

## MEDİSİNAL KİMYA KAVRAMI İÇİNDE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN ANLAMI

Erdem BOYUKBİNGÖL (\*)

Esin ŞENER (\*)

### ÖZET :

Yapı-aktivite ilişkilerinin medisinal kimya kavramı içinde yer alması bütünüyle yeni bir olay değildir. Moleküllerin biyolojik ortamlardaki davranışları hakkında bilgilerin birikmeye başlamasından ve moleküllerin yapıları ile uygunluk göstererek bir bilince sahip olduğu düşüncesi yerleşmeye başlamasından bu yana, yapı-aktivite ilişkileri kavramı giderek daha da iyi bir şekilde anlaşılmaya başlanmıştır. Bu konuda Hansch ve Fujita, çok sayıda moleküler grupları ele almak suretiyle çalışma alanlarını genişletmiş ve ilaçların biyolojik ortamdaki hareket biçimleri hakkında yorum yapmayı amaçlayan kantitatif yapı-aktivite ilişkilerini oluşturmuşlardır.

Zamanla kimyasal yapıların ve buna bağlı olarak da kimyasal özelliklerin etki yörelerine giden yolları moleküler bilince göre saptayabildikleri düşüncesi ortaya çıkmıştır. Bu yolu saptamada molekül üzerindeki süstitüentlerin ya da tüm molekülün lipofilik, elektronik ve sterik özellikleri söz konusu olmaktadır.

Yapı-aktivite kavramının hedefi, ilaçtaki ve biyolojik ortamdaki değişimleri, aktivite mekanizmasındaki indirgenmiş ayrıntılar ile açıklamaya çalışmaktır. Matematiksel denklemler ve modeller, uygun yaklaşımlar içinde biyolojik aktiviteyi tahminde kullanılmaktadır.

Bu makalede, yapı-etki çalışmalarının, medisinal kimya kavramı içinde en önemli yeri tutan akılcı ilaç dizaynında, başlangıçtan gelişimine ve sonuçtaki yorumuna katkı sağlayabilecek bir malzeme olarak ele alınması amaçlanmıştır.

### THE MEANING OF STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS IN THE MEDICINAL CHEMISTRY CONCEPT

#### SUMMARY :

The idea of including structure-activity considerations into the medicinal chemistry concept is not entirely new. Since the some informations have been accumulated on the essential behaviour of molecules in the biological media,

(\*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Tandoğan, Ankara.

one interesting thought of molecules have minds concinnity with their structures, the phenomenon of structure-activity relationship is becoming well recognized that Hansch and Fujita have extended these studies on a large number of molecular groups and established the quantitative structure-activity relationship (QSAR) system to perform predicting the mode of action of the drugs in the biological media.

Generally speaking, the chemical structures and hence the chemical properties of the compounds determine the way to activity site by the chemical conscious in which its dependence should be attributed of lipophylic, electronic and steric factors of the substituents or whole molecules.

It is the object of structure-activity relationship concept to describe the change in drug molecule and the biological media via reduced details in the mechanism of action. Mathematical equations and models are used to predict the biological activity in reasonable approaches.

In this article, we aimed the QSAR sturies in rational drug design which is one of the most important target of medicinal chemistry concept, as a tool for the beginning improvements and the lasting interpretation.

Dünya'da ilacın planlanmasıyla uğraşan, ilaç etkisini inceleyen bilim dallarında 1960 lardan bu yana, medisinal kimya kavramı ve buna bağlı olarak da yapı-etki ilişkilerinin hızla yaygınlaştığı görülmektedir. İlaçların esasını oluşturan kimyasal bileşiklerin, biyolojik ortam gizemleri içinde hangi bilince göre hareket halinde oldukları, yapılarının ne gibi değişimlere uğradığı, biyolojik ortamı oluşturan moleküler yapılarda hangi değişimlere neden olduğu ve bu değişimlerin kendi moleküler yapısı ilişkisinin hangi boyutlarda ve hangi faktörlere bağımlı olduğu günümüzde en çok tartışılan ve üzerinde durulan konulardan birisidir.

