

**TÜRKİYE'DE SATILAN BAZI NONNARKOTİK ANALJEZİK  
İLAÇLARIN FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN  
TAYİNLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. AHMET BATMAZ**

**ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
LİSANSÜSTÜ ÖĞRETİM YÖNETMELİĞİ UYARINCA  
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALINDA  
YÜKSEK LİSANS TEZİ OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

Anadolu Üniversitesi  
Merkez Kütüphane

**Danışman : Doç.Dr. İLHAN IŞIKDAĞ**

**OCAK 1995**

Ecz. Ahmet Batmaz'ın YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "TÜRKİYE'DE SATILAN BAZI NONNARKOTİK ANALJEZİK İLAÇLARIN FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELERİNİN TAYİNLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

...18/01/1995

Üye Prof. Dr. Nurgün NOYANALPAN.

Üye Doç. Dr. İlhan İSİKDAĞ

Üye Doç. Dr. Ümit UÇUÇU

---

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 02.01.1995. gün ve ...01..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

---

## ÖZET

Bileşiklerin moleküler özelliklerini bünyesinde taşıyan fizikokimyasal parametrelerin, ilaç geliştirmeye yönelik olarak yapılan araştırmalarda önemi büyüktür. Bu parametreler; sterik, hidrofobik ve elektronik özellikler olarak üç ayrı grup altında toplanmaktadır. Bileşiğin moleküler özellikleri yanında etkisi konusunda da bilgiler varsa, bu değerleri matematiksel olarak karşılaştırıp bir sonuca varmamız mümkündür. Bu amaçla, aynı ana yapıyı içeren homolog seriler tasarlanarak sentezlenir ve etkileri saptanır. Eldeki seriye ait bu bilgilerden, sonradan sentezlenecek aynı seri bileşiklerin etkilerini önceden tahmin etmek mümkün olmaktadır.

Bu araştırmada, ileride yapılacak Yapı-Etki (QSAR) çalışmalarına baz oluşturmak üzere, günümüz ilaç piyasasında yaygın kullanım alanı olan nonnarkotik analjezik ilaçlar ele alınmıştır. Çalışmalarda, bu bileşiklerin öncelikle literatürde kaydına rastlanmayan fizikokimyasal özelliklerinin üzerinde durulmuştur. Araştırmalar hem teorik hem pratik olarak iki yönden yürütülmüş ve bulunan teorik değerlerin pratik değerlerle olan uyumu incelenmiştir.

Araştırmaların sağlıklı yürütülebilmesi için, tez kapsamındaki nonnarkotik analjeziklerin tanıma reaksiyonları ile bazı bileşiklerin spektroskopik özellikleri yeniden gözden geçirilmiş ve ayrıca genel sentez yöntemleri hakkında bilgi verilmiştir.

## SUMMARY

The importance of physicochemical parameters, including the molecular properties of compounds, is great in the studies of new drug developments. These parameters are classified under three groups, namely steric, hydrophobic and electronic properties. If there is knowledge about the activity of the compound whose molecular property is already known, it is possible to reach a conclusion by comparing those values mathematically. For this purpose, homolog series, containing the same main structure, are designed to be synthesized and their activities are determined. Using the knowledge obtained from this series, it is possible to predict the activities of the compounds which belong to the same series to be synthesized later.

In this study, nonnarcotic analgesics, which are widely used in the Turkish market nowadays, were investigated in order to form a basis for the structure activity (QSAR) studies in the future. Physicochemical properties which could not be found in the literature were first examined. The experiments were carried out both theoretically and practically, and the correlation between the theoretical and practical values were evaluated.

For the reliability of the experiments, the diagnosis reactions and the spectroscopic properties of the selected nonnarcotic analgesic compounds were reviewed and information on the general synthesis methods were given.

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince göstermiş olduğu büyük ilgi ve desteklerinden dolayı Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. K. Hüsnü CAN BAŞER' e, tez konumun seçiminde ve çalışmalarım sırasında bana her türlü yardımlarını ve manevi desteğini esirgemeyen Danışman Hocam, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç.Dr. İlhan IŞIKDAĞ'a, Doç.Dr. Ümit UÇUCU'ya, çalışmalarına katkıda bulunan Anabilim Dalının diğer öğretim üyelerine, arkadaşlarıma ve görevlilere en içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
TEŞEKKÜR.....	VI

1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. KAYNAK TARAMASI.....	4
2.1. Nonsteroidal antiinflatuar droglarin (NSAİD) etki mekanizmaları .....	16
2.2. NSAİD'in yan etkileri .....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER .....	21
3.1. Kullanılan Materyal, Kimyasal Madde ve Aletler .....	21
3.1.1. Materyal .....	21
3.1.2. Kimyasal Maddeler .....	21
3.1.3. Aletler .....	21
3.2. Yöntemler .....	21
3.2.1. Partisyon Katsayısı (log P) Hidrofobik Parametresinin hesaplanması .....	21
3.2.2. Parakor .....	24
3.2.3. Molar Kırılma (Molar Refraktivite, MR) .....	27
3.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI) .....	28
3.3. NSAİD' in Sentez Yöntemleri .....	32
3.3.1. Aspirin Sentezi (Kolbe - Schmitt Reaksiyonu).....	32
3.3.2. Asetaminofen Sentezi .....	33
3.3.3. Fenazon, Aminopirin ve Dipiron Sentezleri .....	34
3.3.4. Ibuprofen Sentezi (Darzen Reaksiyonu) .....	36
3.3.5. Indometasin Sentezi (Fischer Indol Sentezi) .....	38

4. DENEYSEL BULGULAR .....	40
4.1. Tanınma Reaksiyonları .....	40
4.1.1. Kütle Spektrumları .....	41
4.2. Miktar Tayinleri .....	43
4.2.1. Deneyin yapılışı .....	43
4.3. log P Tayinleri .....	44
5. SONUÇ VE TARTIŞMA .....	46
KAYNAKLAR DİZİNİ .....	47
ÖZGEÇMİŞ .....	57

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçların etki mekanizmalarının açıklanabilmesi için molekülün biyolojik etkisi ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında matematiksel ilişkiler kurulur. Bu yüzden ilaç olarak kullanılan molekülün organizmaya verilmesi ile atılımına kadar olan süreçte meydana gelen kimyasal olayların çok iyi bilinmesi gerekir. Yapı-etki çalışmaları adı altında toplanan bu araştırmaların (QSAR), ilaç tasarımında ve geliştirilmesindeki yeri büyüktür.

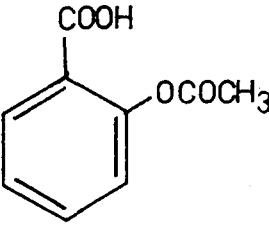
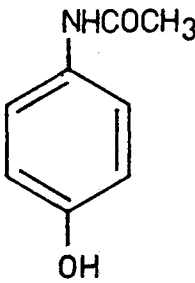
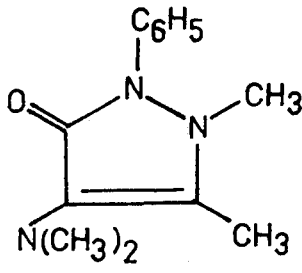
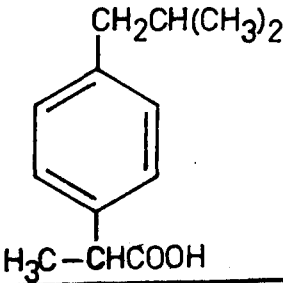
Bu tür çalışmalarda istenilen olay, reseptör denilen aktif yöre ile ilacın etkileşmesidir. Bu etkileşim ilaçla, organizmanın endojen maddelerinden bir tanesi arasında meydana gelir. Endojen madde olarak bilinen ve protein yapısında olan enzim ile ilaç arasında meydana gelen etkileşim sonucu, enzimin doğal görevi engellenir. Bunun yanında organizmada bulunan prostaglandinler, mukopolisakkaritler, steroid yapıya bileşikler ve serotonin diğer endojen maddeler arasında olan yapılardır.

Enzim yapısını meydana getiren protein molekülleri peptid bağlarıyla uzun zincirler oluştururlar. Protein molekülü üzerinde varlığı kabul edilen cep, mağara gibi boşluklar ve kaviteler, hacimlerine uygun olarak ilaç moleküllerini içlerine alırlar. Protein molekülündeki bu boşluklar etki yöresidir. Bu olayda protein molekülünü bir kilit ve ilaç molekülünü de uygun bir anahtar olarak düşünmemiz olasıdır. Molekül, taşıdığı özellikler bakımından etkileşmeye uygunsa, makromolekül niteliğindeki protein molekülü ile etkileşim başlar. İlaç molekülünün aktif yöre ile etkileşiminde rol oynayan özellikler fizikokimyasal parametrelerdir. Eğer bu parametreler tanımlanabilir ve ölçülebilirse, molekülün etki yeri ile nasıl etkileşebildiğini açıklamak mümkün olur. İlacın etki mekanizmasının açıklanabilmesi ve daha etkin ilaçların tasarlanması bakımından bu tür çalışmalar çok avantajlıdır.

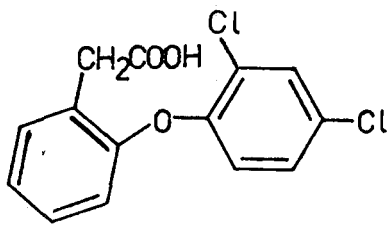
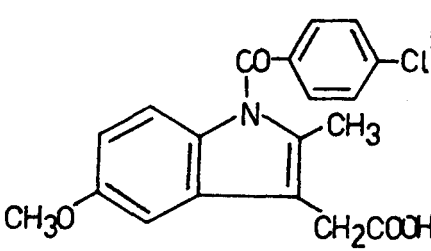
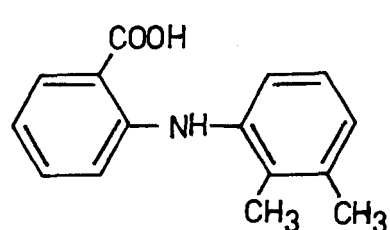
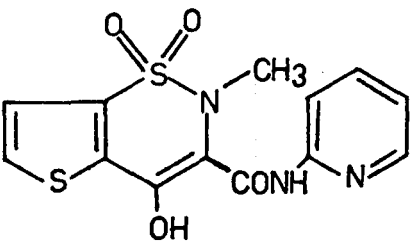
Bu tez kapsamında yukarıda açıklanan bilgilerin doğrultusunda, bugün Türk piyasasında kullanımı çok olan bazı nonnarkotik analjezik ilaç moleküllerinin fizikokimyasal özellikleri yönünden incelenmesi amaçlanmıştır (Tablo 1).



Tablo 1. Bileşiklere ait Fizikokimyasal Parametre Değerleri

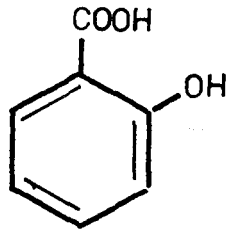
MOLEKÜL NO :	MOLEKÜL	FARMAKOPE ADI	HİDROFOBİK PARAMETRELER			STERİK PARAMETRELER		
			log P		Par	M.A	M.R	MCI
			Teo	Prat				
1		Asetilsali- silik asit	1,306	1,287	242,9	180,15	43,782	3,61
2		Parasetamol	0,755	0,796	204,5	151,16	40,846	3,24
3		Aminopirin	---	---	251,2	231,29	67,952	5,86
4		Ibuprofen	4,863	4,918	219,1	206,27	60,622	5,32

Tablo 1. Bileşiklere ait Fizikokimyasal Parametre Değerleri

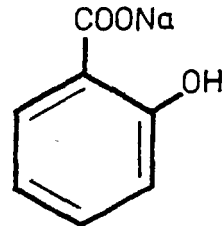
MOLEKÜL NO :	MOLEKÜL	FARMAKOPE ADI	HİDROFOBİK PARAMETRELER			STERİK PARAMETRELER		
			log P		Par	M.A	M.R	MCI
			Teo	Prat				
5		Fenklofenak	4,420	4,135	396,8	297,13	73,232	6,31
6		Indometasin	3,475	3,515	358,3	357,81	92,866	8,11
7		Mefenamik asit	3,498	3,452	323,6	241,28	70,032	5,74
8		Tenoksilam	---	---	461,9	337,37	---	6,25

## 2. KAYNAK TARAMASI

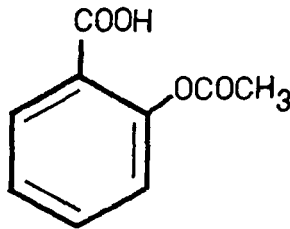
Analjezik - antipiretik ilaçların 1860 yılında ilk sentez edilen grubu olan salisilatlar, bu yıllarda antipiretik olarak kullanılmışlardır. Fakat bu türevlerin mide bulantısına ve iritasyona neden oldukları görülmüştür. İlk kez 1899'da Dresser, bilinçli bir değişim uygulayarak, salisilik asidin mide bulandırıcı etkisini ortadan kaldırmak için serbest hidroksil grubunu asetillemiştir. Aynı yıl Felix Hoffmann o-asetil türevlerinin daha az iritasyona neden olduğunu ortaya koymuş ve böylece ASPIRİN® olarak tanınan ilaç tıbbı sunulmuştur. Daha sonraki yıllarda ise bu ilaç üzerinde bir çok araştırma yapılmıştır (1-7).



Salisilik asid<sup>⊕</sup>



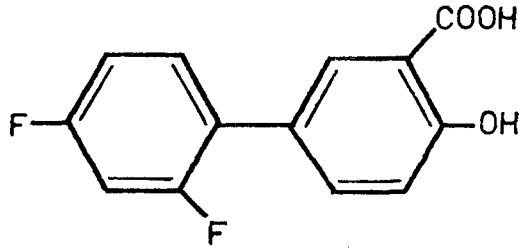
Sodyum salisilat<sup>⊕</sup>



Asetilsalisilik asid

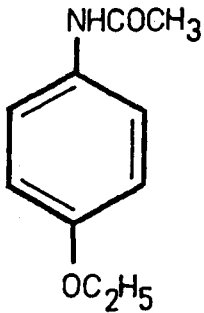
ASPIRİN®

Salisilik asid türevi diğer bir ilaç Diflunisal<sup>⊕</sup>dir. Organizmada salisilata metabolize edilmez. Aynı miktardaki aspirin veya asetaminofen ile eşit etkinlik gösterir. Analjezik, antiinflatuar ve antipiretik etkileri yanında ürikozürük etkiyi de içerir (8-11).

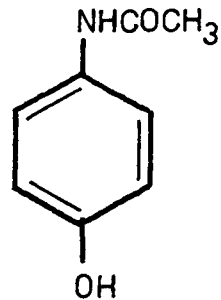


Diflunisal<sup>⊕</sup>  
ADOMAL<sup>®</sup>

1884 yılında anilinın canlı yapıda metabolizasyonu incelenmiş, önce hidroksilasyonu daha sonra da konjugasyonu saptanmıştır. Bu bulgular p-aminofenol türevlerinin araştırılmasına yol açmıştır. p-Aminofenol türevleri üzerinde yapılan araştırmalar, Fenasetin<sup>⊕</sup> gibi yararlı ilaçların sentezine olanak tanımıştır. Fenasetin<sup>⊕</sup> molekülünün metabolizasyon ürünlerinin aydınlatılması ise, kendisinden daha yararlı ilaçların elde edilmesine yol açmıştır (12-16).

