



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YENİ 2,5-DİSÜBSTİTÜEBENZOKSAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI, ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ VE
MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI**

Mustafa ARISOY

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI**

2013- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ 2,5-DİSÜBSTİTÜEBENZOKSAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI, ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ VE
MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI**

Mustafa ARISOY

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI**

2013- ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Doktora Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06 / 09 / 2013



Prof. Dr. Esin AKI YALÇIN
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Jüri Başkanı



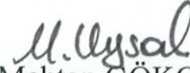
Prof. Dr. Hakan GÖKER
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi



Prof. Dr. Özlem TEMİZ ARPACI
Ankara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Raportör



Prof. Dr. Tijen ÖNKOL
Gazi Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi



Prof. Dr. Mehtap GÖKÇE UYSAL
Gazi Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	xvi
1. GİRİŞ	1
1.1. Giriş ve Amaç	1
1.2. Genel bilgiler	7
1.2.1. Antibakteriyel ve Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri	7
1.2.2. Benzoksazol Halkasının Genel Kimyasal Özellikleri ve Sentez Yöntemleri	33
1.2.3. Antimikrobiyal Etki Tayininde Kullanılan Mikroorganizmalar	40
1.2.3.1. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40
1.2.3.2. <i>Enterococcus faecalis</i>	41
1.2.3.3. <i>Staphylococcus aureus</i>	42
1.2.3.4. <i>Escherichia coli</i>	44
1.2.3.5. <i>Candida albicans</i>	45
1.2.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları	46
2. GEREÇ VE YÖNTEM	49
2.1. Gereç	49
2.1.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler	49
2.1.1.1. Kimyasal Maddeler	49
2.1.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi Analizleri (İTK)	50
2.1.1.3. Kolon Kromatografisi	50
2.1.1.4. Erime Noktası Tayinleri	51
2.1.1.5. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri (NMR)	51
2.1.1.6. Kütle Analizleri (MASS)	51
2.1.1.7. Kızılötesi Analizleri (IR)	52
2.1.1.8. Elementel Analizleri	52
2.1.2. Elde Edilen Sonuç Bileşiklerin Antimikrobiyal Etki Tayininde Kullanılan Gereçler	52
2.1.2.1. Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler	52
2.1.2.2. Referans Antimikrobiyal Maddeler	52
2.1.2.3. Mikroorganizmalar	53
2.1.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları için Kullanılan Yazılım	53
2.2. Yöntem	54
2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri	54
2.2.1.1. Yöntem A	57

2.2.1.2.	Yöntem B	58
2.2.1.3.	Yöntem C	59
2.2.1.4.	Yöntem D, Yöntem E, Yöntem F	60
2.2.2.	Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Aydınlatma Yöntemleri	61
2.2.2.1.	¹ H-NMR Spektral Analiz Yöntemleri	61
2.2.2.2.	MASS Spektral Analiz Yöntemleri	61
2.2.2.3.	IR Spektral Analiz Yöntemleri	62
2.2.2.4.	Elementel Analiz Yöntemleri	62
2.2.3.	Elde Edilen Sonuç Bileşiklerinin Antimikrobiyal Etki Tayini Yöntemi	63
2.2.4.	Moleküler Modelleme Yöntemleri	64
2.2.4.1.	Docking Yöntemi	64
2.2.4.1.1.	Yazılımın Validasyonu	66
2.2.4.1.2.	Florokinolon Türevlerinin Docking Çalışması	67
2.2.4.2.	Farmakofor Model Geliştirme Yöntemi	68
3.	BULGULAR	70
3.1.	Sentezlenen Sonuç Bileşikler ve Bu Bileşiklere Ait Sentez/Analiz Bulguları	70
3.1.1.	C1 Kodlu Sonuç Bileşik	72
3.1.2.	C2 Kodlu Sonuç Bileşik	75
3.1.3.	C3 Kodlu Sonuç Bileşik	78
3.1.4.	C4 Kodlu Sonuç Bileşik	81
3.1.5.	C5 Kodlu Sonuç Bileşik	84
3.1.6.	C6 Kodlu Sonuç Bileşik	87
3.1.7.	C7 Kodlu Sonuç Bileşik	90
3.1.8.	C8 Kodlu Sonuç Bileşik	93
3.1.9.	C9 Kodlu Sonuç Bileşik	96
3.1.10.	C10 Kodlu Sonuç Bileşik	99
3.1.11.	C11 Kodlu Sonuç Bileşik	102
3.1.12.	C12 Kodlu Sonuç Bileşik	105
3.1.13.	C13 Kodlu Sonuç Bileşik	108
3.1.14.	C14 Kodlu Sonuç Bileşik	111
3.1.15.	C15 Kodlu Sonuç Bileşik	114
3.1.16.	C16 Kodlu Sonuç Bileşik	117
3.1.17.	C17 Kodlu Sonuç Bileşik	120
3.1.18.	C18 Kodlu Sonuç Bileşik	123
3.1.19.	C19 Kodlu Sonuç Bileşik	126
3.1.20.	C20 Kodlu Sonuç Bileşik	129
3.1.21.	C21 Kodlu Sonuç Bileşik	132
3.1.22.	C22 Kodlu Sonuç Bileşik	135
3.1.23.	C23 Kodlu Sonuç Bileşik	138
3.1.24.	C24 Kodlu Sonuç Bileşik	141
3.1.25.	C25 Kodlu Sonuç Bileşik	144
3.1.26.	C26 Kodlu Sonuç Bileşik	147
3.1.27.	C27 Kodlu Sonuç Bileşik	150
3.1.28.	C28 Kodlu Sonuç Bileşik	153
3.1.29.	C29 Kodlu Sonuç Bileşik	156

3.1.30.	C30 Kodlu Sonuç Bileşik	159
3.1.31.	C31 Kodlu Sonuç Bileşik	162
3.1.32.	C32 Kodlu Sonuç Bileşik	165
3.1.33.	C33 Kodlu Sonuç Bileşik	168
3.1.34.	C34 Kodlu Sonuç Bileşik	171
3.1.35.	C35 Kodlu Sonuç Bileşik	174
3.1.36.	C36 Kodlu Sonuç Bileşik	177
3.1.37.	C37 Kodlu Sonuç Bileşik	180
3.1.38.	C38 Kodlu Sonuç Bileşik	183
3.1.39.	C39 Kodlu Sonuç Bileşik	186
3.1.40.	C40 Kodlu Sonuç Bileşik	189
3.2.	Sonuç Bileşiklerin Saptanan Antimikrobiyal Etkileri	192
3.3.	Moleküler Modelleme Çalışmaları	194
3.3.1.	Doking Çalışması	194
3.3.1.1.	Yazılımın ve Algoritmanın Validasyonu	194
3.3.1.2.	Florokinolon Türevlerinin Doking Çalışması	194
3.3.2.	Farmakofor Model Geliştirme	195
4.	TARTIŞMA	202
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER	206
	ÖZET	211
	SUMMARY	212
	KAYNAKLAR	213
	ÖZGEÇMİŞ	225

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması ile enfeksiyon hastalıklarına karşı mücadele için yeni ilaç etken maddesi adayı bileşiklerin keşfedilmesi ya da öncü bileşiklere ulaşmak için gerekli çalışmaların ortaya konulması amaçlanmıştır.

Her zaman benimle bilgi ve deneyimlerini paylaşan, sadece tez çalışmalarımda değil her türlü sorunumda sabırla ve içtenlikle bana yardım eden danışman hocam Sayın Prof.Dr. Özlem TEMİZ-ARPACI'ya sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarına verdiği destekten ötürü DrogSan İlaçları Genel Müdür Yardımcısı Sayın Dr.Ecz. Nizam EMRİTTE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Sentezlenen bileşiklerin NMR, MASS ve elementel analizlerini gerçekleştiren Sayın Prof.Dr. Hakan GÖKER'e ve Dr.Ecz. Mehmet ALP'e, antimikrobiyal etki çalışmalarını yürüten Doç.Dr. Fatma KAYNAK-ONURDAĞ'a ve Dr. Selda ÖZGEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında olduğu gibi tez çalışmalarım da yanımda olan eşim Uzm.Ecz. Gülsüm ARISOY'a ve hayatımıza renk katan kızlarımız Defne ve İpek'e sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Maddi-manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen, varlıklarını her zaman içimde hissettiğim, hayatın onlarla güzel olduğu anneme, babama, geniş aileme ve dostlarıma yanımda oldukları için teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; ülkemizin bilimin ışığında kalkınmasını, ülkemizde de uygarlık için gerekli bilimsel araştırmalar yapılmasının altyapısını sağlayan Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'ü saygıyla ve sevgiyle anarım.

Not: Bu tezin yazımında Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu kuralları esas alınmıştır (Pehlivan, 2004).

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Ar-Ge	Araştırma ve geliştirme
CDCl ₃	Kloroform-d (dötore)
CLSI	ABD Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
DMSO-d ₆	Dimetilsülfoksit-d ₆ (dötore)
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GSBL	Geniş spektrumlu β -laktamaz
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IMS Health	Kıtalararası tıbbi istatistikleri yayınlan uluslararası şirket (<i>Intercontinental Medical Statistics</i>)
IR	Kızıl ötesi (<i>infrared</i>)
IUPAC	Uluslararası Saf ve Uygulamalı Kimya Birliği (<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
İTK	İnce tabaka kromatografisi
logP	Partisyon katsayısı
MASS	Kütle spektroskopisi
MHA	Mueller–hinton agar
MHB	Mueller–hinton broth
MHz	Megahertz
MİK	Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MOPS	3-[<i>N</i> -morfolino]-propan-sulfonik asit
MRSA	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>methycillin resistant Staphylococcus aureus</i>)
NMR	Nükleer manyetik rezonans
PBS	Fosfat tamponu (<i>phospate buffered saline</i>)
PDB ID	Protein Veri Bankası Kimliği (<i>Protein Data Bank Identity</i>)
PPA	Polifosforik asit
PPE	Polifosfat ester
PPSE	Trimetilsililpolifosfat ester
QSAR	Kantitatif yapı-etki ilişkileri
RMSD	Ortalama karekök hatası (<i>root mean square deviation</i>)
SDA	Sabouraud dekstroza agar
SEM	Taramalı elektron mikroskopisi (<i>scanning electron microscopy</i>)
TEA	Trietilamin
UV	Mor ötesi (<i>ultraviolet</i>)
VRE	Vankomisine dirençli enterokok (<i>vancomycin resistant Enterococcus</i>)
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1.	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alan yeni antibakteriyel ilaç sayısının beş yıllık dönemler arasında sayısal gösterimi (Spellberg ve ark., 2008).	4
Şekil 1.2.	Benzoksazol (a), adenin (b) ve guanin (c) halkaları.	5
Şekil 1.3.	Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen bileşiklerin genel yapısı.	6
Şekil 1.4.	Schraufstatter (1950) ve Eickstein ve ark. (1950) tarafından antibakteriyel/antifungal etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşik.	7
Şekil 1.5.	Wagner-Jauregg ve ark. (1949) tarafından antitüberküloz etkisi incelenen benzoksazol türevleri.	8
Şekil 1.6.	Sycheva ve ark. (1966b) tarafından antitüberküloz etkisi incelenen <i>N</i> -(benzoksazol-2-il)- <i>N'</i> -feniltiyoüre bileşikleri.	8
Şekil 1.7.	Kalsimisinin Mg^{++} iyonu ile oluşturduğu kompleks (Abbott ve ark., 1979).	10
Şekil 1.8.	Kalsimisin türevi olarak sentezlenen bazı bileşikler (Debono ve ark., 1981; Prudhomme ve ark., 1986).	10
Şekil 1.9.	A-33853.	11
Şekil 1.10.	2. ve 5. konumdan türevlendirilmiş bazı benzoksazol türevleri.	12
Şekil 1.11.	Bokazomisin A ve B (Saitoh ve ark., 1987).	13
Şekil 1.12.	Khan ve Rastogi (1989) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen benzoksazol türevleri.	13
Şekil 1.13.	Boev ve ark. (1990) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzazol türevleri.	13
Şekil 1.14.	Jung ve ark. (1991) tarafından antibakteriyel etkisi incelenen 7. konumunda benzoksazol yapısı içeren sefalosporin türevi bileşik.	14
Şekil 1.15.	Yalçın ve ark. (1992) tarafından sentezlenen bazı 2,5-disüstitüe benzoksazol/benzimidazol/benzotiyazol ve 2-süstitüeoksazolo(4,5- <i>b</i>)piridin türevleri.	14
Şekil 1.16.	<i>K. pneumoniae</i> 'ye karşı kantitafi yapı-etki ilişkileri incelenen bileşikler (Yalçın ve Şener, 1993).	15
Şekil 1.17.	Demirayak ve Kiraz (1993) tarafından antibakteriyel etkisi saptanan benzoksazol türevi bileşik.	15
Şekil 1.18.	Sentezlenen bazı benzoksazol halkası ve analog özellikteki bileşikler (a) Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998 (b) Temiz ve ark., 1998.	16
Şekil 1.19.	5. Konumdan amid fonksiyonel grubu ile yan zincir ekleyerek türevlendirilen benzoksazol bileşikleri.	17
Şekil 1.20.	β -Laktamaz inhibisyon aktiviteleri incelenen bazı benzoksazol türevi bileşikler (Kumar ve ark., 2001).	18

Şekil 1.21.	Weidner-Wells ve ark. (2001) tarafından antibakteriyel etkisi incelenen bazı amidinobenzazol türevleri.	18
Şekil 1.22.	Antimikobakteriyel etkisi incelenen bazı 2-(süstitüebenzilsülfanil)benzoksazol ve benzotiyazol türevleri (Koci ve ark., 2002).	19
Şekil 1.23.	Benzoksazol halkası içeren mannopeptimisin glikopeptit türevi antibiyotik (Sum ve ark., 2003)	19
Şekil 1.24.	Turan-Zitouni ve ark. (2003) tarafından sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen bileşikler.	20
Şekil 1.25.	Bazı multisüstitüe benzazoller (Yıldız-Ören ve ark., 2004a).	20
Şekil 1.26.	Bazı benzoksazol türevleri (Yıldız-Ören ve ark., 2004b; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007).	21
Şekil 1.27.	Benzoksazol halkası içeren bazı 2,6-diarilpiperidin-4-on türevleri (Ramalingan ve ark., 2004; Aridoss ve ark., 2006).	21
Şekil 1.28.	Antimikobakteriyel etkisi incelenen bazı lipofilik benzoksazol türevleri (Vinsova ve ark., 2006).	22
Şekil 1.29.	Bazı antibakteriyel etkili 2-süstitüebenzoksazol türevleri (Rida ve ark., 2005)	22
Şekil 1.30.	İleabetoksazol.	23
Şekil 1.31.	Bazı 2,5-disüstitüebenzoksazol türevleri (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Arisoy ve ark., 2008).	24
Şekil 1.32.	Bazı 2-(süstitüefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido]benzoksazol türevleri (Alper-Hayta ve ark., 2008).	25
Şekil 1.33.	5-Etilsülfonil-2-(süstitüe-fenil/benzil ve/ya da feniletil)benzoksazol türevleri (Temiz-Arpacı ve ark., 2008).	25
Şekil 1.34.	Saczewski ve ark. (2008) tarafından sentezlenen bazı benzoksazol türevleri.	26
Şekil 1.35.	Bazı 2,5-disüstitüebenzoksazol türevleri (Jauhari ve ark., 2008).	26
Şekil 1.36.	Bazı 5(6)-nitro/amino-2-(süstitüefenil/benzil)benzoksazol bileşikleri (Ertan ve ark., 2009).	27
Şekil 1.37.	Gadakh ve ark. (2010) tarafından sentezlenen 2,5(6)-disüstitüebenzoksazol türevi bileşikler.	27
Şekil 1.38.	Fungal <i>N</i> -miristoiltransferaz enzimi inhibitörü 2,4-disüstitüebenzoksazol türevi bileşik (sağda) ve enzimin bağlanma yöresinde enzim ile yaptığı hidrojen bağları (solda; molekül yeşil, hidrojen bağları kesikli kırmızı çizgiler olarak gösterilmiştir) (Sheng ve ark., 2010).	28
Şekil 1.39.	Kuroyanagi ve ark. (2010) tarafından antifungal etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşiklerin genel yapısı.	29
Şekil 1.40.	Kumar ve ark. (2010) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen 2,5-disüstitüebenzoksazol türevleri.	29
Şekil 1.41.	Anand ve ark. (2011) tarafından mikrodalga yöntemi ile sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen 2,5-disüstitüebenzoksazol türevleri.	30
Şekil 1.42.	Bazı 2,5(6)-disüstitüebenzoksazol türev bileşikler (Padalkar ve ark., 2012).	30

Şekil 1.43.	Kumar ve ark. (2012) tarafından MRSA'ya ait piruvat kinaz inhibitör etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşik.	31
Şekil 1.44.	Metiyonil-tRNA sentetaz enzimini hedef alarak geliştirilen benzoksazol ve benzotiyazol türevleri.	32
Şekil 1.45.	Vijesh ve ark. (2013) tarafından antimikrobiyal etkileri incelenen 2,5(6)-disüstitübenzoksazol türevi bileşikler.	32
Şekil 1.46.	Temiz ve ark. (2013) tarafından antimikrobiyal etkileri incelenen 2,5-disüstitübenzoksazol türevi bileşikler.	33
Şekil 1.47.	Benzoksazol halkasında totomeri.	33
Şekil 1.48.	Benzoksazol halkasının azot atomu üzerinden kuaternizasyonu.	34
Şekil 1.49.	<i>o</i> -Aminofenolden hareketle benzoksazol eldesi.	34
Şekil 1.50.	Benzonitril ve <i>o</i> -aminofenol'ü ısıtarak 2- fenilbenzoksazol eldesi.	34
Şekil 1.51.	<i>o</i> -Aminofenol ve çeşitli asit/ester/açıl klorürlerin reaksiyonu sonucu benzoksazol eldesi.	35
Şekil 1.52.	2-Fenilbenzoksazol sentezi (Witkop ve Patrick, 1952).	35
Şekil 1.53.	5-Nitro-2-fenilbenzoksazol sentezi (Abramovitch ve ark., 1981).	35
Şekil 1.54.	<i>o</i> -Kloroanilinden hareketle benzoksazol eldesi.	36
Şekil 1.55.	Difeniloksimi pirolizi ile 2-fenilbenzoksazol eldesi.	36
Şekil 1.56.	<i>Schiff</i> bazından hareketle benzoksazol eldesi.	36
Şekil 1.57.	PPA eşliğinde benzoksazol eldesi reaksiyon mekanizması.	37
Şekil 1.58.	PPE (a) ve PPSE (b).	38
Şekil 1.59.	PMPA ile benzoksazol halkası eldesi.	38
Şekil 1.60.	Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analog yapılarının sentezi (Katritzky ve Singh, 2003).	38
Şekil 1.61.	<i>o</i> -Aminofenoller ile açıl klorürleri muamele ederek mikrodalga yöntemi ile benzoksazol halkası eldesi.	39
Şekil 1.62.	Sun ve ark. (2004) tarafından gerçekleştirilen benzoksazol halkası eldesi.	39
Şekil 1.63.	Wang ve ark. (2006) tarafından gerçekleştirilen benzoksazol/benzimidazol sentezi.	39
Şekil 1.64.	Smith ve ark. (2010) tarafından mikrodalga yöntemi ile benzoksazol halkası eldesi.	40
Şekil 1.65.	<i>P. aeruginosa</i> hücresinin elektron mikrografı ve hücre kamçısı (<i>flagellum</i>) (F) yapısı (Mandell ve ark., 2010; s.: 2836).	41
Şekil 1.66.	<i>E. faecalis</i> hücresinin taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile gözlenen görüntüsü (Mandell ve ark., 2010; s.: 2644).	42
Şekil 1.67.	Elektron mikroskopisi görüntüleri. <i>S.aureus</i> 'un endotel hücrelerine saldırması (solda) ve parçalanmış endotel hücre kalıntıları (sağda) (Mandell ve ark., 2010; s.: 2545).	43
Şekil 1.68.	<i>E. coli</i> hücrelerinin elektron micrografları. Ok işaretleri ile bakteriyel konjugasyon için gerekli olan piluslar gösterilmektedir (Mandell ve ark., 2010; s.: 2818).	45
Şekil 2.1.	Sonuç bileşiklerin sentez yolları.	54
Şekil 2.2.	Yöntem A sentez şeması.	57
Şekil 2.3.	Yöntem B sentez şeması.	58
Şekil 2.4.	Yöntem C sentez şeması.	59
Şekil 2.5.	Yöntem D, Yöntem E ve Yöntem F sentez şeması.	60

Şekil 2.6.	Siprofloksazin ve DNA ile kompleks halde bulunan <i>S. aureus</i> 'a ait DNA giraz enziminin kristal yapısı (sarı: bakteriyel DNA sarmalı parçası, beyaz daire: bağlanma yöresinde siprofloksazin, diğer: DNA giraz enzimi).	65
Şekil 2.7.	Bağlanma bölgesinin görünüşü (sarı: bağlanma yöresi, pembe: siprofloksazin).	65
Şekil 2.8.	Doking ve farmakofor analiz çalışmalarında kullanılan florokinolon türevleri.	67
Şekil 3.1.	C1 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	72
Şekil 3.2.	C1 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	73
Şekil 3.3.	C1 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	74
Şekil 3.4.	C1 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	74
Şekil 3.5.	C2 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	75
Şekil 3.6.	C2 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	76
Şekil 3.7.	C2 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	77
Şekil 3.8.	C2 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	77
Şekil 3.9.	C3 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	78
Şekil 3.10.	C3 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	79
Şekil 3.11.	C3 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	80
Şekil 3.12.	C3 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	80
Şekil 3.13.	C4 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	81
Şekil 3.14.	C4 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	82
Şekil 3.15.	C4 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	83
Şekil 3.16.	C4 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	83
Şekil 3.17.	C5 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	84
Şekil 3.18.	C5 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	85
Şekil 3.19.	C5 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	86
Şekil 3.20.	C5 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	86
Şekil 3.21.	C6 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	87
Şekil 3.22.	C6 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	88
Şekil 3.23.	C6 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	89
Şekil 3.24.	C6 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	89
Şekil 3.25.	C7 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	90
Şekil 3.26.	C7 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	91
Şekil 3.27.	C7 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	92
Şekil 3.28.	C7 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	92
Şekil 3.29.	C8 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	93
Şekil 3.30.	C8 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	94
Şekil 3.31.	C8 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	95
Şekil 3.32.	C8 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	95
Şekil 3.33.	C9 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	96
Şekil 3.34.	C9 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	97
Şekil 3.35.	C9 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	98
Şekil 3.36.	C9 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	98
Şekil 3.37.	C10 kodlu bileşik (Arisoy ve ark., 2012).	99
Şekil 3.38.	C10 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	100
Şekil 3.39.	C10 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	101
Şekil 3.40.	C10 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	101

Şekil 3.41.	C11 kodlu bileşik.	102
Şekil 3.42.	C11 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	103
Şekil 3.43.	C11 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	104
Şekil 3.44.	C11 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	104
Şekil 3.45.	C12 kodlu bileşik.	105
Şekil 3.46.	C12 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	106
Şekil 3.47.	C12 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	107
Şekil 3.48.	C12 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	107
Şekil 3.49.	C13 kodlu bileşik.	108
Şekil 3.50.	C13 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	109
Şekil 3.51.	C13 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	110
Şekil 3.52.	C13 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	110
Şekil 3.53.	C14 kodlu bileşik.	111
Şekil 3.54.	C14 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	112
Şekil 3.55.	C14 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	113
Şekil 3.56.	C14 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	113
Şekil 3.57.	C15 kodlu bileşik.	114
Şekil 3.58.	C15 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	115
Şekil 3.59.	C15 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	116
Şekil 3.60.	C15 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	116
Şekil 3.61.	C16 kodlu bileşik.	117
Şekil 3.62.	C16 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	118
Şekil 3.63.	C16 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	119
Şekil 3.64.	C16 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	119
Şekil 3.65.	C17 kodlu bileşik.	120
Şekil 3.66.	C17 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	121
Şekil 3.67.	C17 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	122
Şekil 3.68.	C17 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	122
Şekil 3.69.	C18 kodlu bileşik.	123
Şekil 3.70.	C18 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	124
Şekil 3.71.	C18 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	125
Şekil 3.72.	C18 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	125
Şekil 3.73.	C19 kodlu bileşik.	126
Şekil 3.74.	C19 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	127
Şekil 3.75.	C19 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	128
Şekil 3.76.	C19 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	128
Şekil 3.77.	C20 kodlu bileşik.	129
Şekil 3.78.	C20 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	130
Şekil 3.79.	C20 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	131
Şekil 3.80.	C20 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	131
Şekil 3.81.	C21 kodlu bileşik.	132
Şekil 3.82.	C21 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	133
Şekil 3.83.	C21 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	134
Şekil 3.84.	C21 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	134
Şekil 3.85.	C22 kodlu bileşik.	135
Şekil 3.86.	C22 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	136
Şekil 3.87.	C22 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.	137
Şekil 3.88.	C22 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	137

Şekil 3.89.	C23 kodlu bileşik.	138
Şekil 3.90.	C23 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	139
Şekil 3.91.	C23 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	140
Şekil 3.92.	C23 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	140
Şekil 3.93.	C24 kodlu bileşik.	141
Şekil 3.94.	C24 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	142
Şekil 3.95.	C24 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	143
Şekil 3.96.	C24 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	143
Şekil 3.97.	C25 kodlu bileşik.	144
Şekil 3.98.	C25 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	145
Şekil 3.99.	C25 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	146
Şekil 3.100.	C25 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	146
Şekil 3.101.	C26 kodlu bileşik.	147
Şekil 3.102.	C26 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	148
Şekil 3.103.	C26 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	149
Şekil 3.104.	C26 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	149
Şekil 3.105.	C27 kodlu bileşik.	150
Şekil 3.106.	C27 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	151
Şekil 3.107.	C27 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	152
Şekil 3.108.	C27 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	152
Şekil 3.109.	C28 kodlu bileşik.	153
Şekil 3.110.	C28 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	154
Şekil 3.111.	C28 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	155
Şekil 3.112.	C28 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	155
Şekil 3.113.	C29 kodlu bileşik.	156
Şekil 3.114.	C29 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	157
Şekil 3.115.	C29 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	158
Şekil 3.116.	C29 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	158
Şekil 3.117.	C30 kodlu bileşik.	159
Şekil 3.118.	C30 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	160
Şekil 3.119.	C30 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	161
Şekil 3.120.	C30 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	161
Şekil 3.121.	C31 kodlu bileşik.	162
Şekil 3.122.	C31 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	163
Şekil 3.123.	C31 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	164
Şekil 3.124.	C31 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	164
Şekil 3.125.	C32 kodlu bileşik.	165
Şekil 3.126.	C32 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	166
Şekil 3.127.	C32 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	167
Şekil 3.128.	C32 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	167
Şekil 3.129.	C33 kodlu bileşik.	168
Şekil 3.130.	C33 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	169
Şekil 3.131.	C33 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	170
Şekil 3.132.	C33 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	170
Şekil 3.133.	C34 kodlu bileşik.	171
Şekil 3.134.	C34 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	172
Şekil 3.135.	C34 kodlu bileşiğe ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.	173
Şekil 3.136.	C34 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	173

Şekil 3.137.	C35 kodlu bileşik.	174
Şekil 3.138.	C35 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	175
Şekil 3.139.	C35 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	176
Şekil 3.140.	C35 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	176
Şekil 3.141.	C36 kodlu bileşik.	177
Şekil 3.142.	C36 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	178
Şekil 3.143.	C36 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	179
Şekil 3.144.	C36 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	179
Şekil 3.145.	C37 kodlu bileşik.	180
Şekil 3.146.	C37 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	181
Şekil 3.147.	C37 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	182
Şekil 3.148.	C37 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	182
Şekil 3.149.	C38 kodlu bileşik.	183
Şekil 3.150.	C38 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	184
Şekil 3.151.	C38 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	185
Şekil 3.152.	C38 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	185
Şekil 3.153.	C39 kodlu bileşik.	186
Şekil 3.154.	C39 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	187
Şekil 3.155.	C39 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	188
Şekil 3.156.	C39 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	188
Şekil 3.157.	C40 kodlu bileşik.	189
Şekil 3.158.	C40 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.	190
Şekil 3.159.	C40 kodlu bileşiğe ait ¹ H-NMR spektrumu.	191
Şekil 3.160.	C40 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.	191
Şekil 3.161.	Bağlanma bölgesinin görünüşü (sarı: bağlanma yöresi, pembe: kristal yapıdaki siprofloksazin, yeşil: doking çalışması sonucu öngörülen siprofloksazin bağlanma şekli).	194
Şekil 3.162.	Türevlerinin doking çalışması sonucu bağlanma yöresindeki (sarı) en iyi bağlanma şekilleri, gözlenen hidrojen bağları (yeşil kesikli çizgiler) ve <i>van der Waals</i> etkileşimleri (mor kesikli çizgiler).	195
Şekil 3.163.	Farmakofor Model 1 ve Model 2 (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, mavi: hidrofobik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcı, mavi: negatif iyonize olabilen).	197
Şekil 3.164.	Florokinolon türevlerinin Model 1'e uyumu (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, açık mavi: hidrofobik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcı, lacivert: negatif iyonize olabilen).	197
Şekil 3.165.	Tez çalışmasında sentezlenen maddeler (C1-C40) ile Arısoy ve ark. (2008) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzoksazol bileşiklerinin (3-34) Model 1'e uyumu (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, açık mavi: hidrofobik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcı, lacivert: negatif iyonize olabilen).	198
Şekil 3.166.	Benzoksazol ve florokinolon türevlerinin Model 1'e uyan konformasyonlarının molekül hacimleri.	200
Şekil 3.167.	Benzoksazol ve florokinolon türevlerinin yazılım aracılığı ile hesaplanan logP değerleri.	201

Şekil 5.1.	Farmakofor Model 1'e uyan, antibakteriyel etkisi incelenmesi önerilen benzoksazol türevi bileşikler.	209
Şekil 5.2.	Tasarlanan benzoksazol türevi bileşiklerin Model 1'e yerleşmesi.	210

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Bazı kalsimisin türevi antibiyotikler.	9
Çizelge 1.2.	Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (Ooms, 2000).	46
Çizelge 2.1.	Sonuç bileşiklere ulaşabilmek için gerekli ara basamak bileşiklerin sentez yöntemleri.	55
Çizelge 2.2.	Sonuç bileşiklerin sentez yöntemleri.	56
Çizelge 2.3.	Yöntem D, Yöntem E ve Yöntem F için reaksiyon koşulları.	60
Çizelge 2.4.	Yöntem D, Yöntem E ve Yöntem F için İTK/kolon kromatografisi mobil fazları.	61
Çizelge 2.5.	Brom ve klor atomu içeren bileşiklerde çeşitli brom ve klor sayısı kombinasyonları için MASS spektrumunda gözlenebilecek izotop piklerinin % bağıl bolluk oranları. Değerler, MASS spektrumunun ESI (+) yöntemi ile alındığı gözetilerek yazılmıştır (Pavia ve ark., 2009).	62
Çizelge 2.6.	Arısoy ve ark. (2008) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzoksazol türevleri.	69
Çizelge 3.1.	Sentezlenen bileşiklerin listesi ve kimyasal okunuşları.	70
Çizelge 3.2.	Sonuç bileşiklerin ve referans antimikrobiyal maddelerin gözlenen <i>in vitro</i> antibakteriyel ve antifungal MİK değerleri (µg/ml).	192
Çizelge 3.3.	Florokinolon türevlerini ortak kimyasal özelliklerini belirlemek amacıyla geliştirilen farmakofor modeller (“+” ve “-” modelin ilgili özelliği içerip içermediğini, içeriyor ise kaç adet içerdiğini göstermek için kullanılmıştır).	196
Çizelge 3.4.	Tez çalışmasında sentezlenen maddeler (C1-C40) ile Arısoy ve ark. (2008) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzoksazol bileşiklerinin (3-34) Model 1’e uyumu.	199
Çizelge 5.1.	Tasarlanan bileşiklerin Model 1’e uyumunu gösteren veriler.	210

1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

Enfeksiyon hastalıkları toplum sağlığını ciddi olarak tehdit etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan bir raporda (Kaplan ve Laing, 2004) tüm hastalık sınıfları göz önünde bulundurulduğunda “toplum sağlığı” açısından birinci öncelik verilmesi gereken sınıf enfeksiyon hastalıklarıdır. Rapordaki hastalık sınıfları sıralaması aşağıda verilmiştir:

1. Antibakteriyel direnci nedeniyle enfeksiyonlar
2. Pandemi^a grip (*influenza*)
3. Kardiyovasküler hastalıklar
4. Diyabet (tip 1 ve tip 2)
5. Kanser
6. Akut inme
7. HIV/AIDS
8. Tüberküloz
9. İhmal edilen hastalıklar (endemik^b)
10. Sıtma
11. Alzheimer hastalığı
12. Osteoartrit
13. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
14. Alkol kullanımı bozuklukları: Alkolik karaciğer hastalıkları ve alkol bağımlılığı
15. Yaşlı ve ergenlerde depresyon
16. Doğum sonrası kanamalar

^a Geniş bir nüfusu (kita, dünya) etkileyen hastalık

^b Hastalığın dış etmen olmaksızın toplumda gözlenmesi

Bu rapora göre 2002 yılında ilk beş hastalık sınıfı toplam hastalık yükünün^a %70'ini oluşturmaktadır ve enfeksiyon hastalıkları %31 oran ile ilk sırada yer almaktadır. Her 1000 kişiden 74,3'ünün enfeksiyon hastalıklarına maruz kaldığı ve 2,47'sinin bu hastalıklar sebebiyle öldüğü saptanmıştır. Enfeksiyon hastalıklarındaki ölüm oranı, kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm oranından sonra (1000 kişiden 2,63'ü) ikinci sırada yer almaktadır. Avrupa'da bu oran, kıtanın sosyo-ekonomik açıdan gelişmiş olması nedeniyle çok daha düşüktür (1000 kişiden 0,61'i).

Enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede en büyük sorun ilaçlara karşı direnç gelişimidir. Direnç gelişimi geri dönüşümü olmayan bir süreçtir ve en önemli sebeplerinden birisi bilinçsiz antibiyotik kullanımıdır. Direnç gelişimi hücre membran/duvarındaki ilaç geçirgenliğin azalması, dışa-atım pompalarının çalışması (*efflux pumps*), ilacın metabolize edilerek etkisiz hale getirilmesi ya da ilaç hedeflerinin modifikasyonu olarak gözlenmektedir (Cohen ve Tartasky, 1997). Direnç gelişimi sadece tek bir ilaç grubuna karşı değil, farklı gruplara ait antibiyotiklere karşı da görülmekte ve bu çoklu-ilac direnci (*multi-drug resistance*) olarak adlandırılmaktadır. Dirençli suşların özellikle nozokomiyal^b olarak enfeksiyonlara sebep olduğu görülmektedir. Sıklıkla enfeksiyon sebebi olan ve direnç gelişimi gözlenen mikroorganizmalar arasında *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans* yer almaktadır. Bu patojenler insanların yaşam alanlarında ve vücutlarında doğal olarak bulunup fırsat bulduklarında enfeksiyon etmeni haline gelirler. İlaçlara dirençli suşlarının tedavisi oldukça zordur. Çoklu ilaç direncine sahip *P. aeruginosa*'ya ABD'de yoğun bakım ünitelerinde %20'lere kadar, Asya'da ise %30'dan fazla oranda rastlanmakta ve bakterinin sebep olduğu nozokomiyal pnömoni hastalıklarında %70'e varan ölüm oranları gözlenmektedir (Mesaros ve ark., 2007). Yine ABD'de yoğun bakım ünitelerinden bulaşan enfeksiyonların üçte birinin sebebi vankomisine dirençli enterokoklardır. Vankomisine dirençli *E.*

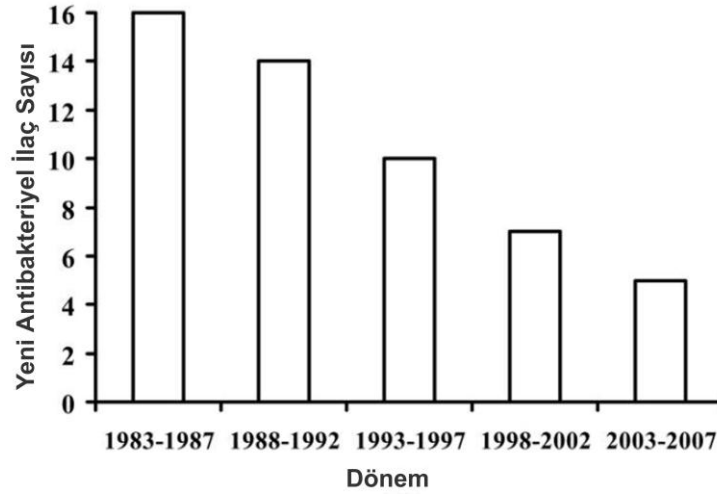
^a 1996 yılında Murray ve Lopez (1996) tarafından hazırlanan WHO raporunda hastalık yükü kavramından bahsedilmiştir. Bu kavram, dünyadaki ölüm, hastalık, sakatlıkları tek bir ölçü ile karşılaştırabilmek için kullanılmıştır.

^b Hastane kaynaklı enfeksiyon

faecalis'ten metisiline dirençli *S. aureus*'a (MRSA) vankomisin-direnç geni transferinin aktarıldığının tespit edilmesiyle enterokokların sebep olduğu nozokomiyal hastalıklar daha da önem kazanmıştır (Goldman ve Green, 2009; s.: 304). MRSA, Avrupa'da gözlenen hastane enfeksiyonlarının %26,3'ünün sebebidir. İngiltere'de, kan kültüründen izole edilen MRSA oranının 1992-2002 yılları arasında %5'ten %50'ye yükseldiği gözlenmiştir. ABD'de tahminen yılda 300.000 hastada gözlenmekte (bunların 12.000'i ölüm ile sonuçlanmaktadır) olan MRSA 9,5 milyar dolar sağlık harcamasına sebep olmaktadır (Kaplan ve Laing, 2004; Mandell ve ark., 2010; s.: 2558-2559, 2563). Yayınlanan bir rapora göre sadece ABD'de *E.coli* kaynaklı sistemik enfeksiyon sebebiyle yılda 40.000 hastanın öldüğü tespit edilirken tedavi için 1,1-2,8 milyar dolar arasında sağlık harcaması yapıldığı bildirilmiştir (Goldman ve Green, 2009; s.: 222). *Candida* enfeksiyonlarının ise özellikle immün sistemin zayıfladığı hastalarda (AIDS, kanser) gözleendiği, tüm hastalar içerisinde kan kültüründen izole edilen mikroorganizmalar arasında dördüncü sırada yer aldığı saptanmıştır. Tahminlere göre *Candida* için yılda 1 milyar dolar kadar sağlık harcaması yapılmaktadır (Mandell ve ark., 2010; s.: 3225).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alan antibakteriyel ilaç sayısının yıllara göre dağılımı incelendiğinde (Şekil 1.1.) geliştirilen ilaç sayısının gittikçe azaldığı gözlenmektedir. Bunun temel sebeplerinden birisi yapılan Ar-Ge harcamalarındaki artışın elde edilen ticari geliri karşılamamasıdır. Tahminen geliştirilen her bir antimikrobiyal ilaç için 400-800 milyon dolar harcanmakta iken enfeksiyon hastalıkları genellikle iki haftadan az sürede ilaç kullanımıyla tedavi edilmekte; bu kısa tedavi süresi ile elde edilen gelir, kronik hastalıklara karşı uzun süreli –hatta ömür boyu- mücadele için ilaç geliştirme ve bunun karşılığında yüksek ticari kazanç sağlama ile kıyaslandığında oldukça düşük seviyede kalmaktadır (Spellberg ve ark., 2008). Dünya çapında 2011 yılında hastalıklarla mücadele için tedavi ajanlarına yapılan harcamalar incelendiğinde 1. sırada onkolojik ajanlar 62 milyar dolar ile yer alırken, onu 39 milyar dolar ile solunum yolları hastalıkları ajanları ve antidiyabetikler takip etmektedir; antibiyotikler ise 12 milyar dolar ile 16. Sırada yer almaktadır. 2011 yılında ABD'de en çok reçetelendirilen ilaçlar sıralamasında ise antidepresanlar ve lipit düşürücüler ilk iki sırayı alırken penisilin ve

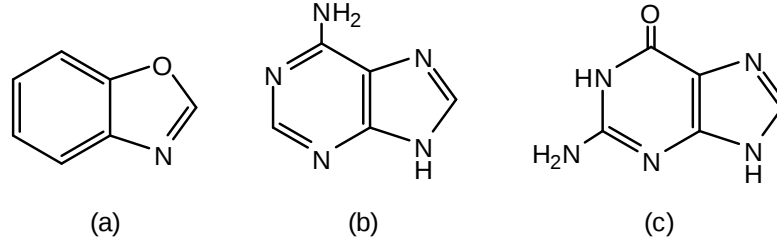
makrolit grubu antibiyotiklerin 17. ve 18. sırada yer aldığı görülmektedir (IMS Health, 2011; IMS Health, 2012a). Tüm bunların yanı sıra Kaplan ve Laing (2004) tarafından hazırlanan rapora göre birey yerine toplum sağlığı göz önünde bulundurulduğunda yeni antimikrobiyal ajan geliştirme ihtiyacı 1. sırada yer almaktadır. IMS Health verilerine göre dünyada Faz II, Faz III ve ruhsatlandırma çalışmaları yürütülmekte olan, 2012'den 2016'ya kadar onay alması beklenen yaklaşık 50 kadar yeni geliştirilen ya da var olan molekülün farklı tuz/ester yapısında, farklı farmasötik formunda olan antimikrobiyal ilaç bulunmaktadır (IMS Health, 2012b).



Şekil 1.1. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay alan yeni antibakteriyel ilaç sayısının beş yıllık dönemler arasında sayısal gösterimi (Spellberg ve ark., 2008).

Tüm bu veriler ışığında günümüzde halen yeni antimikrobiyal ilaçlara gereksinim duyulmaktadır. Benzokasazol halkası medisinai kimya alanında önemli heterosiklik bileşiklerden birisidir. Benzoksazol halkası için farmakolojik etki çalışmaları arasında antibakteriyel/antifungal, antimikobakteriyel, antiviral (HIV-1 ters transkriptaz inhibitörü), antitümoral, antienflamatuvar, herbisidal, antihelmintik, antialzheimer aktivite araştırmaları yer almaktadır (Akbay ve ark., 2003; Ramalingan ve ark., 2004; Vinsova ve ark., 2005; Lage ve ark., 2006; Temiz-Arpacı ve ark., 2008; Oksuzoglu ve ark., 2008; Hausner ve ark., 2009; Youssef ve ark., 2010; Srinivas ve ark., 2010). Benzoksazol halka sisteminin açık kimyasal yapısı incelendiğinde (Şekil 1.2.) nükleik asitlerin yapısında yer alan adenin ve guanin bazlarının analogu olduğu görülmekte ve antimikrobiyal etkisinin nükleik asit sentezi

inhibisyonu ya da florokinolon grubu antibiyotikler gibi DNA giraz enzimi inhibisyonu ile gerçekleştirilebileceği düşünülmektedir (Oehlers ve ark., 2004).



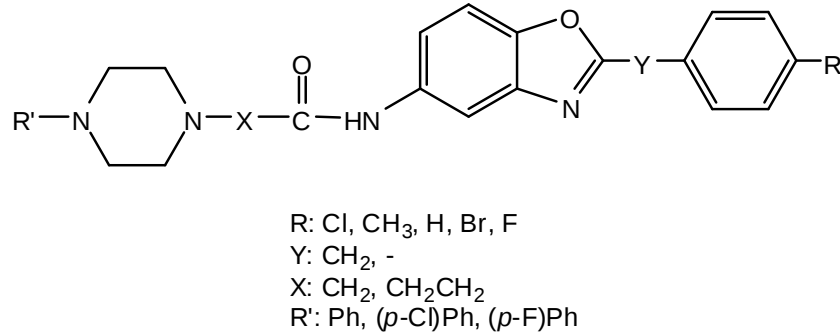
Şekil 1.2. Benzoksazol (a), adenin (b) ve guanin (c) halkaları.

Yapısında benzoksazol halkası taşıyan bazı doğal/yarı-sentetik antibiyotiklerin çeşitli mikroorganizmalara karşı iyi aktivite sergilediği tespit edilmiştir. *Streptomyces chartreusis* NRRL 3882 suşundan elde edilen ve iyonofor özellikte olan kalsimisin (Çizelge 1.1.) ve *Pseudonocardia* ATCC 53205 suşundan elde edilen boksazomisin A, B (Şekil 1.11.) bu tip bileşiklere örnek teşkil etmektedir (Gale ve ark., 1975; Saitoh ve ark., 1987).

Benzoksazol halka sistemi üzerine yapılan araştırmalar, halkanın 2. ve 5. konumdan süstitüe edilmiş türevleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Sentetik olarak elde edilen bazı benzoksazol türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri referans ilaçlara eşit ya da referans ilaçlardan daha etkili olarak gözlenmiştir (Temiz ve ark., 1998; Akı-Şener ve ark., 2000; Temiz-Arpacı ve ark., 2002a; Temiz-Arpacı ve ark., 2002b; Temiz-Arpacı ve ark., 2002c; Sum ve ark., 2003; Yıldız-Ören ve ark., 2004a; Yıldız-Ören ve ark., 2004b; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007; Rıda ve ark., 2005; Arısoy ve ark., 2008; Temiz-Arpacı ve ark., 2008; Ertan ve ark., 2009; Kuroyanagi ve ark., 2010; Padalkar ve ark., 2011).

Daha önce yapılan araştırmalarda (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Arısoy ve ark., 2008), 2. konumunda “*p*-(süstitüe)benzil/fenil” içeren ve 5. konumunda amid yan zincirine 6 üyeli alisiklik halkaların bağlı olduğu bazı türevler sentezlenmiş, antimikrobiyal etkileri incelenerek umut veren sonuçlar alınmıştır. Türevler arasında MRSA’ya karşı gentamisin kadar etkili bileşikler gözlenmiş; ayrıca MRSA’ya karşı

yapılan kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışması ile de yapıda piperazin grubu varlığının aktiviteyi olumlu etkilediği belirlenmiştir.



Şekil 1.3. Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen bileşiklerin genel yapısı.

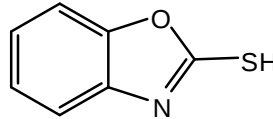
Bu verilerden hareketle, bu tez çalışması kapsamında genel yapısı 2-(p-(süstitüe) benzil/fenil)-5-(2-süstitüeasetamido/3-süstitüepropiyonamido)benzoksazol olan bazı bileşiklerin sentezlenmesi, çeşitli Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere, *C. albicans*'a ve bunların ilaçlara dirençli suşlarına karşı antimikrobiyal etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır (Şekil 1.3.). Benzoksazol bileşiklerinin 2. konumda yer alan fenil/benzil yapısının *para* pozisyonunda; 5. konumunda bulunan amid yan zincirinin uzunluğunda ve bu zincire bağlı -piperazin halkasının olumlu etkisi göz önünde bulundurularak (Arısoy ve ark., 2008)- piperazin halkasındaki süstitüsyonlar üzerinden çeşitlendirme yapılması düşünülmüştür. Bileşiklerin yapı aydınlatma çalışmaları için ¹H-NMR, MASS, IR, elementel analiz yöntemlerinin uygulanması ve erime noktaları saptanması, ardından mikrodilüsyon tekniği ile türevlerin antimikrobiyal etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir. Aktivite çalışmalarında referans ilaç olarak ampisilin, gentamisin, ofloksazin, vankomisin, flukonazol, amfoterisin B kullanılması; *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* mikroorganizmalarına ve bunların ilaçlara dirençli suşlarına karşı bileşiklerin -minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) şeklinde- antimikrobiyal etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmalarda ABD Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) kılavuzları referans olarak seçilmiştir (CLSI, 2006, 2008). Tez çalışması kapsamında moleküler modelleme tekniklerine de yer verilmiştir. Benzoksazol halkasının topoizomeraz

aktivitesi göz önünde bulundurularak *S. aureus* bakterisinin DNA giraz (topoizomeraz II) enzimi hedef olarak alınmış, aynı enzimi inhibe eden florokinolon türevi antibakteriyel ajanlardan faydalanılarak enzim inhibisyonundan sorumlu farmakofor yapının ortaya çıkarılması planlanmıştır.

1.2. Genel bilgiler

1.2.1. Antibakteriyel ve Antifungal Etkili Benzoksazol Türevleri

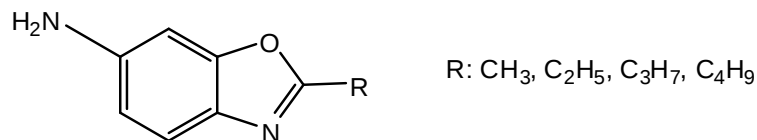
Benzoksazol halkasına ait antimikrobiyal etki çalışmaları 1950’li yıllara dayanmaktadır. İlk olarak Schraufstatter (1950) 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin antibakteriyel etkisini incelemiştir (Şekil 1.4.). Eckstein ve ark. (1950) da *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizotonia solani* mantarlarına karşı aynı bileşiğin antifungal etkisini tespit etmişlerdir. Yine aynı yıl Ballio (1950) yaptığı araştırmada benzoksazol yapısındaki benzen halkasının etki için gerekli olmadığını; ancak oksazol halkasının redüksiyonu ile etkinin kaybolacağını belirtmiştir.



Şekil 1.4. Schraufstatter (1950) ve Eickstein ve ark. (1950) tarafından antibakteriyel/antifungal etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşik.

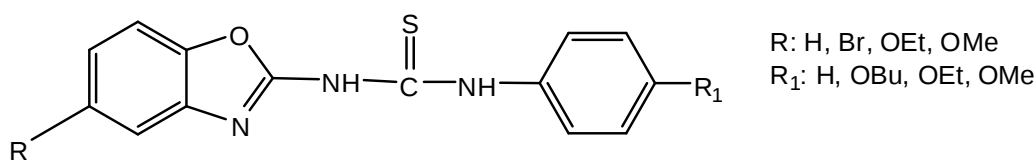
Takip eden yıllarda yapılan araştırmalarda Beckett ve Kerridge (1956), 4-hidroksi-2-alkil benzoksazol türevlerinde, Cossey ve ark. (1963) 2-*p*-dialkilaminoalkoksifenil benzoksazol türevlerinde antibakteriyel ve antifungal etki tespit etmişlerdir. Palmer ve ark. (1971) bazı benzotiyazol, benzimidazol türevleri ile birlikte 2-(4-aminometilfenil)benzoksazol bileşiğinin antibakteriyel etkisini incelemiş ve *Staphylococcus pyogenes*’e karşı antibakteriyel özelliğe sahip olduğunu belirlemişlerdir.

Benzoksazol halkasının antitüberküloz aktivitesi ilk olarak Wagner-Jauregg ve ark. (1949) tarafından incelenmiş ve 6-amino-2-alkilbenzoksazol türevlerinin *Mycobacterim smegmatis* ve *M. tuberculosis* üzerine tüberkülostatik etki gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 1.5.).



Şekil 1.5. Wagner-Jauregg ve ark. (1949) tarafından antitüberküloz etkisi incelenen benzoksazol türevleri.

Araştırmalar 2-aminobenzoksazolün düşük antitüberküler etkili olduğunu göstermiş, yapının 6. konumunda etilamino veya nitro grupları bulunduğunda aktivitenin kaybolduğu bildirilmiştir. Yapılan bir başka çalışmada benzoksazolil-2-karboksilik asit tiyoamid yapısının 6. konumunda asetamido grubu bulunması halinde antitüberküler aktivitenin kaybolduğu bildirilmiştir. *N*-(benzoksazol-2-il)-*N'*-feniltiyoüre bileşiklerinde de benzoksazol grubunun 6. konumuna alkoksi grubu getirilmesinin aktiviteyi etkilemediği ancak *p*-fenil konumuna alkoksi grubu getirildiğinde etkinin arttığı ve en etkili türevin *N*-(benzoksazol-2-il)-*N'*-(*p*-etoksifenil)tiyoüre olduğu belirtilmiştir (Şekil 1.6.). Ayrıca 2-hidrazinobenzoksazol türevlerinde de antitüberküler etki bildirilmiştir (Katz, 1952; Sycheva ve Shchukina, 1965; Sycheva ve ark., 1966a; Sycheva ve ark., 1966b; Sycheva ve ark., 1967).

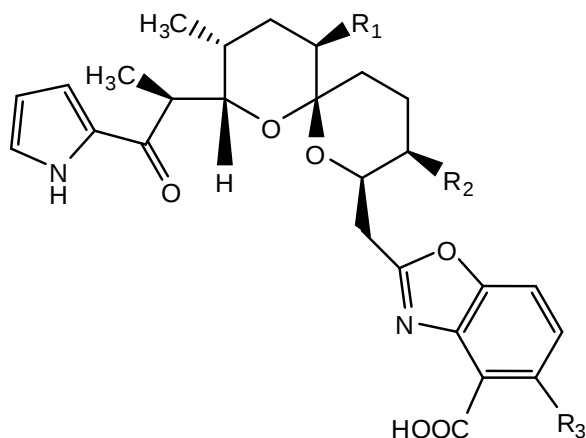


Şekil 1.6. Sycheva ve ark. (1966b) tarafından antitüberküloz etkisi incelenen *N*-(benzoksazol-2-il)-*N'*-feniltiyoüre bileşikleri.

Streptomyces chartreusis NRRL 3882 suşundan elde edilen ve iyonofor (membranlardan iyon taşıyabilen) özellikte olan A-23187 kodlu “kalsimisin” adlı bileşik (Çizelge 1.1.) benzoksazol halka sistemi içermektedir. Bileşik çeşitli bakterilere karşı antibakteriyel özelliktedir ve intramoleküler hidrojen bağları ile

psödosiklik konformasyon göstermektedir (Chaney ve ark., 1974; Gale ve ark., 1975; Evans ve ark., 1978). Araştırmacılar kalsimisinin antibakteriyel etkinliğinin divalan katyonlarla oluşturduğu kompleks sebebiyle oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Kalsimisin kimyasal yapı itibarıyla polietar antibiyotikler sınıfına girmektedir. Polietar antibiyotikler lipofilik kompleksler oluşturarak membranlardan iyon geçişini sağlamaktadırlar (Westley, 1977). Çizelge 1.1.'de farklı *Streptomyces* türlerinden elde edilen kezomisin, X-14885A, CP-61,405 ve *Dactylosporangium* türlerinden elde edilen AC7230 kodlu bileşikler gösterilmiş, bu bileşiklerin de çeşitli bakterilere karşı etkili oldukları ve kalsimisin gibi iyonofor özelliğe sahip oldukları belirlenmiştir (Boeckman ve ark., 1991).

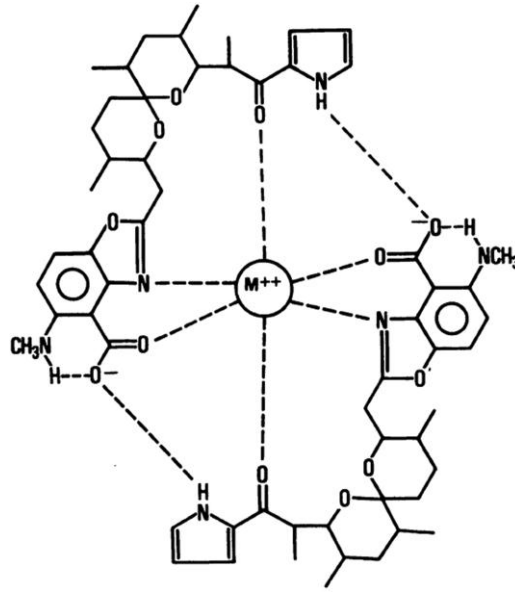
Çizelge 1.1. Bazı kalsimisin türevi antibiyotikler.



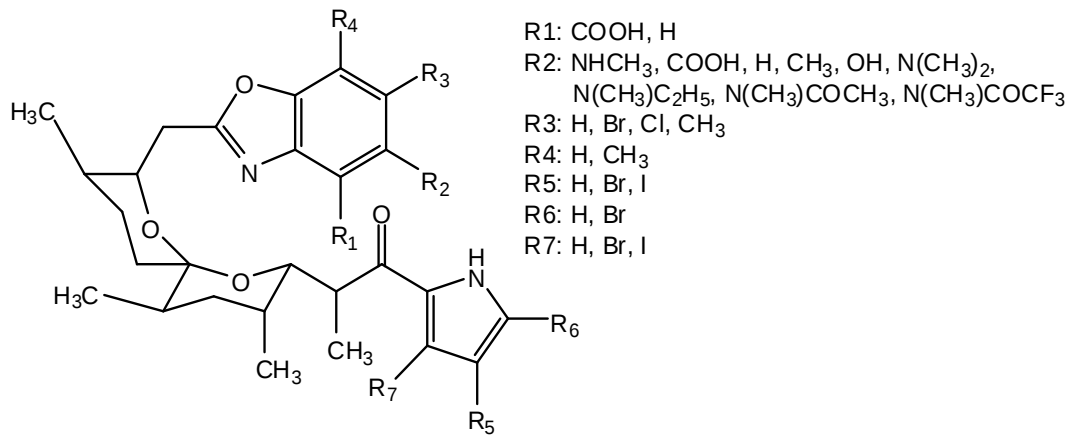
Bileşik Adı	R ₁	R ₂	R ₃
Kalsimisin	CH ₃	CH ₃	NHCH ₃
Kezomisin	CH ₃	CH ₃	H
X-14885A	H	CH ₃	OH
CP61,405	H	H	OH
AC7230	CH ₃	CH ₃	OH

Kalsimisin ve benzeri antibiyotiklerin yapısı incelendiği zaman 3 temel yapı gözlenmektedir; ketopirol yapısı, benzoksazol grubu, spiro halka sistemi. Kalsimisinin kristal yapısı incelendiğinde, lipofilik grupların ekzo konumda olduğu gözlenmiş, bu yapının membranlardan geçişi kolaylaştıracak bir konformasyon özelliği olduğu saptanmıştır (Chaney ve ark., 1974). Divalan katyonlarla kompleks oluşumu karboksilat oksijeni, ketopirol yapısının karbonil oksijeni ve benzoksazol grubunun aromatik azotu ile gerçekleşmektedir (Şekil 1.7.). Ayrıca, bir moleküldeki

pirol azotu ile diğer molekülün karboksil grubu arasındaki hidrojen bağı molekülün baştan uca sabit bir konformasyona sahip olmasını sağlamaktadır (Smith ve Duax, 1976). İleriki yıllarda kalsimisinin ester türevleri ve halojenli formları da sentezlenmiş ve iyonofor özellikleri incelenmiştir (Abbott ve ark., 1979; Babcock ve ark., 1980; Debono ve Molloy, 1980). Araştırmacılara göre kalsimisinin türevlerinin iyonofor özellikleri, benzoksazol halkasının 3. konumunda halkaya elektron veren grupların varlığında artmaktadır (Gresh, 1986).



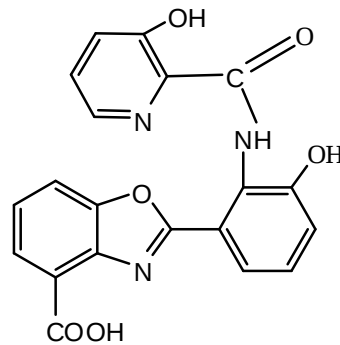
Şekil 1.7. Kalsimisinin Mg^{++} iyonu ile oluşturduğu kompleks (Abbott ve ark., 1979).



Şekil 1.8. Kalsimisinin türevi olarak sentezlenen bazı bileşikler (Debono ve ark., 1981; Prudhomme ve ark., 1986).

Haansuu ve ark. 2001 yılında *Frankia* adında azot bağlayan bir bakteriden *Frankiamid* adını verdikleri kalsimisin türevi bir antibiyotiği İTK ve HPLC ile izole ederek yapısını NMR, MASS yöntemleri ile aydınlatmışlardır. Yapılan çalışmada bu bileşiğin antibakteriyel ve antifungal etkisini 14 Gram-pozitif bakteri suşuna ve 6 patojen mantar suşuna karşı incelemişlerdir. Bileşiğin antibakteriyel aktivitesi 0,2-6,5 µg/ml aralığında tespit edilmiş, disk difüzyon tekniği ile saptanan antifungal etkisinde ise *Phytophthora* türünün en çok etkilenen mantar olduğu gözlenmiştir.

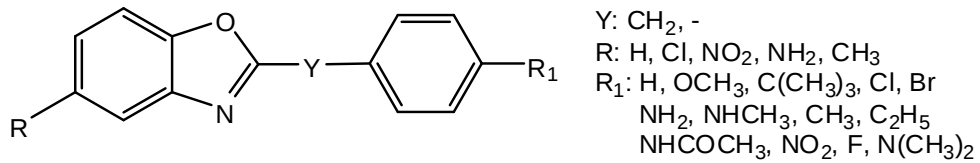
Elnima ve ark. (1981) bazı benzoksazol ve benzimidazol türevi bileşikler sentezlemiş, sentezlenen türevler arasında çeşitli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere ve mantarlara karşı en etkili olanları, 2-benzoksazolilmetil karbinol ve 2-(*o*-aminofenil)benzoksazol olarak saptamışlardır. Hoehn ve Michel (1982) de benzoksazol yapısı içeren A-33853 adını verdikleri antibiyotiğin *Streptomyces* türleri tarafından üretildiğini ve bazı patojen mikroorganizmalara karşı inhibitör etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 1.9.).



Şekil 1.9. A-33853.

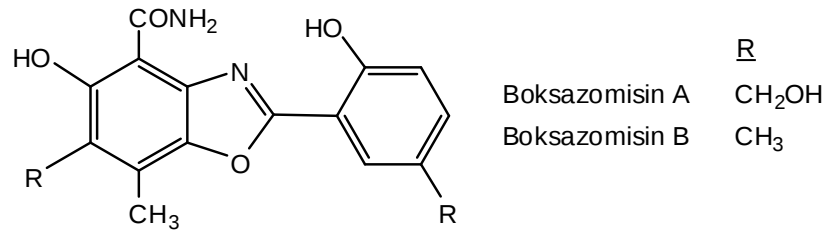
Hisano ve ark. (1982) yaptıkları çalışmada 2. konumunda piridin, kinolin, benzotiyazol, benzimidazol; 5. ya da 7. konumda nitro, klor, etoksi, metoksi gibi daha küçük süstitüenler içeren bazı benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol halkası içeren bileşikler sentezlemişler ve bunların antibakteriyel, antitüberküloz, antifungal, insektisidal ve herbisidal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen türevler arasında benzimidazol türevlerinin zayıf antimikrobiyal olduğunu, benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin ise antimikrobiyal etki taşımadığını bildirmişlerdir.

Benzoksazol halkasının 2. ve 5. konumdan süstitüe olduğu 2-(*p*-süstitüefenil/benzil)-5-süstitüebenzoksazol yapısındaki bileşikler de türevlendirilmiş (Şekil 1.10.) ve *S. aureus*, *Streptococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel etkileri referans ilaçlar olan ampisilin, amoksisilin, eritromisin, kloramfenikol ile; *C. albicans*'a karşı antifungal etkileri haloprojin ve klotrimazol ile karşılaştırılmıştır. Bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonu değerleri 6,25-200 µg/ml arasında gözlenmiştir (Şener ve ark., 1986a; Şener ve ark., 1986b; Yalçın ve ark., 1986; Şener ve ark., 1987a; Yalçın ve ark., 1987; Özden ve ark., 1986; Yalçın ve ark., 1990; Temiz, 1991). Bu bileşiklerden bazıları ile yapılan ve kuantum kimyasal parametrelerin kullanıldığı kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmasında düzlemsellik azaldıkça *C. albicans*'a karşı etkinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, benzoksazol yapısındaki elektron alıcı özellik azaldıkça antifungal etkinin arttığı bildirilmiştir (Türker ve ark., 1990). Şener ve ark. (1987b), sentezlenen 2,5-disüstitüebenzoksazol bileşiklerinin bazıları ile gerçekleştirdikleri ve yöntem olarak Free-Wilson analizini tercih ettikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmasında *C. albicans*'a karşı etki için benzoksazol halkasının 5. konumunun, benzoksazol halkasına 2. konumdan bağı fenil/benzil grubunun *para* konumuna göre daha önemli olduğunu belirtmiştir.



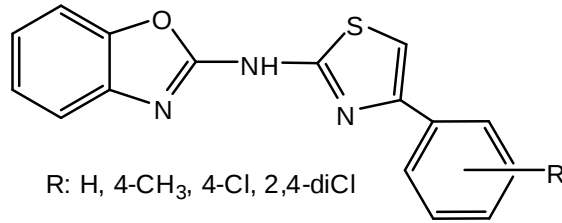
Şekil 1.10. 2. ve 5. konumdan türevlendirilmiş bazı benzoksazol türevleri.

Saitoh ve ark. (1987) boksazomisin A, B adını verdikleri ve *Pseudonocardia* ATCC 53205 suşundan elde edilen, kimyasal yapıları Şekil 1.11.'de gösterilen bileşiklerin çeşitli Gram-pozitif bakterilere ve anaeroblara karşı antimikrobiyal etkilerini incelemişler ve asidik ortamda daha iyi aktivite sonuçları aldıklarını tespit etmişlerdir.



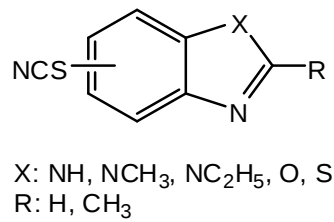
Şekil 1.11. Bokazomisin A ve B (Saitoh ve ark., 1987).

Khan ve Rastogi, bazı 2-(4-süstitüefenil-2-tiyazolilamino)benzoksazol bileşikleri sentezlemiş ve türevlerin *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel etkili olduklarını saptamışlardır (Şekil 1.12.) (Khan ve Rastogi, 1989).



Şekil 1.12. Khan ve Rastogi (1989) tarafından sentezlenen ve antibakteriyel etkisi incelenen benzoksazol türevleri.

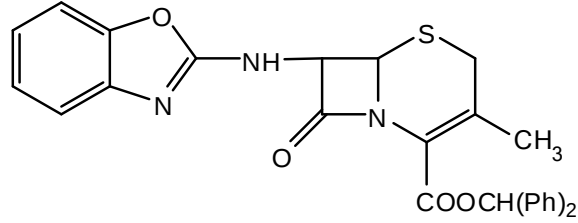
Boev ve ark. (1990) bazı 5(6)-izotiyosyanobenzazol türevlerinin antimikrobiyal etkilerini incelemiş (Şekil 1.13.), bileşiklerin bazı Streptokok ve Stafilokoklara karşı MİK değerlerini 1-250 µg/ml aralığında kaydetmiştir.



Şekil 1.13. Boev ve ark. (1990) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzazol türevleri.

Jung ve ark. (1991) 7. konumunda benzimidazol, benzoksazol, benzotiyazol, imidazol grubu içeren bazı sefalosporin türevi bileşiklerin antibakteriyel ve β-laktamaz dayanıklılık etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında yer alan Şekil 1.14.'te gösterilen benzoksazol türevinin özellikle *S. pyogenes* ve *S.*

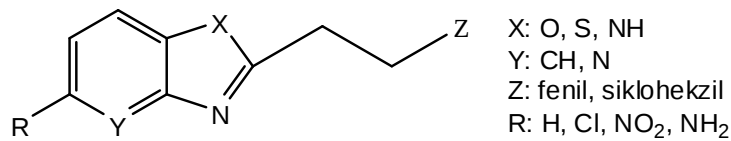
aureus'a karşı etkili olduğunu saptamışlar, *P. aeruginosa*, *E. coli* gibi bazı bakterilere karşı bakterisit etki göstermediğini bildirmişlerdir.



Şekil 1.14. Jung ve ark. (1991) tarafından antibakteriyel etkisi incelenen 7. konumunda benzoksazol yapısı içeren sefalosporin türevi bileşik.

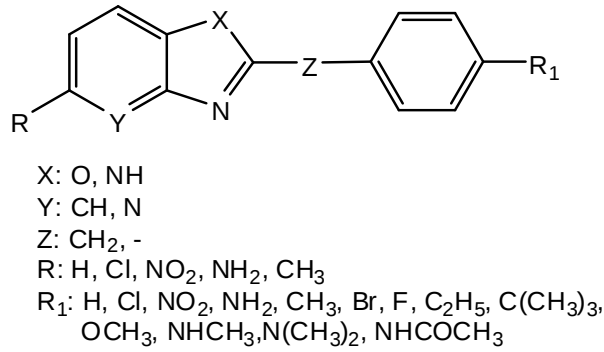
Şener ve ark. (1991), 46 bileşik kullanarak *C.albicans*'a karşı etkili benzoksazol ve oksazolo(4,5-*b*)piridin türevi bileşikler ile kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışması gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışma sonucunda 2. konumunda benzil, 5. konumunda elektron çeken grup içeren oksazolo(4,5-*b*)piridin türevi bileşiklerin daha etkili olacağı, 2. konumdan halkaya bağlanacak fenil grubunun moleküle esneklik kazandıracağı ve aktiviteyi arttıracığı bildirilmiştir.

2,5-disüstitüe-benzoksazol/benzimidazol/benzotiyazol ve 2-süstitüeoksazolo(4,5-*b*)piridin türevlerinin sentezlendiği (Şekil 1.15.) ve antimikrobiyal etkilerinin tayin edildiği bir başka çalışmada sentezlenen bileşiklerin MİK değerleri 12,5-50 µg/ml arasında, referans ilaçların MİK değerleri ise 0,78-200 µg/ml arasında gözlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşikler ile önceki bir başka çalışmada sentezlenen 2-(*p*-süstitüebenzil)-5-süstitüebenzoksazol türevi ve 2-(*p*-süstitüefenil) oksazolo(4,5-*b*)piridin türevi bileşikler kıyaslandığında benzoksazol türevi bileşikler için 2. konumda metilen ya da etilen köprüsünün yer almasının antibakteriyel etkiyi değiştirmedeği, 5. konumdaki grubun etki için daha önemli olduğu vurgulanmıştır (Yalçın ve ark., 1992).



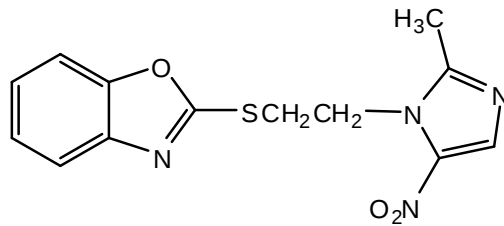
Şekil 1.15. Yalçın ve ark. (1992) tarafından sentezlenen bazı 2,5-disüstitüe benzoksazol/benzimidazol/benzotiyazol ve 2-süstitüeoksazolo(4,5-*b*)piridin türevleri.

Yalçın ve Şener (1993), sentezleri daha önce gerçekleştirilmiş 59 adet benzoksazol, benzimidazol, oksazolo(4,5-b)piridin türevi bileşiğin *K. pneumoniae*'ye karşı kantitatif yapı-etki ilişkilerini (QSAR) *Hansch* analizi ile bazı lipofilik, elektronik, sterik ve indikatör parametreler kullanarak incelenmiştir (Şekil 1.16.). Elde edilen denkleme göre 5. konumda hidrojen alıcı özelliğindeki grubun negatif alan etkileşimleri ile aktiviteyi arttırdığı belirlenmiştir.



Şekil 1.16. *K. pneumoniae*'ye karşı kantitatif yapı-etki ilişkileri incelenen bileşikler (Yalçın ve Şener, 1993).

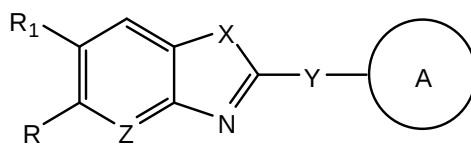
Demirayak ve Kiraz (1993) antibakteriyel etkilerini incelemek için sentezledikleri bazı benzazol türevi bileşikler içerisinde yer alan Şekil 1.17.'deki bileşiğin *Bacillus subtilis*'e karşı 16 µg/ml, *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı 64 µg/ml MİK değeri ile antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 1.17. Demirayak ve Kiraz (1993) tarafından antibakteriyel etkisi saptanan benzoksazol türevi bileşik.

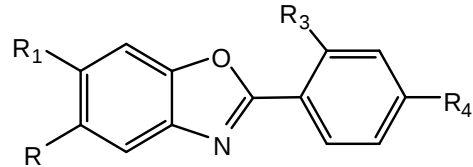
Bazı 2-(2(3)(4)-piridil)benzoksazol türevlerinin antibakteriyel ve antifungal etkileri incelendiğinde 2-(3-piridil)benzoksazol bileşikler daha etkili bulunmuş, bu bileşiklerin 2-fenilbenzoksazol türevi bileşikler ile biyoizoster olduğu bildirilmiştir (Şener ve ark., 1994).

İlerleyen yıllarda benzoksazol halkası ve analog yapıları üzerine yapılan antibakteriyel ve antifungal aktivite çalışmaları yeni türevlerin sentezlenmesi ile devam etmiştir (Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998; Temiz ve ark., 1998). Sentezlenen türevler Şekil 1.18.'de gösterilmiştir. Bu çalışmalarda elde edilen türevlerin antimikrobiyal etkileri 3,12-200 µg/ml aralığında tespit edilmiş, referans ilaçlar olan ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin, gentamisin, streptomisin, oksikonazol, haloprojin ise 3,12-200 µg/ml aralığında MİK değerine sahip olmuştur. Bu çalışmalarda *S. aureus*, *S. faecalis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* mikroorganizmaları antimikrobiyal etki çalışmaları için kullanılmıştır. Bileşiklerin genel olarak *S. faecalis* ve *P. aeruginosa*'ya karşı streptomisinden, ayrıca *P. aeruginosa*'ya karşı ise amoksisilin ve ampisilinden daha etkili olduğu gözlenmiştir. Çalışmalarda ikinci konuma siklohekzil ya da siklohekzilmetil grubunun gelmesinin etkide fark yaratmadığı, benzoksazol ve benzimidazol halkalarının biyoizoster olduğu, siklohekzil grubunun siklopentile kıyasla aktivite için daha önemli olduğu, *B. subtilis*'e karşı en etkili türevin 5. konumunda nitro ve 2. konumunda siklohekzil ya da siklohekzilmetil grubu yer alan benzoksazol bileşiği olduğu, 5. konumunda metil ve 2. konumunda 2-florofenil grubu içeren benzoksazol yapısının antimikotik etkisinin üstünlüğü vurgulanmıştır. Bileşiklerin genel olarak antifungal referans ilaçlara yakın aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.



R: H, Cl, NO₂, CH₃, NH₂
R₁: H, CH₃, NO₂
X: O, NH, S
Y: CH₂, CH₂CH₂, CH₂NH, -
Z: CH, N
A: siklohekzil, siklopentil, Ph, (p-Cl)Ph,
(p-Br)Ph, (p-NO₂)Ph, (p-NH₂)Ph

(a)

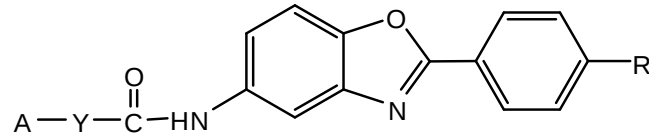


R₁: CH₃, H
R₂: CH₃, H
R₃: Cl, OCH₃, F, NO₂, CH₃
R₄: H, Cl, CH₃, OCH₃

(b)

Şekil 1.18. Sentezlenen bazı benzoksazol halkası ve analog özellikteki bileşikler (a) Şener ve ark., 1997; Ören ve ark., 1997; Ören ve ark., 1998 (b) Temiz ve ark., 1998.

