



Comprehensive
Medicinal Chemistry II
药物化学百科

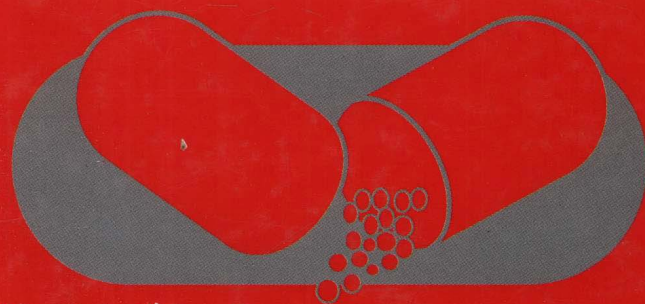
14

Therapeutic Areas III: Cancer, Infectious Diseases 药物治疗领域III: 癌症与感染性疾病

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: 陆 阳



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

Therapeutic Areas III : Cancer, Infectious Diseases

药物治疗领域Ⅲ：癌症与感染性疾病

Jacob J Plattner and Manoj C Desai

导读主编：张礼和

导读专家：陆阳

科学出版社

北 京

图字:01-2007-4390 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

药物治疗领域. 3, 癌症与感染性疾病 = Therapeutic Areas III: Cancer, Infectious Diseases: 英文/(美)普拉特纳(Plattner, J. J.)等主编. —北京: 科学出版社, 2007

(药物化学百科)

ISBN 978-7-03-020250-5

I. 药… II. 普… III. ①癌-药物治疗-英文②感染-疾病-药物治疗-英文 IV. R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 148176 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:31 3/4

印数:1—1 500 字数:750 000

定价:118.00 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

新版《药物化学百科 II》导读版的第十四册(以下简称本书)根据内容划分为:第 1 篇抗肿瘤药(第 1~9 章),第 2 篇抗病毒药(第 10~13 章),第 3 篇抗真菌药(第 14~15 章)。本书讨论的是近年来重点研发的 3 类极富挑战性的药物。

恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的常见病和多发病,恶性肿瘤引起的死亡率仅次于心脑血管疾病,排第二位。恶性肿瘤是多因素疾病,其中最主要的致病因素是环境和遗传因素。肿瘤的治疗方法有手术治疗、放射治疗和药物治疗(化学治疗)等,但很大程度仍以化学治疗为主。抗肿瘤药物研究是当今生命科学中意义重大的领域。自 20 世纪 40 年代氮芥用于治疗恶性淋巴瘤以来,肿瘤化学治疗已有很大进步,从由单一的化学治疗进入了联合化疗和综合化疗的阶段,药物在肿瘤治疗中占有越来越重要的地位。抗肿瘤药的作用原理可分为:直接杀伤肿瘤细胞,特别是正处于增殖期的肿瘤细胞,如烷化剂、抗代谢药、抗生素等;促使肿瘤细胞分化,如维甲酸可诱导细胞分化和凋亡,使早幼粒细胞白血病得到缓解;调动机体内因的作用,如干扰素诱导剂和天然多糖等。目前,临床上常用的抗肿瘤药物主要是细胞毒类药物,这类药物具有选择性差、毒副作用强、易产生耐药性等缺点。随着生命科学研究的进展,恶性肿瘤细胞内的信号转导、细胞周期调控、细胞凋亡的诱导、血管生成以及细胞与胞外基质的相互作用等各种基本生物学过程正在被逐步阐明,这为抗肿瘤药物的研究提供了新方向和新作用靶点。基于分子生物学理论的分子靶向药物相对于传统化疗药物有很多优势,为肿瘤治疗提供了一种副作用较小的途径。新的抗肿瘤药物主要针对肿瘤发生发展过程的众多环节,这些药物靶点(细胞信号转导系统、新生血管、端粒酶、逆转耐药等)抑制的主要方法包括小分子抑制剂、模拟肽、单克隆抗体、反义核苷酸等。例如,天然抗肿瘤药物紫杉醇,可与微管蛋白多聚体结合,形成稳定的微管束,使其不能解聚形成纺锤体,从而诱导细胞凋亡。铂络合物可与肿瘤细胞 DNA 结合,干扰 DNA 的复制,抑制肿瘤细胞的分裂。

