

**GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI ANTİKONVÜLZAN MOLEKÜLLERİN**  
**KANTİTATİF YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN**  
**TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ**

**KİMYA BÖLÜMÜ**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**YUSUF SERHAT İŞ**

**HAZİRAN 2012**

**HAZİRAN, 2012**

**Yüksek Lisans – Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü YUSUF SERHAT İŞ**

**Bazı Antikonvülzan Moleküllerin  
Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkilerinin  
Teorik Yöntemlerle İncelenmesi**

**Gaziantep Üniversitesi**

**Kimya Bölümü**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Danışmanlar**

**Doç.Dr. Hatice CAN**

**Yrd.Doç.Dr. Hüseyin ZENGİN**

**Yusuf Serhat İŞ**

**Haziran 2012**

©2012 Yusuf Serhat IŞ


T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
KİMYA ANABİLİM DALI

Tezin Adı: Bazı Antikonvülzan Moleküllerin Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkilerinin Teorik Yöntemlerle İncelenmesi

Öğrencinin, Adı Soyadı: Yusuf Serhat İŞ

Tez Savunma Tarihi: 22.06.2012

Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

  
Prof. Dr. Ramazan KOÇ

FBE Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım

  
Prof. Dr. Mehmet SÖNMEZ  
Enstitü ABD Başkanı

Bu tez tarafımca (tarafımızca) okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

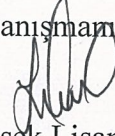
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin ZENGİN

Doç. Dr. Hatice CAN

İkinci Tez Danışmanı

Tez Danışmanı





Bu tez tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

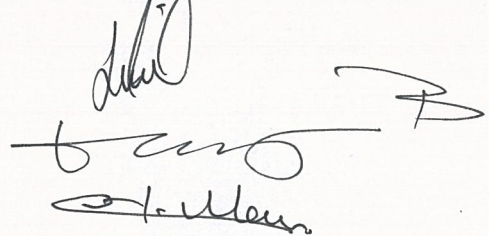
Jüri Üyeleri:

Doç. Dr. Hatice CAN

Doç. Dr. Hüseyin BOZKURT

Yrd. Doç. Dr. Hidayet MAZI

İmzası



**İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.**

**Yusuf Serhat İŞ**

**İmza**



## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS OF SOME ANTICONVULSANT MOLECULES VIA THEORETICAL METHODS

İŞ, Yusuf Serhat

M.Sc. in Chemistry

Supervisor(s): Assoc.Prof.Dr. Hatice CAN

Assist.Prof.Dr. Hüseyin ZENGİN

June 2012

In this study, quantitative structure-activity relationships (QSAR) of three different compound sets which have anticonvulsant effect were investigated.

Various molecular descriptors of all the studied structures were calculated, correlations between these descriptors and biological activities were determined via basic statistical techniques. According to these correlations single-parameter and two-parameter QSAR models were developed by using simple linear and multiple linear regression methods respectively. Some statistical parameters of the QSAR models were computed and then for each sets, molecular properties that may play an important role in anticonvulsant activity were found with respect to the statistical data. Further, using these models possible some properties that related to active region of target structures were evaluated.

Lastly, all QSAR models developed from three compound sets were compared and possible different structural properties of targets were discussed comparatively.

**Keywords:** Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR), Molecular Descriptors, Density Functional Theory, Chemometrics.

## ÖZET

### BAZI ANTİKONVÜLZAN MOLEKÜLLERİN KANTİTATİF YAPI-AKTİVİTE İLİŞKİLERİNİN TEORİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

İŞ, Yusuf Serhat

Yüksek Lisans Tezi Kimya Bölümü

Tez Yöneticisi(leri): Doç.Dr. Hatice CAN

Yrd.Doç.Dr. Hüseyin ZENGİN

Haziran 2012

Bu çalışmada, antikonvülzan etkiye sahip üç ayrı bileşik setinin kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) incelenmiştir.

Çalışılan tüm moleküllerin çeşitli sınıflardaki moleküler tanımlayıcı değerleri hesaplanmış, bu tanımlayıcılar ile biyolojik aktiviteler arasında var olan korelasyonlar temel istatistiksel tekniklerle belirlenmiştir. Elde edilen bu korelasyonlara göre hem basit doğrusal regresyon hem de çoklu doğrusal regresyon yöntemleri kullanılarak sırasıyla tek parametrelili ve çift parametrelili QSAR modelleri geliştirilmiştir. Bu modellerin istatistiksel parametreleri hesaplanmıştır ve bulunan verilerden yola çıkılarak her bir set için hangi moleküler özelliklerin antikonvülzan aktivitede önemli olduğu bulunmuştur. Yine bu modellerden hareketle hedef yapıların aktif bölgeleriyle ilgili muhtemel bazı özellikler değerlendirilmiştir.

Son olarak, üç ayrı bileşik setinden elde edilen modeller birbiriyle karşılaştırılmış ve bunların etkinlik gösterdiği hedef yapıların olası bazı farklı özellikleri karşılaştırmalı olarak tartışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi, Moleküler Tanımlayıcı, Yoğunluk Fonksiyonel Teori, Kemometri.

*Çok kıymetli aileme...*



## TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen ve ilaç tasarımının önemini kavramamı sağlayarak anlayışıyla bana her daim yol gösteren danışmanım Sayın Doç.Dr. Hatice CAN'a,

Lisans öğrenciliğim süresince teorik kimyanın ve istatistiğin önemini anlamamı sağlayan ve bu konular üzerinde çalışma isteğimin doğmasına sebep olmuş olan çok değerli hocam Sayın Prof.Dr. Mustafa CEBE'ye,

Matematiksiz bilimin bilimden başka herşey olacağını bana ilkokul çağlarımdan beri her defasında öğreten saygı değer ilkokul hocam Sayın Hayriye ERKÖSE'ye,

Lisans yıllarımda iyi bir matematik temel bilgisine sahip olmamı sağlayan ve her konuda bana çekinmeden yol gösteren hocam Sayın Doç.Dr. Ahmet TEKCAN'a,

Gaziantep Üniversitesi'ne geldiğim günden beri bana güvenip tez çalışmamın tamamlanması konusunda desteklerini esirgemeyen bölüm başkanımız Sayın Prof.Dr. Mehmet SÖNMEZ'e ve ikinci danışmanım Sayın Yrd.Doç.Dr. Hüseyin ZENGİN'e,

Tezimin değerlendirilmesi için yapmış olduğu katkı ve yardımlarından dolayı jüri üyelerim olan Doç.Dr. Hüseyin BOZKURT'a ve Yrd.Doç.Dr. Hidayet MAZI'ya

Tüm tez çalışmalarım boyunca maddi ve manevi olarak arkamda bir güç olarak hissettiğim ve bursiyeri olmaktan gurur duyduğum Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu TÜBİTAK'a ve aynı zamanda her türlü sorunumda ilgisini esirgemeyen değerli TÜBİTAK çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde hayati katkıları olan Sayın Dr. Osman ÜNAL'a,

Yaşamım boyunca hiç unutmayacağım ve hep hayırla yad edeceğim dedelerimi rahmetle anarak,

Beni yetiştirip bugünlere getiren ve bir an olsun bile dualarını eksik etmeyen çok kıymetli aileme,

Teşekkürlerimi bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	xii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiv
SEMBOLLER ve KISALTMALAR LİSTESİ.....	xviii
ABSTRACT.....	v
ÖZET.....	vi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İlaç Tasarımı ve Zorlukları.....	4
2.2. Hesaplamalı Tekniklerin Kullanıldığı Yerler.....	5
2.3. İlaç Moleküllerinin Yapısal Özellikleri.....	6
2.3.1. Aktivite.....	6
2.3.2. Biyoyararlanım ve Toksisite.....	8
2.3.3. İlaç Yan Etkileri.....	9
2.4. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi (QSAR).....	10
2.4.1. QSAR'ın Tarihsel Gelişimi.....	11
2.4.2. QSAR Süreci.....	12
2.4.3. Moleküler Tanımlayıcılar.....	14
2.5. Epilepsi.....	17
2.5.1. Antikonvülzan İlaçlar.....	17
2.5.2. Antikonvülzan İlaçların Sınıflandırılması.....	18
3. KAYNAK ÖZETLERİ.....	19



6. TARTIŞMA.....	142
6.1. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin Türevlerinin Değerlendirilmesi.....	142
6.2. 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin Türevlerinin Değerlendirilmesi....	149
6.3. 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin Türevlerinin Değerlendirilmesi.....	156
7. SONUÇ.....	162
KAYNAKLAR.....	166

## TABLolar LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 2.1: İlaç tasarımında yapılan deneylerin yaklaşık maliyetleri.....	5
Tablo 4.1: Yapısal indisler.....	35
Tablo 4.2: Topolojik indisler.....	38
Tablo 4.3: Bağlanabilirlik indisleri.....	44
Tablo 4.4: Randic moleküler profiller.....	48
Tablo 4.5: Fonksiyonel grup sayıları.....	50
Tablo 4.6: 2D Atom çiftleri.....	51
Tablo 4.7: 3D Atom çiftleri.....	55
Tablo 4.8: Moleküler özellikler.....	58
Tablo 5.1: 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için QSAR modelleri.....	80
Tablo 5.2: 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için istatistiksel parametreler.....	83
Tablo 5.3: 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için gözlenen ve tahmini aktivite değerleri.....	85
Tablo 5.4: 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevlerinin tahmini aktivite- gözlenen aktivite/fark değerleri grafiklerinin R <sup>2</sup> değerleri.....	99
Tablo 5.5: 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri test seti bileşiklerinin aktiviteleri.....	100
Tablo 5.6: 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için QSAR modelleri.....	101
Tablo 5.7: 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için istatistiksel parametreler (tek-parametrelili).....	103
Tablo 5.8: 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için istatistiksel parametreler (çift-parametrelili).....	103

Tablo 5.9: 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için gözlenen ve tahmini aktivite değerleri.....	105
Tablo 5.10: 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevlerinin tahmini aktivite- gözlenen aktivite/fark değerleri grafiklerinin R <sup>2</sup> değerleri.....	119
Tablo 5.11: 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri test seti bileşiklerinin aktiviteleri.....	120
Tablo 5.12: 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için QSAR modelleri.....	122
Tablo 5.13: 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için istatistiksel parametreler (tek-parametrelî).....	123
Tablo 5.14: 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için istatistiksel parametreler (çift-parametrelî).....	123
Tablo 5.15: 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için gözlenen ve tahmini aktivite değerleri.....	125
Tablo 5.16: 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevlerinin tahmini aktivite-gözlenen aktivite/fark değerleri grafiklerinin R <sup>2</sup> değerleri.....	140
Tablo 5.17: 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri test seti bileşiklerinin aktiviteleri.....	141

## ŞEKİLLER LİSTESİ

### SAYFA

Şekil 4.1. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri (çalışma seti).....	69
Şekil 4.2. 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri (çalışma seti).....	71
Şekil 4.3. 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri (çalışma seti).....	73
Şekil 4.4. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri (test seti).....	76
Şekil 4.5. 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri (test seti).....	77
Şekil 4.6. 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri (test seti).....	78
Şekil 5.1. Model 1a: BLTD48-Aktivite regresyon grafiği.....	87
Şekil 5.2. Model 1a: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	88
Şekil 5.3. Model 1a: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	88
Şekil 5.4. Model 1b: F07[C-C]-Aktivite regresyon grafiği.....	89
Şekil 5.5. Model 1b: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	89
Şekil 5.6. Model 1b: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	90
Şekil 5.7. Model 1c: X2Sol-Aktivite regresyon grafiği.....	90
Şekil 5.8. Model 1c: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	91
Şekil 5.9. Model 1c: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	91
Şekil 5.10. Model 1d: PW5-Aktivite regresyon grafiği.....	92
Şekil 5.11. Model 1d: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	92
Şekil 5.12. Model 1d: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	93
Şekil 5.13. Model 1e: Xt-Aktivite regresyon grafiği.....	93

Şekil 5.14. Model 1e: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	94
Şekil 5.15. Model 1e: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	94
Şekil 5.16: Model 1f: nBO-Aktivite regresyon grafiği.....	95
Şekil 5.17. Model 1f: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	95
Şekil 5.18. Model 1f: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	96
Şekil 5.19. Model 1g: RDCHI-Aktivite regresyon grafiği.....	96
Şekil 5.20. Model 1g: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	97
Şekil 5.21. Model 1g: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	97
Şekil 5.22. Model 1h: SNar-Aktivite regresyon grafiği.....	98
Şekil 5.23. Model 1h: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	98
Şekil 5.24. Model 1h: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	99
Şekil 5.25. Model 2a: ALOGP-Aktivite regresyon grafiği.....	107
Şekil 5.26. Model 2a: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	108
Şekil 5.27. Model 2a: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	108
Şekil 5.28. Model 2b: X4v-Aktivite regresyon grafiği.....	109
Şekil 5.29. Model 2b: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	109
Şekil 5.30. Model 2b: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	110
Şekil 5.31. Model 2c: ON0-Aktivite regresyon grafiği.....	110
Şekil 5.32. Model 2c: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	111
Şekil 5.33. Model 2c: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	111
Şekil 5.34. Model 2d: SPI-Aktivite regresyon grafiği.....	112
Şekil 5.35. Model 2d: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	112
Şekil 5.36. Model 2d: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	113
Şekil 5.37. Model 2e: İyonizasyon Potansiyeli-Aktivite regresyon grafiği.....	113
Şekil 5.38. Model 2e: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	114
Şekil 5.39. Model 2e: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	114
Şekil 5.40. Model 2f: Elektronegativite-Aktivite regresyon grafiği.....	115



Şekil 5.41. Model 2f: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	115
Şekil 5.42. Model 2f: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	116
Şekil 5.43. Model 2g: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	116
Şekil 5.44. Model 2g: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	117
Şekil 5.45. Model 2h: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	117
Şekil 5.46. Model 2h: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	118
Şekil 5.47. Model 2i: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	118
Şekil 5.48. Model 2i: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	119
Şekil 5.49. Model 3a: X1A-Aktivite regresyon grafiği.....	128
Şekil 5.50. Model 3a: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	129
Şekil 5.51. Model 3a: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	129
Şekil 5.52. Model 3b: ZM1MulPer-Aktivite regresyon grafiği.....	130
Şekil 5.53. Model 3b: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	130
Şekil 5.54. Model 3b: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	131
Şekil 5.55. Model 3c: Ram-Aktivite regresyon grafiği.....	131
Şekil 5.56. Model 3c: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	132
Şekil 5.57. Model 3c: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	132
Şekil 5.58. Model 3d: PW2-Aktivite regresyon grafiği.....	133
Şekil 5.59. Model 3d: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	133
Şekil 5.60. Model 3d: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	134
Şekil 5.61. Model 3e: Mp-Aktivite regresyon grafiği.....	134
Şekil 6.62. Model 3e: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	135
Şekil 5.63. Model 3e: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	135
Şekil 5.64. Model 3f: Elektronegativite-Aktivite regresyon grafiği.....	136
Şekil 5.65. Model 3f: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	136
Şekil 5.66. Model 3f: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	137
Şekil 5.67. Model 3g: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	137

Şekil 5.68. Model 3g: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	138
Şekil 5.69. Model 3h: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite grafiği.....	138
Şekil 5.70. Model 3h: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri grafiği.....	139

## SEMBOLLER ve KISALTMALAR LİSTESİ

QSAR	Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi (Quantitative Structure-Activity Relationships)
CYP	Sitokrom P-450 Enzimleri
EEG	Elektroensefalogram
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
HOMO	En Yüksek Enerjili Dolu Moleküler Orbital
LUMO	En Düşük Enerjili Boş Moleküler Orbital
1D	Bir Boyutlu
2D	İki Boyutlu
3D	Üç Boyutlu
QSPR	Kantitatif Yapı-Özellik İlişkisi (Quantitative Structure-Property Relationships)
CA I	Karbonik Anhidraz Enzimi Tip I
CA II	Karbonik Anhidraz Enzimi Tip II
CA IV	Karbonik Anhidraz Enzimi Tip IV
CoMFA	Karşılaştırmalı Moleküler Alan Analizi (Comparative Molecular Field Analysis)
3D-QSAR	Üç Boyutlu Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
UV	Ultraviyole
$\hat{H}$	Hamilton İşlemcisi
E	Enerji Özdeğeri
$\Psi$	Dalga Fonksiyonu
LCAO	Atomik Orbitalerin Doğrusal Birleşimi (Linear Combination of Atomic Orbitals)

CNDO	Diferansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmal Edilmesi (Complete Neglect of Differential Overlap)
INDO	Diferansiyel Örtüşmenin Yarıyarıya İhmal Edilmesi (Intermediate Neglect of Differential Overlap)
NDDO	Diatomik Diferansiyel Örtüşmenin Tamamen İhmal Edilmesi (Neglect of Diatomic Overlap)
MNDO	Diatomik Örtüşmenin Modifiye Edilmiş İhmali (Modified Neglect of Diatomic Overlap)
AM1	Austin Model 1
PM3	Parametrik Metot 3
PM5	Parametrik Metot 5
HF	Hartree-Fock Metodu
DFT	Yoğunluk Fonksiyonel Teori (Density Functional Theory)
MP	Møller-Plesset Pertürbasyonu
B3LYP	Becke, 3-parametre, Lee-Yang-Parr Fonksiyoneli
B3PW91	Becke, 3-Parametre, Perdew-Wang-91 Fonksiyoneli
QSTR	Kantitatif Yapı-Toksisite İlişkisi (Quantitative Structure-Toxicity Relationships)
<i>I</i>	İyonizasyon Potansiyeli
<i>A</i>	Elektron Afinitesi
$\mu$	Dipol Moment
$\chi$	Elektronegativite
$\eta$	Kimyasal Sertlik
$\omega$	Küresel Elektrofilisite
SNE	Sıfır Nokta Enerjisi
H	Entalpi
R	Evrensel Gaz Sabiti
T	Mutlak Sıcaklık
G	Gibbs Serbest Enerji

S	Mutlak Entropi
MLR	Çoklu Doğrusal Regresyon (Multiple Linear Regression)
LOO	Birini Hariç Bırakma Metodu (Leave-One-Out Method)
$Q^2$	Çapraz Validasyon Katsayısı
$R^2$	Pearson Korelasyon Katsayısı

## BÖLÜM 1

### GİRİŞ

Dünyada son yıllarda hızla gelişen ilaç endüstrisi bilim dünyasının ilgi alanını bu yöne doğru kaydırmaya başlamıştır. Dünya nüfusunun artması buna karşın var olan doğal kaynakların talebi karşılamakta güçlük çekmesi tarih boyunca var olmuş olan pek çok hastalığa yenilerinin eklenmesine sebep olmaktadır. Bunun dışında değişen yaşam koşulları, sağlıksız beslenme ve stresli şehir hayatı gibi diğer önemli faktörler de insanlarda pek çok rahatsızlığın ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Saydığımız tüm bu etkenlerden dolayı ki bu etkenlere yenileri de eklenebilir, toplumlarda başta kanser olmak üzere çok farklı çeşitlilikte hastalıklar gözlenmektedir. Bu yüzden de tıp dünyasında, her geçen gün rastlanan bu hastalıklara karşı yeni tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. Tedavi yöntemlerinin yanı sıra kullanılan ilaç etken maddelerinin daha etkin hale getirilmesi de bilim dünyasının son yıllarda giderek daha da ilgisini çekmektedir.

Yukarıda da değindiğimiz gibi insanlarda görülen rahatsızlıkların artmasıyla ilaç endüstrisinde ciddi yatırımlar yapılmaya başlanmıştır. Hatta A.B.D ve Almanya gibi sanayisi oldukça gelişmiş ülkeler arasında dünyada var olan ilaç pazarına hakim olmak için kıyasıya bir rekabet sürmektedir. Ülkeler arasındaki bu rekabete bilim adamları da katılınca söz konusu durum adeta dev bir savaş meydanına benzer hale gelmektedir. Rekabetin çok sıkı olduğu böyle bir ortamda yatırımlar için ayrılan maddi kaynaklar da her geçen yıl artmaktadır. Özellikle spesifik bir hastalık için yeni bir etken maddenin sentezi ve geliştirilmesi milyon dolar bazen de milyar dolar seviyesinde yatırım gerektirebilmektedir. Tek bir molekül için bu kadar fazla para harcanması ilk bakışta çok tuhaf gelse de bu molekülün elde edilene kadar geçen sürede yapılan araştırma ve geliştirme çalışmaları bu düzeyde bir maddi harcamanın normal olduğunu göstermektedir.

İlaç tasarımı ve geliştirilmesi çalışmalarında bu derecede fazla harcama yapılması bilim adamlarını ve büyük ilaç firmalarını değişik çözümler aramaya itmiştir.

İlaç tasarımı sürecinin uzun olması sebebiyle de bu arayışlar son yıllarda daha da ivme kazanmıştır. Bilişim teknolojilerinin gelişimi de bu alanda yapılan araştırmalara büyük destek sağlamıştır.

İlaç geliştirme aşamalarının masraflı ve zorlu olması aynı zamanda da uzun bir süreci kapsamından dolayı bilgisayar destekli ilaç tasarımı çalışmaları son yıllarda gözde çalışma alanlarından biri haline gelmiştir. Bilgisayar teknolojisindeki gelişmeler ve yeni algoritmaların kullanılmasıyla gittikçe daha hassas bilgisayar programlarının ortaya çıkması ilaç geliştirme süreçlerini gözle görülür şekilde kısaltmaktadır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, araştırma ve geliştirme süreçlerinde harcanan zamanı kısaltmakla kalmayıp aynı zamanda kullanılan maddi kaynaklardan büyük tasarruf edilmesini de sağlar. Bu nedenle de bu tasarım teknikleri hem araştırma grupları tarafından hem de ilaç endüstrisinde araştırma ve geliştirme faaliyeti gösteren büyük şirketler tarafından geniş bir biçimde kullanılmaktadır.

Epilepsi; dünyada milyonlarca insanı etkileyen çok ciddi bir nörolojik hastalıktır. Kanser gibi insanların ölümüne doğrudan yol açmasa da yaşam kalitesini oldukça düşürür. Bu sebeple de tedavi yöntemlerini üzerinde çalışılmaktadır. Pek çok tedavi yönteminin olmasına rağmen günümüzde halen daha kullanılan teknik, *antikonvülzan* yani *antiepileptik* ilaçlardır. Şu anda piyasada çok sayıda antikonvülzan etken madde bulunmasına rağmen bu etken maddelerin üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Yukarıda değindiğimiz bilgisayar destekli ilaç tasarım teknikleri de bu çalışmalar kapsamında yer almaktadır. Çalışmamızda da uygulayacağımız ilaç tasarım tekniklerinden biri olan *Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi* (İngilizce: *Quantitative Structure Activity Relationships, QSAR*) yöntemi antikonvülzan molekülleri üzerinde de uygulanmaktadır. Bu yöntemle, aktivite gösteren bileşikler ile özellikleri arasında istatistiksel yöntemlerle bir ilgi kurulup daha sonra varılan bu sonuçlar üzerinden hangi moleküler özelliklerin biyolojik aktivitede etkin olduğu bulunabilir. Diğer bir ifadeyle biyolojik aktiviteler ile bu aktiviteyi gösteren moleküllerin özelliklerini temsil eden moleküler tanımlayıcılar arasında oluşturulan istatistiksel modeller sayesinde aktivitede önemli olan özellikler belirlenebilir ve bu aşamadan sonra yine bu moleküllerden elde edilebilecek yeni türevlerin aktiviteleri başarılı bir şekilde tahmin edilebilir.

Böylece yeni sentezlenmesi düşünölen kimyasal türevler öncelikle oluşturulan bu modeller vasıtasıyla test edilir, hangi düzeyde aktivite gösterecekleri tahmin edilebilir ve düşük aktivite göstermesi beklenen türevlerin sentezinden vazgeçilir, yüksek aktiviteli olması düşünölen türlerin üzerinde yoğunlaşılır. Bu şekilde hem zamandan hem de maddi kaynaklardan kazanç sağlanmış olur.

Bu çalışmamızda yeni sentezlenmiş olan antikonvülzan etken maddelerin kantitatif yapı-aktivite ilişkisi incelenmiştir. Üç bileşik seti kullanılıp her bir set bileşik istatistiksel açıdan kendi aralarında değerlendirilmiştir. Bu moleküllerin gösterdikleri biyolojik aktiviteden hangi moleküler özelliklerin sorumlu olduğu istatistiki olarak irdelenecek ve geliştirilen modeller arasında karşılaştırmalar yapılıp hangi modelin daha iyi tahminleme gücüne sahip olduğu tartışılmıştır. Böylece oluşturulacak olan bu yeni modeller daha sonra sentezlenecek olan antikonvülzan moleküllerin aktivite tahmininde kullanılabilir olacaktır.



## BÖLÜM 2

### GENEL BİLGİLER

#### 2.1. İlaç Tasarımı ve Zorlukları

Hesaplamalı ilaç dizaynı yöntemlerini kullanan bir araştırmacı veya bir ilaç firması, NMR kullanan bir organik kimyacıya benzer. Bu yöntemler elbetteki tüm problemleri çözmez, fakat bu tekniklerle çalışmak bunlarsız çalışmaktan çok daha iyidir. Yeni bir ilacın tasarımı inanılmaz derecede zor bir iştir. Yepyeni bir farmasötik ürünün tasarımı için kullanılan herhangi bir belirli bilimsel teknik yoktur. Aksine istenen sonucun elde edilebilmesi için ulaşılabilir her teknik birlikte uygun şekilde kullanılabilir.

İnsan genomunda okunmaya açık tahminen 35.000 gen iskeleti bulunmaktadır ve bunlar da insan proteomunda yaklaşık 500.000 proteini kodlar [1]. Bu 500.000 proteinin sadece 10.000 tanesi kristalografik olarak karakterize edilmiştir. Yani diğer bir ifadeyle 490.000 adet yapısı tam olarak bilinmeyen protein bulunmaktadır ve bu da herhangi bir bilimsel çalışmayı oldukça engelleyici özellik göstermektedir. Bu kaba yaklaşım bile bize ilaç tasarımının ne kadar zor bir iş olduğunu ispatlamaktadır.

Biyolojik sistemler dünyamızda bulunan belki de en karmaşık sistemler arasındadır. İlaçlar basit moleküllerdir, çoğu heterosiklidir, orta düzeyde molekül ağırlığına sahiptirler ve genelde birden fazla fonksiyonel grup içerirler. Aslında hangi bileşiklerin ilaç olarak kullanılabileceği ve hangilerinin sentezleneceğini belirlemek kadar bunların organik sentezleri de oldukça zahmetli ve zordur. Hesaplamalı ilaç tasarımında pek çok zorluk ve problem bir arada bulunmaktadır. Bunlar; ilacın etkinliği, aktivitesi, toksisitesi, biyoyararlanımı ve hatta fikri mülkiyet gibi konulardır. Bir ilacın satışa sunulması için harcanması gereken miktar 300 milyon dolar ile 1,7 milyar dolar arasında değişmekte olup bu rakamlar son zamanlarda yapılmış olan araştırmalara dayanmaktadır [2,3].

**Tablo 2.1.** İlaç tasarımı yapılan deneylerin yaklaşık maliyetleri [1]

Yapılan Deney	Bileşik Başına Maliyet ( dolar )
Bilgisayar Modellemesi	10
Biyokimyasal Değerlendirme	400
Hücre Kültürü Çalışmaları	4.000
Hayvan Akut Toksikite Çalışması	12.000
Protein Kristal Yapısı	100.000
Hayvan Deneyleri	300.000
Hayvan Kronik Oral Toksikite	800.000
İnsan Klinik Deneyleri	500.000.000

## 2.2. Hesaplamalı Tekniklerin Kullanıldığı Yerler

İlaç tasarımı çalışmalarında değişik safhalarda pek çok teknik kullanılmaktadır. Bir projenin başlangıcında değerlendirilmek üzere ulaşılabilir kaynaklardan bileşik seçmek için *kemoinformatik teknikler* kullanılır. Bir kere sınır durumundaki aktif bileşikler bulundu mu daha sonra değerlendirmek için daha fazla sayıda bileşik bulmak amacıyla *geniş benzerlik* araştırma teknikleri kullanılır [4]. Teorik kimyacılar; *kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR)*, *farmakofor araştırması* ve *kenetlenme (docking)* gibi yapı temelli ilaç tasarımı yöntemlerini problemleri çözmek için başarılı bir şekilde kullanırlar.

İlaç tasarımının en basit şekli, sınır durumunda aktif olan bileşikler ile araştırmaya başlamak ve daha sonra biraz farklı fonksiyonel gruplarla ufak değişikliklere sahip bileşik türevlerini elde etmektir. Fakat bununla birlikte, bu moleküllerin proteinlerin aktif bölgeleriyle nasıl kenetlendikleri ve protein kalıntılarıyla nasıl etkileştiklerini görene kadar, moleküllere bu tarz deneme yanılma modifikasyonu yapılması oldukça zahmetli ve zaman alıcı olmaktadır. Bu sebepten dolayı günümüzde araştırmacılar üç boyutlu bilgisayar programları vasıtasıyla bileşiklerin hedef yapının aktif bölgesine uyum sağlayıp sağlayamayacağını, uyum sağlıyorsa bunun nasıl gerçekleştiğini ve hangi faktörlerin bunda etkili olduğunu değerlendirebilmektedir. Bu programlarla bir kere bir bileşik oluşturuldu mu artık kenetlenme (docking) gibi hesaplama teknikleri kullanılarak bir bileşiğin aktif bölgeye ne kadar kuvvetli bir biçimde bağlanacağı test edilebilir.

Tablo 2.1’de görüldüğü gibi bilgisayar simülasyonları herhangi bir laboratuvar testine göre çok daha ucuzdur. Bu mali avantajdan dolayı bileşiklerin büyük veri tabanları genellikle yazılımlar aracılığı ile test edilir. Bu bileşiklerin çoğu hiçbir şekilde laboratuvar testlerine tabi tutulmazlar. Aslında çok fazla bileşik yazılımlarla dizayn edilir ve test edilir fakat hiçbir zaman hepsi sentezlenmez. Bunun sebebi ise bilgisayar hesaplamalarından çıkan düşük aktivite sonuçlarıdır.

İlaç tasarımı projeleri binlerce hatta bazen yüz binlerce bileşiğe sahip olmayı gerektirir. Bilgisayar yazılımları bu verilerin sınıflandırılması, analiz edilmesi ve korelasyonların bulunması için en ideal yol olarak görülür. Bu kadar fazla kimyasal verinin işlenmesi için kullanılan araç ve tekniklerin tümüne genel olarak *kemoinformatik* denir [5].

Çok fazla verinin işlenmesinin yanında ilaç tasarımının çok boyutlu yani disiplinler arası bir iş olması var olan problemleri neredeyse ikiye katlar. Bir bileşiğin istenen ilaç aktivitesine sahip olması yeterli değildir. Bu bileşik aynı zamanda oral olarak alınabilmeli, zehirli olmamalı, patent verilebilir olmalı ve ayrıca kanda yeterli uzunlukta yarı ömre sahip olmalıdır.

İşte yukarıda bahsedilen tüm bu sebeplerden dolayı ilaç tasarımı teknikleri farmasötik araştırmalarda oldukça önemli bir rol oynar. İşte bu rol, hesaplamalı tekniklerin başarılı ve faydalı bir ilaç tasarımı sürecinin önemli bir parçası olmasını sağlar.

### **2.3. İlaç Moleküllerinin Yapısal Özellikleri**

Bu bölümde bir bileşiğin ilaç olabilmesi için hangi özelliklerin gerektiğini, hangi özelliklerin istenmediğini göreceğiz. Pek çok genelleme yapılmasına rağmen çalışılan ilaç hedefine bağlı olarak bazı istisnalar olabilmektedir.

#### **2.3.1. Aktivite**

İlaç tasarımcılarının ilk hedefi çok yüksek aktiviteye sahip bileşikler yapmaktır. Aktivite, genellikle biyokimyasal değerlendirmedeki inhibisyon sabiti  $K_i$ 'nin

büyüklüğü mertebesi ile nitelendirilir. Nanomolar aktivite genelde ilaç tasarımı çalışmalarının hedefidir. Çok nadir durumlarda pikomolar aktivite gerçekleştirilebilir. Milimolar aktiviteye sahip bir bileşikten başlayarak bu moleküler yapıyı modifiye edip nanomolar aktiviteli bir bileşik elde etmek çok zordur. Fakat bu durum ilaç tasarımcılarının sıklıkla karşılaştıkları bir durumdur.

İlaç hedeflerinin büyük çoğunluğunu enzimler ya da hücre yüzeyindeki reseptörler gibi proteinler oluşturur. Çoğu durumda ilaçlar, hedefin aktif bölgesine bağlanabilen doğal substrat ile yarışmalı inhibisyona girer. Bu nedenle de ilk gereksinim ilaç molekülünün aktif bölgeye yerleşebilecek biçimde doğru şekle sahip olmasıdır [6]. Bu duruma *anahtar-kilit teorisi* denir.

İkinci gereksinim ise ilacın aktif bölgeye bağlanmasıdır. Bu bağlanma, ilaç molekülündeki fonksiyonel grupların konumlanması ile gerçekleşir. Örneğin; eğer aktif bölge bir hidrojen bağı vericisi taşıyorsa o zaman ilaç molekülü de aktif bölgeye bağlanmak için konumlanmış bir hidrojen bağı alıcısı taşınmalıdır. Diğer önemli etkileşimler ise  $\pi$ -sistem düzenlenmesi, iyonik bağları oluşturmak için yüklü grupların konumlanması, van der Waals etkileşimleri ve sterik engellerdir. Bazen de inhibitör, hedefin aktif bölgesiyle kovalent bağ oluşturabilir fakat bu seyrek görülen bir durumdur [7].

Deneysel olarak ilaç molekülünün aktif bölgedeki konumlanması ancak proteinin ilaç ile birlikte oluşturulmuş kristal yapılarından görülebilir. Bu bağlanmanın deneysel analizi, çoğunlukla bir biyokimyasal deneyle inhibisyon sabiti  $K_i$ 'nin ölçülmesiyle elde edilir. Hem yerleşme hem de bağlanma enerjisini hesaplamalı tekniklerle analiz etmek ise çok daha kolaydır. Böyle bir analiz için kullanılacak ilk araç *kenetlenme (docking)* tekniğidir. Bu teknikte, otomatik bir algoritma sayesinde molekül aktif bölge içerisinde en düşük enerjili hali bulabilmek için çok sayıda farklı yönelmelerle konumlandırılır. Hesaplama sonuçları ile ilaç aktivitesi arasındaki bu doğrudan korelasyon, kenetlenme tekniğini yapı temelli ilaç tasarımının dayanak noktası haline getirir. Farmakofor modelleri ve 3D-QSAR teknikleri de biraz dolaylı olsa da bağlanmayı ve aktif bölgedeki konumlanmayı modelleyebilir [8].

Aktif bölgeye bağlanma çok önemlidir fakat ele alınan tek kriter değildir. Diğer önemli bir husus da özgünlüktür yani spesifiktir. Spesiflik bir bileşiğin benzer yapıdaki bir proteine değil de hedef proteine bağlanabilme yeteneğidir. Bir ilaç

molekölü bazen yanlış bir proteine bağlanabilir ve bu da ilacın hastalara verildiğinde istenmeyen yan etkilerin oluşmasına yol açan sebeplerden biridir. Genellikle kenetlenme çalışmaları, hedef proteininkine çok benzeyen aktif bölgelere sahip olan bir dizi proteine, bileşiklerin ne kadar kuvvetle bağlandığını test etmek için yapılır.

Aktif bölgenin şeklinin sabit kalmayacağını unutmamak gerekir. Bazı proteinlerin aktif bölgeleri içinde bulunan yapıya göre şekil değiştirebilir. Buna *indüklenmiş uyum* denir.

Aktif konformasyon en düşük enerjili konformasyon olmayabilir. Aktif konformasyona geçmek için gerekli olan fazladan enerji aslında bağlanma enerjisinde net bir düşmeye neden olur. Konformasyon olarak esnek bir molekül, benzer proteinlerin aktif bölgelerine bağlanabilecek bir konformasyona adapte olabilir. Bu yüzden de böyle bir ilaç molekülü spesifiklik problemlerine yol açabilir. Bağlanma kinetiği yanlış bağlanma durumlarından dolayı zarar görebilir. Bu durumlara örnek vermek gerekirse, molekül aktif bölgeye varır fakat yanlış konformasyonlardan dolayı bağlanamaz. İşte bu tip problemlerden dolayı onaylanmış ilaçların çok büyük bir oranı birleşik halka sistemleri ya da çift bağlar içerir. Daha rijit moleküller bazen daha iyi aktivite ve daha az yan etki gösterirler [1].

### **2.3.2. Biyoyararlanım ve Toksikite**

İlaç tasarımcıları etkinlik ve biyoyararlanım arasında çok hassas bir denge kurmak zorundadır. İdeal olarak ilaçlar oral olarak alınabilir olmalıdır, böylelikle tablet formunda uygulanabilir. Eğer bir bileşik çok polarsa bu bileşik oral uygulama için ilk mekanizma olan pasif intestinal adsorpsiyon ile kan akımına giremeyecektir. Eğer bileşik çok fazla lipofilikse bu sefer de bu bileşik karaciğer tarafından çok hızlı bir biçimde elimine edilecektir. Böylece pratik bir kural olarak şu söylenebilir: “ Bir ilaç molekülü hedefe varmak için yeterli ölçüde lipofilik olmalı, gereğinden fazla lipofilik olmamalıdır” [9].

Sitokrom P-450 enzimleri (CYP) pek çok ilacın metabolizmasından sorumludur. İşte bu yüzden sitokrom P-450 enzimlerinin aktivitesini etkileyen ilaçlar ilaç etkileşimlerine sebep olabilir. Böyle bir durum, hastanın birden fazla ilaç aldığı durumda gözlenebilir. CYP inhibitörü olan ilaçların alınımı genellikle diğer ilaçların

kandaki konsantrasyonlarının artmasına ve böylece gereken dozajın azalmasına neden olur. CYP indükleyici ilaçların alınımı ise tam tersi olarak hastanın diğer ilaçlara daha yüksek dozlarda gereksinim duymasına yol açar [10].

Karaciğer kandaki pek çok maddenin elimine edilmesini sağlar. Çoğu ilaç karaciğerle olumsuz bir şekilde etkileşir ve karaciğer toksisitesine (*hepatotoksisite*) neden olur. Bir bileşiğin kanda karaciğer tarafından parçalanmadan kalabilmesine yardımcı olan moleküler özellikler, bu bileşiklerin karaciğerdeki enzimlere zarar veren *intihar inhibitörleri* olmasına neden olabilir. Antibiyotikler ve anestetikler gibi kısa zaman aralıkları ile verilen ilaçlar için orta düzeyde bir hepatotoksisite görülebilir. Ağrı kesici veya soğuk algınlığı ilaçları gibi hastanın hayatı boyunca sıklıkla aldığı ilaçlar için ise hepatotoksisite, ilaç geliştirilmesinde oldukça önemli bir konu haline gelir [11].

Farklı tipte toksisiteler mevcuttur. Örneğin nörotoksisite bunlardan biridir. Bu cins toksisiteler ilaç tasarımında araştırmacılar tarafından daha az dikkate alınsa da tamamen ihmal edilmezler. Çok az ilaç nörotoksik özellik göstermektedir. Bunun nedeni ise pek çok ilacın orta düzeyde molekül ağırlığına sahip bileşiklerden meydana gelmesidir. Bu tip bileşikler pek çok nörotoksin için hedef olan sodyum kanallarına yerleşmek için fazla büyüktürler. Bununla birlikte birçok ilaç karsinogenite ve mutagenisite bakımından da test edilir [7].

Bütün maddeler yeteri kadar yüksek dozlarda alınırsa zehirlidir. Bu maddeler birbirlerinden sadece zehir etkisini göstermesi için gerekli olan dozaj miktarları bakımından farklılık gösterirler. Toksisite genellikle deneklerin %50'sinin ölümü için gerekli olan miktar olarak tanımlanan letal doz değeri "LD<sub>50</sub>" ile nicelendirilir. LD<sub>50</sub>'nin değeri genelde mg/kg'dır, yani denegin kilogramı başına uygulanan bileşiğin miligramıdır. Toksisite çalışmaları etkinlik için gerekli olan dozaj ile toksik dozaj arasındaki güvenli sınırı belirlemek için uygulanır.

### **2.3.3. İlaç Yan Etkileri**

Neredeyse tüm ilaçlar istenmeyen bazı yan etkilere sahiptir. Bağımlılık, sersemlik, uyku hali, alerjik reaksiyonlar ve ağız kuruluğu gibi pek çok potansiyel yan etki mevcuttur. Bazı durumlarda yan etkiler ölümcül olabilir. İlaçlar ancak, yan etkileri

denendikleri popülasyonun sadece çok küçük bir yüzdesinde görüldüğü zaman onaylanırlar. Bununla birlikte yaşam mücadelesi veren bir hasta ilaç kullandığı taktirde yaşamının uzaması ihtimali varsa o zaman ilacın bazı şiddetli yan etkileri kabul edilebilir yani tolere edilebilir [12].

Ne yazık ki yan etkiler insan klinik deneyleri yapılan kadar tam anlamıyla tanımlanamazlar, bu yüzden de yan etki problemleri tespit edildiğinde zaten çok yüksek miktarlarda paralar harcanmış olabilir. Yan etkilerin erken evrelerde belirlenmesi için etkinlik çalışmalarında deney hayvanları gözlemlenir. Fakat bu yöntem sadece hayvanlarda davranış değişikliğine yol açan yan etkileri belirlemeye yarar. Pek çok yan etki hayvanlar üzerinde görülemez ya da tanımlanamaz bazen de hayvanlarda gözlenen yan etkiler insanlarda görülmeyebilir.

Teoride, vücut içerisinde ilacın etkileşebileceği diğer hedefleri hesaplama metotlarıyla belirleyerek yan etkilerin önceden tahmini mümkündür. Bu hedefler biyoinformatik, proteomik ya da yüksek hızlı kenetlenme teknikleriyle tespit edilebilir. Yan etki hedefi belirlendikten sonra bu hedefin yer aldığı metabolik yol ne tür bir yan etkinin gözlenebileceğini ortaya koyar. Fakat pratikte metabolik yollar hakkında sınırlı bilgi olduğundan bu tarz bir yöntem çok da doğru sonuçlar vermeyebilir [13].

#### **2.4. Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkisi (QSAR)**

Kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) kavram olarak bir bileşiğin moleküler yapısından hareketle bazı özelliklerini tahmin etmede kullanılacak basit bir eşitlik bulmanın yoludur. Bir QSAR eşitliğinde yer alan moleküler özelliklere *diskriptör* veya *tanımlayıcı* denir. Bir tanımlayıcı, molekülü tarif eden yani tanımlayan herhangi bir sayı olabilir. Tanımlayıcılar; moleküler ağırlıklar gibi çok basit olabileceği gibi topolojik indisler gibi daha karmaşık formülasyonlara da sahip olabilirler. QSAR, molekülün bazı özelliklerini tanımlayan basit bir sayı olan *tanımlayıcıları* kullanır. 3D-QSAR denen farklı bir QSAR tekniğinde ise molekülün çevresinde bulunan noktaların üç boyutlu şebeke yapısı kullanılır ve her nokta elektron yoğunluğu ya da elektrostatik potansiyel gibi molekülle ilgili özelliklere sahiptir.

Klasik QSAR; normal kaynama noktası, pasif intestinal adsorpsiyon, kan-beyin bariyeri geçirgenliği ve kolligatif özellikler gibi çeşitli moleküler özelliklerin hesaplanması için iyi bir metottur. Bunun tersine 3D-QSAR, bir bileşiğin spesifik bir proteinin aktif bölgesine ne kadarlık bir kuvvetle bağlandığı ile ilgili bilgiler sunar ve çok spesifik etkileşimleri hesaplamak için daha iyi bir yöntemdir [1].

İlaçların fiziksel özellikleri kısmen biyolojik aktivitelerini etkiler. Ayrıca fiziksel özelliklerin sayısal belirteçleri olan moleküler tanımlayıcıların kullanımı, ilaç aktivitesini analiz ve tahmin etmede kullanılabilir.

Eskiden bir ligandın optimizasyonu klasik olarak ilaç kimyacılarının sezgilerine dayanırdı. Bu zamanlarda kimyacılar ligantların modifikasyonlarında klasik modifikasyon yaklaşımları kullanırlardı (örneğin izosterik yer değiştirme).

#### **2.4.1. QSAR'ın Tarihsel Gelişimi**

Crum-Brown ve Fraser (1868); maddelerin fizyolojik aktivitelerinin bunların kimyasal bileşimleri ve yapıları ile ilişkili olduğunu öne sürdüler fakat kimyasal yapıları kantitatif bir yolla gösterecek bir yöntem bulamadılar. Richardson (1868); kimyasal yapıyı çözünürlüğün bir fonksiyonu olarak gösterdi. Mills (1884); homolog bileşik serilerinin erime ve kaynama noktalarının tahmini için bir QSAR modeli geliştirmiştir. Richet (1893); uyuşturucuların aktivitelerinin bunların sudaki çözünürlüğü ile ters bir ilişki içinde olduğunu bulmuştur. Overton ve Meyer (1890); iribaşlardaki narkoz aktivitesinin oktanol/su dağılımı ile ilgili olduğunu bulmuşlardır. Hammet (1935, 1937); benzoik aside bir süstitüentin eklenmesiyle dissosiyasyon sabiti arasında bir korelasyon olduğunu bulmuştur. Ferguson (1890); ilaç termodinamik kuralların ilaç aktiviteleri ile ilişkilendirilebileceğini önermiştir. Bell ve Roblin (1942); bir seri sülfanilamidin antibakteriyel aktivitesini bunların iyonizasyonları açısından değerlendirmişlerdir. Albert (1948); iyonizasyon/elektron dağılımı ve sterik etkilerin çok sayıdaki aminoakridinin aktivitesi üzerindeki etkilerini incelemiştir. Taft (1952); polar, sterik ve rezonans etkilerini ayırt etmek için bir yöntem önermiştir ve aynı zamanda ilk sterik parametre  $E_s$ 'yi sunmuştur. Hansch ve Muir (1962); bitki büyüme hormonlarının biyolojik aktivitesini Hammet sabitleri ve hidrofobisite ile korele etmişlerdir. Hansch ve Fujita (1964); doğrusal



Hansch eşitliğini ve bunun pek çok genişlemiş formunu türetmek için hidrofobik sabitlerle Hammett'in elektronik sabitlerini birleştirmiştir. Hansch (1969); genişlemiş hidrofobik özellikleri incelemek üzere parabolik Hansch eşitliğini geliştirmiştir. Free ve Wilson (1964); aktivitenin, farklı sübstitüentlerin katkılarının basit bir toplamı olarak ifade edilebileceği ek bir model formüle etmiştir.

Fujita ve Ban (1971); Free-Wilson eşitliğini sübstitüe olmamış bileşiğin aktivitesini tahmin edecek şekilde basitleştirmiştir ve aktivite değerinin logaritmasını kullanan Fujita-Ban eşitliğini önermişlerdir. Bu eşitlikte aktivite parametresi diğer serbest enerji ile ilgili terimlerle doğrusal hale getirilmiş olur. Kubinyi (1976); ilaçların su ve lipit yapıdaki sistemler tarafından taşındığını keşfetmiştir ve ayrıca doğrusal olmayan bir QSAR modeli oluşturmak için parabolik Hansch eşitliğini geliştirmiştir. Hansch ve Gao (1997); karşılaştırmalı QSAR tekniğini geliştirmiştir. Heritage ve Lewis (1997); Hologram QSAR tekniğini bulmuşlardır. Cho ve arkadaşları (1998); ters QSAR metodunu geliştirmiştir. Bu metotta; istenen aktivite/özellik değerine sahip olan moleküler tanımlayıcılar için sayısal değerler bulunmaya çalışılır. Diğer bir ifadeyle bir hedef aktivitesi ile en iyi uyum gösteren tanımlayıcı verileri bulunur. Labute (1999) çift QSAR yöntemini geliştirmiştir ve bu yöntem yüksek performanslı değerlendirmelerden elde edilen verileri kullanır [14].

#### **2.4.2. QSAR Süreci**

Bir QSAR modeli oluşturma süreci tahmin edilecek özelliğin cinsinden bağımsızdır. Burada tahmin edilecek olan özellik aktivite olacaktır.

Bir QSAR modeli oluşturmadaki ilk adım deneysel aktivite değerleri olan bileşiklerden meydana gelen bir çalışma seti oluşturmaktır. İdeal olarak her bir aktivite değeri bu aktivite için olası değerlerin belirlediği sınırlar içerisinde olmalıdır. Modelin farklı bir bileşiğin üzerine uygunluk göstermesinden yani rastgele bir şekilde herhangi bir yabancı bileşiğin aktivitesini tahmin etmesinden kaçınmak için, QSAR eşitliğinde yer alan her parametre için en az 10 tane çalışma seti bileşiği kullanılmalıdır. Eğer yeterli sayıda aktivite değeri biliniyorsa bunların küçük bir kısmı validasyon seti olarak kullanılmak üzere test setinden ayrı tutularak rastgele seçilebilir.

Bir sonraki basamak test seti bileşiklerinin tanımlayıcılarını hesaplamaktır. QSAR programları genellikle yüzlerce hatta binlerce tanımlayıcıyı hızlı bir şekilde hesaplayabilir. Çoğu zaman QSAR modelleri bağlanabilirlik indisleri gibi çok hızlı hesaplanan tanımlayıcılarla sınırlandırılır. Bu da QSAR modelinin çok sayıda bileşik içeren büyük veri tabanlarını analiz etmesine imkan tanır. Sadece nadir durumlarda kuantum mekaniksel hesaplardan elde edilen tanımlayıcılar gibi hesaplama olarak zaman alıcı tanımlayıcılar kullanılır.

Tanımlayıcılar hesaplandıktan sonra hangisinin QSAR modelinde olması gerektiğine dair bir karar verilmelidir. Çoğu QSAR eşitliği doğrusal olduğundan, korelasyon katsayısı her tanımlayıcının aktiviteyi ne kadar iyi tarif ettiğine dair kantitatif bir ölçü sunar. Bu yüzden en yüksek korelasyon katsayılı tanımlayıcı seçilebilir. Seçilecek diğer tanımlayıcı ise aktivite ile iyi bir korelasyon göstermelidir fakat seçilen ilk tanımlayıcı ile kuvvetli bir korelasyon içerisinde olmamalıdır (Buna çapraz korelasyon katsayısı denir). Bu ölçütler tanımlayıcı seçimi için bir temel oluşturur ve genelde birkaç alternatif seçenek sunar.

Tanımlayıcıları manüel olarak seçerken her bir tanımlayıcı ile aktivite değerleri arasındaki ve ayrıca diğer tanımlayıcılar arasındaki korelasyonları gösteren korelasyon matrisini kullanmak oldukça yararlı olur.

Tanımlayıcılar seçildikten sonra en küçük kareler metoduyla korelasyon katsayılarını oluşturmak kolaylaşır. Daha sonra çalışma seti bileşikleri için tahmini aktivite değerleri hesaplanabilir ve deneysel verilerle karşılaştırılabilir. Hangi bileşiklerin iyi tahmin edilemediğine dair analiz, bazen tahmini daha da geliştirmek için QSAR eşitliğine ekstradan birkaç tanımlayıcının daha eklenebileceğini gösterir.

Son olarak validasyon seti bileşiklerinin aktiviteleri tahmin edilebilir ve deneysel aktivite değerleri ile karşılaştırılabilir. İşte buradaki sonuç, modelin aktiviteyi ne kadarlık bir doğrulukla tahmin edebileceğini gösteren önemli bir veridir.

Doğrusal eşitlikleri kullanarak ve korelasyon katsayılarına dayanarak tanımlayıcılar seçip bir QSAR modeli oluşturmak çok uygun bir yoldur ayrıca en sık kullanılan yöntemdir. Bununla birlikte tanımlayıcıların üslerini ya da logaritmalarını içeren doğrusal olmayan eşitlikler de oluşturmak mümkündür [15]. QSAR modeli oluşturulduktan sonra bu modelin doğruluğu, gerçek ve tahmini değerler arasındaki

korelasyon katsayısı gibi istatistiksel parametreler kullanılarak kontrol edilebilir. Genelde sonuçları bilinen birkaç bileşik modelin tahminleme kapasitesini test etmek amacıyla çalışma setinden çıkarılır. Diğer bir seçenek ise gerçek değerler ile tahmini değerleri bir grafiğe geçirmektir. Bu grafik eğer bir eğri gösteriyorsa doğrusal olmayan bir eğilimi belirlemek için kullanılabilir. Ayrıca bu grafikten, modelden sapan bileşikler tespit edilebilir, modelin zayıf yönleri belirlenip daha iyi bir model elde etmek için eklenmesi gereken olası parametreler bulunabilir.

### **2.4.3. Moleküler Tanımlayıcılar (Diskriptörler)**

Çoğu QSAR modellemesi, çok hızlı olarak hesaplanabilen tanımlayıcıları kullanarak yapılır. Bu da, sonuçta oluşturulan eşitliğin hızlı bir şekilde binlerce molekülün özelliğini hesaplamasını sağlar. Bununla birlikte bazı durumlarda tanımlayıcılar; hesaplanırken daha fazla zaman alan kuantum mekaniksel hesaplamalardan elde edilir. QSAR çalışmalarında kullanılan tanımlayıcılar; yapısal, topolojik, elektrostatik, geometrik ya da kuantum kimyasal tanımlayıcılar gibi çok geniş bir şekilde kategorize edilebilir.

Yapısal tanımlayıcılar, molekülün içinde ne olduğuna dair basit bir tanımlama yapar. Örneğin moleküler ağırlık bir yapısal tanımlayıcı olarak düşünülebilir. Diğer yapısal tanımlayıcılara örnek olarak da heteroatom sayısı, halkaların sayısı, çift bağların sayısı verilebilir. Yapısal tanımlayıcılar genelde, tahmin edilen özellik molekülün büyüklüğü ile değiştiği zaman QSAR eşitliklerinde yer alırlar.

Topolojik tanımlayıcılar bir moleküldeki bağ düzenlenmesi ile ilgili bilgi verir. Topolojik tanımlayıcılara örnek olarak Wiener indeksleri, Randic indisleri, Kier-Hall indisleri, bağlanabilirlik indisleri ve bilgi içeriği indisleri verilebilir. Bu indisler biraz anlaşılabilir olabilir çünkü bunların değerlerinin moleküler yapıyla doğrudan bir bağlantısı yoktur. Bununla birlikte bu tanımlayıcılar daha soyut olan kavramlara nicelik verebildiklerinden dolayı bazen en iyi QSAR tahminlerini verebilir. Örneğin molekülün rijit olup olmadığı hakkında bilgi sunabilirler.

