

## 2-Sübstitüeoksazolo (4,5-b) piridin Türevlerinin Yapı-Etki İlişkileri Üzerinde Araştırmalar

Investigations on The Structure-Activity Relationship of  
2-Substitutedoxazolo (4,5-b) pyridine Derivatives

Seçkin ÖZDEN\*

İsmail YALÇIN\*

### ÖZET

Bu çalışmada daha önce sentezi yapılan 12 adet oksazolo (4,5-b) piridin türevinin (1), biyolojik etkileri saptanmış ve hidrofobik parametrelerle yapı ile etkileri arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır.

Türevlerde, biyolojik etki olarak ele alınan antihistaminik etki şiddeti, Magnus tekniğine göre, 0.1% histaminin oluşturduğu kontraksiyonu inhibe eden molar konsantrasyonların bulunması şeklinde saptanmıştır. 2-n-Hekziloksazolo (4,5-b) piridin türevi en etkili bileşik olarak bulunmuştur ( $1.3 \times 10^{-7}$  mol/ml si, % 53 inhibisyonu sağlamaktadır).

Bütün bileşiklerin dağılma katsayıları, 1-oktanol/su (Tampon çözelti, pH: 7.8),  $R_M$  değerleri ise, sabit faz 1-oktanol, hareketli faz aseton/su (Tampon çözelti, pH: 7.8) (30/70) solvan sistemi kullanılarak saptanmıştır.

Bileşiklerin biyolojik etkileri ile dağılma katsayıları ve  $R_M$  değerleri kullanılarak yapı-etki ilişkileri incelendiğinde, biyolojik etki ile kullanılan bu fizikokimyasal parametreler arasında doğrusal bağlantı olduğu bulunmuştur.

### SUMMARY

This study is an extension of our previous one which twelve 2-substitutedoxazolo (4,5-b) pyridine compounds were synthesized

(1). In this research, the relation between the chemical structures and biological activities of these compounds were investigated.

The biological activity of all compounds were determined by Magnus method with guinea pig ileum in isolated organ bath. The molar concentration of the compounds which inhibited the ileum contraction as 53 % induced by 0.1  $\gamma$  histamine were determined.

Partition coefficients were determined by using 1-octanol/water (Buffer Solution, pH: 7.8),  $R_M$  values were determined by using 1-octanol (Stationary Phase), acetone/water (Buffer Solution, pH: 7.8). (30:70) (Mobile Phase) as solvent systems.

The quantitative relation between the biological activity and the physicochemical properties which were mentioned above were studied and the good correlations were obtained.

### **Anahtar Kelimeler:**

(2-Süstitüoksazolo (4,5-b) piridin, Log P,  $R_M$ , Yapı - Etki İlişkileri)

Günümüze kadar oksazolopiridin türevleri üzerinde fizikokimyasal özellikler ele alınarak yapılan herhangi bir yapı-etki çalışmasına rastlanılmamıştır. Ancak oksazolopiridinlerin genellikle 2. konumdan süstitüe türevlerinin hazırlandığı ve 2. konumda yer alan grupların etkiyi yönlendirdiği, ayrıca oksazolo (4,5-b) piridin türevlerinin diğer izomerlere oranla daha çok incelendiği dikkati çekmektedir. Bu nedenle araştırma konusu olarak oksazolo (4,5-b) piridin halka sistemi seçilerek, bunun yalnız 2. konumdan süstitüe türevleri hazırlanmıştır (1). Bu süstitüentlerin biyolojik etkiye katkılarının, logaritmik dağılıma katsayıları (log P),  $R_M$  gibi hidrofobik değişmezler yardımıyla olabileceği saptanarak bir yoruma gidilmesi amaçlanmıştır.

Oksazolo (4,5-b) piridin halkasının 2. konumunda gerçekleştirilen süstitüsyon, homolog bir dizi içinde, düz zincirli alkil grupları ve bunların dallanmış şekilleri ile yapılmıştır. Ayrıca moleküldeki uzaysal değişikliklerin ne ölçüde etkin olduğunu anlayabilmek için düz zincirli gruplarla aynı sayıda karbon atomu içeren doymuş halkalı izomerlerinin de diğerleri ile karşılaştırılması planlanmıştır.

