

## ŠTÚDIUM FYZIKÁLNO-CHEMICKÝCH VLASTNOSTÍ DERIVÁTOV KYSELINY 2-, 3-, 4-ALKOXYFENYLKARBÁMOVEJ S BÁZICKOU ČASŤOU TVORENOU SUBSTITUOVANÝM *N*-FENYLPİPERAZÍNOM

MALÍK I., SEDLÁROVÁ E., ČIŽMÁRIK J., ANDRIAMAINTY F., CSÖLLEI J.<sup>1</sup>

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra farmaceutickej chémie, SR  
<sup>1</sup>Veterinárni a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv

### SÚHRN

**Štúdium fyzikálno-chemických vlastností derivátov kyseliny 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámovej s bázičkou časťou tvorenou substituovaným *N*-fenylpiperazínom**

V predloženej práci prezentujeme výsledky štúdia fyzikálno-chemických vlastností derivátov kyseliny 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámovej, ktorých štruktúra sa odlišuje rozdielne substituovaným *N*-fenylpiperazín-1-ylovým fragmentom, ktorý tvorí bázičnú časť molekuly. V rámci štúdia bola vykonaná elementárna analýza, stanovili sme teplotu topenia, rozpustnosť, povrchovú aktivitu, disociačnú konštantu ako aj parametre lipofility, t.j. rozdeľovací koeficient, kapacitný faktor pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie a hodnoty  $R_M$  z rozdeľovacej chromatografie na tenkej vrstve.

**K l ú č o v é s l o v á:** substituovaný *N*-fenylpiperazín – fyzikálno-chemické vlastnosti – fenylkarbamáty

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 235–239

### SUMMARY

**A Study of Physicochemical Properties of 2-, 3-, 4-Alkoxyphenylcarbamic Acid Derivatives with a Substituted *N*-Phenylpiperazine Moiety in the Basic Part**

The paper presents the study of some physicochemical properties of 2-, 3-, 4-alkoxy-phenylcarbamic acid derivatives with various substituted *N*-phenylpiperazin-1-yl moiety in the basic part of the molecule. Elemental analysis, melting point, solubility, surface activity, dissociation constant and some lipophilicity parameters i.e. – partition coefficient, capacity factor obtained from HPLC, and  $R_M$  values from reversed-phase thin-layer chromatography were determined.

**K e y w o r d s:** substituted *N*-phenylpiperazine moiety – physicochemical properties – phenylcarbamates

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 235–239

Má

### Úvod

Deriváty bázičkových esterov kyselín 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámovej vykazujú široké spektrum biologických aktivít<sup>1-4</sup>, *N*-fenylpiperazínový kruh (substituovaný *N*-fenylpiperazínový kruh) je zastúpený taktiež v štruktúrach veľkého množstva látok s rozmanitými farmakologickými účinkami<sup>5,6</sup>, medzi ktoré patrí aj ovplyvnenie KVS<sup>7</sup>.

Izostérna zámena atómu kyslíka v klasických  $\beta$ -antiadrenergne pôsobiacich látkach karbamátovou funkčnou skupinou pri súčasnej modifikácii solitvornej časti substituovaným 4-fenylpiperazín-1-ylom a pri zachovaní

spojovacieho 2-hydroxypropán-1,3-diolového reťazca, ktorý je typický pre  $\beta$ -blokátory, znamenala projekciu derivátov, ktoré by, okrem nešpecifickej lokálne anestetickéj aktivity, vykazovali aj významný vplyv na KVS<sup>8</sup>. Kdeže sa súčasný výskum sústreďuje na komplexné objasnenie vzťahov medzi chemickou štruktúrou, fyzikálno-chemickými vlastnosťami a biologickou aktivitou s cieľom obmedziť počet látok určených na biologické testovanie na minimum, našim zámerom bolo porovnať experimentálne stanovené fyzikálno-chemické parametre vzhľadom na polohu a typ substituenta v hydrofilnej časti molekuly esterov kyseliny 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámovej.

