CHEMICKÁ KONŠTITÚCIA A FYZIOLOGICKÁ ÚČINNOSŤ

JOZEF TAMCHYNA

Význam celkovej architektúry organických zlúčenín pre pôvod ich fyziologického pôsobenia sa v poslednom čase stále živšie zdôrazňuje a sleduje. Je to pochopiteľné, lebo len poznávaním tu jestvujúcich vzťahov bude možné rýchlejšie, racionálnejšie a účelnejšie prehlbovať naše znalosti, potrebné pre štúdium vo farmaceutickej chémii a farmakológii. Nie je to prirodzene snaha nová, veď vznikla takmer v dobe, keď synteticky získané látky sa začali používať ako liečivá, teda v dobe, keď už otázky závislosti medzi chemickou konštitúciou látok a ich vlastnosťami boli v mnohých smeroch vyjadriteľné. Aj snahy stanoviť závislosti medzi chemickou konštitúciou látok a ich rozmanitými vlastnosťami sa prakticky vždy objavili ruka v ruke so snahami vysvetliť pôvod a príčiny uvažovaných vlastností. Teoretická organická chémia rozvinula mnohé, experimentálne dobre podložené teórie o niektorých závislostiach medzi chemickou konštitúciou a vlastnosťami látok. Napríklad — uvádzam tu len jediný príklad — rozvoj chémie organických farbív si takmer vynútil štúdium závislostí farebnosti látok od štruktúry molekuly a možno tu skutočne konštatovať, že svojho času históriu vývinu týchto poznatkov rozvíjali najvýznačnejší organickí chemici vtedajšej doby. Máme tu dnes prirodzene jasnú predstavu, dobre podloženú teoreticky aj experimentálnymi prácami a dobre známu z organickej chémie.

Nie rovnakými cestami sa uberalo poznanie o závislostiach medzi konštitúciou látok a ich terapeutickou upotrebiteľnosťou. Je to pochopiteľné z mnohých dôvodov. Predovšetkým väčšina liečiv vznikla, dodnes vzniká a pravdepodobne bude ešte vznikať celkom empirickou cestou; pri niektorých liečivách dosť dobre poznáme mechanizmus ich pôsobenia v živom organizme, pri mnohých poznáme tento mechanizmus len čiastočne a veľmi často dosiaľ vôbec nepoznáme charakter ich pôsobenia, ba pri mnohých dosiaľ nepoznáme ani ich presnú chemickú konštitúciu. Predsa však sme už tak ďaleko, že môžeme zatiaľ zhromažďovať experimentálny materiál z jednotlivých experimentálne prístupných oblastí farmaceutickej chémie a môžeme si tu robiť závery o čiastkových závislostiach. Dnes však nemožno ani zďaleka rozhodnúť, či z týchto čiastkových závislostí bude raz možné tvoriť závery všeobecnejšieho zamerania.

V našej literatúre sa touto problematikou veľmi výstižne zaoberal M. Protiva, ktorý súhrnne klasifikoval spôsoby a možnosti syntetickej práce vo farmaceutickej chémii a pokúsil sa tu o systematickú konštrukciu. Je prirodzené, že vodidlom svojich úvah mohol tu opäť urobiť len a len závislosti medzi chemickou konštitúciou a fyziologickou účinnosťou látok.

Keby sme si chceli urobiť akúsi predstavu o histórii sledovanej problematiky, museli by sme prvé počiatky snáh hľadať pravdepodobne skôr v toxikológii ako vo farmakológii, a to najmä preto, lebo tu v podstate jediná vlastnosť, spoločná najrôznejším látkam, nachádzala spoločné porovnanie, hoci rôzny pôvod vlastnej toxicity porovnateľnosť výsledkov nekvalifikuje jednotne. Znamenalo by to však súčasne elimináciu širších a vždy oveľa dôležitejších pôsobení na živý organizmus. Možno tiež povedať, že v poznaní celej architektúry organických látok, používaných ako liečivá, dlho dominovala snaha poznať vplyv jednotlivých jednoduchých základných typov organických látok alebo skupín a radikálov na zmenu ich účinkov voči živému organizmu. Ani prv a často ani dosiaľ prirodzene niet inej možnosti a hoci pri porovnaniach z tohto hľadiska niet dosť spoľahlivých úsudkov, predsa súhrn výsledkov tejto práce priniesol veľa zaujímavých pozorovaní. Niektoré poznatky, získané touto cestou, možno azda zhrnúť asi takto:

Alifatické zlúčeniny sú sedatíva centrálneho nervového systému. Ich fyziologická účinnosť sa zvyšuje predlžovaním alifatického reťazca, a to až asi po C_8. Vyššie látky sú už z dôvodov svojich fyzikálno-chemických vlastností spravidla neúčinné. Nenasýtenosť a členitosť alifatického reťazca často zvyšuje účinnosť. Napr. amylén má takmer také narkotické pôsobenie ako chloroform, alebo bróm-n-valerianylkarbamid (1) je menej účinný ako metyletylbrómacetylkarbamid (2).

$$CH_3.CH_2.\underset{\underset{Br}{|}}{CH}.CH_2.CO.NH.CO.NH_2 \qquad (1)$$

$$CH_3.CH_2.\overset{\overset{CH_3}{|}}{\underset{\underset{Br}{|}}{C}}.CO.NH.CO.NH_2 \qquad (2)$$

Nenasýtenosť alifatického reťazca zvyšuje však spravidla aj toxicitu. Zdá sa, že nenasýtenosť je všeobecne spojená so zvýšením toxicity, a to nielen pri uhľovodíkoch, alkoholoch alebo ináč substituovaných uhľovodíkových reťazcoch, ale aj pri iných zlúčeninách možno tento vplyv konštatovať. Napr. organické zlúčeniny arzénu s trojmocným arzénom (napr. arzenobenzény) sú toxickejšie ako s päťmocným arzénom (napr. substituované kyseliny fenylarzeničné).

Na rozdiel od alifatického reťazca toxicita aromatického jadra je nepomerne vyššia; aromatické jadro vnáša toxicitu aj do všetkých zlúčenín, kde je prítomné. Je zaujímavé, že benzén je oveľa toxickejší ako cyklohexán a tento je toxickejší ako normálny hexán $CH_3\ (CH_2)_4\ CH_3$.

Zlúčeniny s aromatickým jadrom spôsobujú obrnu motorických nervov, sú protoplazmatické jedy a pôsobia na termoregulačné centrá. Substitúcie aromatického jadra, ako ďalej uvidíme, neobyčajne modifikujú fyziologické pôsobenie.

Vyššie homológy benzénu sú vždy toxickejšie; tak naftalén alebo difenyl je toxickejší než benzén. Zvýšenie toxicity však nemožno posudzovať lineárne.

Heterocyklické jadrá sa chovajú už rozmanite a nejednotne. Tak tiofén a furán javia určitú analógiu voči benzénu. Imidazolové jadro je po stránke farmakologickej súčiastkou mnohých zaujímavých látok. O dusíkatých látkach sa zmienime neskoršie.

Prítomnosť halogénov v molekule organickej zlúčeniny veľmi závažne mení fyziologickú aktivitu. Vo veľkej väčšine prípadov prítomnosť halogénov zvyšuje narkotické pôsobenie, čo platí najmä pre alifatické uhľovodíky. Tak už chlórované deriváty metánu sú účinné a používané anestetiká a je zaujímavé, že praktické použitie majú len asymetrické deriváty chloroform a metylchlorid.

Zvyšovanie narkotického pôsobenia je pri halogénovaných uhľovodíkoch sprevádzané ovplyvnením srdcovej činnosti, a to depresívnym smerom a pôsobením na cievny aparát. Tento vplyv možno dobre demonštrovať na glyceríne, ktorý sám je v podstate takmer inertnou látkou voči živému organizmu. Jeho halogénované deriváty — monochlórhydrín a dichlórhydrín — majú vyslovene narkotické a vazodilatačné pôsobenie; dichlórhydrín vyššie ako monochlórhydrín.

Pri halogénovaných derivátoch je však už veľa anomálií. Tak kyselina monochlóroctová je prudkým jedom, kým kyselina trichlóroctová je vcelku málo toxická.