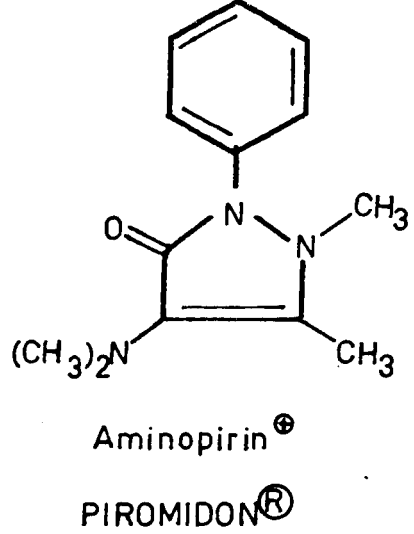
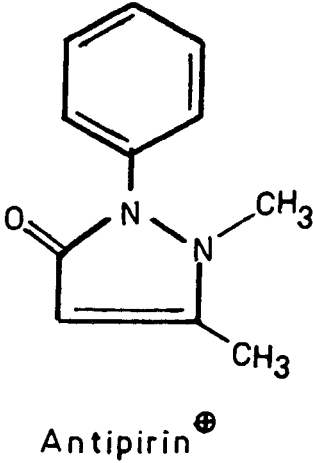


Fenasetin<sup>⊕</sup>

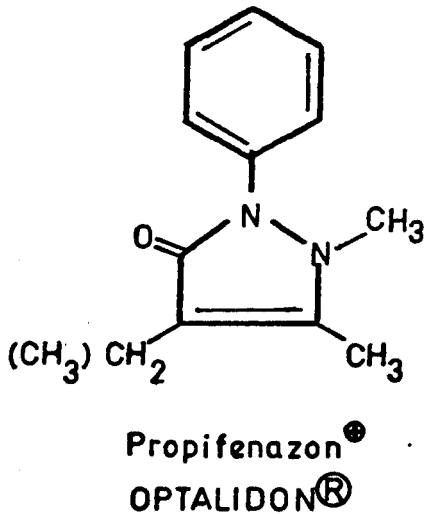


Asetaminofen<sup>⊕</sup>  
PARASETAMOL<sup>®</sup>

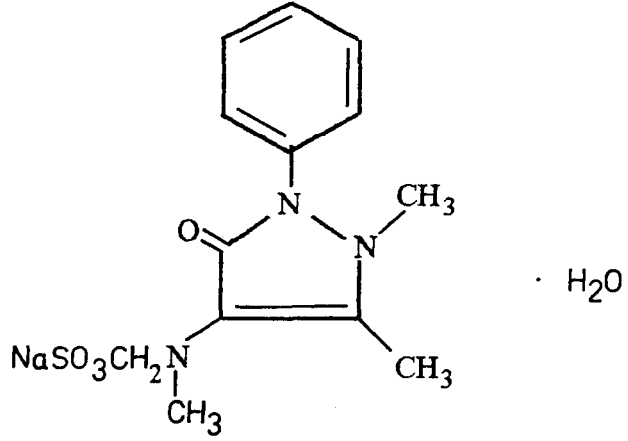
Pirazolon grubu ilaçların ilk bulunan nüvesi olan Antipirin<sup>®</sup> (17-19) adlı ilaç, toksisitesinin fazlalığı nedeniyle günümüzde analjezik olarak kullanılmamaktadır. Bu gruba giren ilaçların analjezik etkileri yanında antiinflamatuvar ve antipiretik etkileri de vardır. Analjezik etki bakımından en güçlüsü Aminopirin<sup>®</sup>'dir (20-22).



Türkiye'de 1982 yılına kadar, Aspirin<sup>®</sup>'den sonra en çok kullanılan analjezik ve antiinflamatuvar ilaç Aminopirin<sup>®</sup> idi. Ancak, mide ortamında kolayca kanserojen bir madde olan dimetiltitrozamine dönüştüğü saptandıktan sonra, yasaklanmış ve bu ilacın bulunduğu kombinasyonlara Propifenazon<sup>®</sup> (23, 24) konulmuştur.



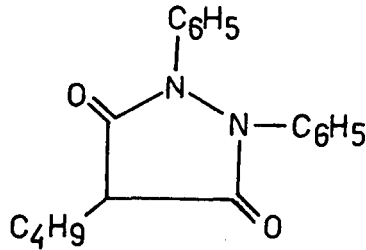
Novaljin,<sup>®</sup> Aminopirin<sup>⊕</sup>'in 4-metilaminometan sulfonat sodyum türevidir. Suda kolay çözülür, injeksiyonluk preparatlarda kullanılır (25).



Dipiron sodyum<sup>⊕</sup>

NOVALJİN<sup>®</sup>

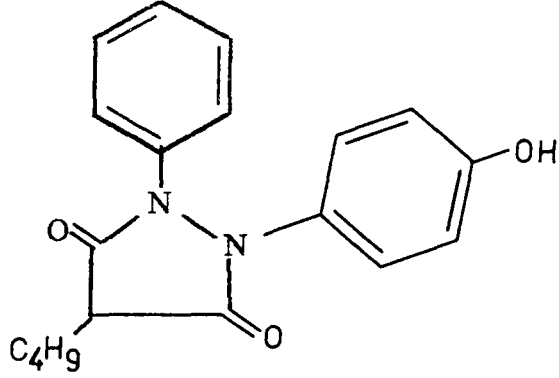
Aminopirin<sup>⊕</sup>'i injeksiyonluk solüsyon şekline getirmek amacı ile yapılan çalışmalar sırasında, fenilbutazon<sup>⊕</sup> adlı madde denenmiş ve Fenilbutazon<sup>⊕</sup> 'un da antiromatizmal etkisi olduğu tesadüfen bulunmuştur (25).



Fenilbutazon<sup>⊕</sup>

BUTAZOLİDİN<sup>®</sup>

Oksifenbutazon,<sup>⊕</sup> Fenilbutazon<sup>⊕</sup> 'un hidroksilli türevidir. Etki bakımından Fenilbutazon<sup>⊕</sup> dan farkı yoktur. Organizmada fenilbutazon un karaciğerde hidroksillenmesi ile oluşan bir bileşiktir (26 - 28).

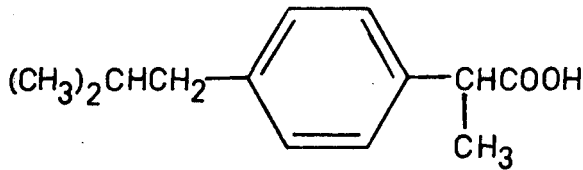


Oksifenbutazon<sup>⊕</sup>

TANDERİL<sup>®</sup>

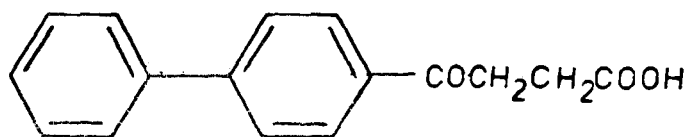
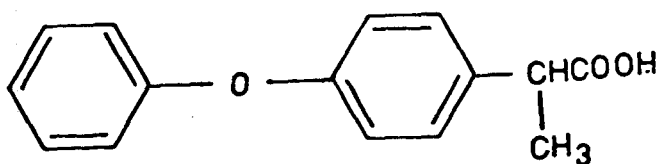
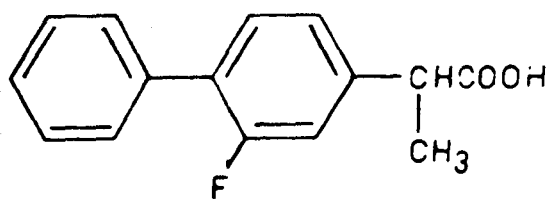
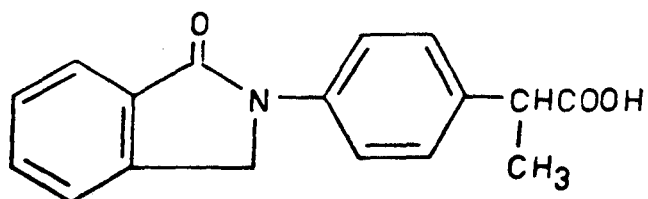
Fenilbutazon<sup>⊕</sup> ve Oksifenbutazon<sup>⊕</sup> 'un ciddi yan etkilerinin görülmesinden sonra kullanımından kaldırılmışlardır. Bugün bu ilaçlar Türkiye 'de kullanılmamaktadır.

Fenilpropionik asid türevleri içinde ilk bulunan ilaç Ibuprofen<sup>⊕</sup> (29 - 35) 'dir. Ibuprofen<sup>⊕</sup> bu gruba giren ilaçlar içerisinde analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkinliği en az olanıdır. Buna karşılık, hastalar tarafından iyi dayanç gösterilen bir ilaçtır. Diğer türevler olan Fenbufen<sup>⊕</sup> (36 -38), Fenoprofen<sup>⊕</sup> (39 -42), Flurbiprofen<sup>⊕</sup> (43 -44), Indoprofen<sup>⊕</sup>(45 -47), Ketoprofen<sup>⊕</sup>(48 - 50), Tiaprofenik asid<sup>⊕</sup>(51 -54) ve Zomepirak<sup>⊕</sup> (55 -57), etki olarak Ibuprofen<sup>⊕</sup> 'e benzerler. Bu grup içerisinde etki süresi en uzun olan ilaç ise Naproksen 'dir (58 -61).

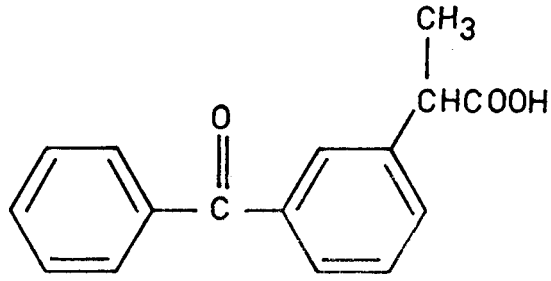


Ibuprofen<sup>⊕</sup>

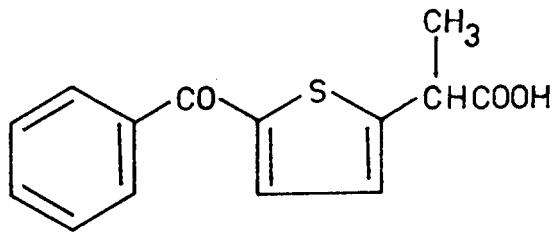
BRUFEN<sup>®</sup>

FENBUFEN<sup>⊕</sup>Fenoprofen<sup>⊕</sup>Flurbiprofen<sup>⊕</sup>Indoprofen<sup>⊕</sup>

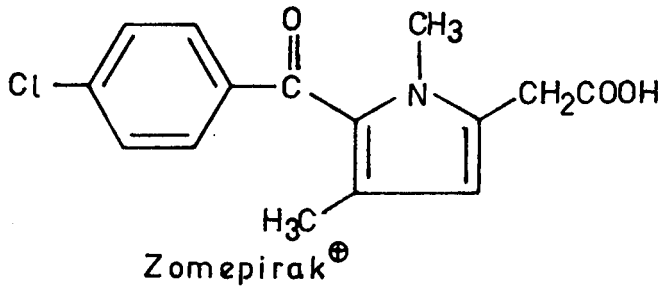




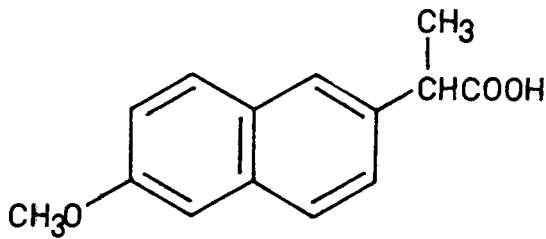
Ketoprofen<sup>⊕</sup>  
KETOFEN<sup>®</sup>



Tiaprafenik asid<sup>⊕</sup>  
SURGAM<sup>®</sup>

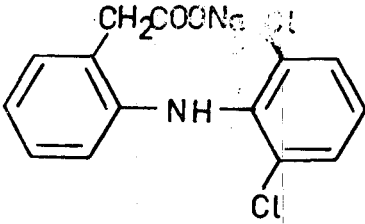


Zomepirak<sup>⊕</sup>

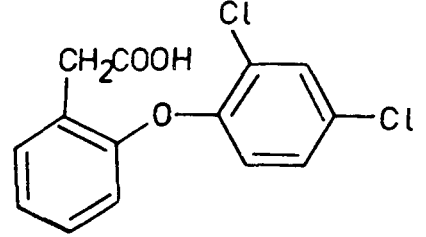


Naproksen<sup>⊕</sup>  
APRANAX<sup>®</sup>

Diklorofenak sodyum<sup>⊕</sup> (62 -63) ve Fenklorofenak<sup>⊕</sup> (64 -68) gibi ilaçların oluşturduğu Fenilasetik asid grubu bileşikler anajezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkiyi birlikte içerirler. Romatoid artrite karşı Aspirin<sup>⊕</sup> ve İndometasin<sup>⊕</sup> kadar etkilidirler.

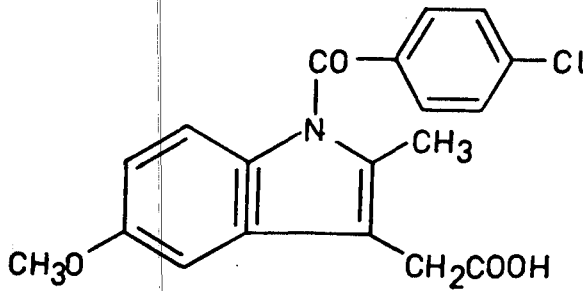


Diklofenak sodyum<sup>⊕</sup>  
VOLTAREN<sup>®</sup>

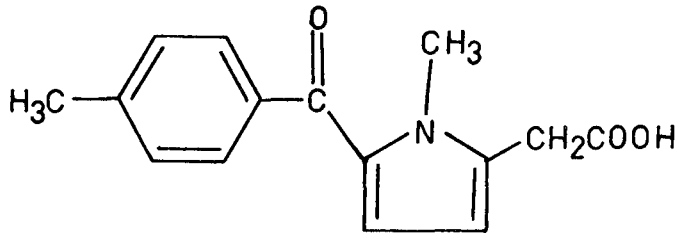


Fenklorfenak<sup>⊕</sup>

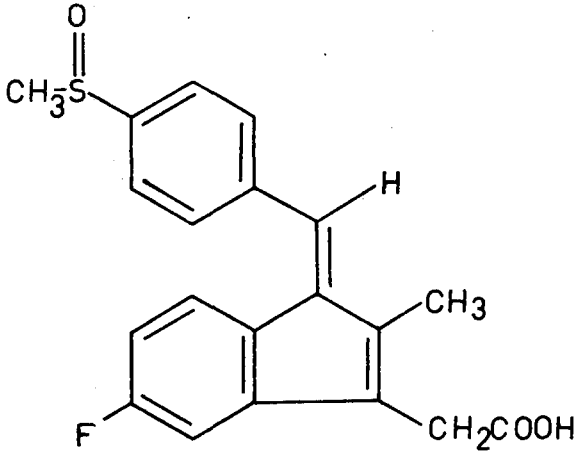
İlk nüvesini İndometasin<sup>⊕</sup> (69 - 71) adlı bileşimin oluşturduğu indol türevlerinin, yukarıda belirtilen etkilerinin yanında, kısmen vazokonstriktör etkileri de vardır. Eklemlerin primer osteoartritinde güçlü bir terapötik etkinlik gösterirler. İndometasin<sup>⊕</sup> 'in etkisinin, kısmen prostaglandin sentezini inhibe etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Yapısal olarak İndometasin<sup>⊕</sup> e benzerlik gösteren Tolmetin<sup>⊕</sup> (72 -75) farmakolojik etki ve toksisite yönünden daha çok fenilpropionik asit türevlerine yakınlık gösterir. Bu gruba giren diğer bir bileşik olan Sulindak<sup>⊕</sup> (76 -80) yapıca indol değil, inden türevidir. Diğer ilaçlardan farklı olarak sulfoksid grubu içerir. Etkin şekli karaciğerdeki biyotransformasyonu sonucu oluşur. Mideden inaktif şekilde geçtiği için gastrik yan etkilerinin daha az olduğu iddia edilmektedir.



İndometasin<sup>⊕</sup>  
ENDOL<sup>®</sup>

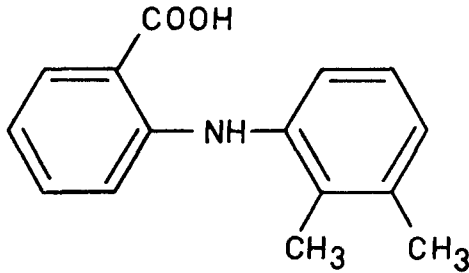


Tolmetin<sup>⊕</sup>  
TOLECTIN<sup>®</sup>

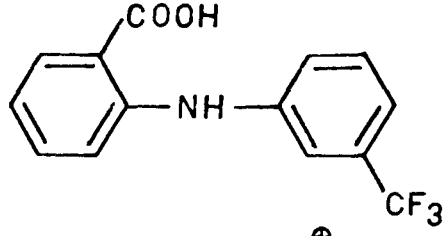


Sulindac<sup>⊕</sup>  
ALFODAC<sup>®</sup>

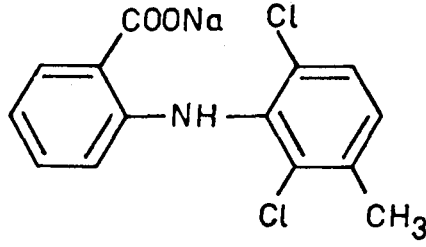
Fenamik asid türevlerinin oluşturduğu gruptaki bileşikler, diğer gruplardaki ilaçların çoğu gibi, analjezik, antipiretik ve antiinflatuar etkileri içerirler ve onlar gibi prostaglandin sentezini inhibe ederler (81). Bunun yanında prostaglandin reseptörlerini bloke ettiklerine dair bulgular da vardır. Bu gruba Mefenamik asid<sup>⊕</sup> (82 -85), Flufenamik asid<sup>⊕</sup>(86 -88) ve Sodyum Meklofenamat<sup>⊕</sup>adlı ilaçlar girmektedir.



