



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

7

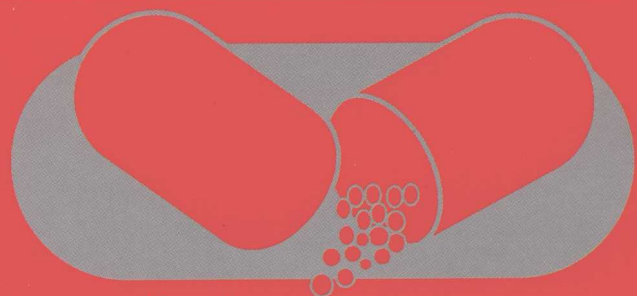
Drug Discovery Technologies

药物发现技术 (下)

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

Editor: Hugo Kubinyi

导读主编: 张礼和 导读专家: 刘刚



ELSEVIER
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

Drug Discovery Technologies
药物发现技术(下)

Hugo Kubinyi

导读主编:张礼和 导读专家:刘刚

科学出版社
北京

图字:01-2007-4402 号

This is an annotated version of
Comprehensive Medicinal Chemistry II
John B Taylor 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

药物发现技术 = Drug Discovery Technologies. 下:英文/(德)库宾伊
(Kubinyi, H.)主编. —北京:科学出版社,2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020356-4

I. 药… II. 库… III. 新药-开发-英文 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148169 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:32 1/2 插页:10

印数:1—1 500 字数:795 000

定价:110.00 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
程卵生 教授(沈阳药科大学)

导 读

任何学科的形成和发展都是与当时的科学技术水平、经济建设的需求分不开的。早期药物化学以化学学科为主导,但随着科技进步的不断发展,现代药物化学已经是化学和生物学等学科相互渗透的综合性学科,其主要任务是创制和发现新药。尤其是在 20 世纪下半叶以来,生命科学和生物技术日新月异的发展,使新药研究与医药产业进入了一个革命性变化的新时代。被誉为生命科学领域的“登月计划”——人类基因组计划(human gene project, HGP)的完成,以及后续功能基因组、结构基因组和蛋白质组计划的实施,深刻改变了药物发现与开发的思路和策略,逐渐形成了一种药物研究的全新模式——从基因到药物,即首先从分子和细胞水平阐明疾病发生的机理,确证药物作用的靶标,再有的放矢地寻找新药。因此,国际上创新药物研究现状呈现出两个显著的特点:一是生命科学前沿技术,如功能基因组、蛋白质组和生物信息学等与药理学日益紧密结合,以发现和验证新型药物靶点作为主要目标,取得了显著进展;二是理论和结构生物学、组合化学、计算机和信息科学等一些新兴学科直接参与到药物前期研究中,使新药研究的面貌发生了巨大的变化,出现了一些新的研究领域和具有重要应用价值的新技术和新方法,对创新药物的研究与开发产生了深远的影响。

《药物化学百科Ⅱ》第 3 卷共分 42 章。本册是第 3 卷中的第 26~42 章。根据全卷的结构将本册的内容划分为以下几个部分。

第 1 部分:筛选(第 26~32 章)

本部分首先介绍了化合物的保存与管理(第 26 章)。样品的管理是整个药物发现的过程中最基本的内容,它可以有效地为筛选提供高质量化合物,而且还可以使这些化合物在适宜的条件下长时间保存,再按照一定的规则进行分组和筛选。第 26 章对样品管理的方式进行了全面讨论,并通过实例说明了化合物保存与管理产生的背景以及其发展历史,并系统讲述了化合物保存与管理过程中的各个顺序步骤及其具体内容,即化合物的收集与处理、样品的保存与检索、备用化合物等。

众所周知,对大量化合物进行筛选,发现具有生物活性的化合物以及先导化合物是研发新药的源头和起点,对整个创新药物的研究具有决定性的意义。而设计合理、高效的筛选方法更是新药发现过程中关键步骤,其操作形式和正确获取实验数据则直接影响真正活性化合物的发现(去除假阳性和假阴性结果)。