## POKUSNÁ ČASŤ

### Syntéza

Študované látky boli pripravené podľa <sup>9)</sup>, ako základná zložka boli pri syntéze použité deriváty *N*-fenylniperazínu, t.j. 1-(4-fluórfenyl)piperazín <sup>9)</sup> (98 %, Sigma-Aldrich Chemie, SRN), 1-(2-fluórfenyl)piperazín (97 %, Sigma-Aldrich Chemie, SRN) a 1-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín (99 %, Sigma-Aldrich Chemie, SRN).

### Stanovenie základných fyzikálno-chemických parametrov

#### Elementárna analýza

Elementárna analýza študovaných zlúčenín bola vykonaná na prístroji Elemental analyser EA1108 (Carlo Erba Instruments) na Katedre chemickej teórie liečiv FaF UK v Bratislave Mgr. Kyselovou.

Po aplikovaní vzorky nastalo jej spálenie v kolóne pri teplote 1800 °C na katalyzátore WO<sub>3</sub> za vzniku NO<sub>x</sub>, CO<sub>2</sub> a H<sub>2</sub>O, ktoré sú unášané nosným plynom do redukčnej časti kolóny. Plyny sú po redukcii nesené na kolónu, kde sa eluujú v poradí N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O. Po výstupe z kolóny sa detegujú tepelno-vodivostným detektorom.

#### Teplota topenia

Teplota topenia bola stanovená na Koflerovom bloku po 24-h sušení v exikátore nad P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> pri tlaku 10 kPa (membránová výveva KNF Laboport N810FT.18) a laboratórnej teplote, jej hodnota nie je korigovaná.

#### Štúdium rozpustnosti

Rozpustnosť látok bola študovaná v destilovanej vode, liehu a v chloroforme v súlade s požiadavkami Slovenského liekopisu <sup>10)</sup>.

#### Určenie povrchovej aktivity

Povrchové napätie študovaných látok bolo stanovené nepriamou stalagmometrickou metódou počítania kvapiek formovaných z konštantného objemu roztoku študovaných látok pri teplote 21 °C ako pomer počtu kvapiek odkvapnutých z rovnakého objemu vodného roztoku študovanej látky a referenčnej kvapaliny <sup>11)</sup>. Použitý bol sklenený Traubeho stalagmometer, (Kavalier, ČR). Pripravili sa roztoky študovaných látok s  $c=1 \cdot 10^{-3} \text{ mol.l}^{-1}$ , na úplné rozpustenie látok série s 4-(4-fluórfenyl)piperazín-1-ylom a 4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-ylom v zásaditej časti molekuly boli pripravené roztoky zahrievané na vodnom kúpeli pri teplote  $t=80 \text{ °C}$ , resp. bola použitá ultrazvuková vaňa (Tesla, Vráble, SR). Ako referenčná kvapalina sa použila destilovaná voda, ktorej povrchové napätie pri teplote 21 °C je  $\gamma=0,07259 \text{ N.m}^{-1}$ .

#### Stanovenie disociačnej konštanty

Disociačná konštantna študovaných látok bola stanovená potenciometricky alkalimetrickou titráciou pomocou automatickej byrety OP 930 spojenjej s digitálnym pH-metrom (Precision digital pH meter PO 211/1, Radelkis, Maďarsko) na kalomelovú (OP 0830 P elektróda) a sklenenú elektródu (OP 0718P elektróda). Roztoky študovaných látok boli pripravené navážením 0,05 g látky a rozpustením v metanole *p. a.* (SPOLCHIM, Bratislava, SR) na objem 50,0 ml. Konštantný prídavok odmerného roztoku v priebehu titrácie bol 0,1 ml. Titrácia prebiehala pri teplote 21 °C <sup>11)</sup>.

Hodnoty  $pK_a$  boli vypočítané na základe Hendersonovej-Hasselbalchovej rovnice ako hodnoty pH roztokov študovaných zlúčenín stitovaných na 50 % odmerným roztokom hydroxidu sodného s koncentráciou  $c=0,1 \text{ mol.l}^{-1}$  po vykonaní korekcie na objem metanolu v titračnom prostredí

(0,14). Výsledné hodnoty disociačných konštant  $pK_a$  reprezentujú u každej študovanej látky priemer troch paralelných stanovení.

