Farmacie 5/05 1.9.2005 15:17 Stránka 235
proLékaře.cz | 6.1.2026

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 5 – ZÁŘÍ 2005

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

MALÍK I., SEDLÁROVÁ E., ČIŽMÁRIK J., ANDRIAMAINTY F., CSÖLLEI J.[1]

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského v Bratislave, Katedra farmaceutickej chémie, SR
[1]Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Farmaceutická fakulta, Ústav chemických léčiv

SÚHRN

Štúdium fyzikálno-chemických vlastností derivátov kyseliny 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámovej s bázickou 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 bázickú 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 vysokoúčinnej 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 bázických esterov kyselín 2-, 3-, 4-alkoxyfenylkarbámových vykazujú široké spektrum biologických aktivít [1–4], *N*-fenylpiperazínový kruh (substituovaný *N*-fenylpiperazínový kruh) je zastúpený taktiež v štruktúrach veľkého množstva látok s rozmanitými farmakologickými účinkami [5, 6], medzi ktoré patrí aj ovplyvnenie KVS [7].

Izostérna zámena atómu kyslíka v klasických ß-antiadrenergne pôsobiacich látkach karbamátovou funkčnou skupinou pri súčasnej modifikácii solitvornej časti substituovaným 4-fenylpiperazín-1-ylom a pri zachovaní spojovacieho 2-hydroxypropán-1,3-diylového reťazca, ktorý je typický pre ß-blokátory, znamenala projekciu derivátov, ktoré by, okrem nešpecifickej lokálne anestetickej aktivity, vykazovali aj signifikantný vplyv na KVS [8]. 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.

proLékaře.cz | 6.1.2026

POKUSNÁ ČASŤ

Syntéza

Študované látky boli pripravené podľa [9], ako bázická zložka boli pri syntéze použité deriváty *N*-fenylpiperazínu, t.j. 1-(4-fluórfenyl)piperazín [9] (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. Kyseľovou.

Po aplikovaní vzorky nastalo jej spálenie v kolóne pri teplote 1800 °C na katalyzátore WO_3 za vzniku NO_x, CO_2 a H_2O, ktoré sú unášané nosným plynom do redukčnej časti kolóny. Plyny sú po redukcii nesené na kolónu, kde sa eluujú v poradí N_2, CO_2, H_2O. 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_2O_5 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 [10].

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 [11]. Použitý bol sklenený Traubeho stalagmometer, (Kavalier, ČR). Pripravili sa roztoky študovaných látok s $c=1.10^{-3}$ 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 °C, resp. bola použitá ultrazvuková vaňa (Tesla, Vráble, SR). Ako referenčná kvapalina sa použila destilovaná voda, ktorej povrchové napätie pri teplote 21 °C je γ=0,07259 N.m^{-1}.

Stanovenie disociačnej konštanty

Disociačná konštanta študovaných látok bola stanovená potenciometricky alkalimetrickou titráciou pomocou automatickej byrety OP 930 spojenej 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 naväžením 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 ºC [11].

Hodnoty pK_a boli vypočítané na základe Hendersonovej-Hasselbalchovej rovnice ako hodnoty pH roztokov študovaných zlúčenín stitrovaných na 50 % odmerným roztokom hydroxidu sodného s koncentráciou c=0,1 mol.l^{-1} po vykonaní korekcie na objem metanolu v titračnom prostredí (0,14). Výsledné hodnoty disociačných konštánt 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 hydrogenfosforečnanu disodného, *p. a.* (SLAVUS, Bratislava, SR), s koncentráciou c=0,2 mol.l^{-1} a kyseliny citrónovej čistej (CHEMAPOL, Praha, ČR) s koncentráciou c=0,1 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 [11].

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 µl slučkou (WATREX, SR), kolónou s nepolárnou chemicky viazanou fázou Separon SGX C_{18} 7 µm, 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.

