

药物作用的化学基础

【苏】Л. П. 斯坦尼斯拉夫
著 文 物 译



人民卫生出版社

内 容 提 要

本书根据1979年J. B. Stenlake 所著的分子药理学基础第二卷译出, 书名为药物作用的化学基础。本书分5章, 包括药物-受体相互作用特性、键合与生物活性、生物学作用中的立体化学因素以及药物的摄入、转运和排泄, 药物代谢等。

本书应用了大量的各种类型药物的实验资料阐明目前实验药理学和临床药理学共同关注的药物作用的基本原理, 为新药设计、新药评价、药物制剂以及临床设计给药方案等提供了理论依据。因此, 本书既可作为药理学的基础读物, 又可作为深入研究的入门参考。书后附列近800篇参考文献, 可供读者进一步追索。

本书可供药理学、药物化学、生化药理学、临床药理学等方面的科技人员和医药大专院校师生以及临床医务工作者的参考。

The Chemical Basis of Drug Action

J. B. Stenlake

THE ATHLONE PRESS of the University of London

1979

责任编辑: 黄大谦

药物作用的化学基础

沈文梅 杜德林 葛忠良 魏 康 译

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京通县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168毫米32开本 12 $\frac{1}{2}$ 印张 4插页 274千字

1982年10月第1版第1次印刷

印数: 1—14,601

统一书号: 14048·4230 定价: 1.55元

前 言

本书是我 30 年来教授大学医药化学和药物化学课程以及领导这方面研究的经验所形成。设想本书主要是作为应用于研究药物和药方的有机化学基本原理的基础教程，主要意图是满足药学和医药化学的大学生达到学位者的需要，而原始文献参考则使本书的应用扩大到大学毕业生和从事于新药研究者的范围。

我原想把材料包括在一本书内，主要重点放在任何大学课程中所必须教授的化学基础方面。然而，经验证明对广泛适用于药物作用研究的某些选题进行较为一般性的讨论是有价值的，以此方式结束本书始终是我的目标。结果我的意愿没有实现，部分原因是由于这方面的题材过于庞杂，但主要还是由于我一心想要把所包含的内容达到现实的程度。此外，在 10 年的写作过程中出版费用又高涨，所以，为了克服包罗万象和出版费高涨这对孪生困难，没有其它选择，只有把本书分为两册。

可能有些读者会发现必须将分子药理学基础的出版强行分成两卷的优点。我希望那些认真的学生在沿着第二卷所包含的课题作更广泛的探讨时不要被这种人为划分所阻拦。因此，为了加强课题的连续性，我提供了一种卷内与两卷之间各章的交叉参考系统。这种交叉参考以两个数字表示，第一个数表示卷，第二个为章。例如，(1, 13)表示第一卷第十三章，(2, 5)为第二卷第五章。

本书的基本宗旨是有关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的方法。因此，本书的化学方面几乎完全忽略了药物的合成，而在第一卷中注意力集中在药物的理化性质，药剂添加物和细胞成分，这些决定它们相互作用的方式。为达到此目的，大量地描述有关的中间组织代谢，药物转运与代谢，和由于剂型而影响药物稳定性和利用度的其它因素都被汇集于本书的主体。这种处理可强调化学与生化转化作用间的密切相似性，有助于让从事新药设计的学生和其它人员较好地了解控制

药物与机体化学之间相互作用的基本机制。

在第二卷中关于药物作用的化学基础方面采用了较普遍但基本相似的方法，对专家来说可加强基本原理，对那些兴趣在于药物的作用与应用而不在于药物的设计的临床药理学家和其它人员也应受到欢迎。

由于本书的构思是帮助学生的培训，他们中许多人以后将在实际中与药物打交道和应用药物，我故意从西方医药目前应用的药物中选择描写实例。可是，在全书所用的基本上是英国的和英国批准的名称，这些名称以斜体字表示，尽管这样做可能会造成北美读者的困难，所幸的是英国与美国药物的命名法是一致的，但其中还会存在重要的和易混淆的差别。我也给出美国采用的名称以努力克服这些差别。