#### Stanovenie rozdeľovacieho koeficientu

Rozdeľovací koeficient  $P'$  študovaných látok bol stanovený experimentálne klasickou „shake flask“ metódou vytrepávania látky medzi dve nemiešateľné fázy. Lipofilnú fázu reprezentoval oktán-1-ol (MERCK, Schuchardt, SRN), ako vodná fáza bol použitý fosforečnanový tlmivý roztok s  $pH=7$  pripravený s hydrogenufosforečnanu disodného, *p. a.* (SLAVUS, Bratislava, SR), s koncentráciou  $c=0,2 \text{ mol.l}^{-1}$  a kyseliny citrónovej čistej (CHEMAPOL, Praha, ČR) s koncentráciou  $c=0,1 \text{ mol.l}^{-1}$ .

Po vytrepaní a ustálení fáz sa vyhodnotila koncentrácia vo vodnej vrstve spektrofotometricky v ultrafialovej oblasti spektra pri vlnovej dĺžke druhého absorpčného maxima. Experimentálne rozdeľovacie koeficienty študovaných látok  $P'$  sa počítali z molaritných koncentračných údajov vodnej vrstvy <sup>11)</sup>.

Pracovalo sa so základnými roztokmi zlúčenín, ktoré boli pripravené rozpustením 0,0020 g príslušnej látky v odmernej banke s obsahom 50,00 ml vo fosforečnanovom tlmivom roztoku. Z 10 ml základného roztoku študovaných látok sa do 10 ml odmernej banky odpipetovalo 1,0 ml a doplnilo sa tlmivým roztokom po značku, nakoniec bolo po zmeraní absorbancie  $A_1$  pridané 0,1 ml (zlúčeniny s 4-(2-fluórfenyl)piperazín-1-ylom), resp. 0,5 ml (zlúčeniny s 4-(4-fluórfenyl)piperazín-1-ylom) oktán-1-olu.

Pre sériu derivátov s 4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-ylom v solitvornej časti molekuly bol pracovný postup mierne modifikovaný v dôsledku relatívne ťažšej rozpustnosti vo vodnom prostredí. Pracovalo sa so základnými roztokmi zlúčenín, ktoré boli pripravené rozpustením 0,0150 g príslušnej látky v odmernej banke s obsahom 50,00 ml v metanole. Z 50 ml základného roztoku študovaných látok sa do 10-ml odmernej banky odpipetovalo 1,0 ml a doplnilo sa tlmivým roztokom po značku, po zmeraní absorbancie  $A_1$  bolo pridané 0,05 ml oktán-1-olu.

#### Stanovenie kapacitného faktoru

Hodnota kapacitného faktora  $k'$  bola stanovená na kvapalinovom chromatografe s vysokotlakovou pumpou Delta Chrom SDS 030, (WATREX, SR) so slučkovým dávkovačom s 20  $\mu\text{l}$  slučkou (WATREX, SR), kolónou s nepolárnou chemicky viazanou fázou Separon SGX C<sub>18</sub> 7  $\mu\text{m}$ , 250x4 mm, (WATREX, SR) a prietokovým UV detektorom Delta Chrom UVD 200 (WATREX, SR).

Pre študované látky boli použité postupne tri rôzne mobilné fázy s rozdielnym percentuálnym zastúpením metanolu – 98 %, 95 %, 90 % (pripraveného z metanolu *p. a.* a destilovanej vody). Ako vhodná sa ukázala mobilná fáza s 95%-ným zastúpením metanolu.

Chromatografické podmienky: mobilná fáza – 95% metanol upravený na  $pH=6$  vodným roztokom nátriumacetátu, prietoková rýchlosť – 0,6 ml / min, tlak – 6,4 MPa, vlnová dĺžka – 248 nm, teplota – 21 až 22 °C.