Elektrostatik tanımlayıcılar, moleküler yük dağılımları hakkında bilgi verebilen parametrelerdir. Bunlara örnek olarak polarite indisleri, multipoller, ve polarizabilite

verilebilir. En çok kullanılan elektrostatik tanımlayıcılardan bir tanesi *topolojik polar yüzey alanıdır*. Bu tanımlayıcı polar olmayan gruplara karşı polar gruplardan oluşmuş moleküler yüzeyin kesrini gösterir. Diğer çok kullanılan tanımlayıcılardan biri de oktanol-su dağılım katsayısıdır ve genelde Clog P ya da Mlog P olarak gösterilir.

Geometrik tanımlayıcılar moleküllerin büyüklüğü ve şekli ile ilgili bilgi veren parametrelerdir. Atalet momenti, moleküler hacim, moleküler yüzey alanı ve uzunluk, yükseklik ve genişliği tarif eden diğer parametreler geometrik tanımlayıcılara örnek olarak verilebilir. Eğer tahmin edilen özellik molekülün daha küresel veya daha doğrusal olup olmamasına bağlıysa o zaman bu tanımlayıcılar QSAR eşitliğinde önemli hale gelir [16].

Kuantum kimyasal tanımlayıcılar moleküllerin elektronik yapıları hakkında bilgi verirler. Bu tanımlayıcılara örnek olarak HOMO ve LUMO enerjileri, refraktivite, toplam enerji, iyonizasyon potansiyeli, elektron afinitesi ve protonlanma enerjisi verilebilir. HOMO-LUMO boşluğu ya da iyonizasyon potansiyeli moleküllerin nasıl reaksiyona gireceğini tahmin etmede önemli tanımlayıcılar olabilir [17].

Bazı araştırmacılar normal tanımlayıcılar arasında bir ayrım yaparak bazen bunları 1D tanımlayıcıları ve 2,5D tanımlayıcıları olarak adlandırırlar. Bu terminolojide 2,5D tanımlayıcıları molekülün üç boyutlu şekli hakkında tam bir bilgi veremez fakat bunlar üç boyutlu yapıya da bağlılık gösterirler. Örneğin atalet momenti 2,5D tanımlayıcısı olarak düşünülebilir. Bazı topolojik tanımlayıcılar her bir enantiyomer için farklı değerler verebilir ve bu yüzden de 2,5D tanımlayıcısı olarak ele alınabilirler.

QSAR çalışmalarında daha önce de değindiğimiz gibi birbirinden çok farklı moleküler tanımlayıcılar kullanılmaktadır. Bu tanımlayıcıların hepsini burada detaylarıyla açıklamak imkansız olmakla birlikte bu alt başlık altında, QSAR çalışmalarında en çok kullanılan moleküler tanımlayıcılar kısaca anlatılacaktır.

Fragment sabiti tanımlayıcıları; bir reaksiyon merkezinde sübstitüentlerin etkileri ile ilgilidir. Buradaki temel mantık; yapıdaki benzer değişiklikler reaktivitede, iyonizasyonda ya da bağlanmada benzer değişikliklere sebep olur. Farklı etkilerle ilgili olarak farklı sabitler bulunmaktadır.

Konformasyon tanımlayıcılarına örnek verecek olursak; enerji, LowEne, EPenalty sayılabilmektedir. Enerji; seçilmiş olan konformasyonun enerjisini, LowEne; konformasyon setlerindeki en kararlı konformasyonun enerjisini, EPenalty ise enerji ile LowEne arasındaki enerji farkını ifade eder.

Elektronik tanımlayıcılar QSAR çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tanımlayıcılardan bazıları; kısmi yüklerin toplamı, formal yüklerin toplamı, atom polarizabilitelerin toplamı, dipol moment, HOMO, LUMO ve süperdelokalizabilite dir. Kısmi yüklerin toplamı ve formal yüklerin toplamı isimlerinden de anlaşılabilceği gibi sırasıyla moleküldeki atomların sahip oldukları kısmi yüklerin ve formal yüklerin sayısal olarak toplamıdır. Dipol moment bir 3D tanımlayıcısıdır. Bu tanımlayıcı bir molekülün elektrostatik alanda dayanıklılığını ve yönelimini belirler. Dipol momentin hem büyüklüğü hem de kartezyen koordinatlarındaki x,y,z bileşenleri hesaplanır. Bu da kısmi atomik yüklerin ve atomik koordinatların hesaplanmasıyla bulunabilir. Bu tanımlayıcı Debye birimindedir. Dipol özellikler, ligant-reseptör tanıma ve daha sonra meydana gelen bağlanma ile ilişkilendirilir.

HOMO; molekülün dolu olan en yüksek enerjili moleküler orbitali belirtir. HOMO enerji düzeyi kuantum kimyasal hesaplamalarla belirlenir. Bu tanımlayıcı moleküllerin reaktivitelerinde ve özelliklerinde oldukça önemlidir. Bir molekül bağ oluşumu sırasında bir Lewis baz olarak davrandığında elektronlar molekülün HOMO'sundan verilecektir. Bu işlemin kolaylıkla nasıl olacağını HOMO enerjisi belirler. LUMO; bir molekül sistemde boş olan en düşük enerjili molekül orbitalini tanımlamaktadır. Bu moleküler tanımlayıcı reaktivitede ve moleküler özelliklerde çok önemlidir. Bir molekül bağ oluşumu sırasında bir Lewis asidi olarak davrandığında gelen elektronlar LUMO tarafından alınırlar. Daha düşük LUMO enerjisine sahip olan moleküller daha yüksek LUMO ya sahip olanlara göre elektronları almaya daha yatkındır. Bu nedenle de LUMO tanımlayıcısı bir molekülün elektrofilik özelliğini belirler.

Süperdelokalizabilite, aromatik hidrokarbonlardaki reaktivite indeksidir. Bu indeks şu fikre dayanmaktadır; iki reaktanın moleküler orbitallerinin ilk etkileşimleri ortak pertürbasyon gibi ele alınabilir. Böylece iki orbitalin göreceli enerjileri beraber değişir ve reaktanlar birbirlerine yaklaşırken benzer bir örtüşme derecesi sağlar.

Grafik teorik tanımlayıcılarda moleküler tanımlayıcıların hesaplamaları, moleküler yapıların grafik olarak gösterilmesine dayanır. Atomlar köşelerle, kovalent kimyasal bağlar ise kenarlarla gösterilmektedir. Bu tanımlayıcılar sayısal değerlerini hidrojeni olmayan grafikler üzerinde gösterirler.

Topolojik tanımlayıcılar; 2D tanımlayıcılardır ve grafik teori kavramına dayanır. Bu indisler QSPR ve QSAR çalışmalarında sıklıkla kullanılır.

## **2.5. Epilepsi**

Epilepsi, beyin fonksiyonlarının kısa süreli paroksimal rahatsızlığı olarak tanımlanır. Merkezi sinir sisteminde bir grup nöronun ani, anormal ve hipersenkronize deşarjları sonucu pozitif (olmayan bir fonksiyonun ortaya çıkması) veya negatif (var olan bir fonksiyonun yok olması) belirtilerle ortaya çıkan nöbetler halinde gözlenir. Hastalık temel olarak bilinç kaybı gerçekleşebilen tonik, tonik-klonik, absens ve miyoklonik nöbetler gibi düzensiz motor aktivitesiyle kendini gösterir. Hastalığın belirtilerinin beyin duyu iletim sistemi içinde eksik regülasyon ile meydana geldiği düşünülmektedir. Beynin belli bir odağında oluşan ani uyarı, vücudun buna karşı cevabı ile aynı noktada bloke edilir ve böylece beynin küçük bir bölümü fonksiyon dışı kalır. Bazen bu odak, daha büyük bir sahayı kapsayabilir. O zaman da periferik kadar yayılarak derin bilinç ve hafıza kaybı yanında daha ağır kramplara neden olan konvülsiyonlar şeklinde görülür. Hastalığın bütün bu belirtileri EEG (elektroensefalogram) ile saptanabilmektedir.

### **2.5.1. Antikonvülzan İlaçlar**

Antikonvülzanlar, merkezi sinir sistemini seçici olarak deprese eden ilaçlardır. Bu ilaçlar esas olarak merkezi sinir sistemine zarar vermeden ve solunumu deprese etmeden epileptik nöbetlerin baskılanması için kullanılırlar. Hastaların % 75-80'inde etkilidirler.

Epilepsinin semptomatik tedavisi amacıyla kullanılan antiepileptik ilaçlar motor uyandırılabilirliğini etkilemeden nöbet şuur eşiğini artırmalıdır. Terapötik dozlarda

sedatif veya hipnotik olmamalı ve kronik dozlarda bile bu etki gözlenmemelidir. Hasta tüm hayatı boyunca antikonvülzan alma ihtiyacında olabileceğinden ilaçların toksisitesi düşünölmelidir. Birçok antikonvülzan ilaç, kemik iliğı depresyonu, karaciğer ve böbrek tahribatı, gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk, kellik ve nefropati gibi yan etkilere neden olurlar.

Piyasada bütün özellikleri içeren bir ilaç yoktur. Bu nedenle, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalı, hasta denetlenmelidir (plazma seviyesi, kan sayımı, üriner ve böbrek fonksiyonları kontrolü vs.). İlaç seçimi ve doz denetimi, EEG sonuçları incelenerek ve nöbet sıklığı göz önünde tutularak yapılır.

Bromürler, fenobarbital ve fenitoin gibi birçok madde, 1858'den günümüze kadar antikonvülzan olarak tedavide kullanılmaktadır. Daha sonra 1937'de piyasaya sürölmeye başlanan ilaçlarda periyodik olarak nöbet tiplerine göre yeni antikonvülzan ajan değerlendirmeleri yapılmaya başlanmıştır. *Parke Davis* tarafından geliştirilmiş bir hayvan nöbet modeli kullanılarak, difenilhidantoinin (fenitoin) antikonvülzan özellikleri irdelenmiştir. Trimetadion, etosüksimit, karbamazepin ve valproik asit gibi diğer antikonvülzan ilaçlar, 1938'den sonra ortaya çıkmıştır. 1978'den 1993'e kadar hiçbir yeni antikonvülzan ilaç *Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi* (FDA) tarafından onaylanmamıştır. Lamotrijin, gabapentin ve felbamat, 1993'den sonra Kuzey Amerika'da onaylanmıştır. 1995'de dünya üzerinde antikonvülzan ilaçların dağılımında önemli farklılıklar meydana gelmiştir. Örneğın klobazam, *Hoechst Roussel* tarafından elliden fazla ülkede daha önce piyasaya sürölmesine rağmen Kanada'da 1991'de onaylanmış; ABD'de ise hala onaylanmamıştır.

### **2.5.2. Antikonvülzan İlaçların Sınıflandırılması**

Epilepsi nöbetlerini önlemek amacıyla ilk olarak 1857'de potasyum bromür kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bugünkü anlamda antiepileptik tedavi, 1912 yılında fenobarbital ve 1937 yılında fenitoinin bulunması ve klinikte kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Bu gün farklı kimyasal yapılara sahip bileşikler, antikonvülzan olarak kullanılabilirler. Benzodiyazepinler, GABA analogları, dibenzazepin türevleri, sekonder ve tersiyer alkoller, valproik asit türevleri bu gruplardan başlıcalarıdır.

### BÖLÜM 3

#### KAYNAK ÖZETLERİ

Çalışmamızın literatürdeki yerine bakacak olursak, QSAR ile ilgili oldukça fazla yayına ulaşmak mümkün olacaktır. Ancak *in vitro* deneylere ait QSAR çalışmaları *in vivo* ya göre daha baskındır. Bunun da sebebi, *in vivo* çalışmalarında meydana gelebilecek karmaşıklık ve hatalardan dolayı QSAR metotlarının bu tür deneylerde çok sık kullanılmıyor olmasıdır.

Bu bölümde antikonvülzan ilaçlarla ilgili yapılan QSAR çalışmalarından kısaca bahsedeceğiz. Böylece çalışmamızın literatürdeki yerinden de söz etmiş olacağız.

Bernard Masereel ve arkadaşlarının [18] yaptığı bir çalışmada valproyil kısımlarına sahip olan bir seri aromatik/heterosiklik sülfonamid yapıları antiepileptik aktivite gösterebilecek bileşiklerin dizaynı için sentezlenmiştir. Antiepileptikler içerisinde en sık kullanılan ilaçlardan olan valproik asit, asetazolamid ve topiramatta bulunan sülfonamid kalıntısı, antiepileptik özellikli karbonik anhidraz inhibitörleridir. Bu türevlerden bazıları vücutta önemli fizyolojik işleyişlerin içinde bulunan CA I, CA II ve CA IV gibi karbonik anhidraz izozimlerine karşı çok yüksek inhibitör özellik gösterir. Topiramata orta şiddette CA I, CA II ve CA IV inhibitörü olmasına rağmen son yıllarda geliştirilmiş bir antiepileptik ilaçtır. Bu çalışmada sentezlenen asetazolamidin valproyil türevi farelerde çok yüksek antikonvülzan etki göstermiş. Ayrıca bu seri içindeki lipofilik türevler de antikonvülzan ya da selektif serebrovasodilatör ilaçların geliştirilmesinde öncü olarak düşünülebilir.

Min Shen ve arkadaşları [19] fonksiyonlandırılmış aminoasitlerin antikonvülzan aktiviteleri ile ilgili bir QSAR analizi yapmışlardır. Bu çalışmada 48 adet fonksiyonlandırılmış aminoasit kullanılmış ve QSAR modelleri rapor edilmiştir. İki farklı istatistiksel yaklaşım kullanılmıştır. Türetilen QSAR modellerinde topolojik indisler, bağlanabilirlik indisleri ve atom çifti moleküler tanımlayıcıları kullanılmıştır. oluşturulan modeller validasyona tabi tutulmuştur ve bunların iyi birer tahminleme kapasitesine sahip olduğu görülmüştür.



Silvino M. Tasso ve arkadaşlarının [20] valpromit türevleri üzerinde yaptığı bir çalışmada çeşitli türevlerin antiepileptik aktiviteleri tartışılmış ve bu aktiviteden sorumlu olan temel yapı ve elektronik özellikler belirlenmiştir. Bu özelliklerin tespiti için 3-D QSAR metotları kullanılmıştır. Çalışılan yapıların fenitoin benzeri bir profil çizdiği bulunmuş ve ayrıca bunların sodyum kanalı blokeri olarak davrandığı düşünülmüştür.

Luciana Gavernet ve arkadaşları [21] antiepileptik sülfamidler üzerinde 3-D QSAR araştırması yapmıştır. Aktivitesi bilinen sülfamid türevleri ve yeni sentezlenmiş yapılar kullanılarak karşılaştırmalı moleküler alan analizi (CoMFA) yapılmış. Bu analizin sonucunda biyolojik aktiviteden sorumlu olan sterik ve elektrostatik özellikler gibi fizikokimyasal etkenler belirlenmiş. Ayrıca elde edilen 3-D QSAR modelleri yeni dizayn edilmiş bileşiklerin aktivitelerini tahmin etmede yeterlilik göstermiştir.

Majid H. ve arkadaşları, 25 adet valproik asit türevinin yoğunluk fonksiyonel teori ile 6-31G(d) temel kümesinde kuantum kimyasal tanımlayıcıları hesaplamışlardır. Valproik asit türevlerinin hesaplanan moleküler tanımlayıcıları ile göstermiş oldukları biyolojik aktiviteleri arasındaki istatistiksel ilişkileri bulmak amacıyla genetik algoritma doğrusal regresyon tekniği kullanılmıştır. Bu teknikle çok parametrelili QSAR modelleri oluşturulmuş ve genetik algoritma doğrusal regresyon ile çoklu doğrusal regresyon teknikleri istatistiksel açıdan karşılaştırılmıştır [22].

Ayarivan P. ve Mukesh D.'nin yaptığı bir çalışmada, 4,5-difenil-1H-imidazol analoglarının *in vivo* antiepileptik ve lokomotor aktiviteleri üzerindeki kantitatif yapı-aktivite ilişkileri incelenmiştir. Aktiviteler üzerindeki süstitüent etkileri araştırılmış ve her iki aktivite değerlendirmesi için de QSAR modelleri oluşturulmuştur. Çalışılan analogların toplam polar ve çözgen ulaşılabilir yüzey alanları ile antiepileptik aktiviteleri arasında yüksek korelasyonları bulunmuş. Ayrıca lokomotor aktivite ile molekül şekli, çözgen ulaşılabilir yüzey alanı, LUMO ve polar yüzey alanı tanımlayıcıları arasında iyi korelasyonlar tespit edilmiş. Elde edilen modellerin tahminleme kapasiteleri de çeşitli istatistiksel parametrelerle değerlendirilmiş ve uygun modeller oldukları belirlenmiştir [23].

Nikhil D. ve arkadaşları, 6-sübstitüe-[3-sübstitüe-prop-2-enamido] benzotiyazol ve 6-sübstitüe-2-[(1-asetil-5-sübstitüe)-2-pirazolin-3-yil] amino benzotiyazol türevlerini uygun sentetik metotlarla sentezlenmişler ve bunların antiepileptik aktiviteleri ile moleküler özellikleri arasındaki ilişkiyi bulmak için 3-D QSAR yöntemi kullanmışlardır. Oluşturulan modeller istatistiksel açıdan değerlendirilmiş ve ayrıca aktivite için gerekli olan yapısal ve elektronik özellikler oluşturulan bu modeller vasıtasıyla belirlenmiştir [24].

Juan C. Garro Martinez ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada halkalı enaminonların göstermiş oldukları antiepileptik aktiviteleri ile yapıları arasındaki matematiksel ilişkiyi belirlemek için QSAR tekniğini kullanmışlardır. Yapılan istatistiksel değerlendirmelere göre halkalı enaminon türevlerinin fenitoin benzeri aktivite gösterdikleri tespit edilmiş ve kullanılan bu bileşiklerin diğer ilaç etken maddeleriyle karşılaştırıldığında oldukça uygun özelliklere sahip olduğu belirlenmiş [25].

Literatür çalışmalarında da görüldüğü gibi yapı-aktivite ilişkilerinde farklı istatistiksel yöntemler kullanılmaktadır ve amaca uygun olarak da farklı moleküler tanımlayıcılarla çalışılabilmektedir.

## BÖLÜM 4

### MATERYAL VE METOT

#### 4.1. Hesaplamalı Kimya İle İlgili Genel Bilgiler

Hesaplamalı kimya, moleküllerdeki bağ yapıları, moleküller arası etkileşimler, termodinamik veriler, reaksiyon mekanizmaları gibi çeşitli kimyasal verilerin elde edilmesini ve değerlendirilmesini konu alan bir bilim dalıdır. Hesaplamalı kimya; fizikokimya, organik kimya, anorganik kimya, tıbbi kimya ve biyokimya gibi kimyanın çeşitli dallarıyla multidisipliner çalışmalar yapmaktadır. Özellikle ilaç tasarımında hesapsal metotlara sıklıkla başvurulmaktadır. Bu sebeplerden dolayı da hesaplamalı kimya teknikleri her türden çalışma yapan araştırmacıların ilgi alanına girmiş durumdadır [1].

Hesapsal kimya metotları, doğru yaklaşımlar ve yöntemler kullanıldığı takdirde deneysel sonuçlarla son derece uyumlu veriler elde edebilir. Fakat bununla birlikte deneysel yöntemlerde olduğu gibi bu tür teorik yöntemlerde de bazı avantajlar ve dezavantajlar vardır. Teorik yöntemlerin avantajları arasında, çalışma sırasında herhangi bir tehlike arzetmemesi ki bu faktör deneysel çalışmalarda sıklıkla karşımıza çıkmaktadır, zamandan ve maddi kaynaklardan tasarruf sağlanması ve güçlü bilgisayar donanımları sayesinde daha hızlı ve kolay bir şekilde istenen kimyasal verilerin elde edilmesi sayılabilir. Dezavantajlarına değinecek olursak; hesapsal metotlarda doğru yaklaşımlar ve yöntemler seçilmezse yapılan hesaplamalardan elde edilen sonuçlar çok büyük hatalar içerebilir, bu sebeple de yöntem seçimi teorik kimyada çok önemlidir. Ayrıca hesaplama tekniklerinin matematiksel tabiatından kaynaklanan bazı sınırlamalar da mevcuttur ve bu sınırlamalardan dolayı da her yöntem çalışılan her moleküle uygulanamamaktadır [26].

Hesaplamalı kimya yöntemleri üç gruba ayrılır. Bunlar; moleküler mekanik yöntemler, kuantum mekanik yöntemler ve hibrit yöntemlerdir. Kuantum mekaniği yöntemleri de kendi içerisinde üç gruba ayrılmaktadır.

Bunlar da sırasıyla; yarı-deneysel yöntemler, *ab-initio* yöntemleri ve yoğunluk fonksiyonel teorisidir.

#### 4.1.1 Moleküler Mekanik

Moleküler mekanik yöntemlerinde, moleküllerin yapılarının ve özelliklerinin araştırılmasında klasik fizik yani diğer bir ifadeyle Newton fiziği kanunları kullanılmaktadır. Elektronların hareketleri bu yöntemlerde ihmal edilir ve moleküler sistemi oluşturan atomların çekirdeklerinin bulunduğu konuma göre toplam sistemin enerjisi hesaplanır. Atomlar küre olarak, atomlar arasındaki kimyasal bağlar ise yay olarak düşünülür ve bu şekilde modelleme yapılır. Sistemi oluşturan tüm atomların çevresinde kuvvet alanları bulunur. Kuvvet alanları bir enerji terimini hesaplamak için geliştirilmiş eşitliklerdir. Bu kuvvet alanları sayesinde atomların birbirleriyle olan etkileşimleri hesaplanabilir. Sistemin toplam enerjisinin hesabında atomların birbirleriyle yaptıkları tüm etkileşimler hesaba katılmalıdır ki doğruya yakın sonuçlar elde edilebilsin. Çalışılan moleküllerin yapılarına ve özelliklerine göre farklı şekilde geliştirilmiş olan kuvvet alanları mevcuttur. Daha önce de değindiğimiz gibi burada da molekülün yapısına göre doğru kuvvet alanının seçimi oldukça önemlidir. Uygun olmayan bir kuvvet alanıyla hesaplama yapılması daha sonraki yapılacak olan hesaplamalarda hataların artmasına sebep olabilir [27].

Moleküler mekanik yöntemler diğer tüm hesaplama metotlarına göre çok daha hızlı sonuç verirler. Bunun en büyük sebebi ise klasik fizik kanunlarının kuantum mekaniği gibi çok karmaşık formülasyonlara sahip olmaması ve ayrıca kullanılan kuvvet alanlarının deneysel verilerle birleştirilmiş olmasıdır. Fakat elektron hareketlerini ve dolayısıyla elektronik etkileri hesaba katmamasından dolayı moleküler mekanik yöntemler, molekül geometrisinin belirlenmesinde son derece önemli olan bağ yapmayan etkileşimleri belirleyemez [28].

Bazı önemli kısıtlamaları olsa da moleküler mekanik yöntemler, ilaç tasarımında sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle kenetlenme çalışmalarında kullanılan algoritmaların tamamı moleküler mekanik metotlara dayanmaktadır. Çok hızlı hesap yapabilmesinden dolayı bu metotlar, biyolojik olarak çok büyük öneme sahip olan enzimlerin modellenmesinde kullanılmaktadır [29].

#### 4.1.2. Kuantum Mekanik Yöntemler

Kuantum mekanik yöntemlerde, adında da kolayca anlaşılacağı gibi kuantum fiziği kanunları kullanılmaktadır. Hesaplamalar sırasında moleküler orbital teori yaklaşımlarına başvurulmaktadır [30].

Kuantum kimyasal metotlarla moleküllerdeki elektron yoğunluğu, kimyasal reaksiyonların potansiyel enerji yüzeyleri, aktivasyon enerjileri, geçiş hali kompleksleri, titreşim, NMR, UV spektrumları ile ilgili bilgiler elde edilebilmektedir. Kuantum kimyasal yöntemler, moleküllerin elektronik yapısının aydınlatılmasında kullanılan en ucuz tekniktir. Herhangi bir deneysel işleme bile gerek duymadan sadece iyi geliştirilmiş bilgisayar algoritmaları ve güçlü donanımlar sayesinde deneysel verilerle son derecede uyumlu veriler elde edilebilmektedir [31].

Kuantum kimyasal çalışmalar deneysel verilere oranla çok daha az maliyetli olmasına rağmen yine de elde edilen sonuçlar deneysel verilerle karşılaştırılır. Deneysel yöntemlerle sadece gerçek sistemler incelenebilirken kuantum kimyasal yöntemlerle hem gerçek hem de hipotetik sistemler başarıyla modellenir.

Bilgisayar donanımlarının ve yazılım algoritmalarının gelişmesiyle artık çok büyük sistemler bile çeşitli yaklaşımlar kullanarak incelenebilmektedir. Özellikle ilaç tasarımı çalışmalarında kuantum kimyasal yöntemlerin kullanılma sıklığı giderek artmaktadır [32].

Kuantum kimyasal metotlarda molekül orbital teorisi kullanıldığı için çalışılan sistemler moleküler orbitaller olarak ifade edilir. Kuantum fiziğinde herhangi bir sistemin enerjisini belirlemek için Schrödinger denkleminde yararlanılır. Schrödinger denklemi şu şekilde ifade edilir.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (4.1)$$

Burada;  $\hat{H}$  molekül bir sistemdeki tüm çekirdek ve elektronların enerji işlemcisidir. Bu işlemci herhangi bir sisteme uygulandığında söz konusu sistemin enerji değeri elde edilir.  $\Psi$ , çalışılan sistemin dalga fonksiyonu, E ise sistemin toplam enerji değeridir.

Schrödinger denklemi sadece hidrojen atomu yani diğer bir ifadeyle tek elektronlu sistemler için tam olarak çözülebilmektedir. Bunun dışındaki tüm sistemler birden fazla elektron içerdiğinden çözüm mutlak değildir. Bu sebeple çok elektronlu sistemler için hesap yapılırken bazı yaklaşık yöntemler kullanılmaktadır. Born Oppenheimer, Hartree-Fock ve atomik orbitallerin doğrusal bileşimi yöntemi (LCAO) kullanılan bazı yaklaşımlardır [33].

#### 4.1.2.1. Yarı-Deneysel Yöntemler

Yarı-deneysel yöntemler, Hückel teorisine ve moleküler orbitallerin pertürbasyon teorisine dayanır. Ab initio yöntemlerinin Schrödinger denklemini çeşitli yaklaşımlarla tamamen çözebilmesi için gelişmiş algoritmalara ve ayrıca hızlı hesaplama yapabilen bilgisayar donanımlarına ihtiyaç duymasından dolayı yarı deneysel metotlar geliştirilmiştir. Bu yöntemlerle zamandan büyük ölçüde tasarruf edilmektedir. Yarı-deneysel yöntemler geliştirilirken adından da anlaşılacağı gibi çeşitli deneysel parametrelerden yararlanılmıştır. Burada, Schrödinger denkleminin bazı kısımları ihmal edilmiştir yani ab initio metotlarının sıfırdan başlayarak elde ettiği parametreler yerine deneysel nitelikli veriler doğrudan yöntemin formülasyonlarına yerleştirilmiştir. Bu deneysel parametreler ise atomik spektra ve iyonlaşma enerjileri gibi çeşitli moleküler yapıları gösteren verilerdir. Bu şekilde deneysel verilerin yöntemin içine sokulması ile çözülmesi gereken eşitliklerin sayısı azalmış olur. İşte bu sayede yarı-deneysel yöntemlerle yapılan hesaplamaların süreleri ab initio metotlarına göre gözle görülür şekilde azalmış olur [34].

Yarı-deneysel yöntemler ihmal ettikleri parametrelere göre kendi içinde çeşitli metotlara ayrılırlar. CNDO, INDO, NDDO gibi yarı-deneysel yöntemler ilk olarak geliştirilmiş metotlardır. Bunların bazı modifikasyonlara uğramasıyla da MNDO, AM1, PM3 ve PM5 gibi daha farklı metotlar geliştirilmiştir. Tüm metotların birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Burada önemli olan çalışılan moleküler sistemlere göre en iyi parametrizasyonu sağlayabilecek yöntemi belirlemektir. Örneğin CNDO, INDO, NDDO metotları moleküler geometrileri başarılı bir şekilde belirlemesine karşın bağlanma enerjilerini tam olarak hesaplayamaz. Organik moleküller için AM1 ve PM3 metotları diğer yöntemlere

göre çok daha başarılı sonuçlar vermektedir. Ancak şunu unutmamak gerekir ki, çalışılan moleküler sistemler için iyi bir parametrizasyon yapılmazsa kullanılan yöntem ne olursa olsun hatalı sonuçlar elde edilecektir [35].

Yarı-deneysel metotlar hesaplama zamanları kısalttıkları gibi bazı çeşitli avantajlarada sahiptir. Örneğin, çalışılan sistemler çok büyük ise yani diğer bir ifadeyle sistem çok sayıda atomdan oluşuyorsa bu türden hesaplamalar için oldukça pratiktir. Pek çok çalışmada özellikle de büyük sistemler için Hartree-Fock ve yoğunluk fonksiyonel teorisi hesaplamaları yapılacaksa, başlangıç yapılarını elde etmek amacıyla yarı-deneysel metotlardan yararlanılır. Hesaplamalı kimyada moleküllerin başlangıç yapıları oldukça önemlidir. İyi bir şekilde optimize edilmemiş yapılar üzerinden direkt olarak HF ve DFT hesaplamaların yapılması hem çok fazla zaman alacaktır hem de bazen yanlış sonuçların ortaya çıkmasına sebep olacaktır. Hatta kullanılan bilgisayar paket programlarının algoritmalarına bağlı olarak yanlış bir başlangıç yapısı üzerinden yapılan hesaplamalar sonlanmayabilir, diğer bir ifadeyle algoritma hata verebilir. Bu da zaman kaybına yol açar.

Yarı –deneysel metotlar temel durumda yani en düşük enerji seviyesindeki moleküler sistemler için iyi bir şekilde parametrize edilmiştir. Bu yöntemlerin hepsi aslında organik moleküller için geliştirilmiştir. Molekülerdeki atomik yükler, molekül orbitaler ve bazı titreşim modları hakkında kalitatif de olsa bilgi edinmek amacıyla yarı-deneysel yöntemler kullanılabilir. Bazen de bu metotlar konformasyon enerjilerinin ve süstitüent etkilerinin yarı kantitatif olarak değerlendirilmesinde kullanılır [31].

Eğer çalışılan moleküller için iyi bir parametrizasyon yapılmamışsa, hidrojen bağları ve kimyasal reaksiyonlardaki geçiş halleri ile ilgili verilerin elde edilmesinde sıkıntılar oluşabilir.

Çalışmamızda da, antiepileptik aktivite gösteren moleküllerin tamamı DFT hesaplamalarından önce PM3 yarı-deneysel metoduyla ön bir geometrik optimizasyondan geçirilmiştir. Bu sayede ortaya çıkabilecek hatalardan ve sorunlardan kaçınılmıştır.

#### 4.1.2.2. *Ab-Initio* Yöntemler

*Ab-initio* yöntemleri sadece kuantum kimyasındaki yaklaşımları kullanır. Schrödinger denklemindeki tüm fonksiyonlar bu yöntemde tamamen çözülür ve yarı-deneysel metotlarda olduğu gibi herhangi bir ihmal yapılmaz veya deneysel parametreler kullanılmaz. Bu sebepten dolayı da yapılan hesaplamalar oldukça zaman alıcıdır. Bununla birlikte yarı-deneysel metotlara göre daha iyi sonuçlar elde edilebilir [36].

*Ab-initio* yöntemleri diğer metotlara oranla molekül orbital teorisini neredeyse tamamen uygular ve çok hassas sonuçlar elde edilebilir. Yarı-deneysel yöntemlere göre oldukça güvenilir metotlardır. Fakat bununla birlikte yapılan hesaplamaların çok uzun ve detaylı olmasından dolayı *ab-initio* metodunun büyük sistemlere uygulanması oldukça zor ve hatta imkansızdır. Örneğin biyolojik sistemlere bu tarz bir hesaplama metodunun uygulanması hiçbir zaman bitmeyecek bir prosesin başlatılması gibidir. Örneğin, binlerce atomdan oluşan bir enzim sisteminin *ab-initio* modellenmesi neredeyse olanaksızdır. Bu sebepten dolayı *ab-initio* yöntemleri ilaç tasarımı çalışmalarında ilk aşamalarda tercih edilen bir metot değildir. Fakat bununla birlikte enzimlerin aktif bölgelerin modellenmesinde kullanılabilir ve oldukça iyi veriler sağlayabilir [37].

*Ab-initio* metotları da kendi içlerinde kullandıkları hesaplama seviyelerine göre çeşitli gruplara ayrılırlar. Kullanılan hesaplama seviyesi arttıkça bu hesaplamalardan elde edilen sonuçlar da hassaslaşır ve doğruluk değeri artar. Burada unutulmaması gereken şudur; düşük seviyeli yöntemler büyük moleküler sistemlerde daha iyi çalışırken, küçük sistemler için ise daha yüksek seviyeli hesaplamalar yapılabilir ve bu sayede güvenilirliği fazla olan sonuçlar elde edilebilir [38].

*Ab-initio* hesaplamalarında kuantum kimyasında yer alan ışık hızı, elektronların, çekirdeklerin yükleri, kütleleri ve Planck sabiti gibi fiziksel sabitler yer almaktadır. *Ab-initio* metotlarında yarı-deneysel yöntemlerde olduğu gibi herhangi bir sistem sınırlaması bulunmamaktadır.



#### 4.1.2.2.1. Hartree-Fock Metodu ve Temel Kümeler

N adet elektrondan meydana gelmiş kararlı bir molekül sistem için enerji hesabı yapmak istiyorsak öncelikle Hamilton operatörünü ( $\hat{H}$ ) ve bu operatöre ait olan özfonksiyonları kullanmamız gerekir. Bu sayede enerji özdeğeri olan  $E$ 'yi elde edebiliriz. İşte temel anlamda bu şekilde hareket ederek Hartree-Fock (HF) yöntemi de Schrödinger denklemini çözer ve incelenen sistemin enerjisini hesaplar. İncelenen sistemler çok elektronlu olduğu için denklemin kesin bir çözümü yoktur ve bu sebeple de HF teorisinde bazı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Kullanılan yaklaşımlardan bir tanesi “Atomik Orbitalerin Doğrusal Birleşimi” (AODB, İngilizce: Linear Combination of Atomic Orbitals, LCAO) dir. Burada atomik orbitalleri tanımlayan bazı fonksiyonlar hesaplamalarda yer alır. Bu fonksiyonlara “temel küme” adı verilmektedir. Bu temel kümeleri en basitten en geniş doğru şu şekilde sıralayabiliriz; minimum temel küme, bölünmüş varyans temel kümesi, polarizasyon fonksiyonları ve difüzyon fonksiyonları. Temel kümenin seçimi hesaplama süresini belirleyen önemli bir faktördür. Bu sebepten dolayı çok iyi bir yöntemin ve gelişmiş bir temel kümenin kullanımı şüphesiz çok iyi sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır ancak bir o kadar da hesaplama zamanı alacaktır [26].

Minimum temel küme en basit Hartree-Fock (HF) kümesidir. Bu modelde sistemi oluşturan atomların tüm fonksiyonları hesaplamalara katılır. Sistemdeki tüm elektronlar bu hesabın içindedir ve küresel simetrisinin sağlanmasına çalışılır.

Bölünmüş valans temel kümesinde atomların valans yani diğer bir ifadeyle değerlik orbitalleri iç p ve dış p olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Bu p gruplarının her birinde farklı sayıda Gaussian fonksiyonu yer almaktadır. İşte bu Gaussian fonksiyonlarının sayısına göre çalışılan temel kümenin ismi belirlenir. Örneğin; 4-31G temel kümesinde iç yörüngedeki orbitallerde 4 Gaussian fonksiyonu, değerlik orbitallerinde ise 3 iç ve 1 dış Gaussian fonksiyonu yer almaktadır.

Polarizasyon fonksiyonlarında ise sistemi meydana getiren atomların atomik orbitallerinin uyarıldığı durumlar da hesaplamalara dahil edilir. Buradaki amaç, atomik orbitalleri daha esnek bir şekilde hesaplamalara katmaktır. 3-21G\* ve 6-31G\* temel kümeleri polarizasyon fonksiyonlarına örnek teşkil eder. Bu şekilde atomik

orbitallerin uyarıldığı durumların da hesaba katılmasıyla farklı şekillerde yönlendirilmiş olan yeni hibrit orbitaller meydana gelir.

Difüzyon fonksiyonları ise uyarılmış sistemleri, bağ yapmamış elektron çiftlerini ve anyonları daha iyi modelleyebilmek için kullanılır.  $3-21+G$  ve  $6-31+G^*$  bu fonksiyonlara örnektir. Difüzyon fonksiyonları burada görüldüğü gibi “+” simgesiyle ifade edilirler [27].

Çalışılan temel kümelerden birden fazla polarizasyon fonksiyonu ve difüzyon fonksiyonu eklemek mümkündür. Böylece daha hassas hesaplar yapılabilir. Birden fazla fonksiyon eklenmesiyle elektronların bulunma olasılığının olduğu yerler daha detaylı bir şekilde analiz edilmiş olur. Fakat bununla birlikte hesaplamalara katılan atomik orbitallerin sayısı artar bu nedenle de sistemin modelleme zamanı oldukça uzar.

Bir molekül sistemi oluşturan atomların sahip oldukları elektronlar hiç şüphesiz birbirleriyle etkileşim içerisindedir. Bu etkileşimlere “elektron korelasyonu” denir. HF yaklaşımları bu elektron korelasyonunu tam olarak modelleyemez. Bu nedenle de fazla sayıda temel kümenin kullanımı bazen hatalı sonuçlar ortaya çıkarabilir. Çalışılan sistemi yeterli bir şekilde modelleyebilecek temel kümelerin kullanımı asıl amaç olmalıdır. Aksi takdirde elde edilen sonuçları hassasiyetleştirmek isterken varmak istediğimiz noktadan uzaklaşmak da ihtimal dahilindedir [31].

#### **4.1.2.2.2. Hartree-Fock Ötesi Yöntemler ve Elektron Korelasyonları**

Yukarıda da değindiğimiz gibi bir sistemi meydana getiren asıl yapı taşı elektronlardır ve bu elektronlar mutlak anlamda birbirleriyle etkileşim halindedir. Dolayısıyla herhangi bir sistem için elektron korelasyonundan söz edilebilmektedir. HF metodunun elektron korelasyonlarını doğru bir şekilde hesaplayamamasından dolayı bu yöntemin ötesinde daha farklı olan ve elektron etkileşimlerini iyi bir şekilde modelleyebilen çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bu tekniklerde elektron korelasyonuna ait fonksiyonlar kullanılmaktadır. Burada yine kullanılan temel kümenin sayısı arttıkça hesaplamaların hassasiyeti ve doğruluğu artar, bununla birlikte hesaplamalara katılan korelasyon fonksiyonlarının da artması bir o kadar

daha gerçeğe yakın sonuçların elde edilmesini sağlar. Ancak unutulmamalıdır ki eklenen her bir temel küme ve korelasyon fonksiyonu hesaplama zamanlarını arttırır ve modellemelerin zorlaşmasına sebep olur [39].

Elektron etkileşimleri, diğer bir ifadeyle elektron korelasyonları yapılan hesaplamalara iki şekilde katılabilir. Bunlardan ilki “varyasyon yöntemi” diğeri ise “Moller-Plesset pertürbasyon yöntemi” dir. Bu metotlar da kendi içlerinde gruplara ayrılırlar. Varyasyon yöntemleri CIS, CID, CISD teknikleri olarak üç alt grupta incelenebilirken, Moller-Plesset pertürbasyon yöntemi ise kendi içinde MP2, MP3 ve MP4 olarak sınıflandırılabilir. Moller-Plesset pertürbasyon teorisinden en çok kullanılan yöntem MP2’dir. MP3 ve MP4 yöntemleri bazen geometri optimizasyonlarını yapamayabilir fakat MP2 metodu uygun bir şekilde elektron korelasyonu fonksiyonlarını kullanarak bu iki yöntemle yapılamayan optimizasyonları gerçekleştirebilmektedir [40].

#### **4.1.2.3. Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT)**

Yoğunluk fonksiyonel teorisi, moleküler sistemde bulunan toplam elektron yoğunluğu ile sistemin toplam enerjisi arasında bir korelasyon ortaya koyar. Diğer bir ifadeyle incelenen sistemin toplam elektronik enerjisi elektron yoğunluğu ile nicelendirilir. Ab-initio yöntemlerinde Moller-Plesset metotları dışındaki diğer hesaplama tekniklerinde elektron korelasyonu tam olarak göz önüne alınmazken yoğunluk fonksiyonel teorisinde ise elektronlar arasındaki etkileşimler doğrudan hesaplamalara dahil edilir. Elektron korelasyonu sistemdeki toplam elektron yoğunluğu ile ilişkilendirilir [41].

DFT metotları kendi içerisinde iki alt gruba ayrılmaktadır. Bunlar lokal ve non-lokal yoğunluk fonksiyonelleridir. Lokal fonksiyoneller, sistemin toplam elektronik enerjisini sadece toplam elektron yoğunluğu ile nicelendirir. Non-lokal fonksiyoneller ise elektron yoğunluğunun yanı sıra yoğunluk gradientini de enerji hesaplamasında dikkate alır. Böylece moleküler sistemin enerjisinin belirlenmesinde düzeltme yapılmış olur [39].

DFT yöntemlerinde sıklıkla kullanılan fonksiyoneller toplam elektronik enerjiyi kendi içinde çeşitli parametrelere ayırmaktadır ve bunun için de Khon-Sham denklemi kullanılmaktadır.

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{XC} \quad (4.2)$$

Bu eşitlikteki  $E^T$  elektronların kinetik enerjisini,  $E^V$  çekirdek-elektron ve çekirdek-çekirdek etkileşimlerinden kaynaklanan potansiyel enerjiyi,  $E^J$  elektron-elektron itmelerinden doğan enerjiyi,  $E^{XC}$  ise elektron korelasyon terimini göstermektedir.  $E^J$  terimi hariç denklemden bulunan diğer tüm terimler elektron yoğunluğu ile ilgilidir.

Elektron korelasyonunu doğrudan enerji hesaplamalarına dahil etmesinden dolayı yoğunluk fonksiyonel teorisi Hartree-Fock metotlarına göre çok daha başarılı sonuçlar vermektedir.

Yoğunluk fonksiyonel teorisi hesaplamalarını üç ana gruba ayırmak mümkündür. Bunlar; yerel yoğunluk yaklaşımları, genelleştirilmiş gradyent yaklaşımları, DFT ile Hartree-Fock teorisinin bir karışımı olan hibrit fonksiyonelleridir. Hibrit fonksiyonellerinde Hartree-Fock teorisinde kullanılan temel kümelerle yoğunluk fonksiyonelleri karıştırılır. Temel kümeler kullanılarak hesaplanmış olan atomik orbitaller fonksiyonellerle birleştirilir, bu sayede de sadece HF teorisine göre elde edilen sonuçlardan çok daha iyi ve hassas veriler elde edilebilir. Bu şekilde oluşturulmuş ve en sık kullanılan yöntemler B3LYP ve B3PW91 hibrit fonksiyonelleridir. Hibrit fonksiyonellerin kullanılmasıyla Moller-Plesset pertürbasyon teorisi kadar hassas sonuçlar elde edilebilmektedir [31].

Şunu unutmamak gerekir ki hesaplamalı kimyada kullanılan her tekniğin kendi tabiatına göre avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Bu sebepten dolayı genel anlamda bütün sistemlerde işleyebilecek bir yöntemden söz etmek mümkün değildir. Çalışılan sistem için en uygun hesaplama yöntemini belirlemek asıl amaç olmalıdır.

## 4.2. Moleküler Tanımlayıcılar

Genel bilgiler kısmında daha detaylı olarak gördüğümüz moleküler tanımlayıcılar ile ilgili kısa hatırlatmalardan sonra çalışmamızda QSAR modelleri geliştirmek üzere kullandığımız tanımlayıcıları (diskriptörler) anlatacağız.

Moleküler tanımlayıcılar; bir molekülün yapısı hakkında bilgi veren basit sayısal değerlerdir. Bu yapısal bilgiler molekülün şekli yani topolojik kimliği ile ilgili olabileceği gibi bazen de kendisini oluşturan atomlardaki kısmi yükler gibi daha somut bir şekilde ortaya çıkabilir. Çok çeşitli tipte moleküler tanımlayıcı mevcuttur. Çoğu tanımlayıcı soyut bir kavrammış gibi karşımıza çıksa da aslında hepsi molekülün karakteristik özelliklerini sayısal değerlerle bize yansıtır.

Moleküler tanımlayıcılar yalnızca QSAR çalışmalarında değil aynı zamanda kantitatif yapı-özellik ilişkisi (QSPR) ve kantitatif yapı-toksisite ilişkisi (QSTR) gibi benzer çalışmalarda da kullanılmaktadır. Bu tür çalışmalarda izlenen metot aynı olmasına rağmen ulaşılmak istenen amaç farklıdır. Örneğin QSAR çalışmalarında moleküllerin yapıları ile göstermiş oldukları biyolojik aktiviteler arasında bir ilişki kurulmaya çalışılırken QSPR çalışmalarında da yapı ile moleküllerin göstermiş oldukları çeşitli özellikler arasında bir korelasyon bulunması amaçlanmaktadır. Adından da anlaşılacağı gibi QSTR'da ise moleküllerin toksik özellikleri ile yapısal özellikleri arasında istatistiksel değerlendirmeler yapılmaktadır.

Moleküler tanımlayıcıların çoğu basit matematiksel formülasyonlara sahiptir. Bu sebepten dolayı daha önceden oluşturulmuş bilgisayar algoritmaları ile çok hızlı bir şekilde hesaplanabilir. Böylece QSAR modellerinin oluşturulmasına zaman açısından büyük katkı sağlarlar. Bununla birlikte hesaplaması çok fazla zaman alan moleküler tanımlayıcılar da mevcuttur. Bunlar özellikle kuantum kimyasal hesaplamalardan elde edilen tanımlayıcılardır. Kullanılan hesaplama tekniğinin tabiatına göre hesaplama zamanları uzayabilir veya kısalsabilir. Özellikle yarı-deneysel metotlar kullanıldığında kuantum kimyasal tanımlayıcılar kısa sürelerde elde edilebilmesine rağmen Hartree-Fock veya yoğunluk fonksiyonel teorisi gibi daha hassas ve detaylı yöntemlerin kullanılması sonuçların elde edilebilmesini zaman açısından zorlaştırmaktadır. Fakat şunu unutmamak gerekir ki, hassas metotlarla çalışarak elde edilen tanımlayıcılar kullanılarak oluşturulmuş QSAR modelleri

istatistiksel olarak yarı-deneysel yöntemlerden çok daha başarılı olacaktır. Özellikle elektron korelasyonunun da hesaba katıldığı MP2 ve DFT yöntemleri çok zaman alsa da ilaç tasarımıda gelişmiş bilgisayar donanımları ve algoritmaları sayesinde bu metotların kullanımları giderek yaygın hale gelmeye başlamıştır [42].

Çalışmamızda hesaplama zamanları kısa olan moleküler tanımlayıcıların yanı sıra kuantum kimyasal tanımlayıcılar da kullanılmıştır. Yapısal indisler, topolojik indisler, bağlanabilirlik indisleri, Randic moleküler profiller, fonksiyonel grup sayıları, 2D atom çiftleri, 3D atom çiftleri ve moleküler özellikler QSAR modelleri oluşturmada kullanılan hesaplama zamanları kısa olan moleküler tanımlayıcılardır. Bunun yanında kuantum kimyasal tanımlayıcılar olarak da; 0 K'de toplam enerji, 298 K'de toplam enerji, 298 K'de entalpi, 298 K'de Gibbs serbest enerji, HOMO enerji seviyesi, LUMO enerji seviyesi, dipol moment, elektronegativite, Koopmann teoremine göre elektronegativite, kimyasal sertlik, Koopmann teoremine göre kimyasal sertlik, iyonizasyon potansiyeli, elektron afinitesi, küresel elektrofilisite, Koopmann teoremine göre küresel elektrofilisite, HOMO-LUMO boşluğu tanımlayıcıları kullanılmıştır.

Antiepileptik özellik gösteren moleküllerin her biri öncelikle yarı-deneysel bir yöntem olan PM3 metodu ile optimize edilmiştir. Bu ön optimizasyonda amaç DFT hesaplamaları için uygun bir başlangıç yapısı elde etmektir. Daha önce de değindiğimiz gibi hesapsal metotlarda moleküllerin başlangıç yapıları oldukça önem arz etmektedir. Daha sonra PM3 ile optimize edilmiş yapılar üzerinden de DFT metoduyla B3LYP hibrit fonksiyoneli ve 6-31G(d) temel kümesi ile geometrik optimizasyonlar gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu optimize yapılardan hareketle yukarıda belirttiğimiz hesaplama zamanları kısa olan moleküler tanımlayıcılar DRAGON<sup>©</sup> paket programı ile belirlenmiştir. Çalışmamızda kullanılan kuantum kimyasal tanımlayıcılar ise GAUSSIAN<sup>©</sup> yazılımı ile hesaplanmıştır. QSAR modellerinin oluşturulması için gerekli olan istatistiksel hesaplamalar ise STATGRAP 2.1<sup>©</sup> ile yapılmıştır.

Çalışmamızda kullandığımız moleküler tanımlayıcılara kısaca değinelim.

*Yapısal Indisler;* bir bileşiğin geometrik yapısı dışındaki moleküler bileşimini yansıtan tanımlayıcılardır. Bu moleküler tanımlayıcılar incelenen yapıların kimyasal

yapısını ve bileşimini genel anlamda ifade ederler. Yapısal indisler, molekölü oluşturan atomların birbirlerine nasıl baēlandığından ve molekölün geometrisinden tamamen baēımsızdır. Bu tanımlayıcılar QSAR çalışmalarında oldukça kullanılır. Bunun nedeni, molekölün kaba formölünden bile kolay bir şekilde hesaplanabilmesi ve ayrıca taşıdığı bilginin kolaylıkla anlaşılabilir olmasıdır. Yapısal indisler ilaç tasarımında sıklıkla başvurulan parametrelerden bir tanesidir. Çalışmamızda kullanılan yapısal indisler kısaltmaları ile birlikte ařaēıda verilmiştir [16].

**Tablo 4.1.** Yapısal İndisler

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
MW	Moleküler Ağırlık	Mp	Atomik polarizabilitelerin ortalaması
AMW	Ortalama Moleküler Ağırlık	Mi	Birinci iyonlaşma potansiyellerinin ortalaması
Sv	Atomik van der Waals hacimlerinin toplamı	nAT	Atom sayısı
Se	Atomik Sanderson elektronegativitelerin toplamı	nSK	Hidrojen olmayan atomların sayısı
Sp	Atomik polarizabilitelerin toplamı	nBT	Bağların sayısı
Si	Birinci iyonlaşma potansiyellerinin toplamı	nBO	Hidrojen içermeyen bağların sayısı
Mv	Atomik van der Waals hacimlerinin ortalaması	nBM	Çoklu bağların sayısı



**Tablo 4.1.** Yapısal İndisler (Devam)

RBN	Dönebilen bağların sayısı	nCl	Klor atomlarının sayısı
RBF	Dönebilen bağ kesri	nBR	Brom atomlarının sayısı
nDB	Çift bağların sayısı	nI	İyot atomlarının sayısı
nTB	Üçlü bağların sayısı	nB	Bor atomlarının sayısı
nAB	Aromatik bağların sayısı	nHM	Ağır atomların sayısı
nH	Hidrojen atomlarının sayısı	nHet	Heteroatomların sayısı
nC	Karbon atomlarının sayısı	nX	Halojen atomlarının sayısı
nN	Azot atomlarının sayısı	H%	Hidrojen atomlarının yüzdesi
nO	Oksijen atomlarının sayısı	C%	Karbon atomlarının yüzdesi
nP	Fosfor atomlarının sayısı	N%	Azot atomlarının yüzdesi
nS	Kükürt atomlarının sayısı	O%	Oksijen atomlarının yüzdesi
nF	Flor atomlarının sayısı	X%	Halojen atomlarının yüzdesi

*Topolojik indisler*; matematikte *grafik teori* olarak bilinen bir kurama dayanmaktadır. Topolojik tanımlayıcılar bir bileşiğin moleküler grafiklerinden hesaplanabilmektedir. Alışlagelmiş kimyanın dışında gibi görünse de moleküler özellikler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Kimyada grafik teori deneysel çalışmaların dışında sıra dışı bir çalışma alanıdır. Bu nedenle de soyut bir kavram olarak araştırmacıların karşısına çıkmaktadır. Fakat bununla birlikte QSAR ve QSPR çalışmalarında topolojik indisler sıklıkla kullanılan moleküler tanımlayıcılardır. Bu tanımlayıcılar adında da anlaşılabilceği gibi moleküler bir yapının topolojisi ile ilgili bilgiler sunar. Topolojik indislerin hesaplamaları, moleküllerin bir grafik olarak gösterilmesi esasına dayanmaktadır. Bu grafikte molekülde bulunan tüm hidrojen atomları silinir ve geriye kalan atomların oluşturduğu yapı grafik olarak kullanılır. Atomlar köşelerle, atomlar arasındaki kimyasal bağlar ise çizgi yani kenarlarla gösterilmektedir. İlk bakışta garip gelse de bu tür indisler QSAR ve QSPR çalışmalarında başarıyla kullanılmaktadır. Bu indislerde atomlar arasındaki bağlanmalar topolojik matrislerle ifade edilmektedir. Topolojik indisler iki boyutlu moleküler grafiklerden elde edilebildiğinden dolayı 2D tanımlayıcıları olarak bilinirler. Bu sebepten dolayı topolojik indislerin hesaplanması için moleküler yapıların geometrik optimizasyonlarının yapılmasına gerek yoktur. Yani diğer bir ifadeyle hangi hesapsal metotla optimizasyon gerçekleştirsek gerçekleştirelim elde edeceğimiz sayısal ifadeler değişmez [16].