生活中的令人遗憾的现实是大量的。现代药物的化学结构比大多数有机化学教科书通常采用的简单例子的结构要复杂得多。的确，药物的极大复杂性常常造成教学的障碍，因此常使医药化学和药物化学的学生难以掌握药物作用机制和转化作用的基本简要点。所以，我非常感谢出版者的帮助与合作，采用黑体字和彩色字，以便把注意力集中到复杂化合物的简单的逐步转化上。

J. B. 斯坦莱克 1978

目 录

1. 药物-受体相互作用的特性	1
药物的特异性作用及非特异性作用.....	1
结构与作用间关系的数学分析.....	5
酶.....	13
酶抑制作用.....	25
药物与受体的相互作用.....	33
2. 键合与生物活性	42
范德华力.....	42
氢键.....	45
药物作用中的氢键.....	49
疏水性相互作用.....	54
电荷转移.....	58
静电相互作用.....	65
离子键.....	65
离子-偶极与偶极-偶极相互作用.....	74
共价键.....	79
生物酰化剂.....	83
生物烷化剂.....	89
金属螯合作用.....	93
3. 生物学作用中的立体化学因素	108
引言.....	108
某些分子亚单位的形状与意义.....	112
单角和双角排列.....	113
平面三角排列.....	115
芳香族和杂芳香族化合物.....	116
关于乙烯键的几何同分异构现象.....	119
酯和酰胺的空间排列参数.....	130
酯和酰胺的电子等排性.....	131

非平面三角排列	131
四面体排列	136
构象的同分异构现象	142
三员和四员饱和环系的构象和异构现象	148
五员饱和环系的构象与异构现象	150
六员饱和环系的构象与异构现象	156
不饱和六员环的构象与异构现象	170
4. 药物的摄入、转运和排泄	174
药物转运的基础	174
药物的吸收与生物利用度	183
胃肠的吸收	183
口服剂型的生物利用度	190
口腔和舌下的吸收	198
肺的吸收	200
局部吸收	201
药物分布	203
血液	203
与血浆蛋白和肌肉蛋白的结合	211
药物在脂质组织和体脂肪中的分布和处置	218
胎盘屏障	224
乳腺的分泌	224
胆汁排泄与肠肝循环	225
药物随尿排泄	227
5. 药物代谢	234
基础部分	234
微粒体酶系的氧化作用	251
C-氧化作用	251
N-氧化作用	266
微粒体酶系的还原作用	270
非微粒体的氧化作用	275
非微粒体的还原作用	284
水解作用	289

结合作用.....	294
微生物的代谢	312
参考文献	318
中文索引	334
英汉名词对照	354

1. 药物-受体相互作用的特性

药物的特异性作用及非特异性作用

引言

药物在分子水平上的作用可以因其是否基本上依靠特异性化学基团的存在和排列而大体分成两类。即可以按照其作用的方式分为结构特异性的和结构非特异性的。

所谓结构特异性的作用，正如名词所表示，依赖于药物分子上存在的特异性的化学基团，这些基团通常按某种特异的空间相互关系排列。而结构非特异性的药物作用则是由于一种特殊的纯物理学的性质，它可以出现在化学性质迥异的化合物中。

结构非特异性的作用

大部分药物具有结构特异性的作用，但是有少数几类化学上不相关的化合物，由于具有某种不依赖于特殊化学结构的共同的物理学特性，能引起同样的、有时还是强烈的药理学反应。这种作用就是结构非特异性的。与结构特异性的化合物不同，化学结构上小的变化对这种药物所引起的药理学反应的性质和强度几乎没有什么影响。而且，药物作用通常与其热力学活性直接有关。热力学活性高意味着药物作用大都是浓度的函数。

Ferguson 原理及全身麻醉药的非特异性作用

Ferguson (1939) 指出，药物的中毒浓度是通过各种非特异的不均一的生物相间的分配而达到的。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，每一个都与相邻的一个处于热力学平衡中。既然所有的室都处在平衡中，药物在

