



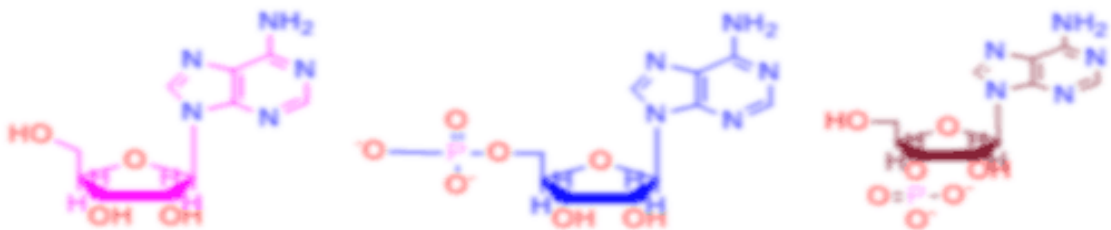
安徽中醫藥高等專科學校

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 | Depart of Pharmacy

藥物化學與藥物分析教研室 | 秦亞東





一、药物的构效关系

(一) 药物产生作用的主要因素

-- 构效关系 (Structure Activity Relationships, SAR) 药物的化学结构与活性的关系

药物的化学结构决定了它的理化性质并直接影响药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄。

药物的理化性质---官能团---药物的酸碱性、溶解性、分配系数、立体化学

药物的化学结构不同---活性不同

-- 药物产生药效的两个主要的决定因素是药物的理化性质以及药物和受体的相互作用



一、药物的构效关系

根据药物的作用方式，将药物分为：

- **结构非特异性药物**，药物的活性取决于理化性质，与化学结构关系不大，这类药物比例少
- **结构特异性药物**，药物的活性除与理化性质有关外，主要还与药物分子与受体的互相作用和相互匹配有关，化学结构稍加变化，与受体的匹配性就会发生变化，直接影响药效。这类药物的作用靶点是受体、酶、离子通道等。



一、药物的构效关系

(二) 药物理化性质对药效的影响

-- 药物分布到作用部位并且在作用部位达到有效浓度，是药物与受体结合的基本条件

1. 脂水分配系数与生物活性

脂水分配系数 (P) 是化合物在有机相和水相中分配达到平衡时的浓度之比

即 $P = C_o / C_w$

常用 $\text{Log } P$ 表示, $\text{Log } P = \log (C_o / C_w)$

$\text{Log } P$ 是构成整个分子的所有官能团的亲水性和疏水性的总和，分子中的每一个取代基对分子整体的亲水性和疏水性都有影响。



一、药物的构效关系

(二) 药物的水解性对药物稳定性的影响

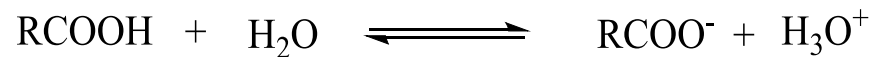
--酸碱性和解离度对药物活性的影响

多数药物为弱酸或弱碱，其解离度由化合物的解离常数 pK_a 和溶液介质的pH决定。

如果知道分子中的官能团是酸性还是碱性，便可预测该分子在给定pH下是否可以被离子化。

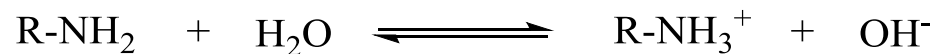
药物常以分子型通过生物膜，在膜内的水介质中解离成离子型再起作用。因此药物需要有适宜的解离度。

酸性药物



$$\lg \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} = \text{PKa} - \text{pH}$$

