

ANTIÖKSİDAN ETKİLİ MELATONİN TÜREVİ BAZI BİLEŞİKLERİN YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ

STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF ANTIOXIDANT EFFECTIVE SOME
MELATONIN DERIVATIVES

Zeynep ATEŞ ALAGÖZ

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,

06100 Tandoğan - Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Bu çalışmada çeşitli fizikokimyasal özelliklerini açıklamaya yönelik olarak, tasarlanan bileşiklerin termodinamik, hidrofobik, elektronik ve sterik parametreleri hesaplanmıştır. Bu parametreler, bileşiklerin antioksidan etkileriyle karşılaştırılarak aralarında bir ilişki olup olmadığı belirlenmeye çalışılmıştır. Yapı-aktivite ilişkileri çalışmalarında istatistiksel bir yöntem olan çoklu doğrusal regresyon analiz yöntemi kullanılmıştır.

Anahtar Kelimeler: melatonin, indoletilamin, yapı-aktivite ilişkileri, kantitatif yapı-etki ilişkileri

ABSTRACT

In present study, thermodynamic, hydrophobic and steric parameters of designed compounds were calculated to explain their physicochemical properties. These parameters comparing with their antioxidant activity, it has been determined if there is a relation between them. A statistics method, mostly regresyon analyzed method, was used in structure-activity relationships studies.

Key words: melatonin, indolethylamine, structure-activity relationships, QSAR

GİRİŞ

Kanser ve bir çok nörolojik hastalıkların oluşması, organizmada oluşan serbest radikallere bağlıdır. Melatoninin oksidatif hasarları inhibe edici etkinliği, çeşitli kanser ve nörolojik hasta modellerinde serbest radikallerin neden olduğu koşullar uygulamaya konularak test edilmiştir (1). Bu çalışmalar melatoninin Alzheimer hastalığının amiloid β -protein toksisitesini profilaktik olarak önlediğini göstermiştir (2). Ayrıca, Parkinson hastalığının çeşitli modellerinde oksidatif hasarı minimize etmekte (3), glutamat toksisitesine karşı koruyucu (4), iskemi-reperfüsyonu (5), δ -aminolevulinik asitten kaynaklı nöral hasarı (6), hiperbarik hiperoksia ve çeşitli nöral toksinleri azaltmaktadır (7).

Melatoninin çok toksik olan hidroksil radikalini (8), peroksi nitrit anyonu (9) ve peroksil radikalini (10) yakaladığı bilinmektedir. Ayrıca ikincil olarak superoksit anyon radikalini yakaladığı (11) ve singlet oksijeni (12) söndürdüğü rapor edilmiştir. Bunlara ilave olarak süperoksit dismutas enzimi için mRNA düzeyini sitümüle etmekte (11) ve glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenazı aktive etmektedir (13). Melatonin bazı yerlerde bir prooksidatif enzim olan nitrik oksit sentetazı da inhibe etmektedir. Melatoninin hem *in vivo* hem de *in vitro* deneyleri lipit peroksidasyonu ve nükleer DNA'nın oksidatif hasarını azalttığını göstermiştir. Bu etkiler bazı deneylerde melatoninin farmakolojik dozda kullanılması ile önemli derecede antioksidan özellikte olduğunu göstermiştir (1).

MATERYAL VE METHOD

Bu çalışmada çeşitli fizikokimyasal özelliklerini açıklamaya yönelik olarak, tasarlanan bileşiklerin termodinamik, hidrofobik, elektronik ve sterik parametreleri hesaplanmıştır. Bu parametreler, bileşiklerin antioksidan etkileriyle (14) karşılaştırılarak aralarında bir ilişki olup olmadığı yapı-aktivite çalışmaları ile belirlenmeye çalışılmıştır. Yapı-aktivite çalışmalarında istatistiksel bir yöntem olan çoklu doğrusal regresyon analiz yöntemi kullanılmıştır. Ayrıca, bileşiklerin elektrostatik potansiyel haritaları çıkartılmış ve biyolojik etkiye yönelik olarak molekül-içi elektrostatik potansiyelin etkisi yorumlanmaya çalışılmıştır. Hidrofobik, elektronik, termodinamik ve sterik parametreleri HyperChem, Dragon, Chem 3D ultra version 7.0 ve ALOGPS 2.1 yöntemleri ile hesaplanmış, istatistiksel olarak değerlendirilmesi yapılmış ve moleküler elektrostatik potansiyel haritaları çizilmiştir.

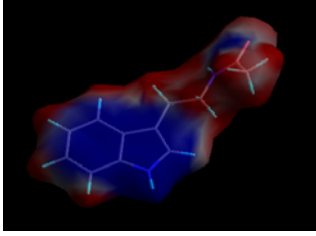
Sentezlenen bileşiklerin elektrostatik potansiyel haritaları (EPH) Chem Office Ultra ver. 7.01 programı kullanılarak, gerçekleştirilmiştir. Bileşikler, yine aynı program paketi içinde yer alan Chem3D modülü kullanılarak, bu modül içinde yer alan AM1 kuantum mekaniği ile enerjileri minimize edildikten sonra hesaplanmıştır. Optimize edilen moleküllerin üç boyutlu uzaydaki konformasyonları olduğu gibi kullanılmıştır. EPH, moleküllere önden ve yandan bakış açısı olacak şekilde değerlendirilmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

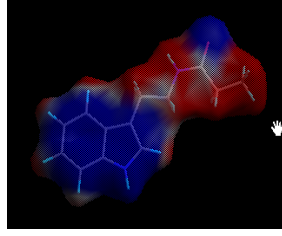
Elektrostatik potansiyel haritalarına (EPH) baktığımızda, elektron yoğunluğu yüksek olan bölgelerin mavi renk, pozitif yüklü yörelerin ise kırmızı renkte olduğunu görmekteyiz. Melatonin bileşiğinde (bileşik 13) elektron bulutunun indol halkası üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Sentezlenen diğer bileşikleri melatoninle karşılaştırdığımızda, hemen hemen tüm bileşiklerde benzer elektron yoğunluğunun olduğu göze çarpmaktadır. Burada ayrıca göze çarpan bir husus da, tüm moleküllerde elektron yoğunluğunun zincir yapısı yönünde bir kesintiye uğramasıdır. Bu da doğal olarak indolden zincirdeki amid yapısına doğru akan bir elektron bulutunun olmadığını göstermektedir. Eğer melatoninin aktivitesi hareket noktası olarak alınırsa moleküllerdeki elektron akımının biyolojik aktivite üzerinde bir etkisinin olmadığı düşünülebilir. 1 no'lu bileşikte zincirdeki azot ve oksijen (amid yapısı) üzerinde yoğunlaşan negatif yüklerin şiddetinin bileşikten bileşiğe farklılıklar gösterdiği söylenebilir ancak, bu farklılıklar çok belirgin değildir. Bu durumda, genel olarak moleküllerde elektron bulutunun iki farklı bölgede toplandığını söylemek mümkün olmaktadır. Ancak, 14 no'lu bileşikte amid yapısı üzerinde elektron yoğunluğunun, diğer bileşiklere oranla daha düşük şiddette olduğu görülmektedir. Bu bileşik, zincirde etil sübstitüentine ve 5 no'lu pozisyon da ise metoksi grubuna sahiptir. Bileşiğin biyolojik etkisine bakıldığında LP üzerinde çok düşük bir inhibisyona (% 6) sahip olduğu görülmektedir. Bu durumda akla ilk gelen zincirdeki düşük elektron yoğunluğunun biyolojik aktivitede negatif bir faktör olup olmadığıdır, ancak, aynı zincir yapısına sahip diğer bileşiklere (2, 8, 9, 11, 12, 20-24) bakıldığında bu bölgede elektron yoğunluğunun 14 no'lu bileşiğe oranla daha yüksek olduğu ve bu diğer bileşiklerin değişken biyolojik aktivite gösterdikleri görülmektedir. Dolayısıyla, 14 no'lu bileşikte görülen amid yapısındaki elektron şiddeti, biyolojik aktivite üzerinde etkili bir özellik olamamaktadır. Biyolojik aktivitesi melatonininden daha yüksek olan bileşiklerin (3, 4, 6, 11, 18, 20, 22 ve 23 no'lu bileşikler) elektrostatik potansiyel haritalarına baktığımızda, 1 no'lu azot üzerinde yer alan sübstitüsyonun çeşidine, özelliğine ve durumuna göre, elektron yoğunluğunun indol halkasına oranla daha düşük olduğu görülmektedir. Bu, belki de bu pozisyondaki sübstitüentlerin pozitif indüktif etkisinden kaynaklanmaktadır.