İlaç molekülünü medisinal kimya kavramı içinde ele aldığımızda, bunun yapı-etki ilişkilerinden soyutlanamayacağı ortaya çıkmaktadır. Ele alınan kimyasal yapı grubu (endojen kaynaklı moleküller de olabilir ki, genelde dünya'da ağırlıklı olarak yapılan yapı-aktivite ilişkileri bu yöndedir) ve bileşiğin biyolojik potensü arasında bir ilişki kurularak gerektiğinde matematiksel ve istatistiksel yöntemleri kullanmak, yapı-aktivite kavramının özünü oluşturmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar, artık günümüzde moleküllerin bilinci olduğu

varsayımını dile getirecek kadar etkin olmaya başlamıştır. Moleküler bir yapının biyolojik ortam derinliklerinde spesifik sayılabilecek bir etki yöresine (reseptör) ulaşması, bu kavramın geçerliliğini de büyük ölçüde yansıtmaktadır. Yapı-etki ilişkisinin ortaya koyduğu ve açıklamaya uğraştığı konuların başında bu moleküler bilincin nereden kaynaklandığı, yapı ile etki yöresi arasındaki iletişimin hangi faktörlere bağımlı olduğunu saptamak gelmektedir.

Moleküler bilincin, her moleküle özgü değişimler göstermesi, moleküller yapıların farklılığından kaynaklandığı gerçeğini karşımıza çıkarmaktadır. Bu durumda moleküler bilinci, molekülü oluşturan yapısından soyutlamıyacağımıza göre, bu özelliği veren kimyasal yapının özelliklerini ele alarak ve bunların kolay anlaşılabilirliğini sağlamak amacıyla matematiksel ifadeler biçimine dönüştürerek elde edilen parametrelerin, biyolojik aktivite ile olan ilişkisini incelemek gerekmektedir.

Bugün için biyolojik aktiviteyi etkileyen ya da etkilediği iddia edilen sınırlı sayıda parametre vardır. Belki de çok uzun bir süre sonunda bile bu parametreler sınırlı olarak kalacaktır. Çünkü biyolojik sistemin karışıklığı, derinliği

ve birbirini etkileyen faktörlerin boyutları düşünülecek olursa, karşımıza sonsuza sonsuz matris formu çıkabilir. İşte medisinal kimya kavramı içinde yapı-etki ilişkilerini kullanarak bir yandan mekanizma ayrıntılarına inerken, diğer yandan da bu karışıklık açısından kurtulmak için karşılıklı potalara oturtulan moleküler yapı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkileri yapılabildiğince basite indirgemek gerekliliği ile karşı karşıya kalmaktayız. Zaten yapı-etki ilişkilerindeki bilgi birikiminin bütünlüğü, olayın işleyiş mekanizmalarına girme yolunu açan faktörlerden birisidir. Bu bilgi birikimi bütünlüğüne tamamen ulaşmak mümkün olamayacağına göre, bu bütünlüğe doğru atılacak adımlar, günün koşullarında moleküler bilince biraz daha yaklaşmamıza fırsat verebilecektir. Yapı-etki ilişkisini bir takım basitlerden hareketle ele almak ve dolayısıyla her iki potadaki faktörleri ele yerek ve bugüne kadar yapılanların ışığı altında ilerleme zorunluluğu ortaya çıkmaktadır.

Biyolojik ortam karışıklığından kurtulmak için öncelikle basit bir etki biçimi seçilebilir. Örneğin, bir hipotansiyonun yaratılması, belki de yüzlerce değişik enzimatik olaylar sonucunda olmaktadır. Bu enzim sistemlerden bir tanesi seçilmek suretiyle, o enzim üzerindeki moleküler yapının etkisini araştırmak olaya hem spesifite kazandıracak bir ayrıntıyı ortaya koyacak, hem de basite indirgemede bizi bir yoruma ulaştıracaktır. (1)

Aynı işlem (hem ayrıntıya inmek, hem de basite indirgemek) fizikokimyasal parametreler ele alındığında da geçerlidir. Bir molekülü tanımlayan ve günümüzde bilinen bir takım moleküler karakterler söz konusudur. Fizikokimyasal parametrizasyon, şimdilik bu ana karakterleri ele alarak işlemeye çalışmaktadır ki, bunlar, 1) hidrofobisite, ya da lipofilisite adı altında tanımlanan ve molekülün suda ya da organik sıvılarla yağdaki çözünmesini belirleyen faktör, 2) elektronik özellikler; molekülün tümünde elektron dağılımı ya da

belli bir noktanın elektron yoğunluğu açısından önem kazanması, 3) uzaysal yapı; molekülün dallanmasından kaynaklanan çevresel girinti çıkıntılarının belirlenmesi ile uzayda molekülün göstermiş olduğu konformasyonel yapı tanımlayıcı faktör, olarak sıralanabilir.