病毒是最小的病原微生物。大多数病毒缺乏酶系统,不能独立自营生活,依靠宿主的酶系统繁殖(复制)。由病毒引起的常见疾病有流行性感、普通感冒、麻疹、腮腺炎、小儿麻痹症、传染性肝炎、疱疹性角膜炎等。病毒性传染病居传染病之首($>60\%$)。尽管病毒对人类健康危害巨大,但抗病毒药的发展相对滞后,这是因为病毒的复制和人类正常细胞关系密切,抑制病毒容易损伤正常细胞。理想的抗病毒药物应能有效地干扰病毒的复制,又不影响正常细胞代谢。随着病毒特异性作用靶点的发现以及对病毒复制过程一些酶的结构和功能的深入了解,选择性抑制病毒的药物特别是酶抑制剂类抗病毒药物受到广泛关注。例如,人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的艾滋病(获得性免疫缺陷综合症,AIDS)自 1981 年被发现以来,在全球迅速蔓延,目前全球感染 HIV 的人数已超过 4000 万。HIV 严重破坏人的免疫系统,使人体对各种感染的抵抗力明显下降。根据 HIV 复制周期的特点可预防和治疗艾滋病。自第一个抗艾滋病药物齐多夫定(AZT)1987 年问世以来,已有数十种治疗艾滋病的药物上市,其中主要有 HIV 逆转录酶抑制剂和 HIV 蛋白酶抑制

剂。虽然至今仍无彻底治疗艾滋病的方法,也无预防 HIV 感染的疫苗,但应用上述药物可以抑制逆转录酶,阻断 HIV 的复制,减慢病毒生长速度,在艾滋病的治疗上取得了很大进展。

真菌感染是一种常见病。发生在皮肤、粘膜、皮下组织的真菌感染称为浅表层感染,侵害人体的粘膜深处、内脏、泌尿系统、脑和骨骼等的真菌感染称深部真菌感染。早期真菌感染疾病常为浅表层感染,由于抗生素的滥用、皮质激素作为免疫抑制剂的大量应用以及器官移植或诸如白血病、艾滋病等严重疾病,深部脏器的真菌感染发病率愈来愈高,因而对深部真菌感染药物的研究与开发日益受到重视。虽然真菌细胞与哺乳动物细胞同为真核细胞,但两者间存在的差异可作为筛选选择性好的杀伤病原性真菌药物的基础。随着大量随机筛选与半随机结构修饰的经验积累,抗真菌药物研究取得了较大进展。临床应用的抗真菌药物在有效控制致病真菌感染方面发挥了巨大作用。目前临床应用的抗真菌药仍然以化学药品为主,其发展历史长,作用机制明确,所以对它们进行结构改造的成功率较高。近年来抗真菌药物研究的热点和趋势是:对现有高效抗真菌化合物进行改造以降低毒副作用及寻找作用于新靶点的高效低毒抗真菌新药物。

本书以疾病为线索分 3 篇分别讨论抗癌药、抗病毒药和抗真菌药的药物化学原理和新药发现。本书的第 1 篇讨论抗癌药的药物化学。第 1 章和第 2 章分别概述肿瘤生物学和抗肿瘤药的药理学与化学治疗原理;第 3~8 章分别描述了基于生物靶标或作用机理的抗肿瘤药(包括抗代谢药,以微管为靶标的药物,DNA 拓扑异构酶抑制剂,烷化剂与铂抗肿瘤药,内分泌调节药,肿瘤激酶抑制剂等);第 9 章介绍了抗肿瘤药研究的新进展。感染性疾病分为病毒性疾病、真菌感染疾病、细菌性疾病、寄生虫疾病。本书的第 2 篇讨论抗病毒药的药物化学,第 10 章介绍了常见病毒和常见病毒性疾病,第 11 章讨论了针对几种 DNA 病毒(疱疹病毒和 B 型肝炎病毒)抗病毒药及其药物治疗,第 12 章专门讨论人体免疫缺陷病毒(HIV)抗病毒药的药物化学,第 13 章讨论了几种常见的 RNA 病毒(A 型、B 型流行性感冒病毒,C 型肝炎病毒和呼吸道合胞病毒)抗病毒药的药物治疗。第 3 篇讨论抗真菌药的药物化学,其中第 14 章讨论了重要的致病真菌及其导致的疾病,第 15 章讨论抗人类真菌感染疾病的抗真菌药的药物化学。

