

# KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ANALİZİNDE KULLANILAN FİZİKOKİMYASAL PARAMETRELER (*QSAR PARAMETRELERİ*)



# Hansch Analizleri

>> Fizikokimyasal Parametreler

## HİDROFOBİK PARAMETRELER

## Sembolü

**Partisyon Katsayısı**

$\log P$

**Pi Sübstitüent Sabitesi**

$\pi$

**Sıvı-Sıvı Kromatografi Dağılım Katsayısı**

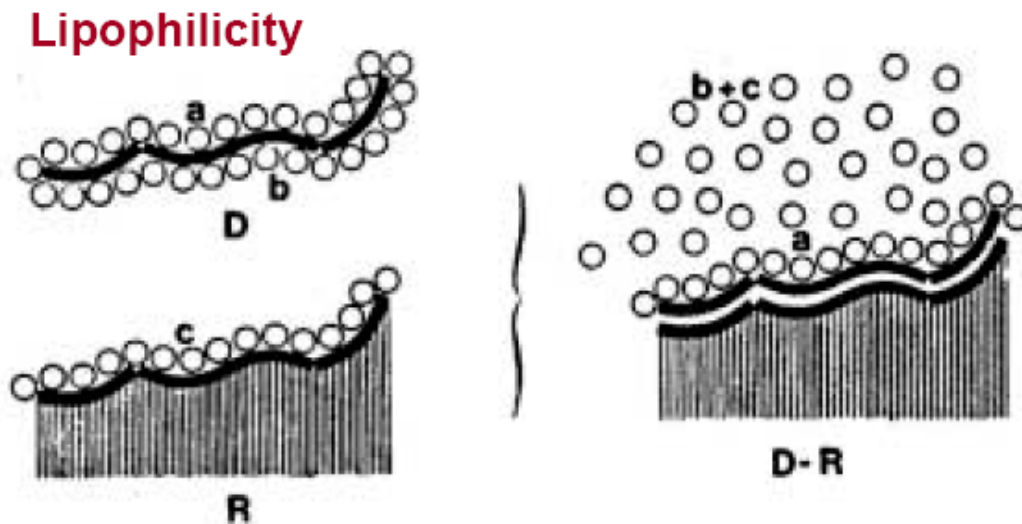
$R_M$

**Hidrofobik Fragmant Sabitesi**

$f$

# *Hidrofobik Parametreler*

Lipofilik etkinlikler, biyolojik yanıtın ortaya çıkışı sırasında, ilaç etken maddesi bileşiklerin organizmada dağılımı, metabolizması, etki yöresine taşınması ve/veya hedefle etkileşmelerini içeren olaylarda, önemli rol oynarlar.



Hydrophobic interaction between a drug and a binding site at a receptor

Definition of Partition Coefficients

$$P = c_{\text{org}}/c_{\text{aq}} \text{ (n-octanol/water system)}$$

## *Partisyon Katsayı Sabitesi ( $\log P$ )*

Kimyasal bileşimin organik (lipid) faz ile sulu fazdaki partisyon (ayırılma) katsayısını tanımlayan  $P$ 'nin logaritmik değeridir.

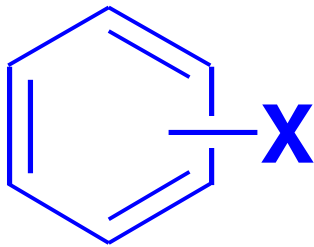
$$P = C_{(\text{organik})} / C_{(\text{su})}$$

$$\log P = \log C_{(\text{organik})} / \log C_{(\text{su})} = \log P = \log C_{(\text{organik})} - \log C_{(\text{su})}$$

*Partisyon katsayısı hesaplanmasında **n-oktanol / su** sisteminin biyolojik verilerle oluşturulan korelasyonlar gözönüne alındığında en uygun olduğu saptanmıştır.*

# *Pi Aromatik Sübstitüent Sabitesi ( $\pi$ )*

1962 Hansch



$$\log P_{AR-X} = \pi_X + \log P_{AR-H}$$

$$\pi_X = \log P_{AR-X} - \log P_{AR-H}$$

Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizlerinde moleküllerin tek tek  $\log P$  değerlerinin saptanarak kullanılması yerine  $\pi$  aromatik sübstitüent sabitesi değerlerinin yer alması uygulama açısından daha pratiktir.

# Hansch Analizleri

>> Fizikokimyasal Parametreler

## ELEKTRONİK PARAMETRELER

**İyonizasyon sabitesi**

**Sigma Aromatik Sübstitüent Sabitesi**

**Modifiye  $\sigma$  Aromatik Sübstitüent Sabiteleri**

$\sigma^0$

**Sigma Alifatik Sübstitüent Sabitesi**

**Sübstitüent Rezonans Etkisi**

**Sübstitüent Alan Etkisi**

## Sembolü

$pK_a$

$\sigma_m, \sigma_p$

$\sigma^+, \sigma^-, \sigma_I, \sigma_R,$

$\sigma^*$

$R$

$F$

# *Elektronik Moleküler Parametreler*

## **İyonizasyon Sabitesi ( $pK_a$ )**

İyonizasyon sabitesi ( $pK_a$ ), organik moleküllerin elektronik özelliklerinin bir fonksiyonu olup bileşiklerin gerek etki yöresine taşınması gerekse de hedefle etkileşmesi ile ilgili olayların çözümlenmesinde önemli bir fizikokimyasal parametredir.

# Bazı Sübstitüentler İçin Belirlenen Alan ( $F$ ) ve Rezonans ( $R$ )

## Etki Sabiteleri

| Sübstitüent                       | $F$          | $R$          | Sübstitüent                        | $F$         | $R$          |
|-----------------------------------|--------------|--------------|------------------------------------|-------------|--------------|
| <b>H</b>                          | <b>0.00</b>  | <b>0.00</b>  | <b>COOH</b>                        | <b>0.33</b> | <b>0.15</b>  |
| <b>F</b>                          | <b>0.43</b>  | <b>0.34</b>  | <b>CHO</b>                         | <b>0.31</b> | <b>0.13</b>  |
| <b>Cl</b>                         | <b>0.41</b>  | <b>-0.15</b> | <b>CF<sub>3</sub></b>              | <b>0.38</b> | <b>0.19</b>  |
| <b>Br</b>                         | <b>0.44</b>  | <b>-0.17</b> | <b>CN</b>                          | <b>0.51</b> | <b>0.19</b>  |
| <b>I</b>                          | <b>0.40</b>  | <b>-0.19</b> | <b>OH</b>                          | <b>0.29</b> | <b>-0.64</b> |
| <b>CH<sub>3</sub></b>             | <b>-0.04</b> | <b>-0.13</b> | <b>OCH<sub>3</sub></b>             | <b>0.26</b> | <b>-0.51</b> |
| <b>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub></b> | <b>-0.05</b> | <b>-0.10</b> | <b>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub></b> | <b>0.22</b> | <b>-0.44</b> |
| <b>NO<sub>2</sub></b>             | <b>0.67</b>  | <b>0.16</b>  | <b>NH<sub>2</sub></b>              | <b>0.02</b> | <b>-0.68</b> |