

İMİDAZO [1,2 α] PRİDİNİL ETİL BENZOKSAZOLLERİNE AİT ANTIÜLSER AKTİVİTELERİNİN ELEKTRON TOPOLOJİK METOTLA (ETM) İNCELENMESİ

Y.Güzel¹, A.Yörük², E.Kondot³

¹ Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Böl. 38039 KAYSERİ

² Kafkas Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Fizik Böl. KARS

³ Erciyes Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Kimya Böl. YOZGAT

ÖZET

İmidazo [1,2- α] pridinil etil benzoxazol türevleri üzerinde antiülser aktiviteleri Elektron-Topolojik (ET) yaklaşıma göre incelenmiştir. 45 bileşik serisi 22'si aktif, (antiülser aktivitesi $>63,7$) 23'ü inaktif (antiülser aktivitesi $\leq 63,7$) olarak bölünmüştür. İncelenen her bir bileşik için elektron-topolojik matrisler oluşturulmuştur. Bu matrisler, elektronik ve geometrik özellikleri içerir. Aktif fragmentin 4 karbon atomu içerdiği belirlenmiştir. 22 aktif bileşikten 14 molekül ve 23 inaktif bileşikten 2 molekül bu fragmenti taşır.

INVESTIGATING OF ANTIULCER ACTIVITIES OF İMİDAZO [1,2- α] PYRIDINYL ETHYL BENZOXAZOLES BY ELECTRON-TOPOLOGICAL METHOD (ETM)

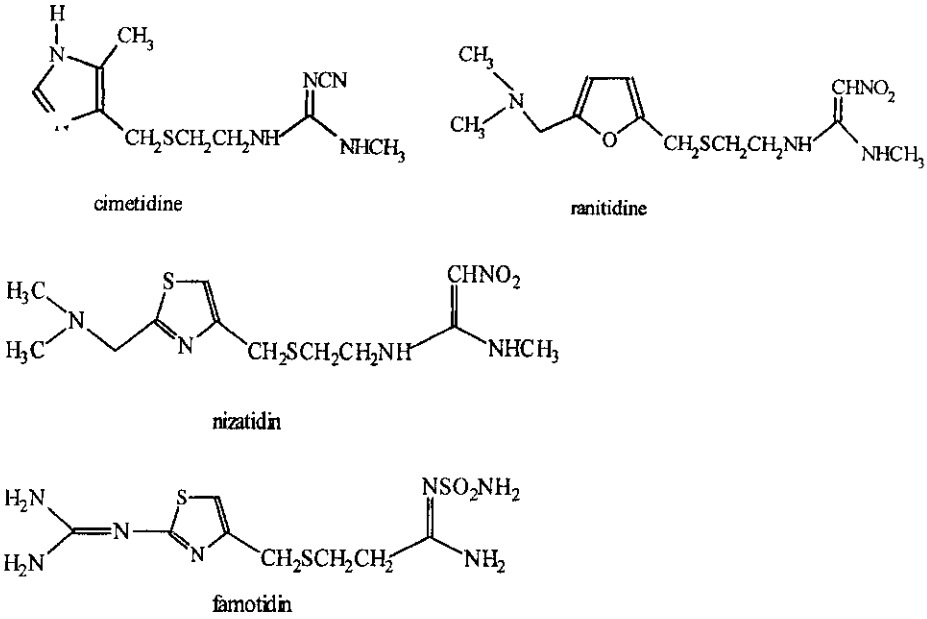
ABSTRACT

Antiulcer activities belong to the imidazo [1,2- α] pyridinyl alkyl benzoxazole derivatives were investigated according to Electron-Topological approach. A series of 45 compounds were divided as 22 active (Antiulcer activity $>63,7$) and 23 inactive (Antiulcer activity $\leq 63,7$). The Electron-Topological matrices were constituted for each one of the compounds under consideration. This matrices involves electronic and geometrical properties. It was determined that active fragment includes 4 carbon atoms. 14 molecules from 22 active and 2 molecules from 23 inactive compounds contain this fragment.

GİRİŞ

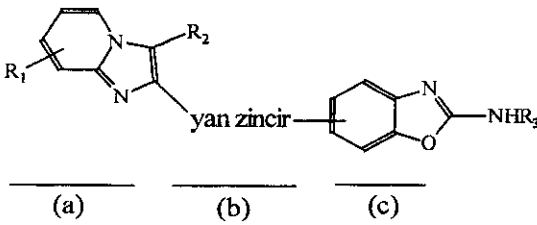
Peptik ülser hastalığının nedeni tam olarak anlaşılamamasına rağmen üç temel etken saptanmıştır; (1) *Helicobacter pylori* adlı bakteri, (2) Artmış hidroklorik asit salgısı, (3) Mide asidine (HCl) yetersiz mukoza direnci. Tedavide şu yollardan biri uygulanır; (1) *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun tedavisi, (2) mide asidi salgısının azaltılması veya salgılandıktan sonra nötralize edilmesi, (3) mide mukozasını hasardan koruyacak ilaçların (sitoprotektif ilaçlar) kullanılması.