Sentezlenen Bileşiklerin Elektrostatik Potansiyel Haritaları

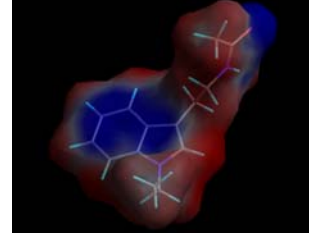
Bileşik 1: N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



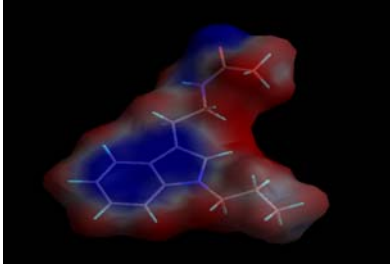
Bileşik 2: N-[2-(1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



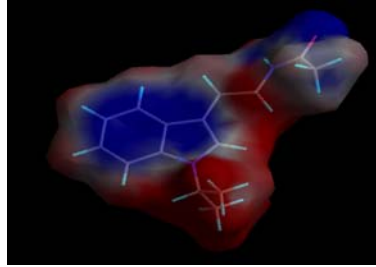
Bileşik 3: N-[2-(1-etil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



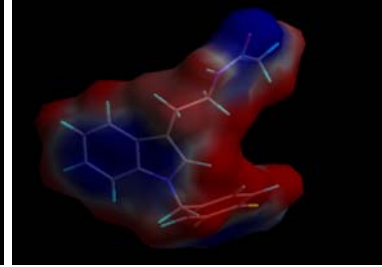
Bileşik 4: N-[2-(1-n-propil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



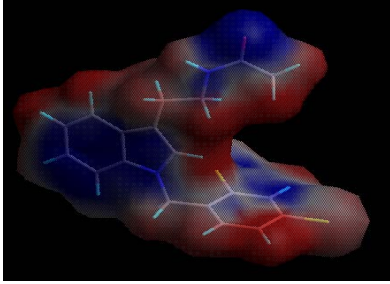
Bileşik 5: N-[2-(1-izopropil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



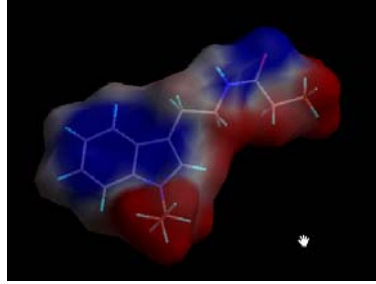
Bileşik 6: N-[2-(1-p-florobenzil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



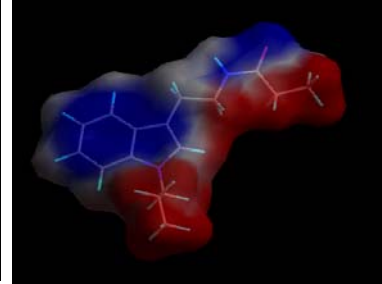
Bileşik7: N-[2-(1-o-p-diklorobenzil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



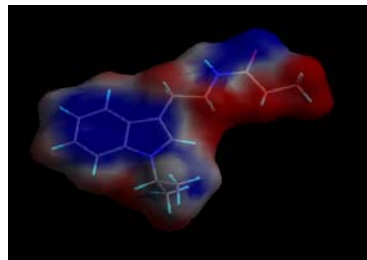
Bileşik 8: N-[2-(1-etil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



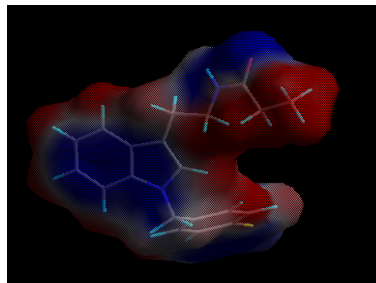
Bileşik 9: N-[2-(1-n-propil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



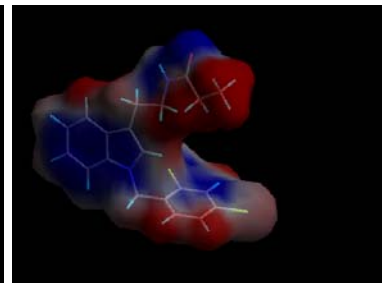
Bileşik 10: N-[2-(1-izopropil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



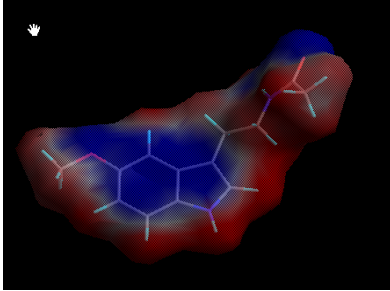
Bileşik 11: N-[2-(1-p-florobenzil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



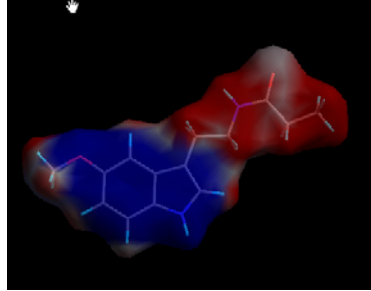
Bileşik 12: N-[2-(1-o-p-diklorobenzil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



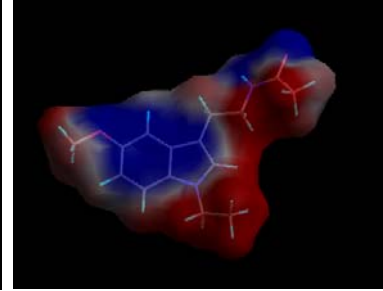
Bileşik 13: N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



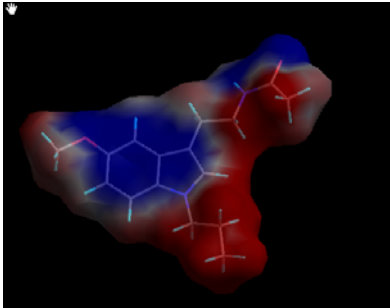
Bileşik 14: N-[2-(5-metoksi-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



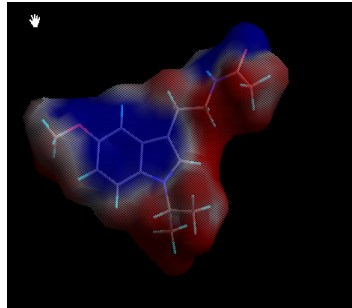
Bileşik 15: N-[2-(5-metoksi-1-etil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



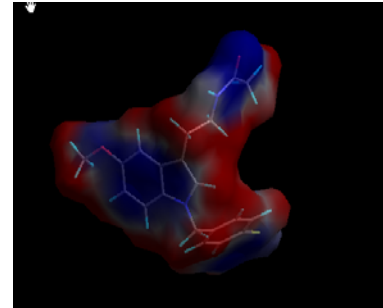
Bileşik 16: N-[2-(5-metoksi-1-n-propil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