Mŕtvý čas kolóny ( $t_0$ ) sa stanovil roztokom dusitanu sodného s koncentráciou  $c=0,1 \text{ mol.l}^{-1}$ , ktorý mal v použitom systéme nulovú retenciu. Hodnoty  $\log k'$  boli vypočítané zo vzťahu:  $\log k' = \log [(t_R - t_0) / t_0]$ , kde  $t_0$  je retenčný čas roztoku dusitanu sodného 0,1 mol.l<sup>-1</sup> a  $t_R$  predstavuje retenčný čas roztoku vzorky <sup>12)</sup> a sú priemernou hodnotou z troch stanovení. Roztoky študovaných látok boli pripravené rozpustením 0,005 g látky v metanole a upravené na objem 25,0 ml.

Po odvzdušnení mobilnej fázy bol chromatografický systém premývaný približne 20 min. Prvé dva nástreky bol roztok dusitanu sodného, potom sa aplikovali roztoky študovaných látok (20  $\mu\text{l}$ ). Každá vzorka bola aplikovaná dvakrát, pre výpočet sa použila priemerná hodnota  $t_R$ .

**Rozdeľovacia chromatografia na tenkej vrstve**

Pre chromatografickú analýzu pripravených látok na tenkej vrstve založenej na rozdeľovacom princípe sa použili komerčne vyrábané platne Silufol® UV<sub>254</sub> s vrstvou silikagélu s rozmermi 150x150 mm, ktoré boli vopred impregnované postupne 3%, 5% alebo 7% roztokom silikónového oleja v heptáne<sup>11)</sup> (Lachema, Brno, ČR). Najoptimálnejšie hodnoty R<sub>F</sub> resp. R<sub>M</sub> boli získané s použitím 5% silikónového oleja v heptáne.

Po vysušení platní pri laboratórnej teplote počas 20 min prebiehal chromatografický proces v komorách sytených 5 min vyvíjacou sústavou kyselina chlorovodíková c=1 mol.l<sup>-1</sup>: acetón (4 obj. + 1 obj.). Z látok sa pripravili 1% roztoky v metanole, na platne sa nanášali mikrokapilárkou (Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Švajčiarsko) 2 µl roztoku. Detekcia škvrn na chromatograme bola vykonaná nad parami jódu. Hodnoty R<sub>M</sub> sú uvedené v tabuľke 2.

**VÝSLEDKY A DISKUSIA**

Pripravené zlúčeniny – chemicky 1-(2-fluórfenyl)-, 1-(3-trifluórmetylfenyl)- a 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(Y-alkoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchloridy; Y-alkoxy = metoxy- až propoxyskupina v *o*- alebo v *m*-polohe na lipofilnom aromatickom jadre – sú biele, kryštalické látky, ktorých teploty topenia sú uvedené v tabuľke 1 a nie sú korigované. Na základe určenia percentuálneho zastúpenia uhlíka, vodíka a dusíka elementárnou analýzou bola potvrdená ich totožnosť. Percentuálne zastúpenie C, H a N v zlúčeninách sa nelíšilo o viac ako ±0,4% v porovnaní s teoretickými hodnotami (v prípade látky **Id** bol rozdiel 0,42 %, pri látke **IId** 0,53 %). Z experimentálne získaných hodnôt vyplynulo, že finálne zlúčeniny boli pripravené vo forme monochloridov (okrem zlúčenín **Ila**, **Ilb** a **Ilc**).

Nesubstituovaný piperazín je považovaný z hľadiska

teórie kyselín a zásad za silnú zásadu, ktorého oba atómy N sú pri reakcii napríklad s kyselinou adipovou alebo s kyselinou citrónovou protonizované<sup>13,14)</sup>. Vzhľadom na prítomnosť substituovaného aromatického jadra, ktoré je viazané na jeden z atómov N v solitvornej časti molekuly, dochádza ku konjugácii voľného elektrónového páru atómu N s aromatickým kruhom. Prítomnosť elektrón-akceptorného substituenta na aromatickom jadre zároveň spomínanú konjugáciu podporuje, čím dochádza k zníženiu zásaditosti<sup>14)</sup>.