Mŕtvy čas kolóny (t_0) sa stanovil roztokom dusitanu sodného s koncentráciou c=0,1 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^{-1} a t_R predstavuje retenčný čas roztoku vzorky [12] 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 µl). Každá vzorka bola aplikovaná dvakrát, pre výpočet sa použila priemerná hodnota t_R.

proLékaře.cz | 6.1.2026

Rozdeľovacia chromatografia na tenkej vrstve

Pre chromatografickú analýzu pripravených látok na tenkej vrstve založenej na rozdeľovacom princípe sa použili komerčne vyrábané platne Silufol® UV_{254} s vrstvou silikagélu s rozmermi 150x150 mm, ktoré boli vopred impregnované postupne 3%, 5% alebo 7% roztokom silikónového oleja v heptáne [11] (Lachema, Brno, ČR). Najoptimálnejšie hodnoty R_f, resp. R_M boli získané s použitím 5% silikónového oleja v heptáne.

Po vysušení platní pri laboratórnej teplote počas 20 min prebiehal chromatografický proces v komorách sýtených 5 min vyvíjacou sústavou kyselina chlorovodíková c=1 mol.l^{-1}: acetón (4 obj. + 1 obj). Z látok sa pripravili 1% roztoky v metanole, na platne sa nanášali mikrokapilárou (Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Švajčiarsko) 2 µl roztoku. Detekcia škvŕn na chromatograme bola vykonaná nad parami jódu. Hodnoty R_M 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 **IIa**, **IIb** a **IIc**).

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 [13, 14]. 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 elektrónakceptorného substituenta na aromatickom jadre zároveň spomínanú konjugáciu podporuje, čím dochádza k zníženiu zásaditosti [14].

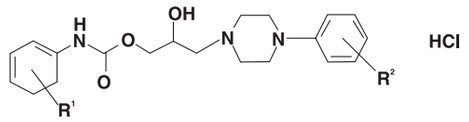
V prípade zlúčenín **IIa**, **IIb** a **IIc** vykonaná elementárna analýza poukázala na skutočnosť, že **IIa**, **IIb** a **IIc** boli pripravené vo forme dichloridov. Pri syntéze spomínaných derivátov bol zrejme pri príprave solí kyselín 2-, 3, 4-alkoxyfenylkarbámových pridaný relatívne veľký nadbytok 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 stéricky objemného substituenta v zásaditej časti molekuly ako aj prítomnosťou atómu, resp. atómov (látky s označením **IIIa**-**IIIe**) fluóru v molekule.

Povrchové napätie bolo stanovené nepriamou 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^1	R^2	sumárny vzorec	M_r	T. t. (°C)
Ia	2-OCH_3	2´-F	$C_{21}H_{27}O_4N_3FCl$	439,91	191-193
Ib	2-OC_2H_5	2´-F	$C_{22}H_{29}O_4N_3FCl$	453,94	99-104
Ic	2-OC_3H_7	2´-F	$C_{23}H_{31}O_4N_3FCl$	467,97	115-119
Id	3-OCH_3	2´-F	$C_{21}H_{27}O_4N_3FCl$	439,91	225-228
Ie	3-OC_2H_5	2´-F	$C_{22}H_{29}O_4N_3FCl$	453,94	204-207
*IIa	2-OCH_3	4´-F	$C_{21}H_{27}O_4N_3FCl$	439,91	163-167
IIb	2-OC_2H_5	4´-F	$C_{22}H_{29}O_4N_3FCl$	453,94	139-144
IIc	2-OC_3H_7	4´-F	$C_{23}H_{31}O_4N_3FCl$	467,97	146-151
IId	3-OCH_3	4´-F	$C_{21}H_{27}O_4N_3FCl$	439,91	196-199
IIe	3-OC_2H_5	4´-F	$C_{22}H_{29}O_4N_3FCl$	453,94	201-204
IIf	3-OC_3H_7	4´-F	$C_{23}H_{31}O_4N_3FCl$	467,97	137-142
IIIa	2-OCH_3	3´-CF_3	$C_{22}H_{27}O_4N_3F_3Cl$	489,92	181-185
IIIb	2-OC_2H_5	3´-CF_3	$C_{23}H_{29}O_4N_3F_3Cl$	503,95	137-141
IIIc	3-OCH_3	3´-CF_3	$C_{22}H_{27}O_4N_3F_3Cl$	489,92	192-195
IIId	3-OC_2H_5	3´-CF_3	$C_{23}H_{29}O_4N_3F_3Cl$	503,95	168-172
IIIe	3-OC_3H_7	3´-CF_3	$C_{24}H_{31}O_4N_3F_3Cl$	517,97	163-166

*Údaje pre zlúčeniny s označením **IIa** až **IIf** sú publikované v literatúre [9].

proLékaře.cz | 6.1.2026

Tab. 2. Základné fyzikálno-chemické parametre študovaných látok

Označenie	γ (N.m^{-1})	pK$_a$	log P´	log k´	R$_M$
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 [15]. 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 disociovanej a nedisociovanej formy liečiva. Je ukazovateľom schopnosti látok prestupovať biologickými membránami [16, 17]. Vzájomný pomer disociovanej a nedisociovanej formy závisí od pH prostredia a pK$_a$ látky [17].