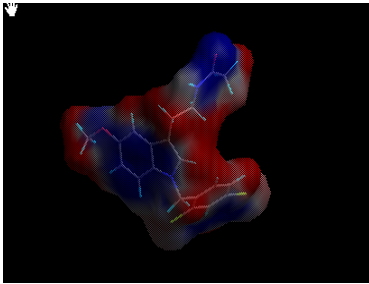
Bileşik 17: N-[2-(5-metoksi-1-izopropil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



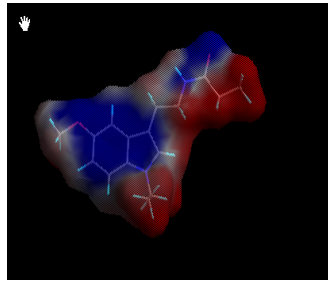
Bileşik 18: N-[2-(5-metoksi-1-p-florobenzil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



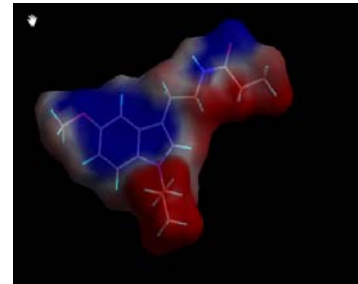
Bileşik 19: N-[2-(5-metoksi-1-o,p-diklorobenzil-1H-indol-3-il)-etil]-asetamid



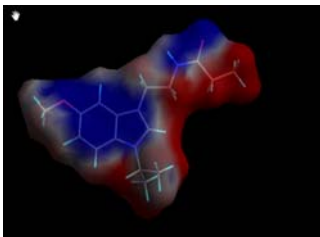
Bileşik 20: N-[2-(5-metoksi-1-etil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



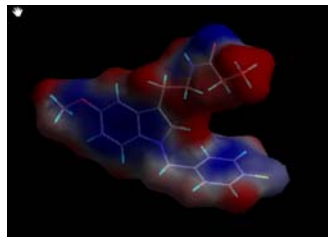
Bileşik 21: N-[2-(5-metoksi-1-n-propil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



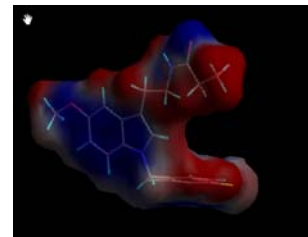
Bileşik 22: N-[2-(5-metoksi-1-izopropil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



Bileşik 23: N-[2-(5-metoksi-1-p-florobenzil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



Bileşik 24: N-[2-(5-metoksi-1-o,p-diklorobenzil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamid



Bu pozisyonda benzil yapısı içeren bileşiklerde (6, 7, 12, 18, 19, 23 ve 24) p-floro ve o, p-diklorobenzil yapıları arasındaki farklılıklar bulunmaya çalışılmıştır. Çünkü, daha önce de belirtildiği gibi p-florobenzil grubu aktiviteyi yükseltmekte, o,p-diklorobenzil yapısı ise azaltmaktadır. p-florobenzil yapısı içeren bileşikler (6, 11, 18 ve 23) özellikle flor grubu etrafında yüksek elektron bulutuna sahip gibi görünmekte ve elektron yoğunluğu flor atomu üzerinde yer almaktadır. Yalnızca, 23 no'lu bileşikte elektron bulutu benzil halkasını kısmen kaplayacak bir durumdadır. Diğer flor taşıyan bileşiklerde bu özellik görülmemektedir. Buradaki ilginç bir durum, flora komşu hidrojen atomudur ve elektron bulutunun flora oranla bu hidrojen üzerinde yoğunlaştığı göze çarpmaktadır. Flor taşıyan bileşikler arasında en yüksek aktiviteye sahip olan bileşik, 18 no'lu bileşiktir. EPH ye bakıldığında 23 no'lu bileşikte, diğerlerine oranla aktivitede bir düşüş görülmesi, florobenzil halkası üzerindeki elektron yoğunluğu ile açıklanabilir diye düşünülse de, 6 ve 11 no'lu bileşiklerle karşılaştırıldığında biyolojik aktivite farklılığı, ortaya çıkmamaktadır. Bu durumda 18 no'lu bileşikte florobenzil üzerinde görülen elektron bulutu, yeterince açıklayıcı olmaktan uzaktır.

Diğer taraftan, düşük aktivite ve o,p-diklorobenzil yapısı taşıyan bileşiklerde (7, 12, 19 ve 24) elektron yoğunluğu açısından benzerlikler arandığında, yine elektron yoğunluğu farklı olan bölgeler karşımıza çıkmaktadır. Bu bileşiklerde yalnızca 12 no'lu bileşikte benzil halkasındaki orto ve para pozisyonlarında yer alan 2 klor atomu arasındaki hidrojen atomu üzerinde elektron bulutunun yoğunlaştığı görülmektedir. Yüksek aktiviteye sahip 23 no'lu bileşikte görülen bir husus burada da karşımıza çıkmaktadır. 12 no'lu bileşiğin biyolojik aktivitesi, melatonine (% 55) oranla daha düşük olmakla birlikte, % 43 tür. Dolayısıyla, yine bu husus konusunda tam olarak açıklayıcı bir yaklaşım getirilememektedir.

Hiç bir inhibitör aktivitenin görülmediği 15 ve 16 no'lu bileşiklerin elektrostatik potansiyel haritalarına bakıldığında da farklılık görülmemiştir. Bu durumda, EPH ile bileşiklerin biyolojik etkileri arasında, tam olarak açıklayıcı bir sonuca ulaşılmadığı söylenebilir.

Diğer taraftan, bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri çeşitli parametreler kullanılarak hesaplanmıştır. Bu parametreler moleküllerin hidrofobik (tablo 1), elektronik (tablo 2) ve sterik (tablo 3, 4) özelliklerini vermesi bakımından önemli göstergelerdir. Hesaplanan fizikokimyasal parametreler, HyperChem, Dragon ve Chem Office Ultra programlarıyla yapılmıştır.

Parametreler

1. Hidrofobik Parametreler

Log P: Kimyasal bir bileşimin su ve organik faz tabakaları arasındaki dağılım oranını belirten bir parametredir. (15).

ALOGPS: Uzaklık ölçümleri, komşu grup fonksiyonları, düzeltme parametrelerinin seçimi ve algoritma gibi önemli ASNN (Associative Neural Network) parametrelerinin sistematik çalışmasını gerektiren bir programdır (16).

IalogP: Neural network teknolojisi kullanılarak, 10 kat çapraz valide edilmiş network grubunu çeşitlendirmek için, interaktif analiz ile geliştirilmiş bir programdır (16).

ClogP: Yeni fragmanlar için etkileşim parametrelerini hesaplayan bir programdır. (16).

KOWWIN: Bir atom/fragman katkı metodu kullanılarak, organik kimyasalların oktanol/su dağılım katsayısının hesaplanmasıdır (17).

XLOGP: Oktanol/su dağılım katsayısını (logP) hesaplamak için kullanılan bir atom katkı parametresidir. (16).

ALOGps: Bileşiklerin suda çözünürlüğünü hesaplamak için kullanılan bir parametredir (18).

IalogS: Log P ve Log W (sudaki çözünürlük) tahminleri için interaktif analizdir. (16).

Doymamışlık İndeksi (Ui): Bir moleküldeki çoklu bağ tanımlayıcısıdır (19).

Hidrofilik Faktör (Hy): Bileşiklerin hidrofilitesi ile ilgili basit bir indekstir (20).