碱性药物



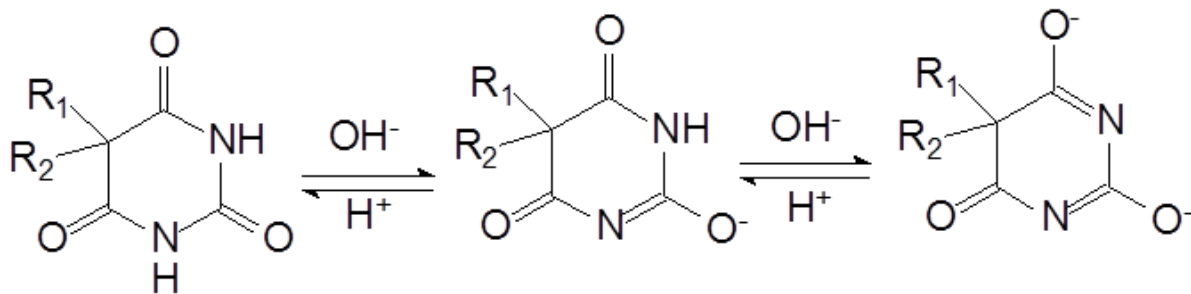
$$\lg \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]} = \text{pH} - \text{pKa}$$



(二) 药物的水解性对药物稳定性的影响

--例1

巴比妥类药物在5-位有2个取代基时显出镇静催眠作用，巴比妥酸的 pK_a 为4.12，在pH7.4时，99%以上解离，以离子状态存在，不能透过细胞膜和血脑屏障，故无镇静作用。



苯巴比妥在pH7.4时未解离的分子约占50%，大约30分钟显效；而海索比妥呈分子状态的占90%，易透过血脑屏障，15分钟即显效，且镇静催眠作用更强。



(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

- 受体、酶、离子通道与药物的识别、结合表现为结构互补，有立体选择性的要求，药物分子只有和生物大分子匹配才能结合，以受体为靶点的药物都是结构特异性药物。
 - 结构特异性药物能和特定的受体结合，药物选择性强，副作用低。
- 构效研究中发现，具有相同药理作用的药物其化学结构具有相同或相似的部分。



(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

1. 化学键和非化学键的作用

- 结构特异性药物与特定的靶点，通常是生物大分子（例如受体或酶）发生相互作用形成药物-受体复合物后才能产生药理作用。
- 各种各样的化学键和非化学键能使药物-受体复合物稳定，这些化学键可分为可逆性和不可逆性两类。药物与受体以共价键结合是不可逆性的，但在大多数情况下，药物与受体结合是可逆性的。偶极作用和疏水作用为非化学键作用。



(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

2. 官能团对药效的影响

- 一些特定的官能团可使整个分子结构和理化性质发生变化，影响药物与受体结合，进而影响药效。
- 药物分子一般具有多种功能基团，有些基团是产生药理作用所必需的，每种基团都会对药物性质产生不同影响，如对作用时间、活性、毒性、药动学性质等。

烃基：增加脂溶性、增加药物余受体的结合能力，可改变溶解度、解离度，还可以增加空间位阻

卤素：卤素是强吸电子基团，引入卤素可影响药物的电荷分布、脂溶性（苯环上增加脂溶性，脂肪族降低脂溶性）和作用时间，增强与受体的电性结合

磺酸基：增强亲水性和溶解度

羧基：增加药物的亲水性，进一步成盐可增加药物的水溶性

酯基：增加药物的脂溶性

酰胺基：水解速度低于酯基，与生物大分子形成氢键的能力更强，增强于受体的结合作用



(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

3. 立体化学的作用

-- 蛋白质和其他生物大分子是非对称的，药物与受体分子的识别和结合过程是在三维空间中发生的，立体互补性是实现该过程的重要因素。药物要与受体结合形成复合物，在立体结构上必须互相适应，即在立体结构上有互补性。

立体化学的作用主要包括：

(1) 几何异构

(2) 光学异构

(3) 构象异构



(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

3. 立体化学的作用

(1) 几何异构对药效的影响：

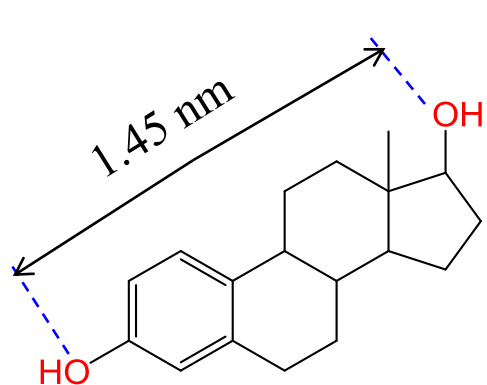
-- 当药物分子中含有双键，或有刚性或半刚性的环状结构时，可产生几何异构体。几何异构体的理化性质和生物活性都有较大的差异，如顺、反式己烯雌酚的例子。