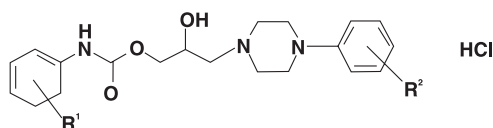
V prípade zlúčenín **Ila**, **Ilb** a **Ilc** vykonaná elementárna analýza poukázala na skutočnosť, že **Ila**, **Ilb** a **Ilc** boli pripravené vo forme dichloridov. Pri syntéze spomínaných derivátov bol zrejme pri príprave solí kyselín 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbamových pridaný relatívne veľký nadbytok éterového roztoku kyseliny chlorovodíkovej, a preto nastala protonizácia aj druhého atómu N v štruktúre piperazínového kruhu.

Pri určení rozpustnosti predstavoval, vzhľadom na obmedzené množstvo zlúčenín, návažok študovaných látok 0,1 g pre stanovenie rozpustnosti v destilovanej vode a 0,01 g pre určenie rozpustnosti v liehu a chloroforme.

Všetky študované látky boli v destilovanej vode veľmi ťažko rozpustné. V prostredí liehu vykazovali miernu rozpustnosť, v chloroforme boli prakticky nerozpustné. Relatívne ťažkú rozpustnosť študovaných solí vo vode je možné vysvetliť prítomnosťou sterickej objemného substituenta v zásaditej časti molekuly ako aj prítomnosťou atómu, resp. atómov (látky s označením **IIIa-IIIe**) fluóru v molekule.

Povrchové napätie bolo stanovené nepriamo Traubeho stalagmometrickou metódou počítania kvapiek formovaných z konštantného objemu kvapaliny, kde bola ako porovnávacia kvapalina zvolená destilovaná voda. Pretože rozpustnosť je v destilovanej vode pri teplote

Tab. 1. Základné parametre finálnych látok, 1-(2-fluórfenyl)-, 1-(3-trifluórmetylfenyl)- a 1-(4-fluórfenyl)-4-[3-(Y-alkoxyfenylkarbamoyloxy)-2-hydroxypropyl]piperazíniumchloridov; Y-alkoxy = metoxy- až propoxyskupina v *o*- alebo v *m*-polohe na lipofilnom aromatickom jadre



Označenie	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	sumárny vzorec	M <sub>r</sub>	T. t. (°C)
Ia	2-OCH <sub>3</sub>	2'-F	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	439,91	191-193
Ib	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2'-F	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	453,94	99-104
Ic	2-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2'-F	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	467,97	115-119
Id	3-OCH <sub>3</sub>	2'-F	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	439,91	225-228
Ie	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2'-F	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	453,94	204-207
Ila	2-OCH <sub>3</sub>	4'-F	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	439,91	163-167
Ilb	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4'-F	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	453,94	139-144
Ilc	2-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4'-F	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	467,97	146-151
IId	3-OCH <sub>3</sub>	4'-F	C <sub>21</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	439,91	196-199
Ile	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4'-F	C <sub>22</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	453,94	201-204
IIf	3-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	4'-F	C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> FCl	467,97	137-142
IIIa	2-OCH <sub>3</sub>	3'-CF <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub> Cl	489,92	181-185
IIIb	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3'-CF <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub> Cl	503,95	137-141
IIIc	3-OCH <sub>3</sub>	3'-CF <sub>3</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub> Cl	489,92	192-195
IIId	3-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3'-CF <sub>3</sub>	C <sub>23</sub> H <sub>29</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub> Cl	503,95	168-172
IIIe	3-OC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	3'-CF <sub>3</sub>	C <sub>24</sub> H <sub>31</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub> F <sub>3</sub> Cl	517,97	163-166

\*Údaje pre zlúčeniny s označením **Ila** až **IIf** sú publikované v literatúre<sup>9)</sup>.

