

OBSAH

Předmluva	5
Obsah	7
 I. ÚVOD	 15
1. Objev antihistaminových látek	15
2. Alergie a úloha histaminu	16
3. Pokusy o použití histaminu, histaminazoproteinů a histaminasy v terapii alergie	17
4. Farmakodynamické vlastnosti antihistaminik	17
5. Metody farmakologického stanovení antihistaminové účinnosti	18
6. Therapeutická použitelnost antihistaminik	20
7. Jedovatost antihistaminik a jejich vedlejší účinky	23
8. Souborné práce o antihistaminových látkách	24
 II. PŘEHLED VÝVOJE VE SKUPINĚ ANTIHISTAMINOVÝCH LÁTEK	 27
1. Stručná historie histaminu a jeho skupiny	27
2. První známky antagonismu vůči histaminu	28
3. Práce ve skupině antihistaminik provedené ve Francii	29
4. Benadryl a skupina jeho analogů	31
5. Pyribenzamin a skupina jeho analogů	33
6. Ostatní práce ve skupině antihistaminových látek provedené v Americe	35
7. Skupina Antistinu a další práce provedené ve Švýcarsku	37
8. Práce provedené v ostatním světě kromě Československa	38
9. Práce provedené v Československu	41
10. Různé látky zkoušené na antihistaminovou účinnost	51
 III. SYSTEMATICKÝ PŘEHLED LÁTEK ZKOUŠENÝCH NA HISTAMINO- VOU NEBO ANTIHISTAMINOVOU ÚČINNOST	 52
1. Arylmethylové deriváty	54
Deriváty benzylalkoholu	54
Deriváty 3,4-dimethoxybenzylalkoholu	59
Deriváty α -alkylbenzylalkoholů	59
Deriváty α -cykloalkylbenzylalkoholů	61
Deriváty fenylbenzylkarbinolu	62
Deriváty α -dimethylaminomethylbenzylalkoholu	63
Deriváty α -karboxybenzylalkoholů	64
Deriváty α -(2-imidazoliny)-benzylalkoholu	66
Deriváty α -(2-pikoly)-benzylalkoholu	66
Deriváty benzylalkoholů substituovaných v α -poloze i na jádře	66
Deriváty α,α -dialkylbenzylalkoholů	68

Deriváty 1-fenylcyklohexanolu	69
Deriváty α -karboxy- α -alkyl(cykloalkyl)benzylalkoholů	69
Deriváty α -methyl- α -(N-methyl-2-piperidyl)-benzylalkoholu	70
Deriváty α -benzylidenbenzylalkoholu a jeho 2-pyridinového analogu	70
Deriváty 1-naftylmethanolu	70
Deriváty 1-indanolu, 1-tetralolu a 5-benzosuberolu	71
Deriváty 2-fenylmorfolinu	71
Deriváty 2-fenyltetrahydrofuranu	72
Deriváty 1-acenaftenolu	72
Deriváty 6-fenyl-oktahydro-5,6-benz-1,3-oxazinu	72
Deriváty 4-hydroxymethylimidazolu	73
Deriváty α -alkyl(cykloalkyl, aralkyl)-2-pyridinmethanolů	73
Deriváty α,α -disubstituovaných (alkyly, cykloalkyly, aralkyly) 2-pyridin-methanolů	74
Deriváty α -alkyl- α -aralkyl-3-pyridinmethanolů	75
Deriváty 6-hydroxymethylfenanthridinu	76
Deriváty cyklických acetalů a ketalů odvozených od benzaldehydů a fe-nonů (1,3-dioxolany a 1,3-dioxany)	76
Deriváty benzylmerkaptanu	77
Deriváty α -alkylbenzylmerkaptanů	79
Deriváty chlorbenzylmerkaptanů	79
Deriváty naftylmethylmerkaptanů	79
Deriváty 4-imidazolymethylmerkaptanu	80