Çalışmamızda kullandığımız topolojik indisler kısaltmaları ve açıklamaları ile birlikte Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Topolojik İndisler

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
ZM1	Birinci Zagreb indeksi	ZM2Kup	Kupchik mertebeli ikinci Zagreb indeks
ZM1V	Değerlik mertebeli birinci Zagreb indeks	ZM2Mad	Madan mertebeli ikinci Zagreb indeks
ZM1Kup	Kupchik mertebeli birinci Zagreb indeks	ZM2Per	Pertürbasyon mertebeli ikinci Zagreb indeks
ZM1Mad	Madan mertebeli birinci Zagreb indeks	ZM2MulPer	Artan pertürbasyon mertebeli ikinci Zagreb indeks
ZM1Per	Pertürbasyon mertebeli birinci Zagreb indeks	ON0	Düzeltilmiş Zagreb indeks 0. mertebe
ZM1MulPer	Artan pertürbasyon mertebeli birinci Zagreb indeks	ON0V	Düzeltilmiş değerlik dereceli Zagreb indeks 0. Mertebe
ZM2	İkinci Zagreb indeksi	ON1	Düzeltilmiş Zagreb indeks 1. mertebe

**Tablo 4.2.** Topolojik İndisler (Devam)

ON1V	Düzeltilmiş değerlik dereceli Zagreb indeks 0. Mertebe	BLI	Kier benzen uygunluk indeksi
Qindex	Quadratik indeks	Pol	Polarite sayısı
BBI	Bertz dallanma indeksi	LPRS	Dizi toplamının logaritması
DBI	Dragon dallanma indeksi	MSD	Kare ortalamalı uzaklık indeksi
SNar	Narumi basit topolojik indeks	SPI	Süperpendentik indeksi
HNar	Narumi harmonik topolojik indeks	PJI2	2D Petitjean şekil indeksi
GNar	Narumi geometrik topolojik indeks	ECC	Dış merkezlilik
Xt	Toplam yapı bağlanabilirlik indeksi	AECC	Ortalama dış merkezlilik
Dz	Pogliani indeksi	DECC	Dış merkezli
Ram	Dallanma indeksi	MDDD	Ortalama uzaklık derecesi sapması

**Tablo 4.2.** Topolojik İndisler (Devam)

UNIP	Tek kutupluluk	Wap	Tüm yol Weiner indeksi
CENT	Merkezileştirme	S1K	1-yol Kier alfa-düzeltilmiş şekil indeksi
VAR	Varyasyon (değişim)	S2K	2-yol Kier alfa-düzeltilmiş şekil indeksi
ICR	Radyal merkezi bilgi indeksi	S3K	3-yol Kier alfa-düzeltilmiş şekil indeksi
SMTI	Schultz moleküler topolojik indeks	PHI	Kier esneklik indeksi
SMTIV	Değerlik mertebeli Schultz moleküler topolojik indeks	PW2	Yol/adım 2-Randic şekil indeksi
GMTI	Gutman moleküler topolojik indeks	PW3	Yol/adım 3-Randic şekil indeksi
GMTIV	Değerlik mertebeli Gutman moleküler topolojik indeks	PW4	Yol/adım 4-Randic şekil indeksi

**Tablo 4.2.** Topolojik İndisler (Devam)

Xu	Xu indeksi	Psi_i_0	Gerçek hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-0
CSI	Merkezi bağlanabilirlik indeksi	Psi_i_1	Gerçek hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-1
PW5	Yol/adım 5-Randic şekil indeksi	Psi_i_t	Gerçek hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-T
MAXDN	Maksimal elektrotolojik negatif varyasyon	Psi_i_0d	Gerçek hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-0d
MAXDP	Maksimal elektrotolojik pozitif varyasyon	Psi_i_1d	Gerçek hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-1d
DELS	Moleküler elektrotolojik varyasyon	Psi_i_1s	Gerçek hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-1s
TIE	E-hal topolojik parametre	Psi_e_A	Elektrotolojik hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-S ortalama

**Tablo 4.2.** Topolojik İndisler (Devam)

Psi_i_s	Gerçek hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-S	Psi_e_1s	Elektrotopolojik hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-1s
Psi_i_A	Gerçek hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-S ortalama	LOC	Kesici merkezi indeks
Psi_e_0	Elektrotopolojik hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-0	Psi_e_1	Elektrotopolojik hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-1
Psi_e_t	Elektrotopolojik hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-t	Psi_e_0d	Elektrotopolojik hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-0d
Psi_e_1d	Elektrotopolojik hal yalancı bağlanabilirlik indeksi tip-1d	BAC	Balaban merkezi indeks

*Bağlanabilirlik indisleri;* QSAR ve QSPR çalışmalarında en çok kullanılan moleküler tanımlayıcılar arasında yer almaktadır. Bu tanımlayıcılar, incelenen bileşiğin moleküler yapı iskeletinden hareketle bulunurlar. Topolojik indisler de olduğu gibi bağlanabilirlik indislerinin hesaplanmasında da hidrojen atomları göz önüne alınmaz. Her bir atom, molekül içerisindeki diğer atomlarla olan ilişkisine göre etiketlenirler. Bağlanabilirlik indislerinin hesaplanmasında, moleküler yapı; tekli bağ, çiftli bağ veya daha fazla sayıda bağ içeren çeşitli kısımlara parçalanarak topolojik bir profil elde edilir. Bağlanabilirlik tanımlayıcıları, topolojik indislerde olduğu gibi moleküllerin enerji minimizasyonuna gerek duymazlar. Yani hangi yöntemle optimize edilirse edilsinler belirli bir moleküler yapı için sayısal değerleri değişmemektedir. Hesaplama zamanları oldukça kısadır ve ayrıca moleküllerin rijitlikleri ile ilgili bilgi verdiklerinden dolayı QSAR çalışmalarında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Moleküllerin konformasyonu açısından rijitliğini belli bir derecede sayısal olarak ifade edebilmesinden dolayı yapı temelli ilaç tasarımında sıklıkla başvurulan moleküler tanımlayıcılar arasında yer almaktadır [16].

Çalışmamızda çeşitli tiplerde bağlanabilirlik indisleri kullanılmıştır. Hesaplamaları gerçekleştirilen bu indisler Tablo 4.3.'te gösterilmektedir.



**Tablo 4.3.** Bağlanabilirlik indisleri

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
X0	Bağlanabilirlik indeksi 0. mertebe	X1A	Ortalama bağlanabilirlik indeksi 1. mertebe
X1	Bağlanabilirlik indeksi 1. mertebe	X2A	Ortalama bağlanabilirlik indeksi 2. mertebe
X2	Bağlanabilirlik indeksi 2. mertebe	X3A	Ortalama bağlanabilirlik indeksi 3. mertebe
X3	Bağlanabilirlik indeksi 3. mertebe	X4A	Ortalama bağlanabilirlik indeksi 4. mertebe
X4	Bağlanabilirlik indeksi 4. mertebe	X5A	Ortalama bağlanabilirlik indeksi 5. mertebe
X5	Bağlanabilirlik indeksi 5. mertebe	X0v	Değerlik bağlanabilirlik indeksi 0. mertebe
X0A	Ortalama bağlanabilirlik indeksi 0. mertebe	X1v	Değerlik bağlanabilirlik indeksi 1. mertebe

**Tablo 4.3.** Bağlanabilirlik indisleri (Devam)

X2v	Değerlik bağlanabilirlik indeksi 2. mertebe	X3Av	Ortalama değerlik bağlanabilirlik indeksi 3. mertebe
X3v	Değerlik bağlanabilirlik indeksi 3. mertebe	X4Av	Ortalama değerlik bağlanabilirlik indeksi 4. mertebe
X4v	Değerlik bağlanabilirlik indeksi 4. mertebe	X5Av	Ortalama değerlik bağlanabilirlik indeksi 5. mertebe
X5v	Değerlik bağlanabilirlik indeksi 5. mertebe	X0sol	çözünme bağlanabilirlik indeksi 0. mertebe
X0Av	Ortalama değerlik bağlanabilirlik indeksi 0. mertebe	X1sol	çözünme bağlanabilirlik indeksi 1. mertebe
X1Av	Ortalama değerlik bağlanabilirlik indeksi 1. mertebe	X2sol	çözünme bağlanabilirlik indeksi 2. mertebe
X2Av	Ortalama değerlik bağlanabilirlik indeksi 2. mertebe	X3sol	çözünme bağlanabilirlik indeksi 3. mertebe

**Tablo 4.3** Bağlanabilirlik indisleri (Devam)

X4sol	çözünme bağlanabilirlik indeksi 4. mertebe	X1Kup	Kupchik bağlanabilirlik indeksi
X5sol	çözünme bağlanabilirlik indeksi 5. mertebe	X1Mad	Bağlanabilirlik topokimyasal indeks
XMOD	Düzeltilmiş Randic indeksi	X1Per	Pertürbasyon bağlanabilirlik indeksi
RDCHI	Randic uyumlu indekslerin karşılıklı toplam mesafesi	X1MulPer	arpımsal pertürbasyon bağlanabilirlik indeksi
RDSQ	Ters Randic uyumlu indekslerin karşılıklı toplam mesafesi		

*Randic moleküler profilleri;* molekülün geometrik matrisinin uzaklık dağılım momentlerinden türetilmiştir. Çalışmamızda kullanılan Randic moleküler profiller Tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

*Fonksiyonel grup sayıları;* moleküler yapılarda yer alan fonksiyonel grupların sayısını ifade eder ve basit tam sayılar sunan moleküler tanımlayıcılardır. Örneğin çalışılan yapılarda var olan primer amin, sekonder amin sayıları fonksiyonel grup sayılarına örnek olarak verilebilir. Fonksiyonel grup sayılar Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

*2D atom çiftleri;* molekülü oluşturan atomların çiftler halinde birbirleriyle olan topolojik uzaklıkları ile ilgili bilgiler verir. Bu sayede belirli atomlar arasındaki mesafelerden hareketle molekülün topolojik şekli ortaya konabilir. 2D atom çiftleri aslında topolojik tanımlayıcılardır fakat farklı formülasyonlara sahip olduklarından dolayı çoğunlukla ayrı bir başlık altında incelenirler. Adından da anlaşılacağı gibi molekülün sadece 2 boyutlu yapısı ile ilgilenir. 2D atom çiftleri Tablo 4.6.'da gösterilmiştir.

*3D atom çiftleri;* 2D atom çiftleri gibi moleküldeki belirli atomların arasındaki mesafelerle ilgilenir fakat farklı olarak ele alınan uzaklıklar topolojik uzaklık değil üç boyutlu yapıdan elde edilen geometrik uzaklıktır. Bu sebeple de 3D terimi ile ifade edilmektedir. 3D atom çiftleri Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

*Moleküler özellikler;* moleküllerin çeşitli hacimsel ve fizikokimyasal özellikleri ile ilgili önemli bilgiler sağlar. Özellikle oktanol-su dağılım katsayıları, van der Waals hacimleri gibi tanımlayıcılar farklı matematiksel eşitlikler kullanılarak belirlenebilir ve ilaç etken maddelerinin davranışlarının açıklanmasında ip uçları verebilir. Bu nedenle de moleküler özellikleri gösteren tanımlayıcılar QSAR çalışmalarında çok sık kullanılmaktadır. Bu tanımlayıcılar özellikle ilaç aktif maddelerin hücre membranlarından geçişleri ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği ile ilgili tahminleme yapılmasında önemli bir rol oynar. Hesaplanan moleküler özellikler Tablo 4.8.'de gösterilmiştir [16].

**Tablo 4.4.** Randic Moleküler Profiller

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
DP01	Moleküler profil no.1	DP12	Moleküler profil no.12
DP02	Moleküler profil no.2	DP13	Moleküler profil no.13
DP03	Moleküler profil no.3	DP14	Moleküler profil no.14
DP04	Moleküler profil no.4	D15P	Moleküler profil no.15
DP05	Moleküler profil no.5	DP16	Moleküler profil no.16
DP06	Moleküler profil no.6	DP17	Moleküler profil no.17
DP07	Moleküler profil no.7	DP18	Moleküler profil no.18
DP08	Moleküler profil no.8	DP19	Moleküler profil no.19
DP09	Moleküler profil no.9	DP20	Moleküler profil no.20
DP10	Moleküler profil no.10	SP01	Şekil profile no.1
DP11	Moleküler profil no.11	SP02	Şekil profile no.2

**Tablo 4.4.** Randic Moleküler Profiller (Devam)

SP03	Şekil profile no.3	SP12	Şekil profile no.12
SP04	Şekil profile no.4	SP13	Şekil profile no.13
SP05	Şekil profile no.5	SP14	Şekil profile no.14
SP06	Şekil profile no.6	SP15	Şekil profile no.15
SP07	Şekil profile no.7	SP16	Şekil profile no.16
SP08	Şekil profile no.8	SP17	Şekil profile no.17
SP09	Şekil profile no.9	SP18	Şekil profile no.18
SP10	Şekil profile no.10	SP19	Şekil profile no.19
SP11	Şekil profile no.11	SP20	Şekil profile no.20

**Tablo 4.5.** Fonksiyonel Grup Sayıları

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
nCp	Terminal primer C(sp <sup>3</sup> ) sayısı	nPyridine	Piridin sayısı
nCs	Toplam sekonder C(sp <sup>3</sup> ) sayısı	nPyridazines	Piridazin sayısı
nCar	Aromatik C (sp <sup>2</sup> ) sayısı	nHAcc	H-bağı için akseptör atomların sayısı
nCbH	Süstitüe olmamış benzen C(sp <sup>2</sup> ) sayısı	nArOR	Aromatik eterlerin sayısı
nCb-	Süstitüe benzen C(sp <sup>2</sup> ) sayısı	nArX	Aromatik halkadaki X atomlarının sayısı
nTriazoles	Triazol sayısı		

**Tablo 4.6.** 2D Atom Çiftleri

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
T(N..O)	N ve O arasındaki topolojik mesafelerin toplamı	B02[C-O]	Topolojik mesafe 2'deki C-O varlığı/yokluğu
B01[C-C]	Topolojik mesafe 1'deki C-C varlığı/yokluğu	B02[N-N]	Topolojik mesafe 2'deki N-N varlığı/yokluğu
B01[C-N]	Topolojik mesafe 1'deki C-N varlığı/yokluğu	B03[C-C]	Topolojik mesafe 3'teki C-C varlığı/yokluğu
B01[C-O]	Topolojik mesafe 1'deki C-O varlığı/yokluğu	B03[C-N]	Topolojik mesafe 3'teki C-N varlığı/yokluğu
B01[N-N]	Topolojik mesafe 1'deki N-N varlığı/yokluğu	B03[C-O]	Topolojik mesafe 3'teki C-O varlığı/yokluğu
B02[C-C]	Topolojik mesafe 2'deki C-C varlığı/yokluğu	B03[N-N]	Topolojik mesafe 3'teki N-N varlığı/yokluğu
B02[C-N]	Topolojik mesafe 2'deki C-N varlığı/yokluğu	B04[C-C]	Topolojik mesafe 4'teki C-C varlığı/yokluğu



**Tablo 4.6.** 2D Atom Çiftleri (Devam)

B04[C-N]	Topolojik mesafe 4'teki C-N varlığı/yokluğu	B06[C-C]	Topolojik mesafe 6'daki C-C varlığı/yokluğu
B04[C-O]	Topolojik mesafe 4'teki C-O varlığı/yokluğu	B06[C-N]	Topolojik mesafe 6'daki C-N varlığı/yokluğu
B04[N-O]	Topolojik mesafe 4'teki N-O varlığı/yokluğu	B07[C-C]	Topolojik mesafe 7'deki C-C varlığı/yokluğu
B05[C-C]	Topolojik mesafe 5'teki C-C varlığı/yokluğu	B07[C-N]	Topolojik mesafe 7'deki C-N varlığı/yokluğu
B05[C-N]	Topolojik mesafe 5'teki C-N varlığı/yokluğu	B08[C-C]	Topolojik mesafe 8'deki C-C varlığı/yokluğu
B05[C-O]	Topolojik mesafe 5'teki C-O varlığı/yokluğu	B08[C-N]	Topolojik mesafe 8'deki C-N varlığı/yokluğu
B05[N-O]	Topolojik mesafe 5'teki N-O varlığı/yokluğu	B09[C-C]	Topolojik mesafe 9'daki C-C varlığı/yokluğu

**Tablo 4.6.** 2D Atom Çiftleri (Devam)

B09[C-N]	Topolojik mesafe 9'daki C-N varlığı/yokluğu	F02[C-C]	Topolojik mesafe 2'deki C-C frekansı
B10[C-C]	Topolojik mesafe 10'daki C-C varlığı/yokluğu	F02[C-N]	Topolojik mesafe 2'deki C-N frekansı
B10[C-N]	Topolojik mesafe 10'daki C-N varlığı/yokluğu	F02[C-O]	Topolojik mesafe 2'deki C-O frekansı
F01[C-C]	Topolojik mesafe 1'deki C-C frekansı	F02[N-N]	Topolojik mesafe 2'deki N-N frekansı
F01[C-N]	Topolojik mesafe 1'deki C-N frekansı	F03[C-C]	Topolojik mesafe 3'teki C-C frekansı
F01[C-O]	Topolojik mesafe 1'deki C-O frekansı	F03[C-N]	Topolojik mesafe 3'teki C-N frekansı
F01[N-N]	Topolojik mesafe 1'deki N-N frekansı	F03[C-O]	Topolojik mesafe 3'teki C-O frekansı

**Tablo 4.6.** 2D Atom Çiftleri (Devam)

F04[C-C]	Topolojik mesafe 4'teki C-C frekansı	F05[N-O]	Topolojik mesafe 5'teki N-O frekansı
F04[C-N]	Topolojik mesafe 4'teki C-N frekansı	F06[C-C]	Topolojik mesafe 6'daki C-C frekansı
F04[C-O]	Topolojik mesafe 4'teki C-O frekansı	F06[C-N]	Topolojik mesafe 6'daki C-N frekansı
F04[N-O]	Topolojik mesafe 4'teki N-O frekansı	F07[C-C]	Topolojik mesafe 7'deki C-C frekansı
F05[C-C]	Topolojik mesafe 5'teki C-C frekansı	F07[C-N]	Topolojik mesafe 7'deki C-N frekansı
F05[C-N]	Topolojik mesafe 5'teki C-N frekansı	F08[C-C]	Topolojik mesafe 8'deki C-C frekansı
F05[C-O]	Topolojik mesafe 5'teki C-O frekansı	F08[C-N]	Topolojik mesafe 8'deki C-N frekansı
F09[C-C]	Topolojik mesafe 9'daki C-C frekansı	F10[C-C]	Topolojik mesafe 10'daki C-C frekansı
F09[C-N]	Topolojik mesafe 9'daki C-N frekansı	F10[C-N]	Topolojik mesafe 10'daki C-N frekansı

**Tablo 4.7.** 3D Atom Çiftleri

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
G(N..N)	N..N arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(N..Br)	N..Br arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(N..O)	N..O arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(N..I)	N..I arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(N..S)	N..S arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(O..O)	O..O arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(N..P)	N..P arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(O..S)	O..S arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(N..F)	N..F arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(O..P)	O..P arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(N..Cl)	N..Cl arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(O..F)	O..F arasındaki geometrik mesafelerin toplamı

**Tablo 4.7** 3D Atom Çiftleri (Devam)

G(O..Cl)	O..Cl arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(S..Br)	S..Br arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(O..Br)	O..Br arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(S..I)	S..I arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(O..I)	O..I arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(P..P)	P..P arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(S..S)	S..S arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(P..F)	P..F arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(S..P)	S..P arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(P..Cl)	P..Cl arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(S..F)	S..F arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(P..Br)	P..Br arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(S..Cl)	S..Cl arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(P..I)	P..I arasındaki geometrik mesafelerin toplamı

**Tablo 4.7** 3D Atom Çiftleri (Devam)

G(F..F)	F..F arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(Cl..Br)	Cl..Br arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(F..Cl)	F..Cl arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(Cl..I)	Cl..I arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(F..Br)	F..Br arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(Br..Br)	Br..Br arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(F..I)	F..I arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(Br..I)	Br..I arasındaki geometrik mesafelerin toplamı
G(Cl..Cl)	Cl..Cl arasındaki geometrik mesafelerin toplamı	G(I..I)	I..I arasındaki geometrik mesafelerin toplamı

**Tablo 4.8.** Moleküler Özellikler

<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>	<b>Kısaltma</b>	<b>Tanım</b>
Uc	Doymamışlık sayısı	ALOGP	Ghose-Crippen oktanol-su dağılım katsayısı (logP)
Ui	Doymamışlık indeksi	ALOGP2	Ghose-Crippen oktanol-su dağılım katsayısı karesi (logP <sup>2</sup> )
Hy	Hidrofilik faktör	SAtot	P_VSA tanımlayıcılardan elde edilen toplam yüzey alanı
AMR	Ghose-Crippen molar refraktivite	SAacc	P_VSA tanımlayıcılardan elde edilen akseptör atomların yüzey alanı
TPSA(NO)	N,O polar dağılımlı topolojik polar yüzey alanı	SAdon	P_VSA tanımlayıcılardan elde edilen donör atomların yüzey alanı
TPSA(Tot)	N,O,S,P polar dağılımlı topolojik polar yüzey alanı	Vx	McGowan hacmi
MLOGP	Moriguchi oktanol-su dağılım		

**Tablo 4.8.** Moleküler Özellikler (Devam)

MLOGP2	Moriguchi oktanol-su dağılım katsayısı karesi (logP <sup>2</sup> )	BLTF96	MLOGP'den elde edilen Verhaar Fish toksisitesi
VvdwZAZ	Zhao-Abraham-Zissimos eşitliğinden elde edilen van der Waals hacmi	BLTD48	MLOGP'den elde edilen Verhaar Daphnia toksisitesi
PDI	Paket yoğunluk indeksi	BLTA96	MLOGP'den elde edilen Verhaar Algae toksisitesi



Çalışmamızda, yukarıda tanımladığımız gibi hesaplama zamanları kısa olan topolojik indisler, bağlanabilirlik indisleri gibi moleküler tanımlayıcıların yanı sıra kuantum kimyasal tanımlayıcılar da hesaplanmış ve QSAR modellerinin oluşturulmasında kullanılmıştır.

Kuantum kimyasal tanımlayıcılar, hesaplama bakımından zaman alsa da QSAR çalışmalarında gittikçe daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle bilgisayar donanımlarının ve algoritmalarının gelişmesiyle birlikte iyi tahminleme kapasitesine sahip olan QSAR modellerinin oluşturulmasında önemli bir role sahip olmaktadır. Şimdi, çalışmamızda kullandığımız kuantum kimyasal tanımlayıcılar hakkında kısaca bilgi verelim.

$E_{HOMO}$ : HOMO enerji düzeyinin ifadesidir. HOMO; moleküldeki en yüksek enerjili dolu moleküler orbitali temsil etmektedir. Diğer bir ifadeyle HOMO; moleküler yapı en kararlı konformasyonunda iken bu molekülden koparılması en kolay olan elektronların yapıdan tamamen uzaklaştırılması için gerekli olan enerji miktarıdır.

$E_{LUMO}$ : LUMO enerji düzeyini ifade eder. LUMO; moleküldeki en düşük enerjili boş moleküler orbitali temsil etmektedir. LUMO HOMO'da bulunan bir elektronun uyarıldığı zaman yerleşebileceği ilk orbitaldir.

$E_{LUMO}-E_{HOMO}$ : LUMO ile HOMO enerji düzeyleri arasındaki farkı ifade etmektedir. Bu tanımlayıcı özellikle moleküllerdeki elektronların ilk uyarılma enerjilerini tahmin etmek için kullanılmaktadır. Organik reaksiyon mekanizmalarının aydınlatılmasında ve yarı iletkenlerin iletkenlik özelliklerinin belirlenmesinde sıklıkla bu tanımlayıcıya başvurulmaktadır.

*İyonizasyon Potansiyeli (I)*: Moleküler yapıdan bir elektron uzaklaştırmak için gerekli olan enerji miktarıdır. Diğer bir ifadeyle nötr haldeki bir molekülü +1 yüklü moleküler iyon haline getirebilmek için verilmesi gereken enerjiyi ifade eder. Çalışmamızda iyonizasyon potansiyeli şu şekilde hesaplanmıştır; +1 yüklü iyon halinde bulunan molekülün toplam enerji değerinden molekülün nötr haldeki toplam enerji değeri çıkarılmıştır.

$$I_{\Delta} = E(+1) - E \quad (4.3)$$

Burada, E(+1) pozitif yüklü moleküler iyonun toplam enerjisini, E ise nötr haldeki molekülün toplam enerjisini gösterir.

*Elektron Afinitesi (A)*: Bir molekülü -1 yüklü moleküler iyon haline getirmek için gerekli olan enerji miktarıdır. Diğer bir ifadeyle elektron afinitesi molekülün elektron ilgisini göstermektedir. Çalışmamızda elektron afinitesi şu şekilde hesaplanmıştır; molekülün nötr haldeyken sahip olduğu toplam enerji değerinden -1 yüklü moleküler iyon halindeki toplam enerji değeri çıkarılır.

$$A_{\Delta} = E - E(-1) \quad (4.4)$$

Burada E; molekülün nötr haldeki toplam enerji değerini, E(-1) ise negatif yüklü moleküler iyonun toplam enerji değerini ifade eder.

*Dipol Moment ( $\mu$ )*: Dipol moment moleküllerin polaritesi ile ilgili bilgiler sağlar. Dipol moment vektörel bir büyüklük olduğundan bir 3D tanımlayıcıdır.

*Elektronegativite ( $\chi$ )*: Çalışmamızda elektronegativite iki farklı şekilde hesaplanmıştır. Bir tanesinde iyonizasyon potansiyeli ile elektron afinitesinin aritmetik ortalaması alınırken, diğerinde ise HOMO ve LUMO enerji düzeylerinin aritmetik ortalaması alınmaktadır. Bu son aritmetik ortalama Koopmans teoremine dayanmaktadır.

$$X_{\Delta} = \frac{I_{\Delta} + A_{\Delta}}{2} \quad X_{\text{Koopmans}} = \frac{E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}}}{2} \quad (4.5)$$

*Kimyasal Sertlik ( $\eta$ )*: Çalışmamızda kimyasal sertlik için de iki farklı hesaplama yöntem kullanılmıştır. Bunlardan birincisinde iyonizasyon potansiyeli ve elektron afinitesi kullanılırken diğerinde ise HOMO ve LUMO enerji düzeyleri kullanılmıştır.

$$\eta_{\Delta} = \frac{I_{\Delta} - A_{\Delta}}{2} \quad \eta_{\text{Koopmans}} = \frac{E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}}{2} \quad (4.6)$$

*Küresel Elektrofilisite ( $\omega$ ):* Bu kuantum kimyasal moleküler tanımlayıcı QSAR çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. Küresel elektrofilisite de çalışmamızda iki şekilde hesaplanmıştır.

$$\omega_{\Delta} = \frac{\chi^2_{\Delta}}{2\eta_{\Delta}} \quad \omega_{Koopmans} = \frac{\chi^2_{Koopmans}}{2\eta_{Koopmans}} \quad (4.7)$$

*Toplam Enerji (0 K'de):* Kuantum mekaniğinde bir molekülün enerjisi şu şekilde verilmektedir:

$$E_{top} = E_0 + SNE \quad (4.8)$$

Bu eşitlikte  $E_0$  teorik olarak hesaplanmış elektronik enerjisini, SNE ise molekülün sıfır nokta enerjisini ifade etmektedir. 0 K'de bile olsa moleküllerdeki bağların titreşimi vardır. Bu titreşimler de toplam enerjiye katkıda bulunurlar, bu sebeple de toplam enerji hesaplamalarında sıfır nokta enerjisi hesaba katılır.

*Toplam Enerji (298 K'de):* Oda sıcaklığında toplam enerji hesaplandığında molekülün dönme titreşim ve öteleme enerji terimlerinin de hesaba katılması gerekmektedir.

$$E = E_0 + E_{tit} + E_{dön} + E_{öteleme} \quad (4.9)$$

Bu eşitlikten hesaplanan toplam enerji değeri 0 K'de hesaplanan değere sayısal olarak yakın olsa da QSAR çalışmalarında ayrı bir tanımlayıcı olarak kullanılabilir.

*Entalpi (298 K'de):* Frekans hesaplamalarından toplam enerji değerleri elde edilebildiği gibi molekülün entalpi değerine de ulaşılabilir. Entalpi şu eşitlikle ifade edilebilir:

$$H = E + RT \quad (4.10)$$

Burada H; entalpi, E toplam iç enerji, R ise evrensel gaz sabitidir.

*Gibbs Serbest Enerji (298 K'de):* Bu moleküler tanımlayıcı da yine frekans hesaplamalarından elde edilebilir. Termodinamik parameter olmasına rağmen QSAR eşitliklerinde kullanılmaktadır. Gibbs serbest enerji şu eşitlikle ifade edilebilir:

$$G = H - TS \quad (4.11)$$

Bahsettiğimiz tüm bu kuantum kimyasal tanımlayıcılar DFT yöntemlerinden B3LYP fonksiyoneli ve 6-31G(d) temel kümesi ile elde edilmiştir. Hesaplamalar sırasında moleküllerin nötr haldeki geometrik optimizasyonları, bu optimize edilmiş yapılar üzerinden frekans hesapları, +1 yüklü moleküllerin optimizasyonları ve frekans hesapları, bir de -1 yüklü moleküllerin optimizasyonları ve frekans hesapları yapılmıştır. Yapılan bu hesaplamalardan elde edilen sonuçlara dayanarak da yukarıda değindiğimiz kuantum kimyasal moleküler tanımlayıcılar hesaplanmıştır.

### 4.3. QSAR'da Kullanılan İstatistiksel Metotlar

İstatistiksel veya kemometrik teknikler, QSAR modeli elde etmek için matematiksel bir temel oluştururlar. Çok sayıda teknik olmasına rağmen QSAR çalışmalarında, uygulanması ve yorumlanması kolay olduğundan dolayı genellikle *doğrusal regresyon analizleri* tercih edilmektedir. Bu regresyon metotları, bir ya da daha fazla bağımsız değişken (x) ile bir bağımlı değişken (y) arasındaki korelasyonu belirleyen istatistiksel modellerdir. Oluşturulan bu model, bilinen x değerlerinden bilinmeyen y değerini tahmin etmekte kullanılabilir. Basit doğrusal regresyon, çoklu doğrusal regresyon ve adım adım çoklu doğrusal regresyon bu yöntemlerden bazılarıdır.

#### 4.3.1. Basit Doğrusal Regresyon

Basit doğrusal regresyon metodu, bir QSAR eşitliği oluşturmak için standart doğrusal regresyon hesaplamaları yapar. Bu yöntemle elde edilen QSAR eşitliği, tek bir bağımsız x tanımlayıcısı ve bir de bağımlı y değişkenini içerir. Bu yüzden tek terimli doğrusal eşitlikler tanımlayıcı setindeki her bir tanımlayıcı için ayrı ayrı oluşturulur. Bu teknik, yapı ve aktivite arasındaki basit ilişkiyi bulmak için oldukça uygundur ve böylece aktiviteden sorumlu olan en önemli tanımlayıcılar belirlenmiş

olur. Fakat bununla birlikte, çok sayıdaki tanımlayıcının etkileşimi ihmal edilir. Basit doğrusal regresyon modeli şu eşitlikle gösterilebilir.

$$y = a + bx \quad (4.12)$$

Burada y bağımlı değişkeni yani aktiviteyi, x bağımsız değişkeni yani moleküler tanımlayıcıyı, b doğrunun eğimini a ise sabiti ifade eder [43].

#### 4.3.2. Çoklu Doğrusal Regresyon (MLR)

Bu tekniğe bazen *doğrusal serbest enerji ilişkisi metodu* da denir. Basit doğrusal regresyonun çok boyutlu hale genişletilmiş biçimidir. MLR tekniği, standart çok değişkenli regresyon hesaplamaları yaparak QSAR eşitlikleri oluşturur. Oluşturulan bu QSAR modeli, bir ilacın özelliğinin incelenen tanımlayıcıların hangisine veya hangilerine bağımlı olduğunu gösterir. Moleküler tanımlayıcılar arasındaki şans korelasyonunu kontrol etmek amacıyla çoklu korelasyon katsayısı (r), Student's t değeri, Fisher F oranı, standart sapma (s) değerleri ve bunlardan bağımsız bir test olan *birini hariç bırakma (LOO)* metodu kullanılır. Korelasyon katsayısının önemi yani doğruluğu *çapraz onaylı korelasyon katsayısı* ( $r^2_{cv}$  yada  $Q^2$ ) değerleriyle tespit edilebilir. MLR, tüm değişkenlerin bağımsız olduğunu ve birbirleriyle otokorelasyon göstermediğini kabul eder. Çoklu regresyon modelleri şu eşitlikle ifade edilebilir.

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_mx_m + e \quad (4.13)$$

Burada  $b_i$  katsayıları regresyon katsayılarıdır ve önünde bulunduğu moleküler tanımlayıcının biyolojik aktiviteye ne kadarlık bir katkı yaptığını belirtir, e terimi ise kalıntı hatası olarak adlandırılır, e değeri belirli bir noktanın regresyon doğrusundan ne kadar saptığını gösterir [43].

#### 4.4. QSAR'da Kullanılan Validasyon Parametreleri

Validasyon; herhangi bir QSAR analizinde en kritik noktalardan bir tanesidir. Bir QSAR modelinin güvenilirliği, modelde var olan bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin iyi bir biçimde tahminlenmesinden ziyade model dışındaki bileşiklerin aktivitelerinin

tahmini ile ölçülür. QSAR modellerinin güvenilirliğini belirlemek için çeşitli yaklaşımlar uygulanır.

#### **4.4.1. Korelasyon Katsayısı (R)**

Korelasyon katsayısı R; oluşturulan ilişkinin doğrusallığının derecesini belirleyen bir istatistiksel parametredir. Bu katsayı modelin uygunluğunu ölçer ve verilerdeki değişimleri yani varyansı niceler. İdeal bir durumda korelasyon katsayısı 1'e eşit ya da 1'e çok yakın bir değer olmalıdır fakat gerçekte biyolojik verilerin karmaşıklığında dolayı 0,9'un üzerindeki herhangi bir değer de kabul edilebilmektedir. Bir veri setindeki değişkenler için korelasyon katsayıları, bir korelasyon matrisinde derlenirler. Bu matris bir tanımlayıcının diğerleriyle olan korelasyonunu gösterir.

#### **4.4.2. Pearson Korelasyon Katsayısı (R<sup>2</sup>)**

Bu katsayı başlıktan da anlaşılacağı gibi korelasyon katsayısının karesidir. Pearson korelasyon katsayısı, modelin deneysel verileri ne kadar iyi bir şekilde yeniden oluşturabileceğini belirler. R<sup>2</sup> değeri; tahminlenen değerlerle gözlenen değerlerin birbirleriyle olan uyumunun kantitatif bir ölçüsüdür. R<sup>2</sup> değerinin 1'e yakın olması oluşturulan modelin mükemmel olduğu anlamına gelmez, bu yüzden modelin tahminleme kapasitesini belirlemek için başka parametreler de kullanılmalıdır.

#### **4.4.3. Çapraz Validasyon (Q<sup>2</sup>)**

Çapraz validasyon; bir istatistiksel modelin dahili validasyonu için en sık kullanılan metotlardan biridir. Çapraz validasyonda, bir modelin tahminleme gücü indirgenmiş yapı verileri kullanılarak tahmin edilir. Genellikle, setteki bir eleman her seferinde modelden çıkarılır ve geriye kalan veri setine dayalı olarak yeni bir model türetilir. Daha sonra bu model, çıkarılmış olan molekülün aktivitesini tahmin etmek için kullanılır. Bu süreç, tüm bileşikler için sırayla tekrarlanır. Bu sebepten dolayı bu

yönteme *birini hariç bırakma (LOO)* metodu da denir. Bu prosedürün sonucunda; modelin hem sağlamlılığının hem de tahminleme gücünün önemli bir göstergesi olan çapraz onaylı korelasyon katsayısı  $r_{cv}^2$  ya da  $Q^2$  değeri elde edilir.  $r_{cv}^2$  değeri şu eşitlikle hesaplanabilir.

$$r_{cv}^2 = (\text{PRESS}_0 - \text{PRESS}) / (\text{PRESS}_0) \quad (4.14)$$

Burada  $\text{PRESS}_0$ ; gözlenen biyolojik aktivitelerin ortalaması ile deneysel aktivitelerin arasındaki farkların karelerinin toplamını,  $\text{PRESS}$  ise tahminlenen aktivite ile gözlenen aktivite değerleri arasındaki farkların karelerinin toplamını ifade eder. Pek çok araştırmacı yüksek  $Q^2$  değerinin QSAR modelinin yüksek tahminleme kapasitesine sahip olduğunu en önemli göstergesi olduğunu düşünür fakat böyle bir yaklaşım yanlıştır. Tahminleme yapmakta kullanılacak test seti bileşiklerinin biyolojik aktivite değerlerinin bilindiği durumlarda  $Q^2$  ile  $R^2$  arasında herhangi bir korelasyonun olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle  $Q^2$  değeri QSAR modelinin tahminleme gücünü gösteren bir parametreden ziyade modelin kendi içindeki dahili tutarlılığını belirleyen bir gösterge olduğunu unutmamak gerekir. Bununla birlikte çapraz validasyon tekniği önemsenmeyecek bir yöntem değildir. Özellikle düşük serbestlik derecesine ve çok sayıda veriye sahip olan çalışma setleri için çapraz validasyon oldukça olumlu sonuçlar vermektedir. Sonuç olarak şu söylenebilir ki; yüksek  $Q^2$  değeri, tek başına bir QSAR modelinin tahminleme gücünü belirleyen bir kriter olamaz.

QSAR modelinin tahminleme gücü, çalışma setinden türetilen modelleri kullanarak harici test setindeki moleküllerin aktivitesini tahmin etmek suretiyle belirlenebilir. *Tahminleyici korelasyon katsayısı* ( $r_{pred}^2$ ); çapraz validasyon metodunda elde edilen ( $Q^2$ ) değerine benzerlik gösterir ve türetilen QSAR modelinin tahminleme gücünü belirtir.  $R_{pred}^2$  değeri şu şekilde hesaplanır.

$$R_{pred}^2 = (\text{SD} - \text{PRESS}) / \text{SD} \quad (2.11)$$

Burada  $\text{SD}$ ; test seti moleküllerinin biyolojik aktivitesi ile çalışma seti moleküllerinin ortalama aktiviteleri arasındaki farkların karelerinin toplamını,  $\text{PRESS}$  ise test seti moleküllerinin gözlenen ve tahmini aktivite değerleri arasındaki farkların karelerinin toplamını belirtir.

#### 4.4.4. Fischer İstatistiği ( F-Değeri )

Fischer istatistiği; regresyon modelinin istatistiksel olarak anlamlılığını gösteren varyans temelli birkaç parametreden bir tanesidir. Yüksek F değeri anlamlı bir korelasyonun elde edildiğini göstermektedir. F parametresi ile kompleks modellerin basit modellere göre istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı kontrol edilebilir [44].

QSAR metotları ile ilgili bilgiler verdiğimiz bu bölümle ilgili kısaca şu özeti yapabiliriz. Herhangi bir QSAR tekniğinin dezavantajlarından bir tanesi QSAR modelini oluşturmak için yeterli sayıda deneysel aktivite değerinin elde edilmiş olması gerektiğidir. Bu sebeple de QSAR yöntemleri bir ilaç tasarımı projesinin en başında kullanılamayabilir. Diğer önemli nokta da şudur ki; oluşturulan model sadece aktivite gösteren bileşik setiyle belirlenmiş olan bölgede tahmin yapabilir. Aktif bileşik setiyle oluşturulmuş böyle bir bölgede fonksiyonel gruba sahip olmayan bir molekül inaktif olacaktır. Bunun sebebi ise aktif bölgedeki aminoasit kalıntılarından bir tanesiyle sterik engelin meydana geliyor olmasıdır. Bununla birlikte bu konumda bulunan fonksiyonel gruplu bir analog sentezlenip test edilmemiş de olabilir. Bu sınırlamalara karşın, QSAR genelde ligant tabanlı ilaç tasarım süreci için en doğru aktivite tahmin yöntemlerinden biridir.

#### 4.5. Çalışmada Kullanılan Antikonvülzan Moleküller

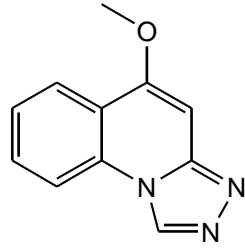
Çalışmamızda üç adet antikonvülzan bileşik serisi kullanılmıştır. Her bir serideki bileşikler için yukarıda belirttiğimiz tüm moleküler tanımlayıcılar DRAGON<sup>®</sup> paket programıyla hesaplanmıştır [45]. Kuantum kimyasal tanımlayıcılar ise GAUSSIAN 09W<sup>®</sup> programıyla elde edilmiştir [46]. Hesaplanan bu tanımlayıcılarla her bir bileşik serisi için ayrı ayrı QSAR modelleri oluşturulmuştur. İstatistiksel hesaplamalar STATGRAPH<sup>®</sup> program ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışılan tüm antikonvülzan moleküllerin geometrik optimizasyonları öncelikle yarı deneysel PM3 metodu ile gerçekleştirildikten sonra bu optimize yapılar üzerinden DFT metodu, B3LYP fonksiyoneli, 6-31G(d) temel seti kullanılarak birdaha geometrik optimizasyonlar yapılmıştır.

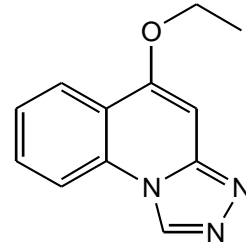


Bu optimize yapılardan hareketle yine aynı fonksiyonel ve temel set kullanılarak frekans hesapları yapılmıştır ve termodinamik parametreler olan toplam enerji, entalpi ve gibbs serbest enerji değerleri hesaplanmıştır. İyonizasyon potansiyeli, elektronegativite, kimyasal sertlik, HOMO ve LUMO enerjileri, LUMO-HOMO enerji farkları, küresel elektrofilisite, elektron afinitesi ve dipol moment gibi diğer kuantum kimyasal tanımlayıcılar da yine aynı metot, fonksiyonel ve temel set kullanılarak hesaplanmıştır.

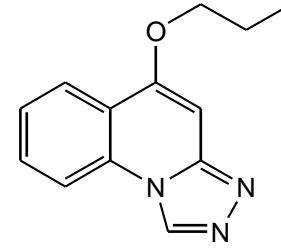
Çalışılan üç bileşik serisi şunlardır: 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri, 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri, 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri [47-49]. Bu bileşiklerin açık yapıları aşağıda gösterilmiştir.



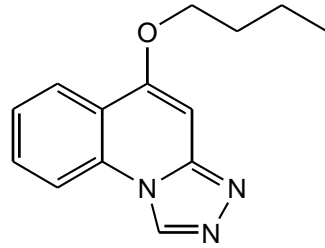
1a



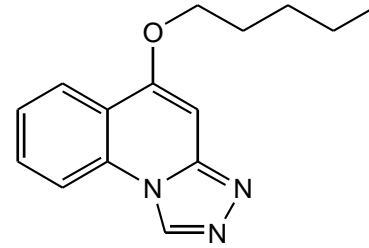
1b



1c

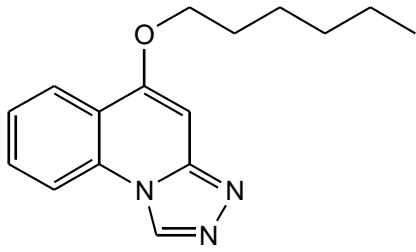


1d

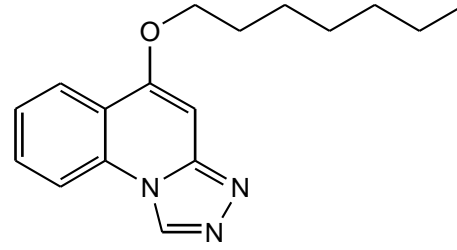


1e

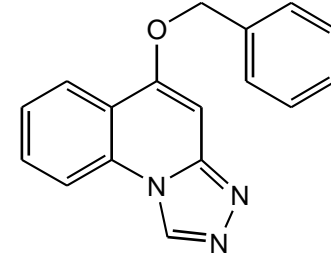
Şekil 4.1. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri (çalışma seti)



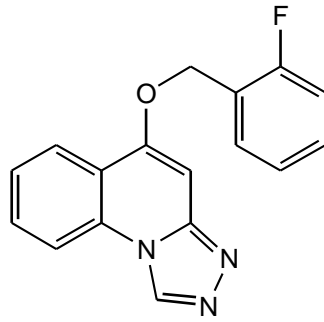
1f



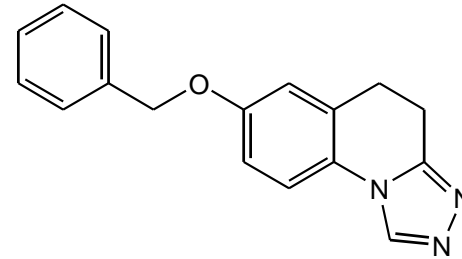
1g



1h

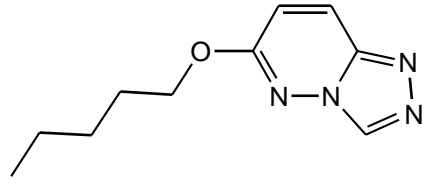


1i

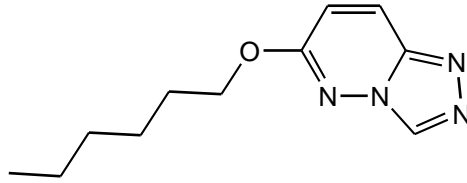


1j

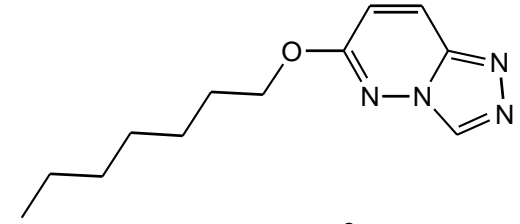
Şekil 4.1. (Devam)



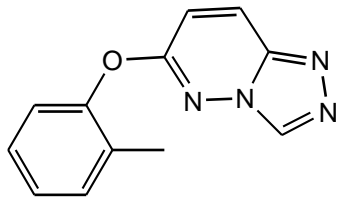
2a



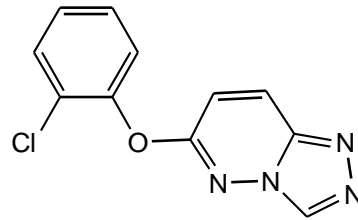
2b



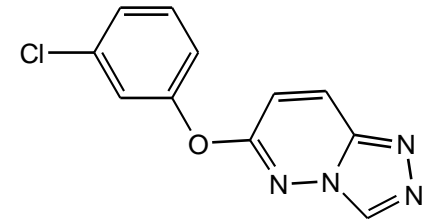
2c



2d

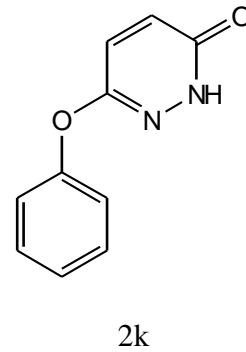
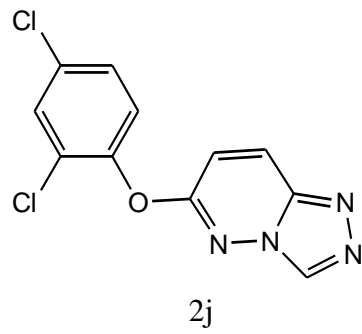
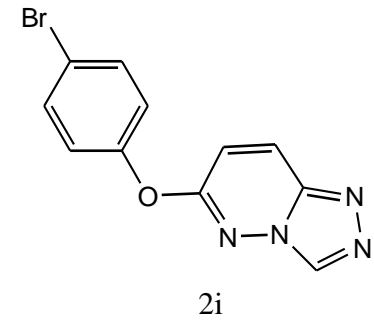
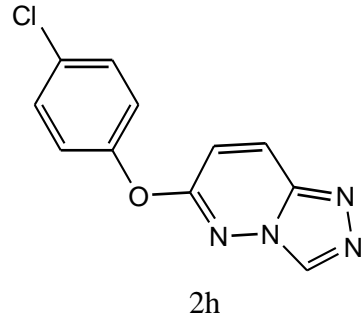
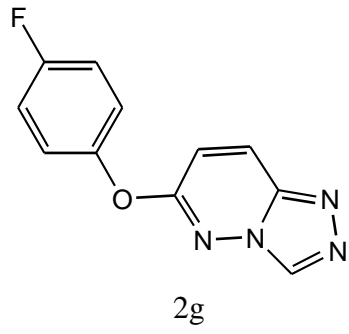


2e

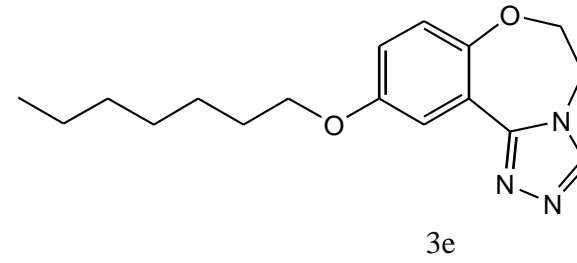
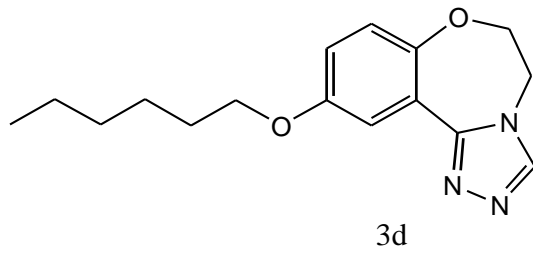
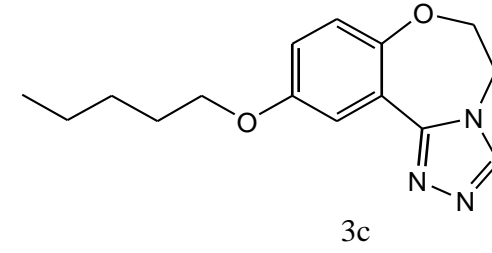
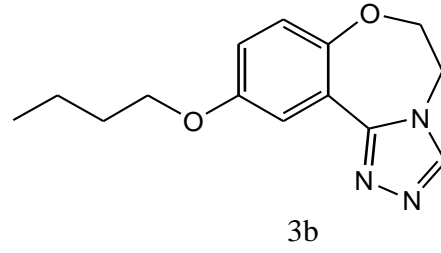
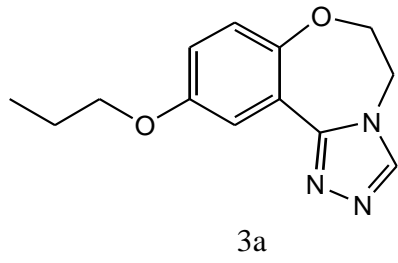


2f

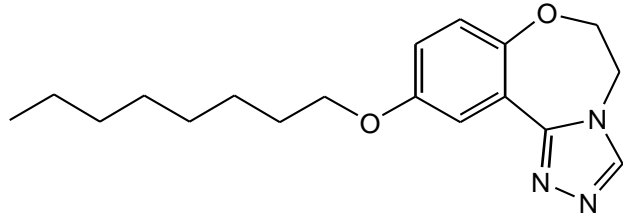
**Şekil 4.2.** 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri (çalışma seti)



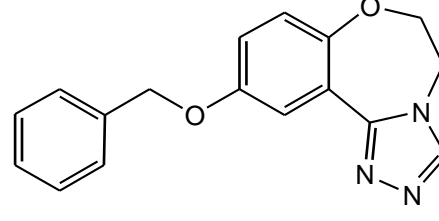
Şekil 4.2. (Devam)



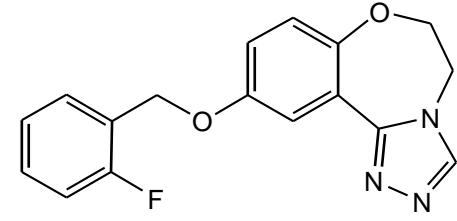
**Şekil 4.3.** 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri (çalışma seti)



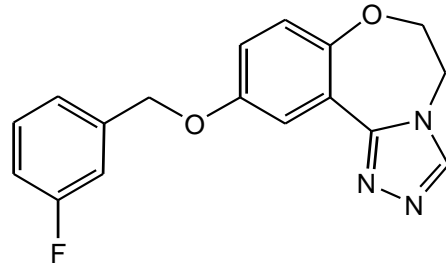
3f



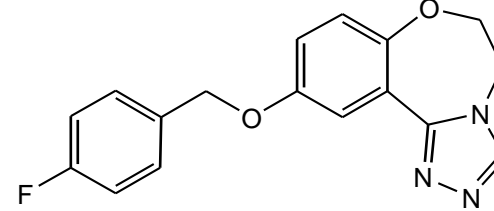
3g



3h

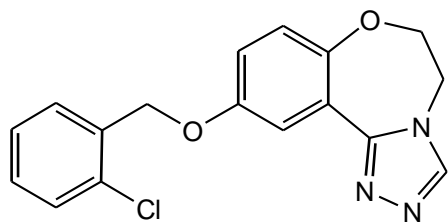


3i

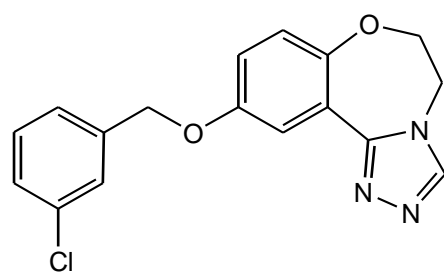


3j

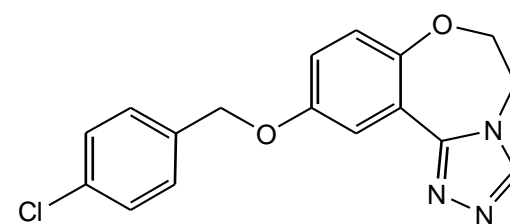
Şekil 4.3. (Devam)



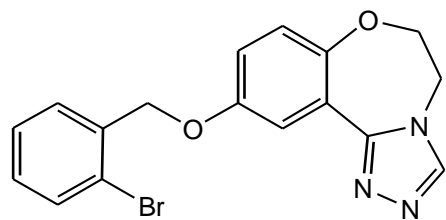
3k



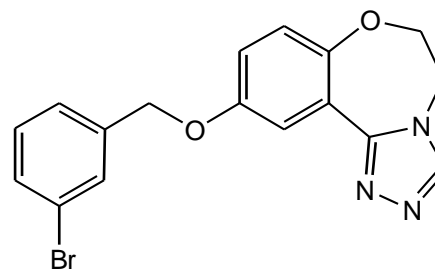
3l



3m



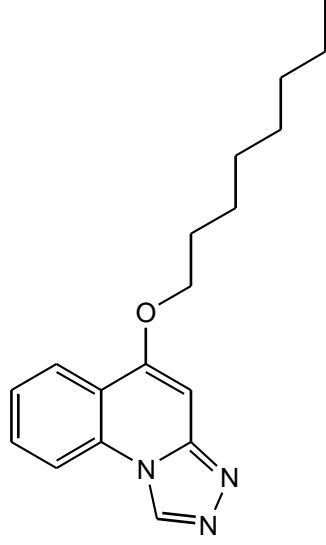
3n



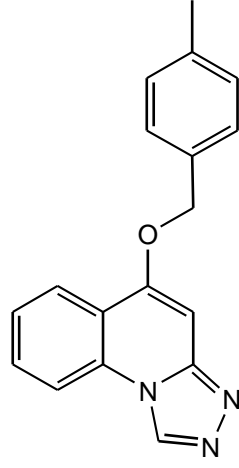
3o

Şekil 4.3. (Devam)

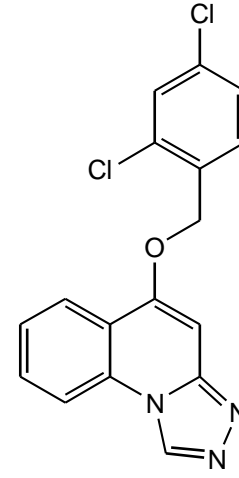




1k

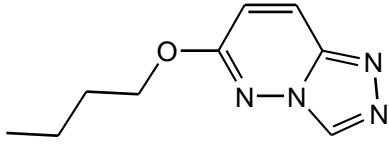


1l

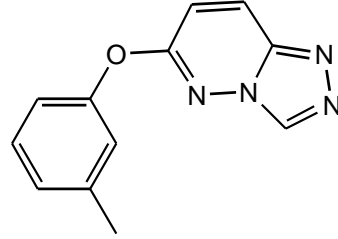


1m

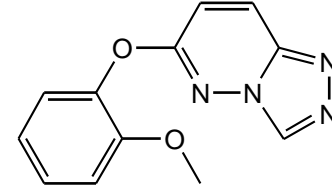
Şekil 4.4. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri (test seti)



2l

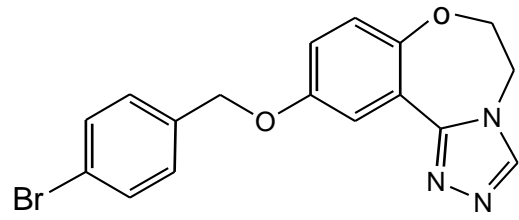


2m

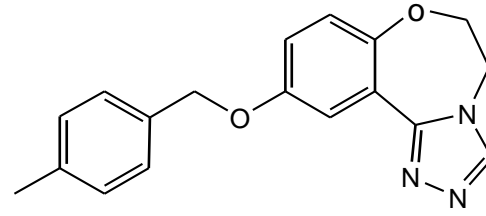


2n

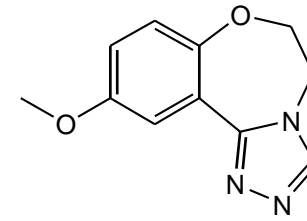
Şekil 4.5. 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri (test seti)



3p

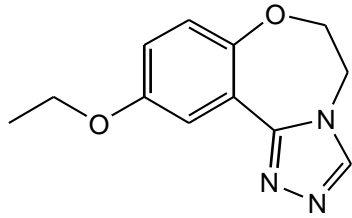


3q

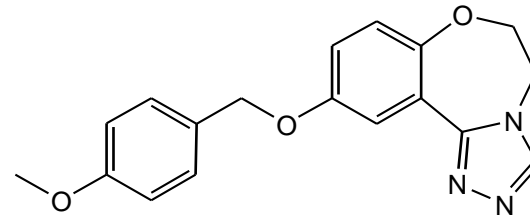


3r

**Şekil 4.6.** 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri (test seti)



3s



3t

Şekil 4.6. (Devam) Test Seti

## BÖLÜM 5

### BULGULAR

Çalışmamızda üç çalışma seti kullanılmıştır. Bu çalışma setleri ile ilgili geliştirilmiş olan QSAR modelleri ayrı ayrı tablolar halinde verilmiştir ve ayrıca modellere ait grafikler de her bir set için çizilmiştir.