Benzoksazol türevi bileşikler, 5. konumuna amid fonksiyonel grubu ile yan zincir ekleme suretiyle de türevlendirilmiştir. Bu bileşikler, 2. konumda *p*-süstitüefenil yapısı, 5. konumunda ise amid fonksiyonel grubuna metilenoksi, tiyometilen, metilen, etilen köprüsü ile ya da doğrudan bağlanmış bazı 5 ya da 6 üyeli aromatik halkalar içermektedir (Şekil 1.19.) (Akı-Şener ve ark., 2000; Temiz-Arpacı ve ark., 2002a; Temiz-Arpacı ve ark., 2002b; Temiz-Arpacı ve ark., 2002c). Bu çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkileri ampisilin, amoksisilin, tetrasiklin, streptomisin; antifungal etkileri haloprojin, klotrimazol ile kıyaslanarak *S. aureus*, *S. faecalis*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*'a karşı incelenmiştir. Bileşiklerin etkileri genel olarak referans ilaçlar kadar üstün olmamakla birlikte 12,5-200 µg/ml aralığında gözlenmiştir. Bileşiklerin antibakteriyel etkileri *S. faecalis*, *B. subtilis* ve *P. aeruginosa*'ya karşı streptomisin ile, *P. aeruginosa*'ya karşı ise amoksisilin ve ampisilin ile kıyaslanabilir olarak saptanmış, bazı türevlerin ise referans ilaçlardan daha etkili olduğu tespit edilmiştir.



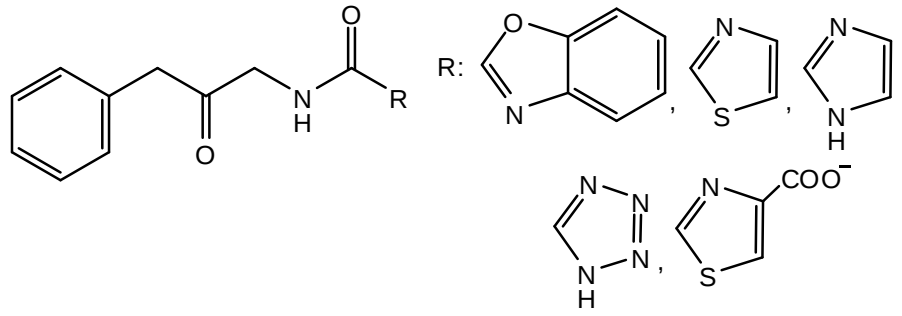
R: H, F, C₂H₅, N(CH₃)₂

Y: OCH₂, SCH₂, CH₂, CH₂CH₂, -

A: Ph, (*p*-Cl)Ph, (*p*-NO₂)Ph, 2-tiyenil, 2-furil, (*p*-F)Ph, (*p*-metoksi)Ph, sikloheksil, (*p*-Br)Ph, (*p*-CH₃)Ph, (*p*-C₂H₅)Ph, (*p*-t-butil)Ph, (*o,p*-dimetoksi)Ph, (*o,p*-dimetil)Ph, (*p*-propiloksi)Ph, (*o*-Cl)Ph, (*m,m*-dimetoksi)Ph

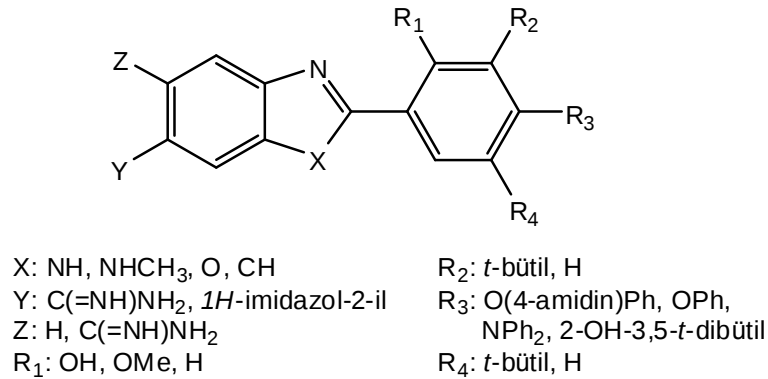
Şekil 1.19. 5. Konumdan amid fonksiyonel grubu ile yan zincir ekleyerek türevlendirilen benzoksazol bileşikler.

Kumar ve ark. (2001), β-laktamaz inhibitörü yeni bileşikler geliştirmek amacıyla bazı benzoksazol, tiyazol, imidazol, tetrazol, tiyazol-4-karboksilat türevi bileşik sentezlemişlerdir. Aralarında en etkili olanın tetrazol yapısı içeren türev olduğu bildirilmiştir (Şekil 1.20.).



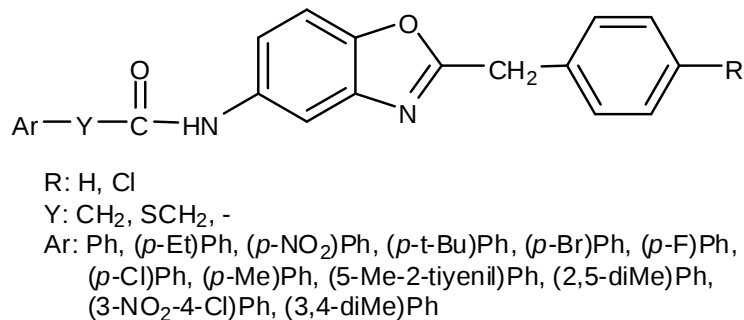
Şekil 1.20. β -Laktamaz inhibisyon aktiviteleri incelenen bazı benzoksazol türevi bileşikler (Kumar ve ark., 2001).

Weidner-Wells ve ark. (2001) bazı amidino benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek bunların bakteri iki-bileşen sistemleri (*Two-Component Systems*) üzerine etkilerini incelemişlerdir (Şekil 1.21.). Bileşiklerin çoğu dirençli ve duyarlı Gram-pozitif bakterilere karşı iyi *in vitro* antibakteriyel etki göstermiştir. Referans ilaç olarak okzasilin ve vankomisin kullanılmıştır.



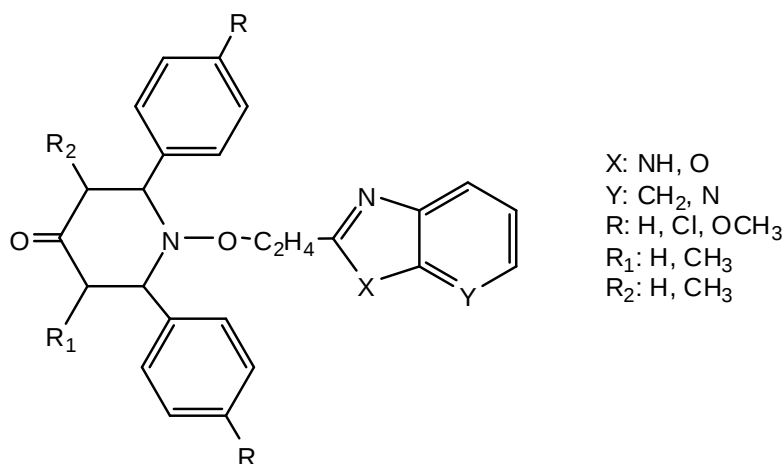
Şekil 1.21. Weidner-Wells ve ark. (2001) tarafından antibakteriyel etkisi incelenen bazı amidinobenzazolin türevleri.

Benzoksazol ve benzotiyazol halkasının 2. konumdan benziltiyolu grupları ile süstitüe olduğu bazı bileşiklerin *M. tuberculosis*'e ve tüberküloza sebep olmayan ancak AIDS hastalığına sahip bireylerde fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkan mikobakterilere karşı antimikobakteriyel etkileri Koci ve ark. (2002) tarafından incelenmiştir (Şekil 1.22.). Referans ilaç olarak izoniazidin kullanıldığı çalışmada bileşiklerin aktiviteleri 2-1000 μ mol/L aralığında gözlenirken izoniazidin aktivitesi 0,5-250 μ mol/L aralığında tespit edilmiştir. Bileşikler arasında iki nitro grubu taşıyanların ya da



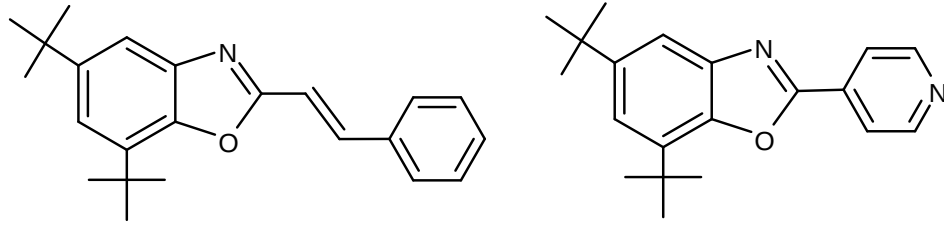
Şekil 1.26. Bazı benzoksazol türevleri (Yıldız-Ören ve ark., 2004b; Tekiner-Gülbaş ve ark., 2007).

Ramalingan ve ark. (2004), yapısında benzoksazol halkası içeren bazı 2,6-diarilpiperidin-4-on türevleri üzerine yaptıkları antimikrobiyal etki araştırma çalışmalarında bakterilerden *B. subtilis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*; mantarlardan *C. albicans*, *Aspergillus niger*, *A. flavus* türlerini kullanmışlar ve bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini 6,25-200 µg/ml aralığında saptamışlardır. Bileşiklerin bazıları *S. faecalis*'e ve *P. aeruginosa*'ya karşı streptomisin ile aynı ya da daha iyi MİK değeri vermiş, yine bazı bileşiklerin mantar türlerine karşı amfoterisin B kadar etkili olduğu gözlenmiştir. Aridoss ve ark. (2006) ise bu türev bileşiklerde benzoksazol halkası yerine imidazo(4,5-*b*)piridin halkasını kullanarak yeni türevler sentezlemiş ve antimikrobiyal etki çalışmalarını sürdürmüşlerdir. Buldukları MİK değerleri Ramalingan ve ark. (2004) tarafından elde edilen sonuçlara benzerdir (Şekil 1.27.).



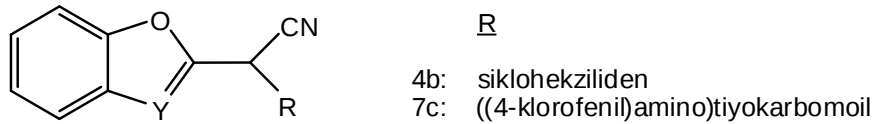
Şekil 1.27. Benzoksazol halkası içeren bazı 2,6-diarilpiperidin-4-on türevleri (Ramalingan ve ark., 2004; Aridoss ve ark., 2006).

Vinsova ve ark. (2005) lipofilik özellikte bazı yeni 2-sübstitüe-5,7-di-*tert*-bütilbenzoksazol türevleri sentezlemiş, *M. tuberculosis* ve tüberküloza sebep olmayan ancak izoniazidin etkisiz kaldığı bazı *Mycobacterium* türleri üzerinde antimikobakteriyel etki çalışması gerçekleştirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerde tüberküloza sebep olmayan *M. kansasii* ve *M. avium* klinik izolatlarına karşı antimikobakteriyel etki tespit edilmiş, ancak antifungal etki gözlenmemiştir. Aynı araştırmacı grubu 2006 yılında benzer yeni türevler sentezleyerek çalışmalarına devam etmiş ve antimikobakteriyel etkinin lipofiliklikten bağımsız ancak kimyasal yapıya bağlı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Şekil 1.28.'te, antimikobakteriyel etkisi en yüksek olan iki bileşik gösterilmiştir (Vinsova ve ark., 2006).



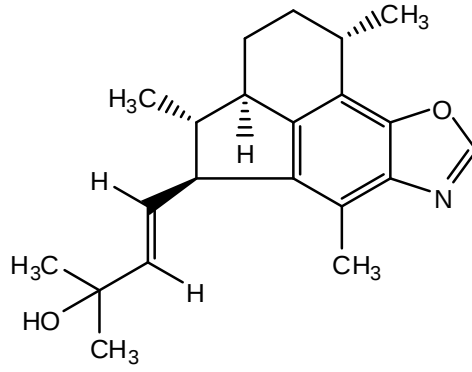
Şekil 1.28. Antimikobakteriyel etkisi incelenen bazı lipofilik benzoksazol türevleri (Vinsova ve ark., 2006).

Rida ve ark. (2005), bazı yeni 2-sübstitüebenzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek HIV-1, antimikrobiyal ve antikanser etkilerini araştırmışlardır. Bileşikler arasında *P. aeruginosa*'ya karşı 7c kodlu bileşik (MİK<50 µg/ml) referans ilaç olan ampisilin ve streptomisin (MİK=50 µg/ml) kadar etkili, 4b kodlu bileşik ise her iki referans ilaçtan daha etkili (MİK<25 µg/ml) olarak bulunmuştur (Şekil 1.29).



Şekil 1.29. Bazı antibakteriyel etkili 2-sübstitüebenzoksazol türevleri (Rida ve ark., 2005)

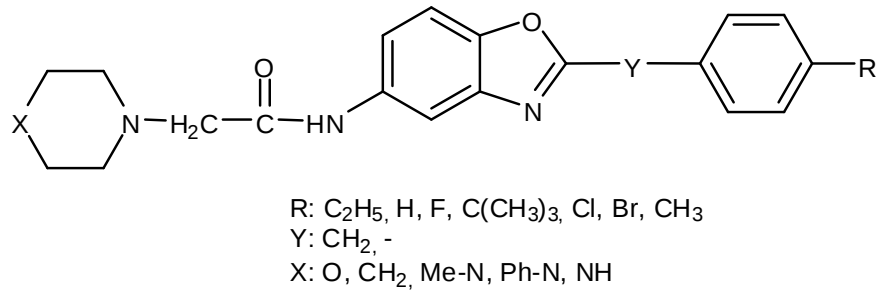
Rodriguez ve ark. (2006), *Pseudopterogorgia elisabethae* adı verilen deniz canlısından izole ettikleri ileabetoksazol (Şekil 1.30.) adı verilen bileşiğin antimikobakteriyel etkili olduğunu bildirmişlerdir.



Şekil 1.30. İleabetoksazol.

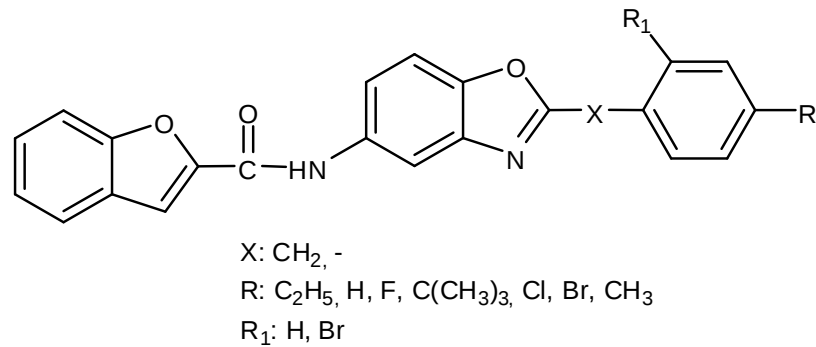
Arısoy ve ark. (2008), 2-(*p*-süstitüe)benzoksazol yapısının 5. konumunda bulunan amid yan zincirine alisiklik halkalar eklemek suretiyle yeni bileşikler sentezlemiş ve daha önce Temiz-Arpacı ve ark. (2005) tarafından sentezlenen benzer yapıdaki bileşiklerle birlikte antimikrobiyal etkilerini incelemiştir. Bu türevler hem *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *Candida krusei*, *C. albicans* standart suşlarına karşı hem de *K. pneumoniae* izolat (GSBL içerir), *P. aeruginosa* izolat (gentamisin dirençli), *E. coli* izolat (GSBL içerir), *B. subtilis* izolat (seftriaksona dirençli), *S. aureus* izolat (metisiline dirençli -MRSA-), *C. albicans* izolat (biofilm pozitif) klinik izolatlarına karşı test edilmiştir. Referans ilaç olarak antibakteriyel etkili ampisilin, gentamisin, rifampisin, ofloksazin ve antifungal etkili flukonazol, amfoterisin B kullanılmıştır. Sentezlenen türevler 7,8-250 µg/ml aralığında MİK değerlerine sahip olmuştur. Bileşiklerin aktiviteleri genel olarak referans ilaçlardan düşük olmakla birlikte, MRSA'ya karşı gentamisin kadar etkili iki bileşik gözlenmiştir (MİK=7,8 µg/ml). Bu bileşikler, 2. konumundaki fenil grubunun *para* pozisyonunda *tert*-butil süstitüsyonu taşıyıp yan zincirinde piperazin ya da *N*-metilpiperazin grubu olan türevlerdir. 2. konumda metilen köprüsü ile fenil halkasının benzoksazol halkasına bağlı olduğu türevler Gram-pozitif bakterilere karşı daha az etkili olarak belirtilmiştir. Tüm bileşikler *P. aeruginosa* ve gentamisine dirençli suşuna karşı amoksisilin ve ampisilinden, 2. konumunda fenil ve yan zincirinde piperazin grubu içeren bileşik ise *P. aeruginosa* standart suşuna karşı ofloksazinden daha etkili olarak gözlenmiştir. Bileşikler *C. albicans*'a karşı referans ilaçlara kıyasla etkili olarak gözlenmezken, *C. krusei*'ye karşı yine 2. konumundaki fenil grubunun *para* pozisyonunda *tert*-butil süstitüsyonu taşıyıp yan zincirinde

piperazin ya da *N*-metilpiperazin grubu olan iki bileşik flukonazolden iki kat daha etkili olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, ayrıca MRSA'ya karşı QSAR çalışması gerçekleştirilmiştir. 2. konumundaki fenil grubunun *para* pozisyonunda bulunan süstitüentin hidrofobikliğinin ve sterik etkisinin önemi, 2. konumdaki metilen köprüsünün ve yan zincirin sonunda morfolin halkasının yer almasının aktiviteye olumsuz etkisi ancak bu konumdaki piperazin gruplarının antibakteriyel açıdan olumlu etkileri vurgulanmıştır (Şekil 1.31.).



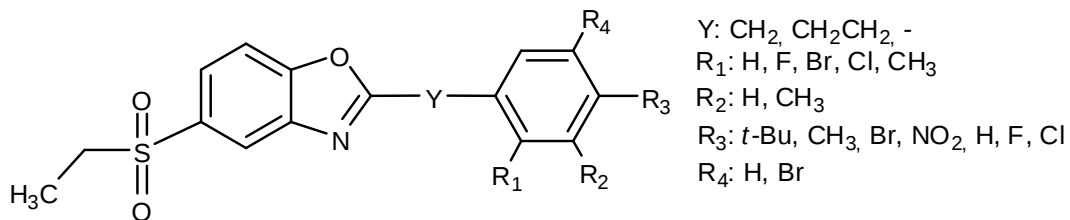
Şekil 1.31. Bazı 2,5-disüstitübenzoksazol türevleri (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Arisoy ve ark., 2008).

Alper-Hayta ve ark. (2008), bazı yeni 2-(süstitüefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril) karboksamido]benzoksazol türevleri (Şekil 1.32.) sentezleyerek çeşitli Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere ve mantarlara karşı antimikrobiyal etki çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Yeni sentezlenen ve yapısında iki kondanse heterosiklik halka taşıyan benzoksazol türevlerinin MİK değerleri 15,625-500 µg/ml aralığında bulunmuştur. Yapılan farmakofor analiz çalışması ile yapı üzerindeki hidrojen bağı alıcısı bölgelerin hidrofobik aromatik bölgelerden *P. aeruginosa*'nın gentamisine dirençli suşuna karşı aktivite açısından daha önemli olduğu vurgulanmıştır.



Şekil 1.32. Bazı 2-(süstitüefenil/benzil)-5-[(2-benzofuril)karboksamido]benzoksazol türevleri (Alper-Hayta ve ark., 2008).

Temiz-Arpacı ve ark. (2008), 5. konumunda etil sülfonil yapısı içeren, 2. konumunda metilen/etilen köprüsü ile ya da doğrudan heterosiklik halkaya bağlı fenil halkasının üzerinde çeşitli süstitüentlerin yer aldığı bazı benzoksazol türevi bileşikler (Şekil 1.33.) sentezleyerek antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Türevlerin MİK değerleri 7,8-125 µg/ml aralığında bulunmuştur. Bileşikler seftriaksona dirençli *B. subtilis* suşuna karşı gentamisin ve ofloksazinden, biofilm pozitif *C. albicans*'a karşı ise flukonazolden daha etkili olarak tespit edilmiştir.

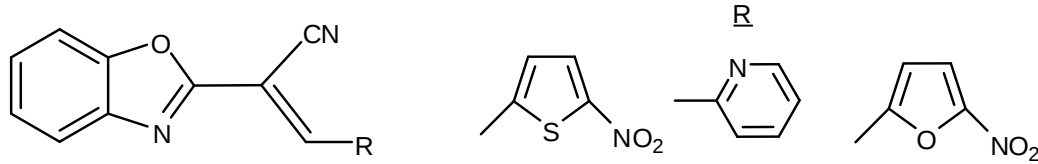


Şekil 1.33. 5-Etilsülfonil-2-(süstitüe-fenil/benzil ve/ya da feniletil)benzoksazol türevleri (Temiz-Arpacı ve ark., 2008).

Pichota ve ark. (2008), *M. tuberculosis* bakteriyel peptid deformilaz enzimi üzerinde inhibitör etki gösteren bazı benzoksazol ve analog yapısındaki bileşikleri bildirmişlerdir. Bileşikler benzoksazol ve analog yapıdaki halkaların 2. konumdan sübsititüsyonu ile elde edilmiştir ve karboksilik asit, hidroksamik asit gibi metal bağlayan gruplar içermektedir.

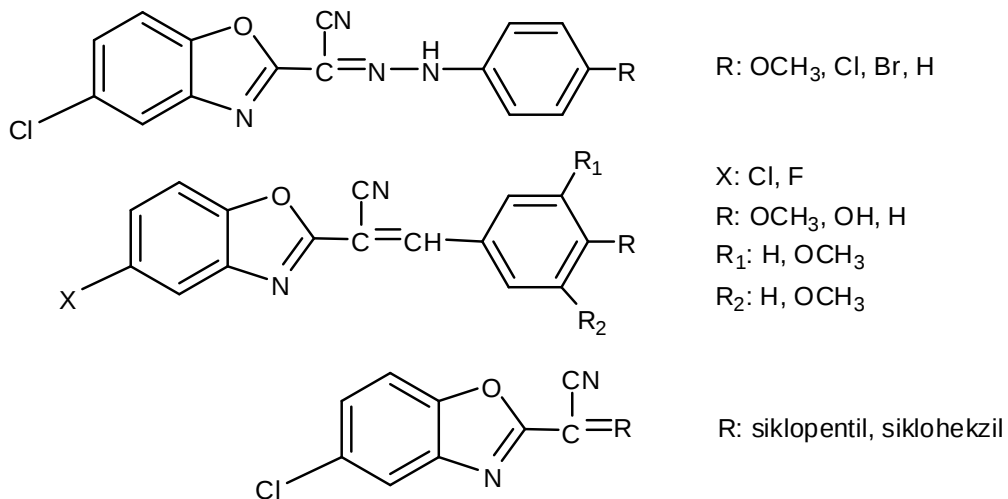
Saczewski ve ark. (2008) da 2. konumunda akrilonitril grubu içeren benzoksazol halkası ve analog yapısındaki bileşikler sentezleyerek antikanser ve antibakteriyel

etki araştırmalarını gerçekleştirmişler ve etkili bileşikler saptamışlardır. Bu çalışmada sentezlenen benzoksazol türevleri şekil 1.34.'te gösterilmiştir.



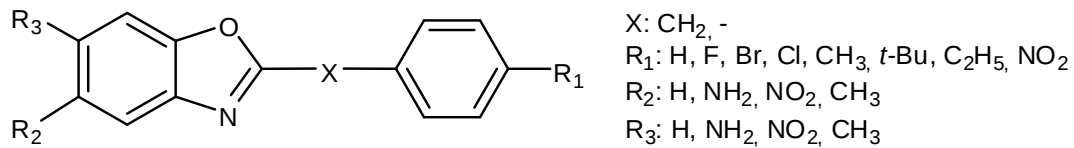
şekil 1.34. Saczewski ve ark. (2008) tarafından sentezlenen bazı benzoksazol türevleri.

Jauhari ve ark. (2008) da 2. ve 5. konumdan sübstitüe benzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek disk difüzyon yöntemi ile antimikrobiyal etki araştırmalarında bulunmuşlar ve bileşiklerin antibakteriyel/antifungal etkili olduğunu bildirmişlerdir (şekil 1.35.).



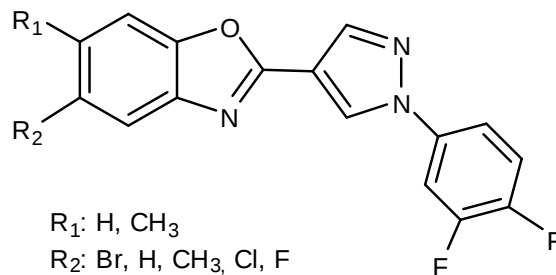
şekil 1.35. Bazı 2,5-disübstitüebenzoksazol türevleri (Jauhari ve ark., 2008).

Ertan ve ark. (2009), bazı yeni 5(6)-nitro/amino-2-(sübstitüe fenil/benzil) benzoksazol türevi bileşikler (şekil 1.36.) sentezleyerek antimikrobiyal etkilerini araştırmışlar ve daha önce sentezlenmiş bazı bileşikler ile birlikte *B. subtilis*'e karşı QSAR alışması yapmışlardır. QSAR alışması, 5(6)-nitro/amino-2-(sübstitüe fenil/benzil) benzoksazol türevlerinde R₁ konumuna elektron çekici bir sübstitüentın gelmesi ve R₂ ya da R₃ konumda metil grubu yer almasının *B. subtilis*'e karşı aktiviteyi arttırdığını ortaya koymuştur.



Şekil 1.36. Bazı 5(6)-nitro/amino-2-(süstitüefenil/benzil)benzoksazol bileşikleri (Ertan ve ark., 2009).

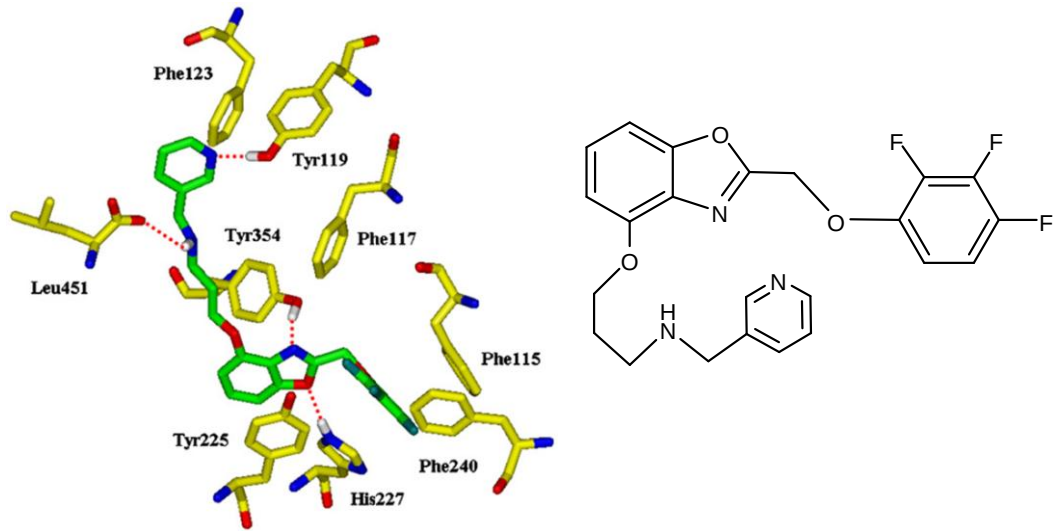
2. konumdan ve 5. ya da 6. konumdan süstitüe benzoksazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etki araştırmaları Gadakh ve ark. (2010) tarafından da gerçekleştirilmiş, çeşitli mikroorganizmalara karşı referans ilaçlar olan gentamisin, ampisilin, kloramfenikol, siprofloksazin, norfloksazin, nistatin ve griseofulvin ile kıyaslanabilir etkiye sahip bileşikler elde edilmiştir. Bileşiklerin MİK değerleri 25-1000 µg/ml aralığında, referans ilaçların MİK değerleri ise 0,05-500 µg/ml aralığında saptanmıştır. Bu çalışmadaki bileşiklerin 2. konumunda fenil halkası yerine 1-(3,4-diflorofenil)-pirazol-4-il grubu yer almaktadır (Şekil 1.37.).



Şekil 1.37. Gadakh ve ark. (2010) tarafından sentezlenen 2,5(6)-disüstitüebenzoksazol türevi bileşikler.

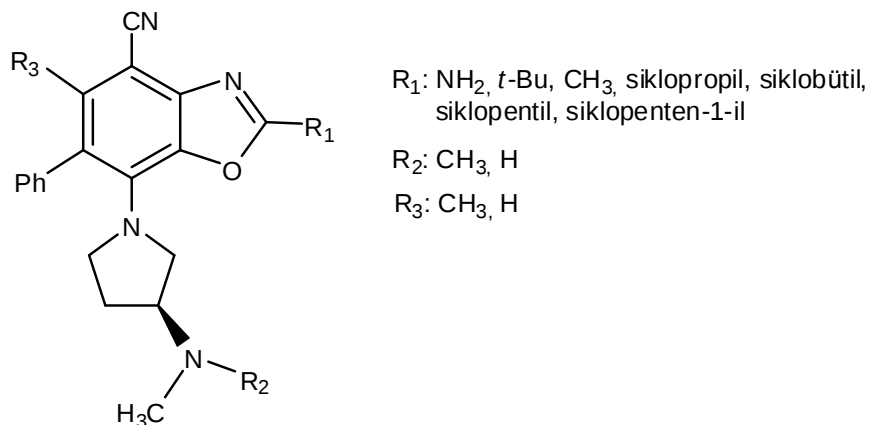
Sheng ve ark. (2010) da benzoksazol halkası için antifungal etkinlik araştırmaları kapsamında bazı 2,4-disüstitüebenzoksazol türevleri sentezlemiş ve antifungal etkilerini analog yapılar olarak sentezledikleri indol türevleri ile kıyaslamıştır. Fungal *N*-miristoiltransferaz enziminin hedef olarak alındığı çalışmada benzoksazol türevleri, indol bileşiklerine kıyasla çok daha etkili bulunmuş, yapılan doking çalışmasında benzoksazol çekirdeğinin enzimin bağlanma yöresinde hidrojen bağı ile enzime iyi bir şekilde kenetlenme gösterdiği ve bunun etki için çok önemli olduğu vurgulanmıştır. Şekil 1.38.'de gösterilen türev, referans bileşik flukonazol ile kıyaslanabilir, hatta bazı *Candida* türlerine karşı daha etkili olarak gözlenmiştir. Bu

çalışmada sentezlenen benzoksazol türevlerinin tümünün yapısı Şekil 1.38.'deki bileşik ile aynı iskelete sahip olmakla birlikte benzoksazol halkasının 2. konumundaki grupta yer alan fenil halkasına flor, diflor, triflor, nitro gibi süstitüsyonların bağlandığı türevler olarak antifungal etkileri incelenmiştir. Çalışmada *C. albicans*, *C. parasilosis*, *C. tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*'a karşı antifungal aktivite tayini gerçekleştirilmiş, referans ilaç olarak flukonazol kullanılmıştır.



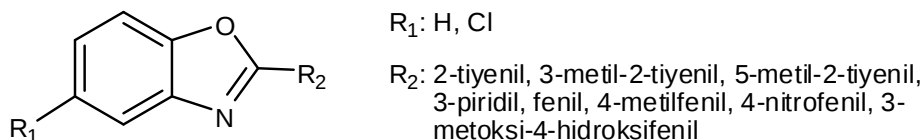
Şekil 1.38. Fungal *N*-miristoiltransferaz enzimi inhibitörü 2,4-disüstitübenzoksazol türevi bileşik (sağda) ve enzimin bağlanma yöresinde enzim ile yaptığı hidrojen bağları (solda; molekül yeşil, hidrojen bağları kesikli kırmızı çizgiler olarak gösterilmiştir) (Sheng ve ark., 2010).

Kuroyanagi ve ark. (2010), bazı benzoksazol, benzofuran, benzoksazin, benzimidazol halkası yapısına sahip analog özellikte bileşikler sentezleyerek antifungal etkilerini araştırmış, aralarında özellikle benzoksazol-4-karbonitril iskeletinin potent β -1,6-glukan sentez inhibitörü etkisi gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu iskeletin 5. konumuna metil grubu gelmesinin etkiyi önemli ölçüde arttırdığı bildirilmiştir (Şekil 1.39.).



Şekil 1.39. Kuroyanagi ve ark. (2010) tarafından antifungal etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşiklerin genel yapısı.

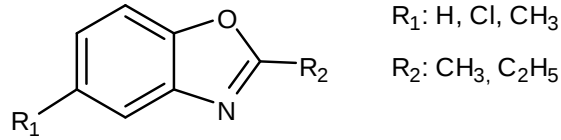
Kumar ve ark. (2010), sentezledikleri bazı 2,5-disüstitübenzoksazol türevlerinin antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemiş, test mikroorganizmaları olarak *B. subtilis*, *B. stearothermophilus*, *E. coli*, *Pseudomonas putida*, *Aspergillus flavus*, *A. niger*, antibakteriyel referans ilaç olarak kloramfenikolden, antifungal referans ilaç olarak sikloheksimidden faydalanmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal etkileri disk difüzyon yöntemi ile tayin edilmiş olup referans ilaçlara benzer aktivite gösteren türevler tespit edilmiştir (Şekil 1.40.).



Şekil 1.40. Kumar ve ark. (2010) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen 2,5-disüstitübenzoksazol türevleri.

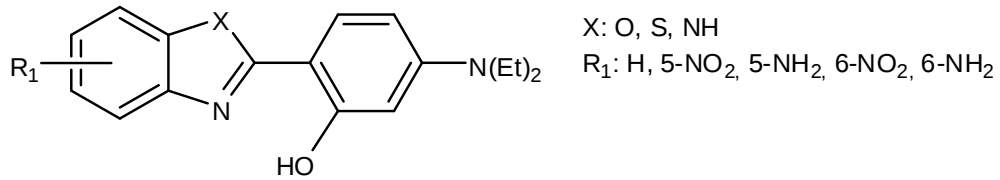
Braun ve ark. (2011), bakteriyel hiyaluronan liyaz enzimi inhibitörü olarak tasarladıkları bazı 1-açillenmiş benzimidazol-2-tiyon ve benzoksazol-2-tiyon türevi bileşikler sentezlemiş ve enzim inhibisyon testini farklı pH'larda test ederek bileşiklerin etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada *N*-(3-fenilpropiyonil) benzoksazol-2-tiyon bileşiğinin diğer bileşiklere kıyasla çok daha üstün aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir.

Anand ve ark. (2011) bazı 2,5-disübstitüebenzoksazol türevi bileşiklerin sentezini mikrodalga ile gerçekleştirmişler, disk difüzyon yöntemi ile bu bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir (Şekil 1.41.). Bileşiklerin inhibisyon alanları, referans ilaçlar olan trimetoprim ve mikonazole yakın olarak gözlenmiştir.



Şekil 1.41. Anand ve ark. (2011) tarafından mikrodalga yöntemi ile sentezlenen ve antimikrobiyal etkileri incelenen 2,5-disübstitüebenzoksazol türevleri.

Padalkar ve ark. (2011), benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol halkası içeren bazı yeni bileşikler sentezleyerek antimikrobiyal etkilerini incelemişler, türevler arasında benzoksazol halkası içerenlerin diğer analog halka içeren bileşiklere kıyasla daha aktif olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacıları yaptıkları bir diğer çalışmada (Padalkar ve ark., 2012) 2,5(6)-disübstitüebenzoksazol türev bileşikler sentezleyerek antimikrobiyal etki araştırma çalışmalarında devam etmişler, elde ettikleri yeni bileşiklerin bazılarının antimikrobiyal etkilerinin referans ilaçlar olan streptomisin ve flukonazol kadar iyi olduğunu saptamışlardır (Şekil 1.42.).

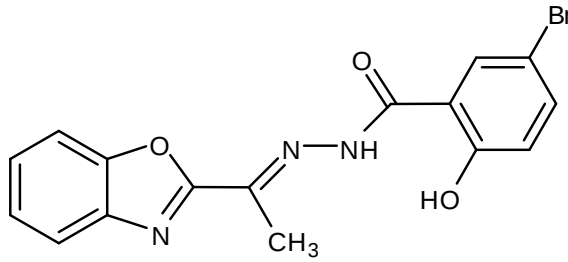


Şekil 1.42. Bazı 2,5(6)-disübstitüebenzoksazol türev bileşikler (Padalkar ve ark., 2012).

Arısoy ve ark. (2012), bu tez çalışması kapsamında bazı yeni 2-(p-sübstitüe-benzil)-5-[[4-(p-kloro/floro-fenil)piperazin-1-il]asetamido]benzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek *K. pneumoniae* ve izolatına (GSBL içerir), *E. coli* ve izolatına (GSBL içerir), *P. aeruginosa* ve izolatına (gentamisine dirençli), *S. aureus* ve izolatına (metisiline dirençli -MRSA-), *B. subtilis* ve izolatına (seftriaksona dirençli), *E. faecalis* ve izolatına (vankomisine dirençli), *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı antimikrobiyal etki çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Referans ilaç olarak ampisilin, gentamisin, vankomisin, ofloksazin, flukonazol ve amfoterisin B'nin

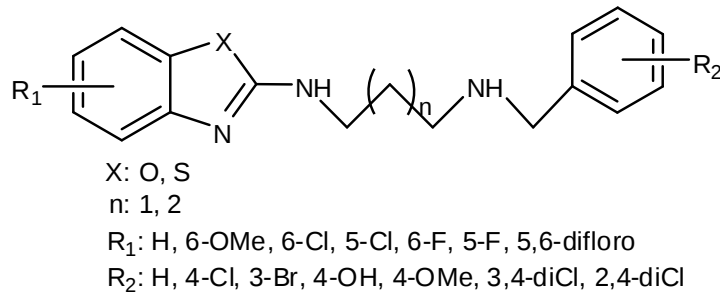
kullanıldığı çalışmada sentezlenen türevler 32-256 µg/ml aralığında, referans ilaçlar ise 0,0625-512 µg/ml aralığında MİK değerlerine sahip olmuştur (Çizelge 3.1.).

Kumar ve ark. (2012), yeni bazı benzoksazol/benzotiyazol/benzimidazol/indol halkası içeren bileşikler sentezleyerek metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) bakterisine ait piruvat kinaz enzimini hedef alan çalışmalar yürütmüştür (Şekil 1.43.). Piruvat kinaz enziminin insan homologlarının da bulunduğu dikkat çekildiği çalışmada, enzimin insanlarda bulunan homologları ile doking çalışmaları sürdürülmüş ve sadece bakteriyel piruvat kinaz enzimi hedef alınmaya çalışılmıştır. *In silico* tasarım ile çok etkili ve seçici olarak tespit edilen benzimidazol türevi bir bileşik sentezlendiğinde bileşiğin aslında hiç etkili olmadığı saptanmış ve bu durum bakteri hücre membranının bileşiğe karşı geçirgenliği ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada vankomisin kadar antibakteriyel etkili bazı indol türevleri dikkat çekmiştir.



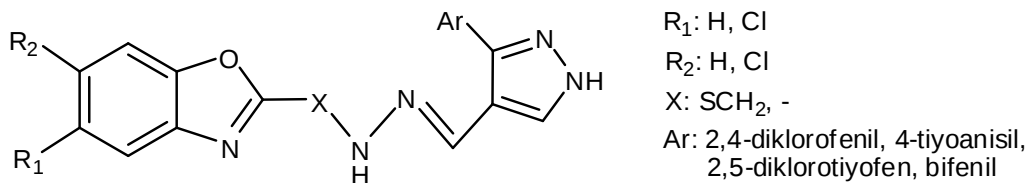
Şekil 1.43. Kumar ve ark. (2012) tarafından MRSA'ya ait piruvat kinaz inhibitör etkisi incelenen benzoksazol türevi bileşik.

Ouyang ve ark. (2012), *S. aureus* metiyonil-tRNA sentetaz enzimini hedef alarak geliştirdikleri bazı yeni benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin antibakteriyel etkilerini incelemişlerdir. Bileşiklerin genel yapısı Şekil 1.44.'te belirtilmiştir. Potent metiyonil-tRNA sentetaz enzimi inhibitörü SB-299683'ün referans alındığı çalışmada SB-299683 ile kıyaslanabilir aktiviteye sahip benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşikler tespit edilmiştir.



Şekil 1.44. Metiyonil-tRNA sentetaz enzimini hedef alarak geliştirilen benzoksazol ve benzotiyazol türevleri.

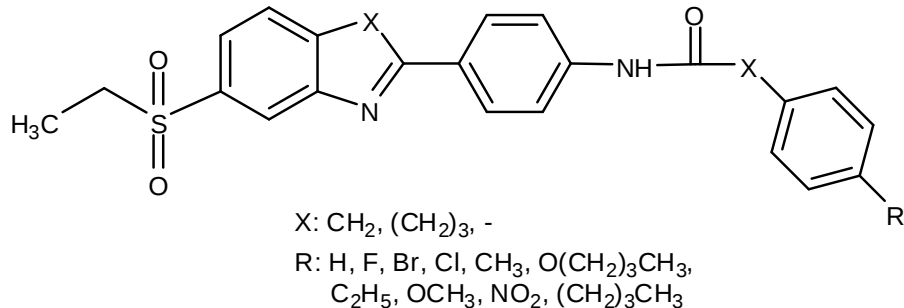
Vijesh ve ark. (2013), bazı yeni 2,5(6)-disübstitübenzoksazol türevi bileşikler sentezleyerek antibakteriyel ve antifungal etkilerini incelemişlerdir. Bakterilere karşı referans ilaç olan seftriaksonun MİK değerleri 1,6125-3,125 µg/ml aralığında, mantara karşı (*C. albicans*) referans ilaç olan flukonazolün MİK değeri ise 6,25 µg/ml olarak saptanırken, yeni sentezlenen 2-sübstitübenzoksazol türevi bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivite olarak 3,125-25 µg/ml aralığında MİK değerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışma kapsamında sentezlenen benzoksazol türevi bileşiklerin genel yapısı Şekil 1.45.'te gösterilmiştir.



Şekil 1.45. Vijesh ve ark. (2013) tarafından antimikrobiyal etkileri incelenen 2,5(6)-disübstitübenzoksazol türevi bileşikler.

2013 yılında yayınlanan bir araştırmada 5. konumunda etilsülfonil grubu taşıyan bazı benzoksazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve antimikrobiyal, tirozinaz/asetilkoliesteraz/bütirilkolinesteraz inhibitör etkileri incelenmiştir (Temiz ve ark., 2013). Bu çalışmada *S. aureus* ve metisiline dirençli izolatu, *E. faecalis* ve vankomisine dirençli izolatu, *E. coli* ve geniş spektrumlu β-laktamaz içeren izolatu, *P. aeruginosa* ve gentamisine dirençli mutanotu, *C. albicans* ve *C. krusei* test mikroorganizmaları olarak kullanılmış, benzoksazol türevlerinin (Şekil 1.46.) MİK değerleri 32-128 µg/ml aralığında saptanmış; referans ilaçlar olan ampicilin,

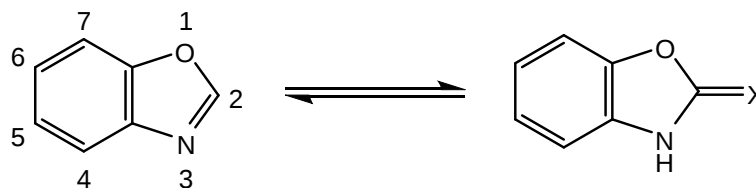
gentamisin, ofloksazin, vankomisin, meropenem, seftriakson, tetrasiklin, flukonazol ve amfoterisin B ise 0,25-64 µg/ml aralığında MİK değerlerine sahip olmuştur.



Şekil 1.46. Temiz ve ark. (2013) tarafından antimikrobiyal etkileri incelenen 2,5-disüstitübenzoksazol türevi bileşikler.

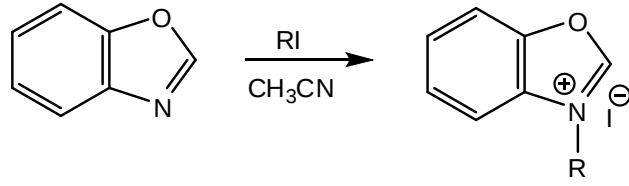
1.2.2. Benzoksazol Halkasının Genel Kimyasal Özellikleri ve Sentez Yöntemleri

Aromatik özellikteki benzoksazol halkası aynı zamanda 1,3-benzoksazol ya da benzo[d]oksazol olarak isimlendirilmektedir. Heterosiklik yapıdaki bileşik, oksazol halkası ile benzen halkasının kondensasyonundan oluşmaktadır. 2. konuma gelebilecek bir heteroatom ile iki ayrı totomerik form gözlenebilmekte, kristal formda ya da çözelti içerisinde ekzosiklik çift bağlı formda bulunmaktadır (Schnürch ve ark., 2010) (Şekil 1.47). Üzerinde bulunan oksijen ve azot atomu sayesinde hidrojen bağı alıcısı özelliği göstermektedir.



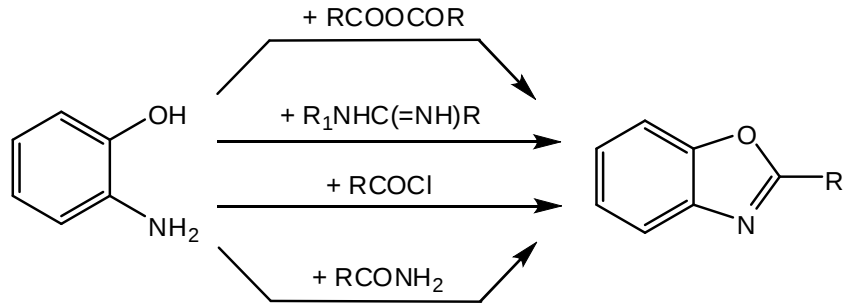
Şekil 1.47. Benzoksazol halkasında totomeri.

Benzoksazol halkası, Şekil 1.48.'de görüldüğü üzere, yapısındaki azot atomu üzerinden kuaternize edilerek halkanın tuzları elde edilebilmektedir (Pardal ve ark., 2002).



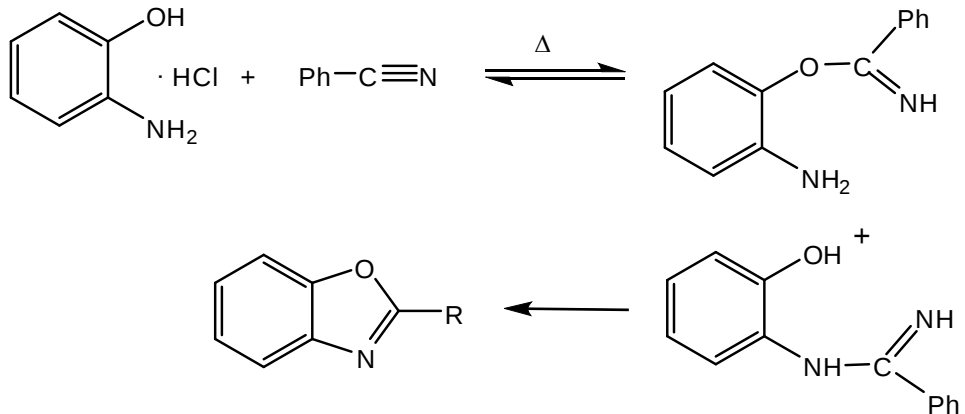
Şekil 1.48. Benzoksazol halkasının azot atomu üzerinden kuaternizasyonu.

Benzoksazol halkası ilk başlarda *o*-aminofenolden hareketle asit anhidritler, amidinler, amidler, açıl klorürler ile elde edilmeye çalışılmıştır (Şekil 1.49.) (Ladenburg, 1876; Wagner, 1940; Niementowski, 1897; Henrich, 1921; Skraup ve Moser, 1922).



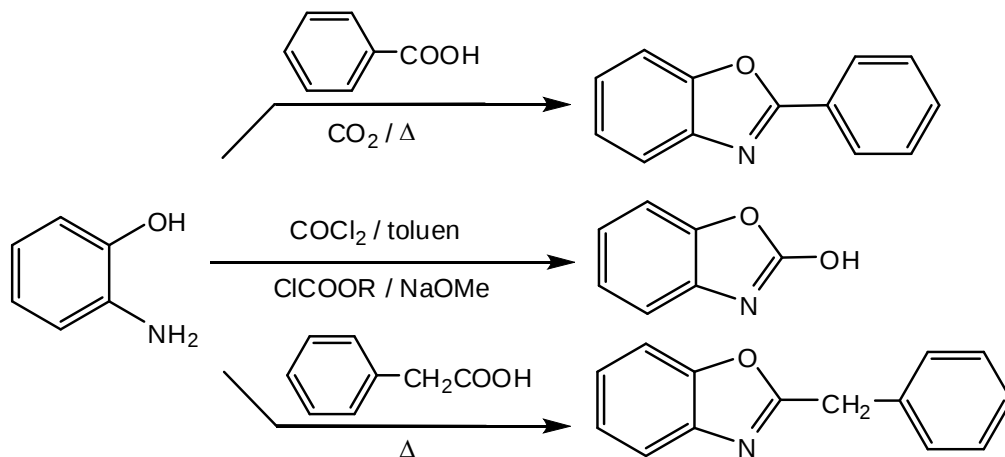
Şekil 1.49. *o*-Aminofenolden hareketle benzoksazol eldesi.

Skraup ve Moser (1922) benzonitril ve *o*-aminofenol'ü ısıtarak 2- fenilbenzoksazol elde etmiştir (Şekil 1.50.).



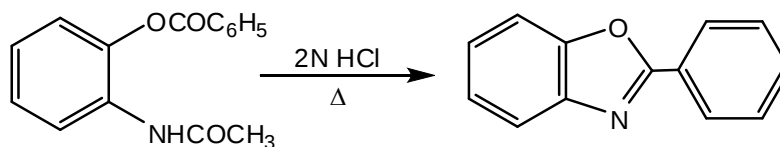
Şekil 1.50. Benzonitril ve *o*-aminofenol'ü ısıtarak 2- fenilbenzoksazol eldesi.

İlerleyen yıllarda benzoksazol halkasını oluşturmak üzere *o*-aminofenol; farklı asit, açıl klorür ve esterlerle muamele edilmiştir (Şekil 1.51.) (Desai ve ark., 1934; Galatis, 1948; Hammer, 1959).



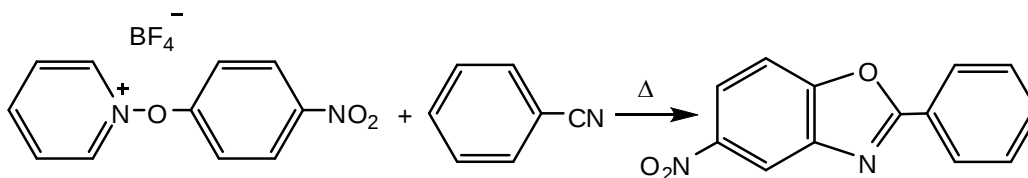
Şekil 1.51. *o*-Aminofenol ve çeşitli asit/ester/açıl klorürlerin reaksiyonu sonucu benzoksazol eldesi.

Witkop ve Patrick (1952), *N*-asetil-*O*-benzoil-*o*-aminofenolü asit varlığında ısıtarak 2-fenilbenzoksazol sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.52).



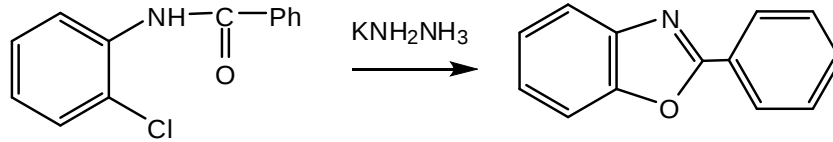
Şekil 1.52. 2-Fenilbenzoksazol sentezi (Witkop ve Patrick, 1952).

Abramovitch ve ark. (1981), *N*-(*p*-nitrofenoksi)piridinyum tetrafloroboratu benzonitrilli ortamda termoliz ederek 5-nitro-2-fenilbenzoksazol elde etmişlerdir (Şekil 1.53.).



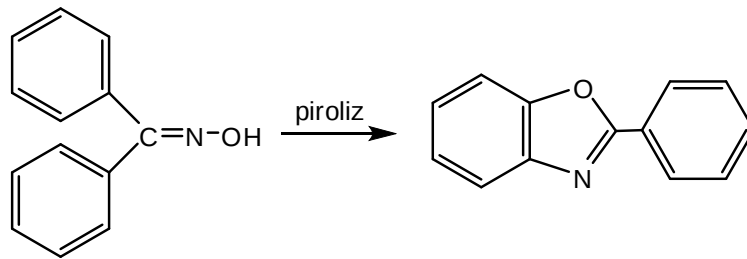
Şekil 1.53. 5-Nitro-2-fenilbenzoksazol sentezi (Abramovitch ve ark., 1981).

El-Sheikh ve ark. (1981), o-kloroanilinden hareketle benzoksazol yapısına ulaşmışlardır. Sentez şeması ve re ajanlar Şekil 1.54.'te belirtilmiştir.



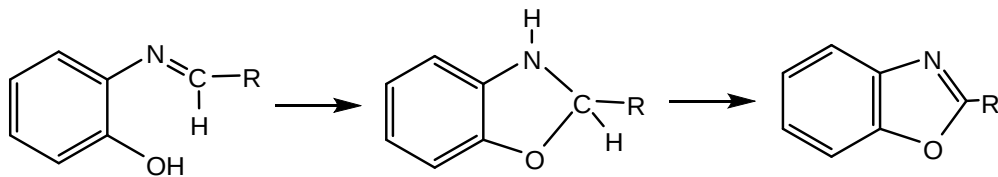
Şekil 1.54. o-Kloroanilinden hareketle benzoksazol eldesi.

Ohsawa ve ark. (1982), 2-fenilbenzoksazolü difeniloksimi piroliz ederek elde etmişlerdir (Şekil 1.55.).



Şekil 1.55. Difeniloksimi pirolizi ile 2-fenilbenzoksazol eldesi.

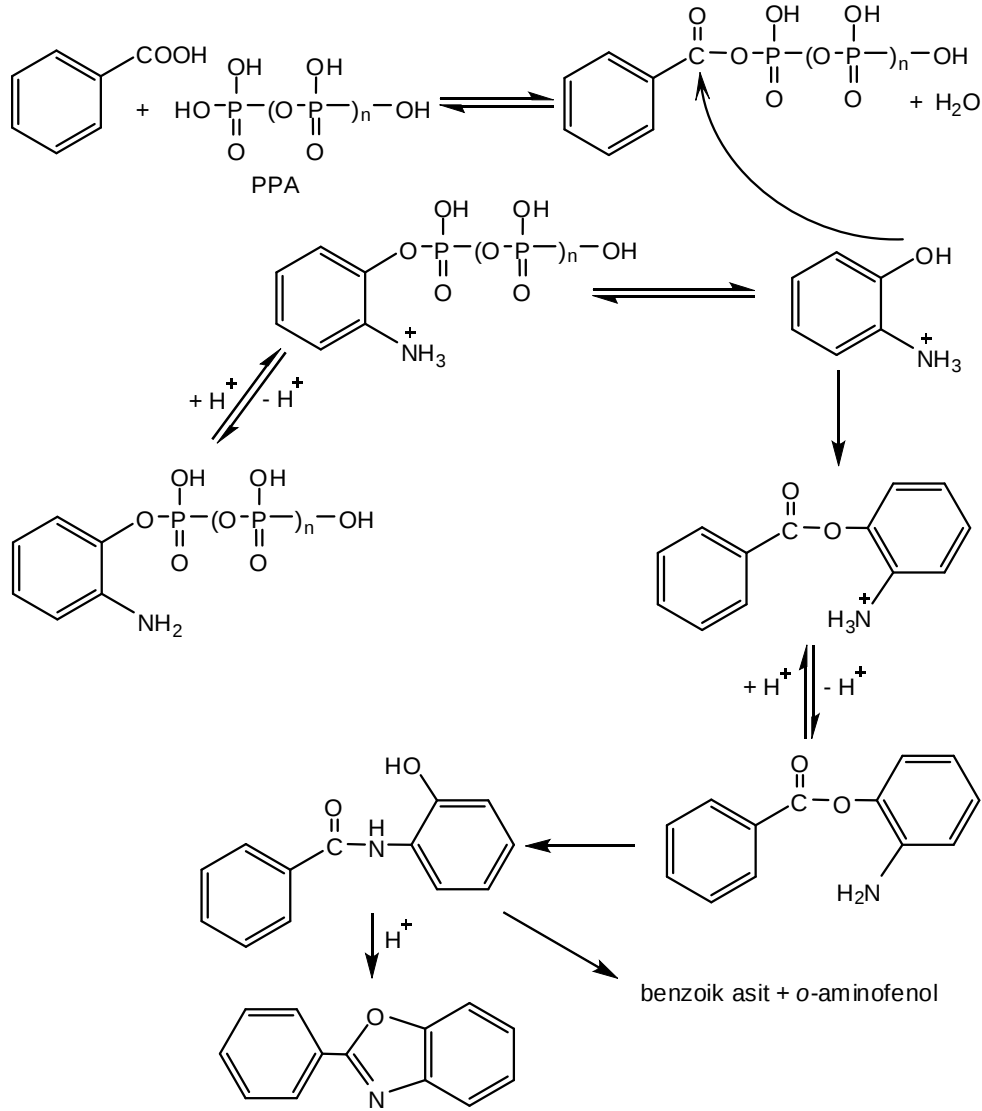
Bir çok araştırmacı *Schiff* bazından hareketle de (Şekil 1.56.) benzoksazol halkası elde etmiştir (Stephens ve Bower, 1950; Dunn ve ark., 1966; Crocker ve Raper, 1969; Tauer ve Grellmann, 1981; Temiz ve ark., 1998).



Şekil 1.56. *Schiff* bazından hareketle benzoksazol eldesi.

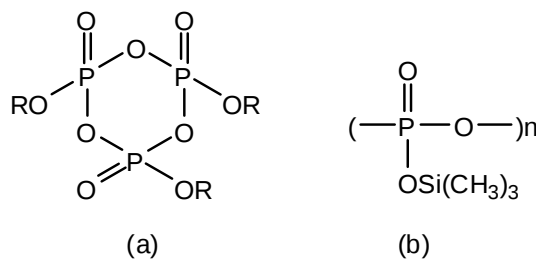
Benzoksazol halkası ve analoglarının sentezi için polifosforik asit (PPA) katalizör olarak sıklıkla kullanılmıştır. PPA bir çok organik madde için iyi bir çözücüdür ve açılasyon, alkilasyon, siklizasyon ve asit-katalizli reaksiyonlarda re ajan olarak kullanılmaktadır (Kissman ve ark., 1952; Bevis ve ark., 1969; Preston ve ark., 1969; Clark ve ark., 1978; Özden ve ark., 1986; So ve Heeschen, 1997; Temiz-Arpaci ve

ark., 2002b). So ve Heeschen (1997) benzoik asit ve *o*-aminofenolden hareketle PPA varlığında benzoksazol halkası siklizasyonu mekanizmasını NMR spektroskopisi ve kimyasal analizler kullanarak aydınlatmışlardır (Şekil 1.57.).



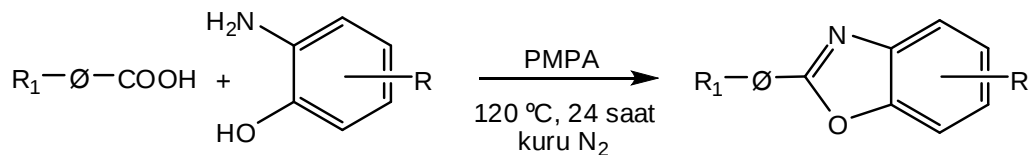
Şekil 1.57. PPA eşliğinde benzoksazol eldesi reaksiyon mekanizması.

Benzoksazol halkası ve analog yapıların eldesi için polifosfat esterleri (PPE) ve trimetilsililpolifosfat esterleri (PPSE) de uygun katalizör olarak saptanmıştır (Şekil 1.58.). PPSE'nin PPA ve PPE'ye kıyasla daha çok su çekici özellikte olduğu bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar sentez reaksiyonlarında bu re ajanları kullanmıştır (Kanaoka ve ark., 1964; Aizpurua ve Palomo, 1984; Noyanalpan ve Şener 1985). Her üç ajanın da kullanıldığı reaksiyonlar ısı ile yürütülmektedir.



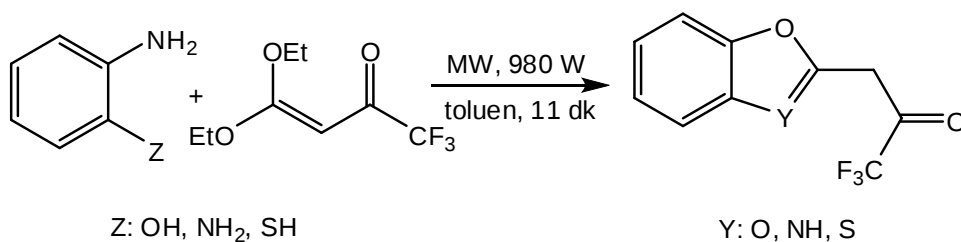
Şekil 1.58. PPE (a) ve PPSE (b).

Marcos-Fernandez ve ark. (2001), benzoksazol sentezi için fosfor pentoksit ile metan sülfonik asit (PMPA) karışımını kullanmıştır (Şekil 1.59.).



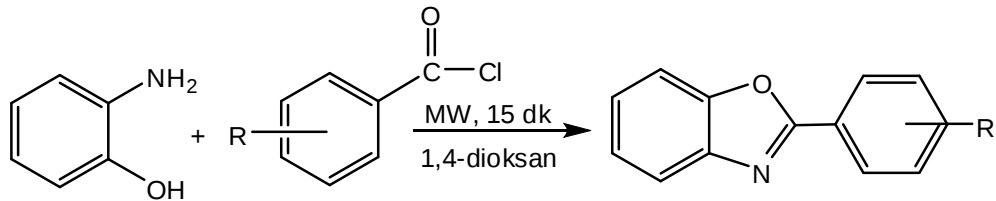
Şekil 1.59. PMPA ile benzoksazol halkası eldesi.

Mikrodalga teknolojisi ile benzoksazol ve analog özellikteki halkaların sentezi gerçekleştirilebilmektedir. Katritzky ve Singh'e (2003) göre konvansiyonel yöntemlerle Şekil 1.60.'daki reaksiyon %40-50 verime 3,5 saatte tamamlanırken mikrodalga kullanarak %86-96 verilme 11 dakika içerisinde sentez tamamlanabilmektedir.



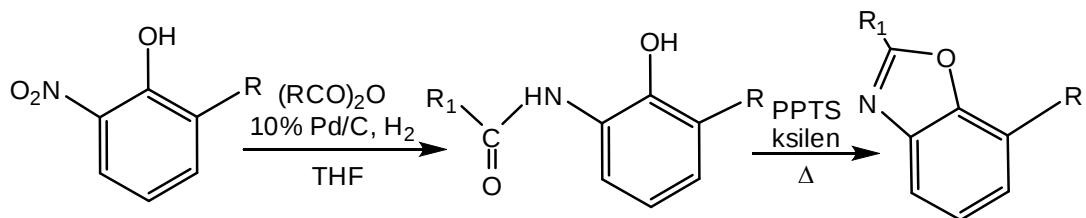
Şekil 1.60. Mikrodalga kullanarak benzoksazol halkası ve analog yapılarının sentezi (Katritzky ve Singh, 2003).

Pottorf ve ark. (2003) da o-aminofenoller ile açıl klorürleri kullanarak benzoksazol halkası sentezini mikrodalga yöntemiyle gerçekleştirmişlerdir (Şekil 1.61.).



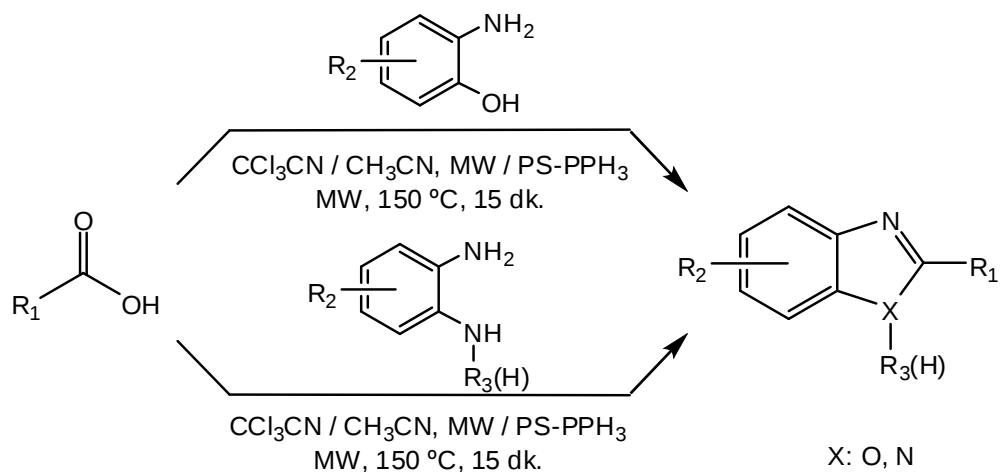
Şekil 1.61. *o*-Aminofenoller ile açıl klorürleri muamele ederek mikrodalga yöntemi ile benzoksazol halkası eldesi.

Sun ve arkadaşları 6-süstitüe-2-nitrofenolden hareketle önce nitro grubunun redüksiyonü ve ardından amidifikasyon ile amid yapısını sağlamış, ardından piridinyum *p*-toluen sülfonat ve ksilen içinde halka siklizasyonunu tamamlayarak benzoksazol halkası sentezini gerçekleştirmişlerdir (Sun ve ark., 2004) (Şekil 1.62.).



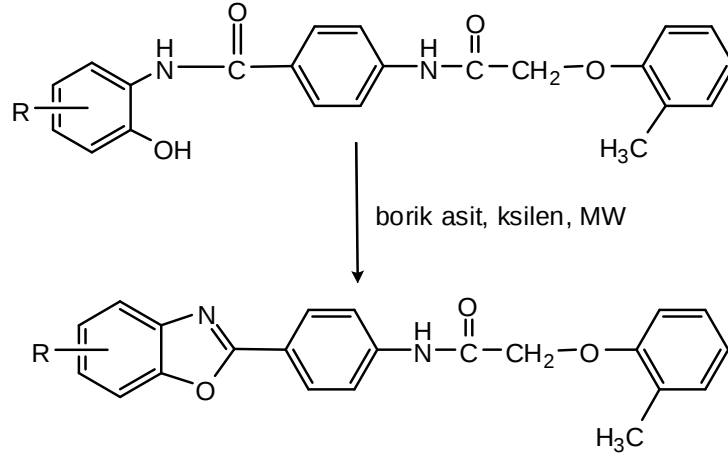
Şekil 1.62. Sun ve ark. (2004) tarafından gerçekleştirilen benzoksazol halkası eldesi.

Wang ve ark. (2006) mikrodalga yöntemi ile polistiren trifenilfosfin palladyum(0) (PS-PPh₃) reçinesi ve trikloroasetonitril kullanarak %90 ve üzeri düzeylerde verimle benzoksazol ve benzimidazol heterosiklik halkalarını sentezlemişlerdir (Şekil 1.63.).



Şekil 1.63. Wang ve ark. (2006) tarafından gerçekleştirilen benzoksazol/benzimidazol sentezi.

Smith ve ark. (2010) da *o*-aminofenol yapısını borik asit katalizörlüğünde ksilen ile çözerek mikrodalga uygulamak suretiyle benzoksazol halkasını elde etmişlerdir (Şekil 1.64.).



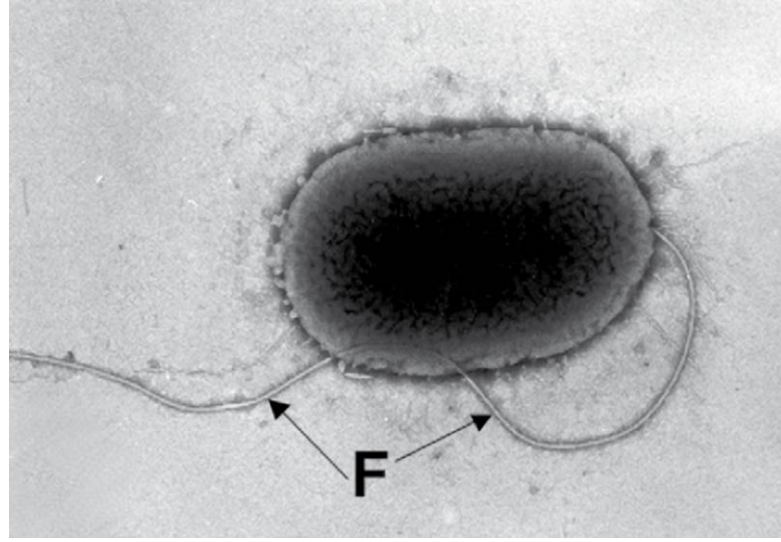
Şekil 1.64. Smith ve ark. (2010) tarafından mikrodalga yöntemi ile benzoksazol halkası eldesi.

1.2.3. Antimikrobiyal Etki Tayininde Kullanılan Mikroorganizmalar

1.2.3.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Gram-negatif, aerobik, hareketli bir bakteridir. Fırsatçı bir patojendir. Doğal olarak toprakta ve insan derisinde bulunur. Yara ve yanıklarda, lokal, mavi renkte bir irin oluşmasına sebep olurlar. Cildinde yanık olan ya da bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler için (AIDS) özellikle tehlike oluşturmaktadır. Kemik, üriner sistem, solunum yolları, gastrointestinal sistem, kulak, göz, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve sistemik enfeksiyonlar oluşturabilir. Antibiyotiklere karşı β -laktamaz üreterek, dışa atım pompaları (*efflux pumps*) sayısını artırarak, dış membran geçirgenliğini azaltarak direnç gösterir. Nozokomiyal (hastane kaynaklı) enfeksiyonların temel sebeplerindendir. Sebep oldukları nozokomiyal hastalıklarda %70'e varan oranlarda ölüme sebep olabilmektedir. Çoklu-ilaç direncine sahip *P. aeruginosa*, anti-psödomonal ajanlar olan β -laktamlar, karbapenemler, aminoglikozitler ve florokinolonlardan en az üçüne karşı direnç gösteren mutantlar olarak tanımlanmaktadır. Bu mutantlar ABD'de yoğun bakım ünitelerinde %20'lere kadar,

Asya’da ise %30’dan fazla oranlarda rastlanmaktadır. Genellikle ilk olarak β -laktam bir antibiyotik (penisilin, sefalosporin, karbapenem) ile aminoglikozit türevi ya da florokinolon türevi bir antibiyotik uygulanması ile tedavi edilmeye çalışılır. Kolistin gibi alternatif ilaçlar da tedavide kullanılabilmektedir. Tedavisinde β -laktam antibiyotiklerden; piperasilin-tazobaktam, seftazidim, sefepidim, sefepim, imipenem meropenem; aminoglikozit antibiyotiklerden gentamisin, tobramisin, amikasin; florokinolon antibiyotiklerden siprofloksazin, levofloksazin kullanılmaktadır (Mesaros ve ark., 2007; Goldman ve Green, 2009; s.: 135, 233-237; Schaechter, 2009; s. 739).

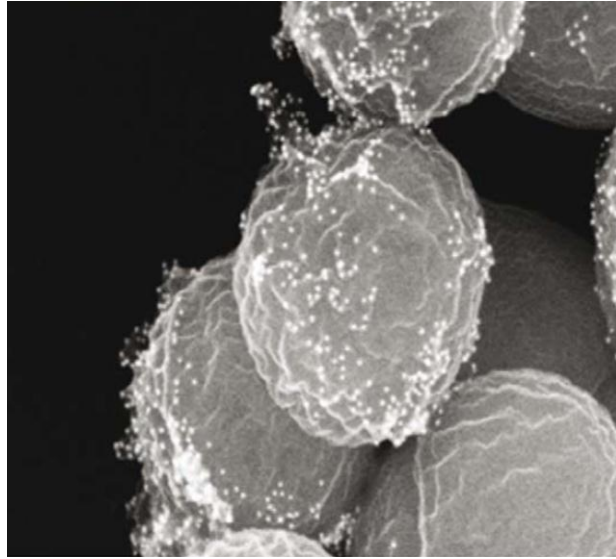


Şekil 1.65. *P. aeruginosa* hüresinin elektron mikrografı ve hücre kamçısı (*flagellum*) (F) yapısı (Mandell ve ark., 2010; s.: 2836).

1.2.3.2. *Enterococcus faecalis*

Gram-pozitif, fakültatif aneorob bir bakteridir. Bağırsaklarda, ağız boşluğunda, vajinal kanalda doğal olarak bulunmaktadır ve bu bölgelerde düşük patojenik potansiyele sahiptir. Son yıllarda üriner kanal, yanık, kök kanal tedavisi ve cerrahi işlem enfeksiyonlarında da patojen mikroorganizma olarak gözlenmiştir. 2004 yılından bu yana yapılan son tahminlere göre ABD’de yoğun bakım ünitelerinde meydana gelen enfeksiyonların üçte birinden vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) sorumludur. Enterokok enfeksiyonlarının %80-90’ının sebebi *E. faecalis* ve

E. faecium türleridir. *E. faecalis*, vankomisine karşı mürein peptit zincirinin terminal bölümünü değiştirerek direnç kazanmıştır. Dışkı, kontamine kan ve idrar ile bulaşabilmektedir. 2007 yılında yayınlanan bir rapora göre Kuzey Amerika'daki VRE'lerin %13'ü çoklu-ilaç direncine sahiptir; *E. faecalis*'in %28'i ayrıca kloramfenikole, %99'u ayrıca siprofloksazine dirençlidir. Vankomisine dirençli *E. faecalis*'ten metisiline dirençli *S. aureus*'a (MRSA) vankomisin-direnç geni transfer edildiğinin saptanması ile nozokomiyal enfeksiyonlara sebep olan VRE'nin kontrol altına alınması daha da önemli hale gelmiştir. Tek başına antibiyotik tedavisi ile direnç gelişimi oluşabilmektedir. Linezolid, ampisilin+aminoglikozit antibiyotik, daptomisin+aminoglikozit antibiyotik, fosfomisin, nitrofurantoin, ampisilin+imipenem gibi tek başına ya da kombine ilaç kullanımı ile tedavi edilmeye çalışılır (Goldman ve Green, 2009; s.: 176, 303-304; Mandell ve ark., 2010; s.: 2644, 2647-2648).

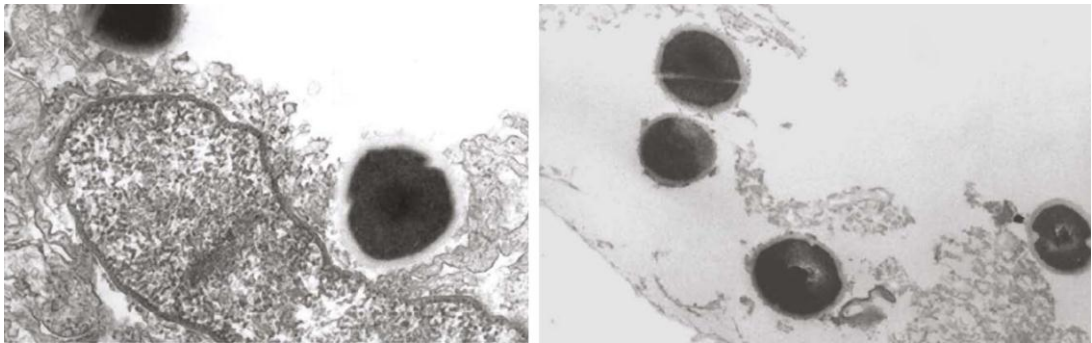


Şekil 1.66. *E. faecalis* hücresinin taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile gözlenen görüntüsü (Mandell ve ark., 2010; s.: 2644).

