



KAPITAŁ LUDZKI
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI

UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI
FUNDUSZ SPOŁECZNY



Materiały dydaktyczne współfinansowane ze środków Unii Europejskiej w ramach Europejskiego Funduszu Społecznego

Materiały pomocnicze do przedmiotu

ZWIĄZKI BIOLOGICZNIE AKTYWNE

dla studentów specjalności Chemia Bioorganiczna

Ilona Wandzik

Politechnika Śląska
Wydział Chemiczny

Gliwice 2013

SPIS TREŚCI

Nadmiar enancjomeryczny	3
Związki biologicznie aktywne jako słabe kwasy i zasady organiczne.....	5
Właściwości kwasowo-zasadowe.....	5
Moc kwasów	7
Grupy funkcyjne i ich charakter.....	11
Stopień jonizacji.....	12
Dystrybucja leków a wartość pK _a	19
Rozpuszczalność leków w środowisku wodnym	20
Współczynniki podziału (P) i dystrybucji (D)	22
Zagadnienia do rozwiązania.....	24
Rozwiązania wybranych problemów	39
Literatura uzupełniająca	42
Załącznik A. Przykłady związków zasadowych	43
Załącznik B. Przykłady związków kwasowych	44
Załącznik C. Przykłady związków amfoterycznych	45
Załącznik D. Wartości pK _a , logP oraz rozpuszczalności wybranych kwasów i zasad	46

Nadmiar enancjomeryczny

Nadmiar enancjomeryczny (ang.: *enantiomeric excess*, skrót *ee* lub *optical purity*, skrót *op*) definiuje się jako stosunek różnicy zawartości poszczególnych enancjomerów do sumy ich zawartości w określonej mieszaninie wyrażony w procentach. Po raz pierwszy termin ten został zastosowany w 1971 roku przez Morrisona i Moshera. Poniższy wzór przedstawia wartość *ee*, gdy w przewodzie występuje enancjomer R:

$$ee_R = \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} * 100$$

gdzie [S], [R] - liczba moli lub stężenie molowe w mieszaninie, odpowiednio izomeru S i R.

Przykładowo $ee_R = 90\%$ oznacza, że w mieszaninie znajduje się 90% enancjomeru R, a pozostałe 10% stanowi mieszaninę racemiczną, czyli sumarycznie zawartość enancjomeru R wynosi 95%, a enancjomeru S 5%.

Nieracemiczna mieszanina enancjomerów będzie posiadała wypadkową, niezerową właściwą skręcalność optyczną. Znając właściwą skręcalność optyczną czystego enancjomeru, można obliczyć czystość optyczną mieszaniny, gdyż skręcalność właściwa jest wielkością addytywną.

$$\text{czystość optyczna R (\%)} = \frac{[\alpha]_{\text{miesz}}}{[\alpha]_R} * 100$$

$$[\alpha]_{\text{miesz}} = [\alpha]_R * \text{zawartość R} + [\alpha]_S * \text{zawartość S}$$

$$[\alpha]_{\text{miesz}} = \frac{[\alpha]}{c * l}$$

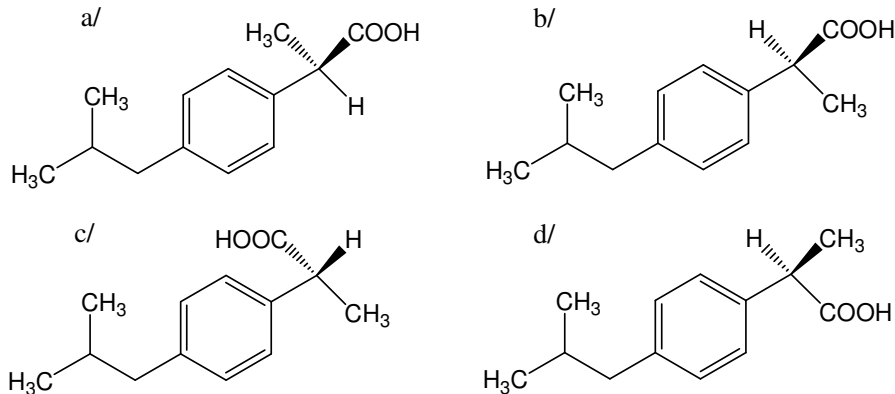
gdzie c stężenie w [g/mL], l- długość rurki polarymetrycznej w [dm]

W reakcjach chemicznych, w których mogą powstawać enancjomery, nadmiar enancjomeryczny *ee* może przyjąć wartość od 0% - gdy w wyniku reakcji otrzymujemy racemat do 100% gdy powstaje jeden, czysty enancjomer. Nadmiar enancjomeryczny jest wskaźnikiem sukcesu w syntezie asymetrycznej. Pokrewnym określeniem dotyczącym diastereoizomerów jest *nadmiar diastereoizomeryczny (de)*, który obliczamy analogicznie wstawiając do wzoru stężenia dwóch diastereoizomerów.

Zagadnienia do rozwiązania

Problem 1

Enancjomer S ibuprofenu ma właściwości przeciwbólowe. Która z poniższych struktur przedstawia (S)-ibuprofen?

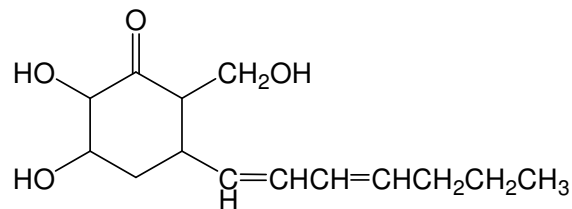


Problem 2

Skręcalność właściwa czystego optycznie (S)(+)-ibuprofenu wynosi $+54^{\circ}$. Który enancjomer przeważa w mieszaninie, która posiada skręcalność optyczną $+48,6^{\circ}$? Jaka jest zawartość procentowa enancjomeru będącego w przewodzie?

Problem 3

Poniżej przedstawiono konstytucję pewnego związku biologicznie aktywnego. Ile stereoizomerów może mieć taka konstytucja?



a/ 2

b/ 8

c/ 16

d/ 32

e/ 64

Skręcalność właściwa czystego optycznie naturalnego (+)-izomeru tego związku wynosi $+10^{\circ}$. Jaka jest zawartość procentowa enancjomeru (-) w mieszaninie, która posiada skręcalność optyczną $+4^{\circ}$?

Problem 4

Skręcalność właściwa czystego optycznie (-)-cholesterolu wynosi -39° . Jaka jest skręcalność właściwa próbki zawierającej 10% (+)-cholesterolu i 90% (-)-cholesterolu? Jaka jest czystość optyczna mieszaniny?

Problem 5

Próbkę 1,5 g (+)-karwonu rozpuszczono w 10 ml chloroformu i umieszczono w rurce polarymetrycznej o długości 5 cm. Odczytana z aparatu skręcalność wynosiła $+4,58^{\circ}$. Oblicz skręcalność właściwą (+)-karwonu.

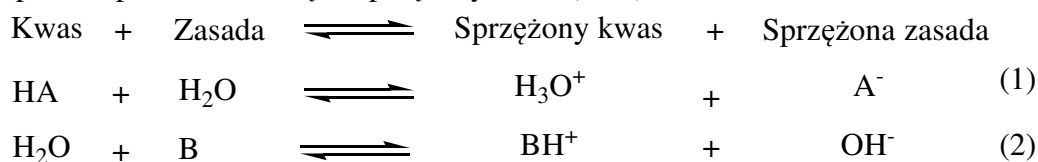
Jaki będzie odczyt skręcalności z aparatu, gdy do otrzymanego uprzednio roztworu dodamy 0,5 g (-)-karwonu? Jaki będzie wówczas nadmiar enancjomeryczny (+)-karwonu?

Związki biologicznie aktywne jako słabe kwasy i zasady organiczne

Właściwości kwasowo-zasadowe

Większość leków może być klasyfikowana jako związki o charakterze słabych kwasów bądź słabych zasad. Każdy związek o charakterze kwasu może występować w formie kwasowej lub sprzężonej z nim zasady, analogicznie każdy związek o charakterze zasady może występować w formie zasadowej lub sprzężonego z nią kwasu. Lek trafia do organizmu pacjenta w określonej formie, a jego równowaga kwasowo-zasadowa w dużej mierze decyduje o dystrybucji leku w organizmie.

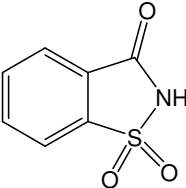
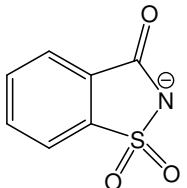
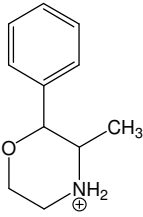
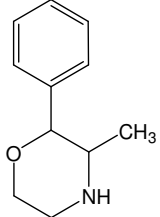
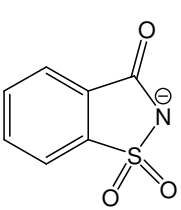
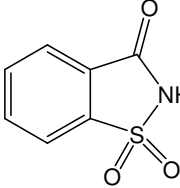
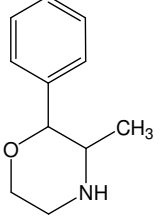
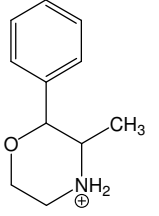
Znanych jest wiele definicji kwasów i zasad, ale w farmacji i biochemii powszechnie funkcjonuje model zaproponowany niezależnie przez Lowry'ego i Bronsteda. Zgodnie z ich definicją kwas jest donorem protonu, a zasada akceptorem protonu. Gdy kwas (HA) odda proton zasadzie to ulega przekształceniu w sprzężoną zasadę (A^-). Podobnie, gdy zasada (B) przyjmie proton, przekształca się w sprzężony kwas (BH^+).



Przykładowe pary kwasów i ich sprzężonych zasad oraz zasad i sprzężonych z nimi kwasów przedstawione są w tabeli 1. Analiza przykładów **1-6** pokazuje, że woda może odgrywać rolę akceptora protonu (zasady) w reakcjach **1-3** bądź donora protonu (kwasu) w reakcjach **4-6**. Zatem woda jako związek amfoteryczny może zachowywać się jak słaba zasada przyciągająca proton, aby utworzyć silnie kwasowy jon hydroksoniowy (reakcje **1-3**), bądź też jako słaby kwas oddający proton, aby utworzyć silnie zasadowy anion hydroksylowy (reakcje **4-6**). Należy również zwrócić uwagę na formy zjonizowane i niezjonizowane. Przykładami niezjonizowanych kwasów oddających protony, tworząc tym samym sprzężone zjonizowane zasady są: kwas octowy (reakcja **1**) i sacharyna (reakcja **2**). Z kolei przykładami zjonizowanego kwasu dającego niezjonizowaną sprzężoną zasadę jest jon fenmetrazyniowy (reakcja **3**). Podobne relacje znajdziemy pomiędzy formami niezjonizowanymi i zjonizowanymi zasad i ich sprzężonych kwasów. I tak przykładem niezjonizowanej zasady będącej w równowadze ze zjonizowanym sprzężonym kwasem jest fenmetrazyna i

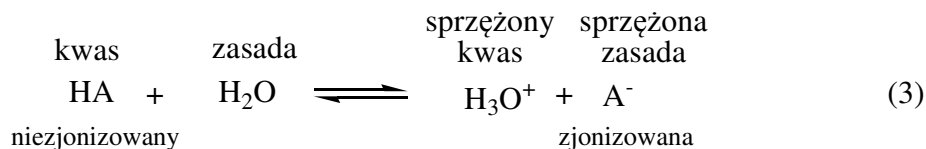
protonowana fenmetrazyna (reakcja 6), a przykładami zjonizowanych zasad dających niezjonizowane sprzężone kwasy są aniony octanowy i sacharynianowy (reakcje 5 i 6).

Tabela 1.

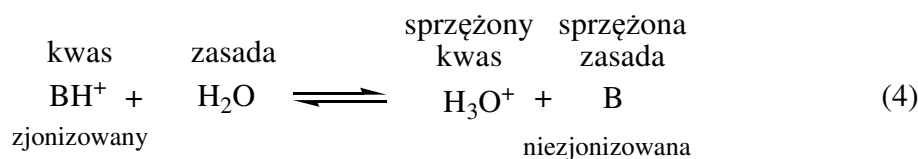
Lp	Kwas	+ Zasada	\rightleftharpoons	Sprężony kwas	+ Sprężona zasada
1	CH ₃ COOH	+ H ₂ O	\rightleftharpoons	H ₃ O ⁺	+ CH ₃ COO ⁻
2		+ H ₂ O	\rightleftharpoons	H ₃ O ⁺	+ 
3		+ H ₂ O	\rightleftharpoons	H ₃ O ⁺	+ 
4	H ₂ O	+ CH ₃ COO ⁻	\rightleftharpoons	CH ₃ COOH	+ OH ⁻
5	H ₂ O	+ 	\rightleftharpoons		+ OH ⁻
6	H ₂ O	+ 	\rightleftharpoons		+ OH ⁻

Moc kwasów

Powszechnie stosowanym parametrem do zdefiniowania mocy kwasu jest wartość pK_a , czyli ujemny logarytm dziesiętny ze stałej równowagi reakcji dysocjacji K_a . Kwasy możemy podzielić na dwa typy: HA i BH^+ . Kwasy HA ulegają dysocjacji i z formy niezjonizowanej przechodzą w formę zjonizowanej sprzężonej zasady:



Kwasy BH^+ podczas dysocjacji przechodzą z formy zjonizowanej (polarnej) do formy niezjonizowanej (niepolarnej) sprzężonej zasady:



Stałe dysocjacji dla związków o charakterze kwasów HA i kwasów BH^+ , których równania dysocjacji przedstawiono powyżej równaniami (3) i (4) wynoszą odpowiednio:

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H_3O^+]}{[HA]} \quad (5)$$

$$K_a = \frac{[B] \cdot [H_3O^+]}{[BH^+]} \quad (6)$$

Uwaga: Należy pamiętać, że pK_a dla zasady w istocie jest wartością pK_a dla sprzężonego kwasu (formy protonowanej BH^+). Przykładowo w załączniku D wartość pK_a fenmetrazyny 8.5 oznacza pK_a formy protonowanej, to jest jonu fenmetrazyniowego. Bardzo ważne jest zrozumienie, jak należy interpretować dane z tabeli w załączniku D. Należy pamiętać, że zestawione wartości dotyczą formy donora protonu (formy kwasowej związku), niezależnie od tego jakiej formy dotyczy nazwa związku. Fenmetrazyna jest zasadą, ale wartość pK_a dotyczy sprzężonego z nią kwasu, czyli jonu fenmetrazyniowego. Pamiętajmy, że każdą zasadę organiczną możemy przedstawić w formie protonowanej (BH^+) i zastosować równania (4) i (6).

Zastanówmy się jak silnymi, bądź słabymi kwasami są związki przedstawione w tabeli 1. Przedstawione reakcje można opisać stałymi K_a czy pK_a , które obrazują w jakim stopniu kwasy (donory protonu) reagują z wodą, aby utworzyć sprzężone zasady. Równowaga dla słabego kwasu (wysokie pK_a) przesunięta jest w lewą stronę równania, co oznacza, że sprzężony kwas jest lepszym donorem protonu niż kwas lub inaczej mówiąc sprzężona zasada jest dobrym akceptorem protonu. Przykładem jest reakcja 1, gdzie słabo zdysocjowany kwas octowy jest w równowadze z anionem octanowym, ale przeważa forma niezdisocjowanego kwasu octowego, czyli forma znajdująca się po lewej stronie równania reakcyjnego. Wówczas w wyrażeniu na stałą dysocjacji K_a przeważa mianownik i w efekcie K_a wynosi $1,58 \cdot 10^{-5}$

(pK_a 4,8). Dla porównania mocny kwas chlorowodorowy, który jest całkowicie zdysocjowany ma stałą dysocjacji K_a wynoszącą $1,26 * 10^6$ (pK_a -6,1).

Bardzo ważne jest, aby pamiętać, że wartość pK_a nie mówi o tym, czy związek jest kwasem czy zasadą; pK_a jest ujemnym logarytmem dziesiętnym ze stałej dysocjacji K_a i może przyjmować wartości w bardzo szerokim zakresie. Nie ma to nic wspólnego z zakresem wartości pH, gdzie wartości <7 oznaczają środowisko kwaśne, a >7 środowisko alkaliczne. Ponadto błędem byłoby założenie, że jeśli jakiś kwas posiada $pK_a = 3$, to wszystkie związki o $pK_a = 3$ muszą być kwasami. Wiele słabych zasad ma wartości pK_a w zakresie 2-4. Z kolei fenmetrazyna o $pK_a = 8,5$ jest związkiem zasadowym, ale to nie oznacza, że związki o $pK_a >7$ są zasadami. Fenole na przykład są słabymi kwasami i posiadają pK_a w zakresie 9-11. W tabeli 2 przedstawiono kilka przykładów kwasów dla zobrazowania mocy kwasów organicznych w porównaniu z kwasem chlorowodorowym.

Tabela 2. Porównanie mocy kwasów

Kwas	K_a	pK_a	
Kwas chlorowodorowy	$1,26 * 10^6$	-6,1	silny kwas
Kwas octowy	$1,58 * 10^{-5}$	4,8	słaby kwas
Sacharyna	$2,51 * 10^{-2}$	1,6	umiarkowanie silny kwas
Aspiryna		3,5	słaby kwas
Fenol		9,9	bardzo słaby kwas

Podczas określania mocy kwasów i zasad organicznych kierujemy się ogólnymi regułami:

$pK_a < 2$: silny kwas, sprzężona zasada nie ma znaczących właściwości zasadowych w roztworze wodnym

pK_a 4 - 6: słaby kwas, słaba sprzężona zasada

pK_a 8 - 10: bardzo słaby kwas, stosunkowo mocna sprzężona zasada

$pK_a > 12$: zasadniczo brak właściwości kwasowych w wodzie, mocna sprzężona zasada

Znanymi związkami biologicznie aktywnymi o charakterze organicznych kwasów (HA) mogą być: kwasy sulfonowe, kwasy karboksylowe, imidy kwasowe, enole oraz szereg związków o charakterze CH-kwasów. Najczęściej spotykane związki biologicznie aktywne o charakterze kwasów organicznych zestawiono w tabeli 3. Z kolei tabela 4 przedstawia kwasy typu BH^+ , czyli głównie protonowane aminy.

