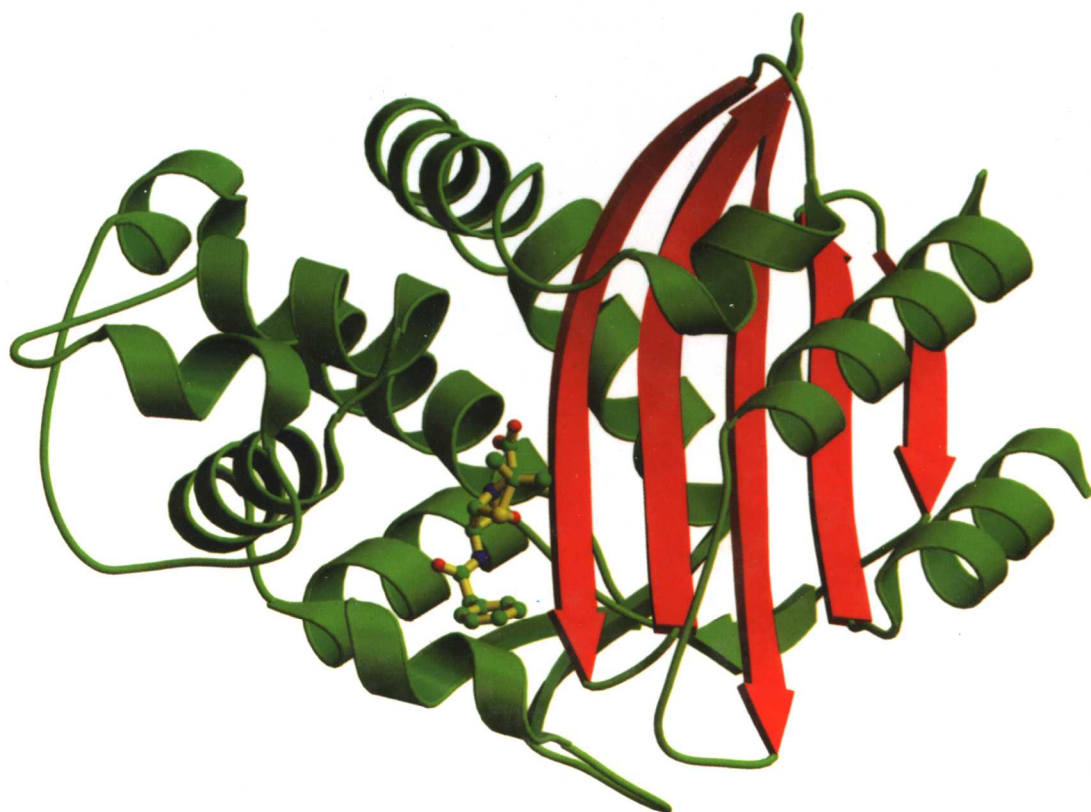


FOYE'S PRINCIPLES OF
Medicinal Chemistry

药物化学原理



David A. Williams ♦ Thomas L. Lemke 编著
赵建 蒋兴凯 主译

中国医药科技出版社

原著 David A. Williams, Thomas L. Lemke

药物化学原理

赵 建 蒋兴凯 主译

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书原著是《Foye's Principles of Medicinal Chemistry》第五版。内容主要分为三部分：第一部分是药物发现的基本原理；第二部分为治疗药物（根据对人体各个系统的影响再进一步分类）；第三部分为药物发现的最新进展。编排顺序为药物发现的原理，药物分子的物化性质，药物的 AD-MET（吸收、分布、代谢、排泄、毒性）过程以及各类治疗药物，最后为药物发现的最新进展。

本书可供药物化学专业及相关专业的高年级学生和研究生使用，也可以供广大教师及科研工作人员参考使用。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物化学原理/ (美) 威廉斯 (Williams, D.A.), (美) 莱姆基 (Lemke, T.L.) 编著; 赵建等译. —北京: 中国医药科技出版社, 2005.7

书名原文: Foye's Principles of Medicinal Chemistry

ISBN 7-5067-3094-4

I. 药... II. ①威... ②莱... ③赵... III. 药物化学 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 129318 号

本书英文版权为 Lippincott Williams & Wilkins 所有, 经其授权, 中国医药科技出版社出版中文简体字版并享有中文版版权。

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 程 明

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.mpsky.com.cn

规格 A4

印张 85

字数 2200 千字

版次 2005 年 7 月第 1 版

印次 2005 年 7 月第 1 次印刷

印刷 北京市昌平区百善印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3094-4/R·2569

定价 220.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

译者序

21 世纪将是科学技术日新月异, 迅猛发展的新世纪。无疑, 科学技术的发展将会深刻的影响社会生活的各个方面, 医药卫生领域概莫能外。人类历史的发展过程从某种意义上说也是一个不断同疾病做斗争的过程。由于遗传、环境等因素使各种疾病层出不穷, 如癌症, 疯牛病, SARS 及禽流感等, 因此人类同疾病作斗争的过程将不会停止。源于此, 医药行业被人称为“朝阳行业”, 而在这个行业中药物化学又被称为“龙头”, 因为科学技术的发展已使药物的发现和发展摆脱了盲目性、经验性和随机性, 而合理药物设计已逐渐成为药物开发的起源, 所以药物化学在新药开发中的作用日益突出。近十年来, 新药研究和开发已成为国内外科学、经济发展中的一个热点, 特别是在我国进入 WTO 之后, 仿制药的开发历史已经结束, 为了国民健康, 新药开发必须走自主创新之路。在这种背景下, 系统全面的了解掌握药物化学知识显的尤为重要。

目前, 国内药物化学方面的教材主要有两类: 一类是高等院校本科生使用的《药物化学》, 另一类是研究生层次使用的《药物化学总论》(中国医学科学院药物研究所郭宗儒著); 前者主要按照教学大纲要求以药物的作用类型进行分类, 介绍各类药物的制法、性质、鉴定和临床用途。后者主要讨论药物化学的一般规律和从化学角度讨论药物的作用原理。这两类教材在使学生掌握药物化学基础知识和基础理论方面具有重要作用。但是从某种意义上来说, 这两种编排方式也割裂了药物化学的完整性, 不利于读者从整体上把握其全貌。而本书是把药物化学、药理学和临床药理学结合起来形成的一门基础理论课, 因此本书的内容广而博, 不仅全面的介绍了药物化学的基本知识、基本理论, 还详细的叙述了药物作用靶点的发展历程及其分类, 同时对每一类药物的临床情况也进行了概述。从中可以看出, 每一类新药物的出现都是与新靶点的发现紧密相关的, 这也是目前原创药物的发现所必须的。因此, 本书是药物化学方面的重要著作, 也是致力于我国新药开发的科研人员不可不读的一本专著。

原著自 1974 年第一版出版以来, 一直是美国各个医药卫生院校的通用教材, 特别是药物化学专业, 同时也是科研单位和生产企业的重要参考用书, 在使用过程中, 受到广大读者的好评。为了跟随时代的步伐, 准确反映新技术、新思维、新方法在药物化学领域的应用, 本书到 2002 年为止, 已经连续出版了 5 版。每一版内容既可体现当前的研究现状, 又对未来的发展作出预测, 同时更新了部分陈旧内容。所以本书的特点是系统性、科学性、新颖性和实用性。

