



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

15

Therapeutic Areas IV:
Infectious Diseases, Inflammation
& Immunology and Dermatology
药物治疗领域IV：
感染性疾病、炎症与
免疫性疾病、皮肤病

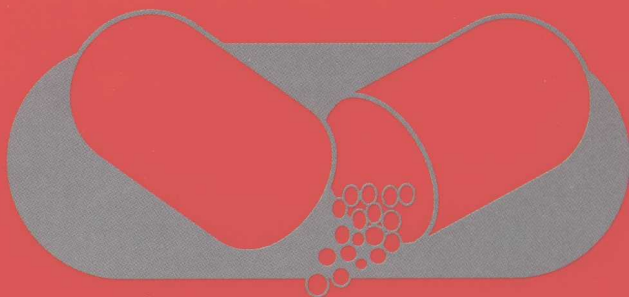
Editors-in-Chief: John B Taylor and David J Triggle

Editors: Jacob J Plattner and Manoj C Desai

导读主编：张礼和 导读专家：周虎臣



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

**Therapeutic Areas IV : Infectious Diseases,
Inflammation & Immunology and Dermatology**

**药物治疗领域Ⅳ：感染性疾病、
炎症与免疫性疾病、皮肤病**

Jacob J Plattner and Manoj C Desai

导读主编：张礼和

导读专家：周虎臣

科学出版社

北 京

图字:01-2007-4391 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

药物治疗领域. 4, 感染性疾病、炎症与免疫性疾病、皮肤病=Therapeutic Areas IV: Infectious Diseases, Inflammation & Immunology and Dermatology: 英文/(美)普拉特纳(Plattner, J. J.)主编. —北京:科学出版社,2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020361-8

I. 药… II. 普… III. ①感染-疾病-药物治疗-英文②炎症-药物治疗-英文③免疫性疾病-药物治疗-英文④皮肤病-药物治疗-英文 IV. R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148164 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:37 3/4 插页:2

印数:1—1 500 字数:898 000

定价:128.00 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

本丛书的第十五册包括了抗菌药、抗寄生虫药、抗炎及抗自身免疫药和皮肤病用药几个药物化学领域的最新进展。本册书的主编 Jacob J. Plattner 博士和 Manoj C. Desai 博士均为美国药物研发界享有盛誉的科学家。他们组织了以美国为主的 36 位科学家共同撰写了《药物化学百科》的第十四册和第十五册。这些专家以药物化学家为主,还包括数位生物学家和医学家。

Jacob J. Plattner 博士在他 35 年的医药研发工作中,享有极高的声誉。他早年在加州大学伯克利分校取得有机化学博士学位后加入辉瑞制药,主要从事镇痛药、抗精神病药和前列腺素类药的药物化学研究。之后他在雅培制药长期从事抗高血压药和抗感染药物的研发,担任雅培抗感染药物研发部副总裁期间,领导全方位的科研力量致力于抗菌药、抗真菌药、天然产物、抗癌药和抗病毒药的研发。他率先开创了抗艾滋病药物的研发工作,在他的领导下发现了几代被广泛使用的蛋白酶抑制剂类的抗艾滋病新药。Plattner 博士在凯龙任小分子药物研发部副总裁期间主持建立了功能完备的科研队伍,他领导的抗感染药和抗癌药的研发工作产生了数个已进入临床的抗癌药物。Plattner 博士现任 Anacor 制药的研发部高级副总裁,致力于新型抗菌药的研发工作,同时进行针对皮肤病用药的研究。作为药物研发界的权威人士,Plattner 博士曾供职于著名的美国化学会药物化学部奖励委员会(American Chemical Society's Division of Medicinal Chemistry Award Committee)和长期发展计划委员会(Long Range Planning Committee),组织过一系列具有很高影响力的论坛和会议,包括全美药物化学论坛(National Medicinal Chemistry Symposium),国际多学科抗感染化疗会议(ICAAC)以及药物化学高登研究会议(Medicinal Chemistry Gordon Research Conference)。连续 10 年任 Annual Reports in Medicinal Chemistry 丛书的主编。现任 Current Opinion in Investigational Drugs 和 Burger's Medicinal Chemistry Drug Discovery 的编委。发表论文和专利 200 多篇。多年来,Plattner 博士在培养年轻一代药物化学家上也倾注了很多的心血,是备受尊敬的学者和导师。他对中国药物化学的研究进展一直非常关注,曾多次访问中国,积极促进了中美之间药物研发的合作与交流。

Manoj C. Desai 博士拥有 21 年的药物研发经验。他曾先后在 Herbert C. Brown 教授和 E. J. Corey 教授的实验室从事博士后研究工作。在辉瑞制药工作期间,Desai 博士主要从事非肽类 P 物质拮抗剂的研究和非肽类化合物库的高度自动化合成。他在凯龙制药任化学部副总裁期间负责领导药物化学、化学信息学、计算化学、蛋白晶体结构、组合化学、分析化学和生物有机化学等方面的科研力量。Desai 博士现任吉利德科技的药物化学部副总裁。他还担任 Annual Reports in Medicinal Chemistry 和 Current Opinion in Drug Discovery and Development 的编委。

