

Lipofilnost lijekova. III. dio: Fragmentarni sustav Hanscha i Leoa

Medić-Šarić, Marica; Franić, Danijela; Debeljak, Željko

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 1998, 54, 113 - 131**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:907594>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-30**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and
Biochemistry University of Zagreb](#)



STRUČNI RADovi

Marica Medić-Šarić, Danijela Franić, Željko Debeljak (Zagreb)

Lipofilnost lijekova

III. dio: Fragmentarni sustav Hanscha i Leoa

(Primljeno: 14. IX. 1997.)

8. FRAGMENTARNI SUSTAV HANSCHA I LEOA

Brojne su teorijske metode razvijene za izračunavanje log P i prikazane su u mnogim revijalnim radovima (1–4). Dugogodišnja su istraživanja pokazala da su ova izračunavanja ispravna ako se provode za male molekule, međutim zapažena su značajna odstupanja za velike molekule (1).

Nedugo nakon Rekkera i suradnika (5–7), koji su objavili vlastiti fragmentarni sustav, Leo i Hansch su predstavili svoj fragmentarni sustav (8, 9). Hansch godinama razvija svoj model (10–19), koji konačno sažeto objavljuje i u knjizi (9).

Hanschova skupina bazira svoj pristup na »konstrukcionizmu«. Oni su kao osnovu metode pažljivo odabrali nekoliko određenih koeficijenata razdiobe, koji u sebi provjereno ne uključuju nikakvu interakciju, koja bi mogla utjecati na hidrofobnost pojedinog fragmenta.

8.1. Osnovni fragmenti

Osnovne fragmente u svom sustavu Hansch i Leo izveli su iz vrijednosti log P za metan, etan i vodik:

$$\begin{aligned} f(\text{H}) &= \log P(\text{H}_2) & (59) \\ &= 1/2 \times 0,45 \\ &= 0,225 \approx 0,23 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} f(\text{CH}_3) &= \log P(\text{CH}_4) - f(\text{H}) & (60) \\ &= 1,09 - 0,225 \\ &= 0,865 \end{aligned}$$

ili

$$\begin{aligned} &= 1/2 \times \log P(\text{CH}_3\text{CH}_3) \\ &= 1/2 \times 1,81 \\ &= 0,905 \end{aligned}$$

Srednja vrijednost za $f(\text{CH}_3)$ iznosi 0,885 što se može zaokružiti na 0,89. Vrijednost za atom vodika odnosi se na »običan« H-atom, običan u tom smislu da nije vezan na neki elektronegativni atom kao što su kisik, dušik ili ugljik u karbonilu. Kombiniranjem $f(\text{CH}_3)$ i $f(\text{H})$ dobivene su i druge vrijednosti:

$$f(\text{CH}_2) = f(\text{CH}_3) - f(\text{H}) = 0,66 \quad (61)$$

$$f(\text{CH}) = f(\text{CH}_2) - f(\text{H}) = 0,43 \quad (62)$$

$$f(\text{C}) = f(\text{CH}) - f(\text{H}) = 0,20 \quad (63)$$

Fragmentarne vrijednosti za H i C atome smatraju se osnovnim vrijednostima potrebnim za izračunavanje log P svih alifatskih struktura. Slijedeći korak bio je utvrđivanje faktora koji utječu na razdiobu tvari u sustavu otapala, a zbog kojih bi obično zbrajanje fragmentarnih vrijednosti dalo netočne rezultate. Stoga su Hansch i Leo, Rekkerovu jednadžbu (17) proširili na:

$$\log P = \sum a_n f_n + \sum b_m F_m \quad (64)$$

gdje je **F** faktor koji utječe na jednadžbu razdjeljenja ispitivane supstancije u sustavu otapala (kod koje zbrajanje fragmenata na daje točne rezultate), a **b** je broj pojavljivanja faktora **F** tipa **m**. Ova jednadžba podsjeća na Rekkerovu jednadžbu (44) koja umjesto izraza $\sum b_m F_m$ ima izraz $\sum k_n C_M$, koji također služi za izravnavanje nejednakosti između eksperimentalno određenih log P vrijednosti i onih dobivenih zbrajanjem fragmentarnih vrijednosti. Bilo koju željenu vrijednost u Leo/Hanschovom sustavu možemo dobiti iz jednadžbe:

$$f(\text{X}) = \log P(\text{RX}) - f(\text{R}) \quad (65)$$

Jasno, da bi se izbjegle komplikacije potrebno je poznavati lipofilni doprinos strukturnog dijela **R** i što je još važnije, biti siguran da on ne uzrokuje pojavu neke još neobjašnjene interakcije, što bi zahtijevalo stvaranje novih faktora korekcije. U razvoju svoje metode Hanschova skupina se ograničila na tzv. pojedinačna određivanja (»single« determinations), tj. samo se jedna struktura smatra podesnom za izvođenje nove fragmentarne vrijednosti.

8.2. Definicije i simboli

Prije nego se iznese obrazloženje za pojedine faktore korekcije, definirat će se neke termine i utvrditi skup simbola koji će se pritom koristiti. Definiranje osnovnih fragmenata bit će lakše, ako se prvo definiraju dvije vrste ugljikovih atoma:

a) **Izolirani C-atomi (IC)** su:

- 1) oni kojima su sve četiri veze jednostruke, a najmanje dvije od njih su na atomu koji nije heteroatom
- 2) oni koji su višestruko vezani na druge C-atome

b) **Neizolirani C-atomi (NIC)** su:

- oni, koji su višestruko vezani na heteroatome (npr. C u karbonilima, tiokarbonilima, iminima i nitrilima)

Jednoatomni osnovni fragment može biti samo:

1. izolirani C-atom (IC)
2. vodik ili heteroatom čije su sve veze na IC-ima.

Primjeri su:

- a) **-C-** u CH_4 i >C= u $\text{H}_2\text{C=CH}_2$, ali ne i u $(\text{CH}_3)_2\text{C=NH}$
 b) **-H** u $\text{H-C}\equiv\text{C-H}$, ali ne i u R-C-H ili u >N-H
 c) **-F** u $\text{CH}_3\text{-F}$, ali ne i u $\text{R-SO}_2\text{-F}$
 d) **-O-** u $\text{CH}_3\text{-O-CH}_3$, ali ne i u $\text{H}_3\text{C-C-O-CH}_3$.

Višeatomni osnovni fragment može se dobiti izravnim združivanjem nekih od sljedećih fragmenata: a) NIC-a, b) vodika, c) heteroatoma. Ovaj osnovni fragment potpun je tek onda kada sve preostale veze idu na IC (ova pretpostavka se podrazumijeva u svim daljnjim primjerima). Neki uobičajeni dvoatomni fragmenti su:

a) $\text{-C}\equiv\text{N}$



b) -C-

c) -S<

d) -OH

e) >C=N-

f) >NH

Uobičajeni višeatomni fragmenti su:



a) -C-NH_2



b) -NH-C-NH-

c) -NH-N=CH-

d) -NH-NH-

e) -NH_2

H-polarni fragmenti su oni za koje se može očekivati da imaju udjela u stvaranju vodikove veze, bilo kao donori bilo kao akceptori.