Zavedenie halogénov do cyklických uhľovodíkov znamená aj vzrast ich toxicity. Dosiaľ však nepoznáme nijaký cyklický derivát, kde by zavedenie halogénu na aromatické jadro bolo spojené so vzrastom anestetickej alebo hypnotickej účinnosti. Zato halogénované deriváty sú často účinnejšie antiseptiká.

Medzi jednotlivými halogénmi sú prirodzene odstupňované rozdiely či už pri derivátoch alifatických alebo cyklických. Antiseptický účinok spravidla stúpa v rade Cl — Br — J; v tomto rade stúpa aj toxicita. Hypnotické vlastnosti jednotlivých látok spravidla klesajú v rovnakom rade.

Prítomnosť bázických dusíkatých radikálov v alifatických i aromatických zlúčeninách podstatne účinkuje na ich fyziologické pôsobenie. Tak je to aj pri bázických cyklických zlúčeninách dusíkatých s dusíkom v jadre. Tieto zmeny nie sú však jednotné a menia charakter látok veľmi rozmanite.

Amínová substitúcia v alifatickom reťazci môže zvyšovať i znižovať vplyv na centrálny nervový systém. Kvartérny bázický dusík prináša spravidla pôsobenie na nervové zakončenie a vyvoláva tu obrnu.

Aromatické aminolátky sú súčasťou mnohých antipyretík a analgetík. Pri jednoduchých aromatických amínoch je však charakter aromatického jadra v značnej miere zachovaný a vyslovená toxicita sa tu zhodne prejavuje obrnou motorických nervov. Toxicita sa často neobyčajne zníži acyláciou aminoskupiny.

Vplyv nenasýtenosti látok na ich toxicitu môžeme pozorovať aj pri dusíkatých cyklických látkach. Tu však v obrátenom smere, ako sme povedali pri alifatických látkach. Zdá sa, že tento zjav nemôžeme vysvetľovať ako zásadnú výnimku z prv uvedeného pravidla. Súvisí totiž s vlastnou povahou pôvodu toxicity týchto látok. Nasýtené cyklické dusíkaté látky sú nepomerne toxickejšie ako nenasýtené. Tak pyridín je menej toxický a pôsobí hypotenzívne, kým piperidín je veľmi silne toxický a pôsobí hypertenzívne. Je zaujímavé, že zhodné pomery možno nájsť v alifatickom rade. Napr. n-propylamín (CH_3 CH_2 . CH_2 . NH_2) je toxickejší ako vinylamín ($CH_2 = CH$. NH_2), teda aminolátky s nasýteným reťazcom sú aj tu aktívnejšie ako s nenasýteným reťazcom.

Nitroskupina všeobecne spôsobuje vzrast toxicity či už pri látkach alifatických alebo cyklických. Nitrity pôsobia vazodilatačne.

O vplyve OH-skupiny či už alkoholickej alebo fenolickej možno povedať niekoľko slov. Prítomnosť alkoholickej skupiny na alifatickom reťazci spravidla znižuje fyziologickú účinnosť. Toto zníženie je do určitej miery proporcionálne počtu OH-skupín. Napr. glycerín alebo cukry sú už látky voči organizmu z toxikologického hľadiska inertné.

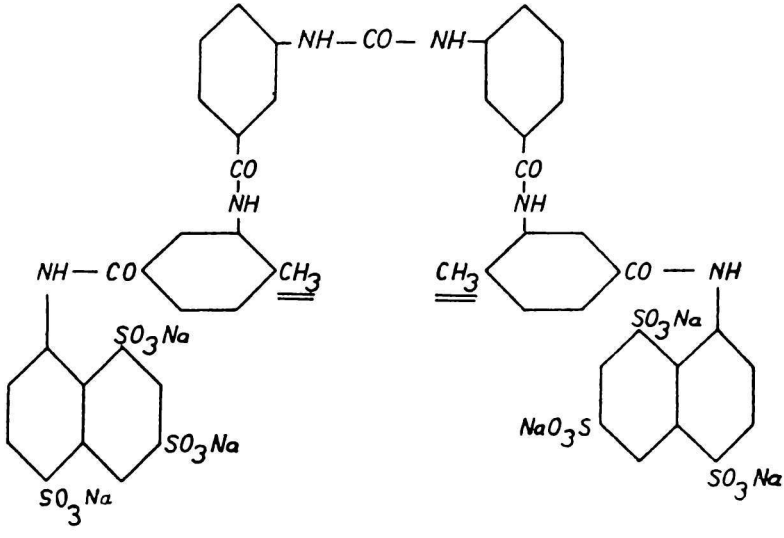
Pri látkach aromatických fenolická substitúcia naopak zvyšuje fyziologický účinok i toxicitu. S ich počtom stúpa spravidla aj aktivita. Dôležitú úlohu tu prirodzene hrá aj poloha fenolických skupín, prípadne i ďalšie substancie na OH-skupine. Napr. v rade pyrokatechín, gvajakol, veratrol toxicita klesá a naopak dimetylrezorcín je toxickejší ako rezorcín.

Aldehydická skupina prináša zjavnejšiu zmenu fyziologickej aktivity ako alkoholická skupina. Tak už sám formaldehyd je veľmi účinné antiseptikum. Pri vyšších homológoch mizne však tento rozdiel fyziologickej aktivity a napr. cukry s aldehydickou skupinou sú už látky inertné. V aromatickom rade prináša aldehydická skupina zníženie toxicity.

Ketóny javia účinky blízke odpovedajúcim alkoholom, a to veľmi podobne v rade alifatickom i aromatickom. Zavedenie karboxylovej skupiny nie je pre fyziologické účinky jednotné. Fourneau charakterizoval zavedenie tejto funkcie slovami: „Všetky látky s kyslou funkčnou skupinou nemajú charakteristické vlastnosti.“ Dokonca možno nájsť veľa príkladov úplnej straty fyziologickej účinnosti alebo veľké zníženie toxicity zavedením karboxylovej skupiny. Napr. kyselina metaaminobenzoová sa dobre znáša, hoci anilín je látka veľmi toxická. Kyselina p-aminobenzoová je dokonca známym vitamínom.

Ak sa teraz vrátim k snahám, ktoré som si v úvode vytýčil, možno skutočne konštatovať, že približne uvedené charakteristiky sú vcelku hlavné, ktoré možno v zásade načrtnúť. Bolo by prirodzene možné uviesť ešte mnohé iné zaujímavé skúsenosti, avšak boli by to už celkom čiastkové a ani zďaleka nie také príklady vzťahov, ktorým by bolo možné pripisovať všeobecnejšiu platnosť. Je nám však súčasne jasné, že ani kombinovaním uvedených charakteristík nemožno nijakým smerom prehlbovať súvislosť uvažovaných vzťahov, lebo len výnimočne by sme kombinovaním chemickej štruktúry podľa vytýčených akýchsi základných pravidiel došli k látkam s jasne prepokladanou charakteristikou. Pri závislostiach čiastkového druhu je nám to tým zrozumiteľnejšie, že spravidla medzi celkovým komplexným účinkom látky je len jediný účinok vystupňovaný tak, že môže zapríčiniť terapeutickú zaujímavosť. Preto je jasné, že podrobné hľadanie čiastkových závislostí môže byť dosiaľ jedinou cestou v zhromažďovaní a zhodnocovaní vzťahov medzi chemickou konštitúciou a farmakodynamickým pôsobením.

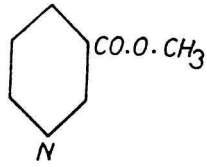
Tieto čiastkové vzťahy môžu mať najrozmanitejší charakter a zložitosť. Priamo ako klasický príklad sa už dlho uvádza germanín (3),

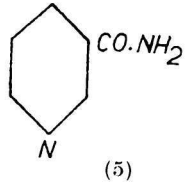


(3)

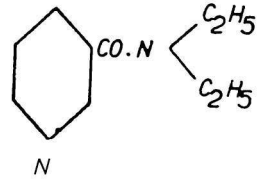
kde stačí premiestiť podtrhnutú CH_3-skupinu na susedné miesto do metapolohy voči karboxylu, aby sa chemoterapeutický kvocient viac ako desaťkrát zhoršil a aby sa látka stala terapeuticky neupotrebiteľnou. Germanín je síce látka na prvý pohľad veľmi zložitá, predsa však v chémii alkaloidov alebo hormónov máme príklady ešte oveľa presnejších závislostí. Ako rovnako klasický možno však uviesť i obrátený prípad, že aj pri látkach vcelku jednoduchej chemickej

konštitúcie malá zmena štruktúrno-chemická zásadne mení fyziologické pôsobenie. Takým príkladom nám môžu byť deriváty kyseliny nikotínovej: metylester kyseliny nikotínovej (4), amid kyseliny nikotínovej (5) a dietylamid kyseliny nikotínovej (6).

