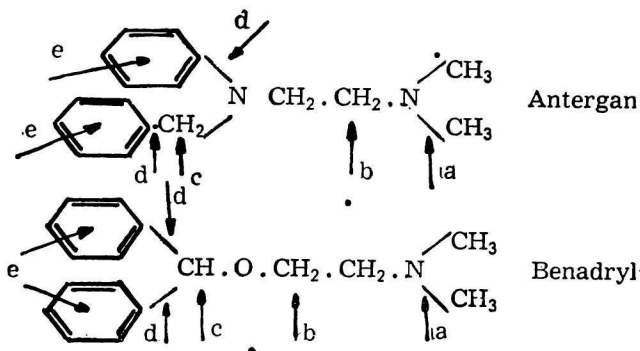


ANTIHISTAMINOVÁ ÚČINNOST V HOMOLOGICKÝCH RADÁCH.*

V každé skupině fyziologicky účinných látek můžeme rozeznávat jednak „prototypy“, t. j. látky, u nichž byl daný účinek nejdříve objeven, a dále „odvozeniny“, t. j. látky odvozené systematickým obměňováním struktur těchto prototypů. Při tom prototyp naprosto nemusí být látkou nejjednodušší a obměňování jeho struktury nemusí se dít pouze komplikováním, ale též zjednodušováním.

Jednou ze základních method, kterých používá farmaceutický chemik při hledání nových látek obměňováním daných prototypů, je odvození homologů (1). Homologa jsou látky strukturálně příbuzné prototypu a liší se od něho diferencí v sumárním vzorci o $(CH_2)_n$ ve smyslu plus nebo minus. Je nutné rozlišovat homologii alkylovou, při které nahraňujeme vodíkový atom prototypu alkylem, nebo alkyl vyšším nebo nižším alkylem či vodíkovým atomem a dále homologii alkylenovou, při které prodluňujeme či zkracujeme uhlíkatý řetězec mezi dvěma neuhlíkovými atomy, nově jej vytváříme nebo rozšiřujeme či zuňujeme kruhy.

Účinnost antihistaminová představuje zvláště vhodný typ ke studiu vztahů mezi strukturou a účinností. Její hlavní výhodou je, že ji lze stanovit poměrně jednoduchou farmakologickou metodikou, která nevyžaduje složitých aparatur ani dlouhé doby. To platí o všech třech hlavních testech užívaných k hodnocení antihistaminik, t. j. jak pro test, který pracuje s rušením histaminové kontrakce izolovaného hladkého svalu (obvykle morčecího střeva), tak i pro testy, které pracují s histaminem dodaným pokusnému zvířeti jednak vdechnutím ve formě aerosolu, jednak intravenosním injikováním. Ve všech třech případech lze výsledky farmakologických pokusů velmi dobře vyhodnocovat kvantita-



* Prednesené na pracovnej konferencii chemických výskumníkov, technikov, zlepšovateľov a novátorov v Banskej Štiavnici v júli 1951.

tivně, což je s hlediska vztahů mezi účinností a strukturou zvláště důležitě.

Ve skupině antihistaminik bývají za prototypy považovány preparáty Antergan a Benadryl.

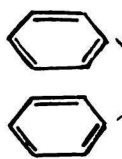
V uvedených vzorcích je šipkami vyznačeno, v kterých místech molekul těchto látek je možné provést zásahy zahrnuté v pojmu homologie.

Budu probírat nejdříve skupinu látky druhé, t. j. Benadrylu, i když jsem si vědom toho, že to není zcela správné s hlediska historického pořadí. Skupina Benadrylu je však po stránce homologických zásahů lépe prozkoumána a dále v této skupině leží těžiště práce našeho kolektivu, t. j. pracovní skupiny Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii v Praze. Věnuji se jí tedy podrobněji.

Předně tedy samotný Benadryl a jeho homologa. Vysoká antihistaminová účinnost Benadrylu, t. j. hydrochloridu benzhydryl- β -dimethylaminoethyl-etheru, byla oznámena v r. 1945 Loewem a spol. (2).

Budu se snažit v celé práci užívat Benadrylu jako srovnávací látky, t. j. jeho účinnost považovat za 100%. Číslice, kterými budu označovat účinnost dalších látek, budou tedy procenta účinnosti Benadrylu. Pro jednoduchost a přehlednost nebudu ani vždy uvádět, kterým testem byla účinnost stanovena, i když jsem si vědom toho, že výsledky dosažené u jednotlivých látek různými testy nejdou zcela paralelně. Je jasné, že biologické výsledky jsou pouze přibližné a že je nelze srovnávat s fyzikálními konstantami, ku př. bodem tání. Dále předesílám, že o všech látkách budu mluvit jako o basích, i když je jasné, že svou účinnost vykonávají ve formě addičních produktů s kyselinami nebo alkylhalogenidy či jinými alkylestery, t. j. ve formě amoniových derivátů.

(a) Homologie v aminoskupině:

	CH . O . CH ₂ . CH ₂ — R	Účinnost
	— NH ₂	5 ²) . 0,5 ³)
	— NH . CH ₃	25 ²) 10 ³)
	— N(CH ₃) ₂	100 (Benadryl)
	— NH . CH(CH ₃) ₂	25
	— N(CH ₃) (C ₂ H ₅)	?
	— N(C ₂ H ₅) ₂	20
	— NH . C ₄ H ₉	10
	— N(C ₄ H ₉) ₂	téměř neúčinná

Nižší homologa Benadrylu, t. j. příslušný primární a sekundární amin, jsou podstatně méně účinná, při čemž sek. amin leží svou účinností mezi primárním a terciárním. Uvádím jednak výsledky Loewa a spol. (2) a dále naše výsledky (3). Poměrně velké difference jsou způsobeny různou použitou metodikou. Rovněž vyšší homologa jsou méně účinná, ať již je to isopropylaminový derivát (2'), který odvodíme vsunutím

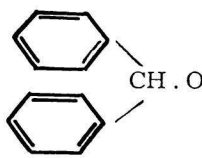
uhlíkového atomu mezi dusíkový atom a methylskupiny, nebo diethylaminový (2, 4), či dokonce dibutylaminový derivát (2), který je již skoro neúčinný. Rovněž butylaminový derivát (2) je podstatně méně účinný. Methylethylaminový derivát byl zmíněn v jednom patentním spise (5), ale jeho účinnost nebyla bohužel udána.

Souhrně možno říci, že náhrada methylů vodíkovými atomy nebo vyššími alkyly vede ke snížení účinnosti.

(b) Homologie v řetězci mezi kyslíkovým a dusíkovým atomem:

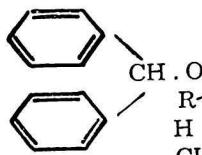
(α) Homologie alkylová. Jeden nebo několik vodíkových atomů methylenových skupin je nahrazeno alkyly.

Předně na uhlíku sousedícím s aminoskupinou:

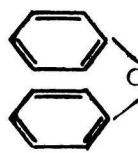
	$\text{CH} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	
	$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R}' \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	Účinnost
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array}$	100 (Benadryl)
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	25
	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$	70
		?

Jediné farmakologické údaje o této skupině pocházejí od Allessa a Redemanna (6). Z jejich práce vyplývá, že homologie na uhlíku bližším aminoskupině vede k snížení účinnosti. Zajímavé je, že dimethylderivát je účinnější než monomethylderivát. Uvedený t-butylhomolog byl zmíněn v Rieveschlově patentu (7) bez udání účinnosti.

Dále homologie na uhlíku sousedícím s etherickým kyslíkem: I zde údaje o účinnosti pocházejí od Allessa a Redemanna (6). Je zřejmé, že homologie na uhlíku bližším etherickému kyslíku vede k daleko větší redukci účinnosti než předešlý typ. Zavedením každého methylu klesá účinnost prakticky o jeden řád. Uvedený ethylhomolog byl zmíněn v již citovaném Rieveschlově (7) patentu bez údaje účinnosti.

	$\text{CH} \cdot \text{O} \cdot \text{C} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	
	$\begin{array}{c} \text{R} \quad \text{R}' \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$	Účinnost
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array}$	100
	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{H} \end{array}$	14
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	?
		4

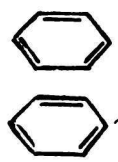
(β) Homologie alkylenová. Při té je měněna délka uhlovodíkového řetězce mezi dusíkovým a kyslíkovým atomem. Bohužel zde mám jen dva příklady:

	$\text{CH} \cdot \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_n \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	
	n	Účinnost
	2	100
	3	75
	6	1

První je Allesův (6) údaj účinnosti propanového derivátu; blíží se svou účinností Benadrylu. Druhý je náš derivát hexanový (3); je o dva řády méně účinný než Benadryl. Podotýkám však, že byl zkoušen ve formě poměrně obtížně rozpustného jodmethylátu, takže údaj není zcela spolehlivý. I tak lze však považovat za prokázané, že prodloužením řetězce účinnost rapidně klesá. Škoda, že není znám efekt opačného zá-sahu, t. j. zkrácení řetězce na jediný uhlíkový atom.

Vliv homologie v řetězci lze tedy shrnout následovně: Homologie alkylová i alkylenová vedou k snížení účinnosti. Benadrylu účinnosti nejbližší jsou methylhomologa na uhlíku bližším aminoskupině a dále homologon s propanovým řetězcem.

