



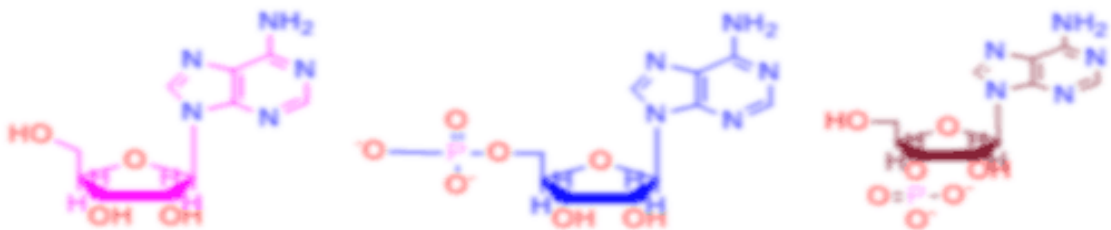
安徽中醫藥高等專科學校

2019 安徽省《藥物化學》精品線下開放課程

安徽中醫藥高等專科學校 | 藥學系

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Department of Pharmacy

藥物化學與藥物分析教研室 | 秦亞東





第十三章 药物的构效关系和新药研究知识简介

三、先导化合物优化的基本方法



一、生物电子等排体

1. 基本概念

- **先导化合物的优化**：对先导化合物进行合理的化学结构修饰和化学结构改造
- **化学结构改造**：利用各种化学原理改造药物的基本结构和基团，提高化合物的活性，降低毒性，增强疗效
- **化学结构修饰**：保持药物的基本结构，仅对某些官能团进行化学结构改变，以改进药物的某些缺点
- **药物化学的任务之一就是开发活性高、选择性强、毒副作用小的药物，提高药代性质，提高靶向性**



一、生物电子等排体

2. 先导化合物优化的主要方法

-- 生物电子等排原理

-- 前药原理

传统药物化学方法

-- 计算机辅助药物设计

-- 定量构效关系

先导药物研究方法

3. 生物电子等排原理

- 经典的生物电子等排体：指一些原子或基团，因外围电子数目相同或排列相似，而产生相似或拮抗的生物活性并具有相似物理或化学性质的分子或基团。
- 最早的生物电子等排体：具有相同的原子数和价电子的原子或分子（Langmuir, 1919, 美）。
- 生物电子等排体：即非经典的等排体不局限于经典的电子等排体，分子中即使没有相同的原子数、价电子数，只要有相似的性质（如大小、电荷分布、形状等），相互替代时可产生相似的活性或者拮抗的活性，都称为生物电子等排体。



