

原著 阅读新粤爱辛 译 裁桑奔温爱慧 译

药物化学原理

赵 建 蒋兴凯 主译

中国医药科技出版社

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，禽流感及禽流感等，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21世纪之后，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们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1978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2005年为止，已经连续出版了3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 猿月于北京

译者名单

(按姓氏笔画排列)

史卫国 刘丽萍 张天宏 张浩杰

张琪 张瑞萍 姜丹 赵建

崔浩 黄安宁 蒋兴凯

Contributors

Ali R. Banijamali, Ph.D.

Senior Research Scientist
Uniroyal Chemical Company
Crompton Corporation
Middlebury, Connecticut

Eric Billings, Ph.D.

Director, NHLBI Bioinformatics Core Facility
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Raymond G. Booth, Ph.D.

Department of Medicinal Chemistry
School of Pharmacy
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina

Ronald F. Borne, Ph.D.

Professor of Medicinal Chemistry
School of Pharmacy
The University of Mississippi
University, Mississippi

Robert W. Brueggemeir, Ph.D.

Professor, Medicinal Chemistry
College of Pharmacy
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Patrick S. Callery, Ph.D.

Professor of Medicinal Chemistry
Department of Basic Pharmaceutical Sciences
West Virginia University
Morgantown, West Virginia

Alice M. Clark, Ph.D.

National Center for Natural Products Research
and Department of Pharmacognosy
School of Pharmacy
The University of Mississippi
University, Mississippi

James T. Dalton, Ph.D.

Associate Professor of Pharmaceutics
College of Pharmacy
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Malgorzata Dukat, Ph.D.

Associate Professor
Virginia Commonwealth University
School of Pharmacy
Richmond, Virginia

E. Kim Fifer, Ph.D.

Professor of Medicinal Chemistry
College of Pharmacy
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, Arkansas

William O. Foye, Ph.D., D.Sc (Hon)

Sawyer Professor of Pharmaceutical Sciences Emeritus
Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
Boston, Massachusetts

David S. Fries, Ph.D.

T.J. Long School of Pharmacy
University of the Pacific
Stockton, California

Peter M. Gannett, Ph.D.

Basic Pharmaceutical Sciences
School of Pharmacy
West Virginia University
Morgantown, West Virginia

Richard A. Glennon, Ph.D.

School of Pharmacy
Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia

Robert K. Griffith, Ph.D.

School of Pharmacy
West Virginia University
Morgantown, West Virginia

Marc W. Harrold, Ph.D., R.Ph.

Associate Professor of Medicinal Chemistry
School of Pharmacy
Duquesne University
Pittsburg, Pennsylvania

Sunil S. Jambhekar, Ph.D.

Associate Professor of Industrial Pharmacy/Pharmaceutics
Massachusetts College of Pharmacy/HS
Boston, Massachusetts

David A. Johnson, Ph.D.

Department of Pharmacology-Toxicology
Duquesne University
Pittsburgh, Pennsylvania

V. Craig Jordan, Ph.D., D.Sc., M.D. (Hon)

Diana, Princess of Wales Professor of Cancer Research
Northwestern University Medical School
Chicago, Illinois

Stephen G. Kerr, Ph.D.

Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
Boston, Massachusetts

James J. Knittel, Ph.D.

Associate Professor of Medicinal Chemistry
College of Pharmacy
University of Cincinnati
Cincinnati, Ohio

Danny L. Lattin, Ph.D.

Dean
College of Pharmacy
South Dakota State University
Brookings, South Dakota

Barbara W. LeDuc, Ph.D.

Assistant Professor of Pharmacology
Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
Boston, Massachusetts

Thomas L. Lemke, Ph.D.

Associate Dean for Professional Programs and Professor
of Medicinal Chemistry
College of Pharmacy
University of Houston
Houston, Texas

Matthias C. Lu, Ph.D.

Professor of Medicinal Chemistry
College of Pharmacy
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois

Timothy J. Maher, Ph.D.

Professor of Pharmacology
Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
Boston, Massachusetts

Ahmed S. Mehanna, Ph.D.