Mefenamik asid<sup>⊕</sup>  
FENAMIN<sup>®</sup>

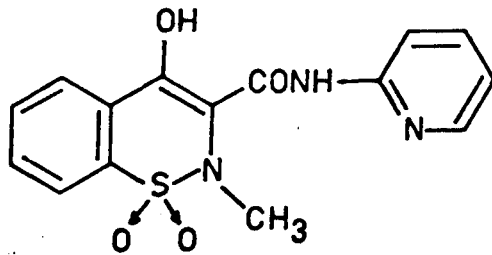


Flufenamik asid<sup>⊕</sup>  
ROMAFEN<sup>®</sup>

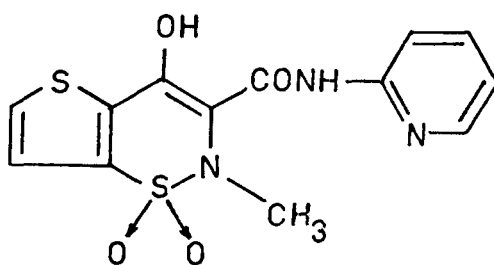
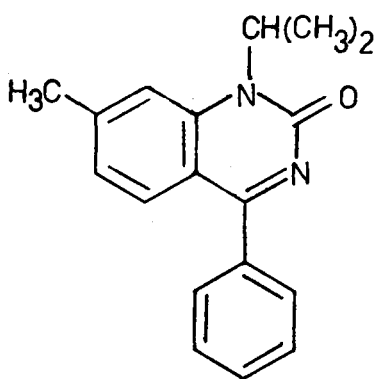
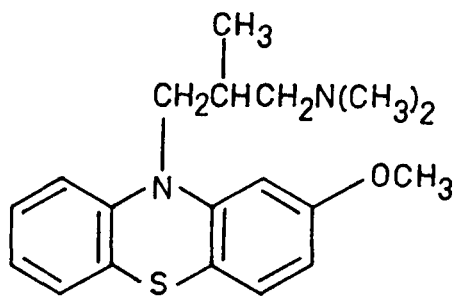


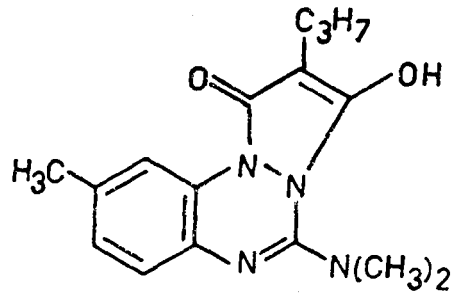
Sodyum meklofenamat<sup>⊕</sup>

Son grubu yapıca diğer nonnarkotik analjeziklere benzemeyen bileşikler oluşturmaktadır. Bu grup içinde, oksikam türevleri ile, kinazolin, fenotiazin, benzotiazin, etudolik asit, 2-naftilbutanon ve pirol karboksilik asit yapılarında birer ilaç bulunmaktadır. Oksikam türevleri Piroksikam<sup>⊕</sup> (89 -92) ve Tenoksikam<sup>⊕</sup> (93 -95), diğerleri ise, Prokuazon<sup>⊕</sup> (96 -98), Metotrimeprazin<sup>⊕</sup> (99 - 100) ve Azopropazon<sup>⊕</sup> (101 - 102), Etodolak<sup>⊕</sup> (103 -106), Nabumeton<sup>⊕</sup> (107 -111) ve Ketorolak<sup>⊕</sup> (112 -115) dir.

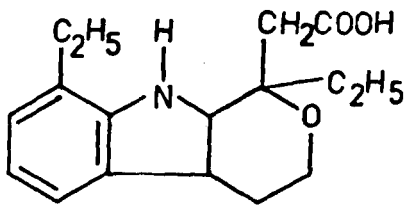


Piroksikam<sup>⊕</sup>  
PIROKSAN<sup>®</sup>

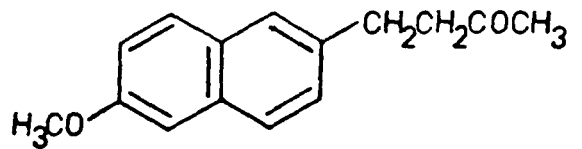
Tenoksikam<sup>⊕</sup>TENOKTIL<sup>®</sup>Prokuazon<sup>⊕</sup>BIARISON<sup>®</sup>Metotrimeprazin<sup>⊕</sup>



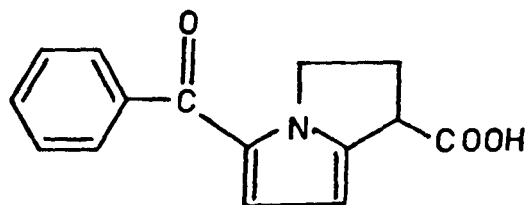
Azopropazon<sup>⊕</sup>  
 PRODISAN<sup>®</sup>



Etodolak<sup>⊕</sup>  
 EDOLAK<sup>®</sup>



Nebumeton<sup>⊕</sup>  
 RELIFEX<sup>®</sup>



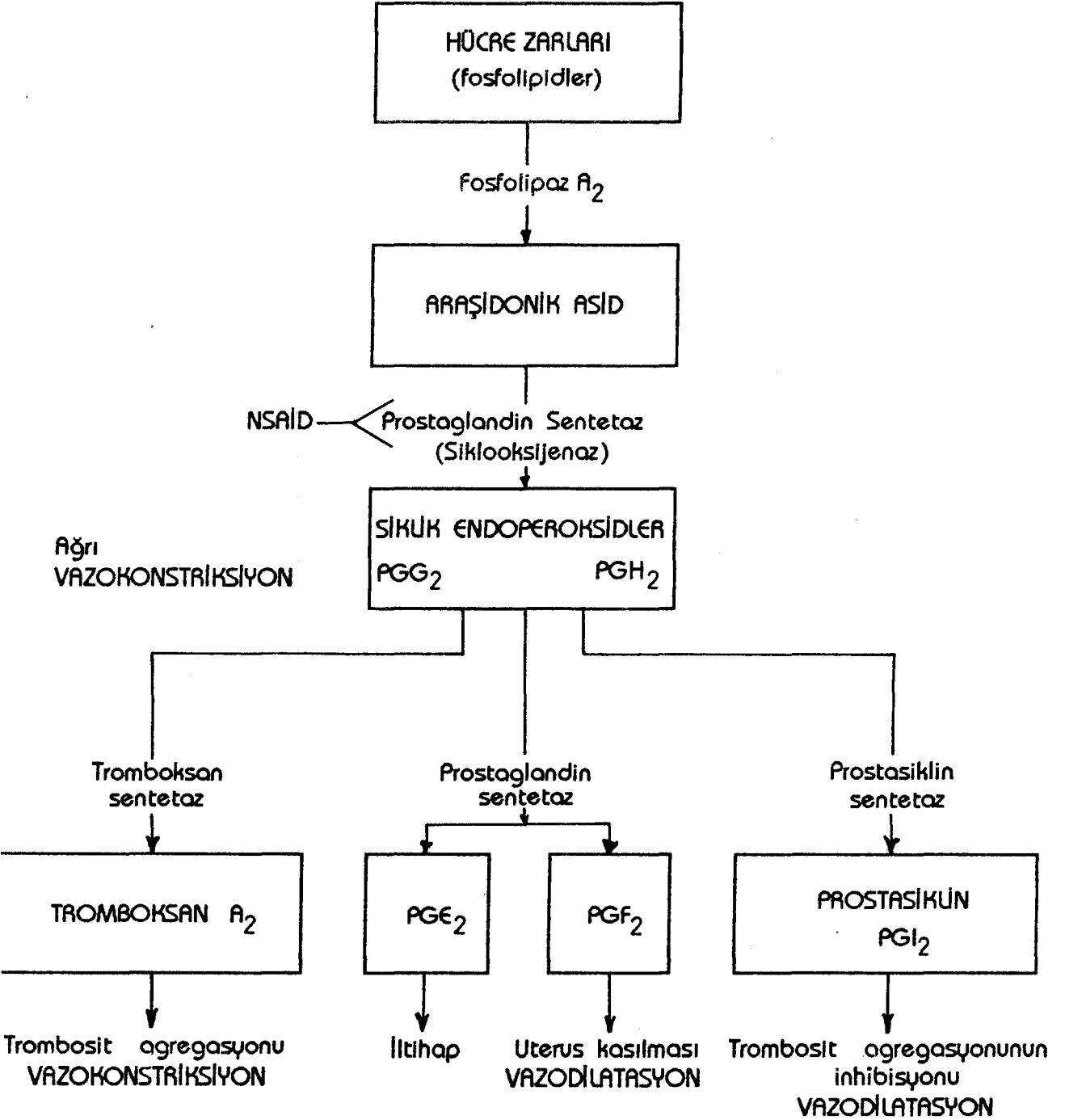
Ketorolak<sup>⊕</sup>  
 KETRODOL<sup>®</sup> (trometamol tuzu)  
 TORADOL<sup>®</sup> (trometamin tuzu)

## 2.1. Nonsteroidal Antiinflatuar Drogların (NSAİD) Etki Mekanizmaları

Günümüzdeki bulgulara göre, NSAİD 'in analjezik, antipiretik ve antiinflatuar etkilerinin mekanizması prostaglandin (PG) oluşumunu inhibisyon özelliklerine dayanmaktadır. Prostaglandin yapan enzim sistemi, organizmadaki tüm hücre türlerinde bulunmaktadır. Sentez edilen prostaglandinler bu hücre ve dokulardan depolanmaksızın salınırlar. Öncelikle, salındıkları dokularda bulunan parçalayıcı enzimler tarafından ve akciğerde % 95 oranında inaktive edilirler.

### Prostaglandin Sentezi :

Prostaglandin sentezinde kullanılan yağ asidlerinin kaynağı hücre zarında bulunan fosfolipidlerdir. Bir yağ asidi olan araşidonik asid, fosfolipidlere bağlanmış durumdadır. Çeşitli uyaranlara yanıt olarak, araşidonik asid fosfolipaz A<sub>2</sub> tarafından fosfolipidlerden hidrolize olup ayrılmakta ve ardından siklooksijenaz ile, siklik endoperoksidler olan PGG<sub>2</sub> ve PGH<sub>2</sub> 'yi oluşturmak üzere hızla oksijenize olmaktadır. Ağrıya ve vazokonstriksiyona neden olan bu siklik endoperoksidler, prostaglandin sentetaz kompleksindeki farklı enzimler aracılığı ile diğer prostaglandinlere (PGE<sub>2</sub> ve PGE<sub>2</sub>α) tromboksanlara ve prostasikline metabolize olurlar. Bu son ürünler, 2.1. 'de belirtildiği gibi depolanmazlar. Gerektiğinde oluşmaktadırlar (116 - 119). Şekil 1.



Şekil 1. Prostaglandinlerin sentezinin şematik olarak gösterilişi (120).



### Antiinflamatuvar Etki :

İltihap oluşumu sırasında  $PGE_2$ 'nin açığa çıkışı ödeme, eriteme, ağrı ve ısı artışına neden olur. Bu etkileri NSAİD ortadan kaldırır. Klinik olarak bu droglar romatoid artrit gibi, iltihabi artrit tedavisinde kullanılırlar. Bunun yanında, romatoid artritteki sinovial proliferasyonunu etkilemezler ve bu yönden hastalığın ilerlemesine engel olamazlar.

### Analjezik Etki :

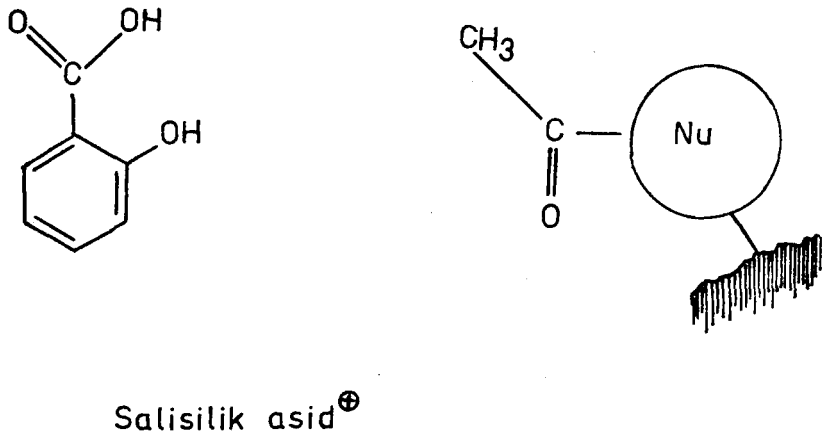
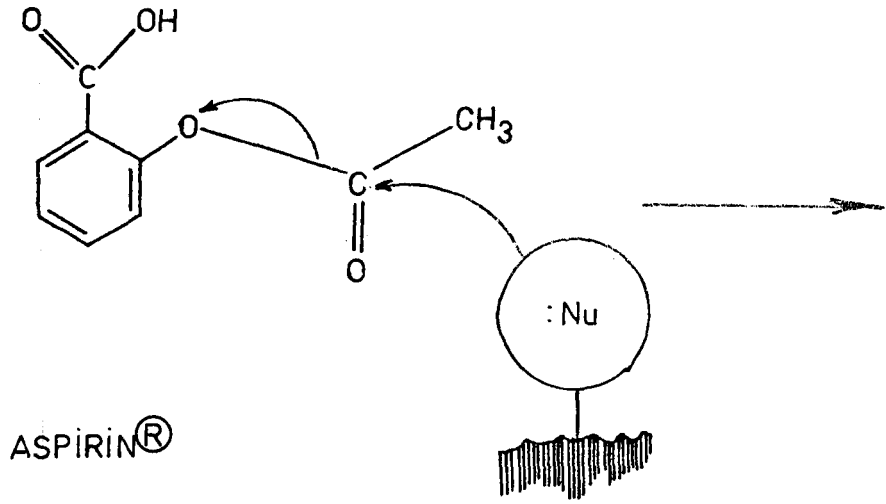
Prostaglandin oluşumu ağrı eşiğini düşürerek hiperaljezik bir durum yaratır. NSAİD analjezik etkilerini, prostaglandinlerin sentezini bozarak ve muhtemelen aynı zamanda bradikininin açığa çıkışını değiştirerek göstermektedirler. Bu nedenle mekanizmaları merkezi etkili narkotik analjeziklerden tümüyle farklıdır.

### Antipiretik Etki :

Organizmada ateş yükseltici (pirojen) etkisi olan  $PGE_1$ 'in ateş yükselmesi sırasında beyinde meydana geldiği bulunmuştur. NSAİD ateş oluşturan koşullar sırasında beyinde prostaglandin meydana gelişini inhibe eder. (121).

### Antitrombotik Etki :

Aspirin, analjezik antiinflamatuvar ilaçlar içinde en fazla kullanılanıdır. Antipiretik etkisi de vardır. Düşük dozlarda, trombositlerin siklooksijenaz enzimini asetillemek sureti ile irreversibl olarak bloke eder. (Antitrombotik = Antiagregant etki) (122 - 123) Şekil 2.



Şekil 2. Biyopolimerlerin aspirin tarafından transasetilasyonu

Çeşitli araştırmalar, salisilik asit ve sodyum salisilat'ın antiagregant etki göstermediğini ve ayrıca aspirinin antiagregant etkisini azaltığını ortaya koymuştur (124 -126). Bu, doğal olarak sodyum salisilatın asetilasyon gücünün olmamasından kaynaklanmaktadır.