H₂ antagonistleri olarak kullanılan ilaçlardan bazıları; Cimetidin, Ranitidin, Famotidin ve Nizatidin'dir.(Şekil 1). [1].



Şekil 1: H₂ antagonistleri.

Bu ilaçlar mide asidi salgısının azaltılmasında kullanılırlar ve peptik ülser tedavisinde çok etkindirler[2]. Ancak H₂ antagonistleri ile tedavi tamamlandıktan sonra, peptik ülserin tekrarlama oranı (yıllık %60-100 arasında) yüksektir[1]. Bunun tekrarlama nedeninin, gastrik mukosal koruyucu güçlerin eksikliği olduğu düşünüldü. Bu noktadan sonra sitoprotektif etkiye sahip bir H₂ antagonist istenildi. Genel olarak H₂ antagonistlerin yapısı (Şekil 2) 3 kısımdan oluşur; a) bir hetero aromatik halka yada aromatik halka, b) 4 üyeli bir yan zincir, c) bir üre yada amidine eşdeğer bir grup[2].



Şekil 2: H₂ antagonistlerin yapısı.

Önceki çalışmalarda yan zinciri (b) taşımayan bileşiklerle çalışmalar yapılmış ve antiülser ilaçlar kadar gastrik lezyonları azalttığı görülmüştür. Antiülser ilaçların araştırılmasının devamında, (a) ve (c) grupları arasında alkil zinciri (b) bulduran bileşikler dizayn edilmiştir[3]. Bu çalışmada deneysel aktiviteleri incelenen bu bileşiklerin, teorik aktiviteleri Elektron-Topolojik metotla (ETM) [4-8] incelenmiştir.

METODOLOJİ

Kimyasal bileşiklerin yapıları ile elektronik ve geometrik özellikleri arasındaki ilişki uzun süredir incelenmektedir. Bu konuda son yıllarda yapılan çalışmalarda, moleküllerin kimyasal yapıları ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkiye önem verilmiştir. Bu alanda yapılan çalışmalar “yapı aktivite ilişkisi” (structure-activity relationship, SAR) ve “nicel yapı-aktivite ilişkisi” (quantitative structure-activity relationship, QSAR) başlığı altında yayınlanmıştır. Moleküllerin biyolojik aktivitelerinin ne olduğu ve biyoalıcı ile etkileşim mekanizmalarının nasıl olduğu detaylı olarak bilinmese de; bir bileşik serisi üzerinde deneysel olarak elde edilen biyolojik aktivite verilerinden yola çıkılarak, yapılan hesaplamalar sonucunda, moleküllerin teorik aktiviteleri hesaplanabilir[9]. Deneysel aktivitelerle teorik aktiviteler arasındaki yakınlık derecesi, yapı-aktivite ilişkisi için öngördüğümüz fragmentin doğruluk derecesini gösterir. Elektron Topolojik (ET) metot, deneysel aktiviteleri belli olan bileşik serilerine uygulanabilirlikte ve biyolojik aktivitenin açıklanmasında oldukça etkili bir metottur.

Biyolojik aktivite, molekülün biyoalıcı ile etkileşiminin bir sonucudur. Ancak oldukça karmaşık olması nedeniyle etkileşim mekanizmasının incelenmesi pratik açıdan hem zor hem de zaman alıcıdır. Bunun yerine bileşiklerin deneysel olarak elde edilen biyolojik aktiviteleri ile yapıları arasındaki ilişkiler araştırılır. Bu yaklaşımda, benzer yapıdaki aktif ve inaktif bileşikler karşılaştırılarak aralarındaki benzerlikler ve farklılıklar bulunur. Bu bilgilerden, moleküllerde aktiviteye neden olan özellikler tespit edilerek biyolojik aktivitenin kuralları ortaya atılır. Moleküller, biyolojik aktiviteden sorumlu aktivite parametreleri ile tanımlanırlar. İyi bir temsil yapının elde edilmesi ve incelenen serinin aktif ve inaktif olarak sınıflandırılması moleküllerin ne kadar iyi tanımlandığına bağlıdır.