本书邀请国际著名的药物化学家 Jacob J Plattner 教授和 Manoj C Desai 教授任主编,具有权威性;同时本书作为抗肿瘤药、抗病毒药和抗真菌药的药物化学大全,还具有内容新颖、系统、全面的特点。本书以药物作用的靶点或药效分章,以药物作用的分子机理为基础。由于药物的化学结构特征决定其与受体相互作用的类型和强度是呈现药理活性的基础,也决定其理化性质,所以本书以药物的构效关系为主线,讨论各类药物的发展和药物研究开发中应用的药物化学原理。本书各章着重从化学结构出发,讨论药物的性质,药物作用的分子机理,药物在体内的代谢产物与活性及毒、副作用等。由于近年来生命科学的迅猛发展,人们对酶、受体等生物大分子的结构和功能有了更深入的了解,本书也从药物小分子和生物大分子的相互作用的角度探讨了某些药物的作用机理。例如,第 12 章在介绍抗艾滋病药物时就讨论了多种抗 HIV 药物与逆转录酶和 HIV 蛋白酶的相互作用。

本书的主要特点如下:

1. 《药物化学百科》是在讨论了药物化学基本原理的基础上将各种药物分为调节失

调机体机能的药效药物和清除体内病原体或变异细胞的化学治疗药物,这种分类方法对讨论的药物在用药目的和作用机理上建立了清晰的概念。本书涉及的抗肿瘤药、抗病毒药和抗真菌药是后一类药物。

2. 本书反映了药物化学的新概念和新进展。本书在介绍各类药物化学基本原理的同时,通过具体实例介绍了新药的发现,发展过程,以启发读者的创新思维和运用基本理论解决实际问题的能力。

3. 本书以生物学导向的方式表述各类药物的特点。本书内容按照以下方式展开,药物作用对象(肿瘤细胞、病毒、真菌)的生物学特征→与肿瘤细胞,病毒或真菌相关的疾病→作用于肿瘤细胞、病毒或真菌药物及其药物化学。这种表述方式既反映了高速发展的生物学对药物化学影响和渗透的趋势,也有助于读者从药物的生物学作用机理方面理解相应药物的药物化学性质。

本书可作为医药学领域相关专业本科生、研究生和教师的教学参考书。另外,本书采用的绝大数参考文献都是近年发表的,每一章也是该领域近期科学研究的一篇很好的近期文献综述。因此,本书也可供从事抗肿瘤药、抗病毒药和抗真菌药有关的生物学、医学、药学科研工作者开展科学研究时参考。

陆 阳

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。

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 7	xxi
Editors-in-Chief	xxiii
Editors of Volume 7	xxiv
Contributors to Volume 7	xxv
Anti Cancer	
7.01 Cancer Biology	1
M-S MAIRA, M A PEARSON, D FABBRO, and C GARCÍA-ECHEVERRÍA, <i>Novartis Institutes for BioMedical Research, Basel, Switzerland</i>	
7.02 Principles of Chemotherapy and Pharmacology	33
C K DONAWHO, A R SHOEMAKER, and J P PALMA, <i>Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA</i>	
7.03 Antimetabolites	55
M M MADER and J R HENRY, <i>Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN, USA</i>	
7.04 Microtubule Targeting Agents	81
B R HEARN, S J SHAW, and D C MYLES, <i>Kosan Biosciences, Hayward, CA, USA</i>	
7.05 Deoxyribonucleic Acid Topoisomerase Inhibitors	111
W A DENNY, <i>University of Auckland, Auckland, New Zealand</i>	
7.06 Alkylating and Platinum Antitumor Compounds	129
R D HUBBARD and S FIDANZE, <i>Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA</i>	
7.07 Endocrine Modulating Agents	149
J A DODGE, T I RICHARDSON, and O B WALLACE, <i>Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN, USA</i>	
7.08 Kinase Inhibitors for Cancer	183
A A MORTLOCK and A J BARKER, <i>AstraZeneca, Macclesfield, UK</i>	
7.09 Recent Development in Novel Anticancer Therapies	221
H WEINMANN and E OTTOW, <i>Schering AG, Berlin, Germany</i>	

Anti Viral

- 7.10 Viruses and Viral Diseases 253
E DE CLERCQ, *Rega Institute for Medical Research, Leuven, Belgium*
- 7.11 Deoxyribonucleic Acid Viruses: Antivirals for Herpesviruses and Hepatitis B Virus 295
E LITTLER, *MEDIVIR UK Ltd, Little Chesterford, UK* and X-X ZHOU, *Medivir AB, Huddinge, Sweden*
- 7.12 Ribonucleic Acid Viruses: Antivirals for Human Immunodeficiency Virus 329
T A LYLE, *Merck Research Laboratories, West Point, PA, USA*
- 7.13 Ribonucleic Acid Viruses: Antivirals for Influenza A and B, Hepatitis C Virus, and Respiratory Syncytial Virus 373
U SCHMITZ, L LOU, C ROBERTS, and R GRIFFITH, *Genelabs Technologies, Inc., Redwood City, CA, USA*