每一个室中的热力学活性必然是相同的。那么，测定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。因此，测定肺泡气中的气体麻醉剂的浓度或血浆中非挥发性安眠药的溶解度就可测知药物在中枢神经系统组织中的热力学活性。

Ferguson (1939) 认为，具有非特异性作用的不同化合物在同一热力学活性水平上，亦即达到生物相的同一相对饱和度时就会产生同一级的生物学活性。他试验了多种物质对蚯蚓和小鼠的毒性 (1, 9)，发现虽然实际致死浓度的变化可达 10^4 倍，而在致死浓度时生物相中的热力学活性指数 (P_i/P_s , P_i 是中毒浓度时的蒸气分压, P_s 是饱和蒸气压) 大致接近一个常数。这同样也适用于全身麻醉药对人的活性，这时以吸入混合气体中麻醉剂的蒸气压与饱和蒸气压的比值来测定药物的热力学活性。Eger 及其同事们 (1965) 发现，测定麻醉药甲氧氟烷 (methoxyfluorane)、氯仿、氟烷、乙醚、环丙烷、氙及氧化亚氮等的等效肺泡浓度与这些药物的油/气分配系数极为接近，其接近程度超过任何其它物理常数。他们还发现 (Eger, Saidman and Brandstater, 1965) 氟烷和环丙烷抑制狗对疼痛的反应所需的最低肺泡浓度随温度而呈线性变化。从实验结果算得的吸收焓与这些麻醉剂在脂蛋白表面膜的吸收焓密切相关。所以，这些结果与 Ferguson 原理是相符的。

由于发现了氮、氦等惰性气体在压力下能产生麻醉作用 (Behnke and Yarbrough, 1938, 1939)，人们进而研究脂溶性更高的惰性气体，发现氙、氡是小鼠的有效麻醉剂 (Lawrence, Loomis, Tobias and Turpin, 1946)，最后导致 Cullen 及 Gross (1951) 证明氙对人体的麻醉作用。使用氙并加入 20% 的氧气，可以迅速地诱导麻醉，肌肉松弛良好，并且恢复迅速，这表明了惰性气体在药物-生物相之间相互作用的纯物理学性质。

关于麻醉作用的机理已提出了不少理论。Wulf 及 Featherstone (1957) 提出麻醉作用是由于移置了构成细胞膜基本结构的双分子磷脂叶片层 (Danielli and Davson, 1935)。他们认为，任何一种物质，其分子体积若大于氧或水分子 (这两种分子在正常情

况下分隔蛋白质与磷脂层), 就能以物理学方式破坏膜结构的定向性, 并以这种方式引起麻醉作用。从范德华公式

$$(P + \frac{a}{V^2})(V - b) = RT$$

中得出的常数 b 反映出分子体积的大小。大部分常用麻醉药的常数 (表 1) 比水 ($3.047 \times 10^{-2} \text{ l mol}^{-1}$) 或氧 ($3.183 \times 10^{-2} \text{ l mol}^{-1}$)

表 1 范德华分子体积常数 (b) 及麻醉活性

	范德华常数(b) ¹ ($\text{l mol}^{-1} \times 10^2$)	最低肺泡 浓度 ^{2,3} (MAC) (空气)	油气分配 ³ 系数	MAC × 油/气 ³
氧化亚氮	4.4	1.88	1.4	2.63
氙	5.1	1.19	1.9	2.26
环丙烷	7.5	0.175	11.8	2.06
氯仿	10.2	0.0077	265	2.08
乙醚	13.2	0.030	65	1.95
氟烷		0.0087	224	1.95
甲氧氟烷		0.0023	970	2.23

¹ Wulf and Featherstone(1957)

² 阻止对疼痛刺激反应所需的空气中最低肺泡浓度(Eger, Brandstater, Saidman, Regan, Severinghaus and Munson, 1965)

³ Eger, Lundgren, Miller and Stevens(1969)