一、生物电子等排体

4. 生物电子等排体

N_2		CO
2	原子数	2
10	电子数	10
N: $2S^22P^3$	排列方式	C: $2S^2SP^2$ O: $2S^2SP^4$

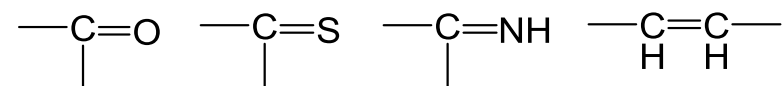
-- 经典生物电子等排体

一价电子等排体：-F, -Cl, -Br

-OH, -NH₂, -CH₃, -SH

-CF₃, -CN

二价电子等排体：-O-, -NH-, -CH₂-, -S-



三价电子等排体：-N=, -CH=,

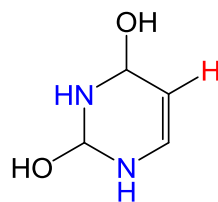
四价电子等排体：=C=, =N⁺=



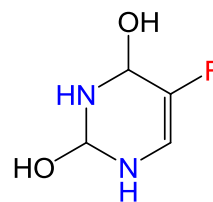
一、生物电子等排体

案例1

-- 用生物电子等排体替代后，可能产生**拮抗**的作用，常常应用这种原理设计代谢拮抗剂类的药物。



尿嘧啶



5-氟尿嘧啶

抗肿瘤药

干扰DNA合成