参加本书翻译的人员有: 蒋兴凯, 刘丽萍, 黄安宁, 张天宏, 张瑞萍, 史卫国, 张琪, 崔浩, 姜丹, 张浩杰, 赵建。

在翻译过程中我们尽量忠实于原著的内容, 以体现和保证原著的特色, 但也有部分内容略作调整以方便读者使用。同时, 有些内容不便译出之时, 我们直接采用了原文表达, 以防出现误译, 影响读者理解。即便如此, 由于译者知识水平和经验所限仍不可避免的出现一些错误, 特此请广大读者提出宝贵意见, 共同商榷, 以便进一步提高本书的质量。

他山之石, 可以攻玉。我们相信, 本书的出版一定会促进我国药物化学的发展, 同时也将为我国新药开发及国民健康作出有益的贡献。

译者

2005 年 3 月于北京

前 言

药物化学是一门以化学为基础同时又包含生物学、医学以及药理学等部分内容的学科。其主要研究内容包括发明、发现、设计、筛选以及合成有生物活性的化合物，并研究它们在体内的代谢和分子水平上的相互作用，以及通过对一系列化合物结构与药理活性的研究，建立构效关系（structure - activity relationships, SAR）。

为了更好的理解药物化学教学在过去半个世纪的发展情况，我们不妨回顾一下 30 年前本书的第一版和 50 年前 Wilson 与 Gisvold 合编的《药理学中的有机化学》（后更名为《有机药物化学》）第一版的内容。50 年前，教材中药物的分类方法主要以化学官能团为基础；30 年前则以系列化合物的化学结构与药理活性之间的关系为基础；而现在则是把这些理论同药理学和治疗学结合起来形成了一门多个学期的课程，被叫做药效学、药物治疗学或其他类似的名字。药物的研究与开发在传统药物治疗中具有重要作用，而在药物基因组学中的应用则是未来的治疗特征。有机化学、生物化学、药理学以及治疗学的知识可以使人们概括出一些基本原理，把有机小分子和多肽的物化性质与受体和生命系统的生物化学特性联系起来。于是，这些被很多例子反复证明了的经验总结作为药物发现与药物作用机制的原理出现了。这些原理主要是描述各种各样的有机小分子与生物大分子功能之间的结构关系，而根据结构关系又可以推测药物分子控制疾病的机制。

本书是按照药物发现的原理，药物分子的物化性质，药物的 ADME（吸收、分布、代谢、排泄、毒性）以及各类治疗药物的顺序进行编排的。本书的目的是希望尽可能的对药物发现和药效分子进行全面的概述。为了满足各个药学院的要求，特地把药物化学、药理学和临床药理学结合起来形成一门多个学期的基础理论课。本书主要分为三个部分：第一部分为药物发现的基本原理；第二部分为治疗药物（根据对人体各个系统的影响再进一步分类）；第三部分为药物发现的最新进展。第一部分的学时为一个学期，主要讲述药物发现的基本原理，第二、三部分为综合课程，或为药效学/药物治疗学的课程。

本版教材的特点是增加了部分新内容，包括一篇求业人员从研究开发的角度撰写的关于药物开发过程的综述；一篇关于药物受体的综述；对药效学部分起补充作用的个案研究；另外还增加了一些新的章节；增加了与特别重要的主题或相关章节的主题相关的文字框，以及用来鼓励学生进一步研究的选读文章和最新的参考文献。此外，本书还收录了一个公司的网页，网页中包括学生资源中心和员工资源中心，前者提供与本书有关的实例、补充实例及学习材料的答案，后者提供补充实例的答案和最新章节的部分内容。

由于编者都是药物化学家，因此在编写过程中不可避免地受到各人学术背景的影响，但是我们相信通过本书的合作能够融合各位作者的不同观点。本书可以拓宽学生的视角，加深学生的理解。在编写过程中，我们尽力保证各个不同章节在形式上的一致性。

我们非常感谢博学的撰稿者，没有他们的努力本书是不可能面世的。感谢 Vickie Roche 和 Sandy Zito 提供了实例研究。感谢尊敬的系主任及资深的行政人员为我们完成本书提供了时间和方便，感谢各位同事审校了每一章不同部分的原稿及个例研究。

我们也非常感谢其他所有支持和鼓励我们编写本书的人，包括总编辑 Matt Hauber，是他的督促使我们得以按计划完成，以及 LWW 出版社的其他编辑人员；还有号召我们完成这项任务的 Donna Balado；我们还特别感谢每一位同事的爱人对我们几年来工作的理解和奉献。

谨以本书的出版作为我们对 William O. Foye 的纪念，同时也作为对 Charles Wilson 和 Ole Gisvold 的

纪念，因为是他们编撰了第一本药物化学教科书，并把我們带到了药物化学世界。同时还以此书纪念我们的研究导师，在药物化学领域的很多教学方法上，我们深受其影响，他们是 William O Foyer, Edward Smissman 和 Philip S Portoghese。

药物化学实例研究简介

我们非常高兴向使用本书的有关人员介绍附于本书每一章节最后部分的药物化学实例研究（答案及补充个例可以在本书网页中的学生资源部分查到）。本部分旨在介绍这些个例研究的范围和目的帮助读者熟悉我们用于表示与临床治疗相关的化学方法和技术。

和大多数临床治疗个例研究一样，药物化学中的个例研究也都是些临床实例，同样需要药物专家介入的患者。学习者以药师的身份来评价患者的临床及个人情况，然后从有限的几个治疗选择中选取药物制剂。但是，在药物化学的个例研究中，仅提供了有疗效的候选物的结构式，为了做出专业水平的推荐，必须进行彻底的构效关系分析，才能预测其相对疗效、受体选择性、作用时间及潜在的副作用，然后运用这些知识满足患者的治疗需要。

本书提供的每一个病例都是编者精心挑选的，目的是为了使学生能够彻底了解用于治疗某种疾病的某类药物的疗效与其结构的关系，通过对这些病例进行科学的思考，不仅可以掌握药物化学的概念和原理，强化基本构效关系，还可使他们主动的运用所学的药物化学知识。在面对患者时，这些知识是非常重要的。当您作为一个从业者面临很多选择，需要分析以保证对患者有最佳治疗效果时，这些能力将是非常有用的。

总之，我们希望学生通过对这些个案研究的学习将获得如下能力：

熟练掌握药学课程中药物化学部分的基本概念；

了解药物的化学结构与药理活性和治疗作用的关系，以及基于这些理解作出各种治疗选择；

增强批判性思考和科学使用药物处方的能力；

了解并关注药学职业对患者生活质量的影响；

作为医疗小组的惟一化学家是受人欣赏的。

我们希望这些个案研究既具有挑战性又充满乐趣，在和同事们讨论化学在合理的治疗方案中的作用时，这些研究病例将能够起到抛砖引玉的作用。

Victoria Roche
S. William Zito

目 录

绪论：药物化学的起源	(1)
------------------	-------

第一篇 药物发现原理

总论：药物设计与发展	(13)
1. 天然药物	(27)
2. 药物设计及官能团与药理活性关系	(41)
3. 分子模建与药物设计	(76)
4. 受体和药物作用	(96)
5. 酶抑制剂	(111)
6. 多肽与蛋白质药	(126)
7. 药物的物理化学、生物药剂学性质及药代动力学	(159)
8. 药物代谢	(194)
9. 美国药物法规概述	(264)