### Aspirin Metabolizasyonu :

Aspirin düşük dozlarda, karaciğerde % 80 oranında glisin ile birleşerek salisilik aside dönüşür ve bu şekilde böbreklerden atılır. Çok az bölümü gentizik aside dönüşür. Kalan kısım ise, serbest salisilat şeklinde atılır.

Yüksek dozda verildiğinde, enzimatik mekanizmalar doyurulmuş olduğundan, sabit hızda metabolize olur. Bu nedenle, salisilatın büyük kısmı idrarda serbest salisilat şeklinde çıkar.

$\text{NaHCO}_3$ 'la birlikte alınır ise idrar bazık olur. Salisilat klerensi artar ve plazmadaki düzeyi düşer.

### 2.2. NSAİD 'in Yan Etkileri

Mide ülserine ve kanamaya yol açması aspirin ve diğer bütün NSAİD'in önde gelen yan etkisidir (69). Salisilizm, aspirinin sık ve yüksek dozda kullanılması ile ortaya çıkan bulantı, kusma, işitme kaybı vb. klinik bir tablodur. Analjeziklerin bilinçsiz kullanımı nefrite varan böbrek rahatsızlıklarını oluşturur (127). Ayrıca, ortaya çıkan bir dizi metabolik bozuklukların, kanda asidoz veya alkaloz oluşturmalarından kaynaklandığı ileri sürülmektedir (128).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Kullanılan Materyal, Kimyasal Madde ve Aletler

##### 3.1.1 Materyal

Tez kapsamında kullanılan nonnarkotik analjezik etkili ilaçlar piyasadan temin edilmiş bileşikler olup, miktar tayinleri ve özel tanıma reaksiyonları tekrarlanarak saflık kontrolleri yapılmıştır (Asetilsalisilik asit<sup>⊕</sup>, Parasetamol<sup>⊕</sup>, Aminopirin<sup>⊕</sup>, Ibuprofen<sup>⊕</sup>, Fenklofenak<sup>⊕</sup>, Indometasin<sup>⊕</sup>, Mefenamik asit<sup>⊕</sup>, Tenoksikam<sup>⊕</sup>- Merck veya Sigma).

##### 3.1.2. Kimyasal Maddeler

Metanol, etanol, oktanol, hidroklorik asit, sülfürik asit, % 25'lik amonyumhidroksit, sodyum hidroksit (Merck veya Aldrich).

##### 3.1.3. Aletler

UV - Spektrofotometresi - Shimadzu 160A  
Kütle Spektrometresi - Dupont 21 490 -B  
Erime derecesi tayin cihazı - Gallenkamp  
Isıtıcı tabanlı magnetik karıştırıcı - Nüve

#### 3.2. Yöntemler

Bu tez kapsamında ele alınan bazı hidrofobik ve sterik parametreler, tablo değerlerinden yararlanılarak teorik olarak hesaplanmışlardır. Pratik hesaplaması yapılan log P hidrofobik parametresine ait yöntem ise, 4.3. bölümünde verilmiştir.

##### 3.2.1. Partisyon katsayısı (log P) Hidrofobik Parametresinin Hesaplanması

Belirli bir ısıda birbirleri ile çok az karışan veya hiç karışmayan iki çözücü sistemi arasında, bir bileşiğin çözünmüş konsantrasyonlarının oranı olarak genel tanımı yapılan ve "P" sembolü ile gösterilen partisyon katsayısı additif karakterli olup, biyokimyasal sistemlerin yapı-etki çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametredir. Çözücü sistemi olarak yağ ve su fazları kullanılır. Bileşiğin yağ fazındaki niceliğinin su fazındaki niceliğine oranı, biyolojik etkiye karşı grafiğe geçirildiğinde bir parabol elde edilmektedir. Bu ilişkinin doğrusal hale getirilmesi için partisyon katsayısının logaritması alınır (129 - 137).

Oktanöl / Su partisyön katsayısı kullanılarak bir çok istatistiksel ilişki çalışmaları yapılmaktadır. Ancak bu sistemin tüm model organik bileşikler için uygun bir solvan sistemi olduğu kesin değildir (136).

Pratik partisyön katsayısı tayinlerinde yağ fazı olarak biyolojik ortama uygunluğu en yüksek olarak kabul edilen n-oktanöl, su fazı olarak da pH'sı 7.4 civarında olan tampon çözeltiler kullanılmaktadır. (138 , 139).

Özellikle zar geçirgenliğinin önde geldiği durumlarda partisyön katsayıları ilaçların biyolojik etkileri ile ilgilidir. Ayrıca partisyön katsayıları ilaçların etki süreleri hakkında da fikir vermektedir. Yağda çözünürlüğü pentobarbitalden fazla olan Tiyopental kan plazmasından hızla yok olarak nötral yağ dokularında depolanır. Bu yüzden kısa süreli genel anestezi olarak kullanılır. Ancak depolandığı yerlerden atılım uzun süreceğinden, kullanımından uzun süre sonra bile uyku ve sersemlik hali yapar (129).

Organik moleküller, partisyön katsayılarının logaritmaları ile orantılı olarak hücreler arası yollarına devam ederler, Hansch'a göre (140 -142), bir organik moleköl, hücre dışından hücre içine, yapısal özelliklerine bağı olarak yavaşca geçer. Buna göre biyolojik yanıt denklemi şöyle yazılabilir :

$$\frac{d(\text{yanıt})}{dt} = ACkx$$

$kx$  = denge değışmezi

$A$  = Molekölün belli bir yöreye belli bir zaman biriminde ulaşması için olasılık

$C$  = Bileşğin hücre dışı konsantrasyonu

Yapı-etki ilişkilerine uygulanabilecek herhangi bir model varsa  $A$  ve  $kx$  deneysel ölçümlerle bulunabilir olmalıdır.  $A$  değeri için serbest enerjiye bağı bir değışmez olan  $\pi$  seçilmiştir.  $\pi$  değeri ile  $\log P$  arasındaki bağıntı şu şekilde ifade edilir :

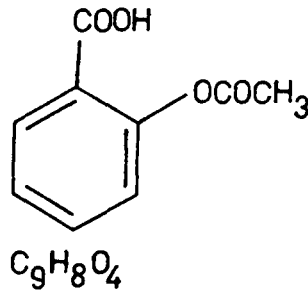
$$\pi = \log P_{\text{sübstittü}} - \log P_{\text{nonsübstittü}}$$

$\log P$  değeri, molekülün tümüne ait partiyon katsayısı logaritmasıdır.  $\pi$  ise molekülün tek bir parçasma ait bir değerdir (129). Pozitif  $\pi$  değeri, süstitüentın ana yapıya göre yağdaki çözünürlük özelliğini artırırken, negatif  $\pi$  değeri aynı değeri azaltmaktadır. Madde ile su arasında hidrojen bağı meydana gelme olasılığı var ise  $\log P$  değeri düşmektedir.  $\pi$  değerleri katılımlı (additif) karakter gösterir. Bu özellikten faydalanılarak molekül parçalarına ait  $\pi$  değerlerinin toplamında molekülün tümüne ait  $\log P$  değerini bulmak mümkün olmaktadır.

Ancak burada bu hesaplamalar yapılırken, molekül içi hidrofobik bağ yapma eğilimleri, apolar grup etkileşimleri, elektronik etkileşimler, hidrojen bağı etkileşimleri gözden kaçmamalıdır.

Bu çalışma kapsamında ele alınan bileşiklerin partiyon katsayıları hem teorik olarak hesaplanmış, hem de deneysel olarak bölüm 4.3. de açıklandığı gibi saptanmıştır. Teorik hesaplamalarda Rekker'in sayısal tablo değerleri kullanılmıştır (143). Aşağıda teorik  $\log P$  hesaplamasına ait bir örnek verilmiştir. Diğer moleküllere ait  $\log P$  değerleri Tablo 1 'dedir.

Asetilsalisilik asit için :



$C_6H_4$ .....	1,658
(ar) $COOH$ .....	-0,091
(ar) $OOC$ .....	-0,962
$CH_3$ .....	0,701

$$\begin{aligned} \text{Teo.} \log P &= 1,658 + (-0,091) + (-0,962) + 0,701 \\ &= 1,306 \end{aligned}$$

### 3.2.2. Parakor

İlk kez Mc Govan tarafından toksisite çalışmalarına uygulanan, molekülün molar hacmi ve yüzeysel gerilimini bünyesinde bulunduran parakor hidrofobik bir parametredir. Bir molekülün biyolojik sistemde etki yöresine ulaşmaya kadar karşısına çıkan lipofilik ve hidrofilik engelleri aşmasında molekül hacminin, molekül içi çekici ve itici güçlerinin bir ölçüsü durumunda olan yüzey geriliminin önemli rolleri üstlenmesi nedeni ile parakor, kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) çalışmalarında sıklıkla kullanılan bir parametre niteliğini kazanmıştır (144).

Deneysel olarak molekül hacmi ve yüzey gerilimi üzerinden yapılan bir takım maniplasyonlarla parakor değeri bulunabildiği gibi, Sugden, Mumford, Phillips ve Quayle 'a ait atomik ve yapısal tablo değerleri ile teorik olarak parakor 'a ulaşmak mümkündür (145 - 149) Tablo 2.

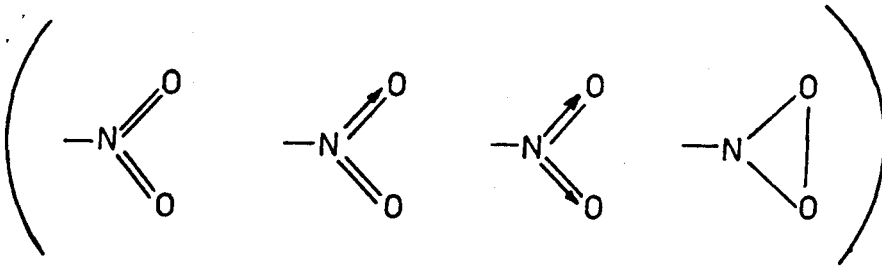
Tablo 2. Atomik ve Yapısal Sabitler

	Sugden	Mumford ve Phillips	Vogel	Quayle
CH <sub>2</sub>	39,0	40,0	40,0	40,0
C	4,8	9,2	8,6	9,0
H	17,1	15,4	15,7	15,5
O	20,0	20,0	19,8	----
O <sub>2</sub> (ester)	60,0	60,0	54,8	----
N	12,5	17,5	----	14,5
S	48,2	50,0	49,1	----
F	25,7	25,5	----	----
Cl	54,3	55,0	55,2	----
Br	68,0	69,0	68,8	----
I	91,0	90,0	90,3	----
Tek bağ	-11,6	-9,5	----	----
Çift bağ	23,2	19,0	19,9	----
Üçlü bağ	46,6	38,0	40,6	----
Üç üyeli halka	16,7	12,5	----	----
Dört üyeli halka	11,6	6,0	----	----
Beş üyeli halka	8,5	3,0	----	----
Altı üyeli halka	6,1	0,8	----	----
Yedi üyeli halka	----	4,0	----	----



Parakor değerinin teorik hesaplanmasında gözönünde bulundurulması gereken bazı özellikler vardır :

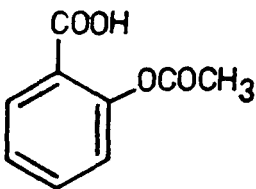
- Zincir dallanmaları
- Etilenik yapı ve karbonil bağlanmaları
- Tersiyer dallanmalar
- Semipolar bağlar



- Hidrojen köprüsü
- Halka kapanması
- Alkil benzenlerde pozisyon izomerisi
- Kritik temperatür, basınç, moleküler refraktivite ve viskozite gibi açıklamaların sabiteleri de bulunmaktadır.

Bu çalışmadaki bileşiklerin parakor değeri Sugden 'nın atomik ve yapısal sabitlerinden faydalanılarak hesaplanmıştır. Parakor değerin hesaplanmasına ait bir örnek aşağıda gösterilmiştir. Diğer türevlerin değeri Tablo 1. 'dedir.

Asetilsalisilik asit için :  $C_9H_8O_4$



$$\text{Par} = (4,8 \times 9) + (17,1 \times 8) + (20,0 \times 4) + 6,1$$

$$+ (-11,6 \times 12) + (23,2 \times 5)$$

$$\text{Par} = 242,9$$

### 3.2.3. Molar Kırılma (Molar Refraktivite, MR)

Molar kırılma (MR), katımlı etki gösteren sterik bir fizikokimyasal parametredir. Bu katımlı özelliği nedeniyle molekülün her bir parçasının refraktivitesinin hesaplanmasına olanak tanımış ve bu değerlerle ilgili olarak geniş tablolar hazırlanmıştır (150). Bu sonuçlar kullanılarak herhangi bir grubun o moleküle katkısı hesaplanabilir ve buradan giderek de o bileşiğin biyolojik etkisi ile korelasyonunu kurmak mümkün olur.

MR 'in toplamsal (additive) ve yapısal (constitutive) özelliği şu şekilde formüle edilir :

$$MR = \sum nr + \sum l$$

r = atomik kırılma  
n = atom sayısı  
 $\sum l$  = yapıya ait değer

MR 'in London dispersiyon kuvvetleri ile olan yakın bir ilişkisi aşağıdaki denklemler ile ifade edilebilmektedir :

$$E = \frac{-3\alpha_a \alpha_b}{2 \cdot r^6} \cdot \frac{|a| |b|}{|a| |b|}$$

$$MR = \frac{4 \pi N \alpha}{3}$$

E = İki atom arasındaki yaklaşımcı (cohesive) enerji (a, b atomları)

$\alpha$  = a ve b atomlarının polarizabiliteleri

r = a ve b atomları arasındaki uzaklık

I = İyonizasyon potansiyeli

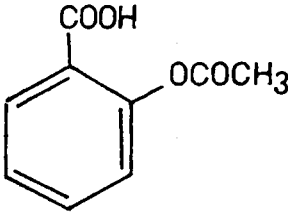
N = Avagadro sayısı

$\pi$  = 3,14

Ağın ve arkadaşlarının geliştirmek amacıyla yapı - etki ilişkilerine soktuğu MR parametresi (151), molar hacmin tüm olarak düzeltilmiş formudur (152).

Bu çalışma içinde seçilmiş olan nonnarkotik analjezik moleküllere ait molar kırılmalar, tablo değerlerinden (153) faydalanılarak hesaplanmıştır. Aşağıda hesaplamaya ait bir örnek görülmektedir. Diğer moleküllere ait MR değerleri Tablo 1. 'de kayıtlıdır.

Asetilsalisilik asit için :  $C_9H_8O_4$



C—H	_____7	X 1,676,	=	11,732
C—C	_____5	X 1,296	=	6,480
C=C	_____3	X 4,170	=	12,510
C—O	_____3	X 1,540	=	4,620
C—H	_____1	X 1,800	=	1,800
C=O	_____2	X 3,320	=	6,640
			+	<hr/>
				43.782

### 3.2.4. Moleküler Konnektivite İndeksi (MCI)

İlaçların etki mekanizmalarının açıklanmalarına yeni bir boyut kazandıran ve moleküler yapının rölatif bir ölçütü olarak karşımıza çıkan topolojik parametreler, reseptör yapısı söz konusu olmadığı durumlarda, reseptör tarafından tanınmayı ya da reseptöre bağlanmayı karakterize etmek üzere kullanılmaktadır (154).

Topolojik özellikli bir parametre türü olan Moleküler Konnektivite İndeksi, Randic (155) tarafından çeşitli çalışma aşamaları ile ortaya konulmuş, Kier ve Hall (156) tarafından teorisi geliştirilerek moleküler yapı ve biyolojik aktivitelere uygulanır hale getirilmiştir (157,158). Bu parametre, moleküler yapının büyüklüğü, biçimi, bağ tipleri, doymamışlığı, siklizasyonu, dallanması ve hetero-element içeriği ile karakterize edilmektedir (159,160). Randic tarafından geliştirilen ilk parametre, esas olarak molekülün dallanma özellikleri ile ilgili olan molekül dallanma indeksi idi. Bu indeks 'in, homolog serilerde belli fiziksel özelliklerle (kaynama derecesi, yüzey alanı gibi) önemli istatistiksel ilişkiler göstermesi üzerine, bu fiziksel özelliklerle yakın ilişkisi olan biyolojik özelliklerin de bu parametre ile ilişkisi olup olmadığını düşündürmüştür. Buna bağlı olarak bu konudaki çalışmalar kolay hesaplanır bir parametre olması özelliğine de dayandırılarak hayli artarak devam etmiştir (158).

