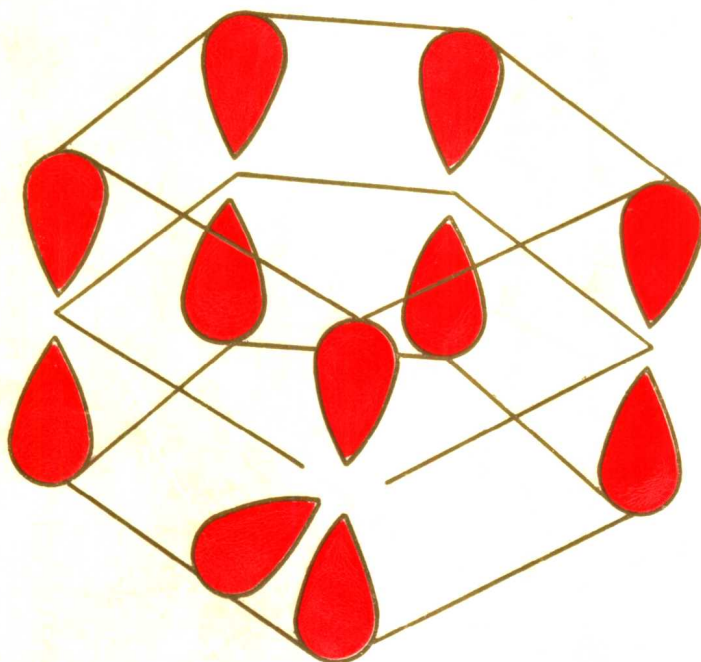


# *The Basic Science of Design on Drugs*



## 基础药物设计学

陈芬儿 主编

华中理工大学出版社

# 基础药物设计学

---

主编 陈芬儿

编著 陈芬儿 张珩 万江陵 管春生 杨建设

华中理工大学出版社

(鄂)新登字第 10 号

图书在版编目(CIP)数据

基础药物设计学/陈芬儿主编.

武汉:华中理工大学出版社, 1995年11月

ISBN 7-5609-1198-6

I. 基…

II. 陈…

III. 药物-设计学

IV. TQ 460.1

基础药物设计学

陈芬儿等

责任编辑:苏 婧 龙纯曼 傅岚亭

华中理工大学出版社出版发行

(武昌喻家山 邮政编码:430074)

新华书店湖北发行所经销

华中理工大学出版社印刷厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:25.5 插页:2 字数:625 000

1995年11月第1版 1995年11月第1次印刷

印数:1-2 000

ISBN 7-5609-1198-6/R·8

定价:24.00元

## 前 言

药物设计是药物化学学科最活跃的领域之一。特别是药物设计的理论和方法近年来有了较大的发展,形成了药物化学的一门新兴的学科分支。

为了促进药物研究、开发,由经验性工作迅速发展成为有相当理论作为支撑的成熟工作,我们编写了《基础药物设计学》一书,力图反映当今药学领域在药物设计、研究与开发中的一些新理论、新方法、新进展、新成就和新思路。

编写一本反映药物设计最新成就的基础药物设计学是我多年的想法与愿望,其主旨是希望能为从事药物研究、开发、生产等工作的科技工作者提供一本具有良好价值的参考书。

本书的基本宗旨是突出药物的设计和使用方面,主要是注意药物的性质而不是制造方法。药物的化学结构与生物活性间的关系是药物化学的核心,药物分子设计是药物化学的支柱,因而这两点是贯穿本书的主线。