Genelde bu üç ana karakteri tanımladığı savunulan çeşitli parametreleri sürülmüştür. Yapı-etki çalışılırken bunlar arasından eleme yapmak ve olayı en anlamlı bir şekilde yansıtan özelliği bulmak, araştırmanın öngördüğü koşullardan bir tanesidir. Bunun yararı, ilaç dizaynı sırasında mümkün olduğunca bu işlevi akılcı temeller üzerine oturtabilmek ve dolayısıyla hata faktörlerini en düşük düzeylere indirgeyebilmektir. Kimyasal bir yapının ilaca dönüşmesi, birbirini etkileyen yüzlerce faktöre bağlıdır. Bu faktörlerin optimum bir dizi içerisinde kullanılması, gereksiz olanların elenerek çeşitli sonuçlara ulaşılması gerekmektedir. İşte yapı-etki ilişkileri, medisinal kimyanın bilgi bütünlüğünde, olayın başlangıç ve sonuç basamaklarını oluşturmaktadır. Yukarıda sözü edilen üç ana karakterin bu nedenle titiz bir ayırma sokulması ve başlangıçta biyolojik aktivite boyutlarının ampirik olarak belirlenmesi gerekmektedir. Bu üç ana karakteri belirleyen ve genelde en çok kullanılan parametrelere örnekler verilmek gerekirse, hidrofobik parametreler arasında partisyon katsayısını ( $\log P$  (2)), Hansch'ın  $\pi$  ve  $\pi^2$  ile gösterilen aromatik süstituent sabitelerini (2,3 4,5), retansiyon zamanı ile ilgili olan kromatografik parametre,  $R_m$  i (6-11), ve çözünürlük için kullanılan parametreleri (12) sayabiliriz.

Elektronik özelliği veren parametreler olarak,  $pK_a$ ,  $\Delta pK_a$  gibi iyonizasyon sabitelerini (13), Hammett sabitesi (11, 14,15), rezonans etkisi (16, 17), alan etkisi (16-18) ve moleküler orbital hesaplamaları (19) kullanılabilir.

Molekülün sterik özellikleri ise, Taft'ın moleküller içi sterik etki parametresi,  $E_s$  (11), molar hacim,  $MV$  (11), molar refraktivite,  $MR$  (18), van der

Waals çapı,  $r$  (19, 20) ve interatomik uzaklıklar (21) parametreleri ile özetlenebilir.

Yapı-etki ilişkileri aslında çok eskilere dayanmaktadır. 1870'li yıllarda Crum-Brown ve Fraser, biyolojik etkinin moleküllerin kimyasal yapısından kaynaklandığını, 1900 lü yıllarda ise Meyer ve Overton, bileşiklerin yağ ve su fazındaki dağılımına bağlı olarak bir gelişme gösterdiğini vurgulamışlardır (22). Bu tarihten hareketle hidrofobisitenin çok önemli bir faktör olarak ortaya çıkmasıyla düşünülen partiyon katsayısında, bir bileşiğin birbirleriyle karışmayan iki fazdaki (yağ/su) dağılımı, araştırmaların başlangıç in vitro denemelerini oluşturmuştur. Molekölün noniyonize şeklinin bir miktar sulu fazda çözünmesinden dolayı da bir düzeltme faktörüne gereksinim duyulmuş ve Fujita-Hansch tarafından sisteme iyonizasyon derecesini gösteren bir terim eklenmiştir (3). Böylece de görünür ve gerçek partiyon katsayıları gibi bir ayrıma gidilmiştir.