Tabela 3. *Organiczne kwasowe grupy funkcyjne i ich formy zjonizowane (sprężone zasady)*

Kwas (pK_a)		Sprężona zasada
Kwasy sulfonowe (0-1)		
Kwasy arylokarboksylowe (4-5)		
Kwasy alkilokarboksylowe (5-6)		
Sulfonimidy (5-6)		
N-arylosulfonamidy (6-7)		
Tiofenole (9-10)		
Tiole (10-11)		
Imidy (9-10)		
Sulfonamidy (9-10)		
Fenole (9-11)		

Tabela 4. Organiczne zasadowe grupy funkcyjne i ich formy zjonizowane (sprężone kwasy)

Zasada (pK _a)		Sprężony kwas
Guanidyny (12-13)		
Amidyny (10-11)		
Alkiloaminy (1° 10-11) (2° 9-10) (3° 8-9)	 	
Aryloaminy (5-7)		
Aryloaminy (typu aniliny) (4-5)		
Iminy (3-4)		

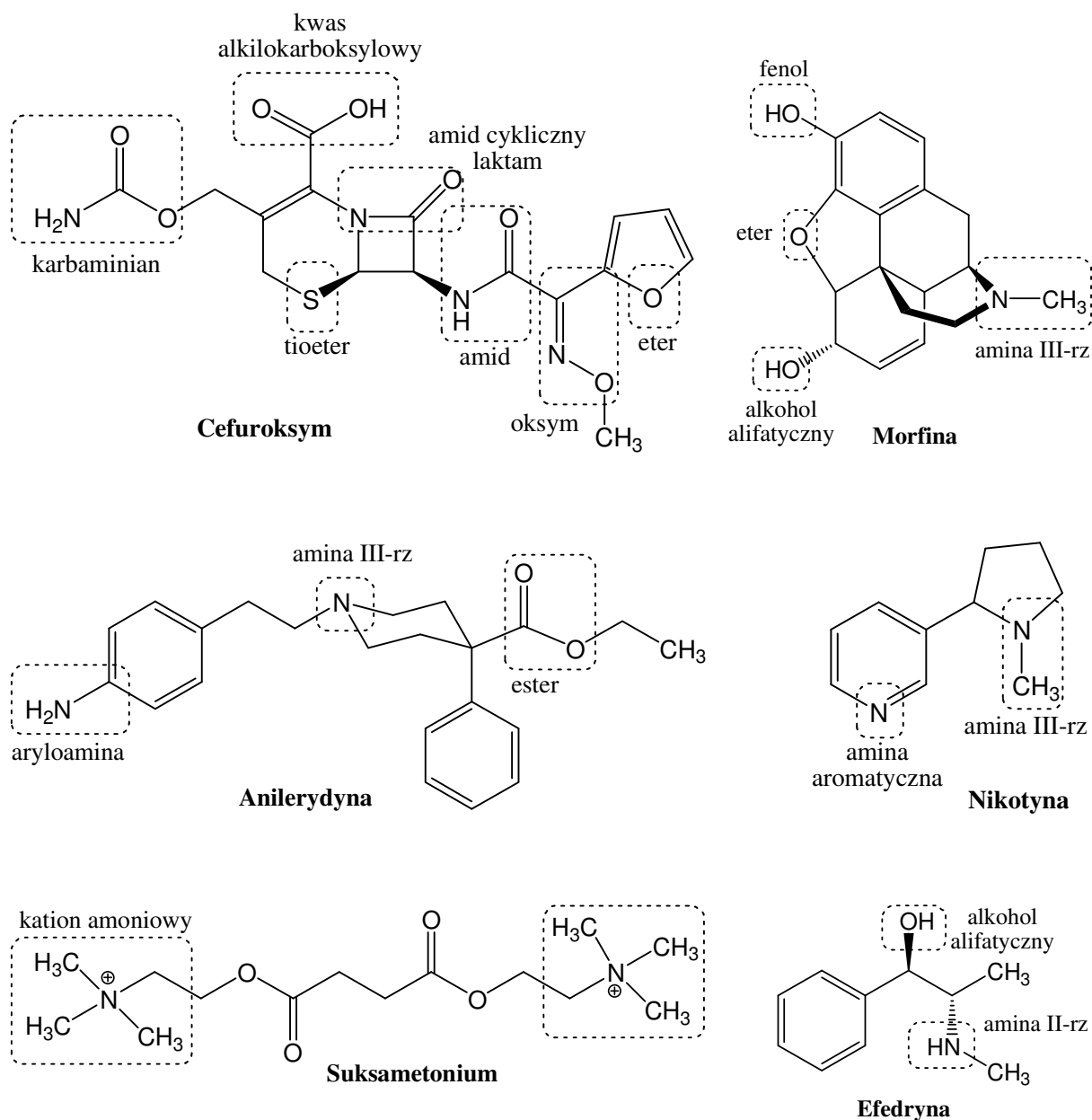
Grupy funkcyjne, które nie mogą oddać ani przyjąć protonu są rozważane jako neutralne (niezjonizowane) w kategoriach własności kwasowo-zasadowych. Przykłady tego typu grup przedstawione są w tabeli 5. Odrębnym przypadkiem są czwartorzędowe sole amoniowe, które nie są ani kwasowe, ani zasadowe, ani elektrycznie obojętne.

Tabela 5. Organiczne grupy funkcyjne uważane za neutralne

Alkohole alifatyczne	$R-CH_2-OH$	Nitryle	$R-C\equiv N$
Amidy, amidy podstawione	 	Sole amoniowe	
Aldehydy, ketony	 	Sulfony	
Diaryloaminy		Sulfotlenki	
Estry, tioestry	 	Karbaminiany	
Etery, tioetery	 	Oksymy	

Grupy funkcyjne i ich charakter

Związki chemiczne w swojej strukturze mogą zawierać różne grupy funkcyjne zarówno o charakterze kwasowym jak i zasadowym. Jeśli zawierają tylko grupy kwasowe mówimy, że związek jest kwasem, jeśli zawierają tylko grupy zasadowe to związek nazwiemy zasadą. Bardzo często związki biologicznie aktywne zawierają w swojej strukturze zarówno grupy o charakterze kwasowym jak i zasadowym; mówimy o nich, że mają charakter amfoteryczny. Przykłady związków zawierających wiele różnych grup funkcyjnych przedstawione są na poniższym rysunku 1.



Rysunek 1. Grupy funkcyjne w wybranych związkach biologicznie aktywnych.

Cefuroksym, półsyntetyczna cefalosporyna o szerokim spektrum przeciwbakteryjnym jest związkiem o charakterze kwasu z uwagi na obecność grupy karboksylowej. Anilerydyna, wycofany z rynku syntetyczny opioid o działaniu przeciwbólowym jest związkiem

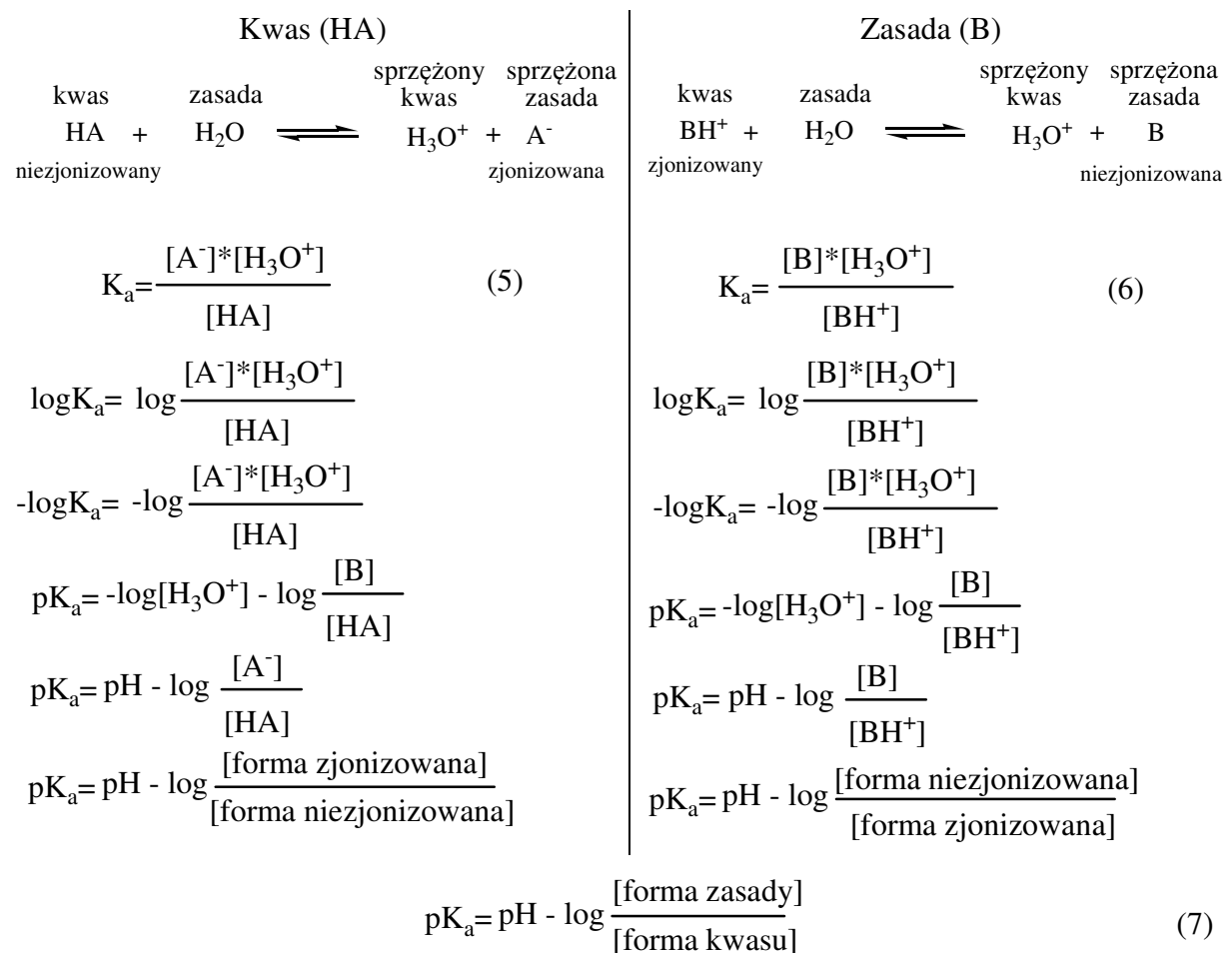
zasadowym. Decyduje o tym trzeciorzędowa grupa aminowa, która jest silniejszą zasadą od grupy aminowej „typu aniliny”. Morfina jest związkiem amfoterycznym, gdyż zawiera zasadową grupę aminową oraz grupę fenolową. Fenole mają słabe własności kwasowe, natomiast nie przejawia ich grupa hydroksylowa połączona z cyklicznym układem alifatycznym. Przykładem związku neutralnego, czyli nie przejawiającego charakteru ani kwasowego, ani zasadowego jest suksametonium, w którego strukturze obecne są dwie grupy amoniowe.

Przykłady związków o różnych centrach jonizacji: zasadowych, kwasowych, amfoterycznych przedstawione są odpowiednio w załącznikach A, B, C.

Stopień jonizacji

Kierując się wartością pK_a leku można oszacować pH, które zapewnia maksymalną rozpuszczalność leku w wodzie (o tym decyduje forma leku zjonizowana) lub maksymalną rozpuszczalność w środowisku niepolarnym (forma niezjonizowana).

Gdy znana jest wartość pK_a grupy kwasowej lub zasadowej można obliczyć procent formy zjonizowanej i niezjonizowanej przy danym pH. Przekształcając odpowiednio równania (5) i (6) poprzez obustronne zlogarytmowanie i mnożenie przez (-1) otrzymujemy w efekcie równanie Hendersona-Hasselbalcha (7).



Z równania Hendersona-Hasselbalcha wynika, że gdy

$$pK_a = pH \Rightarrow \log \frac{[\text{forma zasady}]}{[\text{forma kwasu}]} = 0$$

czyli

$$\frac{[\text{forma zasady}]}{[\text{forma kwasu}]} = 1$$

co oznacza, że obie formy są obecne w równych stężeniach (*rysunek 2 i 3*).

Stopień jonizacji związku można wyrazić w procentach przekształcając odpowiednio równanie Hendersona-Hasselbalcha. Dla związków o charakterze HA procent jonizacji obliczymy ze wzoru (8), natomiast procent jonizacji związku o charakterze BH^+ ze wzoru (9).

$$\begin{aligned} [HA] &= [A^-] * 10^{(pK_a - pH)} \\ \text{ułamek formy zjonizowanej} &= \frac{1}{1 + 10^{(pK_a - pH)}} \\ \% \text{ formy zjonizowanej} &= \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - pH)}} \end{aligned} \quad (8)$$

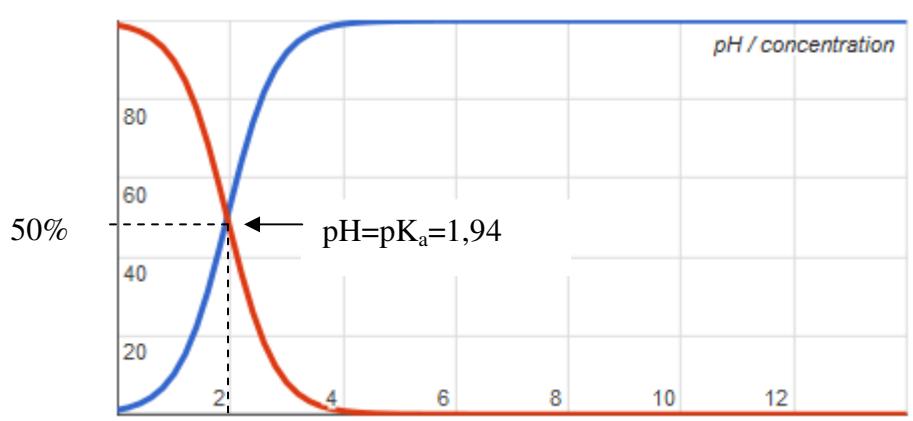
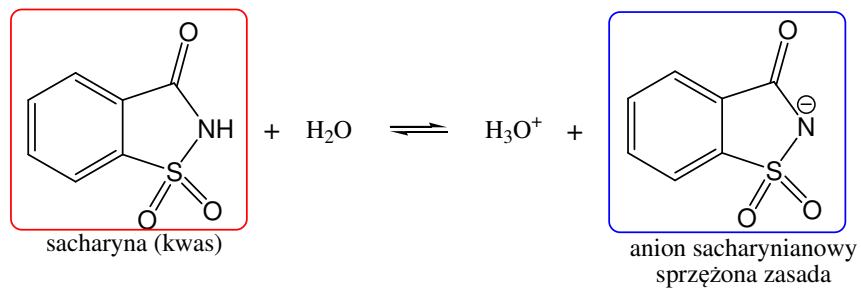
$$\begin{aligned} [B] &= [BH^+] * 10^{(pH - pK_a)} \\ \text{ułamek formy zjonizowanej} &= \frac{1}{1 + 10^{(pH - pK_a)}} \\ \% \text{ formy zjonizowanej} &= \frac{100}{1 + 10^{(pH - pK_a)}} \end{aligned} \quad (9)$$

Analizując dalej równanie Hendersona-Hasselbalcha dla kwasu HA widzimy, że wzrost pH o jedną jednostkę w stosunku do pK_a (wzrost zasadowości) powoduje, że $\log[A^-/HA] = 1$, czyli $[A^-/HA] = 10$, co oznacza, że związek występuje w 90,9% w formie zjonizowanej. *Tabela 6* przedstawia stopnie jonizacji dla kwasów HA i BH^+ w zależności od różnicy między wartościami pK_a i pH.

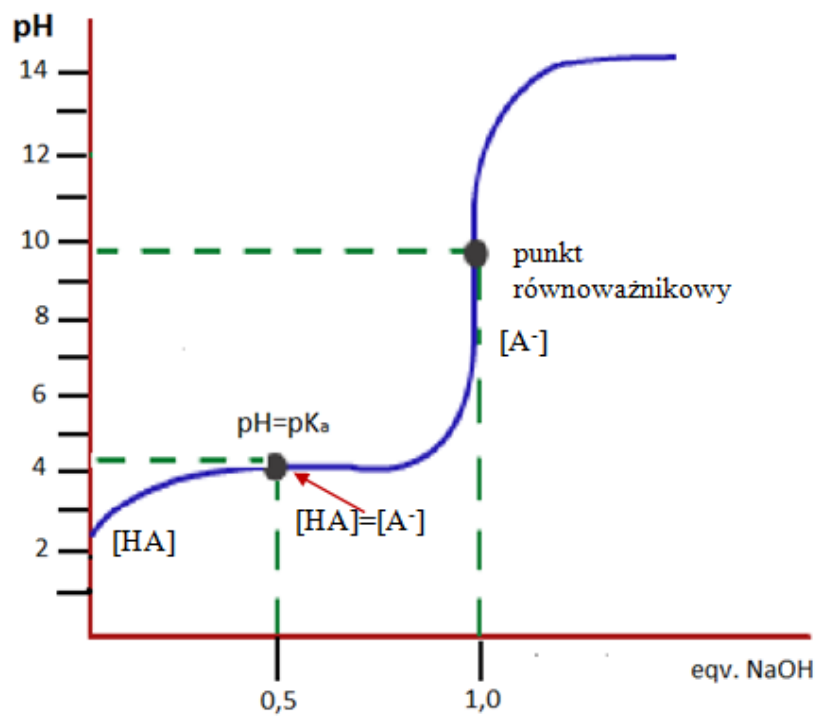
Tabela 6.