(4) 



(5)



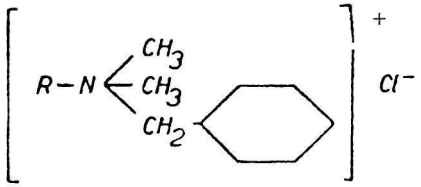
(6)

Tu vcelku nie veľkými štruktúrno-chemickými zmenami dosahujeme nielen zmenu účinnosti, ale sa objavujú aj nové druhy pôsobenia. Tak látka 5 nie je ani analepticky účinná, ani nespôsobuje mocnú povrchovú hyperémiu; látka 6 je naopak neobyčajne účinné analeptikum, javí však súčasne pôsobenie vitamínu P—P. Pri látke 4 nemožno prirodzene tiež nájsť analeptické pôsobenie, zato miestne podaná vyvoláva intenzívne prekrvenie periférnych kapilár. Vlastnosti látky 4 majú všetky estery, kým vlastnosti látky 6 sú prísne viazané na dietylamid. Mohli by sme tu uviesť viac zlúčenín, avšak pre naše úvahy uvedené tri postačia. Nemienime sa zaoberať ani prípadmi kompetitívnej inhibície, ktoré ako osobitná trieda vzťahov medzi chemickou konštitúciou a fyziologickým pôsobením látok sú azda zatiaľ jedinou skupinou látok so všeobecnejšie platnými vzťahmi.

Ako jednoduchý príklad uveďme si teraz podrobnejšie dnes už dobre prebádané závislosti dezinfekčného pôsobenia kvartérnych amóniových zásad, a to príklad, kde účinnosť tak prísne nezávisí od chemickej konštitúcie. Už r. 1890 bola objavená baktericídna schopnosť niektorých farbív s kvartérnym dusíkovým atómom, napr. auramínu, malachitovej zelene, metylénovej violeti a pod. Podobné pôsobenie sa neskoršie zistilo aj pri pyridíniových a chinolíniových soliach. Len r. 1928 po objavení sapamínov (7)

$$\left[R.CO.NH.CH_2.CH_2.N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \right]^{\oplus} \cdot Cl' \qquad (7)$$

sa systematicky venovala pozornosť kvartérnym amóniovým zásadám ako dezinfekčným látkam a r. 1935 bola objavená prvá látka tohto typu, prakticky vhodná pre široké upotrebenie, a to zefirol (8).



(8)

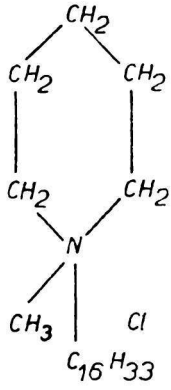
R = zmes C_8H_{17}, $C_{10}H_{21}$, $C_{12}H_{25}$, $C_{14}H_{29}$, $C_{16}H_{33}$.

Kvartérne amóniové zásady s dlhými alifatickými reťazcami majú podobné vlastnosti ako mydlá, len s tým rozdielom, že lipoidný ión mydiel je nabitý negatívne, kým ión kvartérnych amóniových zásad je nabitý pozitívne. Hydrofilný ión v mydlách je katión, kým v amóniových zásadách anión (Cl', Br', CH_3SO_3). Sú to kapilárne aktívne látky a podobne ako zmáčadlá znižujú povrchové napätie vodných roztokov, silne penia a dobre povrchove čistia. Kvartérne amóniové zásady sú účinné proti patogénnym gram-pozitívnym a gram-negatívnym baktériám, ďalej pôsobia antimykoticky, a to v koncentráciách medzi 1 1000 až 1 50 000. Napr. pre zefirol bol nájdený fenolový koeficient približne 300. Na patogénne spóry za normálnej teploty takmer nepôsobia, krátkym povarením však — s výnimkou saprofytov — sú spóry usmrcované. Prídavok séra veľmi znižuje účinnosť; napr. po pridaní 10% konského séra stráca sa až 80% účinnosti. Aj prídavok agar-agaru znižuje účinnosť. Podarilo sa dokázať, že dôvodom pre zníženie účinnosti je adsorpcia účinnej látky na agar-agar. Zatiaľ čo väčšina iných dezinfekčných látok, ako napr. fenol, sublimát, pôsobí lepšie v kyslom prostredí, účinnosť kvartérnych amóniových zásad je najvyššia pri pH 7—7,5.

Podrobné štúdium vzťahov medzi štruktúrou a baktericídnym pôsobením ukázalo, že pri alkyltrimetylamóniumhalogenidoch je látka s reťazcom C_{16}, teda cetyltrimetylamóniumhalogenid najúčinnejší. To isté platí pre látky typu zefirolu (alkylbenzyldimetylamóniumhalogenidy). Ak jeden dlhý reťazec nahradíme dvoma kratšími, dioktylová zlúčenina je najúčinnejšia. Toto sa podrobne študovalo najmä na dialkylmetylbenzylamóniumchloridoch. Kvartérne zásady s benzylovým zvyškom sú účinnejšie. Náhrada metylových zvyškov vyššími alkylmi nemení účinnosť až po butyl. Tak alkyltrietylové zlúčeniny sú práve také účinné ako odpovedajúce alkyltrimetylové látky. Zavedenie jediného butylu za metyl alebo iný alkylový zvyšok o menšom počte uhlíkov ako butyl sa robí znižovaním účinnosti.

Účinnosť zmenšuje aj náhrada metylových skupín skupinami esterovými a zhodne aj hydroxylové substitúcie v postrannom alifatickom reťazci. Halogénovaním uhlíkových zvyškov sa účinnosť nestráca ani nezmenšuje. Pri derivátoch piperidíniových (9), pyridíniových a chinolíniových javia tiež odpovedajúce C_{16} — cetylové zlúčeniny najvyššiu účinnosť.

Pokiaľ ide o anióny, možno súhrnne vyhlásiť, že všetky dobre rozpustné soli sú prakticky zhodne účinné, napríklad chloridy, bromidy, sírany, metylsírany, dusičnany, octany, benzoáty, kyanidy. Menej rozpustné soli sú i menej účinné, napr. jodidy. Môžeme si teda naznačiť niekoľko typov látok s najvyššou účinnosťou.



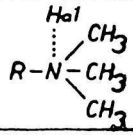
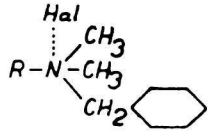
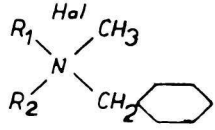
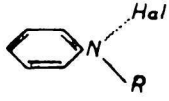
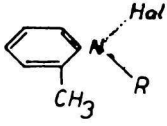
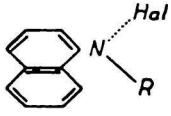
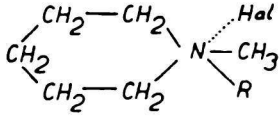
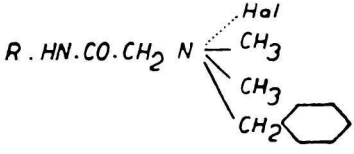
(9)

Ako vidieť, máme už pomerne dobrý prehľad o závislostiach medzi chemickou štruktúrou a účinnosťou látok tohto typu. Toto poznanie dovoľuje, aby látky, ktoré sa prakticky používajú, mohli byť pripravované z technicky dostupných surovín a aby mohli výhodné praktické použitie nájsť aj iné vlastnosti týchto zlúčenín, ktoré účelne doplňujú požadované dezinfekčné pôsobenie.