本书共二十二章,主要反映药物设计的理论与方法,并通过药物研究的若干实例说明药物设计者的研究方法与研究过程,这些都为药学工作者提供了科学的思想方法和有益的启示。

本书是我与我们合成药物研究室全体同仁共同完成的。从这个意义上说,这本书是集体心血与智慧的结晶。

在编写过程中,华西医科大学药学院李正化教授生前曾给予我们热情支持和指教,铭记不忘。

由于我们学术水平有限,本书中错误和不当之处在所难免,敬请读者不吝赐教,批评指正。

陈芬儿

武汉化工学院合成药物研究室

1995年5月

# 目 录

<b>第一章</b>	<b>绪论</b> .....	(1)
1.1	药物设计的任务 .....	(1)
1.2	药物发展简史 .....	(1)
1.3	药物设计的方法和步骤 .....	(2)
<b>第二章</b>	<b>药物的化学结构与生物活性关系</b> .....	(5)
2.1	引言 .....	(5)
2.2	决定药效的因素 .....	(5)
2.3	药物作用的类型 .....	(5)
2.4	Ferguson 原理 .....	(6)
2.5	溶解度与生物活性的关系 .....	(7)
2.6	高解度与生物活性的关系.....	(10)
2.7	电荷转移与生物活性的关系.....	(12)
2.8	电子密度分布与生物活性的关系.....	(14)
2.9	氢键与生物活性的关系.....	(16)
2.10	药物结构改造.....	(18)
<b>第三章</b>	<b>药物的转运</b> .....	(23)
3.1	引言.....	(23)
3.2	生物膜.....	(23)
3.3	药物的吸收.....	(25)
3.4	药物的分布.....	(29)
3.5	药物的排泄.....	(31)
<b>第四章</b>	<b>药物的代谢转化</b> .....	(35)
4.1	引言.....	(35)
4.2	药物代谢的部位.....	(37)
4.3	代谢酶系.....	(37)
4.4	药物代谢的化学途径.....	(39)
4.5	影响药物代谢的因素.....	(72)
<b>第五章</b>	<b>酶与药物设计</b> .....	(75)
5.1	引言.....	(75)
5.2	酶催化的机理.....	(76)
5.3	酶在健康及疾病中的作用.....	(79)
5.4	酶的抑制作用.....	(80)
5.5	酶抑制作用的类型.....	(82)
5.6	酶作为药物设计的靶点.....	(85)
<b>第六章</b>	<b>受体与药物设计</b> .....	(95)
6.1	引言.....	(95)

6.2	受体学说的发展简史.....	(95)
6.3	基本概念与研究方法.....	(96)
6.4	药物-受体相互作用的理论 .....	(99)
6.5	药物-受体的相互作用力 .....	(103)
6.6	药物-受体相互作用的基本原理 .....	(108)
6.7	受体与配体结合的定量关系 .....	(109)
6.8	受体的研究方法 .....	(112)
6.9	受体与药物设计 .....	(115)
<b>第七章</b>	<b>药物立体结构与生物活性.....</b>	<b>(132)</b>
7.1	引言 .....	(132)
7.2	药物分子的光学异构体与生物活性 .....	(132)
7.3	药物分子的几何异构体与生物活性 .....	(141)
7.4	药物分子的构象与生物活性 .....	(142)
7.5	立体异构体在分析药物作用机理中的应用 .....	(147)
7.6	立体异构体在分析受体亚型立体化学特征中的应用 .....	(153)
7.7	药物立体异构体对作用过程的影响 .....	(156)
<b>第八章</b>	<b>生物电子等排原理与药物设计.....</b>	<b>(159)</b>
8.1	引言 .....	(159)
8.2	电子等排概念的提出及其发展 .....	(159)
8.3	生物电子等排涉及的有关因素 .....	(161)
8.4	经典的电子等排在药物设计中的应用 .....	(162)
8.5	非经典的电子等排在药物设计中的应用 .....	(169)
<b>第九章</b>	<b>前体药物设计原理和方法.....</b>	<b>(175)</b>
9.1	引言 .....	(175)
9.2	设计前药的目的及应考虑的因素 .....	(176)
9.3	前药的设计及其应用 .....	(178)
<b>第十章</b>	<b>软药设计基本原理和方法.....</b>	<b>(203)</b>
10.1	引言 .....	(203)
10.2	软类似物的设计方法 .....	(203)
10.3	活化的软化合物的设计方法 .....	(205)
10.4	活性代谢物的设计方法 .....	(207)
10.5	用控释内源物质设计天然软药 .....	(208)
10.6	用无活性代谢物设计软药 .....	(209)
<b>第十一章</b>	<b>定量药物设计.....</b>	<b>(211)</b>
11.1	引言 .....	(211)
11.2	药物定量构效关系的 Hansch 方法 .....	(215)
11.3	其它定量构效关系研究方法 .....	(236)
11.4	QSAR 在药物合成设计中的应用 .....	(243)
<b>第十二章</b>	<b>量子化学与药物设计.....</b>	<b>(262)</b>
12.1	引言 .....	(262)