Başlangıçta birdenbire ön plana çıkan ve günümüzde de hâla geçerliliğini koruyan hidrofobisite ya da lipofilisite faktörü, giderek spesifikleşmiş ve Hansch tarafından da aromatik süstitüent parametresi şekline dönüştürülmüştür (2,3,18,23). Artık bu noktadan sonra, nonkovalant etkileşimde hidrofobisiteyi en geçerli bir şekilde  $\pi$  parametresi temsil etmeye başlamıştır. Bunun yanı sıra, biyolojik ortamın hücre içi-hücre dışı sıvılarını temsil eden in vitro çalışmalarda, ilacın ortamdaki partiyonu, kağıt (10, 11), ince tabaka (6-9), sıvı-sıvı (11) ve yüksek basınçlı sıvı (11) kromatografi yöntemleriyle de saptanabilmektedir. Çözünürlük ise, bileşiklerin su ve organik çözücülerdeki ayrı ayrı çözünürlüklerine göre ele alınabilmekte ve parametrize edilmektedir (12).

Elektronik özellik için hemen hemen ilk araştırmayı Hamnett yapmış ve sigma (6) sabitesini ortaya koymuştur (14, 22). Bu sabiteden yararlanmak suretiyle. Taft, alifatik yapıları ele almış ve sigma'nın molekölün indiktif ve rezo-

nans özellikleri için de fikir verebileceğini savunmuştur (22). Sigma ya da bundan türetilen benzeri parametreler ( $\sigma^+$ ,  $\sigma^-$ ), süstitüentin iyonizasyonu ve hidrojen bağı yapma özelliği hakkında da bilgi vermektedir (11,14). Rezonans ve alan etkileri ise, bir moleköl üzerinde bulunan süstitüelerin moleköldeki indiktif ya da mezomerik olaylardan etkilenmesinden kaynaklanmaktadır (16). Biyoizoster gruplar için birbirine yakın değerler ortaya çıkmaktadır. Örneğin, nitril, nitro ve asetil gruplarının rezonans ve alan etkileri birbirine çok yakındır (23, 24). Moleküllerin elektronik çehreleri, moleköl orbital (LND0, CNDO) hesaplanmaları ile daha ayrıntılı ve derinlemesine incelenmek suretiyle de ortaya konulmaktadır (19, 25, 26).

Kimyasal yapıların uzaysal görünümünün biyolojik aktiviteyi etkilemedeki rolünün anlaşılmasından bu yana, bu konuda yapılan çalışmalar küçümsenmeyecek kadar fazladır. Taft'ın önayak olduğu çalışmalarla  $E_s$  parametresi (27) ortaya çıkmış ve günümüze kadar geçerliliğini sürdürerek, uzaysal etkinin öneminin benimsenmesinde rol oynamıştır. Moleköl içi ve moleküller arası etkileşimde geçerliliğini koruyan bu parametre, Hansch'ın yapı-etki analiz sistemi içinde de yer almaktadır (18). Molekölün uzaysal özelliğini açıklamaya çalışan ve yapı-etki ilişkilerinde sıklıkla kullanılan bir diğer parametre de molar refraktivitedir (4, 28). Bu parametreden ayrıca bileşiklerin elektronik etkileri ve dipol-dipol etkileşmeleri için de yararlanılmaktadır (29). Molar refraktivite, aromatik süstitüent sabitesi ile birlikte kullanıldığı zaman, molekölün spesifik bölgesini ortaya çıkarmada önemli etkinliği olabilmekte ve bu spesifik bölge tanımlayıcısı ile de reseptore bağlanma deneyleri karakterize edilebilmektedir (28). Ayrıca bu iki parametrenin farmakofor (moleköldeki etkin fonksiyonel grup) ile aynı stereokimyasal ilişkide bulunan süstitüentlerin, ters ilişkide bulunanlardan ayrılması amaçıyla da birlikte kullanıldığı görülmüştür (30,31)

Süstitüentler arası uzaklıkların saptanması, bir ölçüde uzaysal etkinliğin içinde yer almaktadır (32). Örneğin, antilösemik etkili bileşiklerin hemen hemen hepsinin uzaysal boyutlarının aynı olduğu belirtilmektedir (33).

Yukarıda parametrelerinden bazıları kısaca özetlenen bu üç ana karakterin yanı sıra, son zamanlarda moleküler birleşim, yapısal bilgi içeriği ve negatif entropi gibi molekülün uzaysal yapısını, elektron yoğunluğu ve lipofilitesi ile ilişki kurarak aktarmaya çalışan teorik parametreler de türetilmiştir (34,35,36). Özellikle molekül içi bilgi aktarımının, temel spesifite gösteren ve purin, adenin yapısı taşıyan endojen moleküllerin içindeki bilgi aktarımı, bu parametreler yardımıyla gittikçe açıklığa kavuşmaktadır (37).

