

第十二章 药物化学

药物化学是有机化学的重要分支。由于有机化学中各分支以及生物化学、生理学、药理学等的发展，以及计算机、生物技术等在药物化学中的应用，近年来，药物化学有了很大发展，而且文献浩繁。此处只准备就 20 世纪药物化学发展几个重要阶段进行讨论，中草药不在讨论之列。

药物对增进人民健康的作用是不言而喻的。在美国，平均估计寿命从 1900 年的 49 岁上升到 1976 年的 73 岁，而预期到 2000 年将超过 79 岁。主要起作用的因素是普遍应用各种各样的新型医用化合物。

在过去几十年间药品柜里的东西发生了巨大的变化。对第一次世界大战前夕的内科医生进行的调查揭示出，当时最基本的 10 种药品是乙醚、鸦片及其衍生物、毛地黄、白喉抗毒素、天花疫苗、汞、酒精、碘、奎宁和铁剂。在第二次世界大战结束时又做过一次调查，列在常用药品表首位的是磺胺药、阿斯匹林、抗菌素、血浆及其代用品、麻醉剂和鸦片衍生物、毛地黄、抗毒素和疫苗、激素、维生素和肝浸膏。我国也有类似的情况，在六七十年代，有人形象地把内科医生处方称为“潘金莲”（盘尼西林、金霉素、链霉素字首的谐音）。今天有更多种医用化学品，但是退热药、止痛药和消炎药在医疗实践各个领域的药品表中仍居首位。每年都要试验许多新药，但真正能投放到市场上出售的却很少。

一、化学药物的开端

19 世纪末叶出现了一股寻找具有药用价值化学品的热潮。P·艾利希（Paul Ehrlich, 1854—1915）是化学疗法的最热情的探索者之一。虽然他所作的研究工作可以追溯到 19 世纪 70 年代，但他所作的主要贡献却在 20 世纪才应用起来。当艾利希在布雷斯劳和莱比锡还是一名学生的时候，就对染料及它们对于活组织的作用产生了极大的兴趣。他的表兄 C·威格特（Carl Weigert, 1845—1905）教了他给细菌染色的技术。威格特并不是第一个把有色化合物作为生物着色剂的人；1875 年在威格特用甲基紫着色显示动物组织内的细菌之前，人们将铬酸、洋红和苏木精用于同样的目的作法已有 10 年以上的历史了。各种不同的染色法在细菌学家和组织学家中间迅速地发展起来了。R·科赫（Rober Koch, 1843—1910）把细菌对染料的反应作为辨别不同细菌的工具，H·C·J·格拉姆（Gram）在 1884 年介绍了他所采用的鉴别技术，其他许多科学家作出了进一步的贡献。

基于一些具体的染料对某些细菌或某种组织的选择性，艾利希（Ehrlich）得出这样一种见解：使用恰当的染料来治疗疾病应该是可能的。他于 1887 年证明了亚甲基蓝可使活神经细胞着色但不影响邻近的组织，同样地它能使某些细菌着色而对其它细菌无影响。能否找出某些染料，它可以附着在某一特定的生物体上，从而将该生物体杀死而又不损害宿主生物体细胞呢？

1889 年艾利希成为了罗伯特·科赫在柏林的传染病研究所的成员。1892 年当 E·冯·贝林（Emil Von Behring, 1854—1917）发现医治白喉的抗毒素时，他已与 E·冯·贝林建立了密切联系。艾利希同血清的发展有很大的关系。他后来成为了在美因河畔法兰克福的国家血清研究所的所长。虽然他整

天忙于血清生产和实验，他仍继续努力去寻找一种既对病原体有高度专一性而对高等动物又相对无毒的染料。他得到卡西乐化工厂的合作，为他提供在他们实验室里生产出来一些新化合物样品。此外由于乔治·施派尔-豪斯公司 (Georg Speyer-Haus) 在 1906 年建立，他得以置身于一群助手——化学家和细菌学家们中间，进行化合物的合成和改性工作，并研究这些化合物对于病原体和动物的效应和作用。

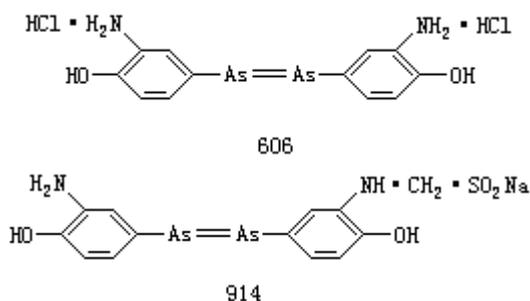
在早期阶段艾利希提出了他的具有杀菌作用的侧链理论。根据这一理论设计一种具有侧链的分子而且对某一寄生菌有互补作用应该是可能的。用侧链的方法把这种分子附着到微生物体上。可能阻碍微生物的活动或者可能杀死微生物。既然这些侧链将只会作用于病原生物体而不会伤害宿主细胞，因此设计这些有效的魔弹将是可行的。他的这些想法部分是受到血清疗法的成功的影响而产生的。在这里病原体本身刺激着那些使病原体死亡的特别活跃的物质形成，而不伤害大多数宿主细胞。因为不可能造出许多有效的血清来治疗多种疾病，所以有必要发展化学疗法，制造出使寄生细菌致死的具有特效的化合物。