12.2	分子轨道近似法 .....	(262)
12.3	量子药物化学中应用的分子轨道反应活性指标 .....	(265)
12.4	量子化学在药物设计中的应用 .....	(268)
<b>第十三章</b>	<b><math>\beta_2</math>-受体激动剂的设计 .....</b>	<b>(277)</b>
13.1	引言 .....	(277)
13.2	生物活性试验的程序 .....	(279)
13.3	儿茶酚胺类的构效关系及代谢 .....	(279)
13.4	选择性的 $\beta$ -受体激动剂类药物的设计 .....	(280)
13.5	舒喘灵及其同系物的构效关系 .....	(282)
13.6	$\beta_2$ -受体激动剂的研究方向 .....	(284)
<b>第十四章</b>	<b><math>\beta_2</math>-受体拮抗剂的设计 .....</b>	<b>(286)</b>
14.1	引言 .....	(286)
14.2	心脏和循环系统的神经控制 .....	(286)
14.3	$\beta$ -受体特征 .....	(287)
14.4	$\beta$ -受体拮抗剂与心脏病 .....	(288)
14.5	早期的 $\beta$ -受体拮抗剂 .....	(288)
14.6	$\beta$ -受体拮抗剂的药理学 .....	(290)
14.7	早期 $\beta$ -拮抗剂构效关系 .....	(290)
14.8	心脏选择性 $\beta$ -受体拮抗剂 .....	(292)
14.9	心脏选择性的 $\beta$ -受体拮抗剂的结构活性关系 .....	(293)
14.10	$\beta_2$ -受体选择性拮抗作用 .....	(295)
14.11	第三代 $\beta$ -受体拮抗剂 .....	(296)
14.12	$\beta$ -受体拮抗剂的临床应用 .....	(296)
14.13	$\beta$ -拮抗剂的副作用 .....	(297)
14.14	总结 .....	(297)
<b>第十五章</b>	<b>甾体抗炎药物的设计 .....</b>	<b>(298)</b>
15.1	引言 .....	(298)
15.2	作用机理 .....	(301)
15.3	临床应用 .....	(302)
15.4	血管收缩分析与皮质激素的活性 .....	(303)
15.5	局部活性甾醇在气喘中的应用 .....	(304)
15.6	21-去氧甾醇的17-戊酯及21-氯-21-去氧甾醇 .....	(305)
15.7	11- $\beta$ -羟基氧化戊酮基后的药效 .....	(305)
15.8	新的皮质激素药物 .....	(306)
<b>第十六章</b>	<b>甾体避孕药物的设计 .....</b>	<b>(308)</b>
16.1	引言 .....	(308)
16.2	第一代甾类避孕药 .....	(311)
16.3	第二代避孕药物——甲基炔诺酮 .....	(313)
16.4	第三代避孕药物 .....	(313)
16.5	甾体避孕药的作用途径 .....	(314)

16.6	新的甾体避孕药物 .....	(315)
<b>第十七章</b>	<b>肌肉松弛药的设计</b> .....	(319)
17.1	引言 .....	(319)
17.2	第一代肌肉松弛药 .....	(319)
17.3	目标和概念 .....	(323)
17.4	阿曲库铵的开发研究 .....	(325)
17.5	药理与临床 .....	(329)
17.6	代谢和药代动力学 .....	(329)
17.7	稳定性(pH 值和温度) .....	(330)
17.8	结论 .....	(331)
<b>第十八章</b>	<b>H<sub>2</sub>-受体拮抗剂的设计</b> .....	(332)
18.1	引言 .....	(332)
18.2	组胺拮抗药的寻找 .....	(335)
18.3	西咪替丁的结构改造与新的 H <sub>2</sub> -受体拮抗剂 .....	(345)
<b>第十九章</b>	<b>质子泵抑制剂的设计</b> .....	(349)
19.1	引言 .....	(349)
19.2	质子泵的发现 .....	(349)
19.3	奥美拉唑的发现 .....	(350)
19.4	奥美拉唑的结构改造 .....	(351)
19.5	可逆性质子泵抑制剂的设计 .....	(353)
<b>第二十章</b>	<b><math>\beta</math>-内酰胺抗生素的设计</b> .....	(355)
20.1	引言 .....	(355)
20.2	$\beta$ -内酰胺抗生素的作用方式 .....	(356)
20.3	耐青霉素的细菌与新的青霉素 .....	(358)
20.4	头孢菌素的发现 .....	(359)
20.5	第一代改良的头孢菌素 .....	(361)
20.6	第二代头孢菌素的制备 .....	(362)
20.7	第三代头孢菌素 .....	(363)
20.8	克拉维酸 .....	(368)
20.9	单环 $\beta$ -内酰胺抗生素 .....	(369)
20.10	其它 $\beta$ -内酰胺抗生素 .....	(370)
<b>第二十一章</b>	<b>血管紧张素转化酶抑制剂的设计</b> .....	(372)
21.1	引言 .....	(372)
21.2	抗高血压药物的分类 .....	(373)
21.3	从天然产物中寻找血管紧张素转化酶抑制剂 .....	(376)
21.4	卡托普利的结构改造 .....	(379)
<b>第二十二章</b>	<b>阿片受体拮抗剂的设计</b> .....	(381)
22.1	引言 .....	(381)
22.2	吗啡类似物合成上的早期工作 .....	(382)
22.3	Peckitt 和 Colmann 公司的研究计划 .....	(385)