Moleküler konnektivite indeksi ( $\chi$ ), Kier ve Hall 'in heteroatom içeriği gözönüne alınarak ortaya koydukları yöntem ile MCI alogaritması olarak hesaplanmıştır (161,162).

Buna göre moleküler iskelet, hidrojen atomları ihmal edilerek ele alınır. Her bir karbon atomu, komşu karbonlara bağlanma sayısına göre 1,2,3,4 ( $\delta_i \delta_j$ ) şeklinde numaralandırılır. Heteroatoma bağlı hidrojen sayısının da çıkarılmasından sonra valans elektron sayısına eşit olan değer, heteroatoma ait olarak ele alınır. Daha sonra her bağ için, bağı oluşturan atomların almış oldukları sayıların çarpımı ile bir değer bulunur. Bu değerlerin toplanması ile de molekülün valans konnektivite indeksi ( $\chi^v$ ) elde edilir. Bu hesaplama aşağıdaki formül ile gösterilebilir :

$$\chi = \sum_{k=1}^N C_k = \sum_k \frac{1}{(\delta_i^x \delta_j)^k}$$

$\chi$  = konnektivite indeksi

$i$  = molekül iskeletindeki her bir köşeyi (atomu) ve bunun diğer köşelerle sayısal bağlantısının sayısal değerini gösterir.

$N$  = bağ (yani iskeletteki kenar) sayısı

$C$  = Bağlantıların toplamı

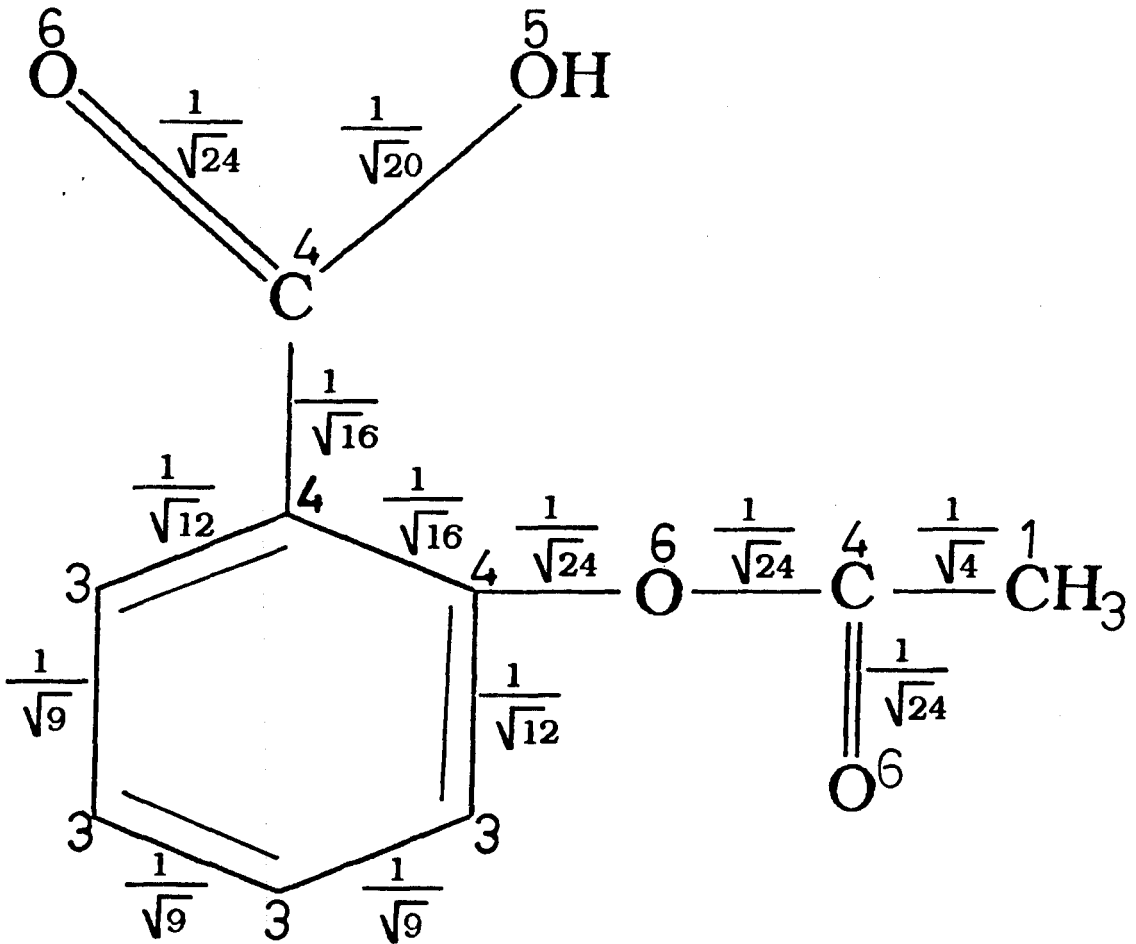
Heteroatomlar için alınması gereken değerler ( $\delta^v$ ) Kier ve Hall tarafından tablolar halinde verilmiştir (156,161). Tablo 3.

Tablo 3. Heteroatomlar için valans delta değerleri

Atom	$\delta$	Atom	$\delta$
$-\text{NH}_2$	3	$-\text{OH}$	5
$-\text{NH}$	4	$-\text{O}-$	6
$>\text{N}$	5	$-\text{C}=\text{O}$	6
$-\text{C}\equiv\text{N}$	5	Furan O	6
$-\text{C}\equiv\text{NH}$	4	$\text{O}=\text{N}-\text{O}$	6
Piridin N	5	$\text{H}_2\text{O}$	4
Nitro N	6	$\text{H}_3\text{O}^+$	3
$\text{NH}_3$	2	F	7
$\text{NH}_4^+$	1	Cl	0,690
$>\text{N}+<$	6	Br	0,254
$=\text{NH}_2$	3	I	0,085

Seçilen nonnarkotik analjezik moleküllerine ait moleküler konnektivite hesaplanmasına ilişkin bir örnek aşağıda gösterilmiştir. Diğer moleküllere ait değerler Tablo 1. 'de verilmiştir.

Asetilsalisilik asit için :  $C_9H_8O_4$



$$X = 4 \left( \frac{1}{\sqrt{24}} \right) + \frac{1}{\sqrt{20}} + 2 \left( \frac{1}{\sqrt{16}} \right) + 2 \left( \frac{1}{\sqrt{12}} \right) + 3 \left( \frac{1}{\sqrt{9}} \right) + \frac{1}{\sqrt{4}}$$

$$X = 0.8164 + 0.2236 + 0.50 + 0.5772 + 0.999 + 0.5$$

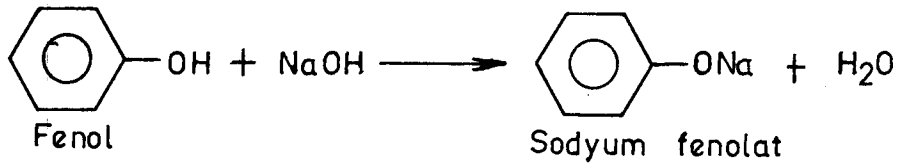
$$X = 3.6162$$

### 3.3 NSAİD 'in Sentez Yöntemleri

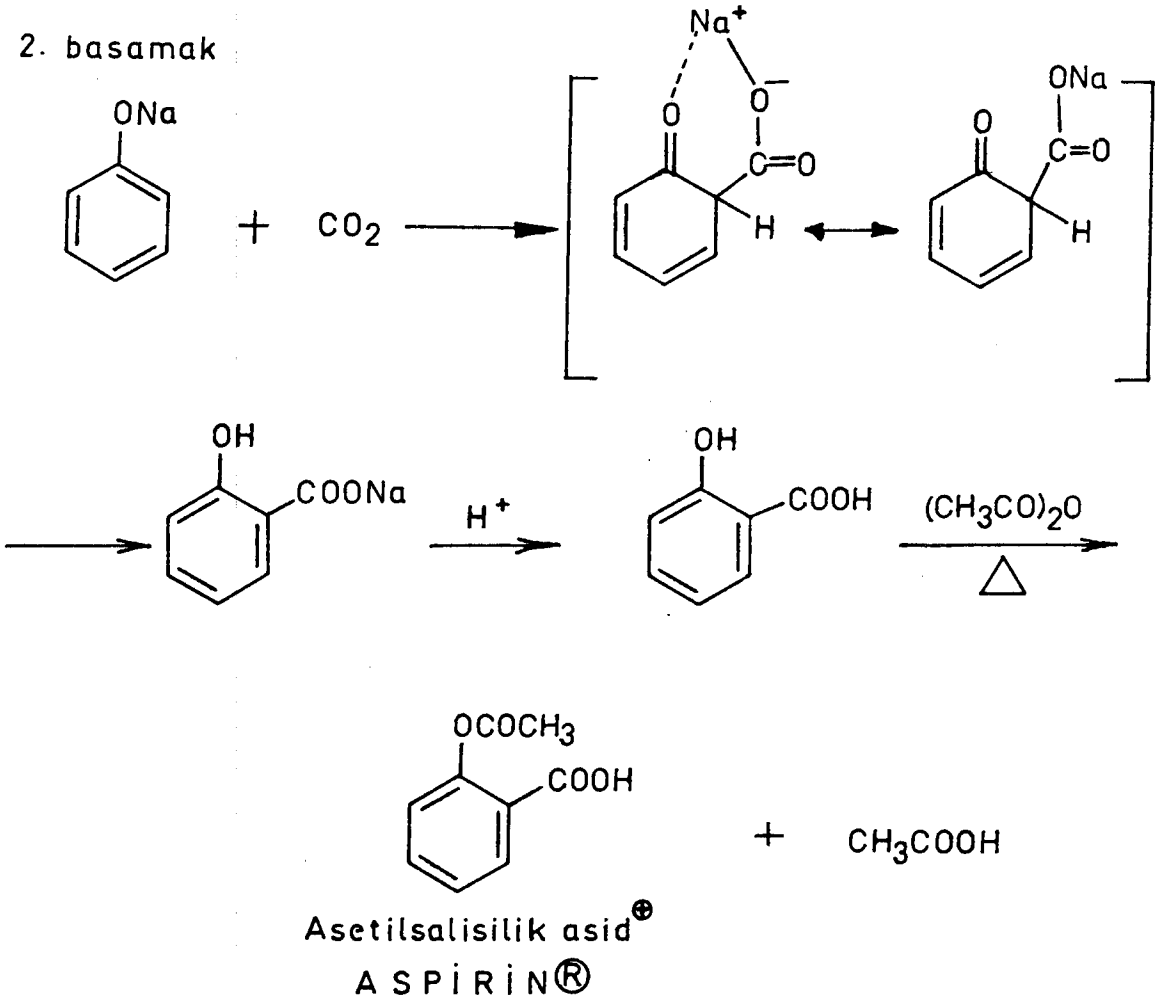
#### 3.3.1 Aspirin Sentezi (Kolbe - Schmitt Reaksiyonu)

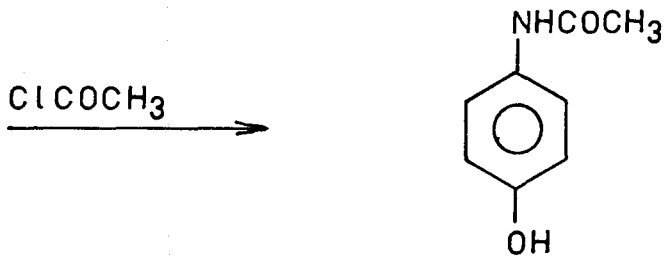
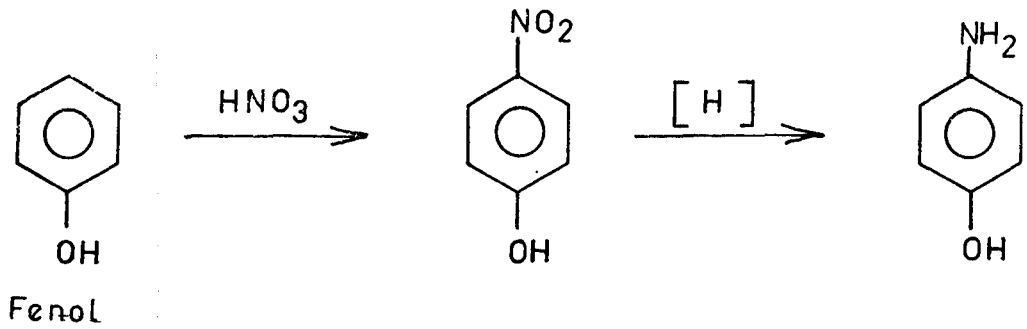
Basınç altında, bazık ortamda ve  $100^{\circ}\text{C}$  'de yürüyen bir karboksilleme reaksiyonudur. Önce sodyum fenolat hazırlanır daha sonra karboksilleme işlemine geçilir.

1. basamak



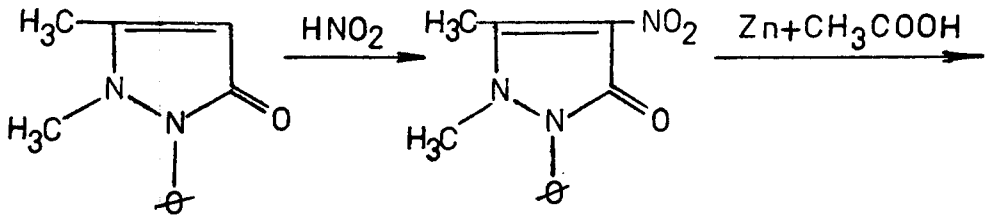
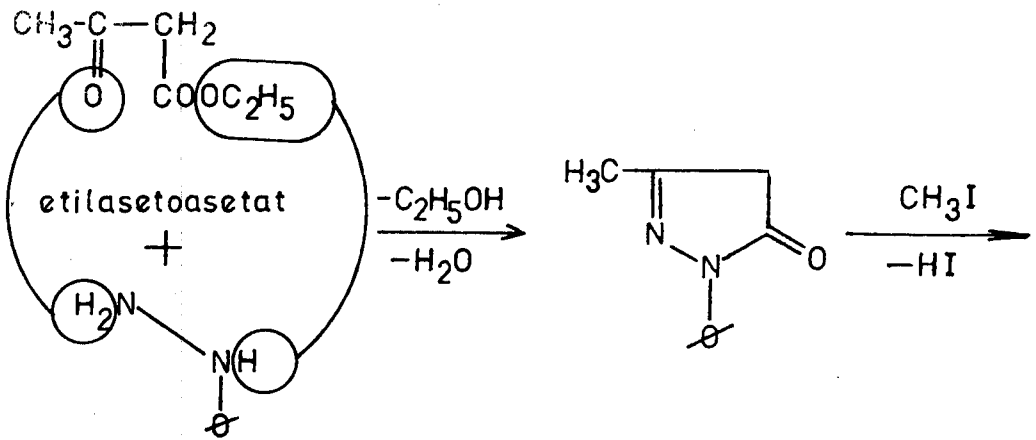
2. basamak



3.3.2. Asetaminofen<sup>⊕</sup> SenteziAsetaminofen<sup>⊕</sup>PARASE TAMOL<sup>®</sup>

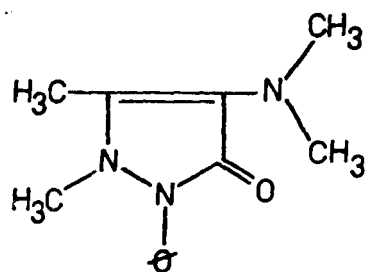
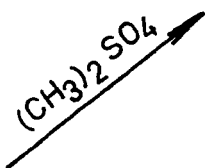
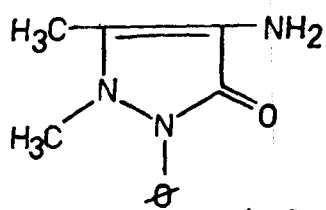


### 3.3.3. Fenazon<sup>⊕</sup>, Aminopirin<sup>⊕</sup> ve Dipiron Sentezleri

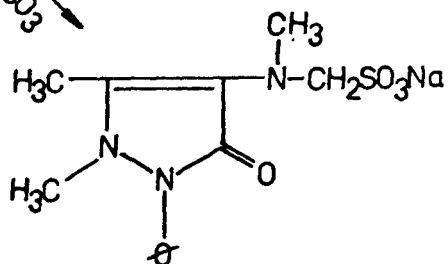
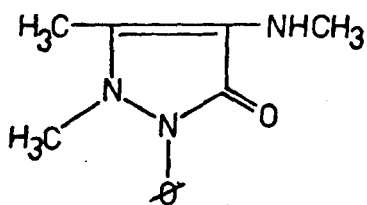