	Jonizacja [%]	
	HA kwasy	BH^+ kwasy
pH= pK_a-2	0,9	99,0
pH= pK_a-1	9,1	90,9
pH= pK_a	50,0	50,0
pH= pK_a+1	90,9	9,1
pH= pK_a+2	99,0	0,9

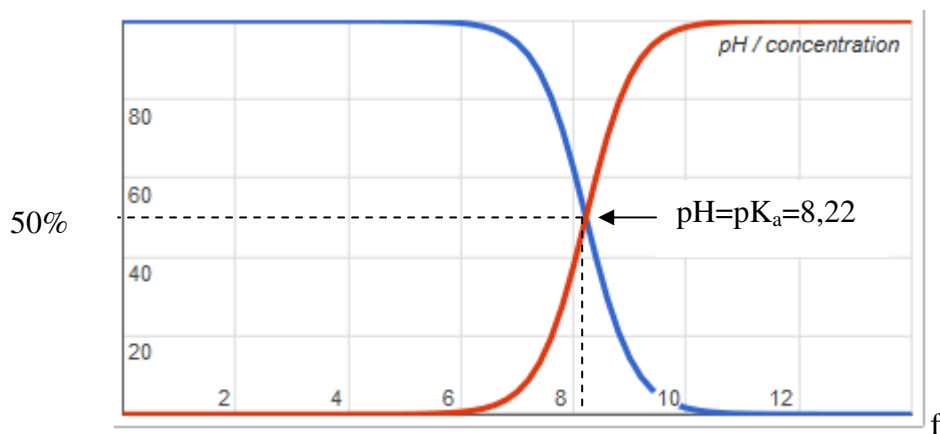
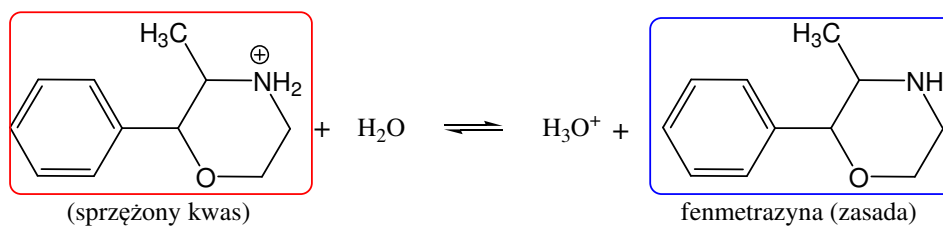
Na *rysunkach 2a i 3a* przedstawione są wykresy zależności stopnia jonizacji od pH. Wykresy ilustrują jak znacząco może zmienić się stopień jonizacji przy bardzo niewielkiej zmianie pH. Na *rysunku 2a* krzywa przedstawia profil jonizacyjny dla sacharyny. Zauważmy, że gdy pH = pK_a związek jest zjonizowany w 50% (lub niezjonizowany w 50%). Inaczej mówiąc, gdy pK_a jest równe pH, to stężenie molowe kwasu jest równe stężeniu molowemu sprzężonej zasady. Podobny wykres można przedstawić dla fenmetrazyny, związku o charakterze zasady, która jest sprzężona z kwasem typu BH^+ (*rysunek 3a*).



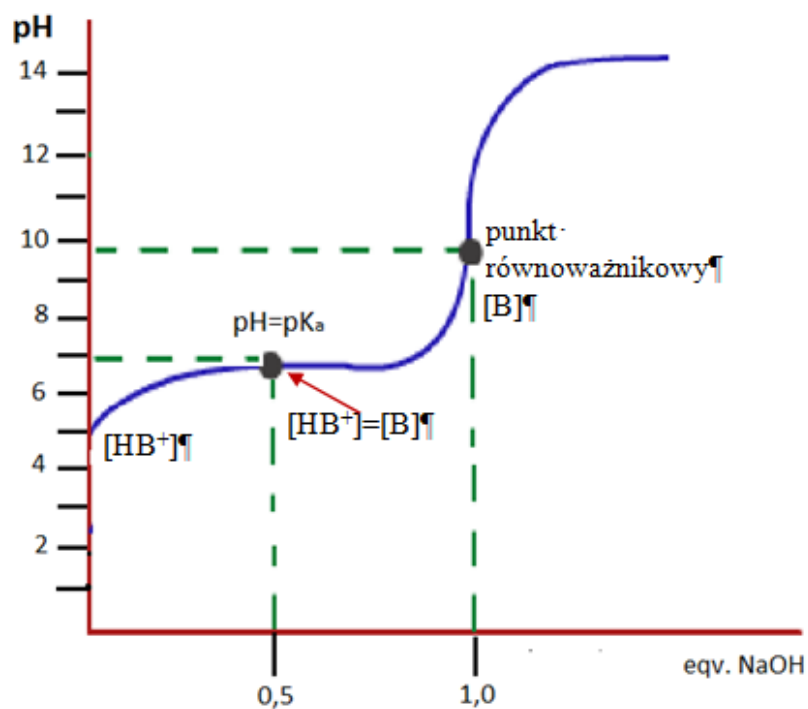
Rysunek 2a. Profil jonizacyjny sacharyny ($pK_a=1,94$) (www.chemicalize.org).



Rysunek 2b. Miareczkowanie słabego kwasu HA wodorotlenkiem sodu

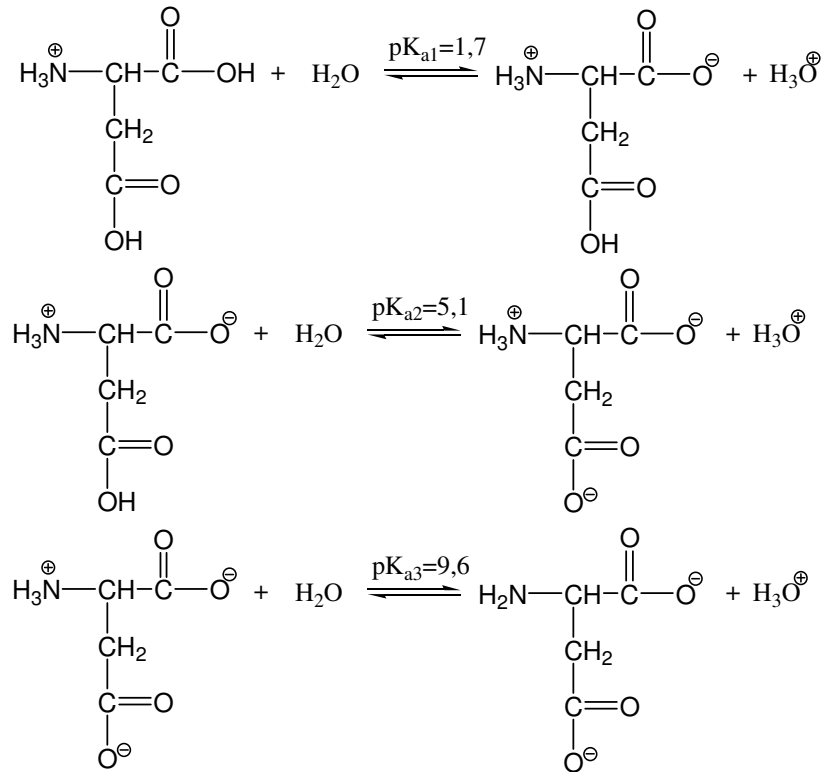


Rysunek 3a. Profil jonizacyjny fenmetrazyny (pK_a=8,22) (www.chemicalize.org).

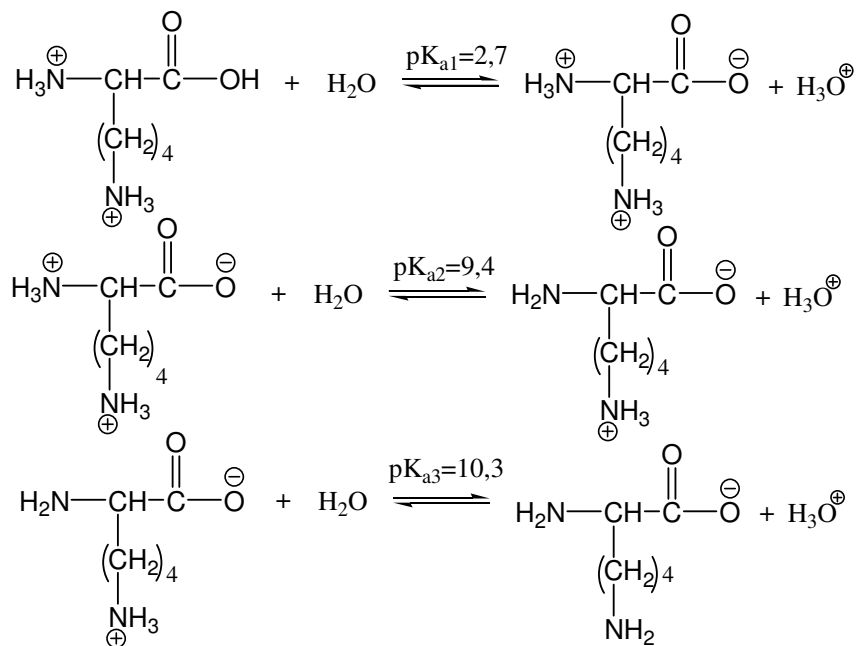


Rysunek 3b. Miareczkowanie słabego kwasu BH⁺ wodorotlenkiem sodu

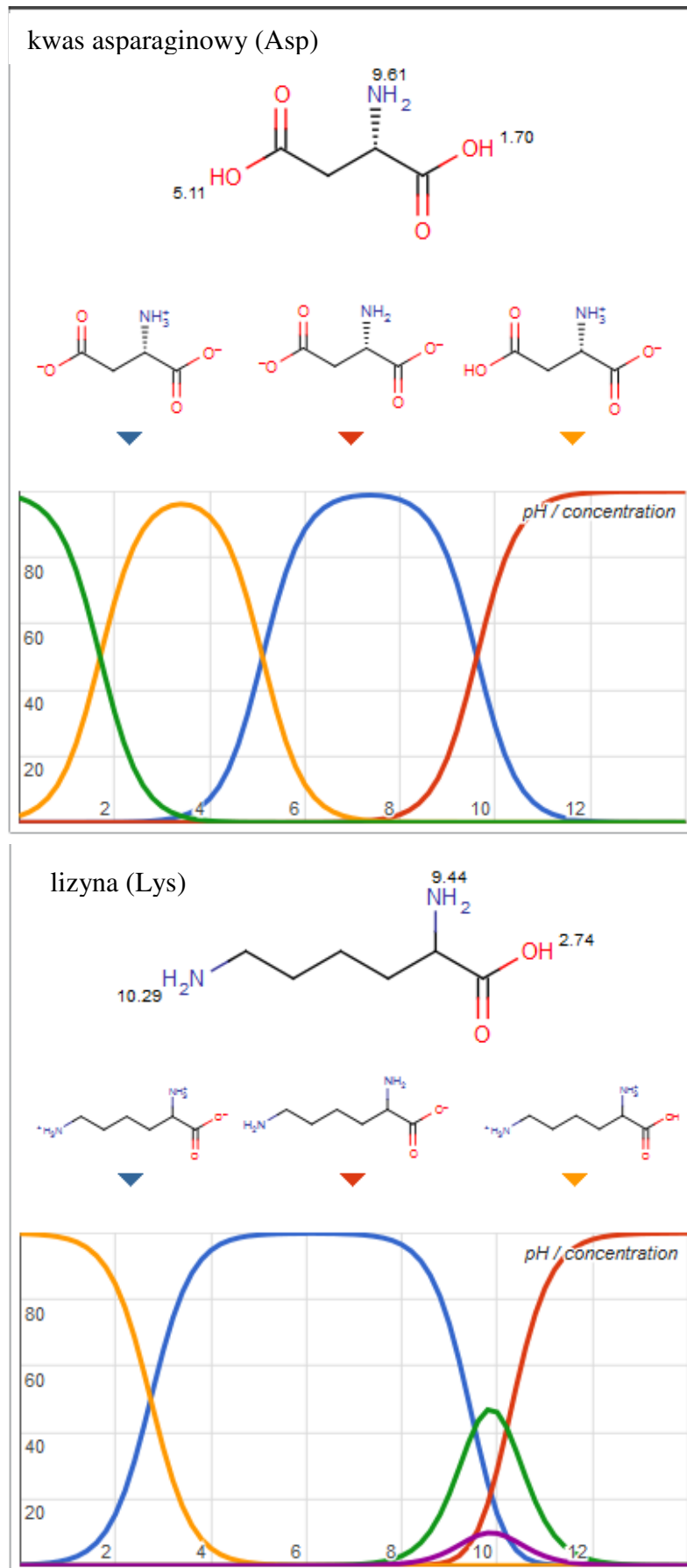
Sytuacja jest o wiele bardziej złożona dla związków zawierających więcej niż jedną grupę ulegającą protonowaniu/deprotonowaniu. Na *schemacie 1* przedstawione są równania reakcji dysocjacji kwasu asparaginowego, który zawiera trzy grupy zdolne do jonizacji: grupę karboksylową i aminową przy C_α oraz grupę karboksylową w łańcuchu bocznym. W takiej sytuacji każdą z grup rozpatrujemy osobno i charakteryzujemy odrębną wartością pK_a. Z kolei *schemat 2* przedstawia równania dysocjacji lizyny. Na *rysunku 4* przedstawiono predykcje profili jonizacyjnych dla kwasu asparaginowego i lizyny.



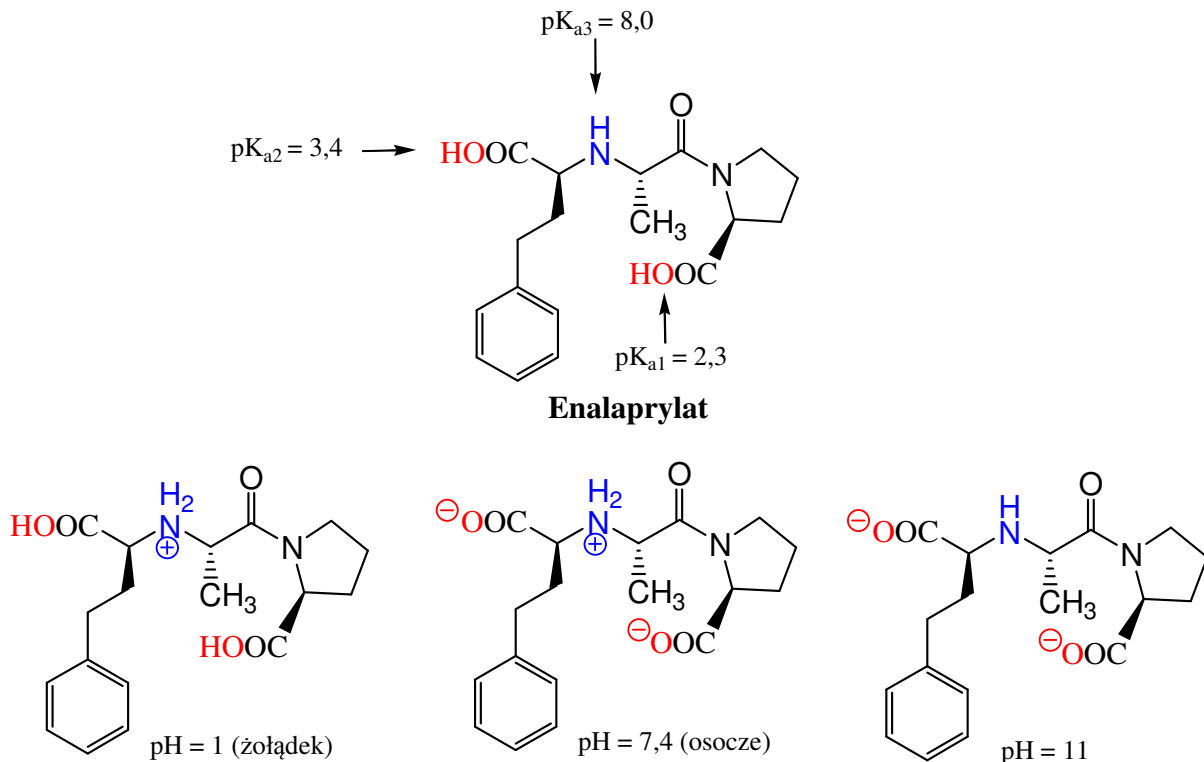
Schemat 1. Jonizacja kwasu asparaginowego



Schemat 2. Jonizacja lizyny

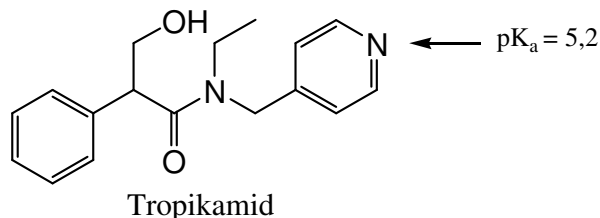
Rysunek 4. Profile jonizacyjne kwasu asparaginowego i lizyny (www.chemicalize.org)

Najczęściej leki są związkami wielofunkcyjnymi i zawierają w swojej strukturze kilka różnych grup charakteryzujących się różnymi wartościami pK_a (np. enalaprylat, rysunek 5). Wówczas każdą z grup funkcyjnych rozpatrujemy osobno. I tak, w fizjologicznym $pH = 7,4$, obie grupy karboksylowe (HA kwasy, $pK_{a1}=2,3$; $pK_{a2}=3,4$) będą występowały w formie zjonizowanej, czyli anionu karboksylanowego, drugorzędowa amina (BH^+ kwas, $pK_{a3}=8,0$) będzie również w formie zjonizowanej. Inaczej sytuacja przedstawia się w żołądku w $pH=1$. Wówczas grupy karboksylowe są niezjonizowane, tylko grupa aminowa jest zjonizowana.



Rysunek 5. Dominujące formy jonizacyjne enalaprylatu przy różnym pH

Znajomość stopnia zjonizowania/niezjonizowania związku pozwala przewidzieć w jakiej postaci poszczególne preparaty powinny być podawane, tak aby uniknąć problemów z rozpuszczalnością. Przykładem dobrze ilustrującym problem z rozpuszczalnością w środowisku wodnym jest tropikamid.



Tropikamid jest antagonistą receptorów muskarynowych, stosowany jako krople do oczu powodujące rozszerzenie źrenic podczas badania okulistycznego. Analiza struktury tropikamidu wskazuje, że grupą wpływającą na właściwości kwasowo-zasadowe związku jest azot pirydynowy ($pK_a=5,2$). Azot amidowy nie posiada właściwości kwasowo-zasadowych w środowisku wodnym. Aby zapewnić rozpuszczalność w środowisku wodnym związek powinien być w formie zjonizowanej. Podanie kropli o kwasowym pH około 4 zapewnią 90%

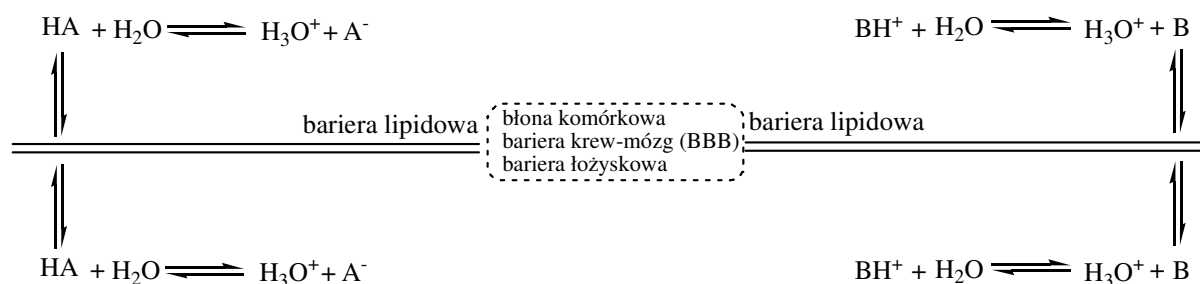
stopień zjonizowania. Niestety w kwaśnym środowisku pacjent odczuwa pieczenie i optometry najczęściej używają kropli znieczulających przed podaniem tropikamidu, aby zmniejszyć dyskomfort pacjenta.