1.2.3.3. *Staphylococcus aureus*

Gram-pozitif, fakültatif anaerob bir bakteridir. İnsan derisinde, burun deliklerinde, mukozal yüzeylerde kommensalist olarak yaşar. İnsan burun deliklerinin girişindeki florada yer alır ve bu şekilde insandan insana bulaşabilir. *S. epidermidis* ile birlikte

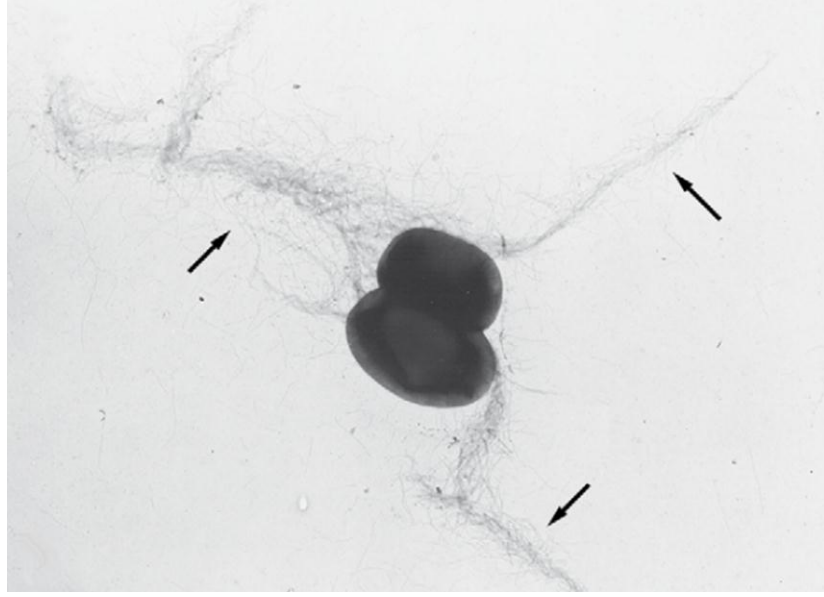
insanlarda potansiyel patojen olarak değerlendirilir. Nozokomiyal olarak ve toplumdan bulaşabilen enfeksiyonların sebeplerinin başında gelir. İnsanlarda yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, endokardit, toksik şok sendromu, sepsis ve zatürreye sebep olabilir. Ayrıca salgıladığı toksinler ile uzak doku ve organlarda da hastalığa sebep olabilmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) özellikle nozokomiyal enfeksiyonlar açısından önem kazanmıştır. Bakterinin metisiline direnç kazanımını büyük olasılıkla *S. sciuri*'den okzasilin/metisilin direnç geni transferi ile sağladığı düşünülmektedir. MRSA, aynı zamanda makrolid antibiyotiklere, tetrasiklin türevlerine, aminoglikozit antibiyotiklere, kloramfenikol ve florokinolonlara da direnç kazandığı için çoklu-ilaç direncine sahip bir bakteri olarak tıp dünyasında endişeye sebep olmaktadır. MRSA'nın ABD'deki hastane enfeksiyonlarında yaygınlığı 1975'te %2,1 iken 1991'de %35 olarak tespit edilmiş, son yıllarda bazı merkezlerde %60 oranına kadar çıkmıştır. Avrupa'da bu oran %26,3 olarak açıklanmıştır. 2003 yılındaki verilere göre ABD'de 300.000 MRSA ile enfekte olmuş hasta olduğu tahmin edilmekte; bunların 12.000'i yaşamı yitirmektedir. Hastalığı tedavi etmek için yapılan harcamaların bütçeye ekstra 9,5 milyar dolar yük getirdiği hesaplanmaktadır. Son yıllarda sadece nozokomiyal olarak değil, aynı zamanda toplumdan da bulaşabilen bir patojen olarak toplumu ciddi bir şekilde tehdit etmektedir. Günümüzde glikopeptid antibiyotiklerden vankomisin, linezolid, kinolon türevleri, MRSA tedavisinde kullanılmaktadır; ancak bu antibiyotiklere karşı da direnç kazanımı gözlenmiştir (Goldman ve Green, 2009; s.: 275-277, 281; Mandell ve ark., 2010; s.: 2543, 2558-2560, 2563).



Şekil 1.67. Elektron mikroskopisi görüntüleri. *S.aureus*'un endotel hücreesine saldırması (solda) ve parçalanmış endotel hücre kalıntıları (sağda) (Mandell ve ark., 2010; s.: 2545).

1.2.3.4. *Escherichia coli*

Gram-negatif, çubuk şekilli, fakültatif anaerob bir bakteri türüdür. Memeli ve insan bağırsak florasında doğal olarak bulunur. Menenjit, sistit, piyelonefrit ve üriner sistem enfeksiyonlarına sebep olabilir. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık enfeksiyonlara sebep olmaktadır. *E. coli*, dışkı bulaşmış sebzelerin, meyvelerin, et ürünlerinin iyi yıkanmaması sonucu tüketilmesi ile gıdalara bulaşır. Yapılan bir araştırmada etlerin %72'sinde, sebzelerin %55'inde, balıkların %18'inde *E. coli* tespit edilmiştir. İshale sebep olabilen ve bağırsak dışı kaynaklardan bulaşabilen *E. coli* O157:H7 (koli basili) adı verilen bir tipi mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde sık rastlanır ve sebep olduğu ishal “turist diyaresi” olarak adlandırılmaktadır. Bağırsak dışı kaynaklardan bulaşan türler hemolizin salgılayarak ishale ve endotel hücrelerin parçalanmasına sebep olmaktadır. Bunların tedavi ajanları arasında loperamid, azitromisin, rifaksimin ve florokinolon türevleri yer alır. 2000 yılında ABD’de yayınlanan bir raporda, *E. coli* sepsisi sebebiyle ölen hasta sayısı 40.000’dir ve hastaların tedavisi için 1,1-2,8 milyar dolar arasında sağlık harcamaları yapılmıştır. Geniş spektrumlu β -laktamaz (GSBL) içeren *E. coli* tipi de mevcuttur ve sebep olduğu nozokomiyal enfeksiyonlar, hastaların hastanede yatış sürelerinin uzaması ile ilişkilendirilmiştir (Lautenbach ve ark., 2001; Goldman ve Green, 2009; s.: 222; Mandell ve ark., 2010; s.: 2819-2822).



Şekil 1.68. *E. coli* hücrelerinin elektron micrografları. Ok işaretleri ile bakteriyel konjugasyon için gerekli olan piluslar gösterilmektedir (Mandell ve ark., 2010; s.: 2818).

1.2.3.5. *Candida albicans*

Maya özelliğinde bir mantardır. Toprakta, hastanelerde, hayvanlarda, cansız nesne ve besinlerde bulunur. İnsanda ise kommensalist olarak deride, gastrointestinal kanalda, kadınlarda genital yollarda bulunur. Çoğunlukla endojen *Candida* kaynaklı enfeksiyonlar gözlenirse de enfeksiyonun insandan insana geçmeside olasıdır. Sepsis, artrit, osteomyelit, endoftalmit, miyokardit, perikardit, menenjit, peritonit, pamukçuk, pankreatite sebep olmakta, ayrıca HIV-1 virüsünün yaygınlaşması *Candida* enfeksiyonlarının insidansını arttırmaktadır. AIDS hastaları özellikle mukokütanoz kandidiyazise karşı çok duyarlıdır. Yenidoğanlarda doğum esnasında anneden bebeğe geçebilir. Kullanılan antibakteriyel antibiyotikler özellikle gastrointestinal kanalda florayı değiştirerek *Candida*'nın çoğalmasına neden olabilmektedir. Sistemik dolaşıma gastrointestinal kanaldan geçtiği hipotezini destekleyen bulgular mevcuttur. Son yıllarda ABD'de yapılan bir araştırmada, enfekte yatan hasta kanından izole edilen mikroorganizmalar arasında en sık gözlenen dördüncü mikroorganizma olduğu tespit edilmiştir. Yine ABD'de 2000-2005 yılları arasında *Candida* ile ilişkilendirilen yatan hasta sayısı %52 oranında artmıştır ve tahminlere göre *Candida* için yapılan tedavi masrafları yılda 1 milyar

doları bulmaktadır. Amfoterisin B, triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin, anidulafungin), flusitozin tedavi amaçlı kullanılmaktadır (Mandell ve ark., 2010; s.: 3225-3227, 3235).

1.2.4. Moleküler Modelleme Çalışmaları

Moleküler modelleme, moleküllerin temsili şekillerini iki boyutlu olarak kağıt üzerine çizme çalışmaları ile başlamıştır. Ardından bazı gereçlerin (molekül ve atom kitleri) kullanımı ile üç boyutlu olarak kristal yapının görünümü oluşturulmaya ve atomların moleküldeki dizilimleri anlaşılma çalışılmıştır. Moleküler modelleme bir bilgisayar bilimi olmamakla birlikte, her geçen yıl daha hızlı işlemcilerin geliştirildiği bilgisayarlar sayesinde binlerce atoma sahip olan protein gibi yapıların modellerinin oluşturulması için gerekli hesaplamaların yapılması mümkün olmuştur. İlk olarak 1970'li yıllarda bilgisayar ekranlarında modeller oluşturulmaya başlanmış olup günümüzde tüm moleküler modelleme çalışmaları bilgisayarlar aracılığı ile gerçekleştirilmektedir (Höltje ve ark., 2003).

Moleküler modelleme çalışmalarının sıklıkla kullanıldığı alanlardan birisi bilgisayar destekli ilaç tasarımıdır. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı çalışmaları temel olarak dört ana sınıfa ayrılmaktadır (Çizelge 1.2.).

Çizelge 1.2. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı (Ooms, 2000).

		Hedef (Enzim/Reseptör)	
		Yapısı Bilinmiyor	Yapısı Biliniyor
Bileşik (İnhibitör/ Ligand)	Yapısı Bilinmiyor	Benzerlik araştırması <i>High-throughput screening</i>	<i>de novo</i> tasarım
	Yapısı Biliniyor	Analog yapıyı temel alan ilaç tasarımı (2D-QSAR, 3D-QSAR, farmakofor yapı)	Yapıyı temel alan ilaç tasarımı (docking)

Moleküler modelleme tekniklerinde sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri ilaç-enzim etkileşmelerinin incelendiği docking çalışmalarıdır. Docking, hedefe ait bağlanma yöresinde ligand konformasyonunun ve bağlanma şeklinin tahmin edilmesi/hesaplanması anlamına gelmektedir (Kitchen ve ark., 2004). Docking

çalışmaları için öncelikle enzimin (enzim/reseptör) kristal yapısının aydınlatılmış olması gerekmektedir. NMR, X ışınları kristallografisi gibi teknikler ile yapısı aydınlatılan enzim-ligand kompleksinin bağlanma yöreni, ligandın enzim içinde yer aldığı konum aracılığıyla tespit edilmektedir. Çeşitli bilgisayar programları (*Discovery Studio*, *MOE*, *AutoDock*, *DOCK*) ve doking algoritmaları (*LibDock*, *LigandFit*, *CDOCKER*, *GOLD*) kullanımıyla, ligandın enzime doking çalışması gerçekleştirilerek kullanılan bilgisayar programı ve algoritmanın validasyonu yapılmaktadır. Kristal yapısı aydınlatılan ligandın enzimin bağlanma yöreninde X ışınları kristallografisi aracılığıyla tespit edilen uzaysal konumu ile doking çalışması sonucu tahmin edilen uzaysal konumu arasındaki fark ortalama karekök hatası (RMSD, *root mean square deviation*) ile ölçülmekte, eğer fark 2.0 Å'den az ise yazılımın ve algoritmanın geçerliliği kanıtlanmaktadır (Wu ve ark., 2003). Oldukça geliştirilmiş algoritmalar olmakla birlikte, tüm doking işlemlerinin %100 başarı ile gerçekleştiren bir algoritma bulunmamaktadır. Bu sebeple uygun algoritma bulunana dek farklı algoritmalar denenebilmektedir. Doking çalışması ile moleküler modelleme tekniği kullanarak ligand (ilaç) ve hedef (enzim/reseptör) arasındaki etkileşimler (hidrojen bağları, hidrofobik temaslar) görsel olarak incelenebilmekte, ligand ile hedefin uzaysal konumları hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Farmakofor (biyolojik etkiden sorumlu yapı) model geliştirme, yoğun olarak faydalanan bir başka moleküler modelleme tekniği olmakla birlikte biyolojik olarak etkili bileşiklerin üç boyutlu ortak kimyasal özelliklerini saptamaya yaramaktadır. Farmakofor, IUPAC'a göre biyolojik yanıt oluşturmak için bir biyolojik hedef ile etkileşim kurmaya yarayan ideal sterik, elektronik özelliklere sahip toplu yapıdır (Wermuth ve ark., 1998). Farmakofor model (üç boyutlu) geliştirilmesi ile kağıt üzerinde (iki boyutlu) birbirinden farklı gibi gözlenebilen yapıların konformasyonlarını göz önünde bulundurarak aslında kimyasal özellik bakımından ne kadar benzer olduğu saptanabilmektedir. Bu amaçla çeşitli kimyasal özelliklerden faydalanılmaktadır. Bu kimyasal özellikler arasında; aromatik halka, pozitif/negatif yüklü/yüklenbilir grup, hidrofobik alifatik/aromatik grup, hidrojen bağı alıcı/verici grup yer almaktadır. Eğer hedefin yapısı biliniyor ise hedefe karşı doking çalışması gerçekleştirilmiş etkili ligandların farmakofor yapısı ortaya çıkarılabilmekte; hedefin yapısı bilinmiyor ise etkili ligandların farklı konformasyonları oluşturularak olası

konformasyonlar için bir farmakofor model geliştirilebilmektedir. Oluşturulan model sayesinde yeni bileşikler tasarlanabilmekte ya da veri tabanları taranarak (*virtual screening*) farmakofor modele uyan moleküller tespit edilebilmektedir. Farmakofor modellerin tayini, çeşitli bilgisayar programları aracılığıyla (*Discovery Studio, MOE, Ligandscout, Phase*) yapılabilmekte ve oluşturulan modeller programların hesapladığı skorlar ile sıralanabilmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez, Saflaştırma İşlemleri ve Yapı Analizlerinde Kullanılan Gereçler

2.1.1.1. Kimyasal Maddeler

Sentez, saflaştırma işlemleri ve yapı analizlerinde kullanılan kimyasallar herhangi bir ön saflaştırma işlemine tabi tutulmadan kullanılmıştır.

- Etil asetat (Merck)
- *n*-Hekzan (BDH)
- Trietilamin (Aldrich)
- Petrol eteri (Merck)
- Toluen (Merck)
- Polifosforik asit (Sigma Aldrich)
- Amonyak çözeltisi %25 (Merck)
- Metanol (Merck)
- Kloroform (Sigma Aldrich)
- *N,N*-Dimetilformamid (Fluka)
- Sodyum bikarbonat (Riedel de Haen)
- Dietileter (Birpa)
- *p*-Tolil asetik asit (Aldrich)
- 4-Florofenil asetik asit (Merck)
- 4-Klorofenil asetik asit (Merck)
- 4-Bromofenil asetik asit (Aldrich)
- Fenil asetik asit (Acros)
- 4-Bromo benzoik asit (Aldrich)

- *p*-Toluik asit (Aldrich)
- Benzoik asit (Fluka)
- 4-Floro benzoik asit (Fluka)
- 4-Kloro benzoik asit (Ege Chemie)
- Kloroasetik klorür (Aldrich)
- 3-Kloropropiyonil klorür (Himedia)
- *N*-etilpiperazin (Aldrich)
- *N*-fenilpiperazin (Merck)
- 1-(4-Florofenil)piperazin (Aldrich)
- 1-(4-Klorofenil)piperazin dihidroklorür (Aldrich)
- 2,4-Diaminofenol dihidroklorür (Fluka)
- Dimetilsülfoksit-*d*6 (Merck)
- Kloroform-*d* (Merck)

2.1.1.2. İnce Tabaka Kromatografisi Analizleri (İTK)

Reaksiyonu izlemek ve ürün saflığını kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Uygulamada silica jel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanılmış ve lekelerin belirlenmesi için 254 ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığından faydalanılmıştır (Camag UV Lambası). Her bir yöntemde kullanılan İTK mobil fazı bileşimi ilgili yöntemde belirtilmiştir.

2.1.1.3. Kolon Kromatografisi

Sonuç bileşikler kolon kromatografisi aracılığıyla saflaştırılmıştır (Still ve ark., 1978). Bu amaçla 230-400 *mesh* partikül boyutuna sahip silika jel 60 (Merck) kullanılmıştır. Kullanılan kolonun çapı 2,4 cm, silika jel miktarı ise 30 g kadardır. Her bir yöntemde kullanılan kolon kromatografisi mobil fazı bileşimi ilgili yöntemde belirtilmiştir. Az miktar mobil fazda (3-5 ml) çözünabilen sonuç bileşikler kolona mobil fazda çözülerek tatbik edilmiş; az miktar mobil fazda çözünemeyen sonuç

bileşikler ise fazla miktarda mobil fazda ısıtılarak çözünmüş, üzerine 1-2 spatül silika jel ilavesi ile mobil fazı uçurularak kolona -silika jele adsorbe ettirmek suretiyle- katı olarak tatbik edilmiştir. Sonuç bileşikler için, her bir yöntemde kullanılan kolon kromatografisi mobil fazı bileşimi ilgili yöntemde belirtilmiştir.

2.1.1.4. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktaları Electrothermal 9100 cihazı ile tayin edilmiştir. Sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.1.1.5. Nükleer Manyetik Rezonans Analizleri (NMR)

^1H -NMR spektrumları Varian Mercury 400 MHz High Performance Digital FT-NMR cihazı ile analiz edilmiştir. İç standart madde olarak tetrametilsilan (TMS), çözücü olarak kloroform-d (CDCl_3) veya dimetilsülfoksit- d_6 (DMSO-d_6) kullanılmıştır. Analizler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

2.1.1.6. Kütle Analizleri (MASS)

Sentezlenen bileşiklerin molekül ağırlıklarını teyit etmek amacıyla kütle analizleri Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazıyla Elektrosprey İyonizasyonu (ESI)(+) yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Analizler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

2.1.1.7. Kızılötesi Analizleri (IR)

Shimadzu IR Prestige-21 cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Analizler DrogSan İlaçları San. ve Tic. A.Ş. (Çubuk, Ankara) Kalite Kontrol Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

2.1.1.8. Elementel Analizleri

CHNS-932 (LECO) Elementel Analiz cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analizler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

2.1.2. Elde Edilen Sonuç Bileşiklerin Antimikrobiyal Etki Tayininde Kullanılan Gereçler

2.1.2.1. Besiyerleri ve Kimyasal Maddeler

- Mueller–Hinton Agar (MHA) (Merck)
- Mueller–Hinton Broth (MHB) (Merck)
- Sabouraud Dekstroz Agar (SDA) (Merck)
- L-glutamin içeren RPMI-1640 besiyeri (Sigma)
- 3-[N-morfolino]-propan-sulfonik asit (MOPS) (Sigma)
- Dimetilsülfoksit (DMSO) (Fluka)

2.1.2.2. Referans Antimikrobiyal Maddeler

- Ampisilin trihidrat (Mustafa Nevzat İlaç San.)
- Gentamisin sülfat (Paninkret Chem.-Pharm.)
- Ofloksazin (Zhejiang Huangyan East Asia Chemical Co. Ltd.)
- Vankomisin (Mayne Pharma)

- Flukonazol (Sigma-Aldrich)
- Amfoterisin B (Riedel de Haen)

2.1.2.3. Mikroorganizmalar

Referans suşlar Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Kültür Koleksiyonu'ndan, klinik izolatlar ise Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Analizler Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nde yapılmıştır.

- *Enterococcus faecalis* ATCC 29212
- *Enterococcus faecalis* izolat (Vankomisine dirençli -VRE-)
- *Staphylococcus aureus* ATCC 29213
- *Staphylococcus aureus* izolat (Metisiline dirençli -MRSA-)
- *Escherichia coli* ATCC 25922
- *Escherichia coli* izolat (geniş spektrumlu β -laktamaz enzimi -GSBL- içerir)
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853
- *Pseudomonas aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli)
- *Candida albicans* ATCC 10231

2.1.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları için Kullanılan Yazılım

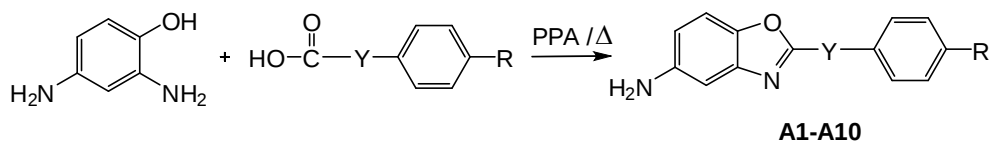
- *Discovery Studio* (Accelrys Software Inc., 2008)

2.2. Yöntem

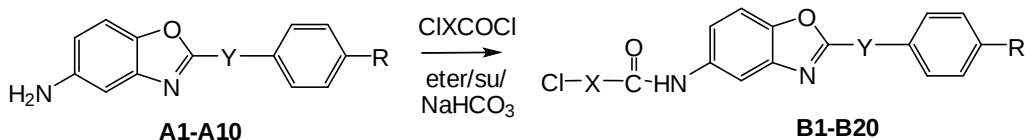
2.2.1. Elde Edilen Bileşiklerin Sentez ve Saflaştırma Yöntemleri

Sonuç bileşikler 3 basamakta sentezlenmiştir. Sonuç bileşiklerin ve sonuç bileşiklere ulaşabilmek için gerekli ara basamak bileşiklerin sentez yöntemleri Çizelge 2.1. ve Çizelge 2.2.'de verilmiştir. Sonuç bileşiklere ulaşmak için sentez yolları Şekil 2.1.'de gösterilmiştir. Bu tez çalışması kapsamında 40 adet orijinal benzoksazol türevi bileşik (**C11-C40**) tasarlanarak sentezlenmiş, bu bileşiklerin 10 adeti (**C1-C10**) biyolojik aktivite değerlendirmeleri ile beraber yayınlanmıştır (Arısoy ve ark., 2012).

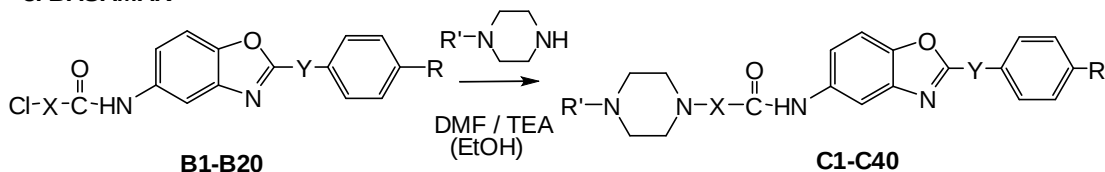
1. BASAMAK



2. BASAMAK

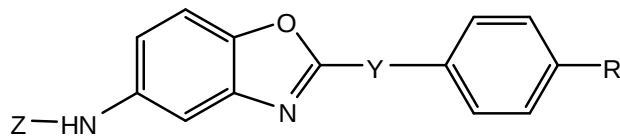


3. BASAMAK



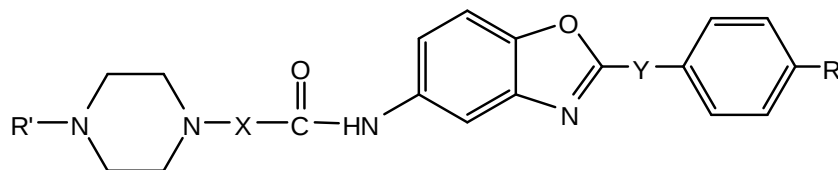
R: Cl, CH₃, H, Br, F
 Y: CH₂, -
 X: CH₂, CH₂CH₂
 R': Ph, (p-Cl)Ph, (p-F)Ph

Şekil 2.1. Sonuç bileşiklerin sentez yolları.

Çizelge 2.1. Sonuç bileşiklere ulaşabilmek için gerekli ara basamak bileşiklerin sentez yöntemleri.

Bileşik	Z	Y	R	Yöntem	Bileşik
A1	H	CH ₂	Cl	A	1. basamak
A2	H	CH ₂	CH ₃	A	1. basamak
A3	H	CH ₂	H	A	1. basamak
A4	H	CH ₂	F	A	1. basamak
A5	H	CH ₂	Br	A	1. basamak
A6	H	-	Cl	A	1. basamak
A7	H	-	CH ₃	A	1. basamak
A8	H	-	H	A	1. basamak
A9	H	-	F	A	1. basamak
A10	H	-	Br	A	1. basamak
B1	ClCH ₂ CO	CH ₂	Cl	B	2. basamak
B2	ClCH ₂ CO	CH ₂	CH ₃	B	2. basamak
B3	ClCH ₂ CO	CH ₂	H	B	2. basamak
B4	ClCH ₂ CO	CH ₂	F	B	2. basamak
B5	ClCH ₂ CO	CH ₂	Br	B	2. basamak
B6	ClCH ₂ CO	-	Cl	B	2. basamak
B7	ClCH ₂ CO	-	CH ₃	B	2. basamak
B8	ClCH ₂ CO	-	H	B	2. basamak
B9	ClCH ₂ CO	-	F	B	2. basamak
B10	ClCH ₂ CO	-	Br	B	2. basamak
B11	ClCH ₂ CH ₂ CO	CH ₂	Cl	B	2. basamak
B12	ClCH ₂ CH ₂ CO	CH ₂	CH ₃	B	2. basamak
B13	ClCH ₂ CH ₂ CO	CH ₂	H	B	2. basamak
B14	ClCH ₂ CH ₂ CO	CH ₂	F	B	2. basamak
B15	ClCH ₂ CH ₂ CO	CH ₂	Br	B	2. basamak
B16	ClCH ₂ CH ₂ CO	-	Cl	B	2. basamak
B17	ClCH ₂ CH ₂ CO	-	CH ₃	B	2. basamak
B18	ClCH ₂ CH ₂ CO	-	H	B	2. basamak
B19	ClCH ₂ CH ₂ CO	-	F	B	2. basamak
B20	ClCH ₂ CH ₂ CO	-	Br	B	2. basamak

Çizelge 2.2. Sonuç bileşiklerin sentez yöntemleri.



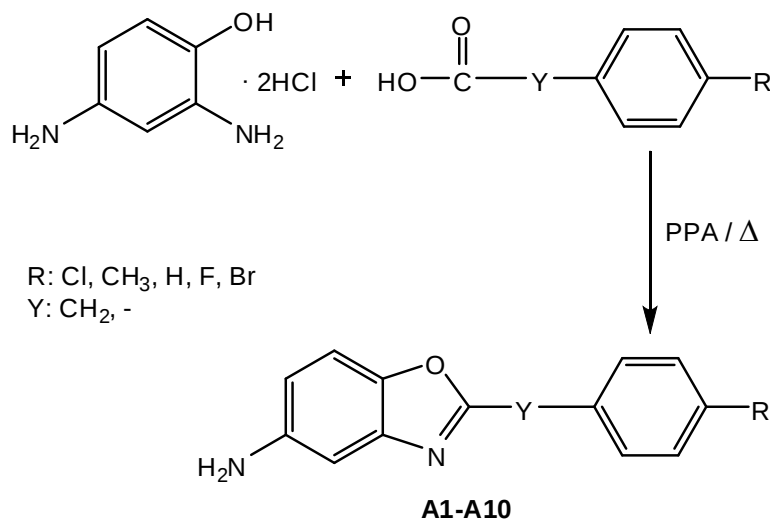
Bileşik	X	Y	R'	R	Yöntem	Bileşik
C1 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	Cl	C	Sonuç bileşik
C2 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	CH ₃	C	Sonuç bileşik
C3 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	H	C	Sonuç bileşik
C4 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	F	C	Sonuç bileşik
C5 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	Br	C	Sonuç bileşik
C6 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	Cl	C	Sonuç bileşik
C7 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	CH ₃	C	Sonuç bileşik
C8 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	H	C	Sonuç bileşik
C9 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	F	C	Sonuç bileşik
C10 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	Br	C	Sonuç bileşik
C11	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	Cl	D	Sonuç bileşik
C12	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	CH ₃	D	Sonuç bileşik
C13	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	H	D	Sonuç bileşik
C14	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	F	D	Sonuç bileşik
C15	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	Br	D	Sonuç bileşik
C16	CH ₂ CH ₂	-	Ph	Cl	E	Sonuç bileşik
C17	CH ₂ CH ₂	-	Ph	CH ₃	E	Sonuç bileşik
C18	CH ₂ CH ₂	-	Ph	H	E	Sonuç bileşik
C19	CH ₂ CH ₂	-	Ph	F	E	Sonuç bileşik
C20	CH ₂ CH ₂	-	Ph	Br	E	Sonuç bileşik
C21	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	Cl	E	Sonuç bileşik
C22	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	CH ₃	E	Sonuç bileşik
C23	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	H	E	Sonuç bileşik
C24	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	F	E	Sonuç bileşik
C25	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	Br	E	Sonuç bileşik
C26	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	Cl	D	Sonuç bileşik
C27	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	CH ₃	D	Sonuç bileşik
C28	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	H	D	Sonuç bileşik
C29	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	F	D	Sonuç bileşik
C30	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	Br	D	Sonuç bileşik
C31	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	Cl	F	Sonuç bileşik
C32	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	CH ₃	F	Sonuç bileşik
C33	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	H	F	Sonuç bileşik
C34	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	F	F	Sonuç bileşik
C35	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	Br	F	Sonuç bileşik
C36	CH ₂	-	Ph	Cl	F	Sonuç bileşik
C37	CH ₂	-	Ph	CH ₃	F	Sonuç bileşik
C38	CH ₂	-	Ph	H	F	Sonuç bileşik
C39	CH ₂	-	Ph	F	F	Sonuç bileşik
C40	CH ₂	-	Ph	Br	F	Sonuç bileşik

^a Arısoy ve ark., 2012.

2.2.1.1. Yöntem A

20 mmol 2,4-diaminofenol dihidroklorür ve 20 mmol uygun (süstitüe) fenil asetik asit ya da (süstitüe) benzoik asit, 25 g polifosforik asit katalizörlüğünde 160 °C - 190 °C sıcaklıkta 30 ila 45 dakika karıştırılır. Reaksiyon bitiminde reaksiyon içeriği buza dökülür, %10'luk NaOH çözeltisi ortam alkali olana dek ilave edilir. Çökelek süzülür, distile su ile yıkanır, etanolde çözülür ve ısıtılarak aktif kömür ile kaynatılır. Sıcakken süzülür ve süzüntü su ilavesi ile çöktürülür. Çöken ham bileşikler (**A1-A10**) oda sıcaklığında kurutulur (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Arısoy ve ark., 2008; Arısoy ve ark., 2012).

Bu yöntemle sentezlenen bileşiklerin sentez şemaları Şekil 2.2.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Yöntem A sentez şeması.

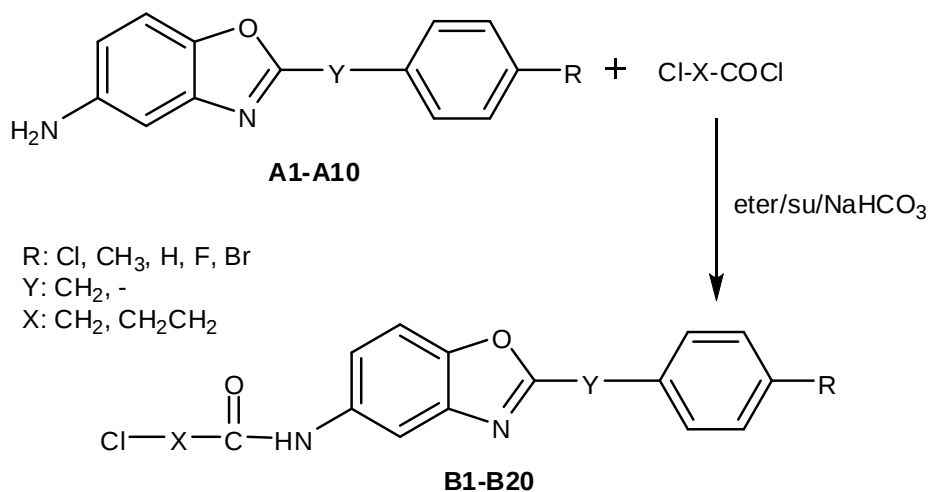
Sentez çalışmaları esnasında, reaksiyon bitimini izlemek ve bileşiğin saflığını kontrol etmek için kullanılan İTK mobil fazı aşağıda verilmiştir:

Etıl asetat : n-hekzan (1:1)

2.2.1.2. Yöntem B

6 mmol 2-(*p*-(Süstitüe)benzil/fenil)-5-amino benzoksazol türevi bileşikler (**A1-A10**) 120 ml dietileterde, 12 mmol NaHCO₃ ise 60 ml distile suda çözünür. Eter ve su fazı manyetik karıştırıcıda buz banyosu içinde karıştırılırken 6 mmol 2-kloroasetilklorür/3-kloropropiyonilklorür yavaş yavaş eklenir. Gece boyunca karıştırma işlemine devam edilir. Reaksiyon bitiminde reaksiyon ortamı süzülür, distile su ile yıkanır, etanolde ısıtılarak çözülür. Çözelti yavaş yavaş distile su ilavesi ile çöktürülür. Çöken ham bileşikler (**B1-B20**) süzülerek alınır ve oda sıcaklığında kurutulur (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Arısoy ve ark., 2008; Arısoy ve ark., 2012).

Bu yöntemle sentezlenen bileşiklerin sentez şemaları Şekil 2.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.3. Yöntem B sentez şeması.

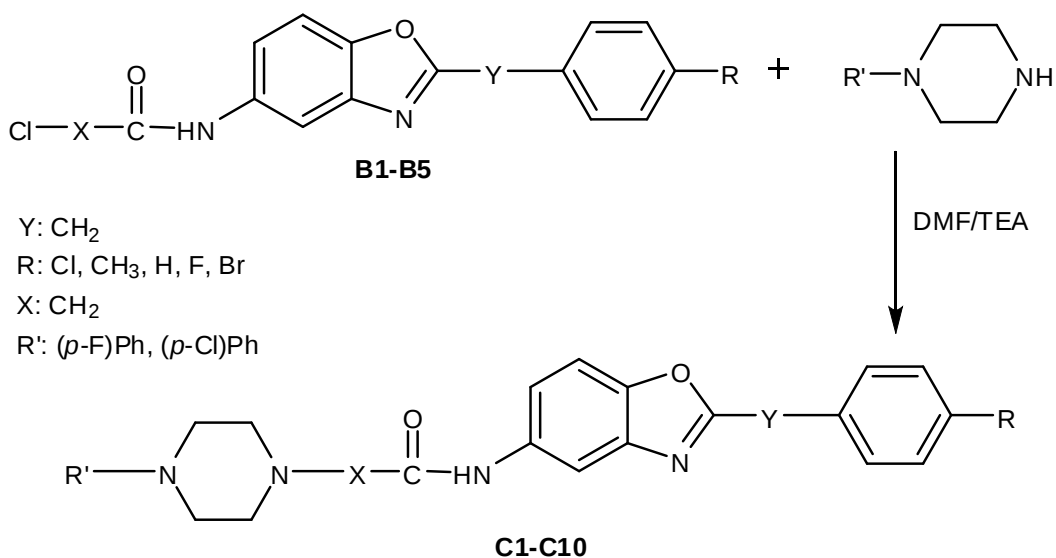
Sentez çalışmaları esnasında, reaksiyon bitimini izlemek ve bileşiğin saflığını kontrol etmek için kullanılan İTK mobil fazı aşağıda verilmiştir:

Etil asetat : n-hekzan (1:1)

2.2.1.3. Yöntem C

2 mmol 2-(*p*-(süstitüe)benzil)-5-(2-kloroasetamido)benzoksazol türevi uygun bileşikler (**B1-B5**) 0,83 ml TEA ve 3,5 ml DMF varlığında 24 saat oda sıcaklığında 2 mmol 1-(4-klorofenil)piperazin dihidroklorür ya da 1-(4-florofenil)piperazin ile reaksiyona sokulur. Reaksiyon bitiminde ortama 5 ml toluen eklenir, kuruluğa kadar vakumda çözücüsü uçurulur. Bakiye kloroform ile çözülerek üç kez %5 NaOH çözeltisi ile ve ardından bir kez de su ile yıkanır. Kloroformlu faz susuz sodyum sülfat ile kurutulur, süzülür ve çözücüsü uçurulur. Bakiye etil asetatla çözülür ve *n*-hekzan ilavesi ile çöktürülür. Çökelek süzülür ve oluşan sonuç bileşikler (**C1-C10**) kurutulur (Arısoy ve ark., 2012).

Bu yöntemlerle sentezlenen bileşiklerin sentez şemaları Şekil 2.4.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Yöntem C sentez şeması.

Yöntem C ile **C1-C10** kodlu toplam 10 adet sonuç bileşik sentezlenmiştir (Arısoy ve ark., 2012). Sentez çalışmaları esnasında, reaksiyon bitimini izlemek ve bileşiğin saflığını kontrol etmek için kullanılan İTK mobil fazı aşağıda verilmiştir:

Kloroform : Metanol (10:0,5)

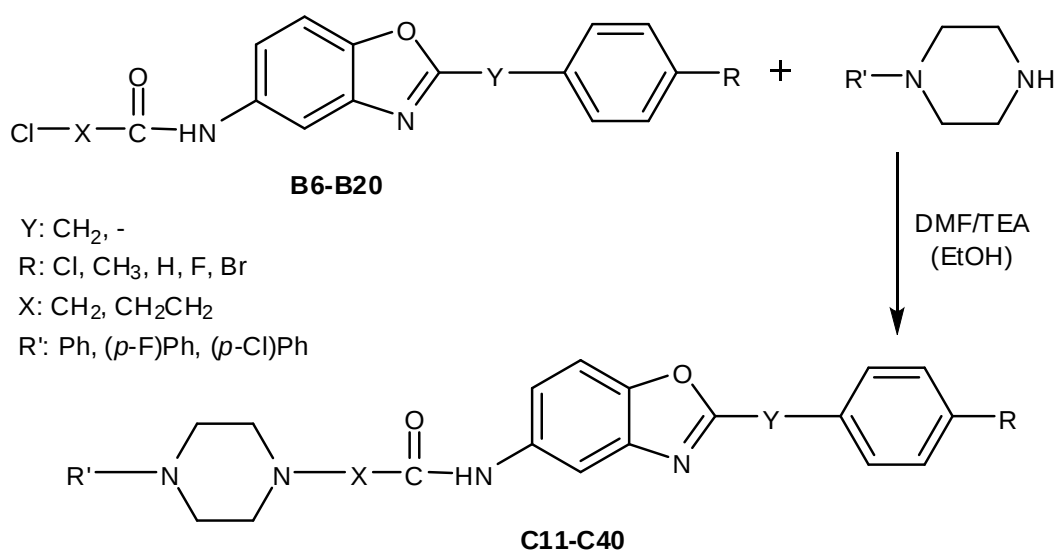
2.2.1.4. Yöntem D, Yöntem E, Yöntem F

2 mmol 2-(*p*-(süstitüe)benzil/fenil)-5-(2-kloroasetamido/3-kloropropiyonamido) benzoksazol türevi uygun bileşikler (**B6-B20**) Çizelge 2.3.'te belirtilen süre, sıcaklık ve reaksiyon ortamı koşullarında 2 mmol 1-(4-klorofenil)piperazin dihidroklorür ya da 1-(4-florofenil)piperazin ya da *N*-fenilpiperazin ile reaksiyona sokulur. Reaksiyon bitiminde reaksiyon ortamı bir miktar buza dökülür, aynı hacimde %10 NaOH çözeltisi eklenir. Kloroform ile 2 kez ekstraksiyon işlemi yapılır. Kloroformlu fazlar toplanarak çözücüsü uçurulur ve bakiye kolon kromatografisi ile saflaştırılır. Kolon kromatografisi sonucu toplanan sonuç bileşik fraksiyonlarının çözücüsü uçurulur, bakiye kloroformda çözülür ve petrol eteri ile ile çöktürülür. Çökelek süzülür ve oluşan sonuç bileşikler (**C11-C40**) oda sıcaklığında kurutulur. (Temiz-Arpacı ve ark., 2005; Arısoy ve ark., 2008; Arısoy ve ark., 2012).

Çizelge 2.3. Yöntem D, Yöntem E ve Yöntem F için reaksiyon koşulları.

Yöntem	Sentezlenen Bileşikler	Sıcaklık	Süre	Reaksiyon Ortamı
Yöntem D	C11-C15, C26-C30	80 °C	18 saat	3 ml DMF + 2 ml TEA + 2 ml EtOH
Yöntem E	C16-C25	80 °C	18 saat	5 ml DMF + 1 ml TEA
Yöntem F	C31-C40	Oda sıcaklığı	24 saat	3 ml DMF + 2 ml TEA + 2 ml EtOH

Bu yöntemlerle sentezlenen bileşiklerin sentez şemaları Şekil 2.4.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Yöntem D, Yöntem E ve Yöntem F sentez şeması.

Yöntem D, Yöntem E, Yöntem F ile **C11-C40** kodlu toplam 30 adet orijinal sonuç bileşik sentezlenmiştir. Sentez çalışmaları esnasında, reaksiyon bitimini izlemek, sonuç bileşiğin saflığını kontrol etmek ve sonuç bileşiği kolon kromatografisi ile saflaştırmak için kullanılan İTK/ kolon kromatografisi mobil fazı Çizelge 2.4.'te verilmiştir. Başlangıç (2. Basamak) maddelerinin tükenmesinin takibi ise etil asetat : n-hekzan (1:1) mobil fazı ile gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 2.4. Yöntem D, Yöntem E ve Yöntem F için İTK/kolon kromatografisi mobil fazları.

Yöntem	Sentezlenen Bileşikler	İTK/kolon kromatografisi mobil fazları
Yöntem D	C11-C15, C26-C30	CHCl ₃ : MeOH : Amonyak çözeltisi %25 (10:0,27:0,03)
Yöntem E	C16-C25	CHCl ₃ : MeOH : Amonyak çözeltisi %25 (15:0,27:0,03)
Yöntem F	C31-C40	CHCl ₃

2.2.2. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Aydınlatma Yöntemleri

2.2.2.1. ¹H-NMR Spektral Analiz Yöntemleri

Bileşikler dimetilsülfoksit-d₆ (DMSO-d₆) veya kloroform-d (CDCl₃-d) 'da çözülerek analiz edilmiştir. Bu çözücüler %100 dötero edilemediklerinden spektrumlarda bu çözücülerin döterolanmamış formlarının pikleri de gözlenmiştir. Bu pikler CDCl₃ ile yapılan analizlerde 7,25-7,33 ppm aralığında, DMSO-d₆ ile yapılan analizlerde ise 2,25-2,35 ppm aralığında gözlenmiştir. Ayrıca CDCl₃ ile yapılan analizlerde 1-2 ppm'deki gözlenen pik ve DMSO-d₆ ile yapılan analizlerde 3,35-3,60 ppm'de gözlenen pik çözücü içindeki sudan (H₂O) ileri gelmektedir. Genel olarak alifatik protonlar 1,5-4,5 ppm, aromatik protonlar 6,5-8 ppm, NH protonları ise 9,5-11,5 ppm civarında gözlenmiştir (Balcı, 2000; Özden ve ark., 2004).

2.2.2.2. MASS Spektral Analiz Yöntemleri

Spektrumlar Elektrosprey İyonizasyon (ESI)(+) yöntemi ile alınmıştır. Bu yöntemde analizi yapılan molekülün ağırlığı, moleküler iyon piki M+H (M+1) olarak gözlenmektedir. Bazı spektrumlarda gözlenen M+H+1 ve M+H+2 pikleri,

moleküldeki ^{12}C atomunun ^{13}C izotopu ile yer değiştirdiğini göstermektedir. ESI(+) yönteminde bazı moleküller proton yerine sıvı kromatografi mobil faz bileşiminde bulunan Na^+ , K^+ , NH_4^+ kationları ile iyonlaştığı için M+23, M+39 ve M+18 pikleri de gözlenebilmektedir. Brom ve Klor gibi izotoplarının bağıl bollukları birbirine oldukça yakın olan atomları içeren bileşiklerde de M+H+2 ve M+H+4 pikleri gözlenmiştir. Bu piklerin görülebilecek bağıl bolluk oranlarına ilişkin bilgiler Çizelge 2.5.'te verilmiştir (Özden ve ark., 2004, Pavia ve ark., 2009).

Çizelge 2.5. Brom ve klor atomu içeren bileşiklerde çeşitli brom ve klor sayısı kombinasyonları için MASS spektrumunda gözlenebilecek izotop piklerinin % bağıl bolluk oranları. Değerler, MASS spektrumunun ESI (+) yöntemi ile alındığı gözetilerek yazılmıştır (Pavia ve ark., 2009).

Br/Cl Sayısı	M+H	M+H+2	M+H+4
Br	100	98	-
Cl	100	33	-
Cl ₂	100	65	11
BrCl	77	100	25

2.2.2.3. IR Spektral Analiz Yöntemleri

Bileşikler herhangi bir ön işleme tabi tutulmadan doğrudan IR spektrometresi ile analiz edilmiştir. Spektrumlarda net olarak gözlenebilen bazı bantlar (cm^{-1}) şu şekildedir; 3550-3140: N-H bağı gerilim bantları, 3100-2700: aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları; 1700-1600: amid fonksiyonlu grubuna ait C=O bağı gerilim bandı (Özden ve ark., 2004).

2.2.2.4. Elementel Analiz Yöntemleri

Bileşiklerin teorik C, H, N atomu yüzdeleri *ChemDraw Ultra* yazılımı (Cambridge Soft, 2005) ile hesaplanarak analiz sonucu elde edilen C, H, N atomu yüzdeleri ile kıyaslanmıştır. Bileşiklerin nem içerikleri *Molecular Weight Calculator* (Matthew Monroe, 2007) yazılımı ile belirlenmiştir. Tüm bileşiklerdeki C, H ve N elementlerinin miktarı $\pm 0,4\%$ sınırları içerisinde bulunmuştur.

2.2.3. Elde Edilen Sonuç Bileşiklerin Antimikrobiyal Etki Tayini Yöntemi

Mikrobiyolojik çalışmalarda *P. aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29212, *C. albicans* ATCC 10231 standart suşları ve bu mikroorganizmaların çeşitli antibiyotiklere dirençli olduğu bilinen klinik izolatları kullanılmıştır. İzolatların direnç durumları Kirby Bauer Disk Difüzyon yöntemi ile CLSI kılavuzlarına (CLSI, 2008) uygun olarak araştırılmış ve dirençli suşlar çalışmaya alınmıştır.

Referans antimikrobiyal maddelerin stok çözeltileri su/0,1 N NaOH çözeltisi (ofloksazin), pH 8 PBS (ampisilin trihidrat), DMSO (amfoterisin B) ve distile su (gentamisin sülfat, vankomisin, flukonazol) ile hazırlanmıştır. Sentezlenen sonuç bileşiklerin stok çözeltileri DMSO ile hazırlanmıştır.

Öncelikle mikroorganizmalar saflık ve canlılık kontrolü için tek koloni ekim yöntemi ile pasajlanmıştır. Bakteriler 37°C’de 24 saat MHA plaklarında, mantarlar ise 35 °C’de 24–48 saat SDA plaklarında inkübe edilmişlerdir. Sentezlenen sonuç bileşikler 96 kuyucuklu mikrolakalarda sıvı besiyerinde (MHB ya da RPMI-1640) dilüe edilerek 1024; 512; 256; 128; 64; 32; 16; 8 µg/ml konsantrasyonları elde edilmiştir. Referans antimikrobiyal ilaçlar 96 kuyucuklu mikrolakalarda sıvı besiyerinde (MHB ya da RPMI-1640) dilüe edilerek 16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25; 0,125 µg/ml konsantrasyonları elde edilmiştir.

Bakteriyel duyarlılık testi Mueller Hinton Broth (MHB) besiyerinde gerçekleştirilmiştir (CLSI, 2008). Duyarlılık testinde kullanılacak bakteri süspansiyonları McFarland 0,5 (10^8 cfu/ml) yoğunluğundaki gecelik kültürden taze besiyeri ile dilüe edilerek 10^6 cfu/ml yoğunluğunda hazırlanmıştır. 10^6 cfu/ml yoğunluğundaki bakteri süspansiyonu, 0,1 ml dilüe edilmiş bileşiklerin bulunduğu kuyucuklara 10 µl olarak inoküle edilmiştir. İnokülasyondan sonra kuyucuklarda 10^5 cfu/ml bakteri vardır. Mikrolakalar 35°C’de 24 saat inkübe edilmiştir.

Fungal duyarlılık testi L-glutamin içeren pH 7 MOPS ile tamponlanmış RPMI-1640 besiyerinde gerçekleştirilmiştir (CLSI, 2006). İnokülasyon için, McFarland 0,5 yoğunluğuna (10^6 cfu/ml) ayarlanan maya süspansiyonu 1/100 ve bunu takiben 1/20 oranında seyreltilmiş, 0,1 ml dilüe edilmiş bileşiklerin bulunduğu kuyucuklara 0,9 ml olarak inoküle edilmiştir. İnokülasyondan sonra kuyucuklarda 5×10^2 cfu/ml maya vardır. Mikroplakalar 35°C’de 24-48 saat inkübe edilmiştir.

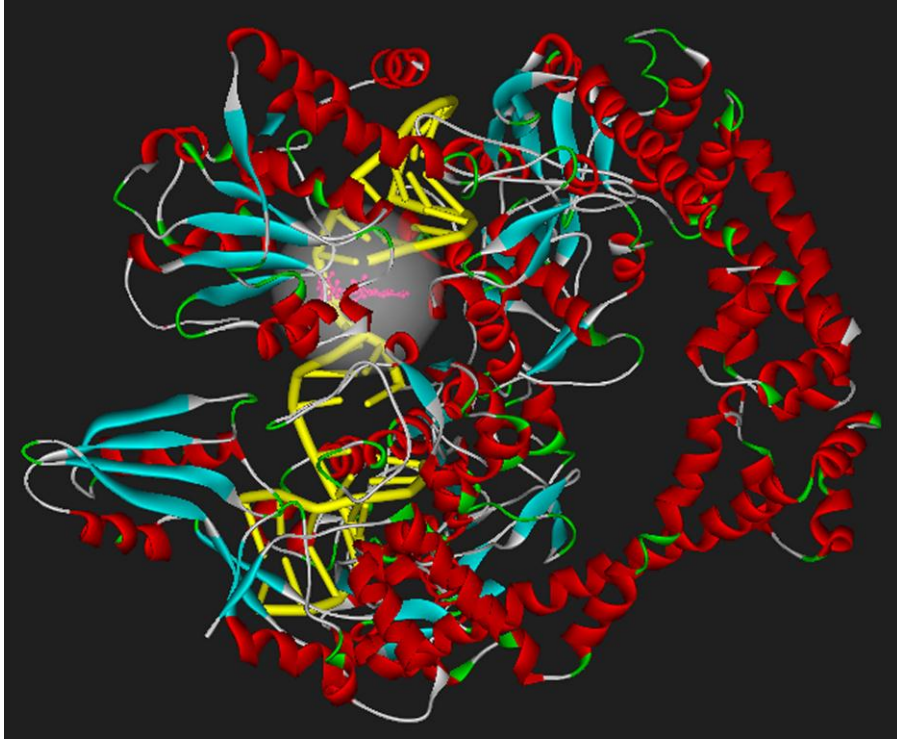
DMSO, PBS, su/0,1 N NaOH çözeltisi, saf mikroorganizma ve saf besiyeri kontrol olarak kullanılmıştır. Deneyin her aşaması 3 kez tekrarlanmıştır. İnkübasyon sonrası üremenin olduğu ilk kuyucuktan bir önceki kuyucuktaki madde miktarı MİK (minimum inhibisyon konsantrasyonu) değeri olarak tespit edilmiştir.

2.2.4. Moleküler Modelleme Yöntemleri

2.2.4.1. Doking Yöntemi

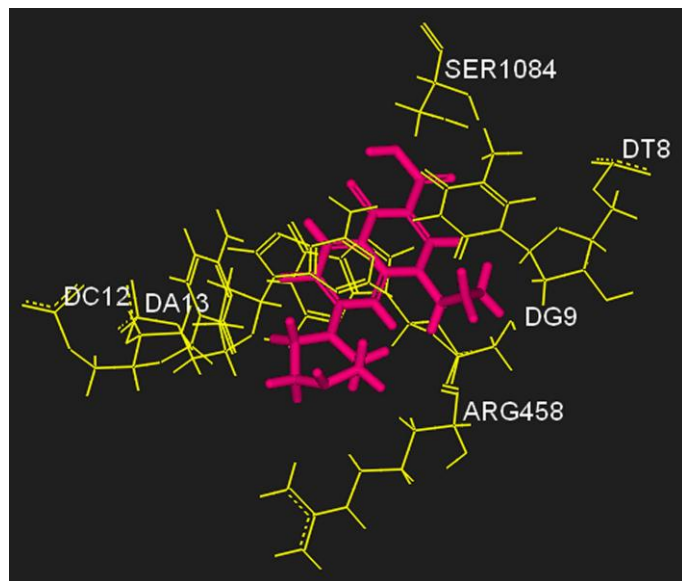
Doking çalışmaları için hedef olarak *S. aureus*’a ait DNA giraz enzimi^a (PDB ID: 2XCT) kullanılmıştır (Abdel-Aziz ve ark., 2011). Bu bakteriyel enzimin kristal yapısı Bax ve ark. (2010) tarafından, enzim DNA ve inhibitör siprofloksazin ile birlikte kompleks halde iken aydınlatılmıştır (Şekil 2.6.). Kristal yapıda bulunan siprofloksazin florokinolon türevi bir antibakteriyel bileşiktir. Doking çalışmalarında model bileşikler olarak florokinolon türevleri kullanılmıştır. Bu bileşikler antibakteriyel etkilerini bakteriyel DNA giraz enzimi inhibisyonu ile göstermekte ve vücutta etkili oldukları konsantrasyonlarda insan DNA giraz enzimi üzerinde inhibitör etkide bulunmamaktadır.

^a DNA Giraz enzimi bir tip II topoizomeraaz enzimi özelliğindedir. 0,3-1 m uzunluğa yakın bakteri DNA’sını katlayarak bakteri hücresi içerisine sığmasını sağlamaktadır (Sarközy, 2001). Ayrıca DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve tamirinde görev almaktadır (Soni, 2012).



Şekil 2.6. Siprofloksazin ve DNA ile kompleks halde bulunan *S. aureus*'a ait DNA giraz enziminin kristal yapısı (sarı: bakteriyel DNA sarmalı parçası, beyaz daire: bağlanma yöresinde siprofloksazin, diğer: DNA giraz enzimi).

Şekil 2.7.'de siprofloksazin molekülü ve bağlanma yöresinin uzaydaki konumu gösterilmiştir. Bu bölgede arjinin, serin aminoasitleri ile birlikte DNA'ya ait adenin, sitozin, guanin, timin bazlarının yer aldığı gözükmemektedir.



Şekil 2.7. Bağlanma bölgesinin görünüşü (sarı: bağlanma yöresi, pembe: siprofloksazin).

2.2.4.1.1. Yazılımın Validasyonu

Docking çalışmaları için öncelikle *Discovery Studio* yazılımının validasyonu yapılmıştır. Yazılımda *CDOCKER* algoritması kullanılmıştır. *CDOCKER*, *CHARMm* temelli moleküler dinamikleri^a kullanan bir yöntemdir. Bu algoritma ile bağlanma yöreni sabit (*rigid*), ligandlar ise esnek (*flexible*) olarak çalışılmaktadır. Moleküler dinamikleri kullanarak ligandın bağlanma yöreninde rastgele konformasyonları oluşturulmakta ve ardından bu konformasyonların rastgele rotasyonlar ile rastgele bağlanma şekilleri (*pose*) üretilmektedir. Her bir bağlanma şeklinin enerjisi hesaplanmakta, eğer enerjisi belirli bir eşiğin altında ise bağlanma şekli ileriki aşamalar için saklanmaktadır. Saklanan bağlanma şekillerinin enerjileri bir sonraki aşamada moleküler dinamikleri kullanarak minimize edilmektedir. Son olarak her bir bağlanma şeklinin *CHARMm* enerjisi ve etkileşim enerjisi hesaplanmakta, bağlanma şekilleri ise *CHARMm* enerjileri dikkate alınarak sıralanmaktadır. En düşük enerjiye sahip bağlanma şekli, en çok tercih edilen bağlanma şekli olarak değerlendirilmektedir (Wu ve ark., 2003). *CDOCKER* algoritması kullanılarak %82,9 oranında başarı yakalandığı bildirilmiştir. Bu oranın diğer algoritmaların başarı oranlarına (*DOCK*, %51,2; *FlexX*, %53,7; *GOLD*, %46,3) kıyasla yüksek olduğu gözlenmektedir (Erickson ve ark., 2004).

Yazılımın validasyonu için aşağıdaki yöntem kullanılmıştır:

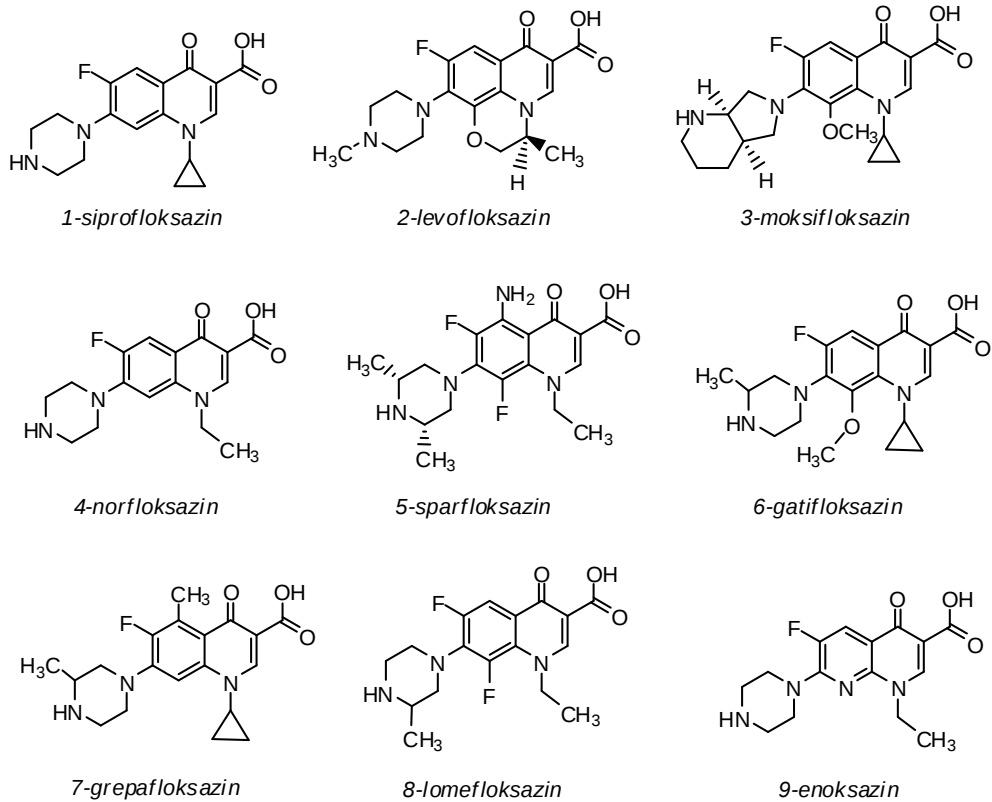
1. Proteine hidrojenler eklenir, reseptör olarak tanıtılır ve *CHARMm* güç alanı uygulanır.
2. Ligandın konumu ile bağlanma yöreni tespit edilerek bağlanma yöreni tanıtılır (bağlanma yöreni koordinatları: x=2,79; y=44,23; z=68,22, yarıçap: 11 Å).

^a Moleküler dinamikler, atomların ve moleküllerin fiziksel hareketlerinin bilgisayarda simülasyonudur. *CHARMm* (*Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics*) moleküler dinamikleri simüle etmek için kullanılan, moleküler geometrileri, etkileşim ve konformasyon enerjilerini, rotasyon engellerini hesaplayan bir güç alanıdır. Güç alanı, sistemin potansiyel enerjisini tanımlayabilmek için kullanılan matematiksel fonksiyonlara denilmektedir. Bu fonksiyonlar, deneysel çalışmalardan ve kuantum mekanik hesaplamalardan elde edilmektedir ve bağ açıları/uzunlukları, elektrostatik etkileşimler, *van der Waals* güçleri gibi etmenler göz önünde bulundurulmaktadır.

3. Kristal yapıdaki ligand ayrı bir molekül olarak kaydedilir ve enerjisi *CHARMm* ile yazılımdaki *Ligand Minimization* protokolünün varsayılan parametre değerleri kullanılarak minimize edilir.
4. Enerjisi minimize edilen ligandın *Dock Ligands (CDOCKER)* protokolünün varsayılan parametre değerleri ile doking işlemi gerçekleştirilir.
5. Yazılımın validasyonu için kristal yapıda gözlenen ligand ile doking çalışması sonucu ligandın saptanan en iyi bağlanma şeklinin koordinatları arası ortalama karekök hatası (RMSD) ≤ 2.0 olmalıdır.

2.2.4.1.2. Florokinolon Türevlerinin Doking Çalışması

Florokinolon türevlerinin doking çalışması için seçilen biyolojik olarak oldukça aktif bileşikler Şekil 2.8.'de gösterilmiştir. Doking çalışmaları için yukarıda anlatıldığı şekilde ligandlar ve bağlanma yöresi hazırlanmış ve doking işlemleri gerçekleştirilmiştir.



Şekil 2.8. Doking ve farmakofor analiz çalışmalarında kullanılan florokinolon türevleri.

2.2.4.2. Farmakofor Model Geliştirme Yöntemi

Farmakofor model geliştirme amacıyla Bölüm 2.2.4.1.2.'de anlatıldığı gibi doking çalışmaları gerçekleştirilen florokinolon türevlerinin sadece en çok tercih edilen bağlanma şekilleri kullanılmış (Yang ve ark., 2012), aşağıdaki kimyasal özelliklerden faydalanılmıştır:

- Hidrojen bağı alıcı
- Hidrojen bağı verici
- Hidrofobik aromatik
- Hidrofobik alifatik
- Pozitif iyonize olabilen
- Negatif iyonize olabilen
- Aromatik halka

Yazılımın *Common Feature Pharmacophore Generation* protokolü varsayılan değerleri ile kullanılmıştır. Diğer bazı parametreler aşağıda belirtilmiştir:

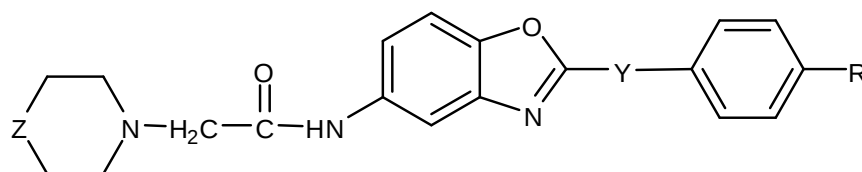
- Elde edilecek farmakofor modellerden ilk 10 tanesi kaydedilir.
- Farmakofor modeller en az 3 en fazla 10 özellik içermelidir.
- Florokinolon türevlerinin hepsi referans moleküldür (*Principal=2*).
- Farmakofor modellerdeki kimyasal özellikler tüm florokinolon türevleri için uygun olmalıdır (*MaxOmitFeat=0*).

Tez çalışması kapsamında sentezlenen maddeler (C1-C40) (Çizelge 2.2) ile Arısoy ve ark. (2008) tarafından daha önce antimikrobiyal etkisi incelenen benzoksazol türevlerinin (3-34) (Çizelge 2.6.) geliştirilen farmakofor modellere uyumunun (*mapping*) kontrolü için öncelikle yazılımda bu maddelerin farklı konformasyonları oluşturulmuştur. Bu amaçla *Diverse Conformation Generation* protokolünün varsayılan parametreleri kullanılmış, yalnızca ilaveten *Conformation Method=BEST* olarak ayarlanarak daha iyi hesaplanmış konformasyonların oluşumu sağlanmıştır. Ardından yazılımının *Ligand Pharmacophore Mapping* protokolünün varsayılan

değerleri kullanılmış; yalnızca *Maximum Omitted Features=-1*, *Fitting Method=Flexible* olarak ayarlanarak tüm maddelerin (C1-C40) farmakofor modellere uyumu görsel olarak incelenmiştir.

Sonuç ve Öneriler Bölümü'nde (Bölüm 5), tasarlanan yeni benzoksazol türevi bileşiklerin modellere uyumunun incelenmesinde de yukarıda anlatılan yol izlenmiştir.

Çizelge 2.6. Arısoy ve ark. (2008) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzoksazol türevleri.

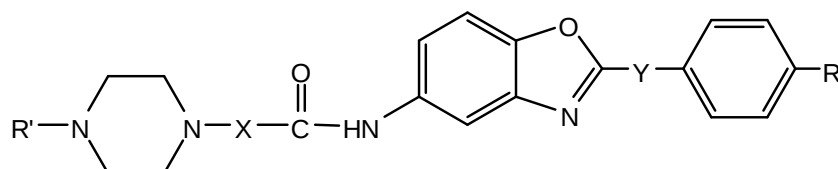


No	Y	R	Z	No	Y	R	Z
3	CH ₂	Cl	O	19	CH ₂	CH ₃	Ph-N
4	CH ₂	CH ₃	O	20	CH ₂	H	Ph-N
5	CH ₂	H	O	21	CH ₂	F	Ph-N
6	CH ₂	F	O	22	CH ₂	Br	Ph-N
7	CH ₂	Br	O	23	-	H	O
8	CH ₂	Cl	CH ₂	24	-	F	O
9	CH ₂	CH ₃	CH ₂	25	-	C ₂ H ₅	O
10	CH ₂	H	CH ₂	26	-	C(CH ₃) ₃	O
11	CH ₂	F	CH ₂	27	-	H	NH
12	CH ₂	Br	CH ₂	28	-	F	NH
13	CH ₂	Cl	CH ₃ -N	29	-	C ₂ H ₅	NH
14	CH ₂	CH ₃	CH ₃ -N	30	-	C(CH ₃) ₃	NH
15	CH ₂	H	CH ₃ -N	31	-	H	CH ₃ -N
16	CH ₂	F	CH ₃ -N	32	-	F	CH ₃ -N
17	CH ₂	Br	CH ₃ -N	33	-	C ₂ H ₅	CH ₃ -N
18	CH ₂	Cl	Ph-N	34	-	C(CH ₃) ₃	CH ₃ -N

3. BULGULAR

3.1. Sentezlenen Sonuç Bileşikler ve Bu Bileşiklere Ait Sentez/Analiz Bulguları

Çizelge 3.1. Sentezlenen bileşiklerin listesi ve kimyasal okunuşları.



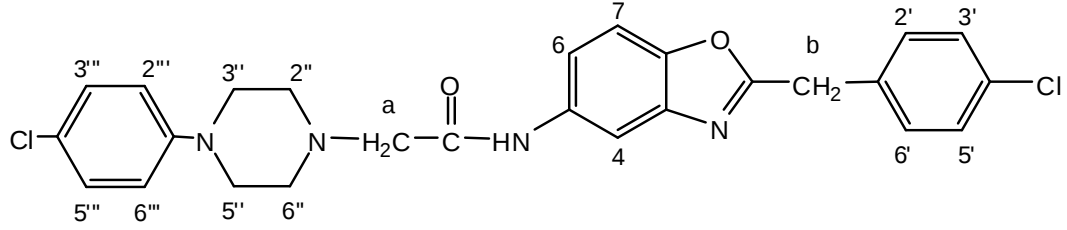
Bileşik	X	Y	R'	R	Kimyasal Okunuş
C1 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	Cl	2-(<i>p</i> -klorobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C2 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	CH ₃	2-(<i>p</i> -metilbenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C3 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	H	2-benzil-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C4 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	F	2-(<i>p</i> -florobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C5 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	Br	2-(<i>p</i> -bromobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C6 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	Cl	2-(<i>p</i> -klorobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C7 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	CH ₃	2-(<i>p</i> -metilbenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C8 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	H	2-benzil-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C9 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	F	2-(<i>p</i> -florobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C10 ^a	CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -F)Ph	Br	2-(<i>p</i> -bromobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C11	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	Cl	2-(<i>p</i> -klorobenzil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C12	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	CH ₃	2-(<i>p</i> -metilbenzil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C13	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	H	2-benzil-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C14	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	F	2-(<i>p</i> -florobenzil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C15	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(<i>p</i> -Cl)Ph	Br	2-(<i>p</i> -bromobenzil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C16	CH ₂ CH ₂	-	Ph	Cl	2-(<i>p</i> -klorofenil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C17	CH ₂ CH ₂	-	Ph	CH ₃	2-(<i>p</i> -metilfenil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol

Çizelge 3.1. (Devam) Sentezlenen bileşiklerin listesi ve kimyasal okunuşları.

Bileşik	X	Y	R'	R	Kimyasal Okunuş
C18	CH ₂ CH ₂	-	Ph	H	2-fenil-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C19	CH ₂ CH ₂	-	Ph	F	2-(<i>p</i> -florofenil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C20	CH ₂ CH ₂	-	Ph	Br	2-(<i>p</i> -bromofenil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C21	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	Cl	2-(<i>p</i> -klorobenzil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C22	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	CH ₃	2-(<i>p</i> -metilbenzil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C23	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	H	2-benzil-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C24	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	F	2-(<i>p</i> -florobenzil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C25	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	Br	2-(<i>p</i> -bromobenzil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C26	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	Cl	2-(<i>p</i> -klorofenil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C27	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	CH ₃	2-(<i>p</i> -metilfenil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C28	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	H	2-fenil-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C29	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	F	2-(<i>p</i> -florofenil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C30	CH ₂ CH ₂	-	(<i>p</i> -Cl)Ph	Br	2-(<i>p</i> -bromofenil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
C31	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	Cl	2-(<i>p</i> -klorofenil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C32	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	CH ₃	2-(<i>p</i> -metilfenil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C33	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	H	2-fenil-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C34	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	F	2-(<i>p</i> -florofenil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C35	CH ₂	-	(<i>p</i> -F)Ph	Br	2-(<i>p</i> -bromofenil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C36	CH ₂	-	Ph	Cl	2-(<i>p</i> -klorofenil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C37	CH ₂	-	Ph	CH ₃	2-(<i>p</i> -metilfenil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C38	CH ₂	-	Ph	H	2-fenil-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C39	CH ₂	-	Ph	F	2-(<i>p</i> -florofenil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
C40	CH ₂	-	Ph	Br	2-(<i>p</i> -bromofenil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol

^a Arısoy ve ark., 2012.

3.1.1. C1 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.1. C1 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -klorobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 83		
Erime Noktası	: 150-153 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	63,04	4,88	11,31
Bulunan	63,23	5,07	11,71

MASS Spektrumu, m/z (%):

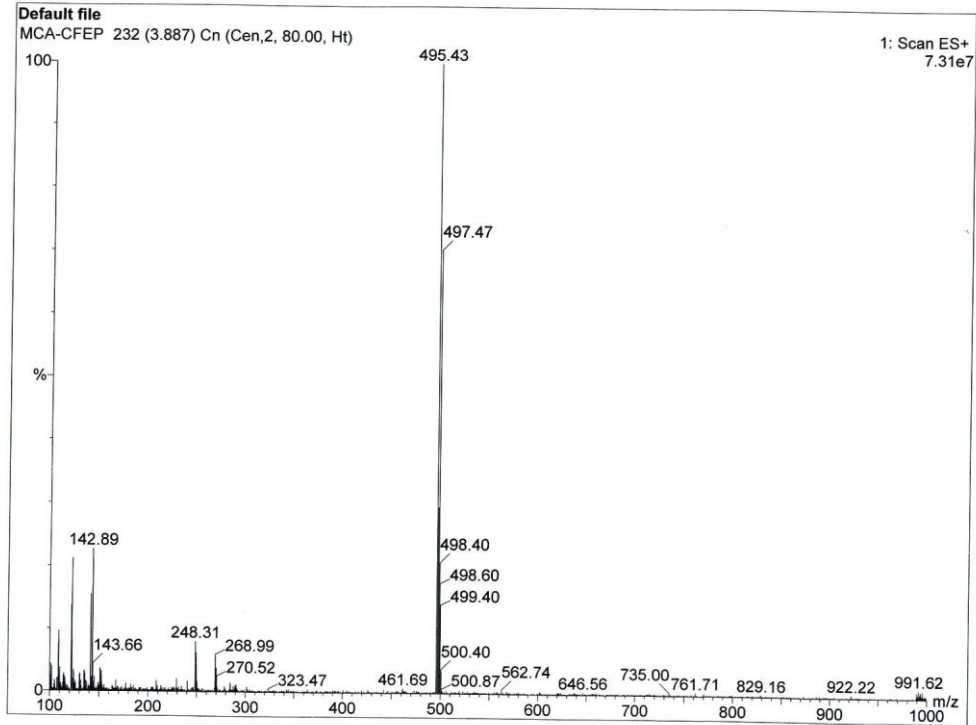
495 (M+H)(100), 497 (70), 499 (15)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

2,659-2,682 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,214 (6H, s, 3''-5''-a protonları), 4,345 (2H, s, b protonları), 6,944-6,967 (2H, d, $J_o = 9,2$, 2'''-6''' protonları), 7,221-7,243 (2H, d, $J_o = 8,8$, 3'''-5''' protonları), 7,418 (4H, s, 2'-3'-5'-6' protonları), 7,532-7,559 (H, dd, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,592-7,613 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 8,080-8,084 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 9,921 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

3312-2806: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1676: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.2. C1 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MCA-CFEP_24Mar2010

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: MCA-CFEP_24Mar2010
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul

Solvent: DMSO

Temp. 22.0 C / 295.1 K

Mercury-400BS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec

Pulse 45.0 degrees

Acq. time 1.992 sec

Width 6402.0 Hz

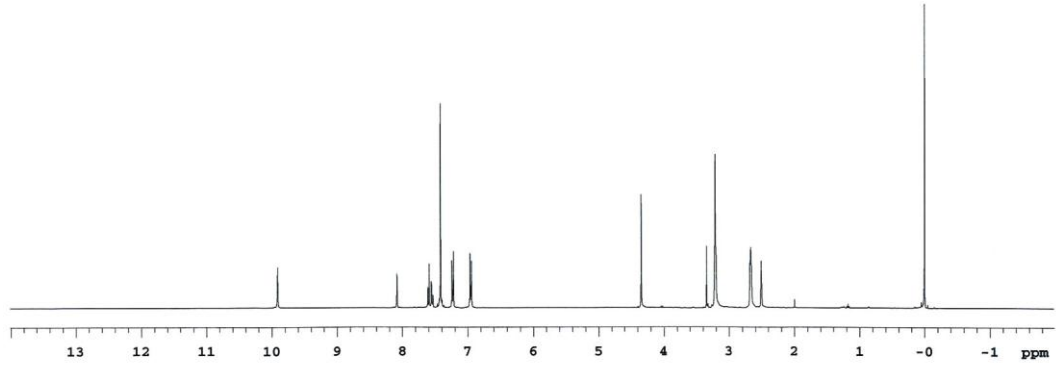
8 repetitions

OBSERVE H1, 400.1759721 MHz

DATA PROCESSING

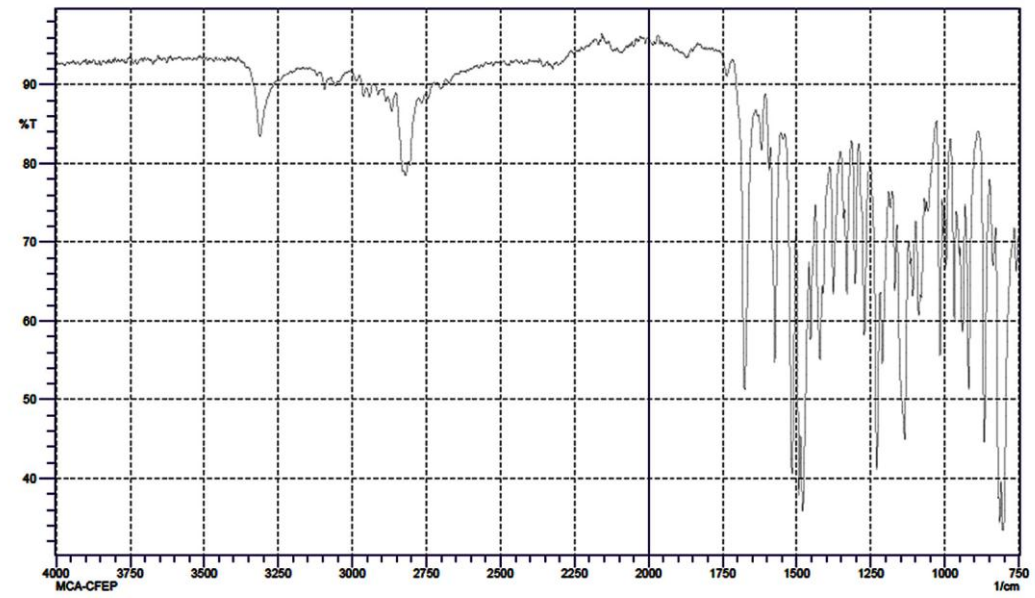
FT size 32768

Total time 0 min, 25 sec



Şekil 3.3. C1 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.