Department of Pharmaceutical Sciences
Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
Boston, Massachusetts

Duane D. Miller, Ph.D.

Professor and Chairman
Department of Pharmaceutical Sciences
College of Pharmacy
University of Tennessee
Memphis, Tennessee

Lester A. Mitscher, Ph.D.

Kansas University Distinguished Professor
of Medicinal Chemistry
School of Pharmacy
University of Kansas
Lawrence, Kansas

Michael Mokotoff, Ph.D.

Professor of Pharmaceutical Sciences
School of Pharmacy
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Wendel Nelson, Ph.D.

School of Pharmacy
University of Washington
Seattle, Washington

John L. Neumeyer, Ph.D.

Matthews Distinguished Professor (Emeritus)
Harvard Medical School/McLean Hospital
Belmont, Massachusetts

Robert B. Palmer, Ph.D.

Assistant Professor
Medicinal Chemistry and Toxicology
University of New Mexico
Albuquerque, New Mexico

Douglas J. Pisano, Ph.D., RPh

Dean
School of Pharmacy—Worcester
Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
Boston, Massachusetts

Gary O. Rankin, Ph.D.

Professor and Chair
Department of Pharmacology
Joan C. Edwards School of Medicine
Marshall University
Huntington, West Virginia

Ronald E. Reid, Ph.D.

Professor of Pharmaceutical Chemistry
Faculty of Pharmaceutical Sciences
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Victoria Roche, Ph.D.

School of Pharmacy and Allied Health Professions
Creighton University
Omaha, Nebraska

Manohar Sethi, Ph.D.

Associate Professor
School of Pharmacy
College of Pharmacy, Nursing, and Health Sciences
Howard University
Washington, DC

Robert D. Sindelar, Ph.D.

Department of Medicinal Chemistry
School of Pharmacy
The University of Mississippi
University, Mississippi

William Soine, Ph.D.

Department of Pharmaceutical Sciences
Virginia Commonwealth University
Richmond, Virginia

Marilyn K. Speedie, Ph.D.

Dean and Professor
College of Pharmacy
University of Minnesota
Minneapolis, Minnesota

Timothy S. Tracy, Ph.D.

Department of Basic Pharmaceutical Sciences
School of Pharmacy
West Virginia University
Morgantown, West Virginia

David J. Triggie, Ph.D.

University Distinguished Professor
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
University at Buffalo
State University of New York
Buffalo, New York

Robert A. Wiley, Ph.D.

College of Pharmacy
University of Iowa
Iowa City, Iowa

David A. Williams, Ph.D.

Associate Dean of Graduate Studies
Massachusetts College of Pharmacy and Health Sciences
Boston, Massachusetts

Michael Williams, Ph.D., D.Sc.

Department of Molecular Pharmacology
and Biological Chemistry
Northwestern University School of Medicine
Chicago, Illinois

Robin M. Zavod, Ph.D.

Associate Professor of Pharmaceutical Sciences
Chicago College of Pharmacy
Midwestern University
Downers Grove, Illinois

S. William Zito, Ph.D.

College of Pharmacy and Allied Health Professions
St. John's University
Jamaica, New York

目 录

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

第一篇 药物发现原理

总论：药物设计与发展	(员)
员援天然药物	(圆苑)
圆援药物设计及官能团与药理活性关系	(源)
猿援分子建模与药物设计	(苑)
源援受体和药物作用	(怨)
缘援酶抑制剂	(员)
远援多肽与蛋白质药	(员)
苑援药物的物理化学、生物药剂学性质及药代动力学	(员)
愿援药物代谢	(员)
怨援美国药物法规概述	(圆)