Dystrybucja leków a wartość pK_a

Charakter hydrofilowo-lipofilowy i jonizacja są właściwościami fizykochemicznymi leku, od których w dużej mierze zależy skuteczne dotarcie leku do miejsca jego działania. Wartość pK_a związku pozwala przewidzieć jaka forma będzie dominowała w danym środowisku. Odpowiednia równowaga między formami zjonizowaną i niezjonizowaną związku zapewnia z jednej strony rozpuszczalność w środowisku wodnym i oddziaływania z receptorami (forma zjonizowana), a z drugiej przekraczanie błon komórkowych (forma niezjonizowana).

Leki są transportowane w wodnym środowisku krwi, a zatem te leki, które są zjonizowane (polarne) będą ulegały dystrybucji szybciej niż niezjonizowane (niepolarne). Aby dotrzeć do krwioobiegu większość leków podawanych doustnie zostaje wchłonięta w jelicie górnym lub żołądku. Aby to było możliwe lek musi przebrnąć przez komórki wyściełające ścianę jelita czy żołądka. Komórki te otoczone są błoną komórkową, która składa się głównie z fosfolipidów. Fosfolipidowa podwójna warstwa tworzy wnętrze błony komórkowej i jest hydrofobowa. Ogólnie leki przekraczają tę barierę tłuszczową w formie niezjonizowanej (niepolarnej, hydrofobowej). Oprócz błony komórkowej niektóre leki, aby dostać się do miejsca działania muszą pokonać barierę krew-mózg. Leki o charakterze niepolarnym mogą również przenikać przez barierę łożyskową oddzielającą krew matki od krwi płodu, co może mieć nieprzewidywalne skutki dla jego rozwoju.

Rozpatrzmy teraz dwa przypadki: leku o charakterze kwasu (HA) i leku o charakterze zasady (B). Kwas HA, czyli niezjonizowana cząsteczka będzie łatwo przekraczała bariery lipidowe (*rysunek 6*). Będzie to miało miejsce na przykład w żołądku, gdzie pH wynosi 1-3 i w takim środowisku kwasy o pK_a 4-6 będą występowały w formie niezjonizowanej. Z kolei związki zasadowe B będą występowały w żołądku w formie sprzężonego kwasu BH⁺ i jako zjonizowane nie przekroczą błony komórek wyściełających żołądek. Związki słabozasadowe o pK_a 7-9 będą lepiej wchłaniane w dalszej części przewodu pokarmowego, gdzie pH jest alkaliczne. W takim środowisku związki zasadowe występują w formie wolnej zasady B i nie są zjonizowane.



Rysunek 6. Przekraczanie bariery lipidowej przez kwasy i zasady

Niezależnie od tego, czy rozpatrujemy lek o charakterze kwasu czy zasady, należy pamiętać, że tylko część związku występuje w interesującej nas formie. Dla każdego związku możemy

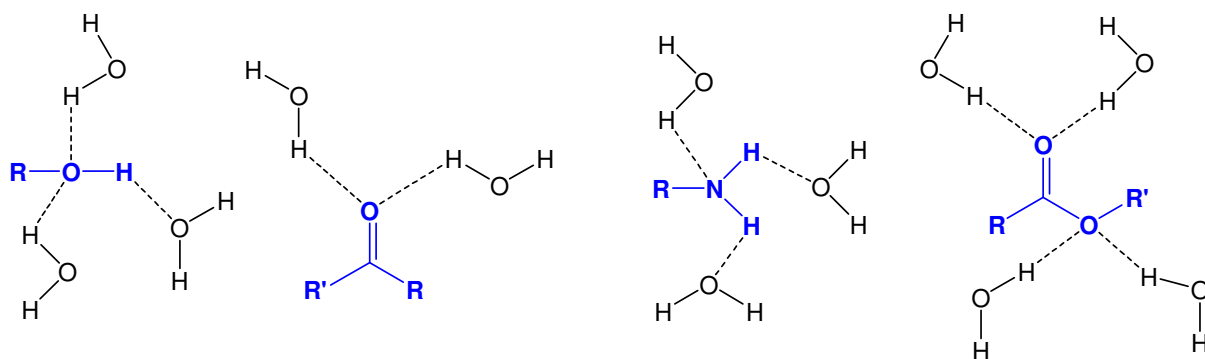
przedstawić reakcję dysocjacji w wodzie opisaną stałą równowagi K_a . W związku z tym, jeśli tylko niezjonizowane formy HA i B przekroczą barierę lipidową to iloraz formy zasadowej do kwasowej, czyli stopień jonizacji musi zostać zachowany. W ten sposób w jednostce czasu kolejne porcje niepolarnych cząstek są wchłaniane.

Najwygodniejszą dla pacjenta formą dostarczenia leku jest podawanie doustne. Wówczas lek narażony jest na zmienne pH w różnych częściach przewodu pokarmowego. I tak w ustach, gardle, przełyku odpowiednio pH (około 6,8) zapewnia ślina. W żołądku obserwujemy silnie kwaśne środowisko o pH w zakresie 1-3. Kwasowość się zmniejsza w jelicie cienkim (pH około 5-7), a w końcowym fragmencie jelita cienkiego czyli w jelicie krętym i w jelicie grubym ma odczyn alkaliczny (pH około 7-8). Dla porównania pH osocza krwi wynosi 7,4.

Rozpuszczalność leków w środowisku wodnym

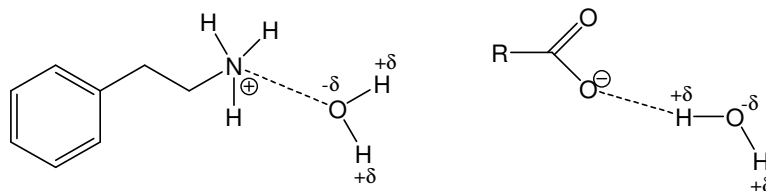
Rozpuszczalność leków w wodzie ma wpływ na możliwe sposoby podawania leku, jak również na jego absorpcję, dystrybucję i wydalanie. Dwa kluczowe czynniki należy wziąć pod uwagę rozważając rozpuszczalność związku chemicznego w wodzie (lub tłuszczach): tworzenie wiązań wodorowych i jonizację jednej bądź kilku grup funkcyjnych w cząsteczce.

Każda grupa funkcyjna zdolna do przyjmowania bądź oddawania wiązania wodorowego ma wpływ na zwiększenie charakteru hydrofilowego związku. Donorami protonu w wiązaniach wodorowych mogą być między innymi grupy: hydroksylowa (-OH), aminowa (-NH₂), tiolowa (-SH), halogenowodorowa (-XH). Natomiast akceptorami protonu mogą być atomy silnie elektroujemne takie jak: fluor, azot, tlen. Tego typu oddziaływania są bardzo ważne w wiązaniu leków z celami biologicznymi, takimi jak enzymy czy receptory. Wszystkie wspomniane grupy funkcyjne mogą tworzyć wiązania wodorowe z cząsteczkami wody, gdy znajdują się w wodnym środowisku. Choć energia wiązania wodorowego jest niewielka (1-10 kcal/mol) to jednak biorąc pod uwagę liczbę możliwych wiązań wodorowych mają one duży wpływ na rozpuszczalność w wodzie. Ogólnie można przyjąć, że im więcej wiązań wodorowych może się utworzyć pomiędzy cząsteczką leku a cząsteczkami wody tym większa rozpuszczalność w wodzie. Należy zauważyć, że wiązania wodorowe wewnątrzcząsteczkowe obniżają rozpuszczalność w wodzie, a tym samym zwiększają rozpuszczalność w tłuszczach. Na *rysunku 7* przedstawione są możliwe wiązania wodorowe utworzone przez różne grupy funkcyjne z cząsteczkami wody.



Rysunek 7. Wiązania wodorowe tworzone przez podstawowe grupy funkcyjne.

Innym ważnym czynnikiem przy określaniu rozpuszczalności w wodzie są oddziaływania jon-dipol. Ten typ oddziaływań ma miejsce między kationem a atomem z ujemnym ładunkiem cząstkowym tworzącym trwały dipol (np. atom tlenu w cząsteczce wody) lub między anionem a atomem z dodatnim ładunkiem cząstkowym tworzącym trwały dipol (np. atom wodoru w cząsteczce wody) (rysunek 8).



Rysunek 8. Przykłady oddziaływań jon-dipol.

Opisane typy oddziaływań mogą występować pomiędzy cząsteczkami wody, a zjonizowanymi związkami, które przygotowane są w postaci soli organicznych. Na przykład sól kwasu karboksylowego składa się z anionu karboksylanowego (zjonizowanej formy grupy karboksylowej) i dodatnio naładowanego jonu (np. Na^+). Z kolei sól drugorzędowej aminy jest złożona z kationu amoniowego (zjonizowanej formy grupy aminowej) i ujemnie naładowanego jonu (np. Cl^-). Nie wszystkie sole organiczne są dobrze rozpuszczalne w wodzie. Dobrze rozpuszczalne są te sole, które są dobrze zdysocjowane, czyli kiedy kation i anion mogą niezależnie oddziaływać z cząsteczkami wody. Najłatwiej rozpuszczalne są sole silnych kwasów i silnych zasad (np. NaCl), sole słabych kwasów i silnych zasad (np. sacharynian sodu) lub silnych kwasów i słabych zasad (np. azotan atropiny). Przykładami silnych kwasów są kwasy nieorganiczne, dla których stopień dysocjacji jest bliski 100% ($\text{pK}_a < 1$), takie jak: kwas fluorowodorowy, chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, azotowy czy nadchlorowy. Kwasy organiczne, takie jak kwas octowy, winowy, benzoesowy, fenol i wiele innych są przykładami słabych kwasów o niewielkim stopniu jonizacji (pK_a w zakresie 1-14). Podobnie dla zasad, najsilniejszymi zasadami są całkowicie zdysocjowane zasady nieorganiczne (wodorotlenek sodu, potasu, wapnia), podczas gdy zasady organiczne takie jak aminy są słabo zdysocjowane i zaliczamy je do słabych zasad. Sole utworzone przez słabe zasady i słabe kwasy będą trudno rozpuszczalne w wodzie, tym trudniej im większa będzie masa cząsteczkowa soli.

Współczynniki podziału (P) i dystrybucji (D)

Hydrofobowość związku chemicznego decyduje o jego zdolności przenikania przez błony komórkowe i może mieć znaczenie w oddziaływaniu związku z receptorem. Zmiana podstawników może w znaczący sposób wpłynąć na hydrofobowość związku i nasilić jego działanie biologiczne. Hydrofobowość związku mierzy się wartością $\log P$, gdzie P jest współczynnikiem podziału między dwa niemieszające się ze sobą rozpuszczalniki: wodę i n -oktanol. Woda jest środowiskiem płynów ustrojowych, natomiast własności n -oktanolu są zbliżone do tych w naturalnych błonach komórkowych. Wartość P można wyznaczyć eksperymentalnie rozpuszczając związek w mieszaninie wody i n -oktanolu i mierząc stężenia związku w obu warstwach po ustaleniu równowagi termodynamicznej. Wartości liczbowe P są najczęściej wartościami bardzo wysokimi (dla związków hydrofobowych) lub bardzo niskimi, zawierającymi kilka miejsc po przecinku (dla związków hydrofilowych, polarnych). Dlatego współczynnik P zazwyczaj przedstawia się jako $\log P$, gdyż skala logarytmiczna daje czytelniejsze wartości.

$$P = \frac{\text{stężenie związku w oktanolu}}{\text{stężenie związku w wodzie}} = \frac{[c]_{\text{okt}}^n}{[c]_{\text{woda}}^n} \quad \text{Log}P = \log \frac{[c]_{\text{okt}}^n}{[c]_{\text{woda}}^n}$$

$P > 1, \log P_{\text{okt}} > 0$ związki hydrofilowe

$P < 1, \log P_{\text{okt}} < 0$ związki polarne

Współczynniki podziału P możemy obliczyć, wykorzystując udział różnych podstawników w hydrofobowości cząsteczki, a udział ten określamy stałą hydrofobowości (π). Stała π jest miarą hydrofobowości podstawnika względem atomu wodoru

$$\pi_X = \log P_X - \log P_H = \log \frac{P_X}{P_H}$$

$\pi_x > 0$ większa hydrofobowość podstawnika w stosunku do wodoru

$\pi_x < 0$ mniejsza hydrofobowość podstawnika w stosunku do wodoru

Zaletą stałej hydrofobowości jest możliwość wyznaczenia $\log P$ dla związku bez konieczności badań eksperymentalnych (w tabeli 7 zestawiono stałe π dla wybranych podstawników). Podsumowując współczynnik podziału P określa całkowitą hydrofobowość związku, natomiast stała hydrofobowości π odzwierciedla hydrofobowość specyficznego miejsca w związku.

Tabela 7. Wartości stałej hydrofobowości π dla wybranych podstawników

Grupa	CH ₃	<i>t</i> -Bu	OH	OCH ₃	CF ₃	Cl	Br	F
π (podstawniki alifatyczne)	0,50	1,68	-1,16	0,47	1,07	0,39	0,60	-0,17
π (podstawniki aromatyczne)	0,52	1,68	-0,67	-0,02	1,16	0,71	0,86	0,14

W rzeczywistości wartość $\log P$ wyliczoną z powyższego wzoru można stosować tylko wówczas, gdy analizowany związek nie ulega jonizacji w pH eksperymentu. Jeśli związek jest słabym kwasem, bądź słabą zasadą, a większość leków posiada taki charakter, to dysocjacja do form zjonizowanych w znaczącym stopniu zaburzy profil rozpuszczalności. Zjonizowane formy będą znacznie lepiej rozpuszczalne w wodzie niż niezjonizowane, dlatego wartość $\log P$ w dużym stopniu zależy od pH, w którym wykonywane jest oznaczenie. Aby wyznaczyć jednoznacznie wartość $\log P$ należy tak dobrać warunki eksperymentalne, aby związek występował w formie niezjonizowanej. Oznacza to, że $\log P$ dla kwasów powinien być oznaczany w niskim pH, a dla zasad odwrotnie przy wysokich wartościach pH, aby zapowiedz jonizacji. Często jednak operuje się współczynnikiem dystrybucji D , który mierzy się dla wszystkich form substancji (zjonizowanej i niezjonizowanej) w każdej z faz. Aby zmierzyć współczynnik dystrybucji D to pH fazy wodnej buforujemy do specyficznej wartości pH, tak, aby nie była ona zmieniona przez obecność badanego związku. $\log D$ zależy od pH fazy wodnej.

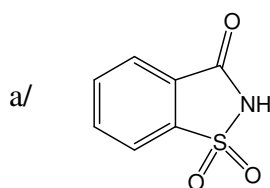
$$\text{LogD} = \log \frac{[c]_{\text{okt}}^n}{[c]_{\text{woda}}^n + [c]_{\text{woda}}^{\text{zj}}}$$

Dla substancji nie ulegających jonizacji współczynnik dystrybucji równy jest współczynnikowi podziału. Zależność między współczynnikami P i D można wyrazić za pomocą wzoru:

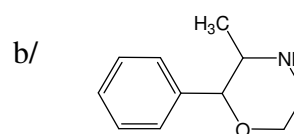
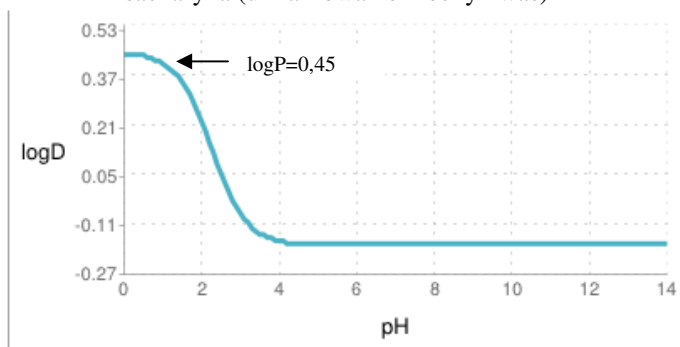
$$D = P * f_{\text{niezjon.}}$$

gdzie f_{niezjon} oznacza stopień niezjonizowania związku przy danym pH.

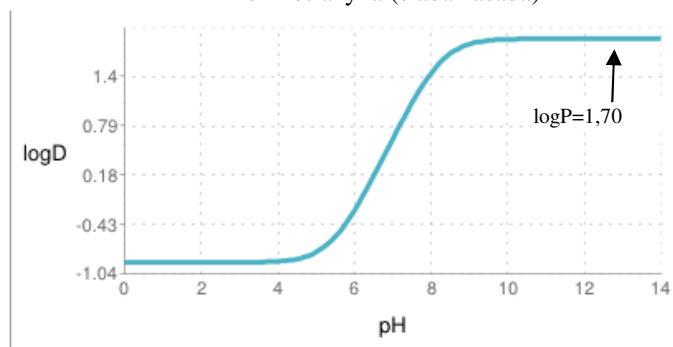
Ze wzoru wynika, że gdy związek jest w formie niezjonizowanej ($f_{\text{niezjon}}=1$) to $D = P$. Przykładowo na rysunku 9 przedstawione są krzywe zależności współczynnika $\log D$ od pH dla umiarkowanie mocnego kwasu (sacharyny) i słabej zasady (fenmetrazyny). Z wykresu możemy odczytać wartości $\log P$ dla obu związków: 0,45 i 1,70, odpowiednio dla aspiryny i fenmetrazyny.



sacharyna (umiarkowanie mocny kwas)



fenmetrazyna (słaba zasada)



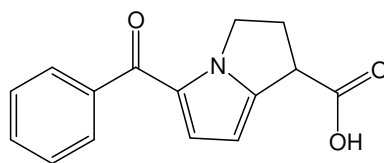
Rysunek 9. Zależność współczynnika dystrybucji od pH; a/sacharyna, b/ fenmetrazyna
(www.chemicalize.org)

Zagadnienia do rozwiązania

Poniższe zadania obrazują, jak można wykorzystać wartości pK_a do podstawowych obliczeń, takich jak: obliczenia pH roztworu, stopnia zjonizowania związku w określonym pH oraz współczynników podziału P i dystrybucji D. Wszystkie problemy poza problemami oznaczonymi „*” mają rozwiązania w rozdziale *Rozwiązania problemów*.