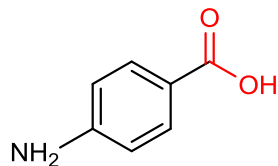
代替尿嘧啶参与代谢



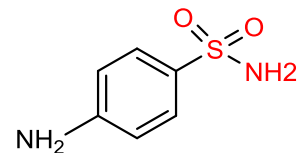
一、生物电子等排体

案例2

-- 用生物电子等排体替代后，可能产生**拮抗**的作用，常常应用这种原理设计代谢拮抗剂类的药物。



对氨基苯甲酸



对氨基苯磺酰胺

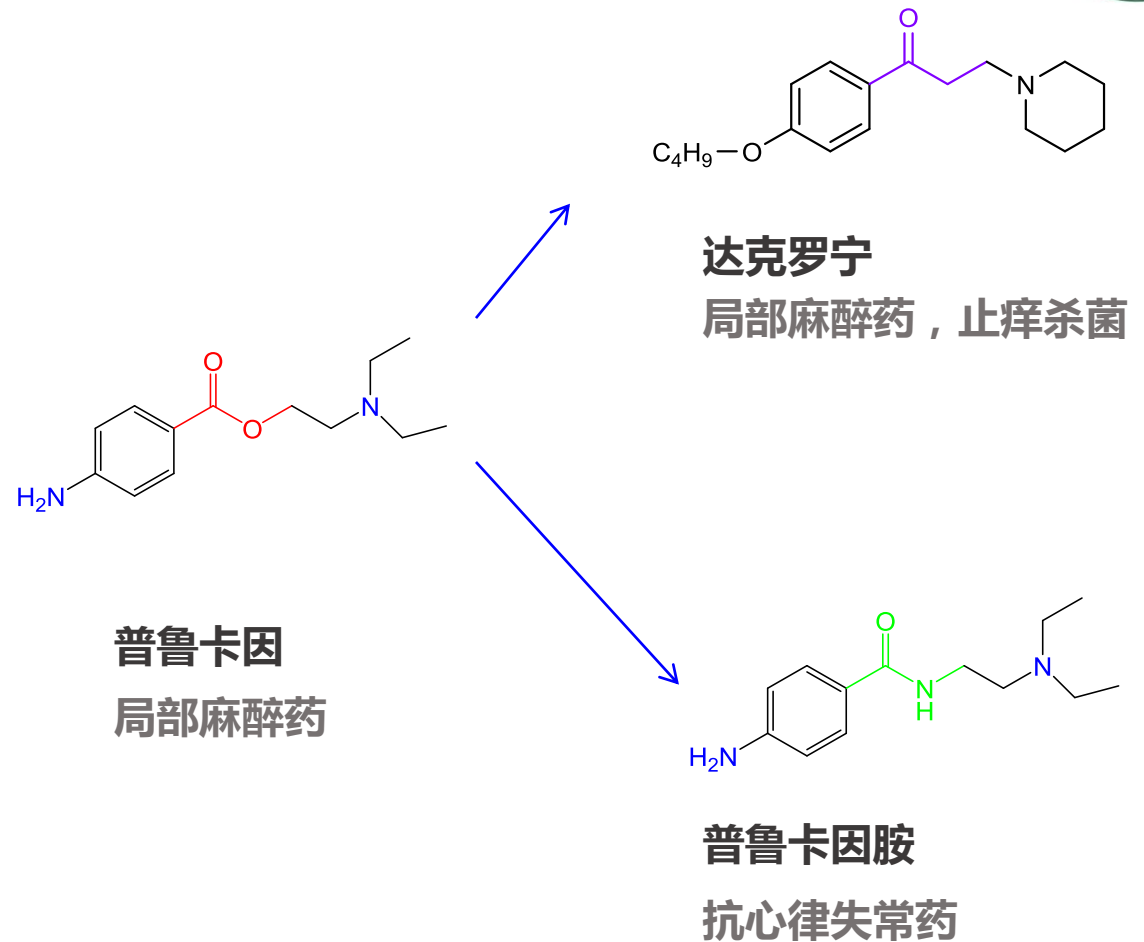
磺胺可以与氨基苯甲酸争夺二氢叶酸合成酶，抑制细菌的代谢过程



一、生物电子等排体

案例3

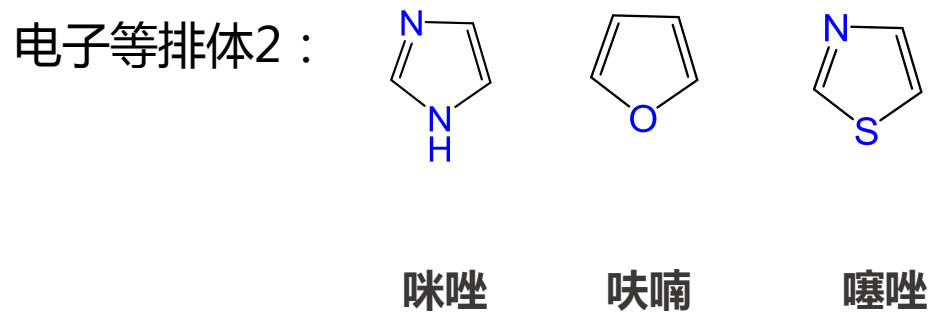
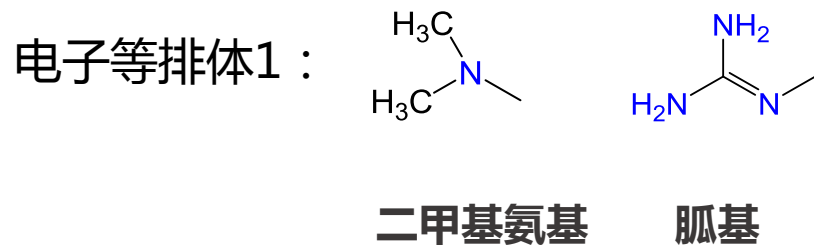
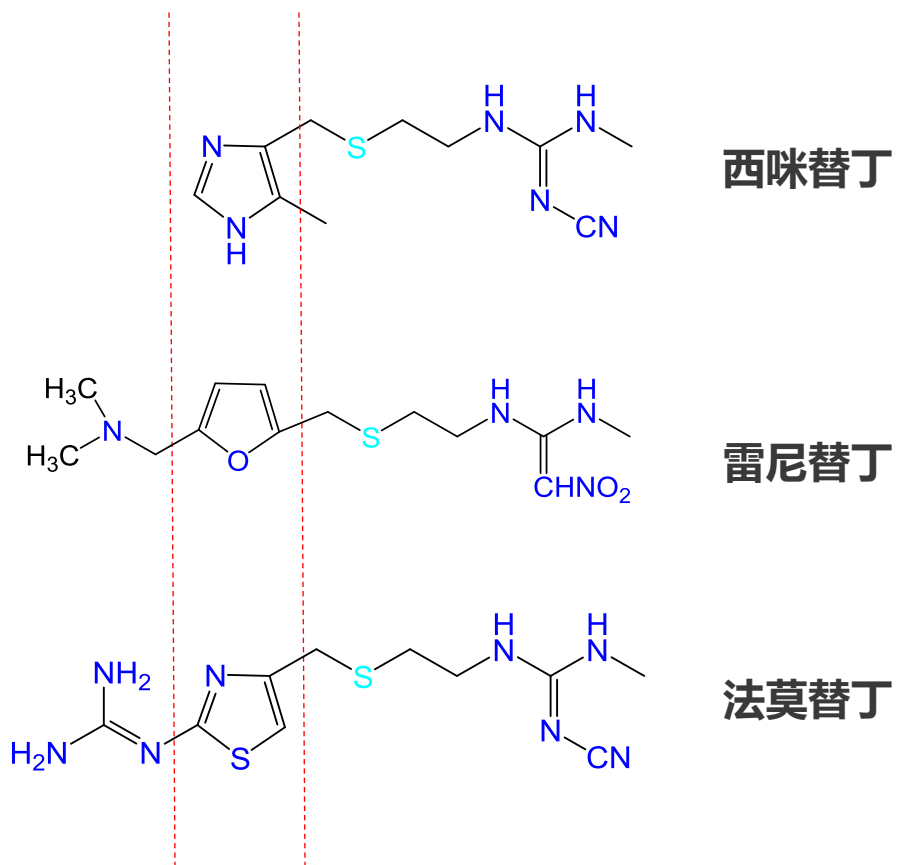
-- 用生物电子等排体替代时，往往可以得到**相似**的药理活性。通过药物设计可以得到新的化学实体或类似物。