的大, 而且据 Eger 等人的测定, 常数随麻醉活性而增大。

Pauling(1961) 提出了另一种理论, 认为全身麻醉药的作用是由于它在中枢神经系统中调整了相邻水分子。认为麻醉剂或是形成水合物或是促进笼合物的形成, 使与神经传导有关的离子被捕获。但是对这种理论尚有怀疑, 因为 Eger 及 Shargel(1969) 未能显示出在含有甲氧氟烷、氟烷或醚等麻醉剂的水混合物在 0° 下有水合物的形成, 而在同样条件下环丙烷能形成两种不同的水合物。而且, 在水合物解离压力与抑制疼痛反应所需的麻醉药最低肺泡浓度 (MAC) 间不存在相应关系 (Eger, Lundgren, Miller and Stevens, 1969)。对于冰块理论 (Miller, 1961), 也有类似的

保留，这个理论提出围绕麻醉药分子的作用点形成了微晶水。不过，Eger, Lundgren, Miller 及 Stevens(1969) 确实发现在最低肺泡浓度和麻醉剂的油/气分配系数间（表 1）有相应的关系，这与 Ferguson 原理是相符的。

长链阴离子去垢剂的非特异杀菌力

现在有相当的材料证明长链阴离子去垢剂的杀菌力是结构非特异性的，纯系其表面活性作用的函数。在一系列长链季铵盐中，随着临界微胞浓度（critical micelle concentration, CMC）的下降，杀菌活力增加（Cella, Eggenberger, Noel, Harriman and Harwood, 1952）。Ecanow 及 Siegel(1963) 将“与过量固体相平衡的溶液具有相同热力学活性”的概念扩展到溶液与微胞的平衡中，认为热力学活性应当等于 CMC 的一个恒定分数。他们还进一步阐明，Cella 及其同事（1952）研究的一组长链季铵化物，其 CMC 值虽然可差达 15 倍，而对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的最低抑制浓度与 CMC 的比值实际是一个常数（只有一个例外）（表 2）。

表 2 长链季铵盐的杀菌力和热力学活性

结 构 (R-NR ¹ R ² R ³)				CMC (N)	最低抑制浓度 (×10 ⁸)		热力学活性	
R	R ¹	R ²	R ³		金黄色葡萄球菌	大肠杆菌	金黄色葡萄球菌	大肠杆菌
C ₁₂ H ₂₅	甲基	甲基	甲基	0.0228	7.50	7.50	0.033	0.033
C ₁₂ H ₂₅	甲基	甲基	乙基	0.0213	7.50	7.50	0.030	0.030
C ₁₂ H ₂₅	甲基	甲基	乙基	0.0199	7.50	7.50	0.038	0.038
C ₁₂ H ₂₅	乙基	乙基	乙基	0.0193	7.50	7.50	0.039	0.039
C ₁₃ H ₂₇	甲基	甲基	甲基	0.0112	2.50	2.50	0.022	0.022
C ₁₄ H ₂₉	甲基	甲基	甲基	0.0058	0.75	0.75	0.014	0.014
C ₁₆ H ₃₃	甲基	甲基	甲基	0.0015	0.75	0.75	0.050	0.050

Weiner, Hart 及 Zografi(1965), Laycock 及 Mulley(1970) 都肯定了长链季铵盐的杀菌作用是属于结构非特异性的这一结论。

结构特异性作用

大部分药物通过与生物-受体分子的分子间相互作用而发挥药效。作用的特异性依赖于药物分子内化学基团的一种精确的结合和空间排列，这些有利于与适当的生物受体分子发生化学键的相互作用和物理的相互作用。这种相互作用的性质及关联将在第2章讨论。由于分子间的化学键合和物理吸引所包含的力基本是短距离力，在药物的特异性活性基团与生物受体的互补基团间的契合问题是高度关联的。药物分子的大小、整个分子的形状、药物分子内主要结构部分的空间位置与必需基团的相对方位都极为重要，犹如药物分子上有无与互补受体分子进行反应的电子作为评定药效标准那样重要。这些因素的重要性在第3章进行讨论。