在雌激素的构效关系研究中，发现2个含氧官能团及氧原子间的距离对生理作用是主要影响因素。人工合成的反式己烯雌酚中，2个羟基的距离是1.45nm，这与雌二醇2个羟基的距离近似，表现出较强的生理活性；顺式己烯雌酚羟基间的距离为0.72nm，作用大大减弱。

(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

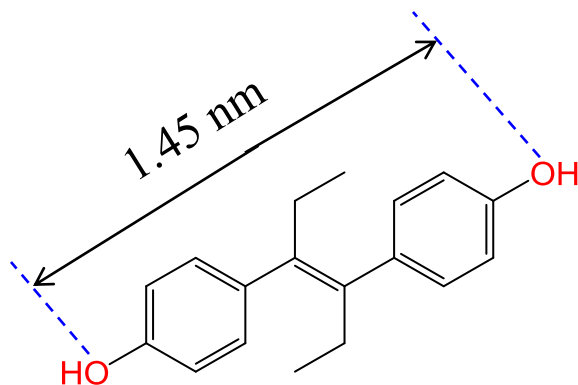
3. 立体化学的作用

(1) 几何异构对药效的影响：



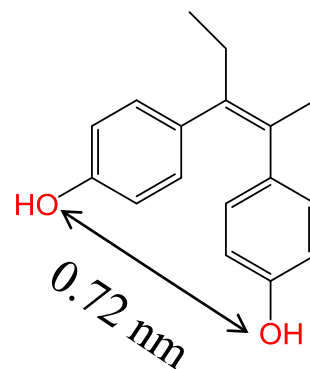
雌二醇

2个-OH与受体形成氢键
2个-O的距离与药理活性密切



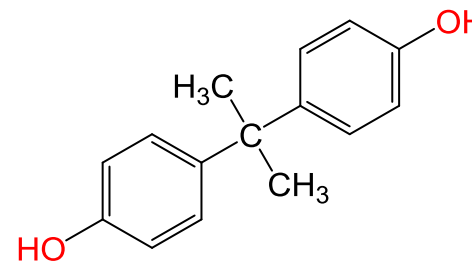
反式乙烯雌酚

人工合成甾体类雌激素
2个-O的距离为1.45 nm



顺式乙烯雌酚

药理作用低
2个-O的距离为0.72 nm



双酚A

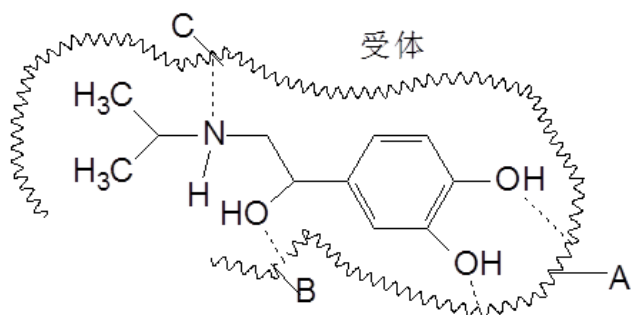
双酚A为塑料添加剂
弱雌激素作用
引起女童早熟
2011.6.1禁售含双酚A的奶瓶

(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

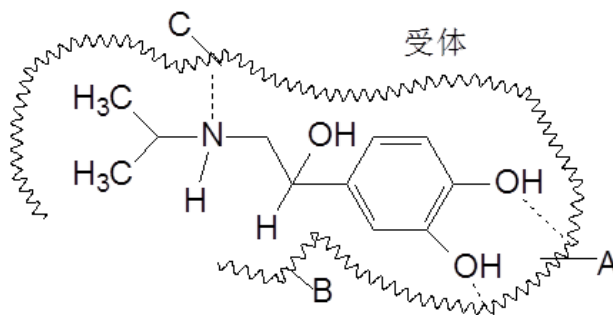
3. 立体化学的作用

(2) 光学异构:

