



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

3

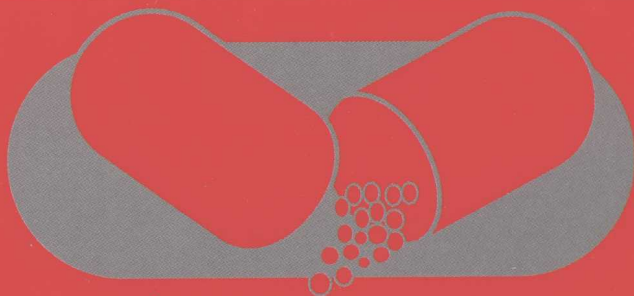
Strategy and Drug Research

新药研究与策略(上)

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: 恽榴红



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 Triggie

Strategy and Drug Research
新药研究与策略(上)

Walter H Moos

导读主编:张礼和 导读专家:恽榴红

科学出版社
北 京

图字:01-2007-4403 号

This is an annotated version of
Comprehensive Medicinal Chemistry II

John B Taylor and David J Triggle

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. 上: 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 978-7-03-020353-3

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 148173 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: 20 1/2

印数: 1—1 500 字数: 484 000

定价: 90.00 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

新药是提升人类健康水平和生活质量的重要物质条件,是医药经济的源泉,也是多种高新技术和科学精华的汇聚之地。无论是从学术层面或者工业层面,当今的新药研发都已成为药物化学学科的主要内容之一。

战略的军事原意是对战争全局的筹划和指导。商场如战场,很多社会领域也犹如战场。现代的战略泛指一切重大的、带全局性或决定全局的谋划。新药研发过程涉及多种基础学科,涉及不同专业背景的人员,涉及新药发现、临床前研究、临床研究、注册上市、后续研究等不同阶段,涉及内/外部不同资源的协调使用。它是一项高投入、高风险、高回报、长周期的事业。在新药研发全过程中,注意正确选择战略是非常重要的。

21 世纪的新药研发形势面临严重挑战。20 世纪 80 年代后全球新药研发成本不断攀升,药品价格居高不下,制药行业的“良心”倍受谴责。花最少的投资,用最合适的技术手段,在最短时间内实现新药研发最好目标,成为整个制药业,包括国际制药巨头在内追求的目标。

本卷主编瓦尔特·莫斯博士, SRI 国际公司生命科学部副总裁。该公司 1946 年创建于斯坦福大学,是世界著名的非赢利性咨询服务机构,一半以上客户来自美国政府机构,如国防部、商务部、卫生部等。莫斯博士曾在 Chiron(现并入诺华)、瓦格姆—兰伯/帕克—戴维斯(现并入辉瑞)等国际著名制药和生物技术公司工作多年,以学术研究和技术管理见长。他是美国国家科学院咨询委员会成员。这次他组织美国、英国、法国、瑞典、意大利的大学、科研院所和制药公司 39 位从事新药研发卓有成效的科学家和技术管理专家撰写全书第二卷《新药研究与策略》。

第三册的内容是:前言中概述新药研究与战略的交汇部分,战略分析内容覆盖项目评估指标、靶标验证、研发过程阶段考核、人力资源、部门协调、商业开发、新药开发、新药发现、靶标的科学特征和选择等环节(第 1 章);以及从学术界和工业界两种视野分别阐述新药研究的战略需求变化(第 2,3 章);主体部分论述新药发现和开发战略和组织特点,具体划分为项目管理中技术和组织领导的种种细节(第 4 章);从活性化合物到注册产品过程中化学开发、质控研究和注册事务队伍的作用(第 5 章);新药开发不同阶段的关键技术和成败因素(第 6 章);内部资源和外部资源构建和协调思路(第 7 章);制药企业与生物技术公司的合同—联合—许可关系(第 8 章);对科技人员的管理和领导战略(第 9 章);药物发现—发明—工程技术等方面的创新,即挑战现状(第 10 章);新药发现中的能力提升策略——新老技术和文化整合(第 11 章)。

以上内容的主要特色如下:

1. 全面新颖,资料丰富。本册详细论述新药研究与战略分析的各种环节。如 2001 年新药发现进入基因时代以来,基因组学、蛋白质组学、转录组学、代谢组学、毒理基因组学、系统生物学纷纷介入,对疾病复杂性和新靶标的认识不断深化,在总体上如何理解和处理? 再如 0 期临床试验是一种降低新药研发风险的新方案,作者介绍了它的由来和科