药物与特异受体相互作用的本质

只有极少数药物的精确靶分子及最终的分子相互作用机理已为人们了解。在某些情况下，有可能查明与药物引起的药理反应相连系的触发反应，即使其后的反应序列还不清楚。而在另一些情况下，各种作用部位和作用机制只是可能的、不肯定的。Ariens (1964) 引入了亲和性 (affinity) 和内在活性 (intrinsic activity) 的概念来区别分子间的相互作用，药物和受体相结合属于亲和性；触发起药理学反应的属内在活性。对某些药物来说，靶分子是一种酶，但不论是否如此，在药物-受体、酶-底物以及酶-抑制剂反应之间有着密切的平行关系。因此，对酶的本质和特点要加以考虑（第13页）。

结构与作用间关系的数学分析

物理化学与活性间的线性关系

现已清楚结构特异性药物的微小化学结构改变会导致其药理学反应的相应的、甚至显著的改变。常常使用将药物的化学结构作微小改变的方法来确定药物的特殊结构与药理作用的关系。这

样就常常可以描绘出产生特定反应的最适分子特征。不过这种途径是经验式的，还不能区别个别替代基的电子的、立体的及物理的相互作用的相对影响。为了克服这个困难，Hansch 和 Fujita (1964) 采用了广泛用于研究芳香族化合物的结构与反应性关系的 Hammett 方程 (1, 11) 来分析分子药理学中的结构与作用的关系。

考虑到药物对生命系统的作用中只有两个参数（药物剂量及反应）可被测定，Hansch 及 Fujita 假定只有一个反应是限速的。除了特异性反应部位的过程外，这只是包括吸收、蛋白结合、脂肪沉积和代谢等的许多过程中的一个。

这样，在关键的反应部位的速率可表示为：

$$\text{生物反应的速率} = \frac{d(\text{反应})}{dt} = A C K_x \quad (1)$$

式中 A = 在时间间隔 dt 中分子到达特异反应部位的机率

C = 用药剂量

K_x = 限速步骤的平衡常数。

药物的吸收和转运主要受脂质溶解度的控制，转运速率通常与其分配系数的对数 (log P) 相关 (Collander, 1954; Milborrow and Williams, 1968)。因此，Hansch 和 Fujita (1964) 将机率 A 表示为 log P，即药物在有机溶剂（辛醇）与水间的分配系数的对数。在一系列化合物中因取代而引起的机率因数的改变可用取代常数 (substituent constant), π ，来表示，从 Hammett 取代常数类推为：

$$\pi_x = \log \left[\frac{P_x}{P_H} \right] \quad (2)$$

这里 P_x = 取代化合物的分配系数

P_H = 未被取代化合物的分配系数

基于这样的证据，即在一组相关的化合物中，如氯霉素类 (Hansch, Muir, Fujita, Maloney, Geiger and streich, 1963)，常态地显示出一个对活力最佳的分配系数 (P₀)，并假定分配系数在最

佳值附近呈常态高氏分布, 机率因数 A 可表示为:

$$A = f(\pi) = ae^{-(\bar{x}-\bar{x}_0)^2/b} \quad (3)$$

此处 π_0 是最佳活性的取代常数值。

代入方程式(1),

$$\frac{d(\text{反应})}{dt} = ae^{-(\bar{x}-\bar{x}_0)^2/b} CK_X \quad (4)$$

如果药物浓度 C 用在一固定的时间间隔内引起一个恒定的反应所需要的浓度来表示, 那么从方程式(4)

$$\frac{d(\text{反应})}{dt} = 0$$

因此

$$\log \frac{1}{C} = k'\pi\pi_0^* - k\pi^2 - k''\pi_0^2 + \log K_X + k''' \quad (5)$$