Aromatik Oran (ARR): Elektron delokalizasyon derecesini gösteren bir kavramdır (21).

2. Elektrofilik Parametreler

Toplam Mutlak Yük (Qtot): Bir moleküldeki tüm atomların mutlak yük değerlerinin bir toplamıdır (22).

Topografik elektronik indeks (TE1): Bir moleküldeki yük transferidir (23).

Subpolar Parametre (SPP): Bir moleküldeki bir atom çifti için aşırı yük farklılığını tanımlayan elektronik bir parametredir (24).

Lokal Dipol indeksi (LDip): Politzer hidrofobik modeli kullanılarak Log P'yi hesaplamakta kullanılan bir indekstir (25).

Dipol Momenti (μ): Bir moleküldeki yük dağılımıdır. (26).

HOMO: Dolu olan en yüksek enerjili orbital (27).

LUMO: Boş olan en düşük enerjili orbital (27).

Ghose-Crippen Molar refraktivite (MR): Moleküldeki atomların herbirinin, kendi komşu atomları tarafından tanımlanan lipofilik katkılarına ölçmektedir (15).

Polar Yüzey (PSA): Molekülün yapısının ve kimyasal davranışlarının anlaşılmasını sağlayan önemli moleküler bir parametredir (28).

3. Sterik Parametreler

3.1. Geometrik Parametreler

3D-Wiener İndeks (W3D): Bir Wiener indeks tipidir. Geometrik matriksden türemiştir (29).

3D-Balaban İndeks (J3D): Önemli bir moleküler tanımlayıcıdır. Hem çoklu bağların hem de heteroatomların uzaklıklarını hesaplamaya yarayan bir parametredir (30, 31).

3D-Petitpean Biçim İndeksi (PJI3): Teorik grafik katsayısı olarak da tanımlanmaktadır (32).

Radius of gyration (RGyr): Bir moleküldeki atomik kütle dağılımının bir göstergesidir (33).

Katlama Derecesi İndeksi (FDI): Molekülün konformasyonel değişkenliğinin bir ölçüsüdür. (34).

3.2. Topolojik Parametreler

Mean Wiener İndeks (WA): Moleküler grafikteki tüm topolojik uzaklıkların toplamıdır (29).

Süperpendendik İndeks (SPI): Bir moleküler tanımlayıcı grafikten türemiştir. Pendent matriksden hesaplanmaktadır (35).

Balaban J İndeks (J): Uzaklık matrixindeki uzaklıkların toplamından hesaplanan çok önemli bir topolojik göstergedir (30, 31).

Eksentrik İndeks (ECC): Atomların uç noktalara olan maximum uzaklıklarını ölçen moleküler bir tanımlayıcıdır (36).

Radikal Sentrik İformasyon İndeksi (ICR): Molekül yapılarını merkezleri bakımından farklılandıran moleküler tanımlayıcıdır (37).

Cluster Sayımı (ClcC): Moleküler özellikleri tanımlayan grup katkı metotlarından biridir (38).

Radius (Rad): Molekülün topolojik ve geometrik uzaysal yapılarının, kimyasal şekilleri arasındaki benzerliklerin toplamıdır (39).

Biçim Katsayısı (ShpC): Geometrik matriks kullanılarak elde edilen bilgiler varlığında hesaplanan sterik bir parametredir (39).

Biçim Niteliği (ShpA): Bir molekülün uzaysal yapısını belirleyen bir parametredir. (40).

Total Konnektivite İndeksi (TCon): Moleküler dallanmayı ölçen basit bir topolojik indekstir (41).

Total Valans Konnektivite İndeksi (TVCon): Heteroatom varlığında, bir moleküldeki ikili ve üçlü bağların valans hesaplarını yapan parametredir (42).

Diameter (Diam): Moleküler hacmin ortalama çapını gösteren bir parametredir (43).

Moleküler topolojik İndeks (TIndx): Moleküler graph teoriden türeyen bir parametredir (44).

Dereceler toplamı (SDeg): Bir moleküldeki atomlar arasındaki vektörel bağlantı noktalarını tanımlayan topolojik bir parametredir (45).

Valans Dereceler Toplamı (SVDe): Bir molekül içerisindeki atomlara ait valans elektronlarının vektörel bir matriks içerisinde gösterilmesi ile oluşan bir parametredir (46).

4. Termodinamik Parametreler

Bükülme Enerjisi (Eb): Birbiri ile bağ yapmayan atomlar (aralarında ikiden fazla bağ olan atomlar), birbirleriyle vanderwalls çekimleri, sterik itme ve elektrostatik çekim ve itme ile etkileşirler. Bu özellikler matematiksel olarak bir moleküldeki potansiyel enerjiyi oluşturur.

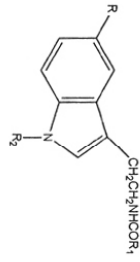
Dipol-dipol Enerji (Ed): İntermoleküler ya da intramoleküler kalıcı dipol momenti taşıyan gruplar ya da moleküller arası etkileşim gücüdür. (IUPAC Stereochemical Terminology, 1993)

Vander-Walls Enerji (EI4):





İki atom arasındaki vander walls enerjisi, atomların lokal etkileşiminden doğan kuvvetler olarak tanımlanan vander walls etkileşimlerinin enerjisidir.

Sentezlenen Bileşiklerin Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri Çalışmaları

Tablo 1 : Sentezlenen bileşikler için Hyperchem, Dragon ve ALOGPS 2.1 Programı ile Hesaplanan Hidrofobik Parametreler



Bil.	R	R ₁	R ₂	Antioksidan Etki	Log P ^W	Log P ^a	ALOGPs ^a	Ialogs ^a	Ialogs ^a	ClogP ^a	KOWWI ^a	XLOGP ^a	ALOGps ^a	Ialogs ^a	Doyma İmşik İndex ^a	Hidrofilik Faktör ^a	Aromatik oran ^a
1	H	CH ₃	H	52	1.507	0.15	1.60	1.45	1.01	1.56	1.65	1.65	-2.88 (0.27g/l)	2.69 (0.41 g/l)	3.17	0.441	0.375
2	H	C ₂ H ₅	H	4	2.042	0.78	2.84	2.23	2.00	2.60	2.38	2.38	-3.09 (0.19 g/l)	-3.06 (0.20g/l)	3.17	-0.307	0.333
3	H	CH ₃	C ₂ H ₅	97	2.298	0.74	3.21	2.78	2.53	3.09	2.73	2.73	-3.43 (90.49 g/l)	-3.26 (0.13 g/l)	3.17	-0.328	0.316
4	H	CH ₃	n-C ₃ H ₇	90	2.298	1.21	3.43	2.57	2.31	3.02	2.84	2.84	-3.31 (0.12 g/l)	-3.27 (0.13g/l)	3.17	-0.328	0.316
5	H	CH ₃	i-C ₃ H ₇	53	3.403	1.15	3.69	3.32	3.39	4.02	3.82	3.82	-4.90 (3.91 mg/l)	-4.81 (4.81 mg/l)	3.907	-0.365	0.480
6	H	CH ₃	H ₂ C=C(F)C ₆ H ₄	76	4.008	2.31	4.88	4.25	4.67	5.11	4.91	4.91	-5.21 (2.21 mg/l)	-5.51 (1.12 mg/l)	3.907	-0.338	0.462
7	H	CH ₃	H ₂ C=C(Cl)C ₆ H ₄ Cl	35	1.779	3.21	2.24	1.78	1.54	2.06	1.90	1.90	-3.10 (0.17 g/l)	-2.89 (0.28 g/l)	3.17	0.399	0.353
8	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	40	2.298	1.36	3.42	2.51	2.53	3.09	2.63	2.63	-3.29 (0.12 g/l)	-3.20 (0.15 g/l)	3.17	-0.328	0.316
9	H	C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	2	2.548	1.83	3.82	3.07	3.06	3.59	2.99	2.99	-3.67 (55.07 mg/l)	-3.37 (0.11 g/l)	3.17	-0.347	0.300
10	H	C ₂ H ₅	i-C ₃ H ₇	42	2.298	1.78	3.79	2.89	2.84	3.51	3.09	3.09	-3.53 (76.27 mg/l)	-3.39 (0.11g/l)	3.17	-0.328	0.316
11	H	C ₂ H ₅	H ₂ C=C(F)C ₆ H ₄	72	3.629	2.94	4.19	3.68	3.91	4.51	4.08	4.08	-5.07 (2.74 mg/l)	-4.81 (5.02mg/l)	3.907	-0.379	0.462
12	H	C ₂ H ₅	H ₂ C=C(Cl)C ₆ H ₄ Cl	43	4.226	3.83	5.21	4.58	5.20	5.60	5.16	5.16	-5.34 (1.70 mg/l)	-5.41 (1.46 mg/l)	3.907	-0.353	0.444
13	H	COCH ₃	CH ₃	55	1.239	-0.11	1.42	1.64	1.03	1.65	1.56	1.56	-3.20 (0.15 g/l)	-2.99 (0.24g/l)	3.17	0.419	0.333
14	H	COCH ₃	C ₂ H ₅	6	1.502	0.52	2.07	1.98	1.56	2.14	1.82	1.82	-3.44 (89.15 g/l)	-3.20 (0.16 g/l)	3.17	0.383	0.316