Sentez edilen bileşiklerin, antienflamatuvar, analjezik ve antiipiretik etki gösterecekleri düşünülmektedir (2, 3). Bu etkilerin mekanizması henüz kesin olarak açıklanmış değildir. Ancak histamin ve serotonin gibi bazı endojen maddelerin, enflamasyon ve ağrı mediyatörleri olduğu ileri sürülmektedir. Bu görüşten hareketle sentezlenen bileşiklerin histamin reseptörleri üzerinde etki gösterebileceği düşünülmüştür. Ayrıca benzer halka sistemi içeren bazı bileşiklerde de antihistaminik etkinin bulunması bu düşüncüyü kuvvetlendirmiştir (4). Bu nedenle, sentezi yapılan bileşiklerin biyolojik etkileri, Magnus tekniğine göre incelenmiş ve bütün türevlerde nicel olarak etkileri saptanmıştır.

#### DENEL KISIM

##### **Materyal:**

Bu çalışmada, aseton, eter, 1-oktanol, potasyum dihidrojen fosfat, disodyum hidrojen fosfat (Merck) ve kiselgel HF<sub>254</sub> (Camag) kullanılmıştır.

Elektronik alet olarak, Ultraviyole spektrofotometresi (Pye Unicam SP 1700) kullanılmıştır. Doğru denklemleri ise, Altos ACS 8000/2 m'kro bilgi sayarından yararlanılarak bulunmuştur.

##### **Metod: Bileşiklerde Biyolojik Etkinin Saptanması:**

Bu çalışmada, bileşiklerin biyolojik etkileri, Magnus tekniğine göre, izole organ banyosunda kobay ileumu ile çalışılarak saptanmıştır (4, 5, 6).

Türevlerin etki şiddeti, 0.1  $\gamma$  histaminin oluşturduğu kontraksiyonu % 53 oranında inhibe eden konsantrasyonları bulunarak ortaya konulmuştur (Tablo 1).

Magnus tekniğine göre, biyolojik etkinin saptanmasında iki ön hazırlığın yapılması gerekmektedir:

A) Sentezi yapılan maddelerin çözeltilerinin hazırlanması.

Oksazolopiridin türevleri tuzları halinde dayanıklı olmadıklarından, bu çalışmada sentez edilen bileşiklerin tuzları yapılamamıştır (7). Bu nedenle, biyolojik etkinin saptanmasında, sudaki çözeltileri yerine, % 40 lık etanoldeki çözeltileri kullanılmıştır.

B) Thyrode çözeltisinin hazırlanması (8)

a) 8 g Sodyum klorür, 0.2 g potasyum klorür, 0.1 g magnezyum klorür, 1 g sodyum bikarbonat, 0.05 g sodyum dihidrojen fosfat ve 1 g glukoz tartılıp su ile çözülerek 1 lit ye tamamlandı.

b) 0.2 g kalsiyum klorür tartılıp, su ile çözülerek 1 lit ye tamamlandı.

a ve b çözeltilerinden eşit miktarda karıştırılarak kullanıldı.

### **Deneyin Yapılışı:**

İzole organ banyosuna yerleştirilen kobay ileumu 0.1  $\gamma$  histamin çözeltisi ile kastırıldı ve kontraksiyon değeri kimonografa çizdirildi. İleum, Thyrode çözeltisi ile üç kez yıkanarak histaminin etkisi giderildi. 3 Dakika beklendikten sonra ileuma standart deneme için % 40 lık etanol çözeltisi verildi. 10 Dakika sonra tekrar 0.1 histamin verilerek ileumdaki kontraksiyon değeri kimonografa çizdirildi. Böylece etanol çözeltisinin kontraksiyonu ne ölçüde inhibe ettiği belirlendi. İleum, alkol ve histamin çözeltilerinin etkisinden kurtarılmak için üç kez Thyrode çözeltisi ile yıkanarak, 10 dakika beklendi. Daha sonra etkisi gözlenmek istenen bileşiğin % 40 lık etanoldeki çözeltisinden ileuma verilerek 10 dakika etki altında bırakıldı. Sürenin bitiminde tekrar 0.1  $\gamma$  histamin tatbik edilerek, ileumdaki kontraksiyon kimonografa çizdirildi. Bu şekilde her madde için aynı işlemler tekrarlandı. Tüm türevlerin histaminin kontraksiyonunu % 53 oranında inhibe eden molar konsantrasyonları saptandı ve bulunan değerlerin ortalaması alındı.