学依据。文中涉及 1000 多篇参考文献,既有大量引自核心期刊的资料,也有政策管理法规资料及内部专题研究报告,有助于读者阅读相关文献,查找经典论文、综述、原始文献、网络信息,了解国际上这一领域的最新背景。

2. 注重实际,多种视角并列。新药研究是基础研究和应用研究多重交叉的领域。当今新药研发各个阶段接受哪些技术? 采用哪些技术? 重视哪些技术? 如何兼用新/老技术和规避风险? 基因组学、计算机辅助药物设计、组合化学和高通量筛选等新药研发相关新技术的发展变化状况,如组合化学,早期阶段有哪些公司走红? 现今哪些公司在独立运作? 欧美之间、发达国家与发展中国家之间新药研发基础、理念、科学移动形势走向? 随着新药研发形势和技术要求的发展变化,不同国家使用药物化学专业人才的知识结构、工作经历和能力、学历资格比例有哪些改变? 如何分析失败? 成功的新药发明家(狩猎人)应当具有什么素质?

3. 突出战略分析指导。作者对新药研发很多决策过程的讨论都结合了战略分析。这在国内相关专著中比较少见。例如制药企业选择新药开发目标,除技术性条件外,企业尚需考虑合作、商业、研发战略以及证卷平衡,比较药学和医学上不同学术观点,兼顾投资者、消费者、制药公司的利益,附加因素还有工艺、法律、人口、政治、社会、生态环境、知识产权等。对领导和管理的科学基础,矩阵式管理网络,高效率研究团队和高水平管理团队的有机结合,项目评估不同阶段,新药靶标确认的关键点,人力资源的招聘和管理,新药发现技术如何驾驭,在新药研发过程中,为何和如何选择各种外部资源(本国和国外),如何组织分析化学、组合化学、计算化学、合成化学、制药化学的研究工作以及效率风险评估,疾病复杂性和新老靶标的联系和机会如何把握等,都从战略高度实用角度一一讨论。

研发新药,改进工艺,曾经在很长一段时间内是我国药物化学的主要任务。国内所谓“新药”,指我国“未生产过的药品”,或者“未曾在中国境内上市销售的药品”。在过去几十年中,仿制(copying)是我国研发新药的主要途径。国际通用的新化学实体(NCE)新药,国内从 20 世纪 50 年代末开始有研究介入,先后有一百多个品种批准临床使用。多种统计数据显示,国内医药市场主要治疗类别销售额排名前 50 位化学药品中,没有国内原创的新化学实体新药。被世界药品市场接受的国产新药也仅限于青蒿素类和二巯基丁二酸等少数品种。我国创新药物研发能力总体水平不高。

我国的创新药物研发和产业发展必将有助于促进全人类健康保护和生活质量提高,有助于推动生命科学的发展。目前国内同行对新药研发虽说并不陌生,但对新药研发过程中技术选择和项目管理方方面面的战略思考仍缺少理论和先进经验的指导。正如本书所言,过去 30 年间,新药发现在社会环境、科技方法、人员流向和目标方面都发生了根本变化。本册导读版的发行,为国内从事药物和生物技术研究的高等学校、科研院所、制药企业的教师、研究生、专业技术人员,领导和管理人士提供了一本全面系统了解新药研究和战略分析的专著,展示国外制药和生物技术公司如何处置新药研发的主要环节,如何应对现实种种矛盾和问题,以及其中包含的大量科学技术知识。甚至对关心新药研发事业的新闻媒体工作者,本书也不失为一本比较客观的综合性入门参考资料。

众所周知,制药业低的投入产出效率、药品价格与社会责任之间的矛盾冲突,是国内外医药学术界工业界面对的共同问题。新药合理设计仍处于探求之中。具有新药研究基本知识的人士,阅读理解本书不会有困难。本书的难点是从战略角度体会作者的管理哲

学,领悟在复杂矛盾中作出正确选择的思路和方法。尽管本书有很高的参考价值,但也只是一家之言,其观点有待读者在新药研发实践中不断比较、取舍和发展创新。

恽榴红

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 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

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 Toxification 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