15	OCH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	Etki yok	1.759	0.48	2.68	2.36	2.06	2.68	2.29	mg/l)	-3.30	(0.13	g/l)	3.17	-0.296	0.300	
16	OCH ₃	CH ₃	n-C ₂ H ₅	Etki yok	2.008	0.95	3.13	2.90	2.59	3.17	2.65	g/l)	-3.66	(\$9.42	-3.40	(0.11	3.17	-0.315	0.286
17	OCH ₃	CH ₃	i-C ₂ H ₅	57	2.008	0.90	2.97	2.70	2.37	3.10	2.75	mg/l)	-3.54	(78.79	-3.44(99.62	3.17	-0.315	0.286	
18	OCH ₃	CH ₃	H ₂ C 	83	3.31	2.52	3.75	3.37	3.44	4.10	3.74	mg/l)	-5.06	(2.99	-4.89	(4.39	3.907	-0.366	0.429
19	OCH ₃	CH ₃	H ₂ C 	Etki yok	3.901	3.42	5.11	4.31	4.73	5.19	4.82	mg/l)	-5.30	(1.96	-5.59	(1.01	3.907	-0.342	0.414
20	OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	87	2.008	1.11	3.23	2.67	2.59	3.17	2.54	mg/l)	-3.50	(85.86	-3.35	(0.12	3.17	-0.315	0.286
21	OCH ₃	C ₂ H ₅	n-C ₂ H ₅	25	2.251	1.58	3.62	3.19	3.12	3.67	2.90	mg/l)	-3.89	(37.46	-3.49	(93.32	3.17	-0.333	0.273
22	OCH ₃	C ₂ H ₅	i-C ₂ H ₅	79	2.251	1.53	3.52	3.04	2.90	3.59	3.00	mg/l)	-3.77	(48.81	-3.55	(81.28	3.17	-0.333	0.273
23	OCH ₃	C ₂ H ₅	H ₂ C 	70	3.31	2.69	4.12	3.74	3.97	4.59	3.99	mg/l)	-5.21	(2.19	-4.86	(4.89	3.907	-0.366	0.429
24	OCH ₃	C ₂ H ₅	H ₂ C 	37	3.901	3.58	5.20	5.48	5.26	5.68	5.08	mg/l)	-5.44	(1.46	-5.97	(1.09	3.907	-0.342	0.414

v Dragon Software version 2.1-2002

* HyperChem Pro 6

Tetko ve Tanchuk,, <http://146.107.217.178/lab/alogps>

Tablo 2: Sentezlenen bileşikler için Hyperchem, Dragon ve ALOGPS 2.1 Programı ile Hesaplanan Elektronik Parametreler

Bil.	Toplam mutlak yük ^ψ	Topografik elektronik indeks ^ψ	Subpolar.pa ram. ^ψ	Lokal Dipol İn ^ψ	Dipol moment (μ)*	Homo (eV) *	Lumo (eV) *	Homo-lumo	Ghose Grippen Molar ref. ^ψ	polar yüzey ^ψ
1	4.271	10.437	0.680	0.242	4.561	-8.441866	0.2139158	-8,6557	59.816	44.89
2	4.699	12.002	0.728	0.230	3.13	-8.374965	0.1857392	-8, 5607	69.461	33.51
3	5.018	12.998	0.728	0.223	4.814	-8.23146	0.299859	-8,5313	73.985	33.51
4	5.131	13.497	0.725	0.242	4.887	-8.225134	0.3026669	-85278	73.879	33.51
5	5.688	14.329	0.724	0.214	5.238	-8.134546	0.4023723	-8,5369	89.542	33.51
6	5.259	13.425	0.725	0.192	4.627	-8.240271	-0.2090095	-8,0312	98.935	33.51
7	4.531	11.476	0.716	0.227	5.341	-8.22554	-0.5728574	-7,6526	64.443	44.89
8	4.958	12.954	0.726	0.220	5.456	-8.398953	0.1368326	-8,5357	74.088	33.512
9	5.274	13.949	0.726	0.214	5.532	-8.396206	0.1374078	-8,5336	78.612	33.51
10	5.131	13.497	0.725	0.242	5.78	-8.369386	0.1732406	-8,5426	73.879	33.51
11	5.948	15.371	0.723	0.206	4.916	-8.451253	-0.2746299	-8,1766	94.169	33.51
12	5.565	14.413	0.727	0.185	4.211	-8.575014	-0.5643575	-8,0106	103.561	33.51
13	4.675	12.266	0.724	0.244	1.529	-8.151659	0.2467722	-8,3984	66.548	54.12
14	4.934	12.676	0.728	0.230	6.347	-8.385045	0.01267014	-8,3977	71.175	54.12
15	5.073	13.217	0.686	0.232	5.557	-8.117869	0.1779087	-8,2957	76.193	42.74
16	5.384	14.351	0.728	0.226	5.115	-8.102244	0.2469563	-8,3492	80.717	42.74
17	5.489	14.845	0.725	0.242	6.02	-8.023345	0.3296932	-8,3530	80.611	42.74
18	6.293	17.098	0.724	0.216	4.694	-8.058288	-0.09921274	-7,9591	101.315	42.74
19	5.897	16.132	0.726	0.198	4.091	-8.09773	-0.4748758	-7,6228	110.709	42.74
20	5.337	14.356	0.726	0.223	6.716	-8.279304	0.08577985	-8,3651	80.82	42.74
21	5.652	15.359	0.726	0.218	6.753	-8.279382	0.08478669	-8,3642	85.344	42.74
22	5.754	15.809	0.727	0.234	6.976	-8.249662	0.1239138	-8,3736	85.238	42.74
23	6.318	16.805	0.727	0.210	6.299	-8.367764	-0.3112219	-8,0565	100.901	42.74
24	5.951	15.873	0.727	0.190	5.479	-8.458109	-0.5636032	-7,8945	110.294	42.74

ψ Dragon Software version 2.1-2002

* HyperChem Pro 6

Tetko ve Tanchuk., [http:// 146.107.217.178/lab/alogsps](http://146.107.217.178/lab/alogsps)