S-polarni fragmenti su oni fragmenti, koji su snažni elektron-akceptori, ali imaju vrlo slabu ili nikakvu sklonost stvaranju vodikove veze. To su halogeni.

Osnovni simboli koji se upotrebljavaju su:

f za fragmentarnu vrijednost

F za vrijednost korekcijskog faktora.

Značenje upotrebljenih **supskripta**:

1. Za označavanje raznih korekcijskih faktora pomoću **F**:

F_b = faktor veze

F_{cDr} = faktor grananja lanca

F_{gDr} = faktor grananja grupe

- $F_{=}$ = faktor dvostruke veze
 F_{\equiv} = faktor trostruke veze
 F_{mhG} = faktor višestruke halogenacije na istom C-atomu
 F_{mhV} = faktor višestruke halogenacije na susjednim C-atomima
 $F_{P.1}$ = faktor blizine, H-polarni fragment, 1C-razdvajanje
 $F_{P.2}$ = faktor blizine, H-polarni fragment, 2C-razdvajanje

2. Podcrtavanje nekog simbola znači da se on nalazi u aromatskom prstenu, Primjerice:

$$\underline{f(CH)} = f(CH_{ar})$$

Značenje uporabljenih **superskripta**:

1. bez oznake = alifatska strukturna veza
2. $\Phi = f$ ili F vrijednost koja se odnosi na aromatski prsten (ako je fragment dvovalentan veza je slijeva kako pišemo)
3. $1/\Phi$ = kao i pod 2., ali veza je sada zdesna kako pišemo
4. $\Phi\Phi$ = dvostruki fragment; povezana su dva aromatska prstena
5. X = aromatsko vezanje, ima veću važnost od drugog elektron-akceptirajućeg supstituenta
6. $1R$ = vezanje na benzilnu jezgru.

8.3. Korekcijski faktori

Da bi omogućili pravilno izračunavanje log P vrijednosti, Leo i Hansch su izveli mnogo korekcijskih faktora. Između ostalog, to su korekcije za: dužinu lanca, veličinu prstena, grananje (bilo lanca bilo grupe), nezasićenost (dvostruke i trostruke veze), konjugacije, aromatičnost, vezanje prstenova, višestruku halogenaciju, intramolekularne vodikove veze, blizinu H-polarnog fragmenta.

A. VEZE

A1. Gubljenost veze

Pri određivanju faktora veze (F_b) Leo i Hansch su krenuli od usporedbe vrijednosti koeficijentata razdiobe n-alkana male molekularne mase i pripadajućeg broja C-atoma u lancu. Došli su do zaključka da je za svaku jednostruku vezu u lancu, osim za prvu, potreban korekcijski faktor u iznosu od $-0,12$. Jedno od najprikladnijih objašnjenja temelji se na pretpostavci o gubljenosti lanca (što možda proizlazi iz mogućnosti rotacije i svijanjanja jednostruke veze), što opet utječe na smanjenje reda u hidratacijskoj ljusci te rezultira smanjenjem lipofilnosti. Zbog toga F_b ima negativan predznak, a uzima se $(n-1)$ puta za strukturu koja ima n-veza. Kod prve veze, odnosno strukture CH_3-X ne postoji gubljenost veze. U usporedbi s normalnim lancima, iznos F_b za metilensku skupinu ($-CH_2-$) u prstenu je manje negativan zbog manje gi-

Tablica 3a Češće fragmentarne konstante

bez ugljika	f^{Φ}	$f^{\Phi\Phi}$	spec. vrste ^b	s ugljikom	f^{Φ}	$f^{\Phi\Phi}$	spec. vrste ^b	
bez H								
-Br	0,20	1,09	$f^{1R} = 0,48$	> C <	0,20	0,20		
-Cl	0,06	0,94		-CF ₃ ^e		1,11		
-F	-0,38	0,37		-CN	-1,27	-0,34	$f^{1R} = -0,88$	
-SO ₂ F		0,30		-CON<	-3,04	-2,80	$f^{1/\Phi} = -2,20$	
-I	0,59	1,35		-SCN	-0,48	0,64	$f^{1R} = -0,45$	
-N< ^C	-2,18	-0,93	-1,13	$f^{1R} = -1,76$	-C(O)-	-1,90	-1,09	$f^{X1} = -0,83$
-NO		0,11					$f^{1R} = -1,77$	
-NO ₂	-1,16	-0,03		$f^{X2} = 0,09$	-COO-	-1,49	-0,56	$f^{X1} = -0,36$
-SO ₂ N<		-2,09					$f^{1R} = -1,38$	
-O-	-1,82 ^d	-0,61	0,53	$f^{X1} = -0,22$ $f^{X2} = 0,17$	-COO-	-5,19	-4,13	
-S(O)-	-3,01	-2,12	-1,62					
-SO ₂	-2,67	-2,17	-1,28		-CH=N-	-1,03	-1,84	
-OP(O)O ₂ <	-2,29	-1,71		$f^{X1} = -1,50$	-CONH-	-2,71	-1,81	$f^{1/\Phi} = -1,51$
-S-	-0,79	0,03	0,77		-OCONH	-1,79	-1,46	$f^{1/\Phi} = -0,91$
sa H								
-H	0,23	0,23			-COH	-1,10	-0,42	
-NH-	-2,15	-1,03	-0,09	$f^{X1} = -0,37$	-COOH	-1,11	-0,03	$f^{1R} = -1,03$
-SO ₂ NH-			-1,10	$f^{1/\Phi} = -1,72$	-CH=NOH	-1,02	-0,15	
-OH	-1,64	-0,44		$f^{X1} = 0,32$ $f^{1R} = -1,34$	-CONH ₂	-2,18	-1,26	$f^{X1} = -0,82$ $f^{1R} = -1,99$
-SH	-0,23	0,62			-OCONH ₂	-1,58	-0,82	$f^{1R} = -1,24$
-NH ₂	-1,54	-1,00		$f^{X1} = -0,23$ $f^{1R} = -1,35$	-CH=N-NH-	-2,75		
				$f^{X1} = -1,04$	-NHCONH-	-2,18	-1,57	-0,82
)NCONH ₂	-2,25	-2,15	
-SO ₂ NH ₂		-1,59			-NHCONH ₂	-2,18	-1,07	

Uključeni u aromatski prsten

s ugljikom	f^{Φ}	bez ugljika	f^{Φ}
-N≡	-1,12	C	0,13
-N<	-1,60	C*	0,22 (C atom uključen u prsten)
-N< ^Φ	-0,56	C*	0,44 (uključen u heterociklički prsten)
-N=N-	-2,14	CH	0,35
-N ^O	-3,46	-C(O)-	-0,59
		-C(O)O-	-1,40
		-CH=N-NH-	-0,47
-O-	-0,08	-N=CH-NH-	-0,79
-S-	0,36	-NHCO-	-2,00
)SO	-2,08	-N=CH-O-	-0,71
-Se-	0,45	-N=CH-S-	-0,29
-NH-	-0,65		

^b $f^{1/\Phi}$ = vezanje *zdesna* a ne *slijeva*; f^{1R} = vezanje na benzilni C-atom;

f^{X1} = *enhanced* od drugih supstituenata sa $\sigma_1 = 0,30-0,60$;

f^{X2} = *enhanced* od drugih supstituenata sa $\sigma_1 > 0,60$

^d za metilne estere i etilen-oksidi koristi se -1,54.