Disociačná konštanta študovaných látok bola stanovená potenciometricky. Hodnoty pK$_a$ sa vypočítali z Henderson-Hasselbalchovej rovnice ako pH roztokov študovaných látok stitrovaných 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$_a$ klesá takmer vo všetkých prípadoch okrem látok **IIIa** a **IIIb**.

Všeobecne najnižšie hodnoty pK$_a$ boli zistené pri sérii látok **IIIa**-**IIIe**, ktoré mali v bázickej 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 lipofility látok [17]. 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 [18]. 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 [18].

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 korešpondujú so závermi experimentov, v ktorých bola sledovaná závislosť log P' od dĺžky uhľovodíkového reťazca [19].

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

Ako parameter lipofility je využívaný logaritmus kapacitného faktora k′, ktorý sa vypočíta z nameraných retenčných časov zadržiavanej (t$_R$) a nezadržiavanej (t$_0$) látky.

Log k′ bol predmetom veľkého množstva štúdií, kde sa vyhodnocoval vzťah log k′ a C$_x$, pričom väčšina korelácií potvrdila lineárnu závislosť [20, 21]. Zo získaných hodnôt vyplynulo, že so stúpajúcim počtom atómov uhlíka

proLékaře.cz | 6.1.2026

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 lipofility v štúdiách vzťahov medzi chemickou štruktúrou a biologickou aktivitou. Z hľadiska výberu mobilnej fázy sa ukázala ako optimálna vyvíjacia sústava kyselina chlorovodíková (c=1 $mol.l^{-1}$): acetón (1 obj. + 1 obj.), fólie Silufol® UV_{254} boli impregnované 5%-ným roztokom silikónového oleja v heptáne [22]. Pretože delené látky sa v sérii navzájom líšili len metylénovým inkrementom, dalo sa predpokladať, že práve táto skutočnosť bude mať vplyv na polohu škvrny.

Poloha škvrny na chromatograme sa s postupným zväčšovaním alkoxysubstituenta o metylénovú skupinu posúvala rovnomerne smerom k nižším hodnotám R_f, z ktorých boli vypočítané hodnoty R_M, kde platí $R_M = \log (1/R_f - 1)$ [18].

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

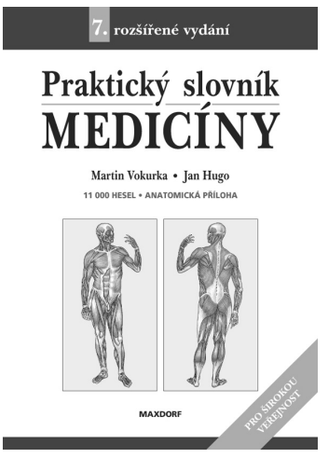
Práca bola riešená s grantovou podporou VEGA 1/1186/04.

LITERATURA

1. **Zelenay, R., Bózner, 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., Sedlárová, 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. **Sedlárová, 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., Mokrý, P., Csöllei, J., Blešová, M.:** Čes. slov. Farm., 2002; 51, 305-309.
16. **Sedlárová, E., Čižmárik, J.:** Čes. a slov. Farm., 2000; 49, 306-312.
17. **Pokorná, M., Čižmárik, J., Sedlárová, 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., Polášek, E., Švec, P., Račanská, E.:** Československ. Farm., 1993; 42, 88-91.
20. **Čižmárik, J., Polášek, E.:** Pharmazie, 1992; 47, 61-62.
21. **Sedlárová, E., Búčiová, Ľ., Čižmárik, J.:** Čes. a Slov. Farm., 1996; 45, 139-145.
22. Slovenský farmaceutický kódex, vydanie prvé. HERBA, Bratislava, 1997, 18.

Došlo 4.3. 2005.
Přijato ke veřejnění 27. 4. 2005.

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



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 zkratek 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