Tablo 3: Sentezlenen bileşikler için Hyperchem, Dragon ve ALOGPS 2.1 Programı ile Hesaplanan Sterik Parametreler

Bil.	Ortalama Wiener İndeksi Ψ	Süperpendiküler İndeksi Ψ	Balaban J İndeksi Ψ	Eksentrik İndeksi Ψ	Radical Centric İnförmasyon İndeksi Ψ	3D-Wiener İndeksi Ψ	3D-Balaban İndeksi Ψ	3D-Petitjean Shape İndeksi Ψ	Radius of Gyration Ψ	Katlama derecesi İndeksi Ψ
1	3.8	22.068	1.73	1.093	2.289	1896	2.44	0.768	5.083	0.990
2	4.007	47.308	1.846	1.135	2.278	3003.499	2.682	0.705	5.94	0.981
3	4.203	53.749	1.856	1.247	2.489	3730.781	2.753	0.814	6.523	0.979
4	4.105	101.049	1.898	1.167	2.261	3643.631	2.82	0.820	6.32	0.976
5	5.063	77.987	1.527	1.618	2.773	4703.016	2.287	0.683	7.478	0.955
6	5.12	179.246	1.562	1.597	2.772	4717.093	2.282	0.611	7.686	0.962
7	4.075	23.749	1.694	1.156	2.453	2382.61	2.587	0.849	5.469	0.956
8	4.275	51.098	1.807	1.173	2.441	3664.4	2.279	0.724	6.55	0.959
9	4.462	57.94	1.822	1.285	2.524	4488.528	2.843	0.730	7.132	0.959
10	4.105	101.049	1.898	1.167	2.261	3643.631	2.82	0.820	6.32	0.796
11	5.301	83.373	1.508	1.747	2.907	5498.441	2.38	0.760	8.039	0.929
12	5.357	193.249	1.543	1.741	2.903	5654.357	2.318	0.651	8.966	0.953
13	4.125	47.106	1.786	1.308	2.498	2431.91	2.769	0.655	5.063	0.926
14	4.392	51.078	1.753	1.333	2.53	3280.857	2.641	0.606	6.366	0.955
15	4.298	103.759	1.904	1.235	2.484	4024.13	2.753	0.652	6.664	0.981
16	4.474	119.721	1.918	1.26	2.484	4841.749	2.853	0.815	7.173	0.972
17	4.384	227.033	1.956	1.22	2.466	4719.97	2.924	0.798	6.944	0.968
18	5.286	431.533	1.629	1.586	2.782	6705.19	2.521	0.845	8.234	0.937
19	5.345	921.127	1.661	1.564	2.774	6825.967	2.481	0.739	9.085	0.951
20	4.553	113.331	1.871	1.285	2.504	4740.006	2.889	0.609	7.172	0.950
21	4.719	130.181	1.89	1.32	2.529	5684.843	2.958	0.732	7.737	0.952
22	4.633	252.337	1.923	1.279	2.475	5586.939	3.009	0.723	7.596	0.951
23	5.508	206.34	1.558	1.692	2.902	6775.611	2.473	0.557	8.446	0.921
24	5.564	459.441	1.591	1.682	2.89	7025.962	2.396	0.643	9.613	0.947

Ψ Dragon Software version 2.1-2002

* HyperChem Pro 6

Tetko ve Tanchuk., [http:// 146.107.217.178/lab/alogps](http://146.107.217.178/lab/alogps)

Tablo 4: Sentezlenen bileşiklerin Chem 3D ultra version 7.0 Programı ile Hesaplanan Sterik ve Termodinamik Parametreler

Bil. İndeks	Balaban sayım	Cluster sayım	Mol. çap	Mol. Topolo. İn.	Radius	Bijim özel.	Bijim katsayı	Derece toplamı	Valans derece top.	Total Connect	Termodinamik Parametreler				Sterik Parametreler	
											VDW Ener. Kcal/mol	Büklüme Ener. Kcal/ mol	Dipole-Dipole E. Kcal/mol	Wiener indets	Total Valans Connee.	
1	63152	15	9	3061	5	13.0667	0.8	32	50	4.91046	2.6524	17.1278	3.42889	399	2.04603	
2	87755	16	10	3772	5	14.0625	1	34	52	3.47222	3.84875	16.9422	-3.4235	489	1.44676	
3	109827	17	9	4194	5	15.0588	0.8	36	54	2.83506	4.77957	24.2535	-3.5032	545	1.29402	
4	144690	18	10	4955	5	16.0556	1	38	56	2.00469	5.8397	24.0504	-3.4650	643	9.15011	
5	141420	18	9	4839	5	16.0556	0.8	38	56	2.31481	5.76928	23.9677	-3.4697	628	1.05656	
6	363630	23	13	9441	7	21.0435	0.857	50	80	2.36255	7.74989	23.963	-3.9850	1281	1.3585	
7	435535	24	13	10059	7	22.0417	0.857	52	75.5556	1.92901	8.95549	22.2912	-3.2822	1413	4.00234	
8	147369	18	10	5057	5	16.0556	1	38	56	2.00469	6.00085	23.8939	-3.4745	654	9.15011	
9	190861	19	11	5906	6	17.0526	0.833	40	58	1.41753	6.94153	23.8502	-3.4695	763	6.4701	
10	186982	19	10	5782	5	17.0526	1	40	58	1.63682	6.97992	23.769	-3.4622	747	7.47103	
11	450660	24	14	10846	7	22.0417	1	52	82	1.67057	8.94388	24.0808	-3.958	1463	9.60671	
12	53574	25	14	11524	7	23.04	1	54	77.5556	1.36402	10.4006	22.359	-3.2474	1607	2.83008	
13	113075	17	10	4157	5	15.0588	1	38	58	2.83506	5.21158	25.3839	-3.4478	561	7.238	
14	151446	18	11	5016	6	16.0556	0.833	38	60	2.00469	6.42226	25.2392	-3.4384	672	5.11507	
15	183779	19	10	5488	5	17.0526	1	40	62	1.63682	7.48548	32.0667	-3.4723	735	4.57505	
16	234747	20	10	6369	5	18.05	1	42	64	1.15741	8.43503	32.0829	-3.4709	850	3.23505	
17	230189	20	10	6239	5	18.05	1	42	64	1.36446	8.37905	32.0832	-3.5016	833	3.73552	
18	528571	25	13	11484	7	23.04	0.857	54	88	1.36402	10.3283	32.2343	-3.9924	1587	4.80336	
19	624705	26	13	12179	7	24.0385	0.857	56	83.5556	1.1137	11.5875	32.5012	-3.6318	1738	1.41504	
20	229143	20	22	6499	6	18.05	0	42	64	1.15741	8.59628	32.0601	-3.4823	865	3.23505	
21	301172	21	11	7468	6	19.0476	0.833	44	66	8.18411	9.53292	32.0278	-3.4829	991	2.28753	
22	295855	21	11	7330	6	19.0476	0.833	44	66	9.45019	9.50977	32.1559	-3.4854	973	2.64141	
23	642969	26	14	13037	7	24.0385	1	56	90	9.64506	11.7249	32.6154	-3.9582	1790	3.39649	
24	754929	27	14	13792	7	25.037	1	58	85.5556	7.87516	12.8994	32.5309	-3.5664	1953	1.00058	