Molekülün biyolojik ortama katkıları araştırılırken, parametrik ve nonparametrik yöntemler geliştirilmiştir. Her iki tip yöntemin de bir takım avantaj ve dezavantajları vardır. Bunların bir indikatör değişken eklenmiş şekli de her zaman geçerli olmamaktadır (30). Buradan kaynaklanarak yapılan yapı-aktivite metodolojisinde iki-boyutlu model tanıma teknikleri, diskriminant analizleri, faktör analizleri ve daha da ileri gidilerek topografik analiz yöntemleri geliştirilmiştir. Bütün bunlardan amaç, biyolojik aktivite-moleküler yapı ilişkisini en iyi biçimde tanımlayabilmektir. Dikkat edilirse bu derlemede parametrik yaklaşıma ağırlık verilmiştir, ancak hangi yöntemin seçilip kullanılacağı çalışılan konuya özgü olarak araştırmacıların yorumuna kalmış bir durumdur. Hansch'ın doğrusal serbest enerji modelinin protipinde (27) ortaya konulduğu şekliyle hidrofobik parametrenin ele alınıp doğrusal ilişki araştırıldığında ve bu ilişki bulunduğunda, lipofilite ne kadar artırılırsa, biyolojik aktivitenin de artacağı ve dolayısıyla buna bağlı olarak ilacın kullanılma konsantrasyonunun düşeceği anlamına gelmemektedir. Bu görüş, gerçekten de, biyolojik ortam komponentleri arasındaki kinetik çalışmaya dayandırılarak ele alındığı zaman,

hidrofobisite arttıkça bir doyum noktasına gelindiğinin görülmesiyle ortaya konulmuştur (32). Bu da bizi, parabolik modelin varlığının tanınmasına götürmüştür. İşte biyolojik aktiviteyi yorumlarken ele alınan bu küçük örnek, biyolojik tepkimeyi tanımlamada yorumun, yardımcı sistemlerin ve dolayısıyla da yapı-aktivitenin etkinliğini ortaya koymaktadır. Burada aklımıza şöyle bir soru gelebilir, acaba biyolojik tepkimeyi tanımlayabilecek doğrusal ya da parabolik açıklamalardan farklı modellerin de varlığı mümkün müdür? Eğer hidrofobisite, tersinin kare kökü ile de tanımlanabiliyorsa bunun mutlaka bir açıklaması olmalıdır.

