



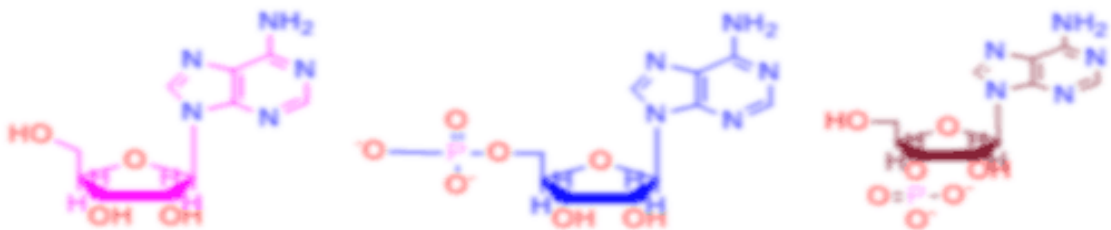
安徽中醫藥高等專科學校

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、寻找先导化合物的基本途径



一、寻找先导化合物的途径

(一) 概念

-- 先导化合物 (Lead Compound)

又称先导物，是通过各种途径和手段得到的具有某种生物活性的化合物，是创新药物研究的基础。新药研发基本都以先导化合物为基础，是某一类新药最早研究的化合物，不一定是临床上使用的药物。

先导化合物的缺陷：

活性不够高
化学结构不稳定
毒性大
选择性不高
药代动力学性质不合理

结构改造

结构修饰

目标：

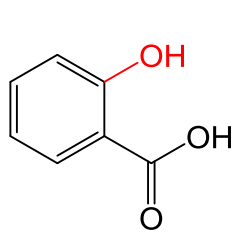
活性高
化学结构稳定
毒性小
选择性高
药代动力学性质合理

一、寻找先导化合物的途径

(二) 寻找先导化合物的途径

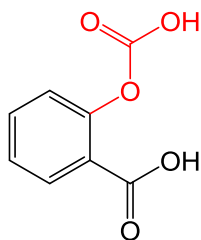
1. 通过偶然事件发现 如1929年，英国医生弗莱明在做细菌培养时，偶然发现青霉素

2. 从天然活性成分发现 天然药物是人类使用最早的药物

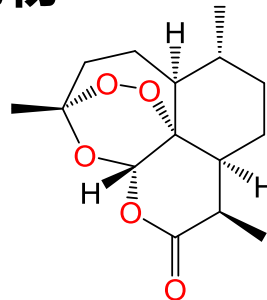


1838年 水杨酸
柳树叶 解热镇痛作用

结构优化

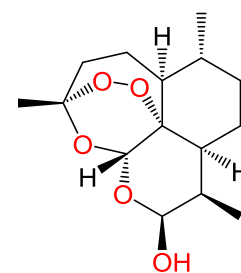


1898年 阿司匹林
抑制血小板聚集
抗风湿
降低心脏病风险
预防结肠癌



1972年 青蒿素
青蒿 抗疟作用

结构优化



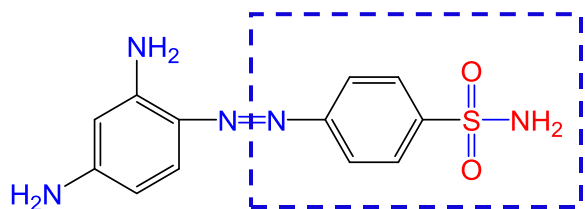
双氢青蒿素 青蒿琥酯
抗疟作用是高于青蒿素10倍
高效、速效、低毒
对治疗具有高变异性的红斑
狼疮效果独特

一、寻找先导化合物的途径

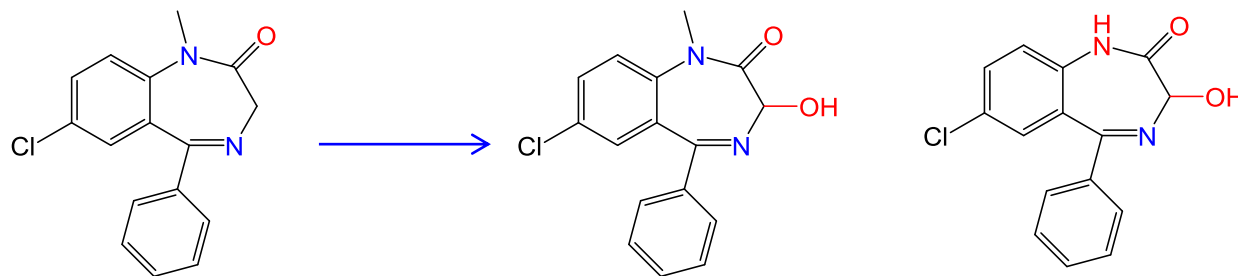
(二) 寻找先导化合物的途径

3. 从代谢产物中寻找先导化合物 药物通过在体内吸收、分布、代谢、排泄，药物代谢（生物转化）后，药物的代谢物可能会失去活性，仍有活性/活性提高、毒性，那么药物代谢后代谢产物仍有活性、毒副作用小的化合物可称为先导化合物。

研究药物体内代谢物是寻找先导化合物的有效手段。



百浪多息（马克多）
进入体内后代谢为苯磺酰胺（活性基团）



安定（地西洋）
镇静催眠

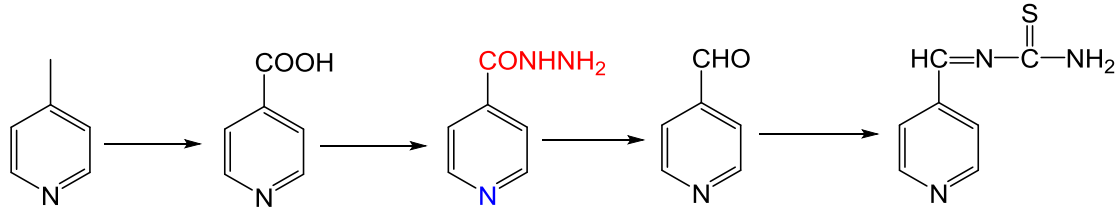
替马安定 奥沙西洋 安定代谢产物
镇静催眠
适用于老人和肝肾功能不齐的患者



一、寻找先导化合物的途径

(二) 寻找先导化合物的途径

3. 从药物合成的中间体中寻找先导化合物



异烟肼的发现，在异烟肼的开发中，原合成目标为异烟醛硫代缩氨基脲，异烟肼是合成的中间体之一，发现异烟肼抗结核杆菌活性远超原设计合成目标后，放弃目标化合物的研究。



一、寻找先导化合物的途径

(二) 寻找先导化合物的途径

4. 以体内内源性活性物质为先导化合物

如由组胺H₂受体的功能和组胺的结构，最终设计出西咪替丁等H₂受体拮抗剂类抗溃疡药物。

5. 以体内内源性活性物质为先导化合物

组合化学方法产生先导化合物。组合化学方法可在短期内生成数目巨大的化合物库，配合高通量筛选，为人们提供了发现和优化先导化合物的新途径。

6. 基于生物大分子结构和作用机理设计先导化合物

如血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂就是从其天然底物血管紧张素转化酶的结构研究出发设计合成的。



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 | Depart of Pharmacy

药物化学与药物分析教研室 | 秦亚东