22.4	吗啡类化合物的立体化学、活性和受体理论.....	(387)
22.5	东莨菪碱拮抗剂和部分兴奋剂 .....	(388)
22.6	丁丙诺啡类化合物的构效关系 .....	(391)
22.7	丁丙诺啡的剂型 .....	(392)
<b>参考文献</b> .....		(393)

# 第一章 绪 论

## 1.1 药物设计的任务

药物设计是药物化学研究的重要内容,是当今研究和开发新药的主要手段和途径。所谓药物设计是指通过科学的构思和科学的方法,提示出具有特定药理活性的新化学体(New Chemical Entities, NCE)或新化合物结构。因此,药物设计是科学合理地发现或发明新药的重要过程。

半个多世纪以来,特别是近二十多年来,随着新药研究的蓬勃发展,药物设计理论、方法也有较大发展,形成了一门新兴的学科分支——药物设计学。

药物设计学的任务是运用现代药物化学的理论,不断探索开发新药的途径和方法,争取创制更多的新药,同时要求新试制的化合物在活性、适应症、毒副作用等多方面的药理学优于已有的药物,并尽量降低人力、物力的耗费。

药物设计正处于不断发展阶段,它所涉及的学科范围相当广泛,诸如药物化学、生物化学、分子药理学、物理化学、物理有机化学、有机化学、量子化学、计算机科学、统计学、数学等,它们对于药物设计学都是最重要的学科,药物设计能否取得成就,主要取决于如何很好地和综合地运用这些不同的学科。例如,某类药物,如果它的物理性质和生物效应间关系的统计学评价未经恰当地应用,即使仔细定量测定了物理性质,也不可能正确预测药物的生物活性,甚至结论也可能出现谬误。因此学习和掌握药物设计的基础理论、方法以及相关学科知识显得尤为重要。本书所叙述的内容不是药物设计的所有方面,而是药物设计中的一些主要原理和方法。

## 1.2 药物发展简史

人类应用动物、植物和矿物等天然产品防治疾病的历史,可以追溯至数千年前。但作为一门科学,始于19世纪。药物化学的建立和发展以近代化学及化学工业的建立和发展为基础,百多年来,随着人类社会的进步和自然科学的发展,药物的研究与开发也经历了一个由经验性的试验到科学的合理设计的过程。可以说,一部药物发展史是由发现、发展和设计三个阶段所组成的。

发现阶段,从上世纪末到本世纪30年代。其特征是从动植物体中分离、提纯和测定有效成分。如从金鸡纳树皮中提炼抗疟药奎宁,从鸦片中提炼镇痛药吗啡,从古柯叶中提炼局麻药古柯碱等,与此同时,将某些天然的和合成的有机染料和中间体,用于致病菌感染的治疗;发现某些合成的化合物具有治疗作用,用于临床。如发现从煤焦油分离出的苯酚具有抗菌效力,经化学衍化,得到了肠道消毒药水杨酸苯酯(沙罗);发现染料中间体苯胺及乙酰苯胺具有解热镇痛作用,经结构改造,导致非那西汀及扑热息痛的临床使用。但是,这个阶段只局限于对已有物质

的研究、寻找和发现可能的药用价值,其研究方式是孤立的,未能在天然或合成物质的化学结构和生物活性的关系上作深入的研究。在理论上,虽然 Crum-Brown 和 Fraser 对 QSAR 进行了启蒙研究,Ehrlich 提出了受体理论,Langmiur 用电子等排概念解释了药物的化学的构-性和构-效关系,但限于当时客观条件,这些理论均未获得有成效的应用。