^e -CF₃ je *derivirani* fragment, ali vrlo često se uzima kao aromatski supstituent te je uključen u ovu tablicu.

Tablica 3b Korekcijski faktori

A. F. VEZA

Nezasićenost		dvostruka veza:	trostruka veza:
normalna		$F_{=}$ = -0,55	$F_{=} = -1,42$
u konjugaciji s Φ		$F_{=\Phi}$ = -0,42	
u konjugaciji s 2Φ		$F_{=2\Phi}$ = -0,00	$F_{=2\Phi} = 0,00$
Geometrijski faktor			
	Proporcionalno dužini: $\times (n-1)$		kratki lanci: $\times 1$
lanac:	$F_b = -0,12$	lanac alkana:	$F_{cBr} = -0,13$
prsten: f^a	$F_b = -0,09$	H-polarni fragment:	$F_{gBr} = -0,22$
grananje:	$F_{bYN} = -0,20$ (amini)	ring cluster	$F_{rCl} = -0,45$
	$F_{bYP} = -0,31$ (fosforni esteri)		

B. F. VIŠESTRUKHE HALOGENACIJE^b

na istom ugljiku (geminalna h)	F_{nHG}	(n=2) = 0,30 (n=3) = 0,53 (n=4) = 0,72
na susjednim C-atomima (vicinalni)	F_{nHV}	0,28 (n-1)

C. F. BLIZINE H-POLARNOG FRAGMENTA

lanac:	$F_{P1} = -0,42\Sigma f_1 + f_2$	alifatski prsten:	$F_{P1} = -0,32\Sigma f_1 + f_2$
	$F_{P2} = -0,26\Sigma f_1 + f_2$		$F_{P1}^c = -0,20\Sigma f_1 + f_2$
	$F_{P3} = -0,10\Sigma f_1 + f_2$		
aromatski prsten:	$F_{P1}^\Phi = -0,16\Sigma f_1 + f_2$		
	$F_{P2}^\Phi = -0,08\Sigma f_1 + f_2$		

D. F. INTRAMOLEKULSKIH VODIK.VEZA

 $F_{HBN} = 0,60$ za dušik $F_{HBO} = +1,0$ za kisik^aaromatski prsteni nisu uključeni^bvrijednosti za halogene elemente; ako su oni u α - ili β - vezi u odnosu na H-polarni fragment^c za derivate morfolina i piperazina koristi se koeficijent -0,10.

bljivosti veze u prstenu (-0,09) i više negativna za metilensku skupinu u lancima tercijarnih amina ili fosfatnih estera (-0,20).

Primjeri:

a) N-BUTAN, $CH_3-CH_2-CH_2-CH_3$

$$\begin{aligned} \log P_{rač} &= 2 \times f(CH_3) + 2 \times f(CH_2) + (3-1) \times F_b & (66) \\ &= 2 \times 0,89 + 2 \times 0,66 + 2 \times (-0,12) \\ &= 2,86 \end{aligned}$$

$$\log P_{mijer} = 2,89$$

b) CIKLOPENTAN,



$$\begin{aligned}\log P_{\text{rač}} &= 5 \times f(\text{CH}_2) + (5-1) \times F_b & (67) \\ &= 5 \times 0,66 + 4 \times (-0,09) \\ &= 2,94\end{aligned}$$

$$\log P_{\text{mjer}} = 3,00$$

c) TRIPROPILAMIN, $(\text{C}_3\text{H}_7)_3\text{N}$

$$\begin{aligned}\log P_{\text{rač}} &= f(\text{N}) + 3 \times f(\text{CH}_3) + 6 \times f(\text{CH}_2) + 8 \times F_{\text{bYN}} & (68) \\ &= -2,18 + 3 \times 0,89 + 6 \times 0,66 + 8 \times (-0,20) \\ &= 2,85\end{aligned}$$

$$\log P_{\text{mjer}} = 2,79$$

Važno je naglasiti da kod struktura građenih od prstena i lanca, prsten (bilo alifatski bilo aromatski) prekida brojanje veza u svakom postranom lancu (vidi primjer **heksakloroheksan**).

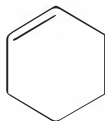
A2. Nezasićenost

Poznato je da se polarni karakter veze povećava u nizu: jednostruka < dvostruka < trostruka veza. Budući da povećanje polarnosti utječe na bolju topljivost u vodi u odnosu na oktanol, pretpostavlja se da prisutnost nezasićenih veza smanjuje vrijednost $\log P$. S druge strane, samo će lokalizirana polarnost voditi smanjenju topljivosti pa se može očekivati da će prisutnost konjugiranih nezasićenih veza poništiti smanjenje $\log P$, do kojeg je došlo uslijed prisutnosti samih nezasićenih veza. Obje ove pretpostavke dokazane su pokusima.

Leo i Hansch su efekt nezasićenosti u svoj proračun unijeli na ovaj način. Strukturu su prvo promatrali kao zasićenu (uvrsti se F_b vrijednost u proračun), a zatim dodali odgovarajuću F vrijednost za svaku dvostruku odnosno trostruku vezu ($F = (-0,55)$ ili $F = (-1,42)$) koja se pojavljuje u strukturi.