第二篇 药效动力学制剂

总论：药物受体展望	(圆)
员援影响胆碱能神经传递的药物	(猿)
圆援影响肾上腺素能神经传递的药物	(猿)
猿援缘群经色胺受体和影响缘群经色胺能神经传递的药物	(猿)
源援局部麻醉药物	(猿)
缘援挥发性麻醉剂	(源)
远援催眠药	(源)
苑援抗癫痫药	(源)
愿援抗精神病药和抗焦虑药	(源)
怨援致幻剂、兴奋剂及相关滥用药物	(源)
员园援阿片类药物	(缘)
员员援神经肌肉疾病的药物治疗：抗帕金森药物和解痉药物	(缘)
员圆援心脏用药：强心苷，抗心绞痛药，抗心律失常药	(缘)
员猿援利尿药	(缘)
员源援血管紧张素转化酶抑制剂、拮抗剂及钙通道阻滞剂	(远)
员缘援中枢与外周交感神经阻滞剂与血管扩张剂	(远)
员远援高脂蛋白血症及胆固醇生物合成抑制剂	(远)
员苑援抗血栓剂，血栓溶解剂，凝血剂和血浆膨胀剂	(远)
员愿援胰岛素和口服降血糖药物	(苑)
员怨援肾上腺皮质激素	(苑)
圆0援雌激素，孕激素和雄激素	(苑)

猿援甲状腺功能和甲状腺药物	(猿猿)
猿援钙的内平衡	(猿猿)
猿援非甾体抗炎药	(猿猿)
猿援抗组胺药物及相关的抗抗过敏药和抗抗溃疡药	(猿猿)
猿援抗生素及杀菌剂	(猿猿)
猿援抗寄生虫制剂	(猿猿)
猿援抗真菌药物	(猿猿)
猿援抗分支杆菌制剂	(猿猿)
猿援癌症和癌症化学疗法	(猿猿)
猿援抗病毒制剂及蛋白酶抑制剂	(猿猿)

第三篇 现代药物发现进展

猿援生物制药工艺学	(猿猿)
猿援基因治疗	(猿猿)
猿援反义治疗制剂	(猿猿)
猿援选择性雌激素受体调节剂	(猿猿)

附录	(猿猿)
阅唯早蚤普	(猿猿)
主题索引	(猿猿)

马的《伊利亚特》中均有提及，因此早在公元前 5 世纪人们对其性质就已有所了解。1805 年，巴黎药剂师 阿诺德·布格德发明了鸦片分析方法并分离了一种结晶盐。后来，奥地利药剂师 泰奥多尔·本尼迪克特继续进行阿诺德的工作，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，泰奥多尔发表了有关鸦片中麻醉成分具有碱性的发现。约翰·格罗泽翻译了这篇论文，并指出有机碱成分发现具有重要意义，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“季铵”，这是第一次尝试标准化有机物质的命名，他还把泰奥多尔的“皂碱季铵”改为“皂碱季铵”。后来，在 1818 年，德国化学家 厄本·塞特曼建议用“季铵盐”来命名植物中的碱性提取物。

约翰·格罗泽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。耶拿大学的化学教授 卡尔·弗里德里希·肖特确认了镇痛作用温和的鸦片类生物碱可待因的结构。1828 年，约翰·格罗泽突发奇想，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，为了供药物学教授 卡尔·弗里德里希·肖特做药理试验，耶拿大学的化学教授 厄本·塞特曼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。

约翰·格罗泽的工作启发了 厄本·塞特曼。厄本是伦敦 圣巴托洛缪医学院的化学讲师，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 约翰·格罗泽于 1829 年证实的。1832 年，约翰·格罗泽的同事 厄本·塞特曼和药剂师 约翰·格罗泽通过药理实验证实，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 厄本·塞特曼向药物制造商 约翰·格罗泽推荐销售吗啡的乙基醚。1838 年，第一个商品化的半合成吗啡衍生物 阿片进入市场，其镇咳作用被认为优于可待因和其他阿片类药物。

1840 年，拜尔公司的 约翰·格罗泽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。1845 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。

1842 年，《新加坡总领事馆》药典的助理教授 约翰·格罗泽和生理学家 约翰·格罗泽合作，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，约翰·格罗泽和 约翰·格罗泽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 1845 年开始，他们成功的从这些植物中分离出了土的宁与布鲁辛。1846 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“金鸡纳皮”。它还以英式疗法著名，当一个实习生向剑桥的药剂师 厄本·塞特曼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 厄本·塞特曼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 约翰·格罗泽根据 厄本·塞特曼收集的样品，可以鉴别金鸡纳树皮的植物种属来源。