Fenazon<sup>⊕</sup>

ANTİPİRİN®

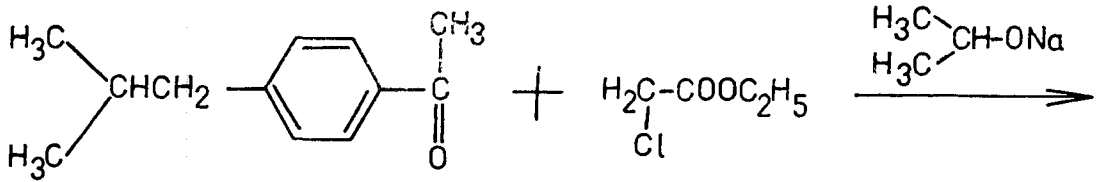


Aminopirin<sup>⊕</sup>  
PIRAMIDON<sup>®</sup>



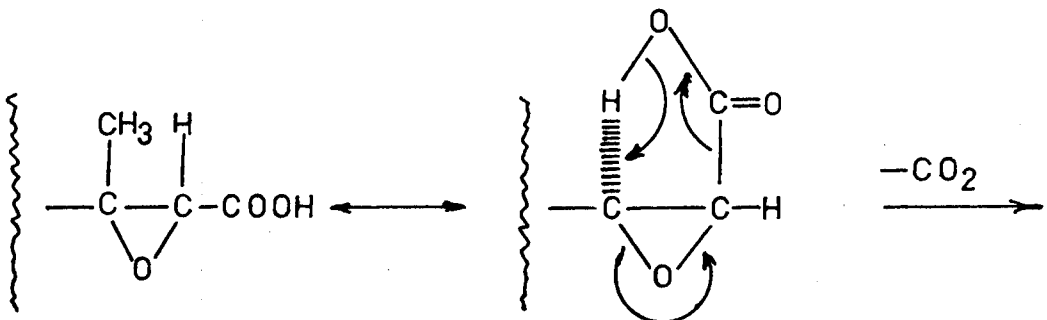
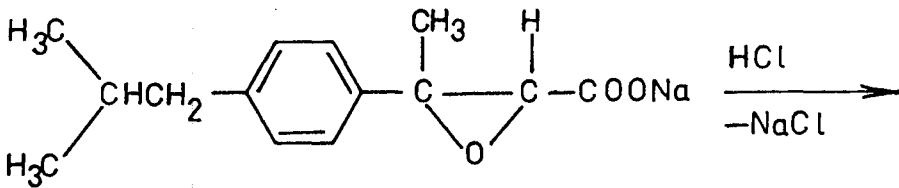
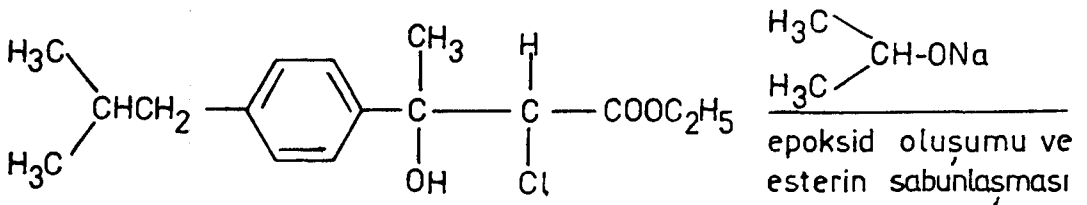
Dipiron<sup>⊕</sup>  
NOVALJIN<sup>®</sup>

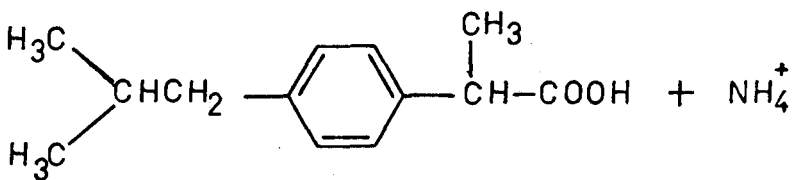
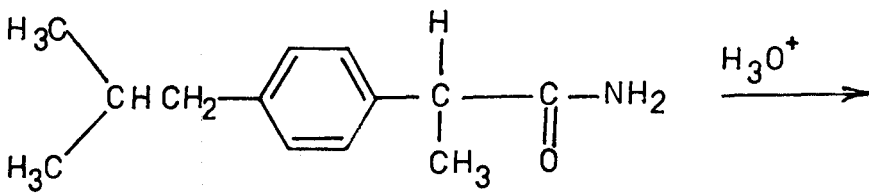
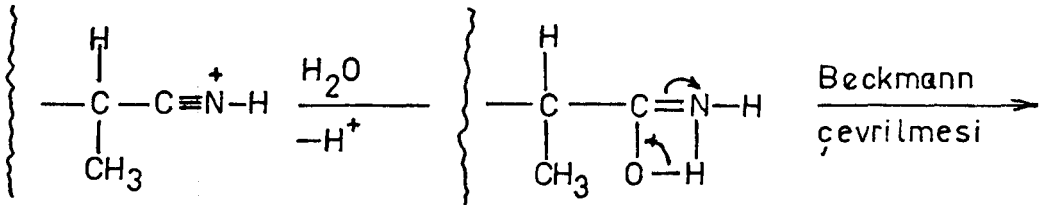
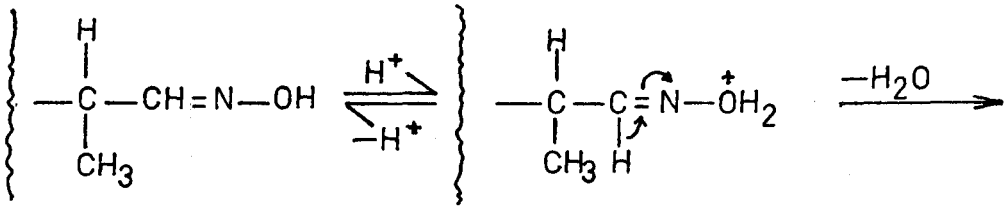
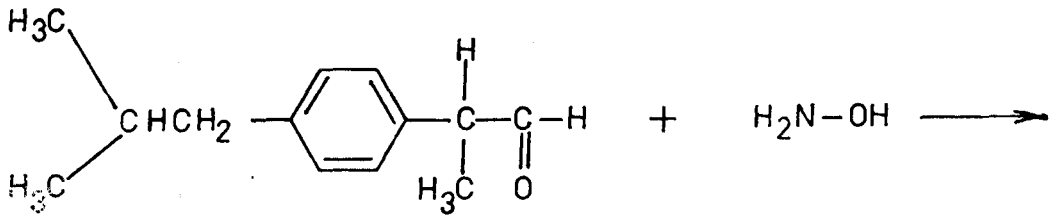
### 3.3.4 İbuprofen<sup>⊕</sup> Sentezi (Darzen Reaksiyonu)



p-İsobutilasetofenon

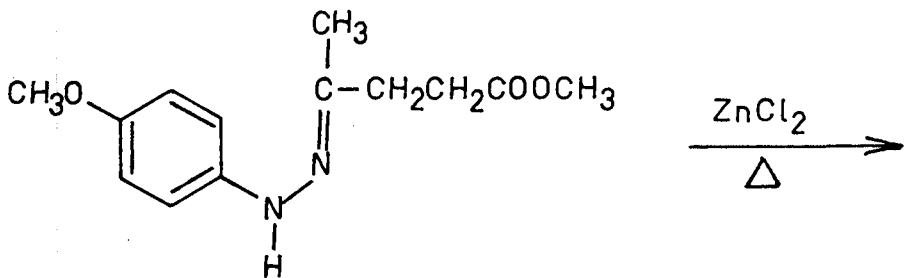
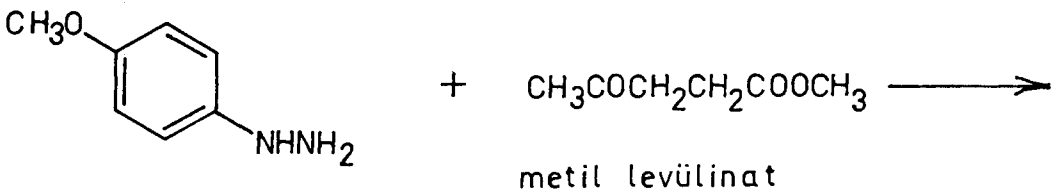
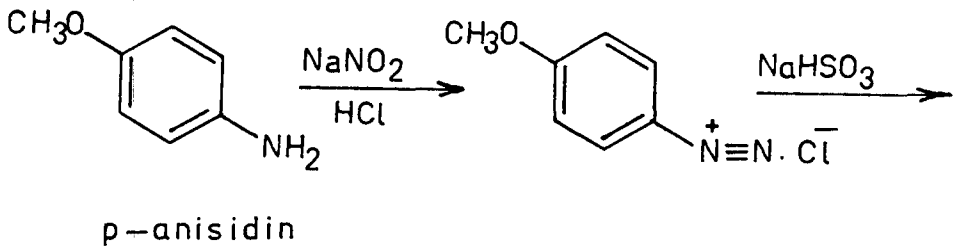
kloroasetik asid  
etil esteri

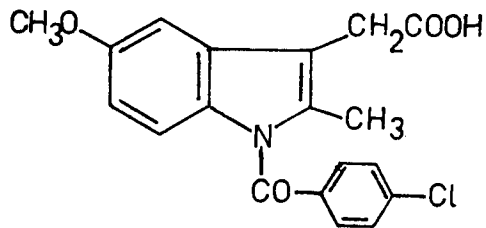
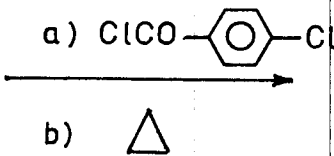
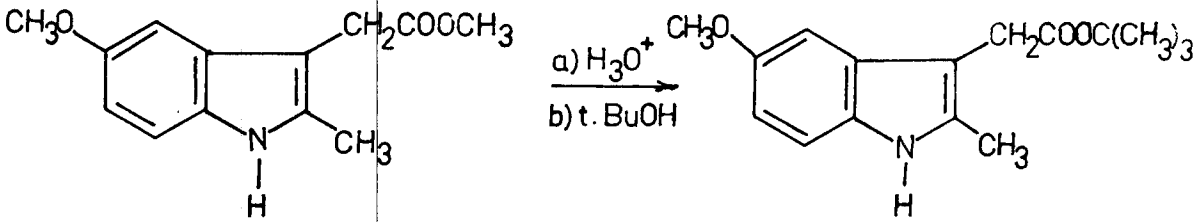
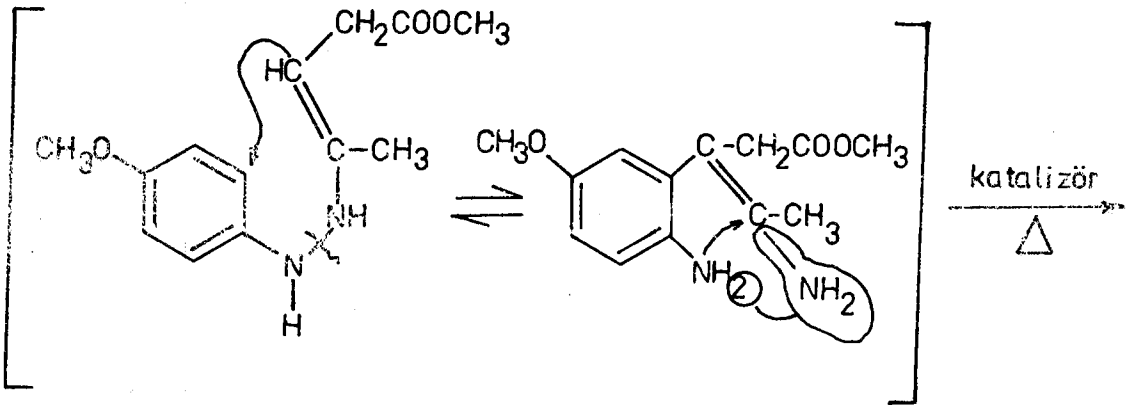




İbuprofen<sup>⊕</sup>  
BRUFEN<sup>®</sup>

## 3. 3.5. İndometasin Sentezi (Fischer İndol Sentezi)





Indometasin<sup>+</sup>  
İNDOCİD-R®

## 4. DENEYSEL BULGULAR

### 4.1. Tanınma Reaksiyonları

a) Madde (Aspirin) N NaOH çözeltisi ile 2 -3 dakika kaynatıldı, soğutuldu. Seyreltik  $H_2SO_4$  ile asitlendirildi. Salisilik asitten ibaret kristalize bir çökelti oluştu ve bu anda asetik asit 'in karakteristik kokusu duyuldu.

b) Madde (Parasetamol) etanolde çözüldü, su ve 2 damla %10'luk  $FeCl_3$  çözeltisi ilave edildi, zeytin yeşili bir renk oluştu.

c) Madde (Aminopirin) suda çözüldü, 3 damla seyreltik HCl ve 1 ml  $FeCl_3$  çözeltisi ilave edildi, mavi - mor renk meydana geldi. Buna birkaç damla seyreltik  $H_2SO_4$  ilavesi ile renk mor - kırmızı 'ya dönüştü. Maddenin sudaki çözeltisine bir miktar  $FeCl_3$  içeren yeni hazırlanmış KFerrisiyanür çözeltisi ilave edildi. Hemen koyu mavi bir çökelti oluştu (Antipirin 'den farkı).

d) Maddenin (Ibuprofen) % 50 'lik etanoldeki doymuş çözeltisinin 2 ml 'sine 2 ml % 5 'lik  $NaHCO_3$  çözeltisi ilave edildi, iyice çalkalandı,  $CO_2$  çıkışı meydana geldi.

e) Maddenin (Fenklofenak) birkaç mg 'ı 1ml  $CCl_4$  ile karıştırıldı. Karışımın 2 damlası yeni hazırlanan formaldehit -  $H_2SO_4$  ayıraç çözeltisinin 1 ml 'sine ilave edildi. Tüp çalkalandı, mavi - kırmızı bir renk meydana geldi.