π_0 在 $\log P$ 的最适值 ($\log P_0$) 是一常数。

假定 K_X 依赖于电子的可利用程度, 在 Hammett 方程中取代 K_X 就得到了通常的 Hansch 方程式:

$$\log \frac{1}{C} = k_1\pi - k_2\pi^2 + \rho\sigma + k_3 \quad (6)$$

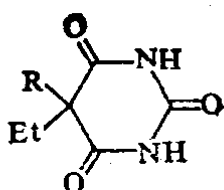
这里 k_1, k_2, k_3 是通过回归分析测定的系统常数。 σ 是替代常数, ρ 是如同在 Hammett 方程中的反应常数 (1, 11)。

因为 $\log P$ 和 π (方程式 2) 是自由能项, 它们具加和性,

$$\text{而且 } \log P = \sum_1^n \pi$$

因此, 有可能将各个组分的相应值相加算出 $\log P$ 和 π 值 (Hansch, Quinlan and Lawrence, 1968; Bird and Marshall, 1967)。可从一对巴比妥化合物 (如巴比妥 $\log P$ 0.65 与正丁巴比妥 $\log P$ 1.65 在结构上只差一个烷基取代基) 的 $\log P$ 值算出亚甲基单位的 π_X 值。

* 校者注: 原文此处只有一个空格而无符号, “-”号为校者添加。



巴比妥 $R = CH_3 \cdot CH_2 -$

正丁巴比妥 $R = CH_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 -$

两个亚甲基的 $\log P$ 差值 ($\Delta \log P$) 是 1.0, 故亚甲基 (及甲基) 的 π_x 值为 0.5, 由此完全可以推算出整个巴比妥环的 π_x 值为 -1.35 [即 $0.65 - (4 \times 0.5)$]。

对许多不同的化合物都已测得了 $\log P$ 值, 并且运用与上述类似的方法编出了 $\log P$ 和 π_x 的表 (Tute, 1971)。

Hansch 分析的应用

在普通 Hansch 方程(6)中, π^2 项只是在复杂的生物体系中、即在用药部位及关键反应位置之间存在很多的室 (反应步骤) 时, 才是必要的。在较简单的系统中, 如药物与蛋白相结合, 这时不存在从用药的远隔部位转运的过程, 用不包含 π^2 项的方程式能使数据配合得最好。在青霉素与人血清白蛋白结合反应中 (Bird and Marshall, 1967), 用方程(7)使 79 种青霉素的数据得到出色的相配。相关系数为 0.924, 均值 $\log B/F$ 的变异数 $S^2 = 0.66$

$$\log \left[\frac{\text{结合青霉素}}{\text{游离青霉素}} \right] = 0.504 \Sigma \pi - 0.665 \quad (7)$$

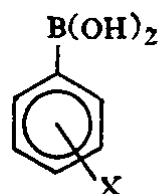
只具有单一 π 项的方程配合很好意味着当结合程度依赖于青霉素的脂-水分配系数时, 它与青霉素侧链的疏水性质及其与蛋白质的疏水性结合区的相互作用有关。

π^2 项在决定一个药物为达到特殊反应部位浓度的转运过程的重要性通过一系列苯基硼酸在小鼠体内分布的分析, 明确显示出来了 (Soloway, Whitman and Messer, 1960)。注射后 15 分钟内硼在脑组织 (C_b) 及肿瘤组织 (C_t) 的蓄积率, 分别在方程(8)及(9)中配合很好 (Hansch, Steward and Iwasa, 1965a)。

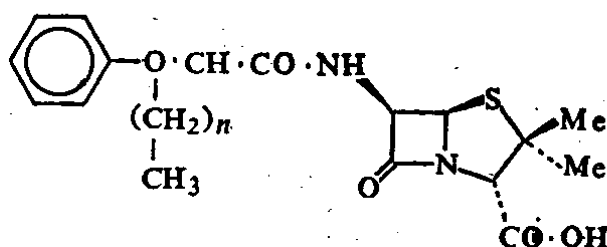
$$\log C_b = -0.540 \pi^2 - 0.765 \pi + 1.505 \quad (8)$$

