药物优化的原理与经典方法

- 设计方法
  - 先导化合物发现的策略
    - 筛选
      - 随机筛选
        - 配体垂钓-->活性多肽-->肽类似物
      - 经验筛选
        - 天然生物活性物质
        - 定向组合化学
    - 偶然发现
      - 肿凡纳明
      - 磺胺类药物的发现
      - 青霉素：抗菌作用
      - 苯二氮卓
        - 目标化合物
        - 实际产物
        - 活性化合物
      - 联苯双酯：降转氨酶药物：五味子丙素
      - 顺铂：电流对大肠杆菌生长的影响
      - 基于临床副作用的发现
        - 伟哥
      - 药物合成中间体
      - 生物转化发现先导化合物
  - 药物设计
    - 以生物化学为基础的先导发现
    - 先导化合物的优化
    - 底物、中间体、产物类似物
    - 阻断信号传递途径
    - 与信号分子(底物) 相互作用
    - 反义核苷酸
  - 先导物优化
    - 类型演化：第一类他汀与第二类他汀
    - 结构优化：先导化合物的优化
  - 全新药物的跟踪仿制
    - 同一靶标
    - 结构仿制
  - 类似物设计
    - 相似性原理
      - 类似物、相似性、指纹、理化指标、多样性、化学空间
    - Me too药物，FBDD与骨架跃迁
- 局部修饰
  - 同系物设计
    - 改变药效基团间距
    - 影响疏水性、立体性、
    - 链烃:乙酰胆碱受体M1激动剂；双季铵离子；HIV PR
    - 环系
    - 类似物
      - 环类似物
      - 碎片类似物
      - 生物电子等排
  - 引入多重键：构象限制
    - 导电子性
  - 大基团修饰：空间位阻
  - 合环
    - 活性提高
      - 苯丙醇胺
      - 5-HT3受体拮抗剂，昂丹司琼--西兰司琼
      - 诺氟沙星-->氧氟沙星
    - 新活性
      - 麻黄碱----芬美曲秦
    - 专一性提高
      - GABA激动剂
    - 体内合环：前药
  - 开环
    - 氨磺丁脲、甲磺丁脲
    - 吗啡到芬太尼
    - 雌二醇
    - 体内开环
      - 前药
  - 立体异构、几何异构
  - 基团的反转
    - 杜冷丁到安那度尔
    - 格拉明到利多卡因
    - 基团替换、取代基的位置
- 生物电子等排
  - 概念与意义
  - 经典的生物电子等排体
  - 非经典的电子等排体
- 拼合原理
  - 概念、意义、方法
  - 孪药
  - 例子
    - 他克林
    - 扑炎痛
    - β内酰胺类抗菌素与β内酰胺酶抑制剂的拼合
    - 多药耐药：MDR抑制剂
    - 进化抑制剂
    - 异烟肼没有专利，价格便宜。
      异烟肼还可以跟链霉素作为拼合原理用药(Streptonicozid)，也称为链异烟肼。
  - 多靶标药物设计
    - 单药单靶
    - 单药多靶
    - 多药单靶
    - 多药多靶
- 前药原理
  - 概念、意义、方法
  - 克服首过效应
  - 提高生物利用度、改善分布特性
  - 降低毒副作用
  - 示例
    - 阿司匹林
- 软药设计
  - 概念、意义、方法
  - 治疗指数 LD50/ED50
  - 易于代谢
- 活性拆分：结构简化