#### 5.1. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin Türevlerine Ait Bulgular:

5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için geometrik optimizasyonlar DFT metodu B3LYP fonksiyoneli 6-31G(d) temel kümesi ile gerçekleştirilmiştir. Optimize yapılar üzerinden materyal ve metot kısmında belirtilen moleküler tanımlayıcılar hesaplanmıştır. Aynı zamanda bu yapılar üzerinden frekans hesapları yapılarak belirtilen kuantum kimyasal tanımlayıcılar belirlenmiştir. Elde edilen bu tanımlayıcılardan QSAR modelleri oluşturuldu ve istatistiksel açıdan her bir model değerlendirildi. Oluşturulan modellerin denklemleri aşağıda verilmiştir.

**Tablo 5.1.** 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için QSAR modelleri

Model No	İstatistiksel Eşitlik
Model 1a	$\log ED_{50} = 0,37773.BLTD48 + 3,2993$
Model 1b	$\log ED_{50} = - 0,0482199.F07[C-C] + 1,98161$
Model 1c	$\log ED_{50} = - 0,220477.X2sol + 3,3317$

**Tablo 5.1.** (Devam)

Model 1d	$\log ED_{50} = 28,4166.PW5 - 1,51035$
Model 1e	$\log ED_{50} = 12,1893.Xt - 1,60979$
Model 1f	$\log ED_{50} = - 0,0785057.nBO + 3,25355$
Model 1g	$\log ED_{50} = - 0,739195.RDCHI + 3,95627$
Model 1h	$\log ED_{50} = - 0,108061.SNar + 3,18119$

BLTD48: MLOGP'den elde edilen Verhaar Daphnia toksisitesi

F07[C-C]: Topolojik mesafe 7'deki C-C frekansı

X2Sol: Çözünme bağlanabilirlik indeksi 2. Mertebe

PW5: Yol/adım 5-Randic şekil indeksi

Xt: Toplam yapı bağlanabilirlik indeksi

nBO: Hidrojen içermeyen bağların sayısı

RDCHI: Randic uyumlu indekslerin karşılıklı toplam mesafesi

SNar: Narumi basit topolojik indeks

Oluşturulan bu QSAR modelleri için çeşitli istatistiksel parametreler hesaplanmıştır. Bunlar; korelasyon katsayısı R, R<sup>2</sup> değeri, tahminin standart hatası, F- oranı, p - değeri ve çapraz onaylı korelasyon katsayısı olan Q<sup>2</sup> değeridir.

Korelasyon katsayısı; moleküler tanımlayıcılar ile biyolojik aktiviteler arasındaki istatistiksel ilişkinin bir ölçüsüdür, R<sup>2</sup> değeri ise korelasyon katsayısının cebirsel olarak karesi alınarak hesaplanır ve oluşturulan modelin biyolojik aktivitedeki değişimi ne kadarlık bir oranla açıklayabildiğinin göstergesidir. Tahmini değerlerin standart hatası ise bize model kullanılarak elde edilen tahmini değerlerle deneysel değerler arasındaki farkların standart sapmasını göstermektedir. Bu değer ne kadar küçükse oluşturulan QSAR modeli o kadar iyi demektir. F-değeri QSAR

modellerinin anlamlılığını ifade eder. Yüksek F-değerli modeller düşük F-değerli modellere göre istatistiksel olarak daha anlamlıdır, p-değeri ise moleküler tanımlayıcı ile aktivite değerleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlılık yüzdesini ifade eder. Çapraz validasyon katsayısı olan  $Q^2$  de oluşturulan QSAR modellerinin kendi içerisindeki tutarlılığını gösteren bir parametredir ve QSAR çalışmalarında dahili validasyon yöntemi olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için oluşturulan QSAR modellerinin istatistiksel parametreleri Tablo 5.2. de verilmektedir.

Model numaralarının yanında parantez içindeki sayılar QSAR modelinin oluşturulmasında kullanılan bileşiklerin sayısını belirtmektedir.

**Tablo 5.2.** 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için istatistiksel parametreler

<b>Model No/Parametre</b>	<b>R</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Tahminin Standart Hatası</b>	<b>F-Değeri</b>	<b>p-Değeri</b>	<b>Q<sup>2</sup></b>
Model 1a (n=10)	0,751412	0,56462	0,200804	10,37	0,0122	0,4819
Model 1b (n=10)	-0,834869	0,697005	0,167515	18,40	0,0027	0,6712
Model 1c (n=10)	-0,769693	0,592427	0,194285	11,63	0,0092	0,5540
Model 1d (n=10)	0,756863	0,572841	0,198899	10,73	0,0113	0,4542
Model 1e (n=10)	0,773255	0,597923	0,192971	11,90	0,0087	0,5575
Model 1f (n=10)	-0,752649	0,56648	0,200374	10,45	0,0120	0,5104
Model 1g (n=10)	-0,758996	0,576075	0,198144	10,87	0,0109	0,5003
Model 1h (n=10)	-0,75962	0,577023	0,197923	10,91	0,0108	0,5289



5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için geliştirilen QSAR modelleri tablo 5.1. de görüldüğü gibi tek parametrelidir. Bu modellerdeki tanımlayıcılardan yararlanarak iki parametrelili regresyon eşitlikleri oluşturulduysa da tanımlayıcılar arasındaki otokorelasyon nedeniyle herhangi bir anlam ifade etmemektedir. Bu sebepten dolayı da model tablosunda gösterilmemiştir.

Tablo 5.2. ye bakıldığında tüm modellerin geliştirilmesinde on adet antikonvülzan bileşik kullanılmıştır. Sekiz adet tek parametrelili QSAR modeli elde edilmiştir. Bu modellerden en yüksek korelasyon katsayısına sahip olan *model 1b*' dir. Korelasyon katsayısının diğer modellerdeki değerlerden yüksek olmasından dolayı  $R^2$  değeri de diğer modellerin  $R^2$  değerinden daha büyüktür. Tahminin standart hatası ise diğer modellerin standart hatalarından daha düşük bir değerdedir. Bu verilere paralel olarak da model 1b'nin F-değeri diğer dokuz modelin F-değerlerinden daha büyüktür. Bu modelin p-değeri 0,0027 dir ve bu değer 0,01'den küçük olmasından dolayı modeldeki moleküler tanımlayıcı olan F07[C-C] ile biyolojik aktivite arasında %99 güven aralığında belirtilen korelasyon katsayısına sahip bir ilişki bulunmaktadır. Korelasyon katsayısı 0,75'ten büyük olan tüm modeller için belirtilen istatistiksel parametrelerin dışında bir de çapraz validasyon korelasyon katsayısı  $Q^2$  değeri hesaplanmıştır. Çapraz validasyon dahili bir validasyon metodu olup QSAR modellerinin kendi içerisindeki tutarlılığının bir ölçüsüdür. Model 1b'nin  $Q^2$  değeri de 0,6712 olarak bulunmuştur. Diğer modellerin  $Q^2$  değerlerine göre model 1b'nin çapraz validasyon korelasyon katsayısı daha büyüktür. Tüm bu parametrelere bakıldığında model 1b'nin diğer QSAR modellerine göre istatistiksel anlamda daha iyi olduğu söylenebilir.

Geliştirilen QSAR modellerine ait olan parametreler haricinde bu modellerin oluşturulmasında kullanılan bileşiklerin aktivitelerinin tahmini de önem arz etmektedir. Bu nedenle QSAR modelleri kullanılarak on adet antikonvülzan bileşiğin aktiviteleri tahmin edilmiştir ve deneysel aktivite değerleri ile tahmini aktivite değerleri arasındaki sayısal farklar hesaplanmıştır. Ayrıca moleküler tanımlayıcılar ile biyoloji aktivite değerleri arasında, tahmini değerler ile gözlenen değerleri arasında ve ayrıca deneysel değerler ile tahmini değerler arasındaki farkların arasında grafikler çizilmiştir. İstatistiksel parametrelere ek olarak bu grafiklerle en uygun modelin belirlenmeye çalışılmıştır. Bu veriler Tablo 5.3.'tedir.

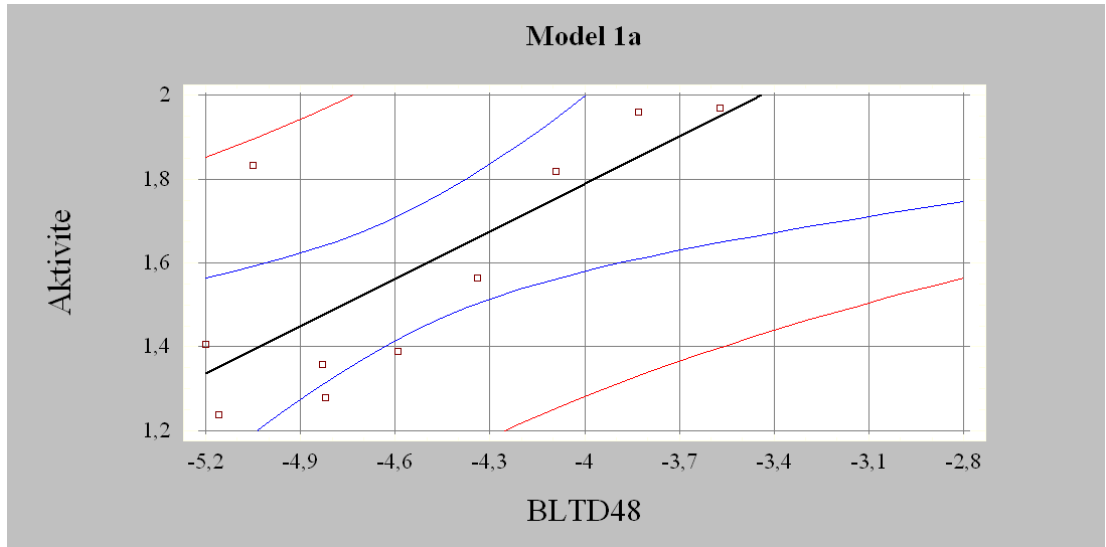
**Tablo 5.3.** 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için gözlenen ve tahmini aktivite değerleri

Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Tahmini Aktivite Değerleri (log ED <sub>50</sub> )				Gözlenen Değer – Tahmini Değer Farkları			
		Model 1a	Model 1b	Model 1c	Model 1d	Model 1a	Model 1b	Model 1c	Model 1d
1a	1,9685	1,9508	1,9816	1,9270	1,8428	0,0177	-0,0131	0,0415	0,1257
1b	1,9605	1,8526	1,8852	1,8433	1,9281	0,1079	0,0753	0,1172	0,0324
1c	1,8176	1,7544	1,7887	1,7652	1,8428	0,0632	0,0289	0,0524	-0,0252
1d	1,5647	1,6600	1,6441	1,6872	1,6155	-0,0953	-0,0794	-0,1225	-0,0508
1e	1,3892	1,5655	1,5476	1,6093	1,5018	-0,1763	-0,1584	-0,2201	-0,1126
1f	1,2788	1,4786	1,4994	1,5313	1,4166	-0,1998	-0,2206	-0,2525	-0,1378
1g	1,8338	1,3918	1,4994	1,4535	1,3597	0,4420	0,3344	0,3803	0,4741
1h	1,3579	1,4749	1,3065	1,3377	1,5302	-0,1170	0,0514	0,0202	-0,1723
1i	1,4048	1,3351	1,3065	1,3377	1,4450	0,0697	0,0983	0,0671	-0,0402
1j	1,238	1,3502	1,3548	1,3216	1,3313	-0,1122	-0,1168	-0,0836	-0,0933

**Tablo 5.3. (Devam)**

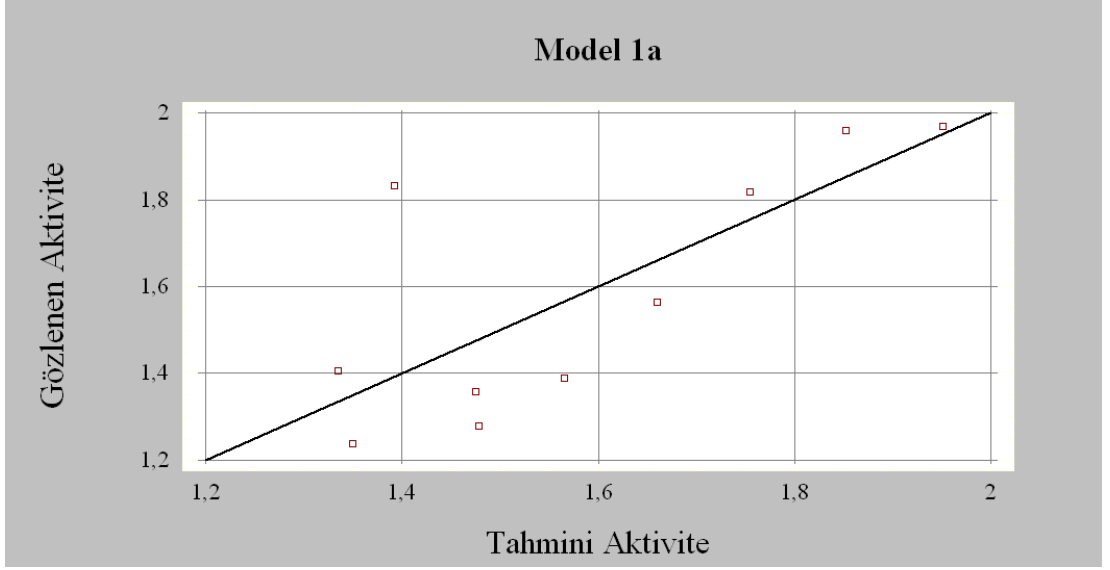
<b>Bileşik No</b>	<b>Gözlenen Aktivite (log ED<sub>50</sub>)</b>	<b>Tahmini Aktivite Değerleri (log ED<sub>50</sub>)</b>				<b>Gözlenen Değer – Tahmini Değer Farkları</b>			
		<b>Model 1e</b>	<b>Model 1f</b>	<b>Model 1g</b>	<b>Model 1h</b>	<b>Model 1e</b>	<b>Model 1f</b>	<b>Model 1g</b>	<b>Model 1h</b>
<b>1a</b>	1,9685	1,9495	1,9190	1,9383	1,9135	0,0190	0,0495	0,0302	0,0550
<b>1b</b>	1,9605	1,8520	1,8404	1,8570	1,8385	0,1085	0,1201	0,1035	0,1220
<b>1c</b>	1,8176	1,7545	1,7619	1,7683	1,7636	0,0631	0,0557	0,0493	0,0540
<b>1d</b>	1,5647	1,6691	1,6834	1,6759	1,6888	-0,1044	-0,1187	-0,1112	-0,1241
<b>1e</b>	1,3892	1,5960	1,6049	1,5827	1,6139	-0,2068	-0,2157	-0,1935	-0,2247
<b>1f</b>	1,2788	1,5229	1,5264	1,4881	1,5390	-0,2441	-0,2476	-0,2093	-0,2602
<b>1g</b>	1,8338	1,4497	1,4479	1,3942	1,4641	0,3841	0,3859	0,4396	0,3697
<b>1h</b>	1,3579	1,3522	1,3694	1,3979	1,3453	0,0057	-0,0115	-0,0400	0,0126
<b>1i</b>	1,4048	1,3156	1,2909	1,3713	1,3016	0,0892	0,1139	0,0335	0,1032
<b>1j</b>	1,238	1,3522	1,3694	1,3403	1,3453	-0,1142	-0,1314	-0,1023	-0,1073

5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için oluşturulan sekiz model için üç farklı grafik çizilmiştir. Bu grafikler; moleküler tanımlayıcılar ile biyolojik aktiviteler arasındaki, gözlenen aktivite değerleri ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ve son olarak da gözlenen aktiviteler ile fark değerleri arasındaki ilişkileri göstermektedir. Bu grafiklerden de faydalanarak geliştirilen modellerin istatistiksel açıdan anlamlılığı incelenebilir. Tablo 5.3. te verilen parametrelerle çizilen bu grafikler arasında uygunluk bulunması QSAR modellerinin kendi içerisinde tutarlı olduğunu gösterir.



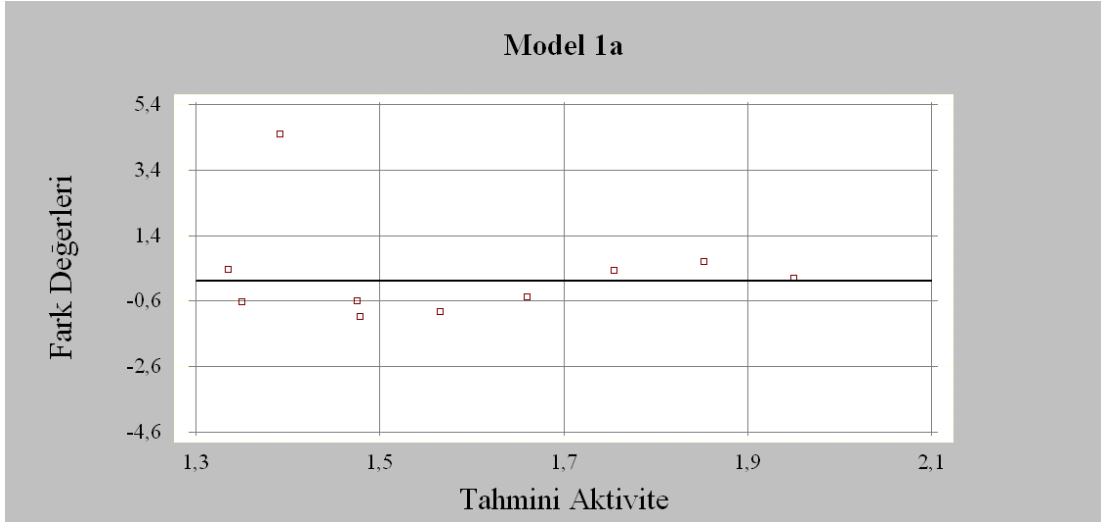
**Şekil 5.1.** Model 1a: BLTD48 – Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.1. de görülen grafik BLTD48 moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 1a'ya ait regresyon grafiğidir.



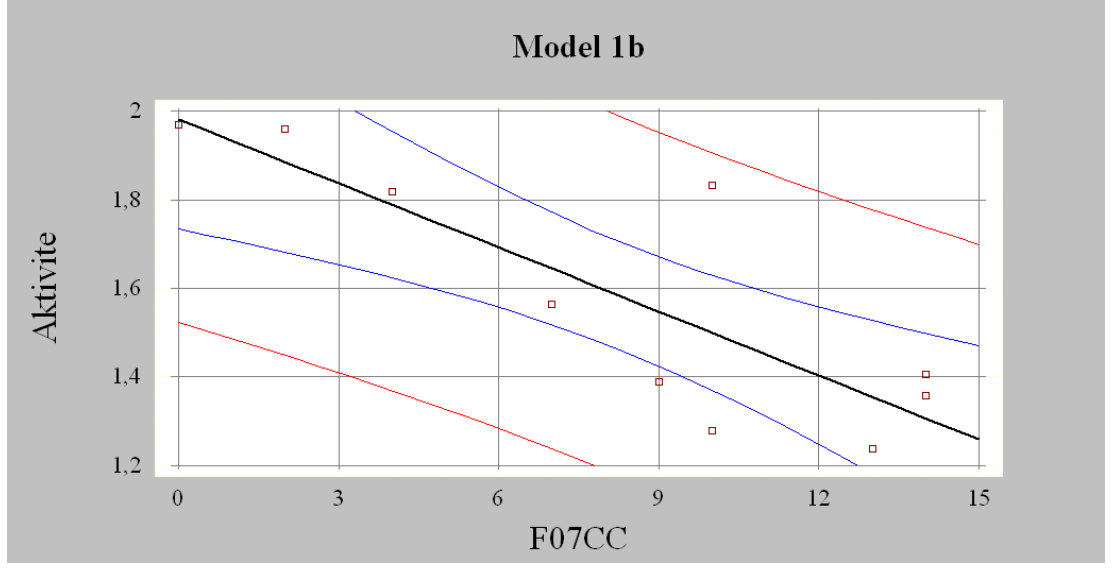
**Şekil 5.2.** Model 1a: Tahmini Aktivite – Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,564$ )

Şekil 5.2. Model 1a'daki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



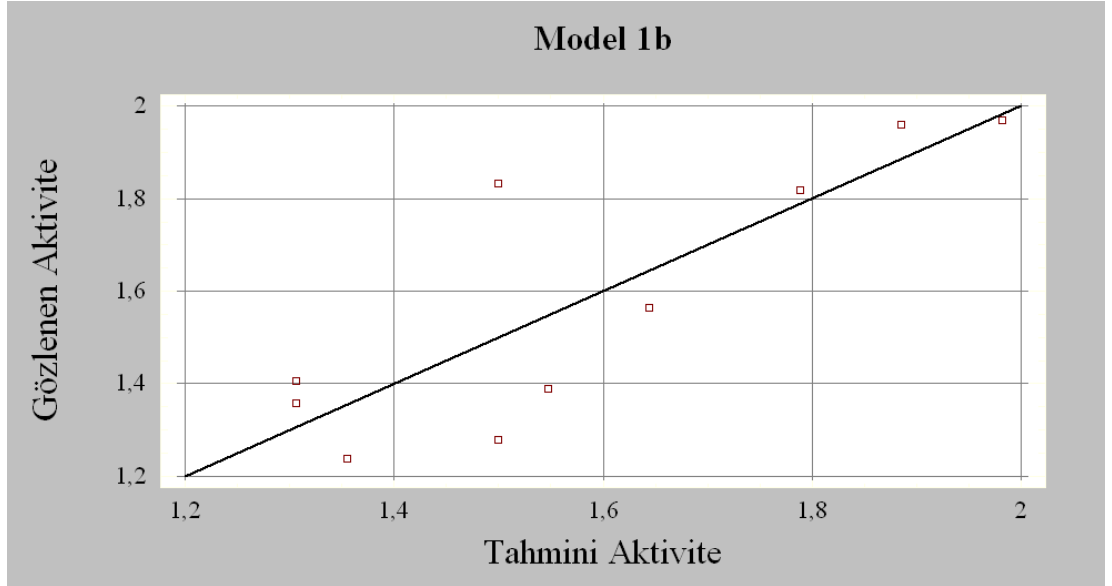
**Şekil 5.3.** Model 1a: Tahmini Aktivite – Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 2.10^{-14}$ )

Şekil 5.3. Model 1a aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



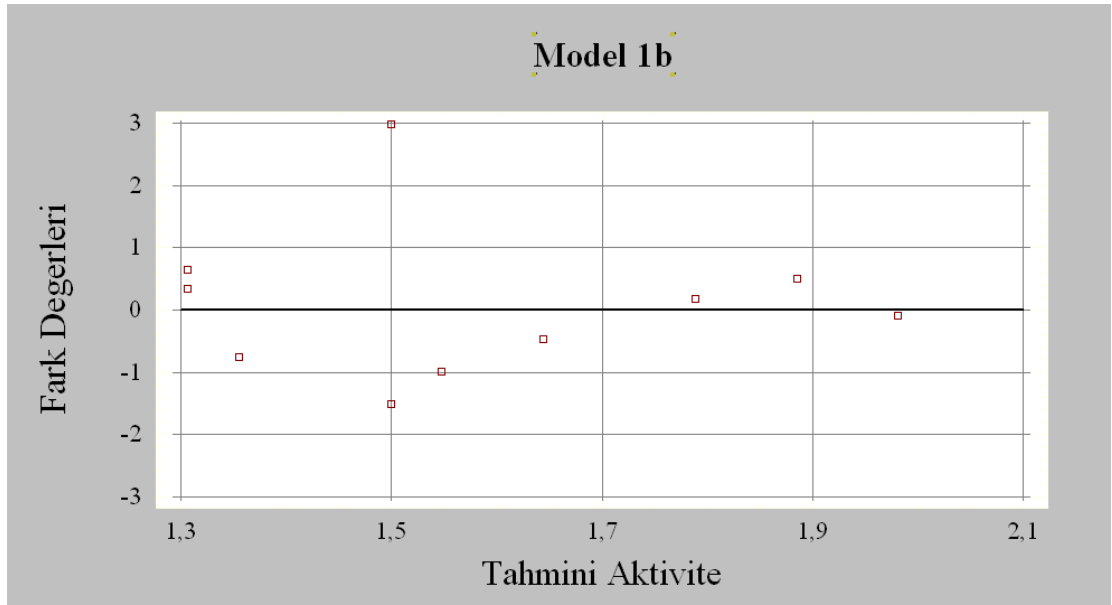
**Şekil 5.4.** Model 1b: F07[C-C] – Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.4.'te görülen grafik F07[C-C] moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 1b'ye ait regresyon grafiğidir.



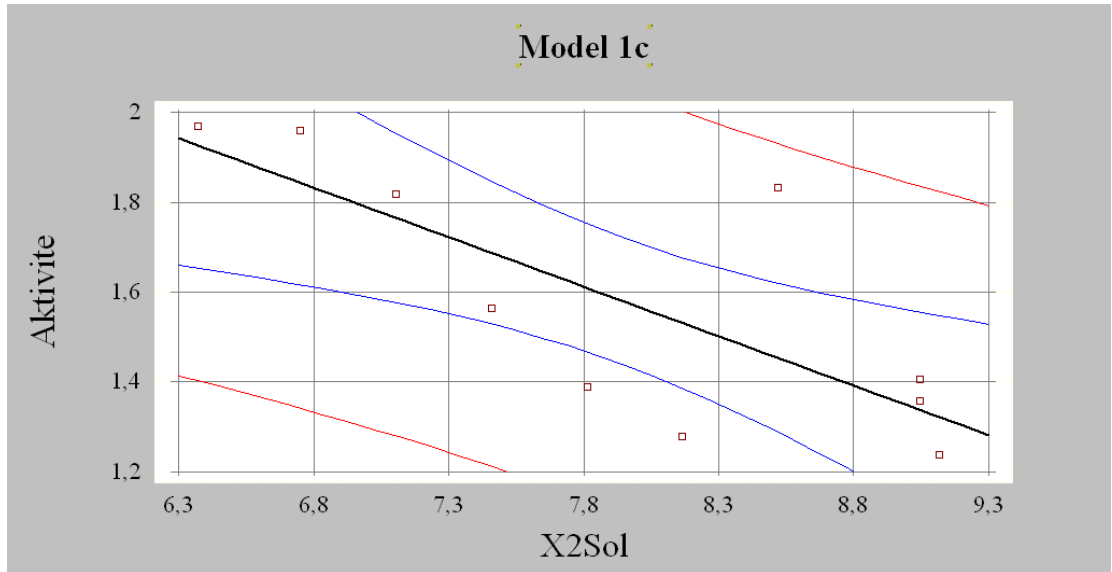
**Şekil 5.5.** Model 1b: Tahmini Aktivite – Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,697$ )

Şekil 5.5. Model 1b'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



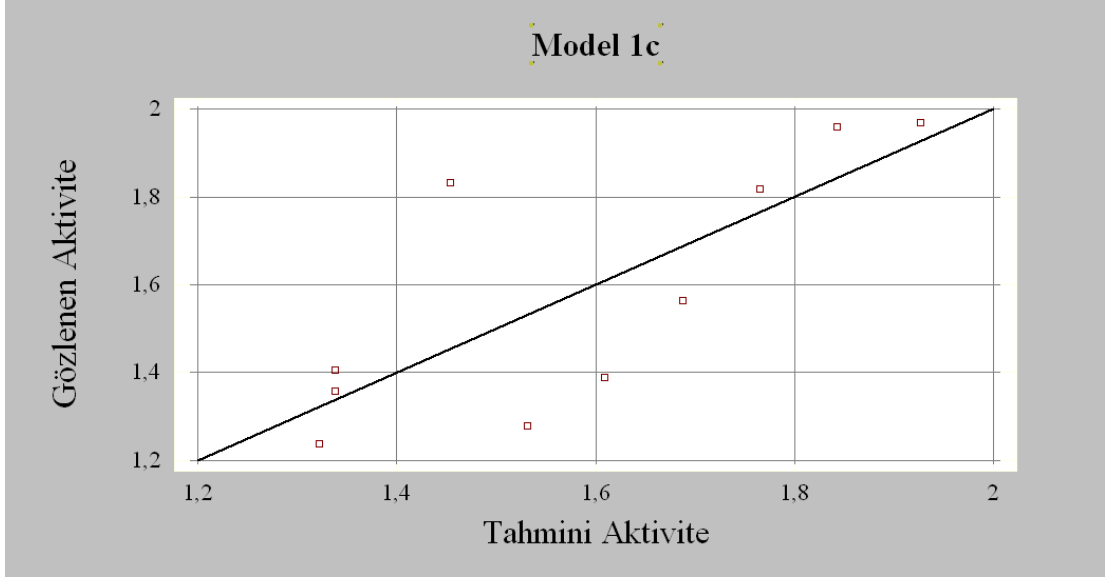
Şekil 5.6. Model 1b: Tahmini Aktivite – Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 9.10^{-16}$ )

Şekil 5.6. Model 1b aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



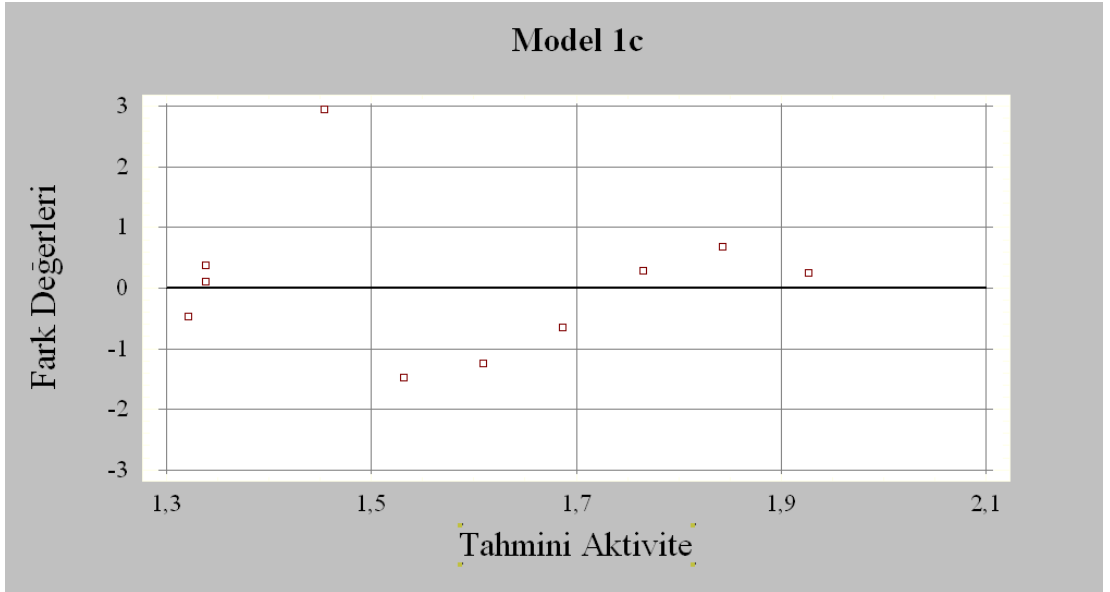
Şekil 5.7. Model 1c: X2Sol – Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.7.'de görülen grafik X2Sol moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 1c'ye ait regresyon grafiğidir.



**Şekil 5.8.** Model 1c: Tahmini Aktivite – Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,592$ )

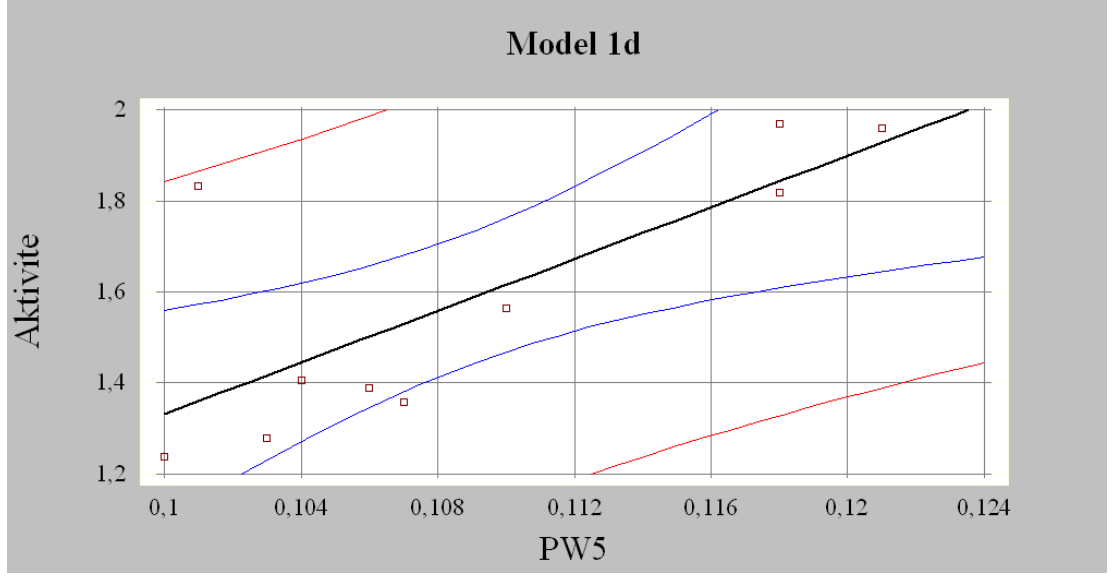
Şekil 5.8. Model 1c'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



**Şekil 5.9.** Model 1c: Tahmini Aktivite – Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 1.10^{-12}$ )

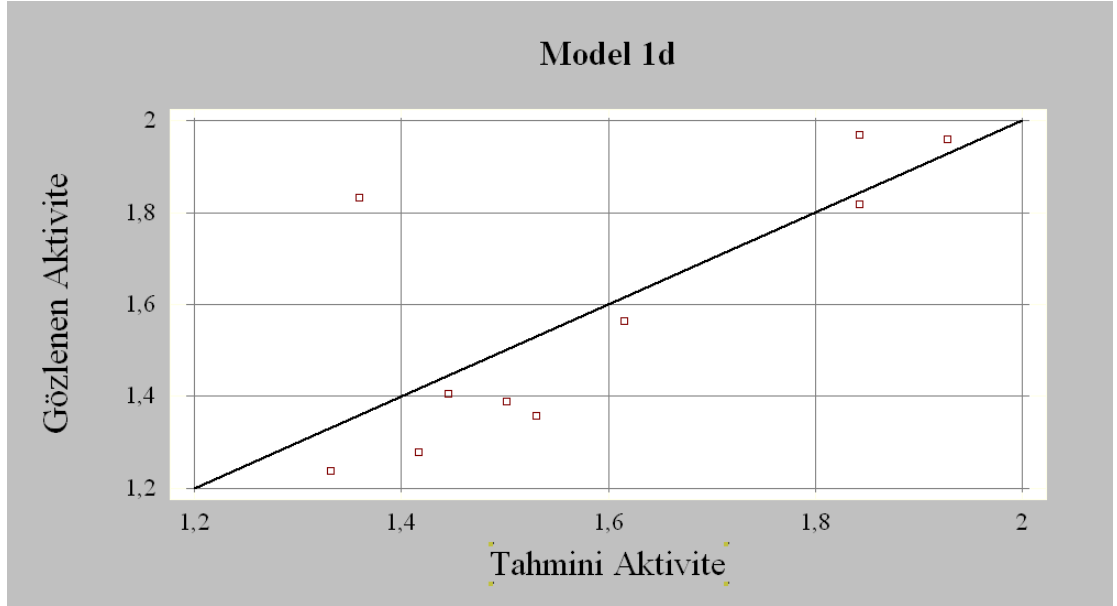
Şekil 5.9. Model 1c aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.





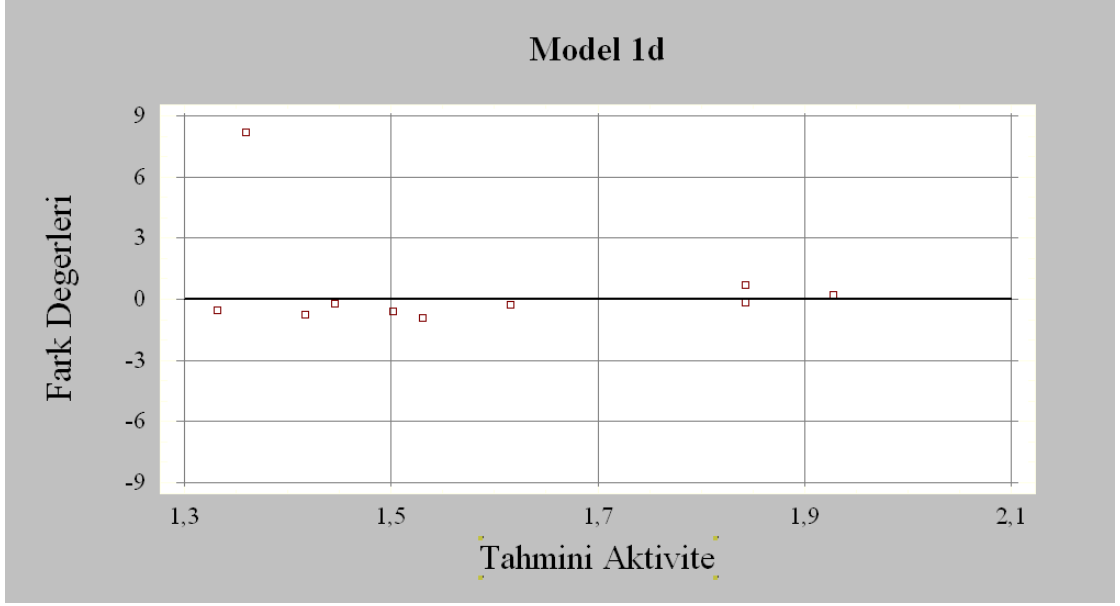
**Şekil 5.10.** Model 1d: PW5 – Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.10.'da görülen grafik PW5 moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 1d'ye ait regresyon grafiğidir.



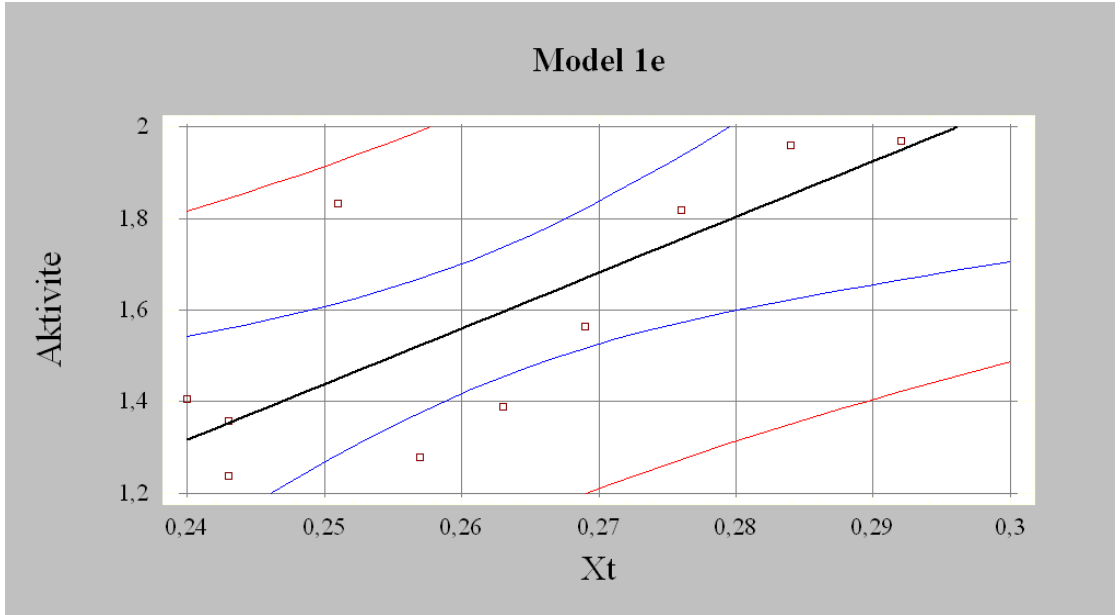
**Şekil 5.11.** Model 1d: Tahmini Aktivite – Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,572$ )

Şekil 5.11. Model 1d'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



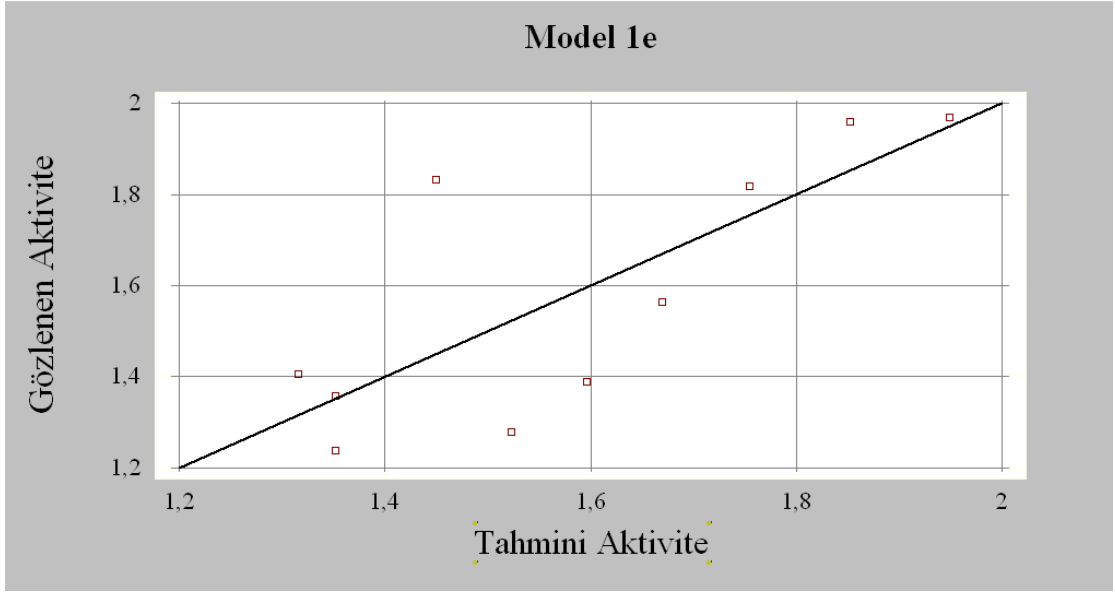
**Şekil 5.12.** Model 1d: Tahmini Aktivite – Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 1.10^{-13}$ )

Şekil 5.12. Model 1d aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



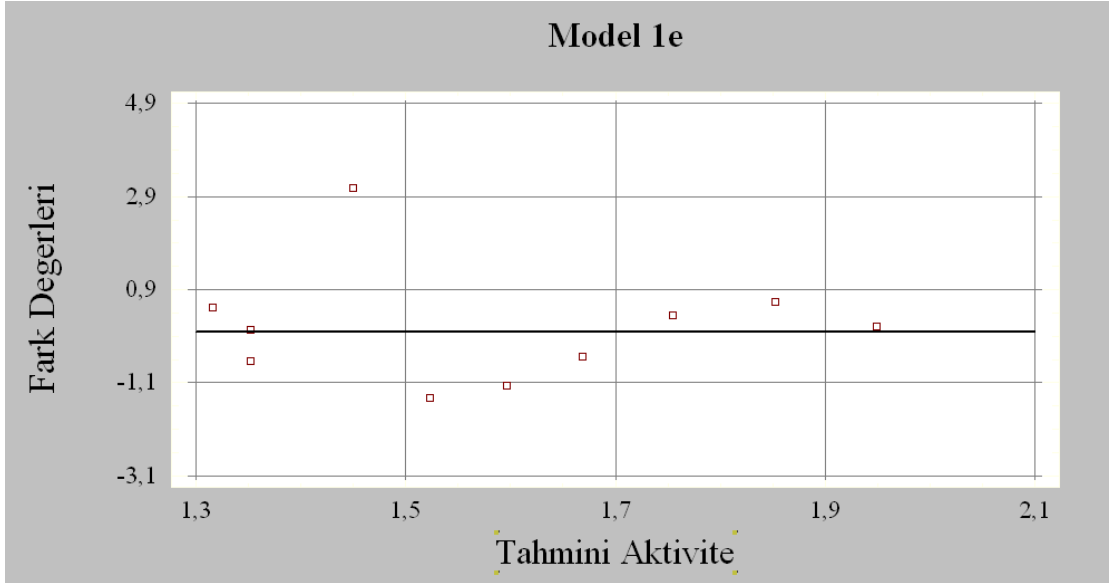
**Şekil 5.13.** Model 1e: Xt – Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.13.'te görülen grafik Xt moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 1e'ye ait regresyon grafiğidir.



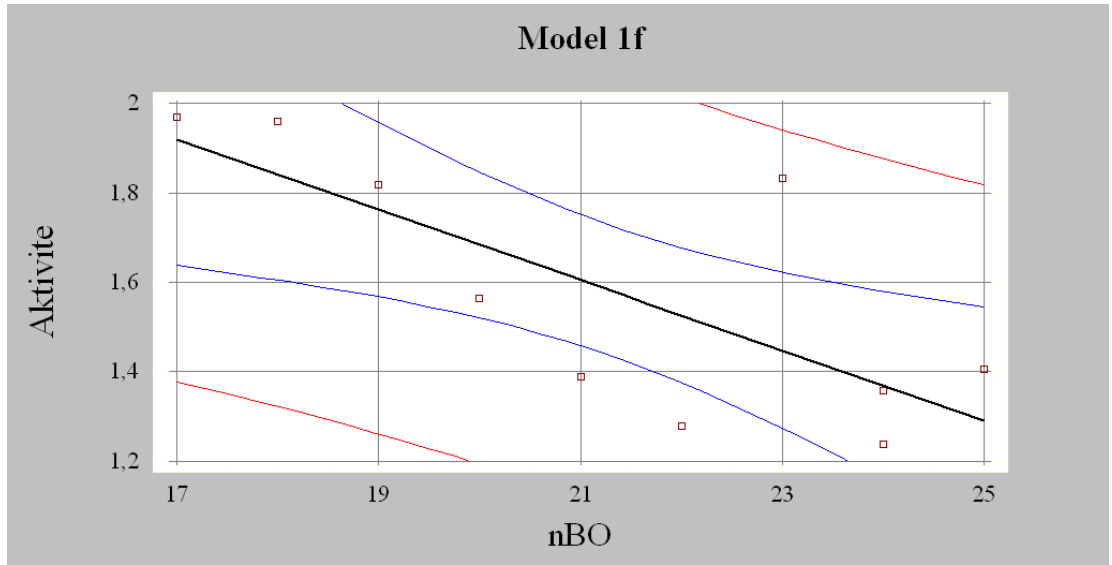
**Şekil 5.14.** Model 1e: Tahmini Aktivite – Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,597$ )

Şekil 5.14. Model 1e'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



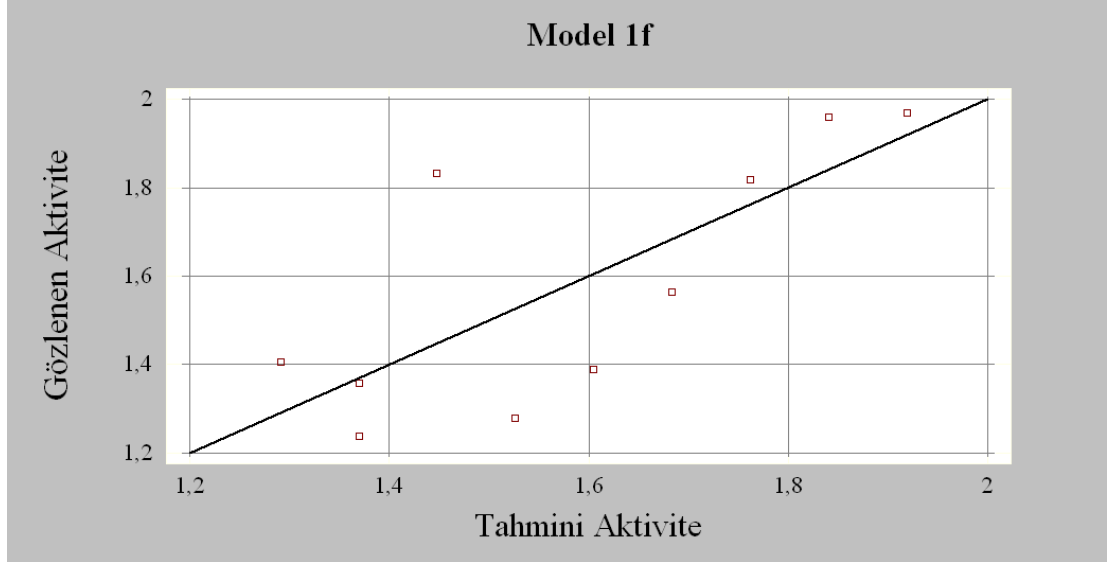
**Şekil 5.15.** Model 1e: Tahmini Aktivite – Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 2.10^{-11}$ )

Şekil 5.15. Model 1e aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



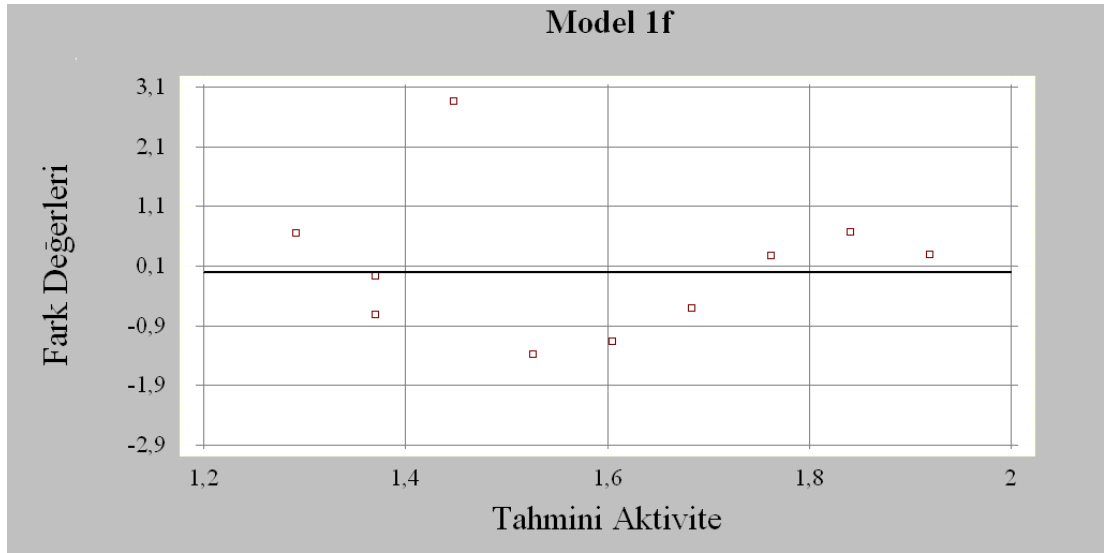
**Şekil 5.16.** Model 1f: nBO – Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.16’da görülen grafik nBO moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 1f’ye ait regresyon grafiğidir.