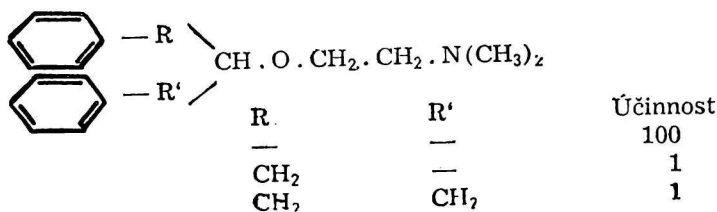
(c) Homologie na tzv. α -uhlíku, t. j. uhlíkovém atomu mezi benze-novými jádry a kyslíkovým atomem:

	$\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$	Účinnost
	R	
	H	100
	CH_3	200
	C_2H_5	5
	C_3H_7	5

V této skupině bylo pracováno jenom u nás (4, 8, 9) a v α -methyl-homologu Benadrylu, t. j. naší látce III/325 jsme našli nejúčinnější homologon Benadrylu vůbec. V testu na izolovaném střevě je asi dva-krát účinnější než Benadryl, v testu aerosolovém však asi desetkrát (10). S úspěchem prošla tato látka i ostrým klinickým zkoušením. Vyšší homo-loga, t. j. α -ethyl- a α -propyl-deriváty, jsou velmi málo účinná. Ital C a s t o r i n a (11), který pracoval rovněž ve skupině α -substituovaných benzhydryletherů a shledal je vesměs, nepochopitelným způsobem, ne-účinnými, poznamenal ve své práci, že po svých zkušenostech s podob-nými látkami považuje přípravu α -methylhomologa Benadrylu za zby-tečnou.

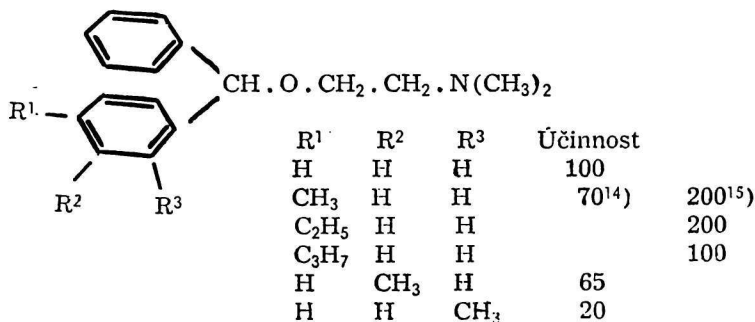
(d) Homologie mezi α -uhlíkem a jádry. Tento typ byl rovněž zpra-cováván naší skupinou (4, 8, 12). Bylo zjištěno, že vsunutí jedné CH_2 skupiny sníží účinnost o dva řády. Toto naše zjištění bylo potvrzeno ne-

závisle W r i g h t e m a spol. (13). Rovněž symetrické vsunutí dvou CH_2



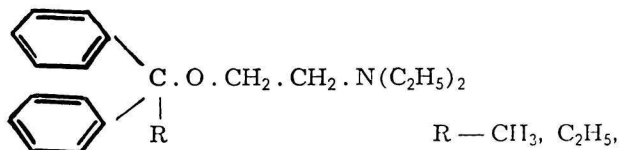
skupin má podobný efekt na účinnost. Tento typ homologie má tedy na účinnost vliv jednoznačně nepříznivý.

(e) Homologie na jádrech:



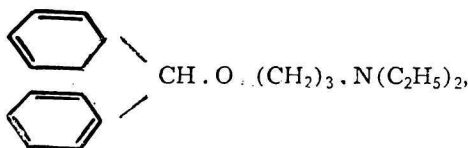
Podrobně popsán je jenom p-methylhomologon, které v testu na izolovaném střevě je poněkud méně účinné než Benadryl (14), v testu aerosolovém je však asi dvakrát účinnější (15, 16, 17). S úspěchem bylo ho použito též klinicky (18). C h e n a spol. (16) popsali též p-ethyl- a p-propylhomologa. Zatím co p-ethylderivát je v aerosolovém testu stále ještě účinnější než Benadryl, p-propylderivát má již jen účinnost Benadrylu. o- A m- methylhomologa jsou poněkud méně účinná než Benadryl (17). Zdá se, že homologa na jádrech jsou tím účinnější, čím je substituent z celé molekuly vysunutější.

(f) Kombinovaná homologie. Do této skupiny zařazují látky odvozené od Benadrylu homologií v několika místech molekuly najednou. Tak sem patří ku př. C a s t o r i n o v y (11) produkty



které, jak zřejmo, jsou současně homology v aminoskupině a na α -uhlíku (homologie a + c). C a s t o r i n a je označuje jako velmi málo účinné.

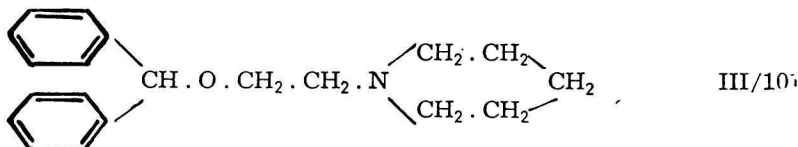
Dále sem patří L o e w ů v (2) γ -diethylaminopropyl-benzhydrl.ether



který představuje kombinaci homologií na aminoskupině a v řetězci (a + b). Je asi o dva řády méně účinný než Benadryl. Řada dalších homologů tohoto typu je roztroušena v různých patentech. Účinnosti vesměs nejsou známy a tak nemá ani smysl tyto látky zde uvádět.

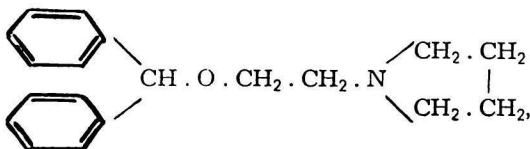
Tolik o homologii ve skupině samotného Benadrylu.

Velmi podobné poměry jsou i ve skupině piperidinového analoga Benadrylu, t. j. β -piperidinoethyl-benzhydrl.etheru, známého u nás pod naší značkou III/101. Je to látka, která sa u nás ve SPOFĚ vyrábí a klinicky užívá pod názvem Antihistamin-SPOFA. Její vysoká účinnost



v testu na zvířatech byla poprvé popsána L o e w e m a spol. (2). Klinicky byla poprvé prozkoušena Š m a h e l e m (19). Lze říci, že je Benadrylu při nejmenším rovnocenná. Její účinnost označuji rovněž číslicí 100.

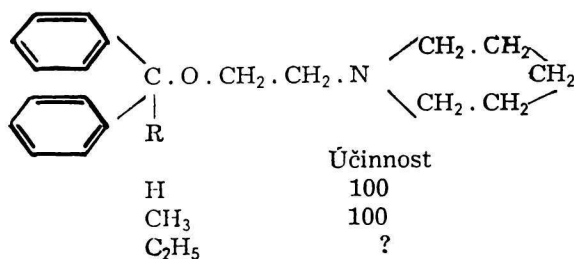
(a) Homologie v aminoskupině je zde dvojího typu: jednak daná zúžením či rozšířením kruhu, jednak substitucí alkyly na piperidinovém jádře. Důležitým a jediným příkladem prvního typu je pyrrolidinový derivát



který je 1,5 až 2 krát účinnější než látka III/101 (13'). Vzhledem k tomu, že zúžení kruhu má za následek vzestup účinnosti, bylo by zajímavé přivést ještě nižší kruhová homologa. Nestálost acetidinových a aziridinových derivátů je zde však vážnou překážkou a sami máme za sebou několik nezdařených pokusů v tomto smyslu. Homologa odvozená alkylovou substitucí na piperidinovém jádře jsou po stránce účinnosti neznámá; existují o nich opět jen zmínky v patentech.

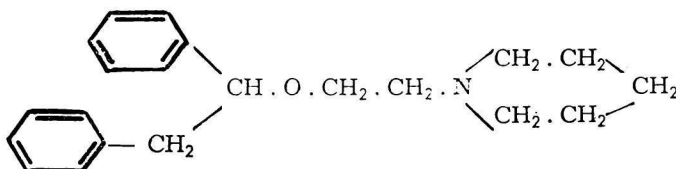
(b) Rovněž homologa v řetězci jsou známa pouze z patentů; jejich účinnost nebyla oznámena.

(c) α -Alkylhomologa, totiž α -methyl- a α -ethyl-deriváty připravil Castorina (11) a prohlásil je za velmi málo účinné. Naproti tomu



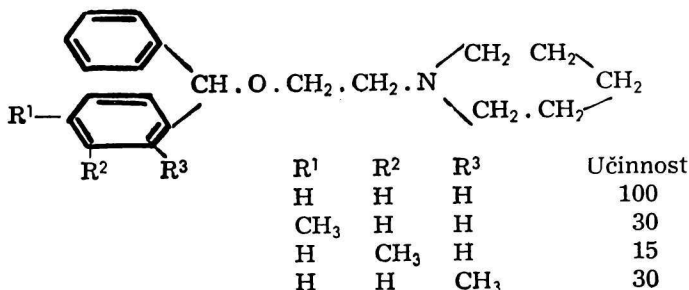
u nás bylo zjištěno, že α -methylhomologon (8) je stejně účinné jako látka III/101 a tedy i jako Benadryl.