在奎宁被分离之后，约翰·格罗泽便要求医生研究这些纯的植物成分。厄本·塞特曼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 1848 年写进了他的《新加坡总领事馆》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 约翰·格罗泽和 厄本·塞特曼开始大规模的生产奎宁，到 1850 年时，他们每年可以生产 100 吨奎宁硫酸盐。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 50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。1846年，哈佛的牙医 约翰·马戈林在给患者拔牙时使用了 乙醚，患者没有表现出疼痛。1847年，格鲁吉亚的医生 威廉·史密斯在切除患者颈部的肿瘤时，使用乙醚作为麻醉药，但直到 1848年才报道其成果。牙医 辛普森在 1846年使用新设计的吸入器与乙醚在 爱丁堡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”，辛普森在伦敦的 圣巴托洛缪医院演示了其麻醉效果。在巴黎，马戈林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。19世纪著名的医生和临床实验方法的创立者 詹姆斯·柯里曾经说过，没有鸦片他就不敢行医。1820年，詹姆斯·柯里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。1828年，在德国莱比锡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 1858年，才发现它被代谢为三氯乙醇，证实了 詹姆斯·柯里 1820年前的断言。1862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醚。巴黎很早就开始了对乙醚的研究，但是它容易引起严重的气管刺激。1863年，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。1864年，云斯顿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 云斯顿公司销售，并成为该公司的第一个获利药物。

发现叔醇的进一步研究，发现个碳原子带有 两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 埃德蒙·二乙基巴比妥酸的发现。1864年，埃德蒙·二乙基巴比妥酸完成其合成工作。二乙基衍生物虽然于 1864年前已经被合成，但是直到后来 埃德蒙·二乙基巴比妥酸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 詹姆斯·拜耳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 1859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。埃德蒙·二乙基巴比妥酸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“ 拜耳的阿司匹林”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 80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。拜耳实验室的 詹姆斯·拜耳从文献中发现了乙酰水杨酸，它是由 埃德蒙·二乙基巴比妥酸合成的。其动物实验结果令人满意，然后于 1897年在 拜耳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。拜耳公司上市了该药物，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，1901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（ 氨基比林）或非那宗（ 氨基比林）是由 詹姆斯·拜耳于 1899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 詹姆斯·拜耳推向市场时，詹姆斯·拜耳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。

1897年，匹拉米酮（孕甾酮类似物）（氨基比林 拜耳发明）在 拜耳大学试验之后，也由 拜耳公司推向市场，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。

拜耳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， 拜耳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 拜耳大学的制药公司提供给他们的是 萘原乙酰苯胺而不是萘，该化合物后来被命名为退热冰（乙酰苯胺）。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 拜耳的指导下，拜耳染料公司合成了乙酰苯胺的甲氧基、乙氧基衍生物。 拜耳大学的 拜耳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（乙酰苯胺类似物），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 100年。

人们一直在试图发现比非那西丁更好的解热药。 拜耳和拜耳公司合作对乙酰氨基酚（对乙酰氨基酚）进行了临床试验。根据 1899年 拜耳和 拜耳的推测，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 拜耳和 拜耳对其重新进行了研究，发现它的确是 非那西丁在人体内的代谢物。由 拜耳和 拜耳公司于 1956年上市，商品名为 拜耳（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。1899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 拜耳的医生 拜耳 拜耳报道了对 拜耳名患者的治疗结果，认为水杨苷能有效地减轻症状。1904年， 拜耳的 拜耳研究表明，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（乙酰苯胺类似物）是 19世纪 90年代用于抗风湿试验的另一个退热药物。1903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 萘原乙酰苯胺、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（乙酰苯胺类似物）（保泰松（月桂酰胺类似物）），并于 1951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（乙酰苯胺类似物）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（萘原乙酰苯胺类似物）和非普拉宗（乙酰苯胺类似物）。