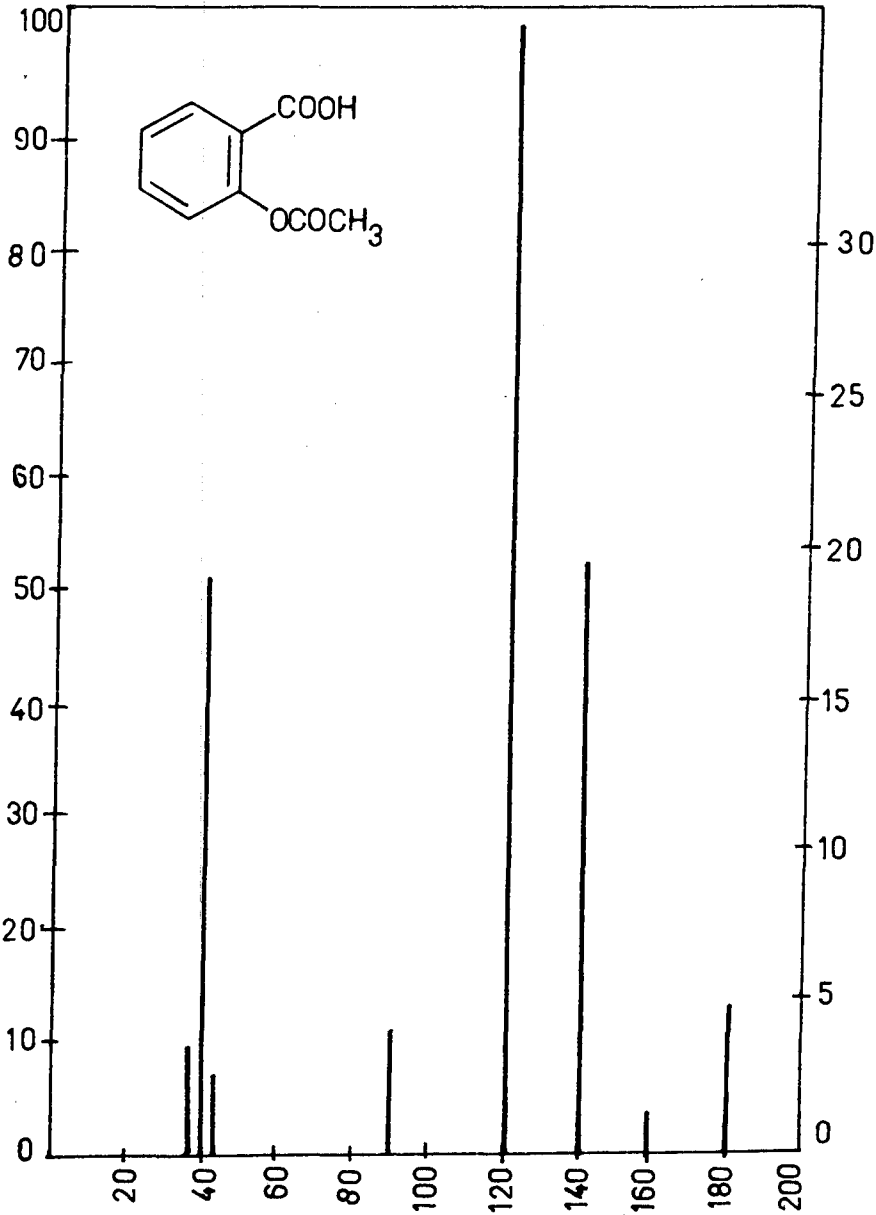
f) Madde (Indometasin) 2N NaOH çözeltisi içeren suda çözüldü. Bu çözeltinin 1 ml 'sine 1 ml % 0.1 'lik  $NaNO_2$  çözeltisi ilave edildi. 5 dakika bekletildi. 0.5 ml  $H_2SO_4$  ile muamele edildi. Koyu sarı bir renk oluştu.

g) Madde (Mefenamik asit)  $HNO_2$  ile muamele edildi. Oluşan N-nitrosamin asitli çözeltiden eter ile tüketilerek ayrıldı. Eter uçuruldu, bakiye 'nin 25 mg 'ı bir miktar fenol ve 3 ml der.  $H_2SO_4$  ile muamele edildi, hafifçe ısıtıldı, soğutuldu ve su içine boşaltıldı. Oluşan kırmızı renk alkali ilavesiyle maviye döndü (Liebermann Testi).

h) Madde (Tenoksikam) NaOH ile ergitildi. Ergitilmiş kitle (Sodyum Sülfid) asitlendirildi,  $SO_2$  çıkışı duyuldu.

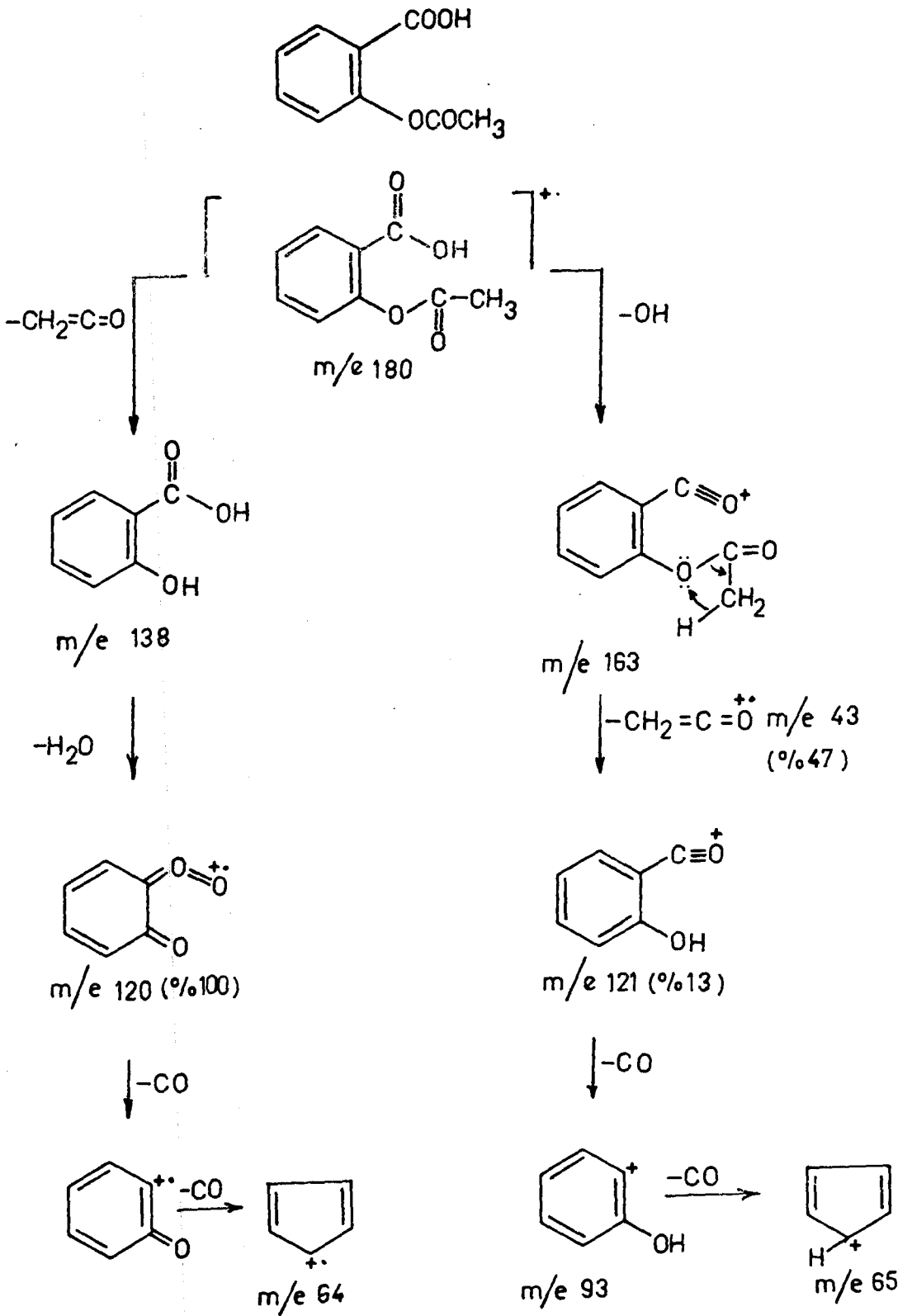
#### 4.1.1. Kütle Spektrumları

Örnek olarak seçilen aspirinde, parçalanma hem ester hem de karboksil fonksiyonel gruplarının parçalanmasına uygun olarak yürümektedir.  $m/z$  180 de moleküler iyon piki,  $m/z$  120 de base pik görülmektedir. Moleküler iyondan keten atılarak  $m/z$  138, bu parçadan da su ayrılması ile  $m/z$  120 piki oluşmaktadır. Bu durumu,  $m/z$  140 da gözlenen metastabl pik doğrulamaktadır. Diğer parçalanmalar  $m/z$  93, 92, 65 ve 64 de çıkmaktadır.



Şekil. 2. Aspirin'in mass spekturumu.





Şekil 3. Aspirinin kütle parçalanması

## 4.2. Miktar Tayinleri

Bu tez kapsamına alınan nonnarkotik analjezik moleküllerin nicel tayinleri uygun yöntemlerle yapılmıştır. Nicel tayinlere örnek olarak Asetilsalisilik asit tayini verilmiştir.

### 4.2.1. Deneyin Yapılışı

Daha önceden silika jel üzerinde 5 saat kurutulmuş maddeden 1,5 g dolayında tam bir tartım alındı ve 500 ml 0,5 N sodyum hidroksit çözeltisi ile muamele edildikten sonra, su banyosunda 10 dakika ısıtıldı, soğutuldu, alkalinin fazlası fenolftalein karşısında 0,5 N hidroklorik asit çözeltisi ile geri titre edildi. Boş deneme yapıldı, iki titrasyon arasındaki fark, asetilsalisilik asit için sarfedilen alkali miktarını verdi.

Hesaplanması : Bir mol asetilsalisilik asit için 4000 ml 0,5 N sodyum hidroksit çözeltisi gerektiğine göre maddenin % miktarı bulundu :

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ ml } 0.5 \text{ N NaOH} & & 45.04 \text{ mg asetilsalisilik asit} \\ (50 \cdot f_{\text{NaOH}} - b \cdot f_{\text{HCl}}) & & X \end{array}$$


---

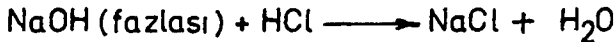
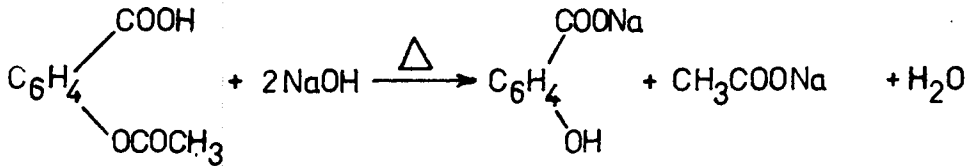
$$\frac{X \cdot 100}{T} = \% \text{ asetilsalisilik asit}$$

$f_{\text{NaOH}}$  = NaOH çözelti faktörü

$f_{\text{HCl}}$  = HCl çözelti faktörü

T = tartım

Reaksiyon Denklemi :

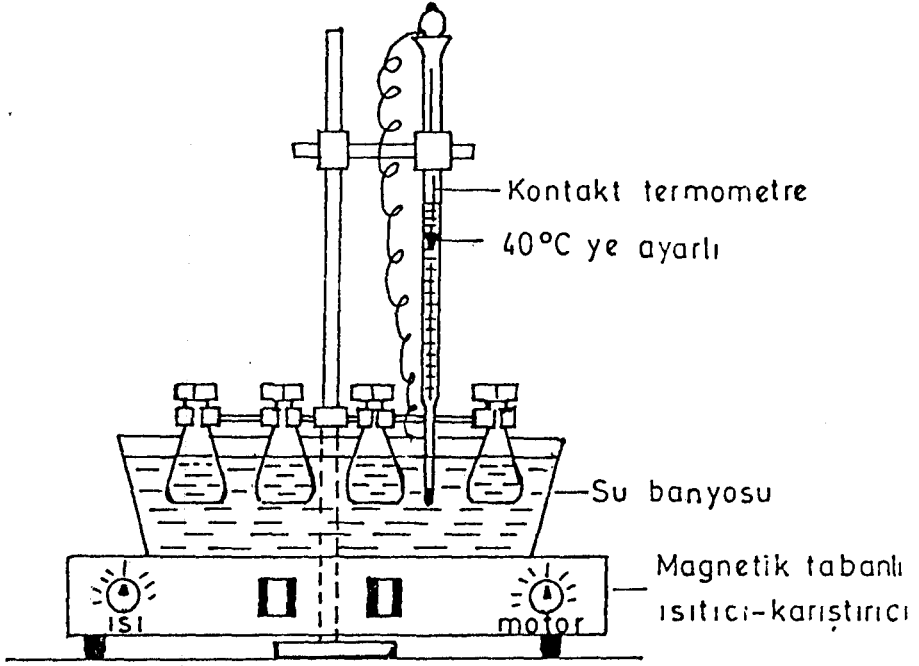


### 4.3. log P Tayinleri

Teorisi ve teorik hesaplamaları bölüm 3.2.1. 'de ayrıntılı olarak açıklanan partiyon katsayısı (log P) için yapılan pratik çalışmalarda aşağıdaki yol izlenmiştir.

Bileşiklerin partiyon katsayılarının tayininde, oktanol - su sistemi kullanıldı. Çalışmada, partiyon katsayısı saptanacak bileşiğin hesaplı bir miktarı n-oktanol de çözülerek stok çözeltisi hazırlandı ve bu stok çözeltiden de değişik konsantrasyonlardaki standart çözeltilere geçildi. Hazırlanan standart çözeltilerin UV (Ultraviyole) spektrumları alınarak maksimum dalga boylarındaki absorbands değerleri bulundu ve elde edilen bu değerler kullanılarak iki ayrı çalışma yapıldı. Matematiksel çalışmalarda, absorbands değerleri "y", konsantrasyon değerleri "x" olarak ifade edildi ve bu değerlerden yararlanılarak, sıfırdan geçen doğru denklemleri türetildi. İkinci çalışmada ise, elde edilen değerler, absiste konsantrasyon, ordinatta ise absorbands olmak üzere grafik kağıdına geçirildi. Çizilen grafikler, absorbands ile konsantrasyon arasında doğrusal bir bağıntının olduğunu (Beer-Lambert Yasası 'na uygunluğunu) göstermiştir. Yine stok çözeltisinde ayrı kaplara alınan belli hacimdeki kısımlara, taze hazırlanan ve pH 'sı pH metrede kontrol edilen tampon çözeltiden (pH 7.4) belli hacimlere ilave edilerek, karışımlar 37°C 'deki su banyosunda ve magnetik karıştırıcı üzerinde bir saat karıştırıldı. Bu süre sonunda, santrifüj edilerek oktanol ve su tabakalarının ayrılması sağlandı. Ayrılan oktanol tabakasından alınan belli hacimdeki çözeltilerin UV spektrofotometresinde, standart çözeltiler için saptanan maksimum dalga boylarındaki absorbandsları okunup, bulunan değerler, hem grafik hem de doğru denkleminde yerlerine konularak, oktanol ve su tabakalarındaki bileşik miktarı hesaplandı. Bulunan değerler, aşağıda verilen formüle uygulanarak, bileşiğin log P değeri saptandı ve deney tüm bileşikler için tekrarlandı. Pratik log P değerleri Tablo 1. 'de verilmiştir.

$$\log P = \text{Oktanöl tabakasındaki nicelik} / \text{su tabakasındaki nicelik}$$



Şekil 4. log P tayininde kullanılan aparey.

## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Tez kapsamında, piyasada satılan nonnarkotik analjezik ilaçlardan değişik gruplara ait birer adet örnek alınarak fizikokimyasal parametrelerinin saptanmasına yönelik araştırmalar yapılmıştır. Bu amaçla seçilen türevler ; Asetilsalisilik asid<sup>⊕</sup>, Asetaminofen<sup>⊕</sup>, Aminopirin<sup>⊕</sup>, Ibuprofen<sup>⊕</sup>, Fenklofenak<sup>⊕</sup>, Indometasin<sup>⊕</sup>, Mefenamik asid<sup>⊕</sup> ve Tenoksikam<sup>⊕</sup> olmak üzere sekiz adettir.

Fizikokimyasal parametrelere ait çalışmalar, öncelikle, literatürde kayıtlı olmayan moleküler özelliklerin incelenmesi şeklinde yürütülmüştür. İki bölüm halinde yürütülen bu araştırmalarda, moleküllere ait bazı sterik ve hidrofobik faktörler önce matematiksel olarak hesaplama yolu ile saptanmış, daha sonra hesaplanan bu değerlerin pratik olarak bulunan değerlerle karşılaştırılması yapılmıştır. Araştırmalar sonunda, parametrelere ait teorik ve pratik bulguların, birbirlerine olan uygunluğu dikkati çekmiştir. log P hidrofobik parametresi ile yapılan çalışmalarda, bu verilerin birbirlerine çok yakın oldukları gözlenmiştir.