Problem 6

Poniżej przedstawiona jest struktura ketorolaku, niesteroidowego leku przeciwzapalnego, stosowanego w leczeniu bólu i obrzęków po operacji oczu. pK_a tego leku będzie w zakresie:



ketorolak

a/ 0-1

b/ 2-4

c/ 8-9

d/ 12-13

e/ >14

Problem 7

W jakiej części przewodu pokarmowego ketorolak będzie najlepiej absorbowany?

a/ nie będzie absorbowany po zażyciu doustnym

b/ w żołądku (pH 1-3)

c/ w jelicie cienkim (pH 7-7,5)

d/ w jelicie grubym (pH 8)

e/ w jamie ustnej (pH 6-7)

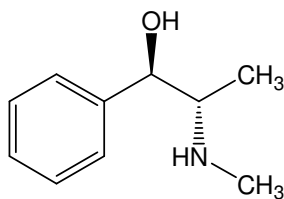
Problem 8

Efedryna ($pK_a = 9,6$) jest alkaloidem występującym w roślinach z rodzaju przęśl (*Ephedra*). Dawniej była stosowana w leczeniu astmy oskrzelowej, obecnie zostaje zastąpiona środkami o bardziej specyficznym działaniu, jak np. salbutamol. Odpowiedz na następujące pytania:

a/ Jaki charakter ma efedryna (kwasowy, zasadowy, obojętny)?

b/ Jaki jest najprostszy sposób, aby poprawić rozpuszczalność efedryny w wodzie?

c/ Jakie będzie pH roztworu, gdy równe objętości 1M roztworu efedryny zmieszamy z 1M roztworem kwasu solnego?

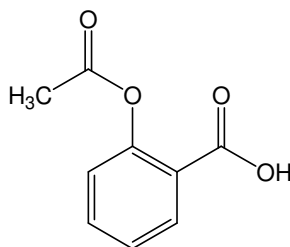


efedryna

Problem 9

Przedstaw schematycznie w jakich formach jonizacyjnych może wystąpić aspiryna ($pK_a = 3,5$), gdy zostanie poddana działaniu kwasu solnego, a następnie roztwór będzie neutralizowany wodorotlenkiem sodu.

Dla jakiego pH można podać współczynnik $\log P$?

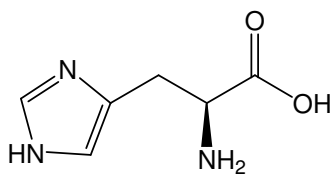


aspiryna (kwas acetylosalicylowy)

Problem 10*

Przedstaw schematycznie w jakich formach jonizacyjnych może wystąpić histydyna, gdy zostanie poddana działaniu kwasu solnego, a następnie roztwór będzie neutralizowany wodorotlenkiem sodu. Jaka forma dominuje w punkcie izoelektrycznym?

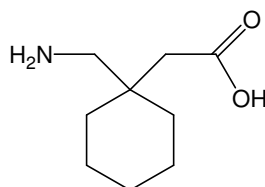
$pK_{a1} = 1,8$, $pK_{a2} = 6,0$ (łańcuch boczny, BH^+), $pK_{a3} = 9,2$



histydyna

Problem 11

Poniżej przedstawiono strukturę gabapentyny, znajdującej zastosowanie jako lek przeciwpadaczkowy. Jaki charakter ma gabapentyna (kwasowy, zasadowy, amfoteryczny)? Narysuj formę gabapentyny, która dominuje w pH osocza i formę, która dominuje w płynie żołądkowym. Przypisz odpowiednim grupom odpowiadające im pK_a ($pK_{a1} = 3,7$, $pK_{a2} = 10,7$), odpowiedź uzasadnij.

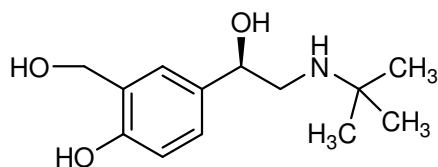


gabapentyna

Problem 12

Drugorzędowa amina salbutamolu ma $pK_a = 9.3$, a grupa fenolowa ma $pK_a = 10.3$. Zakładając, że nie ma żadnych oddziaływań między tymi grupami oblicz, jaki procent związku będzie obecny w osoczu ($pH = 7.4$) w następujących formach:

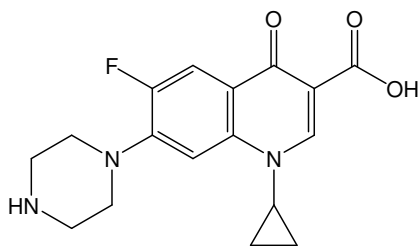
- w formie zjonizowanej aminy,
- w formie zjonizowanej grupy fenolowej,
- w formie obu grup zjonizowanych.



salbutamol

Problem 13

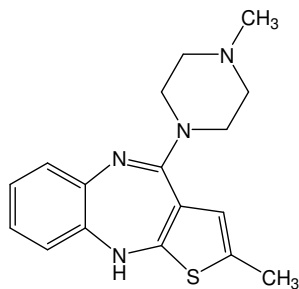
Cyprofloksacyna o działaniu bakteriobójczym, wykazuje swoje działanie poprzez zaburzanie replikacji DNA bakterii w wyniku zahamowania syntezy DNA. Ten fluorochinolonowy środek przeciwbakteryjny przedstawiony poniżej zawiera grupy funkcyjne o różnym charakterze. Nazwij te grupy pod względem klas związków organicznych. Narysuj formę dominującą w żołądku ($pH 1.0-3.5$).



cyprofloksacyna

Problem 14*

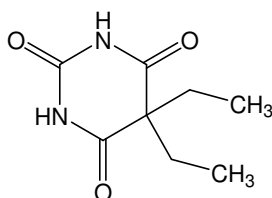
Poniżej przedstawiono strukturę olanzapiny, znajdującej zastosowanie jako lek przeciwpsychotyczny. Jaki charakter ma olanzapina (kwasowy, zasadowy, amfoteryczny)? Narysuj formę olanzapiny, która dominuje w pH ($pK_{a1} = 5,0$, $pK_{a2} = 7,4$). Przypisz odpowiednim grupom odpowiadające im pK_a , odpowiedź uzasadnij.



olanzapina

Problem 15*

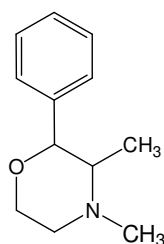
Barbital był pierwszym lekiem z grupy barbituranów o działaniu nasennym, znieczulającym i przeciwpadaczkowym. Wprowadzony do leczenia w 1903 roku, używany był leczniczo do końca lat 90. XX w. Obecnie z uwagi na wady takie jak: wytwarzanie tolerancji, kumulację, potencjał uzależniający i toksyczność przy przedawkowaniu jest wycofany ze sprzedaży w Polsce, a na świecie używany sporadycznie. Na przedstawionej poniżej strukturze barbitalu zaznacz grupę determinującą jego charakter ($pK_a = 7,9$), odpowiedź uzasadnij. Oblicz jaki jest stosunek formy zjonizowanej do niezjonizowanej w 0.25 M roztworze barbitalu.



barbital

Problem 16

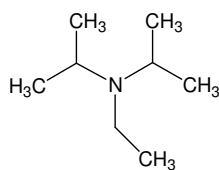
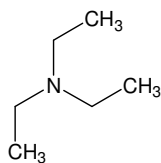
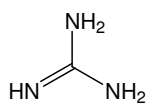
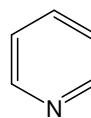
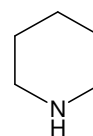
W jakiej części przewodu pokarmowego winian fendimetrazyny będzie najlepiej rozpuszczalny? pK_a fendimetrazyny wynosi 7,6.



fendimetrazyna

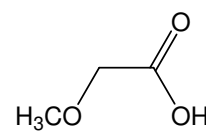
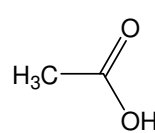
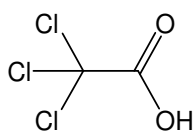
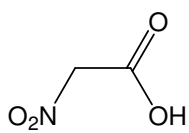
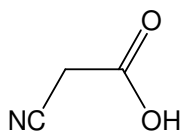
Problem 17

U szereguj poniższe zasady według wzrastającej zasadowości.

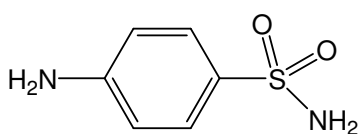
**a****b****c****d****e**

Problem 18

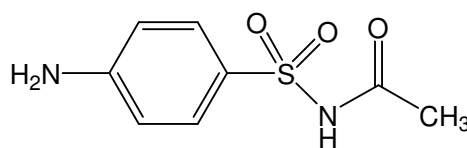
Połącz wartość stałej dysocjacji K_a z odpowiednią strukturą. K_a : $1,3 \cdot 10^{-1}$; $2,1 \cdot 10^{-2}$; $3,4 \cdot 10^{-3}$; $2,7 \cdot 10^{-4}$; $1,7 \cdot 10^{-5}$.

**Problem 19***

Sulfanilamid i sulfacetamid są lekami o charakterze kwasowym. Który z nich jest silniejszym kwasem? Dlaczego?



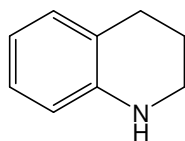
sulfanilamid



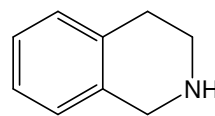
sulfacetamid

Problem 20*

Tetrahydrochinolina i tetrahydroizochinolina różnią się zasadowością ponad 30000 razy ($pK_a=4,9$ i $9,4$). Która z amin jest silniejszą zasadą? Dlaczego?



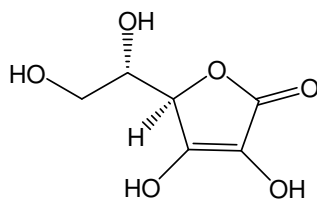
tetrahydrochinolina



tetrahydroizochinolina

Problem 21*

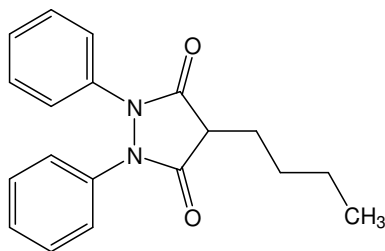
Witamina C dobrze rozpuszcza się w wodzie (400 g/L). Zastanów się co powoduje tak dobrą rozpuszczalność. Oblicz jakie będzie pH 2M roztworu witaminy C ($pK_a=4,19$).



witamina C

Problem 22*

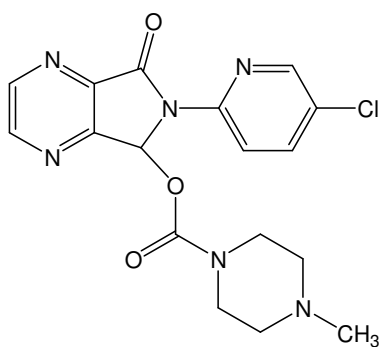
Wyjaśnij dlaczego fenylbutazon jest stosunkowo silnym kwasem w porównaniu do innych CH kwasów ($pK_a = 4,5$)?



fenylbutazon

Problem 23*

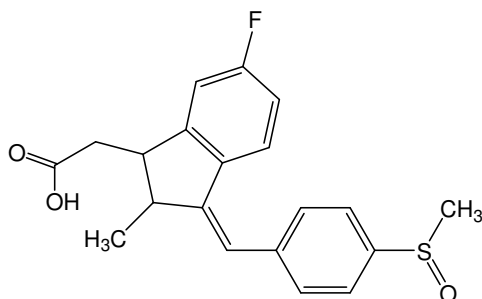
Poniżej przedstawiona jest struktura zopiklonu, agonisty receptora GABA. Działanie uspokajające i nasenne leku jest zbliżone siłą do wykazywanego przez pochodne benzodiazepiny. Wskaż w strukturze atom azotu, który najchętniej ulega protonowaniu.



zopiklon

Problem 24

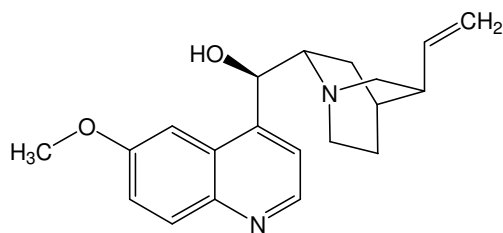
Sulindak, niesteroidowy lek przeciwzapalny o $pK_a = 4,5$ jest absorbowany do krwi poprzez komórki wyściełające żołądek ($pH=1,5$) oraz jelito cienkie ($pH=6,0$). Oblicz jaka część leku jest absorbowana w każdym z tych miejsc. Jaka jest główna droga absorpcji tego leku.



sulindak

Problem 25*

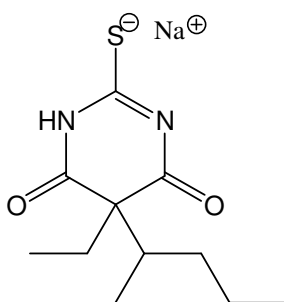
Chinina, pierwszy skuteczny lek przeciwmalaryczny o $pK_a = 8,5$ jest absorbowana do krwi poprzez komórki wyściełające żołądek ($pH=1,5$) oraz jelito cienkie ($pH=6,0$). Oblicz jaka część leku jest absorbowana w każdym z tych miejsc. Jaka jest główna droga absorpcji tego leku.



chinina

Problem 26*

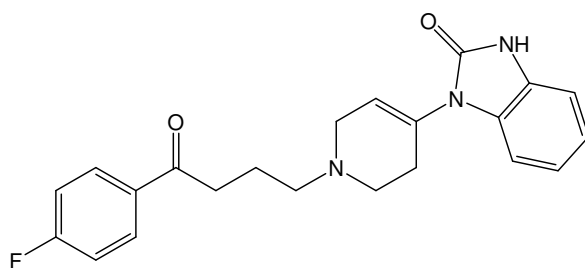
Tiopental, siarkowa pochodna kwasu barbiturowego, stosowany jest w formie soli sodowej jako lek usypiający. Podawany dożylnie lek szybko dociera do mózgu i powoduje utratę świadomości w 30-45 sekund. Czy pacjent zostanie uspijony jeśli zażyje tiopental doustnie, przy założeniu, że pH w żołądku wynosi 2,5? pK_a tiopentalu wynosi 7,5.



tiopental

Problem 27*

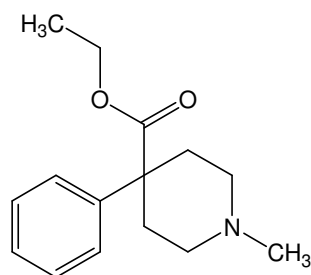
Droperidol o $pK_a = 7,6$ jest stosowany jako lek antydopaminergiczny o działaniu przeciwwymiotnym i przeciwpsychotycznym. Oceń jaka część leku przekroczy łożysko i dotrze do płodu przy założeniu, że lek jest podawany dożylnie kobiecie w ciąży (pH krwi 7,4). Na podstawie obliczenia odpowiedz, czy taki lek może być zażywany przez kobiety w ciąży?



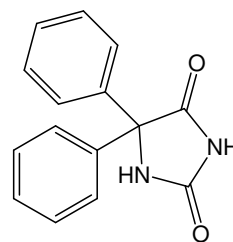
droperidol

Problem 28*

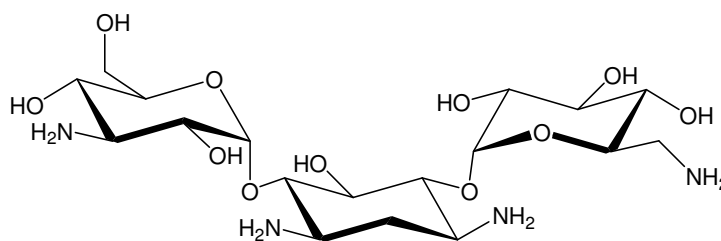
Niektóre związki jako efekt uboczny wykazują działanie teratogenne. Przykładami mogą być demerol ($pK_a = 8,7$), kanamycyna ($pK_a = 7,2$), fenytoina ($pK_a = 8,3$). Który z tych związków będzie najslabiej przenikał przez łożysko, a tym samym będzie mógł być stosowany u kobiety w ciąży?



demerol



fenytoina



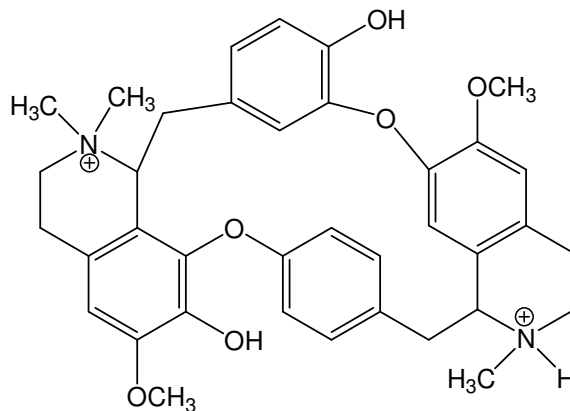
kanamycyna

Problem 29*

Indianie w Ameryce Południowej od stuleci używali strzał nasączonych toksycznym ekstraktem z kory liany tropikalnej *Chondrodendron tomentosum* do polowania na zwierzęta.

a/ Na podstawie przedstawionej poniżej tubokuraryny, głównego składnika ekstraktu, odpowiedz, dlaczego Indianie mogli jeść zatrute zwierzęta bez szkody dla siebie?

b/ Co by się stało gdyby, któryś z Indian cierpiał na wrzody żołądka?



tubokuraryna

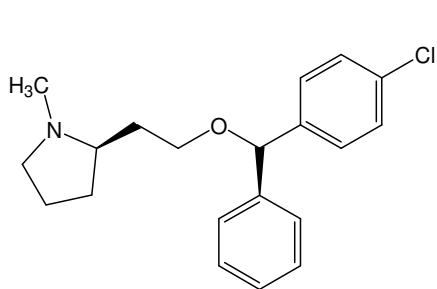
Problem 30*

Kierowca tira zgłosił się do lekarza po środek przeciwalergiczny. Kierowca dodatkowo zażywa leki przeciwwrzodowe, które neutralizują kwasy żołądkowe do pH 3.5.