第二篇 药效动力学制剂

总论：药物受体展望	(277)
10. 影响胆碱能神经传递的药物	(300)
11. 影响肾上腺素能神经传递的药物	(331)
12. 5-羟色胺受体和影响5-羟色胺能神经传递的药物	(360)
13. 局部麻醉药物	(390)
14. 挥发性麻醉剂	(410)
15. 催眠药	(424)
16. 抗癫痫药	(440)
17. 抗精神病药和抗焦虑药	(466)
18. 致幻剂、兴奋剂及相关滥用药物	(495)
19. 阿片类药物	(517)
20. 神经肌肉疾病的药物治疗：抗帕金森药物和解痉药物	(549)
21. 心脏用药：强心苷，抗心绞痛药，抗心律失常药	(569)
22. 利尿药	(595)
23. 血管紧张素转化酶抑制剂、拮抗剂及钙通道阻滞剂	(611)
24. 中枢与外周交感神经阻滞剂与血管扩张剂	(645)
25. 高脂蛋白血症及胆固醇生物合成抑制剂	(664)
26. 抗血栓剂，血栓溶解剂，凝血剂和血浆膨胀剂	(690)
27. 胰岛素和口服降血糖药物	(719)
28. 肾上腺皮质激素	(749)
29. 雌激素，孕激素和雄激素	(788)

30. 甲状腺功能和甲状腺药物	(828)
31. 钙的内平衡	(854)
32. 非甾体抗炎药	(869)
33. 抗组胺药物及相关的抗过敏药和抗溃疡药	(914)
34. 抗生素及杀菌剂	(944)
35. 抗寄生虫制剂	(997)
36. 抗真菌药物	(1025)
37. 抗分支杆菌制剂	(1040)
38. 癌症和癌症化学疗法	(1064)
39. 抗病毒制剂及蛋白酶抑制剂	(1100)

第三篇 现代药物发现进展

40. 生物制药工艺学	(1137)
41. 基因治疗	(1178)
42. 反义治疗制剂	(1223)
43. 选择性雌激素受体调节剂	(1231)

附录	(1243)
----------	----------

Drug index	(1260)
------------------	----------

主题索引	(1284)
------------	----------

绪论：药物化学的起源

WILLIAMO. FOYE

在科学不发达的年代，民间用药主要以天然产物为主，但是现代治疗药物已经不再以其为主要基础。许多今天以提取物或衍生物形式使用的天然产物，过去主要用于其他目的，例如用作箭毒，宗教或礼仪的一部分，甚至是化妆品。这些产物包括：阿片，颠茄，金鸡纳树皮，麦角，箭毒，肉豆蔻，洋地黄，毒扁豆，海葱等。同时，还有许多民间最初用于治疗的药物目前也逐渐被完全遗弃。下文主要叙述一些导致现代药物研究方法。在 Burger 药物化学第四版的第一部分，Alfred Burge 全面综述了有关药物发现方面的内容，包括日期、研究者姓名、分离、合成及药理实验的具体时间。该书于 1980 年出版，含有 1300 篇参考文献，在此不再重复。

天然产物的早期研究

在化学作为一门独立学科出现以前，人们使用的药物主要是天然有机产物和无机产物。草药书和药典中大量记载了人们已经使用了几千年的植物，这些植物是不同社会的人们在试图寻找治疗各种疾病的方法时遇到和认识的。其中最早的草药书是由巴黎的神学英语教授 Bar tholomeus Anglicus 编著的，于 1470 年在巴西出版。西方第一部药典《Nuovo Receptario Composito》由威尼斯医学院编撰，于 1498 年出版。第一部《伦敦药典》于 1618 年出版。有记录以来最早被使用的植物药是 *Ephedra* 属植物麻黄，在中国已有 5000 多年的使用历史，另一个植物药常山在公元前 2735 年也开始被使用，后来被鉴定为 *Dichroa febrifuga*。《Ebers Papyrus》(Egypt, ~ 1500B. C.) 记载了海葱具有兴奋心脏的作用。Galen (129 ~ 199A. D.) 的作品则记录了古希腊的医学知识，特别是《关于治疗的艺术》，主要记载了草药的配伍使用。在 17 世纪，草药在欧洲的使用达到了鼎盛时期，但是随着医生拒绝权威主义而支持经验实证主义时，草药的使用开始逐渐减少。

据记载，首次挑战草药使用的是瑞典医生 Paracelsus (1493 ~ 1541)，而且他还要求当时的术士们运用他们的知识从矿物中研究化学药物。他还试图从药物制剂中寻找有机或无机治疗物质。其思想领先于时代，但是第一个有活性的成分只到 19 世纪初才被提取出来。

随着人们对魔术和迷信的崇尚逐渐减少（它们也使用一些被认为有治疗作用的物质），医生开始在他们的制剂中寻找药物有效的证据。18 世纪末，人们开始严肃地质疑大多数植物制剂的治疗效果，只有用于治疗疟疾的金鸡纳树皮和用于治疗痢疾的吐根被认为是有效的。植物提取物鸦片和颠茄的使用也重新开始。

英国的医生开始使用普里斯特利“混合气”或二氧化碳和拉瓦锡气或氧气进行试验。人们希望碳酸饮料能治疗肾结石，使用氧气用于复苏。但是对气体的进一步试验没能发现新用途，虽然发现了一氧化氮和乙醚具有产生快感的作用。英国的 Henry Hickman 出版了一本小册子，推荐一些可以使手术患者失去知觉的气体，但是只到 19 世纪 40 年代，美国的 Long 和 Wells 才证实乙醚和一氧化氮可以用于手术麻醉。

18 世纪末期到 19 世纪早期的化学实验终于导致了化学在新药发现中的应用。巴黎的 Antoiner Fourcroy 分析了有治疗价值的矿泉水的成分，后来又检验了人体内的固体和液体成分。在 1793 革命大会作出查禁以前，受君主专制影响的学术专业团体决定由其同事 Vauquelin 承担药物分析的责任，并成为《Ecole Supérieure》药典的第一主任。在制定教学大纲时，他鼓励化学和药学相结合，还鼓励教员和学生从植物中提取活性物质，并研究它们的化学分析方法。

鸦片是最早用 Fourcroy 提出的植物分析法研究的植物药之一。鸦片在埃及的《草药手册》中和荷

马的《伊利亚特》中均有提及，因此早在公元前 8 世纪人们对其性质就已有所了解了。1803 年，巴黎药剂师 Derosne 发明了鸦片的分析方法并分离了一种结晶盐。后来，奥地利药剂师 Serturner 继续进行 Derosne 的工作，并发现鸦片中的麻醉成分具有碱性性质，而且可以和酸成盐。而以前的提取物大多都是酸性物质。1817 年，Serturner 发表了有关鸦片中麻醉成分具有碱性的发现。GayLussac 翻译了这篇论文，并指出有机碱成分的发 现具有重要意义，而且还预言植物中其他有机碱物质也将被发现。他提议在这些物质的名字后面加一个后缀“ine”，这是第一次尝试标准化有机物质的命名，他还把 Serturner 的“morphium”改为“morphine”。后来，在 1818 年，德国化学家 Meissner 又建议用“alkaloid”来命名植物中的碱性提取物。

Fourcroy 率先把化学知识运用到了药物学和医学中。他开始使用特殊的试剂来确定矿物质的存在，并分析了各种树皮，试图寻找金鸡纳树皮的替代物。这项工作被认为是植物分析的典范，并鼓舞了其他人员对金鸡纳树皮和鸦片的研究。Glasgow 大学的化学教授 Anderson T 确证了镇痛作用温和的鸦片类生物碱可待因的结构。1853 年，How Henry 突发奇想，认为天然产物的官能团可以通过化学试剂进行修饰。在试验中，他把吗啡和碘甲烷混合并加热，希望能把吗啡转化为可待因，但是却得到了一种新的物质，经鉴定为吗啡的四价盐。后来，为了供药理学教授 Thomas Fraser 做药理试验，Edinburg 大学的化学教授 Arthur Crum Brown AC 也制备出了该化合物，同时还有其他的一些生物碱季铵盐。这是早期试图把化学结构和生物活性联系起来的研究之一。他还发现，土的宁、马钱子碱、蒂巴因、可待因、吗啡、尼古丁、阿托品及欧毒芹碱的季铵盐都有箭毒样的麻痹活性。这表明季铵盐具有箭毒样作用。