一、生物电子等排体

案例4

-- 用生物电子等排体替代时，往往可以得到**相似**的药理活性。

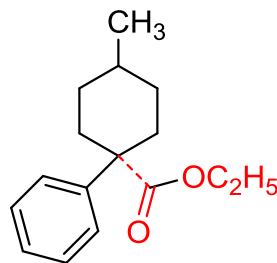


一、生物电子等排体

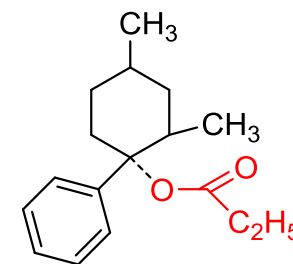
案例5

-- 用生物电子等排体替代后，还能改善原药的药代动力学性质。

镇痛药哌替啶的**乙氧羰基**替代成安那度尔的**丙酰氧基**，镇痛作用增强，起效更快，时效更短。



哌替啶



安那度尔



二、前药

1. 基本概念

-- **前药 (Prodrug)** : 药物经过结构修饰后得到的化合物，**体外无活性或活性很低**，在体内经酶促或非酶促化学反应转变为原来的药物而发挥药理作用，则称原来的药物为原药 (**Parent drug**)，修饰后得到的化合物为前药。

-- **前药原理，药物潜伏化**

-- **原药、母药 (Parent drug)**

-- **1959年，Harper根据百浪多息的作用机理提出药物潜伏化**

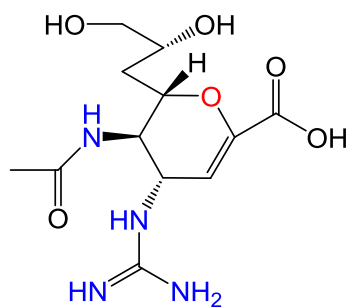
-- **前药设计已发展为主要的先导化合物优化途径**

-- **药物潜伏化** : (**drug latention**) 是通过对生物活性化合物的化学修饰形成新的化合物，该新化合物在体内酶的作用下释放出母体药物 (**parent drug**) 而发挥作用。



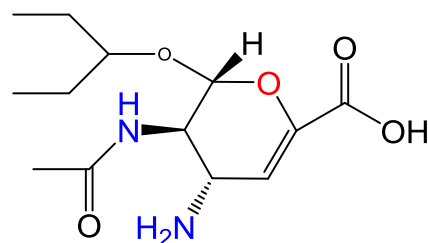
二、前药

1. 案例



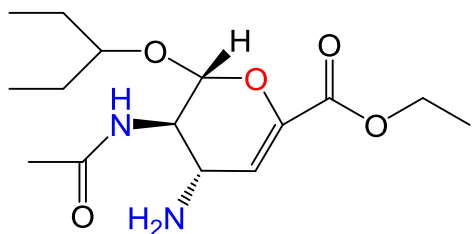
扎那米韦

- 最早神经氨酸酶特异性抑制剂（葛兰素·史克），从而抑制流感病毒在人体内的传播以起到治疗流行性感冒的作用。
- 母核六元含氧环，口服易开环，不稳定；4-位上有胍基结构，脂溶性小，不利于吸收，生物利用度低



奥司他韦酸

- 1-号位羧酸是与唾液酶活性正电中心结合的部位，起到抑酶作用
- 1-号位羰基的存在，水溶性大，吸收差，生物利用度低



奥司他韦

- **1-号为羧基形成乙酯，封闭了极性的羧基末端，提高药物的吸收，在体内经酶水解后，释放出游离的羧酸起效。有效改善了生物利用度。**

2019 安徽省《药物化学》精品线下开放课程

安徽中医药高等专科学校 | 药学系

Anhui College of Traditional Chinese Medicine | Department of Pharmacy

药物化学与药物分析教研室 | 秦亚东