SHIMADZU



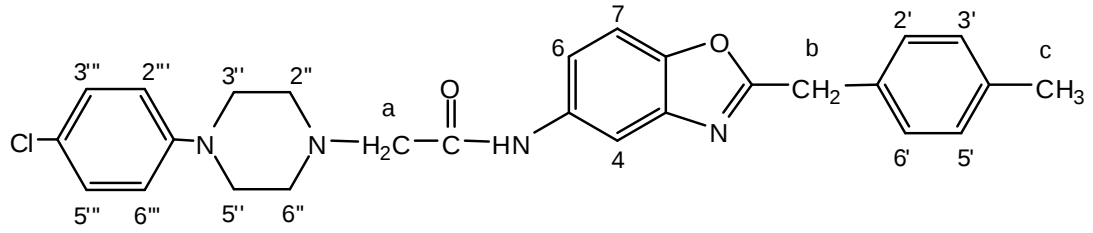
Comment:
MCA-CFEP

No. of Scans: 10
 Resolution: 4 [1/cm]
 Apodization: Happ-Genzel

Date/Time: 12/11/2012 10:07:33 AM
 User: DROCSAN

Şekil 3.4. C1 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.2. C2 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.5. C2 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -metilbenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 75		
Erime Noktası	: 148-152 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	68,27	5,73	11,80
Bulunan	68,00	5,68	11,99

MASS Spektrumu, m/z (%):

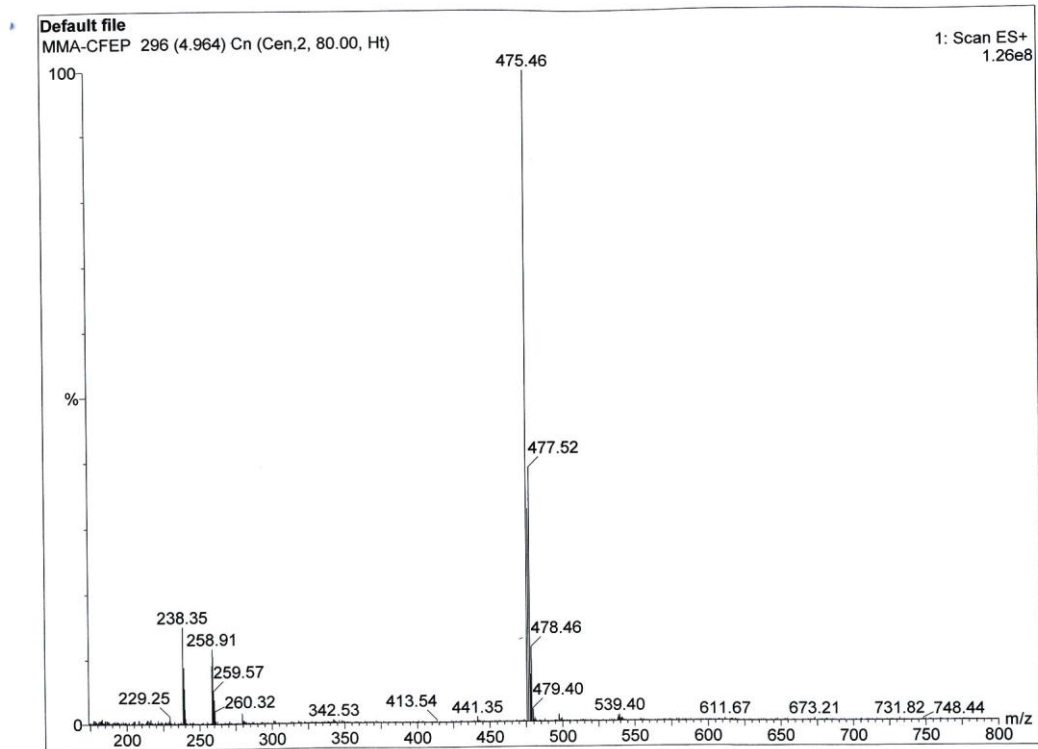
475 (M+H)(100), 477 (37)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

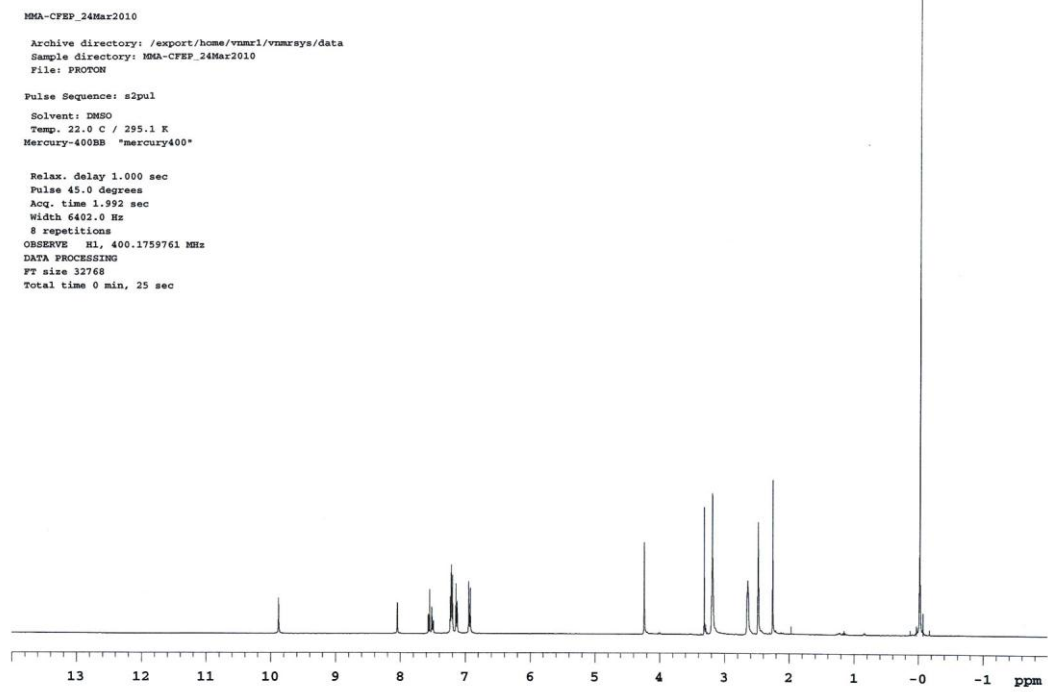
2,252 (3H, s, c protonları), 2,630-2,654 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,185 (6H, s, 3''-5''-a protonları), 4,235 (2H, s, b protonları), 6,920-6,942 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,121-7,141 (2H, d, $J_o = 8,0$, 3'''-5''' protonları), 7,194-7,230 (4H, m, 2'-3'-5'-6' protonları), 7,489-7,515 (H, dd, $J_o = 8,4$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,548-7,569 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 8,042-8,046 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 9,892 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

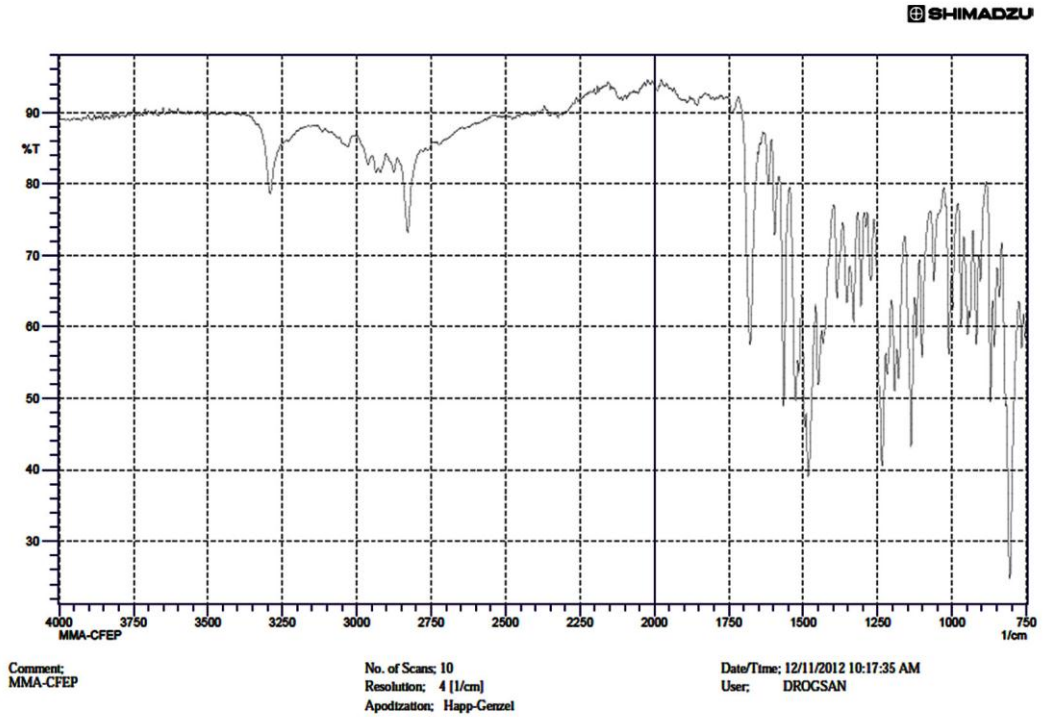
3291-2830: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1678: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.6. C2 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

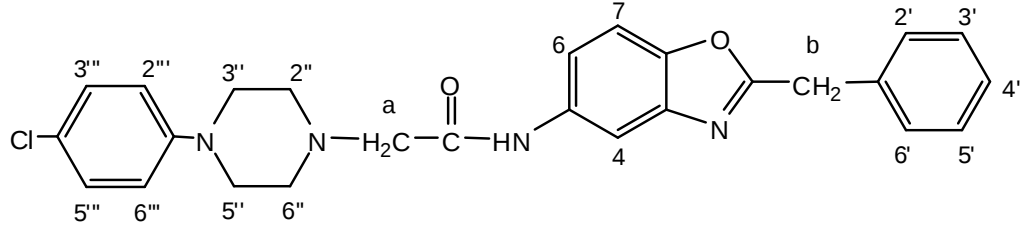


Şekil 3.7. C2 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.8. C2 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.3. C3 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.9. C3 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-benzil-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 85		
Erime Noktası	: 118-122 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,75	5,47	12,15
Bulunan	67,50	5,15	11,97

MASS Spektrumu, m/z (%):

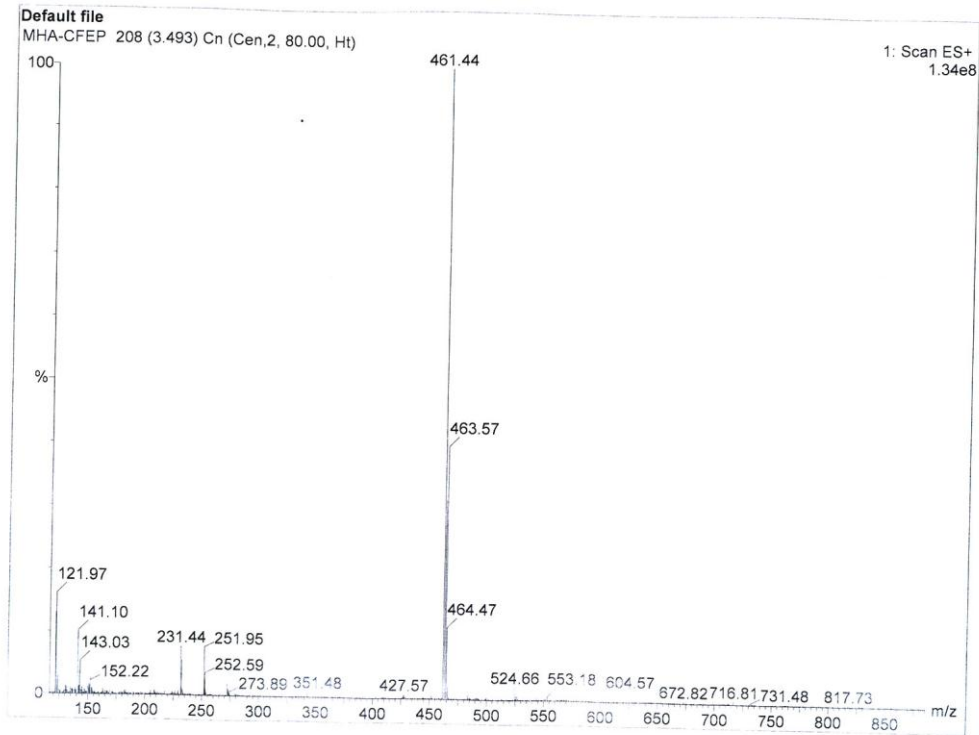
461 (M+H)(100), 463 (37)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

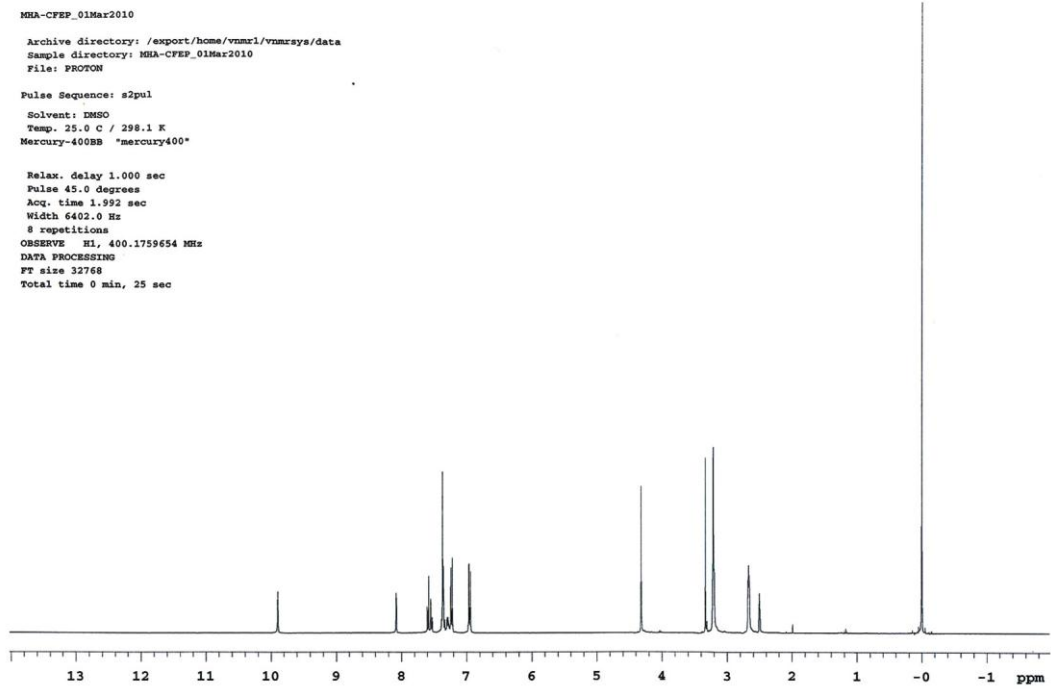
2,657-2,681 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,211 (6H, s, 3''-5''-a protonları), 4,319 (2H, s, b protonları), 6,941-6,963 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,217-7,367 (7H, m, 2'-3'-4'-5'-6'-3'''-5''' protonları), 7,522-7,549 (H, dd, $J_o = 9,2$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,580-7,602 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 8,075-8,080 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 9,895 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

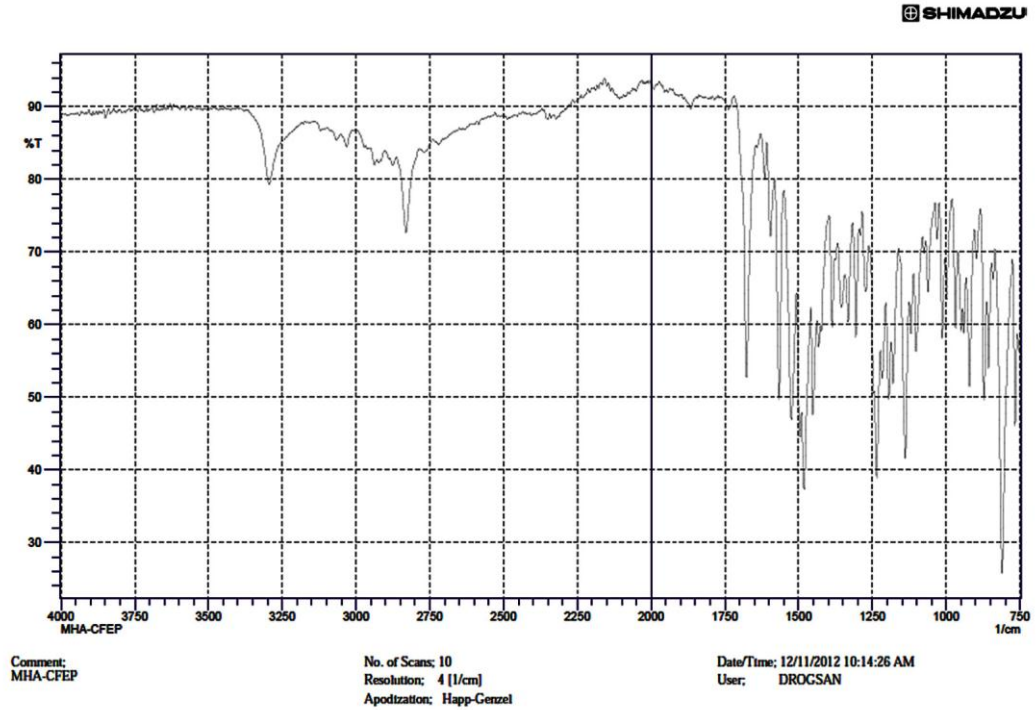
3294-2832: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1676: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.10. C3 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

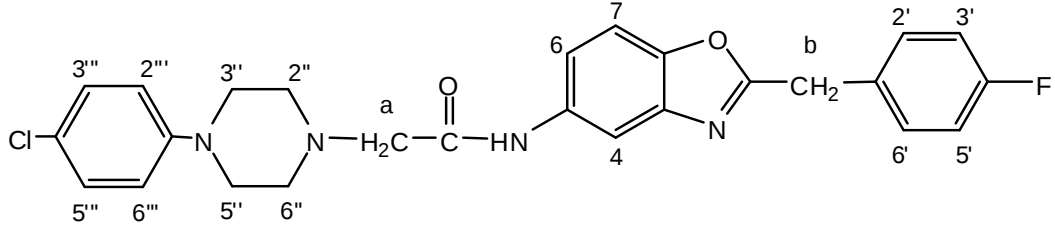


Şekil 3.11. C3 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.12. C3 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.4. C4 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.13. C4 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -florobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 74		
Erime Noktası	: 130-134 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,20	5,05	11,70
Bulunan	65,29	4,71	11,53

MASS Spektrumu, m/z (%):

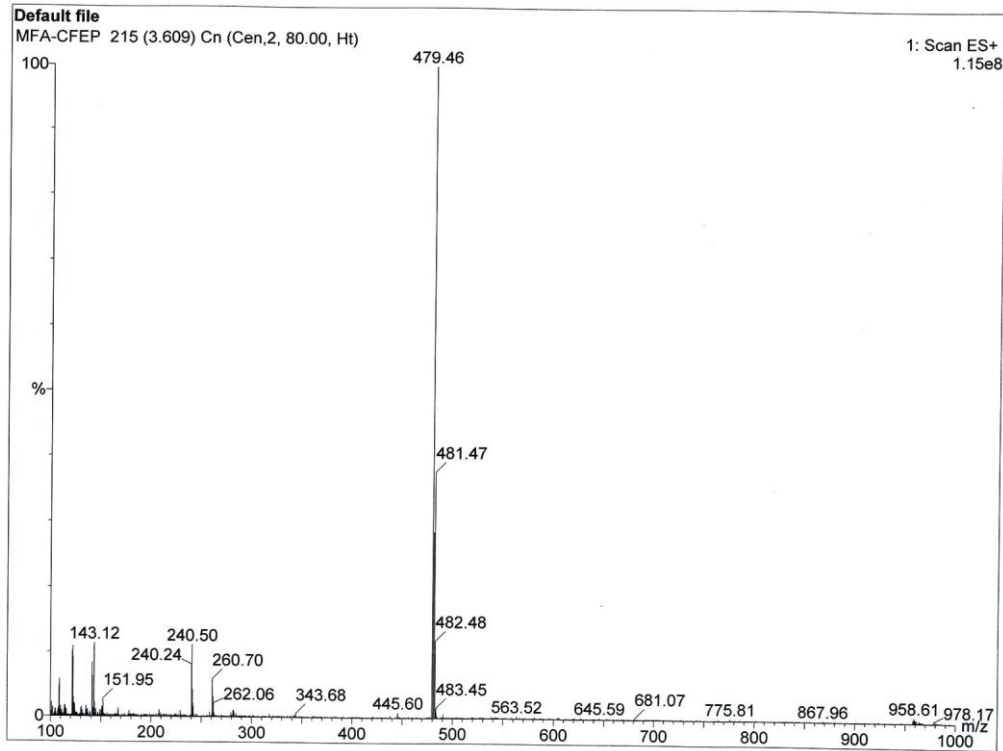
479 (M+H)(100), 481 (37)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

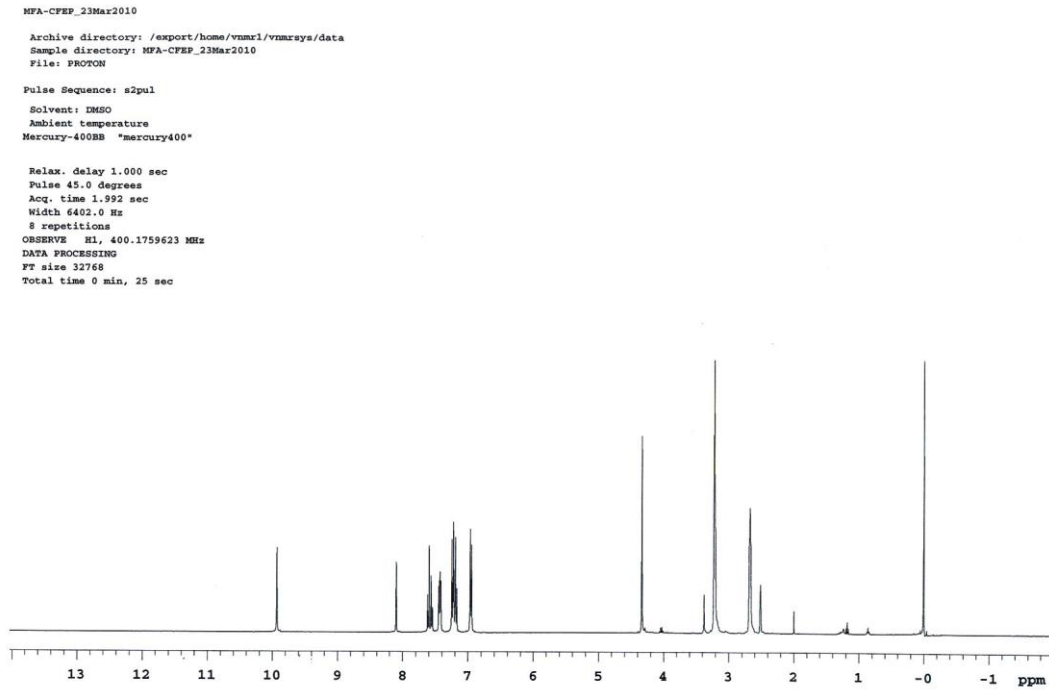
2,663-2,685 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,221 (6H, s, 3''-5''-a protonları), 4,334 (2H, s, b protonları), 6,943-6,965 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,168-7,245 (4H, m, 3'-5'-3'''-5''' protonları), 7,411-7,446 (2H, m, 2'-6' protonları), 7,540-7,566 (H, d, $J_o = 9,2$, 6 nolu proton), 7,595-7,616 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 8,099 (H, s, 4 nolu proton), 9,929 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

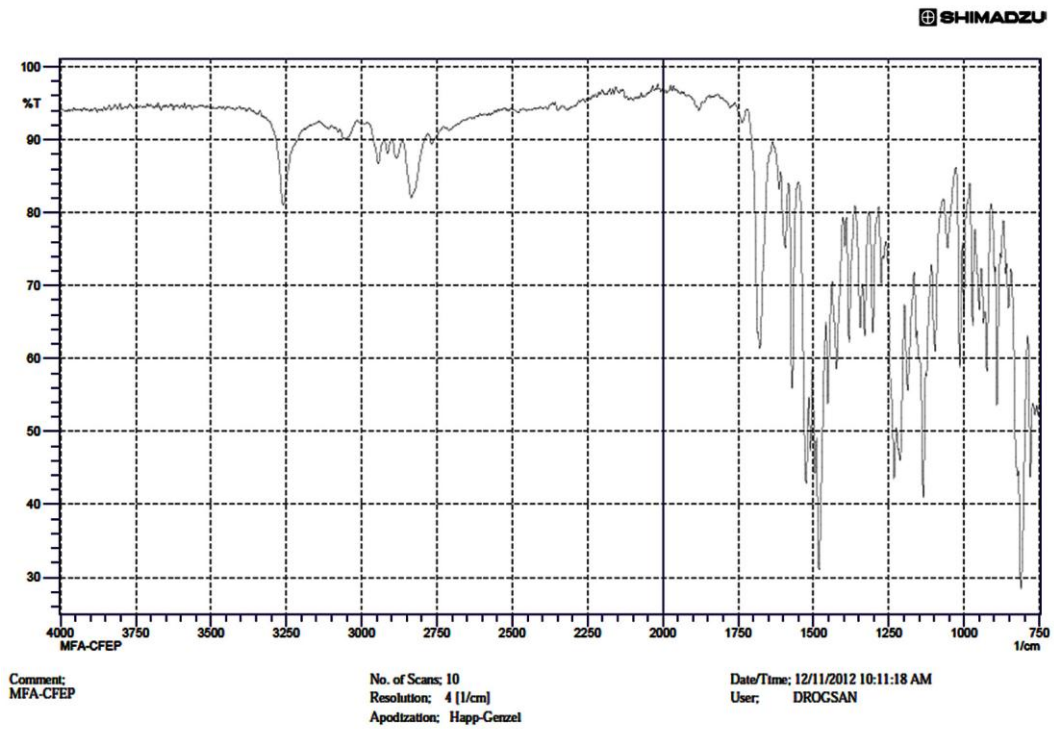
3260- 2835: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1678: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.14. C4 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

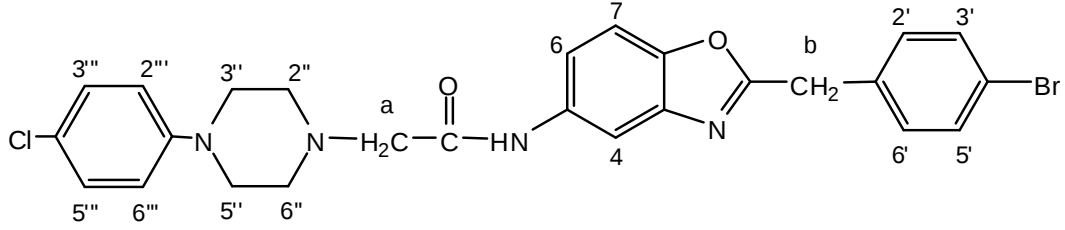


Şekil 3.15. C4 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.16. C4 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.5. C5 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.17. C5 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -bromobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 78		
Erime Noktası	: 158-160 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ BrClN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₄ BrClN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	57,85	4,48	10,38
Bulunan	57,90	4,32	10,33

MASS Spektrumu, m/z (%):

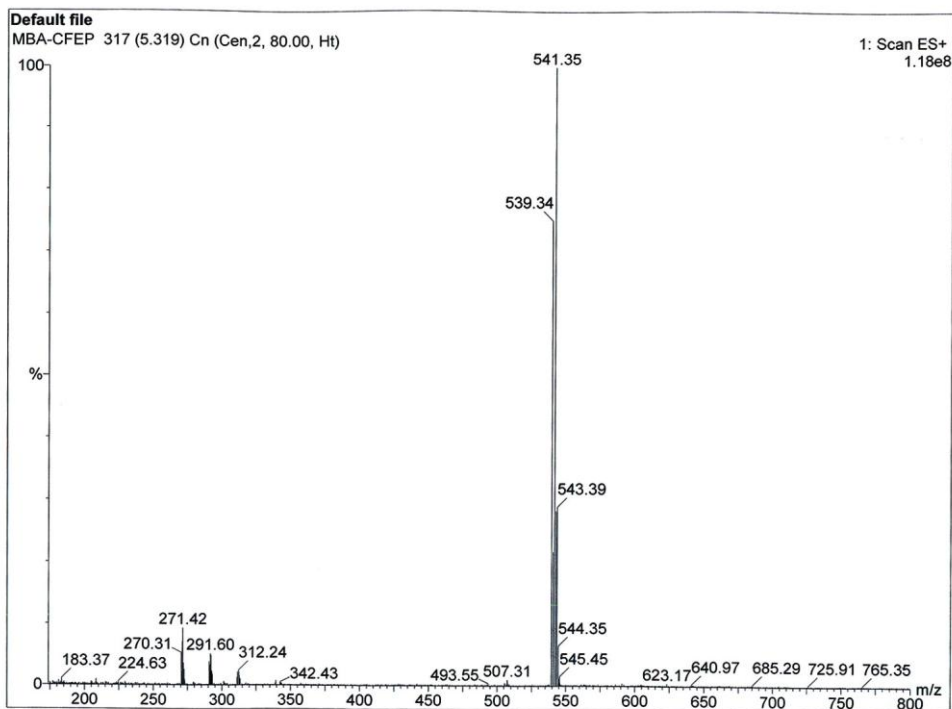
539 (M+H)(77), 541 (100), 543 (27)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

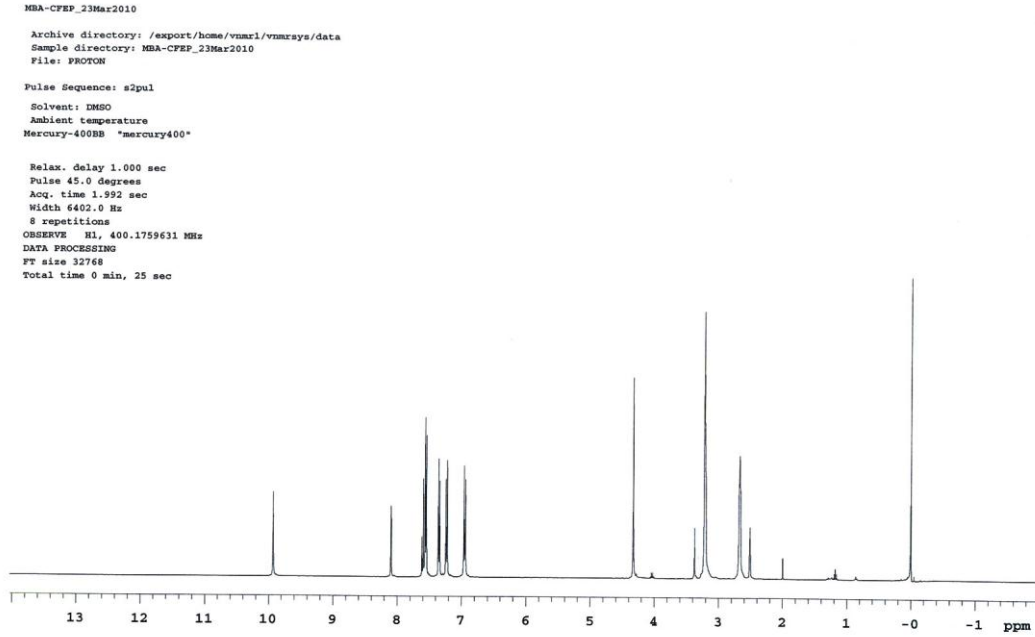
2,660-2,683 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,219 (6H, s, 3''-5''-a protonları), 4,328 (2H, s, b protonları), 6,940-6,962 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,221-7,243 (2H, d, $J_o = 8,8$, 3'''-5''' protonları), 7,338-7,359 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'-6' protonları), 7,539-7,615 (4H, m, 3'-5'-6-7 protonları), 8,091-8,096 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 9,929 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

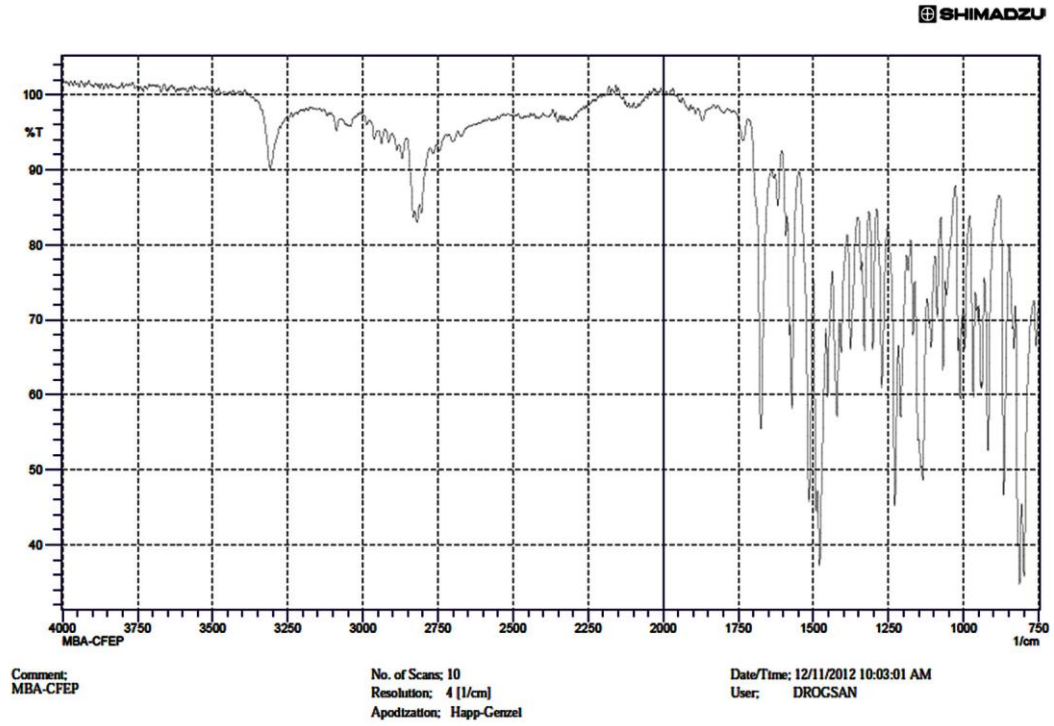
3308- 2806: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1674: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.18. C5 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

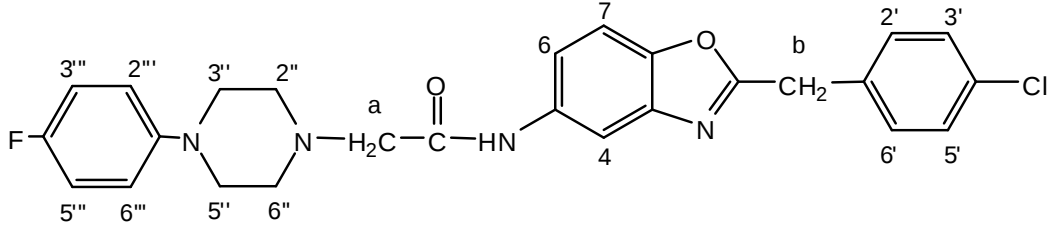


Şekil 3.19. C5 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.20. C5 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.6. C6 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.21. C6 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -klorobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 76		
Erime Noktası	: 131-134 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,20	5,05	11,70
Bulunan	65,18	5,23	11,81

MASS Spektrumu, m/z (%):

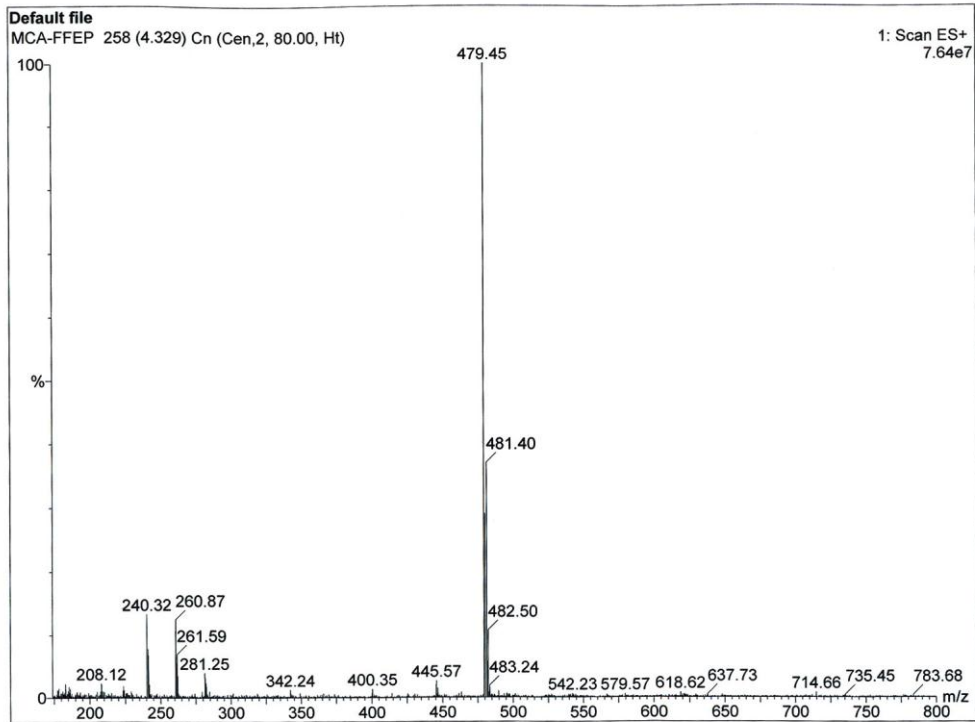
479 (M+H)(100), 481 (37)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

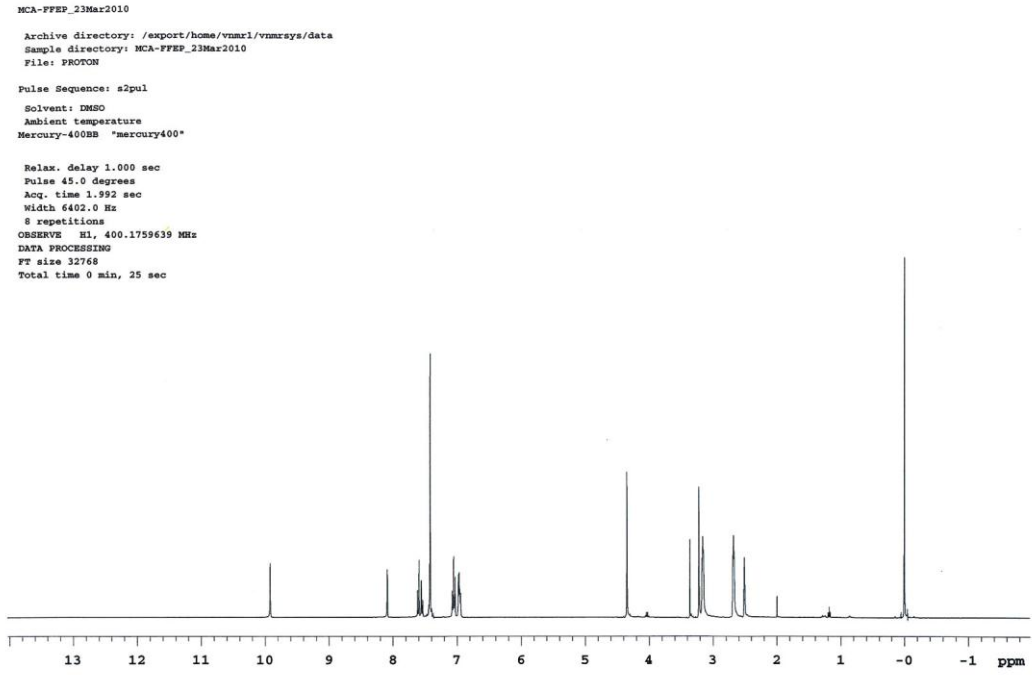
2,668-2,690 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,145-3,168 (4H, t, 3'''-5''' protonları), 3,216 (2H, s, a protonları), 4,346 (2H, s, b protonları), 6,942-7,074 (4H, m, 2''''-3''''-5''''-6'''' protonları), 7,419 (4H, s, 2'-3'-5'-6' protonları), 7,533-7,560 (H, dd, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,594-7,616 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 8,084-8,089 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 9,921 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

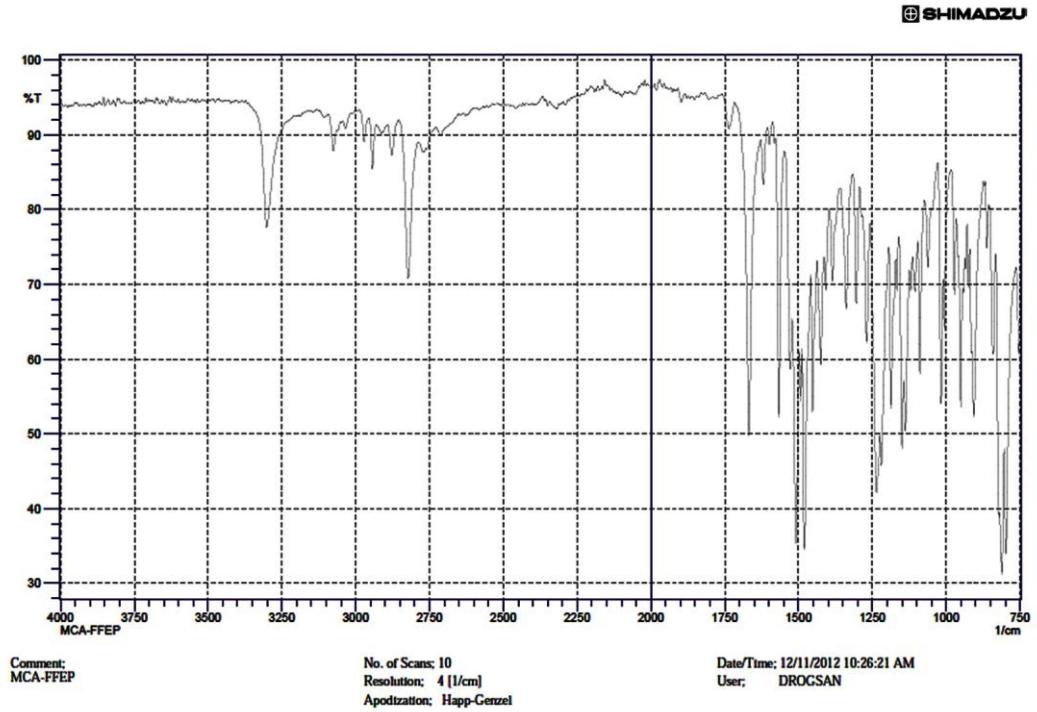
3302- 2822: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1668: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.22. C6 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

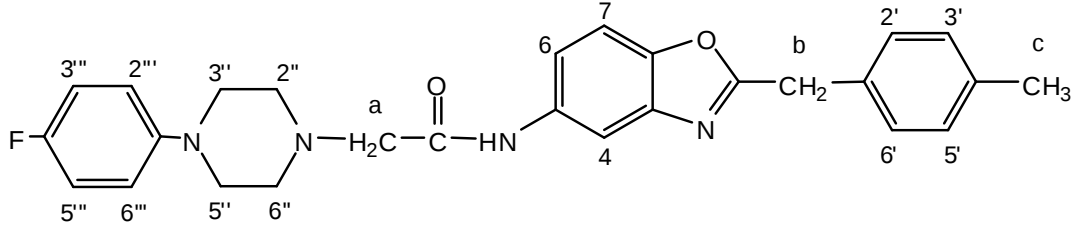


Şekil 3.23. C6 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.24. C6 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.7. C7 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.25. C7 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -metilbenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 61		
Erime Noktası	: 148-153 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₇ H ₂₇ FN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70,72	5,94	12,22
Bulunan	71,12	5,67	12,26

MASS Spektrumu, m/z (%):

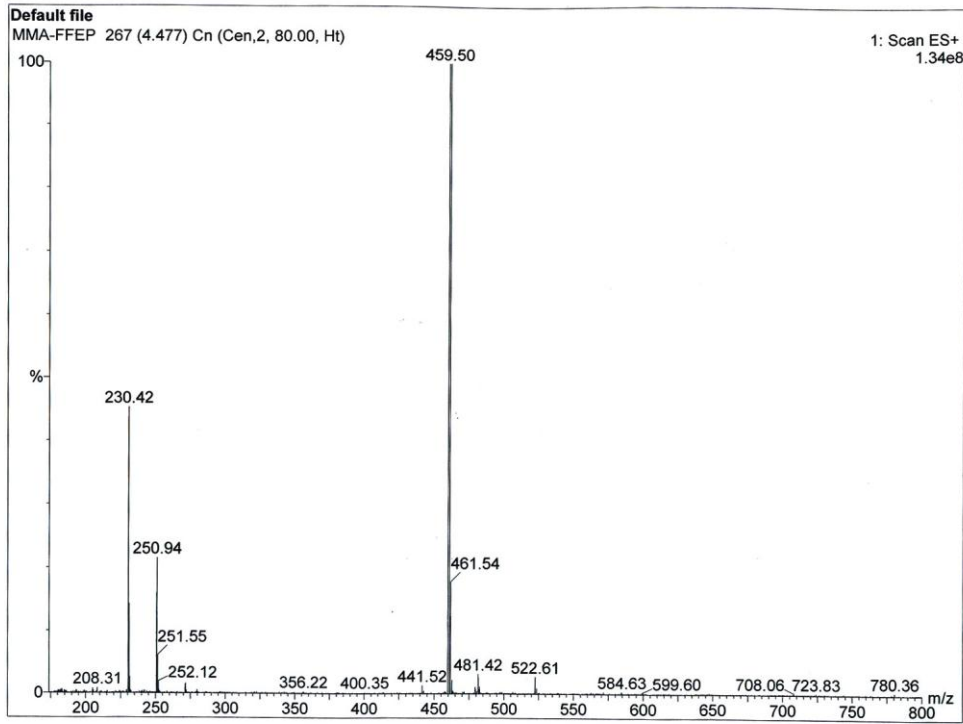
459 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

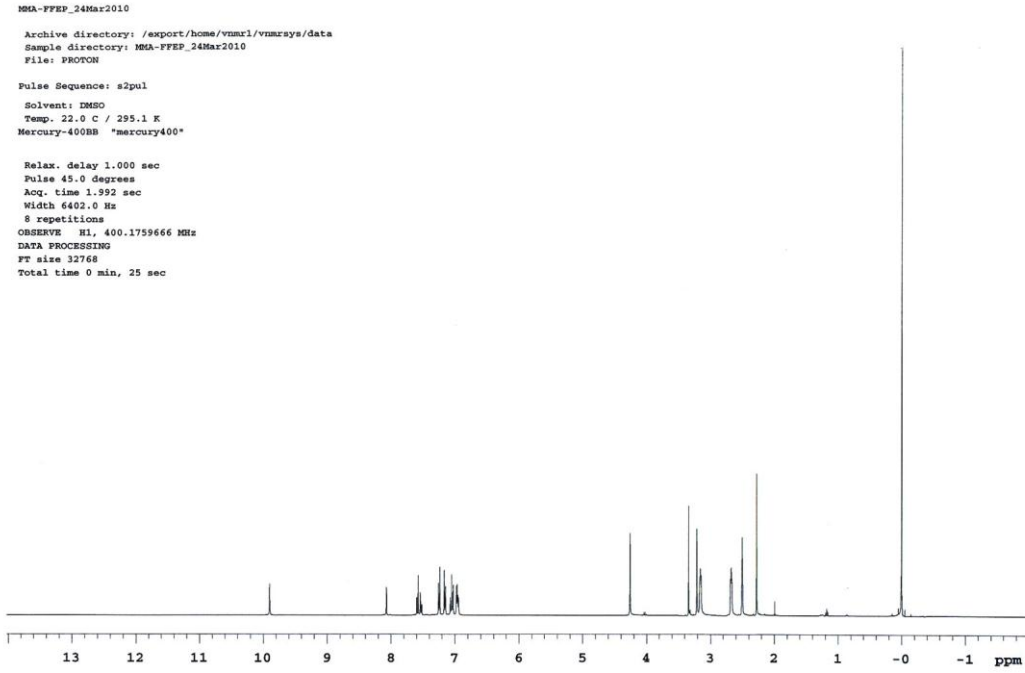
2,276 (3H, s, c protonları), 2,663-2,687 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,141-3,166 (4H, t, 3''-5'' protonları), 3,209 (2H, s, a protonları), 4,258 (2H, s, b protonları), 6,940-6,974 (2H, m, 2'''-6''' protonları), 7,026-7,069 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,145-7,164 (2H, d, $J_o = 7,6$, 3'-5' protonları), 7,234-7,254 (2H, d, $J_o = 8,0$, 2'-6' protonları), 7,513-7,540 (H, dd, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,571-7,593 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 8,067-8,072 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 9,912 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

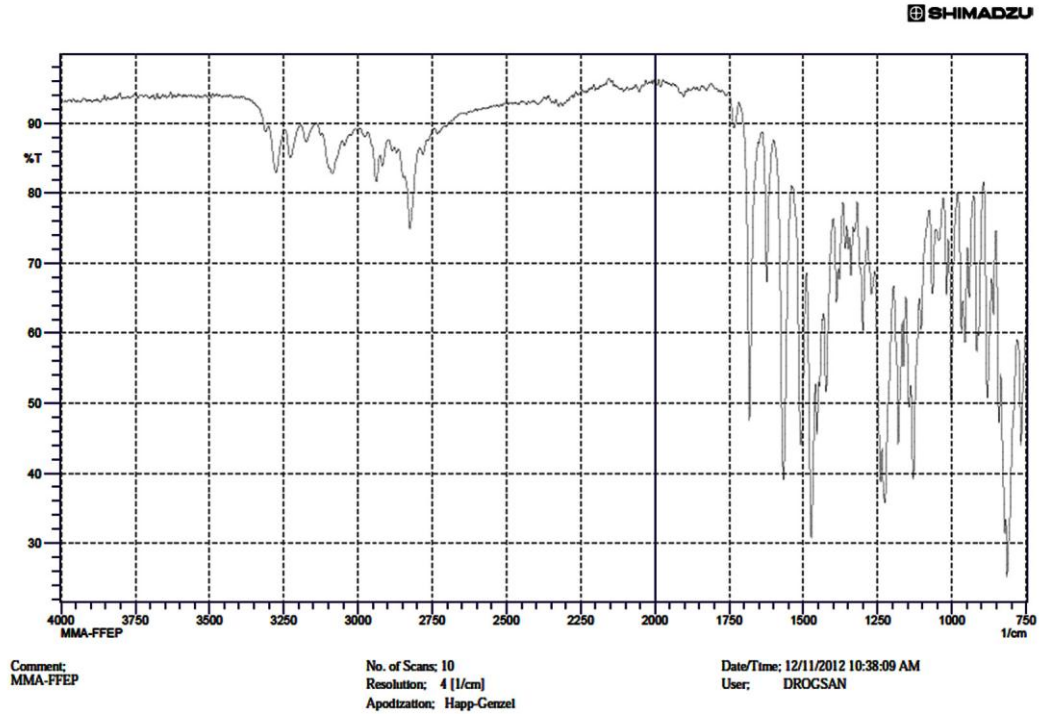
3275- 2826: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1682: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.26. C7 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

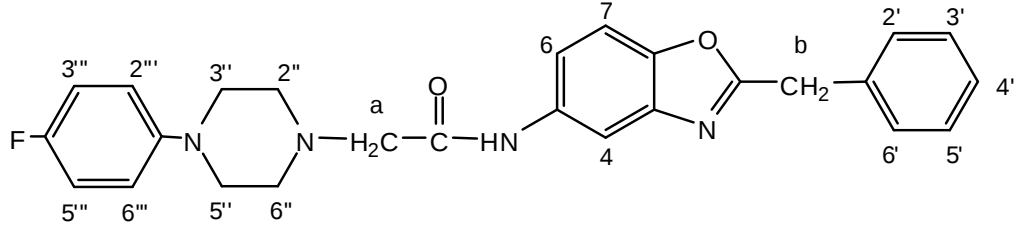


Şekil 3.27. C7 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.28. C7 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.8. C8 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.29. C8 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-benzil-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 73		
Erime Noktası	: 95-100 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₅ FN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70,25	5,67	12,60
Bulunan	70,34	5,64	12,38

MASS Spektrumu, m/z (%):

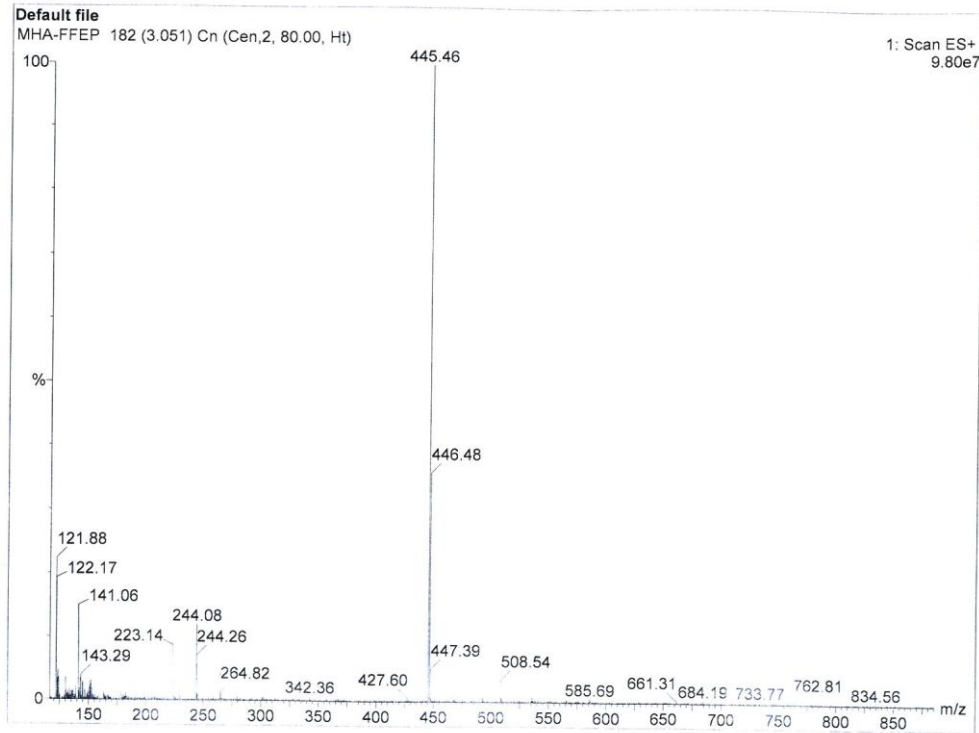
445 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

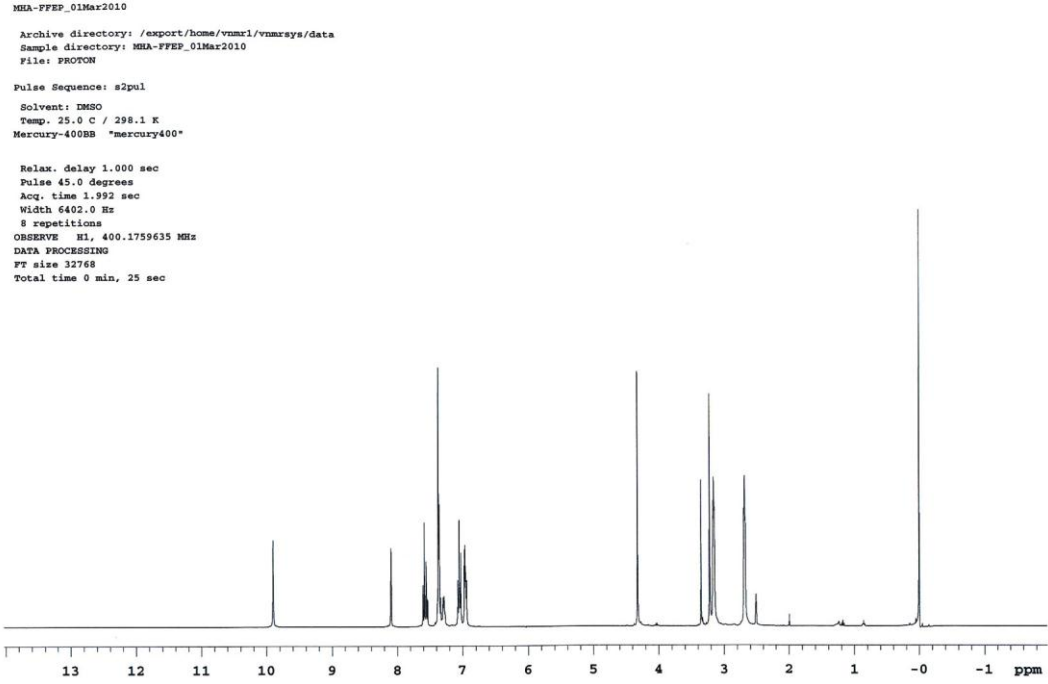
2,672-2,694 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,145-3,168 (4H, t, 3'''-5''' protonları), 3,217 (2H, s, a protonları), 4,322 (2H, s, b protonları), 6,938-7,070 (4H, m, 2''''-3''''-5''''-6'''' protonları), 7,281-7,384 (5H, m, 2'-3'-4'-5'-6' protonları), 7,532-7,558 (H, dd, $J_o = 8,8$, $J_m = 1,6$, 6 nolu proton), 7,583-7,605 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 8,093-8,096 (H, d, $J_m = 1,2$, 4 nolu proton), 9,901 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

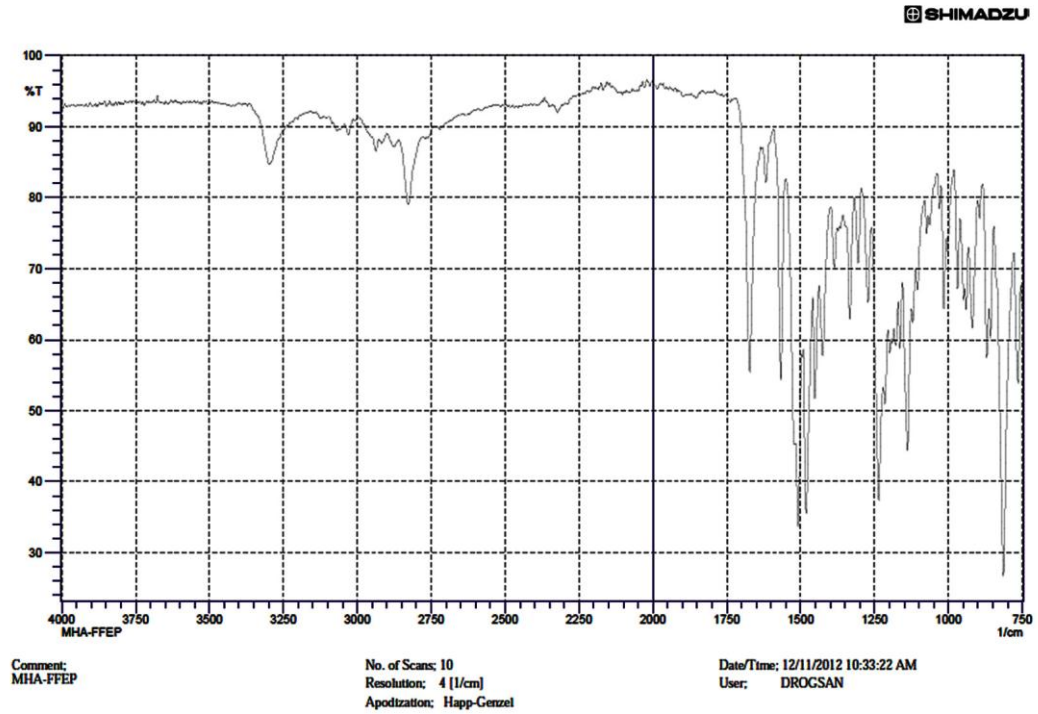
3296- 2828: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1672: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.30. C8 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

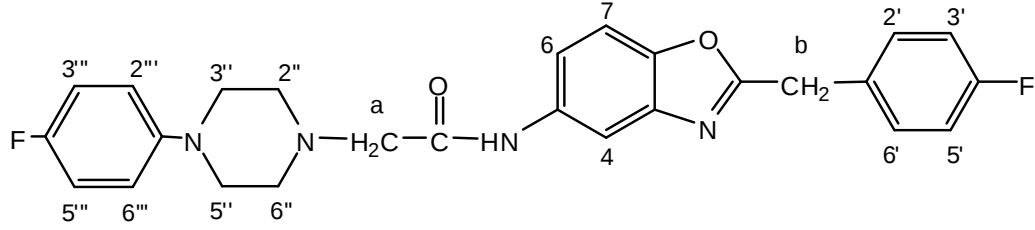


Şekil 3.31. C8 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.32. C8 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.9. C9 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.33. C9 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -florobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 72		
Erime Noktası	: 96-99 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,52	5,23	12,11
Bulunan	67,24	5,01	11,83

MASS Spektrumu, m/z (%):

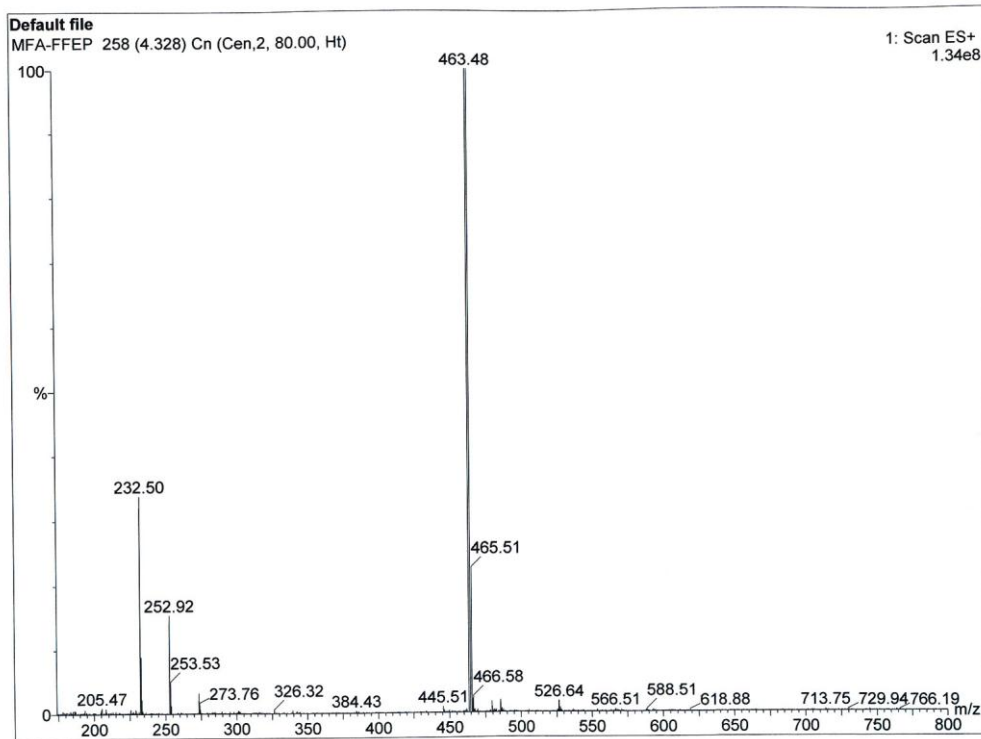
463 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

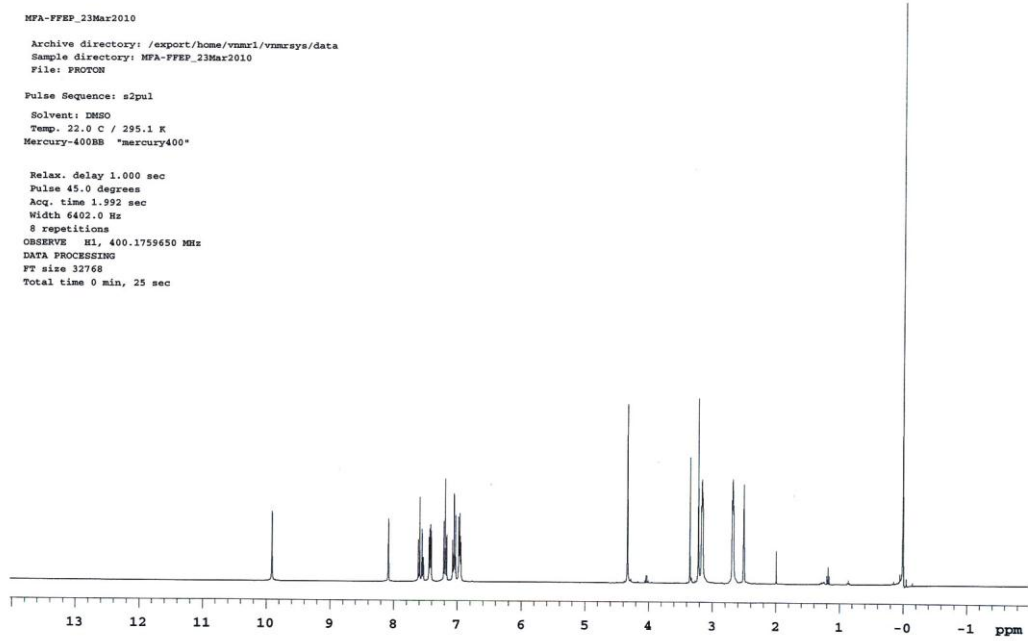
2,667-2,691 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,144-3,168 (4H, t, 3''-5'' protonları), 3,214 (2H, s, a protonları), 4,331 (2H, s, b protonları), 6,941-6,976 (2H, m, 2'''-6''' protonları), 7,027-7,072 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,165-7,210 (2H, m, 2'-6' protonları), 7,407-7,447 (2H, m, 3'-5' protonları), 7,527-7,555 (H, dd, $J_o = 9,2$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,590-7,611 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 8,078-8,083 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 9,908 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

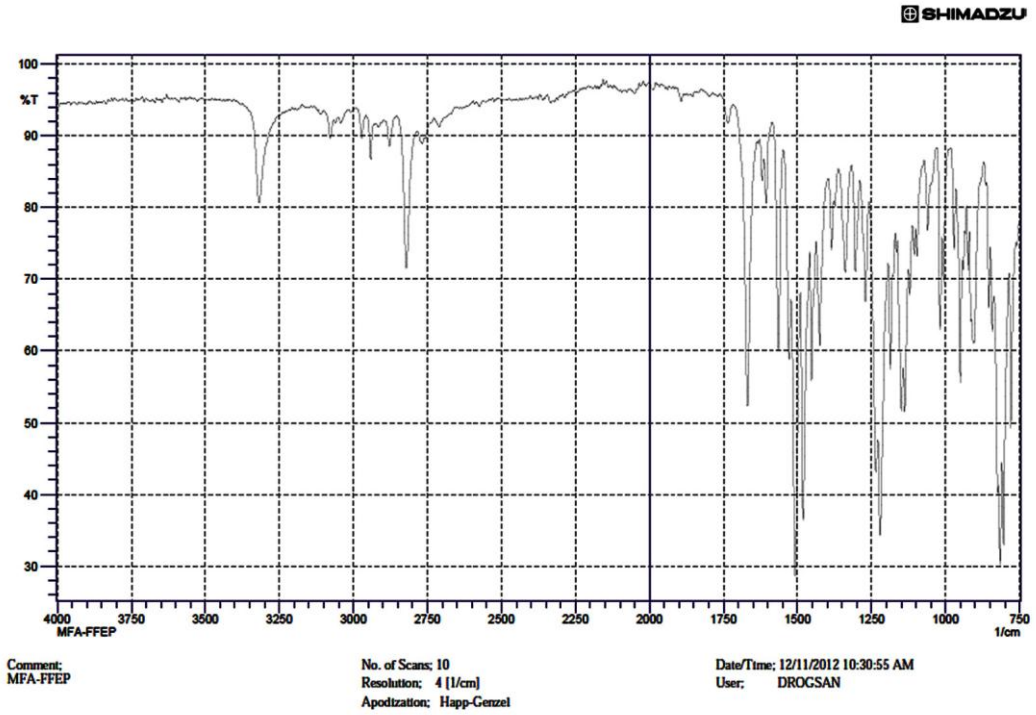
3318-2822: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1668: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.34. C9 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

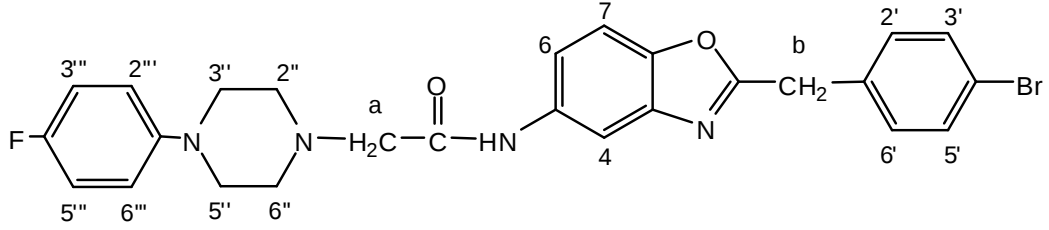


Şekil 3.35. C9 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.36. C9 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.10.C10 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.37. C10 kodlu bileşik (Arısoy ve ark., 2012).