(d) Homologie vsunutím CH₂ skupiny mezi jádro a α -uhlík má i zde velmi neblahý vliv na účinnost. Takto odvozený produkt



má asi 1/20 účinnosti Benadrylu (12).

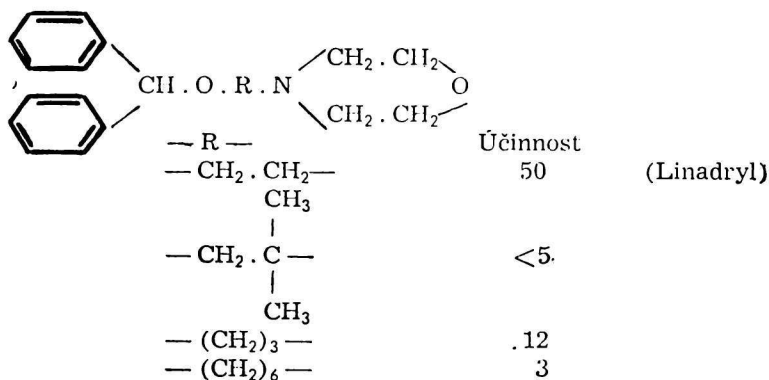
(e) Homologie na jádře.



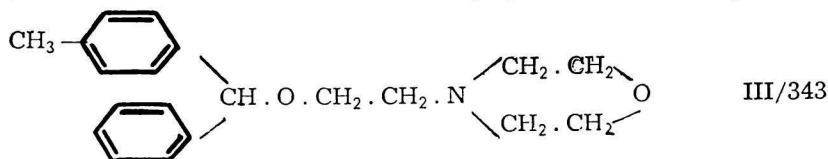
Tato homologa byla studována opět u nás (10, 20). Podobně jako v Benadrylové serii, i zde nejzajímavější je p-methylderivát, který má asi 1/3 účinnosti Benadrylu, ale je 5 krát méně toxický. Poněkud méně příznivý je poměr účinnosti a toxicity u o-methylderivátu, stejně účinného. Nejslabší je zde m-methylderivát.

Analogické poměry panují též ve skupině morfolinového analoga Benadrylu, tzv. Linadrylu. Jeho antihistaminovou účinnost, která je proti Benadrylu poloviční, popsali opět L o e w a spol. (2). Je však současně o polovinu méně jedovatý. (a) Homologie v aminoskupině zde

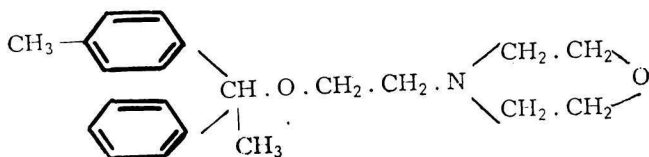
není známa. (b) Homologie v řetězci. Farmakologické údaje pocházejí zde vesměs od L o e w a (2). Je zřejmé, že i zde homologie v řetězci



má za následek podstatné snížení účinnosti. (c, d) Homologie na α -uhlíku a mezi α -uhlíkem a jádrem zde není známa. (e) Homologie na jádrech. Zde je známa látka jediná, totiž námi připravené p-methyl-homologon (8), které má asi 1/3 účinnosti Benadrylu, avšak současně je 30 krát

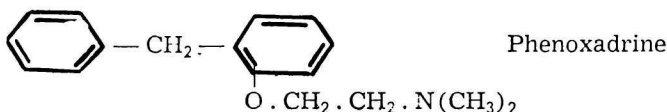


méně jedovaté. Pod naší značkou III/343 bylo celkem s úspěchem vyzkoušeno i klinicky. Ve snaze zvýšit v látce tohoto typu účinnost, připravili jsme ještě její α -methylhomologon (8). To však má již jen asi



1/20 účinnosti Benadrylu.

Velmi pěkná paralela existuje dále mezi řadou Benadrylu a řadou jeho isomeru Phenoxadrinu, který je 2-benzylfenyl-2'-dimethylamino-ethyletherem. Antihistaminovou účinnost této látky, která je asi dvojnásobek účinnosti Benadrylu, jakož vůbec účinnost v celé této skupině,



popsali Cheney a spol. (21), Wheatley a spol. (22) a Mills a spol. (23).

(a) Homologie v aminoskupině. I zde se setkáváme se zjevem, že náhrada methylů vodíkovými atomy nebo vyššími alkyly vede k snížení účinnosti. Je zřejmé, že celkově je zde hladina účinnosti výše než v Be-

	Účinnost
$\text{NH} \cdot \text{CH}_3$	60
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	200
$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	90

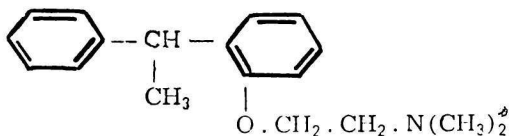
nadrylové serii.

(b) Homologie v řetězci. Zde se setkáváme se zajímavým zjevem,

	Účinnost
— R —	
$\text{— CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{—}$	200
$\text{— CH}_2 \cdot \text{CH —}$ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	440
$\text{— CH} \cdot \text{CH}_2 \text{—}$ $\quad \quad \quad \text{CH}_3$	5
$\text{— CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \text{—}$	110

kdy methylhomologon na uhlíku bližším aminoskupině předstihuje účinností základní látku. Velmi typický je rozdíl v účinnosti této látky a homologa na uhlíku bližším kyslíkovému atomu; tento rozdíl činí dva řády. Prodloužení řetězce má zřejmě obvyklé následky, t. j. snížení účinnosti.

(c) α -Methylhomologon bylo sice připraveno, ale jeho účinnost ne-

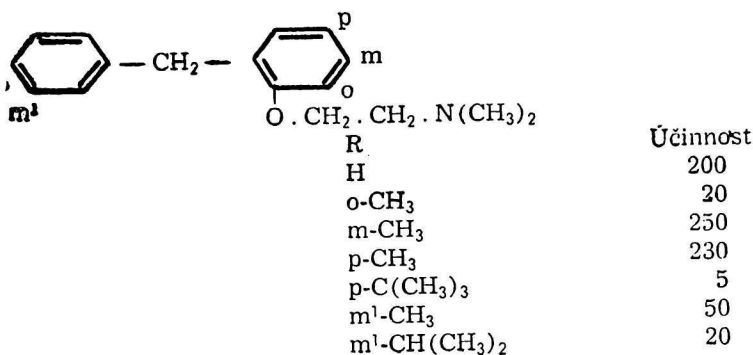


byla oznámena; je však zřejmě nižší než u Phenoxadrinu.

(d) Homologie mezi jádrem a α -uhlíkem není zde známa.

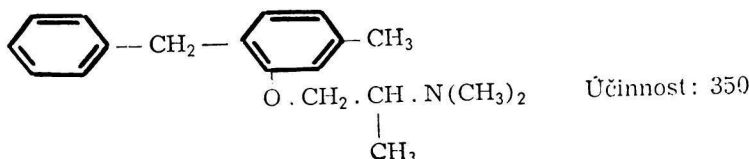
(e) Homologie na jádrech zde má větší možnosti vzhledem k asymetrii molekuly. Proti třem možným monomethylhomologům v Bena-

drylové serii je zde možno odvodit existenci sedmi homologů. Z těch čtyři jsou známy:



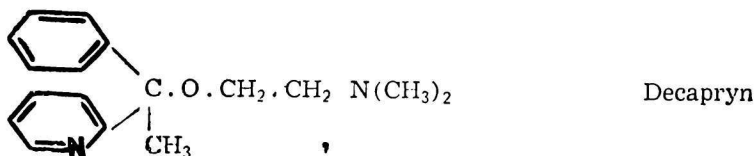
I zde je nápadné, že málo účinné je homologon s methylem v blízkosti etherického kyslíku, t. j. v o-poloze. Naproti tomu velmi účinná jsou homologa s methylekupinami vzdálenějšími (m- a p-). Homologie na jádře vzdálenějším zřejmě účinnost snižuje. Rovněž homologie vyšší než methylová má za následek značnou redukci účinnosti.

(f) Kombinace dvou nejosvědčenějších homologií, totiž na uhlíku bližším aminoskupině a na jádře v m-poloze vede sice k velmi účinné látce



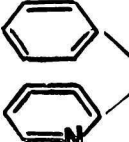
ale jak je zřejmé, neodpovídá tato účinnost součtu efektů obou homologií jednotlivě.

Dále musím probrat důležitou skupinu pyridinových analogů basických benzhydryletherů, t. j. skupinu Decaprynu. Decapryn sám je 2-pyridinovým analogem α-methyl-Benadrylu. Budeme jej zde považovat za



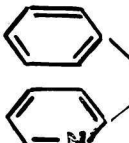
základní látku. V této skupině 2-pyridinových derivátů pracovaly v Americe nezávisle dvě skupiny, totiž T i l f o r d o v a (24) a S p e r b e r o v a (25). Výsledkem úsilí první skupiny je již zmíněný preparát Decapryn.