Brown 和 Fraser 的工作启发了 Alder Wright，Wright 是伦敦 St. Mary 医学院的化学讲师，他用有机酸处理吗啡和可待因，其中含有二乙酰基吗啡产物，这一结果，是由 Pierce FM 于 1874 年证实的。1887 年，Fraser 的同事 Ralph Stockman 和药剂师 David D ott 通过药理实验证实，吗啡的乙基醚几乎等同于甲基醚（可待因）。这些发现当时没有被开发，但是德国的 Von Mering 向药物制造商 E. Merck 推荐销售吗啡的乙基醚。1898 年，第一个商品化的半合成吗啡衍生物 Dionin 进入市场，其镇咳作用被认为优于可待因和其他阿片类药物。

1898 年，拜耳公司的 H. Heinrid Dreser 推出了较吗啡更安全的镇痛药二乙酰吗啡，由于其学术名词为海洛因，所以被称为“海洛因药物”，并迅速传遍全世界。4 年后，人们发现其具有成瘾性，后来政府颁布法律限制其使用。

1817 年，《Ecole Superieure》药典的助理教授 Joseph Pelletier 和生理学家 Francois Magendie 合作，从吐根中分离出了催吐成分，并把该成分命名为依米丁。这种植物的根在巴西和秘鲁被土著人用作催吐药，治疗阿米巴痢疾。为了寻找其他植物碱成分，Pelletier 和 Joseph Caventou 研究了马钱子属的各种植物，这是一类作用较强的有毒植物。从 1818 年开始，他们成功的从这些植物中分离出了土的宁与布魯辛。1820 年，他们又从金鸡纳树皮中分离出了奎宁。该树皮是欧洲人于两个世纪前从厄瓜多尔引进的，主要用于治疗疟疾。自居于秘鲁的和尚奥斯汀首次记载以来，它一直被叫做“Jesuit”皮。它还以英式疗法著名，当一个实习生向剑桥的药剂师 Robert Talbor 介绍其用法之后开始公开化，并出现了一些中毒事件，随后人们对其有效性展开了讨论。其原因可能是 Talbor 的制剂中含有大量的用乙醇浸过的树皮粉末。瑞士的植物学家 Linnarus 根据 Charles - Marie de la Condamine 搜集的样品，可以鉴别金鸡纳树皮的植物种属来源。

在奎宁被分离之后，Pelleier 和 Cavetou 便要求医生研究这些纯的植物成分。Madendie F 先后用动物和患者对奎宁进行了试验，如此便建立了现代药物的开发路线，并于 1821 年写进了他的 Formulaire，于是有关奎宁功效的知识被广为传播。该方法能保证药物的成分在以后也不会发生变化。然后 Pelleier 和 Cavetou 开始大规模的生产奎宁，到 1826 年时，他们每年可以生产 3600kg 奎宁硫酸盐。当他们把从金鸡纳树皮中制备奎宁的细节过程发表后，德国的制造商也开始生产。从此制药工业开始出

现，人们也逐渐开始能够得到较纯的药物活性成分。

各类药物的发展

麻醉药物

19 世纪 40 年代，一氧化氮、乙醚和氯仿被用作麻醉剂，标志着有机化合物开始用于干预生命过程。1844 年，哈佛的牙医 Horace 在给患者拔牙时使用了 NO，患者没有表现出痛疼。1842 年，格鲁吉亚的医生 Crawford. Long 在切除患者颈部的肿瘤时，使用乙醚作为麻醉药，但直到 1849 年才报道其成果。牙医 William Morton 使用新设计的吸入器与乙醚在 Massachusetts 综合医院进行了手术麻醉的首次成功公示。与乙醚和一氧化氮一样，氯仿也被用于“欢乐舞会”，William Lawrence 在伦敦的 St. Bartholomew 医院演示了其麻醉效果。在巴黎，Pierre Flourens 在动物身上也试验了氯仿和氯乙烷的麻醉效果。

催眠与麻醉药物

早期研究合成药物的努力主要集中在麻醉药、催眠药和镇痛药方面。鸦片很早就被用于止痛和催眠。17 世纪著名的医生和临床实验方法的创立者 Sydenham 曾经说过，没有鸦片他就不敢行医。1805 年，Serturmer 从鸦片中分离出了吗啡，这是第一个被分离的相对较纯的生物碱。后来发现它还有镇咳功效。1869 年，Rudolf Buchheim 的实验室出现了水合氯醛。人们在使用水合氯醛时曾错误的认为它能在血液中释放出氯仿。直到 1848 年，才发现它被代谢为三氯乙醇，证实了 Josef von Mering 7 年前的断言。1883 年，在米兰人们发现三氯乙醛具有催眠作用，并且知道在体内可以释放乙醛。巴黎很早就开始了对乙醛的研究，但是它容易引起严重的气管刺激。1885 年，Von Mering 发现，叔醇，主要是叔戊醇，也具有催眠作用。同时人们还发现了乌拉坦，但当时被归入呼吸刺激剂，并成为嗅盐的活性成分。1887 年，Freiburg 的两位教授还发现硫酚具有催眠作用，它主要由染料制造商 F. Bayer 公司销售，并成为该公司的第一个获利药物。

Von Mering 推测，1 个碳原子带有 2 个乙基的结构可能具有催眠作用，为此，他研究了二乙基乙酰胺，结果证明具有和硫酚同样的作用。他的进一步研究导致了 5,5 - 二乙基巴比妥酸的发现。1864 年，Adolpg von Baeyer 完成其合成工作。二乙基衍生物虽然于 20 年前已经被合成，但是直到后来 Von Mering 才确认它是一个有效的催眠剂。

解热镇痛药

斯威士兰的医生 Carl Buss 首次使用水杨酸治疗伤寒发热，发现其在解热方面十分有效，并于 1875 年发表了这种疗效。但是由于口感不好，人们试图对其进行改造。Von Nencki 教授把水杨酸与苯酚连接起来成酯，并命名为萨罗。其溶解性较差，但是解热效果有所提高。由于这个化合物在小肠内被水解，因此“Salol priniple”的概念开始出名，这是早期控制释放药物活性物质的例子。

19 世纪 90 年代，人们开始大剂量的使用水杨酸来治疗和控制风湿病，但是这些剂量不易被人接受。拜尔实验室的 Hoffman F 从文献中发现了乙酰水杨酸，它是由 von Gerhardt 于 1853 年合成的。其动物实验结果令人满意，然后于 1898 年在 Halle 和柏林又进行了临床试验，1899 年公布了试验结果，发现该化合物和水杨酸一样有效，且没有副作用。拜尔公司上市了该药物，主要用于解热，后来又用于抗风湿病，并成为 20 世纪全球广泛使用的药物。其专利名称为阿司匹林。但是阿司匹林也有副作用，即不溶的药片颗粒容易附于胃壁，引起溃疡。解决办法是服用前把药片研碎，1913 年德国公司推出可溶性的钙盐具有明显的改善。后来，分散片及泡腾片剂型也获得了更广泛的使用。