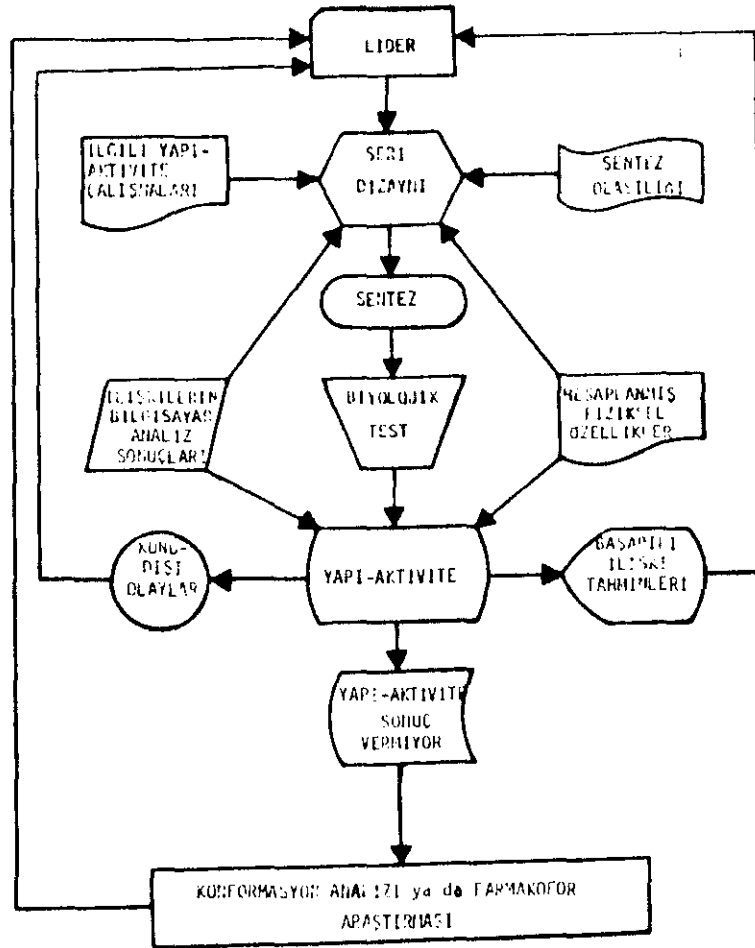
Yapı-aktivite yöntemleri, çeşitli kaynaklara yakınlığı, ucuzluğu ve kolaylığı nedenleriyle rahatlıkla ve güvenilir bir şekilde uygulanabilmesi ile birlikte, bir yorumlama gücü de getirmektedir. Bir analog seride süstitüentlerin herhangi bir özelliğinin değişimi diğer özelliklerinin değişiminden bağımsız olarak ele alınabilir (burada özelliklerin birbirini etkilemediği düşünülmektedir). Bunların optimum bir noktada toparlanabilmesi, yapı-etkinin amaçlarından birisidir. Bu konuda çalışan araştırmacıların genelde en fazla etki gösteren moleküle yöneldikleri görülmektedir. Bu da, araştırmacının rasyonel olmasını engelleyebilmektedir. Aslında amaç, en etkin bileşiği bulmak değil, spesifik, seçici ve çeşitli faktörlerin optimize edildiği ideal yapıyı saptayabilmektir. Burada yanıtlanması gereken iki soru karşımıza çıkmaktadır, 1) etkileşmenin mekanizması nedir, 2) bu etkileşimde süstitüent etkisi nasıl parametrize edilmelidir? Bunların yanıtı medikal kimyacıların yapı-etki ilişkilerini değerlendirmesinde yatmaktadır. Yalnızca bir parametreye bağlı kalmak, örneğin benzen çekirdeği yerine piridin çekirdeğinin yer değiştirmesi ile oluşan yapıda hidrofobisitenin yanı sıra elektronik etkilerin de ağırlık kazanması, işlevi tamamlayıcı faktörlerde boşlukların kalmasına neden olacağından yeterli olmayabilir.

Molekülün reseptör ile etkileşmesinde ise, yapı-etkiyi ilgilendiren temelde iki görüş ağırlık kazanmıştır. Bunlardan birincisinde molekül üzerinde bir farmakofor grup vardır ve bu grup direkt olarak reseptör ile etkileşmeden sorumludur. Molekülün diğer aksesuar bölgelerinin modifiye edilmesi ilaç-reseptör etkileşmesinde esaslı bir değişiklik oluşturmaz, ancak bu tip modifikasyonlar, etkileşmenin şiddetini ayarlayabilir.

İkinci durumda da, molekül üzerindeki süstitüsyon aksesuar bölgede ise, analoglarının etki yöresine birbirleriyle kıyaslanabilir bir şekilde bağlanması ele alınarak yapı-etki çalışması yapılabilir ve etkileşmenin gücü kantitatif terimler halinde açıklanabilir (38).

Medisinal kimya kavramı içerisinde

önemli bir rolü olan yapı-etki ilişkilerinde başarılı sonuçlar almak ve bu konuda dünya literatüründe bir yerlere ulaşmak istendiği zaman, araştırmacıların ele aldıkları projeyi bilimsel bir diyalog içinde ortak olarak kurmaları ve yürütmeleri, doğuracağı verimli sonuçlar nedeniyle uygun çözümlerden birisidir. Gerek literatür ve gerekse yapılan çalışmalara bakıldığı zaman üzerinde çalışılabilecek pek çok konunun var olduğunu görmekteyiz. Yerinde kurulabilecek bir ekip çalışması ile de endüstriye katkısı olabilecek projelere yönelmek mümkündür. Amerika Birleşik Devlet'lerinde medisinal kimya dalında eğitim ve araştırmada öngörülen bir akış şeması (30) bu yazı kapsamına alınmış ve Şek. 1'de gösterilmiştir.