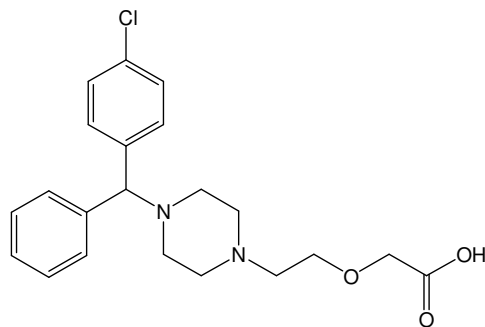
a/ Oceń efekt obu leków na możliwość przekraczania błon lipofilowych (np. BBB), który z leków będzie miał mniejszy wpływ na odczuwanie efektów ubocznych, takich jak senność.

b/ Z jakiej części przewodu pokarmowego: żołądka (pH 1) czy jelita (pH 6-7) każdy z leków będzie najlepiej wchłaniany?

c/ Oceń czy leki osiągną maksymalny efekt przy założeniu, że kierowca zażywa jednocześnie środki przeciwwrzodowe.



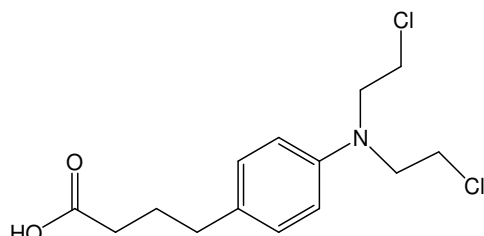
klemastyna



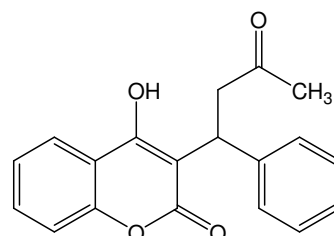
cetyryzyna (zyrtec)

Problem 31*

Każdy z poniżej wymienionych leków oddziałuje z innym obiektem docelowym. Dla każdego leku wymień teoretycznie możliwe typy oddziaływań; dla każdego oddziaływania podaj przykładowy aminokwas, dla którego takie oddziaływanie jest możliwe.



chlorambucyl



warfaryna

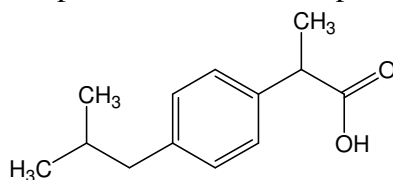
Problem 32

Które z poniższych stwierdzeń dotyczących współczynnika podziału P jest prawdziwe

- dodanie pierścienia benzenowego do cząsteczki leku spowoduje wzrost współczynnika podziału,
- dodanie do cząsteczki leku grup mogących utworzyć wiązania wodorowe spowoduje wzrost współczynnika podziału,
- współczynnik podziału leku jest wprost proporcjonalny do liczby centrów chiralnych występujących w cząsteczce,
- porównując rozpuszczalność podobnych związków, związek z najwyższym współczynnikiem podziału będzie najłatwiej rozpuszczalny w żołądku.

Problem 33

Jaki wpływ będzie miało obniżenie pH z 7.4 do 4.4 na współczynnik dystrybucji ibuprofenu?

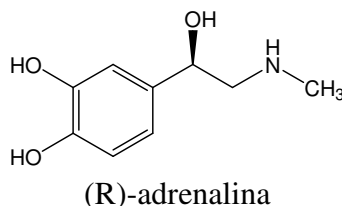


ibuprofen

- trudno przewidzieć
- współczynnik dystrybucji wzrośnie
- współczynnik dystrybucji zmaleje
- współczynnik dystrybucji nie zmieni się

Problem 34

Wartość logP adrenaliny (epinefryny) będzie w zakresie:



- a/ -6 b/ 4 c/ -1,5 d/ -2,5 e/ >6

Problem 35

Wartość logD adrenaliny w pH=3 będzie w zakresie:

- a/ -6 b/ 4 c/ -0,5 d/ -2,5 e/ >6

Problem 36

Wiedząc, że logP chlorobenzenu wynosi 2,84 to teoretyczna wartość logP dla *p*-metoksytoluenu wynosi:

- a/ 3,11 b/ 2,63 c/ 2,67 d/ 3,34

Problem 37

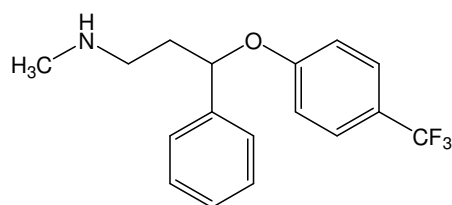
Współczynnik podziału logP barbitalu wynosi 0,7, natomiast sekobarbitalu 2,0. Który ze związków jest bardziej lipofilowy, a który lepiej wchłaniany?

- a/ barbital jest bardziej lipofilowy, a sekobarbital lepiej wchłaniany
 b/ sekobarbital jest bardziej lipofilowy i lepiej wchłaniany
 c/ barbital jest bardziej lipofilowy i lepiej wchłaniany
 d/ sekobarbital jest bardziej lipofilowy, a barbital lepiej wchłaniany

Problem 38

Próbka krwi (pH=7,4) o objętości 5 ml została pobrana od pacjenta zażywającego fluoksetynę ($pK_a=8,7$; $\log P=4,05$). Pobrane 5 mL próbki zostało ekstrahowane 10 mL *n*-oktanolu i oznaczone stężenie fluoksetyny w *n*-oktanolu wynosiło 25 ng/mL. Oblicz:

- a/ współczynnik dystrybucji D w pH=7,4,
 b/ stężenie leku we krwi przed ekstrakcją.



fluoksetyna

Problem 39*

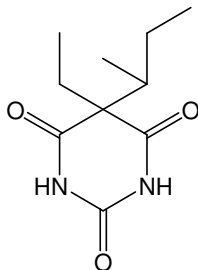
Próbka krwi (pH=7,4) o objętości 5 ml została pobrana od pacjenta zażywającego butabarbital ($pK_a=7,9$). Pobrane 5 mL próbki zostało ekstrahowane 10 mL *n*-oktanolu. oznaczono stężenia

leku w obu warstwach: stężenie butabarbitalu w *n*-oktanolu wynosiło 33 ng/mL, a stężenie sumaryczne obu form zjonizowanej i niezjonizowanej we krwi wynosiło 3 ng/mL. Oblicz:

a/ współczynnik dystrybucji D w $pH=7,4$,

b/ współczynnik podziału P ,

c/ procent leku wyekstrahowanego w pojedynczej ekstrakcji



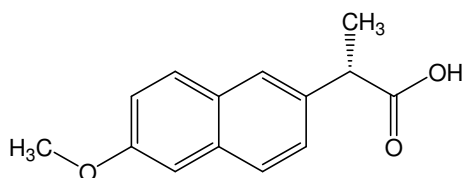
butabarbital

Problem 40*

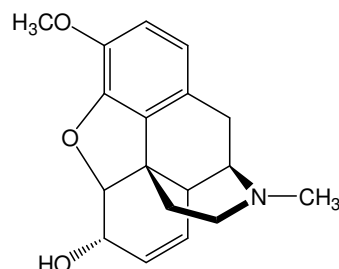
Jak można zwiększyć skuteczność ekstrakcji poprzez modyfikację pH środowiska? Zaproponuj zmiany pH dla fluoksetyny i butabarbitalu, oblicz procent wyekstrahowanych leków.

Problem 41

Zaproponuj sposób rozdzielenia mieszaniny zawierającej naproksen ($pK_a = 4.2$, $\log P = 3.2$) i kodeinę ($pK_a = 8.2$, $\log P = 1.2$). Rozpuszczalność naproksenu (wt:v): nierozpuszczalny w wodzie, rozpuszczalny w etanolu (1:25), w chloroformie (1:15), w eterze (1:40). Rozpuszczalność chlorowodoru kodeiny (wt:v): w wodzie (1:20), w etanolu (1:180), w chloroformie (1:800).



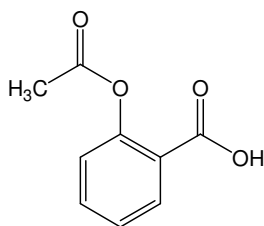
naproksen



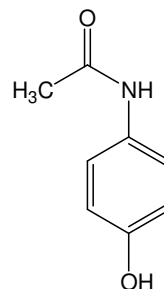
kodeina

Problem 42*

Zaproponuj sposób rozdzielenia mieszaniny zawartej w tabletkach trójskładnikowych, które zawierają aspirynę ($pK_a = 3,5$; $\log P = 1,2$ w $pH=2$; $-1,9$ w $pH=7$), paracetamol ($pK_a = 9,7$; $\log P = 0,55$) i kodeinę ($pK_a = 8,2$, $\log P = 1,2$). Ekstrakt rozpuszczono w toluenie.



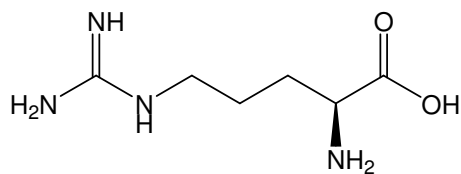
aspiryna (kwas acetylosalicylowy)



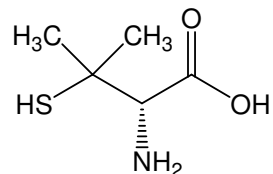
paracetamol

Problem 43

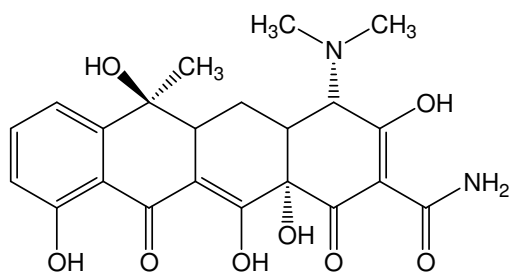
W poniższych związkach zaznacz grupy funkcyjne, które mogą ulegać jonizacji. Zapisz oczekiwaną wartość pK_a przy każdej z grup. Jeśli związek nie posiada grup mogących ulegać jonizacji opisz go jako obojętny.



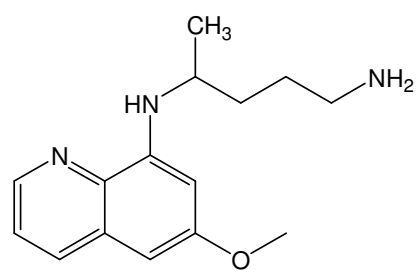
arginina



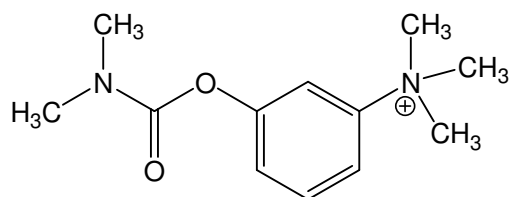
penicylamina



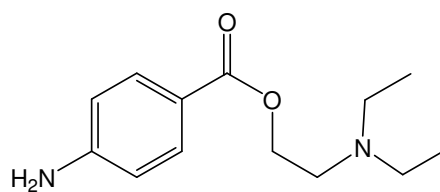
tetracyklina



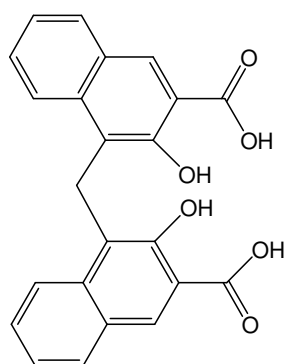
prymachina



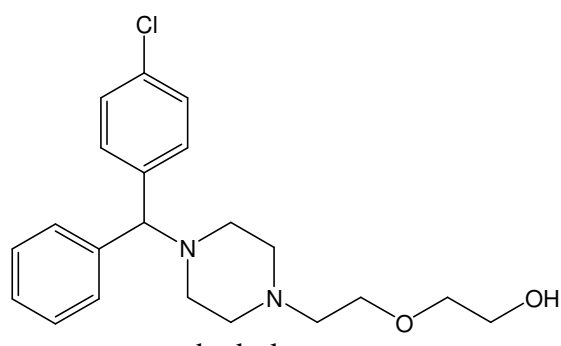
neostygmina



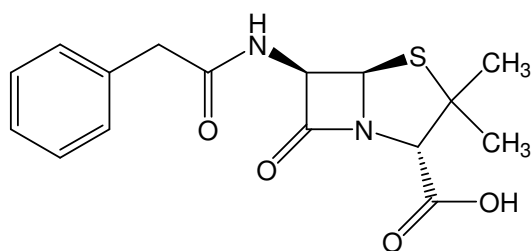
prokaina



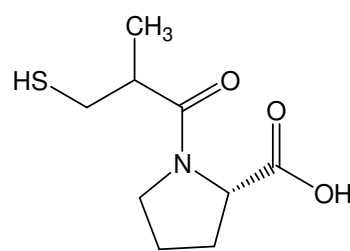
kwas pamoinowy



hydroksyzyna



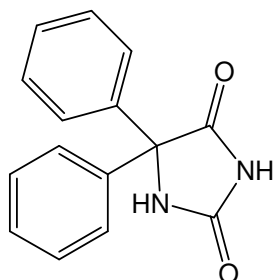
penicylina G



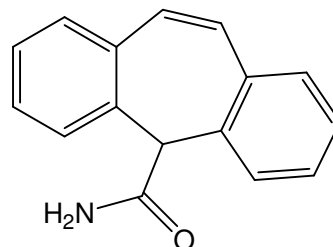
kaptopryl

Problem 44

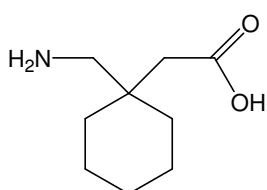
Oceń czy poniższe związki będą rozpuszczalne w środowisku wodnym o pH 7,0. Który z nich będzie najlepiej rozpuszczalny, a który najslabiej?



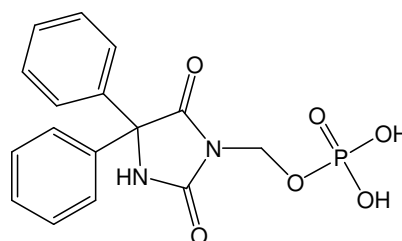
fenytoina



karbamazepina



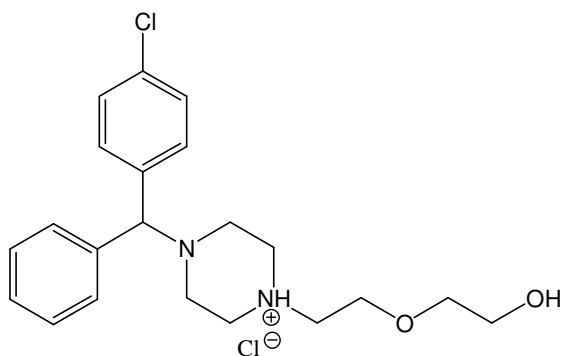
gabapentyna



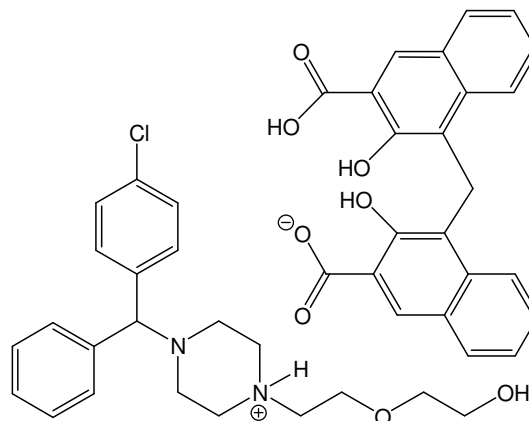
fosfenytoina

Problem 45*

Która z soli jest lepiej rozpuszczalna w wodzie: chlorowodorek hydroksyzyny czy pamoinian hydroksyzyny? Dlaczego?



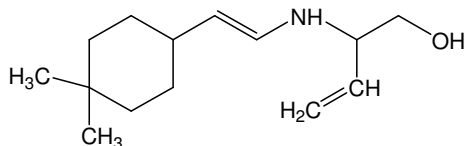
chlorowodorek hydroksyzyny



pamoinian hydroksyzyny

Przykładowy test zaliczeniowy**Zadanie 1 (1 pkt)**

Poniżej przedstawiono strukturę pewnego związku biologicznie aktywnego. Ile stereoisomerów może mieć taka konstytucja?



a/ 2

b/ 4

c/ 6

d/ 8

e/ 16

Zadanie 2 (2 pkt)

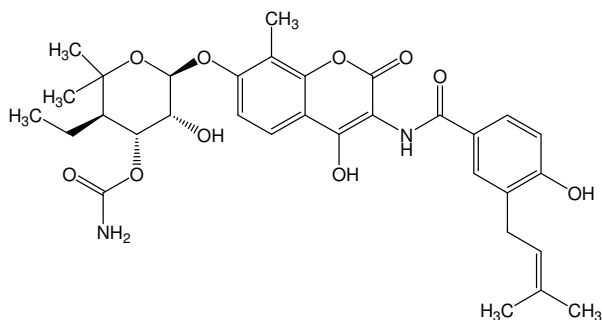
Lek o charakterze słabego kwasu o $pK_a = 6$ jest zażywany doustnie. Zakładając, że pH w żołądku wynosi 3, a pH krwi wynosi 7, zaznacz, które z poniższych stwierdzeń jest prawdziwe:

- stosunek formy zdysocjowanej do niezdysocjowanej we krwi wynosi około 10,
- w żołądku będzie około 10 razy więcej formy niezdysocjowanej niż formy zdysocjowanej,
- we krwi będzie 10 razy więcej formy niezdysocjowanej niż formy zdysocjowanej.
- w żołądku będzie około 1000 razy więcej formy niezdysocjowanej niż formy zdysocjowanej,

Zadanie 3 (6 pkt)

Poniżej przedstawiono strukturę nowobiocyny, antybiotyku stosowanego w przypadkach zakażenia niektórymi gronkowcami ($pK_{a1} = 4.3$, $pK_{a2} = 9.1$).