Tab. 2. Základné fyzikálno-chemické parametre študovaných látok

Označenie	$\gamma$ (N.m <sup>-1</sup> )	pK <sub>a</sub>	log P'	log k'	R <sub>M</sub>
Ia	0,0700	6,75	3,41	-0,292	-0,71
Ib	0,0706	6,42	3,44	-0,252	-0,53
Ic	0,0708	6,97	3,70	-0,244	-0,40
Id	0,0655	7,06	3,92	-0,377	-0,59
Ie	0,0682	6,64	3,70	-0,237	-0,57
IIa	0,0732	6,73	3,61	-0,347	-0,46
IIb	0,0717	6,58	3,90	-0,292	-0,09
IIc	0,0705	6,29	4,13	-0,244	0,24
IId	0,0717	6,55	3,25	-0,432	-0,51
IIe	0,0712	6,31	3,59	-0,382	-0,19
IIf	0,0703	6,16	3,62	-0,377	0,03
IIIa	0,0367	5,83	3,57	-0,229	0,04
IIIb	0,0360	6,00	3,60	-0,177	0,18
IIIc	0,0359	5,73	3,61	-0,318	-0,02
IIId	0,0363	5,35	3,72	-0,276	0,11
IIIe	0,0370	5,21	4,03	-0,268	0,23

21 °C pomerne obmedzená, boli študované látky pre meranie povrchového napätia rozpúšťané vo vode pri teplote 80 °C<sup>15)</sup>. Pred samotným zahrievaním boli ešte roztoky študovaných látok vystavené pôsobeniu ultrazvuku.

Z výsledkov uvedených v tabuľke 2 vyplýva, že pripravené zlúčeniny **Ia-Ie** ako aj **IIa-IIf** vykazujú miernu povrchovú aktivitu, deriváty **IIIa-IIIe** preukázali relatívne vyššiu povrchovú aktivitu.

Disociačná konštanta vyjadruje pomer disociovej a nedisociovej formy liečiva. Je ukazovateľom schopnosti látok prestupovať biologickými membránami<sup>16, 17)</sup>. Vzájomný pomer disociovej a nedisociovej formy závisí od pH prostredia a pK<sub>a</sub> látky<sup>17)</sup>.

Disociačná konštanta študovaných látok bola stanovená potenciometricky. Hodnoty pK<sub>a</sub> sa vypočítali z Henderson-Hasselbalchovej rovnice ako pH roztokov študovaných látok stitovaných na 50% odmerným roztokom hydroxidu sodného na sklenenú a nasýtenú kalomelovú elektródu a následnom vykonaní korekcie na objem metanolu v titračnom prostredí.

V priebehu titrácie odmerným roztokom hydroxidu sodného dochádza k vytesneniu slabšej zásady, ktorá vypadáva z roztoku vo forme zrazeniny, pretože je nerozpustná. Preto bolo nutné titráciu vykonať v prostredí voda:metanol (3 obj. + 2 obj.).

Ako vyplýva z tabuľky 2, so zvyšujúcim sa počtom atómov uhlíka v postrannom reťazci v lipofilnej časti molekuly hodnota pK<sub>a</sub> klesá takmer vo všetkých prípadoch okrem látok **IIIa** a **IIIb**.

Všeobecne najnižšie hodnoty pK<sub>a</sub> boli zistené pri sérii látok **IIIa-IIIe**, ktoré mali v bázičkej časti molekuly 4-(3-trifluórmetylfenyl)piperazín-1-yl. Pre látky **IIa**, **IIb** a **IIc**, ktoré boli pripravené vo forme dichloridov, sa disociácia do druhého stupňa nepodarila titračne stanoviť.

Experimentálny rozdeľovací koeficient predstavuje jeden z významných parametrov hodnotenia lipofily látky<sup>17)</sup>. Hodnoty experimentálnych rozdeľovacích koeficientov študovaných látok boli stanovené klasickou metódou vytrepávania látky medzi dve navzájom nemiešateľné rozpúšťadlá – využil sa osvedčený systém pre tento typ látok: oktán-1-ol (amfiprotný

H-donor a H-akceptor)/tlmivý fosforečnanový roztok s pH~7.

Oktán-1-ol bol vybraný ako jednoduchý model fosfolipidovej membrány, ktorý však v nedostatočnej miere odzrkadľuje vlastnosti prechodu cez hematoencefalickú bariéru a penetráciu cez kožu<sup>18)</sup>. Optimálna hodnota log P' pre perorálnu absorpciu je okolo 1,8; pre prechod cez hematoencefalickú bariéru 2±0,7; pre sublinguálnu absorpciu je to 5,5; pre penetráciu kožou 2,8<sup>18)</sup>.