第 27~32 章具体介绍了当前药物发现过程中应用的各种筛选模型、筛选方法和技术,包括光学筛选模型、荧光筛选模型、细胞水平筛选模型、小动物实验筛选体系、影像学、高通量和高内涵筛选等。与此同时,本部分还详细讲述了每一种筛选模型、方法和技术的理论基础及其应用,并通过一些实例阐明了不同方法所具有的优缺点。

第 2 部分:化学技术(第 33~37 章)

没有化学就没有药物研究。由于化学和药物化学是已经建立的比较完善的学科,在本卷的第 33~37 章仅介绍了相关最新的研究进展,如固相组合合成化学、液相平行合成

化学、聚合物辅助的化学合成以及近年来发展很快的微波辅助的合成化学和高通量纯化技术等。

随着现代科学技术的发展,许多新技术、新方法不断应用于医药研究领域。高通量筛选技术的发展使得人们采用传统方法从天然产物或从已知有生物活性化合物获得信息,再逐一单个合成化合物的程序已经无法满足高通量筛选对大量化合物的需求。因此,能否快速、高效地合成大量可供筛选的新化合物成为新药研究中的瓶颈。组合化学的出现为此提供了解决的方法,大大加快了新化合物的合成速度,缓解了新药发现中筛选与合成的矛盾。

组合化学最初起源于固相多肽合成技术。自 20 世纪 90 年代初固相合成小分子化合物成为药物研究领域的热点以来,采用组合合成技术为药物筛选提供了大量的多样性化合物。随着新的合成技术、方法、手段的发展以及新的固载化试剂、清洁树脂的出现,组合化学的研究重点逐渐转向合成含有单一高纯度化合物的靶向化学库,液相组合平行合成技术也得到了极大的发展。

第 33~34 章从组合化学的范围和定义讲起,简单概述了其发展历史以及发展趋势,并对固相组合合成化学和液相平行合成化学进行了详细介绍。其中固相组合合成内容包括采用固相合成化学合成的化学库,举例说明了 4 个代表性化学库的固相合成方法。液相组合合成内容包括组合化学的发展历史、合成液相化学库的方法、平行液相反应的监测、后处理和纯化,以及液相平行组合合成实例。书中对固相和液相两种组合合成方法进行了多方面的对比,意欲指导广大读者如何选择合适的组合合成技术和方法。

组合化学技术虽然未能够完全提高药物研发企业研究与开发的效率,但是,组合化学作为创新药物的工具技术已经无法估量其价值。从最初以化学驱动为主要特征的组合化学技术概念的提出与验证,通过“似药”化学库到“似先导物”化学库的转变,随着制药企业的不断需求,组合化学技术在未来的药物发现过程中将会持续发挥其不可估量的作用。

第 35 章则着重讲述了聚合物固载化试剂和清洁树脂在组合合成中的应用。具体的内容包括聚合物固载化试剂和清洁树脂的介绍、发展,以及在多步合成生物活性化合物中的应用及其实例,并介绍了连续合成化学。固载化试剂和清洁树脂的方法属于固相辅助、液相合成的方法,它集合了固相合成和液相合成的优点,所以对于这方面的研究仍将是化学家或者药物化学家们研究的重点之一。

第 36 章对近年来发展很快的微波辅助化学合成进行了讨论。介绍了微波工作的基本原理,并进一步对微波合成仪器设备进行了评述。从无溶剂反应、相转移催化反应、微波反应所用溶剂、微波辅助平行合成以及实验室规模和连续合成等 5 方面具体讲解了微波辅助的化学合成。

第 37 章综合全面地介绍了高通量分离技术。与早期组合化学中合成混合物后直接进行筛选的方法相比较,现代组合化学主要研究快速合成单一纯品化合物并进行高通量筛选。因此,保证合成的每一个化合物都有较高的纯度是必要的。高通量分离技术主要包括高效液相与质谱联机技术表征化学库化合物、化学库化合物纯度的确定方法、纯化技术(包括紫外检测、质谱检测的分离与制备技术),以及最新高通量制备液质联机技术等内容。

第 3 部分:先导物的发现与优化(第 38~42 章)