Bir ilaç tasarımı çalışmasında fizikokimyasal parametrelerin biyolojik aktiviteyi tanımlamasında kullanılan klasik yöntemlerden biri de kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) yöntemidir. İstatistiksel bir yöntem olan regresyon analizi bu ilişkiyi belirlemede önemli bir yöntemdir. Hidrofobik özelliği gösterme açısından partiyon katsayısı (logP) çeşitli ve farklı yöntemlerle hesaplanmıştır. Kullanılan farklı yöntemler olması nedeniyle logP değerleri farklı sonuçlar vermiştir. QSAR yönteminden elde edilen sonuçlar da biyolojik aktiviteyi tam olarak açıklayıcı olmamıştır. Bugüne kadar öngörülen 3000'in üzerinde fizikokimyasal parametre olması bu parametrelerin seçilmesinde ayrı bir faktör oluşturmaktadır. Bu çalışmada 3000 parametre içinde oldukça belirgin olarak kullanılanlar seçilmeye çalışılmıştır. Hesaplamalar 2 grup parametre üzerinde yapılmıştır. Birinci grupta, HyperChem, Dragon ve Alog programları kullanılmış, ikinci grup da ise, Chem Office Ultra programından elde edilen parametrelere yer verilmiştir. Regresyon analiz çalışmaları SPSS ver. 10 istatistik programı ile yapılmıştır. Birinci gruptan elde edilen parametreler, öncelikle bir bütün olarak ele alınmıştır. Bu gruptan elde edilen regresyon analizinde, korelasyon katsayısı (R) ve regresyon katsayısı (R^2) 1.0000 olarak bulunmuş olmasına rağmen, ANOVA (varyans analizi) ve parametrelerin anlamlılık derecelerine bakıldığında, parametrelerle biyolojik aktivite arasında oldukça zayıf bir doğrusal ilişki olduğu görülmektedir. Bu durumda, QSAR yaklaşımının yalnızca R ve R^2 ile belirlenemeyeceği gerçeği karşımıza çıkmaktadır. Tüm parametrelerin kullanıldığı hesaplamada, parametrelerin katsayılarına ait anlamlılık dereceleri, anlamsız olarak karşımıza çıkmaktadır. Bilindiği gibi istatistiksel anlamlılık ölçüsü $\alpha=0.05$ düzeyidir. Hiçbir parametre bu düzeyin altında anlamlı olmamıştır. Parametrelerim SPSS programı tarafından otomatik olarak ayrıştırıldığı hesaplama da (Stepwise) ise yine hiçbir parametre yeterli anlamlılığa sahip değildir Birinci grup içinde yer alan ve yalnızca farklı logP değerlerini içeren parametreler ayrıca ele alınmış ve yeniden hesaplanmıştır. Bu durumda da yine anlamsız bir ilişki bulunmuştur. Dolayısıyla, birinci grupta ele alınan fizikokimyasal parametrelerle biyolojik aktivite arasında doğrusal bir ilişki görülmemiştir.

İkinci grupta Chem Office Ultra programında yer alan fizikokimyasal parametreler ele alınmıştır. Tüm parametreler kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda, R değeri, 0.834, R^2 değeri ise, 0.696 olarak bulunmuştur. Ancak, ANOVA tablosundaki her parametreye ait anlamlılık düzeylerine bakıldığında biyolojik aktivite ile olan doğrusal ilişki anlamsız çıkmıştır. İkinci grupta yalnızca Van der Waal enerji (VDW_E) parametresi anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0.029$ değerini vermiştir. Ayrıca total konnektivite (TC) parametresi ise kabul edilebilir anlamlılık düzeyine çok yakın olarak bulunmuştur ($\alpha=0.053$). Ancak, bu da anlamsız olarak kabul edilmiştir. Bu durumda yalnızca van Der Waals enerjisi ile elde edilen biyolojik aktivite arasında bir ilişki olabileceği

düşünülebilir. Ancak, bu parametrenin tek olarak kullanıldığı regresyon analizi de olumlu bir ilişkiyi göstermemektedir. Buna göre aşağıdaki eşitlik bulunmuştur.

$$BA = - 4.27 \times 10^{-4} + 0.461 \quad R=0.003$$

	R	R ²	Düzeltilmiş R ²	Tahminin std.hatası
Model 1	.003	.000	-.045	.32187

ANOVA

		Kareler toplamı	df	Kareler ortalaması	F	Anlamlılık.
Model 1	Regression	.000	1	.000	.000	.987
	Residual	2.279	22	.104		
	Total	2.279	23			

Katsayılar

		Standardize edilmemiş katsayı	Std. Hata	Standardize edilmiş katsayı		Anlamlılık.
Model 1	(sabite)	.461	.216	Beta	2.133	.044
	VDW_E	-4.275E-04	.026	-.003	-.016	.987

Bu modelden de görüldüğü gibi, VDW_E parametresinin anlamlılığı, tek başına ele alındığında 0.029 değerinden 0.987 değerine düşmüştür.

Elde edilen sonuçların daha ayrıntılı olarak ele alınabilmesi ve yorumlanabilmesi için yeni bileşiklerin sentezlenmesine gereksinim görülmektedir. Ayrıca, başka fizikokimyasal parametrelerin tanımlanması ve kullanılması da öngörülmektedir. Biyolojik deneyler, lipid peroksidasyonun inhibisyonu konusunda oldukça umut verici sonuçlar vermiştir. Ancak, bu sonuçların düzenli bir moleküler özellik tanımlaması ile aydınlatılması gerekmektedir. Molekül-içi elektronik dengelerin bu çalışmada yeterli açıklamalara olanak tanımadığı açıktır. Dolayısıyla, daha ayrıntılı hesaplamalara gereksinim vardır. Melatonin benzeri yeni türevlerin hazırlanmasının, biyolojik aktivitenin daha açıklayıcı bir şekilde geliştirilmesi bakımından önemli olduğu düşünülmektedir.

Teşekkür

Katkılarından dolayı Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL'e teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. **Reiter, R.J.** “Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin” *Progress in Neurobiology.*, **56**, 359-384 (1998).
2. **Kawakara, M., Muramoto, K., Kobayaski, K., Kuroda, Y.** “Functional and morphological changes in cultured neurons of rat cerebral cortex induced by long-term application of aluminum” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **189**, 1317-1322 (1992).
3. **Mayo, J.C., Sainz, R.M., Uria, H., Antolin, I., Esteban, M. M., Rodriquez, C.** “Melatonin prevents apoptosis induced by 6-hydroxydopamine in neuronal cells: implications for Parkinson’s disease” *J. Pineal Res.*, **24**, 179-192 (1998).
4. **Cazevieuille, C. and Osbourne, N.N.** “Retinal neurons containing kainate receptors are influenced by exogenous kainate and ischemia while neurons lacking these receptors are not melatonin counteracts the effect of ischemia and kainite” *Brain Res.*, **755**, 91-100 (1997).
5. **Cho, S., Joh, T.H., Baik, H.H., Dibinis, C. and Volpe, B.T.** “Melatonin administration protects CAI hippocampal neurons after transient forebrain ischemia in rats” *Brain Res.*, **755**, 335-338 (1997).
6. **Princ, F.G., Juknat, A.A., Maxit, A.G., Cardalda, C., Battle, A.** “Melatonin’s antioxidant protection aganist δ -aminolevulinic acid-induced oxidative damage in the rat cerebellum” *J. Pineal res.*, **23**, 40-46 (1997).
7. **Yamatomo, H.A., Yang, H.W.** “Melatonin attenuates L-cysteine-induced seizures and lipid peroxidation in the brain of mice” *J. Pineal Res.*, **21**, 108-113 (1996).
8. **Tan, D.X., Chen, L.D., Poeggeler, B., Manchester, L.C., Reiter, R.J.** Melatonin: a potent endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocrine J.*, **1**, 57-60 (1993).
9. **Cuzzocrea, S., Zingarelli, B., Constantino, G. and Caputi, A.P.** Protective effect of melatonin in a non-septic shock model induced by zymosan in the rat. *J. Pineal Res.*, **25(1)**, 24-33 (1998).
10. **Reiter, R.J., Guerrero, J.M., Escames, G., Pappolla, M.A., Acuna-Castroviejo, D.** “Prophylactic actions of melatonin in oxidative neurotoxicity” *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **825**, 70-78 (1997).