**Bileşiklerin Dağılma Katsayılarının Saptanması:** Türevlerin dağılma katsayılarının tayininde, yağ fazı olarak 1-oktanol, su fazı olarak ise, disodyum hidrojen fosfat-potasyum dihidrojen fosfat tampon sistemi (pH: 7.8) kullanıldı (9-13).

Tampon çözeltinin hazırlanışı: 20.4 g Potasyum dihidrojen fosfat, 53.72 g disodyum hidrojen fosfat, 12 H<sub>3</sub>O tartılarak ayrı ayrı su ile 1 lit ye tamamlandı. Böylece her birinden 0.15 Molar çözelti hazırlanmış oldu. 250 ml Tampon çözelti hazırlamak için 0.15 M potasyum dihidrojen fosfat çözeltisinden 49.0 ml, 0.15 M disodyum hidrojen fosfat çözeltisinden de 201.0 ml alınarak karıştırıldı ve çözeltinin pH sı pH metrede ölçülerek 7.8 bulundu.

Hazırlanan tampon çözelti ile 1-oktanol karışımı (1/1) · (v/v), ayırma hunisinde birbiri içinde doyurularak oktanol ile doymuş tampon çözelti, tampon ile doymuş oktanol elde edildi. Hazırlanan bu çözeltiler tüm log P çalışmalarında kullanıldı.

### **Deneyin yapılışı:**

Balonjoje içinde 10 mg civarında tam tartılmış bileşik 1-oktanol içinde çözülerek 50 ml ye tamamlandı. Bu çözülden 10 ml alınıp, kapaklı bir erlenmayer içinde 10 ml tampon çözelti ile 37°C lik su banyosunda, manyetik karıştırıcı ile 1 saat ısıtıldı. Bu süre sonunda, çözelti santrifüj edilerek oktanol ve su tabakaları ayrıldı. Oktanol tabakasından 1 ml alınarak 1-oktanol ile 20 ml ye tamamlandı (A).

Standart çözeltiler, deneyin başında 50 ml lik balon joje içinde hazırlanan çözülden 1 ml alınıp, 1-oktanol ile ayrı ayrı 20, 30, 40 ml ye tamamlanarak hazırlandı. Bu standart çözeltilerin UV spektrumları 190-400 nm arasında çekildi ve maksimum verdiği dalga boylarındaki absorbands değerleri bulundu. Elde edilen absorbands değerleri kullanılarak çalışma yapıldı. Matematiksel olarak yapılan çalışmalarda, absorbands değerleri "y", konsantrasyon değerleri "x" alındı ve bu değerlerden yararlanılarak sıfırdan geçen doğru denklemleri türetildi. Yapılan çalışmalarda korelasyon katsayıları, r: 0.999 civarında bulundu. Böylece, her bileşik için Beer Lambert kanununa uygunluk olduğu görüldü.

Hazırlanan A çözeltisinden, UV spektrofotometresinde maksimum dalga boylarındaki absorbands değerleri bulundu. Bulunan değerler doğru denklemlerinde yerlerine konularak, oktanol tabakasındaki bileşik niteliği hesaplandı. 1/20 oranında hazırlanmış standart çözelti içindeki bileşik niceliğinden çıkarılarak, su tabakasına geçen bileşik miktarı bulundu. Bulunan nicelikler aşağıda verilen formüle uygulanarak, her bileşik için log P değerleri saptandı (Tablo 1).

$$\text{Log P} = \text{Log} \frac{\text{Oktanol tabakasındaki nicelik}}{\text{Su tabakasındaki nicelik}}$$

**Bileşiklerin R<sub>M</sub> Değerlerinin Saptanması:** Uygulanan R<sub>M</sub> çalışmasında, sabit faz olarak, 1-oktanol/eter (5:05) (v/v) solvan sistemi ile doyurulmuş kiselgel HF<sub>254</sub> kaplı cam plaklar kullanıldı. Hareketli faz olarak ise, aseton/su (Tampon çözelti, pH: 7.8) kulla-

nılarak, en iyi ayırımın 30:70 oranında hazırlanan solvanla olduğu görüldü (9, 14, 15). Kullanılan 1-oktanol ve tampon çözeltinin hazırlanışı log P çalışmasında olduğu gibi yapıldı.