Anti Fungal

- 7.14 Fungi and Fungal Disease 419
P DORR, *Pfizer Global Research and Development, Sandwich, UK*
- 7.15 Major Antifungal Drugs 445
A S BELL, *Pfizer Global Research and Development, Sandwich, UK*

Anti Bacterials

- 7.16 Bacteriology, Major Pathogens, and Diseases 469
L S YOUNG, *California Pacific Medical Center Research Institute, San Francisco, CA, USA*
- 7.17 β -Lactam Antibiotics 479
C HUBSCHWERLEN, *Actelion Pharmaceuticals Ltd, Allschwil, Switzerland*
- 7.18 Macrolide Antibiotics 519
T KANEKO, T J DOUGHERTY, and T V MAGEE, *Pfizer Global Research and Development, Groton, CT, USA*
- 7.19 Quinolone Antibacterial Agents 567
A S WAGMAN, *Novartis Institutes for BioMedical Research, Inc., Emeryville, CA, USA* and M P WENTLAND, *Rensselaer Polytechnic Institute, Troy, NY, USA*
- 7.20 The Antibiotic and Nonantibiotic Tetracyclines 597
M L NELSON and M Y ISMAIL, *Paratek Pharmaceuticals, Inc., Boston, MA, USA*
- 7.21 Aminoglycosides Antibiotics 629
H A KIRST, *Consultant, Indianapolis, IN, USA* and N E ALLEN, *Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA*
- 7.22 Anti-Gram Positive Agents of Natural Product Origins 653
V J LEE, *Adesis, Inc., New Castle, DE, USA*
- 7.23 Oxazolidinone Antibiotics 673
S J BRICKNER, *Pfizer Inc., Groton, CT, USA*
- 7.24 Antimycobacterium Agents 699
Z MA, A M GINSBERG, and M SPIGELMAN, *Global Alliance for TB Drug Development, New York, NY, USA*

7.25	Impact of Genomics-Emerging Targets for Antibacterial Therapy J F BARRETT*, <i>Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, USA</i>	731
------	--	-----

Drugs for Parasitic Infections

7.26	Overview of Parasitic Infections P J ROSENTHAL, <i>University of California, San Francisco, CA, USA</i>	749
7.27	Advances in the Discovery of New Antimalarials K M MURALEEDHARAN and M A AVERY, <i>University of Mississippi, University, MS, USA</i>	765
7.28	Antiprotozoal Agents (African Trypanosomiasis, Chagas Disease, and Leishmaniasis) P M WOSTER, <i>Wayne State University, Detroit, MI, USA</i>	815

I and I Diseases

7.29	Recent Advances in Inflammatory and Immunological Diseases: Focus on Arthritis Therapy R MAGOLDA, <i>Wyeth Research, Princeton, NJ, USA</i> , and T KELLY, <i>Boehringer-Ingelheim Inc., Ridgefield, CT, USA</i> , and R NEWTON, <i>Incyte Corporation, Wilmington, DE, USA</i> , and J S SKOTNICKI, <i>Wyeth Research, Pearl River, NY, USA</i> , and J TRZASKOS, <i>Bristol-Myers Squibb Corporation, Lawrenceville, NJ, USA</i>	845
7.30	Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease G P ROTH, <i>Abbott Bioresearch Center, Worcester, MA, USA</i> and D W GREEN, <i>Amgen Inc., Cambridge, MA, USA</i>	873
7.31	Treatment of Transplantation Rejection and Multiple Sclerosis J S SKOTNICKI, <i>Wyeth Research, Pearl River, NY, USA</i> and D M HURYN, <i>University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA</i>	917

Dermatology

7.32	Overview of Dermatological Diseases H R JALIAN, S TAKAHASHI, and J KIM, <i>David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA</i>	935
7.33	Advances in the Discovery of Acne and Rosacea Treatments S J BAKER, <i>Anacor Pharmaceuticals, Palo Alto, CA, USA</i>	957
7.34	New Treatments for Psoriasis and Atopic Dermatitis M J ELICES, <i>PharmaMar USA, Cambridge, MA, USA</i> and T ARRHENIUS, <i>Del Mar, CA, USA</i>	969
	Subject Index	987

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