(a) Homologie v aminoskupině je zde zastoupena jedině příkladem diethylaminového derivátu (24), jehož účinnost je o řád nižší než účinnost základní látky. Tento příklad naznačuje, že zde jsou stejné poměry,

	$\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 - \text{R}$ CH_3		Účinnost
		$\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	100 10

jako ve všech dosud uváděných skupinách.

(b) Homologie v řetězci je zastoupena rovněž jediným příkladem, totiž methylhomologem na uhlíku bližší aminoskupině. T i l f o r d ů v (24) velmi nízký údaj účinnosti považují za podezřelý.

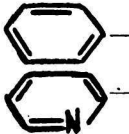
	$\text{C} \cdot \text{O} - \text{R} - \text{N}(\text{CH}_3)_2$ CH_3	— R —	Účinnost
		— CH ₂ · CH ₂ —	100
		— CH ₂ · CH(CH ₃) —	5

(c) Homologie na α -uhlíku. α -nor-Decapryn je stejně účinný

	$\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ R	R	Účinnost
		H	100
		CH ₃	100
		C ₂ H ₅	10
		CH(CH ₃) ₂	1

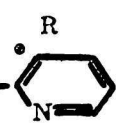
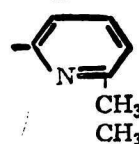
jako Decapryn; naproti tomu vyšší homologie vede k rychlé redukci účinnosti. To znamená opět dokonalou shodu se všemi dosud probranými typy.

(d) Homologie mezi jádry a α -uhlíkem:

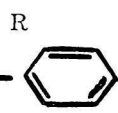
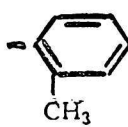
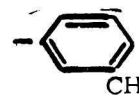
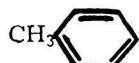
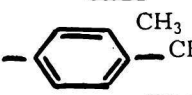
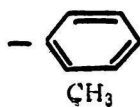
	$\text{C} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ CH_3	— R —	— R' —	Účinnost
		—	—	100
		— CH ₂ —	—	1
		—	— CH ₂ —	1
				(α -nor!)

I zde je naprostá shoda s předem uvedenými řadami: vsunutí CH_2 skupiny mezi benzenové nebo pyridinové jádro a α -uhlík vede k snížení účinnosti o dva řády.

(e) Homologie na jádrech: (α) Na pyridinovém jádře:

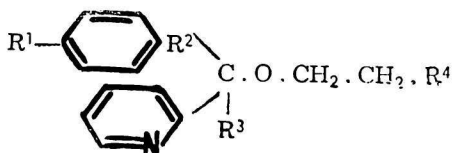
	$\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\begin{matrix} \text{R} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Účinnost
		100
		50
		5

Je zřejmé, že homologa na pyridinovém jádře jsou méně účinná. Příkladů je příliš málo, než aby bylo možno zajmout stanovisko k řádovému rozdílu v účinnosti mezi těmito dvěma látkami. (β) Na benzenovém jádře:

	$\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ \text{O} \end{matrix} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$ $\begin{matrix} \text{R} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	Účinnost
		100
		1
		10
		100
		5
(α -nor) 		10
		1

Výsledky u tohoto typu homologie jsou v naprosté shodě s výsledky, které jsem uvedl v Benadrylových seriích. Opět zde platí, že homologon s nejvysunutějším methylem (t. j. p-derivát) je vysoce účinné, zatím co m- a o-deriváty jsou podstatně méně účinné. Vyšší homologie vede k snížení účinnosti.

U nás jsme zcela nezávisle na amerických skupinách dospěli k 3-pyridinovým derivátům podobným Decaprynu (4, 10, 26). Tyto látky jsou poněkud méně účinné než jim korespondující analoga Decaprynové serie, ale vynikají daleko nižší toxicitou. Je známo jen několik látek a proto různé typy homologie proberu najednou. Účinnost první látky



R ¹ ,	R ² ,	R ³ ,	R ⁴	Účinnost
H	—	H	N(CH ₃) ₂	5
H	—	CH ₃	N(CH ₃) ₂	20
H	—	CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	15
H	—CH ₂ —	CH ₃	N(CH ₃) ₂	1—20 (?)
CH ₃	—	CH ₃	N(CH ₃) ₂	75

v tabulce je údaj T i l f o r d ů v (24), ostatní, kromě předposlední, jsou údaje naše (10). Tím nutno vysvětlit příliš velký rozdíl v účinnosti první látky a druhé, t. j. jejího α -methylhomologa. Jinak zde vidíme opakované známých zásad:

- (a) Homologie v aminoskupině — snížení účinnosti,
- (c) methylhomologie na α -uhlíku — zvýšení účinnosti,
- (d) homologie vsunutím CH₂ mezi jádro a α -uhlík — snížení účinnosti,
- (e) p-methylhomologie na benzenovém jádře — zvýšení účinnosti.

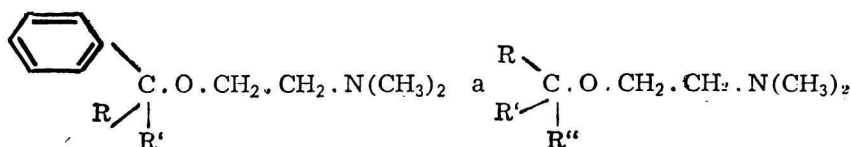
Poslední látka, t. j. α , p-dimethylhomologon, která nese naši značku III/355, je při dobré účinnosti, ve formě kyselého citrátu, 12 krát méně toxická než Benadryl. Je vysoce účinná též v testu, který pracuje s detoxikací intravenosně podaného histaminu. V tomto testu 10 mg této látky chrání morče před 400-násobnou smrtelnou dávkou histaminu; je to stejný účinek, jaký má podle našeho pokusu (10) Neointergan, celkem všeobecně považovaný za nejlepší antihistaminikum. V aerosolovém testu je látka III/355 3 až 4 krát účinnější než Benadryl. Považuji ji za nejlepší ze všech našich původních látek. Již delší dobu je zkoušena klinicky a výsledky s ní jsou velmi povzbudivé.

V poslední době byla u nás, to znamená v laboratořích Výzkumného ústavu pro farmacii a biochemii, provedena rozsáhlejší práce ve skupině alifatických analog Benadrylu, t. j. látek lišících se od Benadrylu

náhradou jednoho nebo obou aromatických jader alkyly. Tato skupina, jejíž odvození bylo celkem nasnadě, byla dosud po stránce antihistaminové účinnosti neznáma. Účelem naší práce bylo:

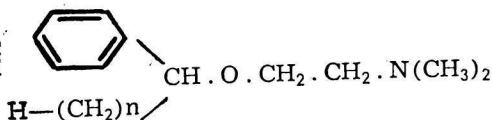
- (1) zjistit vliv náhrady fenylu alkylem na účinnost,
- (2) zjistit, který alkyl je fenylu, vzhledem k účinnosti, nejbližší
- a (3) zjistit, zda se v homologických řadách mění antihistaminová účinnost pravidelně a plynule, t. j. jak se jeví závislost účinnosti na délce alkyly při grafickém znázornění.

Připravili jsme (27, 28) asi 50 látek následujících obecných vzorců:

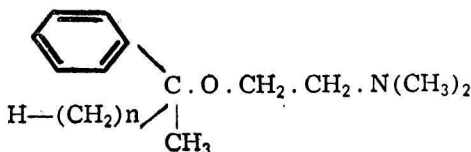


kde R, R' a R'' jsou buď H atomy, nebo n-alkyly, nebo konečně iso-alkyly, při čemž v každé látce alespoň jeden ze substituentů je n-alkyl, t. j. odpovídá obecné formulce $\text{H}-(\text{CH}_2)_n$. Připravené látky jsem seřadil do několika skupin, v kterých jedinou proměnnou je *n*. Bylo zjištěno, že, zvyšujeme-li toto *n* systematicky, je antihistaminová účinnost jednoduchou funkcí této proměnné. Tato účinnost se tedy mění v homologických řadách pravidelně a celkem plynule, jak plyne z grafů, které získáme tak, že na jednu osu je nanášeno *n* a na druhou nalezená účinnost. Optimální účinnosti je dosaženo, když v prvním vzorci alespoň jeden substituent je n-alkyl s čtyřmi až šesti uhlíky a v druhém vzorci alespoň dva substituenty jsou n-alkyly se 4 — 6 uhlíky; v žádném případě však není dosaženo účinnosti Benadrylu. To znamená, že pro plnou Benadrylovou účinnost je přítomnost obou aromatických jader v molekule nepostradatelná.