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -bromobenzil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem C		
Verim	: % 80		
Erime Noktası	: 136-139 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ BrFN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₄ BrFN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,66	4,62	10,70
Bulunan	59,38	4,43	10,47

MASS Spektrumu, m/z (%):

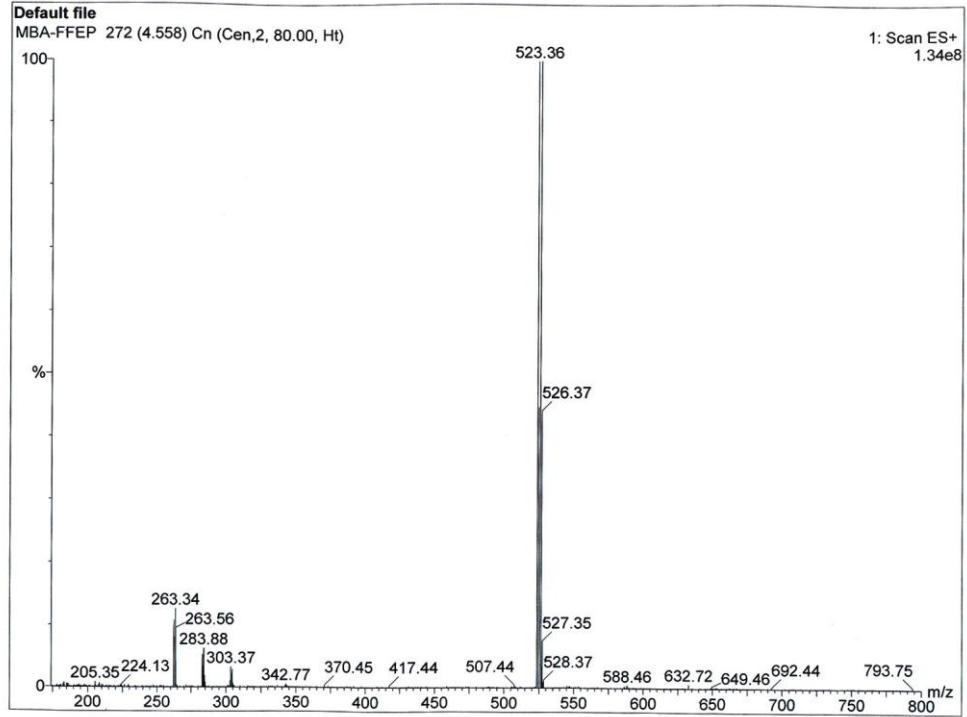
523 (M+H)(100), 525 (100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

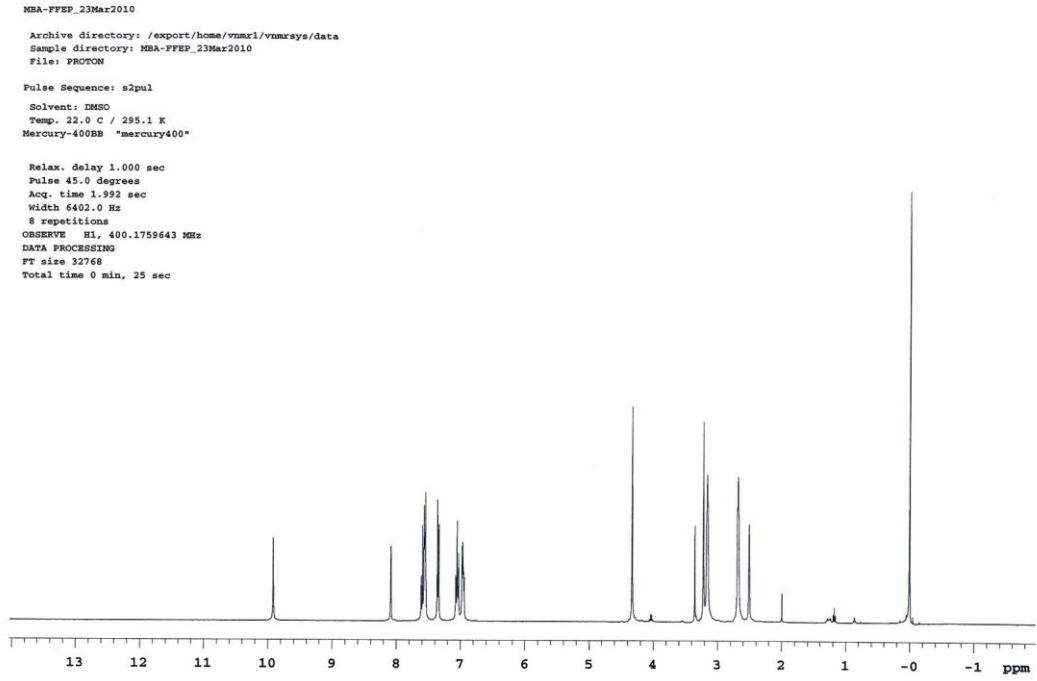
2,670-2,691 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,145-3,167 (4H, t, 3'''-5''' protonları), 3,216 (2H, s, a protonları), 4,328 (2H, s, b protonları), 6,940-6,975 (2H, m, 2'''-6''' protonları), 7,028-7,072 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,338-7,358 (2H, d, $J_o = 8,0$, 2'-6' protonları), 7,539-7,612 (4H, m, 3'-5'-6-7 protonları), 8,081-8,085 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 9,915 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

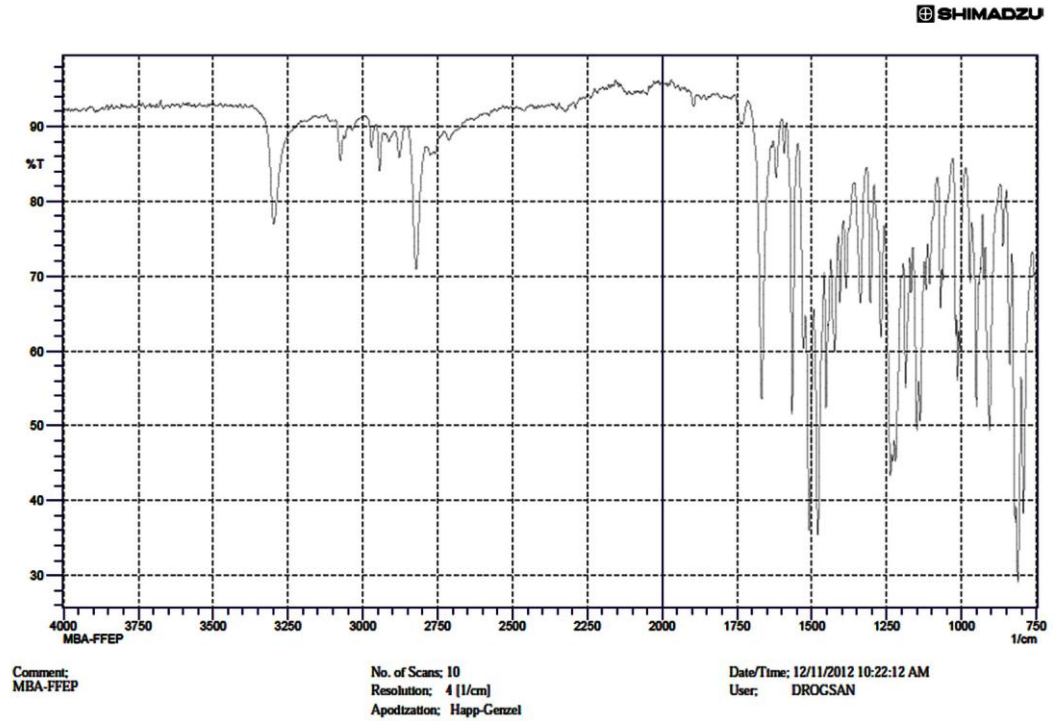
3298-2822: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1667: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.38. C10 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

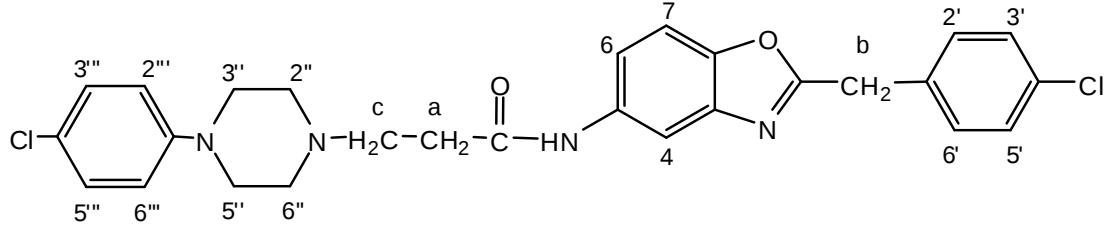


Şekil 3.39. C10 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.40. C10 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.11. C11 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.41. C11 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -klorobenzil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem D		
Verim	: % 48		
Erime Noktası	: 176-178 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₇ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₂ ·0,8H ₂ O		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	61,91	5,31	10,70
Bulunan	61,89	5,11	10,45

MASS Spektrumu, m/z (%):

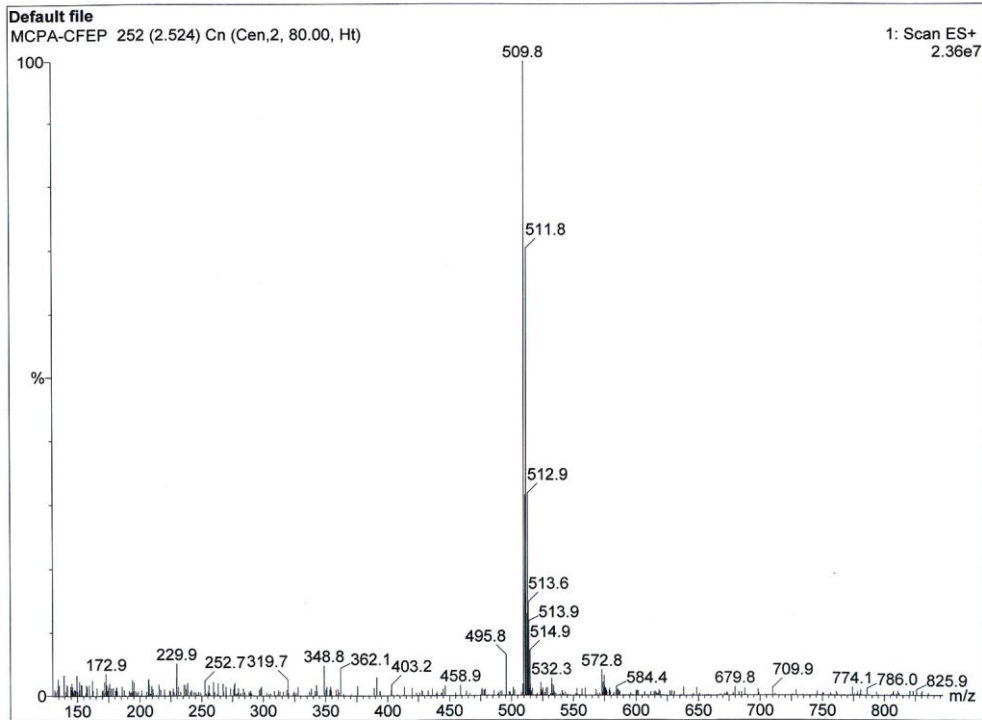
509 (M⁺H)(100), 511 (70), 513 (12)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

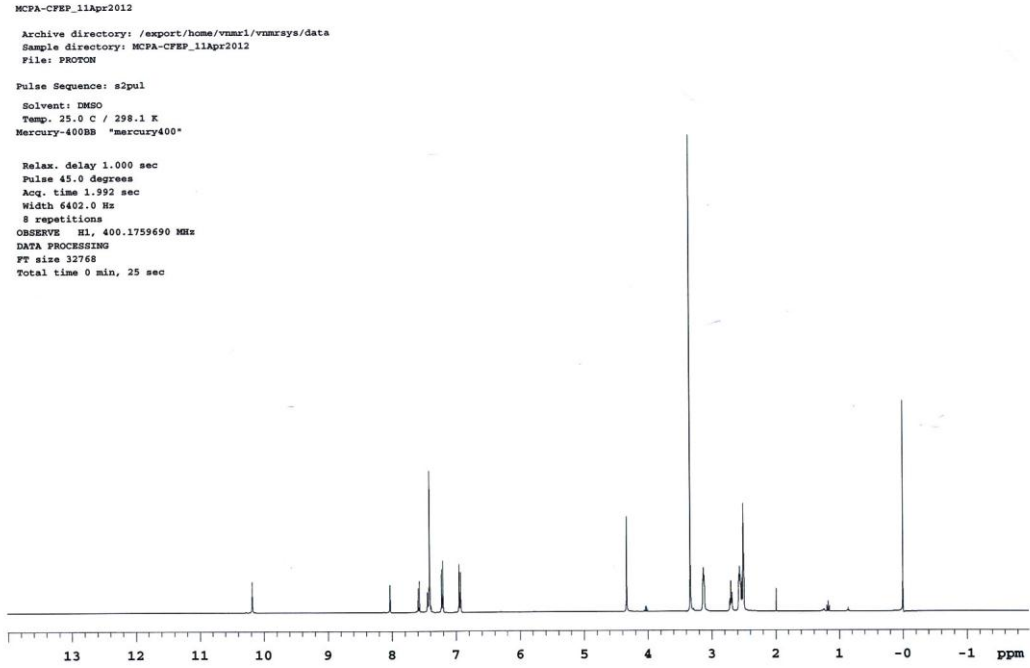
2,496-2,578 (6H, m, 2''-6''-a protonları), 2,683-2,718 (2H, t, c protonları), 3,116-3,140 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,332 (2H, s, b protonları), 6,928-6,950 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,203-7,226 (2H, d, $J_o = 9,2$, 3'''-5''' protonları), 7,402-7,449 (5H, s, 2'-3'-5'-6'-6 protonları), 7,569-7,591 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 8,027-8,032 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 10,182 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

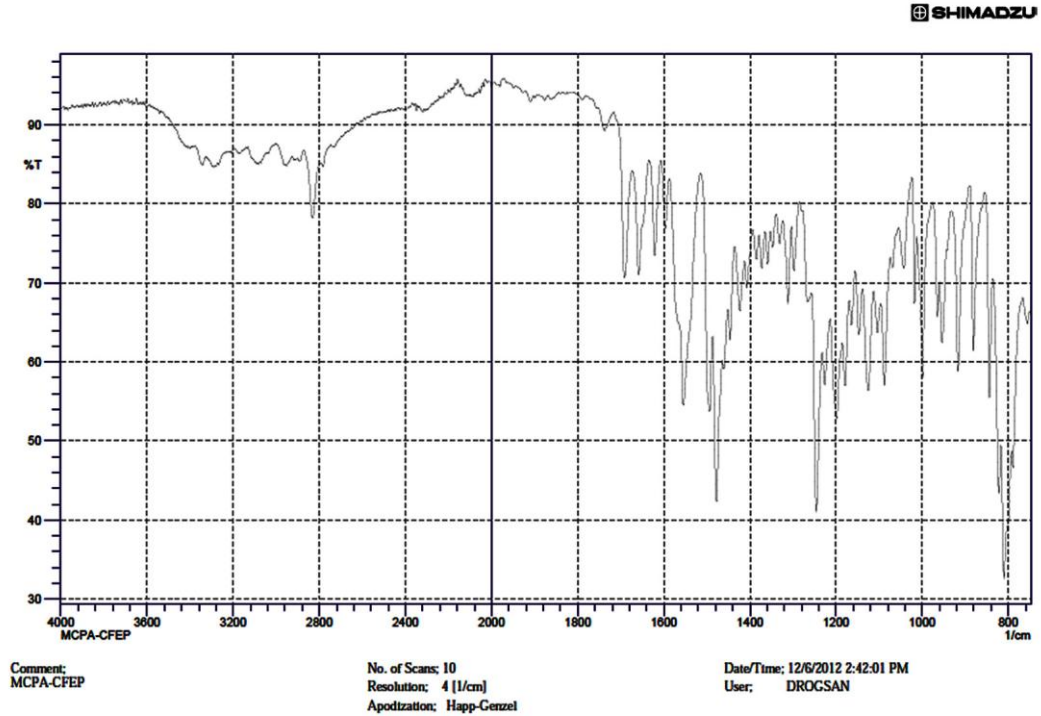
3343-2832: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1692: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.42. C11 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

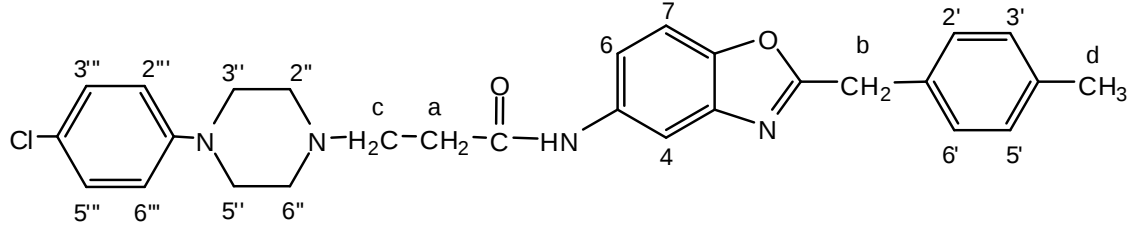


Şekil 3.43. C11 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.44. C11 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.12.C12 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.45. C12 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -metilbenzil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem D		
Verim	: % 14		
Erime Noktası	: 158-159 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₈ H ₂₉ ClN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	68,77	5,98	11,46
Bulunan	68,41	6,05	11,29

MASS Spektrumu, m/z (%):

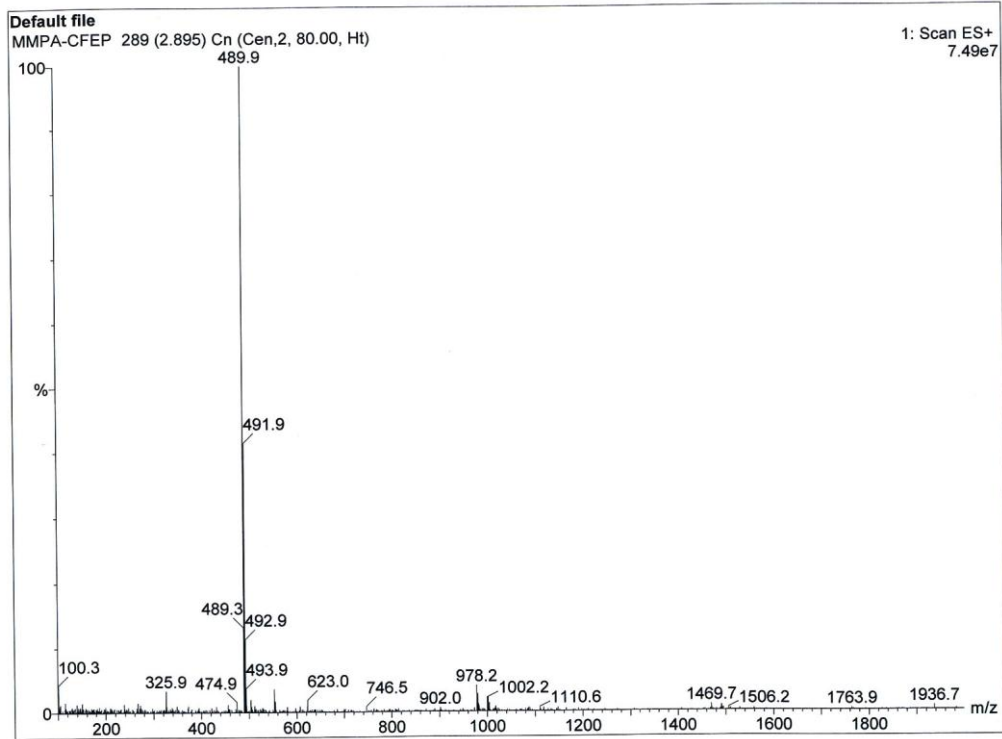
489 (M⁺H)(100), 491 (40)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

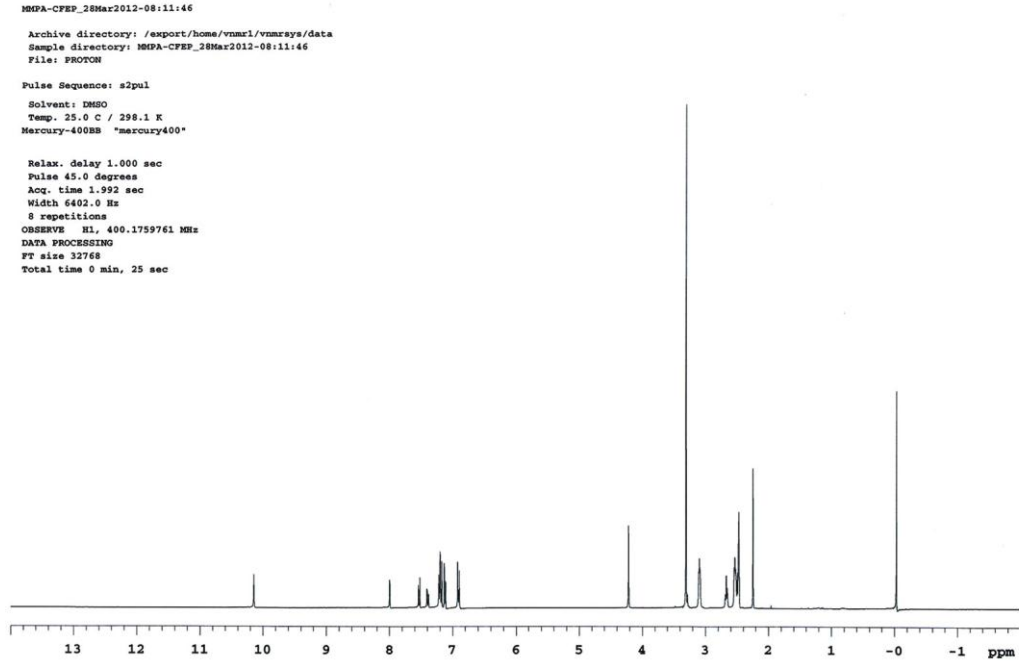
2,275 (3H, s, d protonları), 2,501-2,577 (6H, m, 2''-6''-a protonları), 2,683-2,718 (2H, t, c protonları), 3,116-3,139 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,249 (2H, s, b protonları), 6,927-6,950 (2H, d, $J_o = 9,2$, 2'''-6''' protonları), 7,142-7,250 (6H, m, 3'''-5'''-2'-3'-5'-6' protonları), 7,410-7,438 (H, dd, $J_o = 9,2$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,552-7,573 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 8,025-8,030 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 10,177 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

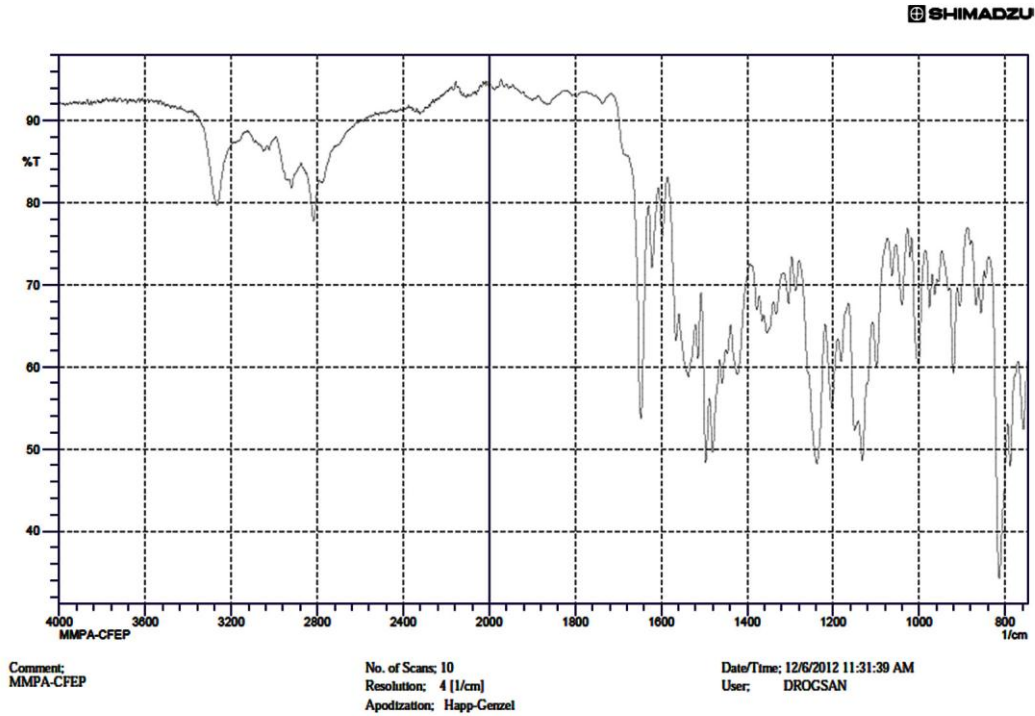
3265- 2818: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1647: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.46. C12 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

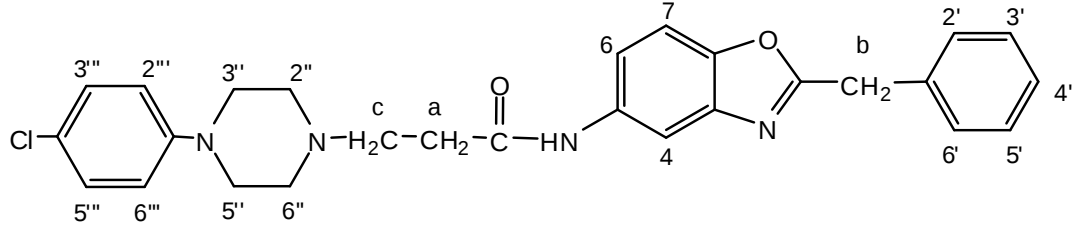


Şekil 3.47. C12 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.48. C12 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.13.C13 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.49. C13 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-benzil-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem D		
Verim	: % 60		
Erime Noktası	: 135-137 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	68,27	5,73	11,80
Bulunan	68,36	5,74	11,71

MASS Spektrumu, m/z (%):

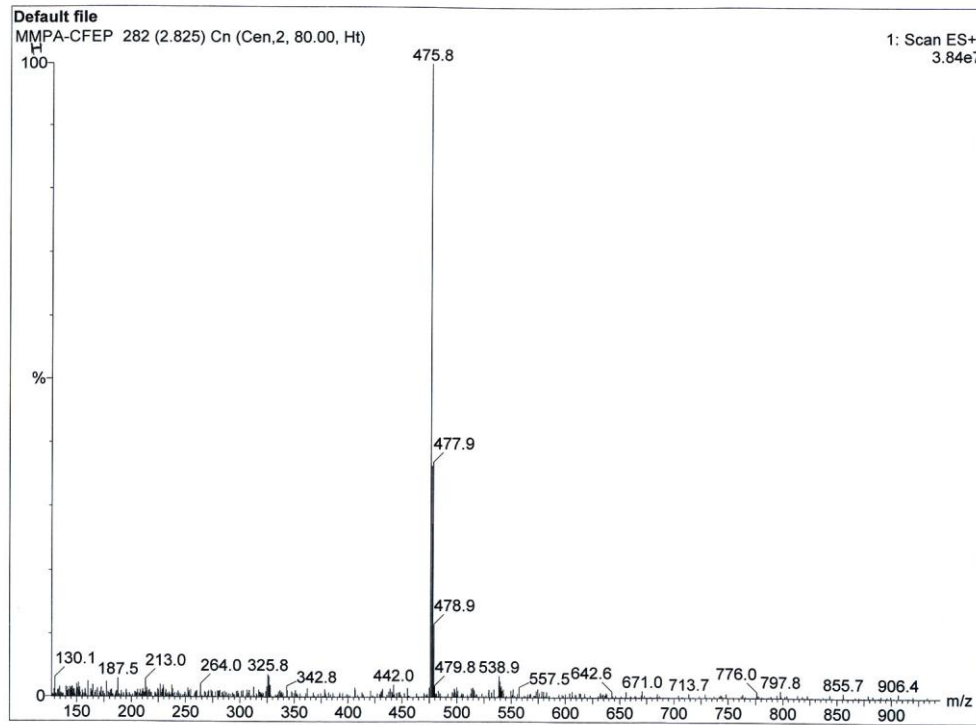
475 (M⁺H)(100), 477 (37)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

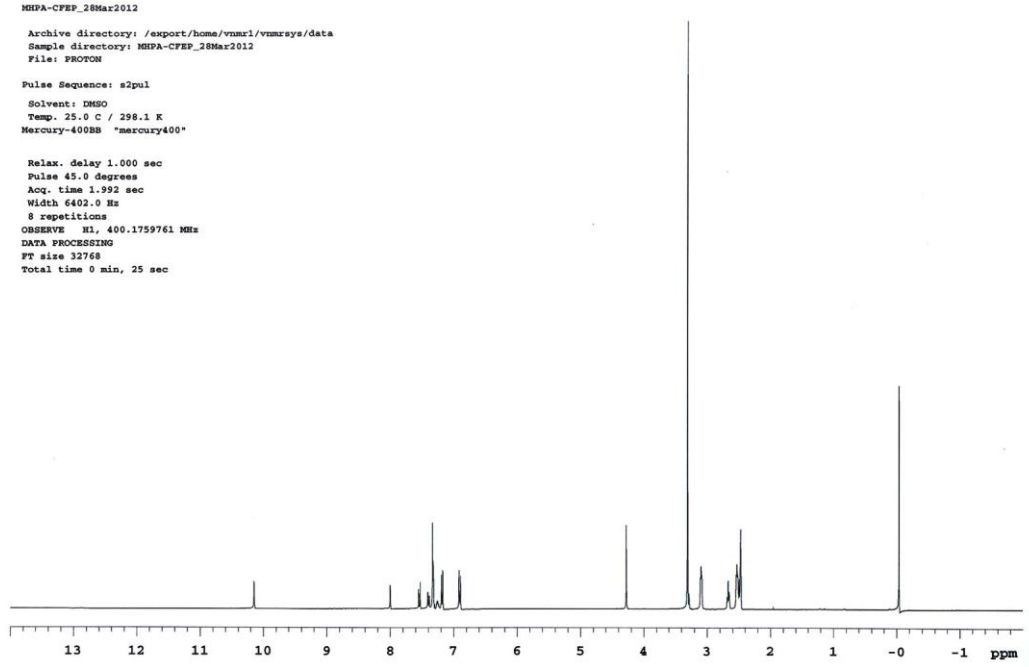
2,465-2,542 (6H, m, 2''-6''-a protonları), 2,649-2,684 (2H, t, c protonları), 3,081-3,105 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,276 (2H, s, b protonları), 6,892-6,916 (2H, d, $J_o = 9,6$, 2'''-6''' protonları), 7,169-7,191 (2H, d, $J_o = 8,8$, 3'''-5''' protonları), 7,245-7,330 (5H, m, 2'-3'-4'-5'-6' protonları), 7,382-7,408 (H, dd, $J_o = 8,4$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,528-7,550 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 7,998-8,003 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 10,147 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

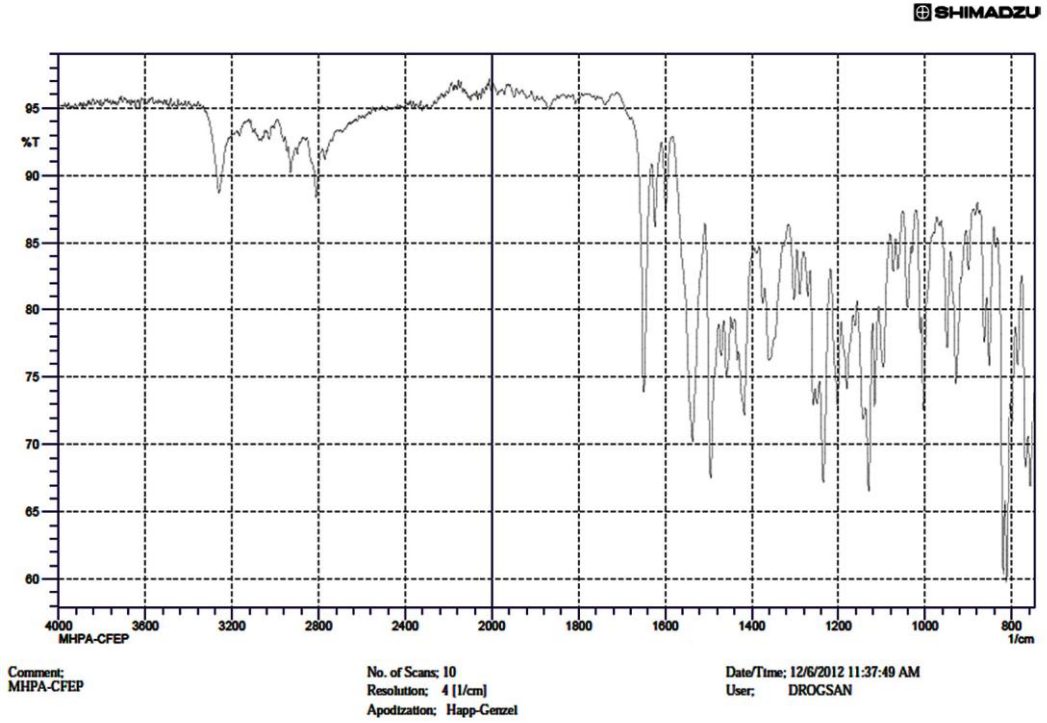
3262-2812: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1649: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.50. C13 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

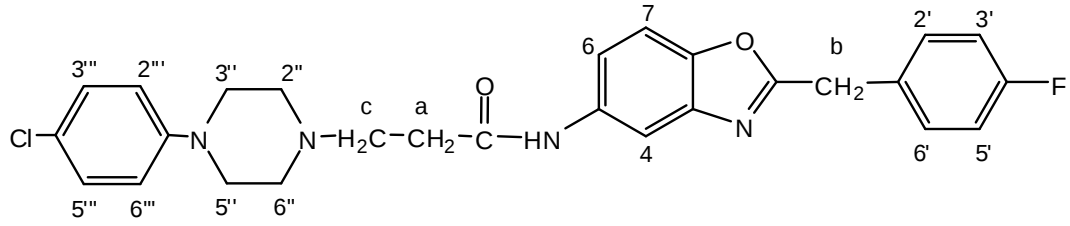


Şekil 3.51. C13 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.52. C13 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.14. C14 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.53. C14 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -florobenzil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propionamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem D		
Verim	: % 57		
Erime Noktası	: 123-125 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₇ H ₂₆ ClFN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,78	5,32	11,37
Bulunan	65,69	5,36	11,24

MASS Spektrumu, m/z (%):

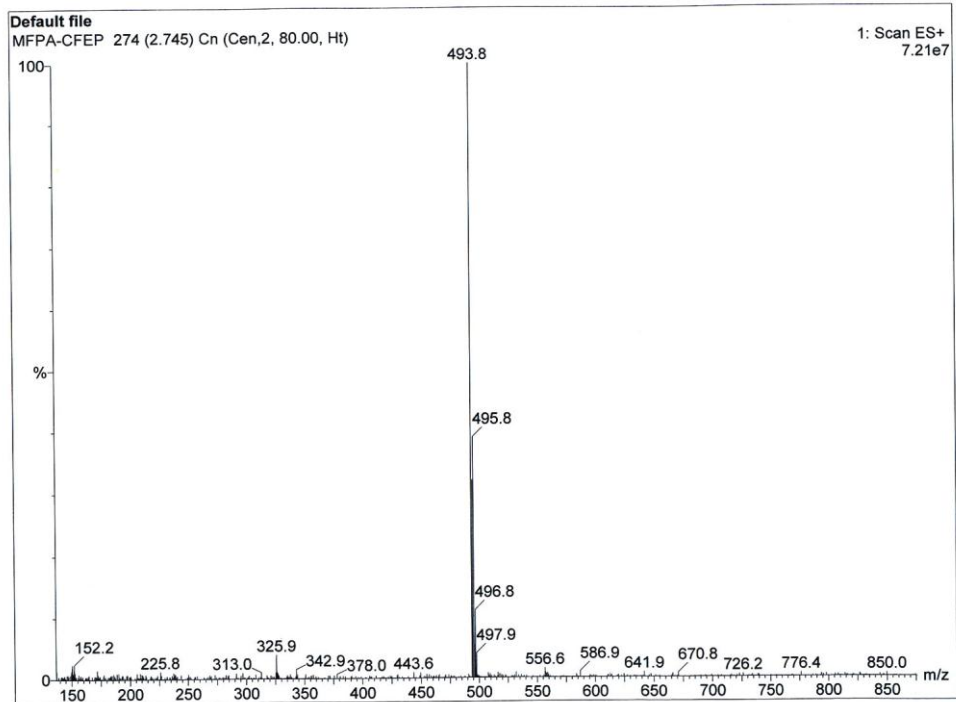
493 (M+H)(100), 495 (40)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

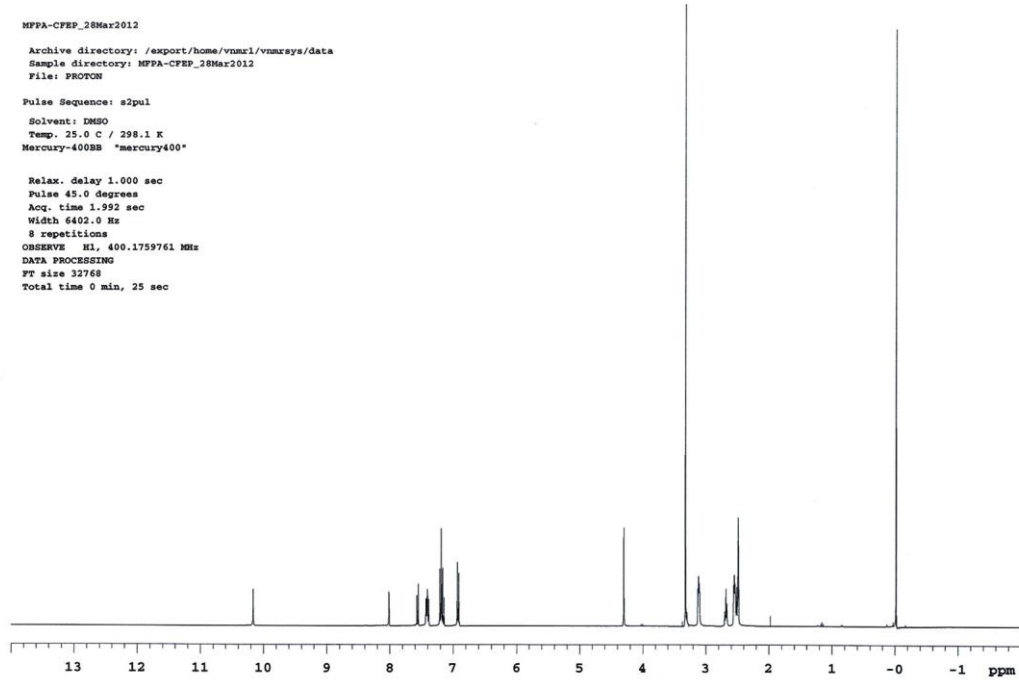
2,476-2,559 (6H, m, 2''-6''-a protonları), 2,664-2,699 (2H, t, c protonları), 3,096-3,120 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,299 (2H, s, b protonları), 6,908-6,931 (2H, d, $J_o = 9,6$, 2'''-6''' protonları), 7,141-7,207 (4H, m, 3'''-5'''-3'-5' protonları), 7,382-7,428 (3H, m, 2'-6'-6 protonları), 7,548-7,569 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 8,010-8,014 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 10,164 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

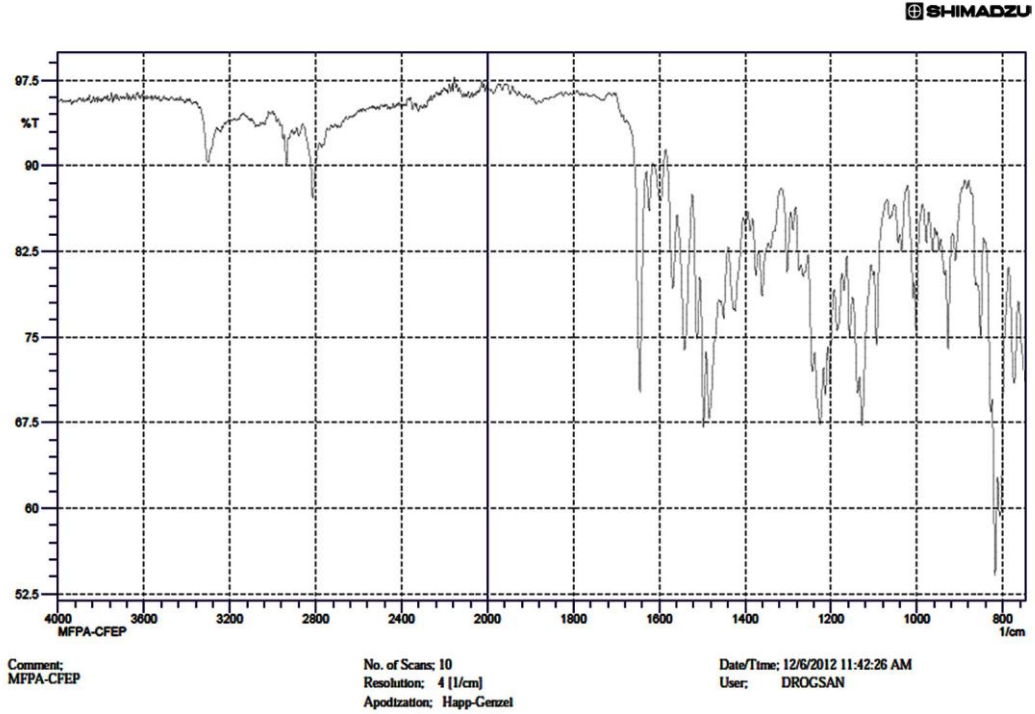
3300- 2814: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1645: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.54. C14 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

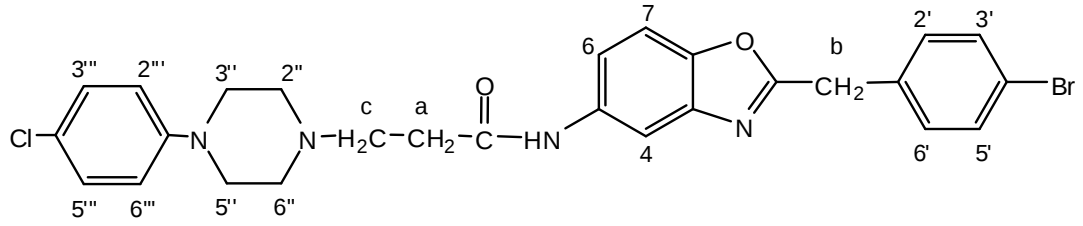


Şekil 3.55. C14 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.56. C14 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.15. C15 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.57. C15 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -bromobenzil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem D
Verim	: % 68
Erime Noktası	: 186-189 °C
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₆ BrClN ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₇H₂₆BrClN₄O₂ · 1H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	56,70	4,93	9,80
Bulunan	56,73	4,88	9,57

MASS Spektrumu, m/z (%):

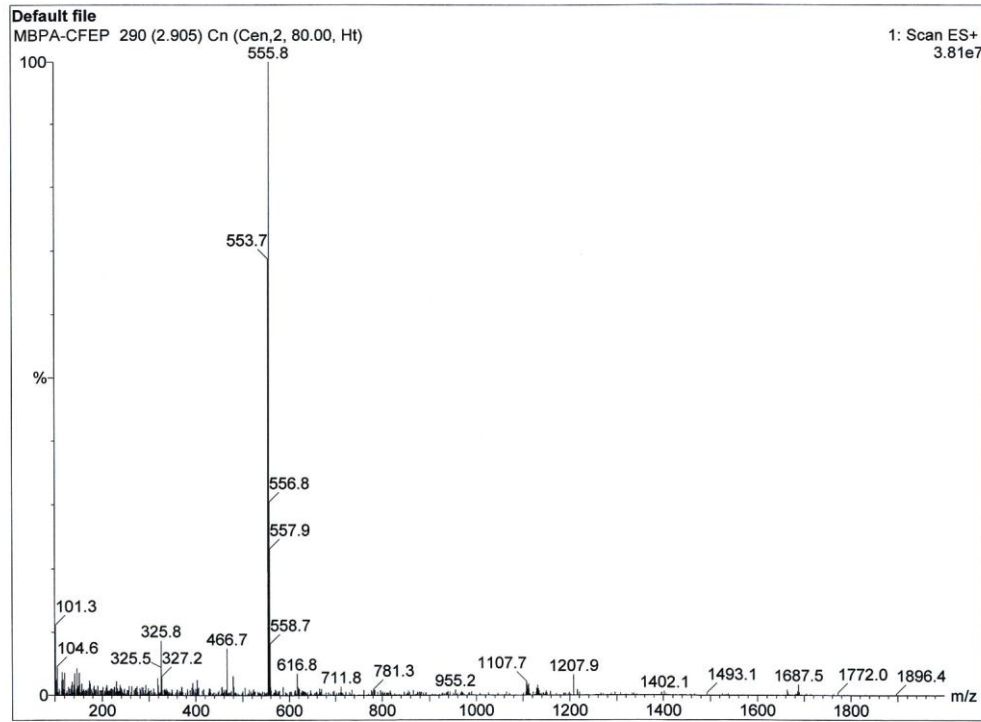
553 (M+H)(70), 555 (100), 557 (23)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

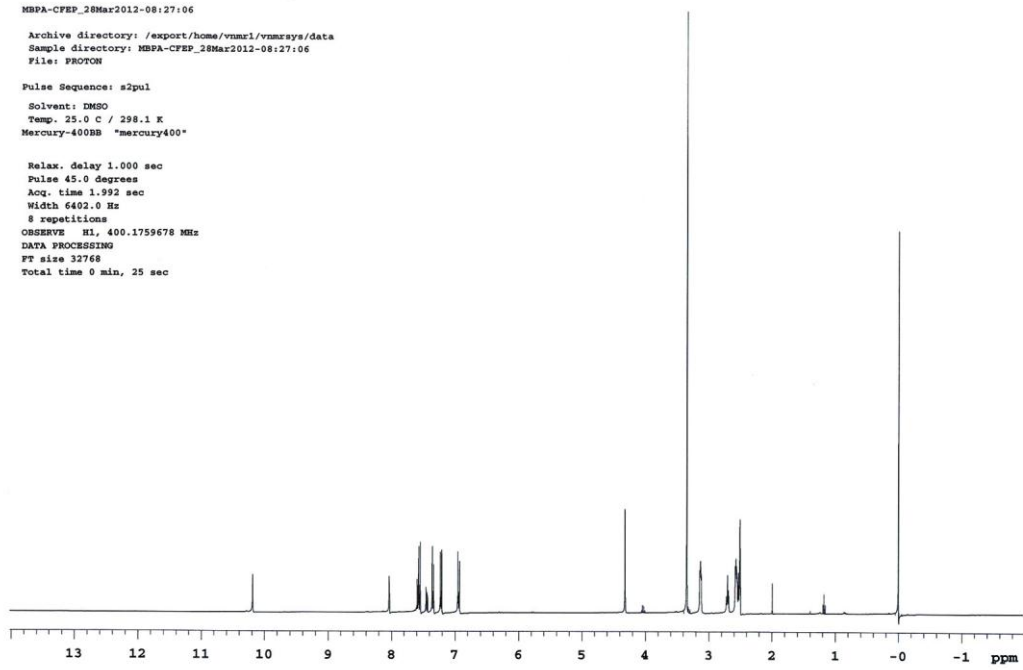
2,497-2,579 (6H, m, 2''-6''-a protonları), 2,684-2,719 (2H, t, c protonları), 3,116-3,140 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,316 (2H, s, b protonları), 6,927-6,949 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,204-7,227 (2H, d, $J_o = 9,2$, 3'''-5''' protonları), 7,332-7,354 (2H, d, $J_o = 8,8$, 3'-5' protonları), 7,425-7,452 (H, dd, $J_o = 8,4$, $J_o = 2,0$, 6 nolu proton), 7,542-7,591 (3H, m, 2'-6'-7 protonları), 8,030-8,035 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 10,186 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

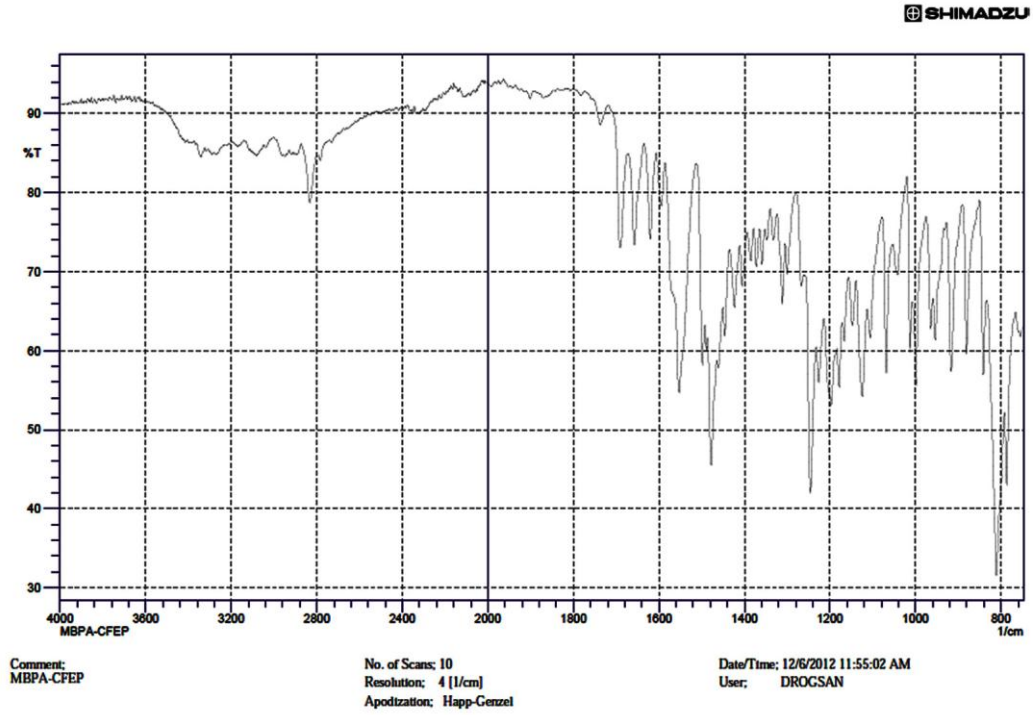
3343-2833: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1692: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.58. C15 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

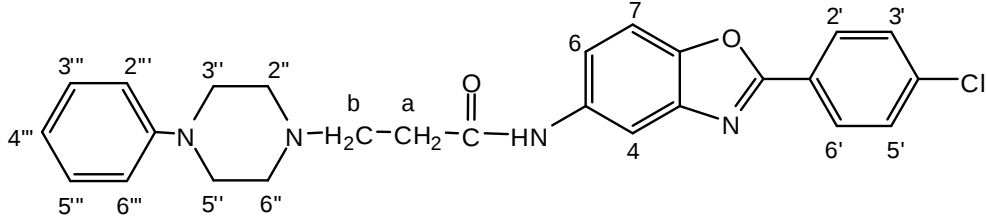


Şekil 3.59. C15 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.60. C15 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.16. C16 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.61. C16 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş : 2-(*p*-klorofenil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol

Sentez Yöntemi : Yöntem E

Verim : % 54

Erime Noktası : 218-219 °C

Kapalı Formül : C₂₆H₂₅ClN₄O₂

Elementel Analiz : C₂₆H₂₅ClN₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,75	5,47	12,15
Bulunan	67,77	5,38	12,19

MASS Spektrumu, m/z (%):

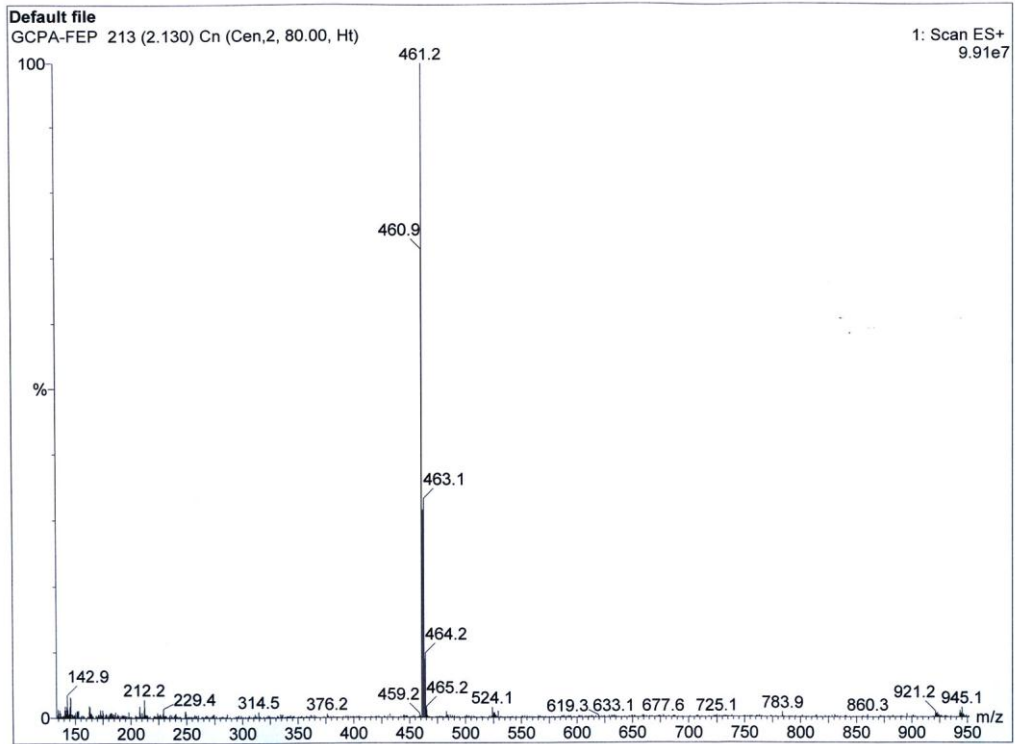
461 (M+H)(100), 463 (33)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

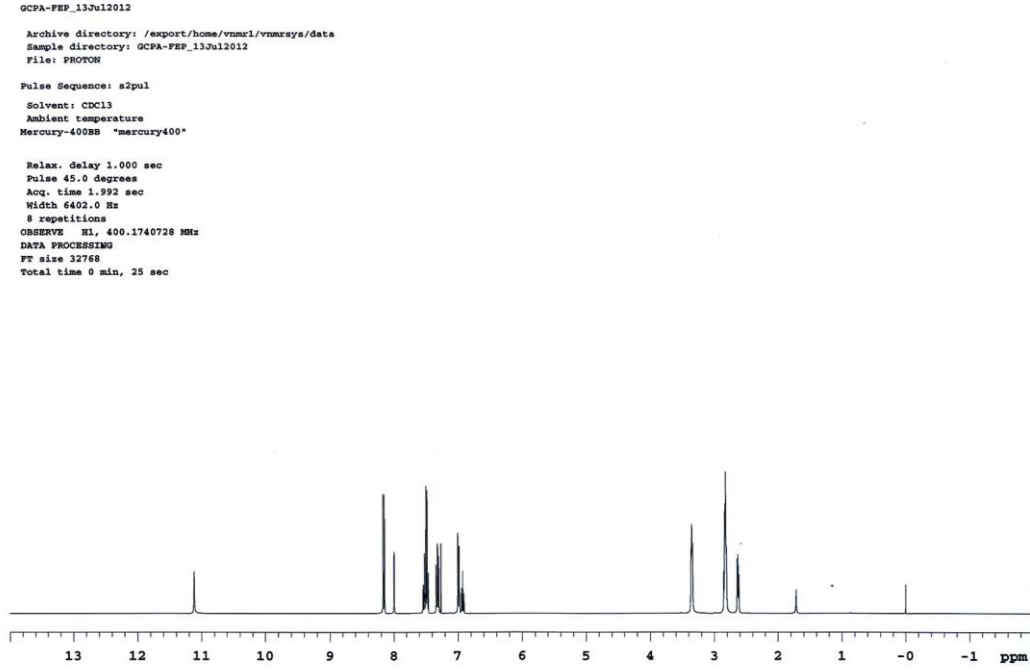
2,611-2,640 (2H, t, a protonları), 2,808-2,851 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,336-3,360 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,906-6,943 (H, t, 4''' nolu proton), 6,979-6,998 (2H, d, $J_o = 7,6$, 2'''-6''' protonları), 7,295-7,335 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,457-7,501 (3H, m, 3'-5'-7 protonları), 7,514-7,540 (H, dd, $J_o = 8,4$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,992-7,997 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 8,144-8,154 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'-6' protonları), 11,119 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

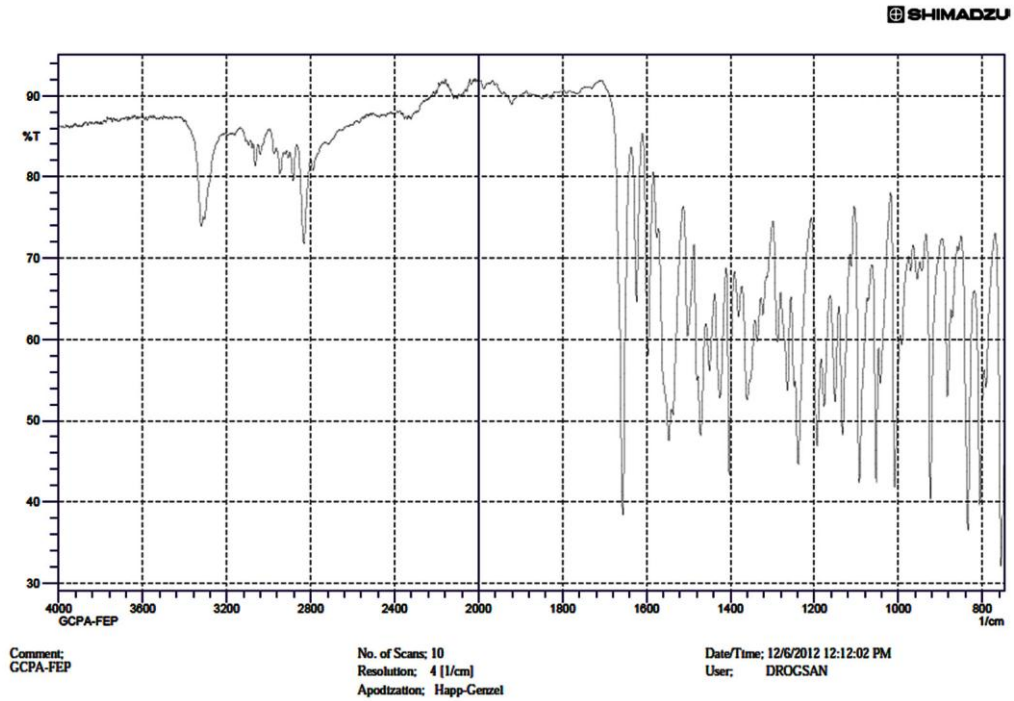
3321-2833: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1657: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.62. C16 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

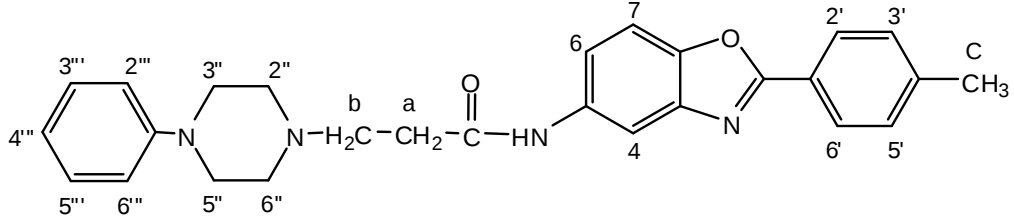


Şekil 3.63. C16 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.64. C16 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.17.C17 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.65. C17 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -metilfenil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem E
Verim	: % 58
Erime Noktası	: 203-205 °C
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₇H₂₈N₄O₂·1,4H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	69,63	6,67	12,03
Bulunan	69,75	6,40	12,00

MASS Spektrumu, m/z (%):

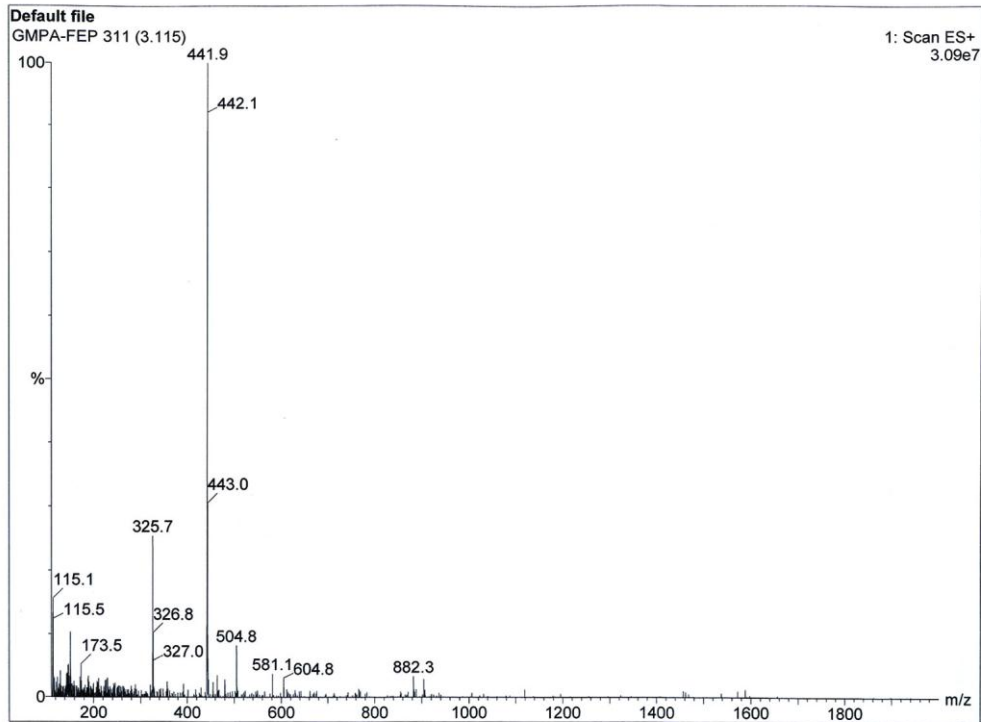
441 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆):

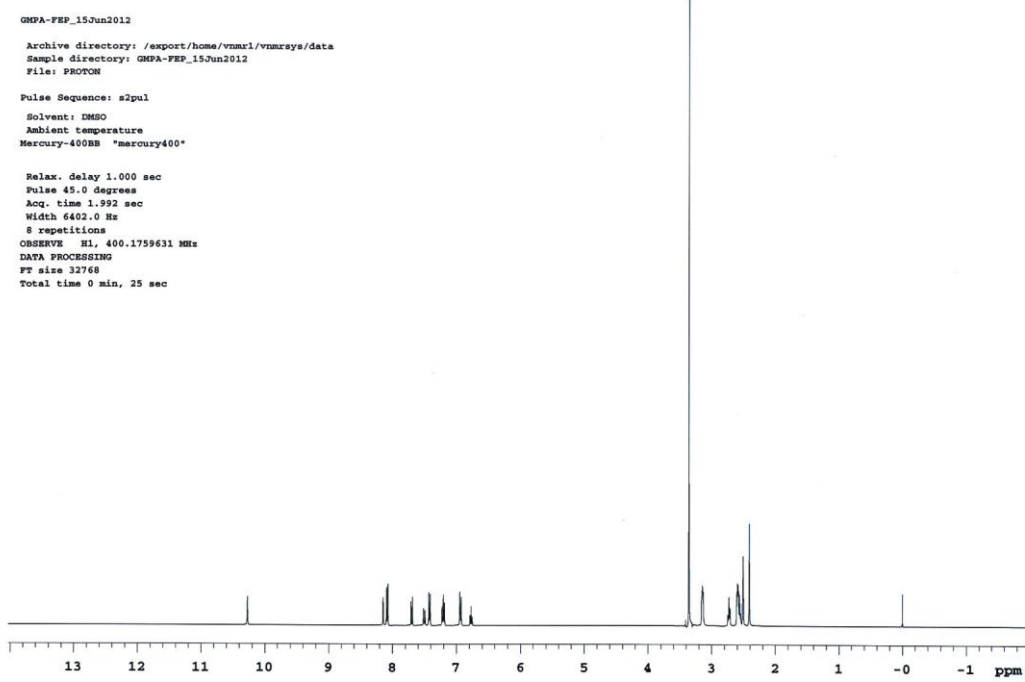
2,412 (3H, s, c protonları), 2,499-2,607 (6H, m, 2''-6''-a protonları), 2,711-2,746 (2H, t, b protonları), 3,130-3,155 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,753-6,789 (H, t, 4''' nolu proton), 6,926-6,945 (2H, d, $J_o = 7,6$, 2'''-6''' protonları), 7,185-7,225 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,410-7,431 (2H, d, $J_o = 8,4$, 3'-5' protonları), 7,488-7,516 (H, dd, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,687-7,708 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 8,068-8,089 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'-6' protonları), 8,140-8,145 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 10,273 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

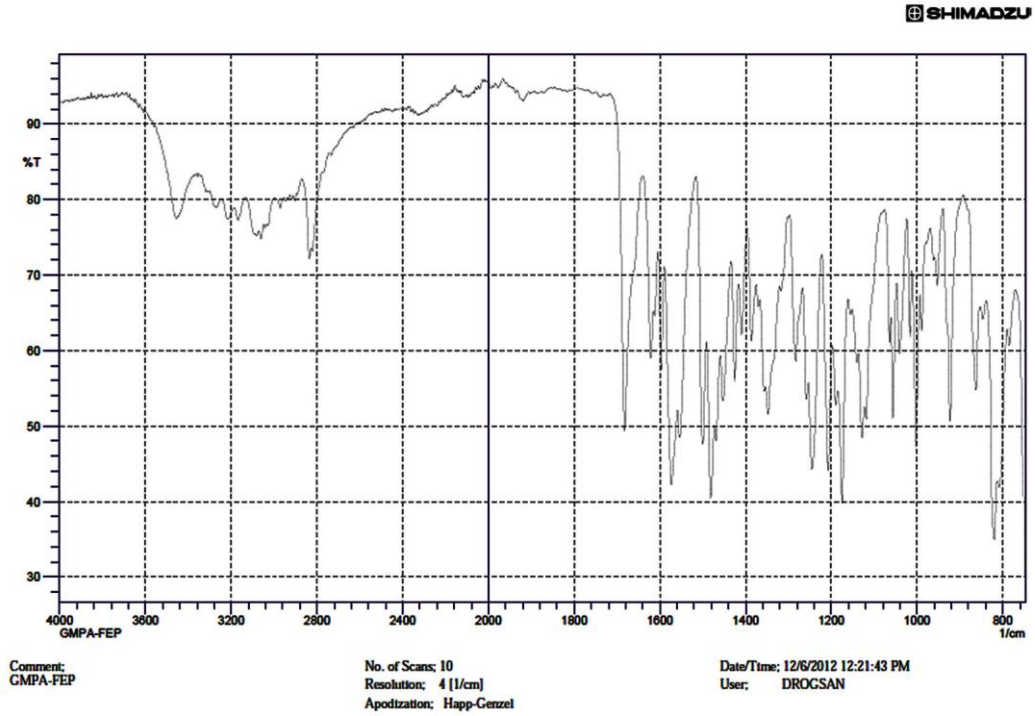
3455-2822: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1682: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.66. C17 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

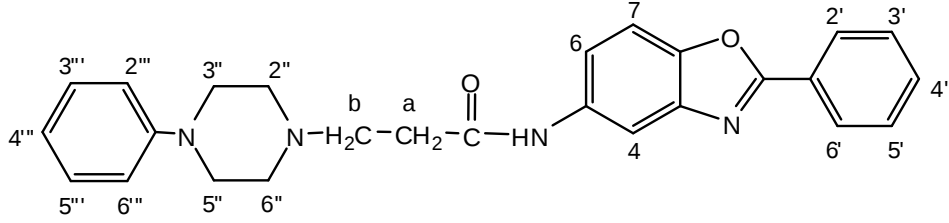


Şekil 3.67. C17 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.68. C17 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.18.C18 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.69. C18 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-fenil-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propionamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem E
Verim	: % 55
Erime Noktası	: 191-193 °C
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₆H₂₆N₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	73,22	6,14	13,14
Bulunan	73,21	5,92	13,06

MASS Spektrumu, m/z (%):

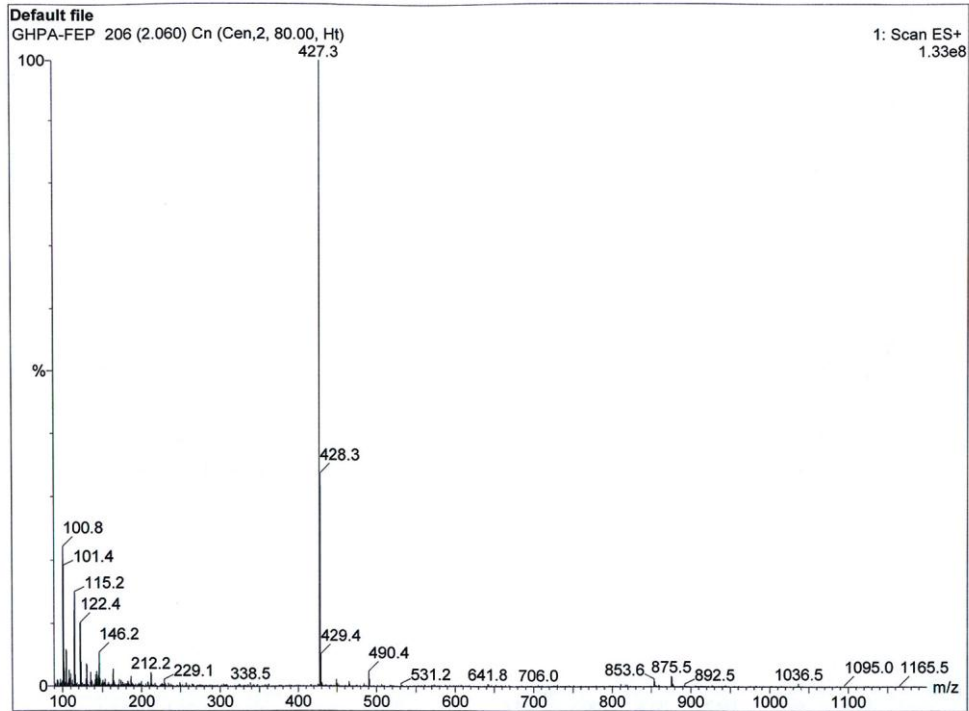
427 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

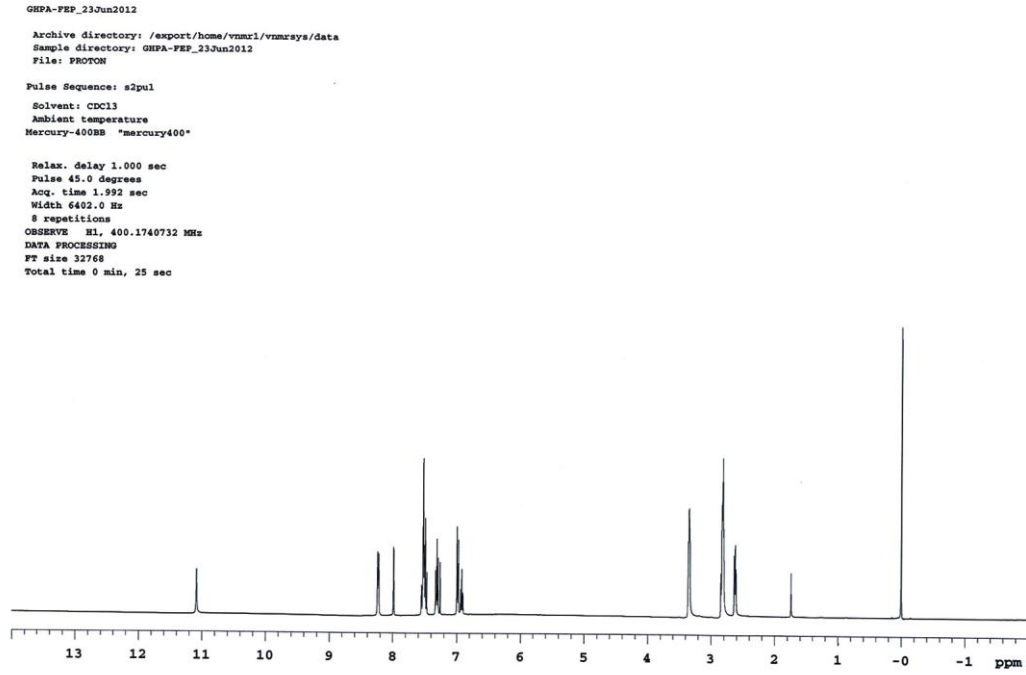
2,608-2,637 (2H, t, a protonları), 2,802-2,847 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,334-3,357 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,903-6,939 (H, t, 4''' nolu proton), 6,976-6,995 (2H, d, $J_o = 7,6$, 2'''-6''' protonları), 7,291-7,331 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,469-7,554 (5H, m, 3'-4'-5'-6-7 protonları), 7,985-7,989 (H, d, $J_m = 2,4$, 4 nolu proton), 8,218-8,242 (2H, m, 2'-6' protonları), 11,088 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

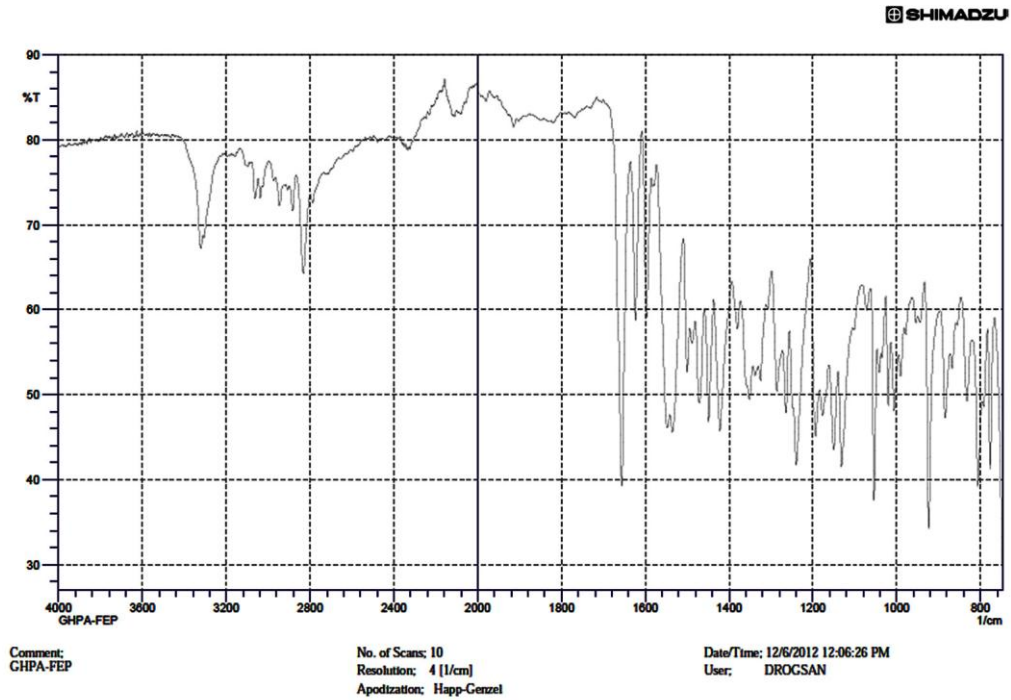
3323-2832: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1657: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.70. C18 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

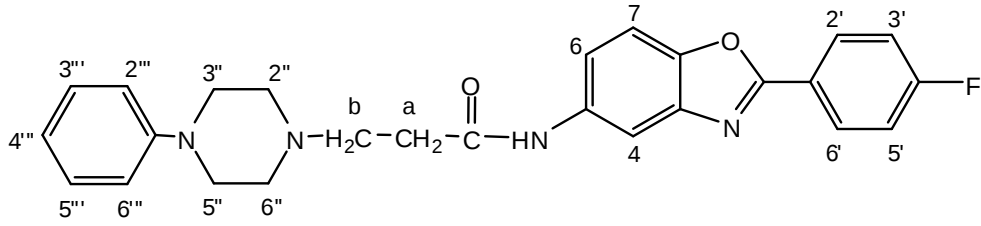


Şekil 3.71. C18 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.72. C18 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.19.C19 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.73. C19 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş : 2-(*p*-florofenil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi : Yöntem E
Verim : % 29
Erime Noktası : 214-216 °C
Kapalı Formül : C₂₆H₂₅FN₄O₂

Elementel Analiz : C₂₆H₂₅FN₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70,25	5,67	12,60
Bulunan	70,04	5,68	12,53

MASS Spektrumu, m/z (%):

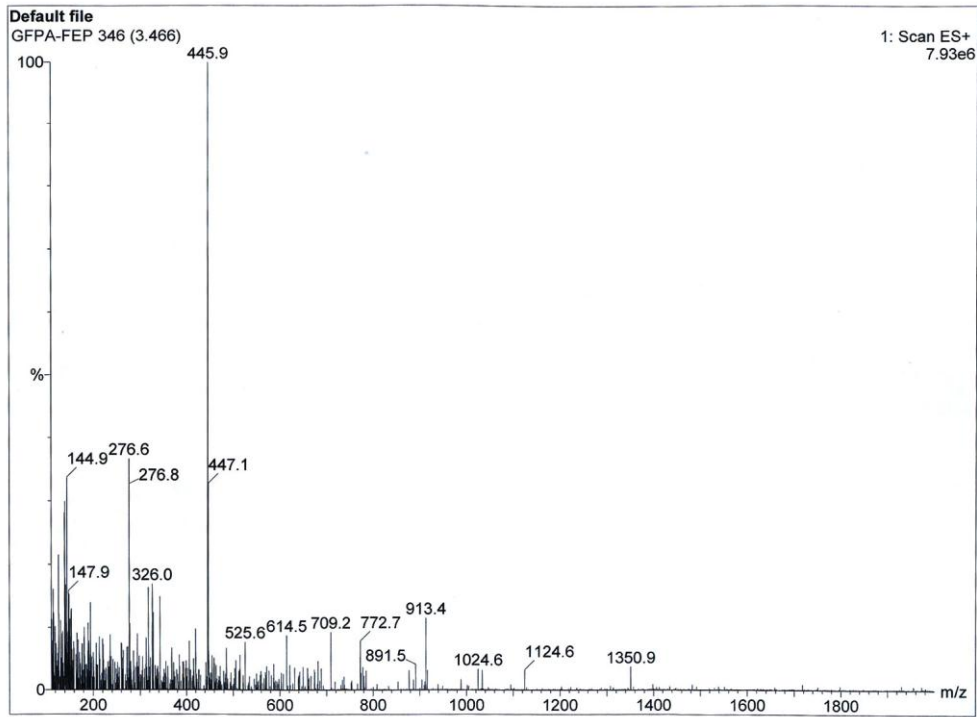
445 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

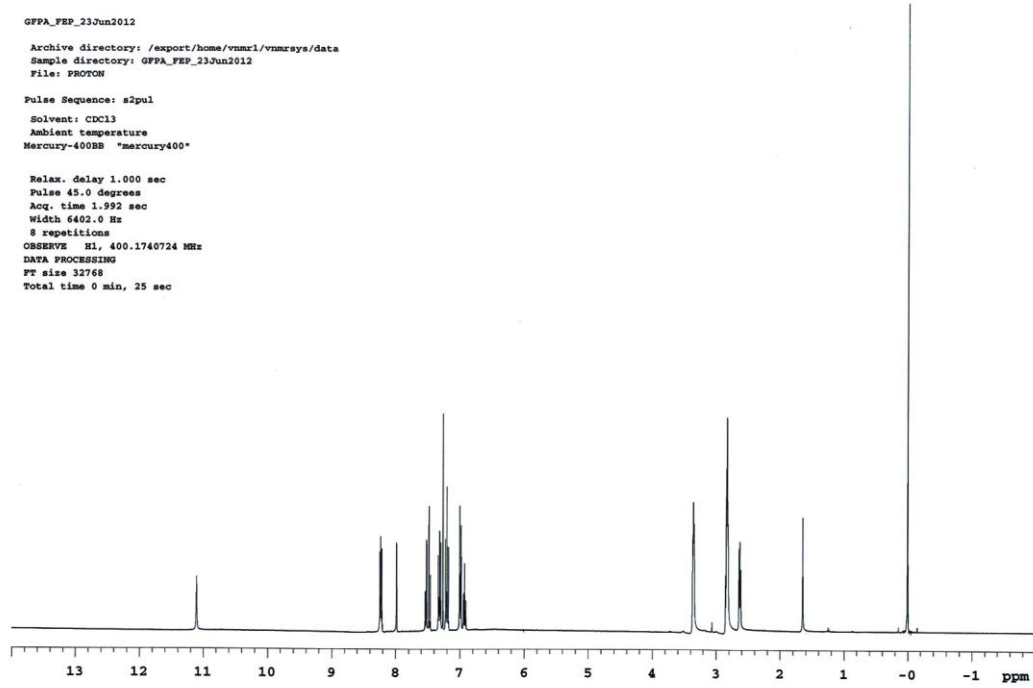
2,615-2,643 (2H, t, a protonları), 2,812-2,855 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,340-3,365 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,907-6,945 (H, t, 4''' nolu proton), 6,982-7,001 (2H, d, $J_o = 7,6$, 2'''-6''' protonları), 7,179-7,223 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,297-7,337 (2H, m, 3'-5' protonları), 7,459-7,481 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 7,513-7,539 (H, dd, $J_o = 8,4$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,981-7,985 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 8,211-8,247 (2H, m, 2'-6' protonları), 11,104 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