Deriváty benzylaminu	80
Deriváty α -alkyl- a α -cykloalkylbenzylaminů	118
Deriváty α -aralkylbenzylaminů	119
Deriváty α -acyl- a α -karboxybenzylaminů	120
Deriváty benzylaminů alkylovaných na jádře	121
Deriváty halogenbenzylaminů	122
Deriváty nitrobenzylaminů	128
Deriváty aminobenzylaminů	128
Deriváty hydroxybenzylaminů	129
Deriváty alkoxybenzylaminů	129
Deriváty sulfobenzylaminů	139
Deriváty benzylaminů substituovaných v α -poloze i na jádře	139
Deriváty 1-indanylaminu	140
Deriváty 2-fenyl-2,3-dihydroindolu	140
Deriváty 2-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu	141
Deriváty 4,5-difenylimidazolinu	141
Deriváty ftalimidinu	141
Deriváty 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu	142
Deriváty 5,6-dihydrofenanthridinu	142
Deriváty 6,7-dihydro-5H-dibenz(c,e)azepinu	143
Deriváty 1-naftylmethylaminu	144
Deriváty 2-naftylmethylaminu	147
Deriváty 9-fenanthrylmethylaminu	147
Deriváty 2-furylmethylaminu	148
Deriváty α -alkyl-2-furfurylaminů	149
Deriváty 5-halogen-2-furfurylaminů	149
Deriváty 2-thienylmethylaminu	150

Deriváty α -alkyl-2-thenylaminů	156
Deriváty na jádře alkylovaných 2-thenylaminů	156
Deriváty na jádře halogenovaných 2-thenylaminů	157
Deriváty karboxy-2-thenylaminů	160
Deriváty 2-thenylaminů substituovaných v α -poloze i v jádře	160
Deriváty 3-thenylaminů	161
Deriváty 2-imidazolylmethylaminu	161
Deriváty 4-imidazolylmethylaminu	162
Deriváty 5-methyl-4-imidazolylmethylaminu	163
Deriváty 2-thiazolylmethylaminu	164
Deriváty 4-thiazolylmethylaminu	165
Deriváty 5-thiazolylmethylaminu	166
Deriváty 2-pyridylmethylaminu	166
Deriváty 3-hydroxy-2-pyridylmethylaminu	167
Deriváty 4-pyridylmethylaminu	168
Deriváty 2-pyrimidylmethylaminu	168
Deriváty 5-pyrimidylmethylaminu	169
Deriváty benzthenylaminů	169
Deriváty 2-chromonylmethylaminu	170
Deriváty fenanthridylmethylaminů	170
Deriváty 8-aminomethylpurinu	171
Deriváty 6-pteridylmethylaminu	171
2. Diarylmethylové deriváty	172
Deriváty benzhydrolu	173
Deriváty α -alkylbenzhydrolů	193
Deriváty trifenylkarbinolu	194
Deriváty difenylbenzylkarbinolu	194
Deriváty α -(2-piperidyl)-benzhydrolu	194
Deriváty α -piperidinomethylbenzhydrolu	195
Deriváty α -aminoalkoxybenzhydrolů	195
Deriváty α -acylbenzhydrolů	195
Deriváty α -karboxybenzhydrolů	196
Deriváty benzhydrolů alkylovaných na jádrech	197
Deriváty 4-fenylbenzhydrolu	201
Deriváty halogenbenzhydrolů	202
Deriváty nitrobenzhydrolů	203
Deriváty aminobenzydrolů	203
Deriváty hydroxybenzhydrolů	204
Deriváty alkoxybenzhydrolů	204
Deriváty alkylmerkaptobenzydrolů	207
Deriváty benzhydrolů substituovaných v α -poloze i na jádře	207
Deriváty 9-fluorenolu	207