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 拜耳对很多催眠药和止痛药进行了试验。当其好友 拜耳介绍他们正试图确定古柯叶子的成分时， 拜耳发现了可卡因。1884年， 拜耳大学的 拜耳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， 拜耳意识到他可能发现了一个局麻药物。在 拜耳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。 拜耳和 拜耳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。1898年， 拜耳的研究论文在 拜耳展示。一个月之后，可卡因在欧洲和美国开始使用。

1897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（1899年 拜耳提供的结构是错误的）。在柏林 拜耳的实验室， 拜耳合成了 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 拜耳实验室工作的 拜耳确定了可卡因和阿托品的正确结构，并于 1898年后成功合成。

借鉴可卡因分子类似物及结构片段的研究，科学家们于19世纪末合成了苯佐卡因（Procaine）。法国的科学家普鲁维耶开发了奴佛卡因（Novocaine），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。普鲁维耶通过把苯佐卡因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，斯威士兰的科学家普鲁维耶又开发了纽白卡因（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，德国莱比锡大学的科学家普鲁维耶进行了长期研究，其助手普鲁维耶合成了利多卡因（Lidocaine），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，作用时间达数周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塞米尔·德里奇于1901年首次提出的。参军之前，德里奇曾是维也纳的伦理学主席。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。维也纳的科学家德里奇于1905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。

19世纪末，人们发现煤焦油具有杀菌作用，但是直到1903年，月德堡的一名药剂师才发现了一个用的制剂——乳化煤焦油。19世纪末年代，化学家普鲁维耶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。1905年，普鲁维耶确定了其化学结构，并命名为“石炭酸”，后来人们称之为苯酚。1907年，普鲁维耶出版了《石炭酸》一书，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，柏林大学的普鲁维耶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，人们又先后发现了磺基石炭酸、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普鲁维耶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1905年普鲁维耶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，但是由普鲁维耶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世纪末年代，出现了一种新型的治疗感染性疾病的方法。1905年，普鲁维耶发现，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。

在普鲁维耶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世纪末年代，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，普鲁维耶，普鲁维耶，普鲁维耶，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

19世纪末，科学家们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。1905年，普鲁维耶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。1905年，美国药局指出洋地黄只能用于心脏病。直到普鲁维耶于

1855年研究成功了多种波描记器，1856年，英国生理学家威廉·斯塔林和托马斯·斯图尔特·普里斯特利于1856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动导致的心力衰竭及不规则和窦性心律不齐。

19世纪50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。1859年，约翰·埃德蒙·史密斯和威廉·史密斯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。1862年，詹姆斯·史密斯发现了洋地黄苷结晶。1863年，詹姆斯·史密斯发现了毒苷结晶。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，约翰·埃德蒙·史密斯大学的詹姆斯·史密斯确定了洋地黄毒苷（1859年）和苷（1862年）的正确结构。詹姆斯·史密斯和詹姆斯·史密斯公司的詹姆斯·史密斯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。1865年，詹姆斯·史密斯从南非哇巴树中分离了毒毛花苷，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。1867年，詹姆斯·史密斯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詹姆斯·史密斯率先在临床上使用了脉搏计，使测量血压升高成为可能。血压升高常伴有心绞痛的发作。詹姆斯·史密斯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。亚硝酸异戊酯是由詹姆斯·史密斯于1867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。詹姆斯·史密斯的研究表明，它可以扩张毛细血管，而詹姆斯·史密斯的研究表明扩张血管可以降低血压。

詹姆斯·史密斯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。1867年，詹姆斯·史密斯在《苏格兰医学杂志》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。荷兰医生詹姆斯·史密斯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。詹姆斯·史密斯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1867年出版的关于心律失常的一本书中他提及了该问题。1869年后，詹姆斯·史密斯在威尼斯医学杂志上报道了在控制心律失常方面，奎宁是个金鸡纳生物碱中最有效的一个。在19世纪50年代早期，人们确认了奎宁在治疗心律失常方面的作用。

克利夫兰的詹姆斯·史密斯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（詹姆斯·史密斯）的活性很高，优于可卡因和哌罗卡因，并于1867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，詹姆斯·史密斯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。詹姆斯·史密斯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