Vhodný objem spomínaného organického rozpúšťadla, ktoré sa pridávalo k vodnej fáze, sa zistil experimentálne; pre sériu látok **IIa-IIf** predstavoval objem pridaného oktán-1-olu 0,5 ml, pre sériu **Ia-IIe** 0,1 ml, pre sériu látok **IIIa-IIIe** 0,05 ml.

Na určenie koncentrácie látky vo vodnej fáze sa využila spektrofotometria v UV oblasti. Všetky študované látky majú výrazne lipofilný charakter v dôsledku prítomnosti substituovaného 4-fenylpiperazín-1-ylu v zásaditej časti molekuly.

Z hľadiska závislosti medzi počtom atómov uhlíka v postrannom Y-alkoxysubstituente (Y = o-, m- alebo p-poloha na aromatickom jadre) a hodnotou log P' je možné povedať, že vo všetkých sériách študovaných látok so zvyšujúcim počtom atómov uhlíka v alkoxylovom reťazci stúpala aj hodnota log P'. Rozdiely medzi homologickými členmi v jednotlivých sériách sú takmer konštantné (tab. 2).

Uvedené poznatky korešponujú so závermi experimentov, v ktorých bola sledovaná závislosť log P' od dĺžky uhľovodíkového reťazca<sup>19)</sup>.

K hodnoteniu lipofily sa využíva aj HPLC. Separčný princíp spočíva v delení chromatografovaných látok na základe príslušného rozdeľovacieho koeficientu, ktorý je pre danú sústavu a podmienky konštantný.

Ako parameter lipofily je využívaný logaritmus kapacitného faktora k', ktorý sa vypočíta z nameraných retenčných časov zadrživanej (t<sub>R</sub>) a nezadrživanej (t<sub>0</sub>) látky.

Log k' bol predmetom veľkého množstva štúdií, kde sa vyhodnocoval vzťah log k' a C<sub>x</sub>, pričom väčšina korelácií potvrdila lineárnu závislosť<sup>20, 21)</sup>. Zo získaných hodnôt vyplývalo, že so stúpajúcim počtom atómov uhlíka

v homologických radoch v jednotlivých sériách pripravených látok dochádza aj k zvyšovaniu hodnoty  $\log k'$  (tab. 2), pričom v rovnakom smere došlo aj k nárastu hodnôt retenčných časov.

Rozdeľovacia chromatografia na tenkej vrstve, pri ktorej je nosič impregnovaný lipofilným rozpúšťadlom, je taktiež jednou z metód experimentálneho hodnotenia lipofily v štúdiách vzťahov medzi chemickou štruktúrou a biologickou aktivitou. Z hľadiska výberu mobilnej fázy sa ukázala ako optimálna vyvíjacia sústava kyselina chlorovodíková ( $c=1 \text{ mol.l}^{-1}$ ): acetón (1 obj. + 1 obj.), fólie Silufol® UV<sub>254</sub> boli impregnované 5%-ným roztokom silikónového oleja v heptáne<sup>22</sup>). Pretože delené látky sa v sérii navzájom líšili len metylénovým inkrementom, dalo sa predpokladať, že práve táto skutočnosť bude mať vplyv na polohu škrvny.

Poloha škrvny na chromatograme sa s postupným zväčšovaním alkoxy substituenta o metylénovú skupinu posúvala rovnomerne smerom k nižším hodnotám  $R_f$ , z ktorých boli vypočítané hodnoty  $R_M$ , kde platí  $R_M = \log(1/R_f - 1)$ <sup>18</sup>.

V homologických radoch v jednotlivých sériách študovaných látok so zväčšujúcim sa alkoxy substituentom lineárne stúpa aj hodnota  $R_M$  (tab. 2).

Práca bola riešená s grantovou podporou VEGA 1/1186/04.

## LITERATURA

1. Zelenay, R., Bóznér, A., Čižmárik, J. et al.: Pharmazie, 1985; 40, 64.
2. Reidemeister, S., Stark, H., Ligneau, X. et al.: Pharmazie, 2000; 55, 83-86.
3. Mustazza, C., Borioni, A., Del Giudice, R. M. et al.: Eur. J. Med. Chem., 2002; 37, 91-109.