ET metotta, bileşiklerin geometrik yapı ve atomik bileşim olarak tanımlanmasının yanında elektronik özellikleri de incelenir. Bu metot farklı yapıdaki bileşik serilerine uygulanmış ve elektronik-geometrik özellikleri belirlenen bileşiklerden belirli konformasyona (topolojiye) sahip moleküllerin biyolojik aktivitede daha etkin rol oynadığı gözlenmiştir. Biyolojik aktivite

gösteren moleküllerin aktiflik mekanizmalarının açıklanmasında ve aktif fragmentin çıkartılmasında, yardımcı bilgisayar programları, kullanılmaktadır.

Seri bileşiklerin incelenmesinde kullanılan Elektron-Topolojik (ET) metodun uygulanması aşağıdaki gibidir.

- 1- Konformasyon analizi,
- 2- Kuantum kimyasal hesaplamalarla elektronik yapı tayini,
- 3- Elektron-Topolojik metotla aktif fragmentin bulunması.
 - a) Uygun Elektron-Topolojik matrisin (ETMC) oluşturulması,
 - b) Elektron-Topolojik aktivite alt matrisinin (ETSA) bulunması.

1- Konformasyon Analizi; Moleküllerin konformasyon analizi Moleküler Mekanik paket programı (MMP2) ile yapılır. Moleküler Mekanik, bir molekülün enerjisini ve yapısını belirlemek için kullanılan hesap metodudur. Bu metot da molekülün toplam potansiyel enerjisini minimum yapan molekül yapısı bulunur. Moleküldeki atomlar arasında mümkün olan tüm karşılıklı etkileşimler dikkate alınarak hesaplamalar yapılır. Kullanılan program oldukça hızlıdır ve enzimler gibi büyük yapıli sistemler için bile tepkime ısı ve konformasyon kararlılıkları gibi nicelikler kolaylıkla hesaplanabilir. Ayrıca elektronik yapıya bağlı olan özellikler ya da elektronik yapı hakkında bilgi edinilebilir[10].

2- Kuantum Kimyasal Hesaplamaları; Bu çalışmada bileşiklerin Elektron-Topolojik metot ile incelenmesi için gerekli olan elektronik parametreler; yarı deneysel metotlardan CNDO/2 (Complete Neglect of Differential Overlap) metodu ile hesaplandı. CNDO/2 metodu ile elektronik yapı parametreleri hesap edilirken, atomlardaki bütün valens elektronları dikkate alınmaktadır. Hesaplanan elektronik parametreler: HOMO-LUMO enerjileri, molekül orbital katsayıları, elektronik enerjiler, atomlar üzerindeki yük yoğunluğu, atomlar arası elektron yoğunlukları, Wiberg indeksleri, valens aktiviteleri, polarizasyon dereceleri, dipol momentleri, bağ enerjileri, bağ uzunlukları ve bağ mertebeleri gibi özelliklerdir.

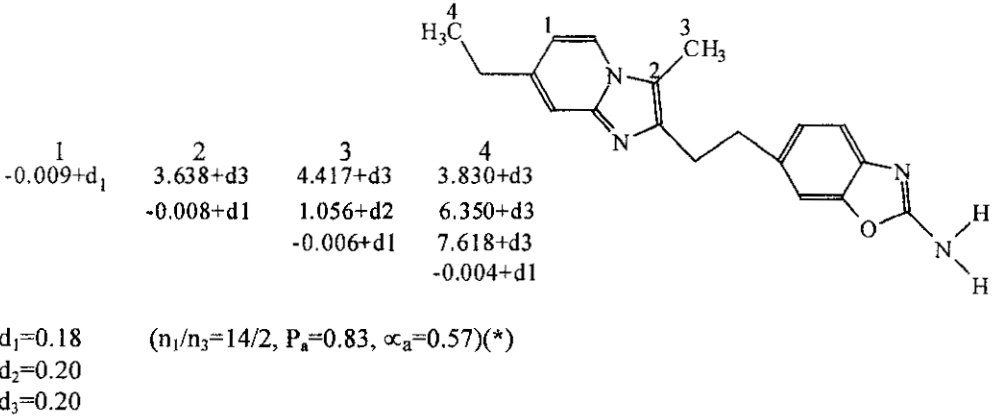
3- Konformasyon analizi yapılan, elektronik yapısı hesaplanan ve deneysel biyolojik aktivitesi bilinen bileşikler için;