Primjeri:

a) CIKLOHEKSEN,



$$\begin{aligned}\log P_{\text{rač}} &= 6 \times f(\text{C}) + 12 \times f(\text{H}) + (6-1) \times F_b + F & (69) \\ &= 6 \times (0,20) + 12 \times (0,23) + 5 \times (-0,09) + (-0,55) \\ &= 2,96\end{aligned}$$

$$\log P_{\text{mjer}} = 2,86$$

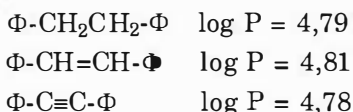
b) 2-BUTIN, $\text{CH}_3\text{-C}\equiv\text{C-CH}_3$

$$\begin{aligned}\log P_{\text{rač}} &= 2 \times f(\text{CH}_3) + 2 \times f(\text{CH}_2) + (3-1) \times F_{\text{b}} + F_{\text{=}} & (70) \\ &= 2 \times 0,89 + 2 \times 0,66 + 2 \times (-0,12) + (-1,42) \\ &= 1,44 \\ \log P_{\text{mjer}} &= 1,46\end{aligned}$$

Iz niza struktura koje su građene samo od C-atoma, a kod kojih se javlja konjugacija dobiveno je da prosječna $F_{\text{=}}^{\Phi}$ iznosi **-0,42**. Stoga će izračunavanje za benzen izgledati ovako:

$$\begin{aligned}\log P_{\text{rač}}(\text{benzena}) &= \log P(\text{cikloheksana}) + 3 \times F_{\text{=}}^{\Phi} & (71) \\ &= 3,44 + 3 \times (-0,42) \\ &= 2,18 \\ \log P_{\text{mjer}} &= 2,13\end{aligned}$$

Ako su dva C-atoma smještena između dvaju fenilnih prstena, veza među njima može biti i nezasićena, a da to značajnije ne utječe na smanjenje vrijednosti log P:



A3.Grananje

Grananje je još jedan način na koji vezanje atoma unutar molekule može utjecati na njenu lipofilnost. Poznato je da su razgranati alkani lipofilniji od odgovarajućih ravnolančanih izomera. Ako ne postoji kompenzirajući faktor u lipidnoj fazi, grananje lanca dovest će do snižavanja koeficijenta razdiobe. Povećana hidrosolubilnost i sniženi koeficijent razdiobe obično se objašnjavaju manjom veličinom udubljenja potrebnom za smještaj razgranate strukture. Ovi faktori potvrđeni su pokusima na izomernim pentanolima. Kod njih grananje na položaju H-polarnog fragmenta vodi k većem povećanju hidrosolubilnosti no što tome pridonosi grananje lanca. To se također odražava na značajnije sniženje koeficijenta razdiobe. Neophodne korekcije iznose:

$$\begin{aligned}-0,13 & \text{ za grananje lanca } (F_{\text{cBr}}) \\ -0,22 & \text{ za grananje grupe } (F_{\text{gBr}}).\end{aligned}$$

Faktor jednostrukog grananja lanca (F_{cBr}) primjenjuje se, ako je dužina svake grane ograničena s jednim ili dva C-atoma, ili ako dva ili više lanaca sadrže hidrofilne skupine. Isto tako, do danas dostupna saznanja upućuju na to da je za grananje S-polarnih fragmenta bolje primjenjivati F_{cBr} . Kod duljih ugljikovodičnih lanaca, na granajućim C-atomima (Y) ili N-atomima (npr. u terc alkil-aminima), sniženje log P proporcionalno je ukupnoj dužini lanca, a u proračunu se uporablja povećani faktor veze $F_{\text{bYN}} = -0,20$.

Preklopljeni prstenovi mogu se smatrati još jednom vrstom grananja u kojem se ugljikovodični fragmenti preklapaju da bi se što manja površina izložila vodenoj fazi. Faktor koji se upotrebljava kod ovih struktura (npr. kod **adamantana** i **bornana**) jest $F_{rCl} = -0,20$.

B. INTERAKCIJE

B1. Halogena s halogenom (S/S-polar).

Kao što se može i očekivati, sve polarne skupine naklonjenije su otapanju u vodi nego u oktanolu. Naravno, veličina polarne skupine može prevladati nad njegovim polarnim učinkom, pa će fragmentarna konstanta biti pozitivna, a ne negativna. Sa stanovišta izračunavanja mnogo je važnije napraviti razliku između polarnih skupina koje mogu tvoriti vodikovu vezu i onih koje to ne mogu. Iz praktičnih razloga to halogene stavlja u odvojenu kategoriju u odnosu na fragmente koji sadrže N, O i S. Višestruko halogeniranje alkan-skih struktura na istom ili susjednom C-atomu dovodi do viših vrijednosti log P, od onih koje dobijemo jednostavnim zbrajanjem fragmentarnih vrijednosti. Ovo se može objasniti pretpostavkom da lokalizirani dipol može biti djelomično zaštićen dodatnim dipolima iz vodene faze, što je uvjetovano samom veličinom halogena. Vrijednosti korekcijskih faktora za višestruku halogenaciju na jednom C-atomu (geminalna supstitucija) su:

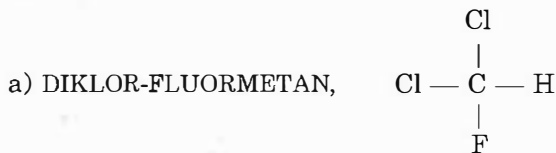
$$F_{mhGn} = 0,30 \quad \text{za } n = 2$$

$$F_{mhGn} = 0,53 \quad \text{za } n = 3$$

$$F_{mhGn} = 0,72 \quad \text{za } n = 4$$

gdje n predstavlja broj halogena na jednom C-atomu. Ovi gem-faktori moraju se uračunavati za svaki halogen, bez obzira na vrstu i primjenjuju se jednako kao i obična supstitucija.

Primjeri:



$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= f(\text{C}) + f(\text{H}) + 2 \times f(\text{Cl}) + f(\text{F}) + 2 \times F_b + 3 \times F_{mhG3} & (72) \\ &= 0,20 + 0,23 + 2 \times (0,06) + (-0,38) + 2 \times (-0,12) + 3 \times (0,53) \\ &= 1,52 \end{aligned}$$

$$\log P_{\text{mjer}} = 1,55$$



$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= f(\text{Cl}) + f(\text{Br}) + 2 \times f(\text{C}) + f(\text{H}) + 3 \times f(\text{F}) & (73) \\ &+ 0,06 + 0,20 + 2 \times 0,02 + 0,23 + 3 \times (-0,38) \\ &+ 5 \times F_b + 2 \times F_{\text{mG}2} + 3 \times F_{\text{mhG}3} + F_{\text{mhV}5} \\ &+ 5 \times (-0,12) + 2 \times 0,30 + 3 \times 0,53 + (5-1) \times 0,28 \\ &= 2,46 \\ \log P_{\text{mjer}} &= 2,30 \end{aligned}$$

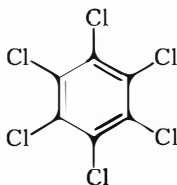
Zaklanjanje dipola od strane halogena na susjednim C-atomima bit će znatno manje od onog na istom C-atomu. Uistinu, faktor višestruke halogenacije na susjednim C-atomima (F_{mhVn}), koji se može proračunati iz danas dostupnih podataka iznosi otprilike $1/2 \times F_{\text{mhGn}}$. Ako je n ukupan broj halogena na susjednim C-atomima, ukupni korekcijski faktor za vicinalnu supstituciju dan je jednadžbom:

$$F_{\text{mhVn}} = 0,28 \times (n-1) \quad (74)$$

Ovaj se faktor promjenjuje samo ako su C-atomii povezani jednostrukom vezom.