另一个解热药安替比林 (antipyrin) 或非那宗 (phenawne) 是由 Ludwig Knorr 于 1884 年偶然合成的，当时的目的是合成奎宁分子。当该药被制造商 Hoecht Dyework 推向市场时，Knorr 发现它是吡唑啉酮衍生物。安替比林是当时使用最广泛的药物，直到后来被阿司匹林取代。现在人们认识到它可以引

起粒细胞缺乏症——一种严重的血液病。它还被用于治疗头痛，后来人们发现所有的解热药都可以常规的用于治疗头痛。

1896年，匹拉米酮(Pyramidon)(氨基比林amidopyrine)在Strasbourg大学试验之后，也由Hoechst公司推向市场，直到发现它可引起粒细胞缺乏症之前，一直是欧洲销售最好的药物。

Strasbourg大学还发现了另一个解热药。在试图用萘驱除肠内的寄生虫时，Kussmaul教授的助手发现其对寄生虫无效，但却有很强的解热作用，而且碰巧Strasbourg大学的制药公司提供给他们的是N-乙酰苯胺而不是萘，该化合物后来被命名为退热冰(Antifebrin)。尽管它可以使血红蛋白失活而表现为高铁血红蛋白症状，但因其价格比其他退热药便宜，所以使用了很多年。

在Carl Disberg的指导下，拜尔染料公司合成了乙酰苯胺的甲氧基、乙氧基衍生物。Freiburg大学的Kast教授对它们进行了药理试验，发现乙基醚衍生物毒性较低，其上市商品名为非那西丁(phenacetin)，直到后来发现长期使用可以引起肾损坏为止，人们广泛使用了近90年。

人们一直在试图发现比非那西丁更好的解热药。Von Mering和拜尔公司合作对乙酰氨基酚(paracetamol)进行了临床试验。根据1894年Trefuel和Hinsberg的推测，它可能是非那西丁的代谢物。试验表明，它是一个有效的解热药和镇痛药。但是，它也易引起高铁血红蛋白症，可能是其中污染了对氨基苯酚的缘故。半个世纪后，耶鲁大学的Lester和Greenberg对其重新进行了研究，发现它的确是而非那西丁在人体内的代谢物。由Sterling-Winthrop公司于1953年上市，商品名为Panadol(对乙酰氨基酚)。当时认为，它比阿司匹林安全，特别是对小孩和溃疡患者。然而后来发现，过量服用也会导致肝损伤。

在19世纪后期，人们还发现部分解热药具有较好抗风湿作用。1874年，来源于柳树皮的活性成分——水杨苷被用于治疗风湿患者的发热。后来Dundee的医生Thomas MacLagan报道了对100名患者的治疗结果，认为水杨苷能有效地减轻症状。1870年，Basel的von Nencki研究表明，水杨苷在体内可以转化为水杨酸，其用于风湿性发热同样有效，其他研究也证实水杨酸可以减轻风湿病的发热症状。

非那宗(phenazone)是19世纪80年代用于抗风湿试验的另一个退热药物。1885年，人们发现非那宗具有减轻混合痛的功能。很多年来，人们一直使用N-乙酰苯胺、非那宗和氨基比林治疗风湿痛。但是氨基比林具有加剧粒细胞缺乏的危险。为了克服氨基比林副作用，人们又发现了其衍生物苯丁唑酮(phenyl butazone)(保泰松(Butazolidin))，并于1952年上市。但是该药仍可能引起粒细胞缺乏症和再生障碍性贫血。其代谢物氧苯丁唑酮(oryphenbutazone)也曾被使用，但同样有副作用。后来，人们又开发出了比较安全的衍生物阿扎丙宗(azapropazone)和非普拉宗(feprazone)。

局部麻醉药

在药物发现的全盛时期，局麻药也获得了发展。为了寻找眼科局部麻醉药，威尼斯的眼科医生Carl·Koller对很多催眠药和止痛药进行了试验。当其好友Sigmund·Freud介绍说他们正试图确定古柯叶子的成分时，Koller发现了可卡因。1860年，Göttingen大学的Albert Niemann从古柯中分离出了可卡因，但是和咖啡因相比其只有温和的兴奋作用。当发现可卡因可以使舌麻木时，Koller意识到他可能发现了一个局麻药物。在Vienna综合医院进行的动物实验表明，该药对眼部有很好的麻醉效果。Koller和Gaertner博士又在该医院对他们自己的眼部进行了试验，证实麻醉效果的确很好，而且刺激性也小。1884年，Koller的研究论文在Heidelberg展示。一个月之后，可卡因在欧洲和美国开始使用。

1887年，可卡因在全身循环所引起的副作用及其成瘾性引起人们的关注，并开始对其结构进行修饰(1892年Albert Einhorn提供的结构是错误的)。在柏林Emil Feischer的实验室，Georg·Merling合成了 α 和 β 优卡因，这些结构优化的药物无成瘾性，但仍有刺激性。在Einhorn实验室工作的R·Richard Willstätter于1898年确定了可卡因和阿托品的正确结构，并于3年后成功合成。

借鉴可卡因分子类似物及结构片段的研究, Einhorn 于 1896 年合成了 orthocaine, Rittert 于 1902 年合成了苯佐卡因 (benzocaine)。法国的 Ernest. Fourneau 开发了 Stovaine (amylovaine), 由于侧链上连有脂肪胺基团, 该药没有刺激性, 且其盐可溶于水。Heinrich Braun 通过把 orthocaine 的部分基团和肾上腺素连接, 开发出了奴佛卡因 (Novocaine), 半个世纪来, 它一直是最常用的局麻药物之一。经过进一步深入研究, 斯威士兰的 Karl Miescher 又开发了纽白卡因 (Nupercaine), 由于其作用时间较长, 可以用于脊柱麻醉。

为了提高局麻药的作用效果, Stockholm 大学的 Holger Erdtman 进行了长期研究, 其助手 Nils Löfgren 合成了利多卡因 (Xylocaine), 并于 1948 年在奥地利上市, 后来成为世界上最常使用的局麻药。为了开发长效麻醉药, 人们对其又进行了各种修饰, 并发现布比卡因可以阻断神经, 作用时间达 8h, 后被广泛用于硬膜外麻醉, 特别是孕妇分娩。

抗菌剂

抗菌剂的概念是由战地医生 Sir John Pringle 于 1750 年首次提出的。参军之前, Pringle 曾是 Edinburgh 的伦理学主席。他研究了各种盐对保存牛肉的影响, 这可能是对抗菌剂保鲜作用的最早研究。随后, 为了寻找可以抗伤口感染的药物, 他又进行了其他试验。通过对各种含氯制剂的研究, 他发现含氯的漂白粉效果最好。维也纳的 Friedlieb Ignaz Semmelweis 于 1861 年发表了研究数据, 证实医生在手术前使用漂白粉溶液洗手后, 能明显减少因产褥热而死亡的产妇。