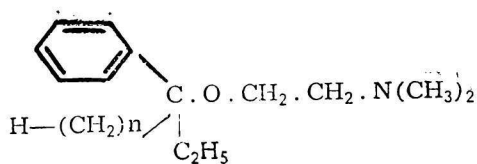
Nyní několik příkladů našich řad:



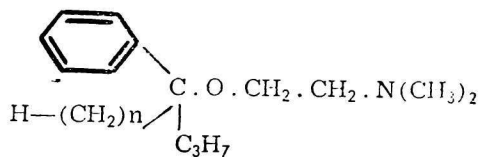
<i>n</i> :	0	1	2	3	4	5	6
Účinnost:	0	0,3	1	10	12	12	7,5



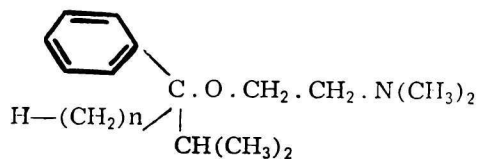
<i>n</i> :	0	3	4	5	6
Účinnost:	0,3	10	25	30	20



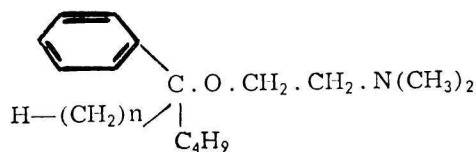
n:	0	2	3	4	5	6
Účinnost:	1	2,5	3	6,5	10	6



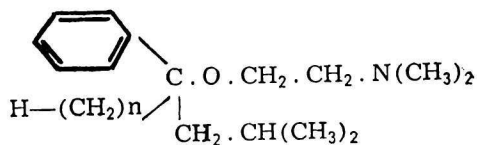
n:	0	1	3	4	5
Účinnost:	10	10	15	10	10



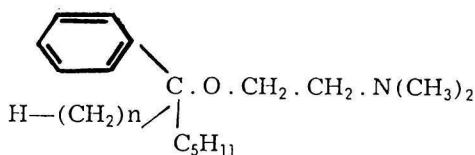
n:	0	1	2	3	4
Účinnost:	2,5	12,5	5	5	1



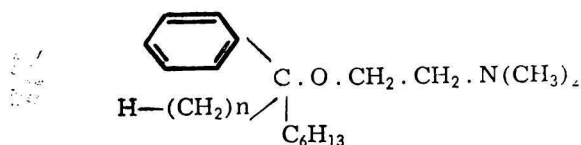
n:	0	1	2	3	4
Účinnost:	12	25	10	10	10



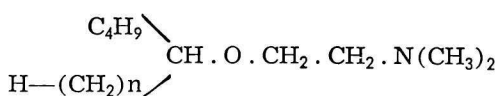
n:	0	1	2
Účinnost:	3	30	10



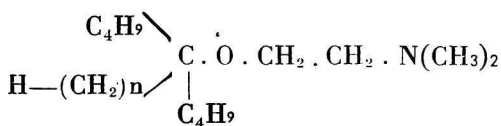
n:	0	1	2	3
Účinnost:	12	30	10	10



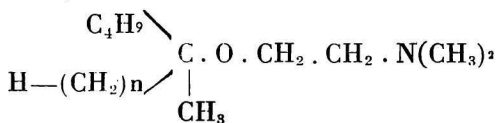
n:	0	1	2
Účinnost:	7,5	20	6



n:	2	3	4	5	6
Účinnost:	1	2,5	6	15	12,5



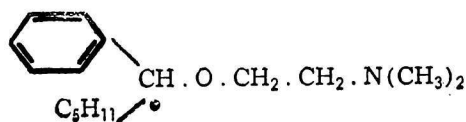
n:	0	1	2	3	4	5
Účinnost:	6	13,5	8	4	2	>2



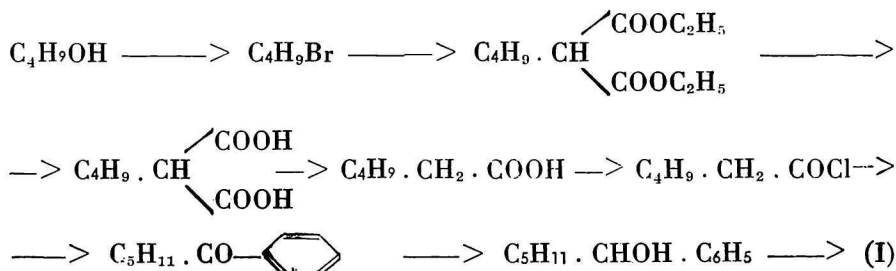
n:	1	3	4	9
Účinnost:	1,5	10	13,5	2

Příprava těchto látek nebyla nijak zvlášť obtížná, ale v některých případech značně zdoluhavá. Snad je na místě, uvedouli několik příkladů:

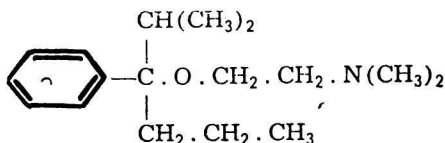
(I) 1-Fenyl-1-(2'-dimethylaminoethoxy)-hexan:



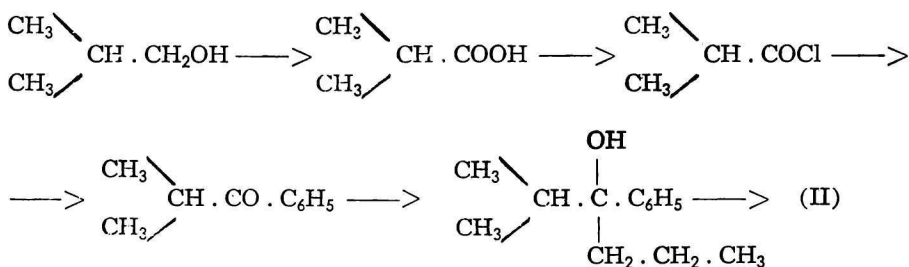
Z *n*-butanolu přes *n*-butylbromid byla malonesterovou syntésou získána kyselina kapronová, z jejího chloridu Friedel-Craftsovou reakcí s benzenem byl připraven kaprofenon, ten zredukován hydridem lithnohliní-
tým na fenyl-*n*-amyl-karbinol, z kterého byl žádaný produkt získán re-
akcí s 2-dimethylaminoethylchloridem za přítomnosti natriumamidu:



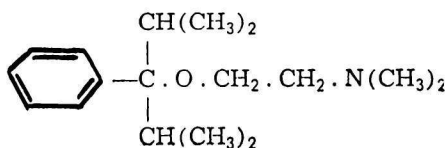
(II) 2-Methyl-3-fenyl-3-(2'-dimethylaminoethoxy)-hexan:



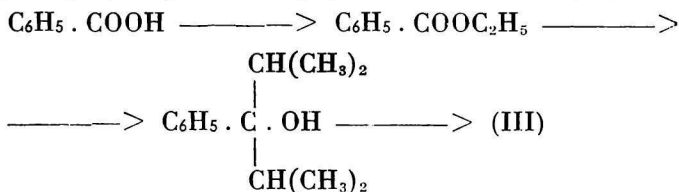
Z isobutanolu byla oxydací permanganátem získána kyselina isomá-
selná a z jejího chloridu byl Friedel-Craftsovou reakcí s benzenem při-
praven isobutyrofenon. Ten Grignardovou reakcí s propylmagnesium-
bromidem dal fenyl-propyl-isopropyl-karbinol, který obvyklou methodi-
kou poskytl ether (II):



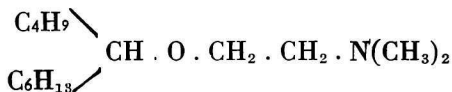
(III) 2,4-Dimethyl-3-fenyl-3-(2'-dimethylaminoethoxy)-pentan:



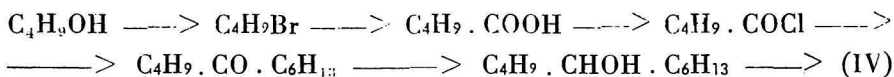
Z kyseliny benzoové byl připraven ethylester, který Grignardovou reakcí s isopropylmagnesiumbromidem dal fenyl-di-isopropyl-karbinol, který obvyklým způsobem byl převeden na ether (III):



(IV) 5-(2'-Dimethylaminoethoxy)-undekan:

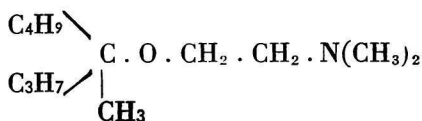


Z n-butanolu byl připraven butylbromid, z toho Grignardovou reakcí s kyslíčkem uhlíčitým byla získána kyselina n-valerová a z jejího chloridu dihexylkadmíem (připraveným z hexylbromidu magnesiem a potom chloridem kadmenatým) vznikl butyl-hexyl-ke-ton. Jeho redukcí hydridem lithno-hlinitým byl získán příslušný karbinol a z toho, jako obvykle ether.

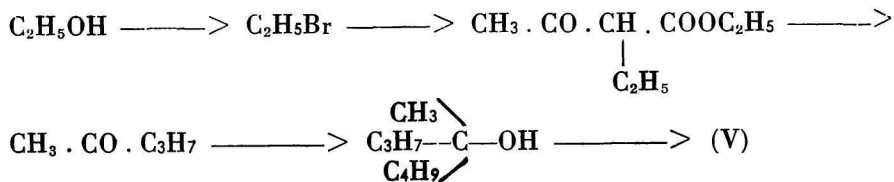


Analogicky byly kadmíumalkylovou syntésou a následující redukcí lithi-aluminíumhydridem připraveny ještě butyl-isobutyl-karbinol a butyl-n-amyl-karbinol.