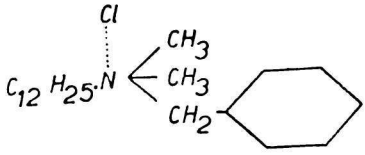
Látky 10, 11, 12, 13, 14, 15 predstavujú niekoľko osvedčených typov, ktoré napospol plne rešpektujú zistené závislosti, javia však zo spomenutých dôvodov súčasne niektoré malé odchýlky. Napr. N-cetyltrimetylamóniumbromid je látka tuhá a môže sa teda používať vo forme prášku. Pri iných sa zasa ako účelová prednosť udávajú vynikajúce povrchové čistiace vlastnosti alebo nepatrná miestna dráždivosť.

V tejto triede látok máme teda jednoduchý príklad, ako nám dôkladné poznanie tu jestvujúcich vzťahov dovoľuje urobiť si takmer jasnú predstavu o účinnosti týchto látok. Je to azda preto, že sú to predovšetkým fyzikálnochemické vlastnosti týchto zlúčenín (najmä ich kapilárna aktivita), ktoré spolurozhodujú o ich pôsobení. Máme tu i príklad vo farmaceutickej chémii pomerne veľmi vzácny, kde môžeme účinnosť sledovať v širšom rozsahu dĺžky alifatického reťazca. Antiseptické pôsobenie tu totiž stúpa od krátkeho alifatického reťazca, dosahuje maximum asi pri dĺžke spravidla C_{16}, aby zasa s dlhším alifatickým reťazcom rýchlejšie klesalo.

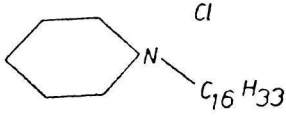
Ak si chceme bližšie všimnúť, aké možnosti sa nám dnes pri štúdiu čiastkových závislostí medzi chemickou konštitúciou a účinnosťou látok javia, mô-

TABUĽKA 1 VZOREC	R PRI NAJVYŠŠEJ ÚČINNOSTI
	$R = C_{16}H_{33}$
	$R = C_{16}H_{33}$
	$R_1 = C_8H_{17}$ $R_2 = C_8H_{17}$
	$R = C_{16}H_{33}$
	$R = C_{14}H_{29}$
	$R = C_{16}H_{33}$
	$R = C_{16}H_{33}$
	$R = C_{14}H_{29}$

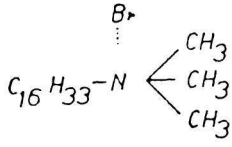
žeme si uviesť niekoľko príkladov z blízkej nám slovenskej farmaceutickej výroby. Všimnime si najprv morfín a jeho deriváty.



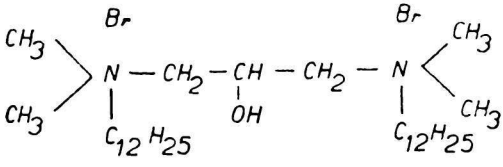
N-lauryldimetylbenzylamóniumchlorid (Ajatin) (10)



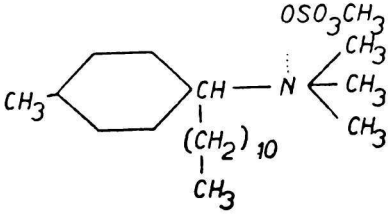
N-cetylpyrídiumchlorid (11)



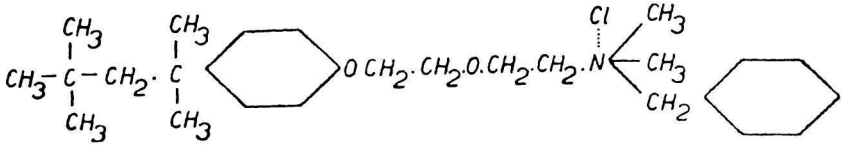
N-cetyltrimetylamóniumbromid (12)



N,N,N',N'-tetrametyl-N,N'-didodecyl-β-oxypropyléndiamóniumbromid (13)



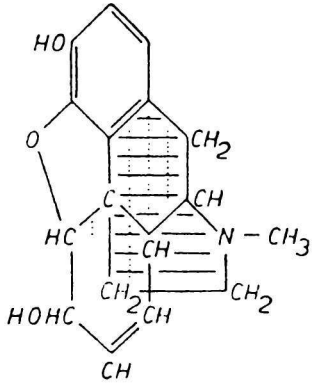
α(p-tolyl)-dodecyltrimetylamóniummetosulfát (14)



p-terc. oktylfenoxyetoxyetyldimetylbenzylamóniumchlorid (15)

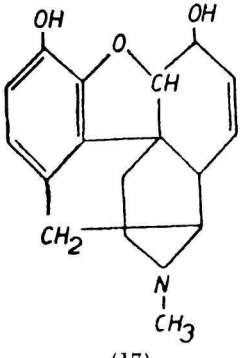
Tu nám vyvstane neobyčajne zaujímavá skutočnosť, že vlastné práce o polosyntetických derivátoch od prirodzeného morfínu sú z čias, keď sa ešte presne nepoznala chemická konštitúcia samotného morfínu. Vlastnosti týchto derivátov sú však tak dokonale a všeobecne známe, že sa v budúcnosti netreba nimi bližšie zaoberať. Mám tu na mysli najmä vzťahy medzi pôsobením morfínu, kodeínu, diolánu, heroínu, tebaínu, morfinónu, kodeinónu, dihydromorfinónu, dihydrokodeinónu a dihydrooxykodeinónu. Zato nepomerne zaujímavejšie sa ukázali vzťahy medzi chemickou konštitúciou a farmakognomickým pôsobením v tejto skupine látok po Schaumanovom objave dolantínu, ktorý je u nás známy pod menom dolzín.

Vzorec morfínu (16)

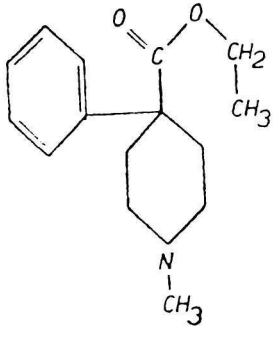


(16)

môžeme si predstaviť napísaný aj tak, aby metylpiperidínové jadro bolo v rovine nákresu (17).



(17)

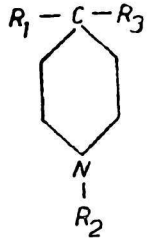


(18)

Ak takto napísaný vzorec porovnáme s dolzínom (18), môžeme tu zbadať určitú štruktúrno-chemickú príbuznosť. Predovšetkým je tu otvorený šesť-

členný kruh v susedstve metylpiridínového jadra, ktorého zvyšky pri dolzíne predstavuje esterová skupina. Práve tak je prerušené aj kyslíkaté premostenie a tak isto premostenie, ktoré pri morfíne vytvára prostredné jadro. Zmenili sme teda veľmi podstatne molekulu morfínu a predsa analgetické pôsobenie zostáva zachované. Je síce vo svojej intenzite slabšie, ale toho istého pôvodu, ba dokonca dolzín patrí k látkam, ktoré práve tak ako opiáty sú schopné viesť k eufománii. Z toho dôvodu podlieha dolzín, ako je známe, ópiovému zákonu.