先导化合物的发现与优化属于药物化学范畴。一些主要实验技术,诸如蛋白晶体学(第 38 章)和核磁共振技术(NMR)在药物发现中的应用(第 39 章)等在此处作了讨论。其中第 38 章的第三节详细介绍了晶体学在药物设计中的重要事件。化学基因组学是一种系统性发现药物靶标家族选择性调节子的方法,从某种意义上讲,这是迄今为止最为系统的方法。第 40 章从化学生物学、化学遗传学以及化学基因组学的策略和应用等几个方面详细的介绍了化学基因组学。第 41~42 章介绍了基于片断组合的药物发现和动态配体组装技术的概念、原理、应用以及实例,但这两种技术均未得到广泛使用和认可。

在 20 世纪的 70~90 年代,新理论、新技术、学科间交叉渗透形成的各个新兴学科都促进了药物化学的快速发展,我国在这段承前启后、继往开来的关键时期,虽然取得了一系列令人鼓舞的成果和进展,但是纵观国际研究水平和成就,我国的广大科研工作者们将来的任务仍然任重而道远。通过本书所涉猎的各种技术与概念的传播与发扬,相信我国广大药物科研工作者将会灵活借鉴与运用书中所提到各种新概念、新技术、新方法来不断发现新的药物候选物,进而提高我国药物研究的国际化水平,推动我国制药事业的快速发展。

《药物化学百科Ⅱ》导读版的发行,为我国参与新药研究的广大科技工作者提供了一部囊括药物化学各个相关领域的全面综合性论述。《药物化学百科Ⅱ》的第 6 和 7 册全面系统阐述了药物发现阶段的各种新概念、新技术和新方法及其特点和具体应用实例,并综合分析了它们的现状与发展前景,为我们呈现了一本具有系统性和权威性的百科全书。另外,《药物化学百科Ⅱ》的发行对高等院校相关专业的师生和研究所的科研人员而言,都是一部具有基础性、前沿性和权威性的参考书和教科书,它将对我国的人才培养以及提高专业人员的科学文化素质作出重要的贡献。

刘刚

中国医学科学院药物研究所

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 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

药物发现是一项科学与智力的挑战,它需要综合运用物理学、化学、生物化学、分子生物学、药理学、毒理学,以及化学信息学和生物信息学等。制造一辆汽车甚至是一艘登月火箭只需要固体理论和实验知识,然而药物研究更具有复杂性,即没有任何的类比性。除了智力上的挑战外,药物发现还是一项巨大的经济投入活动。这就是药物的研发过程几乎毫无例外地都是由制药企业完成的原因。除去那些科学问题外,药物研发还有巨大的风险,其中药物研究早期、临床实验期,乃至药物上市后都有可能出现这种风险。大部分药物分子的性质,尤其是特异性、生物利用度、药物代谢动力学、代谢、药物与药物间的相互作用,以及毒理学方面的副作用等应该在药物上市之前就研究清楚。当然,极其少数的药物对人体产生的致命毒副作用,只有在上市之后才会逐渐显示出。

《药物化学百科Ⅱ》第3卷着重阐述了药物发现技术。全卷的框架体系遵循了药物发现中的各个顺序步骤,即寻找靶标、确认靶标、信息学和数据库、结构生物学、筛选、化学技术,以及发现与优化先导化合物等,并以此为各章节的标题。“技术”这一术语可能会被误解,其实是一些理论和方法、策略等问题。在这一卷中所描述和讨论的方法都经过了很复杂的研究,并且它潜在的科学性通常还在动态的发展过程中。

靶标的研究需要来自基因组学、蛋白质组学,还有药物基因组学方面的信息,以此来发现新的基因和蛋白。它们可能是由于某种异常表达、遗传上的突变而产生,或相反的是对某一种疾病应答的结果。生物标识物和微阵列技术对于新靶标的确证以及对其适当的表征都起到了辅助作用。一旦一个特定的靶标得到确证,重组DNA以及表达蛋白技术便可以合成蛋白,并可以用于筛选和确证蛋白三维结构。化学生物学研究的目的是确证靶标以及发现这些新靶标的调节子(抑制剂或拮抗剂)。