İleride yapılacak çalışmalarda, günümüzde ilaç olarak kullanılan tüm nonnarkotik analjezik ilaçlar ele alınarak, önce her grup kendi arasında olmak üzere, bileşiklerin etkileri ile fizikokimyasal özellikleri arasındaki ilişkiler regresyon analizleri ile incelenecektir. Regresyon analizlerinde, doğrusal (lineer), çoklu (multiple) ve parabolik ilişkiler gözden geçirilecektir. Daha sonra bu çalışmalara, gruplar arasındaki ilişkilerin incelenmesi şeklinde devam edilecektir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Emkey, R.D., Mills, J.A., Aspirin and analgesic nephropathy, *JAMA*, 247, 55 (1982).
2. Lester, D., The fate of acetylsalicylic acid, *JPET* 87, 329 (1946).
3. Levy, G., Clinical pharmacokinetics of aspirin *Pediatrics* 62 (suppl.), 867 (1978).
4. Levy, M., Major upper gastrointestinal tract bleeding. Relation to the use of aspirin and other nonnarcotic analgesics. *Arch. Intern. Med.*, 148,281 (1988).
5. Nielsen, I.L., Acetylsalicylic acid and renal function. *Brit. Med. J.* 280, 610 (1980).
6. Prible, C., Osborn, L., Reye syndrome and aspirin therapy, *Am. J. Dis. Child.*, 140, 966 (1986).
7. Jorgensen, K.A., Aspirin and bleeding time : dependency of age. *Lancet* 2, 302 (1986).
8. Ruyle et al., S. Afr. pat 67 01, 021  
C.A : 70, 106209k (1969)
9. De Schepper, p.j., *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 4, 645P (1977).
10. Nojtülewski, J.A., *Curr. Med. Res. Opin.*, 5, 562 (1978).
11. Brogden, R. N., *Drugs*, 19, 84-106 (1980).
12. Dahlin, D.C., Nelson, 5. D.,  
*J. Med. Chem.* 25, 885 (1982).
13. Sandler, D.P., *J. Med. Chem.*, 320, 1238 (1989).
14. Ameer, B., Greenblatt, D.J., *Ann. Int. Med.* 87, 202-209 (1977).
15. Hinson, J.A., *Rev, Biochem. Toxicol.*, 2, 103-129 (1980).
16. Dubach, U.C., *J. Med. Chem.*, 308, 357 (1983).

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

17. Uchino, H., *Xenobiotica*, 13, 155 (1983).
18. Quiding, H., *Int. J. Oral Surg.*, 11,304 (1982).
19. Vessel, E.S., *Clin. Pharm. Ther.*, 26,275 (1979)
20. Takahashi, T., *J. Pharm. Soc. Japan*, 76,1180 (1956).
21. Takahashi, T., Kenematsu, K.,  
*Chem. Pharm. Bull.*, 6, 98 (1958).
22. Lockwood, G.FI, Houston, J.b.,  
*J. Pharm. Pharmacol.*, 31, 787 (1979)
23. Stenz, U.S. pat. 1,972,036 (1934).
24. Sawa, *J. Pharm. Soc. Japan*, 57, 953,  
C.A : 32, 2533 (1938).
25. Ger. pats. 254,711; 259,503 ; 259,577 (1911 to Hoechst).
26. Hafliger, U.S. pat. 2,745,783 (1956 to Geigy).
27. Pfister, Hafliger, *Helv. Chim, Acta*, 40,395 (1957).
28. Ott, H., *Quinozolinones as novel non-acidic antiinflammatory agents*, *Scand. J. Rheumatol. Suppl.*, 21, 5 (1978).
29. Kantor, T.G., *Ibuprofen*, *Ann. Int. Med.*, 91,877 (1979).
30. Nicholson, Adams, *Brit. pat.* 971,700 (1964).
31. Shiori, T., Kawai, N., *J.Org. Chem.*, 43,2936 (1978).
32. Pinhey, J. T., Rowe, B.A., *Tetrahedron Letters*, 21,965 (1980).
33. Adams, *Arch. Pharmacodyn. Ther.*, 178,115 (1969).
34. Orzelasi, G., *Arzneim. -Forsch.*, 27, 1006 (1977).
35. Cavallini, L., Lucchetti, G., *Gazz. Med. Ital.*, 134, 7 (1975).

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

36. Tomcufovik, A.S., Ger, pat. 2,147,111 (1972).
37. Reppe, W., Ann., 596,223 (1955).
38. Brogden, R.N., Drugs, 21, 1-22 (1981).
39. Marshall, Fr. pat. 2,015,718 (1970).
40. Rubin, J. Pharm. Sci., 60,1797 (1971).
41. Emmerson, J.L., Toxicol. Appl. Pharmacol., 25,444 (1973).
42. Brogden, R.N., Drugs., 13, 241-65 (1977).
43. Adams, U.S. pat. 3,755,427 (1973).
44. Chalmers, Ann. Rheum. Dis., 31,319 (1972).
45. Buzzetti, F., Ger. pat. 2,258,088 (1974).  
C.A : 81, 13382 y (1974).
46. Kametani, T., J. Heterocycl. Chem., 15,369 (1978).
47. Buttinoni, A., J.Pharm. Pharmacol., 35,603 (1983).
48. Fr. pat. M6444 (1971).  
C.A. 75, 5528 m (1971).
49. Ishizaki. T., Ear, J. Clin. Pharmacol., 18, 407 (1980).
50. Ueno, K., J. Med. Chem., 19, 941 (1976).
51. Ger. pat. 2,055,264 (1971).  
C.A : 75, 63579 u (1971).
52. Clemence, F., Eur. J. Med. Chem., 9,390 (1974).
53. Fujimura, H., Oyo Yakuri, 9,715 (1975).  
C.A. 83, 188321 w (1975).
54. Sorkin, E.M., Brogden, R.N., Drugs, 29,208 - 35 (1985).



**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

55. Carson, J.R., Ger. pat. 2,102,746
56. Sofia, S., Pharmacol. Res. Commun., 11,179 (1979).
57. Carson, J.R., Wong, S., J. Med. Chem., 16,172 (1973).
58. Fried, J.H., Harrison, I.T., S.Afr. pat. 6707, 597 (1968).
59. Brogden, R.N., Drugs, 18,241 - 77 (1979).
60. Harrison, I. T., J, Med. Chem., 13,203 (1970).
61. Lewis, J.R., New antirheumatic agents : fenoprofen calcium, naproxen and tolmetin sodium, JAMA, 237,1260 (1977).
62. Sallmann, A., Pfister, R., U.S. pat. 3,558,690 (1971).
63. Renand, Lecompt, Thromb. Diath. Haemorrh., 24,577 (1970). C.A. 74, 86215m (1971).
64. Godfrey, K.E., Ger. pat. 2,117,826 (1971).
65. Atkinson, D.C., J. Pharm. Pharmacol., 26,357 (1974).
66. Atkinson, D.C., Leach, E.C., Agents Actions, 8,263 (1978).
67. Jordan, B.J., Rance, M.J., J.Pharm. Pharmacol., 26,359 (1974).
68. Garner, A., Toxicol. Appl. Pharmacol., 42,477 (1977).
69. Thompson, M.R., Indometacin and perforated duodenal ulcer, Brit. Ned. J. 280,448 (1980).
70. Shen. T.Y., J.Am. Chem. Soc., 85,488 (1963).
71. Klaassen, C.D., Toxicol. Appl. Pharmacol., 38,127 (1976).
72. Mc Call, Cooper, J.W., Tolmetin anaphylaction action, JAMA, 243,1263 (1980).

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

73. Carson, Fr. pat. 1,574,570 (1969).  
C.A. 72, 100498y (1969).
74. Wong S., J.Pharmacol. Exp. Ther., 185,127 (1973).
75. Brogden, R.N., Drugs, 15,429 - 450 (1978).
76. Shen, T.Y., Ger. pat. 2,039,426 (1971).
77. Shuman, R.F., J. Org. Chem., 42,1914 (1977).
78. Douglas, A.W., Can. J. Chem., 56, 2129 (1978).
79. Arman, V., Hucker, H.B., Fed. Proc., 31,577 (1973).
80. Musson, D.G., J.Pharm. Sci., 73,1270 (1984).
81. Vane, U.R., Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, Nature, New Biol., 231,232 (1971).
82. Belg. Pat. 605,302 (1961).
83. Winder, C.V., J.Pharmacol. Exp. Ther., 138,405 (1962).
84. Winder, C.V., Arthritis Rheum., 12,472 (1969).
85. Mc Connell, J.F., Company, F.Z., Cryst. Struct. Commun., 5,861 (1976).
86. Wilkinson, Finar, J.Chem. Soc., 32 (1948).
87. Winder, Arthritis Rheum., 6,36 (1963).
88. Zoni, Farmaco. Ed. Sci., 26,191 (1971).
89. Lombardino, J., Ger. pat. 1,943,265 (1970).
90. Lombardino, j., Wiseman, E., J.Med. Chem., 15,848 (1972).

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

91. Wiseman, E., *Arzneimittel-Forsch.*, 26,1300 (1976).
92. Brogden, R.N., *Drugs*, 22,165 - 87 (1981).
93. Hromakta, O., *gER*, pat. 2,537,070 (1976).
94. Tanaka, Y., *Nippon Yakurizaka. Zasshi*, 77,531 (1981).  
C.A. 95, 35473 (1981).
95. Pickup, M.E., *J. Chromatog.*, 225, 493 (1981).
96. Coombs, R.V., *J. Med. Chem.*, 16,1237 (1973).
97. Zucker, M.B., *Pro. Soc. Exp. Biol. Med.*, 156,209 (1977).
98. Gubler, H.U., Buggiolini, M., *Scand. J.Rheumatol (Suppl.)*,  
21, 8 (1978).
99. Courvoisier, *C.R. Soc. Biol.*, 151, 1378 (1957).
100. Jacob, Robert, *U.S. pat.* 2,837,518 (1958).
101. Jahn, U., Adrian, R.W., *Arzneim - Forsch.*, 19, 36 (1969).
102. Capstick, R.B., LEWIS, D.A., *Drugs Exp., Clin. Res.*, 2,79 (1977).
103. Demerson, C.A., *Ger. pat.* 2,226,340 (1973).
104. Martel, R.R., Klicius, J., *Can. J.Physiol.Pharmacol.*, 54,245  
(1976).
105. Cayen, M.N., *Drug. Metab. Rev.*, 12, 339 (1981).
106. Jacob, G., *Curr. Ther. Res.*, 37, 1124 (1985).
107. Lake, A.W., Rose, C.J., *Ger. pat.* 2,442,305 (1975).
108. Goudie, A.C., *J.Med. Chem.*, 21, 1260 (1978).
109. Boyle, E.A., *J.Pharm. Pharmacol.*, 34,562 (1982).

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

110. Fosfiropoulus, G., Croydon, E.A.P., J. Int. Med.Res., 10,204 (1982).
111. Haddock, R.E., Xenobiotica, 14, 327 (1984).
112. Muchowski, J.M., Kluge, A.F., U.S. pat. 4.089,969 (1978).
113. Franco, F., J.Org. Chem., 47,1682 (1982).
114. Muchowski, J.M., J.Med. Chem., 28,1037 (1985).
115. Rooks, W.H., Agents Actions 12, 684 (1982).
116. Ferreira, S.H., Prostaglandins, Aspirin - Like Drugs and Analgesia, Nature New Biol., 240, 200 (1973).
117. Ferreira, S.H, Vane, J.R., New aspects of the mode of action of non-steroid antiinflammatory drugs, Annu. Rev. Pharmacol., 14,57 (1974).
118. Bonta, I.L., Parnham, M.J., Prostaglandins and chronic inflammation. Biochem. Pharmacol., 27, 1611 (1978).
119. Brune, K., Mechanisms of action of antiinflammatory drugs, Gen. Pharmacol., 7, 27 (1976).
120. Nickander, MC Muhon, Ridolfo, Annu, Rev. Pharmacol. Toxicol., 19, 469 (1979).
121. Joseph, R., Di Palma, M.D. : Temel Tıp Farmakolojisi (Basic Pharmacology In Medicine), Second Ed., s, 218 - 234 Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, (1986).
122. Roth, G.J., Stanford, N. and Majerns, P.W, Prac. Natl. Acad. Sci. U.S., 72, 3073 (1975).
123. Burch, J.W., Stanford, N, and Majerus, P.W. J. Clin. Invest, 61, 314 (1978).
124. Vargaftig, B.B., J. Pharm. Pharmacol., 30, 101 (1978).

### KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

125. Smith, M.J.H., Agents Actions, 8, 427 (1978).
126. Vane, J.R., Agents Actions, 8,430. (1978).
127. Kingsley, D.P.E., Analgesic nephropathy, Brit. Med. 4,656 (1972).
128. Kayaalp, O., : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt : 2, s, 1929-1984 Feyal Matbacılık Ltd.şti., Ankara, (1988).
129. Noyanalpan. : Farmasotik ve Medisinal Kimya Ders Kitabı. A.Ü. Basımevi, Ankara (1978).
130. Hansch, C., Quinlan, J.E., Lawrence, G.L., S.Org. Chem, 33,347 (1968).
131. Fujita, T., Iwasa, J., Hansch, C.J. Am. Chem. Soc. 86.5175 (1964).
132. Iwasa, J., Fujita, T., Hansch, C., J. Med. Chem. 8,150 (1965).
133. Hansch, C., Anderson, S.M., J.Org.Chem 32,2583 (1967).
134. Scholtan, W., Arzneimittel - Forsch. 18,505. (1968).
135. Currie, D.J., Lough, C.E., Silver, R.F., Holmes, H.L., Can. J. Chem. 44, 1035 (1966).
136. Leo. A., Jow, P.Y.C., Silipo, C., Hansch, C. : Calculation of Hydrophobic Constant (Log P) from and f constants, J. Med. Chem., 18, 865-8 (1975).
137. Murray, W.J., Hall, L.H., Kier, L.B. : Molecular Connectivity III : Relationship to Partition Coefficients, J. Pharm. Sci., 64, 1978 - 81 (1975).
138. Hansch, C., Dunn, W.J. : Linear Relationships Between Liphophylic Character and Biological Activity of Drugs. J.Pharm. Sci. 61.1 (1972).

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

139. Hansch, C., Leo, A., Unger, S.H., Kimm, K.H., Nikaitani, D., Lien, E.J. : Aromatic Substituent Constant for Structure Activity Correlations, *J.Med. Chem.*, 16, 1207 - 26 (1973).
140. Hansch, C., Lien, E.J., Helmee, F., *Arch. Biochem. Biophys.* 12 766 (1969).
141. Lien, E.J., Hansch, C., *J. Pharm. Sci.* 57,1027 (1968).
142. Leo, A., Hansch, C., Church, C., *J.Med. Chem.* 12,766 (1969).
143. Rekker, R.F., De Koet, H.M., The hydrophobic Fragmental Constant ; an extension to a 1000 data point set, *EVR. J. Med. Chem. - Chim. Ther.*, 14, No 6, pp. 479-488 (1979).
144. Quayle, O.R. : The Parachors of Organic Compounds, *Chem. Rev.*, 53, 439-89 (1953).
145. Sugden, S. : *J.Chem. Soc.* 125, 1177 (1924).
146. Mumford, S.A., Phillips, J.W.C. : *J.Chem. Soc.* 2112 (1929).
147. Vogel, A.I. : *J. Chem. Soc.*, 333 (1934).
148. Quayle, O.R., Day, R.A., Brown, G.M. : *J. Am. Chem. Soc.*, 133 (1946).
149. Vogel, A.I. : *J. Chem. Soc.*, 133 (1946).
150. Vogel, A.I., *J. Chem. Soc.*, 1833 (1948).
151. Agin, D., Hersch, L., Holtzman, D., *Proc. Natl.Acad.Sci. USA*, 53,952 (1965).
152. Dunn, W.J., *Eur. J. Med. Chem.*, 12, 109 (1977).
153. Handbook of Chemistry and Physics, 55 th Edition (1975-75).

**KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)**

154. Basak S.C., Magnuson V.R., "Molecular Topolgy and Nacosis", *Arznim. Forsch. / Drug. Res.*, 33, 501.503. (1983).
155. Randic M., " On Characterization of Molecular Branhing" *J.Am. Chem. Soc.*, 97, 6609-6615, (1975).
156. Kier L.B., Hall L.H., "Derivation and Significance of Valence Molecular Connectivity", *J.Pharm. Sci.*, 70,583-589, (1981).
157. Kier L.B., Hall L.H., "Molecular Connectivity Study of Muscarinic Receptor Afinity of Acetylcholine Antagonists", *J.Pharm. Sci.*, 67, 1408-1412, (1978).
158. Kier L.B., Murray W.J., "Molecular Connectivity 4 Relationships to Biological Activities", *J.Med.Chem.*, 18. 1272-1274, (1975).
159. Hall L.H., Kier L.B., "Molecular Connectivity and Substructure Analysis", *J.Pharm. Sci.*, 67, 1743-1747, (1978).
160. Hall L.H., Kier L.B., "Molecular Connectivity VII : Specific Treatment of Heteroatoms., *J.Pharm. Sci.*, 65,1806-1809 (1976)
161. Hall L.H., Kier, L.B., Structure-Activity Studies Using Valence Molecular Connectivity, *J.Pharm.Sci.*, 66, 642-4 (1977).
162. Kier, L.B., Hall, L.H. : General Definition of Valence Deltavalues for Molecular Connectivity, *J. Pharm. Sci.*, 72, 1170-3 (1983).