- Jaki charakter ma nowobiocyna (kwasowy, zasadowy, amfoteryczny)? Przypisz odpowiednim grupom odpowiadające im pK_a , odpowiedź uzasadnij.
- Narysuj formę nowobiocyny, która dominuje w osoczu ($pH=7,4$).
- Nowobiocyna może być absorbowana do krwi poprzez komórki wyściełające żołądek ($pH=1,5$) oraz jelito cienkie ($pH=6,0$). Oblicz jaka część leku jest w formie całkowicie niezjonizowanej w każdym z tych miejsc. Jaka jest główna droga absorpcji tego leku.



- Wyprowadź wzór na zależność pomiędzy pK_a a pH (równanie Hendersona-Hasselbalcha) dla związku o charakterze kwasu HA (zastosuj wzór ogólny).

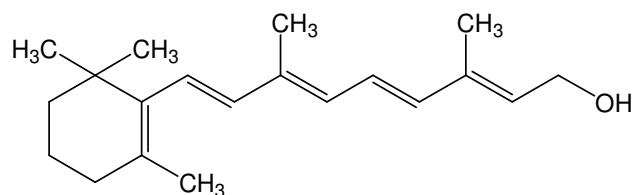
Zadanie 4 (1 pkt)

Na podstawie danych z zadania 3 oszacuj, w jakiej postaci będzie występowała nowobiocyna w jelicie grubym, gdzie $pH=8$:

- monokationu
- monoanionu
- obu grup zjonizowanych
- obu grup niezjonizowanych

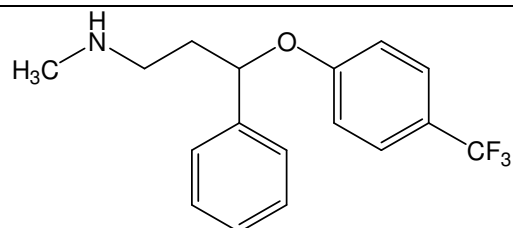
Zadanie 5 (5 pkt)

Zidentyfikuj poniższe związki jako kwasowe, zasadowe, amfoteryczne i obojętne. Zaznacz grupy funkcyjne odpowiadające za odpowiedni charakter.



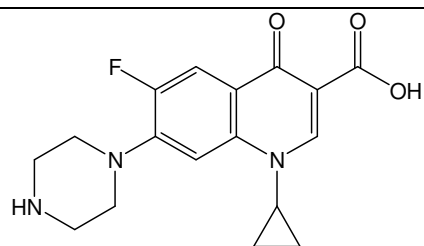
a)

Witamina A



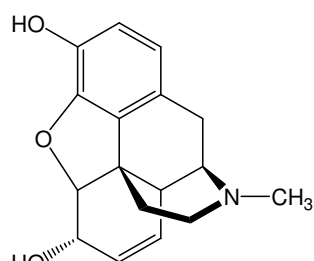
b)

Fluoksetyna (działanie przeciwdepresyjne)



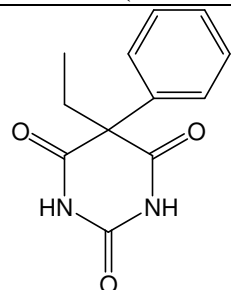
c)

Cyprofloksacyna (działanie przeciwbakteryjne)



d)

Morfina (działanie przeciwbólowe)



e)

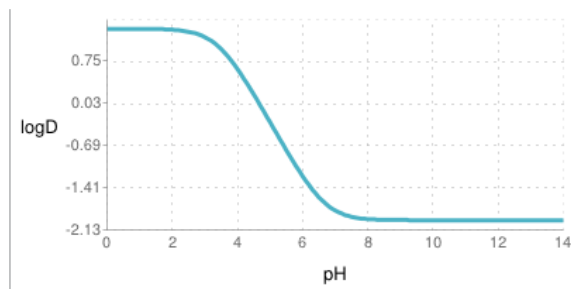
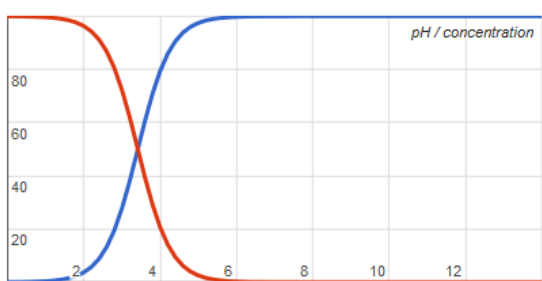
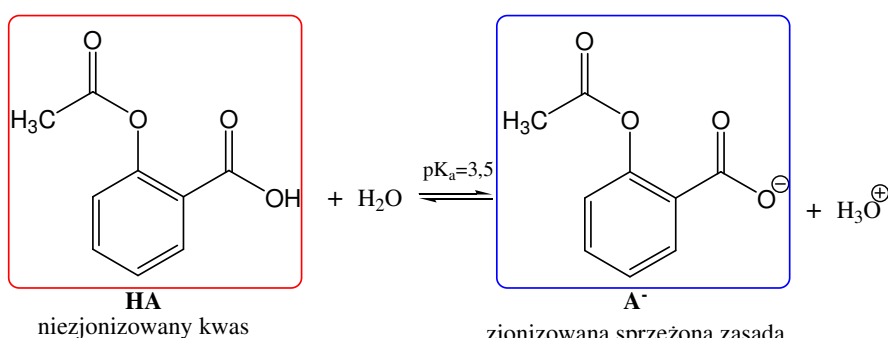
Fenobarbital (działanie nasenne, uspakajające)

Zadanie 5 (1 pkt)

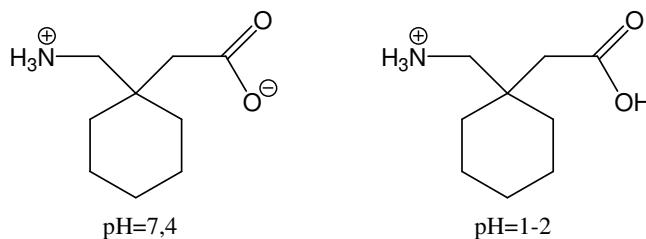
Oceń, których ze związków przedstawionych w **zadaniu 4** nie można przygotować w formie chlorowodorków.

Rozwiązania wybranych problemów

- b/
- Przeważa enancjomer (S)-(+), 95%
- 2^6 , 64; zawartość enancjomeru (-) 30%
- ee 80%, $[\alpha]_{\text{miesz}}$ 31,2°
- b/
- b/
- a/ zasadowy, b/ poprawę rozpuszczalności w wodzie można uzyskać poprzez utworzenie soli z silnym kwasem, np. kwasem solnym, czyli chlorowodoru efedryny; c/ 4,95
- W roztworze będą dwie formy niezjonizowana (HA) i zjonizowana (A⁻); współczynnik logP można podać dla formy całkowicie niezjonizowanej, czyli dla pH < 1,5.



- Gabapentyna jest związkiem amfoterycznym, w osoczu dominuje jon obojnaczy, a w żołądku monokation

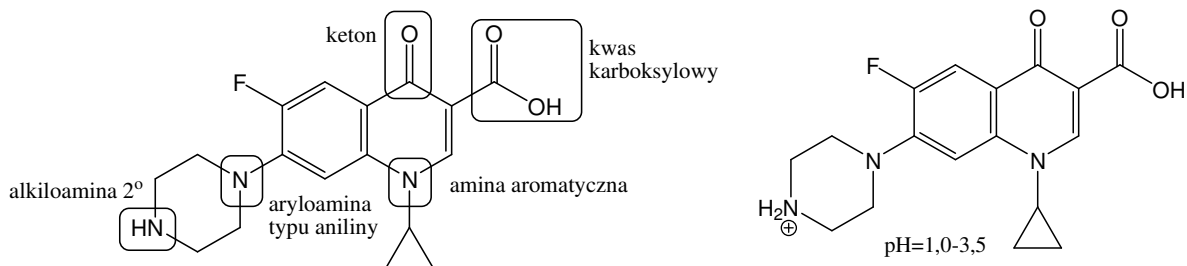


- a/ $9,3=7,4-\log[B/BH^+]$ zawartość BH^+ 98,76%
b/ 0,12%

c/ Aby obliczyć zawartość formy zawierającej obie grupy w cząsteczce zjonizowane wystarczy pomnożyć **ułamki** procentowe każdej z grup. Zwróć uwagę na to, aby nie mnożyć procentów!

$0,9876 \cdot 0,0012 = 0,00117$, zawartość formy zawierającej obie grupy zjonizowane 0,117%.

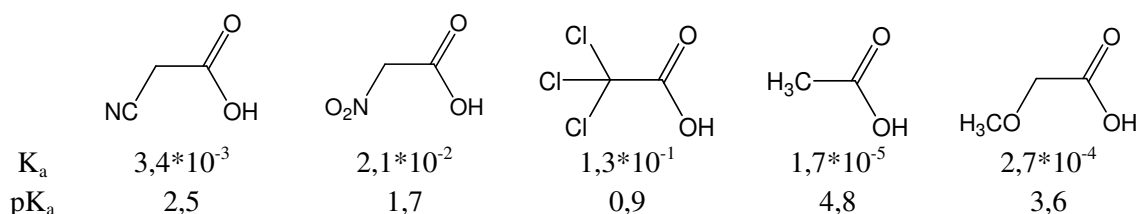
13. Z tabeli 11 odczytujemy wartości pK_a : 6,0 (HA); 8,8 (BH^+); najbardziej zasadową grupą będzie amina II-rzędowa



16. Z uwagi na to, że w przewodzie pokarmowym jest środowisko wodne to najlepiej będą rozpuszczalne związki polarne, a takimi są formy zjonizowane. Winian fendimetrazyny jest solą kwasu winowego i aminy fendimetrazyny. Fendimetrazyna jako związek zasadowy będzie najlepiej zjonizowana w najniższym pH. Przy $pH=7,6-2$ czyli 5,6 będzie całkowicie zjonizowana.

17. (najśłabsza zasada) $d < e \sim b < a < c$ (najmocniejsza zasada)

18.



24. Sulindak jest związkiem posiadającym centrum jonizacji kwasowe o $pK_a = 4,5$. Związek absorbowany jest w postaci niezjonizowanej. Na podstawie wzoru (8) dla kwasu HA w żołądku w formie niezjonizowanej jest:

$$100 - \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - pH)}} = 100 - \frac{100}{1 + 10^{(4,5 - 1,5)}} = 99,9\%$$

natomiast w jelicie cienkim:

$$100 - \frac{100}{1 + 10^{(pK_a - pH)}} = 100 - \frac{100}{1 + 10^{(4,5 - 6,0)}} = 3,0\%$$

Wobec tego główną drogą absorpcji sulindaku jest żołądek.

32. a/

33. b/

34. c/

35. d/

36. b/

37. b/

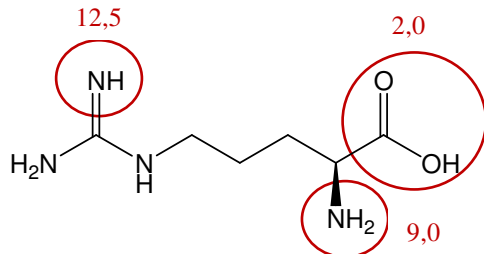
38. a/ 535

b/ 50,05 ng/mL

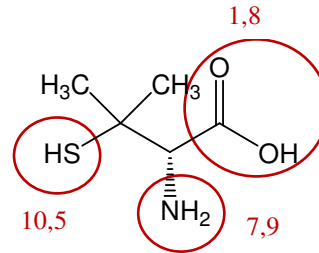
41. Naproksen posiada kwasowe centrum jonizacji, kodeina zasadowe. Należy mieszaninę rozpuścić w roztworze kwasu mineralnego o $pH=2$ lub mniej (np. w kwasie fosforowym), wtedy naproksen będzie występował w formie obojętnej, a zasada (kodeina) będzie w

formie zjonizowanej (zprotonowanej). Po dodaniu chloroformu, wytrząsaniu i rozdzieleniu warstw naproksen znajdzie się w chloroformie, a kodeina pozostanie w warstwie wodnej. Rozcieńczony kwas fosforowy wybrano, ponieważ jego sole są słabiej rozpuszczalne w rozpuszczalnikach organicznych (chloroformie) niż sole kwasu solnego. Chloroform wybrano jako rozpuszczalnik organiczny, gdyż naproksen rozpuszcza się w nim lepiej niż w eterze. Etanol z kolei miesza się z wodą, więc nie mógł zostać użyty do ekstrakcji.

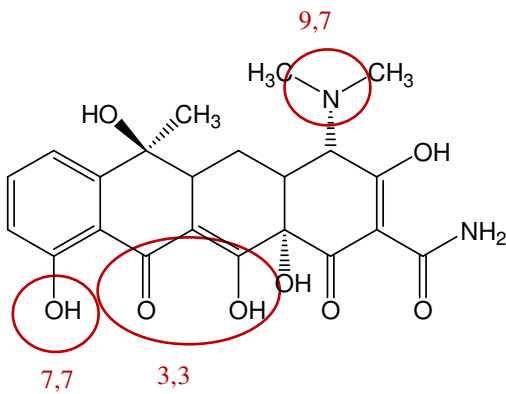
43.



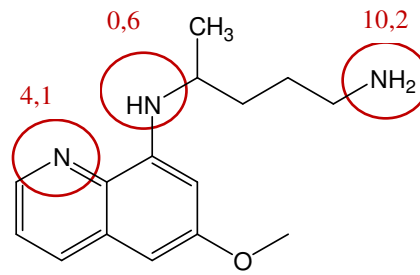
arginina



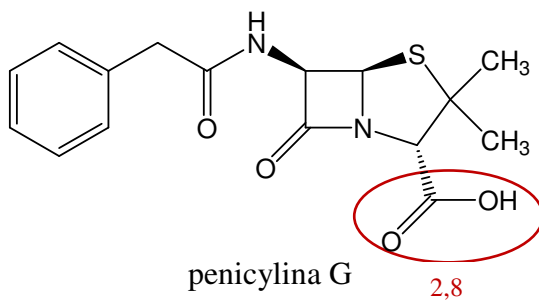
penicylamina



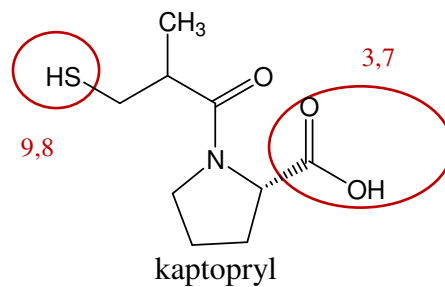
tetracyklina



prymachina



penicylina G

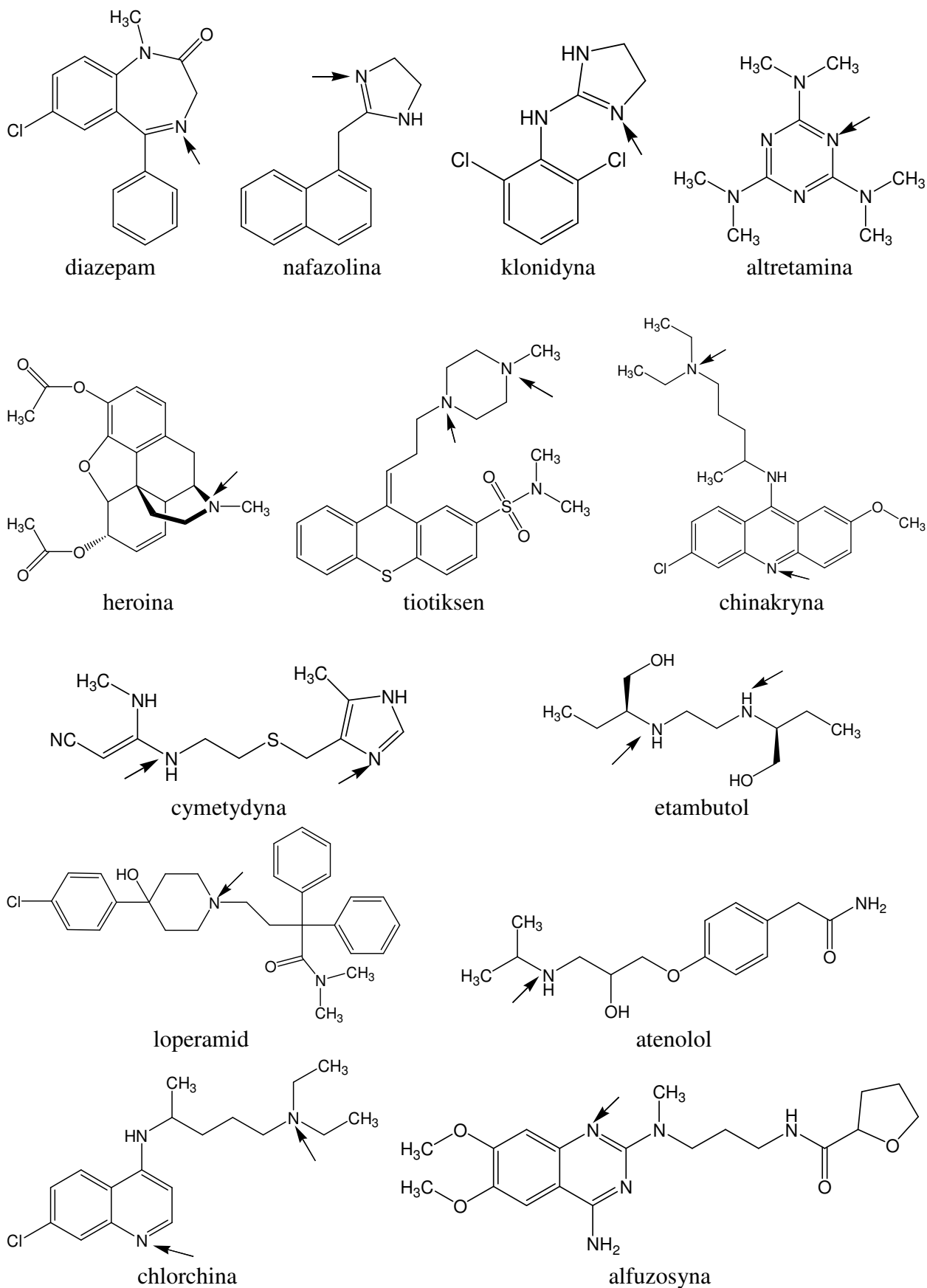


kaptopryl

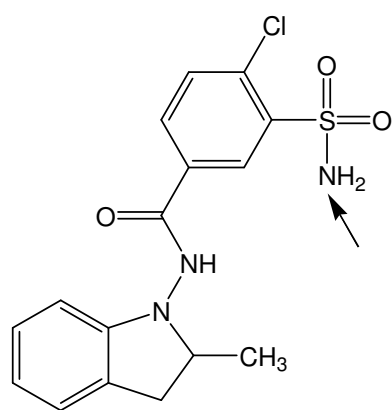
44. Najlepiej rozpuszczalna w wodzie będzie gabapentyna (4490 mg/L, logP -1,1), potem fosfentoina (logP 1,7), fentoina (32 mg/L, logP 2,5), a naj słabiej rozpuszczalna karbamazepina (17 mg/L, logP 2,45).