Zmenili sme tu teda veľmi podstatne pôvodnú molekulu morfínu. Či sme však došli k látke, ktorá je skutočne štruktúrno-chemicky najjednoduchšou a po stránke samotného pôsobenia najúčinnejšou, môže nám povedať len presné vymedzenie závislosti medzi štruktúrno-chemickým zložením a účinnosťou. Pre takéto štúdium môžeme si dolzín schematicky ešte zjednodušiť a na modeli (19)

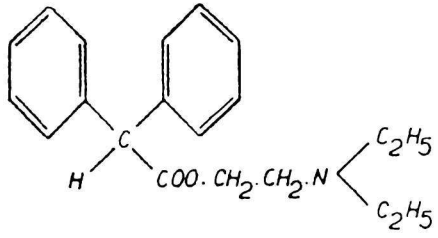


(19)

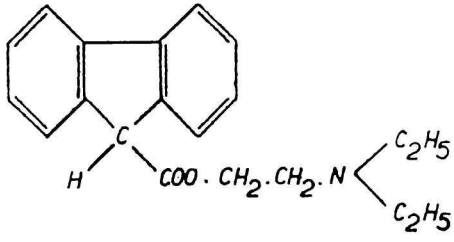
vykonať podobné šetrenie, spočívajúce prirodzene v systematickom menení najrozmanitejších substituentov R_1, R_2 a R_3. Táto práca bola prirodzene aj vykonaná a dáva zaujímavý obraz. Tak substituent R_1 dáva v prípade fenylu najvyššiu účinnosť. Pri substituovaných fenyloch či už hydroxyskupinou, metoxyskupinou alebo amino-alkylaminoskupinou účinnosť vymizne. Práve tak sa stráca účinnosť, ak je substituent R_1 odvodený od nafténu. R_2 substituent zachováva účinnosť len pri veľmi krátkych alifatických substituentoch $—CH_3$ a $—CH_2 . CH_3$, pri vyšších substituentoch sa účinnosť stráca. Ak na uvažovanom modeli meníme rozmanitým spôsobom substituent R_3, zistíme, že najúčelnejšou je substitúcia $—CO\ O\ CH_2 . CH_3$. Účinnosť sa síce prejaví ešte pri substituente $—CO\ O\ CH_3$ a $—CO\ O\ CH_2\ CH_2\ CH_3$, je však podstatne nižšia a pri vyšších esteroch sa stráca úplne. Práve tak pri substituentoch $—CO\ CH_3$, $—CO\ CH_2 . CH_3$ a $—CO\ CH_2 . CH_2 . CH_3$ sa javí menšie analgetické pôsobenie, ktoré aj tu tak isto s predĺžením alifatického reťazca vymizne. Iné substitúcie, napr. fenylom, karbónamidová a alkyl, prípadne dialkylkarbónamidová, znamenajú úplnú stratu účinnosti.

Zdalo by sa, že po takomto podrobnom experimentálnom zistení možno čiastkovú otázku závislosti chemickej konštitúcie a účinnosti považovať za defi-

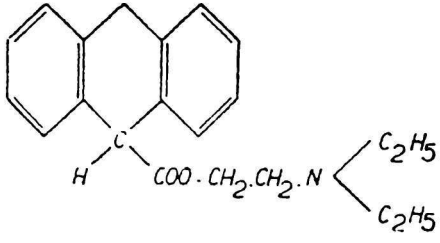
nitívne vyjasnenú. Pravda, nie je to tak. Dolzín totiž je súčasne účinným spazmolytikom a treba teda ešte rozhodnúť, či aj v tomto smere možno otázku pôsobenia považovať za vyjasnenú. Uvažujme teda, či je možné vyhľadať štruktúrno-chemickú závislosť medzi dolzínom a spazmolyticky účinnými látkami. Jedným z prvých synteticky pripravených derivátov so spazmolytickým pôsobením bol *Trasentin* (20). V ďalšom vývoji syntetických a farmakologických prác v odbore týchto látok možno nájsť mnohé, ktoré javia jasnú vzájomnú závislosť. Pre prehľadnosť sme ich podali takto:



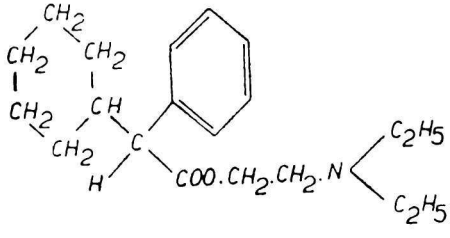
(20)



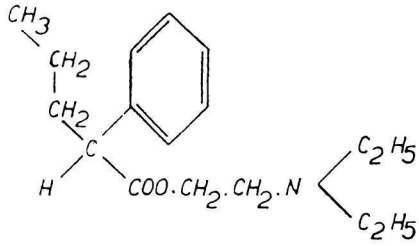
(21)



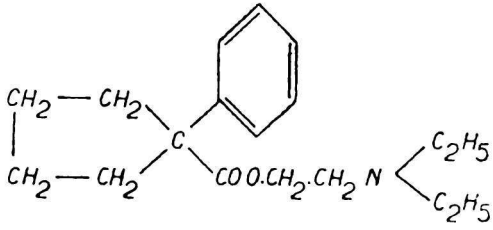
(22)



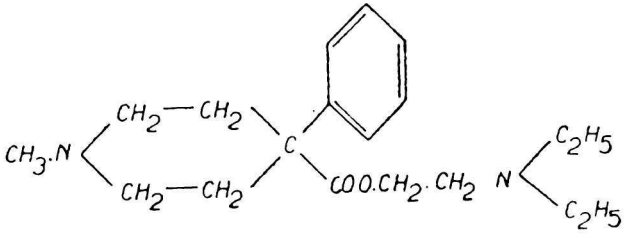
(23)


CH3
CH2
CH2
C
H
COO.CH2.CH2.N
C2H5
C2H5

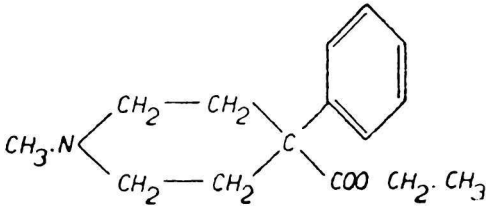
(24)


CH2 — CH2
CH2 — CH2
C
COO.CH2.CH2 N
C2H5
C2H5

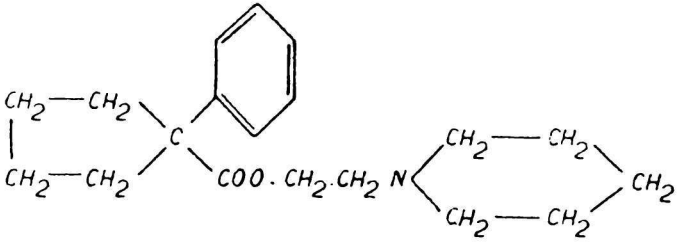
(25)


CH3.N
CH2 — CH2
CH2 — CH2
C
COO.CH2.CH2 N
C2H5
C2H5

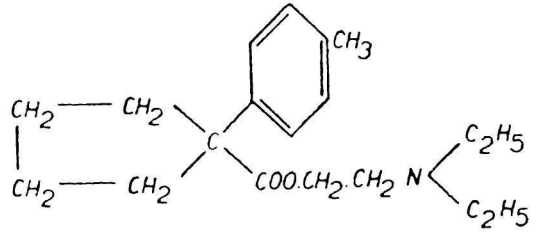
(26)


CH3.N
CH2 — CH2
CH2 — CH2
C
COO CH2. CH3

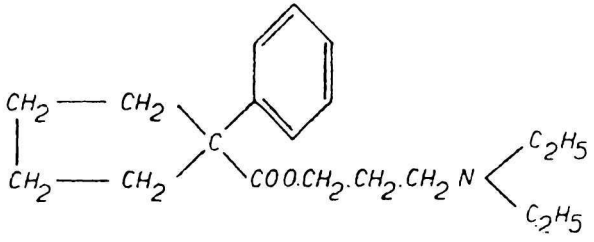
(27)


CH2 — CH2
CH2 — CH2
C
COO. CH2.CH2 N
CH2 — CH2
CH2 — CH2
CH2

(28)



(29)



(30)

Ak sa pri látke (20) pokúsime vytvoriť nový kruh medzi oboma benzénovými jadrami tak, ako je to naznačené pri látkach 21 a 22, získame zlúčeniny, ktoré sú spazmolyticky účinné. Aj hydrogenácia jedného z benzénových jadier pri látke (20) dáva účinný derivát (23), dokonca účinnejší ako látka (20). Ak sa pokúsime otvoriť cyklohexánový kruh, dôjdeme opäť k látkam s význačnou spazmolytickou účinnosťou, ktorých predstaviteľom je napr. zlúčenina (24), známa ako liečivo pod menom *Tropiston* alebo *Propivan*. Teraz sa nám javí možnosť uzavrieť pri látke (24) nový kruh na stredný uhlík, čím získame napr. látku (25) s cyklopentánovým jadrom, ktorá je spazmolyticky veľmi účinná (známa ako liečivo pod menom *Parpanit*). Táto látka javí už určitú štruktúrno-chemickú príbuznosť s dolzínom. Ale ak nahradíme pri nej cyklopentánové jadro -N-metylpiperidínovým jadrom a dôjdeme tak k látke (26), stratí sa spazmolytická účinnosť, hoci táto látka je už veľmi príbuzná dolzínu.