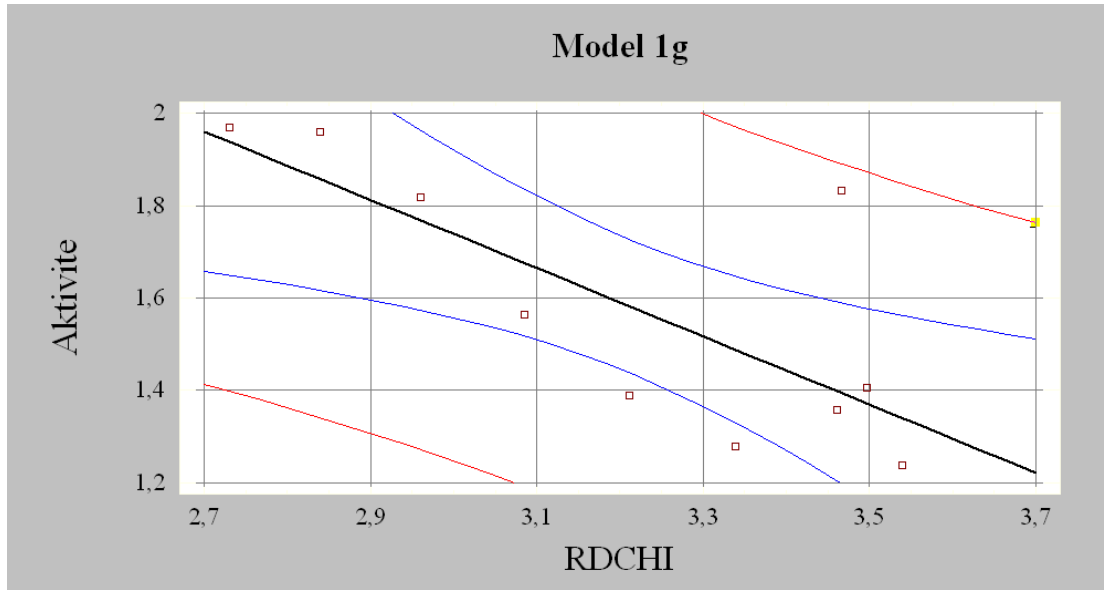
**Şekil 5.17.** Model 1f: Tahmini Aktivite – Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,566$ )

Şekil 5.17. Model 1f’deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



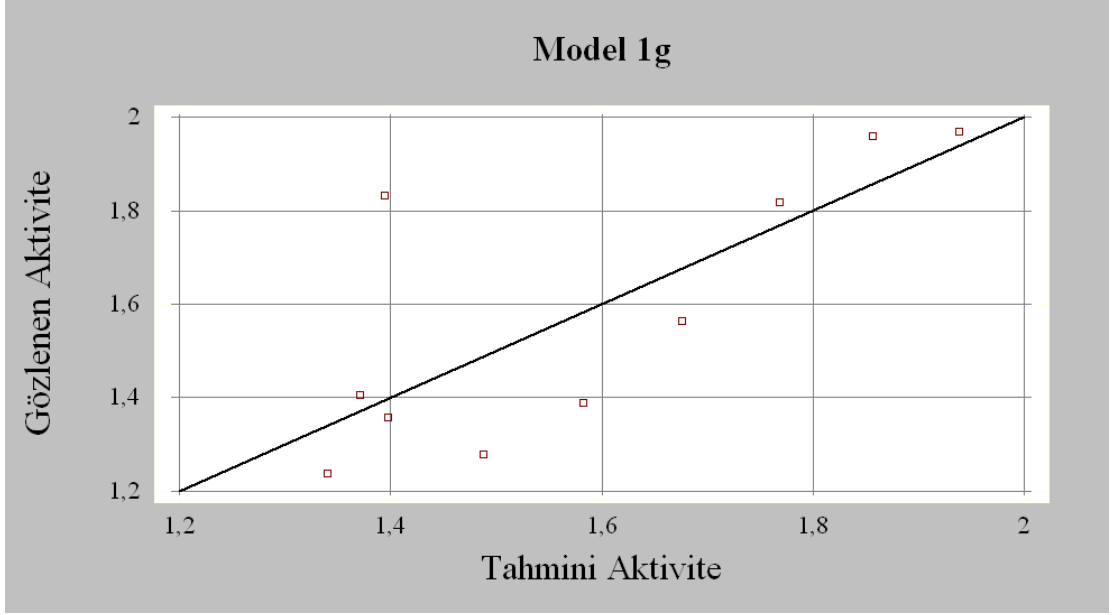
**Şekil 5.18.** Model 1f: Tahmini Aktivite – Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 2.10^{-13}$ )

Şekil 5.18. Model 1f aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



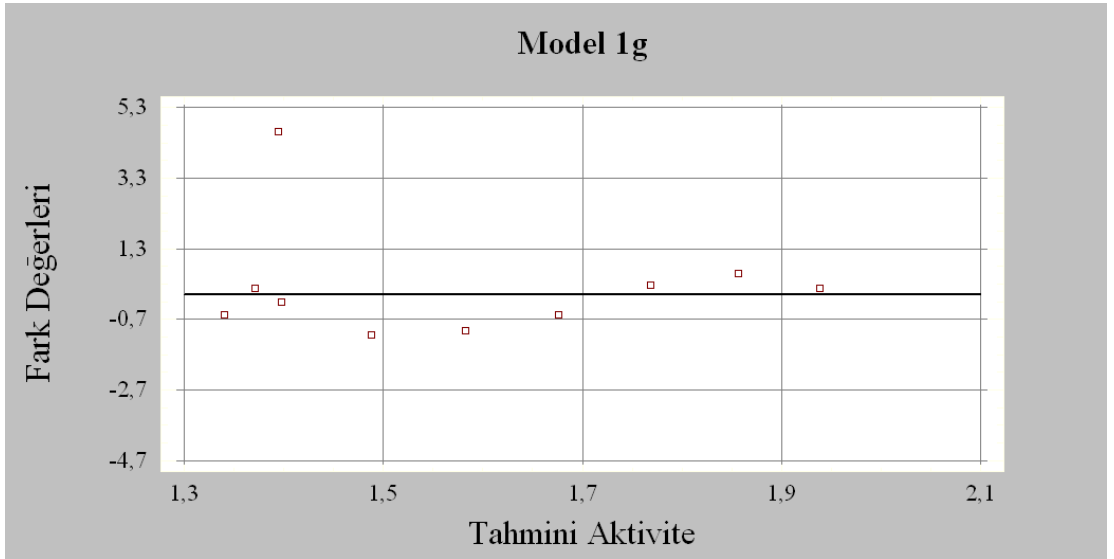
**Şekil 5.19.** Model 1g: RDCHI – Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.19’da görülen grafik RDCHI moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 1g’ye ait regresyon grafiğidir.



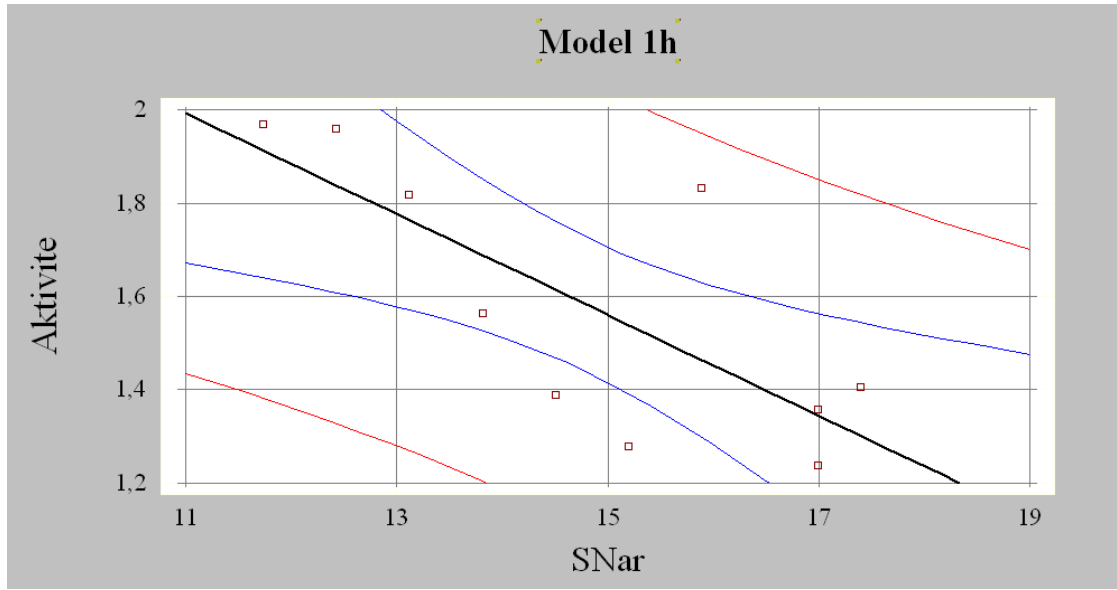
**Şekil 5.20.** Model 1g: Tahmini Aktivite – Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,576$ )

Şekil 5.20. Model 1g'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



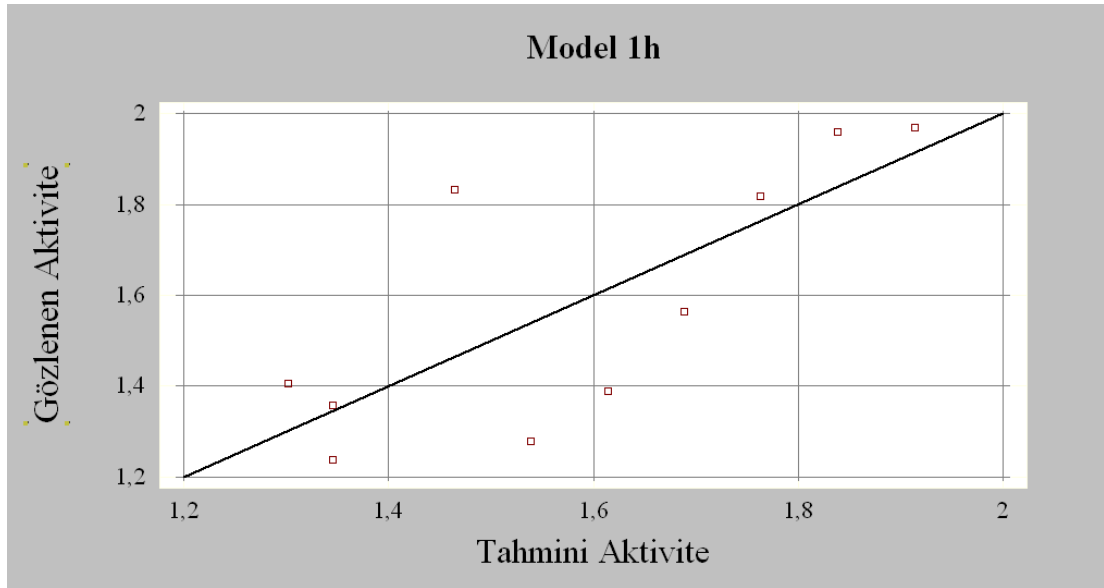
**Şekil 5.21.** Model 1g: Tahmini Aktivite – Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 3.10^{-14}$ )

Şekil 5.21. Model 1g aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



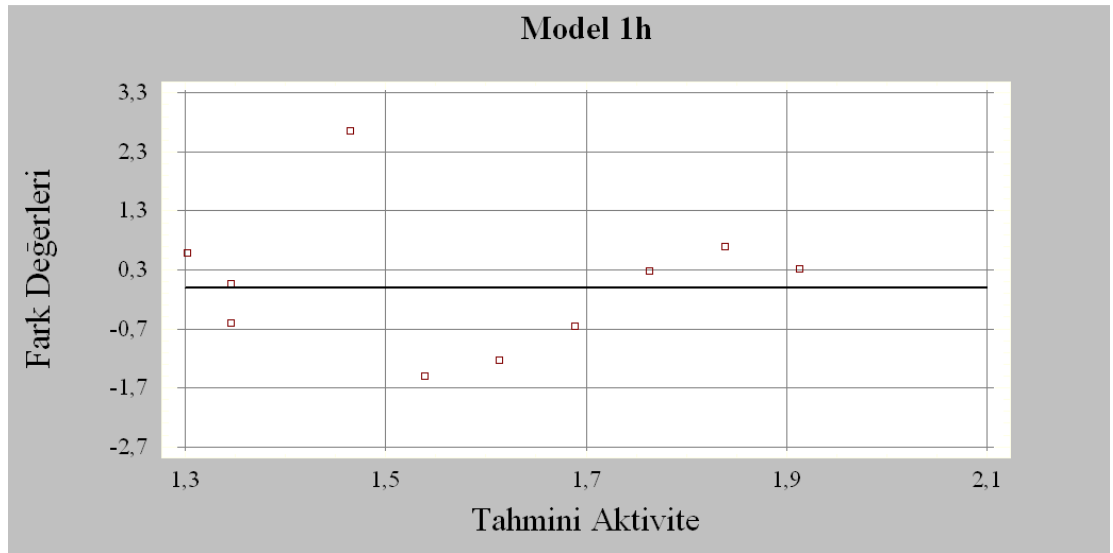
**Şekil 5.22.** Model 1h: SNar – Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.22.'de görülen grafik SNar moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 1h'ye ait regresyon grafiğidir.



**Şekil 5.23.** Model 1h: Tahmini Aktivite – Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,577$ )

Şekil 5.23. Model 1h'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



**Şekil 5.24.** Model 1h: Tahmini Aktivite – Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 2.10^{-11}$ )

Şekil 5.24. Model 1h aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.

QSAR modellerine ait çizilen yukarıdaki grafiklerin yani tahmini aktivite-gözlenen aktivite ve tahmini aktivite-fark değerleri grafiklerinin karesi alınmış regresyon katsayısı  $R^2$  değerleri tablo 5.4.'te verilmiştir.

**Tablo 5.4.** 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevlerinin tahmini aktivite-gözlenen aktivite/fark değerleri grafiklerinin  $R^2$  değerleri

Model No	Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite ( $R^2$ )	Tahmini Aktivite-Fark Değerleri ( $R^2$ )
Model 1a	0,564	$2.10^{-14}$
Model 1b	0,697	$9.10^{-16}$
Model 1c	0,592	$1.10^{-12}$
Model 1d	0,572	$1.10^{-13}$



**Tablo 5.4.** (Devam)

Model 1e	0,597	$2.10^{-11}$
Model 1f	0,566	$2.10^{-13}$
Model 1g	0,576	$3.10^{-14}$
Model 1h	0,577	$2.10^{-11}$

Tablo 5.5.'te 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için kullanılan test seti bileşiklerinin gözlenen aktiviteleri ile geliştirilen QSAR modelleri aracılığı ile tahminlenen aktivite değerleri verilmiştir.

**Tablo 5.5.** 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri test seti bileşiklerinin aktiviteleri

Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Tahmini Aktivite (log ED <sub>50</sub> )			
		Model 1a	Model 1b	Model 1c	Model 1d
1k	>2	0,9763	1,4512	1,3754	1,3029
1l	>2	1,3880	1,2583	1,2006	1,5586
1m	>2	1,1122	1,3065	0,9120	1,4734
Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Model 1e	Model 1f	Model 1g	Model 1h
1k	>2	1,3888	1,3694	1,3003	1,3892
1l	>2	1,3156	1,2909	1,3491	1,3016
1m	>2	1,2791	1,2124	1,3262	1,2577

## 5.2. 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin Türevlerine Ait Bulgular:

6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için geometrik optimizasyonlar DFT metodu B3LYP fonksiyoneli 6-31G(d) temel kümesi ile gerçekleştirilmiştir. Optimize yapılar üzerinden materyal ve metot kısmında belirtilen moleküler tanımlayıcılar hesaplanmıştır. Aynı zamanda bu yapılar üzerinden frekans hesapları yapılarak materyal ve metot kısmında belirtilen kuantum kimyasal tanımlayıcılar belirlenmiştir. Elde edilen bu tanımlayıcılardan QSAR modelleri oluşturulmuştur ve istatistiksel açıdan her bir model değerlendirilmiştir. Oluşturulan modellerin denklemleri aşağıda verilmiştir.

**Tablo 5.6.** 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için QSAR modelleri

Model No	İstatistiksel Eşitlikler
Model 2a	$\log ED_{50} = -0,306702.ALOGP + 2,41489$
Model 2b	$\log ED_{50} = -0,640671.X4v + 2,59333$
Model 2c	$\log ED_{50} = -0,298478.ON0 + 4,0389$
Model 2d	$\log ED_{50} = -0,224529.SPI + 2,77341$
Model 2e	$\log ED_{50} = -0,758216.I_{\Delta} + 7,78233$
Model 2f	$\log ED_{50} = -1,03313.X_{\Delta} + 6,06345$
Model 2g	$\log ED_{50} = -0,177405.SPI - 0,0395934.G(N..O) + 3,0872$
Model 2h	$\log ED_{50} = -0,568648.X_{\Delta} - 0,155031.SPI + 4,86119$
Model 2i	$\log ED_{50} = -0,462047.I_{\Delta} - 0,168688.SPI + 6,2404$

ALOGP: Ghose-Crippen oktanol-su dağılım katsayısı (logP)

X4v: Değerlik bağlanabilirlik indeksi 4. Mertebe

ON0: Düzeltilmiş Zagreb indeks 0. Mertebe

SPI: Süperpendentik indeksi

$I_{\Delta}$ : İyonizasyon potansiyeli

$X_{\Delta}$ : Elektronegativite

$G(N..O)$ : N..O arasındaki geometrik mesafelerin toplamı

SPI: Süperpendentik indeks

Tablo 5.6.'da görüldüğü gibi 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için geliştirilen altı tane tek parametrelî, üç tane ise iki parametrelî QSAR modeli bulunmaktadır. 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için oluşturulan QSAR modellerinin istatistiksel parametreleri Tablo 5.7.'de verilmektedir.

**Tablo 5.7.** 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için istatistiksel parametreler (tek-parametrelî)

Model No/Parametre	R	R <sup>2</sup>	Tahminin Standart Hatası	F-Değeri	p-Değeri	Q <sup>2</sup>
Model 2a (n=11)	-0.814583	0,663546	0,122309	15,78	0,0041	0,4951
Model 2b (n=11)	-0,764357	0,584241	0,129079	12,65	0,0062	0,4072
Model 2c (n=11)	-0,797693	0,636313	0,120725	15,75	0,0033	0,4580
Model 2d (n=11)	-0,846965	0,71735	0,106429	22,84	0,0010	0,2509
Model 2e (n=11)	-0,750398	0,563097	0,13232	11,60	0,0078	0,4176
Model 2f (n=11)	-0,787112	0,619545	0,123477	14,66	0,0040	0,4596

**Tablo 5.8.** 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için istatistiksel parametreler (çift-parametrelî)

Model No /Parametre	R <sup>2</sup>	<u>R<sup>2</sup><sub>adi</sub></u>	Tahminin Standart Hatası	Ortalama Mutlak Hata	Durbin-Watson İstatistiği	F-Değeri	p-Değeri	Q <sup>2</sup>
Model 2g (n=11)	0,9131	0,89137	0,0626	0,044513	1,79892	42,03	0,0001	0,7976
Model 2h (n=11)	0,8363	0,79539	0,0859	0,059838	0,827692	20,44	0,0007	0,4221
Model 2i (n=11)	0,8820	0,85261	0,0729	0,047545	1,26877	29,92	0,0002	0,7532

6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için geliştirilen QSAR modellerinin istatistiksel parametreleri Tablo 5.7. ve Tablo 5.8.'de verilmiştir. Tablo 5.7.'de görülen istatistiksel veriler tek-parametrelili modellere, Tablo 5.8.'de görülen veriler ise iki-parametrelili modellere aittir. Tüm modeller 11 adet çalışma bileşiği kullanılarak oluşturulmuştur. Tablo 5.7.'ye bakıldığında en yüksek korelasyon katsayısı *model 2d*'ye ait olduğu görülür. Korelasyon katsayısının diğer modellerdeki değerlerden yüksek olmasından dolayı  $R^2$  değeri de diğer modellerin  $R^2$  değerinden daha büyüktür. Tahminin standart hatası ise diğer modellerin standart hatalarından daha düşük bir değerdedir. Bu verilere paralel olarak da *model 2d*'nin F-değeri diğer on modelin F-değerlerinden daha büyüktür. Bu modelin p-değeri 0,0010 dur ve bu değer 0,01'den küçük olmasından dolayı modeldeki moleküler tanımlayıcı olan SPI ile biyolojik aktivite arasında %99 güven aralığında belirtilen korelasyon katsayısına sahip bir ilişki bulunmaktadır. Korelasyon katsayısı 0,75'ten büyük olan tüm modeller için belirtilen istatistiksel parametrelerin dışında bir de çapraz validasyon korelasyon katsayısı  $Q^2$  değeri hesaplanmıştır. Çapraz validasyon dahili bir validasyon metodu olup QSAR modellerinin kendi içerisindeki tutarlılığının bir ölçüsüdür. *Model 2d*'nin  $Q^2$  değeri 0,2509 olarak hesaplanmıştır. Bu değer diğer modellerin  $Q^2$  büyüklüklerine göre düşüktür. İlk bakışta oluşturulan modelin tahminleme kapasitesinin kötü olduğu kanısına varılabilir fakat bir önceki bölümde çapraz validasyon konu başlığı altında belirtildiği gibi  $Q^2$  değeri tek başına bir QSAR modelinin tahminleme kapasitesini gösteren parametre değildir. Diğer modellerle karşılaştırıldığında *model 2d*'deki SPI moleküler tanımlayıcısının diğer modellerdeki tanımlayıcılara göre 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevlerinde antikonvülzan aktivitede daha etkin olduğu söylenebilir. Geliştirilen QSAR modellerine ait olan parametreler haricinde bu modellerin oluşturulmasında kullanılan bileşiklerin aktivitelerinin tahmini de önem arz etmektedir. Bu nedenle QSAR modelleri kullanılarak on bir adet antikonvülzan bileşiğin aktiviteleri tahmin edilmiştir ve deneysel aktivite değerleri ile tahmini aktivite değerleri arasındaki sayısal farklar hesaplanmıştır. Ayrıca moleküler tanımlayıcılar ile biyoloji aktivite değerleri arasında, tahmini değerler ile gözlenen aktivite değerleri arasında ve ayrıca deneysel değerler ile deneysel değerler ve tahmini değerler arasındaki farkların arasında grafikler çizilmiştir. İstatistiksel parametrelere ek olarak bu grafiklerle de en uygun modelin hangisinin olduğuna karar verilmiştir. 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için geliştirilen QSAR modelleri kullanılarak elde edilen tahmini

aktivite değerleri ve deneysel değerlerle olan sayısal farklar Tablo 5.9.'da gösterilmiştir.

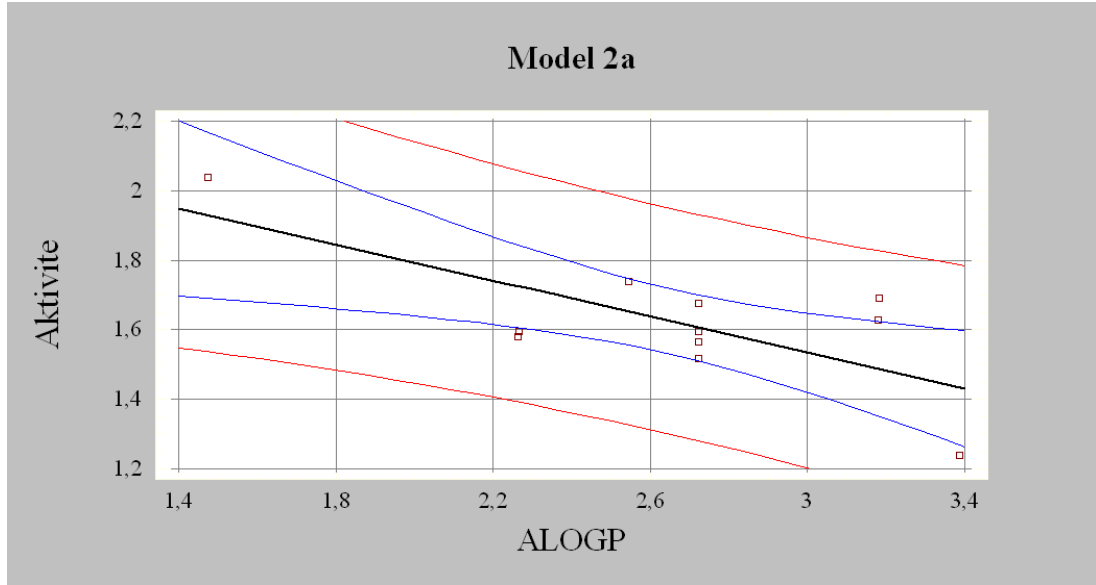
**Tablo 5.9.** 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için gözlenen ve tahmini aktivite değerleri

Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Tahmini Aktivite Değerleri (log ED <sub>50</sub> )			Gözlenen-Tahmini Değer Farkları		
		Model 2a	Model 2b	Model 2c	Model 2a	Model 2b	Model 2c
2a	1,5955	1,7196	1,5955	1,8003	-0,1241	-0,1541	-0,2048
2b	1,5172	1,5797	1,5172	1,6511	-0,0625	-0,1190	-0,1339
2c	1,6274	1,4399	1,6274	1,5018	0,1875	0,1040	0,1256
2d	1,7388	1,6343	1,7388	1,6012	0,1045	0,1379	0,1376
2e	1,6749	1,5797	1,6749	1,6012	0,0952	0,0938	0,0737
2f	1,5955	1,5797	1,5955	1,6012	0,0158	0,0253	-0,0057
2g	1,5798	1,7205	1,5798	1,6012	-0,1407	-0,1236	-0,0214
2h	1,5647	1,5797	1,5647	1,6012	-0,0150	-0,0580	-0,0365
2i	1,6911	1,6512	1,6911	1,6012	0,0399	0,1568	0,0899
2j	1,238	1,3758	1,238	1,3526	-0,1378	-0,1489	-0,1146
2k	2,0398	1,9625	2,0398	1,9496	0,0773	0,0859	0,0902

**Tablo 5.9. (Devam)**

Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Tahmini Aktivite Değerleri (log ED <sub>50</sub> )			Gözlenen-Tahmini Değer Farkları		
		Model 2d	Model 2e	Model 2f	Model 2d	Model 2e	Model 2f
2a	1,5955	1,6820	1,5002	1,6944	-0,0865	0,0953	-0,0989
2b	1,5172	1,6180	1,5036	1,6964	-0,1008	0,0136	-0,1792
2c	1,6274	1,5567	1,5061	1,6980	0,0707	0,1213	-0,0706
2d	1,7388	1,7130	1,6524	1,6911	0,0258	0,0864	0,0477
2e	1,6749	1,7130	1,5504	1,4943	-0,0381	0,1245	0,1806
2f	1,5955	1,6737	1,5691	1,4902	-0,0782	0,0264	0,1053
2g	1,5798	1,6413	1,6780	1,6062	-0,0615	-0,0982	-0,0264
2h	1,5647	1,6413	1,6744	1,5542	-0,0766	-0,1097	0,0105
2i	1,6911	1,6413	1,7239	1,5849	0,0498	-0,0328	0,1062
2j	1,238	1,1779	1,5267	1,3970	0,0601	-0,2887	-0,1590
2k	2,0398	1,8046	1,9779	1,9561	0,2352	0,0619	0,0837

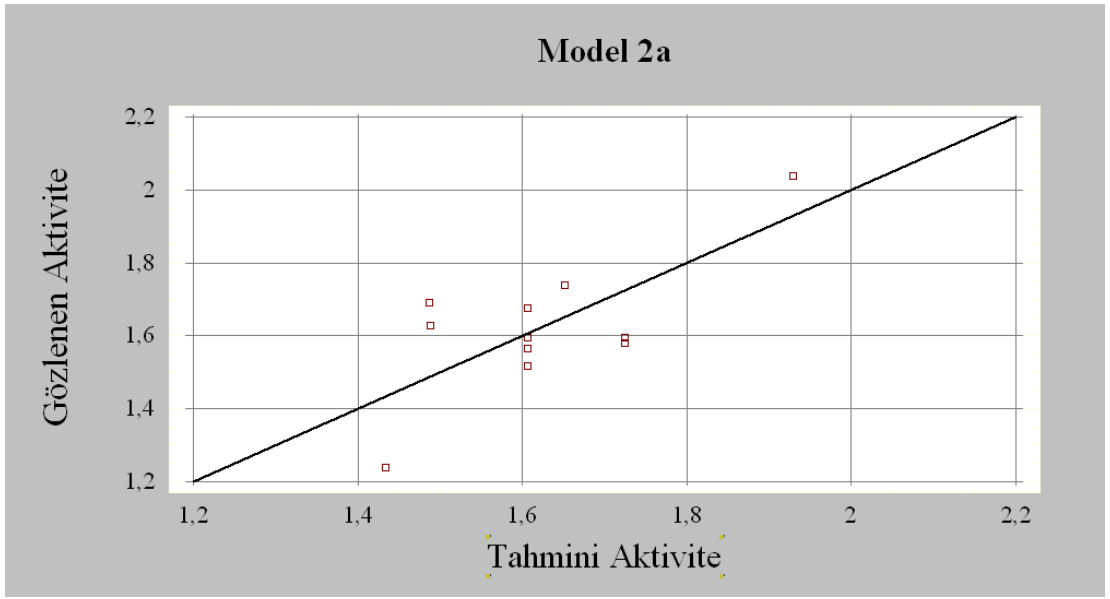
6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için oluşturulan tek parametrelili altı model için üç farklı grafik çizilmiştir. Bu grafikler; moleküler tanımlayıcılar ile biyolojik aktiviteler arasındaki, gözlenen aktivite değerleri ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ve son olarak da gözlenen aktiviteler ile fark değerleri arasındaki ilişkileri göstermektedir. Bu grafiklerden de faydalanarak geliştirilen modellerin istatistiksel açıdan anlamlılığı incelenebilir. Tablo 5.9. da verilen parametrelerle çizilen bu grafikler arasında uygunluk bulunması QSAR modellerinin kendi içerisinden tutarlı olduğunu gösterir.



Şekil 5.25. Model 2a: ALOGP-Aktivite Regresyon Grafiği

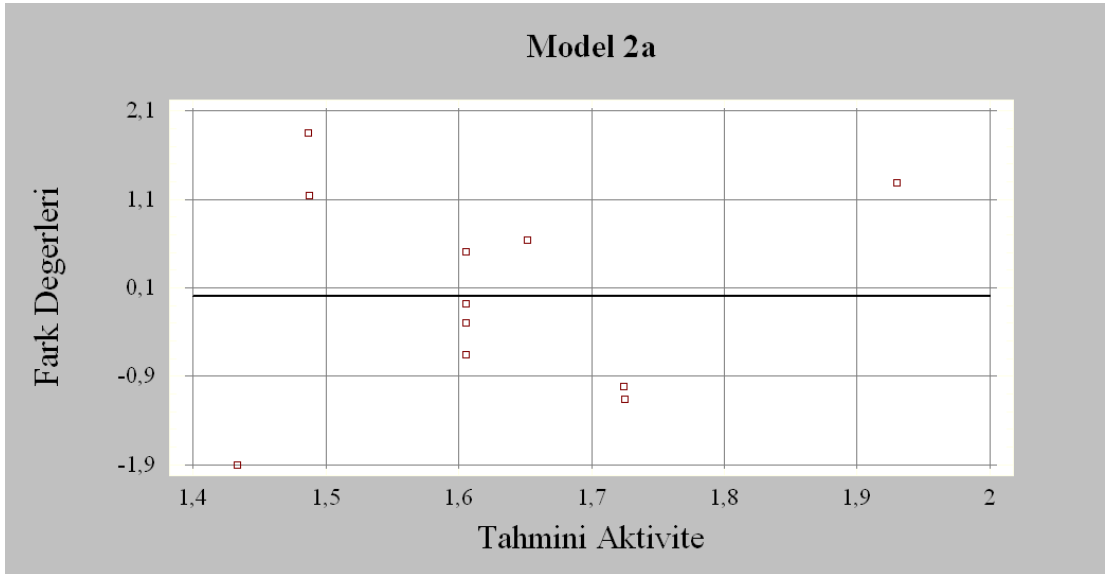
Şekil 5.25.'de görülen grafik ALOGP moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 2a'ya ait regresyon grafiğidir.





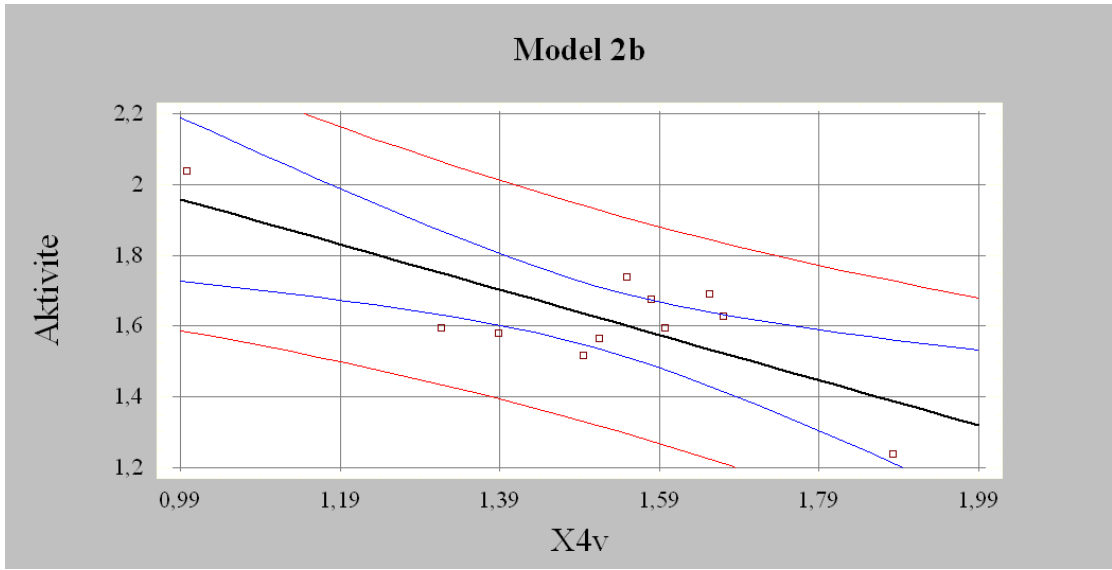
**Şekil 5.26.** Model 2a: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,525$ )

Şekil 5.26. Model 2a'daki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



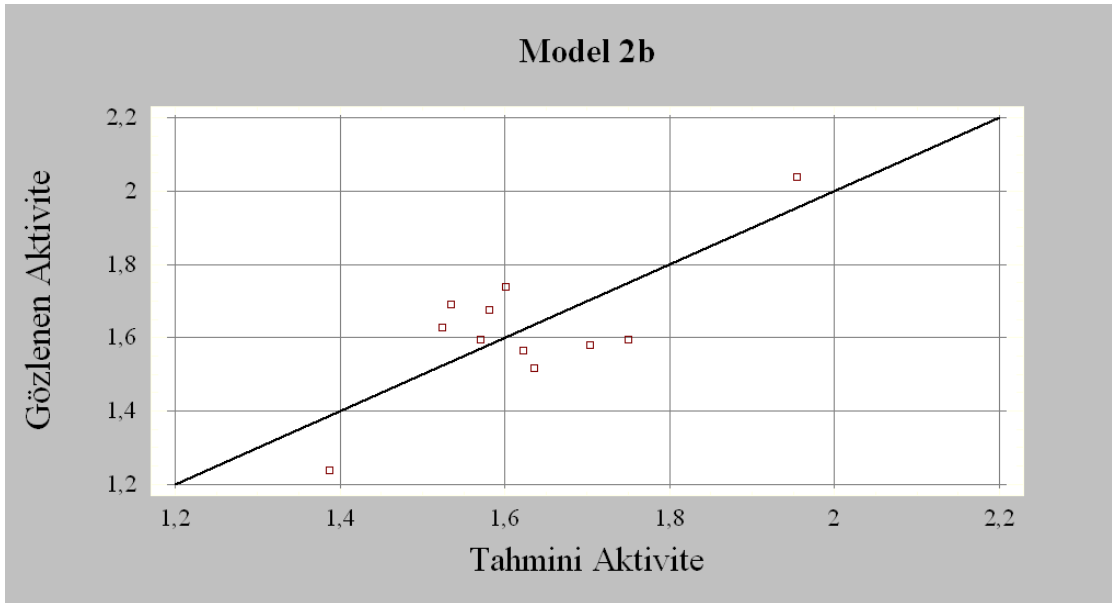
**Şekil 5.27.** Model 2a: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 0,035$ )

Şekil 5.27. Model 2a aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



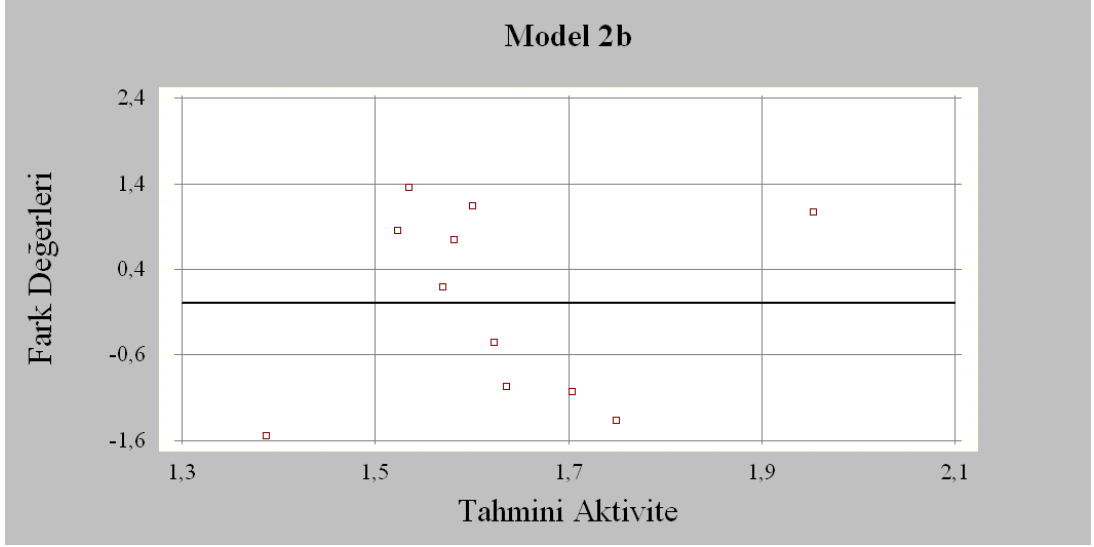
**Şekil 5.28.** Model 2b: X4v-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.28.'de görülen grafik X4v moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 2b'ye ait regresyon grafiğidir.



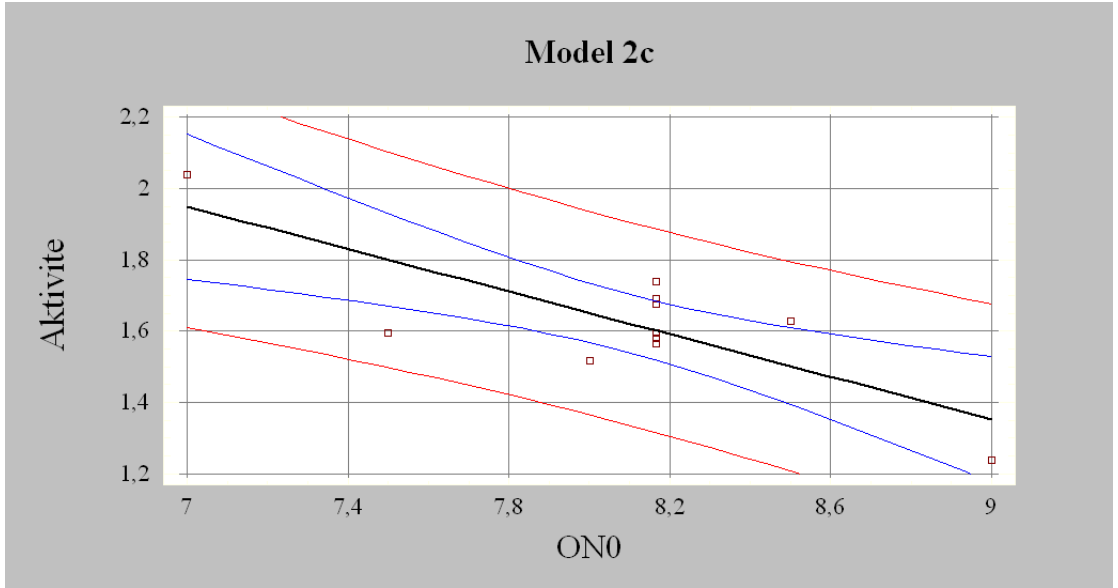
**Şekil 5.29.** Model 2b: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,584$ )

Şekil 5.29. Model 2b'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



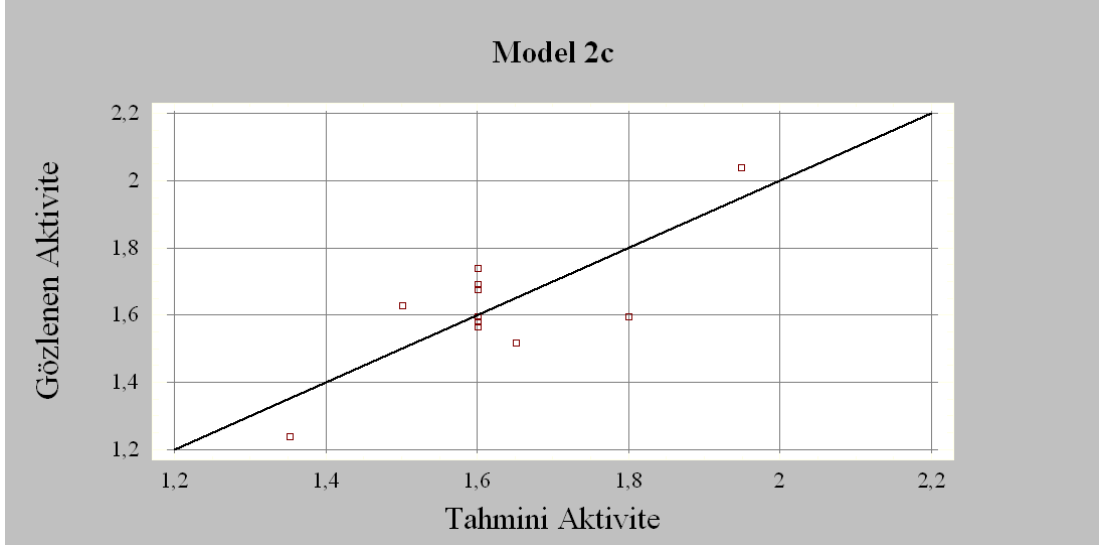
**Şekil 5.30.** Model 2b: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 3.10^{-13}$ )

Şekil 5.30. Model 2b aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



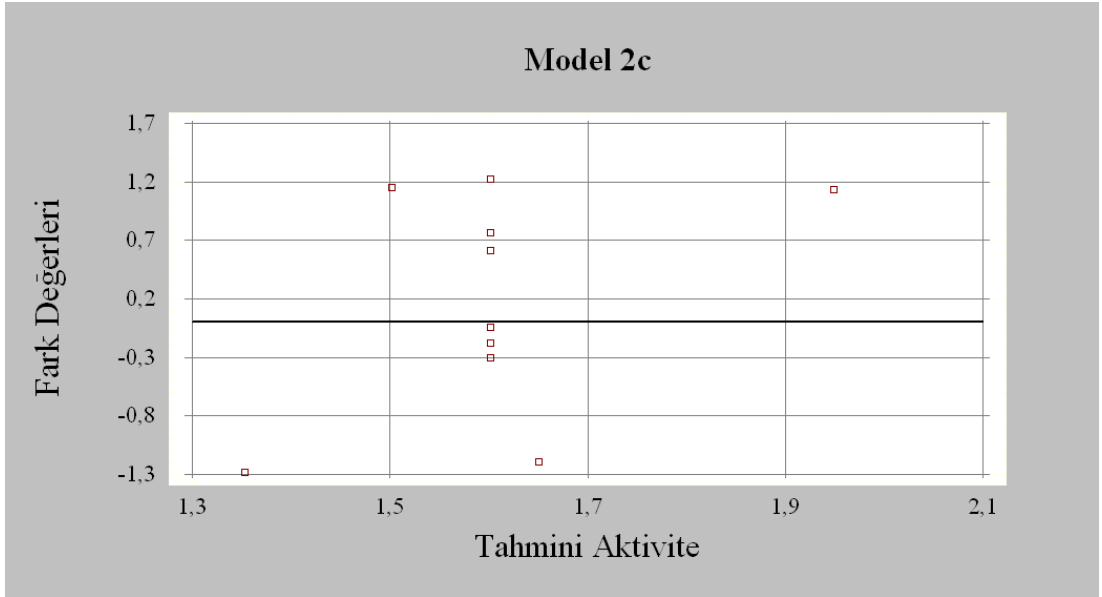
**Şekil 5.31.** Model 2c: ON0-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.31.'de görülen grafik ON0 moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 2c'ye ait regresyon grafiğidir.



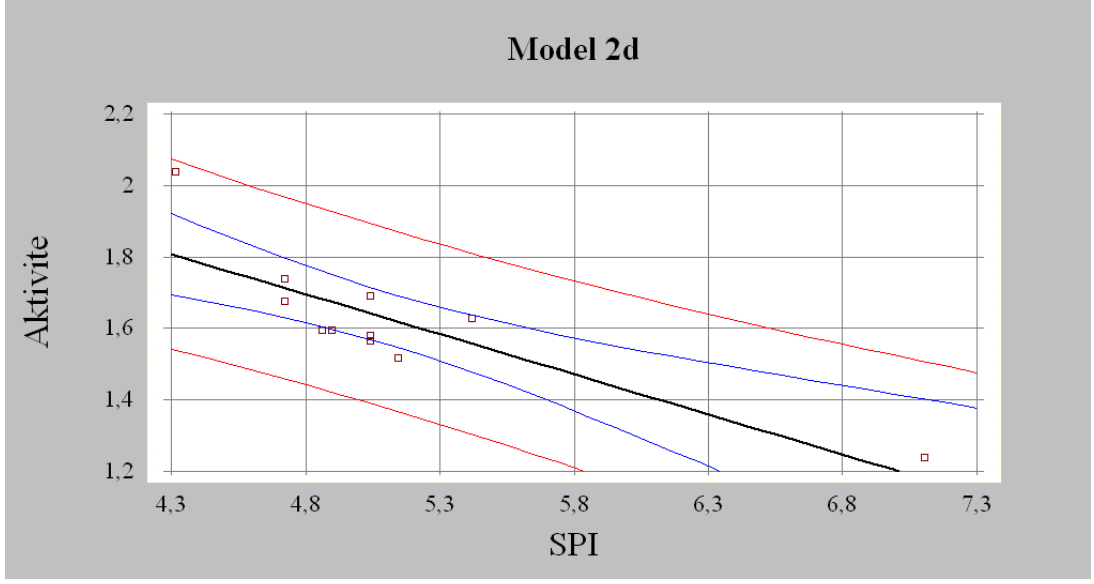
**Şekil 5.32.** Model 2c: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,636$ )

Şekil 5.32. Model 2c'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



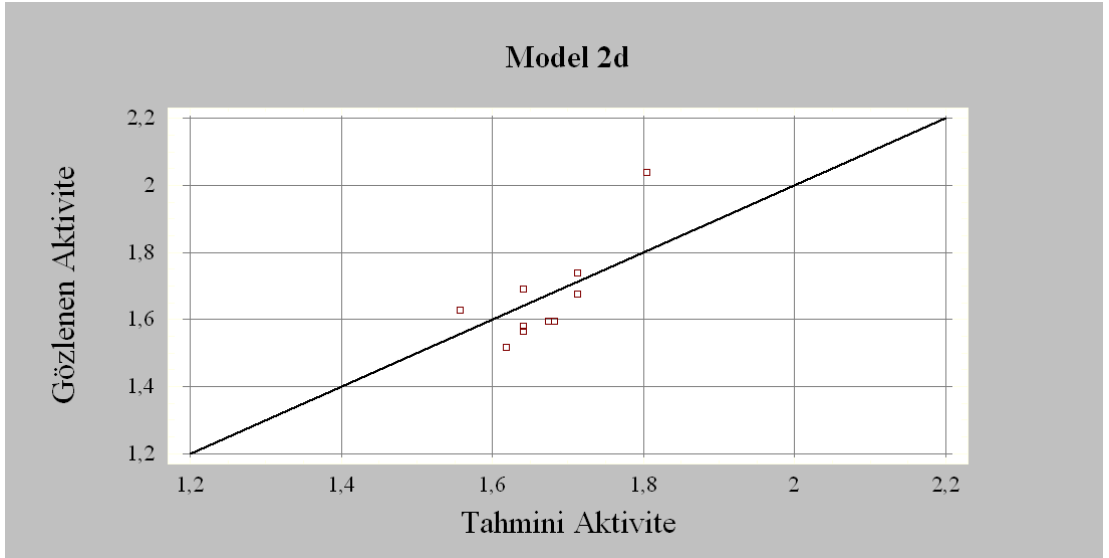
**Şekil 5.33.** Model 2c: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 7.10^{-13}$ )

Şekil 5.33. Model 2c aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



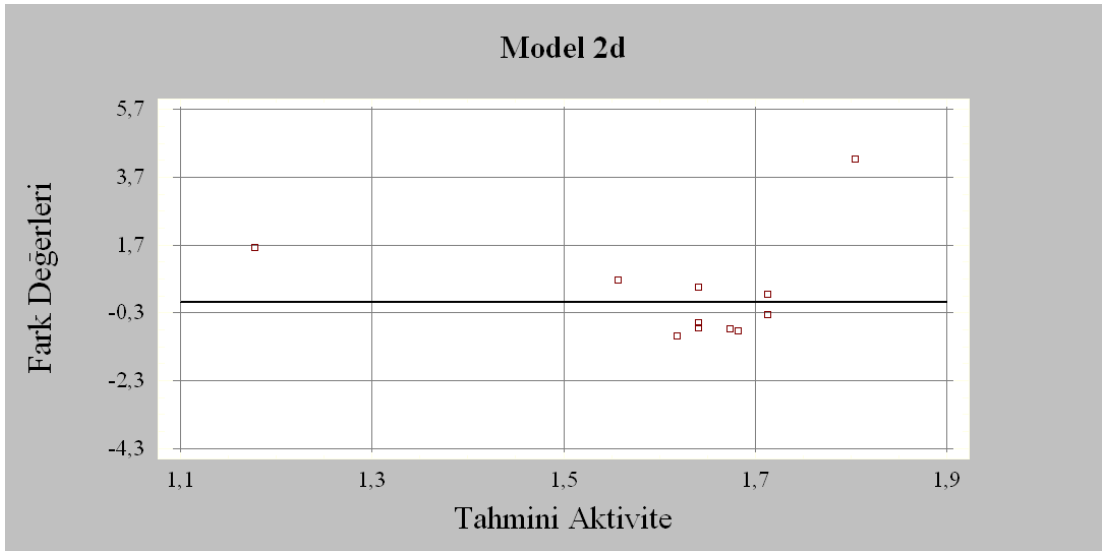
**Şekil 5.34.** Model 2d: SPI-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.34.'de görülen grafik SPI moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 2d'ye ait regresyon grafiğidir.



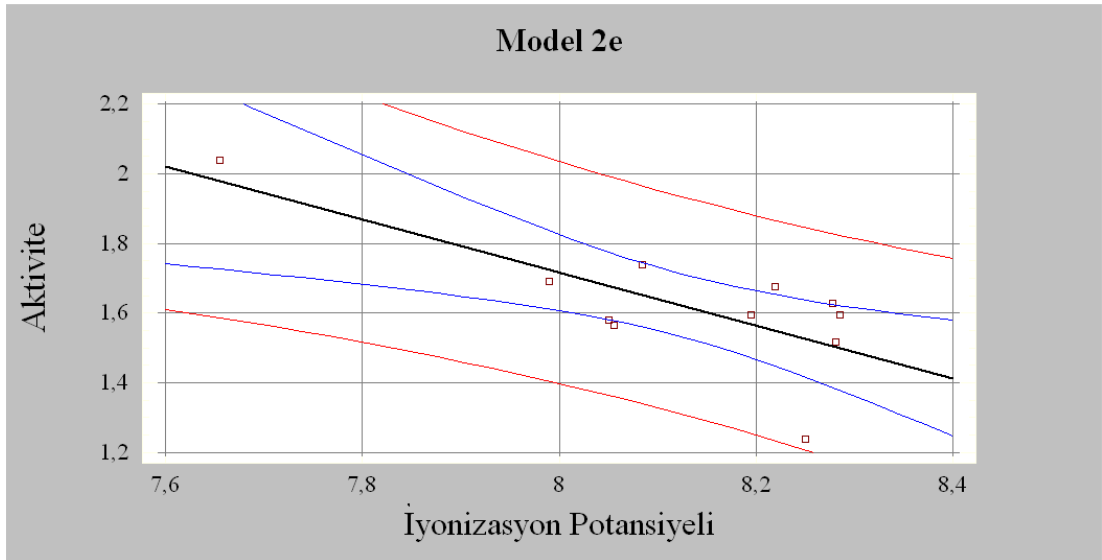
**Şekil 5.35.** Model 2d: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,717$ )

Şekil 5.35. Model 2d'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



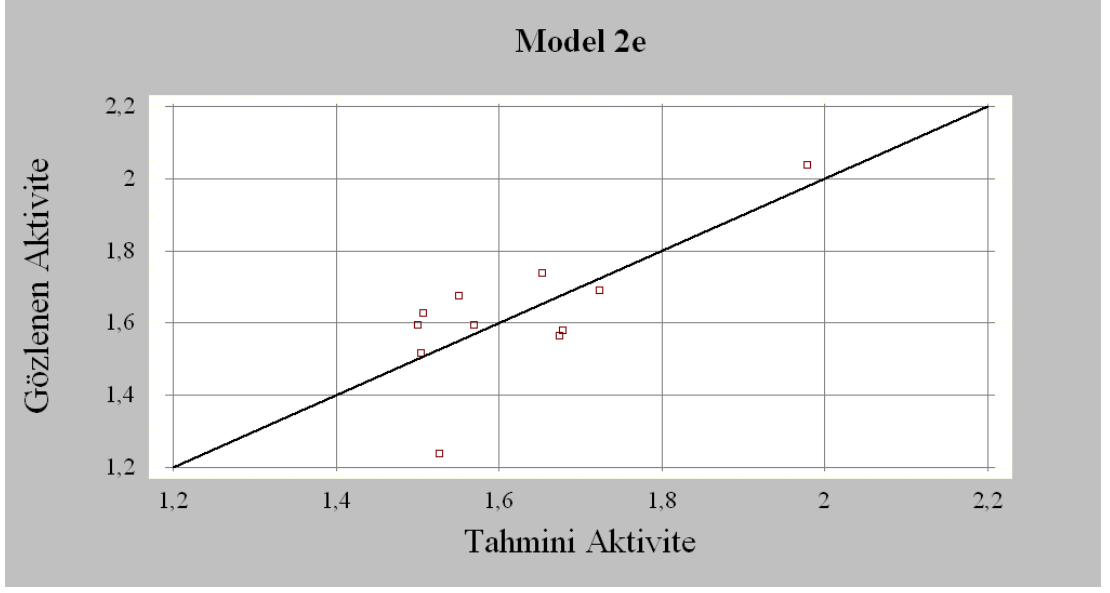
**Şekil 5.36.** Model 2d: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 6.10^{-12}$ )

Şekil 5.36. Model 2d aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



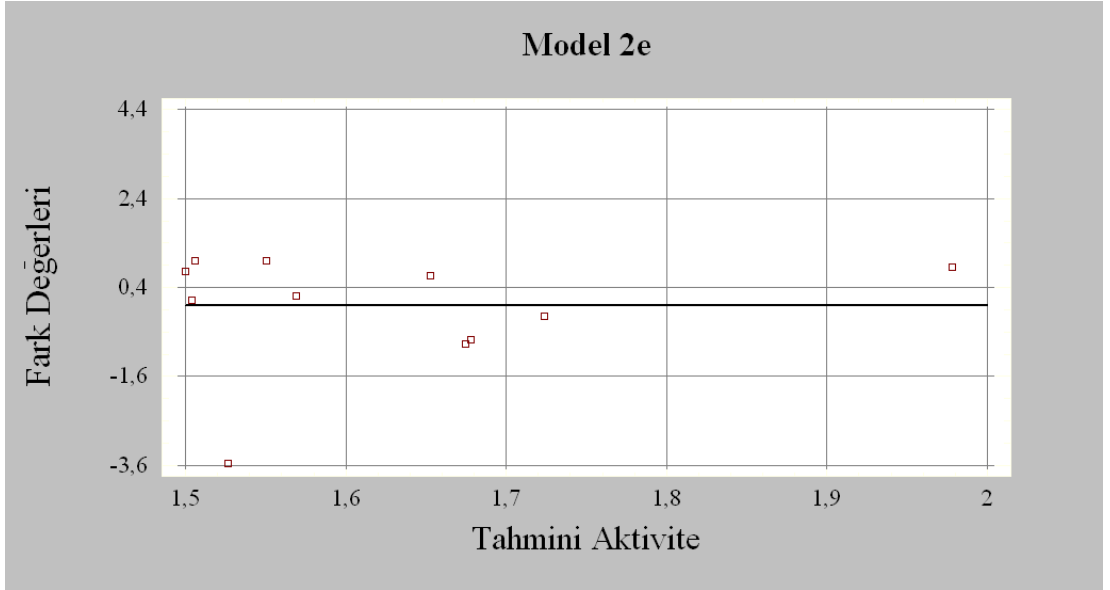
**Şekil 5.37.** Model 2e: İyonizasyon Potansiyeli-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.37.'de görülen grafik iyonizasyon potansiyeli moleküler tanımlayıcısı ile antikonzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 2e'ye ait regresyon grafiğidir.