发展阶段,大约从 20 世纪 30 年代至 60 年代。其特点是合成药物大量涌现,内源性生物活性物质的分离、测定和活性的确定,酶抑制剂的临床应用等,可谓是药物发展的“黄金时期”。红色百浪多息(Prontosil)治疗某些细菌性传染病获得成功,开始了现代化学治疗的纪元,从而也创立了抗代谢学说。甾体激素类药物的应用,以青霉素为代表的抗生素的发现和发 展,半合成抗生素的兴起,长效磺胺的出现,抗结核药的创制,抗疟药及抗癌药的发展,都为药物化学的进一步发展打下了更加丰富的物质基础,显示出了长足的进步。与此同时,分子药理学形成和酶学的发展,对阐明药物的作用原理起了重要的作用。这一阶段的成就同有机化学的理论和实验技术的发展有密切的关系。

设计阶段,始于 20 世纪 60 年代。在此之前药物的研究与开发遇到了困难,一方面,许多药物的发现,使得大部分疾病能够得到治愈或缓解。而一些疑难重症,如恶性肿瘤、心脑血管疾病和免疫性疾病等的药物治疗水平相对较低,且这类药物的研制难度较大,而成效并不令人满意;另一方面,欧洲出现的反应停(Thalidomide)事件,使得各国卫生部门规定对新药进行致畸(Teratogenic)、致突变(Mutanogenic)和致癌(Carcinogenic)性试验,从而增加了研制周期和经费。因此,客观上需要改进研究方法,将药物的研究和开发过程建立在科学合理的基础上,即药物设计。在此期间,物理化学和物理有机化学、生物化学和分子生物学的发展,精密分析测试技术(如色谱法、放射免疫测定、质谱、核磁共振和 X-射线结晶学)的进步,以及电子计算机的广泛应用,为阐明作用机理和深入解析构效关系提供了坚实的理论和强有力的实验手段,使药物设计的理论方法和技巧不断地升华和完善。酶的化学结构的阐明;受体的分离和结构的确定,受体的模拟与合成,进而与计算机图形学相结合;量子化学计算和多变量统计计算的应用;发展成三维定量构效关系(3D-QSAR),对于解析作用机理和新药设计起着日益重要的作用,开辟了药物设计的新途径和新方法。此外,计算机辅助研究药物在体内的过程,从整体水平为药物设计提供了新方法和参数。加之前药(Pro-drug)和软药(Soft-drug)原理的广泛应用,把药物设计提高到了新的水平。

### 1.3 药物设计的方法和步骤

药物设计有许多种方法和途径,总的说来可大体分成两个阶段,即先导化合物的产生和先导化合物的优化,这是两个相继进行互相联系的研究过程。

#### 1.3.1 先导化合物

先导化合物(Lead Compound)又称原型物(Prototype),是通过各种方法或手段确定的具有某种生物活性的化学结构。先导物不一定是可用的优良药物,可能有活性不强、作用特异性低、药代动力学性质不合理、毒性较大等缺点,不能直接药用,但作为新的结构类型和新的线索物质,对下一步结构改造或修饰,即先导化合物的优化,起着很重要的作用。

在确定了生物活性性质的类型后,寻找新型结构药物的步骤为:

第一步,发现先导化合物。这个先导化合物通常应为具有能够验证但为所期望类型中活性

较弱的分子。先导化合物的重要来源有：

#### 1. 天然生物活性物质

从动植物和微生物体内分离鉴定具有生物活性的物质，是先导物的重要来源，特别是中草药，民间偏方、验方，都是发现先导物的宝库。

#### 2. 以生物化学或药理学为基础的先导物

生物化学、内分泌学和分子生物学的发展，为系统地寻找生物活性物质开辟了广阔的领域，为药物设计提供了新的先导化合物。如激素、维生素、神经传导物质、生物合成以及代谢中间体或产物，都可作为生物活性物质设计的出发点，对这些调节机体的活性物质的结构变换，或可增强原生理或生化过程，或阻断、拮抗原过程，对异常的机体功能起到调节或纠正作用。

#### 3. 以药物的副作用为基础的先导物

药物具有多种药理作用时，何为希望的治疗作用、何为不希望副作用，有时是人为选定的。如长压定(Minsxidil)可使外周动脉平滑肌舒张，临床用作降血压药，但长压定同时能刺激毛发生长，近年来局部用药可治疗斑秃和男性脱发。显然这两种作用可认为是互为副作用。药物设计中可将原来认为的副作用发展成为占主导地位的治疗药。