Primjer:

a) HEKSAKLOROHEKSAN,



$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= 6 \times f(\text{CH}) + 6 \times f(\text{Cl}) + (6-1) \times F_b + F_{\text{mhV}6} & (75) \\ &= 6 \times 0,43 + 6 \times 0,06 + 5 \times (-0,09) + (6-1) \times 0,28 \\ &= 3,89 \\ \log P_{\text{mjer}} &= 3,72 \text{ do } 4,14 \end{aligned}$$

Postoje dvije važne činjenice na koje je potrebno paziti prilikom uporabe ovih faktora:

1. kada se primjenjuje bilo koji od faktora višestrukog halogeniranja nisu potrebni faktori grananja
2. nije potreban F_b za C-Cl vezu u zadnjem navedenom primjeru, jer prstenovi prekidaju lance te je svaka strana lanca samo jedna veza u dužini.

B2. Halogena s H-polarnim fragmentom

Kada je jedan ili više halogenih ili drugih elektron-akceptorskih fragmenata u poziciji da utječe na H-polarni fragment (definiran prije) nije lako predvidjeti posljedice. Još je teže predvidjeti učinak snažne elektronegativne skupine (S-polarne skupine), koja je vezana na isti alifatski ugljikov atom, kao i H-polarni fragment. Ovakva vrsta interakcije najčešće se javlja kod α -Cl- i α -F-analoga kiselina, amida, sulfonamida i drugih spojeva. I kod ovih interakcija doći će do povišenja vrijednosti log P iznad one dobivene običnim zbrajanjem fragmenata. Iskustva do kojih su došli Leo i Hansch u računanju log P vrijednosti raznih strukturnih nizova, upućuju na to da su vrlo često potrebni S/H-polarni faktori interakcije. Način primjene je sljedeći: u tablici 4. pronaći pripadajući faktor i odgovarajući iznos dodati jednadžbi za izračunavanje vrijednosti log P.

Primjeri:



$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= 2 \times f(\text{Cl}) + f(\text{CH}) + f(\text{CONH}_2) & (76) \\ &= 2 \times 0,06 + 0,43 + (-2,18) + \\ &\quad + (3-1) \times F_b + 2 \times F_{\text{mhG2}} + F_{\text{H/SP2}} + 2 \times (-0,12) \\ &\quad + 2 \times 0,30 + 1/2 \times (1,61 - 1,05) + 1,05 \\ &= 0,06 \end{aligned}$$

log P_{mjer} još nije izmjeren

Tablica 4. Alifatske H/S-polarne interakcije: faktori α -halogenacije

Br. Fragment	broj α -F atoma			broj α -Cl atoma			broj α -Br atoma		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1. -SO ₂ NH-Ar	1,13	1,86	2,70						
2. -SO ₂ -Ar			2,78						
3. -CO-NH ₂	0,97	1,49	2,01	1,05	1,33	1,61	0,92		
4. -CO-NH-Alk	0,91	1,31	1,70	0,91	1,15	1,28	0,91	1,09	1,06
5. -CO-NH-Ar			1,65	0,76					
6. -O-Ar			1,71						
7. -S-Ar			1,47			(0,36)			
8. -CH ₂ OH*	(0,02)		1,22	0,53	0,56	0,88	0,59		
9. -CH ₂ COOH*				0,68					
10. -CO-Ar			1,17				0,86		
11. -CO-Alk				0,87					
12. -COO-Alk			1,07				0,85		
13. -COOH	0,89			0,90	0,98	1,20	0,85		

- Vrijednosti u zagradama nisu pouzdane; * β -vezanje na fragment.

Napomena: ovi faktori moraju biti primijenjeni uz svaki F_{mh} , koji se eventualno pojavi u jednadžbi.



$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= 3 \times f(\text{F}) + f(\text{C}) + f^{1/\phi}(\text{SO}_2\text{NH}) + f(\text{C}_6\text{H}_5) & (77) \\ &+ (5-1) \times F_b + 3 \times F_{\text{mhG3}} + F_{\text{H/SP3}} \\ &= (-0,38) + 0,20 - 172 + 1,90 + \\ &+ 4 \times (-0,12) + 3 \times 0,53 + 2,70 \\ &= 3,05 \\ \log P_{\text{mjer}} &= 3,05 \end{aligned}$$

B3. H-polarnih fragmenata (H/H-polar)

Kod nenabijenih H-polarnih skupina ova interakcija je vrijedna pažnje jedino u slučaju da se između promatranih skupina nalaze jedan ili dva ugljikova atoma. Za određivanje interakcije između nabijenih H-polarnih fragmenata (kao što su kvaterni N atomi) ili između H(+)-polara i nenabijenog H-polara još nije dostupno dovoljno podataka. S obzirom na mali broj izmjerenih vrijednosti koeficijenata razdiobe, struktura s H/H-polarnim interakcijama (strukture sa $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$ skupinama) Hansch i suradnici zadovoljili su se uporabom konstantnih vrijednosti faktora, s tim da je vrijednost F_{P1} približno dvaput veća od vrijednosti F_{P2} (tablica 4. pod c).

Preciznija izračunavanja trebaju krenuti od pretpostavke da su H-polarni fragmenti razdvojeni s četiri ili više C atoma. No kada su razdvojeni s dva C atoma u lancu, doprinos svakog H-polarnog fragmenta reduciran je za približno 25%, a ako su razdvojeni s jednim C atomom, vrijednost im se smanji za približno 40%. Znači, time se vrijednost $\log P$ povećala, jer je fragmentarna vrijednost za H-polarni fragment uvijek negativna.