(V) 4-Methyl-4-(2'-dimethylaminoethoxy)-oktan:



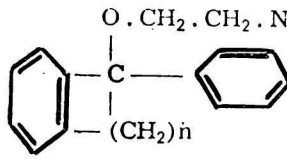
Z ethanolu byl připraven ethylbromid, tím byl alkylován acetocetan ethylnatý a vzniklý produkt ke-tonotvorně rozštěpen na methyl-propyl-ke-ton. Ten butylmagnesiumbromidem dal methyl-propyl-butyl-karbinol, z kterého byl připraven basický ether:



Z těchto příkladů je snad zřejmá značná pracnost těchto syntés. Konečné produkty byly vesměs značně nepříjemné tím, že nedávaly žádné běžné krystalické deriváty a bylo tedy nutné k analýze čistit olejovité base. Dělení těchto basí od výchozích karbinolů bylo někdy obtížnější než by se na první pohled zdálo. Po nejnovějších zkušenostech za metodu volby považují chromatografii surového destilátu z petroletheru. Eluuje se čistá base, zatím co karbinol se zadrží. Po nové destilaci je base analyticky čistá.

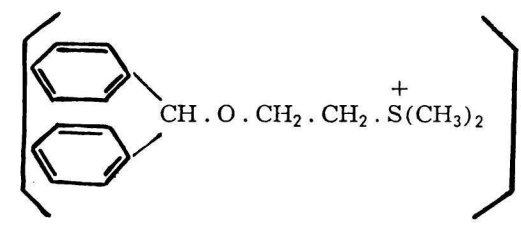
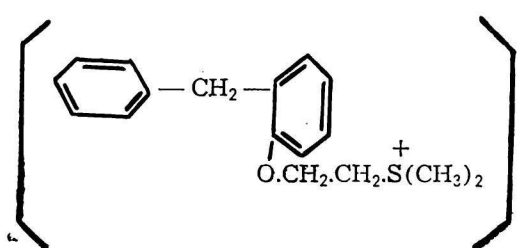
Nyní zpět k vztahům mezi účinností a homologií.

Mám zde ještě dva příklady homologií ve skupinách poněkud příbuzných Benadrylu. Předně je to řada cyklických analog odvozených od Benadrylu tím, že alkyl na α -uhlíku je svým druhým koncem zakotven v o-poloze jednoho z jader:

	n	Účinnost
	2	20
	3	75
	4	50

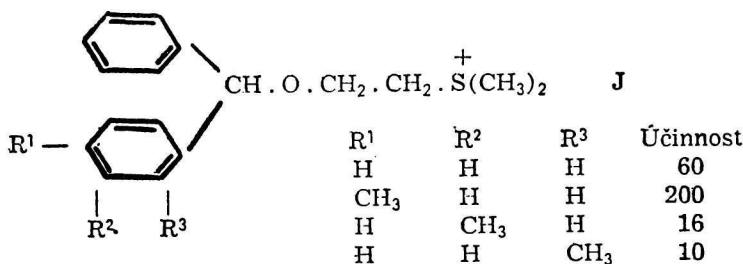
V této homologické řadě jsme připravili tři členy (9, 29). Jak je z tabulky zřejmé, účinnost stoupala od derivátu indanového k derivátu tetralinovému a klesala k derivátu benzosuberanovému. Zatím co tedy ethyl- a α -propyl-homologa Benadrylu jsou již skoro neúčinná, jsou tyto, jim korespondující cyklické látky poměrně velmi účinné.

Konečně je to ještě zcela nová skupinka, o níž budu podrobně referovat na jiném místě, ale v které máme též zajímavý příklad vlivu homologie na účinnost, který zde uvedu. Je to skupina sulfoniových

	Účinnost
60	
	120

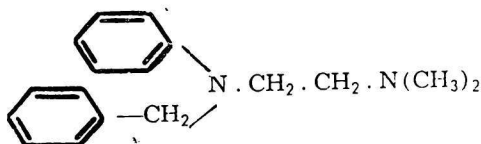
analog basických etherů, odvozených od nich náhradou amoniové skupiny skupinou sulfoniovou. Tak jsme našli vysokou antihistaminovou účinnost u sulfoniových analog Benadrylu a Phenoxadrinu (28). Připravili jsme methylhomologa první látky s methyly na jednom z jader.

Opět zde pozorujeme, a zde zvláště výrazně, vysokou účinnost homologa s methylskupinou vysunutou z molekuly, t. j. u p-methylderivátu, a podstatně menší účinnost u m- a o-methylderivátů:



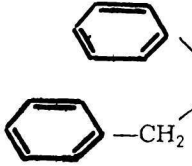
Tím jsem probral vztahy mezi homologii a antihistaminovou účinností v etherové serii.

Nyní stručněji k poměrům ve druhé velké skupině antihistaminik diaminových. Základní látkou zde je Antergan, jehož antihistaminová účinnost byla po prvé popsána Halpernem (30) v r. 1942. Chemicky je to N-benzyl-N-(2-dimethylaminoethyl)-anilin.

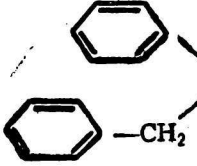


Jeho stavba je na první pohled podobná stavbě Benadrylu: je zde opět aminoskupina, řetězec mezi neuhlíkovými atomy, α -uhlík mezi jedním z jader a dusíkovým atomem, dvě aromatická jádra. Možnosti homologie jsou zde tedy principiálně stejné. Jejich znalost je však daleko neúplnější, než jsme viděli v etherové serii. Srovnání s řadou Benadrylu je usnadněno tím, že Antergan má přibližně stejnou účinnost jako Benadryl, takže základní látka má opět účinnost 100.

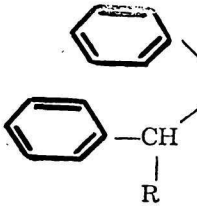
(a) Homologie v aminoskupině. Účinnost je známa pouze u diethylaminového derivátu a ta je podle Vi a u d a (32) značně nízká. Primární amin a methylaminový derivát byly zmíněny v jednom patentu bez udání účinnosti (31).

	$N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot R$	Účinnost
	$N(CH_3)_2$	100
	$NH \cdot CH_3$	?
	NH_2	?
	$N(C_2H_5)_2$	13 (75 ¹⁰)

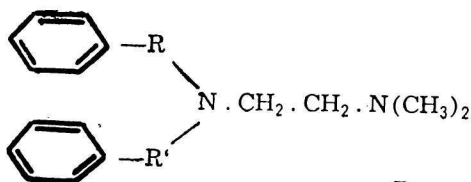
Lze s bezpečností předpokládat, že jakákoliv homologie v aminoskupině i zde vede k snížení účinnosti. (b) Homologie v řetězci. V i a u d (32) uvádí dva příklady:

	$N - R - N(CH_3)_2$	Účinnost
	$-R-$	100
	$-CH_2 \cdot CH_2-$	5
	$-CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2-$	4
	$-CH \cdot CH_2-$ $ $ CH_3	

Opět tedy prodloužení řetězce a methylace na uhlíku vzdálenějším basičtější aminoskupině vede k různému snížení účinnosti. (c) Homologie na α -uhlíku. Zde opět naše skupina vyplnila jednu mezeru ve znalostech o vztazích mezi strukturou a účinností (33). Připravili jsme následující čtyři α -alkylhomologa:

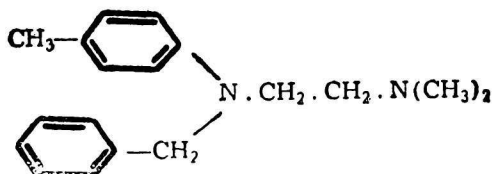
	R	Účinnost
	H	100
	CH_3	50
	C_2H_5	90
	C_3H_7	50
	C_4H_9	50

Tyto látky jsou vesměs značně účinné, při čemž ethylderivát je nejúčinnější. Potvrzuje to opět důležitou souvislost mezi α -homologií a účinností. (d) Homologie mezi jádrem a dusíkovým atomem. Všechny údaje zde pocházejí od V i a u d a (32). Plyne z nich, že jakákoliv změna v této části molekuly vede k prakticky úplnému potlačení účinnosti. Je to opět ve shodě s etherovou serií. (e) Homologie na jádrech. Vzhledem k asymetrii benzylanilinové části molekuly je zde možný větší počet



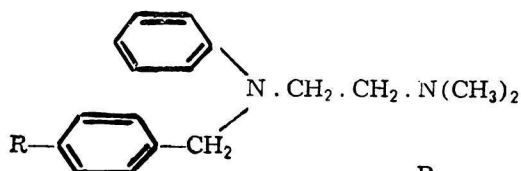
—R—	—R'—	Účinnost
—CH ₂ —	—	100
—	—	2
—CH ₂ · CH ₂ —	—	?
—CH ₂ —	—CH ₂ —	<2

monomethylhomologů. Je však znám pouze jediný p-methylhomolog a ten je velmi účinný (32).



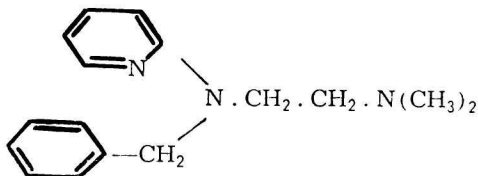
Účinnost: 100

Vyšší homologa jsou málo účinná, čehož dokladem jsou p-ethyl- a p-isopropyl-deriváty s alkylem na benzylovém zbytku:



R	Účinnost
H	100
C ₂ H ₅	10
CH(CH ₃) ₂	<2

V řadě Pyribenzaminové jsou poměry analogické. Nebudu již ani uvádět vzorce a účinnosti všech zkoušených látek.