第十五册的共 19 个章节分别由相关领域的专家撰写。他们由主要分布在美国各制药公司或高校从事前沿科学研究,致力于新药研究,密切地掌握着当今世界新药研究发展

脉博的科学家们组成。这本书出色地反映了目前各疾病领域发展的最新动向,同时也兼顾了每一类药物研究及发现的历史,给读者提供了一个系统了解每个疾病分支药物化学的过去、现在和将来的机会,并以每类化合物的构效关系为主线,融合了化学、生物学、药物动力学、药理学和临床试验等各个知识层面。对于系统地了解某一疾病领域的药物开发工作有高度的参考价值。

抗感染药物包括抗病毒药、抗真菌药、抗菌药、抗寄生虫药四类,前两类编入了第十四册,本书主要包括后两类。抗菌药在本书中得到充分地论述,占据近一半的篇幅。首先概述了抗菌药研发的过程并进行了未来的临床需求分析。接下来的章节逐一详细论述了 β -内酰胺类、大环内酯类、喹诺酮类、四环素类、氨基糖苷类和噁唑烷酮类的抗菌药。天然产物抗菌药和抗结核药也单独成章节介绍。本书非常系统深入地描写了各类药的作用机理,着重介绍了各类化合物的构效关系,兼顾了药物动力学和耐药性机理等方面。对于作用机理明确的例如大环内酯类药,对其生物靶标从生物化学和结构生物学的角度上作了精深的论述。各类化合物的构效关系非常全面,在顾及早期数据的同时也包含了最新的文献报道,既能为初入门的科学工作者提供基础教育的素材,又能为有经验的研究人员提供可靠的参考及近年来的更新进展。

接下来的3个章节主要围绕着抗寄生虫药。第一个章节介绍了寄生虫病的分类,从生物学和流行病学的角度系统地叙述了10类寄生虫,也包括了其临床症候和目前的治疗药物。由于疟疾是其中致死人数最高的寄生虫病,第二个章节介绍了疟疾的致病机理,治疗上的特点和目前的药物需求特点,并着重介绍了每类抗疟药的作用机理,在分子生物学和结构生物学方面的进展和近期的新型化合物及其构效关系。这一章节很出色地组织论述了抗疟药的丰富生物靶标和其最新药物化学的科研动向,生动地反映了本领域的兴奋点和研究深度,对读者有很大的指导性和启发意义。接下来的章节是关于非洲锥虫病、南美锥虫病和利什曼病的综述。本书的抗寄生虫药部分,尤其是抗疟药部分有很高的参考价值。唯一遗憾之处是没能包括血吸虫病这一在中国危害极大的寄生虫病,原因可能是血吸虫病尚未受到世界卫生组织和国际科研机构的重视,是一个至今仍被忽略的领域。而我们在了解寄生虫病时决不应该忽略血吸虫病——严重威胁中国人民健康的疾病。关于血吸虫病药物的研究,可以参看以下两篇综述中的相关部分:1. Adam R. Renslo; James H. McKerrow "Drug discovery and development for neglected parasitic diseases." *Nature Chemical Biology*, **2006**, 2, 701-710. 2. Gabriela Ribeiro-dos-Santos; Sergio Verjovski-Almeida; Luciana C. C. Leite "Schistosomiasis — a century searching for chemotherapeutic drugs." *Parasitology Research*, **2006**, 99, 505-521.

下一个疾病领域是炎症及免疫性疾病。第一个章节围绕关节炎,第二个章节围绕哮喘和慢性阻塞性肺病,第三个章节围绕器官移植排斥和多发性硬化,就疾病机理、现有治疗药物、构效关系和新药研发进展进行了论述。

本书的最后一个疾病领域是皮肤病,这是很有特色的一个组成部分。第一个章节从医学的角度介绍了粉刺、牛皮癣和异位性皮炎的病理和治疗手段,第二个章节从药物化学的角度介绍了治疗粉刺和酒渣鼻药物研究的现状和最新进展,而第三个章节则论述了牛皮癣和异位性皮炎的动物模型和不同类型化合物的构效关系研究近况。皮肤病的病理和治疗是非常复杂的,与其它类疾病有很大的不同,具有其独特之处,这3章的综合论述很

全面准确地反映了这一疾病领域的药物化学的独特性。对于了解皮肤病类药物研发进展有很好的参考价值。

本书的知识涵盖系统全面,同时,每一个角度的论述都很深入,对各领域的现状和未来发展方向有很到位的论述,对各领域存在的关键性问题和寻求解决的途径有专业的分析,是一本具有很高科研参考价值的丛书,适用于从事各疾病领域药物研发的专业人士使用,包括药物化学、生物有机化学、病理学和生物学方向的科研人员。本书难能可贵的一点是,每个领域都花篇幅进行了基础知识的介绍,使已具备了大学水平的化学和生物知识的研究生和初级研究人员也成为适用读者群,称得上是一部优秀的教科书,也适用作为从事本科生和研究生教学的教师的教学参考书。