Literatura uzupełniająca

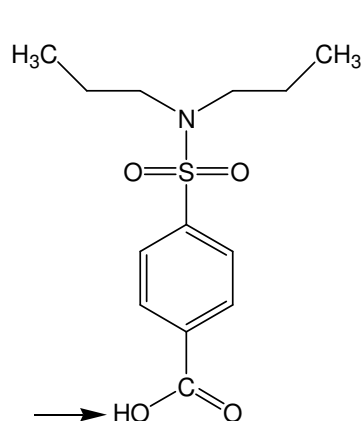
1. Graham L. Patrick *Chemia medyczna*, WNT Warszawa, 2003.
2. Graham L. Patrick *Chemia leków*, Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa, 2004.
3. Alojzy Zgirski, Roman Gondko, *Obliczenia biochemiczne*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2010.
4. John McMurry *Chemia organiczna*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2005.
5. Richard B. Silverman, *Chemia organiczna w projektowaniu leków*, WNT, Warszawa 2004.

Załącznik A. Przykłady związków zasadowych

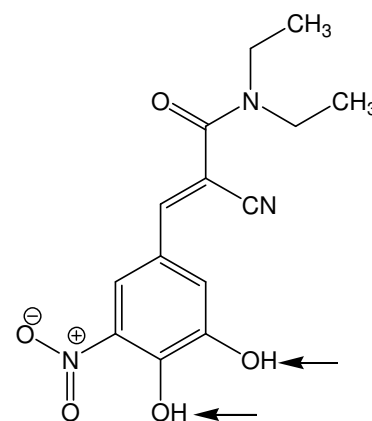
Załącznik B. Przykłady związków kwasowych



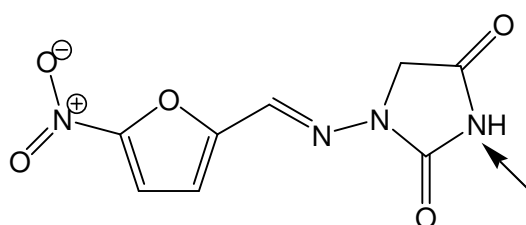
indapamid



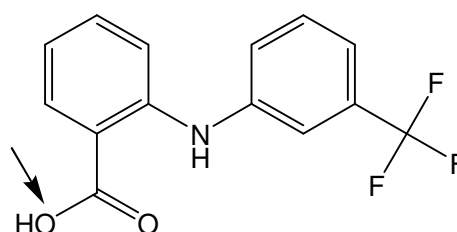
probenecid



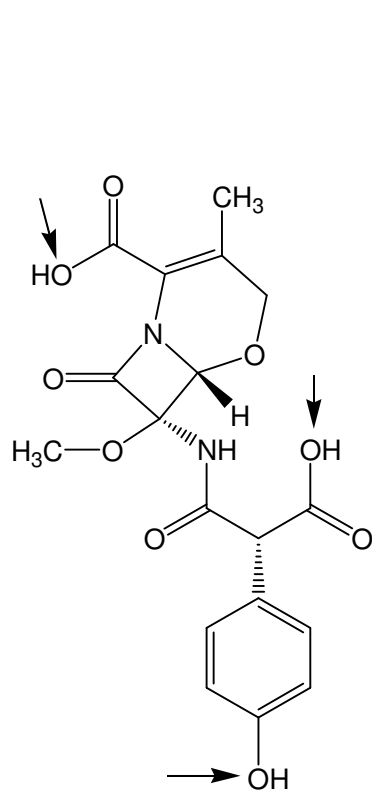
entakapon



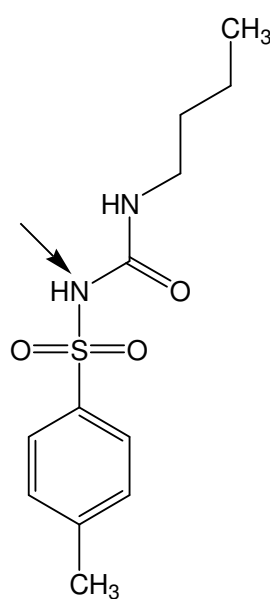
nitrofurantoina



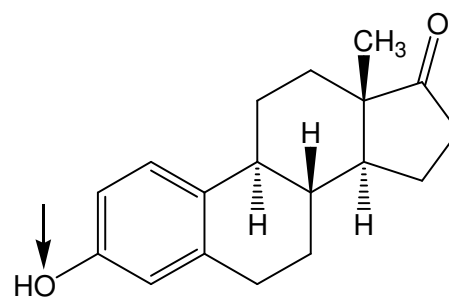
kwas flufenamowy



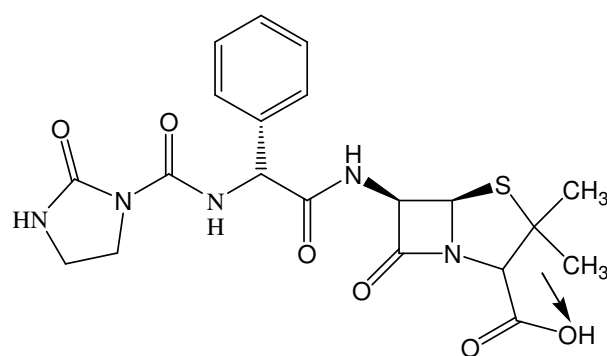
moksalaktam



tolbutamid

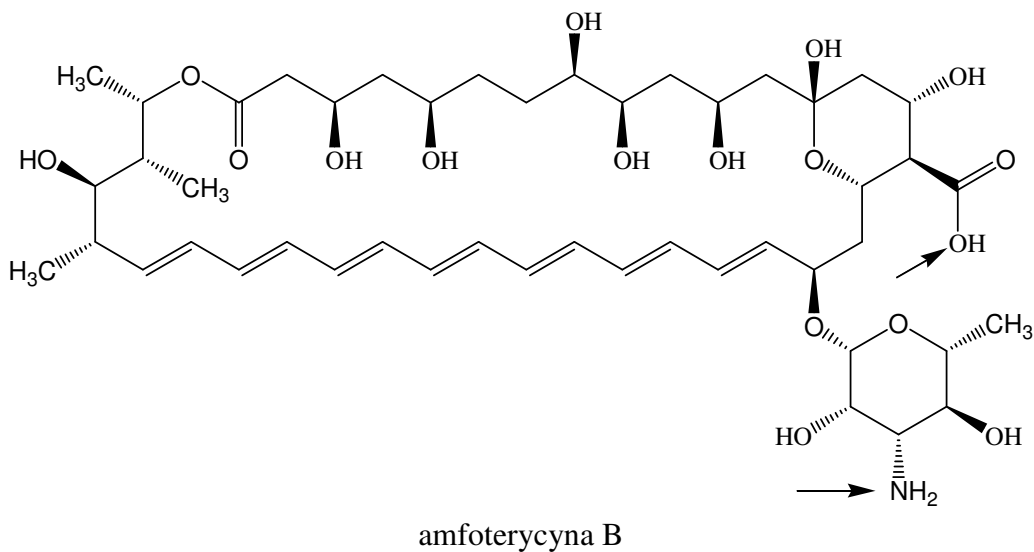
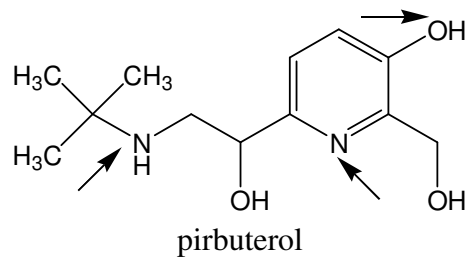
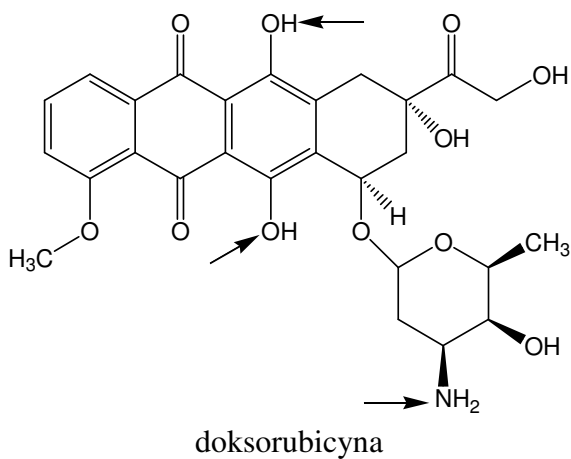
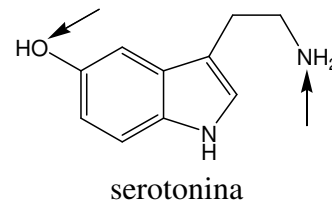
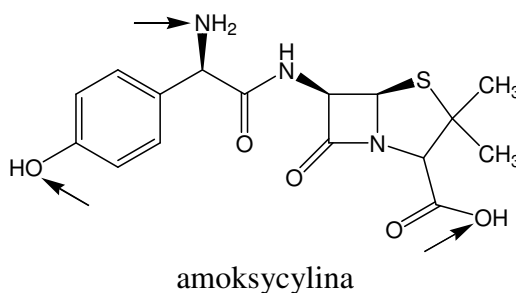
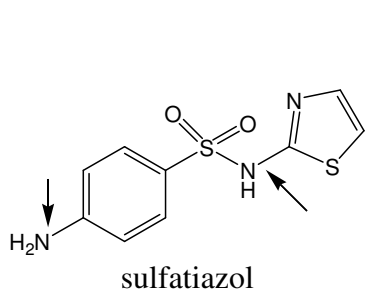
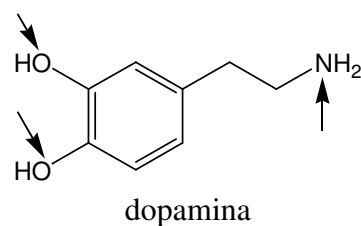
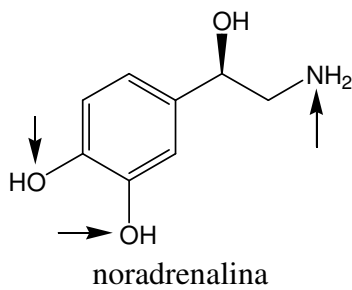
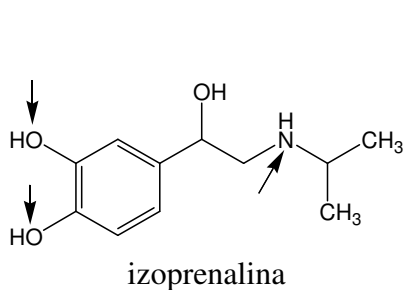


estron



azlocylina

Załącznik C. Przykłady związków amfoterycznych



Załącznik D. Wartości pK_a , $\log P$ oraz rozpuszczalności wybranych kwasów i zasad

Związek	Wartość pK_a		$\log P$	Rozpuszczalność [mg/L] w 25°C	Strona ^d
	HA	BH ⁺			
acetylocholina			-2,90 ^c	136 ^c	
adrenalina	8,9	10,0	-1,37	180	33
alfuzosyna		8,1	1,40	282 ^c	43
altretamina		10,3	2,73	91 ^c	43
amfetamina		10,0	1,76	1,7 ^c	
amfoterycyna B	5,5	10,0	0,80	750	45
amoksylicyna	2,4	9,6	0,87	3430	45
anilerydyna		3,7; 7,5	3,70	12,4 ^c	11
arginina	2,17 ^a	9,0 ^a ; 12,5 ^a	-3,16 ^c		35
asparaginowy kwas	1,9 ^a ; 3,6 ^a	9,6 ^a	-3,50 ^c		16
aspiryna	3,5		1,19	4600	25, 34
atenolol		9,6	0,16	13 300	43
atropina		9,8	1,83	2200	
azlocylina	2,8		0,20	233 ^c	44
barbital	7,9		0,65	7460	27
butabarbital	7,9		1,65	1360	34
cefuroksym			-0,16	284 ^c	11
cetyryzyna	2,9	8,3	2,80	101	32
chinakryna		8,2; 10,2	5,50	2	43
chinina		4,2; 8,5	3,44	500	30
chlorambucyl	5,8		1,70	12400	32
chlorchina		8,1; 9,9	4,60	11	43
cymetydyna		6,8	0,40	9380	43
cyprofloksacyna	6	8,8	0,28	30000	26, 38
demerol		8,7	2,72	3220	31
diazepam		3,4	2,82	50	43
difenhydramina		9,1	3,27	3060	
diklofenak	4,5		4,51	2,37	
doksorubicyna		8,2; 10,2	1,27	1180 ^c	45
dopamina	10,6	8,9	-0,98	600000	45
droperidol		7,6	3,50	4,21	30
efedryna		9,6	1,13	63600	11, 25
enalaprylat	2,3; 3,4	8,0	0,07	16400	18
entakapon	4,5	10,7	2,80	80 ^c	44
estron	10,3 ^b		3,13	30	44

etambutol		6,3; 9,5	-0,30	7580 ^c	43
fendimetrazyna		7,6	2,01 c	2,4 ^c	27
fenmetrazyna		8,5	1,70	>5	6, 15
fenobarbital	7,4		1,47	1110	38
fenylbutazon	4,5		3,16	48	29
fentyoina	8,3		2,47	32	31, 36
flufenamowy kwas	3,9		5,25	9,1	44
fluoksetyna		8,7	4,05	50	33, 38
fosfentyoina	1,5 ^b		1,08	145	36
gabapentyna	3,7	10,7	-1,10	4490	26, 36
heroina		7,8	1,58	600	43
histydyna	1,8 ^a	6,0 ^a ; 9,2 ^a	-3,32	45600	25
hydroksyzyna		2,0; 7,1	2,70	<700	35
ibuprofen	5,2		3,97	21	4, 32
indapamid	8,8		2,20	75	44
indometacyna	4,5		4,27	0,94	
izoprenalina	10,1; 12,1	8,6	1,40	5860 ^c	45
kanamycyna		7,2	-6,30	92300 ^c	31
kaptopryl	3,7; 9,8		0,34	4520 ^c	35
karbamazepina			2,45	18	36
ketoprofen	4,8		3,12	51	
ketorolak	3,8 ^b		2,10	25	24
klemastyna		9,6 ^b	5,20	0,4	32
klonidyna		8,3	1,59	480 ^c	43
kodeina		8,2	1,19	9000	34
kokaina		8,7	2,30	1800	
lidokaina		7,8	2,44	4100	
lizyna	2,2 ^a	8,9 ^a ; 10,5 ^a	-3,05	1000000	16
loperamid		8,6	5,50	0,86 ^c	43
meprobamat			0,70	4700	
moksalaktam	2,5; 7,7; 10,2		0,81 ^c	2130 ^c	44
morfina	9,9	8,0	0,89	149	11, 38
nafazolina		10,9	3,44 ^c	38 ^c	43
naproksen	4,2		3,18	16	34
neostygmina			-1,60	68 ^c	35
nikotyna		3,1; 8,0	1,17	1000	11
nitrofurantoina	7,1		-0,47	79	44
noradrenalina	9,8; 12,0	8,6	-1,24	12500 ^c	45
nowobiocyna	4,3; 9,1		4,10	9,6 ^c	37
olanzapina		5,0; 7,4	2,00	94 ^c	27

paracetamol	9,7		0,46	14000	34
penicylamina	1,8; 10,5	7,9	-1,78	111000	35
penicylina G	2,8		1,83	210	35
pirbuterol		3,0; 7,0; 10,3	0,38 ^c	6220 ^c	45
probenecid	3,4		3,21	27	44
prokaina		8,8	2,14	9450	35
prymachina		0,6 ^b ; 4,1 ^b ; 10,2 ^b	2,10	56 ^c	35
sacharyna	1,6		0,45 ^c		6, 14
salbutamol	10,3	9,3	1,40	14100	26
salicylowy kwas	3,0; 13,4		2,26	2240	
sekobarbital	7,9; 12,6		1,97	550	
serotonina	9,8	4,9; 9,1	0,48 ^c		45
sulfacetamid	5,4	1,8	-0,96	12500	28
sulfanilamid	10,6		-0,62	7500	28
sulfatiazol	7,1	2,4	0,05	373	45
sulindak	4,5		3,42	3000	29
tetracyklina	3,3; 7,7	9,7	-1,30	231	35
tetrahydrochinolina		4,9 ^b	1,93 ^c		28
tetrahydroizochinolina		9,4 ^b	1,57 ^c		28
tiopental	7,5		2,85	0,4	30
tiotiksen		7,7; 7,9	4,01 ^c	0,14 ^c	43
tolbutamid	5,4		2,34	109	44
tropikamid		5,3	1,30	375	18
tubokuraryna	9,1	8,1	3,12 ^c	0,3 ^c	31
warfaryna	5,1		2,70	17	32
witamina C	4,2; 11,6		-1,85	400000	28
zopiklon		6,9 ^b	0,80	0,15	29

Wartości pK_a jeśli nie zaznaczono inaczej na podstawie „Foye’s Principles of Medicinal Chemistry”, 7th Edition, T. L. Lemke, D.A. Williams, V. F. Roche, S. W. Zito, Wolters Kluwer, Lippincott Williams&Wilkins, 2013.

Wartości eksperymentalne logP oraz rozpuszczalności jeśli nie zaznaczono inaczej z bazy danych Open Data Drug & Drug Target Database (www.drugbank.ca)

^a Wartość pK_a z podręcznika „Chemia organiczna”, J. McMurry, Wydawnictwo naukowe PWN, Warszawa 2005.

^b Wartość przewidywana według ChemAxon (www.chemicalize.org)

^c Wartość obliczona za pomocą algorytmu ALOGPS dla cząsteczek niezjonizowanych (<http://www.vcclab.org/lab/alogs/>).

^d W ostatniej kolumnie tabeli zaznaczono stronę, na której przedstawiona jest struktura związku w niniejszym opracowaniu.