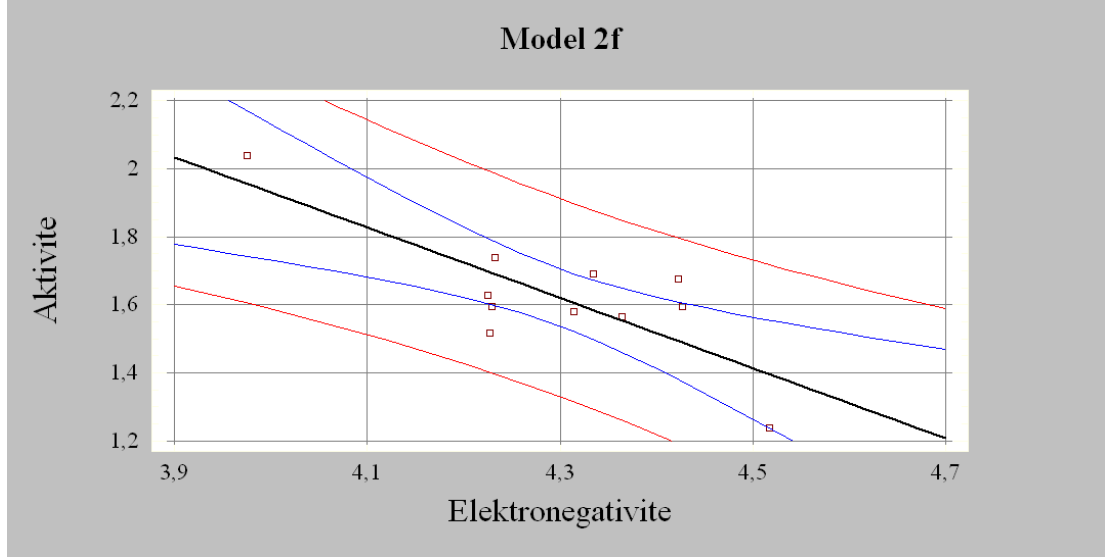
**Şekil 5.38.** Model 2e: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,563$ )

Şekil 5.38. Model 2e'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



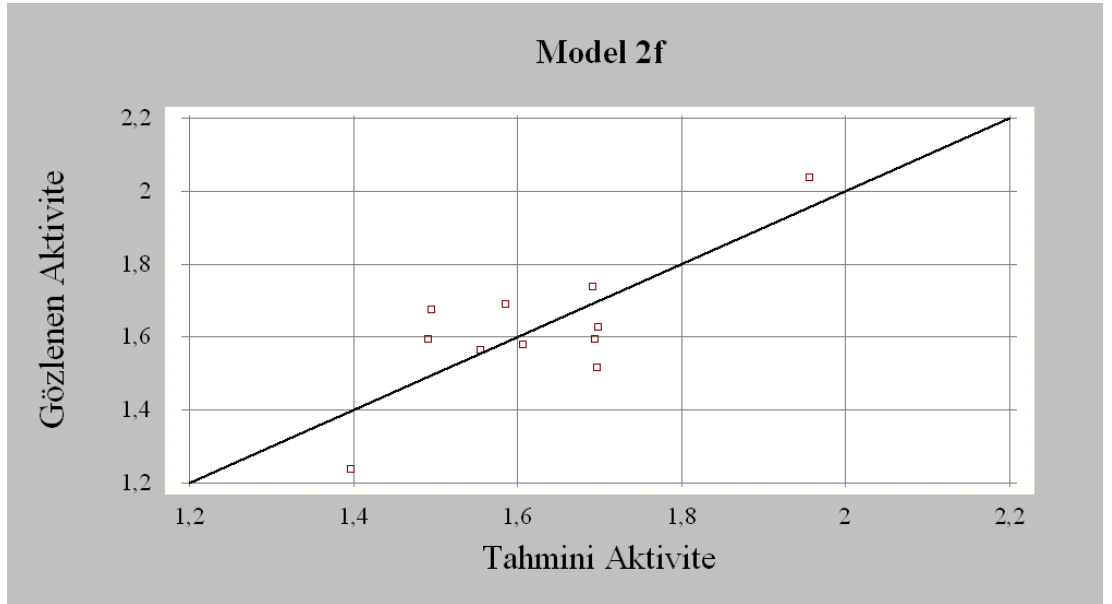
**Şekil 5.39.** Model 2e: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 1.10^{-13}$ )

Şekil 5.39. Model 2e aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



**Şekil 5.40.** Model 2f: Elektronegativite-Aktivite Regresyon Grafiği

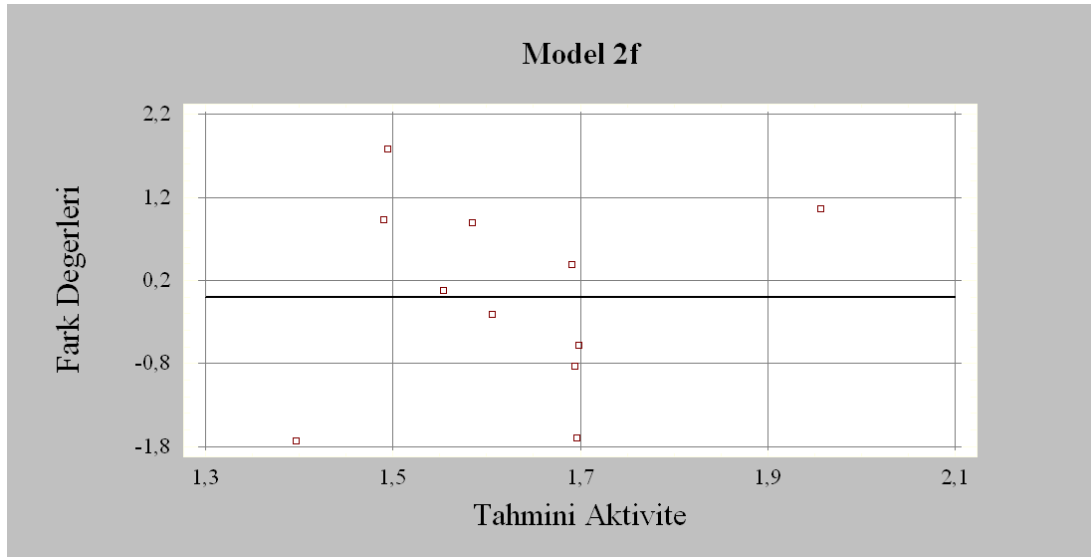
Şekil 5.40.'da görülen grafik elektronegativite moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 2f'ye ait regresyon grafiğidir.



**Şekil 5.41.** Model 2f: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,619$ )

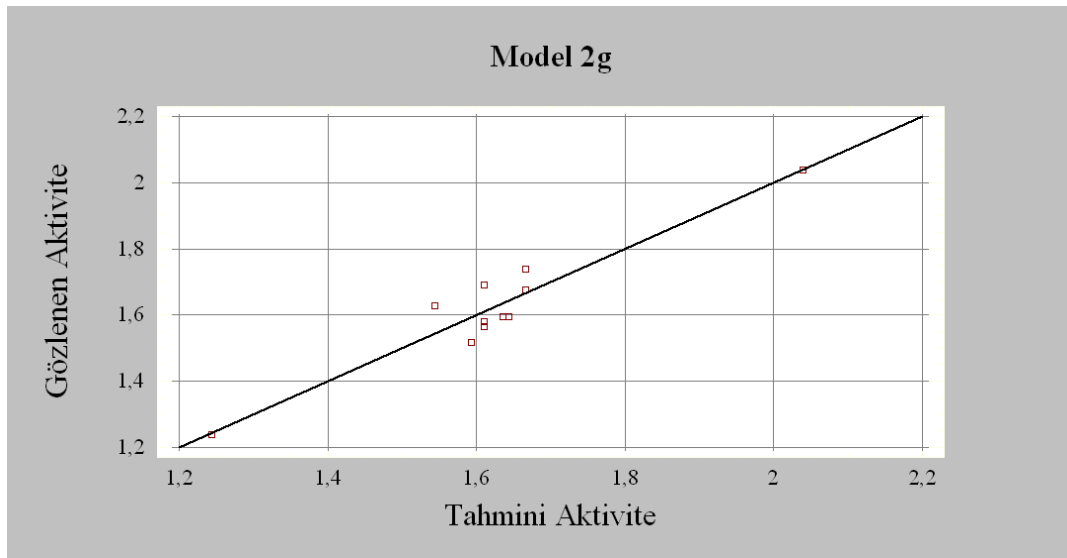
Şekil 5.41. Model 2f'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.





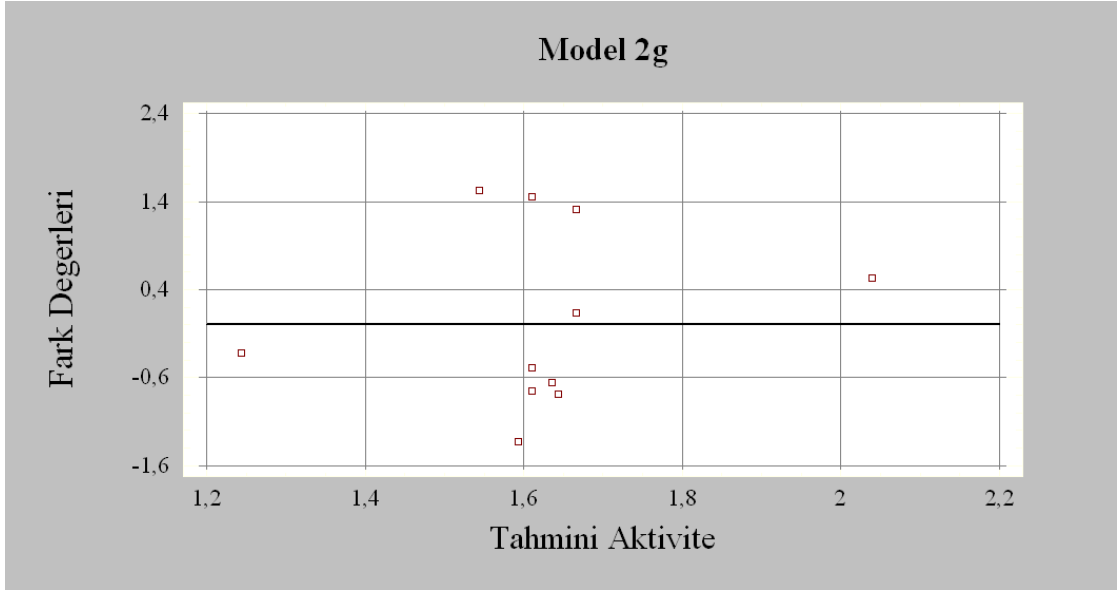
**Şekil 5.42.** Model 2f: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 9.10^{-13}$ )

6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için oluşturulan tek parametrelî QSAR modellerine ek olarak iki parametrelî QSAR eşitlikleri de geliştirilmiştir. Bu modellere ait olan grafikler aşağıda gösterilmektedir.

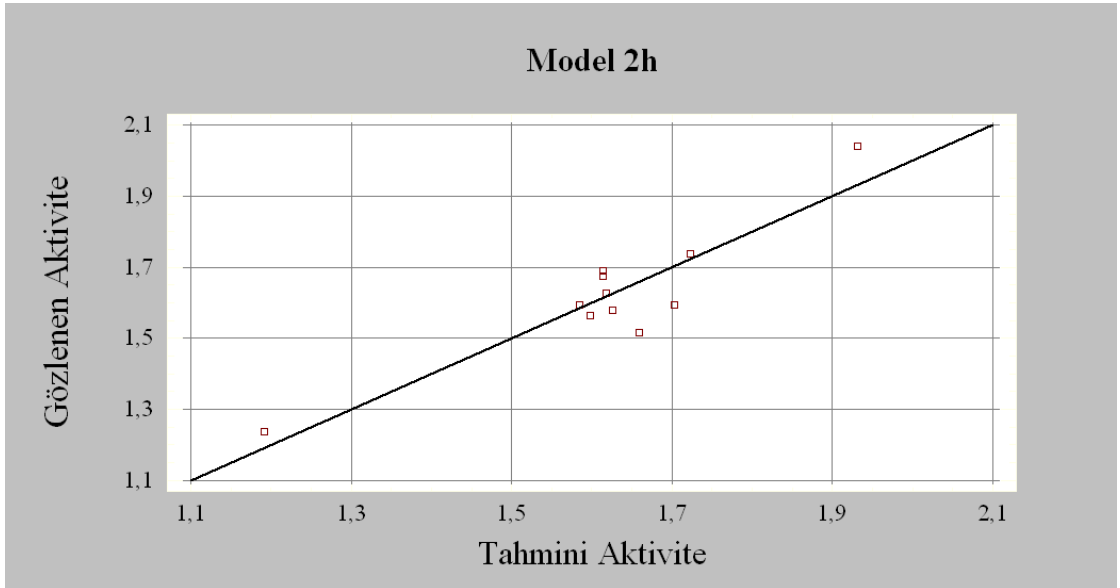


**Şekil 5.43.** Model 2g: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,913$ )

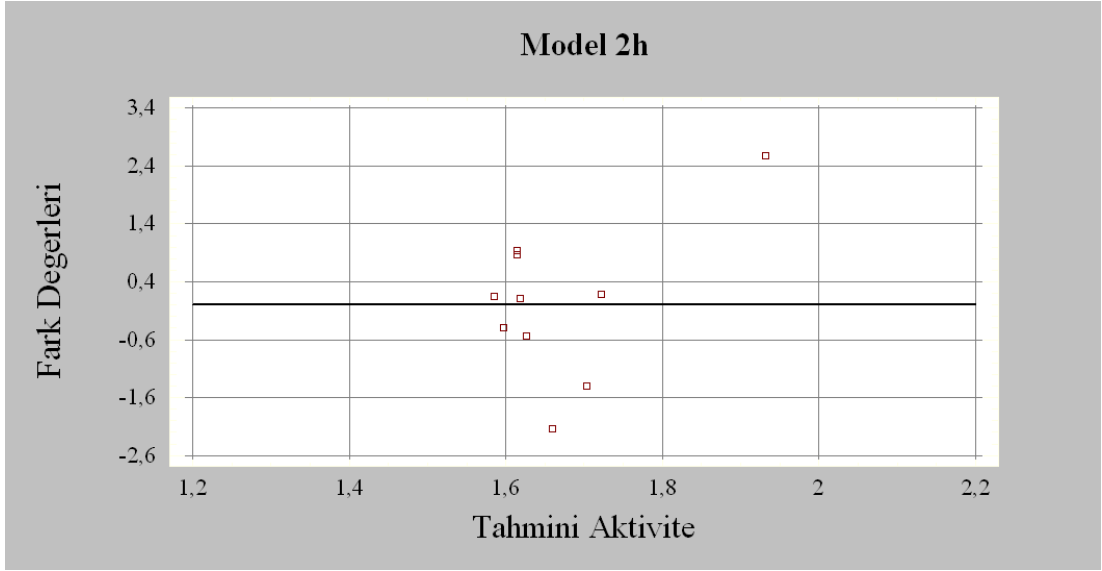
Şekil 5.43. Model 2g'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



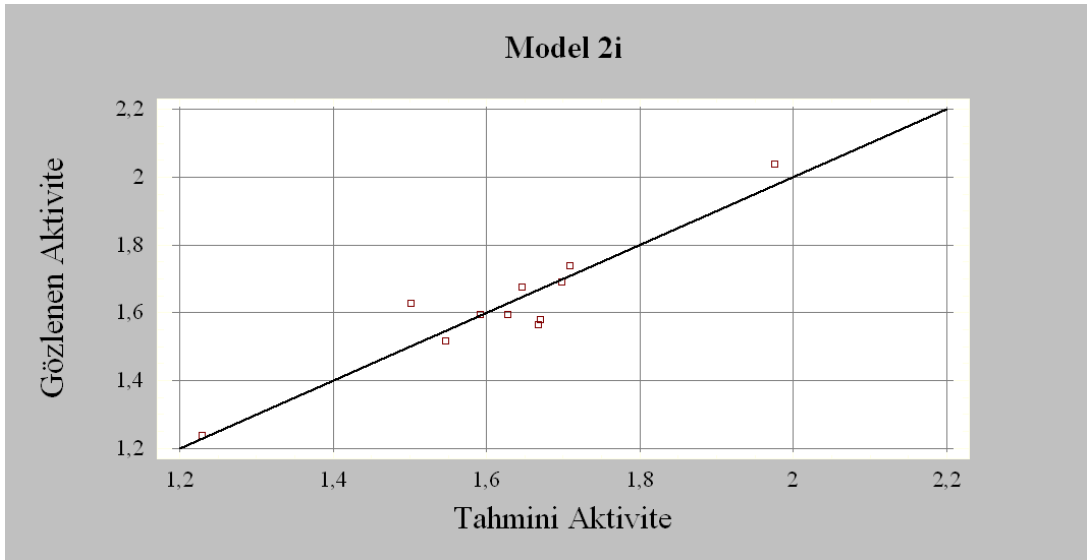
**Şekil 5.44.** Model 2g: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 2.10^{-11}$ )



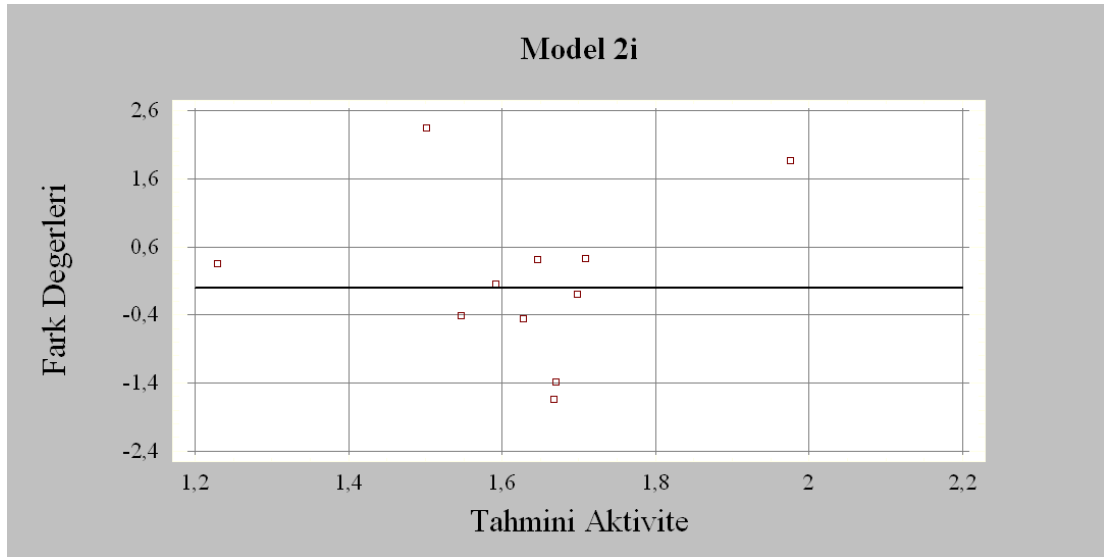
**Şekil 5.45.** Model 2h: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,836$ )



**Şekil 5.46.** Model 2h: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 5.10^{-12}$ )



**Şekil 5.47.** Model 2i: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,882$ )



**Şekil 5.48.** Model 2i: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 5.10^{-14}$ )

QSAR modellerine ait çizilen yukarıdaki grafiklerin yani tahmini aktivite-gözlenen aktivite ve tahmini aktivite-fark değerleri grafiklerinin karesi alınmış regresyon katsayı  $R^2$  değerleri Tablo 5.10.'da verilmiştir.

**Tablo 5.10.** 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevlerinin tahmini aktivite-gözlenen aktivite/fark değerleri grafiklerinin  $R^2$  değerleri

Model No	Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite ( $R^2$ )	Tahmini Aktivite-Fark Değerleri ( $R^2$ )
Model 2a	0,525	0,035
Model 2b	0,584	$3.10^{-13}$
Model 2c	0,636	$7.10^{-13}$
Model 2d	0,717	$6.10^{-12}$

**Tablo 5.10.** (Devam)

Model No	Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite ( $R^2$ )	Tahmini Aktivite-Fark Değerleri ( $R^2$ )
2e	0,563	$1.10^{-13}$
2f	0,619	$9.10^{-13}$
2g	0,913	$2.10^{-11}$
2h	0,836	$5.10^{-12}$
2i	0,882	$5.10^{-14}$

Tablo 5.11.'de 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için kullanılan test seti bileşiklerinin gözlenen aktiviteleri ile geliştirilen QSAR modelleri aracılığı ile tahminlenen aktivite değerleri verilmiştir.

**Tablo 5.11.** 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri test seti bileşiklerinin aktiviteleri

Bileşik No	Gözlenen Aktivite ( $\log ED_{50}$ )	Tahmini Aktivite ( $\log ED_{50}$ )				
		Model 2a	Model 2b	Model 2c	Model 2d	Model 2e
2l	>2	1,8595	1,8828	1,9496	1,7491	1,4935
2m	>2	1,6343	1,5907	1,6012	1,6737	1,7836
2n	>2	1,7886	1,5804	1,4520	1,6221	1,9415

**Tablo 5.11.** (Devam)

Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Tahmini Aktivite (log ED <sub>50</sub> )			
		Model 2f	Model 2g	Model 2h	Model 2i
2l	>2	1,7037	1,6961	1,7543	1,6385
2m	>2	1,7269	1,6357	1,7150	1,7586
2n	>2	1,9255	0,7519	1,7886	1,8161

### 5.3. 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin

#### Türevlerine Ait Bulgular:

10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için geometrik optimizasyonlar DFT metodu B3LYP fonksiyoneli 6-31G(d) temel kümesi ile gerçekleştirilmiştir. Optimize yapılar üzerinden materyal ve metot kısmında belirtilen moleküler tanımlayıcılar hesaplanmıştır. Aynı zamanda bu yapılar üzerinden frekans hesapları yapılarak belirtilen kuantum kimyasal tanımlayıcılar belirlenmiştir. Elde edilen bu tanımlayıcılardan QSAR modelleri oluşturulmuştur ve istatistiksel açıdan her bir model değerlendirilmiştir. Oluşturulan modellerin denklemleri Tablo 5.12.'de verilmiştir.

**Tablo 5.12.** 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için QSAR modelleri

Model No	İstatistiksel Eşitlikler
Model 3a	$\log ED_{50} = -29.3651.X1A + 14.272$
Model 3b	$\log ED_{50} = 0.00420916.ZM1MulPer - 0.144415$
Model 3c	$\log ED_{50} = 0.240264.Ram - 0.141877$
Model 3d	$\log ED_{50} = 19.6728.PW2 - 9.84373$
Model 3e	$\log ED_{50} = 7.1779.Mp - 3.53918$
Model 3f	$\log ED_{50} = 3.41697.X_{\Delta} - 10.2337$
Model 3g	$\log ED_{50} = 2,97715.X_{\Delta} - 0,0945395.ON0V - 8,07868$
Model 3h	$\log ED_{50} = 7,89324.PW3 + 2,70059.X_{\Delta} - 10,4395$

X1A: Ortalama bağlanabilirlik indeksi 1. Mertebe

ZM1MulPer: Artan pertürbasyon mertebeli birinci Zagreb indeks

Ram: Dallanma indeksi

PW2: Yol/adım 2-Randic şekil indeksi

Mp: Atomik polarizabilitelerin ortalaması

$X_{\Delta}$ : Elektronegativite

ON0V: Düzeltilmiş değerlik dereceli Zagreb indeks 0. Mertebe

PW3: Yol/adım 3-Randic şekil indeksi

Tablo 5.12.'de görüldüğü gibi sözü edilen türevler için geliştirilen altı tane tek parametrelili, iki tane ise iki parametrelili QSAR modeli bulunmaktadır. Oluşturulan QSAR modellerinin istatistiksel parametreleri Tablo 5.13.'te verilmektedir.

**Tablo 5.13.** 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazol[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için istatistiksel parametreler (tek-parametrelili)

Model No/Parametre	R	R <sup>2</sup>	Tahminin Standart Hatası	F-Değeri	p-Değeri	Q <sup>2</sup>
Model 3a (n=15)	-0,794234	0,630808	0,189534	22,21	0,0004	0,5833
Model 3b (n=15)	0,773165	0,597785	0,197829	19,32	0,0007	0,0857
Model 3c (n=15)	0,79167	0,626741	0,190575	21,83	0,0004	0,5702
Model 3d (n=15)	0,81086	0,657494	0,182555	24,96	0,0002	0,6130
Model 3e (n=15)	0,839477	0,704721	0,169503	31,03	0,0001	0,6497
Model 3f (n=15)	0,856863	0,734214	0,160815	35,91	0,0000	0,6778

**Tablo 5.14.** 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için istatistiksel parametreler (çift-parametrelili)

Model No /Parametre	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> <sub>adi</sub>	Tahminin Standart Hatası	Ortalama Mutlak Hata	Durbin-Watson İstatistiği	F-Değeri	p-Değeri	Q <sup>2</sup>
Model 3g (n=15)	0,768487	0,729902	0,156217	0,118663	1,50233	19,92	0,0002	0,6736
Model 3h (n=15)	0,836317	0,795396	0,0859037	0,0598382	0,827692	20,44	0,0007	0,6753

10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için geliştirilen QSAR modelleri tablo 5.12.'de verilmiştir. Tablo 5.13.'te görülen istatistiksel veriler tek-parametrelili modellere, tablo 5.14.'de görülen veriler ise iki-parametrelili modellere aittir. Tüm modeller 15 adet çalışma bileşiği kullanılarak oluşturulmuştur. Tablo 5.13.'e bakıldığında en yüksek korelasyon katsayısı *model 3f*'ye ait olduğu görülür. Korelasyon katsayısının diğer modellerdeki değerlerden



yüksek olmasından dolayı  $R^2$  değeri de diğer modellerin  $R^2$  değerinden daha büyüktür. Tahminin standart hatası ise diğer modellerin standart hatalarından daha düşük bir değerdedir. Bu verilere paralel olarak da *model 3f*'nin F-değeri diğer on modelin F-değerlerinden daha büyüktür. Bu modelin p-değeri 0,0000'dır ve bu değer 0,01'den küçük olmasından dolayı modeldeki moleküler tanımlayıcı olan elektronegativite ile biyolojik aktivite arasında %99 güven aralığında belirtilen korelasyon katsayısına sahip bir ilişki bulunmaktadır. Korelasyon katsayısı 0,75'ten büyük olan tüm modeller için belirtilen istatistiksel parametrelerin dışında bir de çapraz validasyon korelasyon katsayısı  $Q^2$  değeri hesaplanmıştır. Çapraz validasyon dahili bir validasyon metodu olup QSAR modellerinin kendi içerisindeki tutarlılığının bir ölçüsüdür. Model 3f'nin  $Q^2$  değeri 0,6778 olarak hesaplanmıştır. Bu değer diğer modellerin  $Q^2$  büyüklüklerine göre daha büyüktür. Diğer modellerle karşılaştırıldığında *model 3f*'deki elektronegativite moleküler tanımlayıcısının diğer modellerdeki tanımlayıcılara göre 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo [4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevlerinde antikonvülzan aktivitede daha etkin olduğu söylenebilir. Geliştirilen QSAR modellerine ait olan parametreler haricinde bu modellerin oluşturulmasında kullanılan bileşiklerin aktivitelerinin tahmini de önem arz etmektedir. Bu nedenle QSAR modelleri kullanılarak on beş adet antikonvülzan bileşiğin aktiviteleri tahmin edilmiştir ve deneysel aktivite değerleri ile tahmini aktivite değerleri arasındaki sayısal farklar hesaplanmıştır. Ayrıca moleküler tanımlayıcılar ile biyoloji aktivite değerleri arasında, tahmini değerler ile gözlenen aktivite değerleri arasında ve ayrıca deneysel değerler ile deneysel değerler ve tahmini değerler arasındaki farkların arasında grafikler çizilmiştir. İstatistiksel parametrelere ek olarak bu grafiklerle de en uygun modelin hangisinin olduğuna karar verilmiştir. 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazol[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için geliştirilen QSAR modelleri kullanılarak elde edilen tahmini aktivite değerleri ve deneysel değerlerle olan sayısal farklar Tablo 5.15.'te gösterilmiştir.

**Tablo 5.15.** 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazol[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için gözlenen ve tahmini aktivite değerleri

Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Tahmini Aktivite Değerleri (log ED <sub>50</sub> )			Gözlenen-Tahmini Değer Farkları		
		Model 3a	Model 3b	Model 3c	Model 3a	Model 3b	Model 3c
3a	1,2788	1,2339	1,0252	1,0594	0,0449	0,2536	0,2194
3b	1,0414	1,1458	1,0428	1,0594	-0,1044	-0,0014	-0,0180
3c	1,1987	1,0871	1,0603	1,0594	0,1116	0,1384	0,1393
3d	1	1,0283	1,0778	1,0594	-0,0283	-0,0778	-0,0594
3e	0,8388	0,9696	1,0953	1,0594	-0,1308	-0,2565	-0,2206
3f	1,0414	0,9109	1,1128	1,0594	0,1305	-0,0714	-0,0180
3g	1,2148	1,4688	1,2747	1,2997	-0,2540	-0,0599	-0,0849
3h	1,2553	1,4982	1,5354	1,5400	-0,2429	-0,2801	-0,2847
3i	1,3748	1,5275	1,5363	1,5400	-0,1527	-0,1615	-0,1652
3j	1,4378	1,5275	1,5360	1,5400	-0,0897	-0,0982	-0,1022
3k	1,5832	1,4982	1,5354	1,540	0,0850	0,0478	0,0432
3l	1,9149	1,5275	1,5363	1,5400	0,3874	0,3786	0,3749
3m	1,7782	1,5275	1,5360	1,5400	0,2507	0,2422	0,2382
3n	1,6201	1,4982	1,5354	1,5400	0,1219	0,0847	0,0801
3o	1,3979	1,5275	1,5363	1,5400	-0,1296	-0,1384	-0,1421

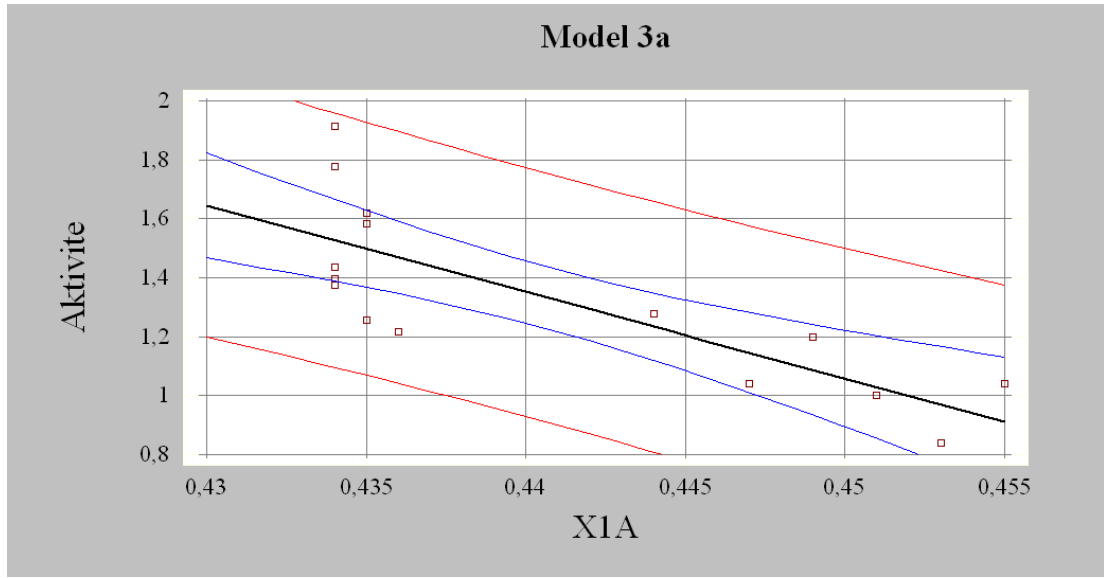
**Tablo 5.15. (Devam)**

Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Tahmini Aktivite Değerleri (log ED <sub>50</sub> )			Gözlenen-Tahmini Değer Farkları		
		Model 3d	Model 3e	Model 3f	Model 3d	Model 3e	Model 3f
3a	1,2788	1,1927	1,1336	1,0970	0,0861	0,1452	0,1818
3b	1,0414	1,1337	1,0977	1,0792	-0,0923	-0,0563	-0,0379
3c	1,1987	1,0747	1,0619	1,0666	0,1240	0,1368	0,1321
3d	1	1,0157	1,0403	1,0629	-0,0157	-0,0403	-0,0629
3e	0,8388	0,9763	1,0116	1,0624	-0,1375	-0,1728	-0,2236
3f	1,0414	0,9370	0,9901	1,0610	0,1044	0,0513	-0,0196
3g	1,2148	1,3894	1,4064	1,2869	-0,1746	-0,1916	-0,0721
3h	1,2553	1,5271	1,3920	1,2471	-0,2718	-0,1367	0,0082
3i	1,3748	1,5271	1,3920	1,5406	-0,1523	-0,0172	-0,1658
3j	1,4378	1,5468	1,3920	1,4772	-0,1090	0,0458	-0,0394
3k	1,5832	1,5271	1,5715	1,3378	0,0561	0,0117	0,2454
3l	1,9149	1,5271	1,5715	1,6847	0,3878	0,3434	0,2302
3m	1,7782	1,5468	1,5715	1,6939	0,2314	0,2067	0,0843
3n	1,6201	1,5271	1,6720	1,6074	0,0930	-0,0519	0,0127
3o	1,3979	1,5271	1,6720	1,6719	-0,1292	-0,2741	-0,2740

**Tablo 5.15. (Devam)**

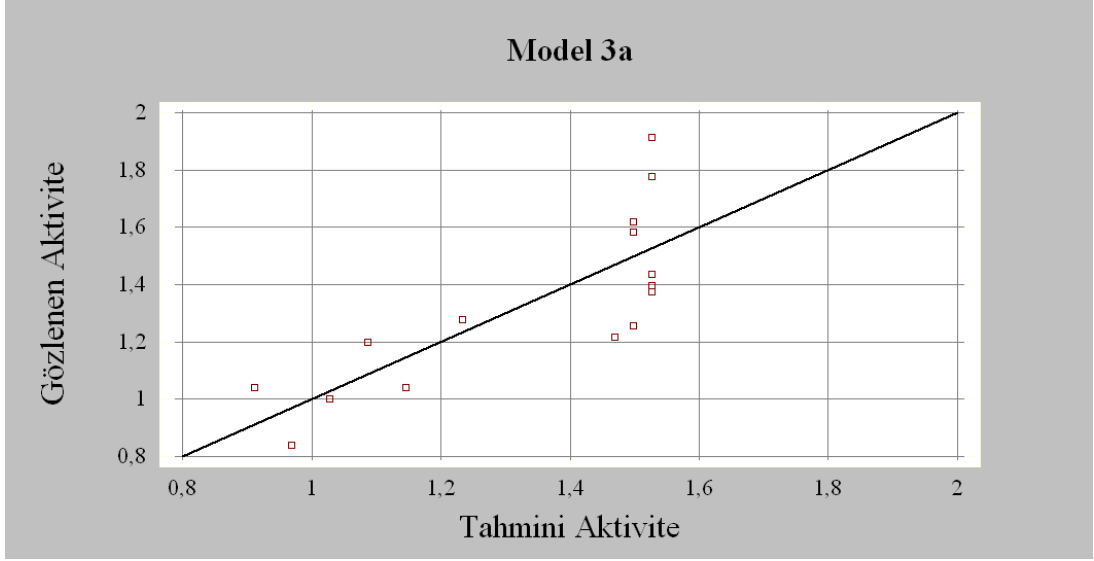
<b>Bileşik No</b>	<b>Gözlenen Aktivite (log ED<sub>50</sub>)</b>	<b>Tahmini Aktivite Değerleri (log ED<sub>50</sub>)</b>		<b>Gözlenen-Tahmini Değer Farkları</b>	
		<b>Model 3g</b>	<b>Model 3h</b>	<b>Model 3g</b>	<b>Model 3h</b>
<b>3a</b>	1,2788	1,2011	1,1520	0,0777	0,1268
<b>3b</b>	1,0414	1,1383	1,0906	-0,0969	-0,0492
<b>3c</b>	1,1987	1,0801	1,0490	0,1186	0,1497
<b>3d</b>	1	1,0295	1,0224	-0,0295	-0,0224
<b>3e</b>	0,8388	0,9819	0,9905	-0,1431	-0,1517
<b>3f</b>	1,0414	0,9333	0,9657	0,1081	0,0757
<b>3g</b>	1,2148	1,3272	1,3179	-0,1124	-0,1031
<b>3h</b>	1,2553	1,2869	1,3654	-0,0316	-0,1101
<b>3i</b>	1,3748	1,5426	1,5263	-0,1678	-0,1515
<b>3j</b>	1,4378	1,4874	1,4841	-0,0496	-0,0463
<b>3k</b>	1,5832	1,3659	1,4370	0,2173	0,1462
<b>3l</b>	1,9149	1,6681	1,6402	0,2468	0,2747
<b>3m</b>	1,7782	1,6761	1,6553	0,1021	0,1229
<b>3n</b>	1,6201	1,6008	1,6502	0,0193	-0,0301
<b>3o</b>	1,3979	1,6570	1,6300	-0,2591	-0,2321

10-alkoksi-5,6-dihidro-triazol[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için oluşturulan tek parametrelili altı model için üç farklı grafik çizilmiştir. Bu grafikler; moleküler tanımlayıcılar ile biyolojik aktiviteler arasındaki, gözlenen aktivite değerleri ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ve son olarak da gözlenen aktiviteler ile fark değerleri arasındaki ilişkileri göstermektedir. Bu grafiklerden de faydalanarak geliştirilen modellerin istatistiksel açıdan anlamlılığı incelenebilir. Tablo 5.12. ve Tablo 5.13'te verilen parametrelerle çizilen bu grafikler arasında uygunluk bulunması QSAR modellerinin kendi içerisinde tutarlı olduğunu gösterir.



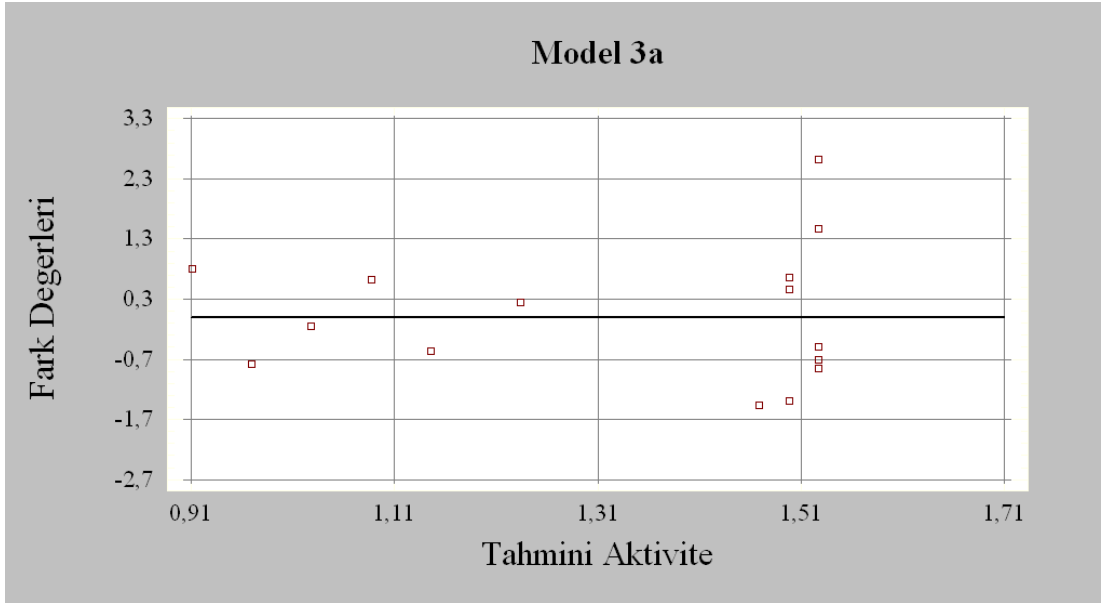
**Şekil 5.49.** Model 3a: X1A-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.49.'da görülen grafik X1A moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 3a'ya ait regresyon grafiğidir.



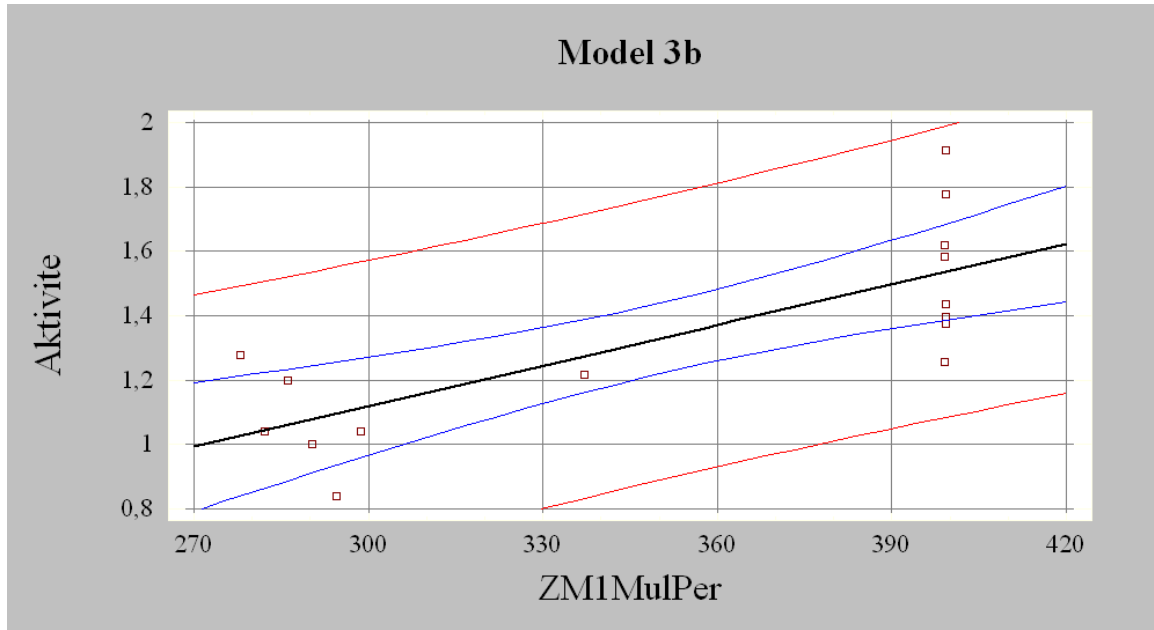
**Şekil 5.50.** Model 3a: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,630$ )

Şekil 5.50. Model 3a'daki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



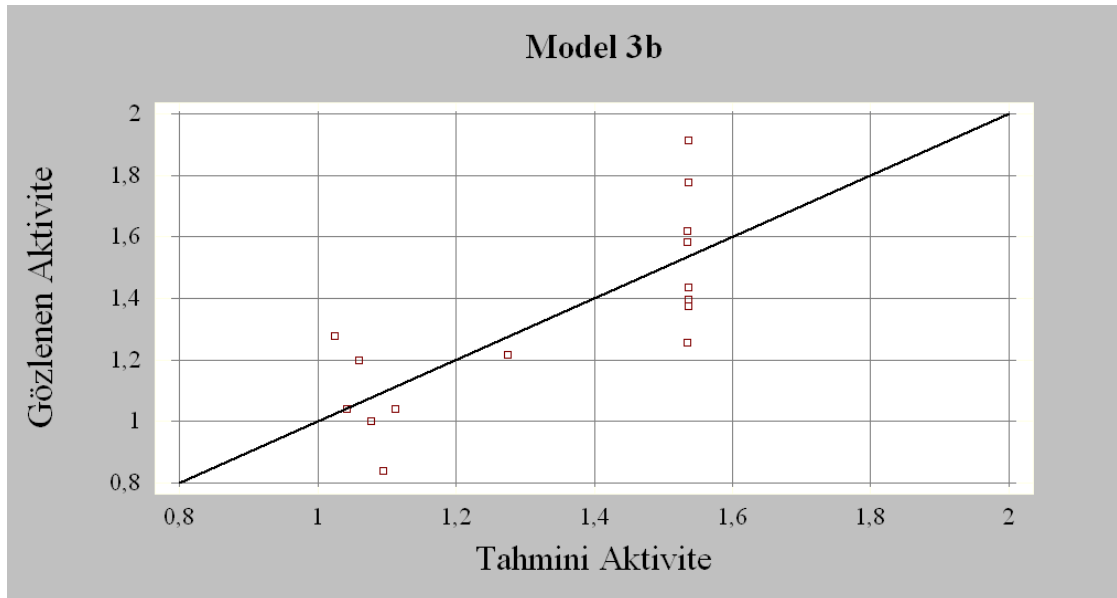
**Şekil 5.51.** Model 3a: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 8.10^{-14}$ )

Şekil 5.51. Model 3a aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



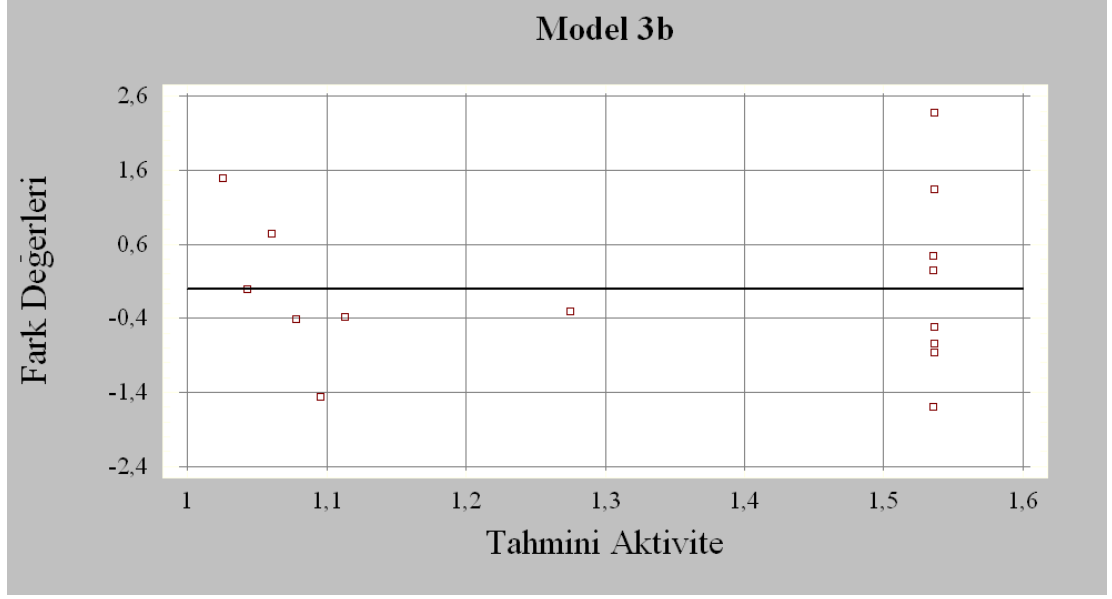
**Şekil 5.52.** Model 3b: ZM1MulPer-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.52.'de görülen grafik ZM1MulPer moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 3b'ye ait regresyon grafiğidir.



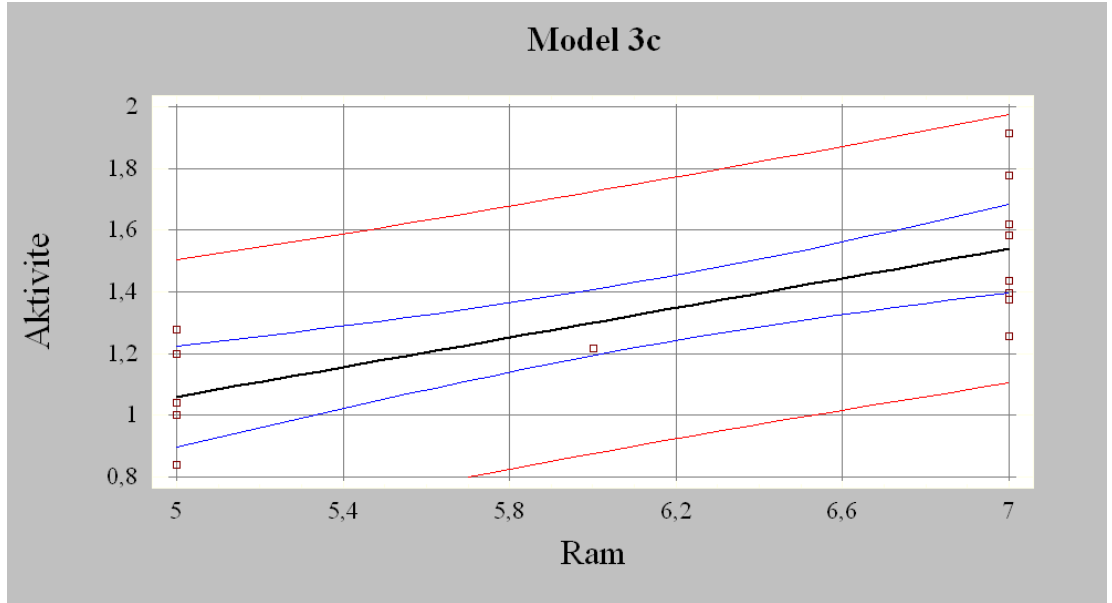
**Şekil 5.53.** Model 3b: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,597$ )

Şekil 5.53. Model 3b'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



**Şekil 5.54.** Model 3b: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 4.10^{-13}$ )

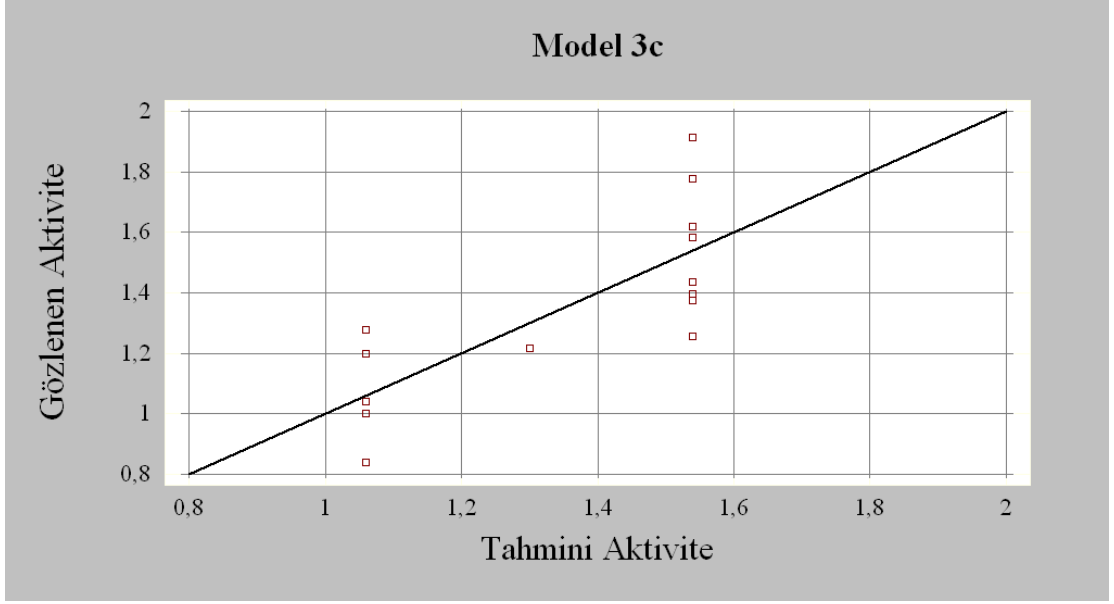
Şekil 5.54. Model 3b aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



**Şekil 5.55.** Model 3c: Ram-Aktivite Regresyon Grafiği

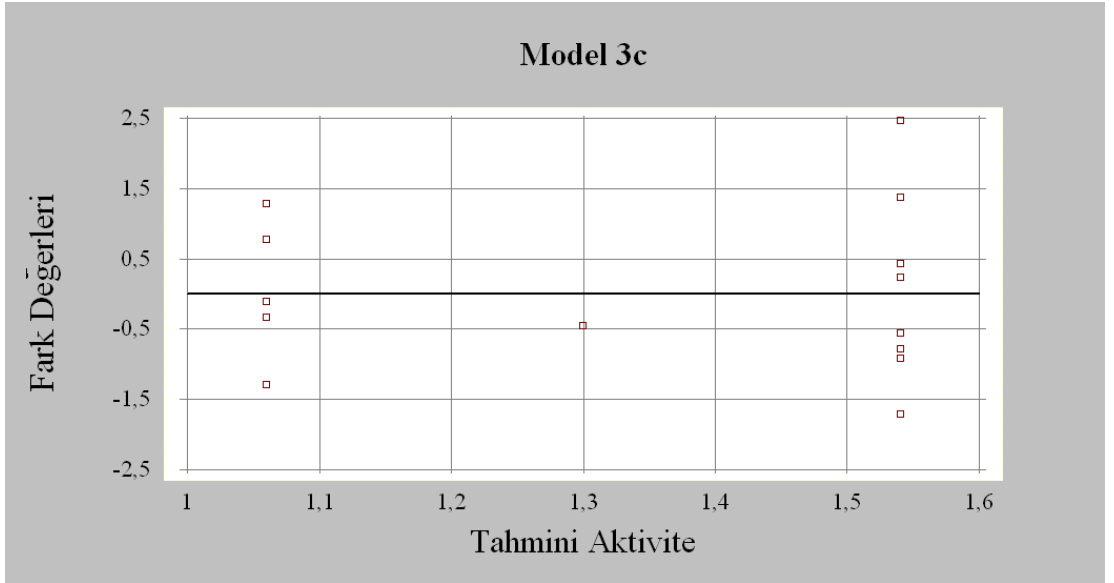
Şekil 5.55.'te görülen grafik Ram moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 3c'ye ait regresyon grafiğidir.