#### 4. 以药物合成的中间体作为先导物

由于药物合成的中间产物的化学结构与最终产物有相关性或存在相同的基团或结构片段，因而生物活性可能有类似性。

#### 5. 用普筛方法发现先导物

通过随机广筛，即将结构类型不同的许多化合物通过适当的生物试验，用较高的剂量进行筛选。普筛方法最重要的环节是生物系统或模型的选择。模型适当既可避免漏筛，也不致出现假阳性结果。

第二步，合成和试验业已研究的先导化合物的类似物。

第三步，建立一个初步的定量构效关系，并进一步设计和试验类似物来开拓 QSAR。

第四步，建立一个完全满意的 QSAR 方程，所有性质的最佳值均已确定，可以合成最好的类似物。

### 1.3.2 先导化合物的优化

先导化合物优化是药物设计和开发的重要环节。由于先导化合物只提供一种新作用的结构类型，往往因作用强度弱，药代性质不合理和有不良作用存在，不能直接临床使用，需要对该先导物进行化学结构的改造或修饰，以优化出具有良好的药效、合理的药代和最低的毒副作用的新药结构。迄今所用的先导物优化方法大都是经验性的总结，是经过化学的方法，设计并合成先导物的结构类似物(Analog)、同源物(Congeners)、同系物(Tomologs)或衍生物(Derivatives)。先导物优化的一般方法是：

#### 1. 剖裂和拼合

剖裂是对先导物，尤其是结构比较复杂的物质，进行合成和评价其简化类似物的化学操作。一般将先导物剖析成两个或数个亚结构，通过合成和构效关系的研究，优选出简化的基本结构或药物。

拼合的方法与剖裂法相反，是合成出比先导物或原型物的结构更复杂的类似物，但它仍保留先导物部分或所有的结构特征。其中包括加合作用、分子的重复以及不同分子或片段经共价键结合等常用的分子修饰方法。

## 2. 局部修饰

先导物优化进行的结构改造,更多的是对原先先导物分子作局部修饰或变换,包括改变分子的大小,变换柔-刚性,增加或减少饱和碳数的同系化合物,使链状化合物闭环或剖裂环状化合物,引入双键或手性中心,以及引入、除去或取代有空间障碍的大体积基团,改变分子的物理和化学性质等。如引入或去掉功能基,功能基的电子等排变换,改变基团位置或方向、改变分子的电荷分布或状态等都是局部修饰的内容。主要设计方法有:

① 变换同系物,使先导物中的烷基或多亚甲基链延长或缩短,得到高或低的同系物。

② 使饱和链状化合物闭环,或使环状化合物开环成链状物,通过开环或闭环,使分子的形状、表面积和构象发生变化,以对药代动力学产生影响,直接或间接地影响药效学。

③ 在生物活性分子中引入烯键,一是在饱和链上引入双键,二是形成插烯物,改变分子的立体化学性质,产生分子构型与构象的变化,从而改变物理化学性质而影响生物活性。

④ 引入、除去或置换大基团,使分子与酶或受体的相互作用改变,造成生物活性的改变。

⑤ 改变基团,引起分子电性变化,引起理化性质的改变,从而对生物活性产生重大影响。

## 3. 电子等排

对生物活性产生重大影响。

除上之外,还有超热力学优化方法,包括 Topliss 决策法(Topliss Decision Tree Method),单顺型法(Sequential Simplex Method),Austel 系统药物设计。药物潜伏化方法,如前药,通过前药制备,改善药代动力学性质,改善药物的稳定性和溶解度,消除不适宜的制剂性质,减低毒性和不良反应,提高作用部位的特异性,延长作用时间。软药方法,包括软性类似物,活性软性化合物,活性代谢物,内源性物质作为天然软药部位特异的化学转释系统。

通过化学操作和生物学评价,既可能发现决定药理作用的药效团、药效片断或基本结构,也会得到在药效、毒性、特异性、作用时间等方面优于先导物的化合物,而且还可能在易服用、化学稳定和方便易得等物理和化学性质方面有其优越性。实践证明:把握化学结构与生物活性间的关系,并利用这些构效相关性加以引申或扩展进行优化,是药物设计获得优良药物的行之有效的办法。