4. Csöllei, J.: Čes. a Slov. Farm., 1993; 42, 265-267.
5. Oficialdegui, M. A., Martinez, J., Pérez, S. et al.: Farmaco, 2000; 55, 345-353.
6. Sato, H., Kitagawa, O., Aida, Y. et al.: Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999; 9, 1553-1558.
7. Perrone, R., Berradi, F., Colabufo, A. N. et al.: Eur. J. Med. Chem., 1997; 32, 739-746.
8. Račanská, E., Kurfürst, P., Csöllei, J., Švec, P.: Acta Facult. Pharm. Univ. Comenianae, 2004; 51, 182-191.
9. Malík, I., Sedlářová, E., Csöllei, J. et al.: Sci. Pharm., 2004; 72, 283-291.
10. Slovenský liekopis, vydanie 1., zväzok 1., MZ SR Herba spol. s r.o., Bratislava 1997.
11. Bezáková, Ž., Stankovičová M., Csöllei, J.: Čes. a Slov. Farm., 2001; 50, 197.
12. Sedlářová, E., Čižmárik, J.: Čes. a Slov. Farm., 2000; 49, 306-312.
13. Melichar, B. et al.: Chemická léčiva, 3. vydanie. Praha, Avicenum, 1987, 835-837.
14. Devínsky, F., Ďurinda, J., Lacko, I.: Organická chémia pre farmaceutov. Martin, Osveta, 2001.
15. Opatřilová, R., Mokřý, P., Csöllei, J., Blešová, M.: Čes. slov. Farm., 2002; 51, 305-309.
16. Sedlářová, E., Čižmárik, J.: Čes. a slov. Farm., 2000; 49, 306-312.
17. Pokorná, M., Čižmárik, J., Sedlářová, E., Račanská, E.: Čes. a Slov. Farm., 1999; 48, 80-86.
18. Opatřilová, R., Sokolová, P.: Čes. slov. Farm., 2004; 53, 42-46.
19. Čižmárik, J., Polásek, E., Švec, P., Račanská, E.: Českoslov. Farm., 1993; 42, 88-91.
20. Čižmárik, J., Polásek, E.: Pharmazie, 1992; 47, 61-62.
21. Sedlářová, E., Búčiová, L., Čižmárik, J.: Čes. a Slov. Farm., 1996; 45, 139-145.
22. Slovenský farmaceutický kódex, vydanie prvé. HERBA, Bratislava, 1997, 18.

Došlo 4.3. 2005.

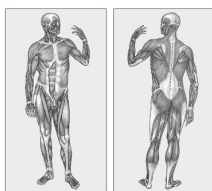
Přjato ke veřejnění 27. 4. 2005.

PharmDr. Ivan Malík  
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR  
e-mail: malik@pharm.uniba.sk

7. rozšířené vydání

## Praktický slovník MEDICÍNY

Martin Vokurka • Jan Hugo  
11 000 HESEL • ANATOMICKÁ PŘÍLOHA



MAXDORF

PRO ŠIROKOU  
VEŘEJNOST

## PRAKTICKÝ SLOVNÍK MEDICÍNY (7. vydání)

Martin Vokurka, Jan Hugo a kol.

Sedmé, další rozšířené vydání úspěšného výkladového slovníku lékařské terminologie. Obsahuje více než 11 000 hesel s velkým počtem příkladů, některá hesla jsou doplněna ilustracemi. Slovník zachycuje aktuální českou lékařskou terminologii ne pouze ve formě vyučované na lékařských fakultách, ale také tak, jak je užívána v každodenní zdravotnické praxi. V tomto duchu obsahuje také řadu hovorových výrazů užívaných zdravotníky, přehled a výklad zkratk užívaných v současné české medicíně aj. Publikace je prvním výkladovým slovníkem lékařských termínů srozumitelným široké veřejnosti u nás.

Vydal Maxdorf v roce 2004, formát A5, váz.,  
ISBN 80-7345-009-7, 490 str., cena 595 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu:

Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz