



Comprehensive

Medicinal Chemistry II

药物化学百科

1

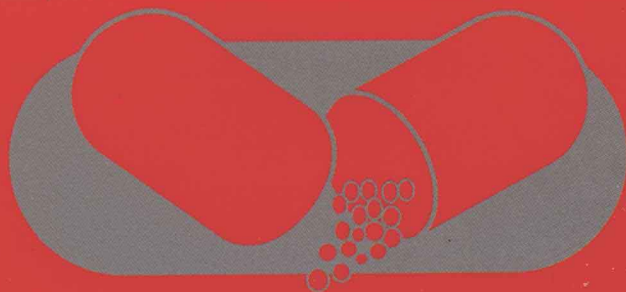
Global Perspective

药物化学的全球展望(上)

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

Editor: Peter D Kennewell

导读主编: 张礼和 导读专家: 徐 萍



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

Global Perspective

药物化学的全球展望(上)

Peter D Kennewell

导读主编:张礼和 导读专家:徐萍

科学出版社

北 京

图字:01-2007-4407 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

药物化学的全球展望 = Global Perspective. 上: 英文/(英)肯尼韦尔
(Kennewell, P. D.) 主编. —北京: 科学出版社, 2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020246-8

I. 药… II. 肯… III. 药物化学-研究-世界-英文 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148162 号

责任编辑: 邹凯 霍志国/责任印制: 钱玉芬/封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京佳信达艺术印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 10 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2007 年 10 月第一次印刷 印张: 31 1/4

印数: 1—1 200 字数: 741 000

定价: 118.00 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

药物化学是由化学和生物医学交叉形成的综合性学科,是生命科学的重要组成部分之一。《药物化学百科》第1版于1990年出版。16年后,ELSEVIER公司于2007年以8卷集出版该书第2版。过去的20年,这个领域经历了突飞猛进的发展。人类基因组和蛋白质组学的研究为药物化学家提供了大量新的生物靶点,用于发现具有新作用机制的药物;结构生物学、生物信息学以及尖端计算技术的发展,使计算机辅助药物设计手段和方法更加丰富有效,并覆盖药物发现的临床前研究全阶段;立体选择性合成技术、组合化学和高通量、高内涵筛选技术的广泛使用,使获得和评价新化合物更加快速高效;与此同时,社会、经济的发展及国际环境的变化,也提出了新的挑战。《药物化学百科 II》试图从理论、技术、方法、资源到社会、政治、经济、伦理等各方面,结合一些杰出科学家的个人经验体会和一些药物开发的成功史例,全面阐述现代药物发现理论,是一部完整的综合性、权威性参考资源。

第1卷主编 Peter D Kennewell 博士剑桥大学毕业后,经过博士和博士后阶段,回到英国进入医药产业界,从事研究和管理的工作。之后进入政府部门,就职于“生物技术和生物科学研究委员会”,于2005年退休。他特别热衷于鼓励运用化学原理解决生物学问题。Kennewell 博士还承担网络远程教学督学,并偶尔主讲药物化学和杂环化学课程。他发表过65篇论文、13项专利,与 John Taylor 博士(本书总编之一)共同主编了 *Introductory Medicinal Chemistry* 和 *Modern Medicinal Chemistry*。他也是本书第1版编委会委员之一及第1卷主编。

在本书第1卷“全球展望”中,44位编者就10个主题(分成10个部分)概述了影响现代药物研发的普遍社会经济和政治因素。从药物化学的发展历史、基因组技术的影响、新药的来源、如何降低实验用动物数量等科学视角到医药产业的作用、药物发现的趋势、不同社会环境下的医疗保健、生物伦理问题、政府的作用及知识产权的保护等社会、经济、政治、伦理等方面,加以客观分析和背景讨论。

在第1卷第1册中,包括了3个部分共11章,内容概述如下:

第1部分 历史透视和前景展望

第1章 一个药物化学家的反思:在医药产业工作37年的研究经历

美国艺术与科学院院士、美国国家科学院院士、2000年获得美国国家科学奖章的著名药物化学家 Ralph F Hirschmann 博士回忆其1950年博士毕业进入默克公司,至1987年65岁以基础研究资深副总裁身份退休进入宾夕法尼亚大学的37年间,参与了多个重要药物的发现,作出了卓越贡献。他的经历和反思对年轻的药物化学家具有深刻启示。

第2章 药物发现:历史透视、现状及前景展望

过去的25年,药物化学从学术领域应用于医药产业,合理药物设计手段得到丰富发展,组合化学与高通量筛选技术相结合,以及其他生物技术的应用,形成了有效的药物发现模式。目前随着化学信息学、基因组学和蛋白质组学及其他药物研发相关领域的发展,以及对药物吸收、分布、代谢、排泄、毒性等评价的早期介入,使药物发现的模式正经历着变革。作者通过几个实例从不同方面进行了分析,也对未来药物发现模式和药物化学家的培训作出展望。

第3章 主要药品简介

罗列了1993—2003年间上市的约340个新化学实体(NCEs)和新生物学实体(NBEs)药物。条目包括通用名、商品名、生产商、研发国、上市时间、首次上市国家、CAS注册号、结构式及用途。

第2部分 新基因组技术的影响

第4章 实验胚胎学

实验胚胎学研究的是基因表达上的遗传变异,这种变异通常不需要或不包括DNA基因序列的改变,主要经由DNA甲基化等酶促过程实现。目前已知肿瘤等疾病与此有关。因此相关酶的抑制剂对这些疾病有潜在疗效。

第5章 个体化药物

单一核苷酸多态性(SNP)造成每个人在DNA水平上的个体差异,使得同一种药物在不同人体内的药效学和药物动力学不同。因此如何能够针对每个病人的基因序列来设计和使用药物,即为个体量身定做药物,就成为一件很有意义同时也颇具挑战性的工作,尚需跨越知识、工具、教育、调控、伦理等多个障碍。

第6章 基因疗法

基因疗法,即使用一段与疾病相关基因为靶,用反义寡核苷酸或沉默小分子RNA来治疗疾病,是肿瘤、心血管疾病、感染性疾病等的新型治疗手段。其关键在于找到合适载体把治疗基因片段输送到细胞内靶位点上。病毒载体(腺病毒和逆转录病毒)是目前临床实验中使用最多的载体,同时也不断涌现出越来越多合成的非病毒性载体。

第3部分 新药来源

第7章 新药来源概述

从史前期到20世纪早期,新药基本来源于传统药物的天然生物活性成分。20世纪到21世纪早期,修饰的天然产物、合成的小分子化合物、重组的生物制品(包括蛋白质和单克隆抗体)成为新药的主要来源。其间合理药物设计手段、组合库的合成及筛选方法、新靶点的发现方法都得到了极大的丰富和发展。目前针对欠发达国家常见疾病的治疗药物研究以及药物发现的效率等方面还存在问题。今后药物基因组学、药物遗传学的发展必将对药物靶点、药物代谢及毒理学、老药的再评价、诊断药物及个体化药物的研究带来重大影响。

第8章 药物的天然产物来源:植物、微生物、海洋生物和动物

天然产物来源十分广泛,结构多样,药理作用独特,还有民间传统用药的深厚积累,再加上现代合成技术、组合生物合成技术、化合物分离提取和结构鉴定技术的发展和运用,使来自于天然产物的药物已经用于多种重大疾病的治疗,如感染性疾病、心血管疾病、疼痛、中枢神经系统疾病、肿瘤等。天然产物今后仍将是新药的重要来源。

第9章 传统药物

传统药物多以植物尤其是草药为主,其配方及用法由民间经验积累而成,历史悠久。随着现代药物体系的建立和发展,以混合物用药的传统药物面临着多方面的挑战,包括材料资源、剂型、标准化、安全性、药物相互作用、生物利用度、化学预防与化学治疗、生活方式等。这些都是传统药物现代化要解决的问题。本章还举例介绍了13种常用草药。

第10章 生物大分子

从20世纪90年代开始,不断有生物大分子作为治疗药物上市,以单克隆抗体和重组蛋白质为主。其生产技术包括噬菌体表达、核糖体表达、杂交瘤细胞、转基因动物等。文中以奥美拉唑和阿达木单抗为例,比较了有机小分子药物和生物大分子药物研发过程的异同,并预言两类药物将互为补充、共同发展。

第11章 营养药品

营养药品可以被定义为自然界存在的有益于健康的生物活性化合物。其结构类型包括酚类、吡啶类、异硫氰酸酯类、烯丙硫化合物类、单萜类、类胡萝卜素类、抗氧化维生素类和抗氧化矿物质类。营养药品的研发多源于传统药物。

本书立足目前新药研究前沿,以历史的、发展的眼光对上述热点问题进行概述,可作为国内高校、科研院所、医药产业等单位的药物化学相关领域的科研人员、教师、研究生的重要参考书,对药品生产、管理、经营、使用等领域的政府管理人员和企业决策者也极具参考价值。本书专业性较强,适合具有大学本科以上层次的、药学专业知识背景的、较强专业英语阅读能力的读者参考。

徐 萍
北京大学药学院

引 言

《药物化学百科》第1版出版于1990年,旨在对当时快速发展的药物化学学科从其起源有机化学开始,进行多方面综合性和富于理解性的概述。在过去的20年中,这个领域已经成长为不仅包含了所有复杂合成和有机化学技术进展,也包含了众多生物科学主要进展的综合性学科。人类基因组图谱已经为药物化学家提供了大量新的生物靶点,有望用于更合理的药物设计(计算机辅助药物设计,CADD)。另外,用于结构-性质关系研究(吸收/分布/代谢/排泄/毒性,ADMET)的尖端计算技术的发展,使人们能够更好地了解研究中的潜在新药的体内过程,及其开发为更优新药的命运如何。

第1版发行16年后,现在出版第2版,我们对此书抱有极高期望。希望它为所有相关领域的科学家和研究管理者提供综合理解性论述,这些论述覆盖了当今药物化学——在21世纪发生了转变的科学——的各个方面。第2版作为完整的参考资源,以8卷集出版,从作用机制基础出发,通过理解通用原理和列举综合治疗应用实例,全面阐述了现代药物发现理论。本书各卷主编在其各自研究领域里都作出了引领科学的贡献,都是国际公认具有崇高威望的世界级科学家。如果没有这个权威性的分卷主编队伍,《药物化学百科II》就不可能达到如今如此广泛的覆盖面。这是他们无比珍贵的集体智慧的结晶。

第1卷(Peter D Kennewell 主编)概述了在发达国家和发展中国家影响现代药物研发的普遍社会经济和政治因素。第2卷(Walter H Moos 主编)对现代药物研发的战略和组织形式作出说明。第3卷(Hugo Kubinyi 主编)对支撑着药物发现和开发的大量现代技术进行评论。第4卷(Jonathan S Mason 主编)重点阐述了计算机辅助药物设计(CADD)的发展历史、现状和未来潜力。第5卷(Bernard Testa 和 Han van de Waterbeemd 主编)综述了药物的体内过程(ADMET),包括计算机技术在这方面的最新应用进展。第6卷(Michael Williams 主编)和第7卷(Jacob J Plattner 和 Manoj C Desai 主编)强调的是药物化学家和药理学家在整合全部已有的科学信息来设计和合成有希望的新药中所承担的关键职责。第8卷(John B Taylor 和 David J Triggle 主编)选择一些杰出科学家对他们在此领域毕生经验的个人体会和一些代表性的药物发现及开发的成功史例,描绘出现代药物化学变革的历史。

我们深信在未来十年这部巨著将成为所有药物化学工作者专门的最权威参考资源,并将通过其电子版的系统升级来保持其价值。我们希望书中提供的素材能够体现安托尼·德·圣埃克苏佩里(Antoine de Saint-Exupery,1900—1944)的名言,使后代药物化学家们去发现未来。

“展望未来不如去创造未来。”

基塔戴尔(1948)

John B Taylor 和 David J Triggle

前 言

本卷以提供关于药物发现和开发过程的教育性和权威性的背景讨论为目的。通过给出与此主题相关的广泛而又前后衔接的内容,把注意力集中在两个方面:专业的科学家群体期望深入透视影响药物开发的社会经济因素,而医药产业非科学家的职业人群则期望对当前产品的背景及影响新产品开发的趋势有更多了解。

在 21 世纪,脱离社会角度来考虑任何科学活动都是很困难的,包括药物发现和开发在内的医学研究的方方面面就更是如此。这里有很多问题。我们都想生活得更健康更长久,然而毫无例外,我们都经历过或知道别人经历过对身体造成伤害的严重疾病。至少在发达国家,人类预期寿命在持续延长,那些在不久前还被认为是导致病人极度虚弱甚至致命的状况现在可以得到控制了。但是所有这些国家依然在为满足日益增长的医疗需求而与提供治疗的高费用斗争,为发展带来的伦理上的两难处境而斗争。当然,发达国家的情形与许多其它国家是截然不同的,那些国家的人民通常毫无或者最多只有最基本的医疗保障。在发达国家很容易控制的大量疾病在那些国家却是致命的,由于担心病人无力支付治疗费用,也就谈不上去研究这些疾病了。医药产业尽管生产并向市场提供所有重要药品,公众形象却并不好。当发现重要新药时获得微不足道的赞誉,而当药品被撤出或其产品价格显得太高时,则受到广泛批评。公众似乎普遍认为生产药品是为了追求利润而非医疗必须。

本卷不是要解决这些问题,而是试图对其中部分问题进行客观分析,使读者了解药物发现是如何实施的。

本卷分为 10 个部分。首先由药物化学研究的先驱者之一 Ralph Hirschmann 回忆其在默克公司颇有建树的长期职业生涯,并用 2 章描述了药物化学 / 药物发现的发展史,更新了本书第 1 版以来出现的药物清单。第 2 部分的 3 章阐述了对基因功能的理解上的变革所带来的影响,其中大部分都是在本书第 1 版出版后涌现出来的。于是对实验胚胎学和有望为个体量身定做的药物,以及实施基因治疗相关疗法的化学挑战均一一加以讨论。这个领域发展如此之快,在编写新版时难以预计将来的情景。

第 3 部分包含 5 章,分别叙述新药的不同来源,包括生物大分子的发展前景。第 4 部分用 1 章讨论了如何降低用于候选药物必需实验的动物数量。这些持续不断的努力虽然不能说服那些完全反对使用任何动物的人士,但是确实显示出将使用动物数量降至最低的可能。接下来的 2 个部分共 6 章将注意力从科学转向社会视角,探讨医药产业各种问题。

在本卷第 1 版出版后,发生了大公司的合并及新的小公司的爆炸性成长,并且表面看来药物发现的效率有很大降低。本卷亦对此给以讨论。

第 7 部分探讨了发达国家和发展中国家的卫生保健状况及孤儿药和非专利药的

作用。第 8 部分就影响产业和更广泛群体的伦理问题进行讨论。第 9 部分论述了政府在资助医学研究和调控产品上市方面的作用。最后一章的主题是药物发现的专利保护。

我衷心感谢所有编委为本书作出的贡献,并期望前述两类读者均从本书受益。

Peter D Kennewell

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

Contents of all Volumes	xi
Preface	xix
Preface to Volume 1	xxi
Editors-in-Chief	xxiii
Editor of Volume 1	xxiv
Contributors to Volume 1	xxv
Historical Perspective and Outlook	
1.01 Reflections of a Medicinal Chemist: Formative Years through Thirty-Seven Years Service in the Pharmaceutical Industry	1
R F HIRSCHMANN, <i>University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA</i> and J L STURCHIO, <i>Merck & Co., Inc., White House Station, NJ, USA</i>	
1.02 Drug Discovery: Historical Perspective, Current Status, and Outlook	29
P W ERHARDT, <i>University of Toledo, OH, USA</i> and J R PROUDFOOT, <i>Boehringer Ingelheim Inc., Ridgefield, CT, USA</i>	
1.03 Major Drug Introductions	97
P D KENNEWELL, <i>Swindon, UK</i>	
The Impact of New Genomic Technologies	
1.04 Epigenetics	251
W W WEBER, <i>University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA</i>	
1.05 Personalized Medicine	279
D GURWITZ, <i>Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel</i> and V G MANOLOPOULOS, <i>Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece</i>	
1.06 Gene Therapy	297
M THANOU, <i>Imperial College London, London, UK</i> , and S WADDINGTON, <i>University College London, London, UK</i> , and A D MILLER, <i>Imperial College London, London, UK</i>	

Sources of New Drugs

- 1.07 Overview of Sources of New Drugs 321
D BROWN, *Alchemy Biomedical Consulting, Cambridge, UK*
- 1.08 Natural Product Sources of Drugs: Plants, Microbes, Marine Organisms, and Animals 355
G M CRAGG and D J NEWMAN, *NCI, Frederick, MD, USA*
- 1.09 Traditional Medicines 405
L A MITSCHER, *University of Kansas, Lawrence, KS, USA*
- 1.10 Biological Macromolecules 431
J K OSBOURN, *Cambridge Antibody Technology, Cambridge, UK*
- 1.11 Nutraceuticals 449
P A LACHANCE and Y T DAS, *Rutgers – The State University of New Jersey, New Brunswick, NJ, USA*

Animal Experimentation

- 1.12 Alternatives to Animal Testing 463
R D COMBES, *FRAME, Nottingham, UK*

The Role of Industry

- 1.13 The Role of Small- or Medium-Sized Enterprises in Drug Discovery 489
C G NEWTON, *BioFocus DRI, Saffron Walden, UK*
- 1.14 The Role of the Pharmaceutical Industry 527
R BARKER, *Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI), London, UK*
and M DARNBROUGH, *London, UK*
- 1.15 The Role of the Venture Capitalist 553
D J BOWER, *University of Dundee, Scotland, UK*
- 1.16 Industry–Academic Relationships 571
M DARNBROUGH, *London, UK* and M SKINGLE, *GlaxoSmithKline, Stevenage, UK*

Drug Discovery: Revolution, Decline?

- 1.17 Is the Biotechnology Revolution a Myth? 591
M M HOPKINS, *University of Sussex, Brighton, UK*, and A KRAFT and
P A MARTIN, *Nottingham University, Nottingham, UK*, and P NIGHTINGALE and
S MAHDI, *University of Sussex, Brighton, UK*
- 1.18 The Apparent Declining Efficiency of Drug Discovery 615
D TRIST, E RATTI, and L DA ROS, *GlaxoSmithKline, Verona, Italy*

Healthcare in the Social Context

- 1.19 How Much is Enough or Too Little: Assessing Healthcare Demand in Developed Countries 627
D CALLAHAN, *The Hastings Center, Garrison, NY, USA*
- 1.20 Health Demands in Developing Countries 637
A A WASUNNA, *The Hastings Center, Garrison, NY, USA*
- 1.21 Orphan Drugs and Generics 655
C-P MILNE and L A CABANILLA, *Tufts University, Boston, MA, USA*

Ethical Issues

- 1.22 Bioethical Issues in Medicinal Chemistry and Drug Treatment 681
P R WOLPE, *University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA*, and M SAHL,
MJSahl Consulting, Philadelphia, PA, USA, and J R HOWARD, *University of*
Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA
- 1.23 Ethical Issues and Challenges Facing the Pharmaceutical Industry 709
M L EATON, *Stanford University, Graduate School of Business, Stanford, CA, USA*

Funding and Regulation of Research

- 1.24 The Role of Government in Health Research 725
J K OZAWA, *SRI International, Arlington, VA, USA* and Q C FRANCO, *StratEdge,*
Washington, DC, USA
- 1.25 Postmarketing Surveillance 755
A LI WAN PO, *Centre for Evidence-Based Pharmacotherapy, Nottingham, UK*

Intellectual Property

- 1.26 Intellectual Property Rights and Patents 779
J COCKBAIN, *Frank B Dehn & Co, Oxford, UK*
- Subject Index 817

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