靶标的确认在药物发现过程中是最重要的一步。尽管最终的证据要等到临床Ⅱ期或Ⅲ期才会获得,但应用基因工程动物和RNA干扰技术可以研究那些还没有明确调节子的靶标的表型效应。通常蛋白质是在信号链中发挥作用的,因而深刻了解这些相互作用的生物大分子有助于选择或者放弃某些靶分子。寻找和发现正交配体与受体对是研究蛋白调节作用的另一种途径,该方法无需设计一个高度专一性的配体。

在进行药物研究的过程中,信息学和数据库至关重要。生物信息学有助于解释来自基因组学和蛋白质组学中的大量信息;而化学信息学主要是处理小分子的结构与生物活性之间的关系。这两门学科都是将数据转化为信息,然后将信息变为经验知识,再以其作为支撑点进行靶标和先导化合物的发现与验证,进而优化药物先导化合物。因此,本卷的主要内容包括了化学信息学体系和数据库,也包含了基因和蛋白序列数据库,以及靶标和小分子相关信息的来源和检索方法。实验中的靶标和有机分子的三维结构分别来自于三维结构蛋白数据库(3D PDB)和剑桥晶体结构数据库,分辨率都在原子级别。

结构生物学部分包含了蛋白质合成、蛋白质结晶性、蛋白质结晶学和生物核磁共振技术等,它们都是确定蛋白质三维结构的重要技术。其中很大部分内容讨论了如何确证蛋

白质的三维结构以及蛋白质三维结构中存在的问题,以使读者意识到,采用从数据库中得到的蛋白质三维结构具有潜在的缺陷。因此,发动世界范围的结构基因组研究则有助于尽可能多地获得多样化蛋白质三维结构。

筛选这部分内容中,首先介绍了化合物的保存和管理,接着讲述了最重要内容——筛选技术,包括光学筛选方法、荧光筛选方法、部分交叠以及细胞水平筛选模型等的筛选方法。除去上述简单的体外方法外,小动物实验方法以及影像技术在药物发现的过程中显得越来越重要。本部分最后也介绍了高通量和高内涵药物筛选方法。

没有化学就没有药物研究。由于化学和药物化学是已经建立的比较完善的学科,所以本卷中我们仅介绍了最新的研究进展:固相组合合成化学、液相平行组合合成化学以及聚合物辅助的化学合成,对近年来发展很快的微波辅助化学也进行了讨论。将这些新方法应用在药物研究的过程中,为它们向经典的有机合成方法转变铺平了道路。与早期组合化学中合成混合物后直接进行筛选的方法相比,现代组合化学主要研究快速合成单一纯品化合物并进行高通量筛选,而目前的高通量纯化技术可以保证合成的每一个化合物都有较高的纯度。

先导化合物的发现与优化属于药物化学范畴。许多计算机辅助的技术,诸如药效团的发现、对接和评分,以及虚拟筛选等在第4卷均有详细介绍。一些实验技术,诸如蛋白质晶体学和NMR在药物发现中的应用等在此处作了讨论。化学基因组学是一种系统性发现靶标家族选择性调节子的方法。从某种意义上讲,这是迄今为止最为系统的方法。本部分也介绍了基于片断的药物发现和动态配体组装技术,但它们还未得到广泛使用和认可。

希望本卷能够为药物发现过程中最关键的技术提供一个全面的综述。最后,我要感谢所有的作者和共同执笔者,感谢他们忙碌的工作,还有他们为这些优秀篇章所作出的贡献。我的感激之情也要传递给 Gerlinde Ranzinger, Elsevier 以及本书主编 David Triggle 和 John Taylor,感谢他们邀请我来参与这份工作。另外,我还要感谢 Mireille Yanow, Andrew Lowe 和其他的 Elsevier 工作组的众多成员们,以及他们一直以来的支持。当然,我还要感谢所有的同事和朋友们,感谢他们在药物化学和药物发现方面曾给予我的指导。

Hugo Kubinyi

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 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