Deriváty 9,10-dihydro-9-anthranolu	209
Deriváty xanthydrolu	209
Deriváty 1-fenyl-1-indanolu	210
Deriváty 1-fenyl-1-tetralolu	210
Deriváty 5-fenyl-5-benzosuberolu	210
Deriváty 2,2-difenylmorfolinu	211
Deriváty 6,6-difenyltetrahydro-1,3-oxazinu	212
Deriváty 2,2-difenyl-1,3-dioxolanu	212

Deriváty 2,2-difenyl-1,3-dioxanu	214
Deriváty spirocyklických 2,2-difenyl-1,3-dioxolanů	215
Deriváty fenyl- α -naftylkarbinolu	216
Deriváty <i>p</i> -methoxyfenyl- α -naftylkarbinolu	217
Deriváty di-(1-naftyl)-karbinolu	217
Deriváty 2-fluorenylfenylkarbinolu	217
Deriváty 2-furylfenylkarbinolu	218
Deriváty 2-thienylfenylkarbinolu	218
Deriváty 2-thienylfenylmethylkarbinolu	219
Deriváty 2-thienyl- <i>p</i> -methoxyfenylkarbinolu	219
Deriváty 2-(2-thienyl)-2-fenyl-1,3-dioxolanu	219
Deriváty 2-(2-thienyl)-2-fenyl-1,3-dioxanu	219
Deriváty 2-pyridylfenylkarbinolu	220
Deriváty α -substituovaných 2-pyridylfenylkarbinolů	220
Deriváty 2-pyridylfenylkarbinolů substituovaných na benzenovém jádře	223
Deriváty 2-pyridylfenylkarbinolů substituovaných na pyridinovém jádře	224
Deriváty 2-pyridylfenylmethylkarbinolů substituovaných na benzenovém jádře	225
Deriváty 2-pyridylfenylmethylkarbinolů substituovaných na pyridinovém jádře	225
Deriváty 1,3-dimethyl-2-aza-9-fluorenolu	225
Deriváty 1-(2-pyridyl)-1-indanolu	226
Deriváty 2-(2-pyridyl)-2-fenyl-1,3-dioxolanu	226
Deriváty 3-pyridylfenylkarbinolu (včetně látek substituovaných v α -poloze i na jádrech)	226
Deriváty 4-pyridylfenylkarbinolu (včetně látek substituovaných v α -poloze)	227
Deriváty pyridyl-naftylmethylkarbinolů	228
Deriváty 2-pyrimidylfenylkarbinolu	228
Deriváty cyklických ketalů di-(2-thienyl)-ketonu	228
Deriváty 2-thienyl-2'-pyridylkarbinolu	229
Deriváty dipyridylkarbinolů	229
Deriváty benzhydrylmerkaptanu	230
Deriváty α -substituovaných benzhydrylmerkaptanů	231
Deriváty benzhydrylmerkaptanů substituovaných na jádrech	232
Deriváty thioxanthen-9-thiolu	233
Deriváty 1-(2-pyridyl)-1-fenylethylmerkaptanu	233
Deriváty benzhydrylaminu	233
Deriváty α -substituovaných benzhydrylaminů	237
Deriváty benzhydrylaminů substituovaných na jádrech	238
Deriváty α -(naftyl)-benzylaminů	241
Deriváty 9-fluorenylaminu	242
Deriváty α -(2-furyl)-benzylaminu	243
Deriváty α -(2-thienyl)-benzylaminu	243
Deriváty α -(2-pyridyl)-benzylaminu	243
Deriváty 1,3-dimethyl-2-aza-9-fluorenylaminu	244
3. 2-Arylethylové, 3-arylpropylové a vyšší ω -arylalkylové deriváty	245
Deriváty 2-fenylethanolu	245
Deriváty 2-fenylethylmerkaptanu	245
Deriváty 2-fenylethylaminu	246
Deriváty 2-fenylethanolu substituované v α -poloze	247

Deriváty 2-fenylethylaminu substituované v α -poloze	247