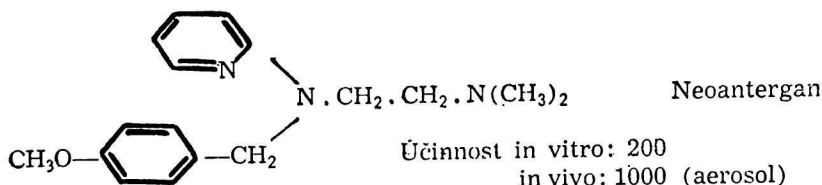
Pyribenzamin

Účinnost: 200

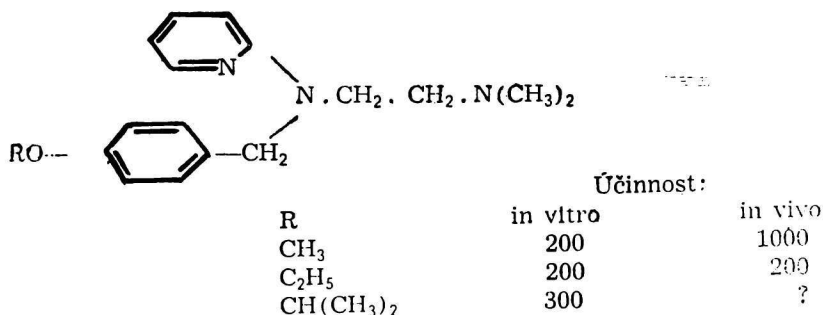
Opět zde platí: (a) Homologie v aminoskupině (34, 35, 36) vede k snížení účinnosti. (b) Homologie v řetězci mezi dusíkovými atomy není známa. (c) Homologie na uhlíku není známa. (d) Změny v ben-

zylaminopyridinovém uspořádání, ať již vypuštěním α -uhlíku (34, 35) nebo vsunutím další CH_2 skupiny vedle α -uhlíku či mezi pyridinové jádro a dusíkový atom (32) vedou k prakticky úplnému potlačení účinnosti. (e) Z homologů s alkyly na benzenovém jádře jediné p-methylderivát je velmi účinný (účinnost : 100) (32). Homologa s alkyly na pyridinovém jádře jsou málo účinná (34, 35).

V řadě Neoanterganu jsou naše znalosti značně fragmentární.

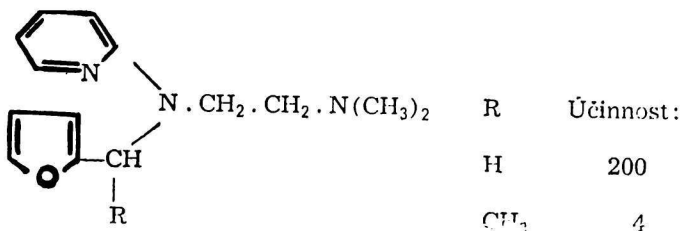


(a') Homologie v aminoskupině není známa. (b) Homologie v řetězci (32) dává obvyklé výsledky. Jak prodloužení řetězce, tak i substituce methylem na jednom z obou uhlíků vedou k snížení aktivity. Ve shodě s předpokladem, relativně nejúčinnější je homologon s methylem na uhlíku bližším basičtější aminoskupině (účinnost v aerosolovém testu : 100). (c, d) Homologie na α -uhlíku, jakož i vlivy změny benzylaminopyridinového uspořádání zde nejsou známy. (e) Homologie na pyridinovém jádře vede k málo účinným látkám (32); homologie na benzenovém jádře není známa. (f) Přibyl zde nový typ homologie, totiž homologie v alkoxyly.



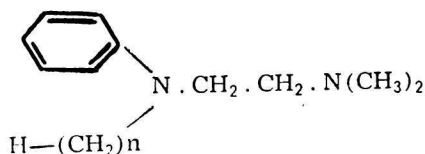
Je to typ velmi zajímavý a zaslouhoval by si větší pozornost. Vysoká účinnost p-ethoxy- (32) a p-isopropoxy-derivátů (36) je velmi pozoruhodná.

Podivný případ, kdy methylhomologie na α -uhlíku vede k silnému snížení účinnosti, uvádí Hayes (37) ve skupině furanového analoga Pyrihenzaminu;



Případ je však příliš ojedinělý a neověřený, než abychom jej mohli nějak vysoko hodnotit.

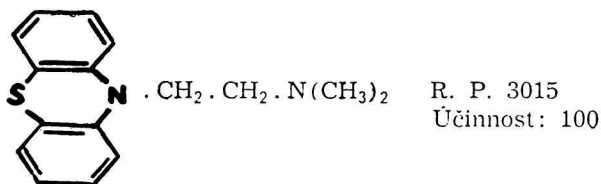
Naším výsledkům s alifatickými analogy Benadrylové serie velmi blízké jsou *V i a u d o v y* (32) výsledky v serii alifatických analog Anterganu. I zde benzenovému jádru nejbližší je *n*-butyl, aniž by ovšem dosahoval plné účinnosti.



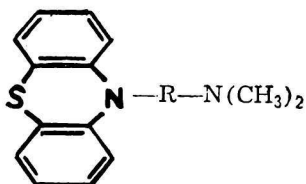
n:	0	1	2	3	4	5	6	7
Účinnost:	<1	<1	20	40	40	40	12	<2

Jak je zřejmé, opět se zde v homologické řadě účinnost mění s délkou řetězce celkem pravidelně a plynule.

Poněkud jinou stavbu než všechna ostatní účinná antihistaminika vykazuje Phenerganová serie, t. j. řada derivátů fenothiazinových, jichž vysoká účinnost byla oznámena v r. 1946 *Halpernem* (38). Za základní látku považujeme preparát známý pod značkou R. P. 3015, t. j. N-(2-dimethylaminoethyl)-fenothiazin. Je zřejmé, že v jeho molekule



se setkáváme opět se silně basicou aminoskupinou, dále s ethanovým řetězcem mezi neuhlíkovými atomy a s aromatickými jádry. Chybí zde však α -uhlíkový atom, který jsme poznali v celé etherové a diaminové serii jako zásadně důležitý strukturální fragment. Přesto jsou tyto látky velmi účinné a v testu, který pracuje s detoxikací intravenózně podaného histaminu jsou dokonce neúčinnější. Homologie má zde tedy poněkud užší možnosti: (a) Homologie v aminoskupině vede, jako vždy, k snížení antihistaminové účinnosti (32, 39). (b) Homologie v řetězci je zde značně zajímavá (32, 40):



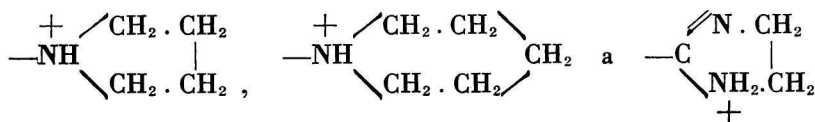
—R—	Účinnost (i. vitro)
—CH ₂ . CH ₂ —	100
—CH ₂ . CH ₂ . CH ₂ —	10
—CH ₂ . CH— CH ₃ (Phenergan)	200
—CH . CH ₂ — CH ₃	40
—CH — CH— CH ₃ CH ₃	0
—CH ₂ . C(CH ₃) ₂ . CH ₂ —	50

Prodloužení řetězce snižuje účinnost. Naproti tomu methylace na uhlíku bližším basičtějši aminoskupině účinnost zvýší (Phenergan); zvýšení se nejeví tak pěkně v testu na izolovaném střevě, jako ve zmíněném testu detoxikačním. V tomto 10 — 20 mg Phenerganu chrání mořče před 1500 — 1600 smrtelnými dávkami histaminu, zatímco látka R. P. 3015 chrání pouze před 400. (c) Homologie na jádrech není známa.