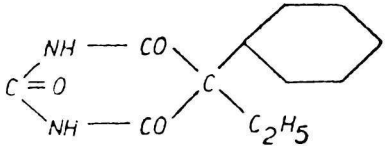
Z hľadiska štruktúrno-chemického spoločnou vlastnosťou týchto látok je, že sú všetky estermi dietylaminoetanolu. Ako sme už naznačili pri dolzíne, ester dietylaminoetanolu „kyseliny dolzínovej" nejaví analgetické pôsobenie, a ako sme práve naznačili, nejaví ani spazmolytické pôsobenie. Obe pôsobenia sú teda vlastné len etylesteru tejto látky, tak ako je v poradí naznačené pri látke (27), pri dolzíne. V súhrne týchto látok máme teda celkom zaujímavé poučenie o existujúcich tu závislostiach, ktoré znamenajú veľmi inštruktívny prechod od látok jedného typu k látkam druhého typu, ináč dosť vzácny vo farmaceutickej chémii. Ako doplnok sme uviedli ešte tri zlúčeniny odvodené od látky (25), z ktorých prvá (28) znamená uzavretie šesťčlenného kruhu okolo dusíka a je látkou len slabo spazmolyticky účinnou, druhá (29) znamená pre-

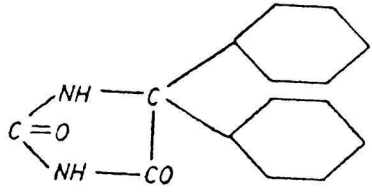
dĺženie alifatického reťazca medzi karboxylovou skupinou a dusíkom a je úplne neúčinná, konečne tretia (30) je príkladom substitúcie na benzénovom jadre a je len veľmi slabo účinná. Strata, resp. podstatné zoslabenie účinnosti tu neprekvapuje a doplňuje len skúsenosti, ktoré poznáme zo závislosti z iných skupín látok. Vidieť, že aj tu sú pomery značne podobné tým, ktoré sme uviedli pri dolzíne.

Ako na tomto príklade vidíme, vzťahy medzi chemickou konštitúciou a účinnosťou látok môžu byť značne spletité a často len dodatočne nájdeme uspokojivé vysvetlenie. Avšak aj v tomto prípade vidíme, že práce v uvedenom smere sú plodné. Máme tu príklad, ako ďaleko môžeme ísť v štruktúrno-chemickom zjednodušení v prírode sa vyskytujúcej látky pri súčasnom zachovaní jej upotrebiteľnosti, taký príklad, ktorý oprávňuje na nasledovanie. Ale nie je to jediný príklad. Štruktúrno-chemická príbuznosť estradiolu a stilbestrolu, ďalej estrónu, kyseliny doisynolovej a 0-metylalenolovej nám môžu byť podobným príkladom z úplne inej skupiny látok, ktoré možno podobne vysvetliť.

Často je zaujímavé premietnuť si pomery medzi konštitúciou a účinnosťou niekoľkých látok na spoločnú základňu. Príkladom takých možností sledovania uvažovaných vzťahov nám môžu byť látky s antikonvulzívnym pôsobením. Môžeme si tu postaviť vedľa seba päť základných liečiv, a to kyselinu fenyletylbarbiturovú, difenylhydantoín, trimetyloxazolidíndión, difenylmetyloxazolidíndión a fenylacetylkarbamid (31, 32, 33, 34, 35).

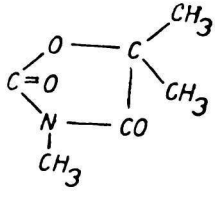
(31)

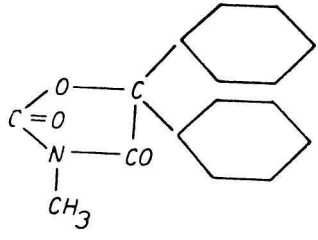




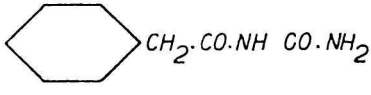
(32)

(33)



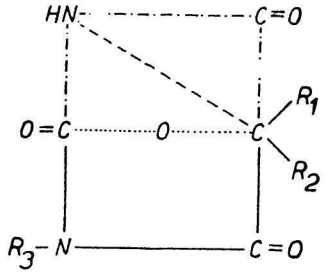


(34)



(35)

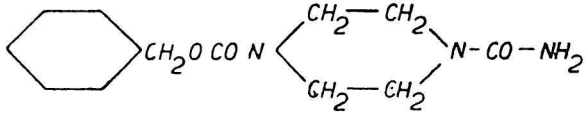
Hoci všetky tieto látky majú antikonvulzívne pôsobenie, predsa len je tu jasný rozdiel v ich klinickom použití. Tak kyselina fenyletylbarbiturová (31) sa používa pri grand mal, difenylhydantoín (32) pri grand mal a psychomotorických poruchách, trimedal (33) pri petit mal ako difenylderivát (34) pri grand mal. Jedine posledný z nich fenylacetylkarbamid (35) sa klinicky používa pri všetkých troch prípadoch a je teda z uvažovaných jedinou univerzálne upotrebiteľnou látkou. Vykonal sa zaujímavý pokus štruktúrne vysvetliť tu existujúce pomery, lebo ide o látky chemicky značne odlišné. Tento pokus je znázornený vo vzorci 36.



(36)

Šesťčlenný kruh (šrafovaný) nám predstavuje kyselinu barbiturovú, päťčlenný (čiarkovaný) hydantoínový skelet, päťčlenný (bodkovaný) oxazolidínový skelet a konečne fenylacetylkarbamid tu vytvára jediný otvorený derivát. Vidíme, že všetkým látkam je spoločná súvisle vytiahnutá časť. Substituenty R_1, R_2 a R_3 nám zasa odlišujú jednotlivé deriváty. Vidíme to ďalej, že pre pôsobenie pri grand mal je súčasne všetkým derivátom spoločná substitúcia R_1 fenylom, pri ostatných oboch druhoch klinického použitia týchto látok nenachádzame zatiaľ spoločného menovateľa. Zaujímavé je, že najuniverzálnejšou je štruktúrne najjednoduchšia zlúčenina fenylacetylkarbamid, ktorá však pôsobí relatívne najslabšie a musí sa teda podávať v omnoho vyšších terapeutických dávkach ako ostatné látky.

Ak touto formou podania môžeme azda podporiť našu predstavivosť pri charakteristike uvažovaných závislostí medzi antikonvulzívnym pôsobením látok a ich chemickou konštitúciou, nie je tým, pravda, povedané, že nemôžu byť látky iné s antikonvulzívnym pôsobením. Prirodzene, že môžu byť, a ako vieme, skutočne sú. Tak posledná z látok v tomto smere farmakologicky skúšaných je piperazínový derivát tohto vzorca (37):



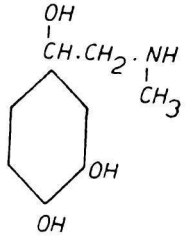
(37)

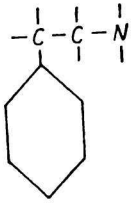
Na prvý pohľad vidíme, že sa nám nepodarí nájsť nejaký vzťah voči konštrukcii uvedenej ad 36. Niet však príčiny, aby sme v tom videli nejaký rozpor. Veď o mechanizme pôsobenia týchto látok vieme zatiaľ veľmi málo. Samotné laboratórne testy antikonvulzívnej účinnosti nám o skutočnej povahe pôsobenia tiež nič nehovoria a dokonca ani klinické rozlišovanie upotrebiteľnosti jednotlivých preparátov nie je celkom presne rozhraničiteľné. Ak nemáme presnejšie znalosti ani o pôvode samotných stavov, na liečenie ktorých tieto látky podávame, nemôžeme si ani naše chemické predstavy spresniť.