Deriváty 2-fenylethylaminu substituované v β -poloze	247
Deriváty 2-fenylethylaminu substituované v α - i β -poloze	249
Deriváty 2-fenylethylaminu substituované na jádře	250
Deriváty 2-fenylethylaminu substituované v α -poloze a na jádře	251
Deriváty 2-fenylethylaminu substituované v β -poloze a na jádře	252
Deriváty 2-fenylethylaminu substituované v α -poloze, v β -poloze i na jádře	253
Deriváty 2-bifenylylethanolu a 2-bifenylylethylaminu	254
Cyklické analogy derivátů 2-fenylethanolu a 2-fenylethylaminu	254
Deriváty 2,3-difenyl-1,4-diaminobutanu	257
Deriváty 2,2-difenylethanolu	257
Deriváty 2,2-difenylethylaminu	257
Deriváty 1,3-difenylpropan-2-olu	260
Deriváty 1,3-difenylisopropylaminu	261
Deriváty 2-(2-furyl)-ethylaminu	261
Deriváty 2-(2-thienyl)-ethylaminu	261
Deriváty 2-(3-thienyl)-ethylaminu	263
Deriváty 2-(1-pyrryl)-ethylaminu	264
Deriváty 2-(2-pyrryl)-ethylaminu	264
Deriváty 2-(1-pyrazolyl)-ethylaminu	265
Deriváty 2-(3-pyrazolyl)-ethylaminu	265
Deriváty 2-(4-pyrazolyl)-ethylaminu	266
Deriváty 2-(1-imidazolyl)-ethylaminu	266
Deriváty 2-(2-imidazolyl)-ethylaminu	267
Deriváty 2-(4-imidazolyl)-ethylaminu	267
Deriváty 2-(5-imidazolyl)-ethylaminu	284
Deriváty 2-(4,5-dihydro-1-imidazolyl)-ethylaminu	284
Deriváty 2-(4,5-dihydro-2-imidazolyl)-ethylaminu	285
Deriváty 2-(2-thiazolyl)-ethylaminu	285
Deriváty 2-(4-thiazolyl)-ethylaminu	286
Deriváty 2-(5-thiazolyl)-ethylaminu	289
Deriváty 2-(1,2,3-triazolyl-4)-ethylaminu	290
Deriváty 2-(1,2,4-triazolyl-3)-ethylaminu	291
Deriváty 2-(5-tetrazolyl)-ethylaminu	292
Deriváty 2-(2-pyridyl)-ethylaminu	293
Deriváty 2-(2-pyridyl)-ethanolu	295
Deriváty 2-(3-pyridyl)-ethylaminu	295
Deriváty 2-(4-pyridyl)-ethylaminu	295
Deriváty 1-(2-aminoethyl)-2-pyridonu	296
Deriváty 2-(3-pyridazyl)-ethylaminu	296
Deriváty 2-(2-pyrimidyl)-ethylaminu	296
Deriváty 2-(4-pyrimidyl)-ethylaminu	296
Deriváty 2-(5-pyrimidyl)-ethylaminu	297
Deriváty 2-(2-pyrazyl)-ethylaminu	297
Deriváty 2-(1-indolyl)-ethylaminu	297
Deriváty 2-(3-indolyl)-ethylaminu	298
Deriváty 2-(1-benzimidazolyl)-ethylaminu	300
Deriváty 2-(2-benzimidazolyl)-ethylaminu	301
Deriváty 2-(1-benzotriazolyl)-ethylaminu	301
Deriváty 2-(2-benzthienyl)-ethylaminu	301

Deriváty 2-(3-benzthienyl)-ethylaminu	302
Deriváty 2-(2-benzothiazolyl)-ethylaminu	302
Deriváty 2-(2-chromonyl)-ethylaminu	302
Deriváty 1-(2-aminoethyl)- α -chinolonu	303
Deriváty 2-(2-chinolyl)-ethylaminu	303
Deriváty 2-(4-chinolyl)-ethylaminu	303
Deriváty 2-(isochinolyl)-ethylaminu	304
Deriváty 2-(2-aminoethyl)-chinoxalinu	305
Deriváty 1-(2-aminoethyl)-4-azaindolu	305
Deriváty 8-(2-aminoethyl)-kofeinu	305
Deriváty 2-(karbazolyl)-ethylaminu	305