1815 年, 人们发现煤焦油具有杀菌作用, 但是直到 1859 年, Bayonne 的一名药剂师才发现了一个用的制剂——乳化煤焦油。19 世纪 30 年代, 化学家 Friedlieb Ignaz Runge F. 从煤焦油中分离出了一种酸性成分, 并命名为碳酸, 发现它能保存组织和木材。1841 年, Laurent 确定了其化学结构, 并命名为“石炭酸”, 后来人们称之为苯酚。1863 年, Jules Lkemaire 出版了《De l'Acide Phenique》, 并倡议在手术中使用。直到巴斯德发现细菌是引起感染的原因时, Glasgow 大学的 Joseph Lister 才确定苯酚的杀菌作用机制是抑制细菌的生长。在试图寻找可以内用的抗菌剂时, 人们又先后发现了碘基石炭酸、水杨酸、甲基邻苯乙酚、甲基邻苯二酚磺酸以及来自山毛榉的杂酚油。其中最重要的发现是 Albert Einhorn 合成的二乙基氨基乙酰甲基邻二苯酚, 由于其连接了脂肪氨基可以成盐, 所以是第一个水溶性的抗菌药物。在 1881 年 Robert Koch 发明了细菌的培养方法之后, 寻找化疗药物的合理方法才真正开始。经过对各种抗菌剂的试验发现, 氯化汞可以杀死孢子。虽然该药不能对所有已知的病菌有效, 但是由 Koch 发展的实验程序为化疗药物的发展奠定了基础。龙胆紫内用杀菌效果也不明显, 因此当时人们认为寻找广谱的内用杀菌剂的想法可能是不正确的。

19 世纪 80 年代, 出现了一种新型的治疗感染性疾病的方法。1881 年, Louis Pasteur 发现, 老化的霍乱病菌培养液丧失了对小鸡感染的能力, 当这些小鸡再被注入新鲜的有霍乱菌的培养液时, 这些小鸡对霍乱病菌可以产生免疫力, 于是他推测这种结果可能是由于这些小鸡以前接触过稀薄培养液所致。后来人们评价该发现为“机遇偏爱有准备的头脑”。由于一个意外的发现, 免疫学诞生了。

在 Koch 发现氯化汞具有明显的杀死孢子的能力以及无机汞对人体有害之后, 有机汞的研究也开始获得了发展。19 世纪 80 年代, 人们开发了苯甲酸汞、碳酸汞及水杨酸汞。这些化合物不溶于水, 但是可以制成丸剂和油剂, 因为它们可以透皮吸收。芳环上引入可溶性的基团后又出现了许多有效的汞盐, 包括: 酚汞酸, afridol, merbaphen, mercurphen, 红汞, 米他酚, 硫柳汞, 醋酸苯汞, 硝酸苯汞, 其中部分药物至今仍仍用作药物性保鲜剂。

强心药物

1775 年, William Witheing 使用民间药物洋地黄治疗水肿时发现其主要功效是强心作用。随后, 人们开始使用紫花洋地黄的叶子粉末作为药物。1827 年, Richard Bright 正确的辨别了由肾病导致的水肿和由心力衰竭导致的水肿。1890 年, 美国药局指出洋地黄只能用于心脏病。直到 James Mackenzie 于

1902 年研究成功了多种波描记器, William Einthoven 于 1903 年发明了心电图时, 人们才能正确的理解洋地黄叶对心脏的作用, 并开始用于心肌纤维颤导致的心力衰竭及不规则和窦性心律不齐。

19 世纪 20 年代, 在巴黎药学会的鼓励下, 人们试图从洋地黄叶子中分离活性成分。1841 年, Homolle 和 Quevenne 因分离出了主要由洋地黄毒苷组成的结晶物质而获奖。后来人们又先后分离了其他成分。1869 年, Nativelle 发现了洋地黄苷结晶。1875 年, Schmiedeberg 发现了毒苷结晶。前者的活性低于后者, 这些化合物都是葡萄糖苷。

半个世纪后, Gottingen 大学的 Adolf Windaus 确定了洋地黄毒苷(1928 年)和苷(1929 年)的正确结构。Burroughs wellcome 公司的 Sydney Smith 分离了紫花洋地黄的糖苷, 并得到一个新化合物命名为地高辛。由于其和蛋白结合力不太强, 在体内能快速达到治疗浓度, 并且清除很快, 因此, 其应用比叶子粉末和毒苷更广泛。1888 年, Arnaud 从南非哇巴树中分离了毒毛花苷 G, 与洋地黄苷相比更容易结晶, 而且起效也快, 这个化合物还被索马里人用做箭毒成分, 主要从毛旋花属植物的种子中制取。1933 年, Arthur Stoll 还从海葱的球茎中分离出了强心苷结晶, 其结构和洋地黄苷相似。该植物很早就被古埃及人和古希腊人使用, 其主要功效是引起反射性咳吐, 当大量时则引起呕吐。

抗心绞痛药物

1867 年, 爱丁堡的皇家医务人员 Thomas Brunton 率先在临床上使用了脉搏计, 使测量血压升高成为可能。血压升高常伴有心脏痛的发作。Brunton 按照常规疗法给患者放血, 并认为疼痛的缓解是因为动脉压力的降低所致, 这促使他给患者使用亚硝酸异戊酯, 因为动物试验表明该药可以降低血压。亚硝酸异戊酯是由 Balard 于 1844 年合成的, 因为容易引起严重的头痛, 所以并没有认为它可以治疗心绞痛。Bernard Richardson 研究表明, 它可以扩张毛细血管, 而 Arthur Gamfee 研究表明扩张血管可以降低血压。

Brunton 还试验了其他亚硝酸类化合物, 发现同样有效。他还试验了硝酸甘油, 因为它非常容易得到。其他医生也采用了硝酸甘油。1878 年 William Murrell 在《Lancet》杂志上报道了其使用情况, 而且还确定了一个适当使用剂量。后来, 发现它还可以松弛平滑肌。通过测定一段冠脉的扩张性, 人们还研究了其他化合物, 最终发现罂粟碱的替代物美沙酮类似物, 以及基于利多卡因结构的局麻药均有活性。现在人们知道有扩张冠脉活性的这些化合物也具有钙离子拮抗剂的作用。

抗心律失常药物

第一个抗心律失常药物是由患者发现的。荷兰医生 Karl Wenckebach 曾经告诉一名患者说, 没有药物能够减轻其心颤的发作。但该患者没有认可, 而且第二天回来后心律正常, 因为他服用了奎宁。曾经一段时间, 人们知道奎宁具有抑制心脏的作用, 但是没有用于治疗心律失常。Wenckebach 在其他患者身上对奎宁进行了试验, 但发现只对少数患者有效。在 1914 年出版的关于心律失常的一本书中他提及了该问题。4 年后, W. Frey 在威尼斯医学杂志上报道了在控制心律失常方面, 奎宁是 4 个金鸡纳生物碱中最有效的一个。在 19 世纪 20 年代早期, 人们确认了奎宁在治疗心律失常方面的作用。

克利夫兰的 Frederic Mantz 最先在手术中使用了局麻药物, 同时, 他还研究了在手术中能够直接用于心脏, 阻止心律失常的药物。他发现普鲁卡因(procaine)的活性很高, 优于可卡因和哌罗卡因, 并于 1936 年发表了该发现。但是普鲁卡因在血浆中很容易被酯酶代谢, 并对中枢系统有副作用, 于是人们后来又开发了既能抗酯酶代谢, 中枢系统作用又小的普鲁卡因胺。

抗感染药物的早期发展

抗原虫药物

在发现染料可以对细菌染色之后, Paul Ehrlich 发现亚甲蓝还可以对神经纤维染色。给各种神经炎和关节炎患者使用后, 可以减轻疼痛, 但是连续使用有肾毒性。Ehrlich 还发现它可以对疟原虫染色, 并在柏林治愈了两名疟疾患者, 但是对更严重热带疟疾患者无效。这是首次成功运用合成药物治疗感