Jednou z veľkých skupín látok, kde bolo rozvinuté široko založené úsilie o prebádanie vzťahov medzi chemickou konštitúciou a farmakodynamickým pôsobením, sú látky pôsobiace na vegetatívny nervový systém a na orgány týmto nervovým systémom ovládané. Nesmierne bohatstvo známych látok je v najrôznejších smeroch systematicky charakterizované a stále a stále sú objavované nové látky a nachádzané nové čiastkové závislosti medzi chemickou štruktúrou a farmakodynamickou účinnosťou. Všimnime si tu aspoň ako príklad azda najlepšie spracované oblasti, a to látky odvodené od adrenalínu a efedrínu, ktoré často zaraďujeme pod spoločný súhrnný názov sympatiko-mimetiká. Vo vzťahu k slovenskej farmaceutickej produkcii aj to nám bude príkladom. Konečne na tomto príklade si môžeme povšimnúť i význam optickej aktivity látok pre sledované vzťahy.

Roku 1895 objavené pôsobenie extraktu nadobličiek, prudko zvyšujúceho krvný tlak, viedlo r. 1901 rýchlo k izolácii účinnej látky, a to hormónu adrenalínu (38). Už r. 1904 bola objasnená jeho chemická konštitúcia a o rok neskoršie ho syntéticky pripravil Stolz. Relatívne jednoduchá chemická štruktúra bola

(38)





(39)

popudom, že už r. 1910 Barger a Dale pripravili rad látok, ktorých pôsobenie bolo pôsobeniu adrenalínu značne podobné. Týmto zásadným zistením sa začali ďalšie práce v sledovaní tu panujúcich závislostí a ukázalo sa, že spoločným štrukturálnym znakom všetkých týchto látok je možnosť odvodiť ich od ß-fenyletylamínu (39).

ß-fenyletylamín do určitej miery sám javí adrenalínu podobné pôsobenie a napr. presoricky pôsobí asi 300 až 500-krát slabšie. Vo veľkých dávkach pô-

sobí naopak hypotenzívne. Nie všetky látky odvodené od ß-fenyletylamínu javia sympatiko-mimetické pôsobenie. V tab. 2 môžeme sledovať vplyv jednotlivých substitúcií, avšak len tých, ktoré smerujú k adrenalínu. Ostatné nebudeme v tejto našej úvahe citovať, lebo potom prehľadnosť nášho príkladu by sa stala veľmi zložitou.

TABUĽKA 2	$CH_2.CH_2.NH_2$	$CH_2.CH_2.NH.CH_3$	$OH.CH.CH_2.NH_2$	$OH.CH.CH_2.NH.CH_3$
	1/400	1/400	1/400	1/400
OH	1/100	1/100	1/300	1/100
OH	1/100			1/5
OH OH	1/50	1/10	1,5	1

V tabuľke uvedené číslo pod chemickým vzorcom látky znamená vyjadrenie presorickej účinnosti voči adrenalínu (adrenalín = 1). Môžeme tu sledovať, aký vplyv má poloha a počet OH-skupín na benzénovom jadre na presorické pôsobenie, aký vplyv má alkoholická hydroxyskupina a konečne ako substitúcia metylom —CH_3 na aminoskupine modifikuje presorické pôsobenie. Vidíme, že adrenalín sám je najúčinnejším derivátom a radí sa k nemu len noradrenalín s trocha vyššou účinnosťou. Vo všetkých štyroch radoch jasne stúpa

presorické pôsobenie s počtom fenolických hydroxyskupín. Norderiváty — s výnimkou noradrenalínu — sú menej účinné. Aj alkoholická skupina spravidla zvyšuje účinnosť.

Tabuľka v podstate predstavuje cestu od fenyletylamínu až k adrenalínu. Nie sú tu teda uvedené iné polohy fenolických skupín, je však dokázané, že práve polohy 3,4 sú vzhľadom na presorické pôsobenie optimálne. Ani inými substitúciami, ako sú v tabuľke uvedené, nepodarilo sa nájsť účinnejšie látky. Adrenalínu a noradrenalínu prislúcha teda výnimočné postavenie, ktoré má svoj pôvod v samom mechanizme pôsobenia. Toto výnimočné postavenie v porovnaní so všetkými dosiaľ známymi látkami sa prejavuje so sympatiko-mimetickým pôsobením. Znížená presorická účinnosť pri derivátoch, odvodených od adrenalínu, je však do značnej miery vyrovnaná dlhšou dobou ich pôsobenia a možnosťou perorálneho použitia. Tieto údaje nemožno prirodzene z tabuľky vyčítať a budeme ich opäť sledovať pri ďalšom príklade — efedríne.

Efedrín odvodíme od fenyletylamínu, ak substituujeme v ß-polohe hydroxyskupinou a v α-polohe metylom. Deriváty tohto typu sú uvedené v tab. 3.

Udané čísla pod vzorcom látok značia pomer presorickej účinnosti voči adrenalínu (adrenalín = 1). Vidíme, že všetky deriváty efedrínu sú podstatne menej účinné ako adrenalín. Najvyššie presorické pôsobenie javia látky adrenalínu najpodobnejšie. Možno súčasne konštatovať, že rozdiely v presorickom pôsobení nie sú medzi jednotlivými derivátmi také veľké ako pri derivátoch odvodených od adrenalínu a uvedených v tab. 2. Vplyv polohy a počtu fenolických OH-skupín sa rozvíja značne podobne ako pri derivátoch adrenalínových. Účinnosť zrejme stúpa s ich počtom a opäť polohy 3,4 na benzénovom jadre vzhľadom na presorickú účinnosť sú najvýhodnejšie. Alkoholická skupina tiež modifikuje presorické pôsobenie, avšak vplyv nie je tu už taký zrejmý a celkom jednotný.

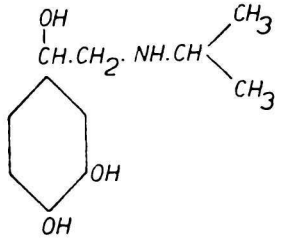
Približne to isté platí o norderivátoch.

Mnohým látkam uvedeným v tab. 3 prislúcha súčasne jasne vyhranené centrálne stimulačné pôsobenie. Z tohto hľadiska nie sú v tabuľke uvedené nijaké údaje. Z hľadiska centrálneho pôsobenia najúčinnejšími sú obe najjednoduchšie látky, a to fenylizopropylamín a N-metylfenylizopropylamín. Fenolické substitúcie na benzénovom jadre značne potlačujú toto centrálne pôsobenie. Práve tak — hoci v menšej miere — ovplyvňuje centrálne pôsobenie aj alkoholická skupina. Preľnutie presorickej účinnosti s centrálnou excitáciou, charakteristickou pre tento rad látok, je významným činiteľom pre ich praktické upotrebenie. Tak fenylizopropylamín sa prakticky používa ako stimulans centrálneho systému. Látka s hydroxyskupinou v parapolohe na benzénovom jadre — p-oxyfenylizopropylamín — patrí už medzi veľmi význačné a často prakticky používané sympatiko-mimetiká.

TABULKA 3	$CH_2.CH.NH_2$ (CH3)	$CH_2.CH.NH$ (CH3, CH3)	OH $CH.CH.NH_2$ (CH3)	OH $CH.CH.NH$ (CH3, CH3)
	1/200	1/200	1/75	1/200
OH	1/100	1/30	1/150	1/100
OH	1/300	1/125	1/10	1/75
OH	1/600	1/250	1/200	1/200
OH, OH			inaktivny	
OH, OH	1/50		1/4	1/40

Tab. 2 a 3 nám podávajú prehľad o presorickej účinnosti len vo veľmi úzkom štruktúrnom rozpätí. Prirodzene, že priebeh účinnosti môžeme sledovať aj v rade iných substitúcií a derivátov; napr. substitúcie alkylov na aminoskupine.

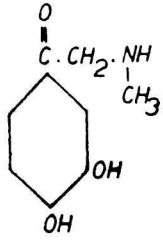
Tak dôjdeme k novému radu derivátov. Tieto látky napospol so zvyšovaním dĺžky alifatického alkylu rýchle strácajú presorické pôsobenie a rýchle dochádza dokonca aj ku zvratu pôsobenia; uvedené látky pôsobia potom hypotenzívne. Napriek tomu tieto látky, napr. izopropyladrenalín (40),



(40)

majú praktické použitie ako broncholytiká. Je zaujímavé, že zavedenie izopropylskupiny aj pri ostatných derivátoch adrenalínu je spojené so silným zvýšením broncholytickej účinnosti.