Touto skupinou končím svůj přehled o antihistaminové účinnosti v homologických řadách. Nevyčerpá jsem všechen materiál, který o věci existuje. Mohl jsem ještě uvést poměry v serii Antistininové, Thenylenové, Pyrrolazotové a Trimetonové, v řadě basičkových arylietherů, aryloxyacetamidinů a aryloxymethylimidazolinů. Nepřineslo by to však nic zvláště zajímavého. Úmyslně jsem vypustil méně účinné skupiny, jako jsou substituované triaziny, 10-aminoacylfenothiaziny, sympatholytika β -chlorethylaminového typu, basičkové estery atd. Přílišná rozmanitost těchto drobných skupin by zkrátila generální linii, která se vinula celým mým přehledem. Stručně tuto generální linii zopakuji ve formě pokusu o definici molekuly účinného antihistaminika:

Molekula účinného antihistaminika sestává z části aromatické, která je uhlovodíkovým řetězcem, ohraničeným eventuálně proti ní vhodným neuhlovodíkovým článkem, spojena s oniovou funkcí. Aromatická část se skládá ze dvou monocyklických aromatických jader spolu spojených buď přes jediný uhlíkový atom, tzv. α -uhlík nebo přes dvoučlankový řetězec sestávající z α -uhlíku a dalšího uhlíkatého nebo neuhlíkatého článku. Aromatická jádra mohou být různá: benzen, furan, thiofen, pyridin, pyrimidin, thiazol. Uhlovodíkový řetězec spojující aromatickou část s oniovou funkcí je v optimálním případě ethanový. Jeho prodloužení má za následek snížení účinnosti. Oniová funkce je ve většině případů funkcí amoniovou; známe však několik velmi účinných látek, které obsahují funkci sulfoniovou a domníváme se, že v dohledné době budeme moci počet oniových funkcí v této definici molekuly antihistaminika ještě rozšířit. Z amoniových funkcí nejosvědčenější je skupina dimethylamoniová —NH(CH₃)₂, ze sulfoniových byla zatím vyzkoušena jediná funkce dimethylsulfoniová —S(CH₃)₂. Homologie v oniové funkci (pro-

kázáno zatím jediné pro amoniovou) vede k snížení účinnosti. Jediné cyklické skupiny, totiž pyrolidiniová, piperidinová a imidazoliniová



mohou někdy úspěšně nahradit funkci dimethylamoniovou. Z různých možných substitucí v tomto základním modelu, ať již zbytky uhlovodíkovými (to je případ homologie) nebo neuhlovodíkovými (případ substituční analogie), vzhledem k efektu na účinnost výhodné jsou takové substituce, které labilisují spojení aromatické části s částí nearomatickou, nebo při nejmenším takové, které toto spojení nestabilisují. Jistý stabilisující efekt by mohly mít ze sterických důvodů substituce v o (event. i m-) polohách aromatických jader a na uhlíku vzdálenějším oniové funkci. Substituce v těchto polohách mají skutečně ve všech případech za následek podstatné snížení účinnosti. Naproti tomu se domnívám, že substituce na uhlíku bližším oniové funkci nestabilisuje zmíněné spojení, vím z vlastní zkušenosti, že substituce na α -uhlíku toto spojení labilisuje a podobný efekt má, i podle údajů literatury (41), substituce v p-poloze aromatického jádra sousedícího s α -uhlíkem. Tento labilisující efekt p-substituce je různý podle charakteru této substituce. Zdá se, že můžeme psát: halogen > alkoxyl > alkyl, při čemž CH_3O > vyšší alkoxyl a CH_3 > vyšší alkyl. Ve shodě s tím jsou homologa a substituční deriváty v uvedených třech polohách (na uhlíku vzdálenějším oniové funkci, na α -uhlíku a v p-poloze) vesměs velmi účinné. Hromadění těchto substitucí nemá za následek sčítání jednotlivých efektů, naopak, přílišná komplikace vede k málo účinným látkám. To platí též o zavádění větších alkylů. Spojení obou aromatických jader v nepružné tricyklické systémy (fluoren, karbazol, fenoxazin) vede k potlačení účinnosti (výjimku činí skupiny fenothiazinová a akridanová, které se vůbec z valné části vymykají této definici). Naproti tomu překlenutí α -uhlíku s o-polohou jednoho z jader, které vede k derivátům indanovým, tetralinovým, benzosuberanovým, dihydroindolovým a tetrahydrochinolinovým, nezpůsobí podstatné snížení účinnosti. Neuhlovodíkový článek, oddělující aromatickou část od ethanového řetězce, může být buď etherický kyslík, sulfidová síra nebo sekundární či terciární aminoskupina. Účinnost stoupá s labilitou této vazby vzhledem k hydrolyse, t. j. $\text{O} > \text{S} > \text{NR}$.

Z této definice se dalekosáhle vymyká, jak jsem již předeslal, řada fenothiazinová a akridanová a dále řada Phenoxadrinu a jeho sirného isosteru.

Doufám, že zde shrnuté závěry, které v literatuře nebyly dosud tímto způsobem nikde formulovány a zde předložené, z valné části nová koncepce pojmu molekuly účinného antihistaminika, vycházející z po-

drobných znalostí, „topografie“ této molekuly, nám umožní konstrukci nové a reálné teorie mechanismu účinku antihistaminových látek.

Závěrem považuji za svoji samozřejmou povinnost zdůraznit, že pokud jsem zde uváděl z valné části dosud nepublikované nálezy naší pracovní skupiny, jsou tyto výsledkem práce celého kolektivu, skládajícího se z organických chemiků (J. O. Jílek, M. Borovička, O. Exner, J. Pliml), analytických chemiků (V. Rýpar, K. Mňouček, Š. Bruchalová, A. Rýparová) a farmakologů (J. Křečková, G. Vajgllová). Jsme vděční našemu vedení, zvláště Dr. Blumovi za to, že nám dovoluje zveřejnění výsledků naší práce.

Literatura:

1. M. Protiva, Pracovní metody farmaceutické chemie. Přednáška na valné schůzi pražské odbočky Čs. společnosti chemické, 23. V. 1951.
2. E. R. Loew, M. E. Kaiser a V. Moore, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 83, 120 (1945).
3. M. Protiva, M. Šustr a M. Borovička, Chemické listy 45, 43 (1951).
4. M. Protiva, Čas. česk. lékařn. 62, 22 (1949).
5. G. Rieveschl, Jr., U. S. 2, 427, 878.
6. G. A. Alles a M. A. Redemann, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 96, 338 (1949).
7. G. Rieveschl, Jr., U. S. 2, 455, 949.
8. M. Protiva, J. O. Jílek a V. Řeřicha, Chemické listy 43, 257 (1949).
9. M. Protiva, V. Řeřicha, M. Borovička a J. O. Jílek, Collection 15, 532 (1950).
10. J. Křeček a J. Křečková, Biologické listy 31, Suppl. I, 30 (1950).
11. G. Castorina, Farmaco 4, 45 (1949).
12. M. Protiva, J. Jílek, J. Kolínský, V. Řeřicha a J. Urban, Collection, 13, 326 (1948).
13. J. B. Wright, H. G. Kolloff a J. H. Hunter, J. Am. Chem. Soc. 70, 3098 (1948).
14. J. R. Geigy, Švýc. P. 260, 996.
15. D. F. Marsh, Relationship between chemical constitution and antihistaminic activity. West Virginia University School of Medicine, 1949, str. 1—20.
16. G. Chen, C. R. Ensor a I. G. Clarke, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 75, 96 (1950).
17. A. F. Harms, Geneeskundige Gids z 9. III. 1950, separát str. 1—4.
18. P. M. Schulman, Ann. Allergy 7, 502 (1949); T. H. McGavack a spol., J. Allergy 21, 353 (1950).
19. O. Šmahel, Antihistaminika — nová řada léků, Spolek lékařů českých, Praha 1948.
20. M. Protiva a M. Borovička, Collection 13, 582 (1948); M. Borovička a M. Vondráček, Chemické listy 43, 261 (1949).
21. L. C. Cheney, R. R. Smith a S. B. Binkley, J. Am. Chem. Soc. 71, 60 (1949).
22. W. B. Wheatley, L. C. Cheney a S. B. Binkley, J. Am. Chem. Soc. 71, 64 (1949).
23. J. Mills, E. Rohrmann, W. G. Dinwiddie a H. M. Lee, Arch. int. pharmacodyn. 80, 119 (1949).
24. C. H. Tilford, R. S. Shelton a M. G. Van Campen, Jr., J. Am. Chem. Soc. 70, 4001 (1948).
25. N. Sperber, D. Papa, E. Schwenk a M. Sherlock, J. Am. Chem. Soc. 71, 887 (1949).
26. M. Protiva, Collection 14, 388 (1949).
27. M. Protiva, M. Borovička a O. Exner, Zatím nepublikované výsledky.
28. M. Protiva a O. Exner, Zatím nepublikované výsledky.
29. M. Protiva a M. Borovička, Collection 16, 57 (1951).
30. B. N. Halpern, Arch. int. pharmacodyn. 68, 339 (1942).
31. Ciba, Brit. P. 604, 363.
32. P. Viaud, Produits pharmaceutiques 2, 53 (1947).
33. M. Protiva a J. Pliml, Zatím nepublikované výsledky.

34. C. R. Scholz, Abstr. of Discussion Held at the First National Symposium for Medicinal Chemistry at Ann Arbor, June 17th-19th, 1948.
35. C. P. Hutterer, C. Djerassi, W. L. Beeers, R. L. Mayer a C. R. Scholz, J. Am. Chem. Soc. 68, 1999 (1946).
36. J. H. Biel, J. Am. Chem. Soc. 71, 1306 (1949).
37. K. Hayes, G. Gever a J. Orcutt, J. Am. Chem. Soc. 72, 1205 (1950).
38. B. N. Halpern a R. Ducrot, C. R. Soc. Biol. 140, 361 (1946).
39. J. B. Wright, E. H. Lincoln, R. V. Heinzelmann a J. H. Hunter, J. Am. Chem. Soc. 72, 3536 (1950).
40. P. Charpentier a R. Ducrot, C. R. 232, 415 (1951).
41. R. Baltzly, S. Du Breuil, W. S. Ide a E. Lorz, J. Org. Chem. 14, 775—82 (1949).