染疾病的例子。由于缺乏疟疾动物模型供药物试验, Ehrlich 没能对亚甲蓝继续进行研究。1902 年, Pasteur 研究小组的 Laveran 和 Mesnil 成功的用锥虫感染了小鼠和大鼠。通过与 Pasteur 研究组的 Nocard 合作, 并在 Shign 博士和 Ditasato 教授的协助下, Ehrlich 发现砷剂对于治疗锥虫无效, 但苯并红紫却很有希望。为了提高溶解性, 在其结构中引入了磺酸基, 最终他们发现染料锥虫蓝和 (Afrido violet) 有活性。这些染料开始是由 Cassella 公司制造的, 后来又由拜尔公司生产。由于使用染料后患者易发生光敏, 于是人们在该化合物上连接了脒基以打断共轭键从而消除了颜色。到 1917 年为止, 人们共试验了上千种蔡基脒, 发现拜尔 205 和舒拉明钠 (Germanin, Suramin) 是最有效化合物。

虽然在拜尔的专利中并没有揭示舒拉明的结构, 但是 Pasteur 研究机构的药物化学家 Ernest Fournel 基于专利中中间体蔡基磺酸盐合成了一系列化合物, 并推测了其结构。1924 年, 他得到了一个与舒拉明性质相同的化合物结构, 然后发表了其结果, 并命名为莫仑尼尔 (moranyl)。由于该结构以前没有发表过, 因此拜尔公司无法指控其侵犯专利。从此以后, 药物专利中标明结构成为标准做法。

目前, 舒拉明仍是预防和治疗某些锥虫病的基本药物之一。由于磺酸基 (舒拉明中含有 6 个) 的存在, 该药不能进入中枢系统, 因此不能用于该病的后期治疗。不过, 该药物的研究方法极大的促进了化疗药物的发展。12 年后, 拜耳公司的研究人员合成了第一个抗疟疾药物以及其他的一些药物。二脒类药物喷他脒 (pentamidine) 是一个基本的抗锥虫药物, 就是按照这种先合成、后进行动物试验的程序开发的。

砷剂

1786 年, T. Fowler 报道了砷剂的治疗效果。匈牙利人过去经常使用亚砷酸钾治疗疟疾。但是 Fowler 制备了自己的制剂, 即著名的 Fowler 溶液, 整个 19 世纪它一直是奎宁的替代品。有证据表明, 砷剂对梅毒也有效。医疗特使 David Livingstone 曾踏遍了大部分非洲, 推荐使用砷剂治疗锥虫病。

1894 年, David Bruce 研究表明, 原虫存在于感染锥虫的动物的血液中, Fowler 溶液能暂时清除被感染的牛的血液中的原虫。该原虫后来被命名为锥虫菌。巴氏研究机构的 Alphonse Lavan 发明了一种用锥虫感染小鼠的方法, 并发现 Fowler 溶液能快速但短暂清除感染小鼠血液中的原虫。后来, Michqelis 和 Darmstadter 教授先后发现了一些低毒的的砷剂。其中一个命名为抗毒素 (atoxyl) (对氨基苯酚砷酸) 的化合物被送给 Ehrlich 对分离培养的锥虫进行试验, 发现其无效。但是, 1905 年, 利物浦热带医学和卫生学校的 Woflerstan Thomas 发现抗毒素可以有效的治疗感染锥虫的实验动物。

德国锥虫学会要求 Robert Koch 评价抗毒素对东非人群的效果, 他确定了去除人体内锥虫的必须剂量, 但是连续使用 6 个月后, 由于视神经受损, 易引发盲症。于是, Ehrlich 决定研究其类似物, 并发现 Bechamp 推定的结构不正确。此化合物与硝酸反应生成重氮盐说明该化合物是砷盐, 而不是酰基苯胺, 这使制造更多的类似物成为可能。

在法兰克福银行家 George Speyer 的遗孀和美国的 Rochefeller 的资助下, 人们为 Ehrlich 建立了一个化疗研究机构, 于 1906 年正式开业。Ehrlich 用拉丁语描述了指导设计新化疗药的原理学说, 他认为只有化疗药和微生物有高亲和力时才能有效, 他还发明了治疗指数的概念, 由化疗药的治疗剂量和致死剂量决定。同时, 在剑桥生理学家 John Langley 的思想影响下, 即生物体内存在药物受体, Ehrlich 进一步设想砷剂抗微生物的活性与其结合到微生物表面的受体有关, 他还认为理想的化疗药物应当只和微生物体内的受体结合而和人体内的受体不结合。

1905 年, 柏林的 Schandim 和 Hoffmann 分离了引起梅毒的微生物。Hoffmann 从 Ehrlich 那里得到了一些化合物样品, 在波恩对梅毒患者进行了试验。其他研究人员也分别得到了部分化合物样品。1909 年, Ehrlich 和 Sacachiro Hata 开始进行合作, Hata 在东京 Kitasato 研究机构工作时发明了一种用梅毒感染兔的方法。他们试验了由化学家 Bertheima 提供的砷剂, 发现第 606 个化合物对感染梅毒的兔具有显著的效果, 并对该化合物申请了专利。然后由 Alt 和 Schreiber 教授对该化合物进行了人体试验, 发

现其可以治疗梅毒。1910年 Ehrlich 在 Weisbaden 召开的内科大会上公布了其研究成果，随后便有很多医生向其索要该化合物的样品。在 1910 年 4 月到 12 月期间共供应了 6500 多瓶该药物，同时 Hoechst 建立了一座生产该药的制造厂。该化合物以专利名 Salvarsan 上市，后来更名为肿凡纳明，其化学名为 3-氨基-4-羟基偶砷苯，但是公众更熟悉的是“606”或 Ehrlich-Hata。该化合物在注射前必须用稀碱稀释以生成易溶于水但不稳定的盐。后来，通过在氨基上连接亚砷基，又开发了医生更乐于接受的稳定的新肿凡纳明，注射前加水溶解即可。“606”治疗梅毒的发明代表了第一类重要的化疗药物，因此，Ehrlich 被认为是化疗的创造人，他的一些观点至今仍是化疗药物研究的基础。

由于副反应和纯化比较困难，肿凡纳明和新肿凡纳明难于生产。第一次世界大战间，英国、法国及美国在生产过程中都曾遇到过困难，后来这些国家废除了德国的专利，并许可制药公司生产。经过对各批化合物的仔细检查，后来终于生产出了相对较纯的化合物。法国的军事医疗部门曾使用了 94000 支新肿凡纳明，没有发生死亡事件，这也说明当时梅毒流行之广。这些生产合成药的经历极大的促进了英、法及美国制药工业的发展。

第一次世界大战末期，Rockefeller 研究机构的 Jacobs 等人合成了锥虫肿胺（N-羧基甲氧基肿胺的类似物），与其他抗锥虫的肿胺类药物相比效果更好，他们申请了专利。但是其他制药公司可以免费生产，这既是 Rockefeller 早期资助 Ehrlich 研究的初衷，也是对其慷慨和先见之明的贡献，而且，还是对 Ehrlich 关于抗毒素研究最好的总结。Ehrlich 曾认为肿胺类化合物由于其神经毒性容易致盲，而 Fournier 则认为这种毒性是因为药物不纯所致的。他合成了许多苯肿胺类化合物，其中，乙酰肿胺可以用于治疗梅毒和阿米巴虫，而且相对安全，后由 Dowling-Freres 公司生产。