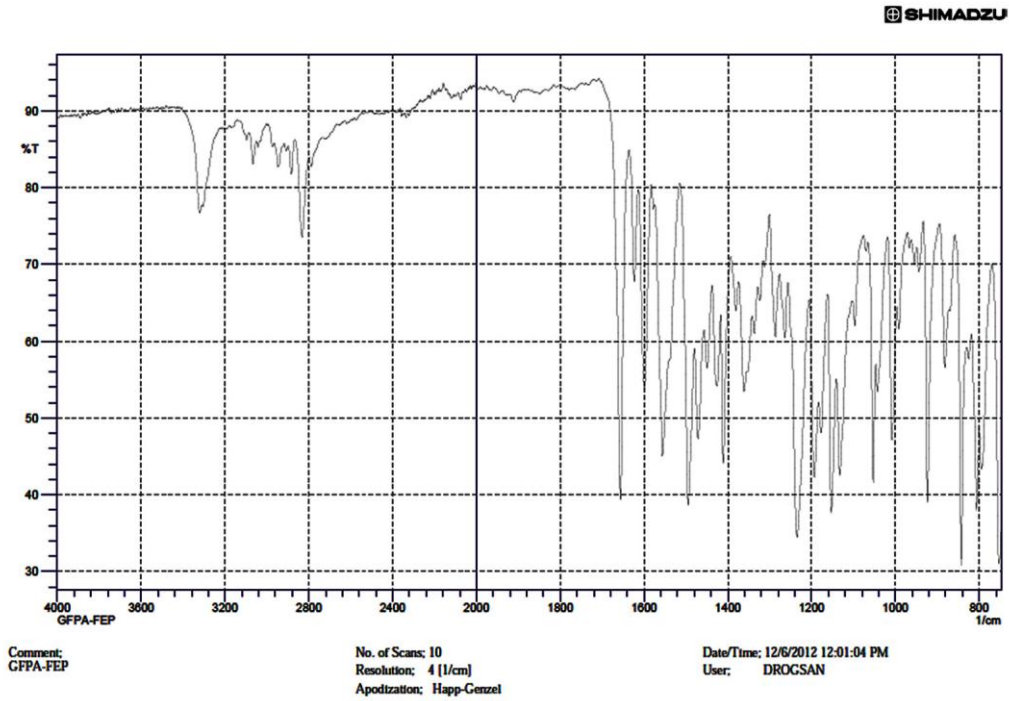
3321-2833: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1657: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.74. C19 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

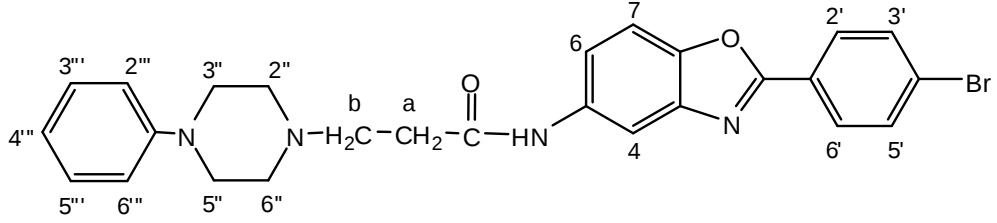


Şekil 3.75. C19 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.76. C19 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.20.C20 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.77. C20 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -bromofenil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propionamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem E
Verim	: % 57
Erime Noktası	: 218-220 °C
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₅ BrN ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₆H₂₅BrN₄O₂·1H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	59,66	5,20	10,70
Bulunan	59,49	5,12	10,64

MASS Spektrumu, m/z (%):

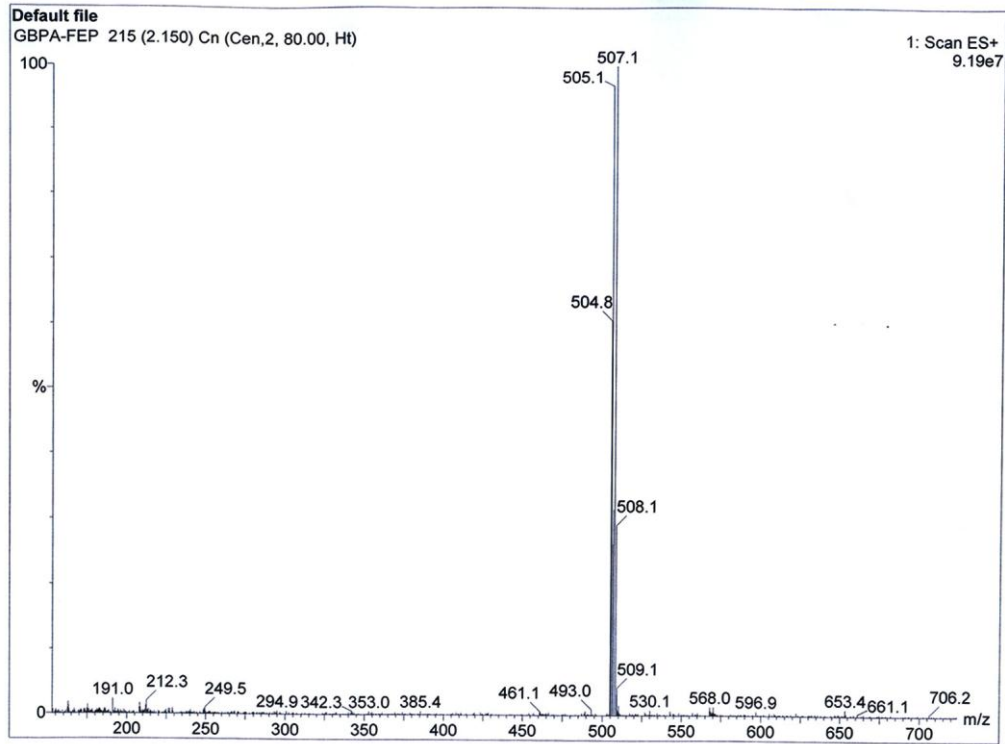
505 (M+H)(95), 507 (100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

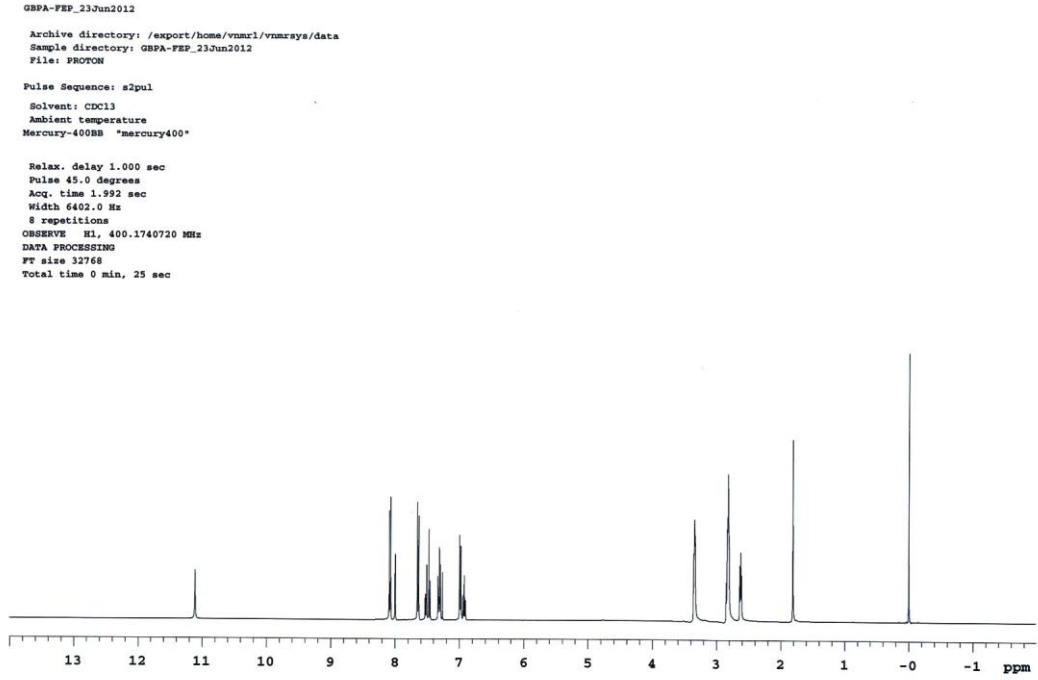
2,609-2,638 (2H, t, a protonları), 2,804-2,848 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,331-3,354 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,905-6,942 (H, t, 4''' nolu proton), 6,976-6,995 (2H, d, $J_o = 7,6$, 2'''-6''' protonları), 7,293-7,333 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,453-7,475 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 7,506-7,532 (H, dd, $J_o = 8,4$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,633-7,654 (2H, d, $J_o = 8,4$, 3'-5' protonları), 7,994-7,998 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 8,066-8,088 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'-6' protonları), 11,110 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

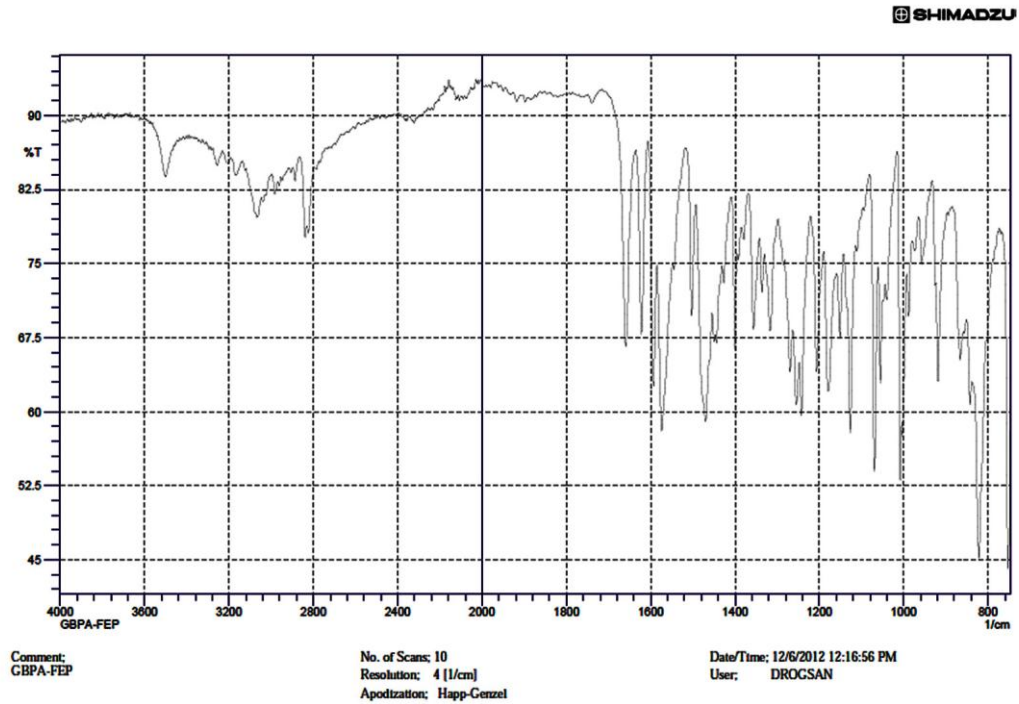
3501-2824: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1659: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.78. C20 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

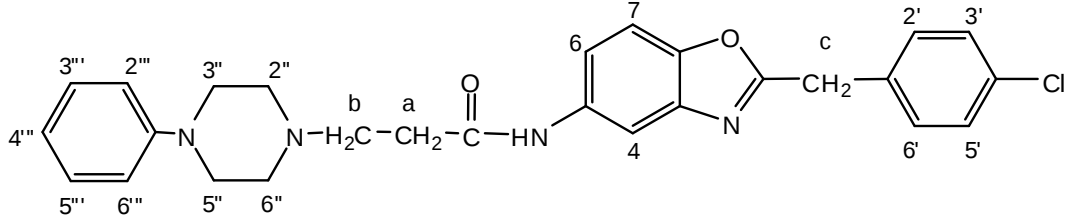


Şekil 3.79. C20 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.80. C20 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.21. C21 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.81. C21 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -klorobenzil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem E
Verim	: % 65
Erime Noktası	: 157-159 °C
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₇H₂₇ClN₄O₂ · 1H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,78	5,93	11,36
Bulunan	65,82	5,94	11,31

MASS Spektrumu, m/z (%):

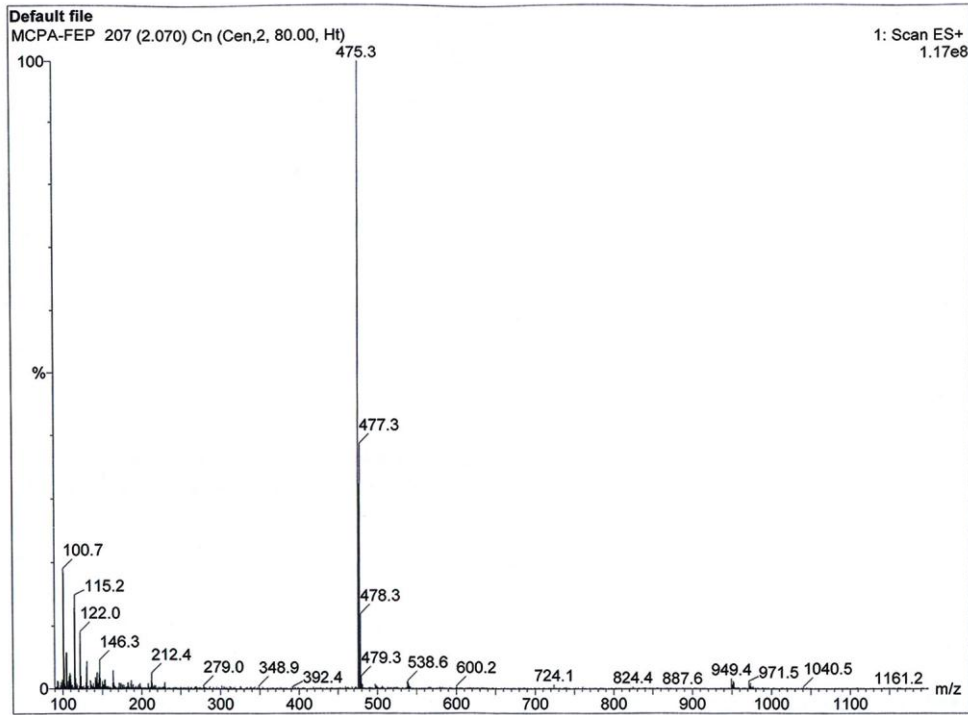
475 (M+H)(100), 477 (35)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

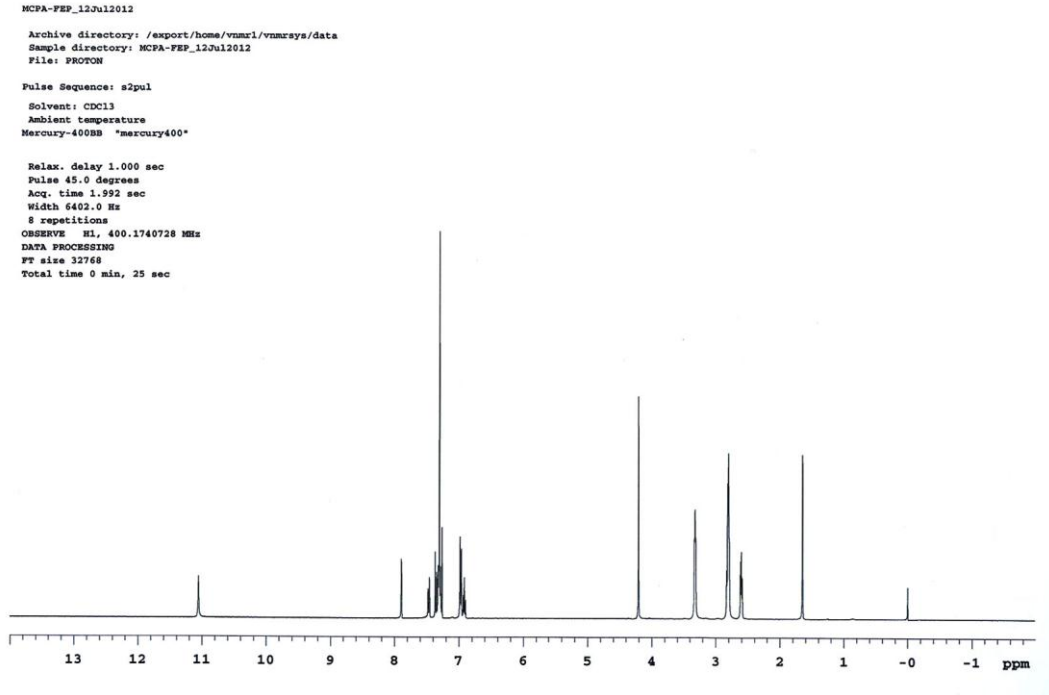
2,588-2,617 (2H, t, a protonları), 2,791-2,832 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,309-3,332 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,206 (2H, s, c protonları), 6,898-6,934 (H, t, 4''' nolu proton), 6,962-6,983 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'''-6''' protonları), 7,284-7,323 (6H, m, 3'''-5'''-2'-3'-5'-6' protonları), 7,345-7,366 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 7,453-7,480 (H, dd, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,890-7,894 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 11,054 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

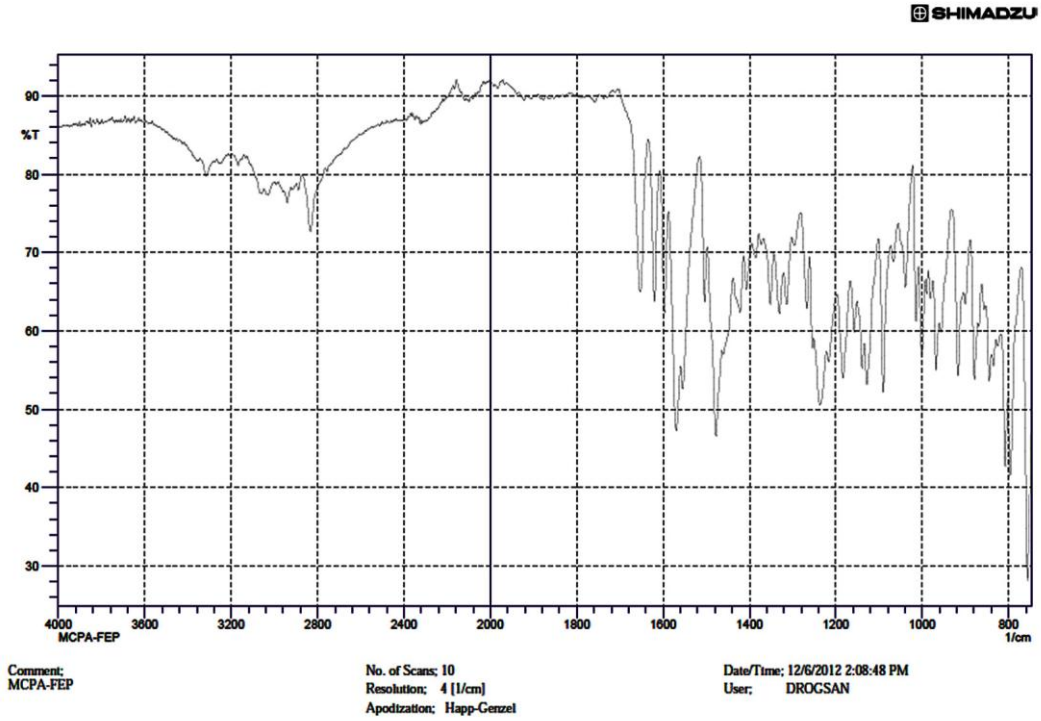
3318-2833: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1653: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.82. C21 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

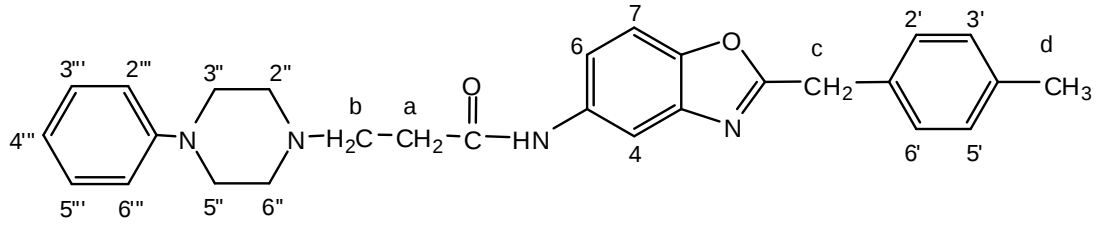


Şekil 3.83. C21 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.84. C21 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.22.C22 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.85. C22 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -metilbenzil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propionamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem E		
Verim	: % 49		
Erime Noktası	: 122-125 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂		

Elementel Analiz : C₂₈H₃₀N₄O₂·1H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	71,16	6,83	11,86
Bulunan	71,16	6,87	11,86

MASS Spektrumu, m/z (%):

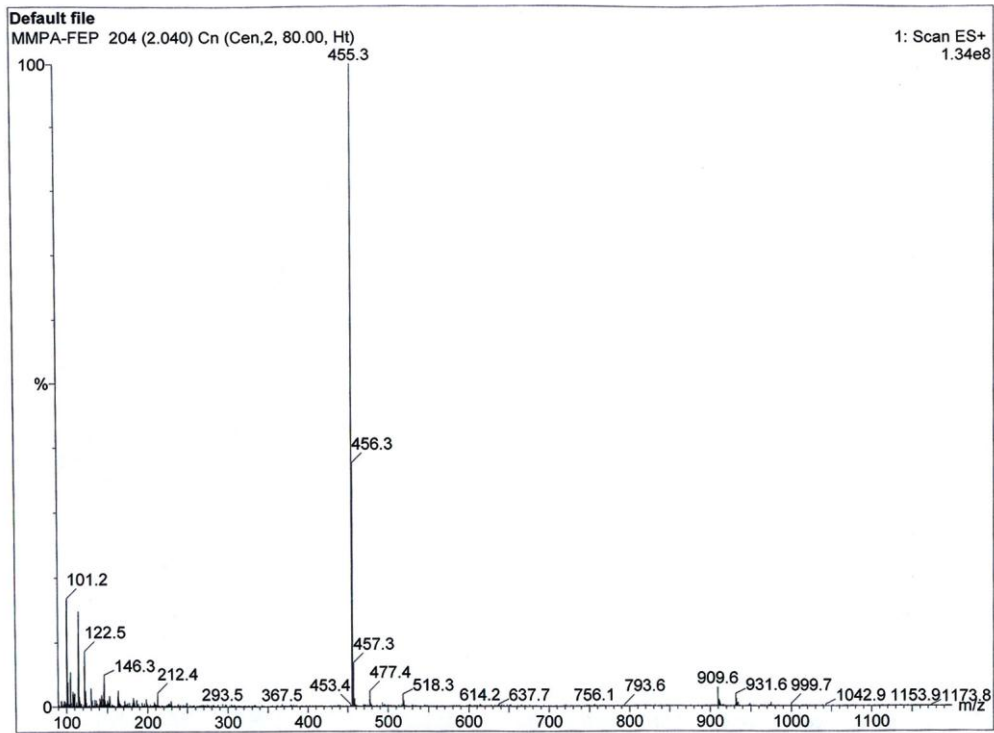
455 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

2,320 (3H, s, d protonları), 2,584-2,612 (2H, t, a protonları), 2,784-2,827 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,303-3,328 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,196 (2H, s, c protonları), 6,896-6,932 (H, t, 4''' nolu proton), 6,961-6,982 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'''-6''' protonları), 7,236-7,353 (7H, m, 3'''-5'''-2'-3'-5'-6'-7 protonları), 7,443-7,471 (H, dd, $J_o = 9,2$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,872-7,877 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 11,030 (H, s, NH protonu)

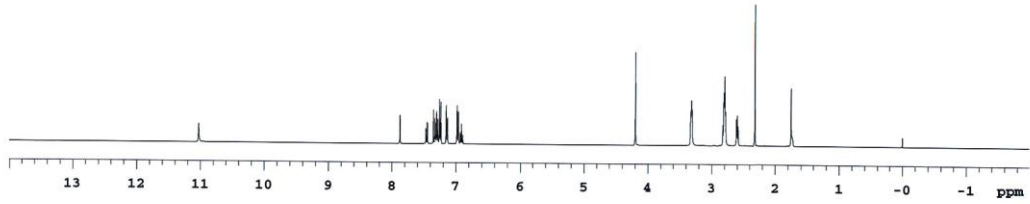
IR Spektrumu (cm⁻¹):

3464-2833: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1657: amid C=O bağı gerilim bandı

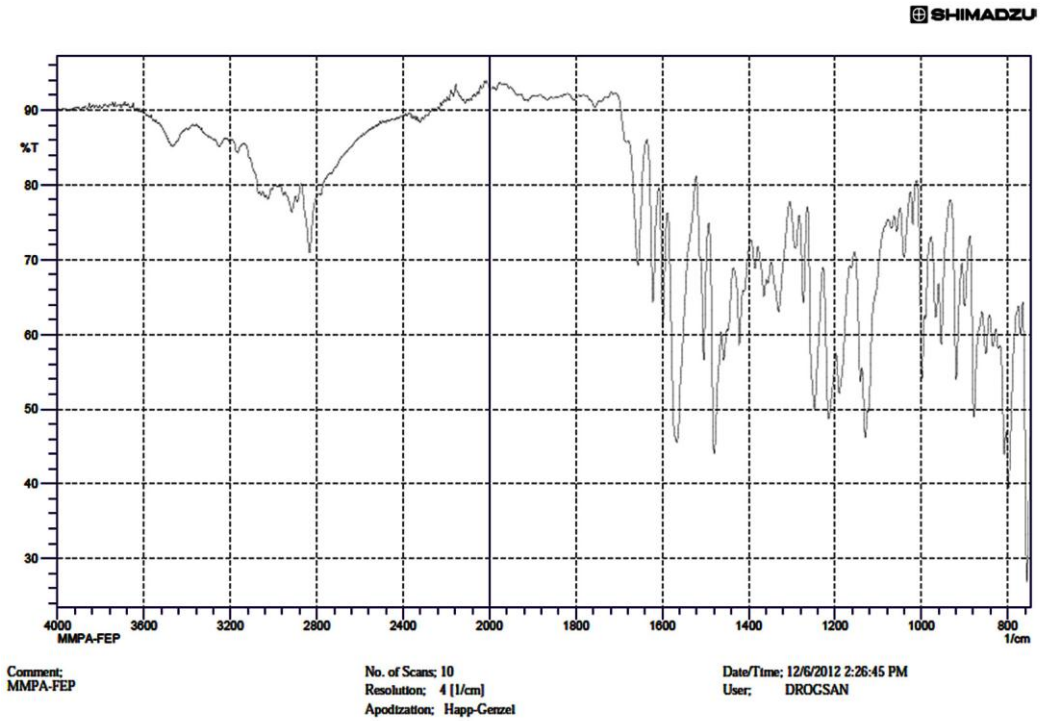


Şekil 3.86. C22 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MMPA-FEP_13Jul2012
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: MMPA-FEP_13Jul2012
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740732 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

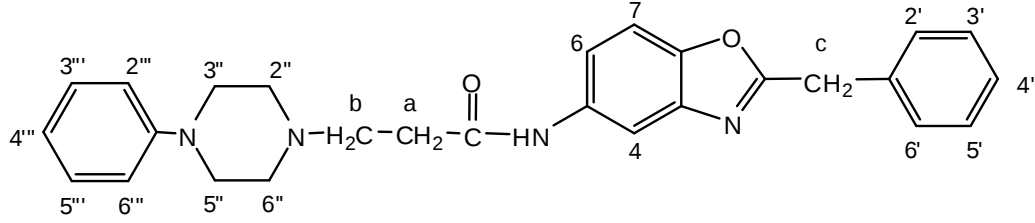


Şekil 3.87. C22 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.88. C22 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.23. C23 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.89. C23 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-benzil-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propionamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem E
Verim	: % 29
Erime Noktası	: 134-136 °C
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₈ N ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₇H₂₈N₄O₂·1,2H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70,17	6,63	12,12
Bulunan	69,96	6,44	12,08

MASS Spektrumu, m/z (%):

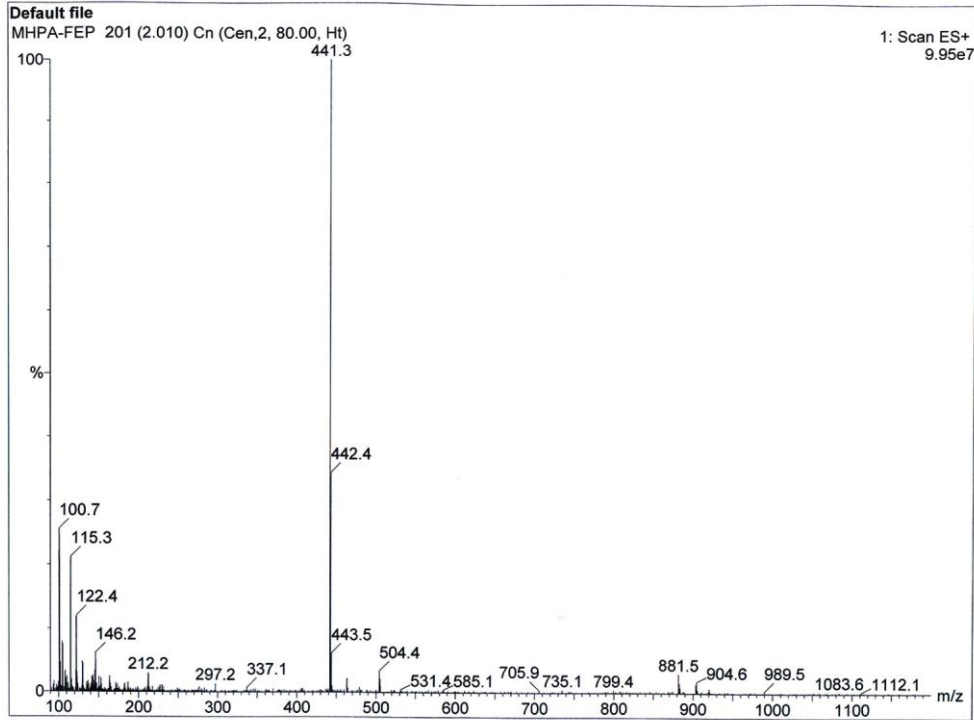
441 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

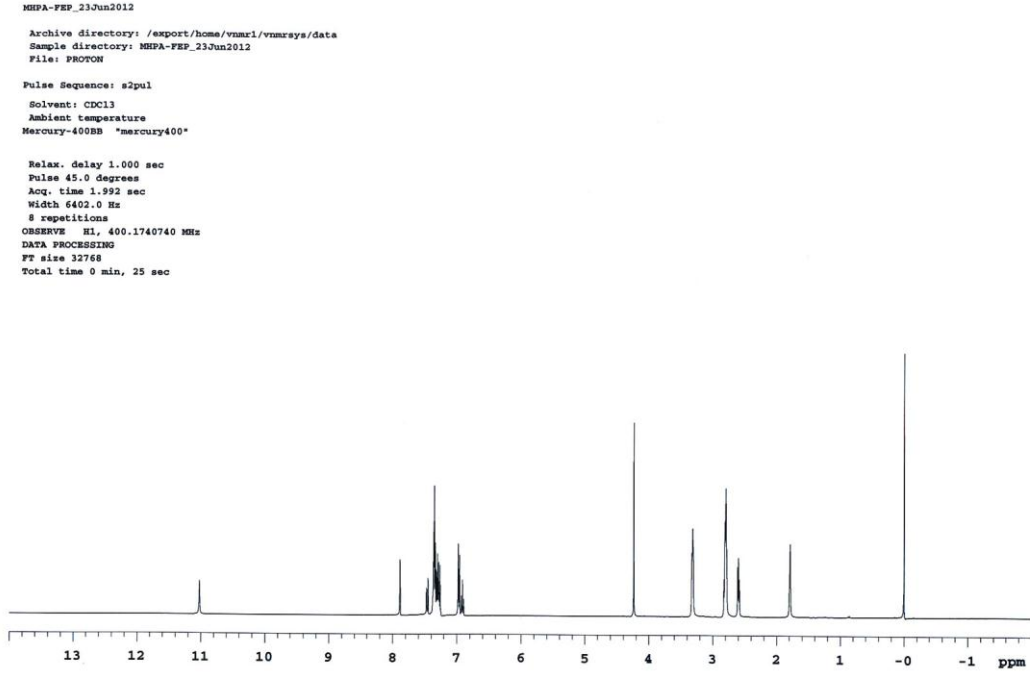
2,582-2,611 (2H, t, a protonları), 2,780-2,825 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,301-3,325 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,237 (2H, s, c protonları), 6,893-6,929 (H, t, 4''' nolu proton), 6,957-6,979 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,258-7,368 (8H, m, 3'''-5'''-2'-3'-4'-5'-6'-7 protonları), 7,444-7,472 (H, dd, $J_o = 9,2$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,882-7,887 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 11,020 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

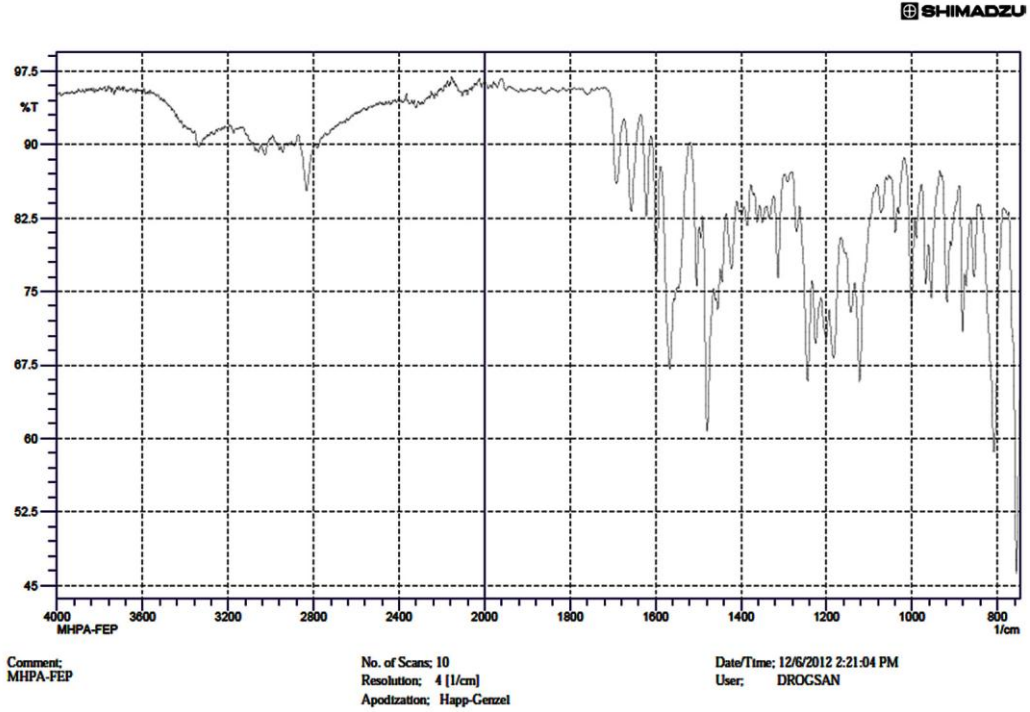
3364-2833: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1692: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.90. C23 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

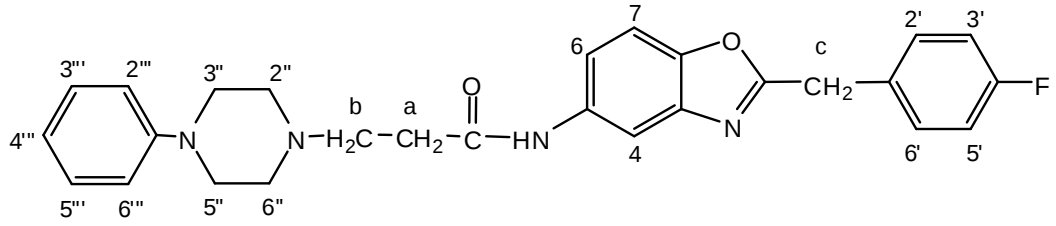


Şekil 3.91. C23 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.92. C23 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.24. C24 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.93. C24 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş : 2-(*p*-florobenzil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol

Sentez Yöntemi : Yöntem E

Verim : % 73

Erime Noktası : 144-147 °C

Kapalı Formül : C₂₇H₂₇FN₄O₂

Elementel Analiz : C₂₇H₂₇FN₄O₂·0,8H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	68,57	6,10	11,85
Bulunan	68,77	6,10	11,87

MASS Spektrumu, m/z (%):

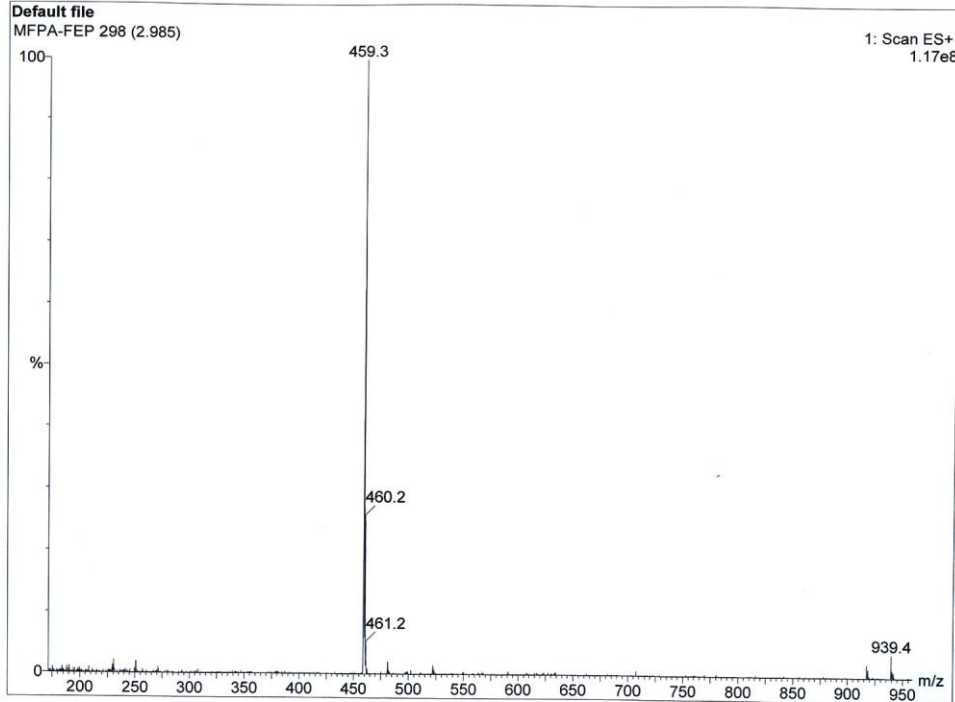
459 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

2,587-2,616 (2H, t, a protonları), 2,788-2,831 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,306-3,330 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,208 (2H, s, c protonları), 6,898-6,934 (H, t, 4''' nolu proton), 6,960-7,043 (4H, m, 2'''-3'''-5'''-6''' protonları), 7,261-7,367 (5H, m, 2'-3'-5'-6'-7 protonları), 7,450-7,478 (H, dd, $J_o = 9,2$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,889-7,894 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 11,055 (H, s, NH protonu)

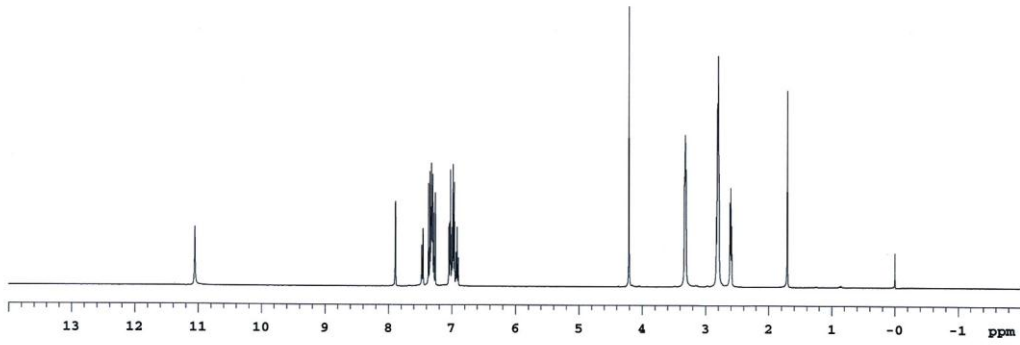
IR Spektrumu (cm⁻¹):

3321-2835: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1653: amid C=O bağı gerilim bandı

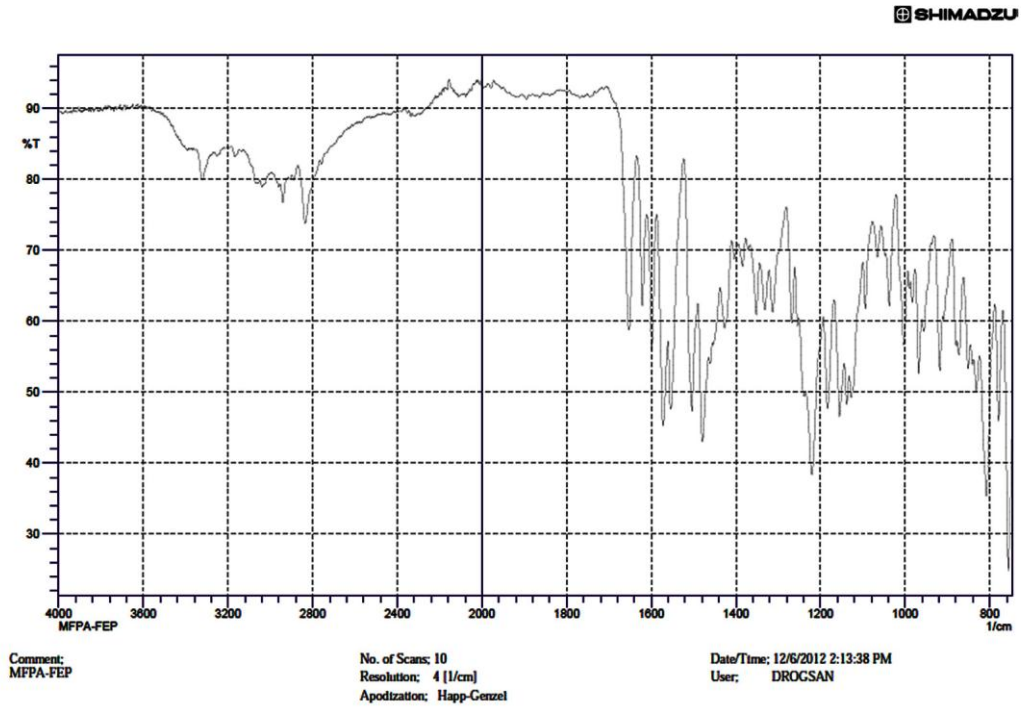


Şekil 3.94. C24 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MFPA-FEP_13Jul2012
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: MFPA-FEP_13Jul2012
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 S repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740728 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

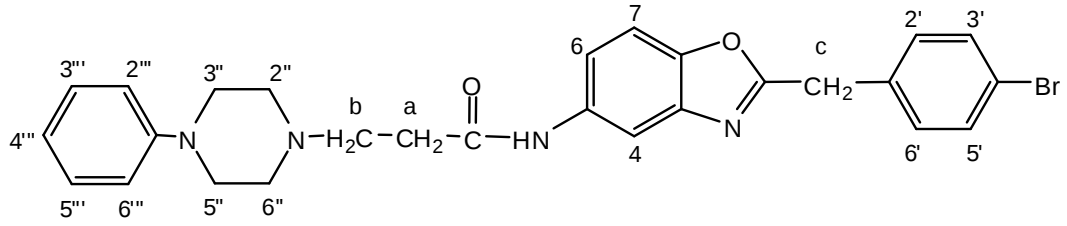


Şekil 3.95. C24 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.96. C24 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.25. C25 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.97. C25 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(p-bromobenzil)-5-(3-(4-fenilpiperazin-1-il)propionamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem E
Verim	: % 57
Erime Noktası	: 157-160 °C
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₇ BrN ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₇H₂₇BrN₄O₂·1H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	60,34	5,44	10,42
Bulunan	59,99	5,38	10,29

MASS Spektrumu, m/z (%):

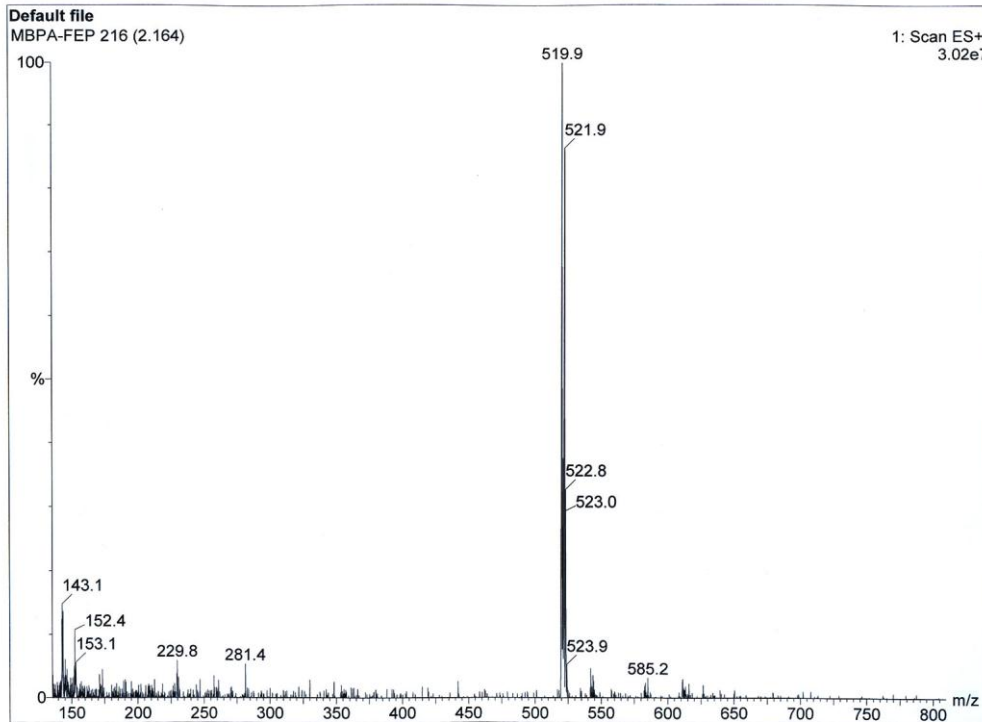
519 (M+H)(100), 521 (88)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

2,589-2,617 (2H, t, a protonları), 2,790-2,832 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,309-3,332 (4H, t, 3''-5'' protonları), 4,189 (2H, s, c protonları), 6,898-6,935 (H, t, 4''' nolu proton), 6,963-6,983 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'''-6''' protonları), 7,227-7,478 (8H, m, 3'''-5'''-2'-3'-5'-6'-6-7 protonları), 7,892-7,895 (H, d, $J_m = 1,2$, 4 nolu proton), 11,054 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

3254-2833: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1657: amid C=O bağı gerilim bandı



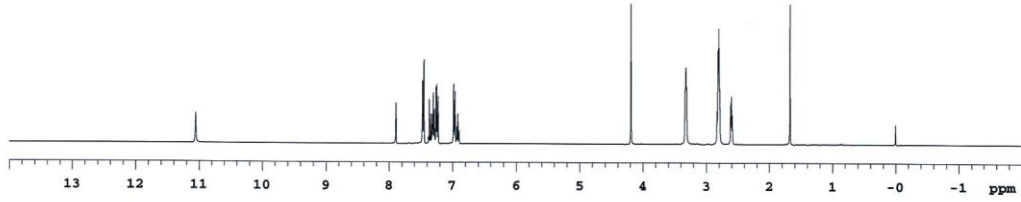
Şekil 3.98. C25 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

MBPA-FEP_12Jul2012

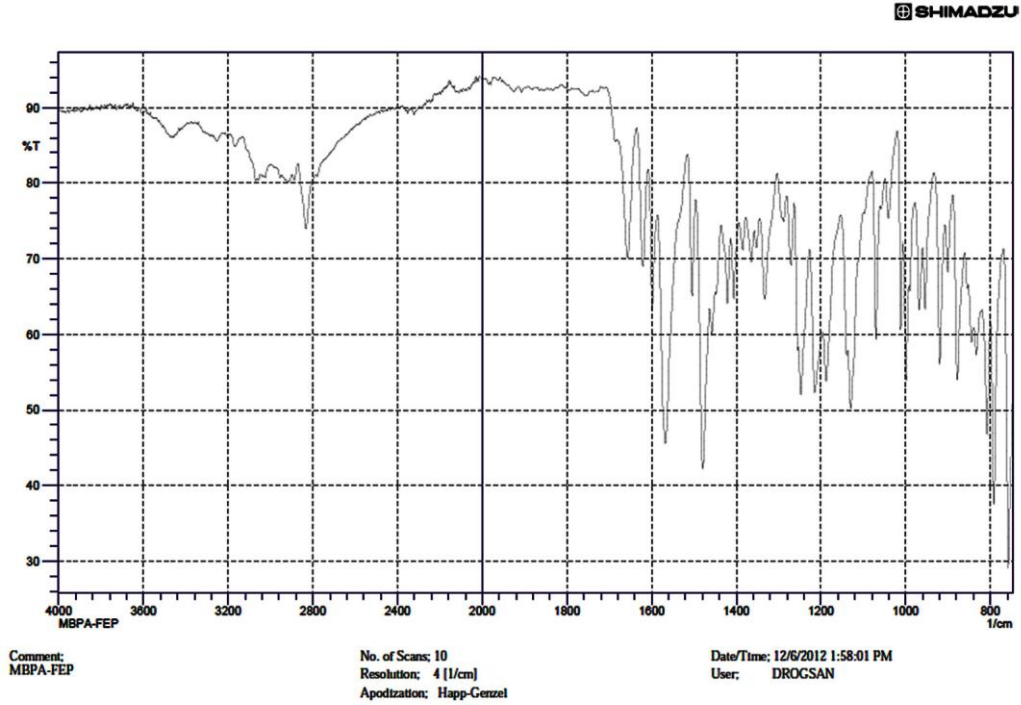
Archive directory: /export/home/vmnc1/vnmrsws/data
Sample directory: MBPA-FEP_12Jul2012
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740724 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

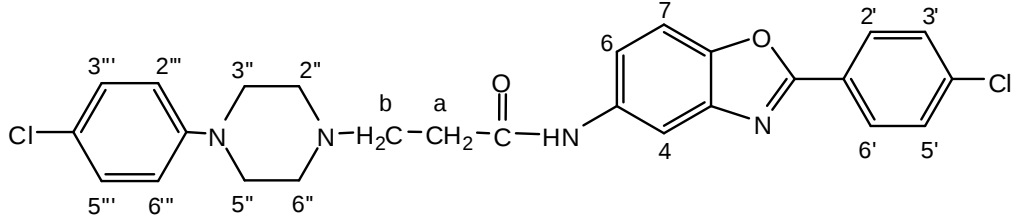


Şekil 3.99. C25 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.100. C25 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.26. C26 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.101. C26 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -klorofenil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem D
Verim	: % 39
Erime Noktası	: 234-236 °C
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₆H₂₄Cl₂N₄O₂·0,5H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	61,91	5,00	11,11
Bulunan	61,81	4,77	10,89

MASS Spektrumu, m/z (%):

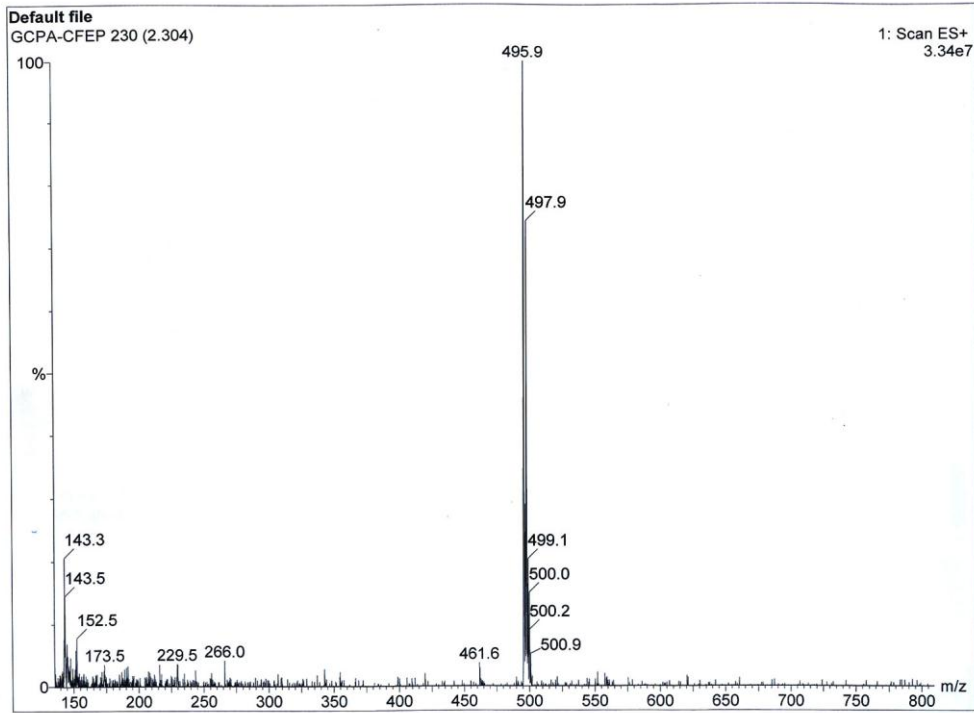
495 (M+H)(100), 497 (73), 499 (18)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

2,615-2,643 (2H, t, a protonları), 2,802-2,855 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,299-3,323 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,887-6,909 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,244-7,263 (2H, d, $J_o = 7,6$, 3'''-5''' protonları), 7,474-7,518 (3H, m, 3'-5'-7 protonları), 7,558-7,585 (H, dd, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,937-7,941 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 8,152-8,174 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'-6' protonları), 11,008 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

3202-2789: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1665: amid C=O bağı gerilim bandı



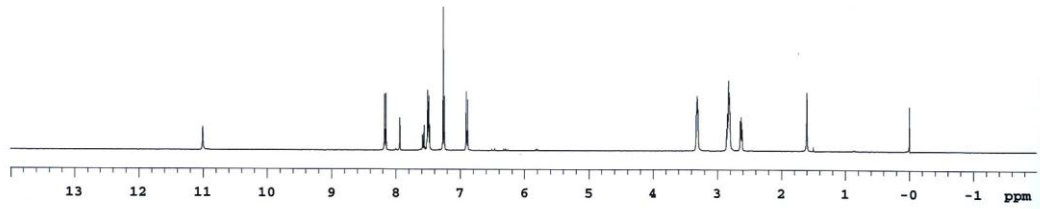
Şekil 3.102. C26 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

GCPA-CFEP_13Jul2012

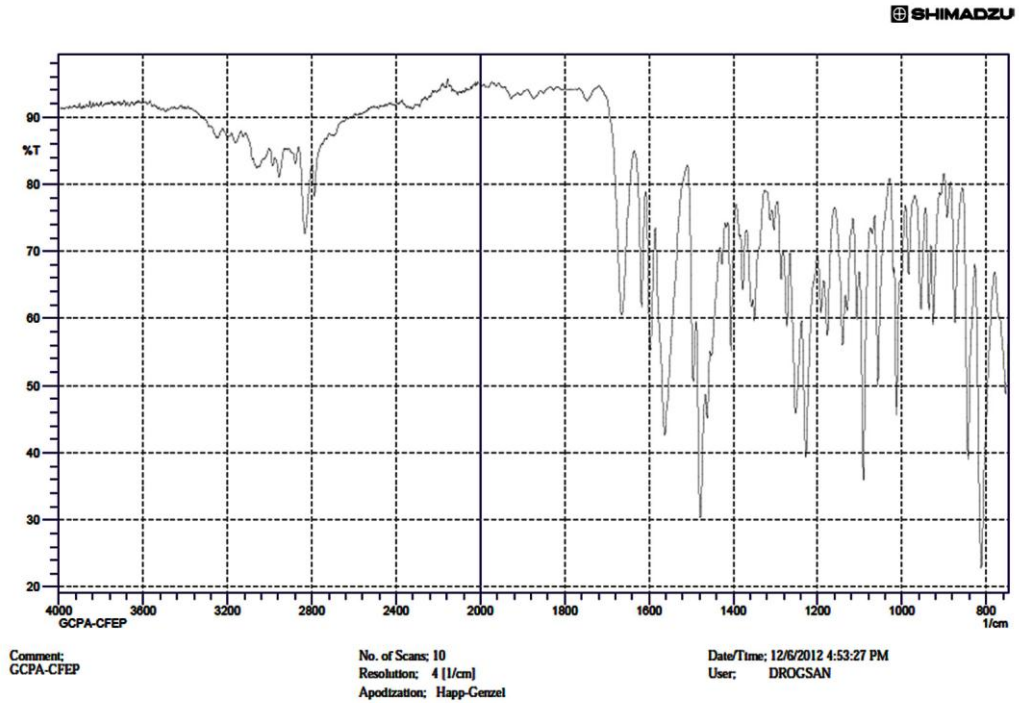
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: GCPA-CFEP_13Jul2012
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400BB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740716 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

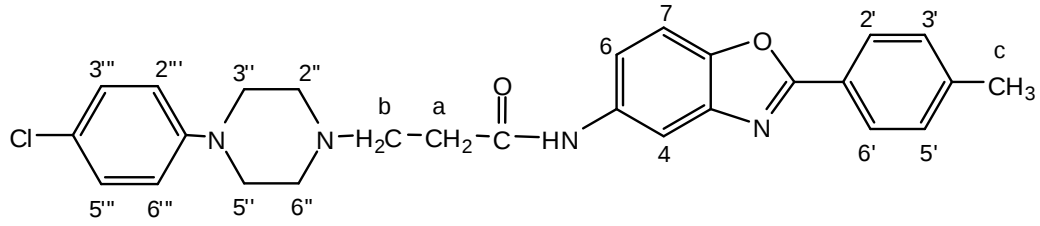


Şekil 3.103. C26 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.104. C26 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.27.C27 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.105. C27 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -metilfenil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propionamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem D
Verim	: % 61
Erime Noktası	: 236-239 °C
Kapalı Formül	: C ₂₇ H ₂₇ ClN ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₇H₂₇ClN₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	68,27	5,73	11,80
Bulunan	68,54	5,48	11,75

MASS Spektrumu, m/z (%):

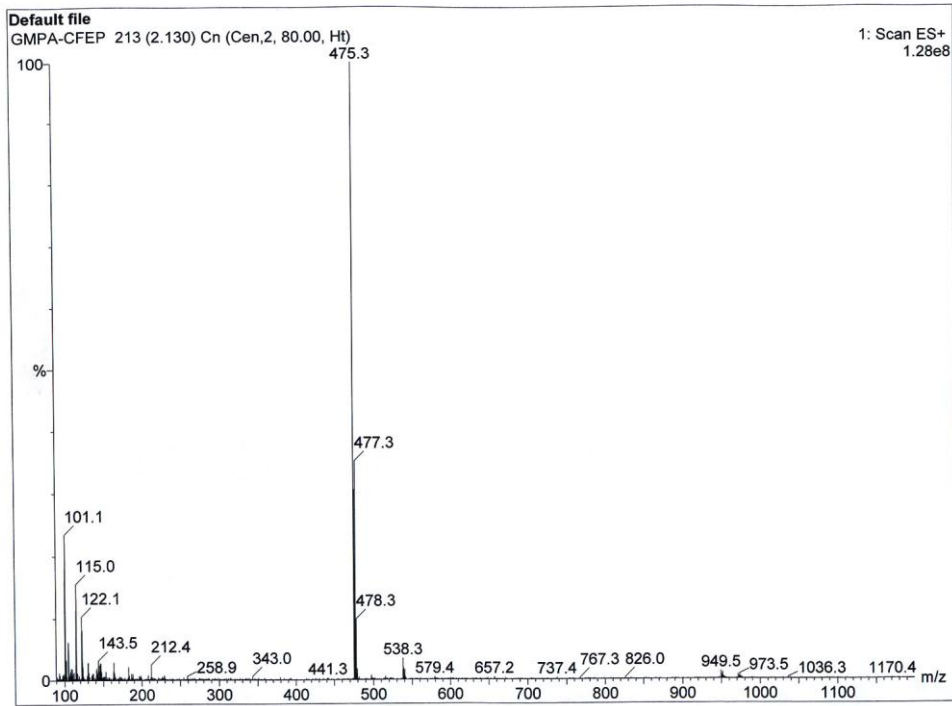
475 (M+H)(100), 477 (35)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

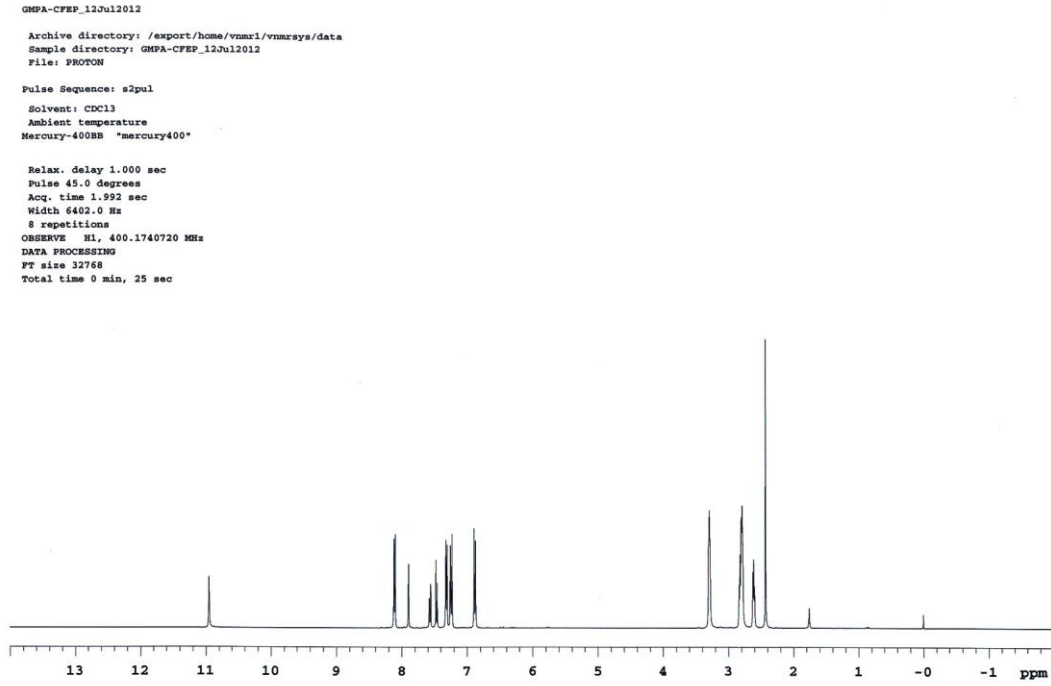
2,430 (3H, s, c protonları), 2,598-2,627 (2H, t, a protonları), 2,780-2,838 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,280-3,302 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,870-6,892 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,230-7,252 (2H, d, $J_o = 8,8$, 3'''-5''' protonları), 7,305-7,325 (2H, d, $J_o = 8,0$, 3'-5' protonları), 7,454-7,476 (H, d, $J_o = 8,8$, 7 nolu proton), 7,554-7,580 (H, dd, $J_o = 8,4$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,893-7,898 (H, d, $J_m = 2,0$, 4 nolu proton), 8,100-8,119 (2H, d, $J_o = 7,6$, 2'-6' protonları), 10,953 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

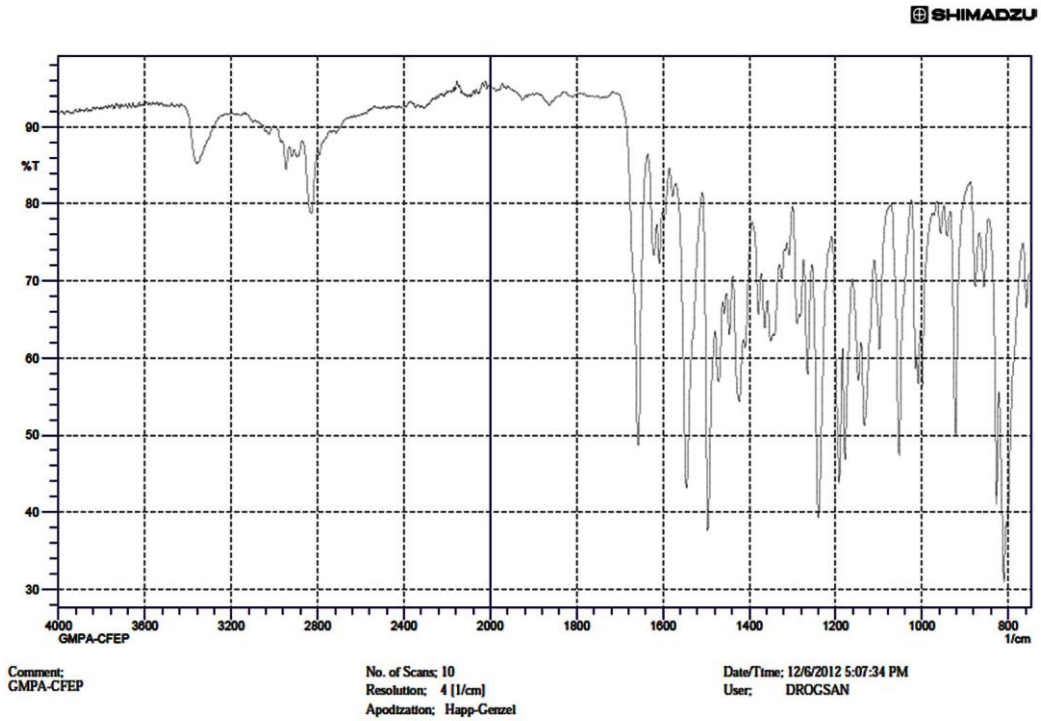
3350-2829: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1657: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.106. C27 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

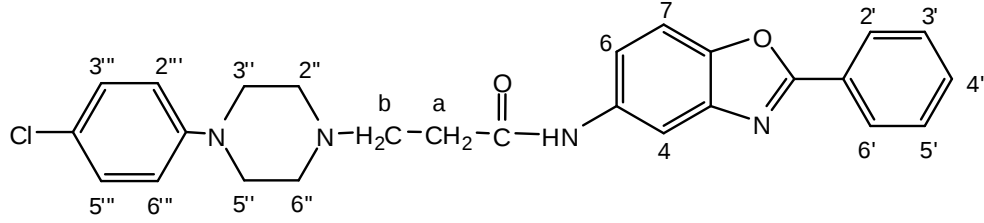


Şekil 3.107. C27 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.108. C27 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.28.C28 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.109. C28 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-fenil-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propionamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem D
Verim	: % 73
Erime Noktası	: 210-212 °C
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₅ ClN ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₆H₂₅ClN₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	67,75	5,47	12,15
Bulunan	68,03	5,33	12,11

MASS Spektrumu, m/z (%):

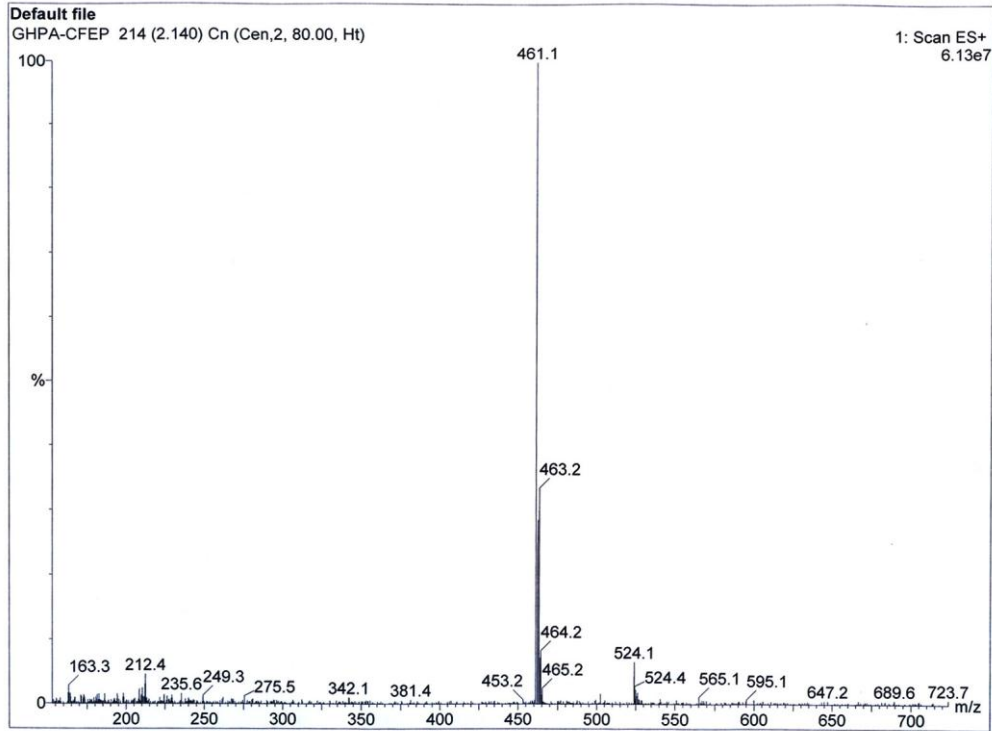
461 (M+H)(100), 463 (33)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

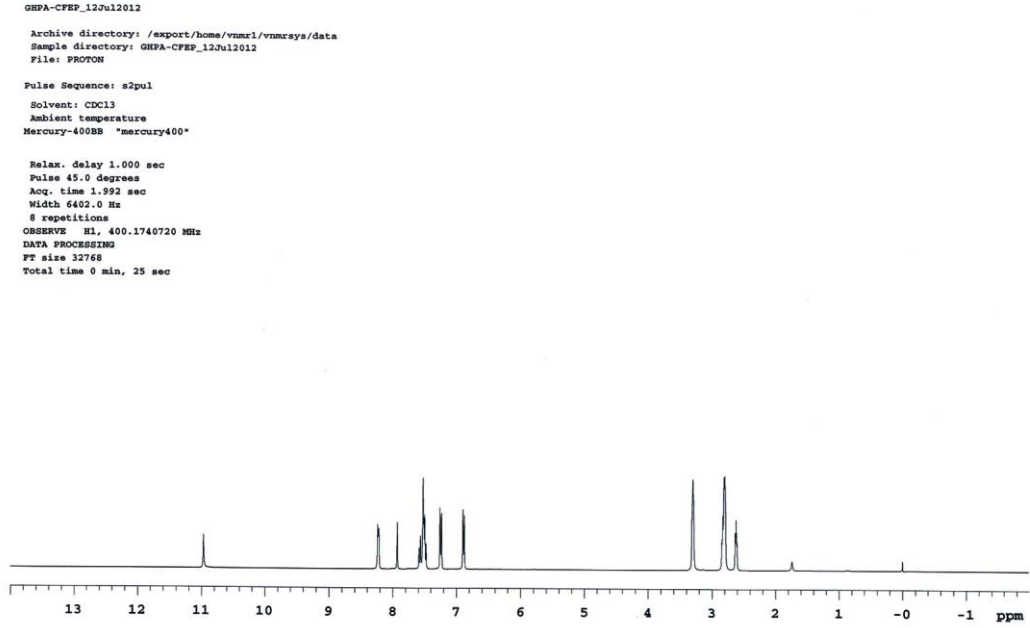
2,606-2,634 (2H, t, a protonları), 2,800-2,844 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,299 (4H, s, 3''-5'' protonları), 6,877-6,899 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,235-7,258 (2H, d, $J_o = 9,2$, 3'''-5''' protonları), 7,477-7,588 (5H, m, 3'-4'-5'-6-7 protonları), 7,928 (H, s, 4 nolu proton), 8,219-8,237 (2H, d, $J_o = 7,2$, 2'-6' protonları), 10,969 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

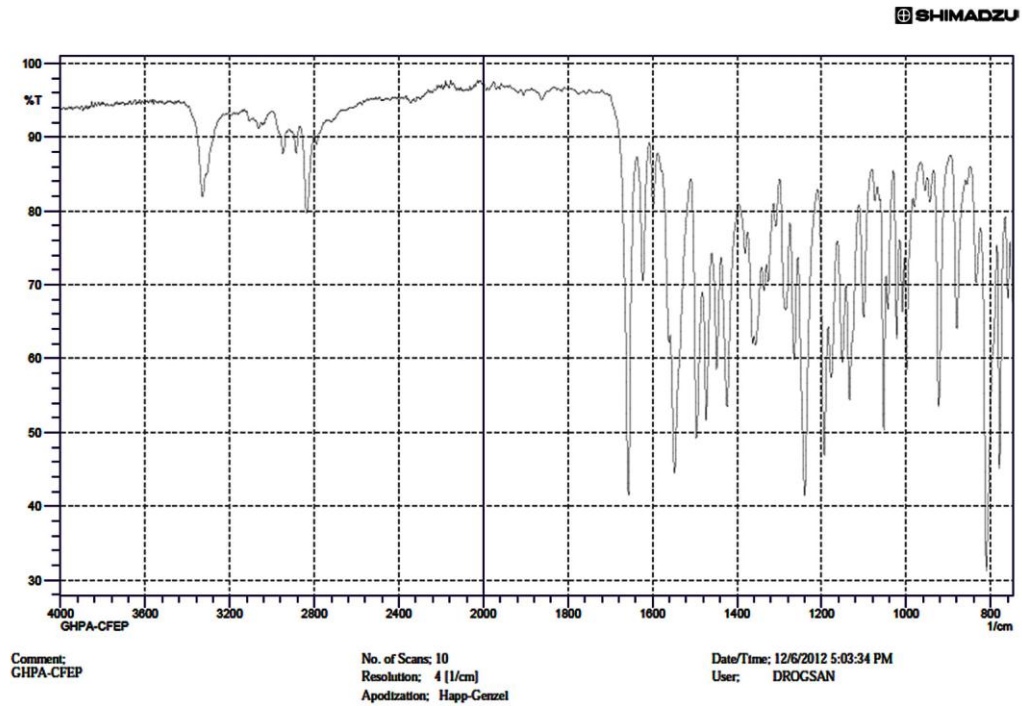
3329-2835: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1657: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.110. C28 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