$$\log C_t = -0.130\pi^2 - 0.029\pi - 0.405\sigma + 1.342 \quad (9)$$

从方程(8)得出渗入脑组织的理想分配系数为 2.3 左右。这与一系列巴比妥类及非巴比妥类催眠剂在最佳催眠活性时的 $\log p_0$ 值 (约 2.0) 很接近 (Hansch, Steward, Anderson and Bently, 1967)。相反,对肿瘤组织的数据配合最好的方程(9)在 π^2 及 σ 两项上都是重要的。由此,曾有人提出,取代基的 π 值在 -1.0 至 -2.0 间的会有利于在肿瘤组织中的浓集。而且,对方程中 σ 的依赖表明结构特异性的程度,释放电子的取代基 (负 σ 值) 的存在对特异性是有利的。



苯硼酸



苯氧甲青霉素

与此相反,分析一系列苯氧甲青霉素对抗小鼠金黄色葡萄球菌传染的最小抑制浓度,表明即使体系很复杂,对函数 π^2 的依赖程度也极为有限 (Gourevitch, Hunt and Lein, 1960)。Hansch 和 Steward (1964) 通过将数据配最小二乘方的计算,提出了 (10), (11) 及 (12) 三个方程式。

相关系数 r S

$$\log \frac{1}{C} = 0.053\pi^2 - 0.610\pi + 0.019\sigma + 5.71 \quad 0.918 \quad 0.192 \quad (10)$$

$$\log \frac{1}{C} = 0.055\pi^2 - 0.613\pi + 5.756 \quad 0.918 \quad 0.187 \quad (11)$$

$$\log \frac{1}{C} = 0.445\pi + 5.673 \quad 0.909 \quad 0.191 \quad (12)$$

比较方程 (10) 与 (11) 可以看出 σ 是不重要的, 苯氧基环中取代基的电子效应除了影响分配系数外, 对抗生素的活力贡献甚少。方程 (12) 缺少 π^2 项, 对 $\Sigma\pi$ 值和生物学反应呈线性关系, 也得到几乎

同样好的相关关系，这一事实必然意味着这个系列的 $\log P$ 值相当远离最佳值 ($\log P_0$)，而且处在分布抛物线的实际上是直线的部分。方程(2)中 π 系数的负值说明当取代基具有负的 π 值时可能得到更为有效的化合物。

用 Hansch 方程分析亲脂特性与生物学反应的线性关系的其它例子由 Tute (1971) 和 Hansch, Dunn(1972) 作了总结。

用以说明可电离物质的线性-自由能关系与生物学活性间相互关系的以模型为基础的理论方程也发展起来了 (Martin 与 Hachbarth, 1976)。由一系列水性及非水性室组成的模型，导出 $\log(1/C)$ 对 $\log P$ 的曲线，可以是渐近线的、直线的或由两段斜率不同的线段组成的。这种方程表明：

- (a) 是药物的离子型还是非离子型为有效形式，
- (b) 与受体是否存在疏水键，
- (c) 内室的存在

抛物线的物理化学-活性关系

Hansch 和 Clayton (1973) 分析了亲脂特性和生物学性质之间的一些非线性、抛物线关系。非线性效应的产生有很多原因，可以由于动力学 (Penniston, Beckett, Bentley and Hansch, 1969) 或热力学的因素 (Higuchi and Davis, 1970)。促成抛物线关系的其它因素包括：当活性部位不能接纳系列化合物中更高分子量的过大替代基时形成的体积耐受性；由于物理化学相互作用，系列中相继组分使活性部位发生越来越大的构象变形；微胞形成；有限的溶解度以及系列中非恒定的代谢。

分子连通性

引入分子连通性的概念得以对物理性质与生物学活力间的直线和抛物线关系进行更精确的分析 (Kier, Hall, Murray and Randic, 1975)。这是使用 Randic (1975) 提出的分支指数来为分析分子分支程度与依赖于分子大小和形状的性质之间的关系提供一个方法。这个数学推导的分支指数，重新命名为分子连通性