助药物设计实验室。通过863计划、973计划及国家自然科学基金等的资助,我国的科研人员在分子对接,全新药物设计,小分子与大分子作用的打分函数,多拷贝分子动力学药物设计,有机化合物吸收、分布、代谢、排泄及毒性预测,类药性分析等计算机辅助药物设计方法方面作了很多工作。我国的科研人员在药物化学数据库方面也作了大量的工作,建立了天然产物、海洋天然产物及中药方剂等数据库。这些方法和技术具有鲜明的特色,其中有一些在国际上得到广泛应用。

此外,我国的计算机辅助药物设计研究人员在计算机辅助药物设计的应用方面也卓

有成效。近年来,针对代谢性疾病(糖尿病、高血脂症、心血管类疾病)、老年性痴呆症、抗肿瘤、免疫抑制、SARS 病毒、爱滋病毒、感染及炎症等相关疾病的数十种蛋白质靶标进行药物设计,结合化学合成和生物测试,获得活性化合物上千个,有些化合物已经进入临床前研究。

随着我国对科技投入的增加,药学相关的研究项目也相应地越来越多。本书的发行,为我国高校、研究所及制药公司的药学科技工作者全面了解计算机辅助药物设计这一研究领域提供了一本具有前沿性、权威性的参考书。同时,由于本书包含了大量计算机辅助药物设计的基本方法和概念的深入浅出的介绍,也是高等院校相关专业的师生了解该领域的一本优秀的读物。

蒋华良

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-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

很荣幸能够组织计算机辅助药物设计(CADD)/计算化学研究领域的许多关键研究人员来撰写《药物化学百科》第2版的第4卷。撰稿人包括这个研究领域的开拓者和新加入的研究者,都集中在应用计算方法来辅助药物发现进程,以及发展新的方法以应对药物发现不断变化和发展的需求。本卷的目的是汇集来自学术机构及工业领域的许多专家的对历史、现在和未来的观点。影响药物发现进程的非常广泛、多种多样的计算方法主要包括在本卷,第5卷(ADMET,吸收、分布、代谢、排泄及毒性)中与计算有关的章节,以及第3卷(综述蛋白X射线晶体衍射、NMR方法及化学信息学/数据库等相关核心技术)的一些章节中。

第1章中的几个表格列出了各种方法和章节/卷之间的联系。读者会发现不同的章节在某些概念和方法上有一些有意识的重叠,其目的是综合一些有经验的药物发现专家/课题组的观点,以对某些关键方法提供更宽广的视野,并附带这些研究者对其采用或首选的特定方法的相关实用建议。在本书的第1版出版以后,又出现了许多新的方法,但所有这些方法仍然是相互关联的,即使它们现在的使用方式不同。

药物发现是一个多目标优化问题,设计和优化过程中必须在许多不同性质,例如活性、选择性和ADMET性质,以及在目前采用多“活性”模型(例如定量构效关系模型(QSAR),或者像贝叶斯模型这样能更好地处理大的、噪声较多的数据集的统计模拟方法)的各种方法之间寻求平衡。基于结构的药物设计方法无疑已经成为一种主要的CADD方法,提供了很多预见,并产生了很大的影响。本卷讨论了其中的许多方面,而未来将会有许多更加激动人心的计算方面(例如结合活性的常规预测)和实验方面(如人G蛋白偶联受体(GPCR)靶标蛋白结构)的进展。

感谢全体作者为本卷撰稿所作的重要工作。我们希望本书能够帮助所有读者理解CADD方法是怎样促进药物发现进程的,并激励读者在这方面作进一步的研究。

Jonathan S Mason

# 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  $\beta$ -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



- 8.03 Medicinal Chemistry as a Scientific Discipline in Industry and Academia: Some Personal Reflections
- 8.04 Some Aspects of Medicinal Chemistry at the Schering-Plough Research Institute
- Case Histories**
- 8.05 Viread
- 8.06 Hepsera
- 8.07 Ezetimibe
- 8.08 Tamoxifen
- 8.09 Raloxifene
- 8.10 Duloxetine
- 8.11 Carvedilol
- 8.12 Modafinil, A Unique Wake-Promoting Drug: A Serendipitous Discovery in Search of a Mechanism of Action
- 8.13 Zyvox
- 8.14 Copaxone
- 8.15 Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir
- 8.16 Fosamax
- 8.17 Omeprazole
- 8.18 Calcium Channel  $\alpha_2$ - $\delta$  Ligands: Gabapentin and Pregabalin
- Cumulative Subject Index