11. **Kotler, M., Rodriquez, C., Sainz, R.M., Antolin, I., Menendez-Pelaez, A.** "Melatonin increases gene expression for antioxidant enzymes in rat brain cortex" *J. Pineal Res.*, **24**, 83-89 (1998).
12. **Cagnoli, C.M. , Atabay, C., Kharlamova, E. and Manev, H.** "Melatonin protect neurons from singlet oxygen induced apoptosis" *J. Pineal Res.*, **18**, 222-226 (1995).
13. **Pablos, M.I., Reiter, R.J., Chuang, J.I., Ortiz, G.G., Guerrero, J.M., Sewerynek, E., Agapito, M.T., Melchiorri, D., Lawrence, R., Deneke, S.M.** "Acutely administered melatonin reduces oxidative damage in lung and brain induced by hyperbaric oxygen" *J. Appl. Physiol.*, **83**, 354-558 (1997).
14. **Ates-Alagoz, Z., Buyukbingol, Z., Buyukbingol, E.** "Synthesis and antioxidant properties of some indole ethylamine derivatives as melatonin analogs" *Die Pharmazie*, 2005 (yayına Kabul edildi).
15. **Ghose, A.K., Crippen, G.M.** "Atomic Physicochemical Parameters for Three-Dimensional-Structure-Directed Quantitative Structure-Activity Relationships. I. Partition Coefficients as a Measure of Hydrophobicity" *J. Comput. Chem.*, **7**: 565-577 (1986).
16. **Tetko, I.V., Tanchuk, V.Yu.** "Application of Associative Neural Networks for Prediction of Lipophilicity in ALOGPs 2.1 Program" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42(5)**: 1136-1145 (2002).
17. **Meylan, W.M., Howard, P.H.** "Atom/fragment Contribution Method for Estimating Octanol-water Partition Coefficients" *J. Pharm. Sci.* **84**: 83-92 (1995).
18. **Tetko, I.V., Tanchuk, V.Y., Kasheva, T.N., Villa, A.E.P.** "Estimation of Aqueous Solubility of Chemical Compounds using E-state Indices" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41(6)**: 1488-1493 (2001).
19. **Bakken, G.A., Jurs, P.C.** "Prediction of Methyl Radical Addition Rate Constants from Molecular Structure" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**: 508-514 (1999).
20. **Todeschini, R., Gramatica, P.** "3-D Modelling and Prediction by WHIM Descriptors. Part 6. Application of WHIM Descriptors in QSAR Studies" *Quant. Struct. –Act. Relat.*, **16**: 120-125 (1997).
21. **Bird, C.W.** "The Application of a New Aromaticity Index to Six-membered Ring Heterocycles" *Tetrahedron*, **42**: 89-92 (1986).

22. **Collantes, E.R., Dunn III, W.J.** “Amino Acid Side Chain Descriptors for Quantitative Structure-Activity Relationship Studies of Peptide Analogues” *J. Med. Chem.*, **38**: 2705-2713 (1995).
23. **Katritzky, A.R., Gordeeva, E.V.** “Traditional Topological Indices vs Electronic, Geometrical and Combined Molecular Descriptors in QSAR/QSPR Research” *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **33**: 835-857 (1993).
24. **Kaliszan, R., Osmialowski, K., Tomellini, S.A., Hsu, S. –H., Fazio, S.D., Hartwick, R.A.** “Non-Emprical Descriptors of Sub-Molecular Polarity and Dispersive Interactions in Reversed-Phase HPLC. Chromatographia” **20**: 705-708 (1985).
25. **Karelson, M., Lobanov, V.S., Katritzky, A.R.** “Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies” *Chem. Rev.*, **96**: 1027-1043 (1996).
26. **Bottcher, C.J.F., Van Belle, O.C., Bordewijk, P., Rip, A.** “Theory of Electric Polarization” Vol. 1. Elsevier, Amsterdam (The Netherlands), 378 pp (1973).
27. **Korolkovas, A.** “Essentials of Molecular Pharmacology” Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc. Newyork, London, Sydney, Toronto (1970).
28. **Mezey, P.G.** “Molecular surfaces. In Reviews in Computational Chemistry” Vol. 11 (Lipkowitz, K. B. and Boyd, D., eds.), Wiley-VCH, New York (NY), pp. 265-294 (1991).
29. **Wiener, H.** “Structural Determination of the Paraffin Boiling Points”. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**: 17-20 (1947).
30. **Balaban, A.T.** “Highly Discriminating Distance-Based Topological Index” *Chem. Phys. Lett.*, **89**: 399-404 (1982).
31. **Balaban, A.T.** “Topological Indices Based on Topological Distances in Molecular” *Graphs. Pure & Appl. Chem.*, **55**: 199-206 (1983).
32. **Petitjean, M.** “Applications of the Radius-Diameter Diagram to the classification of Topological and Geometrical Shapes of Chemical Compounds”. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **32**: 331-337 (1992).
33. **Volkenstein, M.V.** “Configurational Statistics of Polymeric Chains” Wiley-Interscience, New York (NY) (1963).
34. **Randic, M., Krilov, G.** “On a Characterization of the Folding of Proteins” *Int. J. Quant. Chem.*, **75** : 1017-1026 (1999).

35. **Gupta, S., Singh, M., Madan, A.K.** "Superpendentic Index: A Novel Topological Descriptor for Predicting Biological Activity" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**: 272-277 (1999).
36. **Konstantinova, E.V.** "The Discrimination Ability of Some Topological and Information Distance Indices for Graphs of Unbranched Hexagonal Systems" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **36**: 54-57 (1996).
37. **Bonchev, D.** "The Concept for the Centre of a Chemical Structure and Its Applications" *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **185**: 155-168 (1989).
38. **Klein, D.J., Schmalz, T.G., Bytautas, L.** "Chemical Sub-Structural Cluster Expansions for Molecular Properties" *SAR & QSAR Environ Res.*, **10**: 131-156 (1999).
39. **Bath, P.A., Poirrette, A.R., Willett, P., Allen, F.H.** "The Extent of the Relationships Between the Graph-Theoretical and the Geometrical Shape Coefficients of Chemical Compounds" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **35**: 141-147 (1995).
40. **Waterbeemd, H., Carter, R.E., Grossy, G., Kubinyi, H., Martin, Y.C., Tute, M.S., Willett, P.** "Glossary of Terms Used in Computational drug design" *Pure and Applied Chemistry*, **69** (5): 1137-1153 (1997).
41. **Needham, D.E., Wei, I.C., Seybold, P.G.** "Molecular Modeling of the Physical Properties of the Alkanes" *J. Am. Chem. Soc.*, 110: 4186-4194 (1988).
42. **Kier, L.B., Hall, L.H.** "General Definition of Valence Delta-Values for Molecular Connectivity" *J. Pharm. Sci.*, **72**: 1170-1173 (1983).
43. **Crippen, G.M., Havel, T.F.** "Distance Geometry and Molecular Conformation" Research Studies Press Ltd & John Wiley Sons, Somerset, England (1988).
44. **Hosoya, H.** "The Topological Index Z Before and After 1971" *Internet Election. J. Mol. Des.*, 1(9): 428-442 (2002).
45. **Balasubramanian, K.** "Integration of Graph Theory and Quantum Chemistry for Structure-Activity Relations" *SAR and QSAR in Environmental Research*, 2: 59-77 (1994).
46. **Balaban, A.T.** Applications of Graph Theory in Chemistry. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 25: 334 (1985).

Received: 14.04.2005

Accepted: 21.07.2005