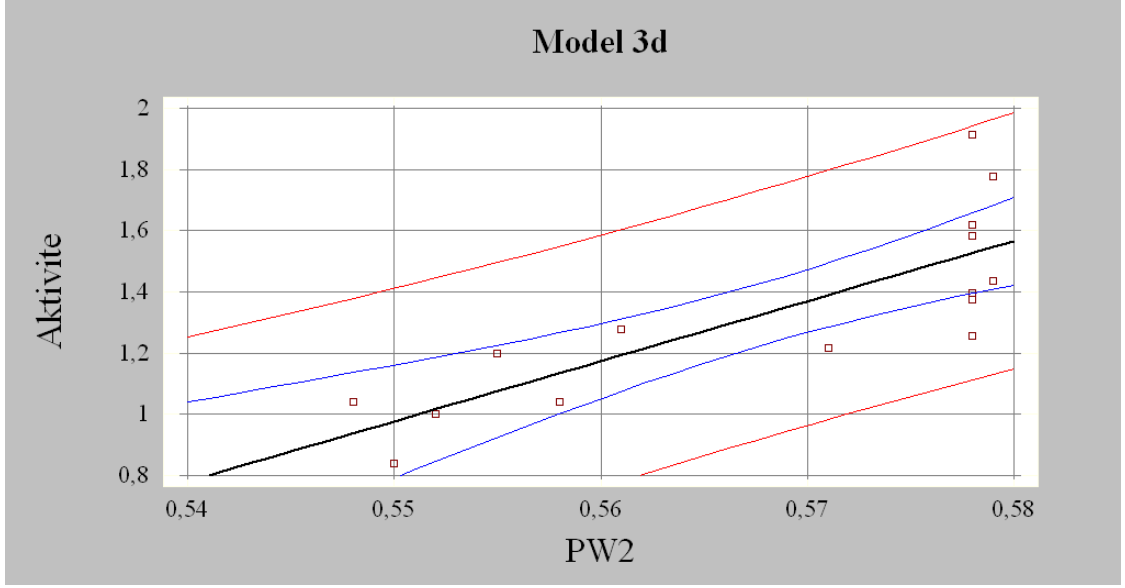
**Şekil 5.56.** Model 3c: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,626$ )

Şekil 5.56. Model 3c'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



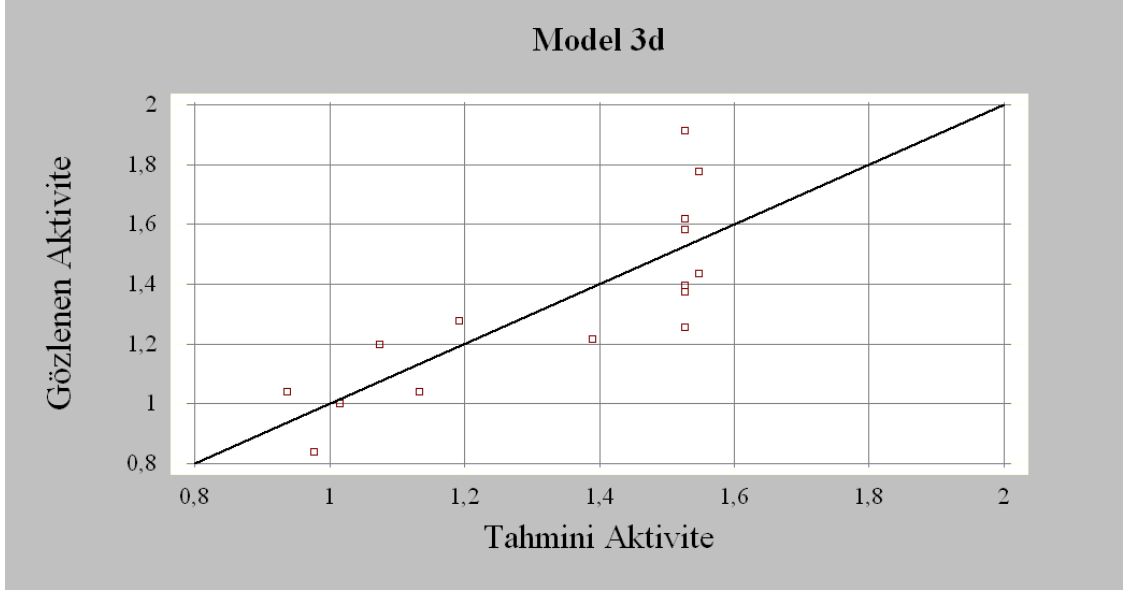
**Şekil 5.57.** Model 3c: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 5.10^{-12}$ )

Şekil 5.57. Model 3c aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



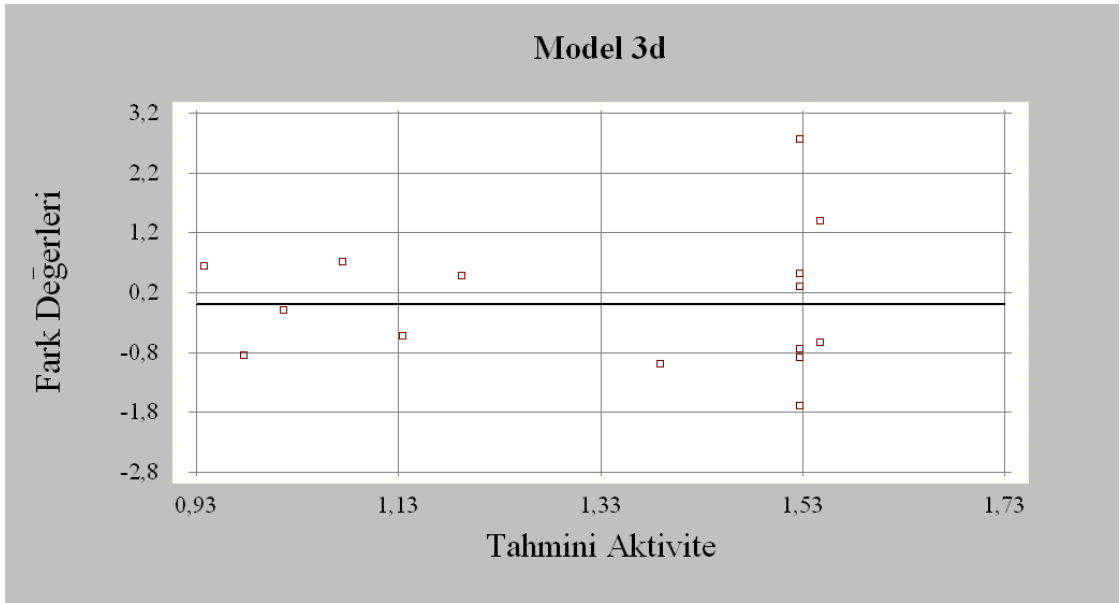
**Şekil 5.58.** Model 3d: PW2-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.58’de görülen grafik PW2 moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 3d’ye ait regresyon grafiğidir.



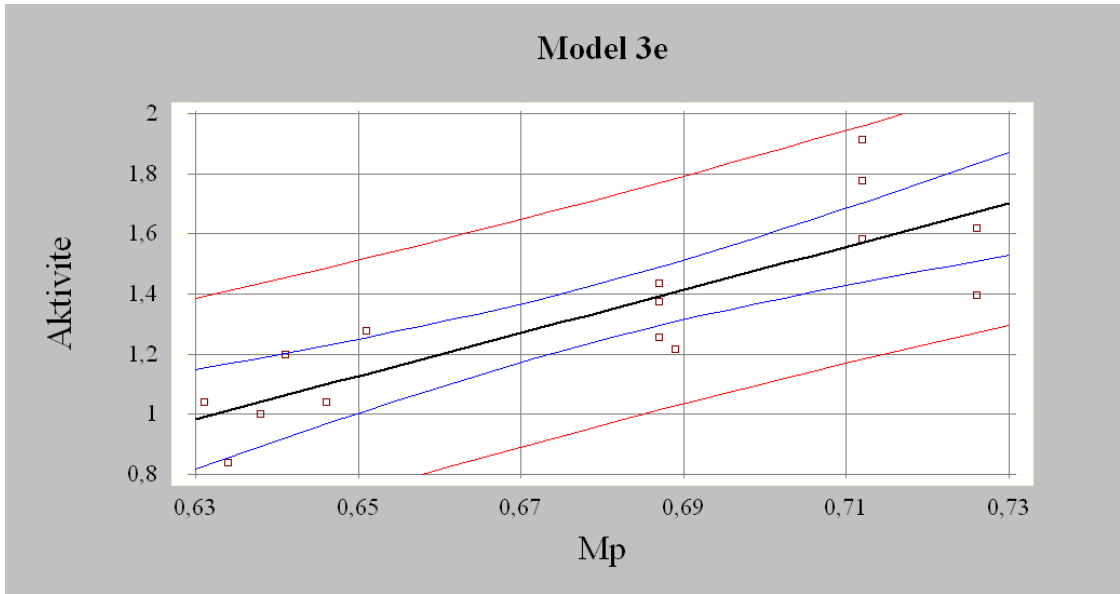
**Şekil 5.59.** Model 3d: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,657$ )

Şekil 5.59. Model 3d’deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



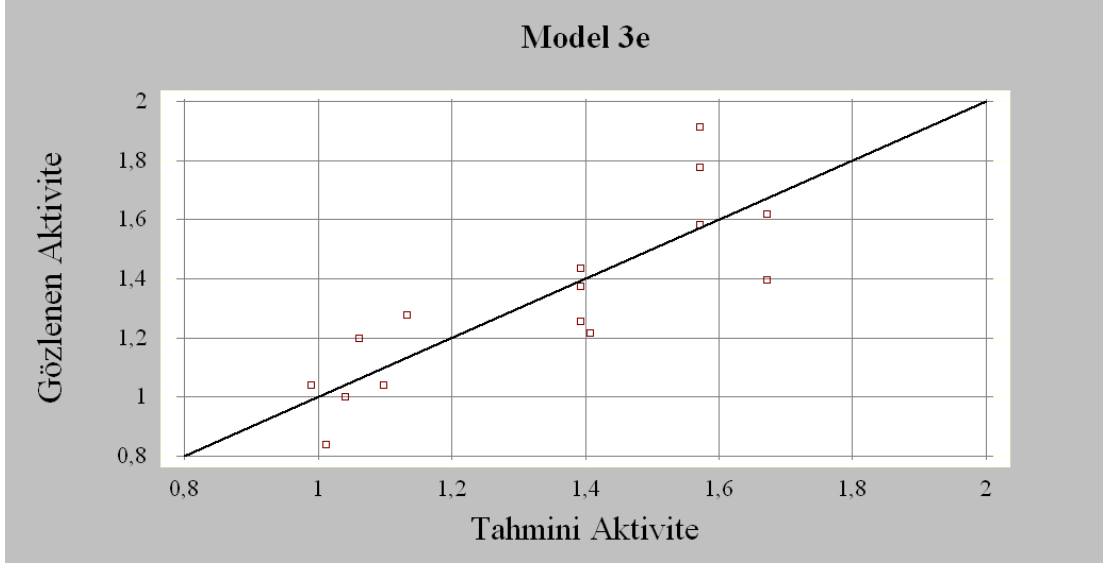
**Şekil 5.60.** Model 3d: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 6.10^{-13}$ )

Şekil 5.60. Model 3d aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



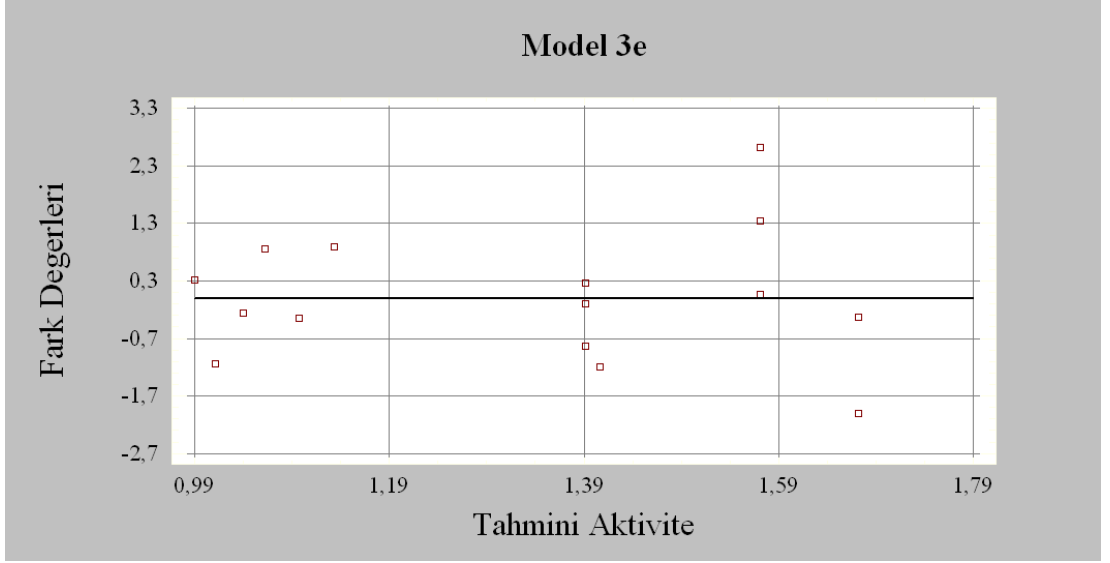
**Şekil 5.61.** Model 3e: Mp-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.61.'de görülen grafik Mp moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 3e'ye ait regresyon grafiğidir.



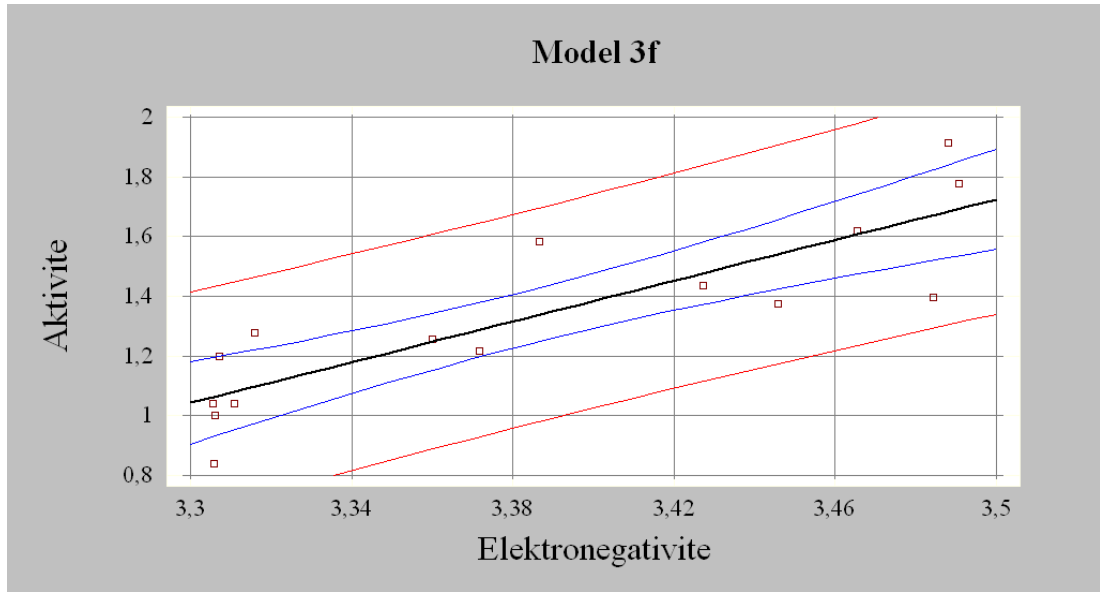
**Şekil 5.62.** Model 3e: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,704$ )

Şekil 5.62. Model 3e'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



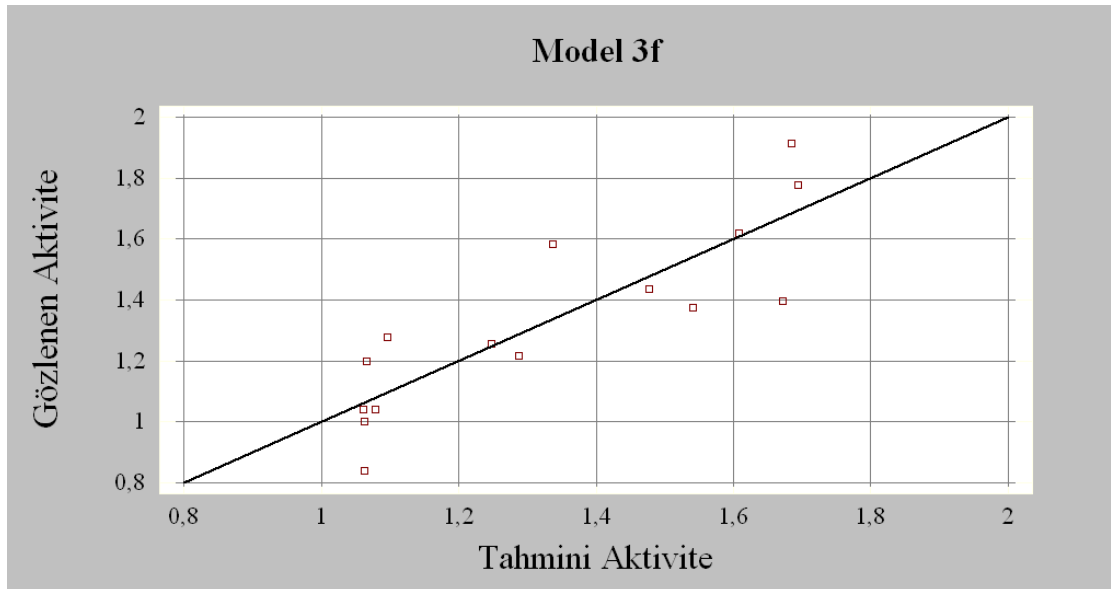
**Şekil 5.63.** Model 3e: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 3.10^{-14}$ )

Şekil 5.63. Model 3e aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



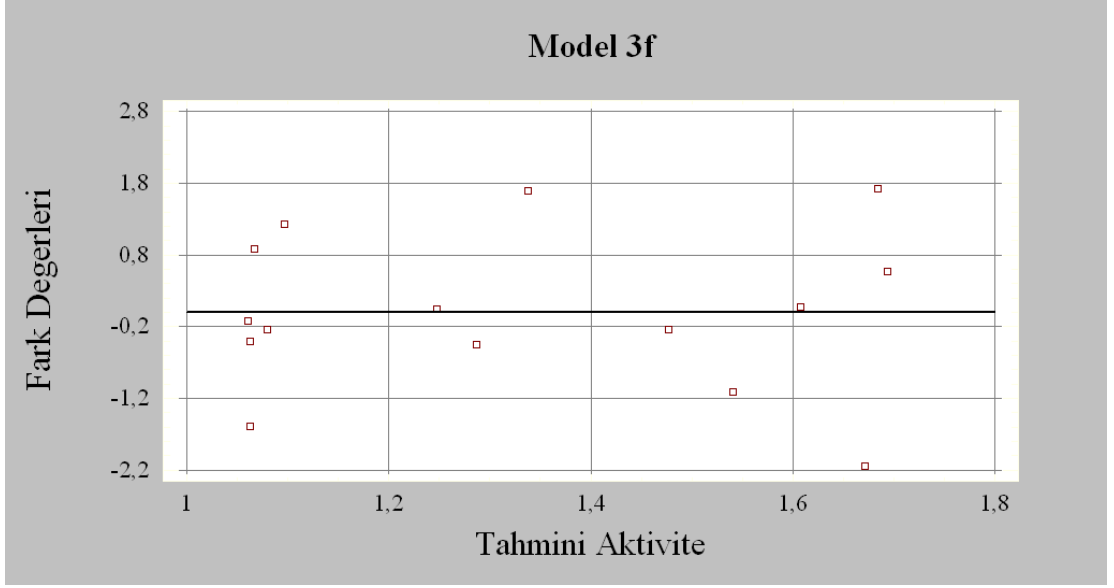
Şekil 5.64. Model 3f: Elektronegativite-Aktivite Regresyon Grafiği

Şekil 5.64.'te görülen grafik elektronegativite moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasındaki ilişkiyi belirleyen Model 3f'ye ait regresyon grafiğidir.



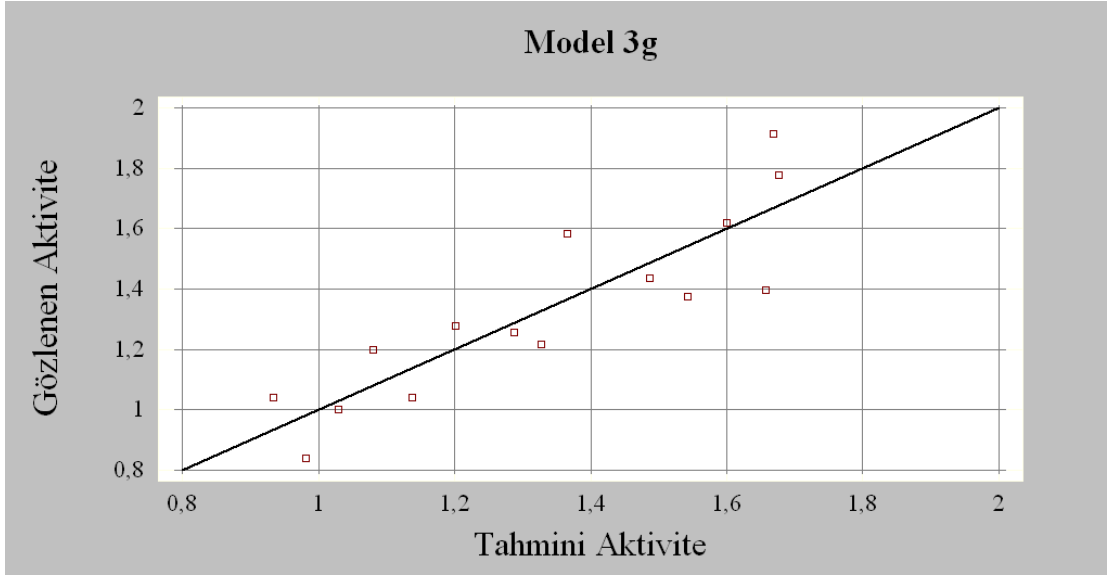
Şekil 5.65. Model 3f: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,734$ )

Şekil 5.65. Model 3f'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



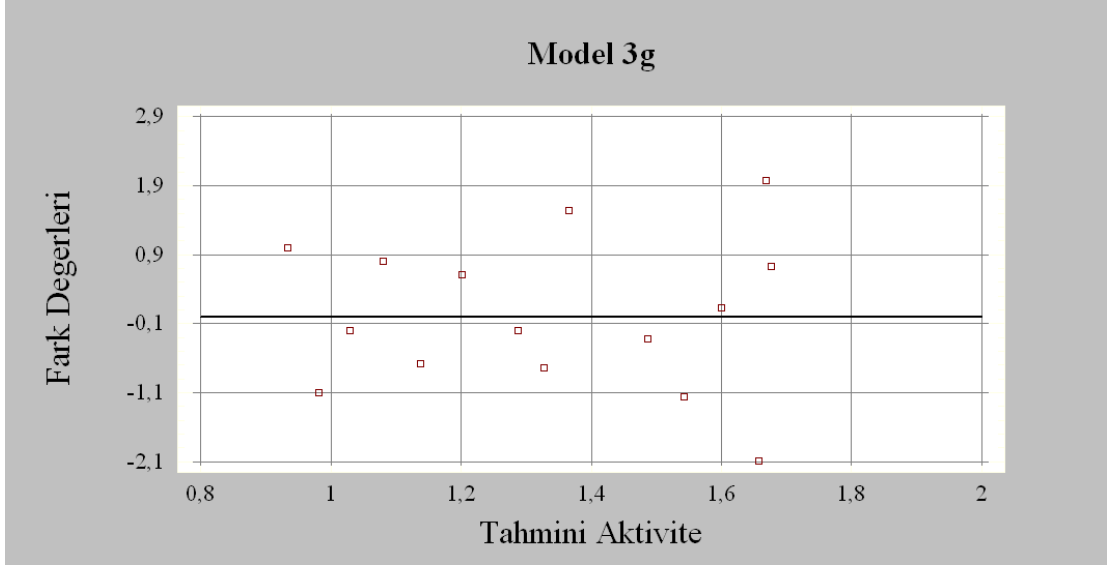
**Şekil 5.66.** Model 3f: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 3.10^{-12}$ )

Şekil 5.66. Model 3f aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



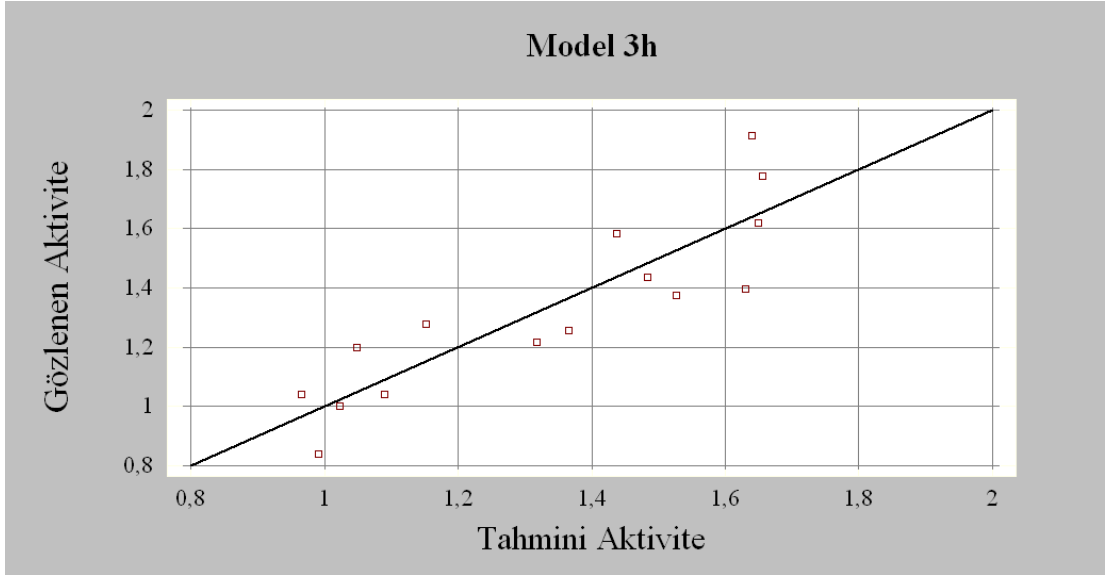
**Şekil 5.67.** Model 3g: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,768$ )

Şekil 5.67. Model 3g'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



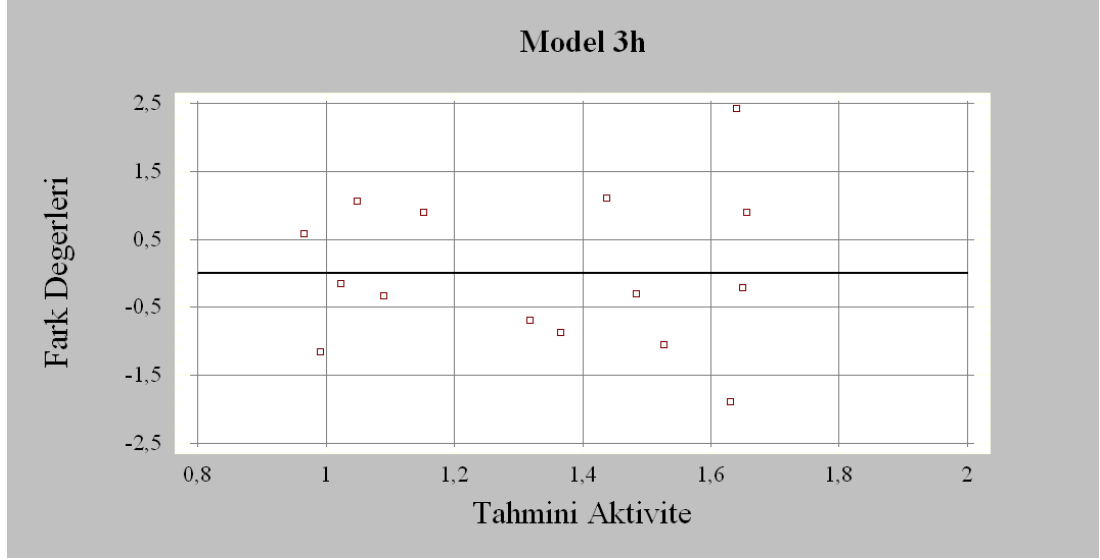
**Şekil 5.68.** Model 3g: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 6.10^{-12}$ )

Şekil 5.68. Model 3g aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.



**Şekil 5.69.** Model 3h: Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite Grafiği ( $R^2 = 0,774$ )

Şekil 5.69. Model 3h'deki çalışma seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerine karşı deneysel olarak gözlenen aktivite değerlerini göstermektedir.



**Şekil 5.70.** Model 3h: Tahmini Aktivite-Fark Değerleri Grafiği ( $R^2 = 5.10^{-12}$ )

Şekil 5.70. Model 3h aracılığıyla tahmin edilen aktiviteler ve gözlenen aktivitelerin farkları ile tahmini aktivite değerleri arasındaki ilişkiyi gösterir.

QSAR modellerine ait çizilen yukarıdaki grafiklerin yani tahmini aktivite-gözlenen aktivite ve tahmini aktivite-fark değerleri grafiklerinin karesi alınmış regresyon katsayı  $R^2$  değerleri Tablo 5.16.'da verilmiştir.



**Tablo 5.16.** 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazol[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevlerinin tahmini aktivite-gözlenen aktivite/fark değerleri grafiklerinin R<sup>2</sup> değerleri

Model No	Tahmini Aktivite-Gözlenen Aktivite (R <sup>2</sup> )	Tahmini Aktivite-Fark Değerleri (R <sup>2</sup> )
Model 3a	0,630	8.10 <sup>-14</sup>
Model 3b	0,597	4.10 <sup>-13</sup>
Model 3c	0,626	5.10 <sup>-12</sup>
Model 3d	0,657	6.10 <sup>-13</sup>
Model 3e	0,704	3.10 <sup>-14</sup>
Model 3f	0,734	3.10 <sup>-12</sup>
Model 3g	0,768	6.10 <sup>-12</sup>
Model 3h	0774	5.10 <sup>-12</sup>

Tablo 5.17.'de 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için kullanılan test seti bileşiklerinin gözlenen aktiviteleri ile geliştirilen QSAR modelleri aracılığı ile tahminlenen aktivite değerleri verilmiştir.

**Tablo 5.17.** 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri test seti bileşiklerinin aktiviteleri

Bileşik No	Gözlenen Aktivite (log ED <sub>50</sub> )	Tahmini Aktivite (log ED <sub>50</sub> )			
		Model 3a	Model 3b	Model 3c	Model 3d
3p	>2	1,5275	1,5360	1,5400	1,5468
3q	>2	1,5275	1,3120	1,5400	1,5468
3r	>2	1,4101	0,9918	1,0594	1,4091
3s	>2	1,3220	1,0070	1,0594	1,2517
3t	>2	1,4101	1,4696	1,5400	1,4288
		Model 3e	Model 3f	Model 3g	Model 3h
3p	>2	1,6720	1,6949	1,6771	1,6562
3q	>2	1,3490	1,1843	1,1512	1,2526
3r	>2	1,2413	1,2459	1,4254	1,4197
3s	>2	1,1839	1,1273	1,2747	1,2312
3t	>2	1,3131	0,9717	0,9502	1,1241

## BÖLÜM 6

### TARTIŞMA

#### 6.1. 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin Türevlerinin Değerlendirilmesi:

5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için sekiz adet tek parametrelili QSAR modeli geliştirilmiştir. Bu modellerin matematiksel eşitlikleri Tablo 5.1.'de gösterilmiştir. Geliştirilen bu QSAR modelleriyle ilgili hesaplanan istatistiksel parametreler Tablo 5.2.'de verilmiştir. Korelasyon katsayısı R değerlerine bakıldığında *model 1b*'nin en yüksek R değerine sahip olduğu görülür. Doğal olarak *model 1b*'nin R<sup>2</sup> değeri de diğer modellerin R<sup>2</sup> değerlerinden daha büyüktür. *Model 1b*'nin R değeri yaklaşık olarak 0,8349'dur. İlk bakışta istatistiksel anlamda bu değer, *model 1b*'deki moleküler tanımlayıcı ile antikonvülzan aktivite arasında çok yüksek bir korelasyon yokmuş gibi görünebilir. Fakat sentezlenmiş olan bu antikonvülzan etken maddelerin biyolojik aktiviteleri hayvanlar üzerinde test edilip ölçüldüğünden istatistiksel anlamda çok yüksek korelasyonlar beklenmez [1]. Bunun nedeni, ilaç etken maddelerinin hedef dokuya, reseptöre veya enzime ulaşana kadar pek çok metabolik yoldan geçmesidir. Hayvan vücudu içerisinde etken maddelerin bazı değişimlere uğraması söz konusu olabilir. Bazı antikonvülzan türevlerinin metabolik yollarda belirli ölçülerde farklılaşabilme ihtimalinden dolayı çok yüksek korelasyon katsayısı elde edilememesi gayet doğaldır. *In-vitro* ortamlarda yapılan deneysel çalışmalarla ilgili oluşturulan QSAR modellerinin R değerleri, *in-vivo* veya hayvan deneyleri ile ilgili geliştirilen QSAR modellerinin R değerlerinden genellikle daha büyüktür [15]. Bunun en büyük sebebi ise yukarıda da bahsedildiği gibi *in-vivo* veya hayvan deneyi çalışmalarında etken maddenin bulunduğu ortamda çok sayıda etkileşime girebilecek olmasıdır. *In-vitro* çalışmalarında ise söz konusu etkileşimler oldukça düşük düzeydedir. Bu sebepten dolayı *model 1b*'de elde edilen 0,8349'luk korelasyon katsayısı değeri kayda değer bir büyüklüktür. Ayrıca şu unutulmamalıdır ki antikonvülzan etki gösteren maddeler merkezi sinir sistemi ilaçlarıdır. Merkezi sinir sistemi ilaçları adından da anlaşılacağı gibi canlı vücudunda merkezi sinir

sistemi üzerinde etki gösterir. Bir ilaç molekülünün beyin dokuları üzerinde etki gösterebilmesi için kan-beyin bariyerini geçmesi gerekmektedir. Kan-beyin bariyeri beyne giden maddelere karşı adeta koruyucu bir duvar ören önemli bir yapıdır. Kan-beyin bariyeri geçirgenliği merkezi sinir sisteminde etkili olan ilaç molekülleri için oldukça önemli bir parametredir. İlacın beyin dokularında etkili olabilmesi için bu bariyeri mutlaka geçmesi gerekmektedir. Hayvan deneylerinden elde edilen ve özellikle de merkezi sinir sistemi ilaçlarının geliştirilmesi sırasında ortaya çıkan verilere dayanarak oluşturulan QSAR modellerinin korelasyon katsayıları istatistiksel açıdan bakıldığında çok yüksek olmasa da 0,80'den büyük R değerleri dikkate alınması gereken büyüklüklerdir.

*Model 1b*'deki moleküler tanımlayıcı F07[C-C] ile gösterilmiştir. F07[C-C] karbon-karbon bağları arasındaki mesafe 7'deki topolojik frekansı ifade eder. R değerinin diğer modellerdeki R değerlerinden daha yüksek olması nedeniyle karbon-karbon atomları arasındaki topolojik mesafelerin diğer modellerdeki moleküler tanımlayıcılara göre antikonvülzan aktivitede daha önemli olduğu söylenebilir. Bununla birlikte sadece korelasyon katsayısına bakıp bu şekilde kesin bir yargıya varmak doğru olmaz. Geliştirilen QSAR modellerinin kalitesini ve tahminleme gücünü incelemek için hesaplanan diğer istatistiksel parametreler de mutlaka irdelenmelidir.

5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için geliştirilen QSAR modellerinin tahmini standart hatası değerlerine bakıldığında *model 1b*'nin en düşük değere sahip olduğu görülmektedir. Bu standart hata değerinin düşük olması QSAR modelinin kalitesi hakkında bilgi vermektedir. Tablo 5.2.'ye bakıldığında *model 1b*'nin tahmini standart hatası değerinin yaklaşık olarak 0,1675 olduğu görülür. Bu değer diğer modellerin değerlerinden çok daha düşük olduğu için *model 1b*'nin istatistiksel anlamda diğer modellerden daha iyi olduğu söylenebilir. Korelasyon katsayısı ve tahminin standart hatası değerlerine göre *model 1b*'nin geliştirilen diğer modellere göre daha anlamlı bir model olduğu söylenebilir. Şu ana kadar irdelenen iki parametreye göre *model 1b* sekiz model içerisinde en iyisi olmasına rağmen diğer istatistiksel parametreler de dikkatli bir şekilde irdelenmelidir.

Fischer istatistiği olarak bilinen F-değeri, elde edilen modellerdeki korelasyonların anlamlı olup olmadığını ifade eder. Diğer bir deyişle F-değeri, elde edilen

korelasyonun bir şans korelasyonu olup olmadığını değerlendirmeye yarar. Tablo 5.2.'ye bakıldığında en büyük F-değerinin *model 1b*'ye ait olduğu görülür. Bu veri de bize *model 1b*'de elde edilen korelasyonun diğer modellerdeki korelasyonlara göre daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

Tablo 5.2. incelendiğinde en düşük p-değerinin yine *model 1b*'ye ait olduğu görülür. Daha önce de açıkladığımız gibi p-değeri moleküler tanımlayıcı ile biyolojik aktivite arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder. *Model 1b*'nin p-değeri 0,0027'dir ve bu değer 0,01'den küçük olduğundan dolayı %99 güven aralığında F07[C-C] moleküler tanımlayıcısı ile antikonvülzan aktivite arasında bu bileşik serisine özgü bir korelasyon bulunmaktadır. F-değeri ve p-değerinden hareketle şu sonuca varılabilir; *model 1b* diğer yedi modele göre istatistiksel anlamda daha iyi bir modeldir. Elde edilen korelasyon şans korelasyonu değildir ve bununla birlikte %99 güven aralığında bu korelasyon istatistiksel bakımdan anlamlıdır. Yalnız bu beş parametreye bakarak *model 1b*'nin diğer modellerden daha iyi olduğunu söylemek yanlış olur. Daha önceden de belirtildiği gibi QSAR çalışmalarından elde edilen modellerin tahminleme kapasitesi oldukça önem arz etmektedir.

QSAR modellerinin tahminleme kapasitesini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden biri dahili çapraz validasyondur. Bu bileşik serisi için oluşturulan tüm QSAR modellerine çapraz validasyon prosedürü uygulanmıştır. Tablo 5.2'de görülen  $Q^2$  değerleri çapraz validasyon sonuçlarını göstermektedir. *Model 1b*'nin  $Q^2$  değeri 0,6712'dir ve diğer modellerin  $Q^2$  değerlerinden oldukça fazladır. 0,5'ten daha büyük değerler regresyon eşitliklerinin tahminleme kapasitesinin iyi olduğunu ifade eder. *Model 1b*'nin  $Q^2$  değeri de 0,5 eşik değerinden daha büyük olduğundan tahminleme kapasitesinin iyi olduğu sonucuna varılabilir.

Tablo 5.2. incelendiğinde *model 1b* dışında *model 1c*, *model 1e*, *model 1f*, *model 1g* ve *model 1h*'nin de  $Q^2$  değerleri 0,5'ten büyüktür. Bu da göstermektedir ki elde edilen modellerin çoğunun tahminleme kapasitesi uygun düzeydedir.

Tüm bu parametrelere bakılarak *model 1b*'nin diğer yedi modelden istatistiksel olarak daha iyi ve anlamlı olduğu söylenebilir. *Model 1b*'deki moleküler tanımlayıcı F07[C-C] olduğundan, incelenen bileşik serisindeki karbon-karbon atomları

arasındaki topolojik uzaklıkların diğer hesaplanan moleküler özelliklere göre antikonvülzan aktivitede daha etkili olduğu sonucuna varılabilir.

R, tahminin standart hatası, F-değeri, p-değeri büyüklüklerine göre geliştirilen QSAR modelleri en iyiden en kötüye doğru sıralanırsa şu sıra elde edilir.

*model 1b – model 1e – model 1c – model 1h – model 1g – model 1d - model 1f – model 1a*

Fakat  $Q^2$  değerlerine göre modelleri yeniden iyiden kötüye doğru sıralarsak farklı bir sıralama ele geçer.

*model 1b – model 1e – model 1c – model 1h – model 1f – model 1g – model 1a – model 1d*

*Model 1g*'nin R, tahminin standart hatası, F-değeri ve p-değeri büyüklükleri *model 1f*'ye göre daha iyi olmasına rağmen *model 1f*'nin  $Q^2$  değeri *model 1g*'ninkinden daha iyidir.  $Q^2$  dışındaki diğer istatistiksel parametrelere bakıldığında *model 1g* daha kaliteli bir model olmasına rağmen tahminleme kapasitesi az da olsa *model 1f*'nin gerisinde kalmıştır. Gözlenen bu değerler aslında QSAR modelleri için istatistiksel açıdan bir tezatlık oluşturmamaktadır. *Model 1f* ve *model 1g* karşılaştırıldığında, hesaplanan parametreler birbirine sayısal olarak yakın değerlerdir. Bir de şunu unutmamak gerekir ki çapraz validasyon yöntemi dahili bir validasyon tekniği olup QSAR modellerinin tahminleme kapasitesini mutlak anlamda ortaya koyamamaktadır.  $Q^2$  değerleri her ne kadar QSAR çalışmalarında çok sık kullanılan bir validasyon parametresi olsa da tek başına modellerin tahminleme kapasitesini ifade etmekte yeterli değildir. Bu sebeplerden dolayı *model 1f* ve *model 1g*'nin istatistiksel olarak kaliteleri birbirine çok yakındır.

Tüm bu verilere bakıldığında *model 1b*'nin bu bileşik serisi için geliştirilen en iyi tek parametrelili QSAR modeli olduğu sonucuna varılabilir. Geliştirilen QSAR modellerinde bağımsız değişken olarak yer alan moleküler tanımlayıcılara baktığımızda bu bileşik serisi içinde antikonvülzan aktiviteden en fazla sorumlu olan özellik bir 2D-atom çifti tanımlayıcısı olan F07[C-C] parametresidir. Diğer modellerde yer alan topolojik indisler ve bağlanabilirlik indisleri de biyolojik aktiviteden sorumlu olmalarına rağmen karbon-karbon atomları arasındaki topolojik mesafe frekansları kadar etkili değildirler. İstatistiksel parametrelere göre yapılan

sıralama incelendiğinde yapısal indislerin ve moleküler özelliklerin bu bileşik serisi için antikonvülzan aktiviteden en az sorumlu olan parametreler olduğu söylenebilir.

Şekil 5.4.'e bakıldığında *model 1b*'ye ait olan F07[C-C] moleküler tanımlayıcısı ile aktivite değerleri arasındaki regresyon grafiği görülür. Bu grafikte ve diğer regresyon grafiklerinde dıştaki kırmızı çizgiler, modeli oluşturan verilerin %95 güven aralığı ile regresyon eşitliğinde bulunabilme sınırlarını ifade etmektedir. Diğer bir deyişle bu iki kırmızı sınır çizgisi arasında bulunan noktalardan hiç biri modelden atılamaz.

Şekil 5.4. incelendiğinde bazı noktaların regresyon doğrusundan saptığı görülebilir ancak dış sınır çizgilerini geçmediğinden *model 1b*'deki hiç bir nokta modelden atılamaz. Bu grafikteki iç kısımdaki mavi çizgiler ise modelin hangi sınırlar dahilinde iyi bir tahminleme yapabileceğini göstermektedir. Buna göre *model 1b* üç nokta haricinde diğer tüm noktalar için iyi bir dahili tahminleme kapasitesine sahiptir.

Çalışmamızda yer alan tüm grafikler için şunu hatırlatmamız gerekmektedir. Aktivite değerlerinin ölçeklendirildiği y-ekseninde aslında log ED<sub>50</sub> değerleri yani etkin doz değerleri görülmektedir. Bir ilacın ED<sub>50</sub> değeri ya da log ED<sub>50</sub> değeri ne kadar yüksekse o ilacın aslında biyolojik aktivitesi o kadar düşüktür. İlaçlarda etkinliği gösteren her zaman düşük dozajdır. Bir ilaç etken maddesinin biyolojik bir etki göstermesi için az bir miktarı gerekiyorsa bu maddenin aktivitesi yüksektir denebilir. Buradan hareketle *model 1b*'ye ait regresyon grafiği incelendiğinde F07[C-C] moleküler tanımlayıcısının sayısal değeri arttığında aktivitede belirgin bir artma gözlenmektedir. Bu da göstermektedir ki çalışılan bileşik serisindeki karbon-karbon atomları arasındaki topolojik uzaklıkların frekansının yüksek olması antikonvülzan aktivitede belirgin bir artışa sebep olur.

Tablo 5.1.'e bakıldığında diğer yedi QSAR modelinin istatistiksel eşitlikleri görülebilir. Bu eşitliklere göre, *model 1a*'daki bağımsız değişken olan BLTD48 moleküler tanımlayıcısının sayısal değeri arttıkça biyolojik aktivitede düşme eğilimi gözlenir. Bunun nedeni modeldeki bağımsız değişkenin önündeki katsayısının işaretinin pozitif olmasıdır. Tanımlayıcının sayısal değeri arttıkça log ED<sub>50</sub> büyüklüğü de artacaktır. Bu nedenle de daha önce de değindiğimiz gibi log ED<sub>50</sub> değerinin artması aktivitenin düştüğü anlamına gelmektedir. Zaten bu değişim

eğilimi *model 1a*'ya ait regresyon grafiğinden de belirlenebilir. Diğer modeller için de aynı irdelemeleri yapabiliriz.

*Model 1c*'deki X2Sol tanımlayıcısının değerinin artması aktivitede artışa sebep olacaktır. Çünkü tanımlayıcının önündeki katsayının işareti negatiftir. Benzer şekilde *model 1d*, *model 1e*'de bulunan moleküler tanımlayıcıların sayısal değerlerindeki artış biyolojik aktiviteyi azaltırken, *model 1f*, *model 1g*, *model 1h*'deki tanımlayıcıların büyüklüklerin artışı ise aktiviteyi tam tersi olarak arttıracaktır.

Görüldüğü gibi QSAR eşitliklerindeki bağımsız değişken olan moleküler tanımlayıcıların önünde katsayıların işaretlerinden yararlanarak tanımlayıcının sayısal değerinin artmasının ya da azalmasının biyolojik aktivitede nasıl bir değişime sebep olacağı tespit edilebilir. Bununla birlikte aynı değerlendirme modeller için çizilmiş olan regresyon grafiklerinden yararlanılarak da yapılabilmektedir.

Şekil 5.5. *model 1b*'ye ait olan tahmini ve gözlenen aktivite değerleri arasında çizilen grafiği göstermektedir. Hipotetik olarak eğer oluşturduğumuz model mükemmel bir model olsaydı yani F07[C-C] tanımlayıcısı ile biyolojik aktivite arasında  $R=1$  olan bir korelasyon olsaydı tahmini aktivite ile gözlenen aktivite arasında çizilen regresyon grafiğinin  $R^2$  değeri de 1 olurdu. Ancak uygulamada böyle bir model oluşturulamayacağından tahmini ve gözlenen aktivite değerleri arasında da  $R^2=1$  olacak şekilde bir korelasyon oluşturulamaz. Şekil 5.5.'te görülen grafiğin  $R^2$  değeri 0,697'dir. Şekil 5.5. incelendiğinde bir nokta hariç diğer tüm noktaların hipotetik olarak çizilen regresyon doğrusundan çok fazla sapmadıkları gözlenir. Hipotetik regresyon doğrusuna dikkat edilecek olursa x-ekseniyle 45°lik bir açı yaptığı görülebilir. Bir QSAR modelini oluşturan noktalar bahsedilen hipotetik doğruya ne kadar yakınsa oluşturulan modelin tutarlılığı o kadar fazladır.

Şekil 5.6.'da ise *model 1b*'ye ait tahmini aktivite-fark değerleri arasında çizilen grafik görülmektedir. Yine teorik olarak düşünecek olursak eğer oluşturduğumuz model istatistiksel açıdan mükemmel bir model olsaydı tahmini aktiviteler deneysel olarak gözlenen aktivitelerle aynı sayısal değere sahip olmuş olurdu. Yani diğer bir ifadeyle tahmini aktivite ile gözlenen aktivite arasındaki farkların hepsi sıfır olurdu. Fakat daha önce de belirtildiği gibi böyle bir modeli oluşturmak uygulamada imkansızdır. Şekil 5.6. incelendiğinde hipotetik olarak  $y=0$  doğrusu görülmektedir.



QSAR modelini oluşturan noktalar bu doğruya ne kadar yakınsa yani fark değerleri sıfıra ne kadar yakınsa model o kadar iyidir denebilir. İki nokta dışındaki diğer tüm noktalar şekil 5.6.'da da görüldüğü gibi  $y=0$  doğrusundan çok fazla sapma göstermemiştir.

Hipotetik doğrulardan sapan noktalar QSAR modelinden çıkarılınca daha iyi bir model elde edilebilir diye düşünülse de bu her zaman mümkün değildir. Daha önce de açıkladığımız gibi modelde bulunan herhangi bir noktanın atılabilmesi için kırmızı çizgilerle belirlenen sınırların dışında olması gerekir. Bu sınırlar içerisinde yer alan herhangi bir nokta regresyon doğrusundan ya da hipotetik doğrulardan ne kadar sapsa sapsın %95 güven aralığı ile modelden atılamaz.

*Model 1b* dışındaki diğer tüm modeller de bu şekilde incelenebilir. Diğer yedi QSAR modeline ait regresyon grafikleri irdelendiğinde modellerdeki hiç bir noktanın QSAR eşitliklerinden atılamayacağı görülür.

Tablo 5.4. incelendiğinde modellere ait tahmini aktivite ile gözlenen aktivite değerleri arasında çizilen grafiklerin  $R^2$  değerleri görülmektedir. Bu değerlerin büyüklüklerine göre modeller sıralandığında yine aynı model dizilimi elde edilir.

*Model 1b – model 1e – model 1c – model 1h – model 1g – model 1d - model 1f – model 1a*

Bu sıralama daha önce istatistiksel parametrelere göre yapılan sıralamayla aynıdır. Bu verilere göre *model 1b*'nin geliştirilen sekiz model içerisinde en iyi QSAR modeli olduğu sonucuna ulaşılabilir. Tahmini değerlerle fark değerleri arasında çizilen grafiklerin  $R^2$  değerlerinin çok düşük olması oluşturulan tüm modellerin kendi içerisinde tutarlı olduğunu gösterir.

Bir QSAR modelinin istatistiksel olarak kalitesi ve tahminleme kapasitesi sadece irdelenen parametrelerle ve çapraz validasyonla belirlenmez. Bunların yanında harici validasyon denen ve QSAR modelinde bulunmayan bileşiklerin aktivitelerinin tahmini de önem arz etmektedir. Bunun için, çalışılan bileşik serisi ile elde edilen QSAR modellerinin tahminleme kapasitesini değerlendirmek için test seti bileşikleri belirlenmiştir. Bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri oluşturulan sekiz QSAR modeli ile tahmin edilmiştir. Tahmin edilen bu değerler Tablo 5.5.'te gösterilmektedir. Tablo

incelendiğinde test seti bileşiklerinin log ED<sub>50</sub> değerlerinin 2'den büyük yani antikonvülzan olarak inaktif olduğu görülmektedir.

Test seti bileşiklerinin tüm modellerle yapılan tahmini aktivite değerlerinin hiç biri 2'den büyük değildir. Modellerinin hiç birinin test seti bileşiklerinin aktivitelerini doğru tahmin edememesi, ilk bakışta QSAR eşitliklerinin tahminleme kapasitesinin düşük hatta çok kötü olduğunu gösterebilir. Fakat bu sonuç elde edilen QSAR modellerinin boşa gittiği anlamına gelmez. Test seti bileşiklerinin aktivitelerinin bu şekilde sapmalı olarak tahmin edilmesi *kesikli yapı-aktivite ilişkisi* kavramına dayanılarak açıklanabilir [50]. Bu kavrama göre etkinlik gösteren bileşik serisi

içindeki bazı ufak yapısal değişiklikler aktivitede son derece büyük değişimlere sebep olabilmektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi QSAR tekniği ilaç tasarımında hedef proteinin yapısının tam olarak bilinmediği durumlarda kullanılır. Kesikli yapı-aktivite ilişkisinin gözlenmesi hedef yapıdaki aktif bölgenin son derecede rijit olduğu anlamına gelir. Öyle ki, aktivite gösteren bileşiklerde meydana gelen ufak değişiklikler molekülün birden inaktif hale geçmesine sebep olmuştur. Eğer hedef yapının aktif bölgesi rijit olmasaydı yani diğer bir ifadeyle hem etken madde hem de aktif bölge birbirleriyle indüklenmiş uyum içerisine girip esnek davranabilselerdi etken moleküllerdeki küçük değişimler aktivite de bu denli düşmeye sebep olmazdı. Aktif bölgede var olan muhtemel rijitlik yüzünden çalışılan bu bileşik serisi için kesikli yapı-aktivite ilişkisi gözlenmiştir.