- 光学异构分子中存在手性中心，2个对映体互为实物和镜像，又称为对映异构体。在有些药物中，光学异构体的药理作用相同，例如左旋和右旋氯喹具有相同的抗疟活性。
- 很多药物中，左旋体和右旋体的生物活性并不相同，例如(R)-(-)-异丙基肾上腺素的作为支气管舒张剂，作用比(S)-(+)-异丙基肾上腺素强800倍；D-(-)-去甲肾上腺素的支气管舒张作用比L-(+)-去甲肾上腺素强70倍；D-(-)-肾上腺素的血管收缩作用比L-(+)-肾上腺素强12~20倍；L-(+)-乙酰基-b-甲基胆碱对痛风的作用比D-(-)-异构体约高200倍。



(R)-(-)-异丙肾上腺素



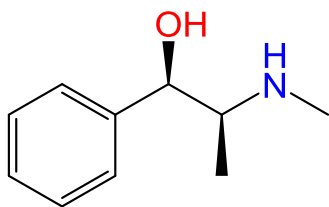
(S)-(+)-异丙肾上腺素



(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

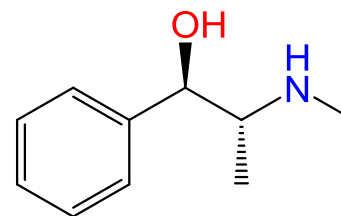
3. 立体化学的作用

(2) 光学异构：手性化合物是药物化学的热门领域



1*R*, 2*S*-(-)麻黄碱 Ephedrine

可收缩血管、增高血压、舒张支气管
用作血管收缩药和平喘药



1*R*, 2*R*-(-)伪麻黄碱 Pseudoephedrine

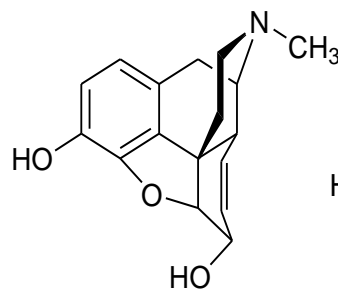
几乎没有收缩血管、增高血压作用
只能作为支气管扩张药

(三)、药物与受体间的相互作用对药效的影响

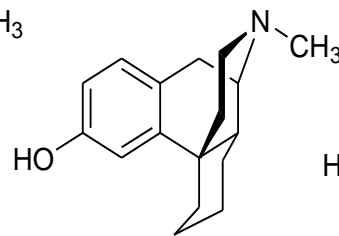
3. 立体化学的作用

(3) 构象异构： 药物中各原子和基团空间排列不同可形成构象

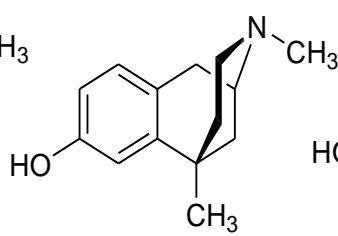
- 由于碳碳单键的旋转或扭曲（键不断开）而引起的分子中原子或基团在空间的不同排列形式称为构象（conformation）。
- 因为相互作用能量的影响，药物和受体结合时，药物本身不一定采取它的优势构象。这是由于药物分子与受体间作用力的影响，可使药物与受体相互适应达到互补，即分子识别过程的构象重组，因此我们将药物与受体作用时所采取的实际构象为**药效构象**（**pharmacophoric conformation**）。



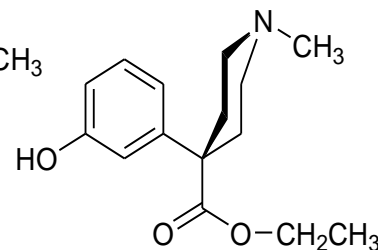
吗啡



左啡诺



依他佐辛



哌替啶



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