## 第二章 药物的化学结构与生物活性关系

### 2.1 引言

药物的化学结构与生物活性的关系,简称构效关系(Structure-Activity Relationship, SAR),是药物化学和分子药理学研究的基本理论问题。药物和机体作用部位间的相互作用而引起的一系列生物活性,是药物分子与受体分子的理化性质和化学结构间相互适配和作用的结果。药物呈现的生物活性,主要依赖于药物分子的化学结构,化学结构的变异可引起药物理化性质和化学活性的变化,从而使药物吸收和分布改变、对酶或受体结合速度变化以及药物排泄方式改变,药物化学结构与生物活性充分反映了药物作用的特异性。因此,药物的理化性质对生物活性的影响至关重要。研究药物的构效关系对药物设计有极其重要的理论指导意义。

### 2.2 决定药效的因素

与药效密切相关的因素有二:(a)药物进入机体后,必须以一定浓度到达作用部位,才能同机体产生应有的药效。如口服抗疟药必须先通过胃肠道粘膜吸收,进入血液,而通过细胞膜,最后穿过疟原虫的细胞膜,才可抑制或杀死疟原虫,这与药物的转运有关(将在第三章予以讨论);(b)药物和受体结合,形成复合物,从而产生生物化学和生物物理的变化,这依赖于药物特定的化学结构,但也受代谢和转运的影响。

### 2.3 药物作用的类型

药物在分子水平上的作用可因其是否基本上依靠特异性化学基因的存在和排列而大体进行分类,即依靠其作用方式可将药物作用分成两大类:非结构特异性药物;结构特异性药物。

#### 2.3.1 非特异性结构药物

非特异性结构药物的药理作用主要取决于药物分子的理化性质,与化学结构无直接关系。一般认为这类药物是通过物理化学过程起作用的。它表现如下特征:

- ① 药物的生物作用与热力学活性直接相关。即  $P_i/P_0$  或  $S_i/S_0$  的数值较高,通常为 0.01~1,这类药物在较大剂量时发生药理作用。
- ② 药物的化学结构各异,但其生物效应相似。
- ③ 稍改变化学结构,对其生物效应的影响不明显,即生物效应与化学结构的差异或细微变化关系较小。

表 2-1 例举了各种非特异性结构药物杀菌活性与热力学的关系。



到的,即药物摩尔毒性浓度主要取决于不同相之间的分布平衡。这些生物相将外围相与成为药物作用部位的特殊生物相联系起来,这样,在外围相与生物相之间存在一系列性质上和数量上非特异的室,每一个室都与相邻的一个室处于热力学平衡中,即然所有的室都处于平衡之中,那末药物在每一个室中的热力学活性(Therinoelynamio Activity)必然是相同的,因此,药物在外围相中的热力学活性即可代表生物相中的热力学活性。在这个推论的基础上,Ferguson 得出下列公式:

$$\text{Ln} \alpha = \frac{\bar{G} - \bar{G}_0}{RT} \quad (2.1)$$

式中, $\alpha$  是药物浓度,即药物在气体或溶液中热力学活性, $\bar{G}$  是药物在某种情况下的部分摩尔自由能, $\bar{G}_0$  是药物在正常情况下部分摩尔自由能, $R$  是气体常数, $T$  是绝对温度。

按 Ferguson 的意见,不需要指定生物相的性质,也不需要测定这个部位药物的浓度。如果分子生物相与外围相中的药物存在平衡,即使两个相的浓度不同,药物从每一个相逸出的趋势都相同。这种趋势称为热力学活性,约等于每一个相的饱和度。因此外围相的热力学活性等于分子生物相的热力学活性。实际上是测定外围相的热力学活性而不可能测定分子生物相的热力学活性。

挥发性药物的热力学活性按公式  $P_i/P_s$  计算。 $P_i$  是药物在溶液中的部分压力; $P_s$  是药物在实验温度下的饱和蒸气压。非挥发性药物的热力学活性,根据  $S_i/S_0$  计算, $S_i$  是药物的分子浓度, $S_0$  是相应的溶解度。

$P_i$  与  $S_0$  是常数,只要观察  $P_i$  或  $S_i$  的变化,用比较简单的方法,就可能测定究竟药物作用是直接由于物理化学性质引起的还是由于化学结构引起的。

在第一种情况下, $P_i/P_s$  或  $S_i/S_0$  的比值大,通常为  $1 \sim 0.01$ ,因为药物在外围相的部分压力或浓度高。这是由于药物分子遍及整个有机体,而不与机体细胞有任何紧密的结合。所形成的平衡处在外围相与分子生物相之间。