1920 年至 1930 年期间，欧洲和美国的研究人员合成了成千上万个肿剂。在第一次世界大战期间，美国化学服务中心的 Lewis WL 合成了起泡活性很高的肿剂，即目前所知的刘易斯毒气，通过皮肤吸收后，能水解为亚砷酸盐，所以具有致命的毒性。由于担心敌人在第二次世界大战中使用，英国的科学家又研究了解毒剂。牛津大学生化系的 Randolph Perers 教授发现亚砷酸盐可以和丙酮酸氧化酶系中的邻二巯基结合，而且该反应可以被含有邻二巯基的小分子竞争性的抑制。结果研制出了有效的解毒剂二巯基丙醇（BAL，巴尔），该化合物可以制成油剂涂于皮肤或注射使用。这个小事件体现了早期的合理药物设计思想。二巯基丙醇目前仍是砷、汞、铅等重金属中毒的解救药物。

锑剂

巴氏研究机构的 Nicole 等人根据 Laberan 的研究，即 Fowler 溶液对感染锥虫的小鼠有效，向感染小鼠静脉注射了酒石酸锑钾，发现同样有效。后来又对牛进行了实验，发现也有效，但是该剂量范围对人有毒性。巴西医生 Vianna 向感染巴西利什曼原虫的患者注射了该药，结果令人满意，现在的利什曼原虫是指 William Leishman 于 1900 年发现的由原虫引起的热带疾病，它是一种非常容易传播的疾病，最常见的是黑热病，在热带地区已感染了上百万名儿童，如果不进行治疗，其死亡率达 90%。用锑剂进行治疗，其死亡率可以减少到 10%，很少有化疗药物能够挽救如此多的患者。

1918 年，Christopherson 发现酒石酸锑钾可以有效的治疗血吸虫病，该病是经过淡水蜗牛传播吸虫卵引起的。由于钾盐在注射部位具有毒性和刺激性，逐渐被溶解性更好的酒石酸锑钠代替。后来，人们又合成了许多结构更复杂的聚合锑剂，最著名的是由德国 Vonheyden 化工厂的 Schmidt 合成，由 Freiburg 大学的 Uhlenhuth 试验的腓波芬，其商品名为福锑（Fouadin），很明显是为了给埃及国王 Fouad 留下印象，因为在埃及血吸虫病非常严重。后来，Farben 实验室的 Schmidt 合成并试验了葡萄糖酸肿钠，目前，该药仍是治疗皮肤性利什曼病的主要药物。

抗疟药

由于缺乏合适的方法感染试验动物而阻止了 Ehrlich 及其他人员寻找有效的治疗疟疾的药物，直到 1924 年，拜耳化疗研究机构的 Roehl 才发明了一种用金丝雀筛选抗疟疾药物的技术，当发现化合物

有希望时，再对感染梅毒后期并合并感染疟疾病菌的患者进行试验。维也纳的 Yuareggw 教授首次运用了这种研究程序。

拜耳研究所的 Schulemann 从修饰亚甲蓝开始研究了喹啉类衍生物。通过在亚甲蓝上连接二乙胺乙基侧链，Poehl 合成了一个有活性但治疗指数较低的化合物。除了对亚甲蓝的研究之外，人们还研究了喹啉衍生物。用其他侧链取代 8-氨基喹啉的氨基，得到了一个可以治愈感染的金丝雀的化合物。拜耳研究所的人员先后合成并试验了数百个化合物，发现 6-甲氧基喹啉很有希望，该药可以治疗感染梅毒的患者及原发的疟疾感染患者。随后在全球进行了临床试验，结果令人满意，并作为扑疟喹啉 (plasmoquine) 上市。只到 1928 年才确定了其结构。此化合物和奎宁联用可以消除潜伏期和活动期的病菌，效果非常明显。

Meitzsch 等人合成并试验了氨基丫啶。经过对 12000 个化合物进行试验发现阿的平 (atebrin) 最有效，后来命名为米帕林 (mepacrine)。随着第二次世界大战的来临，英国和美国越来越认识到如果失去东印度，将失去奎宁的来源。1939 年 9 月，英国的 ICI 已经开始小量试生产米帕林，然后开始大量生产。第一次大战期后，由 I. G. Faren 创建的 Winthrop 化学公司开始在美国销售该药，后被外国知识产权局 (Custodian of Enemy Propong) 查封，并卖给了 Sterling 药品公司。在日本进入东印度并切断奎宁的来源后，新成立的 Sterling - Winthrop 开始大量供应奎纳克林 (quinacrine)，该公司又授权 11 家美国制药厂生产该药，到 1944 年时共生产了数百万个奎纳克林片。该药和青霉素的大量生产，促进美国成为世界最大的药品生产商。

在北非独立运动中，德国军队使用了另一种抗疟疾的药物 sontoquine。该药为喹啉的衍生物，这启发了 Sterling - Winthrop 公司的研究人员寻找喹啉类抗疟抗药物，后来 Surrey 等人发现了氯奎，其副作用较米帕林轻，并且不易引起皮肤黄色。Parke - Davis 公司还发现了 4-氨基喹啉的取代物阿莫地喹 (amodiaquine)，这两个化合物均比米帕林和奎宁效果好。哥伦比亚大学的抗疟疾项目还发现了伯氨喹 (primaquine)，一种 8-氨基喹啉，在治疗由间日疟原虫引起的间歇性腹泻方面较阿莫地喹效果好。直到抗疟药产生抗性之前，该药作为最有效的药物使用了近 40 年。

在第一次世界大战期间，英国的研究人员还研究了磺胺类药物，特别是含有嘧啶的化合物。其中最有效的是由 ICI 公司的 Francis Rose 合成的磺胺二甲嘧啶 (sulphamethazime)。其他研究小组还研究了近 40 类化合物，发现双胍类，特别是氯胍 (chloroguanide) 治疗疟疾非常有效。在利物浦热带医学校进行了临床试验，发现其在红细胞感染期疟疾的最有效，随后命名为盐酸氯胍 (paludrine) 并上市。1944 年，在 Burroughs Wellcome 公司的纽约实验室，George Hitchings 发现他们正在研究的抗叶酸药物中有一个结构和氯胍相似，于是对致腹泻原虫进行试验，结果令人鼓舞，并合成了大量的系列化合物，最终发现了乙胺嘧啶 (pyrimethamine)，并在伦敦的热带医学的 Wecome 实验室进行了试验，后来被广泛的用作氯胍替代物。

抗血吸虫药物

1936 年，Farben 首先开始研究血吸虫的治疗药物。Kikenth 等人发明了筛选抗曼氏型血吸虫药物的方法。经过大量的筛选，他们发现了一些有活性的化合物，其中 Miracil 类化合物，特别是 Miracil D 为口服有活性的药物，被命名为胺甲硫蒽酮 (Incanthone)。Mauss 与其同事也合成了 Mirasans 一些，对小鼠有效，但对人无效。这些工作大大的促进了 Efizer 实验室的研究，并导致他们发现了奥沙尼喹 (owamniquie)。该药物在巴西对感染曼氏裂体血吸虫的患者进行了试验，治愈率为 90%。但是，对在非洲和中东广泛流行的埃氏裂体血吸虫效果较差。

当时，人们认为胺甲硫蒽酮的活性形式是体内的代谢物，但是所有证实工作都没有成功，只到后来 Archer 才发现其代谢物为羟基衍生物，被命名为海恩酮。很小剂量的海恩酮即可产生效果，但其水溶性小，需要肌肉注射给药。与从百浪多息的代谢物中发现了磺胺类似，这也是代谢物较原形药物更有效的一个例子。