Aj náhrada alkoholickej skupiny ketoskupinou je možná a dôjdeme tak k derivátom, z ktorých ako príklad možno uviesť 1-(3',4'-dioxyfenyl)-1-oxo-2-metylaminoetán (4). Aj tieto deriváty pôsobia na obeh celkom podobne ako adrenalín, majú však iné praktické upotrebenie. Používajú sa miestne ako hemostyptiká,



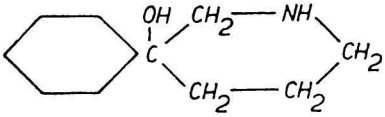
(41)

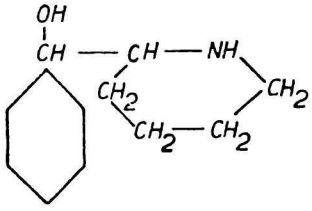
lebo náhrada hydroxyskupín na benzénovom jadre skupinami metoxylovými či už pri derivátoch adrenalínových alebo derivátoch efedrínových vedie k jasnému zníženiu presorickej účinnosti.

Pravda, môžeme urobiť aj zložitejšie štruktúrno-chemické zásahy. Napríklad sa vykonalo uzavretie kruhu okolo dusíka pri efedríne. Tak sa získali dva piperidínové deriváty (42, 43).

Ich farmakodynamické vlastnosti sú veľmi blízke efedrínu, majú však oveľa menšiu intenzitu.

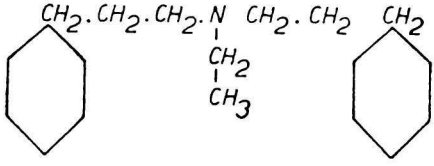
(42)





(43)

Konečne aj tu môžeme nájsť prechod medzi sympatiko-mimetikami a spazmolytikami. Predstavuje ho *Sestron* (44).



(44)

Tento terciárny amín, chemicky príbuzný najjednoduchším adrenergickým látkam, pôsobí hypotenzívne a má vyhranené spazmolytické pôsobenie.

Sympatiko-mimetiká nám môžu poslúžiť aj ako príklad významu priestorovej stavby molekuly pre jej fyziologickú účinnosť. Už z toho, čo sme uviedli, je pre nás zrejmé, že zmenené priestorové usporiadanie molekuly okolo stredov asymetrie môže byť sprevádzané zmenou farmakodynamického pôsobenia. Tak pri adrenalíne samotnom máme príklad jednoduchého optického antipódu. Tu je účinnejší prirodzený l-adrenalín, kým d-adrenalín prejavuje len asi 1/20—1/40 presorickej účinnosti l-adrenalínu. Rovnaké pomery sú aj pri ostatných derivátoch, ktoré sú odvodené od adrenalínu. Tu l-zlúčeniny sú presoricky účinnejšie ako d-zlúčeniny. Rozdiely v pôsobení sa však smerom k jednoduchším látkam vyrovnávajú; napr. d-fenylizopropylamín je už presoricky rovnako účinný ako l-fenylizopropylamín. Práve tak je to aj pri jeho N-metylderiváte.

Ako sme videli, radu sympatiko-mimetík prislúcha i centrálne stimulačné pôsobenie. Tu nemusí byť vplyv priestorovej stavby molekuly súhlasný so zmenou na presorické pôsobenie, a ani nie je. Napr. pri spomínanom fenylizopropylamíne je d-derivát centrálne asi 4-krát účinnejší než l-derivát, hoci presoricky oba pôsobia totožne intenzívne.

Efedrín — látka s dvoma asymetrickými uhlíkmi — je nám príkladom zložitejších pomerov v priestorovej stavbe molekuly. Poznáme tu prirodzene dva páry optických antipódov, z ktorých jeden označujeme d,l-efedrín a druhý d,l-Ψ-efedrín. Zo všetkých najúčinnejší je v prírode sa vyskytujúci l-efedrín. Jeho optický antipód-d-efedrín javí asi 1/3—1/4 presorickej účinnosti. Oba

Ψ-efedríny sú nepomerne menej účinné. Zato je pozoruhodné, že d-Ψ-efedrín je presoricky oniečo účinnejší ako l-Ψ-efedrín.

Ako z uvedených príkladov vidíme, štúdium závislosti medzi chemickou konštitúciou látok a ich farmakodynamickým pôsobením je síce dodnes na vyhľadávanie čiastkových vzťahov vzhľadom na určitý druh fyziologickej účinnosti a na určitý chemický model látky obmedzené, avšak samo osebe vedie ku konkrétnej charakterizácii. Dáva nám nielen istotu v preparatívnom vyhľadávaní najúčinnejších látok, ale poskytuje aj jasný prehľad o pomeroch v celej skupine látok a v neposlednej miere môže plodne ovplyvniť práce, ktoré svojím rozsahom prevyšujú užšie zovrenú triedu látok. Skúsenosti v jednej skupine látok môžu sa niekedy využiť aj v inej príbuznej skupine látok a môžu tak byť cenným vodidlom v usmernení preparatívnej práce.

Tak isto nám je jasné, že systematické štúdium čiastkových závislostí medzi chemickou konštitúciou a fyziologickým pôsobením znamená dosiaľ usilovné nazhromažďovanie neobyčajne širokého experimentálneho materiálu. Či z veľkého množstva experimentálneho materiálu budeme môcť raz urobiť závery všeobecnejšieho rozsahu, nemôžeme dnes ešte ani približne rozhodnúť.

LITERATÚRA

1. Protiva M., Chem. listy *46*, 120 (1952).
2. Laroux P., *Constitution chimique et activité des molécules thérapeutiques*, Paris 1948.
3. Bovet D., Bovet D.—Nitti F., *Structure et activité pharmacodynamique des médicaments du système nerveux végétatif*, Basel 1948.
4. Moeller K. O., *Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie*, Basel 1947.
5. Hofmann Th., Schw. Apoth. Ztg. *87*, 121 (1949).
6. Schwab R. S., Leigh D., J. A. M. A. *139*, 629 (1949).
7. Frommel E., Beck I. T., Vallette F., Favre M., Arch. int. pharmacodynam. *78*, 379 (1949).
8. Kuhn R., Chemie *55*, 1 (1942).
9. Roblin R. O., Chem. Eng. News *27*, 3624 (1949).
10. Wolley D. W., Ann. N. Y. Acad. Sc. *52*, 1235 (1950).
11. Wieland P., Miescher K., Helv. chim. Acta *31*, 1844 (1948).
12. Takamine J., Amer. J. Pharmacy *73*, 523 (1901)).
13. Jowet, J. chem. Soc. *85*, 192 (1904).
14. Stolz F., Ber. *37*, 4149 (1905).
15. Berger G., Dale H. H., J. Physiol. *41*, 19 (1910).
16. Hildebrandt F., Hdb. exper. Pharmakol. Ergzw. *5*, 128 (1937).
17. Euler H., Albers H., Schlenk F., Z. phys. Chem. *237*, 1 (1935).
18. Abramson D. J., Katzenstein K. H., Semior F. A., Amer. J. Med. Sci *200*, 96 (1940).
19. Unna K., J. Pharmacol. *65*, 95 (1939).
20. Schaumann O., Arch. Exptl. Path. Pharm. *196*, 109 (1940).
21. Jung K., Südd. Apoth. Ztg. *88*, 181 (1948).
22. Kaliner S. S., Nevropatologija i psichijatrija *5*, 50 (1950).
23. Starycina J. S., Nevropatologija i psichijatrija *5*, 52 (1950).
24. Woolfe G., Macdonald A. D., J. Pharmacol. exp. Therapeut. *80*, 300 (1944).
25. Mussgung G., Pharmazie *4*, 17 (1949).
26. Domenjoz R., Schweiz. med. Vschr. *76*, 1282 (1946).
27. Heymans C., Vleeschhouver G. R., Schweiz. med. Wschr. *78*, 234 (1948).