在第二种情况下, $P_i/P_s$  或  $S_i/S_0$  的比值小,一般小于  $0.001$ ,因为药物在外围相的部分压力或浓度低。这是因为药物或多或少地与机体的细胞受体紧密结合。所形成的服从质量定律的平衡存在于细胞上或细胞内受体与药物之间。

从表 2-2 可以看到,前面四种物质的热力学活性大致相同,其生物活性基本可以认为是由于其物理化学性质引起的。香草醛的热力学活性极低,可能是由于其化学结构起了作用。

表 2-2 琥珀酸酞脱氢酶的酶抑制和热力学活性

化 合 物	摩尔浓度引起 50%抑制氧吸收	$\alpha$
乙氨基甲酸乙酯	0.65	0.117
苯氨基甲酸乙酯	0.003	0.20
丙 腈	0.48	0.24
戊 腈	0.08	0.36
香草醛	0.011	0.0002

## 2.5 溶解度与生物活性的关系

药物的生物活性强弱,主要取决于到达受体所在组织的浓度和药物与受体之间亲和力的强弱。前者主要依赖于药物吸收、分布、转化和排泄;后者则要求药物的化学结构具有高度的特



异性。药物必须有一定溶解度,才可能为组织吸收,从而产生生物效应。而药物溶解的速度又影响药物到达作用部位时间。

溶解度在有些化合物的生物活性中起着极其重要作用。例如一系列靛红- $\beta$ -缩氨基-硫脲衍生物(3)的抗病毒活性直接和它在氯仿中的溶解度成正比(表 2-3)。

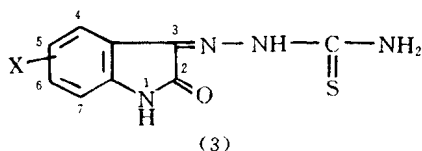


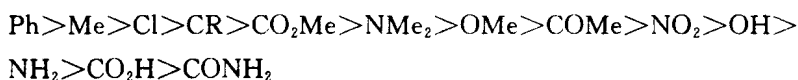
表 2-3 靛红- $\beta$ -缩氨基-硫脲衍生物的抗病毒活性与其脂溶解度之间的关系

取 代 基	在氯仿中溶解度(mg/100ml)	抗病毒的相对活性
7-COOH	0	0
5-MeO	3	0.03
4-CH <sub>3</sub>	8	3.4
4-Cl	10	8.6
6-F	16	39.8
7-Cl	29	85
无	32	100

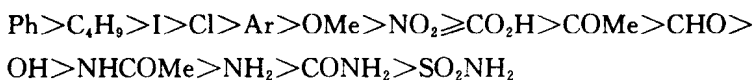
一般说来,药物在生物体内运转,亲脂性的药物易透过生物膜,而亲水性药物则能加速药物转运。由此看来,一个较理想药物的亲脂性和亲水性必须适中,才能发挥最大的生物活性。药物的亲脂性和亲水性的相对大小一般以脂水分配系数表示。

分子结构的改变对脂水分配系数有显著的影响,卤素使系数增大 4~20 倍,  $-\text{CH}_2-$  使系数增大 2~4 倍;以 O 代替  $-\text{CH}_2-$ 、羟基、脂氨基,使系数分别下降为原系数的  $1/5 \sim 1/20, 1/5 \sim 1/150, 1/2 \sim 1/100$ 。

引入下列基团到脂肪族化合物中,其  $\lg P$  的递降顺序大致为:



引入下列基团到芳香族化合物中,其  $\lg P$  的递减顺序大致为:



作用于中枢神经系统的药物,需透过血脑屏障,需较大的脂水分配系数。例如巴比妥类药物中脂溶性小的苯巴比妥在静脉注射 15 分钟,才能出现中枢神经抑制作用,脂溶性大的硫喷妥注射后,仅 0.5 分钟就出现中枢神经抑制作用。

8-羟基喹啉类化合物抑制金黄色葡萄球菌的作用也与脂水分配系数有关。在喹啉环上引入亲水性的 N 原子,脂水分配系数减小,抑菌作用减弱;若在环上引入羟基,则脂水分配系数增大,抑菌作用增强。但分配系数愈大,抑菌作用并不是愈强。例如 4-丙基-8-羟基喹啉的脂水分配系数约为 8-羟基喹啉的 2 倍,但抑菌作用强度只有 8-羟基喹啉的  $1/2$ 。可见脂水分配系数也有一定限度,即化合物也需有一定的水溶度,才能显示最好效用(见表 2-4)。