FIGÜR-1

Medisinal kimya, ilaç - biyolojik ortam araştırması yapan tüm disiplinlerle ortak noktaları olan bir bilim dalıdır. Yapı - aktiviteden maksimum yararın sağlanması, olayı hem bir bütün olarak, hem de gerekli küçük ayrıntıları bütünleştirebilme çabaları ile mümkündür. Bütünü istenilen ayrıntı düzeyine indirgiyebilmek, seçilen modellerin uyumluluğunu sağlamak, eğitimde ve araştırmada bu şekilde disipline edilmiş bir sistemi savunmak ve uygulamak medisinal kimyacıнын amaçlarından biri olmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1) SEYDEL, J.K., SCHAPER, K.J., "Quantitative Structure-activity Relationships as Applied to Enzyme Inhibitors", Ed. SANDLER, M., McMillian Press Ltd., 54, 1980.
- 2) LEO, A., HANSCH, C., ELKINS, D., "Partition Coefficients and Their Uses", *Chem. Rev.* 71, 525, 1971.
- 3) FUJITA, T., IWASA, J., HANSCH, C., "A New Substituent Constant,  $\pi$ , Derived from Partition Coefficients", *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 5175, 1964
- 4) HANSCH, C., LEO, A., UNGER, S.H., KIM, K.H., NIKAITANI, D., LIEN, E.J., "Aromatic Substituent Constants for Structure-activity Correlations", *J. Med. Chem.*, 16, 1207, 1973.
- 5) HANSCH, C., ROCKWELL, S.D., JOW, P.Y.C., LEO, A., "Substituent Constants for Correlation Analysis", *J. Med. Chem.*, 20, 304, 1977.
- 6) BIAGI, G.L., BARBARO, A.M., GUERRA, M.C., FORTI, G.C., FRACASCO, M.E., "Relationship Between  $\pi$  and  $R_M$  Values of Sulfonamides", *J. Med. Chem.*, 17, 28, 1974.
- 7) TISCHLER, A.N., THOMPSON, F.M., LIBERTINI, L.J., CALVIN, M., "Rifamycine Derivatives as Inhibitors of Ribonucleic Function; Effect of Lipophylicity", *J. Med. Chem.*, 17, 948, 1974.
- 8) BIAGI, G.L., GANDOLF, O., GUERRA, M.C., BARBARO, A.M., CANTELLI-FORTI, G., " $R_M$  Values of Phenols-Their Relationship with LogP Values and Activity", *J. Med. Chem.*, 18, 868, 1975.
- 9) BARK, L.S., GRAHAM, R.J.T., "Studies in the Relationship Between Molecular Structure and Chromatographic Behaviour. Part 4: The Behaviour of Some Alkyl, etc.. Phenol Chromatographed by Reserved Phase Thin-layer Partion Chromatography", *J. Chromatogr.*, 23, 417, 1966.
- 10) MARCINKIEWICZ, S., GREEN, J., "Paper Chromatography and Chemical Structure. VII. The Separation of meta- and para-derivatives of Benzene", *J. Chromatogr.*, 10, 372, 1963.
- 11) CHU, K.C., "The Quantitative Analysis of Structure-activity Relationships", Ed. WOLFF, M.E., John Wiley-Interscience Pub., 10, 1980.
- 12) YAMAZAKI, M., KAKEYA, N., MORISHITA, T., KAMADA, A., AOKI, M., Biological Activity of Drugs. X. Relation of Structure to the Bacteriostatic Activity of Sulfonamides", *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 18, 702, 1970.
- 13) FUJITA, T., HANSCH, C., "Analysis of the Sulfonamide Drugs Using Substituent Constants", *J. Med. Chem.*, 10, 991, 1967.
- 14) JAFFE, H.H., "A Reexamination of the Hammett Equation", *Chem. Rev.*, 53, 191, 1953.
- 15) SCHERRER, R.A., HOWARD, S.M., "Use of Distribution Coefficients in Quantitative Structure-activity Relationships", *J. Med. Chem.*, 20, 53, 1977.
- 16) SWAIN, C.G., LUPTON, Jr., E.C., "Field and Resonance Components of Substituent Effects", *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 4328, 1968.
- 17) WILLIAMS, S.G., NORRINGTON, F.E., "Determination of Rational Weighting Factors for the Swain