### Deneyin yapılışı:

Camag ince tabaka yayıcısı ile 0.300 mm kalınlığında kiselgel HF<sub>254</sub> ile kaplanan 20×20 cm boyutlarındaki cam plaklar 105°C lik etüvde 1 saat tutuldu. 1-Oktanol/eter (5:05) (v/v) ihtiva eden kromatografi tankına konulan plaklar, 14 saat bu solvan sistemi ile doyuruldu. Bu sürenin sonunda plaklar tanktan çıkarıldı ve oda sıcaklığında eteri uçuruldu.

Sentez edilen türevlerin, 1 mg/ml konsantrasyonda kloroform ile çözeltileri hazırlandı. Her türevin çözeltisinden 2 ug madde ihtiva edecek şekilde plak üzerine tatbik edildi. Daha sonra plak, oda sıcaklığında, içinde aseton/su (Tampon çözelti, pH: 7.8) (30:70) (v/v) solvan sistemi bulunan kromatografi tankına konuldu. 5 Saatin sonunda solvan yeterli düzeye geldi ve plak çıkarılıp 105°C lik etüvde kurutuldu. Lekelerin belirlenmesi UV ışığı ve Dragendorff reaktifi kullanılarak yapıldı. Her bileşiğin R<sub>f</sub> değeri ayrı ayrı hesaplandı. Bulunan değerler,

$$R_M = \text{Log} \left( \frac{1}{R_f} + 1 \right)$$

formülünde yerine konularak, bileşiklerin R<sub>M</sub> değerleri saptandı. (Tablo I).

### SONUÇ ve TARTIŞMA

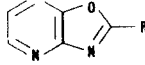
Bu çalışmada, sentezi daha önce yapılan, 2-sübstitüe-oksazolo (4,5-b) piridin türevleri ele alınmıştır (1). Oksazolopiridin türevlerinin antiinflamatuvar etki göstermelerinden dolayı bu grup bleşiklerin histamin üzerine de etkili olabilecekleri düşünülmüştür. Özellikle n-hekszil türevinin uygulanan in vitro deneyde, histaminin kontraksiyonunu belirgin bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır.

Yapı-etki çalışmalarında, bileşiklerin fizikokimyasal parametreleri olarak log P ve R<sub>M</sub> değerleri ele alınmış ve bu hidrofobik parametreler, biyolojik etki ile bağdaştırılmıştır.





Tablo I de bileşiklerin biyolojik etki sırasına göre log P ve  $R_M$  değerlerinin dökümü verilmiştir.

Biyolojik etki-log P ve biyolojik etki- $R_M$  arasındaki ilişkilerin doğru denklemlerindeki korelasyon katsayıları, sırasıyla 0.980 ve 0.966 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, biyolojik etki ile adı geçen fizikokimyasal parametreler arasında bir ilişkinin varlığını göstermektedir.

Denklem 1, sentez edilen türevlerin log P değerleri ile biyolojik etkiyi gösteren molar konsantrasyonlarının cologları arasındaki doğru denklemini vermektedir. (Veri sayısı: 12)



Tablo 1 Bileşiklerin biyolojik etki sırasına göre logP ve  $R_M$  değerlerinin dökümü