因为对一种生物体来说是有毒的某一化学药品差不多肯定会对其他细胞显示毒性，艾利希提出了治疗指数 (therapeutic index) 作为保证化学药品使用的安全标准，该项指数实质上是宿主动物所能忍受的最高剂量与有效治疗剂量之比。

早在 20 世纪初艾利希和志贺 (清)·(洁) 就发现锥虫红对治疗锥体虫所引起的疾病有特效。而 F·E·P·梅斯尼尔 (Mesnil) 和 M·尼科尔 (Maurice Nicolle) 则证明了锥虫蓝的疗效则更高。这些药物在治疗一些热带疾病如昏睡病和马锥体虫病方面取得了某些成功。1906 年科赫 (Koch) 采用对氨基苯胂来治疗人类由锥体虫引起的疾病。该化合物是由贝尚 (Bechamp) 于 1863 年制备成功的，据信是砷酸的酰替苯胺。1905 年利物浦的医生 H·W·托马斯和 A·布列恩尔 (Breinl) 在他们的报告中宣布该化合物具有毒杀锥体虫的作用；所以用对氨基苯胂 (Atoxyl 无毒的) 这一名称，因为它对宿主并无毒性。艾利希知道砷和氮在周期表中属于同一族元素，因此对砷化合物极感兴趣；他证实了该化合物对锥体虫有作用，但发现它不能使用，因为它的毒性太强会损害视觉神经。他对贝尚所制备的对氨基苯胂的化学结构，表示怀疑，并提出了该化合物的正确结构。因为他对染料有丰富的实践经验，所以他还提出，该结构会出现一个游离的氨基。

大约在这一时期，引起梅毒的生物体梅毒螺旋体 (*Treponema pallidum*) 被 E·霍夫曼 (Hoffmann) 和 F·绍丁 (Fritz Schaudinn) 发现。绍丁指出，该生物体 (一种螺旋体) 与其说是细菌，倒不如说它更具有原生动物的特征。艾利希设计了能在患这些疾病的兔子和老鼠身上作试验的一些新的砷化合物。从偶氨基在锥体红这样的染料中是一个有疗效的单元这一点出发，他运用推理方法假定三价砷可能比五价砷更为有效，正如在对氨基苯胂中所发现的一样。他的化学师 A·伯塞姆 (Alfred Bertheim) 制备了这些化合物；发现阿撒司丁 (对乙酰氨基苯胂酸) 是治疗锥虫病实验的特别有效的物质。第 418 号化合物，即胂苯甘氨酸被证明更为有效。更多的化合物在实验室里被合成出来，并在他的日本助手羽田佐八城 (Sahachiro Hata) 的指导下进行了试验。1909 年用 606 号化合物治疗梅毒获得成功。该药物后来在市场上销售时名为洒尔佛散或胂凡纳明。后来在 1912 年又有一种更方便的

化合物 914——新洒尔佛散被研制出来了。使用这些砷制剂的治疗法很快就被介绍开来。虽然新洒尔佛散并不是没有缺点，但 40 年代前，在有效的抗生素仍未被用来治疗梅毒的时期内，它一直是医治这种疾病的标准药物。



含砷制剂成为特效药这一成功给人们带来了一种极乐观的情绪。认为化学工业可以制造类似的各种化学治疗药剂。然而一切热情又变成了失望。因为对那些有疗效的化合物的研究结果并不能使人知道应该如何合成各种分子，使之对某些疾病既有特效而又不会对宿主有害。除了拜尔 205 和几样其它化合物外，在 1910 年—1930 年之间在研制化学治疗剂方面几乎没有获得真正的成功。

拜尔 205 即日耳曼宁，在 1920 年被采用为治疗非洲昏睡病的特效药。日耳曼拜尔公司（在第一次世界大战中这家公司的美国的分支机构被查封并被迫改为一个独立的公司）在这些药品被严格限制的情况下弄到这些药品，因而被指控为一直利用药品作为一种政治武器来帮助德国收复失去的殖民地。巴斯德研究所（Pasteur Institute）的 E·福尔诺（Ernest Fourneau, 1872—1949）尽管是在未获得专利权和拜尔公司拒绝为他的研究提供药品的情况下，还是把这种化合物鉴定出来了。一群科学家连同不列颠染料公司在解决上述的难题中也起了积极的作用。通过查阅战前德国的专利文献，福尔诺得知他们对复杂的尿素衍生物进行了大量研究。在这些公开专利文献里还有证据进一步表明：目前对于由一些酰胺键合氨基苯甲酰基和萘胺苯磺酸端基有很大兴趣，就像对锥虫染料兴趣一样。通过一种测试分析排除了几百种可能的化合物之后，范围缩小到 25 种，并对每种化合物都进行了合成以及生物和化学方面的实验。其中的一种福尔诺 309 被证实具有拜尔 205 所具有的杀锥虫能力，无毒性并具有化学稳定性。与巴斯德研究所设法弄来的 56mg 德国产品相比较的结果证明，两种化合物是完全一样的，德国人拒绝承认这两种化合物是一样的；福尔诺 309 在英国和美国获得专利权，该化合物对早期昏睡病有显著疗效，但对晚期昏睡病却无能为力。1919 年 W·A·雅各布斯（Walter Abraham Jacobs）和洛克菲勒医药研究所的 M·海德伯格（Michael Heidelberger）证实了锥虫砷胺对影响中枢神经的系统的晚期昏睡病具有疗效。