S obzirom da je u alifatskom prstenu gibljivost manja u odnosu na lanac, interakcija, H-polarnih fragmenata na prstenu također je manja. Pri samom izračunavanju dopušteno je birati hoće li se prvo u obzir uzeti ukupna konstanta, a tek zatim ovi redukcijski faktori ili je efekt blizine (interakcija H/H-polar) *unaprijed određen* pa ćemo prvo unijeti fragmentarne konstante. Ilustrirat ćemo to slijedećim primjerima:



$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= 4 \times f(\text{CH}_2) + f(\text{NNO}) + f(\text{C=O}) + (6-1) \times F_b + 2 \times F_{P_2} & (78) \\ &= 4 \times 0,66 + (-2,33) + (-1,90) + 5 \times (-0,09) + 2 \times 0,2 \times (2,33 + 1,90) \\ &= -0,35 \end{aligned}$$

$$\log P_{\text{mjer}} = -0,47$$

b)



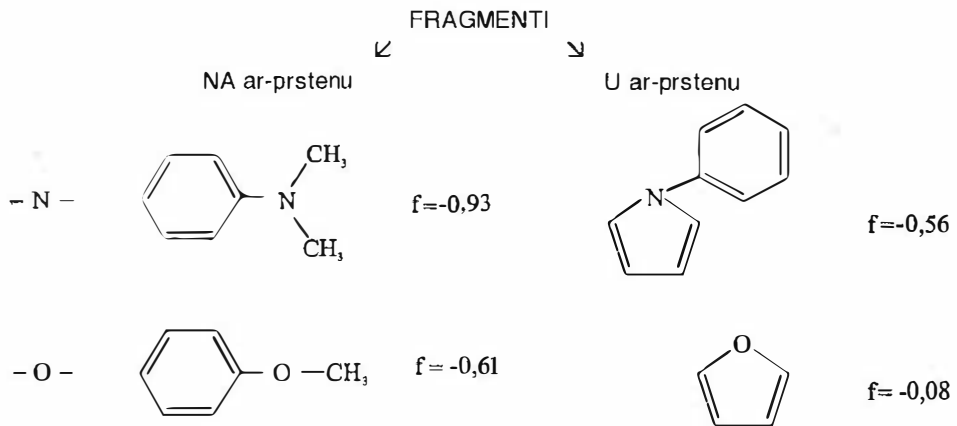
$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= f(\text{C}_6\text{H}_5) + f(\text{CH}_2) + (3-1) \times F_b + [F_{P_1} \times f^{\text{O}}(\text{O}) + f(\text{COOH})] & (79) \\ &= 1,90 + 0,66 + 2 \times (-0,12) + 0,58 \times (-0,61 - 1,11) \\ &= 1,32 \end{aligned}$$

$$\log P_{\text{mjer}} = 1,26$$

Okolnosti postaju mnogo zamršenije ako postoji više mogućnosti za bližinske interakcije, kao na primjer kod jednostavnih šećera. Kod njih se javljaju i poteškoće u eksperimentalnom određivanju koeficijenta razdiobe za sistem n-oktanol/voda, zato što su oni vrlo hidrofilni, a i ne apsorbiraju u UV-području.

B4. π -elektrona s polarnim fragmentima, ar-sustavima.

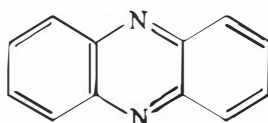
Kako je spomenuto, hidrofobnost polarnih skupina povećava se u slučaju da im postanu dostupni π -elektroni iz rezonantnog sustava. Ovaj učinak osobito je istražen kod H-polarnih skupina pa će se češće naići na to da su polarni fragmenti vezani na benzenski prsten. Kako u složenim heteroatomnim sustavima, »aromatičnost« nije uvijek strogo određena, Leo i Hansch primijenili su sljedeću definiciju aromatičnosti: »**Svaki prsten, bilo sam, bilo dio nekog sustava (odnosno veće strukture), smatra se aromatskim samo ako nijedan zasićeni C atom ne prekida konjugaciju između fragmenata koje sadrži taj sustav.**«



Iz ovog proizlazi da je kumarin aromatske strukture jer se fragment O-C=O smatra cjelinom (vidi primjer dolje). Polarni fragmenti koji su dio aromatskog sustava, skloni su efektu blizine, u odnosu na iste koji se javljaju u alifatskom sustavu gdje su manje izraženi ti efekti. Isto kao i u Rekkerovoj metodi, ugljikovi atomi koji povezuju dva aromatska sustava (naprimjer kod bifenila) ili su spojne točke povezanih prstenova (dva takva su u naftalenu, a četiri u antracenu) pokazuju povećanu lipofilnost. Oznake za te ugljikove atome su: \underline{C} za C atome koji su spojne točke povezanih aromatskih prstenova, odnosno \underline{C}^* ako su ti C-atomi vezani na heteroatom (vidi tablicu 3a). Ovaj efekt povišenja fragmentarnih vrijednosti poslužio je kao baza za definiranje 'IC' i njihovu uporabu u razdvajanju polarnih fragmenata. Kada je H-polarni fragment uključen u aromatsku strukturu, raspoloživost za Π -elektronima još će više utjecati na povećanje njegove fragmentarne vrijednosti. Zbog ovih su razlika Leo i Hansch odlučili stvoriti različite fragmentarne vrijednosti za alifatsko i aromatsko vezanje. Novostvorene konstante za \underline{C} i \underline{CH} fragmente u benzenskom prstenu mogu se usporediti s osnovnim fragmentarnim konstantama za C i CH kod jednostavnih alkana. Osim toga, oni su u sve fragmente koji tvore aromatske sustave uključili *sve* potrebne faktore veze. Drugim riječima, ako neki sustav odgovara definiciji »aromatskog sustava«, njegov log P dobit će se izravnim zbrajanjem konstanti, a faktori gibljivosti i nezasićenosti nisu potrebni.

Primjeri:

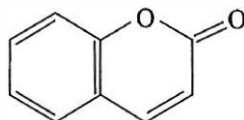
a)



$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= 8 \times f(\underline{CH}) + 4 \times f(\underline{C}^*) + 2 \times f^{\text{H}}(\underline{N}) + 2 \times \mathbf{F}_{\text{P2}}^{\Phi} & (80) \\ &= 8 \times 0,35 + 4 \times 0,44 + 2 \times (-1,12) + 2 \times 0,08 \times (2 \times 1,12) \\ &= 2,72 \end{aligned}$$

$$\log P_{\text{mjer}} = 2,84$$

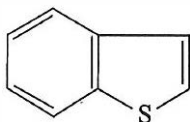
b)



$$\begin{aligned} \log P_{\text{rač}} &= 6 \times f(\underline{CH}) + f(\underline{C}) + f(\underline{C}^*) + f^{\text{H}}(\underline{OCO}) & (81) \\ &= 6 \times 0,35 + 0,225 + 0,44 + (-1,40) \\ &= 1,40 \end{aligned}$$

$$\log P_{\text{mjer}} = 1,39$$

c)



$$\begin{aligned}
 \log P_{\text{rrč}} &= 6 \times f(\text{CH}) + f(\text{C}) + f(\text{C}^*) + f^{\Phi}(\text{S}) & (82) \\
 &= 6 \times 0,35 + 0,225 + 0,44 + 0,36 \\
 &= 3,15 \\
 \log P_{\text{mjer}} &= 3,12
 \end{aligned}$$

9. PRIMJENA RAČUNALA U IZRAČUNAVANJU log P

Mogućnost primjene računala od početka 60-ih godina bila je ključni korak, neophodan kako za razvoj metoda izračunavanja log P, tako i za razvoj QSAR istraživanja.