| Tür. No. | R   | 0.1 % Hista-<br>mini % 53<br>inh. eden<br>kons.(mol/ml) | Colog<br>kons. | Sulu tabakada<br>kulan bileşik<br>miktarı (mg) | Oktanollü<br>tabakada<br>kalan bileşik<br>miktarı (mg) | LogP   | $R_f$  | $R_M$   |
|----------|---|---|----------------|--|--|--------|--------|---------|
| I        | CH <sub>3</sub>   | 80.4 X 10 <sup>-7</sup>                                 | 5.09           | 2.17   | 8.90   | 0.6129 | 0.6296 | -0.2303 |
| II       | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>   | 38.1 X 10 <sup>-7</sup>                                 | 5.41           | 1.13   | 11.65  | 1.0132 | 0.5223 | -0.0387 |
| IX       |    | 17.0 X 10 <sup>-7</sup>                                 | 5.76           | 0.73   | 12.52  | 1.2342 | 0.5111 | -0.0192 |
| IV       | i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 13.8 X 10 <sup>-7</sup>                                 | 5.85           | 0.57   | 13.28  | 1.3673 | 0.4274 | 0.1270  |
| III      | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>   | 13.5 X 10 <sup>-7</sup>                                 | 5.86           | 0.52   | 12.37  | 1.3763 | 0.3984 | 0.1789  |
| X        |  | 13.1 X 10 <sup>-7</sup>                                 | 5.87           | 0.33   | 8.67   | 1.4195 | 0.3550 | 0.2593  |
| VI       | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | 11.5 X 10 <sup>-7</sup>                                 | 5.93           | 0.28   | 8.22   | 1.4677 | 0.2824 | 0.4050  |
| V        | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>   | 8.7 X 10 <sup>-7</sup>                                  | 6.06           | 0.40   | 12.20  | 1.4842 | 0.2442 | 0.4906  |
| XI       |  | 4.0 X 10 <sup>-7</sup>                                  | 6.38           | 0.24   | 12.25  | 1.7079 | 0.2142 | 0.5644  |
| VII      | n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>  | 3.3 X 10 <sup>-7</sup>                                  | 6.46           | 0.20   | 11.80  | 1.7708 | 0.1297 | 0.8267  |
| XII      |  | 2.4 X 10 <sup>-7</sup>                                  | 6.61           | 0.18   | 10.99  | 1.7857 | 0.1214 | 0.8594  |
| VIII     | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>  | 1.3 X 10 <sup>-7</sup>                                  | 6.85           | 0.13   | 12.05  | 1.9670 | 0.0671 | 1.1426  |

Denklem 1, Colog C = 1.3279 log P + 4.1067

$$\begin{array}{ccc} n & r & r^2 \\ \hline 12 & 0.9803 & 0.9610 \end{array}$$

Bu doğru denklemde korelasyon katsayısı,  $r = 0.9803$  olarak, determinasyon katsayısı ise,  $r^2 = 0.9610$  olarak bulunmuştur. Bu değerler bileşiklerin log P leri ile etkiyi gösteren molar konsantrasyonları arasında doğrusal bir bağıntı olduğunu göstermektedir.

Denklem 2, türevlerin  $R_M$  değerleri ile biyolojik etkiyi gösteren molar konsantrasyonlarının cologları arasındaki doğru denklemi vermektedir. (Veri sayısı: 12)

Denklem 2, Colog C = 1.1683  $R_M$  + 5.5663

$$\begin{array}{ccc} n & r & r^2 \\ \hline 12 & 0.9668 & 0.9348 \end{array}$$

Bu regrasyon sonuçlarında ise, korelasyon katsayısı,  $r = 0.9668$  olarak, determinasyon katsayısı,  $r^2 = 0.9348$  olarak bulunmuştur. Bu değerler de bileşiklerin  $R_M$  değerleri ile etkiyi gösteren molar konsantrasyonları arasında doğrusal bir bağıntı olduğunu kanıtlamaktadır.

Bileşiklerin log P ve  $R_M$  değerleri tek tek incelendiğinde, küçük moleküllerin suda daha fazla, büyük moleküllerin ise daha az çözüldüğü görülmektedir. Bulgulara göre, histaminin kobay ile-umunda yaptığı kasılmayı büyük oranda inhibe ettiği belirlenen bu moleküllerin, yan zincirdeki karbon atomu sayısı arttıkça etkileri yükselmektedir. Türevlerin log P ve  $R_M$  değerleri, düz zincirli moleküllerde, karşıtları olan halkalı ve dallanmış izomerlerine oranla daha yüksektir. Biyolojik etkininde aynı durumu gösterdiği dikkate alınırsa etki ile log ve  $R_M$  parametreleri arasında net olarak bir ilişkinin bulunduğu ortaya çıkmaktadır. Bu ilişkiden yararlanılarak, bileşiklerin moleküller özelliklerinin değiştirilmesi ile ulaşılabilecek log P ve  $R_M$  değerlerine göre etkili dozları hakkında önceden bir fikir edinilebilir.