由于本丛书的撰写主要是由欧美的科学家完成的,在对各类疾病领域的论述上难免侧重欧美患者的需求。例如,对于新型抗菌药的研发工作,欧美的需求主要在艾滋病患者、癌症化疗者和器官移植者等免疫组织受损的人群,而在包括中国在内的发展中国家,主要的需求在结核病、寄生虫病、呼吸道感染等,而不同的需求必将决定不同的研究方向的定位。过去,我国在创新性新药的研发中投入非常有限,发表成果较少,尚缺乏有组织的全功能的新药研发队伍,在创新药物研究的国际舞台上尚未占有一席之地。在半个多世纪的以西方国家为主的现代药物发展中,我们处在远远落后的地位,一直徘徊在复制药物的阶段,尚未有自己的创新药物,尚未有具有新药研发能力的国际水平的制药企业。近几年,在大量资金投入和专业人才回归的大潮下,在工业界和学术界陆续出现了一批新兴的以研发具有自主专利的创新药物为目标的科研队伍,建立了具有国际先进水平的药物研发平台。目前,据估计我国已有近 100 个创新型的有应用前景的药物分子在进一步的探索和发展之中。虽然比起美国的 1000 个在研的新药候选化合物来说还只是一个起步,甚至也落后于同样处于起步阶段的印度和南韩,但是,中国具有其独特的进行新药研发的各种优势,我们正幸运地处在一个新兴产业的黎明阶段。

本书的出版是世界药物研发界盼望已久的,这一集各家大成的经典之作必将具有深远的影响。它兼备了参考书和教科书的功效,对各层次的科研人员和学生在研究工作和学习上将提供很大的帮助。本书的特色有:(1)综贯历史,对各领域发展过程中的各个历史阶段的知识都有涵盖;(2)横贯各个知识层面,以小分子化合物结构为主线,论述了小分子和其生物大分子靶标的相互作用,并涉及药物动力学和生物医学,各交叉学科的知识达到很好的融合;(3)紧紧扣住了各领域的最新发展动向;(4)对各领域的尚需解决的问题和所需的条件有专业的分析。

衷心希望本书的出版能为国内的同仁们增添一份力量,在日新月异的科研中取得更大的成功。希望在我们的共同努力和不懈奋斗下,迎来我国创新药物研发的春天。

周虎臣
上海交通大学药学院

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

《药物化学百科》的第7卷在编撰格式上与第6卷类似,以疾病类别为索引依次对其药物化学和药物研发进程进行了论述。共分为4个主要部分,包括癌症、感染性疾病、免疫性疾病和皮肤病。共由34个章节组成。

第1部分介绍了与癌症化疗相关的药物化学。开头的两个章节,首先介绍了癌症生物学,随后介绍了化疗所遵循的基本原则和药理学。随后,按照药物分子作用的生物靶标和机理的不同划分为6类,分为6章进行论述。最后一个章节着重描述了一些具有新型作用机理的并已进入临床前实验或临床试验的抗癌药。

第2部分的感染性疾病主要包括4个分支,它们分别是由病毒、真菌、细菌或寄生虫所引起的各类疾病。首先,抗病毒药的第一个章节概述了抗病毒的化学疗法领域,紧接着的3个章节叙述了几种病毒的药物治疗进展。首先是包括疱疹病毒和B型肝炎病毒的几种DNA病毒,然后主要论述人体免疫缺陷病毒(HIV),最后的一章包括常见的流行性感冒病毒,C型肝炎病毒和呼吸道合胞病毒等RNA病毒。

针对真菌感染的药物化学有两个章节,其一概述了各类真菌和它们所引起的疾病;其二论述了针对人类主要真菌感染疾病的化学疗法的历史发展和近期成果。

抗菌药共有10个章节。首先是对本领域的一个概述,接着的各个章节是以各类抗菌药的分子结构类别(例如, β -内酰胺、大环内酯和喹诺酮等)来进行划分的。下面还包括一个专门论述抗分支杆菌药的章节。最后一章展望了细菌基因组学对抗菌药研发可能产生的影响。

人类寄生虫病有3个章节。第一个章节概括了主要的致病寄生虫种类、地理区域分布以及临床表现。接下来的一个章节介绍了锥虫病的药物化学,第三个章节着重介绍了抗疟药的药物化学。

本书的最后两个部分包括免疫性疾病和皮肤病,各有3个章节的篇幅。

免疫性疾病部分的第一个章节首先概述了炎症和免疫性疾病,然后笔锋转入对关节炎的最近治疗方法的描述。接下来的两个章节中,第二个章节包括针对哮喘和慢性阻塞性肺病的新药研究,而第三个章节则是器官移植排斥和多发性硬化的治疗进展。

最后一部分是关于皮肤病的3章。第一个章节介绍了一些最常见的皮肤类疾病,第二个章节描述了粉刺的发病机制和治疗,最后一个章节介绍了牛皮癣和异位性皮炎的药物化学研究情况。

在我们编辑此书的过程中,非常高兴能有机会和这里所有的具有出色专业水平的章节作者们一起工作,他们高水平的投入为本书的编写作出了巨大的贡献。

Jacob J Plattner and Manoj C Desai

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