Pro_log P 4.1 je zadnja verzija programa za izračunavanje log P, koji je razvila tvrtka Compu Drug Chemistry Ltd. Sam algoritam za izračunavanje temelji se na Rekkerovoj fragmentarnoj metodi. Nakon ucrtavanja strukturne formule istraživane supstancije, program izračunava njihove log P vrijednosti na osnovi zadane kemijske strukture. Dobivene vrijednosti dobro se slažu s eksperimentalno dobivenim podacima. Pomoću usavršenog algoritma Pro_log P 4.1 raščlanjuje molekulu na najprikladnije fragmente. Naime, program sadrži revidiranu bazu saznanja o izračunavanju koeficijenta razdiobe u sistemu n-oktanol/voda te pojednostavljeni i još jasniji opis fragmenata i interakcija među njima. Osim toga, on sadrži i velik broj struktura s poznatim log P vrijednostima, što također omogućava lakši rad s programom. Minimalni zahtjevi potrebni da bi se Pro_log P 4.1 mogao koristiti su osobno računalo sa:

- 640 kbyte RAM-a; MS-DOS operacijskim sustavom, verzija 3.1 ili viša;
- Hercules, CGA, EGA ili VGA kartica i monitor;
- floppy disk i hard-disk drive s 2.5 Mb slobodnog prostora;

CLOGP 3.5 razvijen je tijekom jednog medicinsko-kemijskog projekta (**Pomoma**-projekt) pri izračunavanju vrijednosti za 8000 struktura. U osnovi, to je fragmentarna metoda koja se može izraziti putem Rekkerove jednadžbe. To znači da se vrijednost log P može dobiti zbrajanjem fragmentarnih vrijednosti svakog od fragmenata koji se pojavljuju u strukturi i faktora koji se odnose na interakcije među fragmentima. No, način na koji CLOGP objašnjava steričke, elektronske i interakcije nastale uslijed stvaranja vodikovih veza, znatno se razlikuje od Rekkerovog pristupa. Ovaj program slijedi skup jednostavnih pravila, prema kojima strukturu ispitivane tvari razbija u fragmente. Pri tome, način fragmentacije *nije* prepušten na volju korisniku. Nakon što je lista fragmenata sastavljena, program 'konzultira' »Frag-

mentarnu Bazu Podataka« u kojoj se nalazi čitav niz fragmentarnih vrijednosti struktura čiji su koeficijenti razdiobe određeni, a koji se nalaze u »Starlist«-u. CLOGP program koristi se u mnogim svjetskim laboratorijima.

Uporabom kompjuterskih programa korisnik će uštedjeti vrijeme i energiju, jer su ovakvi programi zamjena za dugotrajne eksperimentalne postupke, a na ovaj način već nakon par sekundi dobit ćemo vrlo dobre ili izvrsne rezultate. Osim toga, moguće je izračunavanje lipofilnosti za vrlo hidrofilne i vrlo lipofilne spojeve, što nije moguće eksperimentalnim tehnikama. Izmjerene log P vrijednosti mogu biti uporabljene u QSAR i drugim istraživanjima, gdje je lipofilnost spojeva vrlo važan parametar.

10. VAŽNOST LIPOFILNOSTI U QSAR – ISTRAŽIVANJIMA

U drugoj polovini XIX stoljeća engleski znanstvenici Crum-Brown i Fraser prvi iznose ideju o biološkom odgovoru lijeka kao funkciji njegove strukture (20). Glavni problem bio je pronalaženje kvantitativnog parametra koji će opisivati strukturu te pronalaženje informacije koja će se primjenjivati u predviđanju svojstva molekule.

Današnji interes teorijske kemije, farmakologije, toksikologije, biokemije i srodnih znanstvenih disciplina jest mogućnost predviđanja fizikalno-kemijskih i biodinamičkih svojstava te ponašanja lijekova i drugih ksenobiotika u organizmu, a na temelju strukture (7). QSPR i QSAR metode omogućavaju korelaciju između biološke aktivnosti, odnosno fizikalno-kemijskih svojstava i strukture istraživane supstancije. Osnovni cilj QSAR istraživanja je naći najprikladniju regresijsku jednadžbu, na temelju koje će se moći predvidjeti aktivnost još neispitanih i nesintetiziranih spojeva. Kao parametri u regresijskoj analizi rabe se fizičko-kemijska svojstva lijekova (temperatura taljenja, molekulska masa, topljivost u vodi itd.), lipofilni parametri (R_M , log P) ili izmjereni biološki efekti (toksičnost, aktivnost). Ovi parametri se koreliraju s topologijskim indeksima (Wienerov broj, Randićev indeks povezanosti, Balabanov indeks, informacijski indeks,) koji omogućuju da se struktura molekule izrazi brojem, a daju nagovještaj o veličini i obliku tj. o prirodi kemijske strukture (20).

Postojanje određenog oblika korelacije omogućuje planiranje sinteze novog spoja, te naviješta određene biološke efekte karakteristične za određenu molekularnu strukturu. Krajnji cilj istraživanja tih odnosa je unaprijed utvrditi sintetske puteve do željenih produkata, smanjiti troškove sinteze novih lijekova, te odrediti biološke učinke za određene strukture. Najčešće korišteni lipofilni parametar u dizajnu lijekova i QSAR-istraživanjima sigurno je koeficijent razdiobe, logP, i to upravo za sistem n-oktanol/voda.

Brojna istraživanja na tom području provedena su od niza autora, a istraživanja na fenilalkilaminima, flavonoidima, novo sintetiziranim ftalimidohidroksamskim kiselinama, ftalimido-pirazolima, izatinima i kinolinima, te organskim eksplozivima provedena su na našem Zavodu (21–32).

ZAKLJUČAK

Lipofilnost je prvi fizičko-kemijski deskriptor ksenobiotika, koji na zadovoljavajući način može opisati njegove biološke osobine. Hidrofobne interakcije s receptorima, farmakokinetičko ponašanje i toksikološka svojstva, područja su na kojima lipofilnost igra važnu ulogu. Široka primjena lipofilnosti na velikom broju ksenobiotika objašnjava i potrebu za validnim i brzim metodama kvantitativnog određivanja koeficijenta razdiobe molekula.