Bu verilere göre, oksazolo (4,5-b) piridin türevlerinde 2. konuma bağlanan grupların biyolojik etki şiddetine katkısı, bu grupların



yağda çözünürlüğü arttırıcı nitelikte olması ile doğru orantılıdır. Bu çalışmada, 2. konumda düz zincirli alkil grupları içeren bileşiklerden, metil, etil ve n-propillli türevler arasındaki log P ve biyolojik etki artışı farkları çok belirgin olduğu halde n-butil, n-pentil ve n-hekzilli türevlerde bu fark küçüktür. 2. Konumda sikloalkil içeren bileşikler, aynı sayıda karbon atomu bulunduran düz zincirli izomerleriyle karşılaştırıldığında, düz zincirli alkil taşıyan türevlerde etki daha şiddetlidir. Bu durum, düz zincirli alkil gruplarının bükülebilirliği nedeniyle halka üzerine katlanarak, halka ile etkileşmesi ve buna bağlı olarak da yağdaki çözünürlüğün artması sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca 2. konumda izopropil ve izobutil içeren türevlerin, aynı sayıda karbon atomu taşıyan düz zincirli izomere oranla daha az etkili olduğunun görülmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir. Diğer bir hidrofobik parametre olarak incelenen  $R_M$  değerleri de aynı sonuçları ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, günümüze kadar üzerinde fizikokimyasal parametreler ele alınarak yapılan herhangi bir yapı-etki çalışmasına rastlanılmayan, oksazolo (4,5-b) piridin türevleri üzerinde yapılan bu araştırma, oksazolopiridinlerin yapı-etki çalışmaları için bir başlangıç veya bir hareket noktası olabilir.

#### LİTERATÜR

- 1- **Özden, S., Yalçın, İ., Özden, T.**, 2- Sübstütüeoksazolo (4, 5-b)- piridin Türevlerinin Sentez ve Yapı Açıklamaları, *A.Ü.Ecz. Fak. Mec.*, **14**, 53-66 (1984).
- 2- **Shen, T.Y., Clark, R.L., Pessolano, A.A., Witzel, B., Lanza, T.**, U.S. Pat., 4. 038. 396, 26 Jul. 1977.
- 3- **Shen, T.Y., Clark, R.L., Pessolano, A.A., Witzel, B., Lanza, T.**, The Pat. Off. London, 1.421.619, 11 Jun. 1973.
- 4- **Özden, S.**, 3H-İmidazo (4,5-b) ve (4,5-c) piridinlerin 2-Alkil Sübstütüe Türevlerinde Nicel Yönden Yapı-Etki Bağdaştırılması Üzerinde Araştırmalar. A.Ü. Ecz. Fak. Doçentlik Tezi (1977).
- 5- **Hoffman, C., Dordilly, A.**, The Pat. Off. London, 1.260.857, 19 Jan. 1972.
- 6- **Hoffman, K., Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A.**, Deutsches Patentamt Auslegeschrift, 1.120.454, 28 Dezember 1961.

- 7- **Fraser, J., Tittensor, E.,** Oxazolopyridines and Oxazoloquinolines, *J. Chem. Soc.* 1781-4 (1956).
- 8- **Ichler, O., Farah, A.,** Biological Determination of Histamine in Living Tissues and Body Fluids, *Handbook of Experimental Pharmacology*, **Vol XVIII**, 86 (1966).
- 9- **Biagi, G., Barbaro, A., Guerra, M., Cantelli-Rorti, G., and Fracasso, M.,** Relationship Between Activity and Rm Values of Sulfonamides, *J. Med. Chem.*, **17**, 28 (1974).
- 10- **Bücher, K.H. and Draber, W.,** Structure-Activity Relationship of Photosynthesis Inhibition by NH-Acidic  $\pi$ -Excessive Heteroaromatics, *Progr. Photosyn. Res.*, **3**, 1777 (1969).
- 11- **Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C.,** A New Substituent Constant Derived from Partition Coefficients, *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 7175 (1964).
- 12- **Kuo, K.H., Fukuto, T.R., Miller, T.A., Bruner, L.J.,** Blocking Membrane Conductance by Substituted Benzimidazoles, *Biophysical Journal*, **16**, 143 (1976).
- 13- **Leo, A., Hansch, C., Elkins, D.,** Partition Coefficients and Their Uses, *Chem. Rev.*, **71**, 525 (1971).
- 14- **Biagi, G., Gandolfi, O., Guerra, M., Barbaro, A., Cantelli-Forti, G.,** RM Values of Phenols and Their Relationship with Log P Values and Activity, *J. Med. Chem.*, **18**, 658 (1975).
- 15- **Tiscler, A.N., Thompson, F.M., Libertini, L.J., Calvin, M.,** Rifamycine Derivatives as Inhibitors of a Ribonucleic Acid Instructed Deoxyribonucleic Acid Polymerase Function Effect of Lipophilicity, *J. Med. Chem.*, **17**, 948 (1974).