Deriváty 9-(2-aminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrokarbazolu	306
Deriváty 9-(2-aminoethyl)-akridinu	306
Deriváty 6-(2-aminoethyl)-fenanthridinu	307
Deriváty 3-fenylpropanolu	307
Deriváty 3-fenylpropylmerkaptanu	308
Deriváty 3-fenylpropylaminu	308
Deriváty 3,3-difenylpropylaminu	310
Deriváty 3-fenylallylaminu	312
Deriváty 3,3-difenylallylaminu	314
Deriváty α -(2-aminoethyl)-stilbenu	315
Deriváty β -fenylpropionamidinu	317
Deriváty 2-hydroxy-3,3-difenylpropylaminu	318
Deriváty 3-fenyl-3-hydroxypropylaminu	318
Deriváty 3,3-difenyl-3-hydroxypropylaminu	321
Deriváty 3-fenyl-4-hydroxybutylaminu	324
Deriváty 1-amino-3-fenylpropan-2-onu	325
Deriváty 1-amino-3-fenylpropan-3-onu	325
Deriváty 3-fenyl-4-ketoalkylaminu	326
Deriváty 3-fenyl-3-karboxypropylaminu	328
Deriváty 3,3-difenyl-3-sulfopropylaminu	330
Deriváty 1-(4-fenyl-4-tetrahydropyranyl)-2-aminoethanolu	330
Deriváty 2-benzylmorfolinu	330
Deriváty 1-fenyl-2-aminomethylcyklohexanu	331
Deriváty 2-aminomethylindanu	332
Deriváty 2-aminomethyltetralinu	332
Deriváty 6-aminomethylbenzosuberanu	333
Deriváty 3-(2-aminoethyl)-benzofuran-2-onu	333
Deriváty 2-(3-aminopropyl)-fluorenu	335
Deriváty 9-(2-aminoethyl)-fluorenu	335
Deriváty 9-(2-aminoethyl)-9,10-dihydroanthracenu	336
Deriváty 9-(2-aminoethyl)-xanthenu	337
Deriváty 9-(2-aminoethyl)-thioxanthenu	337
Deriváty 1-(2-aminoethyl)-1,2,3,4-tetrahydrofluoranthenu	338
Deriváty 2-(2-fenylethyl)-piperidinu	339
Deriváty 3-benzylpiperidinu	340
Deriváty 4-fenylpiperidinu	340
Deriváty 4-fenyldekahydrochinolinu	341
Deriváty 4-fenyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolinu	341
Deriváty 9-fenyl-1-pyridindenu	342

Deriváty 3-(2-furyl)-propylaminu	344
Deriváty 3-(2-thienyl)-propylaminu	345
Deriváty 3-(4-pyrazolyl)-propylaminu	347
Deriváty 3-(4-imidazolyl)-propylaminu	347
Deriváty 3-(2-imidazolyl)-propylaminu	348
Deriváty 3-(2-thiazolyl)-propylaminu	348
Deriváty 3-(2-pyridyl)-propylaminu	349
Deriváty 3-(3-pyridyl)-propylaminu	358
Deriváty 3-(4-pyridyl)-propylaminu	358
Deriváty 3-(2-pyrimidyl)-3-fenylpropylaminu	358
Deriváty 3-(2-pyrazyl)-3-fenylpropylaminu	359
Deriváty 3-(2-chromonyl)-propylaminu	359
Deriváty 3-(3-indolyl)-propylaminu	359
Deriváty 3-(2-chinolyl)-3-fenylpropylaminu	359
Deriváty 3-(1,2,3,4-tetrahydro-9-karbazolyl)-propylaminu	360
Deriváty 3-(2-furyl)-3-(2-thienyl)-propylaminu	360
Deriváty 3,3-di-(2-thienyl)-propylaminu	360
Deriváty dalších 3,3-diheterocyklylpropylaminů	362
Deriváty 4-arylbutylaminů	364
Deriváty 5-arylamylaminů a jejich vyšší homology	370
4. Difenylaminové deriváty a jejich cyklické a heterocyklické analogy	372
Deriváty difenylaminu	372
Deriváty 2-thiazolylfenylaminu	374