Görüldüğü gibi QSAR çalışmalarından elde edilen modeller yalnızca aktiviteden sorumlu olan moleküler özelliği bulmakla kalmaz aynı zamanda yapısı tam olarak bilinmeyen aktif bölgeyle ilgili önemli bilgiler sağlar.

## **6.2. 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin Türevlerinin Değerlendirilmesi:**

6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için altı adet tek parametrelili, üç adet iki parametrelili QSAR modeli geliştirilmiştir. Bu modellerin matematiksel eşitlikleri tablo 5.6.'da gösterilmiştir. Geliştirilen bu QSAR modelleriyle ilgili hesaplanan istatistiksel parametreler tablo 5.7.'de verilmiştir. Korelasyon katsayısı R büyüklüklerine bakıldığında *model 2d*'nin en yüksek değere sahip olduğu görülebilir.

Doğal olarak *model 2d*'nin  $R^2$  değeri de diğer modellerin  $R^2$  değerlerinden daha büyüktür. *Model 2d*'nin  $R$  değeri yaklaşık olarak 0,8470'tir. İlk bakışta istatistiksel anlamda bu değer, *model 2d*'deki moleküler tanımlayıcı ile antikonvülzan aktivite arasında çok yüksek bir korelasyon yokmuş izlenimi verebilir. Fakat bir önceki alt başlıkta değinildiği gibi antikonvülzan etken maddelerin biyolojik aktiviteleri hayvan deneyleri ile ölçüldüğünden çok yüksek korelasyonlar beklenemez. Bunun sebebi etken moleküllerin hedef yapıya ulaşana kadar geçtiği pek çok metabolik yolda değişime uğrayabilme ihtimalidir. Bu sebepten dolayı *model 2d*'deki 0,8470'lik korelasyon katsayısı değeri kabul edilebilir bir büyüklüktür. Ayrıca bir önceki bölümde anlatıldığı gibi kan-beyin bariyerinin etkisi unutulmamalıdır.

*Model 2d*'deki moleküler tanımlayıcı SPI ile gösterilmiştir. SPI; süperpendantik indeksi ifade etmektedir ve topolojik bir moleküler tanımlayıcıdır.  $R$  değerinin diğer modellerdeki  $R$  değerlerinden daha yüksek olması nedeniyle SPI tanımlayıcısının diğer modellerdeki tanımlayıcılara göre antikonvülzan aktivitede daha önemli olduğu söylenebilir. Fakat daha önceki bileşik serisinde de yapıldığı gibi hesaplanan diğer istatistiksel parametreler de incelenmelidir.

6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için geliştirilen QSAR modellerinin tahminin standart hatası değerlerine bakıldığında *model 2d*'nin en düşük değere sahip olduğu görülür. Bu değer düşük olması QSAR modelinin kalitesi hakkında bilgi vermektedir. *Model 2d*'nin tahminin standart hatası değeri tablo 5.7.'de görüldüğü gibi yaklaşık olarak 0,1064'tür. Bu değer diğer modellerdeki değerlerden düşük olması *model 2d*'nin istatistiksel olarak diğer QSAR eşitliklerinden daha iyi olduğunu gösterir. Bununla birlikte ancak diğer istatistiksel parametreler incelendiğinde daha doğru yorumlar yapılabilir.

Tablo 5.7.'ye bakıldığında *model 2d*'nin  $F$ -değerinin diğer modellerin  $F$ -değerlerinden çok daha büyük olduğu görülür. Bu sonuç bize *model 2d*'deki korelasyonun diğer QSAR modellerinden elde edilen korelasyonlardan daha anlamlı olduğunu gösterir.

Tablo yeniden incelendiğinde en düşük  $p$ -değerinin *model 2d*'ye ait olduğu görülür. *Model 2d*'nin  $p$ -değeri 0,0010'dur. Bu büyüklük 0,01'den küçük olduğundan dolayı

%99 güven aralığında SPI moleküler tanımlayıcısı ile biyolojik aktivite arasında bir korelasyon mevcuttur.

Bir önceki bileşik serisi için yapılan çapraz validasyon prosedürü 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için de gerçekleştirilmiştir. Tablo 5.7.'de yer alan  $Q^2$  değerleri çapraz validasyon sonuçlarını göstermektedir. *Model 2d*'nin  $Q^2$  değeri 0,2509'dur. Bu değer 0,5'in altında olduğu için *model 2d*'nin iyi istatistiksel parametrelere sahip olmasına rağmen tahminleme kapasitesinin düşük olduğu söylenebilir. Bununla birlikte yalnızca  $Q^2$  değerine bakılarak bir modelin tahminleme kapasitesinin çok kötü olduğuna karar verilemez [50]. Diğer bir ifadeyle bir QSAR modelinin yalnızca  $Q^2$  değeri kötü olduğu için işe yaramaz olarak değerlendirilmesi son derece yanlıştır. Şu hiç bir zaman unulmamalıdır ki çapraz validasyon tekniği QSAR çalışmalarında sıklıkla kullanılmasına rağmen tek başına bir QSAR eşitliğinin kalitesini ve tahminleme gücünü ortaya koymaz.

*Model 2d* dışındaki QSAR modellerinin  $Q^2$  değerlerine bakıldığında hepsinin de 0,5 eşik değerinin altında olduğu görülür. Diğer modeller iyi sayılabilecek istatistiksel sonuçlara sahip olmasına rağmen kötü  $Q^2$  değerleri göstermektedir. Tablo 5.7.'deki verilere dikkat edilecek olursa *model 2d*'nin  $Q^2$  büyüklüğünün diğer QSAR eşitliklerinden çok daha düşük olduğu görülür. Bu durum yukarıdaki anlattıklarımıza paralellik göstermektedir. *Model 2d*'nin  $Q^2$  haricindeki tüm parametreleri diğer modellerden daha iyi olmasına rağmen çapraz validasyon büyüklüğü bunlardan daha küçüktür. Bu sonuç da göstermektedir ki her zaman iyi bir  $Q^2$  değerine sahip olmak çok iyi bir model elde edildiğini göstermemekle birlikte, kötü bir  $Q^2$  büyüklüğüne sahip olmak da o modeli tahminleme gücü çok düşük ve işe yaramaz bir hale getirmez. Geliştirilen bu modeller en azından hedef yapının bazı yapısal özellikleri hakkında önemli bilgiler verebilir.

Tüm bu parametrelere bakılarak *model 2d*'nin düşük  $Q^2$  değerine rağmen diğer beş modelden çok daha iyi olduğu söylenebilir. Validasyon sonuçlarının kötü olması tek başına *model 2d*'yi kalitesiz hale getirmez. *Model 2d* bu serideki antikonvülzan aktiviteden sorumlu olan moleküler özelliği diğer QSAR eşitliklerine göre daha iyi tanımlar. Buna göre topolojik bir indis olan SPI tanımlayıcısı biyolojik aktivite için diğer hesaplanan özelliklere göre çok daha önemlidir.

R ve F-değeri büyüklüklerine göre modeller iyiden kötüye doğru sıralanacak olursa şu şekilde bir dizilim elde edilir.

*model 2d – model 2a – model 2c – model 2f – model 2b – model 2e*

Tahmin standart hatası ve p-değerlerine göre ufak da olsa farklı sıralamalar elde edilir. Bu model dizinleri sırasıyla şu şekildedir.

*model 2d – model 2c – model 2a – model 2f – model 2b – model 2e*

*model 2d – model 2c – model 2f – model 2a – model 2b – model 2e*

$Q^2$  değerlerine göre bir sıralama yapacak olursak çok farklı dizilim elde edilir.

*model 2a – model 2f – model 2c – model 2e – model 2b – model 2d*

Görüldüğü gibi  $Q^2$  dışındaki diğer parametreler için yapılan dizilimler birbirine çok yakın olduğu halde  $Q^2$  ile oluşturulan dizilim çok farklı bir görünüme sahiptir.

R, tahminin standart hatası, F-değeri ve p-değerine göre oluşturulan dizilimlerde bazı küçük farklılıklar olsa da bu farklılıkları oluşturan parametre değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu görülür. Bu sebeple *model 2d* dışındaki QSAR eşitliklerinin istatistiksel kaliteleri birbirine yakındır.

Bu sonuçlara göre *model 2d*'nin bu bileşik serisi için geliştirilen en iyi tek parametrelili QSAR modeli olduğu söylenebilir. QSAR eşitliklerinde yer alan moleküler tanımlayıcılarına baktığımızda, antikonvülzan aktiviteden en fazla sorumlu olan parametre SPI topolojik tanımlayıcısıdır. Diğer modellerde yer alan moleküler özellik tanımlayıcısı, bağlanabilirlik indisleri ve kuantum kimyasal tanımlayıcılar biyolojik aktiviteden sorumlu olmalarına rağmen SPI topolojik tanımlayıcısı kadar etkili değildir. İstatistiksel parametrelere göre yapılan model dizilimleri incelendiğinde bağlanabilirlik indislerinin ve iyonizasyon potansiyelinin antikonvülzan aktiviteden en az sorumlu değişkenler olduğu görülür.

Şekil 5.34.'e bakıldığında *model 2d*'ye ait SPI tanımlayıcısı ile aktivite değerleri arasındaki regresyon grafiği görülür. Bir önceki bileşik serisi için yaptığımız irdellemelere paralel olarak kırmızı çizgilerin belirlediği sınırların dışında herhangi bir nokta bulunmadığından modeli oluşturan hiç bir veri eşitliği iyileştirmek için

atılamaz. Regresyon grafiği incelendiğinde mavi çizgilerin dışında kalan iki noktanın bulunduğu görölür. Buna göre *model 2d* kendi içerisinde iyi bir tahminleme kapasitesine sahip olmasına rağmen  $Q^2$  değerlerine paralel olacak şekilde bu tahminleme sınırının dar bir aralıktadır olduğu görölmektedir. şu söylenebilir ki grafikteki görünümler *model 2d*'nin  $Q^2$  değerleriyle paralellik göstermektedir.

şekil 5.34.'e göre SPI tanımlayıcısının sayısal değer arttığında log ED<sub>50</sub> değer düştüğünden biyolojik aktivite artar. *Model 2d*'nin QSAR eşitliğine bakıldığında da zaten aynı sonuca varılabilir. SPI'nın katsayısının işareti negatif olduğundan tanımlayıcının değerinin artması log ED<sub>50</sub> büyüklüğünü azaltır dolayısıyla aktivite artar. Buna göre çalışılan bileşik serisi için topolojik bir tanımlayıcı olan SPI biyolojik aktivitede önemli bir yere sahiptir ve değerinin artması aktiviteyi önemli ölçüde arttırır.

Geliştirilen diğer modellerin istatistiksel eşitliklerine bakıldığında tüm modellerde bulunan tanımlayıcıların katsayılarının işaretleri negatif olduğundan bu tanımlayıcıların sayısal değerlerinin artması aktivitede de bir artışa sebep olacaktır. Bu modellerin regresyon grafiklerine göre hiç bir nokta modeli iyileştirmek amacıyla atılamaz.

şekil 5.35. *model 2d*'ye ait olan tahmini aktivite ile gözlenen aktivite değerleri arasındaki regresyon grafiğini gösterir. Daha önce de anlatıldığı gibi *model 2d* mükemmel bir eşitlik sunmadığından bu grafiğin  $R^2$  değer de 1 değer 0,717'dir. şekil 5.35.'e göre bir nokta hariç diğer tüm noktaların hipotetik doğrudan çok fazla sapmamışlardır.

şekil 5.36.'da *model 2d*'ye ait tahmini aktivite ile fark değerleri arasındaki regresyon gösterilmiştir. Bu grafikte de yine  $y=0$  hipotetik doğrusu gösterilmektedir. QSAR modelini oluşturan noktaların bu doğruya yakınlığı o modelin tutarlılığının bir ölçüsüdür. *Model 2d*'de bulunan noktalardan biri hariç diğer tüm noktalar çok fazla bir sapma göstermemiştir. Bu da *model 2d*'nin istatistiksel açıdan uygun olduğunun bir göstergesidir.

Sapan noktalar modelden atılınca daha anlamlı bir eşitlik oluşabileceği düşünölse de bu noktaların hiç biri % 95 güven aralığında atılamaz. Bunun sebebi ise söz konusu verilerin kırmızı çizgilerin dışında olmamasıdır.

Tablo 5.10.'da tahmini aktivite ile gözlenen aktivite değerleri arasında çizilen grafiklerin  $R^2$  değerleri görülmektedir. Bu büyüklüklere göre bir sıralama yapılırsa istatistiksel parametrelere göre yapılan sıralamalardan farklı bir model dizilimi elde edilir.

Bu dizilim diğer sıralamalardan biraz farklı olsa da büyük benzerlik göstermektedir. Bu verilere göre *model 2d*'nin geliştirilen yedi model içerisinde en iyisi olduğu sonucuna varılabilir. Tahmini değerlerle fark değerleri arasında çizilen grafiklerin  $R^2$  değerlerinin çok düşük olması oluşturulan tüm modellerin kendi içerisinde tutarlı olduğunu gösterir.

Çalışılan bu bileşik serisi için bir önceki seride olduğu gibi harici validasyon prosedürü gerçekleştirilmiştir. Bunun için yine QSAR modelinde bulunmayan bileşiklerin aktiviteleri tahmin edilmiştir. Her model için hesaplanan tahmini aktivite değerleri tablo 5.11.'de verilmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi test seti bileşiklerinin gözlenen log  $ED_{50}$  değerleri 2'den büyüktür yani antikonvülzan olarak inaktiftir.

Test seti bileşiklerinin oluşturulan QSAR modelleriyle yapılan tahmini aktivite değerlerinin hiç biri 2'den büyük değildir. Fakat tahminlenen değerler incelendiğinde bir önceki bileşik serisinde olduğu gibi tahminlenen bu değerler 2'den aşırı derecede sapma göstermemiştir. Test seti bileşiklerinin bu şekilde sapmalı olarak tahmin edilmesi yine kesikli yapı-aktivite ilişkisi kavramıyla açıklanır. Kesikli yapı-aktivite ilişkisinin gözlenmesi hedef yapıdaki aktif bölgenin rijit olduğunu gösterir. Aktivite gösteren bileşiklerde meydana gelen küçük bir değişim aktivitenin birden düşmesine sebep olmuştur. Fakat tahmini değerler irdelenirse bu rijitliğin çok fazla olmadığı anlaşılabilir. Bir önceki bileşik serisi için yapılan aktivite tahminlerine oranla buradaki tahmini değerler 2'ye daha yakındır. Bu da bize göstermektedir ki 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevlerinin etki gösterdiği hedef yapı bir önceki çalışma setinin etkinlik gösterdiği yapıya göre daha esnek özelliklere sahiptir. Bu esneklik moleküllerin konformasyonel özelliklerinden kaynaklanabileceği gibi aktif bölgenin yapısal esnekliğinden de kaynaklanabilir.

Tek parametrelili modellerden başka 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için 3 adet iki parametrelili QSAR modeli de geliştirilmiştir. Bu üç modelin

istatistiksel parametreleri Tablo 5.8.'de görülmektedir. Tüm parametrelere göre bu üç model iyiden kötüye doğru sıralanırsa şu şekilde bir dizilim elde edilir.

*model 2g – model 2i – model 2h*

Bu modeller içerisinde en iyi değerlere sahip olan *model 2g*'dir. Tabloda da görüldüğü gibi  $R^2$  değeri yaklaşık 0,9131'dir. Bu değer QSAR çalışmalarında çok yüksek bir değer olarak kabul edilir.  $R^2_{adj}$  ise farklı bileşik sayısı içeren QSAR modellerini birbiriyle karşılaştırmak için hesaplanan bir parametredir. Buradaki tüm modellerin bileşik sayısı aynı olduğundan bu parametreye çok ihtiyaç duyulmasa da *model2g*'nin  $R^2_{adj}$  değeri diğer iki modelden de çok daha iyidir.

Tablo 5.8.'de görülen ortalama mutlak hata, fark değerlerinin ortalamasını belirtir.

En düşük ortalama mutlak hata yine *model 2g*'ye aittir. Durbin-Watson istatistiği modeldeki fark değerleri arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığını belirlemeye yarar. Fark değerleri arasında herhangi bir otokorelasyon olmaması modelin kaliteli olduğunun bir ölçüsüdür. *Model 2g*'nin DW değeri 1,4'ten daha yüksek olduğu için modeldeki fark değerleri arasında herhangi bir otokorelasyon yoktur. Daha önceki değerlendirmelerimizden de hatırlanabileceği gibi tahmini değerler ile gözlenen değerler arasında fark büyüklüklerinin  $y=0$  hipotetik doğrusuna yakın olması istenirdi. Fark değerlerinin arasında herhangi bir otokorelasyon olmaması bu yaklaşıma paralellik göstermektedir. F-değerlerine göre de *model 2g* diğer iki modele göre çok daha anlamlıdır. Diğer bir ifadeyle elde edilen korelasyon şans korelasyonu değildir. P-değerine göre de *model 2g* % 99 güven aralığında 0,9131'lik bir  $R^2$  büyüklüğüne sahiptir.

Çapraz validasyon parametresi  $Q^2$  değerine göre *model 2g* yüksek bir tahminleme kapasitesine sahiptir. Fakat hatırlanmalıdır ki  $Q^2$  tek başına mutlak anlamda bir ölçü olamaz.

*Model 2g*'de SPI (süperpendentik indeks) ve G(N..O) (N..O arasındaki geometrik mesafelerin toplamı) moleküler tanımlayıcıları bulunmaktadır. Tek parametrelili modeller içindeki en iyi eşitlik *model 2d* idi. Buradaki bağımsız değişken de hatırlanabileceği gibi SPI topolojik tanımlayıcısıdır. Fakat G(N..O) tanımlayıcısı tek parametrelili modellerde bulunmamaktadır. Buna rağmen G(N..O)'nun modele



katılması çok daha iyi istatistiksel verilere sahip bir modelin ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

*Model 2g*'ye göre SPI topolojik tanımlayıcısı ile  $G(N..O)$  3D-atom çifti tanımlayıcısı bu bileşik serisi için antikonvülzan aktivitede birlikte etki göstermektedir. *Model 2g*'nin istatistiksel eşitliğinden de görülebileceği gibi her iki tanımlayıcının önündeki katsayının işareti negatiftir. Buna göre her iki değişkenin sayısal değerlerinin artışı aktivite de yükselmeye sebep olacaktır. Sonuç olarak şu söylenebilir ki ilaç aktivitesinde bazen iki moleküler özellik aynı anda etkili olabilmektedir.

Diğer iki parametrelili modellerde de yine SPI bulunmaktadır. Buna eşlik eden değişkenler ise iyonizasyon potansiyeli ( $I_{\Delta}$ ) ve elektronegativite ( $X_{\Delta}$ ) gibi kuantum kimyasal tanımlayıcılardır. Aktivitedeki eğilimi *model 2g*'den sonra en iyi açıklayan eşitlik *model 2i*'ye aittir. Burada da iyonizasyon potansiyeli antikonvülzan aktiviteden sorumlu olan ikinci moleküler tanımlayıcı olarak eşitlikteki yerini alır.

İki parametrelili modeller için de harici validasyon uygulaması yapılmıştır. Buradaki sonuçlara göre hiç bir tahmini aktivite 2'den büyük değildir. Tablo 5.11.'deki verilere göre yine kesikli yapı-aktivite ilişkisinin görülmesine rağmen elde edilen sayısal değerler dikkatlice incelendiğinde sadece *model 2g*'deki 2n bileşiği hariç diğer tüm tahmini aktivite değerleri aşırı bir sapma göstermemiştir. Buradan yine şu sonuç çıkarılabilir; kesikli yapı-aktivite ilişkisi gözlenirse de bu kesiklilik bir önceki bileşik serisinde olduğu gibi çok keskin değildir. Diğer bir ifadeyle tek parametrelili modellerden elde ettiğimiz "*hedef yapının aktif bölgesi ve etken maddeler rijit olsa da yine de esnek özellik taşımaktadırlar*" yargısına paralel bir sonuca varılmıştır.

### **6.3. 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin**

#### **Türevlerinin Değerlendirilmesi:**

10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için altı adet tek parametrelili, iki adet ise çift parametrelili QSAR modeli geliştirilmiştir. Bu modellerin matematiksel eşitlikleri tablo 5.12.'de gösterilmiştir. Oluşturulan bu QSAR modelleriyle ilgili hesaplanan istatistiksel parametreler tablo 5.13.'te verilmiştir. Korelasyon katsayısı R büyüklüklerine bakıldığında *model 3f*'nin en yüksek değere sahip olduğu görülür. Doğal olarak *model 3f*'nin  $R^2$  değeri de diğer

modellerin  $R^2$  değerlerinden daha büyüktür. *Model 3f*'nin R değeri yaklaşık 0,8569'dur. Daha önceki bileşik serilerinin tartışma kısımlarında da açıklandığı gibi antikonvülzan etken maddelerin biyolojik aktiviteleri hayvan deneyleri ile belirlendiği için istatistiksel açıdan *model 3f*'deki moleküler tanımlayıcı ile antikonvülzan aktivite arasında çok yüksek bir korelasyon yokmuş gibi görünebilir. Fakat bununla birlikte, *model 3f*'deki 0,8569'luk korelasyon katsayısı değeri *in-vivo* bir çalışma için kabul edilebilir bir büyüklüktür. Böyle bir değer ortaya çıkmasında yine kan-beyin bariyerinin etkisi unutulmamalıdır.

*Model 3f*'deki moleküler tanımlayıcı  $X_{\Delta}$  ile gösterilen elektronegativitedir. Elektronegativite; hatırlanacağı gibi bir kuantum kimyasal tanımlayıcıdır. R değerlerinin diğer modellerdeki R değerlerinden daha yüksek olması sebebiyle  $X_{\Delta}$  tanımlayıcısının diğer modellerdeki tanımlayıcılara göre antikonvülzan aktivitede daha önemli olduğu söylenebilir. Bununla birlikte daha önceki iki seride de yapıldığı gibi diğer istatistiksel parametreler de irdelenmelidir.

10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için geliştirilen QSAR modellerinin tahminin standart hatası değerlerine bakıldığında *model 3f*'nin en düşük değere sahip olduğu görülür. Bu değer düşük olması QSAR modellerinin kalitesi hakkında bilgi vermektedir. *Model 3f*'nin tahminin standart hatası yaklaşık olarak 0,1608'dir. Bu değer diğer modellerdeki değerlerden daha düşük olduğu için *model 3f*'nin istatistiksel olarak daha iyi olduğu söylenebilir. Bununla birlikte ancak bütün istatistiksel parametreler incelendikten sonra sağlıklı bir karar verilebilir.

Tablo 5.13.'e bakıldığında *model 3f*'nin F-değerinin diğer modellerdeki F-değerlerinden çok daha büyük olduğu görülür. Bu sonuç bize *model 3f*'deki korelasyonun geliştirilen tüm modellerin içerisinde en anlamlı korelasyona sahip model olduğunu gösterir. Aynı tabloya bakıldığında en düşük p-değerinin yine *model 3f*'ye ait olduğu görülmektedir. *Model 3f*'nin p-değeri 0,0000'dır. Bu değer 0,01'den küçük olmasından dolayı % 99 güven aralığında elektronegativite ile biyolojik aktivite arasında bir korelasyon vardır. Yalnızca bu beş parametreye bakılıp *model 3f*'nin diğer QSAR modellerine göre mutlak anlamda daha iyi olduğunu söylemek yanlış olacaktır.

Bundan önceki bileşik serileri için yapılan çapraz validasyon uygulaması 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için de gerçekleştirilmiştir. Tablo 5.13.'teki  $Q^2$  değerleri çapraz validasyon sonuçlarını göstermektedir. *Model 3f*'nin  $Q^2$  değeri 0,6778'dir. Bu değer 0,5'ten büyük olduğu için *model 3f*'nin iyi bir tahminleme kapasitesine sahip olduğu söylenebilir. Bununla birlikte sadece  $Q^2$  değerine bakılarak bir modelin tahminleme kapasitesi hakkında kesin yorum yapmak doğru değildir.

*Model 3f* dışındaki QSAR modellerinin  $Q^2$  değerlerine bakıldığında *model 3b* hariç diğer hepsinin 0,5 eşik değerinin üzerinde bir büyüklüğe sahip olduğu görülür. Bu da bize *model 3b* dışındaki diğer tek parametrelili beş modelin kendi içerisinde iyi bir tahminleme kapasitesine sahip olduğunu gösterir.

Tüm bu parametrelere bakarak *model 3f*'nin tek parametrelili modeller içerisinde en iyi eşitliğe sahip olduğu söylenebilir. Buradan hareketle *model 3f*'nin bu serideki antikonvülzan aktiviteden sorumlu olan moleküler özelliği diğer QSAR eşitliklerine göre daha iyi tanımladığı sonucuna varılabilir. Buna göre bir kuantum kimyasal moleküler tanımlayıcı olan elektronegativite antikonvülzan aktivite için hesaplanan diğer özelliklere göre çok daha önemlidir.

P-değerleri hariç hesaplanan beş istatistiksel parametreye göre modeller iyiden kötüye doğru sıralanacak olursa şu şekilde bir model dizilimi elde edilir.

*model 3f – model 3e – model 3d – model 3a – model 3c – model 3b*

P-değerlerine göre bir sıralama yapılırsa bir önceki dizilime çok benzer bir sıralama elde edilir.

*model 3f – model 3e – model 3d – model 3a = model 3c – model 3b*

Bu sonuçlara göre *model 3f*'nin bu bileşik serisi için geliştirilen en iyi tek parametrelili QSAR modeli olduğu söylenebilir. QSAR eşitliklerinde bulunan moleküler tanımlayıcılara bakıldığında antikonvülzan aktiviteden en fazla sorumlu olan değişkenin elektronegativite olduğu görülür. Diğer modellerde yer alan moleküler tanımlayıcılar belirli ölçüde biyolojik aktiviteden sorumlu olsa da elektronegativite kadar etkili değildir. İstatistiksel parametrelere göre yapılan dizilimler incelendiğinde topolojik indisler olan Ram (dallanma indeksi) ve ZM1MulPer (artan

pertürbasyon mertebeli birinci Zagreb indeks) değişkenlerinin antikonvülzan aktiviteden en az sorumlu olduğu görülür.

Şekil 5.64.'e bakıldığında *model 3f*'ye ait elektronegativite ile aktivite değerleri arasındaki regresyon grafiği görülür. Grafikten de anlaşıldığı gibi modeldeki hiç bir veri modelden atılamaz. Mavi çizgilerin belirlediği sınırlara bakıldığında ise pek çok noktanın bu sınırların içinde olduğu görülür. Bu sonuç; *model 3f*'nin  $Q^2$  değeri ile paralellik göstermekte ve bu modelin kendi içerisinde iyi bir tahminleme kapasitesine sahip olduğunu ispat etmektedir.

Şekil 5.64'e göre elektronegativitenin sayısal değeri arttığında log ED<sub>50</sub> büyüklükleri arttığından biyolojik aktivite değeri düşer. *Model 3f*'nin QSAR eşitliğine bakıldığında da zaten aynı sonuca varılabilmektedir. Elektronegativitenin katsayısının işareti pozitif olduğundan tanımlayıcının değerinin artması log ED<sub>50</sub> büyüklüğünü artırır ve dolayısıyla aktivite azalır. Buna göre çalışılan bileşik serisi için kuantum kimyasal bir tanımlayıcı olan elektronegativite biyolojik aktivitede önemli bir yere sahiptir ve değerinin artması aktiviteyi önemli ölçüde düşürür.

Geliştirilen diğer tek parametrelili modellerin istatistiksel eşitliklerine bakıldığında *model 3a* dışındaki tüm modellerde bulunan tanımlayıcıların katsayılarının işaretlerinin pozitif olduğu görülür. Buna göre bu tanımlayıcıların sayısal değerlerinin artması aktivitede bir düşmeye sebep olacaktır. *Model 3a*'daki X1A (ortalama bağlanabilirlik indeksi 1. Mertebe) tanımlayıcısının artması ise aktiviteyi artırma yönünde etki gösterir. Bu modellerin regresyon grafiklerine bakılırsa hiç bir nokta modelleri iyileştirmek amacıyla atılamaz.

Şekil 5.65. *model 3f*'ye ait olan tahmini aktivite ile gözlenen aktivite değerleri arasındaki regresyon grafiğini gösterir. *Model 3f* mükemmel bir eşitlik sunmadığından bu grafiğin  $R^2$  değeri 1 yerine 0,734'tür. Bu grafiğe modeldeki hiç bir nokta hipotetik doğrudan çok fazla bir sapma göstermemiştir.

Şekil 5.66'da *model 3f*'ye ait tahmini aktivite ile fark değerleri arasındaki regresyon gösterilmiştir. *Model 3f*'deki bir kaç nokta dışında diğer tüm noktaların  $y = 0$  hipotetik doğrusundan aşırı derecede sapma göstermediği görülmektedir. Modeli oluşturan verilerin çoğunun fazla sapma göstermemesi *model 3f*'nin istatistiksel açıdan uygun olduğunu belirtisidir.

Tablo 5.16.'da tahmini aktivite ile gözlenen aktivite arasında çizilen grafiklerin  $R^2$  değerleri görülmektedir. Bu büyüklüklere göre bir sıralama yapılırsa istatistiksel parametrelere göre yapılan sıralamanın aynısı elde edilir.

*model 3f – model 3e – model 3d – model 3a – model 3c – model 3b*

Tüm bu verilere göre *model 3f*'nin geliştirilen altı tek parametrelili model içerisinde en iyisi olduğu sonucuna varılabilir. Tahmini değerlerle fark değerleri arasında çizilen grafiklerin  $R^2$  değerlerinin çok düşük olması oluşturulan tüm modellerin kendi içerisinde tutarlı olduğunu göstermektedir.

Çalışılan bu bileşik serisi için bir önceki seride olduğu gibi harici validasyon prosedürü gerçekleştirilmiştir. QSAR modelinde bulunmayan bileşiklerin hesaplanan aktivite değerleri tablo 5.17.'de verilmiştir. Test seti bileşiklerinin inaktif olduğu görülmektedir. Test seti bileşiklerinin tahmini aktivite değerlerinin hiç biri 2'den büyük değildir. Tahmini değerler incelendiğinde birinci bileşik setinde olduğu gibi değerler 2'den oldukça sapma göstermektedir. Test seti bileşiklerinin aktivitelerinin bu şekilde aşırı derecede sapmalı olarak tahmin edilmesi, bu setteki bileşikler için de kesikli yapı-aktivite ilişkisinin olduğunun bir kanıtıdır. Tahminlenen değerlerin 2'den çok fazla sapma göstermesi hedef yapının aktif bölgesinin çok rijit özelliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bu muhtemel rijit yapıdan dolayı moleküllerde meydana gelen ufak değişimler aktivitede ani bir düşüşe sebep olmaktadır.

Tek parametrelili modellerden başka 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için iki adet çift parametrelili QSAR modeli de geliştirilmiştir. Bu iki modelin istatistiksel parametreleri tablo 5.14.'te görülmektedir. *Model 3h*;  $R^2$ ,  $R^2_{adj}$ , tahminin standart hatası, ortalama mutlak hata, F-değeri ve  $Q^2$  değerlerine göre *model 3g*'ye göre daha iyi bir modeldir. Durbin-Watson istatistiği ve p-değerlerine göre de *model 3g* *model 3h*'den daha iyidir. İstatistiksel parametrelerin sayısal büyüklükleri birbirine yakın olduğundan dolayı iki modeli birbiriyle karşılaştırmak zor olsa da  $R^2$ , tahminin standart hatası, F-değeri ve çapraz validasyon değerlerine bakarak *model 3h*'nin daha anlamlı olduğu söylenebilir. *Model 3h* için Durbin-Watson istatistiğinin 1,4'ten küçük olması fark değerleri arasında bir otokorelasyon olabilme ihtimalini ortaya koymaktadır. Bu kritik değer, istatistiksel hesaplamalar için kullandığımız STATGRAPH programındaki çıktı

dosyasından elde edilmiştir diğeri bir ifadeyle 1,4 değeri Durbin-Watson istatistiği için tablo değeridir. *Model 3h*'nin şekil 5.69.'daki tahmini aktivite – fark değerleri grafiğine bakıldığında bazı noktaların  $y=0$  hipotetik doğrusundan fazla sapma yaptığı görülür. Ancak bu grafiğin  $R^2$  değeri çok düşük olduğundan dolayı *model 3h* kabul edilebilir bir modeldir.

F-değerinin *model 3h*'de daha büyük olması elde edilen korelasyonun daha anlamlı olduğunu gösterir.

*Model 3h*'de PW3 (Yol/adım 3-Randic şekil indeksi) ve elektronegativite tanımlayıcıları bulunmaktadır. Tek parametreliler için en iyi eşitlik *model 3f* idi. Buradaki bağımsız değişken de elektronegativitedir. PW3 tanımlayıcısı tek parametrelilerde bulunmamasına rağmen *model 3f*'ye dahil edilmesi istatistiksel anlamda daha iyi bir eşitliğin elde edilmesini sağlamıştır. Aynı şekilde *model 3g*'de bu şekilde oluşturulmuş bir modeldir. Burada da ONOV (düzeltilmiş değerlik dereceli Zagreb indeks 0. mertebe) tanımlayıcısı tek parametrelilerde bulunmamaktadır. *Model 3g* ve *model 3h*'de görüldüğü gibi iki farklı tanımlayıcı aynı anda antikonvülzan aktiviteden sorumlu olabilmektedir. *Model 3g*'ye bakılırsa, elektronegativitenin katsayısının işareti pozitifken, ONOV'nin işaretinin negatif olduğu görülür. Buna göre iki parametre biyolojik aktivite üzerinde zıt etki göstermektedir. *Model 3h*'deki her iki tanımlayıcının da işaretinin pozitif olması nedeniyle, biyolojik aktiviteye benzer eğilimde etki göstermektedir.

İki parametreliler için de harici validasyon uygulaması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hiç bir tahmini aktivite değeri 2'den büyük değildir. Tablo 5.17'ye göre tahmini aktivite değerleri incelendiğinde yine kesikli yapı-aktivite ilişkisinin varlığı gözlenebilir. Hedef yapının rijitliğinin çok fazla olduğu, tahminlenen aktivite değerlerinin 2'den çok fazla sapmasından belirlenebilmektedir. İki parametrelilerden elde edilen bu sonuç tek parametrelilerden elde edilenlerle tamamen örtüşmektedir.

## BÖLÜM 7

### SONUÇ

Çalışılan üç bileşik serisi için elde edilen verilere genel anlamda bakacak olursak her bir set için farklı sonuçların ortaya çıktığını görebiliriz. Sonuç kısmında çalışılan serilerle ilgili açıklama yaparken, 5-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]kinolin türevleri için “1. bileşik seti” , 6-alkoksi-[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin türevleri için “2. bileşik seti” , 10-alkoksi-5,6-dihidro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oksazepin türevleri için “3. bileşik seti” ifadeleri kullanılacaktır.

Çalışılan tüm setler için ilk olarak tek parametrelili QSAR modelleri geliştirilmiştir. Daha sonra aralarında otokorelasyon göstermeyen moleküler tanımlayıcılar seçilerek iki parametrelili QSAR modelleri oluşturulmuştur. 1. bileşik seti için sadece tek parametrelili eşitlikler elde edilebilmişken, 2. ve 3. setleri içinse hem tek parametrelili hem de çift parametrelili modeller geliştirilebilmiştir.

1.bileşik seti için biyolojik aktiviteden en fazla sorumlu olan moleküler tanımlayıcı F07[C-C] (topolojik mesafe 7'deki C-C frekansı) iken, 2. bileşik seti için SPI (süperpendentik indeks), 3. bileşik seti için ise elektronegativitedir. Bu en etkili moleküler tanımlayıcıların ait oldukları sınıflara bakacak olursak, her birinin farklı tanımlayıcı gruplarında yer aldıkları görülür. Örneğin F07[C-C] (topolojik mesafe 7'deki C-C frekansı) 2D-atom çifti tanımlayıcısı iken, SPI topolojik indislere ait bir tanımlayıcı, elektronegativite ise kuantum kimyasal bir tanımlayıcıdır. Görüldüğü gibi aynı biyolojik etkiyi gösteren fakat farklı iskelet yapısına sahip bileşiklerin yapı-aktivite ilişkileri incelendiğinde her bir set bileşikte farklı moleküler özelliklerin biyolojik aktivitede etkin olduğu görülmektedir. Diğer bir ifadeyle antikonvülzan etkiye sahip her bir bileşik seti için aynı özellikler gerekmez. Etkin olan moleküler tanımlayıcılar farklı olmakla birlikte ait oldukları sınıf da farklıdır. Bir bileşik setinde etkili olan bir moleküler tanımlayıcı başka bir set için oluşturulan QSAR eşitliklerinin hiç birinde yer almayabilir. Buna göre şu sonuca varılabilir; aynı biyolojik aktiviteye sahip fakat yapı iskeleti olarak farklı olan bileşik serileri için

etkili olan moleküler tanımlayıcı aynı olmayabilir. Bu tamamen çalışılan setteki türevlere bağlıdır.

Tek bir parametreye bağlı kalarak modeller arasında karar vermenin doğru olmadığını tüm bileşik serilerinin tartışma kısımlarında vurguladık. Oluşturulan modellere bakıldığında genelde yüksek R değerine sahip olan modellerin daha düşük değere sahip olanlara göre diğer istatistiksel parametrelerinin de iyi olduğu görülmektedir.

Üç bileşik seti için oluşturulan tüm modeller için çapraz validasyon prosedürü uygulanmıştır. 1. bileşik seti için en yüksek korelasyon katsayısına sahip *model 1b* yine en yüksek  $Q^2$  değerine sahiptir. Fakat 2. bileşik setinde en iyi R değerini ihtiva eden *model 2d* bunun tam aksine en düşük  $Q^2$  büyüklüğünü gösterir. 3. bileşik seti için ise 1. bileşik setinde gözlenen durum görülmektedir. Çapraz validasyon dahili bir validasyon tekniği olup oluşturulan QSAR modellerinin kendi içerisindeki tutarlılığını ve tahminleme kapasitesini göstermektedir. Bu validasyon sonuçları göstermektedir ki  $Q^2$  değerleri tek başına bir modelin tahminleme kapasitesinin ve kalitesinin göstergesi olamaz. Eğer  $Q^2$  büyüklüğü kendi başına bir belirteç olsaydı 2. bileşik serisinde oluşturulmuş olan *model 2d*'nin  $Q^2$  değerinin en büyük olması gerekirdi. *Model 2d* set içerisindeki diğer modellerden daha iyi istatistiksel parametrelere sahip olmasına rağmen en kötü  $Q^2$  değerine sahiptir. Buradan çıkarabileceğimiz sonuç çapraz validasyon kavramı ile ilgili söylediklerimizle tamamen paralellik göstermektedir.

Dahili validasyon tekniği olan çapraz validasyonla yetinmeyip tüm QSAR eşitlikleri için test seti bileşikleri kullanılarak harici validasyon da yapılmıştır. Üç bileşik setinde bulunan hiç bir QSAR modeli test seti bileşiklerinin aktivitelerini iyi bir şekilde tahmin edememiştir. 1. ve 3. bileşik setlerindeki en iyi tek parametrelili modeller test seti bileşiklerinin aktivitelerini oldukça sapmalı bir şekilde tahmin etmiştir. 2. bileşik setindeki en iyi model olan *model 2d* ise daha iyi tahminlerde bulunmuştur. Görüldüğü gibi 1. ve 3. bileşik setlerindeki en iyi modeller yüksek  $Q^2$  değerlerine sahip olmalarına rağmen test seti bileşiklerinin aktivitelerinin tahmininde başarısız olmuşlardır. Fakat bunun yanında 2. bileşik setindeki *model 2d* en kötü  $Q^2$  değerine sahip olmasına ve hatta bu setteki tüm modellerin  $Q^2$  büyüklüklerinin 0,5 eşik değerinin altında bulunmasına rağmen diğer iki setteki tüm modellere göre kendi



bileşik serisindeki test seti bileşiklerinin aktivitelerini daha iyi bir şekilde tahminlemiştir. Tüm bu sonuçlar, çapraz validasyonla ilgili belirttiğimiz herşeyle örtüşmektedir. Çapraz validasyon tek başına yeterli bir validasyon olmamakla birlikte QSAR eşitliklerinin kendi içindeki tahminleme kapasitesini ve uyumluluğunu gösterebilmektedir. Burada anlaşılmaktadır ki, yüksek  $Q^2$  değerine sahip her model çok iyi bir harici tahminleme kapasitesine sahip olmayabilir. Bunun tam tersi de geçerlidir yani çok düşük  $Q^2$  değerine sahip modeller iyi harici tahminleme yapabilirler.

Bir QSAR modeli sadece moleküler tanımlayıcılar ile biyolojik aktiviteler arasındaki korelasyonları belirlemek ve bu korelasyonlara ait istatistiksel parametreleri irdelemek için oluşturulmaz aynı zamanda ilaç moleküllerinin etki ettiği hedef yapının aktif bölgesiyle ilgili bilgiler de verebilir. Çalışılan tüm bileşik setlerine ait olan modeller test seti bileşiklerinin aktivitelerini belirli ölçüde sapmalı olarak tahmin etmiştir. Bu sapma kesikli yapı-aktivite ilişkisi ile açıklanmıştır. Buna göre bazen aktif moleküllerde meydana gelebilecek küçük değişiklikler molekülleri birden inaktif hale getirebilmektedir. Bunun sebebi, hedef yapının aktif bölgesinin rijit olması dolayısıyla molekülün konformasyonuna uyum sağlayamaması olabildiği gibi, ilaç moleküllerinin aktif bölgeye uyum sağlayabilmesi için sahip olması gereken konformasyona ulaşmak üzere çok fazla enerjiye ihtiyaç duyması da olabilir.

1.ve 3. bileşik setlerindeki modellerin aktivite tahminlerinin sapmalı olması, bu setlerdeki bileşiklerin etki ettiği hedef yapının aktif bölgesinin oldukça rijit olduğunu göstermektedir. 2. bileşik setindeki modellerin diğer setlerdeki modellere göre daha iyi aktivite tahmininde bulunması, bu bileşiklerin hedef yapılarının rijitliğinin daha az olduğunu göstermektedir.

Çalışma setleri arasındaki bu farklılık, moleküllerin konformasyonel yapılarından kaynaklanabileceği gibi, bu bileşiklerin hedef yapılarının farklı olmasından da kaynaklanabilir.

Görüldüğü gibi QSAR modelleri sadece istatistiksel bilgiler içeren eşitlikler olmayıp aynı zamanda hedef yapı ile ilgili bazı yorumlar yapmamıza da imkan vermektedir. Genel bilgiler kısmında da anlattığımız gibi QSAR metotları hedef yapı ile ilgili

herhangi bir topolojik ve geometrik veriye sahip olmadığımız zamanlarda ilaç geliştirilmesinde sıklıkla kullanılan tekniklerdir.

Üç çalışma setinde bulunan moleküler yapılardan yani iskelet yapılarından hareketle elde edilmek istenen yeni antikonvülzan moleküllerin aktivite tahminleri bu geliştirilen modellere göre yapılabilir. Hipotetik olarak oluşturulan moleküllerin istenen düzeyde aktiviteye sahip olup olamayacağı geliştirilen modellerden yararlanarak belirlenebilir. Böylece inaktif gibi görünen yapıların sentezinden vazgeçilir, bu şekilde zamandan kazanılır ve maddi masraflardan kaçınılmış olur. Geliştirilen modellerin harici validasyonunun iyi olmaması bu eşitliklerden ilaç tasarımında yararlanılamayacağını düşündürse de yine de bu QSAR modelleri iskelet yapılarından türetilcek başka moleküllerin geliştirilmesinde kullanılabilir. Hedef yapının aktif bölgesi hakkında bilgi vermesinden dolayı modeller tasarımda mutlaka işe yarayacaktır. Çalışma setlerinde bulunan bileşiklerden türetilcek moleküller için en etkili moleküler tanımlayıcılar dikkate alınmalıdır. QSAR modellerindeki tanımlayıcıların sayısal değerleri doğal olarak belirli bir aralık oluşturur. Yeni geliştirilecek moleküllerin moleküler tanımlayıcı değerleri regresyon doğrusunun belirlediği sınırlar dahilinde olmalıdır. Diğer bir ifadeyle dizayn edilecek moleküllerin aktivite tahminleri ekstrapolasyonla değil interpolasyonla yapılmalıdır. QSAR teknikleri her ne kadar ekstrapolasyon tahminlerinde iyi sonuç verse de kesikli yapı-aktivite ilişkisi gösteren bir bileşik serisinden hareketle sentezlenmesi düşünülen moleküller için öncelikle interpolasyon tahmini yapılmalıdır. Yeni türevlerin geliştirilmesinde sadece QSAR modellerinin matematiksel eşitliklerine bağlı kalınmamalı aynı zamanda inaktif olan türevlere benzer yapı gösteren bileşiklerin sentezinden kaçınılmalıdır.

Yaptığımız çalışma ileriye dönük olarak daha detaylı çalışmaların kapısını açabilmektedir. Hesaba katılmamış olan daha farklı moleküler tanımlayıcılar kullanılarak daha iyi modellerin ortaya çıkıp çıkmayacağı araştırılabilir. Kenetlenme (docking) çalışmaları yapılarak geliştirilen QSAR modelleri ile olabilecek uyum incelenebilir. Bu incelemeler ile aktif moleküllerin hangi hedef yapıyla etkileşebileceği ve kesikli yapı-aktivite ilişkisinin doğruluğu araştırılabilir. İlaç moleküllerinin farklı hesapsal metotlarla konformasyonel analizi yapılarak konformasyon açısından rijit olup olmadıkları irdelenebilir. Bu yolla da kesikli yapı-

aktivite ilişkisinin varlığı araştırılabilir. 1. ve 2. bileşik seti için olmasa bile 3. bileşik setinde bulunan elektronegativite tanımlayıcısı için farklı kuantum kimyasal metotlar kullanılarak başka QSAR modelleri geliştirilebilir ve farklı yöntemlerin korelasyon katsayılarına etkileri araştırılabilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Young David C. 2009. Computational Drug Design A Guide for Computational and Medicinal Chemists. USA: Wiley.
- [2] Dimasi, J. A., Hansen, R. W., Grabowski, H. G. (2003). The price of innovation: New estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*. **22**, 151-185.
- [3] Gilbert J., Henske P., Singh A. (2003). Rebuilding Big Pharma's business models In vivo. *The Business and Medicine Report*. **21**, 10-18.
- [4] Hans Gerhard Vogel. 2008. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Berlin: Springer Berlin Heidelberg.
- [5] Sean Ekins, Jinghai JXU. 2009. Drug Efficacy, Safety and Biological Discovery. USA: Wiley.
- [6] Desimone, R. W., Currie, K. S., Mitchell, S. A., Darrow, J. W., Pippin, D. A. (2004). Privileged Structures: Applications in Drug Discovery. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screen*. **7**, 473-493.
- [7] Mc Govern, S. L., Saselli, E., Grigorieff, N., Shoichet, B. K. (2002). A common mechanism underlying promiscuous inhibitors from virtual and high throughput screening. *Journal of Medicinal Chemistry*. **45**, 1712-1722.
- [8] Mc Govern, S. L., Shoichet, B. K. (2003). Kinase inhibitors: Not just for kinases anymore. *Journal of Medicinal Chemistry*. **46**(8), 1478-1483.
- [9] Patchett, A. A., Nargund, P. P. (2000). Privileged Structures- an update. *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. **35**, 289-298.
- [10] Albert PLI. 2008. Drug-Drug Interactions in Pharmaceutical Development. USA: Wiley.

- [11] Casarett LJ, Amdur MO, Klaassen CD, Doull J, Casarett and Doull's. 1996. Toxicology: The Basic Science of Poisons. 5<sup>th</sup> edition. Columbus: McGraw-Hill.
- [12] CERHR. Thalidomide Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction. 2008. <http://cerhr.niehs.nih.gov/common/thalidomide.html>
- [13] Science News Online. 2008. Diet drug debacle. <http://www.sciencenew.org/sn-arc97/10-18-97/bob2.htm>, 16.11.2008.
- [14] Jitendar Verma, Vijay M., Khedkar, Evans, C., Coutinho. (2005). 3D-QSAR in Drug Design- A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **10**, 95-115.
- [15] Kubinyi H. 1998. Quantitative Structure-Activity Relationships in Drug Design, Encyclopedia of Computational Chemistry. New York: Wiley.
- [16] Todeschini R, Consonni V, 2002. Handbook of Molecular Descriptors. Weinheim: Wiley VCH.
- [17] Karelson, M., Lobanov, V. S., Katrizky, A. R., (1996). Quantum chemical descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical Reviews*. **96**, 1027-1043.
- [18] Masereel, B., Rolin, S., Abbate, F., Scozzafava, A., Supuran, T. J. (2002). Carbonic Anhydrase Inhibitors: Anticonvulsant Sulfonamides Incorporating Valproyl and Other Lipophilic Moities. *Journal of Medicinal Chemistry*. **45**, 312-320.
- [19] Shen, M., LeTiran, A., Xiao, Y., Golbraikh, A., Kohn, H., Tropsha, A. (2002). Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis of Functionalized Amino Acid Anticonvulsant Agents Using *k* Nearest Neighbor and Simulated Annealing PLS Methods. *Journal of Medicinal Chemistry*. **45**, 2811-2823.
- [20] Tasso, M. S., Moon, S. C., Bruno-Blancha, L. E., Estiu, G. L. (2004). Characterization of the anticonvulsant profile of valpromide derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. **12**, 3857-3869.
- [21] Gavernet, L., Cabrera, M. J. D., Luis, E., Bruno-Blancha, L. E., Estiu, G. L. (2007). 3D-QSAR design of novel antiepileptic sulfamides. *Bioorganic Medicinal Chemistry*. **15**, 1556-1567.

- [22] Hashemianzadeha, M., Safarpoura, M. A., Gholamjani-Moghaddama, K., Mehdi, A. R. (2008). DFT-Based QSAR Study of Valproic Acid and its Derivatives. *QSAR & Combinatorial. Science.* **27**, 469 – 474.
- [23] Puratchikody, A., Doble, M. (2009). QSAR Studies on Antiepileptic and Locomotor in vivo Activities of 4,5-diphenyl-1H-Imidazoles. *Chemical Biology & Drug Design.* **74**, 173–182.
- [24] Amnerkar, N. K., Bhusari, K. P. (2010). Synthesis, anticonvulsant activity and 3D-QSAR study of some prop-2-eneamido and 1-acetyl-pyrazolin derivatives of aminobenzothiazole. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **45**, 149–159.
- [25] Martineza, J. G., Duchowiczb, P. R., Estradaa, M. R., Zamarbidea, G. N., Castrob, E. (2009). Anticonvulsant Activity of Ringed Enaminones: A QSAR Study. *QSAR & Combinatorial Science.* **28**, 1376 – 1385.
- [26] Alan Hinchliffe. 2008. *Molecular Modelling for Beginners*. USA: Wiley.
- [27] Cramer CJ. 2005. *Computational Chemistry Theories and Models*. 2<sup>nd</sup> edition. England: John Wiley and Sons. Ltd. West Sussex.
- [28] Stewart JJP. 2003. *Reviews in Computational Chemistry*. USA: VCH Publishersa Inc.
- [29] Oshiro CM, Kuntz ID, Knegtel RMA. 1998. Molecular docking and structure-based design In: von Rague Schleyer Petal Encyclopedia of Computational Chemistry. New York: Wiley.
- [30] Duan, G., Smith, V. H., Weaver, J., Weaver, D. F. (2004). *Advances in Quantum Chemistry.* **47**, 65-92.
- [31] Young D. 2001. *Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems*. New York: Wiley.
- [32] Stroud RM, Finer-Moore J. 2007. *Computational and Structural Approaches to Drug Discovery: Ligand-Protein Interactions*. London: Royal Society of Chemistry.
- [33] Love JP. 1978. *Quantum Chemistry*. New York: Academic Press.
- [34] Leach AR. 2001. *Molecular Modelling Principles and Applications*. 2<sup>nd</sup> edition. England: Prentice Hall Pearson Education.
- [35] Dewar, M. J. S., Thiel, W. S., (1977). Ground states of molecules. 38. The MNDO method: Approximations and parameters. *American Chemical Society.* **99**, 4899-4907.

- [36] Hehre WJ, Radom L, Schleyer PR, Pople JA. 1986. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*. New York: Wiley-Interscience Publication.
- [37] Karelson, M., Lobanov, V. S., Katrizky, A. R. (1996). Quantum chemical descriptors in QSAR/QSPR Studies. *Chemical Reviews*. **96**, 1027-1043.
- [38] Hehre WJ. 2003. *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. USA: Wavefunction Inc.
- [39] Errol Lewars. 2004. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*. Canada: Kluwer Academic Publisher.
- [40] Donald W. Rogers. 2003. *Computational Chemistry Using the PC*. USA: Wiley Interscience.
- [41] Christopher J. Cramer. 2004. *Essentials of Computational Chemistry*. USA: Wiley.
- [42] Kubinyi H. 2000. *3-D QSAR in Drug Design; Volume 1: Theory, Methods and Applications*. Heilderberg: Springer.
- [43] Berk RA. 2003. *Regression Analysis: A constructive critique*. USA: SAGE Publications.
- [44] Jitendar Verma, Vijay, M., Khedkar, Evans C., Coutinho. (2005). 3D-QSAR in Drug Design- A Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. **10**, 95-115.
- [45] Talete srl, DRAGON (Software for Molecular Descriptor Calculation)  
Version 6.0 - 2011 - <http://www.talete.mi.it/>.
- [46] Gaussian 09, Revision A.1, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L.

Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.

[47] Li-Jun Guo, Cheng-Xi Wei, Jing-Hao Jia, Li-Ming Zhao, Zhe-Shan Quan. (2009). Design and synthesis of 5-alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoline derivatives with anticonvulsant activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **44**, 954-958.

[48] Li-Ping Guan, Xin Sui, Xian-Qing Deng, Ying-Chun Quan, Zhe-Shan Quan. (2010). Synthesis and anticonvulsant activity of a new 6-alkoxy-[1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45**, 1746-1752.

[49] Xian-Qing Deng, Cheng-Xi Wei, Fu-Nan Li, Zhi-Gang Sun, Zhe-Shan Quan. (2010). Design and synthesis of 10-alkoxy-5,6-dihydro-triazolo[4,3-d]benzo[f][1,4]oxazepin derivatives with anticonvulsant activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **45**, 3080-3086.

[50] N. S. Hari NarayanaMoorthy, Maria J. Ramos, Pedro A. Fernandes. (2011). Structural analysis of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors by validated QSAR models using topological and hydrophobicity based descriptors. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. **109**, 101-112.