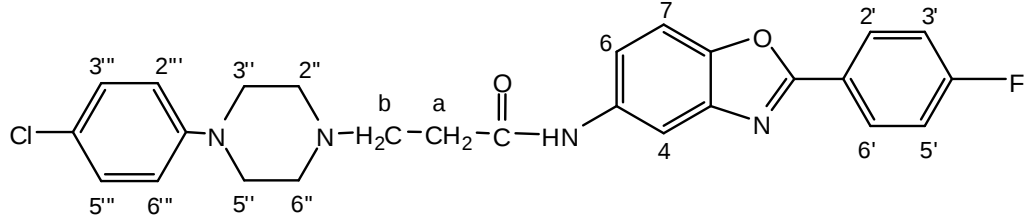


Şekil 3.111. C28 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.112. C28 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.29.C29 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.113. C29 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -florofenil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propiyonamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem D		
Verim	: % 31		
Erime Noktası	: 220-222 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₄ ClFN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	65,20	5,05	11,70
Bulunan	65,07	4,95	11,51

MASS Spektrumu, m/z (%):

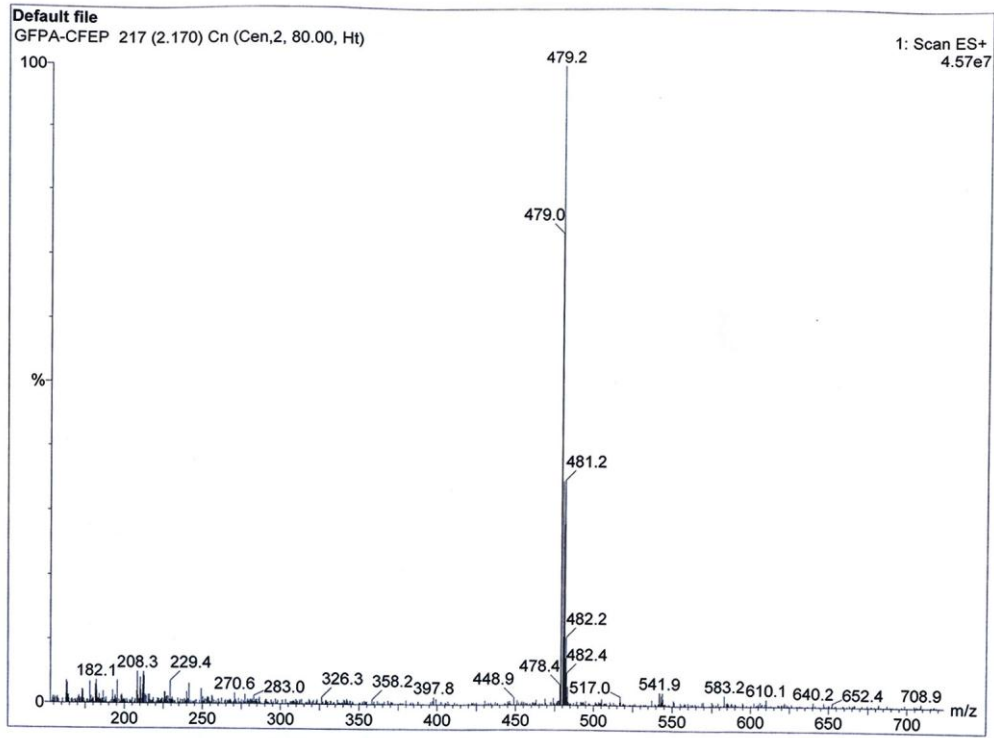
479 (M+H)(100), 481 (33)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

2,612-2,640 (2H, t, a protonları), 2,809-2,851 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,296-3,318 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,883-6,904 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'''-6''' protonları), 7,181-7,263 (4H, m, 3'''-5'''-3'-5' protonları), 7,466-7,487 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 7,548-7,573 (H, dd, $J_o = 8,4$, $J_m = 1,6$, 6 nolu proton), 7,927-7,930 (H, d, $J_m = 1,2$, 4 nolu proton), 8,209-8,244 (2H, m, 2'-6' protonları), 10,982 (H, s, NH protonu)

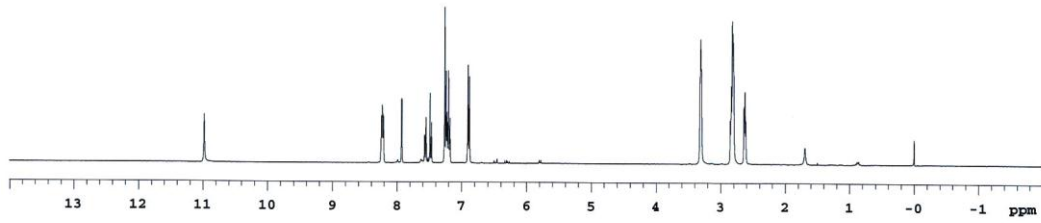
IR Spektrumu (cm⁻¹):

3265-2760: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1649: amid C=O bağı gerilim bandı

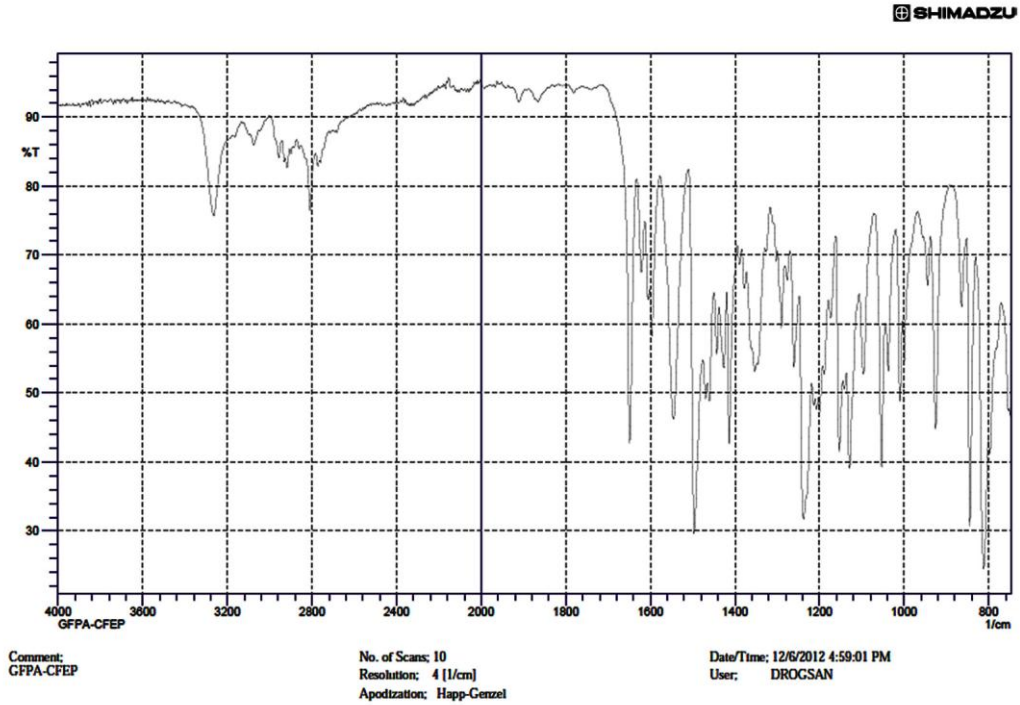


Şekil 3.114. C29 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

GFPA-CFEP_12Jul2012
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: GFPA-CFEP_12Jul2012
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400WB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740716 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

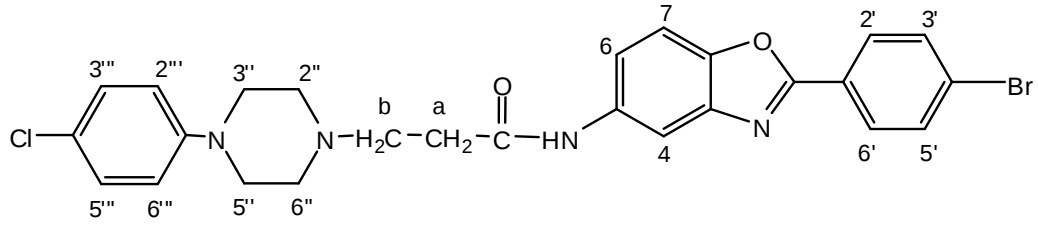


Şekil 3.115. C29 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.116. C29 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.30. C30 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.117. C30 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -bromofenil)-5-(3-(4-(<i>p</i> -klorofenil)piperazin-1-il)propionamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem D		
Verim	: % 65		
Erime Noktası	: 230-232 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₄ BrClN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₆ H ₂₄ BrClN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	57,85	4,48	10,38
Bulunan	57,70	4,21	10,34

MASS Spektrumu, m/z (%):

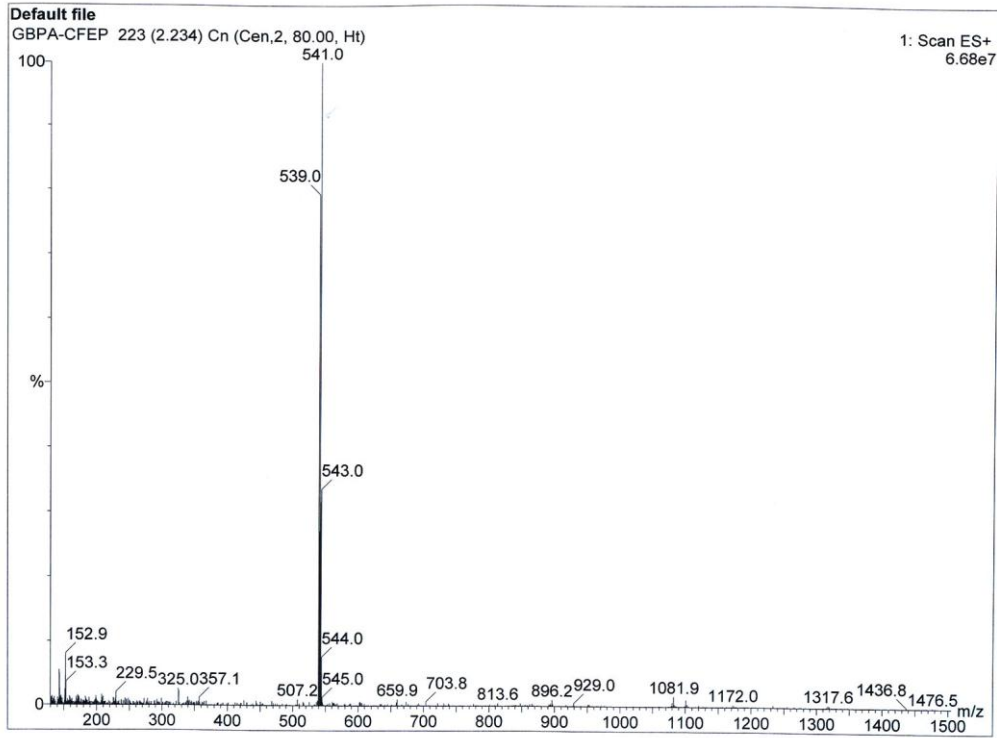
539 (M+H)(77), 541 (100), 543 (32)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

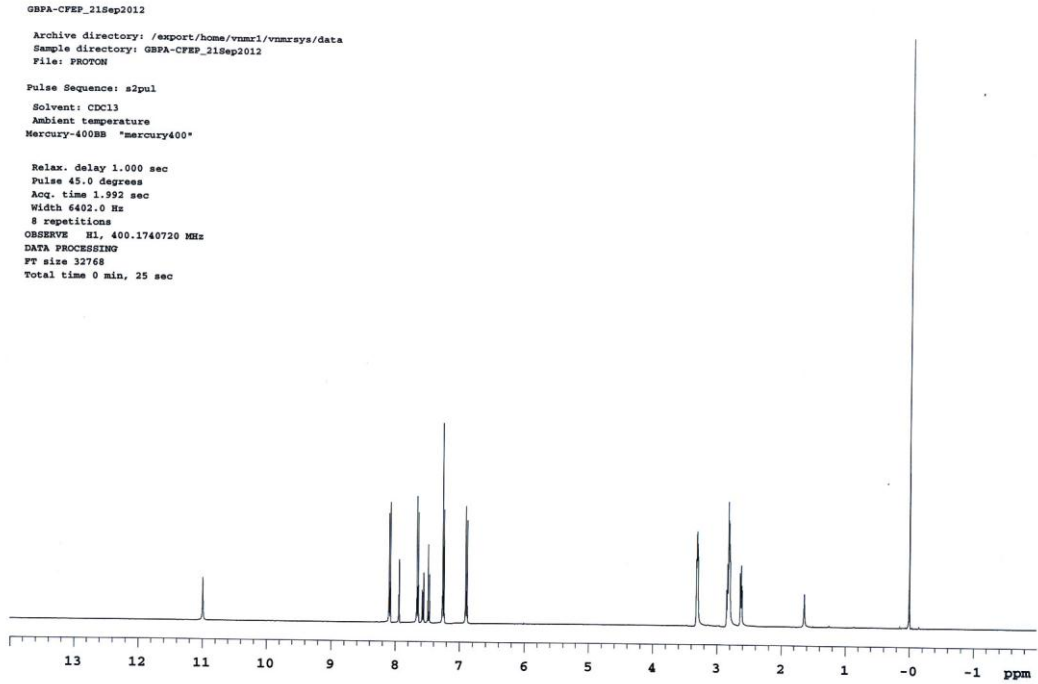
2,611-2,640 (2H, t, a protonları), 2,799-2,852 (6H, m, 2''-6''-b protonları), 3,296-3,319 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,883-6,905 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,241-7,263 (2H, d, $J_o = 8,8$, 3'''-5''' protonları), 7,469-7,490 (H, d, $J_o = 8,4$, 7 nolu proton), 7,557-7,584 (H, dd, $J_o = 8,8$, $J_m = 2,0$, 6 nolu proton), 7,645-7,666 (2H, d, $J_o = 8,4$, 3'-5' protonları), 7,939-7,943 (H, d, $J_m = 1,6$, 4 nolu proton), 8,076-8,098 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'-6' protonları), 10,994 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

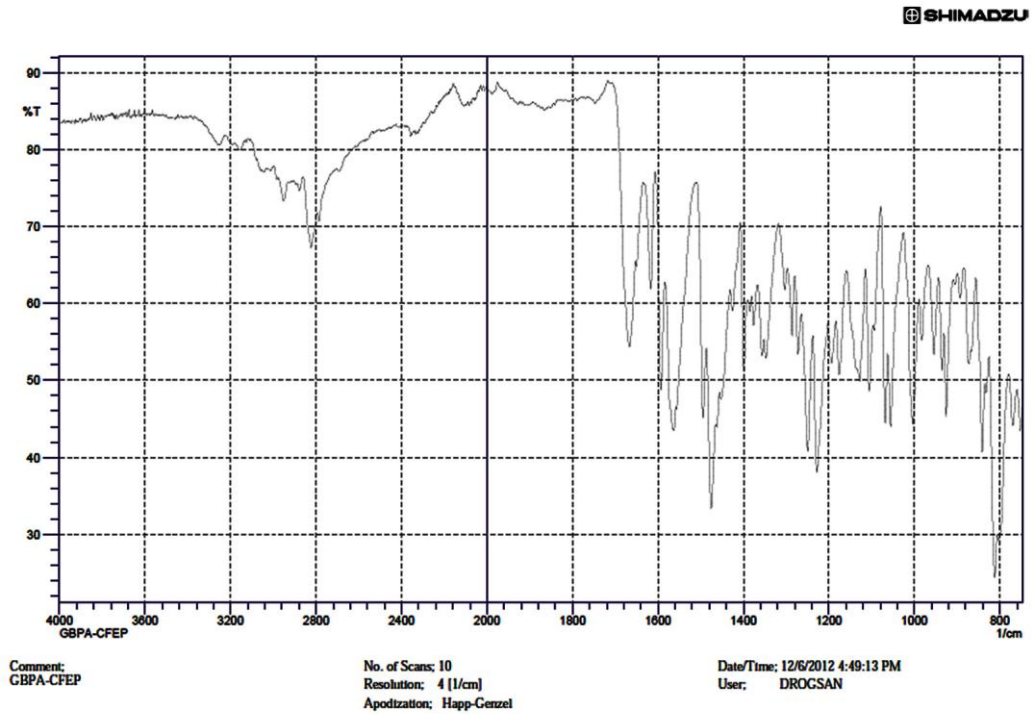
3154-2787: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1667: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.118. C30 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

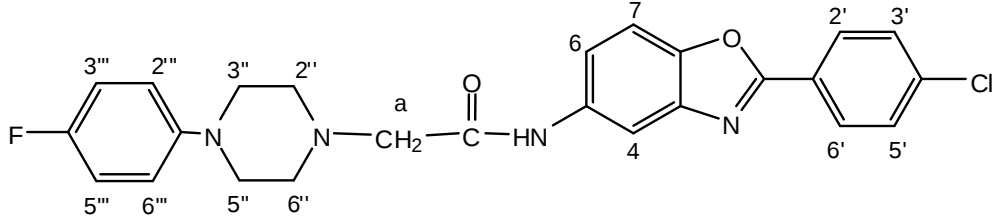


Şekil 3.119. C30 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.120. C30 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.31. C31 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.121. C31 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -klorofenil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem F		
Verim	: % 40		
Erime Noktası	: 206-207 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₅ H ₂₂ ClFN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₅ H ₂₂ ClFN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	64,58	4,77	12,05
Bulunan	64,82	5,00	12,06

MASS Spektrumu, m/z (%):

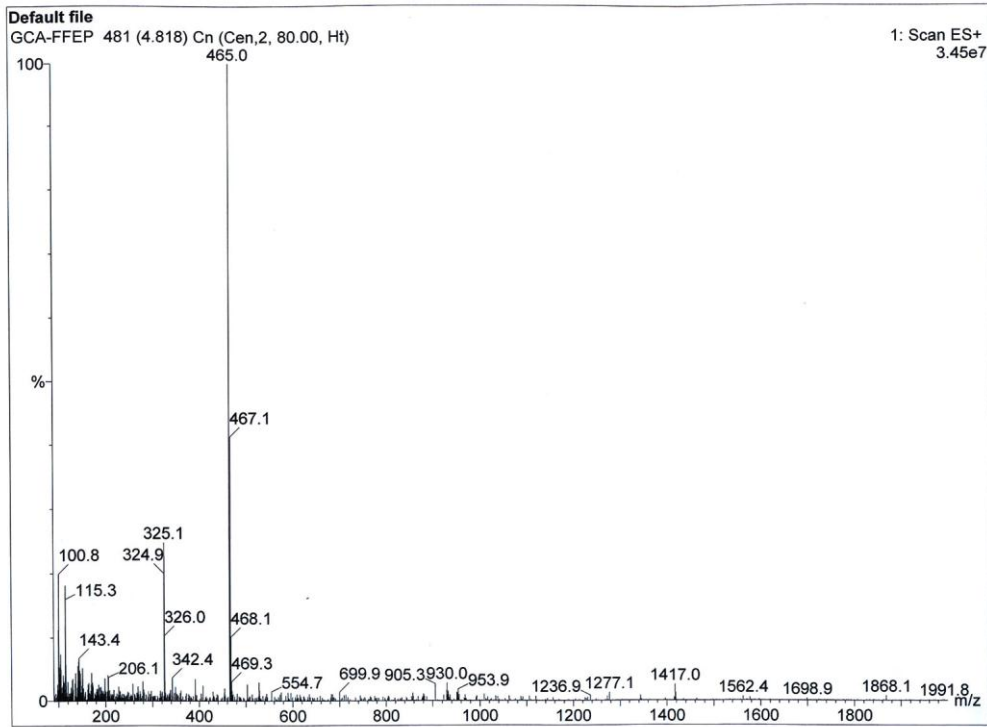
465 (M+H)(100), 467 (39)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

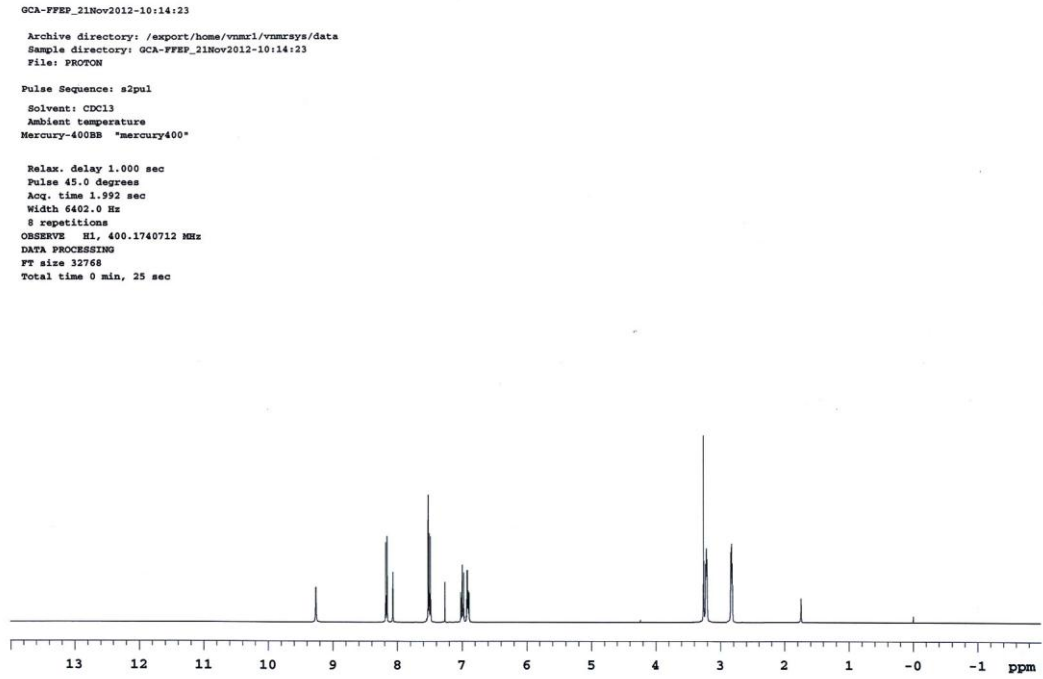
2,815-2,840 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,202-3,226 (4H, t, 3''-5'' protonları), 3,256 (2H, s, a protonları), 6,891-6,925 (2H, m, 2'''-6''' protonları), 6,974-7,018 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,486-7,525 (4H, m, 3'-5'-6-7 protonları), 8,068 (H, s, 4 nolu proton), 8,158-8,181 (2H, d, $J_o = 9,2$, 2'-6' protonları), 9,262 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

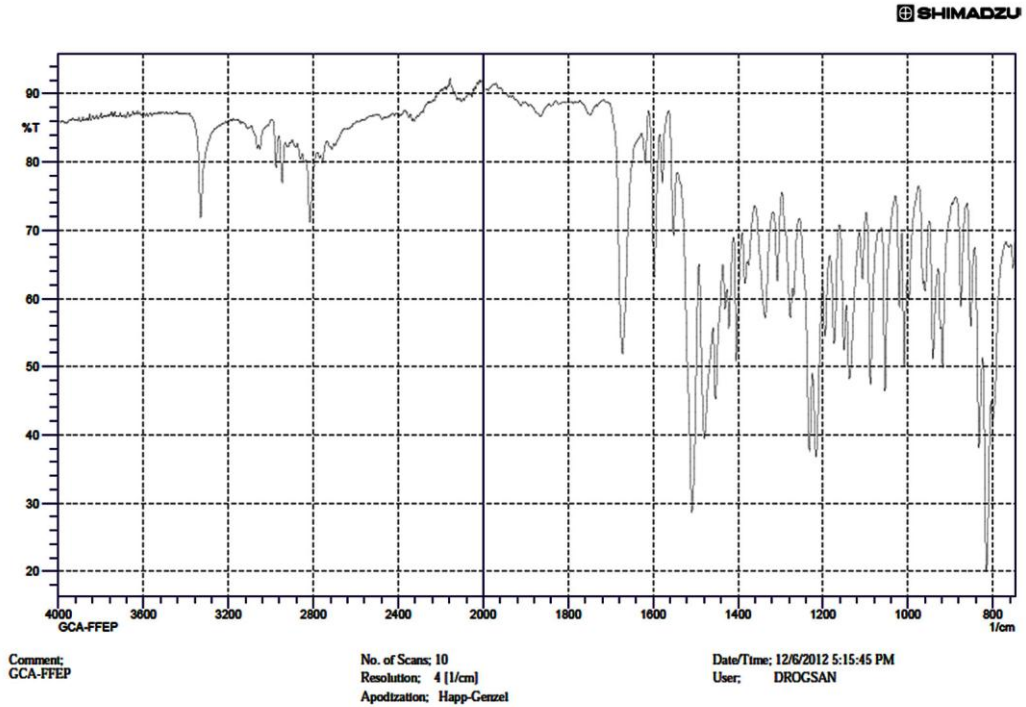
3331-2816: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1672: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.122. C31 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

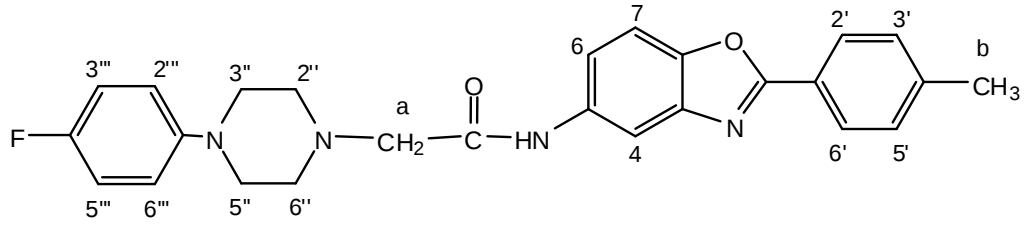


Şekil 3.123. C31 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.124. C31 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.32. C32 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.125. C32 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş : 2-(*p*-metilfenil)-5-(2-(4-(*p*-florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi : Yöntem F
Verim : % 36
Erime Noktası : 201-203 °C
Kapalı Formül : C₂₆H₂₅FN₄O₂

Elementel Analiz : C₂₆H₂₅FN₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	70,25	5,67	12,60
Bulunan	70,60	5,89	12,68

MASS Spektrumu, m/z (%):

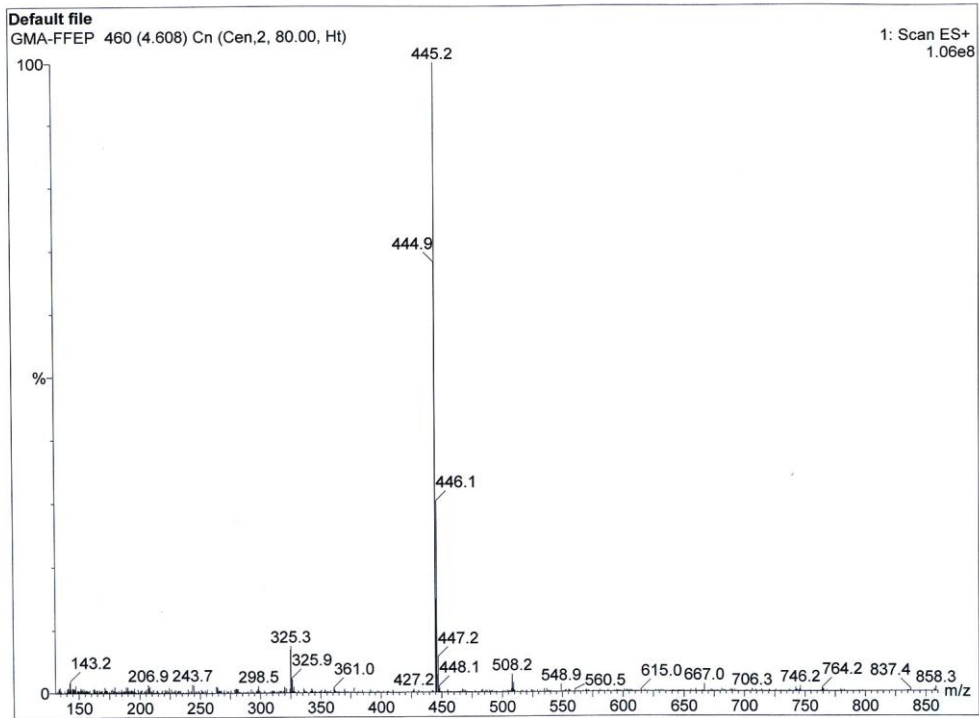
445 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

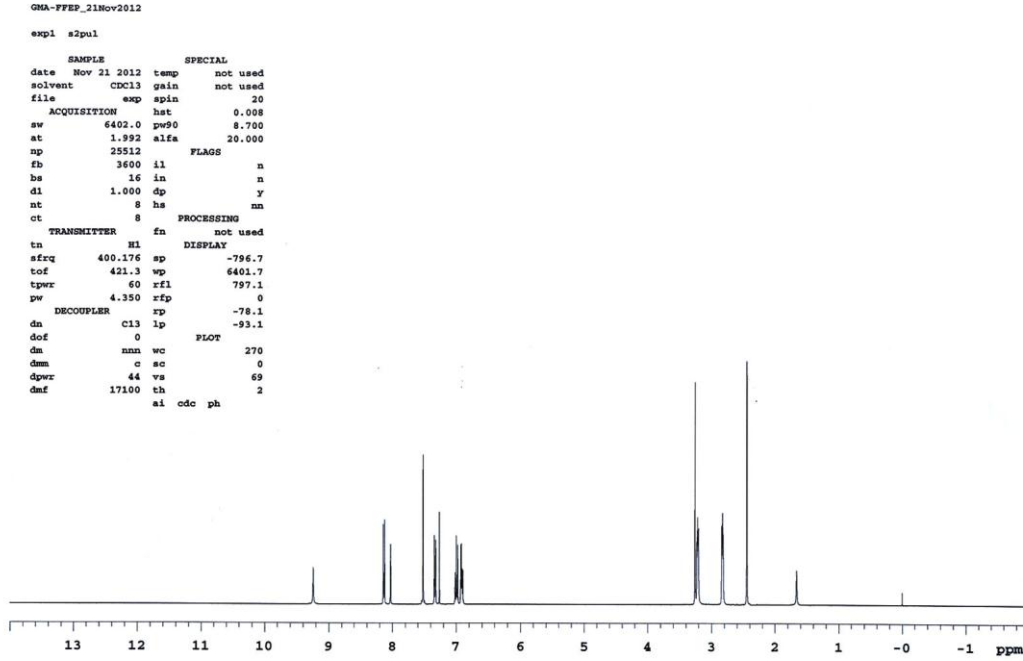
2,444 (3H, s, b protonları), 2,816-2,840 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,202-3,226 (4H, t, 3''-5'' protonları), 3,255 (2H, s, a protonları), 6,893-6,927 (2H, m, 2'''-6''' protonları), 6,975-7,018 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,322-7,342 (2H, d, $J_o = 8,0$, 3'-5' protonları), 7,516-7,519 (2H, m, 6-7 protonları), 8,027 (H, s, 4 nolu proton), 8,121-8,142 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'-6' protonları), 9,240 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

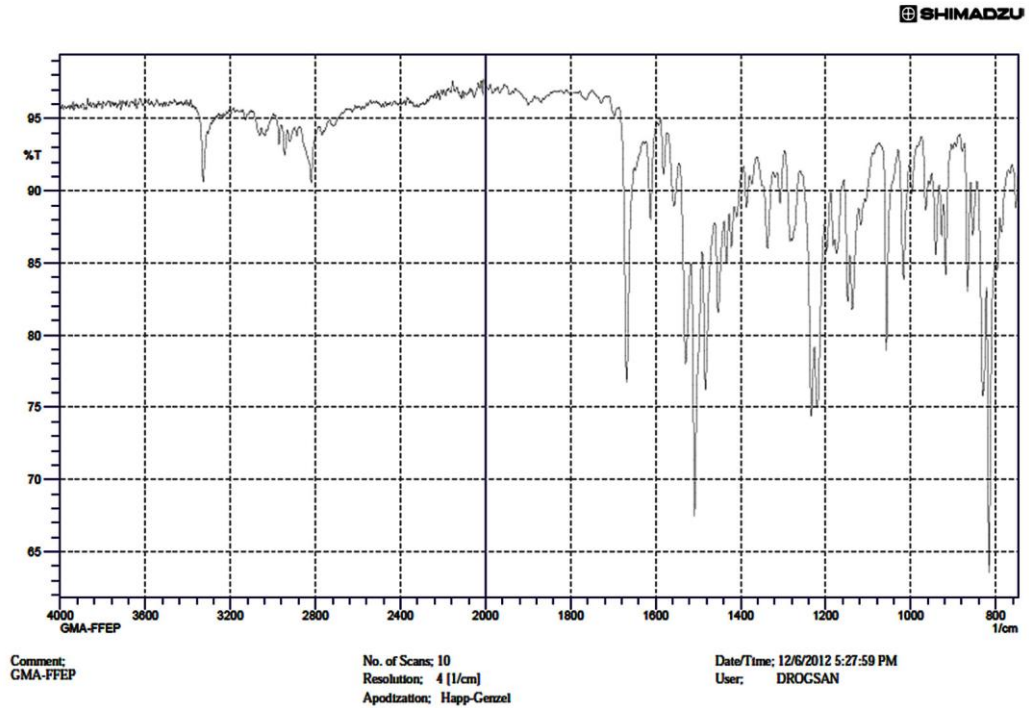
3329-2820: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1668: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.126. C32 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

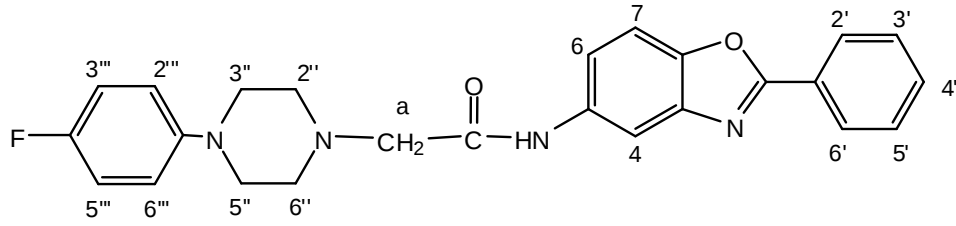


Şekil 3.127. C32 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.128. C32 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.33. C33 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.129. C33 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-fenil-5-(2-(4-(p-florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem F		
Verim	: % 72		
Erime Noktası	: 198-200 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₅ H ₂₃ FN ₄ O ₂		

Elementel Analiz : C₂₅H₂₃FN₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	69,75	5,39	13,02
Bulunan	69,56	5,18	13,11

MASS Spektrumu, m/z (%):

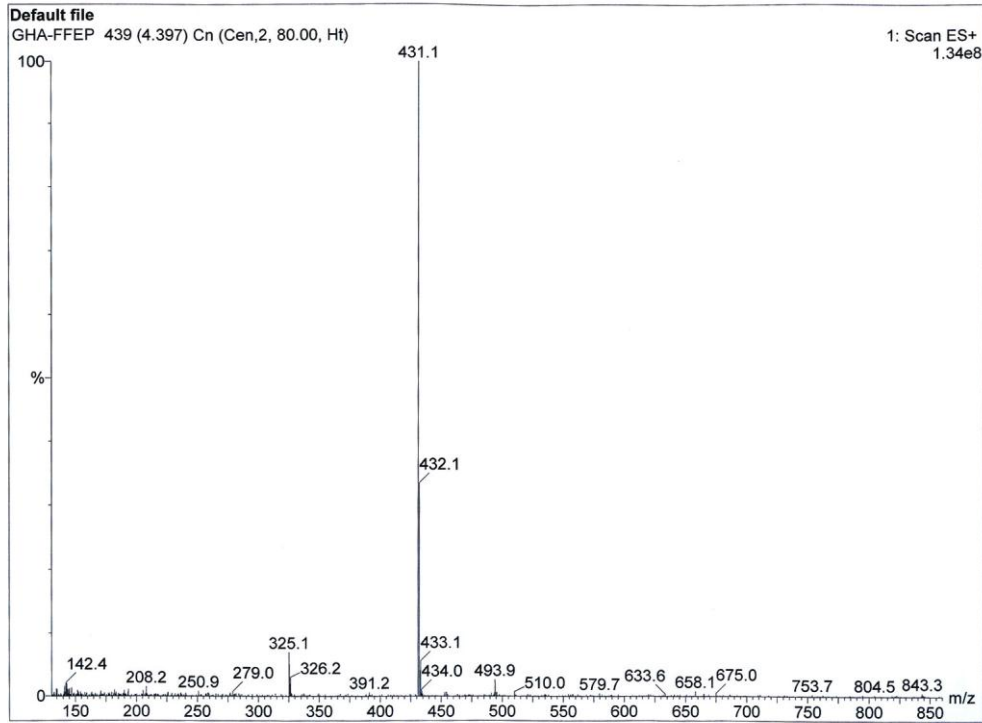
431 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

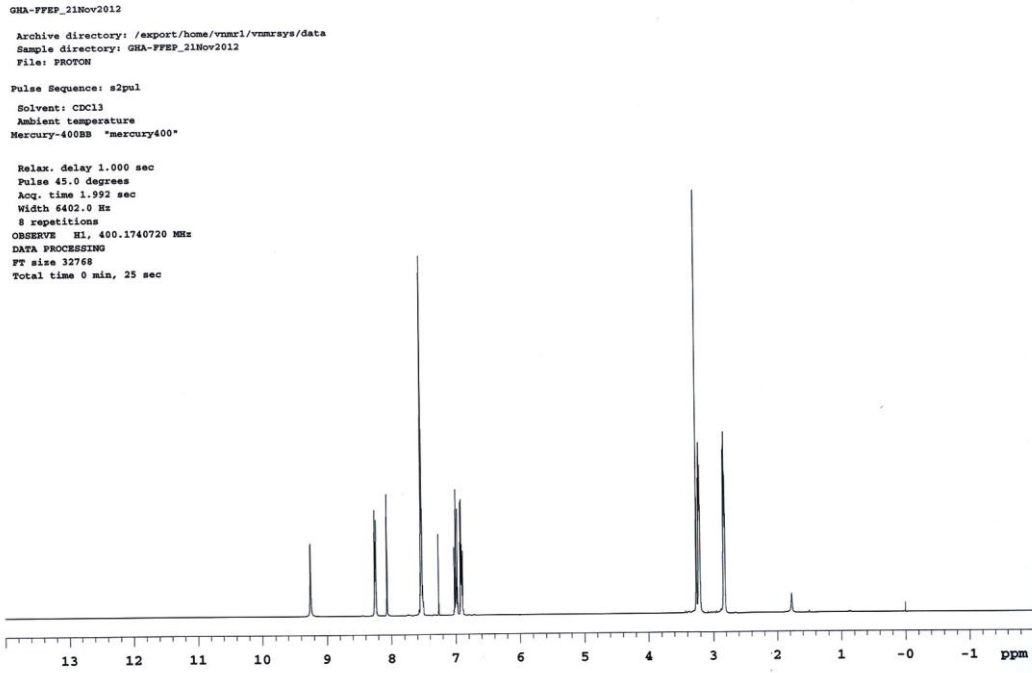
2,813-2,838 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,199-3,223 (4H, t, 3''-5'' protonları), 3,255 (2H, s, a protonları), 6,889-6,923 (2H, m, 2'''-6''' protonları), 6,972-7,016 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,523-7,547 (5H, m, 3'-4'-5'-6-7 protonları), 8,065 (H, s, 4 nolu proton), 8,233-8,258 (2H, m, 2'-6' protonları), 9,255 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

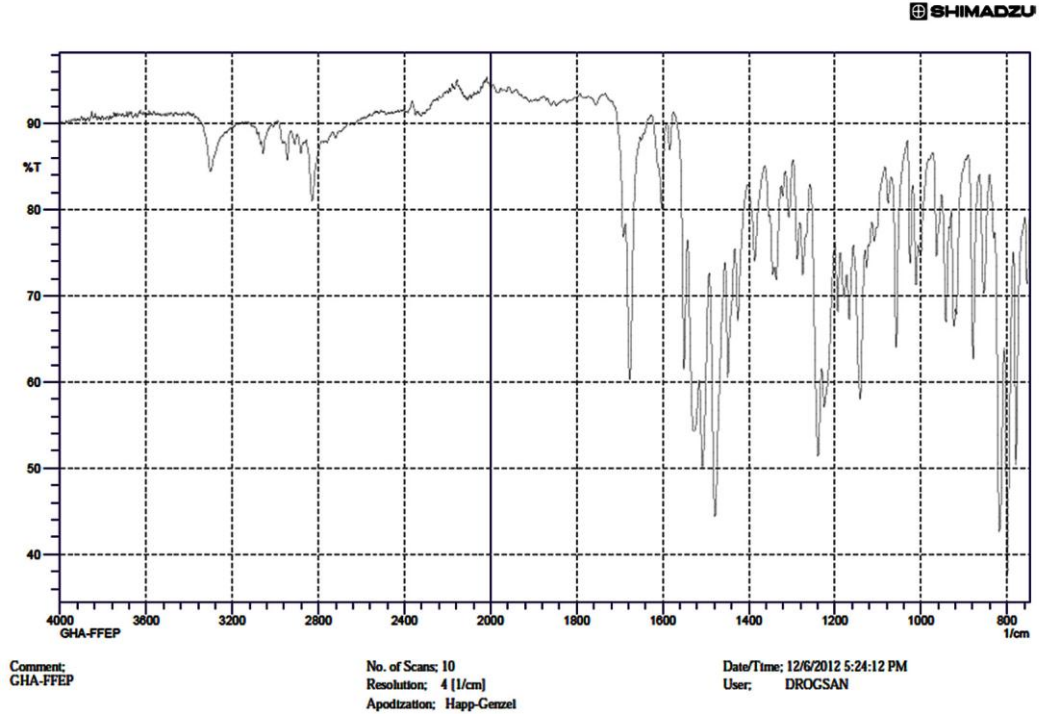
3302-2830: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1676: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.130. C33 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

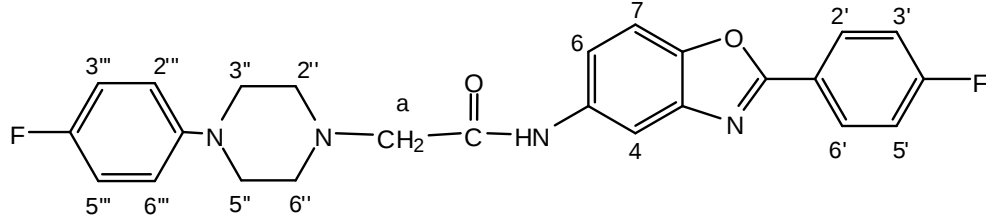


Şekil 3.131. C33 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.132. C33 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.34. C34 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.133. C34 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -florofenil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem F		
Verim	: % 67		
Erime Noktası	: 215-219 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	66,95	4,94	12,49
Bulunan	67,07	5,24	12,52

MASS Spektrumu, m/z (%):

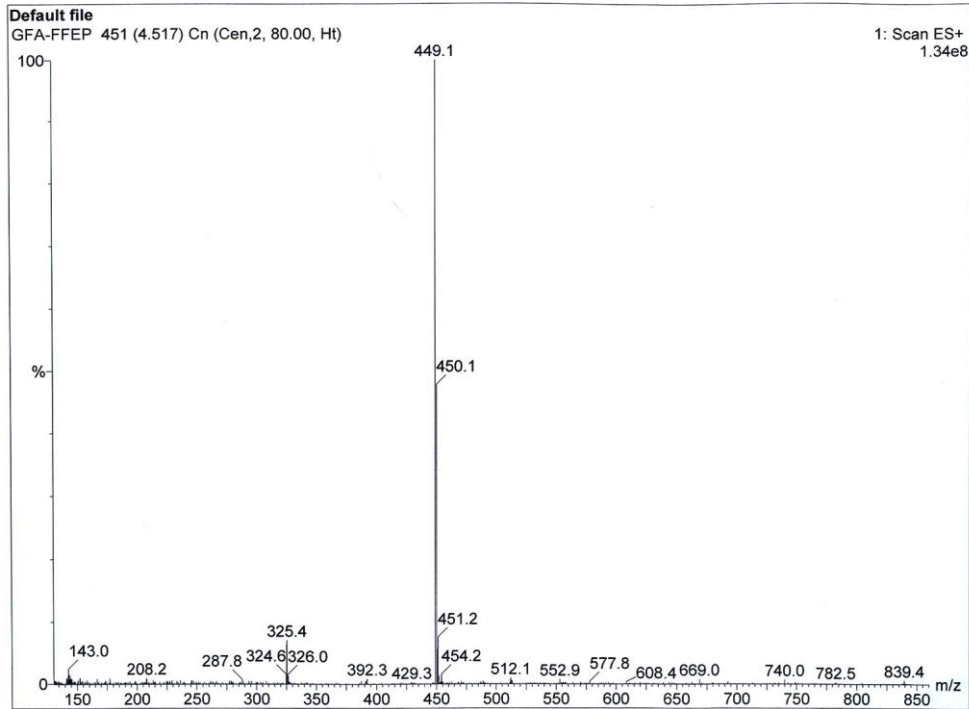
449 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

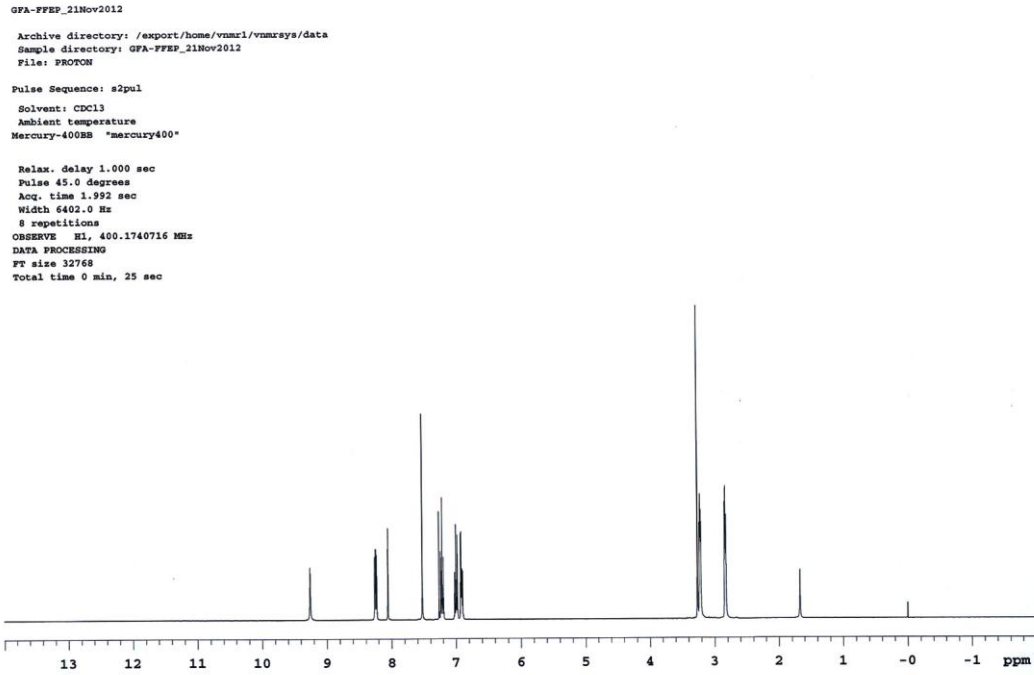
2,820-2,844 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,205-3,229 (4H, t, 3'''-5''' protonları), 3,260 (2H, s, a protonları), 6,895-6,929 (2H, m, 2'''-6''' protonları), 6,977-7,020 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,194-7,237 (2H, m, 3'-5' protonları), 7,522-7,526 (2H, m, 6-7 protonları), 8,056 (H, s, 4 nolu proton), 8,228-8,264 (2H, m, 2'-6' protonları), 9,258 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

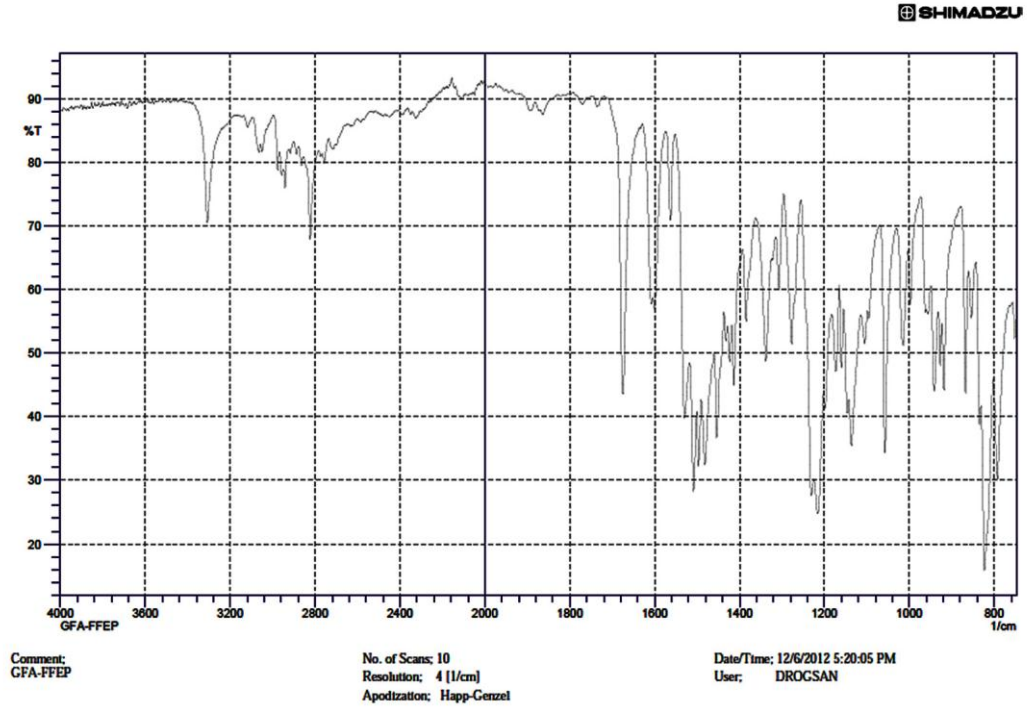
3308-2824: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1674: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.134. C34 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

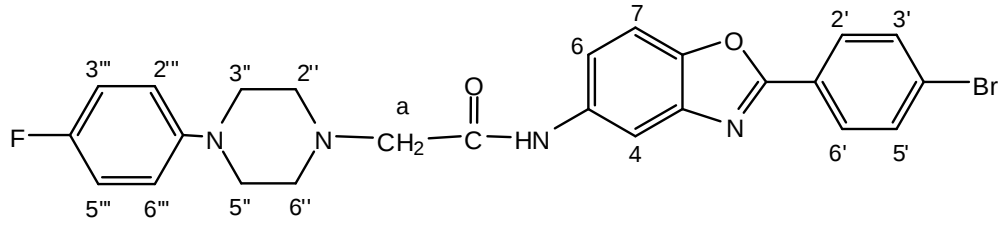


Şekil 3.135. C34 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.136. C34 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.35. C35 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.137. C35 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -bromofenil)-5-(2-(4-(<i>p</i> -florofenil)piperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem F		
Verim	: % 31		
Erime Noktası	: 220-223 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₅ H ₂₂ BrFN ₄ O ₂		
Elementel Analiz	: C ₂₅ H ₂₂ BrFN ₄ O ₂		

	%C	%H	%N
Hesaplanan	58,95	4,35	11,00
Bulunan	58,64	4,31	11,02

MASS Spektrumu, m/z (%):

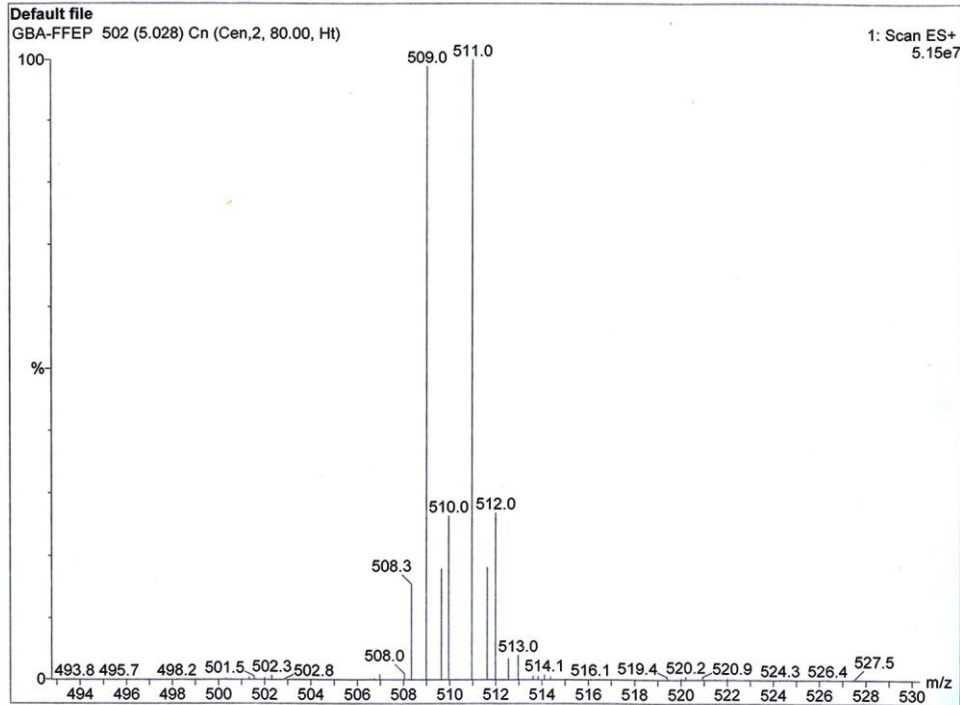
509 (M+H)(98), 511 (100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

2,820-2,844 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,205-3,229 (4H, t, 3''-5'' protonları), 3,260 (2H, s, a protonları), 6,895-6,929 (2H, m, 2'''-6''' protonları), 6,977-7,021 (2H, m, 3'''-5''' protonları), 7,529-7,533 (2H, m, 6-7 protonları), 7,656-7,678 (2H, d, $J_o = 8,8$, 3'-5' protonları), 8,069 (H, s, 4 nolu proton), 8,095-8,116 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'-6' protonları), 9,264 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

3335-2810: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1672: amid C=O bağı gerilim bandı



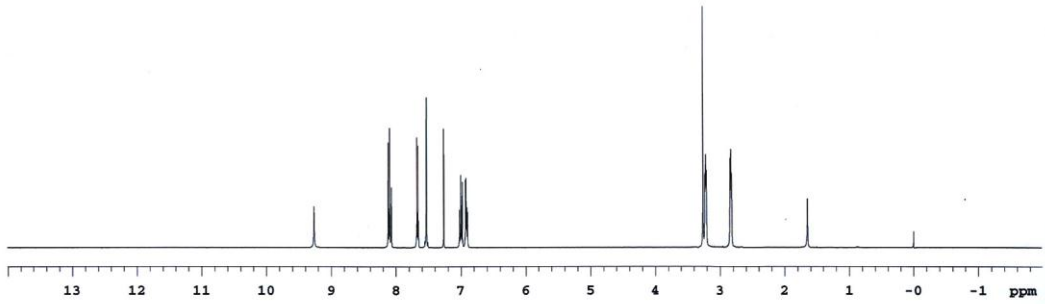
Şekil 3.138. C35 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

GBA-FFEP_21Nov2012

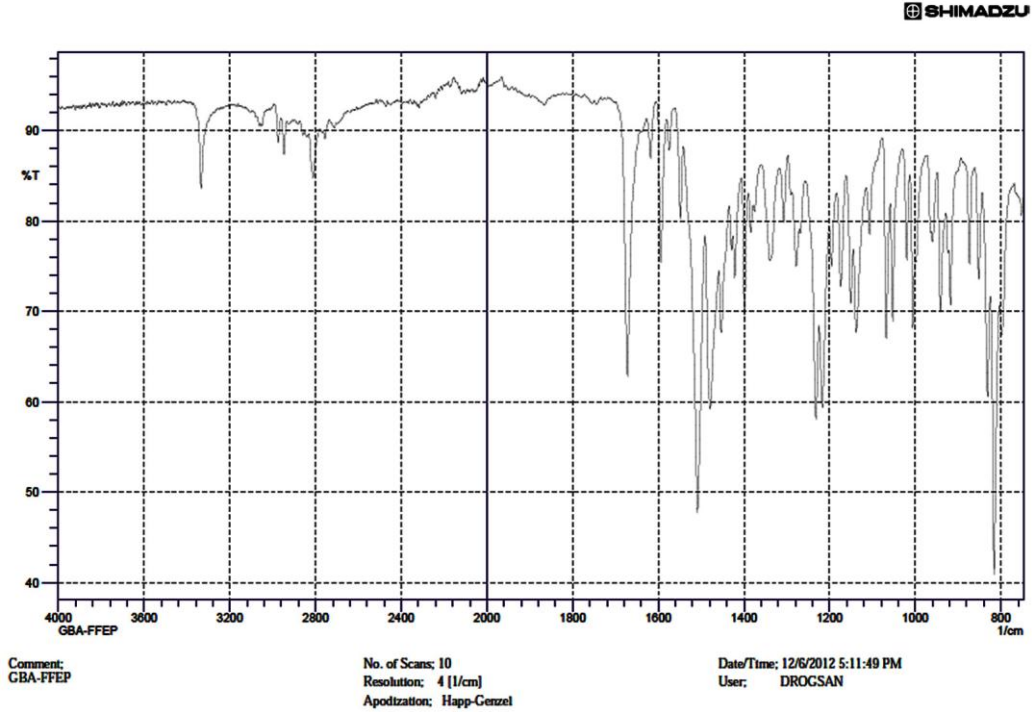
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory: GBA-FFEP_21Nov2012
File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-400SB "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1740712 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min, 25 sec

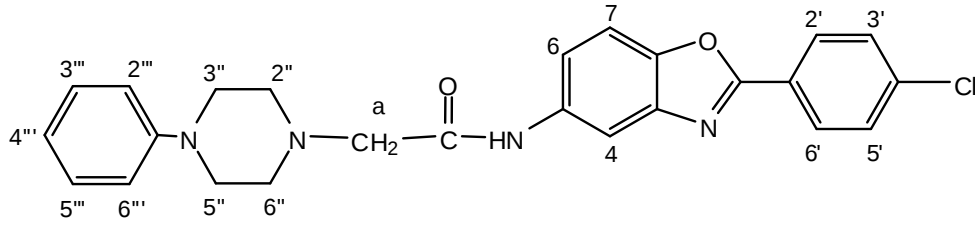


Şekil 3.139. C35 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.140. C35 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.36. C36 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.141. C36 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -klorofenil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem F
Verim	: % 55
Erime Noktası	: 206-207 °C
Kapalı Formül	: C ₂₅ H ₂₃ ClN ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₅H₂₃ClN₄O₂·0,3H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan	66,38	5,26	12,39
Bulunan	66,48	5,10	12,42

MASS Spektrumu, m/z (%):

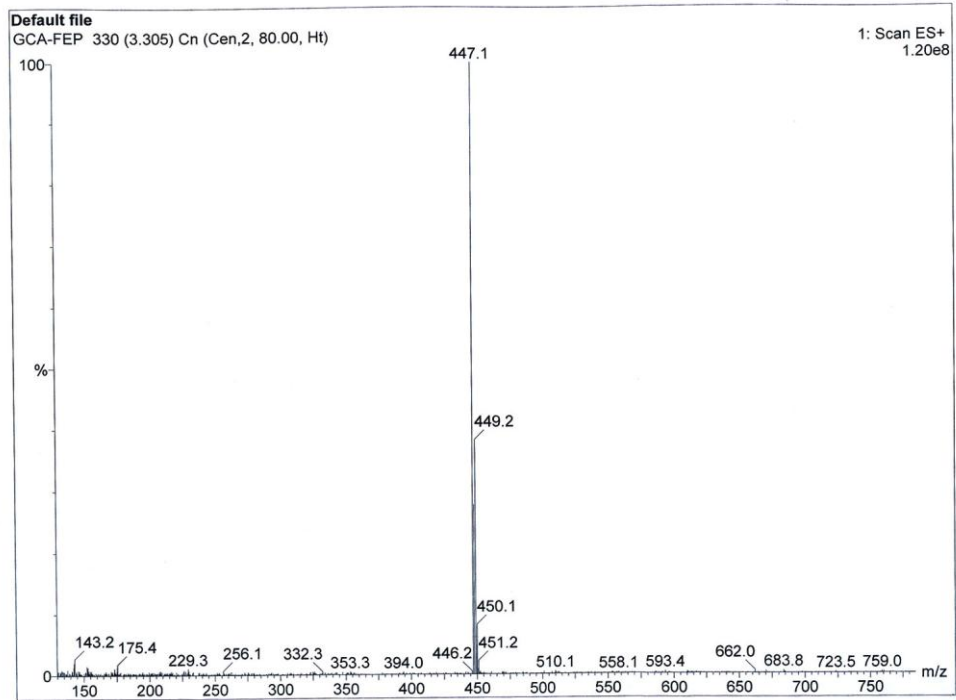
447 (M+H)(100), 449 (37)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

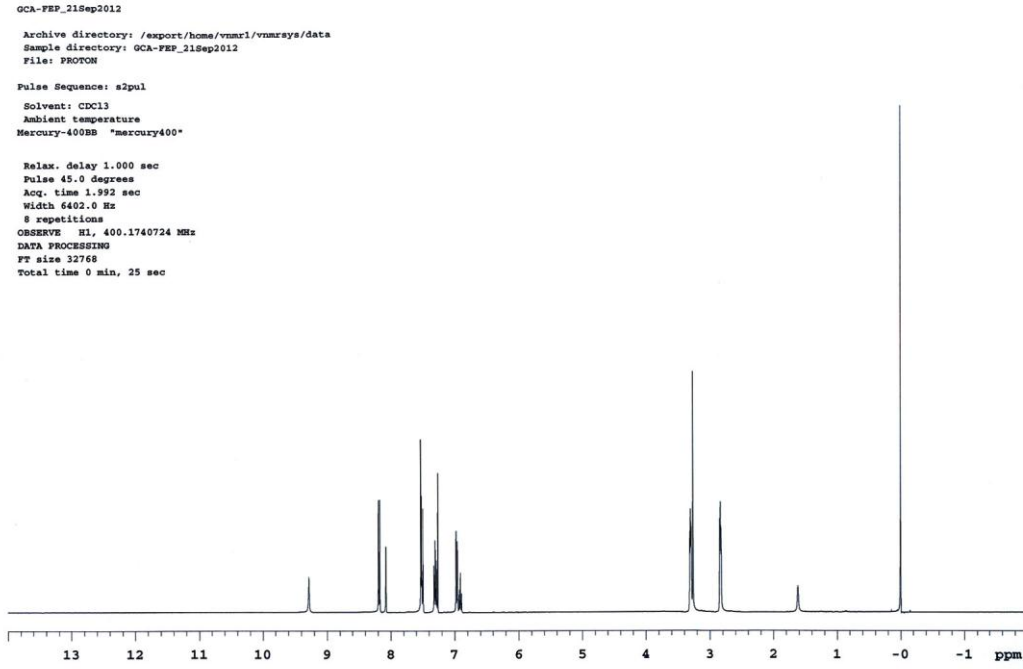
2,822-2,846 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,260 (2H, s, a protonları), 3,288-3,312 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,890-6,926 (H, t, 4''' nolu proton), 6,954-6,974 (2H, d, $J_o = 8,0$, 2'''-6''' protonları), 7,281-7,321 (2H, t, 3'''-5''' protonları), 7,492-7,528 (4H, m, 3'-5'-6-7 protonları), 8,073 (H, s, 4 nolu proton), 8,168-8,189 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'-6' protonları), 9,280 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

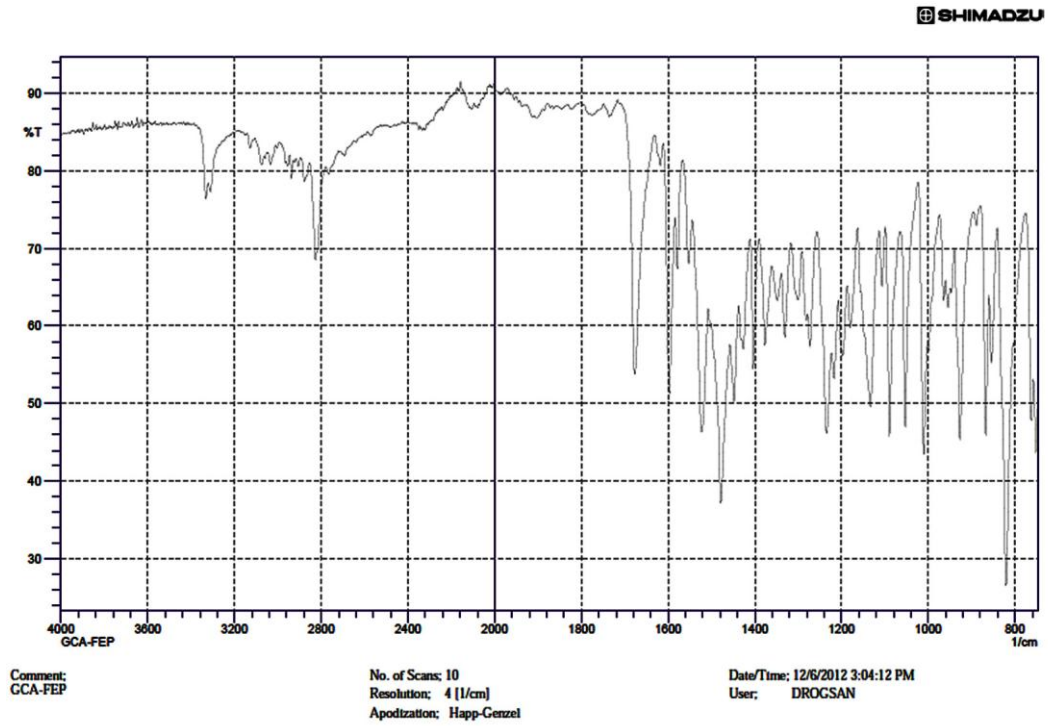
3333-2828: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1678: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.142. C36 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

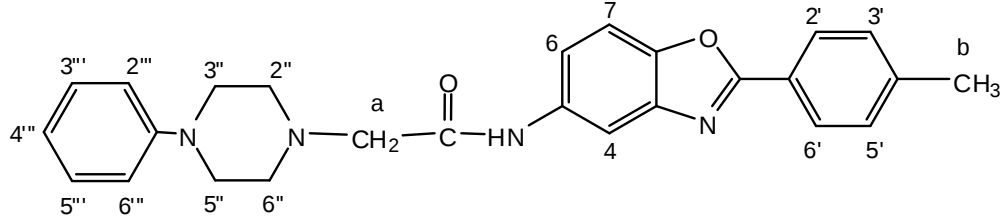


Şekil 3.143. C36 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.144. C36 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.37. C37 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.145. C37 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -metilfenil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol		
Sentez Yöntemi	: Yöntem F		
Verim	: % 55		
Erime Noktası	: 197-199 °C		
Kapalı Formül	: C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₂		

Elementel Analiz : C₂₆H₂₆N₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	73,22	6,14	13,14
Bulunan	73,11	5,85	13,05

MASS Spektrumu, m/z (%):

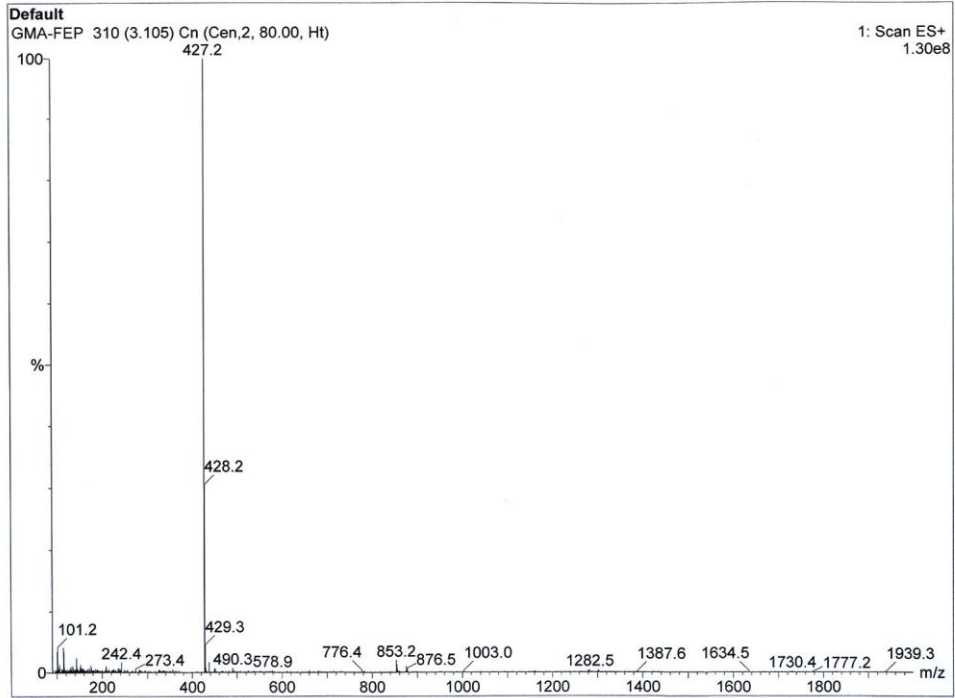
427 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

2,441 (3H, s, b protonları), 2,815-2,840 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,253 (2H, s, a protonları), 3,282-3,306 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,886-6,923 (H, t, 4''' nolu proton), 6,950-6,972 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,259-7,339 (4H, m, 3'''-5'''-3'-5' protonları), 7,511-7,514 (2H, m, 6-7 protonları), 8,036 (H, s, 4 nolu proton), 8,121-8,142 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'-6' protonları), 9,255 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

3312-2830: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1674: amid C=O bağı gerilim bandı



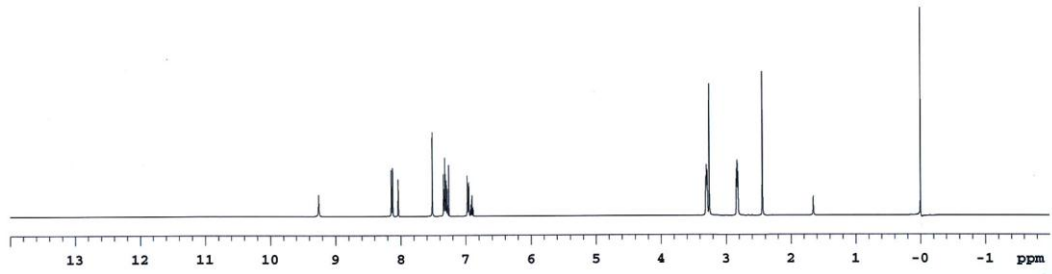
Şekil 3.146. C37 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

GMA-FEP_20Sep2012

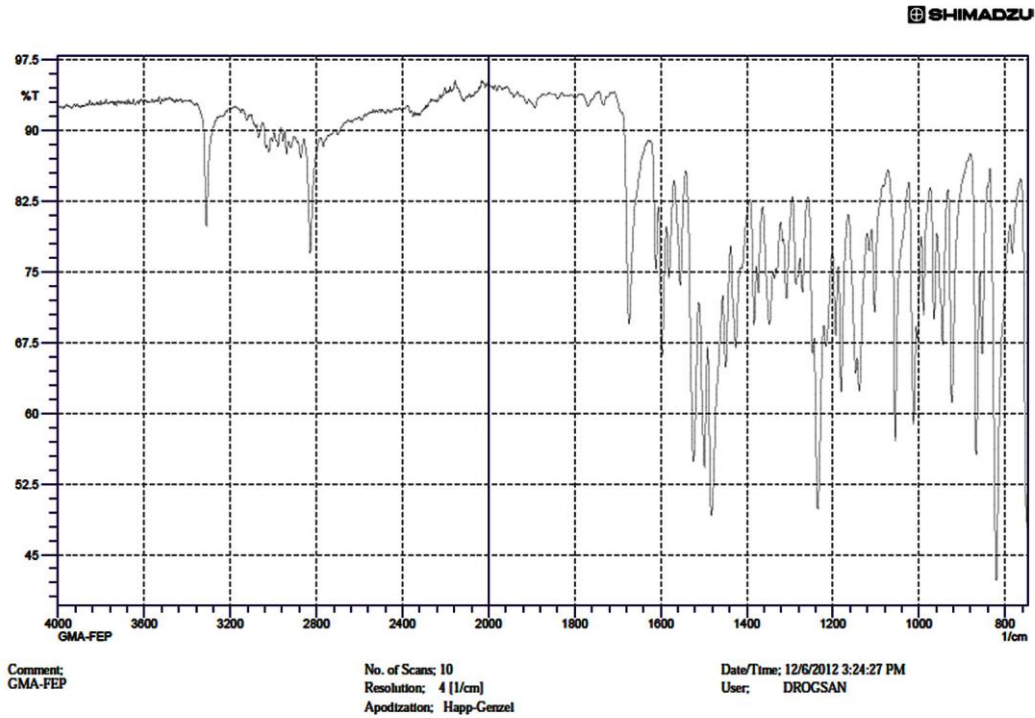
Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsws/data
 Sample directory: GMA-FEP_20Sep2012
 File: PROTON

Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 Mercury-400BS "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740740 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

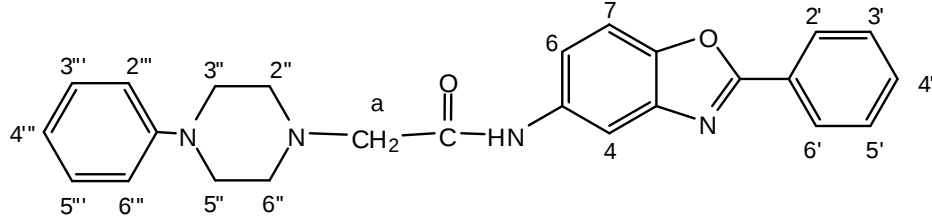


Şekil 3.147. C37 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.148. C37 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.38. C38 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.149. C38 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-fenil-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem F
Verim	: % 41
Erime Noktası	: 202-205 °C
Kapalı Formül	: C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₅H₂₄N₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	72,80	5,86	13,58
Bulunan	72,61	5,60	13,46

MASS Spektrumu, m/z (%):

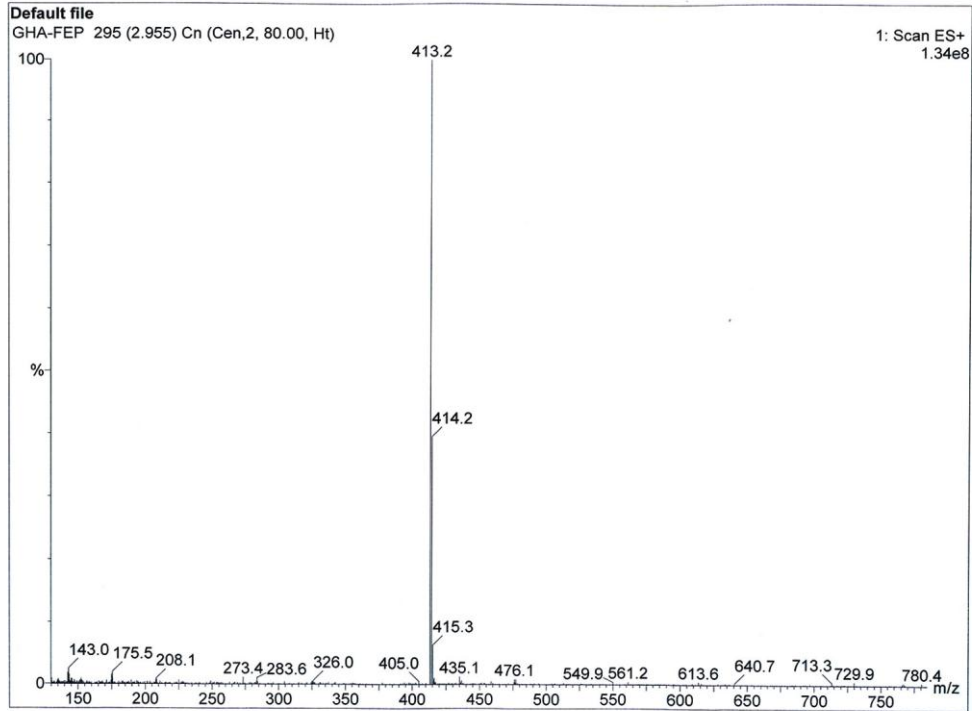
413 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

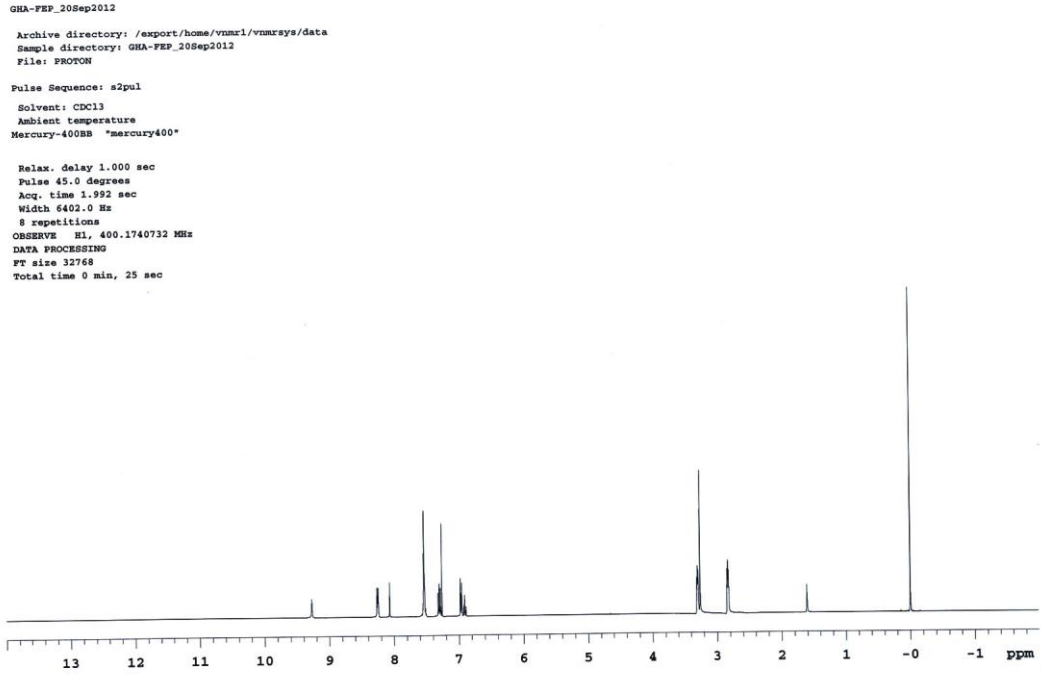
2,822-2,846 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,259 (2H, s, a protonları), 3,288-3,312 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,889-6,926 (H, t, 4''' nolu proton), 6,955-6,975 (2H, d, $J_o = 8,0$, 2'''-6''' protonları), 7,281-7,321 (2H, t, 3'''-5''' protonları), 7,513-7,555 (5H, m, 3'-4'-5'-6-7 protonları), 8,065 (H, s, 4 nolu proton), 8,238-8,263 (2H, m, 2'-6' protonları), 9,270 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

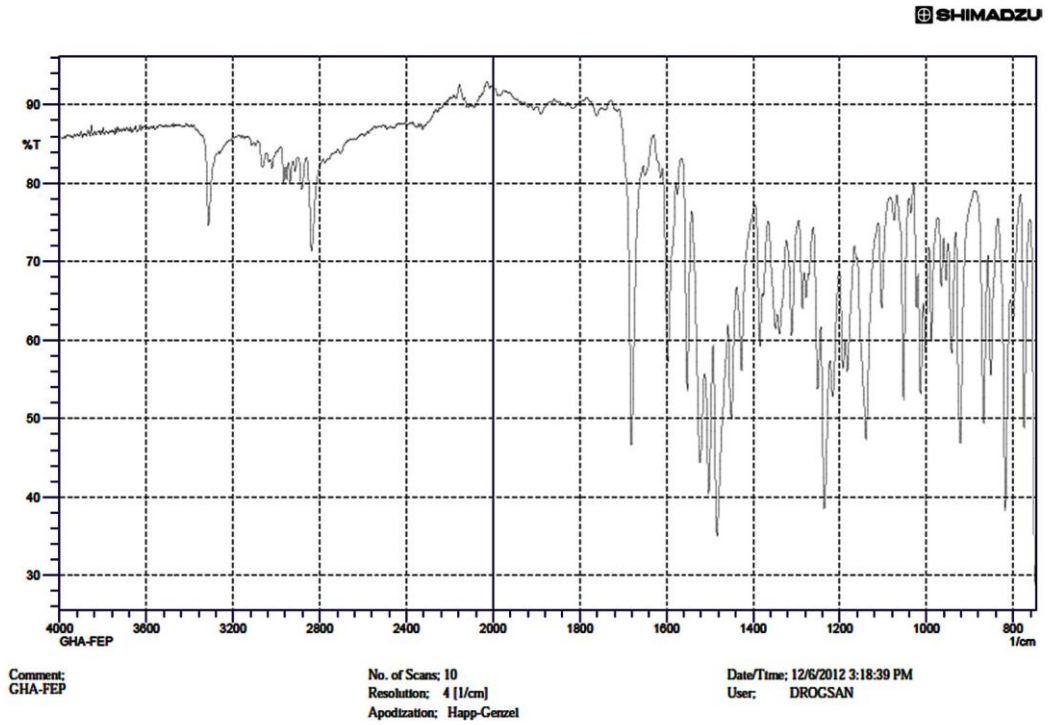
3314-2837: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1682: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.150. C38 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

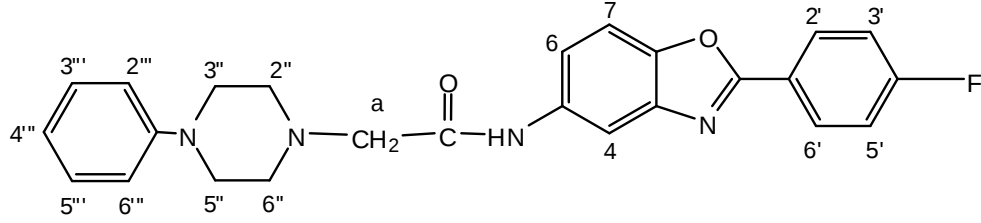


Şekil 3.151. C38 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.