U tom kontekstu, iako se eksperimentalno određivanje koeficijenta razdiobe uvijek preporuča, računski pristupi danas su daleko ispred eksperimentalnih, prvenstveno zbog brzine i nemogućnosti određivanja koeficijenta razdiobe za nesintetizirane spojeve. No, i dva računski pristupa predstavljena u ovom radu (II- i f- sustav) daleko su od savršenstva pa je potrebna stalna provjera njihove vjerodostojnosti uspoređivanjem s eksperimentalnim vrijednostima. Isto tako, svaki od tih pristupa ima prednosti prilikom primjene pa ne možemo tvrditi da jedna metoda može potpuno zamijeniti drugu. Tako je u radu s aromatskim ugljikovodicima zgodnije primijeniti računanje $\log P$ na bazi supstitucije (II-metoda). Istu je metodu puno teže primijeniti kada je dio strukture koji nas zanima uključen u heterociklički prsten, kao kod furana ili pirimidina. Za složenije strukture najsigurniji način izračunavanja $\log P$ je preko izmjerene $\log P$ vrijednosti osnovne strukture (bez supstituenta), kojoj pribrojimo vrijednost Π -konstante supstituenta. Često nisu dostupne sve vrijednosti $\log P$ za neku strukturu, koja bi mogla poslužiti kao osnovni spoj. Tada se kreće »od nule«, odnosno željena struktura se sastavlja iz fragmenata s poznatim hidrofobnim konstantama (fragmentarne metode).

Osim spoznaje o lipofilnom ponašanju pojedinih supstancija, dobiveni podaci nakon izračunavanja često mogu otkriti neke važne podatke o kompetirajućim silama, koje se javljaju pri otapanju i razdjeljenju ispitivane tvari, te upućivati na moguće konformacije supstancije u pojedinoj fazi.

$\log P$ je parametar koji se široko rabi u QSAR-u za kvantitativno opisivanje lipofilnog karaktera biološki aktivnih spojeva. U procesu dizajniranja lijekova moguće je predvidjeti svojstva ili aktivnost takvih spojeva ili smanjiti broj mogućih sinteza.

(Zavod za farmaceutsku kemiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10000 Zagreb, A.Kovačića 1)

Lipophilicity of drugs

(Part III)

by M. Medić-Šarić, D. Franić and Ž. Debeljak

Summary

Lipophilicity is a property of molecular structure which is essential in predicting the transport and activity of drugs, pesticides and various xenobiotics. The most important parameter which describes lipophilicity in a numerical way is partition coefficient *P*. It describes the manner in which a bioactive solute partitions between polar and nonpolar phases. For that reason, beside experimental methods for its determination, there are developed numerical approaches for its calculation. The most common methods are: by substituting groups for hydrogen (H system) and by summing the appropriate structural elements (fragment systems). In log *P* calculations today more often are in use computer programs based on this methods.

Log *P* is a widely used parameter in QSAR for quantitative description of lipophilic character of biologically active compounds. Molecular modeling in pharmacy and chemistry is used to rationalize drug design process in order to predict properties and activity, and to reduce the number of compounds to be synthesized.

(Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, University of Zagreb, 10000 Zagreb, A. Kovačića 1, Croatia)

Literatura – References

- (1) A. Leo, Chem. Review, 93 (1993) 1283.
- (2) A. Leo, Comprehensive Medicinal Chemistry, Vol. 4, Pergamon Press, New York, 1990.
- (3) K.H. Kim, Q.S.A.R., 14 (1995) 8.
- (4) T. Sotomatsu, M. Shigemura, Y. Murata and T. Fujita, J. Pharm. Sci., 82 (1993) 776.
- (5) G.G. Nys and R.F. Rekker, Chimie Therapeutique, 5 (1973) 521.
- (6) G.G. Nys and R.F. Rekker, Eur. J. Med. Chem., 4 (1974) 361.
- (7) R.F. Rekker and R. Mannhold, Calculation of Drug Lipophilicity: The Hydrophobic Fragmental Constants Approach, VCH Publishers Inc., New York, USA, 1992.
- (8) A. Leo, P.Y.C. Jow, C. Silipo and C. Hansch, J. Med. Chem., 9 (1975) 865.
- (9) C. Hansch and A. Leo, Substitution Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley and Sons, New York 1979, 15.
- (10) C. Hansch, S.M. Anderson, J. Org. Chem., 32 (1967) 2538.
- (11) C. Hansch, R. M. Muir; T. Fujita, P.P. Maloney, F. Geiger and M. Streich, J. Am. Chem. Soc., 85 (1963) 2817.
- (12) C. Hansch and T. Fujita, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964) 1616.
- (13) T. Fujita, J. Iwasa and C. Hansch, J. Am. Chem. Soc., 86 (1964) 5175.
- (14) J. Iwasa, T. Fujita and C. Hansch, J. Med. Chem., 8 (1965), 150.
- (15) C. Hansch, A.R. Steward, J. Iwasa and E.W. Deutsch., Mol. Pharmacol., 1 (1965) 205.
- (16) C. Hansch, A.S. Steward and J. Iwasa, J. Med. Chem., 8 (1965) 868.
- (17) C. Hansch and A.R. Steward, J. Med. Chem., 7 (1964) 691.
- (18) C. Hansch and E.W. Deutsch, J. Med. Chem., 8 (1965) 705.
- (19) A. Leo, C. Hansch and D. Elkins, Chem. Rev., 71 (1971) 525.
- (20) N. Trinajstić, Chemical Graph Theory, 2nd ed., CRC Press; Boca Raton, FL, 1992.

- (21) D. Maysinger, M. Medić-Šarić, M. Movrin, E.J. Lien, and J. Ban, E. J. Med. Chem., 13 (1978) 515.
- (22) S. Nikolić, M. Medić-Šarić and J. Matijević-Sosa, Croat. Chem. Acta, 66 (1993) 155.
- (23) S. Rendić, M. Medić-Šarić, S. Nikolić and N. Trinajstić, »Organic Explosives as Dangerous Environmental Xenobiotics – QSAR Studies«, Environmental Xenobiotics, M.L. Richardson (Ed.), Taylor & Francis, London, 1996.
- (24) M. Medić-Šarić, Ž. Maleš, G. Stanić and S. Šarić, Acta Pharm., 43 (1993), 15.
- (25) M. Medić-Šarić, Ž. Maleš, G. Stanić and S. Šarić, Croat. Chim. Acta, 69 (1996) 1265.
- (26) M. Medić-Šarić, G. Stanić, Ž. Maleš and S. Šarić, J. Chromatogr. A, 776 (1997) 355.
- (27) M. Medić-Šarić, S. Nikolić and J. Matijević-Sosa, Acta Pharm., 42 (1992), 153.
- (28) S. Nikolić, M. Medić-Šarić and J. Matijević-Sosa, Acta Pharm., 45 (1995), 15.
- (29) M. Medić-Šarić, A. Brantner and Ž. Maleš, Acta Pharm., 46 (1996) 115.
- (30) M. Medić-Šarić, Ž. Maleš, S. Šarić and A. Brantner, 69 (1996) 1603.
- (31) M. Medić-Šarić and Ž. Maleš, J. Planar Chromatogr., 10 (1997) 182.
- (32) M. Medić-Šarić, S. Rendić, D. Puljko and S. Šarić, »Molecular Modeling and Lipophilicity in Research of Drugs and Chemicals«, Risk Reduction, M.L. Richardson (Ed.), Taylor and Francis, London, 1996.