- and Lupton Substituent Concepts, *F an R, J. Am. Chem. Soc.*, 98, 508, 1976.
- 18) HANSCH, C., LEO, A., UNGER, S.H., KIM, K.H., NIKAITANI, D., LIEN, E.J., "Aromatic Substituent Constants for Structure-activity Correlations", *J. Med. Chem.*, 16, 1207, 1973.
  - 19) WOHL, A.J., "A Molecular Orbital Approach to Quantitative Drug Design", Ed. ARIENS, J. I., John Wiley-Interscience Pub., 381, 1969.
  - 20) KUTTER, E., HANSCH, C., "Steric Parameters in Drug Design. Monoamine Oxidase Inhibitors and Antihistamines", *J. Med. Chem.*, 12, 647, 1969.
  - 21) CHARTON, M., "The Nature of Ortho Effect. II. Composition of the Taft Steric Parameters", *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 615, 1969.
  - 22) HANSCH, C., "On the Structure of Medicinal Chemistry", *J. Med. Chem.* 19, 1, 1976.
  - 23) HANSCH, C., UNGER, S. H., FORSYTHE, A.B., "Strategy in Drug Desing: Cluster Analysis as an Aid in the Selection of Substituents", *J. Med. Chem.*, 16, 1217, 1973.
  - 24) DUNN III, W.J., GREENBERG, M.J., CALLEJAS, S.S., "Use of Cluster Analysis in the Development of Structure-activity Relations for Antitumor Triazons", *J. Med. Chem.*, 19, 1299, 1976.
  - 25) HOFFMAN, R.J., "An Extended Hückel Theory I. Hydrocarbons", *J. Chem. Phys.* 39, 1397, 1963.
  - 26) POPLE, J.A., SANTRY, D.P., SEGAL, G.A., "Approximate Self and Consistent Molecular Orbital Theory. I. Invariant Procedures", *J. Chem. Phys.*, 43, S129, 1965.
  - 27) HANSCH, C., "Drug Design I", Ed, ARIENS, E.J., Academic Press, 1969.
  - 28) ŞENER, E., "5-Substitüe -2- (p-Substitüebenzil) Benzoksozal Türevlerinin Sentezi, Yapı Aydınlatması ve Yapı-etki İlişkileri Üzerinde Araştırmalar", Doktora tezi, 1983.
  - 29) LEO, A., HANSCH, C., CHURCH, C., "Comparison of Parameters Currently Used in the Study of Structure-activity Relationships", *J. Med. Chem.* 12, 766, 1969.
  - 30) MARTIN, Y.C., "A Practitioner's Perspective of the Role of Quantitative Structure-activity Analysis in Medicinal Chemistry", 24, 229, 1981.
  - 31) LIEN, E.J., MIRANDA, J.F., ARIENS, E.J., "Quantitative Structure activity Correlation of Optical Isomers: A Molecular Basis for Pfeiffer's Rule", *Mol. Pharmacol.*, 12, 598, 1976.
  - 32) VERLOOP, A., HOOGENSTRAATEN, W., TIPKER, J., "Drug Design VII", Ed. ARIENS, E.J., Academic Press, 1979.
  - 33) ZEE-CHENG, K.Y., CHENG, C.C., "Common Receptor Complement Feature Among Some Antileukemic Compounds", *J. Pharm. Sci.*, 59, 1630, 1970
  - 34) KIER, L.B., HALL, L.H., MURRAY, W.J., RANDIC, M.J., "Molecular Connectivity. I. Relationship to Nonspecific Local Anesthesia", *J. Pharm. Sci.*, 64, 1971, 1975.
  - 35) KIER, L.B., MURRAY, W.J., RANDIC, M., HALL, L.H., "Molecular Connectivity. V. Connectivity Series Concept Applied to Density", *J. Pharm. Sci.*, 65, 1226, 1976.
  - 36) KIER, L.B., HALL, L.H., "Molecular Connectivity. VII. Specific Treatment of Hetero Atoms", *J. Pharm. Sci.*, 65, 1806, 1976.
  - 37) SARKAR, R., ROY, A.B., SARKAR, P.K., "Topological Information Content of Genetic Molecules-I", *Math. Biosci.*, 39, 299, 1978.
  - 38) SEYDEL, J.K., "Prediction of the in vitro Activity of Sulfonamides Synthesized from Simple Amines by Use of Electronic Data Obtained from the Simple Amines", *J. Med Chem.*, 14, 724, 1971.