Deriváty pyridylarylaminů	375
Deriváty karbazolu	376
Deriváty akridanu	377
Deriváty iminodibenzylu	378
Deriváty fenoxazinu	379
Deriváty fenothiazinu	379
Deriváty fenothiazin-9-oxydu a fenothiazin-9-dioxydu	397
5. Deriváty aromatických hydroxysloučenin, merkaptosloučenin a aminů	398
Deriváty jednoduchých fenolů	398
Deriváty hydroxydifenylů	409
Deriváty pyridylfenolů	411
Deriváty benzylfenolů	412
Deriváty thenylfenolů	419
Deriváty pikolylfenolů	420
Deriváty dalších arylalkylfenolů a arylalkenylfenolů	420
Deriváty thiofenolů	421
Deriváty anilinu	422
Deriváty naftolů a naftylaminů	433
Deriváty cyklických a polycyklických analogů fenolu a anilinu	437
Deriváty merkaptothiofenů a aminothiofenů	439
Deriváty hydroxythiazolů, merkaptothiazolů a aminothiazolů	440
Deriváty aminoimidazolů	441
Deriváty hydroxypyridinů a aminopyridinů	441
Deriváty 3-aminopyridazinu	445
Deriváty hydroxypyrimidinů, merkaptopyrimidinů a aminopyrimidinů	445
Deriváty 2-hydroxypyrazinu a 2-aminopyrazinu	447
Deriváty amino-s-triazinů	447

Deriváty hydroxysloučenin a aminů ze řady heterocyklických látek s kondenzovanými kruhy	452
6. Ostatní látky různých typů související s problémem histaminu nebo AH látek	457
Sloučeniny anorganické	457
Sloučeniny alifatické	458
Sloučeniny alicyklické	482
Sloučeniny aromatické	493
Sloučeniny heterocyklické	514
 IV. VZTAHY MEZI KONSTITUCÍ A ÚČINNOSTÍ	542
1. Úvod	542
2. Histaminová účinnost a struktura	544
Isomerie	545
Hydrogenace a dehydrogenace	545
Homologie	545
Analogie náhradou imidazolového kruhu	546
Cyklická analogie	547
Analogie v substituci	547
Diskuse	548
3. Isomerie ve skupině antihistaminik	550
4. Hydrogenace a dehydrogenace ve skupině antihistaminik	552
5. Homologie ve skupině antihistaminik	553
Homologie alkylová	553
Homologie alkylenová	560
Homologie zavedením nenasycených zbytků	562
6. Analogie ve skupině antihistaminik	562
Analogie v uhlovodíkových zbytcích	562
Analogie v kruzích	564
Analogie v substituci za vodíkový atom	567
Analogie v substituci za terminální skupinu	569
Analogie v substituci za skupinu v řetězci	571
Analogie v substituci za skupinu v kruhu	572
7. Definice konstitučního oboru antihistaminové účinnosti	573
 V. MECHANISMUS ÚČINKU ANTIHISTAMINOVÝCH LÁTEK	580
1. Úvod — různé hypotезy	580
2. Otázka permeability	582
3. Neuroafinita	583
4. Kompetitivní inhibice	584
5. Fysikálně-chemické vlastnosti	585
6. Kvantitativní zpracování	586
7. Význam štěpení. Závěr	590
 Seznam patentů chránících přípravu a použití antihistaminik, histaminu a podobných látek	595
Doplňk k seznamu patentů	612
Literatura	614
Doplňk k seznamu literatury	651
Rejstřík vzorcový a rejstřík věcný	653