a) Elektron-Topolojik matris (electron-topological matrix of congruity, ETMC) yada üç boyutlu elektron-topolojik matris (three dimensional electron-topological matrix of congruity, TDETMC) oluşturulur[7]. Her bileşik, n^2 ikinci dereceden matris ile sunulur. (n ; moleküldeki atom sayısını gösterir.) ETMC'nin her biri, köşegen elemanlara göre simetrik olan bir kare matristir. Bu nedenle matrisin sadece üst yarısı gösterilir. Matristeki toplam eleman sayısı $n(n+1)/2$ denklemi ile bulunur. Matristeki diagonal ve nondiagonal değerler farklı şekillerde seçilebilir. Diagonal değerler; Atomik

yükler, valens aktiviteleri, polarlaşabilme, HOMO-LUMO enerjisi, nondiagonal değerler; eğer iki atom birbirine bağlı ise bağ derecesi (Wiberg index), bağ enerjisi (toplam enerji, iyonik enerji, kovalent enerji), bağlı değilse iki atom arasındaki mesafe olarak alınabilir. Yük-Bağ enerjisi, Yük-Wiberg index, Polarize-Wiberg index diagonal ve nondiagonal değerler olarak seçilebilir. Deneysel ve teorik veriler arasındaki korelasyonu en iyi şekilde sağlayan kombinasyon tercih edilir.

b) ETMC matrisi oluşturulduktan sonra aktif bileşiklerin ETMC matris elemanları aktif olmayanların ETMC matris elemanları ile tek tek karşılaştırılarak aktif bileşiklerde olan ancak inaktif bileşiklerde bulunmayan matris bulunur. Bu yolla elde edilen matrise elektron-topolojik alt matris (ETSA) adı verilir. ETSA matrisi molekülün aktifliğini sağlayan elektron-topolojik fragmenti temsil eder.

Şekil 3’de kontrol bileşiği olarak alınan N6 bileşiği ile aktif fragmente ait elektron-topolojik alt matris gösterilmiştir.

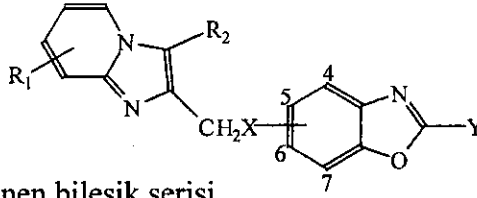


Şekil 3: N6 bileşiği ve bu bileşiğe ait alt matris.

Şekil 3’deki d₁;yük, d₂;wiberg index ve d₃;atomlar arası mesafeler için verilen düzeltme faktörleridir.

(*) P_a ve α_a aktif fragmentin gerçekleşmesinin ihtimalidir. [P_a=(n₁+1)/(n₁+n₃+2); α_a=(n₁×n₄ - n₂×n₃)/ (N₁×N₂×N₃×N₄)^{1/2}]. Burada n₁ ve n₂ sırasıyla aktif bileşikler içinde aktif fragmente sahip olan ve olmayan moleküllerin sayısı, n₃ ve n₄ ise inaktif bileşikler içinde aktif fragmente sahip olan ve olmayan moleküllerin sayısıdır. N₁ ve N₂ sırasıyla aktif ve inaktif bileşiklerin sayısını verir. [N₃=n₁+n₃; N₄=n₂+n₄]

SONUÇLAR VE TARTIŞMA



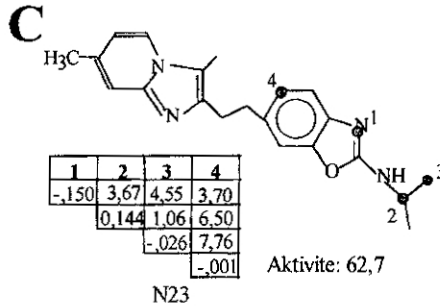
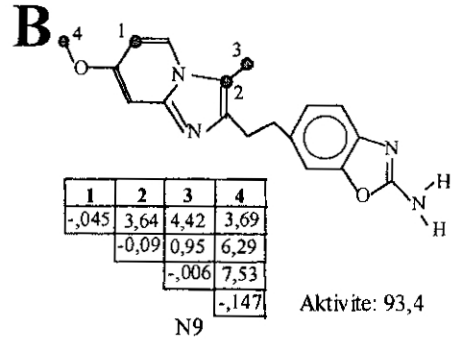
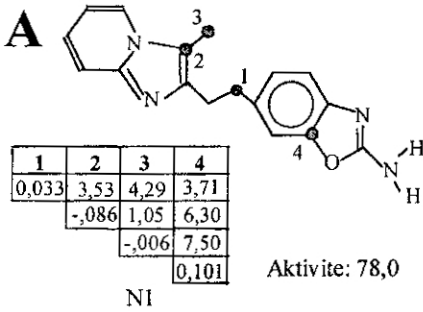
Tablo 1: İncelenen bileşik serisi

No	R ₁	R ₂	X	p ^(a)	Y	E _{HOMO} /eV	Teorik aktivite	Deneysel aktivite ^(b)	I ₀ ^(c)
N1	H	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,6	76,9	78,0	1
N2	6-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,5	81,5	81,1	1
N3	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NH ₂	-9,6	45,8	34,8	0
N4	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,4	81,1	92,9	1
N5	7-CH ₃	Cl	CH ₂	6	NH ₂	-9,5	74,8	75,3	1
N6	7-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,4	83,7	97,3	1
N7	7-OH	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,3	42,9	40,0	0
N8	7-OCH ₃	H	CH ₂	6	NH ₂	-9,6	41,9	42,5	0
N9	7-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,3	86,6	93,4	1
N10	7-OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,3	46,7	47,9	0
N11	7-OCOCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,2	42,2	40,0	0
N12	7-CH ₂ OCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,5	47,9	50,4	0
N13	7-NH ₂	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-8,9	44,9	37,3	0
N14	8-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,2	82,0	69,7	1
N15	8-OH	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,5	42,7	40,0	0
N16	8-NH ₂	CH ₃	CH ₂	6	NH ₂	-9,2	44,9	47,5	0
N17	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHCH ₃	-9,4	83,9	85,1	1
N18	7-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHCH ₃	-9,3	46,7	48,2	0
N19	H	CH ₃	CH ₂	6	NHC ₂ H ₅	-9,3	51,5	61,8	0
N20	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NHC ₂ H ₅	-9,4	84,1	84,6	1
N21	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHC ₂ H ₅	-9,3	86,2	80,9	1
N22	7-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHC ₂ H ₅	-9,3	93,1	96,8	1
N23	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH-iso-C ₃ H ₇	-9,1	56,2	62,7	0
N24	7-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NH-iso-C ₃ H ₇	-9,3	85,1	75,0	1
N25	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHCH ₂ CH=CH ₂	-9,4	54,4	53,7	0
N26	7-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHCH ₂ CH=CH ₂	-9,3	49,7	59,3	0
N27	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NHCOCH ₃	-9,7	80,8	89,1	1
N28	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHCOCH ₃	-9,2	82,6	73,8	1
N29	7-CH ₃	Cl	CH ₂	6	NHCOCH ₃	-9,5	42,3	50,0	0
N30	7-OCH ₃	H	CH ₂	6	NHCOCH ₃	-9,6	76,3	65,1	1
N31	7-OCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHCOCH ₃	-9,1	44,7	42,5	0
N32	7-OCOCH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHCOCH ₃	-9,3	38,8	31,3	0
N33	8-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	NHCOCH ₃	-9,2	48,8	52,2	0
N34	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NHCOC ₂ H ₅	-9,9	50,3	42,1	0
N35	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NHCO-n-C ₃ H ₇	-9,8	86,0	80,1	1
N36	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NHCO-iso-C ₃ H ₇	-9,7	52,8	49,4	0
N37	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NHCO-tert-C ₄ H ₉	-9,7	88,4	83,9	1
N38	7-OCH ₃	H	CH ₂	6	NHCO-tert-C ₄ H ₉	-9,6	50,6	53,0	0
N39	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NHCOCH(C ₂ H ₅) ₂	-9,7	91,2	81,1	1
N40	7-OCH ₃	H	CH ₂	6	NH- <i>l</i> -COCH(CH ₃)- OCOCH ₃	-9,8	77,6	79,2	1

N41	7-CH ₃	H	CH ₂	6	NHCO-cyclo-C ₆ H ₁₁	-9,7	59,7	62,2	0
N42	7-CH ₃	H	CH ₂	6	N=CH-N(CH ₃) ₂	-8,9	85,3	72,4	1
N43	7-CH ₃	CH ₃	CH ₂	6	C ₂ H ₅	-9,5	54,7	59,2	0
N44	Cimetidin	--	--	--	--	-9,8	71,9	69,4	1
N45	Ranitidin	--	--	--	--	-9,3	68,9	81,8	1

^(a)Pozisyon, ^(b)Antiülser aktivite inhibisyonu (%) 32 mg/kg., ^(c)Dummy parametresi (Aktif bileşikler için 1, inaktif bileşikler için 0 kabul edilir).

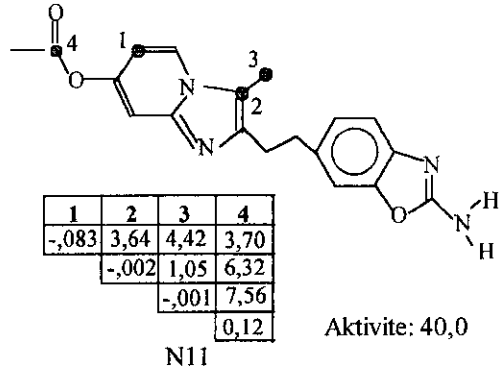
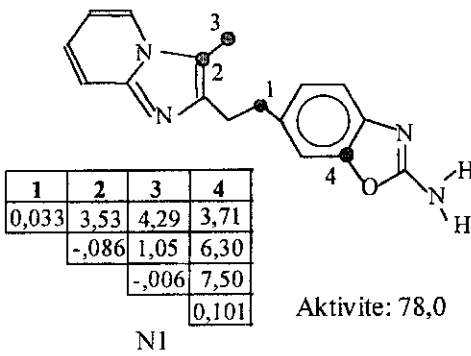
22 aktif bileşikten sadece 14 tanesi (N1, N5-6, N9, N14, N20-21, N24, N27-28, N30, N37, N39 ve N42) aktif fragmenti taşıırken 8 tanesi (N2, N4, N17, N22, N35, N40, N44-45) bu fragmenti bulundurmaz. Buna rağmen, inaktif olan 23 molekülden 2 tanesinin (N8 ve N23) aktif fragmenti taşıdığı görülmüştür. Bileşiklerin büyük çoğunluğunun aynı temel iskelete sahip olmasına rağmen, aynı elektronik özelliğine sahip aktif fragmente, bileşikler üzerinde üç farklı yerde rastlanmıştır. Bu durum N1, N9 ve N23 nolu bileşiklerde gösterilmiştir.



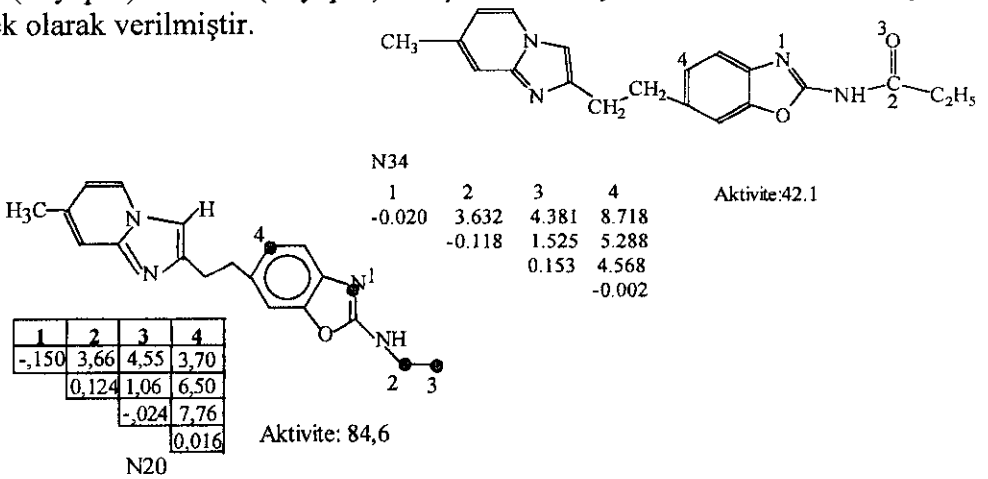
H₂ antagonist ilaçlardan olan Cimetidin bileşiğinin aktifliğini, yapısındaki imidazo grubunun sağladığı deneysel çalışmalarla bulunmuştur [2]. Yukarıdaki moleküller (A, B, C yapıları) üzerinde işaretlendiği gibi, aktif fragmentin (imidazo grubunun da bulunduğu) üç farklı bölgede olması enteresandır.

A ve B yapısında görüldüğü gibi, imidazo halkasına CH₃ sübstitüenti bağlı ise, N1-2, N4, N6, N9, N14, N17, N21-22, N24, N28 ve N44 bileşikleri aktiftir. Buna karşılık N7, N10-13, N15-16, N18-19, N23, N25-26, N31-33,

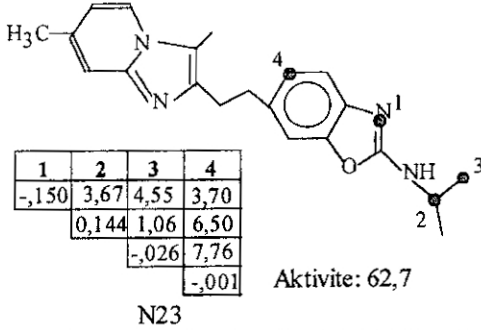
N43 bileşikleri, CH₃ grubunu bulundurmalarına rağmen, ya sterik engel ya da elektronik fragmenti taşımamaktan dolayı inaktif özellik gösterirler. Bu bileşiklerden N10-12, N18, N26 ve N31-32, R₁ pozisyonunda bulunan (B yapısında) 4-nolu fragmentin farklı çevreyle sarılarak sterik engel bulundurması onu inaktif yapmıştır. Aynı R₁ sübstitüentinin, A ve B yapılarındaki farklı etkisi nedeniyle, bu yapılara ait aktivitelerde artma veya azalma olurken, C yapısındaki aktivite değişikliğinin nedeni; 2 ve 3 nolu fragmentin, çevresinde oluşturduğu farklılıktır. CH₃ sübstitüentini bulunduran bileşiklerden; N1 (A yapılı) aktif, N11 (B yapılı) ise inaktifler için örnek olarak verilmiştir.



Benzer olarak, CH₃ sübstitüentini bulundurmayan N5, N20, N27, N30, N35, N37, N39-40, N42, ve N45 bileşikleri (C yapılı) aktif, N3, N8, N29, N34, N36, N38 ve N41 bileşikler ise inaktif özellik gösterirler. Bu gruptan N20 (C yapılı) ve N34 (A yapılı) bileşikler sırasıyla, aktif ve inaktifler için örnek olarak verilmiştir.

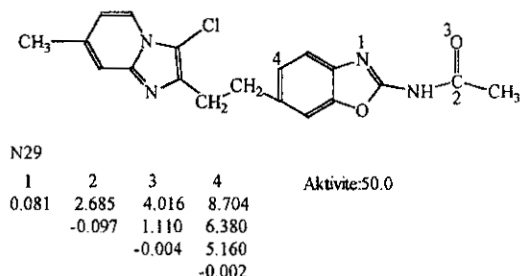
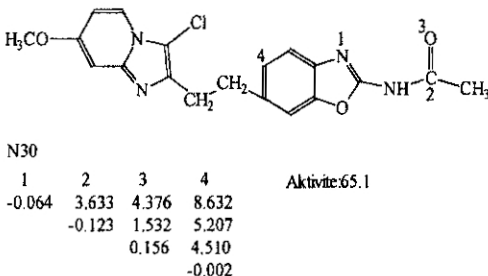
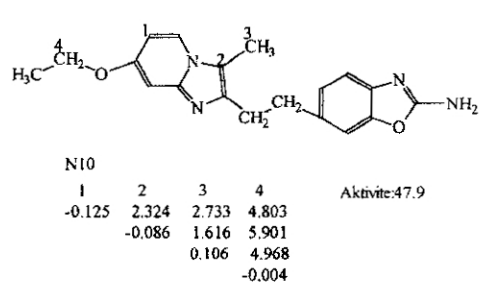
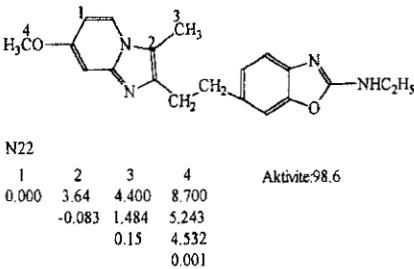
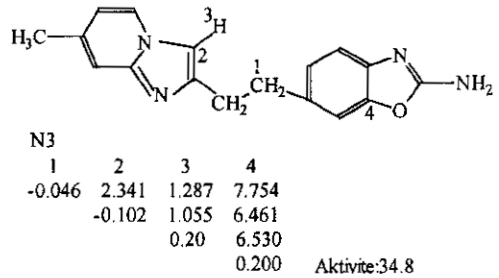
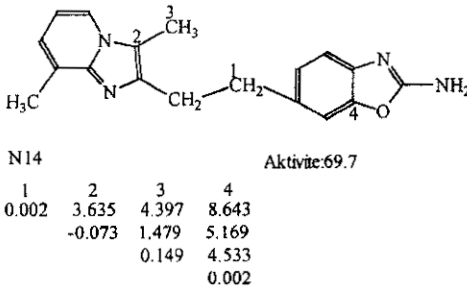


Yukarıda gösterilen N20 bileşiği, CH₃ grubunu bulundurmadığı halde aktif özelliktedir. Aktiviteye sebep, A ve B yapıları yerine C yapısında bir aktif fragment bulundurmasıdır. Buna karşılık CH₃ grubunu bulunduran, fakat A ve B yapısında aktif fragmenti taşımayan N23 bileşiği C yapısında aktif fragmenti taşımasına rağmen, 2 nolu fragmentin sterik engele uğraması ile inaktiftir.

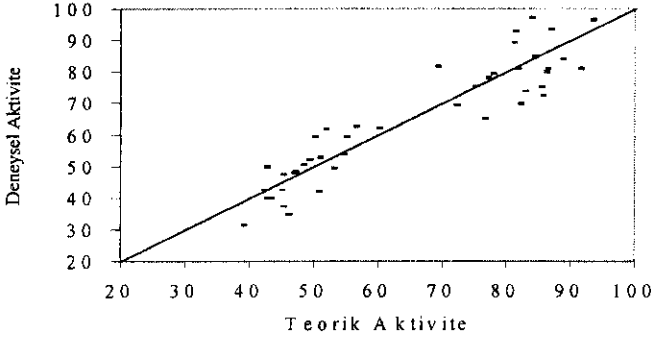


Benzer şekilde N8, N10-12, N18, N26, N31-32 ve N38 bileşikleri, hem sterik etkiden hem de aktif fragmenti taşımamalarından dolayı inaktiftirler.

Aşağıda A, B ve C grupları için aktif-inaktif bileşikler sırayla aktif fragment değerleri ile beraber çizilmiştir(N14-N3, N22-N10, N30-N29).



Şekil 3.8' de teorik ve deneysel aktivite arasındaki korelasyon doğrusu görülmektedir.



Şekil 3.8 Teorik ve Deneysel Aktivite arasındaki Korelasyon Doğrusu.

Hesaplamalar sonunda aktiviteye etki eden bağımlı değişkenler için; Aktivite = $-0,3699TE.+0,4845BE.-0,1458DM+0,2083HOMO -0,8946I_0$ şeklinde bir eşitlik çıkarılmıştır.

$R^2 = 0.9841$, $SE = 8.5557$ (Burada R; Regrasyon katsayısı ve SE; Tahmini standart hata).

Bileşik serisindeki anti-ülser aktivitesi; toplam enerji (TE.), dipol moment (DM) ve Dummy Parametresi (I_0)' sinin artması ile azalmakta; bağ enerjisi (BE.) ve HOMO enerjisinin artmasıyla artmaktadır. Böylece aktivitesi bilinmeyen yeni bir bileşiğin aktivitesi yukarıdaki formüle göre hesaplanabilir.

İncelenen bileşik serisindeki bütün bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisini tanımlayan aktif fragmentler çıkarılarak, serideki bütün bileşiklerin teorik aktiviteleri hesaplanmıştır. Buna göre aktivitesini bilmediğimiz ve incelediğimiz iskelet tipine dahil olan herhangi bir bileşiğin aktif fragmenti bulundurup bulundurmamasına göre, aktivitesini hesaplamamızı mümkün kılacaktır. Böylece çok uzun zaman ve masraf alan kobay çalışmalarına gerek kalmadan, bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi belirlenebilir.

KAYNAKLAR

- [1]. P. C. Champe, R. A. Harvey, M. J. Mycek, "Biyokimya", İstanbul, 235-236, 1998.
- [2]. Y. Katsura, Y. Inoue, S. Nishino, M. Tomoi, H. Itoh and H. Takatsugi, Chem. Pharm. Bull. 40(6), 1424-1438(1992).
- [3]. Y. Katsura, Y. Inoue, S. Nishino, M. Tomoi, H. Itoh and H. Takatsugi, Chem. Pharm. Bull. 40, 371 (1992).

- [4]. A. S. Dimoglo, Compositional approach to electronic structure description of chemical compounds, oriented computer analyze of structure-activity relation, Chem. Pharm. Zh. (Russ.), 19, 438,(1985).
- [5]. A. S. Dimoglo, M. Y. Gorbachov, I. B. Bersuker, et al. Structural and electronic origin of meet odor of organic compounds, Die Nahrung, 32, 461-473 (1988).
- [6]. A. S. Dimoglo, A. A. Beda, N. M. Shvets, M. Y. Gorbachov, L. A. Kheifits and I. S. Aulchenko, Investigation of the relationship between sandalwood odor and chemical structure: Electron-Topological approach, New. J. Chem. 19, 149-154 (1995).
- [7]. I. B. Bersuker and A. S: Dimoglo. The Electron-Topological approach to the QSAR problem. In Lipkowits K and Body D, Eds. Reviews in Computational chemistry New Yorg. VCH, Chap. 10, 423-461 (1991).
- [8]. N. M: Shvets, Applied program system for the prognoses of biological activity of chemical compounds development and use, Computer Journal of Moldavia (Kishinev), 1, 101-110 (1993).
- [9]. T. Fujita, et al, The role of QSAR in Drug Design, Eds, Academic Press, London, 1984.
- [10].N. Goca ve Y. Şahin, Molekülün Yapısı, 2. Cilt. Atatürk Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Fizik Bölümü, Erzurum, 1993