Şekil 3.152. C38 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.39. C39 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.153. C39 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş	: 2-(<i>p</i> -florofenil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol
Sentez Yöntemi	: Yöntem F
Verim	: % 80
Erime Noktası	: 207-210 °C
Kapalı Formül	: C ₂₅ H ₂₃ FN ₄ O ₂

Elementel Analiz : C₂₅H₂₃FN₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	69,75	5,39	13,02
Bulunan	69,80	5,35	13,00

MASS Spektrumu, m/z (%):

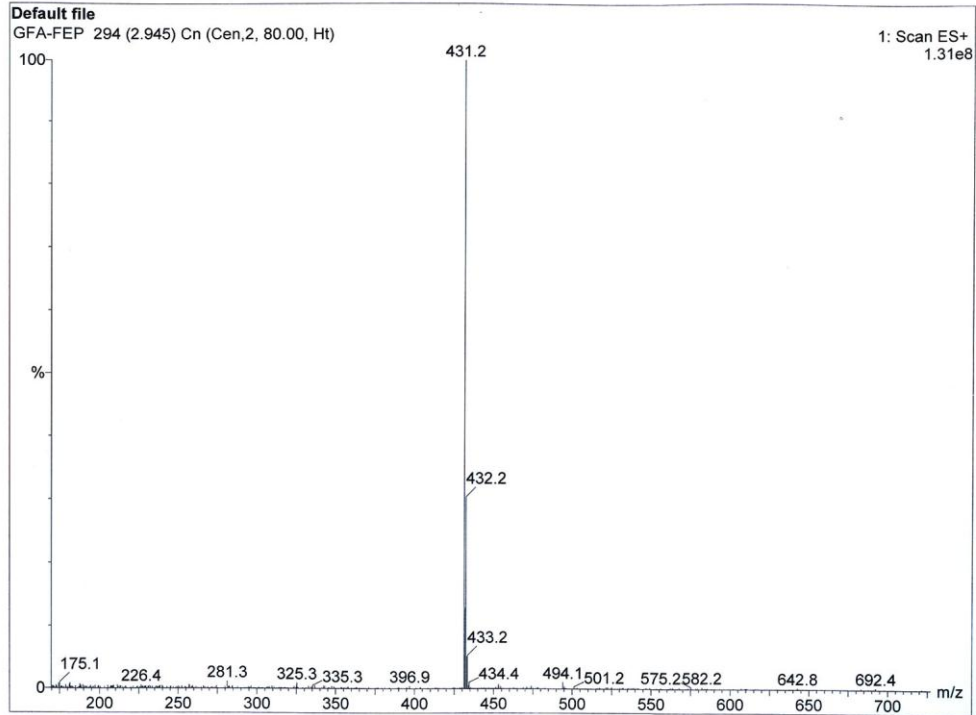
431 (M+H)(100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

2,818-2,843 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,256 (2H, s, a protonları), 3,285-3,309 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,889-6,925 (H, t, 4''' nolu proton), 6,953-6,975 (2H, d, $J_o = 8,8$, 2'''-6''' protonları), 7,190-7,320 (4H, m, 3'''-5'''-3'-5' protonları), 7,520 (2H, s, 6-7 protonları), 8,063 (H, s, 4 nolu proton), 8,227-8,269 (2H, m, 2'-6' protonları), 9,273 (H, s, NH protonu)

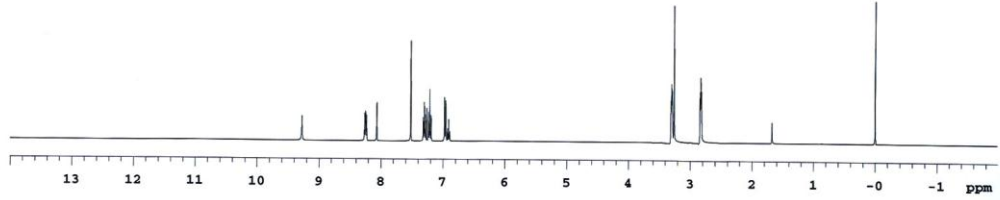
IR Spektrumu (cm⁻¹):

3308-2833: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1682: amid C=O bağı gerilim bandı

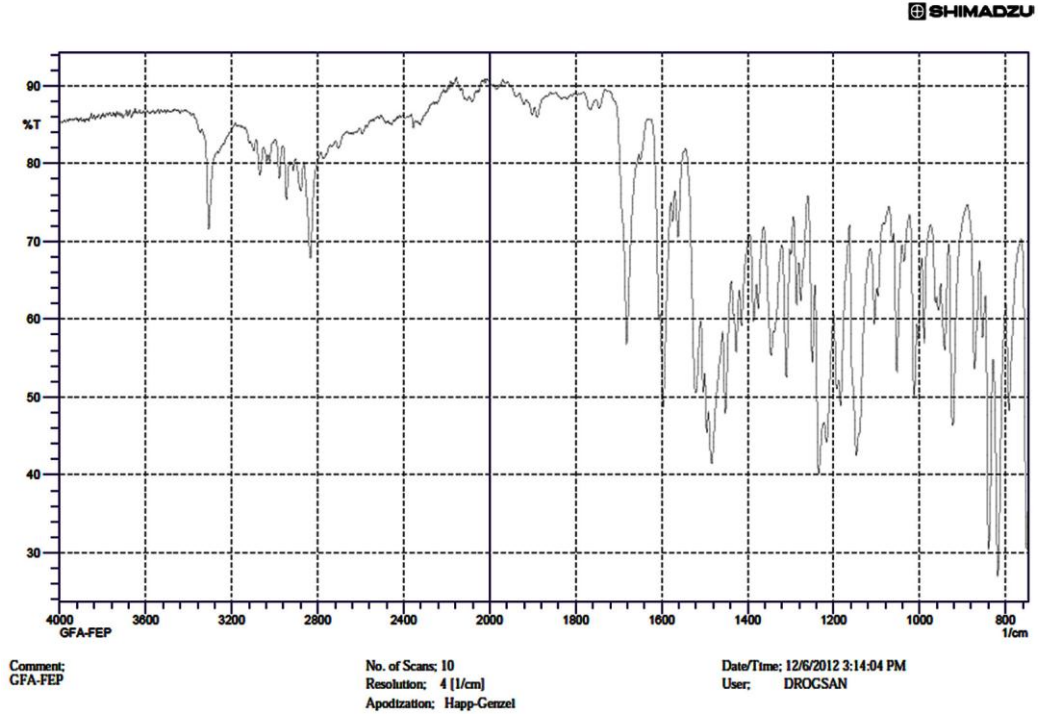


Şekil 3.154. C39 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.

GFA-FEP_20Sep2012
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: GFA-FEP_20Sep2012
 File: PROTON
 Pulse Sequence: s2pul
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 Mercury-400DB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 8 repetitions
 OBSERVE H1, 400.1740728 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

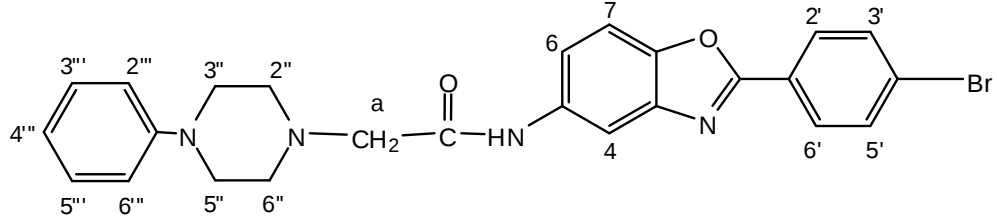


Şekil 3.155. C39 kodlu bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu.



Şekil 3.156. C39 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.1.40. C40 Kodlu Sonuç Bileşik



Şekil 3.157. C40 kodlu bileşik.

Kimyasal Okunuş : 2-(*p*-bromofenil)-5-(2-(4-fenilpiperazin-1-il)asetamido)benzoksazol

Sentez Yöntemi : Yöntem F

Verim : % 69

Erime Noktası : 212-214 °C

Kapalı Formül : C₂₅H₂₃BrN₄O₂

Elementel Analiz : C₂₅H₂₃BrN₄O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan	61,11	4,72	11,40
Bulunan	61,03	4,63	11,36

MASS Spektrumu, m/z (%):

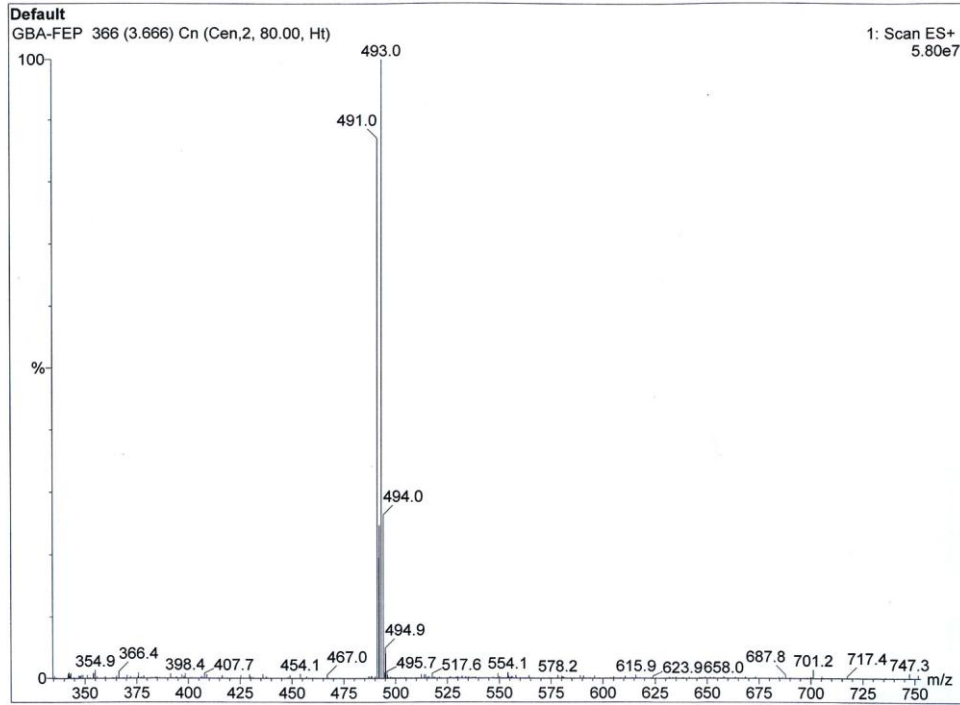
491 (M+H)(88), 493 (100)

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃):

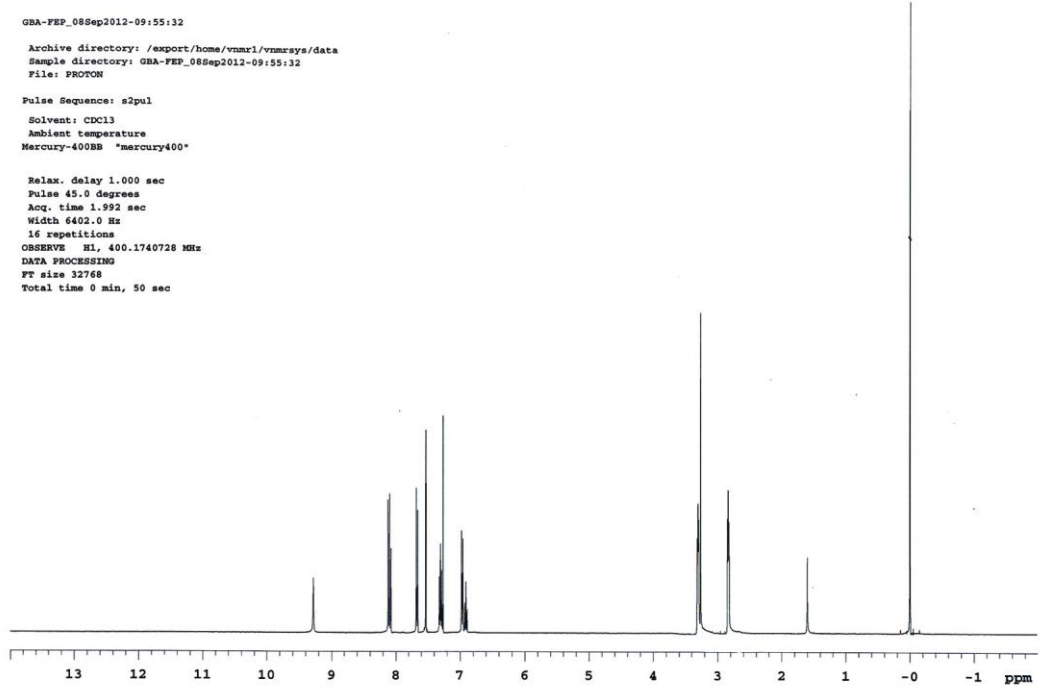
2,822-2,847 (4H, t, 2''-6'' protonları), 3,260 (2H, s, a protonları), 3,288-3,312 (4H, t, 3''-5'' protonları), 6,891-6,927 (H, t, 4''' nolu proton), 6,955-6,975 (2H, d, $J_o = 8,0$, 2'''-6''' protonları), 7,282-7,322 (2H, t, 3'''-5''' protonları), 7,529 (2H, s, 6-7 protonları), 7,657-7,679 (2H, d, $J_o = 8,8$, 3'-5' protonları), 8,076 (H, s, 4 nolu proton), 8,098-8,119 (2H, d, $J_o = 8,4$, 2'-6' protonları), 9,280 (H, s, NH protonu)

IR Spektrumu (cm⁻¹):

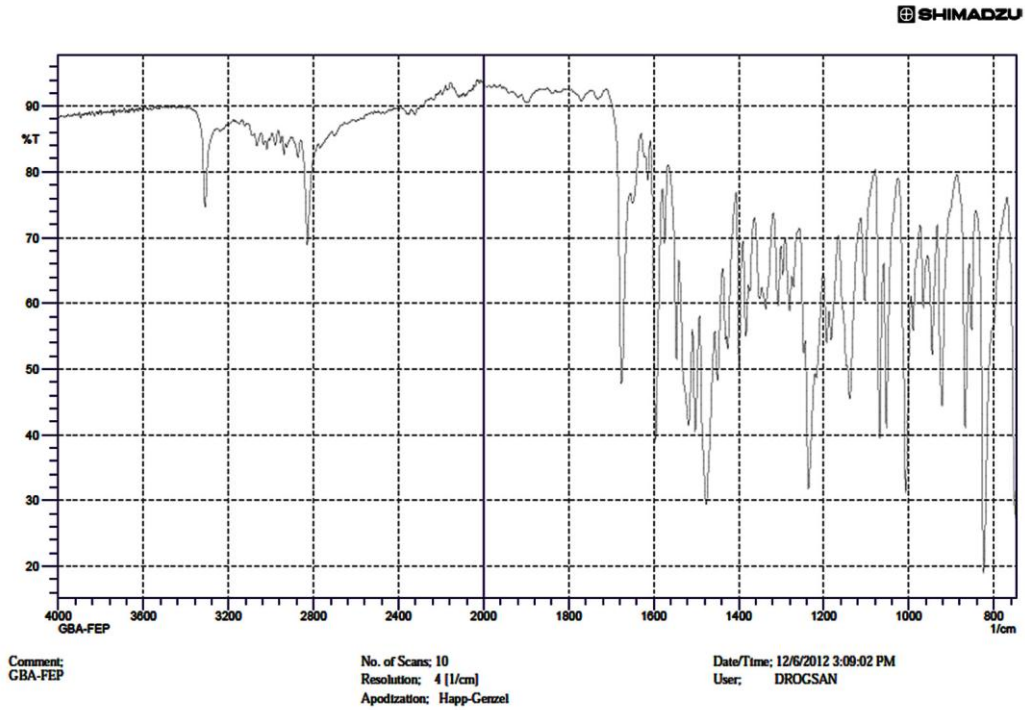
3310-2830: amid N-H bağı, aromatik ve alifatik C-H bağı gerilim bantları, 1676: amid C=O bağı gerilim bandı



Şekil 3.158. C40 kodlu bileşiğe ait MASS spektrumu.



Şekil 3.159. C40 kodlu bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu.

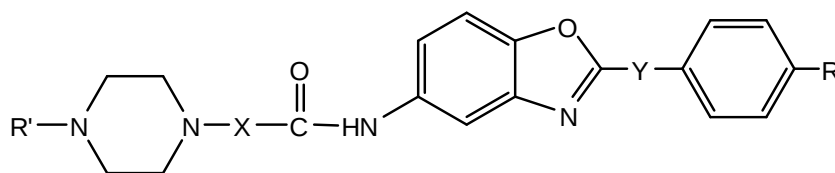


Şekil 3.160. C40 kodlu bileşiğe ait IR spektrumu.

3.2. Sonuç Bileşiklerin Saptanan Antimikrobiyal Etkileri

Sonuç bileşiklerin ve referans ilaçların, Gereç ve Yöntem (Bölüm 2) bölümünde anlatılan yöntem ile gözlenen minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri şeklindeki antibakteriyel ve antifungal etkileri Çizelge 3.2.'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Sonuç bileşiklerin ve referans antimikrobiyal maddelerin gözlenen *in vitro* antibakteriyel ve antifungal MİK değerleri (µg/ml).



Sonuç Bileşikler ve Referans İlaçlar					Mikroorganizmalar								
Bil.	X	Y	R'	R	Gram Negatif Bakteriler				Gram Pozitif Bakteriler				Mantar
					E.c.	E.c.*	P.a.	P.a.*	S.a.	S.a.*	E.f.	E.f.*	
C1	CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	Cl	128	128	64	64	128	64	128	64	64
C2	CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	CH ₃	128	128	64	64	128	64	128	64	64
C3	CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	H	128	128	64	64	128	64	128	64	128
C4	CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	F	128	128	64	64	256	64	128	64	64
C5	CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	Br	128	128	64	64	256	64	128	64	128
C6	CH ₂	CH ₂	(p-F)Ph	Cl	128	128	64	64	128	64	128	32	128
C7	CH ₂	CH ₂	(p-F)Ph	CH ₃	128	128	64	64	256	64	128	64	256
C8	CH ₂	CH ₂	(p-F)Ph	H	128	128	64	64	128	64	128	64	64
C9	CH ₂	CH ₂	(p-F)Ph	F	128	128	64	64	128	64	128	64	128
C10	CH ₂	CH ₂	(p-F)Ph	Br	128	128	64	64	128	64	128	64	128
C11	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	Cl	512	512	512	1024	512	128	64	64	128
C12	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	CH ₃	128	256	128	128	256	256	128	64	128
C13	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	H	128	256	128	128	256	512	256	64	128
C14	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	F	64	256	128	256	256	256	256	256	128
C15	CH ₂ CH ₂	CH ₂	(p-Cl)Ph	Br	128	128	128	512	256	32	32	512	128
C16	CH ₂ CH ₂	-	Ph	Cl	128	256	128	128	256	256	256	64	128
C17	CH ₂ CH ₂	-	Ph	CH ₃	128	256	128	256	256	256	256	64	128
C18	CH ₂ CH ₂	-	Ph	H	128	512	256	256	256	256	256	64	128
C19	CH ₂ CH ₂	-	Ph	F	64	256	128	512	128	128	32	512	128
C20	CH ₂ CH ₂	-	Ph	Br	256	256	128	128	256	256	256	64	128
C21	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	Cl	256	256	256	1024	256	256	128	64	128
C22	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	CH ₃	128	256	256	1024	256	256	256	64	256
C23	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	H	256	256	128	128	256	256	128	64	128
C24	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	F	128	128	128	128	256	256	128	64	128

Çizelge 3.2. (Devam) Sonuç bileşiklerin ve referans antimikrobiyal maddelerin gözlenen *in vitro* antibakteriyel ve antifungal MİK değerleri (µg/ml).

Sonuç Bileşikler ve Referans İlaçlar					Mikroorganizmalar								
Bil.	X	Y	R'	R	Gram Negatif Bakteriler				Gram Pozitif Bakteriler				Mantar
					E.c.	E.c.*	P.a.	P.a.*	S.a.	S.a.*	E.f.	E.f.*	C.a.
C25	CH ₂ CH ₂	CH ₂	Ph	Br	128	256	128	128	256	256	128	64	128
C26	CH ₂ CH ₂	-	(p-Cl)Ph	Cl	128	256	128	128	256	256	512	256	128
C27	CH ₂ CH ₂	-	(p-Cl)Ph	CH ₃	128	256	128	128	128	128	256	64	128
C28	CH ₂ CH ₂	-	(p-Cl)Ph	H	64	256	128	128	128	128	256	64	128
C29	CH ₂ CH ₂	-	(p-Cl)Ph	F	128	256	128	128	256	256	128	64	128
C30	CH ₂ CH ₂	-	(p-Cl)Ph	Br	128	512	256	256	512	256	256	64	128
C31	CH ₂	-	(p-F)Ph	Cl	128	256	128	128	256	256	128	64	128
C32	CH ₂	-	(p-F)Ph	CH ₃	128	128	256	256	64	128	256	64	128
C33	CH ₂	-	(p-F)Ph	H	128	256	128	256	256	256	512	64	128
C34	CH ₂	-	(p-F)Ph	F	64	256	128	128	256	256	256	64	128
C35	CH ₂	-	(p-F)Ph	Br	32	256	128	128	256	256	128	32	128
C36	CH ₂	-	Ph	Cl	32	128	128	128	128	128	128	32	128
C37	CH ₂	-	Ph	CH ₃	32	256	256	512	256	256	256	32	128
C38	CH ₂	-	Ph	H	128	256	128	128	256	256	128	64	128
C39	CH ₂	-	Ph	F	128	256	128	128	256	256	256	64	128
C40	CH ₂	-	Ph	Br	128	256	256	1024	128	128	128	64	128
Ampisilin					2	128	n.d.	n.d.	2	64	2	2	n.d.
Gentamisin					0,5	>512	0,5	>512	0,125	32	4	32	n.d.
Ofloksazin					<0,0625	64	8	64	0,25	0,25	1	4	n.d.
Vankomisin					n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1	1	1	32	n.d.
Flukonazol					n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1
Amfoterisin B					n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,25

E.c.: *E. faecalis* ATCC 29212

E.c.*: *E. faecalis* izolat (Vankomisine dirençli -VRE-)

S.a.: *S. aureus* ATCC 29213

S.a.*: *S. aureus* izolat (Metisiline dirençli -MRSA-)

E.c.: *E. coli* ATCC 25922

E.c.*: *E. coli* izolat (geniş spektrumlu β-laktamaz enzimi -GSBL- içerir)

P.a.: *P. aeruginosa* ATCC 27853

P.a.*: *P. aeruginosa* izolat (gentamisine dirençli)

C.a.: *C. albicans* ATCC 10231

n.d.: Antimikrobiyal etki aşağıdaki sebeplerden ötürü çalışılmamıştır:

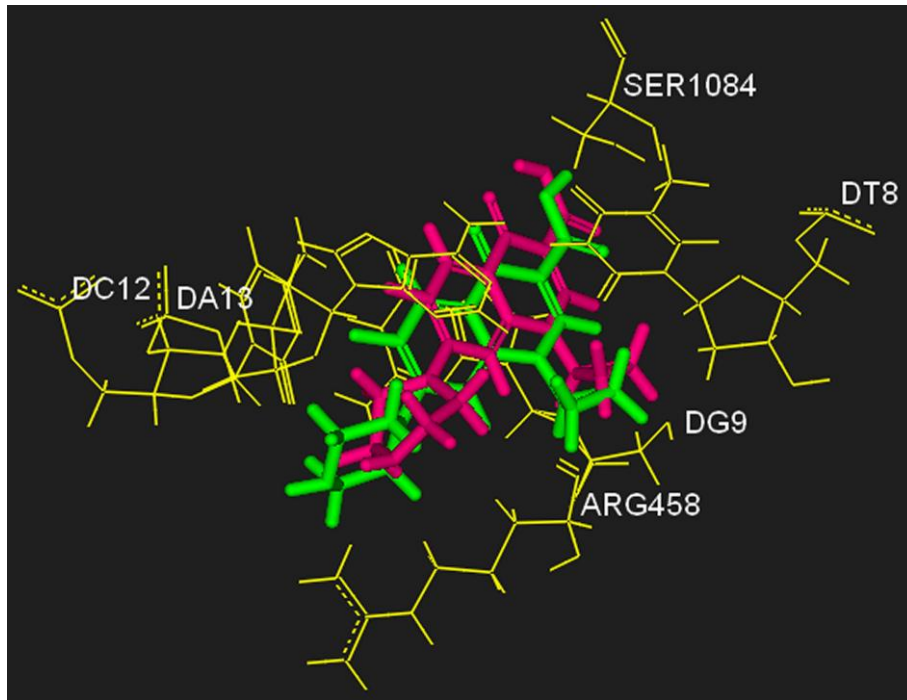
- Antibakteriyel ilaçlar mantarlara, antifungal ilaçlar bakterilere karşı test edilmemiştir.
- *P.aeruginosa* doğal olarak ampisiline dirençlidir.
- Bu çalışmada kullanılan Gram-negatif bakteriler vankomisine karşı dirençlidir.

3.3. Moleküler Modelleme Çalışmaları

3.3.1. Doking Çalışması

3.3.1.1. Yazılımın ve Algoritmanın Validasyonu

Doking çalışması sonucunda, *S. aureus*'a ait DNA giraz enziminin (PDB ID: 2XCT) kristal yapısında gözlenen siprofloksazin molekülü ile doking çalışması sonucu ligandın saptanan en iyi bağlanma şeklinin koordinatları arası RMSD=1,51 olarak tespit edilmiştir. Doking çalışması sonucu Şekil 3.161.'de gösterilmiştir. *Discovery Studio* yazılımının ve *CDOCKER* algoritmasının validasyonu kanıtlanmıştır.

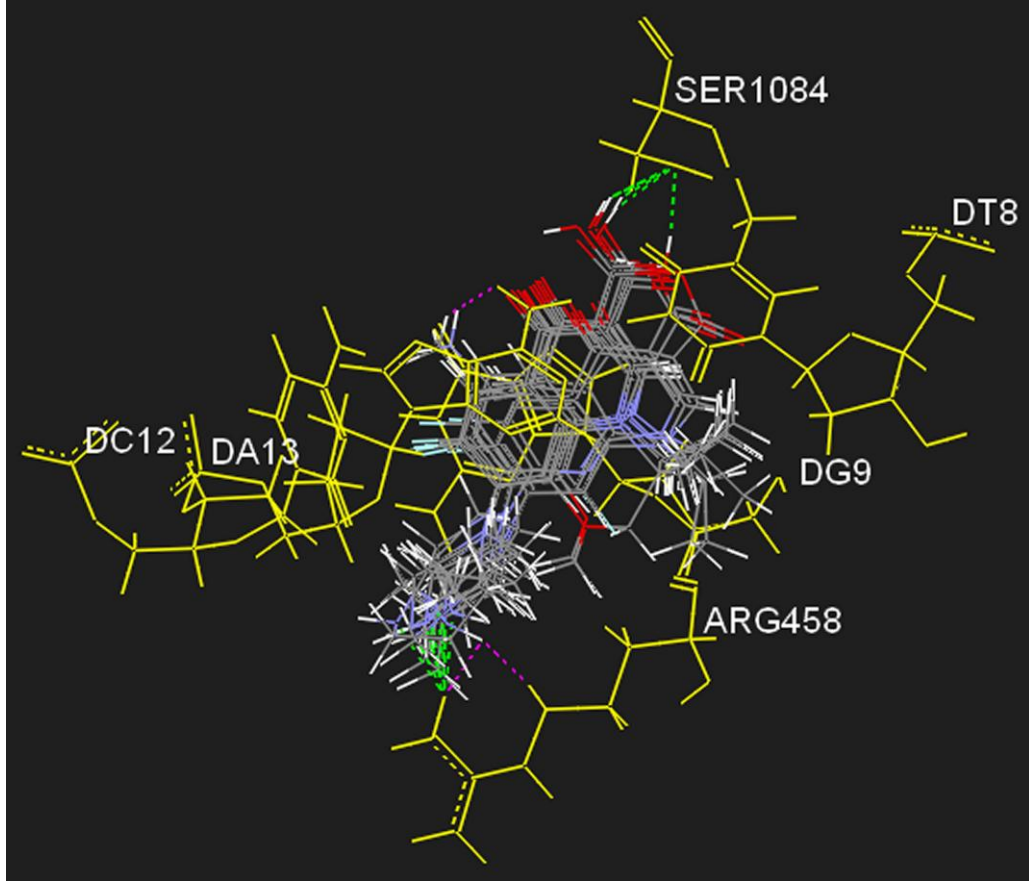


Şekil 3.161. Bağlanma bölgesinin görünüşü (sarı: bağlanma yöresi, pembe: kristal yapıdaki siprofloksazin, yeşil: doking çalışması sonucu öğörölen siprofloksazin bağlanma şekli).

3.3.1.2. Florokinolon Türevlerinin Doking Çalışması

Siprofloksazin, levofloksazin, moksifloksazin, norfloksazin, sparfloksazin, gatifloksazin, grepafloksazin, lomefloksazin, enoksazin moleküllerinin *S. aureus*'a

ait DNA giraz enziminin bağlanma yöresine bağlanma şekilleri Şekil 3.162.'de gösterilmiştir. Görüldüğü üzere türevler enzime aynı yönelimde bağlanmakta, enzimin yapısında bulunan serin-1084 ve arjinin-458 aminoasitleri ile hidrojen bağı yapmaktadır. Ayrıca arjinin-458 aminoasiti ve DNA'nın yapısındaki adenin bazı ile *van der Waals* etkileşimleri gözlenmiştir.



Şekil 3.162. Türevlerinin doking çalışması sonucu bağlanma yöresindeki (sarı) en iyi bağlanma şekilleri, gözlenen hidrojen bağları (yeşil kesikli çizgiler) ve *van der Waals* etkileşimleri (mor kesikli çizgiler).

3.3.2. Farmakofor Model Geliştirme

Florokinolon türevlerinin ortak kimyasal özelliklerini belirlemek için oluşturulan ilk 10 model ve bu modellere ait veriler Çizelge 3.3.'de verilmiştir. Tüm bileşiklerin oluşturulan farmakofor modellerdeki tüm kimyasal özelliklere tam olarak yerleştiği belirlenmiştir.

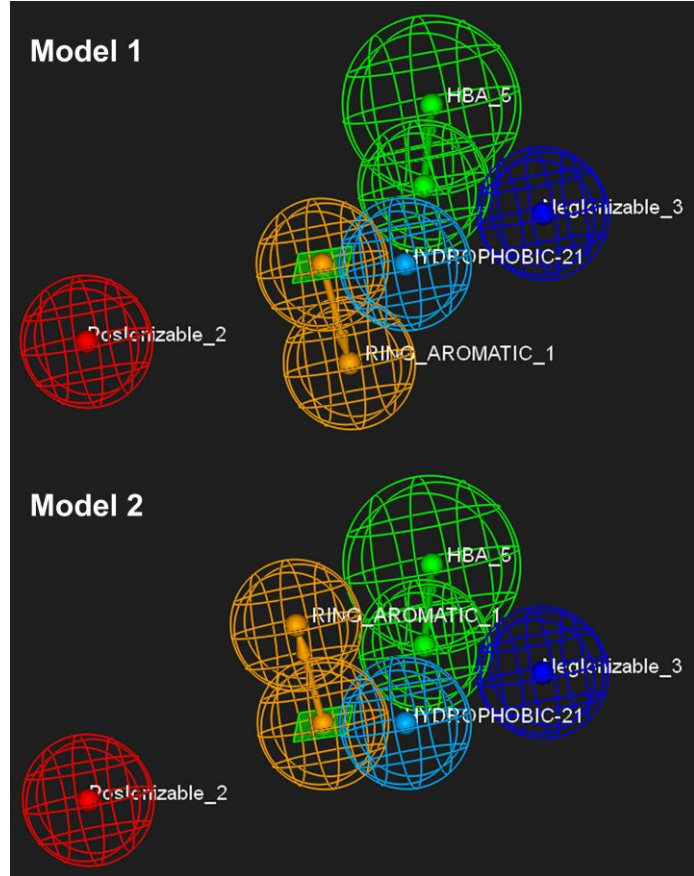
Çizelge 3.3. Florokinolon türevlerini ortak kimyasal özelliklerini belirlemek amacıyla geliştirilen farmakofor modeller (“+” ve “-” modelin ilgili özelliği içerip içermediğini, içeriyor ise kaç adet içerdiğini göstermek için kullanılmıştır).

Model No	Kimyasal Özellik					İsabet ^a	Skor ^b
	Aromatik Halka	Pozitif İyonize Olabilen	Negatif İyonize Olabilen	Hidrofobik Alifatik	Hidrojen Bağı Alıcı		
1	+	+	+	+	+	111111111	133,614
2	+	+	+	+	+	111111111	133,614
3	+	+	+	+	+	111111111	130,027
4	+	+	+	+	+	111111111	130,027
5	+	+	-	+	++	111111111	122,361
6	+	+	-	+	++	111111111	122,361
7	+	+	-	+	+	111111111	98,027
8	+	+	-	+	+	111111111	98,027
9	+	+	-	+	+	111111111	93,749
10	+	+	-	+	+	111111111	93,749

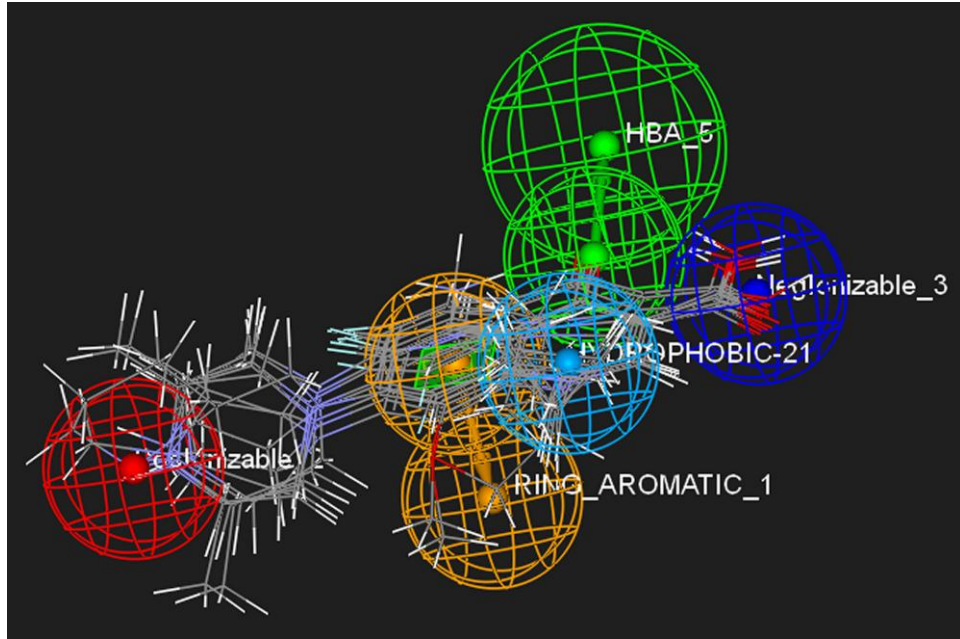
^a İsabet (*Hit*): Farmakofor modele uyan bileşikleri simgelemektedir. Her bir rakam sırasıyla Şekil 2.8.’deki florokinolon türevlerine karşılık gelmektedir. “1” molekülün oluşturulan farmakofor modele tam olarak uyduğunu, “0” molekülün oluşturulan farmakofor modele kısmen uyduğunu simgelemektedir.

^b Skor: Geliştirilen modele bileşiklerin uygunluğu derecelendirmek için yazılım tarafından verilen puandır.

Geliştirilen modellerden en yüksek ve eşit skoru alan ilk iki model (Model 1 ve Model 2) en iyi modeller olarak saptanmıştır. Şekil 3.163.’te görüldüğü üzere her iki model aslında bire bir aynı olmakla birlikte tek fark turuncu renk ile gösterilen aromatik halka özelliğinin etkileşim yöneliminden kaynaklanmaktadır. Diğer modeller de incelendiğinde Model 3 ile Model 4, Model 5 ile Model 6, Model 7 ile Model 8, Model 9 ile Model 10 arası tek farkın aromatik halka özelliğinin etkileşim yönelimi olduğu gözlenmiştir. Yazılımda varsayılan olarak aromatik halka özelliği etkileşim yönelimi tek yönlü olduğu için bu tip bir sonuç gözlenmiştir. Model 1 ve Model 2 arası tek farkın aromatik halka özelliği etkileşim yönelimi olduğu, aromatik halka merkez özelliği dahil tüm diğer kimyasal özelliklerin koordinatlarının ve iki modelin skorlarının aynı olduğu göz önünde bulundurularak referans model seçmek amacıyla –iki model arası herhangi bir fark olmadığını gözeterek- Model 1 uygun görülmüştür. Model 1 ve 9 adet florokinolon türevi bileşiğin oluşturulan modele uyumunu gösteren görünüm Şekil 3.164.’te verilmiştir. Görüldüğü üzere tüm türevler modele tam olarak yerleşmektedir.

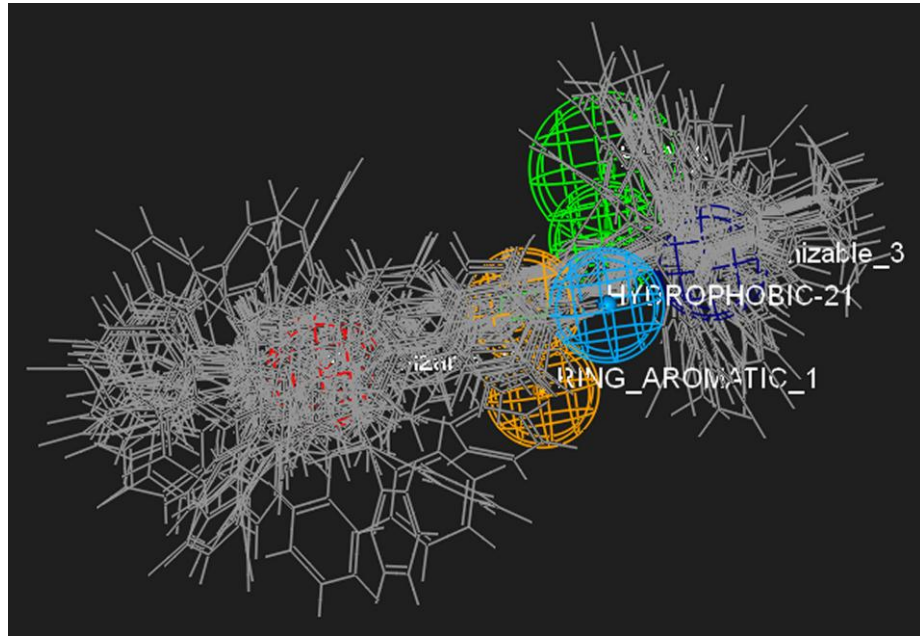


Şekil 3.163. Farmakofor Model 1 ve Model 2 (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, mavi: hidrofobik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcısı, lacivert: negatif iyonize olabilen).



Şekil 3.164. Florokinolon türevlerinin Model 1'e uyumu (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, açık mavi: hidrofobik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcısı, lacivert: negatif iyonize olabilen).

Bu çalışmada sentezlenen maddeler (**C1-C40**) (Çizelge 2.2) ile Arısoy ve ark. (2008) tarafından daha önce antimikrobiyal etkisi incelenen benzoksazol bileşiklerinin (**3-34**) (Çizelge 2.6.) Model 1'e uyumu (*mapping*) incelenmiştir (Şekil 3.165.). Bileşiklerden hiç birinin geliştirilen modele tam olarak oturmadığı belirlenmiştir. Bileşiklerin tümü aromatik halka, pozitif iyonize olabilen ve hidrojen bağı alıcı özelliğine yerleşmekte, bazıları (**C1, C3-C5, C11, C14, C15, C26, C30**) hidrofobik alifatik özelliğe de yerleşmekte ama hiçbir bileşik negatif iyonize olabilen özelliğine uyum gösterememektedir (Çizelge 3.4.). Bileşiklerin modele uyumunu derecelendirmek için aldıkları skor 2,787-3,157 aralığında gözlenmiştir. Model 1'i oluşturmak için kullanılan florokinolon türevleri ise modele tam olarak oturmaktadır ve bileşiklerin skorları 3,308-5,000 aralığında tespit edilmiştir. Şekil 3.164. ile Şekil 3.165. karşılaştırmalı olarak incelendiğinde benzoksazol türevlerinin florokinolon bileşiklerine kıyasla çok daha hacimli olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin Model 1'e uyan konformasyonlarının yazılım ile molekül hacimleri hesaplatıldığında benzoksazoller 243-368 aralığında, florokinonlar ise 217-278 aralığında; yine yazılım ile logP'leri hesaplatıldığında benzoksazoller 1,829-5,732 aralığında, florokinolonların ise 1,222-2,299 aralığında saptanmıştır (Şekil 3.166., Şekil 3.167.).



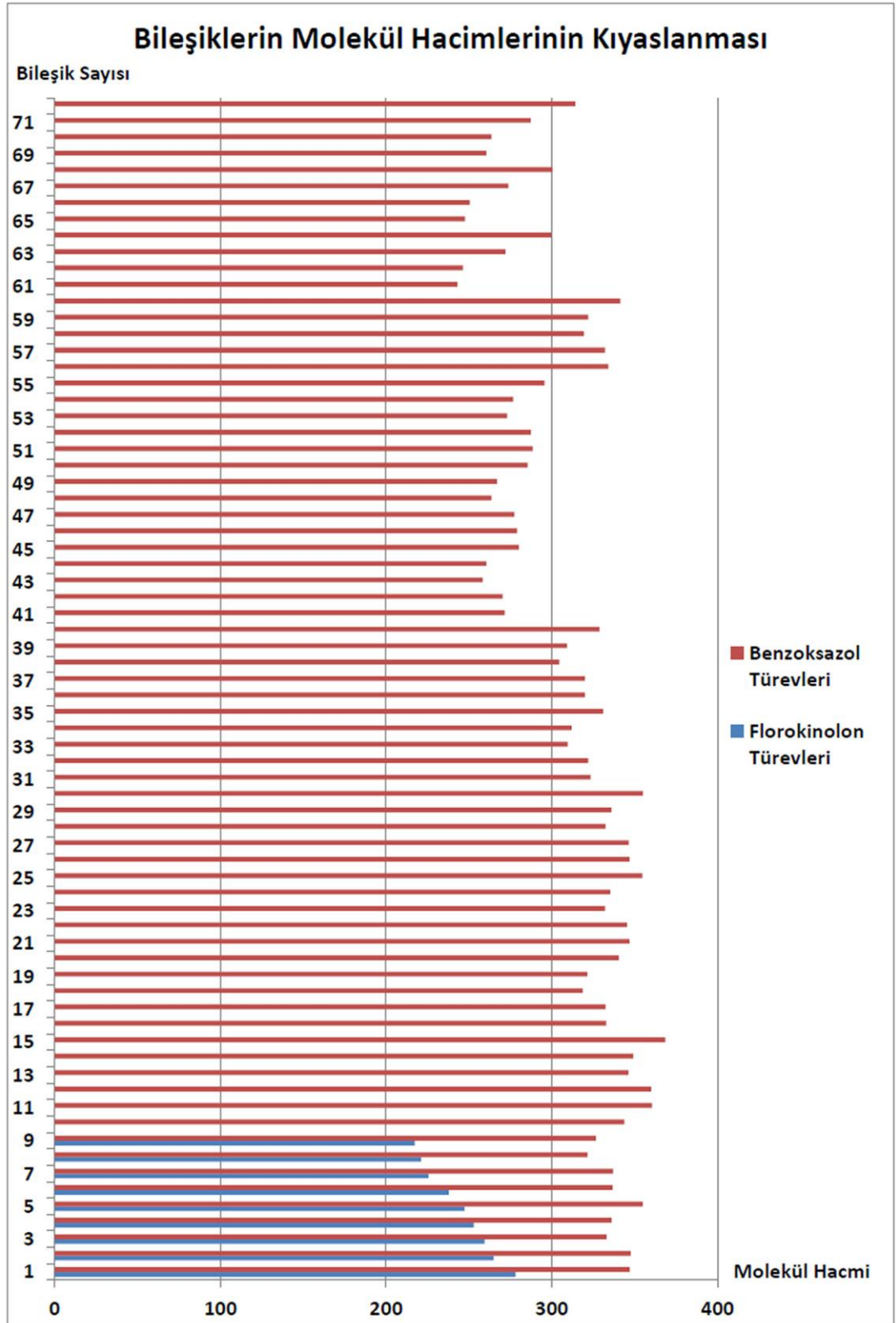
Şekil 3.165. Tez çalışmasında sentezlenen maddeler (**C1-C40**) ile Arısoy ve ark. (2008) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzoksazol bileşiklerinin (**3-34**) Model 1'e uyumu (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, açık mavi: hidrofobik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcı, lacivert: negatif iyonize olabilen).

Çizelge 3.4. Tez çalışmasında sentezlenen maddeler (C1-C40) ile Arısoy ve ark. (2008) tarafından antimikrobiyal etkisi incelenen benzoksazol bileşiklerinin (3-34) Model 1'e uyumu.

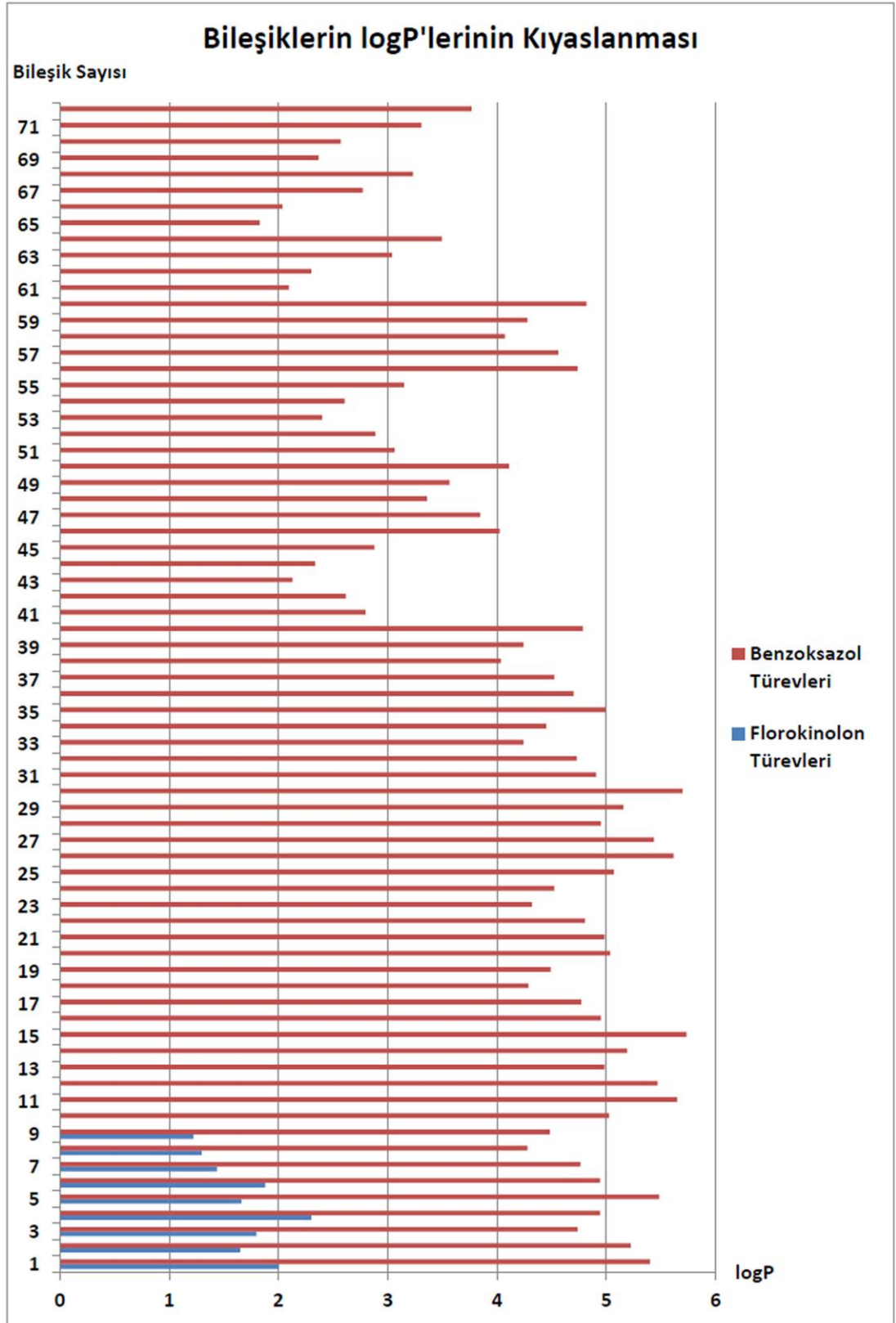
Bileşik	Eşleşme ^a	Skor ^b	Bileşik	Eşleşme	Skor	Bileşik	Eşleşme	Skor
C1	11011	3,157	C25	11001	2,851	11	11001	2,794
C2	11001	2,806	C26	11011	2,895	12	11001	2,790
C3	11011	3,142	C27	11001	2,828	13	11001	2,799
C4	11011	3,086	C28	11001	2,827	14	11001	2,821
C5	11011	3,120	C29	11001	2,796	15	11001	2,832
C6	11001	2,797	C30	11011	3,146	16	11001	2,838
C7	11001	2,797	C31	11001	2,802	17	11001	2,840
C8	11001	2,805	C32	11001	2,797	18	11001	2,800
C9	11001	2,822	C33	11001	2,806	19	11001	2,800
C10	11001	2,794	C34	11001	2,799	20	11001	2,803
C11	11011	3,148	C35	11001	2,800	21	11001	2,793
C12	11001	2,835	C36	11001	2,804	22	11001	2,801
C13	11001	2,831	C37	11001	2,801	23	11001	2,800
C14	11011	2,855	C38	11001	2,790	24	11001	2,800
C15	11011	3,020	C39	11001	2,791	25	11001	2,818
C16	11001	2,828	C40	11001	2,798	26	11001	2,798
C17	11001	2,825	3	11001	2,813	27	11001	2,798
C18	11001	2,838	4	11001	2,805	28	11001	2,800
C19	11001	2,820	5	11001	2,805	29	11001	2,823
C20	11001	2,823	6	11001	2,799	30	11001	2,814
C21	11001	2,833	7	11001	2,815	31	11001	2,802
C22	11001	2,840	8	11001	2,794	32	11001	2,796
C23	11001	2,852	9	11001	2,789	33	11001	2,817
C24	11001	2,839	10	11001	2,787	34	11001	2,810

^a Eşleşme: Bileşiklerin sırasıyla; aromatik halka, pozitif iyonize olabilen, negatif iyonize olabilen, hidrofobik alifatik, hidrojen bağı alıcı özellikleri yerleşip yerleşmediğini göstermektedir. “1” molekülün ilgili kimyasal özelliğe yerleştiğini, “0” molekülün ilgili kimyasal özelliğe yerleşmediğini simgelemektedir.

^b Skor (*Fit Value*): bileşiklerin modele uyumunu derecelendirmek için yazılım tarafından verilen puandır.



Şekil 3.166. Benzoksazol ve florokinolon türevlerinin Model 1'e uyan konformasyonlarının molekül hacimleri.



Şekil 3.167. Benzoksazol ve florokinolon türevlerinin yazılım aracılığı ile hesaplanan logP değerleri.

4. TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında 40 adet orijinal benzoksazol türevi bileşik (C11-C40) tasarlanarak sentezlenmiş, bu bileşiklerin 10 adeti (C1-C10) biyolojik aktivite değerlendirmeleri ile beraber yayınlanmıştır (Arısoy ve ark., 2012). Bileşikler 2. konumda yer alan fenil/benzil grubunun *para* konumuna ve 5. konumda farklı uzunluklarda bulunan amid yan zincirinin sonunda yer alan piperazin halkasının 4. konumuna çeşitli sübstitüentler getirilerek elde edilmiştir. Bileşiklerin sentezlenmesi için öncelikle *para* konumunda klor, metil, flor, brom bulunan ya da sübstitüe olmayan fenil asetik asit ya da benzoik asit, 2,4-diaminofenol ile PPA eşliğinde ısıtılmış ve benzoksazol halkasının siklizasyonu sağlanmıştır. Ardından 5. konumunda amin grubu yer alan benzoksazol halkası 2-kloroasetilklorür ya da 3-kloropropiyonilklorür ile muamele edilerek amid yan zinciri oluşturulmuştur. Son basamakta ise 2. basamakta elde edilen türevler, *N*-fenilpiperazin, *N*-(*p*-klorofenil)piperazin, *N*-(*p*-florofenil)piperazin ile muamele edilerek sonuç bileşikler hazırlanmıştır (Şekil 2.1.). Sentez işlemleri sırasında reaksiyon ortamı İTK ile kontrol edilmiş ve bileşikler sentez yöntemlerinde belirtildiği şekilde kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Bileşiklerin yapısı ¹H-NMR, MASS, IR ve elementel analiz yöntemleri ile teyit edilmiş ve erime noktaları belirlenmiştir (Bölüm 3).

Benzoksazol türevlerinin antimikrobiyal etki tayinleri *in vitro* olarak mikrodilüsyon tekniği ile saptanmıştır. Referans ilaç olarak bakterilere karşı ampisilin, gentamisin, ofloksazin, vankomisin, mantara karşı amfoterisin B ve flukonazol kullanılmış; test bakterileri olarak *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*; test mantarı olarak *Candida albicans* ve bu mikroorganizmaların ilaçlara dirençli suşlarından faydalanılmıştır. Benzoksazol türevi bileşiklerin ve referans ilaçların MİK değeri şeklinde antimikrobiyal etkileri tayin edilmiştir (Çizelge 3.2.).

Sentezlenen bileşiklerin ve referans ilaçların MİK değerleri incelendiği zaman referans ilaçların genel olarak daha iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlenmiştir.

E. coli bakterisine karşı aktivite incelendiğinde, standart suşun ampisilin, gentamisin ve ofloksazine duyarlı olduğu (MİK: 0,0625-2 µg/ml) ve referans ilaçların benzoksazol türevlerinden (MİK: 32-512 µg/ml) çok daha iyi etki gösterdiği gözlenmiştir. *E. coli*'nin geniş spektrumlu β-laktamaz enzimi (GSBL) içeren izolatına karşı ise referans ilaçlar ve benzoksazol türevleri benzer etki göstermiştir. Benzoksazol türevlerinin tümünün gentamisinden daha iyi etki gösterdiği, bazılarının ise (**C1-C10**, **C15**, **C24**, **C32**, **C36**) ampisilin kadar (128 µg/ml) etkili olduğu gözlenmiştir. Ampisilin kadar etkili bileşiklerin çoğunlukla amid yan zincirinde iki karbon atomu bulunan süstitüe asetamido türevleri olduğu tespit edilmiştir.

Gram-negatif bakterilerden *P. aeruginosa*'ya karşı benzoksazol türevlerinin referans bileşiklerden daha etkisiz olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte *P. aeruginosa*'nın gentamisine dirençli suşuna karşı benzoksazollerin çoğunun gentamisinden daha etkili olduğu, 2. konumda süstitüe benzil olan süstitüe asetamido türevlerinin (**C1-C10**) ise ofloksazin kadar (64 µg/ml) aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı sentezlenen benzoksazol türevleri referans ilaçlara kıyasla etkisiz olarak gözlenirken metisiline dirençli *S. aureus*'a (MRSA) karşı benzoksazol türevlerinin referans bileşikler ile kıyaslanabilir aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. **C1-C10** kodlu bileşikler ampisilin kadar (64 µg/ml), **C15** kodlu bileşik ise gentamisin kadar (32 µg/ml) kadar etkilidir; ancak bu bileşikler de ofloksazin (0,25 µg/ml) ve vankomisinden (1 µg/ml) daha az etkili olarak tespit edilmiştir.

Bileşiklerin *E. faecalis*'e karşı aktivitesi incelendiğinde yine referans bileşiklerin (1-4 µg/ml) sentezlenen benzoksazol türevlerinden (32-512 µg/ml) daha etkili olduğu gözlenmiştir. Vankomisine dirençli *E. faecalis*'e (VRE) karşı etkinlikte benzoksazol

türevlerinin kıyaslanabilir sonuçlar verdiği, **C6, C35-C37** kodlu bileşiklerin vankomisin ve gentamisin kadar (32 µg/ml) etkili olduğu saptanmıştır.

Bileşiklerin *C. albicans*'a karşı antifungal aktiviteleri 64-256 µg/ml aralığında ve referans bileşiklerden çok daha az (0,25-1 µg/ml) etkili olarak saptanmıştır.

Daha önce benzer benzoksazol türevleri ile MRSA'ya karşı yapılan iki boyutlu kantitatif yapı-etki ilişkileri çalışmasında (Arısoy ve ark., 2008) yapıda piperazin grubu varlığının aktiviteyi olumlu etkilediği bildirilmiştir. Bu çalışma sonuçlarından hareketle piperazin halkası içeren benzoksazol türevlerinin sentezlendiği tez çalışmasında MRSA'ya karşı bazı referans bileşiklere benzer aktivite tespit edilmişse de, etki sonuçlarının daha önce incelenen türevlere benzer ya da daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun üzerine tez çalışmasında MRSA'ya karşı en etkili referans ilaç olarak tespit edilen ofloksazin referans alınmış ve florokinolon grubu antibakteriyel ilaçların etki mekanizması ile üç boyutlu moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Florokinolon türevi bileşikler DNA giraz (topoizomera II) enzimini inhibe ederek bakterisidal etki göstermektedir. DNA giraz enzimi, uzun bakteriyel DNA sarmalını bakteri hücre sine sığacak şekilde katlamakta ve DNA replikasyonu, rekombinasyonu, tamiri gibi görevlerde yer almaktadır (Sarközy, 2001; Soni, 2012). DNA giraz enziminin topoizomera II tipinde olması ile benzoksazol türevi bileşiklerin bilinen topoizomera II etkileri ilişkilendirilerek (Ueki ve ark., 1993; Pınar ve ark., 2004; Oehlers ve ark., 2004; Lage ve ark., 2006; Oksuzoglu ve ark., 2008) yapılan moleküler modelleme çalışmalarında, *S. aureus*'a ait DNA giraz enziminin DNA ve inhibitör siprofloksazin ile birlikte kompleks halde iken (PDB ID: 2XCT) aydınlatılmış yapısı hedef alınmıştır. Bu amaçla öncelikle kullanılan *Discovery Studio* yazılımının ve *CDOCKER* algoritmasının validasyonu gerçekleştirilmiş ve kristal yapıda gözlenen siprofloksazin molekülü ile doking çalışması sonucu siprofloksazin molekülünün tahmin edilen en iyi bağlanma şekli arası RMSD değeri 1,51 olarak belirlenmiştir. Ardından çoğu piperazin halkası taşımakta olan çeşitli florokinolon türevlerinin (siprofloksazin, levofloksazin, moksifloksazin, norfloksazin, sparfloksazin, gatifloksazin, grepafloksazin, lomefloksazin, enoksazin) enzimin bağlanma yöresine doking çalışmaları yapılarak

en iyi bağlanma şekillerinden farmakofor modeller geliştirilmiştir. Bileşikler, geliştirilen farmakofor modellere ve bu modellerdeki kimyasal özelliklere tam olarak uymaktadır (Çizelge 3.3.). Referans model olarak seçilen ve en yüksek skoru alan Model 1'e bileşiklerin tam olarak yerleştiği görsel olarak sunulmuştur (Şekil 1.164.). Tez çalışması kapsamında sentezlenen (**C1-C40**) (Çizelge 2.2.) ve daha önce Arısoy ve ark. (2008) tarafından aktivitesi incelenen benzoksazol türevlerinin (**3-34**) (Çizelge 2.6.) Model 1'e uyumu incelendiğinde bileşiklerin hiçbirinin modele tam olarak yerleşmediği saptanmıştır (Çizelge 3.4.). Bileşiklerin tümü aromatik halka, pozitif iyonize olabilen, hidrojen bağı alıcı özelliklerine yerleşmekte; **C1, C3-C5, C11, C14, C15, C26, C30** bileşikleri hidrofobik alifatik özelliğe de yerleşmekte ancak hiçbir bileşik negatif iyonize olabilen özelliğine uyum gösterememektedir. Bileşikler farmakofor modele uyum açısından 2,787-3,157 arası skor almakta iken, florokinolon türevlerinin aldığı skorlar 3,308-5,000 aralığında tespit edilmiştir. Ayrıca benzoksazol türevleri ve florokinolonların molekül hacimleri ve logP değerleri kıyaslandığında benzoksazollerin daha hacimli ve daha yüksek logP değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (Şekil 3.164., Şekil 3.165., Şekil 3.166., Şekil 3.167.).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

2004 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yayınlanan rapora göre (Kaplan ve Laing, 2004) hastalıklara karşı mücadelede tüm hastalık sınıfları içerisinde toplum sağlığı açısından birinci öncelikli sırada enfeksiyon hastalıkları bulunmaktadır ve bu amaçla yeni ilaç keşfetme çabaları sürdürülmelidir. 2002 yılında dünyada her 1000 kişiden 74,3'ünün enfeksiyon hastalığına yakalandığı, bu hastaların 2,47'sinin hayatını kaybettiği bildirilmiş ve bu ölüm oranı kardiyovasküler hastalıklardan (her 1000 kişiden 2,63'ü) sonra ikinci sıraya yerleşmiştir. Enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede karşılaşılan en büyük sorun ilaçlara karşı mikroorganizmaların dirençli hale gelmesidir. Antibiyotiklerin dirençli mikroorganizmalara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları artmakta, ilaçlar terapötik aralık içerisinde etkili olamamaktadır. Mikroorganizmalarda direnç gelişimi birden fazla ilaca ve antibiyotik grubuna karşı da gözlenebilmekte, çoklu-ilac direnci ile enfeksiyonların tedavisi çok daha zor hale gelmektedir. Çoğunlukla dirençli mikroorganizma enfeksiyonlarının nozokomiyal olarak insanlara geçtiği görülmektedir. Yıllar ilerledikçe nozokomiyal olarak edinilen enfeksiyonların oranı artmakta ve bu enfeksiyonların tedavisi için milyarlarca dolar harcanmaktadır. Tedavi amacıyla yeni ilaç geliştirme çabaları ise artan Ar-Ge maliyetleri, düşük gelir eldesi ve ilaç şirketlerinin daha kârlı ilaç araştırmaya yönelmelerinden dolayı son yirmi yıl içerisinde ciddi oranda azalmıştır.

Bu çalışma ile enfeksiyon hastalıklarına karşı mücadele için yeni ilaç etken maddesi adayı bileşiklerin keşfedilmesi ya da öncü bileşiklere ulaşmak için gerekli çalışmaların ortaya konulması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda, tez çalışması kapsamında 40 adet orijinal benzoksazol türevi bileşik (**C1-C40**) tasarlanarak sentezlenmiş, bu bileşiklerin 10 adeti (**C1-C10**) biyolojik aktivite değerlendirmeleri ile beraber yayın haline getirilmiştir (Arısoy ve ark., 2012). Sentezlenen tüm bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, MASS, IR spektral ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılarak teyit edilmiş ve erime noktaları saptanmıştır (Bölüm 3).

Benzoksazol türevi bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal etkileri mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibisyon konsantrasyonu olarak tayin edilmiştir. Bu amaçla test mikroorganizmaları, nozokomiyal olarak insanlarda sıklıkla enfeksiyona sebep olan patojenlerin standart suşları ve ilaçlara karşı dirençli izolatlarından seçilmiştir. Bileşiklerin aktivite çalışmalarında CLSI (2006, 2008) kılavuzları referans alınmış, antibakteriyel etkileri ampisilin, gentamisin, ofloksazin, vankomisin; antifungal etkileri ise amfoterisin B ve flukonazol ile kıyaslanmıştır.

Bileşiklerin standart suşlara karşı antibakteriyel etkileri referans ilaçlara kıyasla düşük olarak saptanmıştır. Bununla birlikte ilaçlara dirençli izolatlarla karşı gözlenen antimikrobiyal aktivite, referans ilaçlar ile kıyaslanabilir düzeydedir. Bileşikler arasında bazı türevlerin referans ilaçlardan daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Geniş spektrumlu β -laktamaza sahip *E. coli*'ye karşı bileşiklerin tümü gentamisinden daha fazla, bazıları ise ampisilin kadar etkili (**C1-C10, C15, C24, C32, C36**) gözlenmiştir. Gentamisine dirençli *P. aeruginosa*'ya karşı benzoksazollerin büyük çoğunluğu gentamisinden daha etkili, bazılarının ise (**C1-C10**) ofloksazin kadar aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı aktivitede benzoksazol türevleri referans ilaçlardan özellikle ampisilin ve gentamisin ile kıyaslanabilir sonuç vermiş, bazılarının (**C1-C10**) ampisilin kadar, birinin (**C15**) ise gentamisin kadar etkili olduğu belirlenmiştir. Benzoksazol türevi bileşiklerden bir kısmının da (**C6, C35-C37**) vankomisine dirençli *E. faecalis*'e karşı vankomisin ve gentamisin kadar etkili olduğu saptanmış; ancak bileşiklerin tümünün antifungal aktivitesi referans ilaçlar olan flukonazol ve amfoterisin B'den daha az olarak tespit edilmiştir.

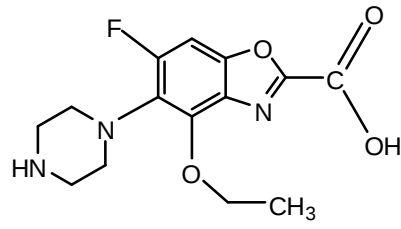
Arısoy ve ark. (2008) tarafından yapılan araştırmada, bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklere benzer yapıda benzoksazol türevlerinin MRSA'ya karşı aktivitesi incelenmiş ve kantitatif yapı-etki ilişkileri ile piperazin halkasının etkiye olumlu katkısı saptanmıştır. Bu araştırmadan hareketle piperazin halkasına sahip benzoksazol türevlerinin sentezlendiği tez çalışmasında MRSA'ya karşı bazı referans ilaçlara benzer etki gözlenirse de, aktivite sonuçlarının daha önce etkisi incelenen türevlere benzer ya da daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Alınan sonuçlar çerçevesinde tez çalışmasında MRSA'ya karşı en etkili ilaç olan ofloksazin referans alınarak florokinolon türevi ilaçların etki mekanizmasına dayalı moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Florokinolon türevlerinin topoizomerez II tipinde olan DNA giraz enzimini inhibe ederek bakterisit etki göstermesi ve benzoksazol türevi bileşiklerin bilinen topoizomerez II aktiviteleri ilişkilendirilmiş, öncelikle *S. aureus*'a ait DNA giraz enzimi hedef alınarak çoğu piperazin halkası taşımakta olan çeşitli florokinolon türevlerinin doking çalışması gerçekleştirilmiştir. Florokinolon antibiyotiklerin enzime doking çalışması sonucu en iyi bağlanma şekilleri göz önünde bulundurularak farmakofor modeller geliştirilmiştir. Tez çalışmasında sentezlenen (**C1-C40**) ve Arısoy ve ark. (2008) tarafından etkisi incelenen (**3-34**) türevler geliştirilen en iyi modele (Model 1) yerleştirildiğinde, bileşiklerin tam olarak modele oturamadıkları gözlenmiştir. Bileşiklerin hepsi aromatik halka, pozitif iyonize olabilen, hidrojen bağı alıcı özellikleri ile eşleşmiş; **C1, C3-C5, C11, C14, C15, C26, C30** hidrofobik alifatik özelliği ile de eşleşmiş ancak hiçbir türev negatif iyonize olabilen özelliğine yerleşememiştir.

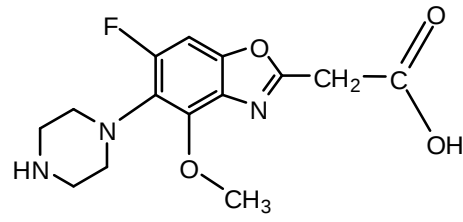
Yapılan moleküler modelleme çalışmaları ile tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin (**C1-C40**) neden daha önce Arısoy ve ark. (2008) tarafından etkisi incelenen (**3-34**) türevlere benzer ya da daha düşük etki gösterdiği ortaya konulmaya çalışılmıştır. Geliştirilen farmakofor modele uyumdaki eksiklikler ve bileşiklerin florokinolon türevlerine kıyasla sterik olarak büyük hacimli olmalarının önemli derecede aktiviteyi etkilediği düşünülmektedir.

Tez çalışmasında edinilen bilgiler sonucunda, florokinolon türevi bileşiklerin doking çalışması esas alınarak geliştirilen farmakofor Model 1'e uyan, hacimleri daha küçük, benzoksazol ve piperazin halkası taşıyan bazı türevlerin (**Y1-Y6**) tasarlanması amaçlanmıştır (Şekil 5.1.). Şekil 5.2.'de görüldüğü üzere bileşikler Model 1'e tam olarak yerleşmektedir. Çizelge 5.1.'de bileşiklerin Model 1'deki tüm kimyasal özelliklerle eşleştiğine dair veriler gösterilmiştir. Bileşiklerin aldığı skorlar (3,736-4,269), molekül hacimleri (207-239) ve logP değerleri (1,151-1,689); florokinolon türevlerinin aldığı skora (3,308-5,000), molekül hacimlerine (217-278) ve logP

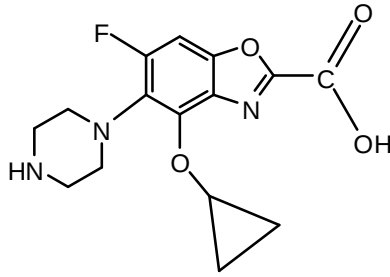
değerlerine (1,222-2,299) yakın olarak gözlenmiştir. Tasarlanan bileşikler sentezlenip antibakteriyel etkileri incelenebilirse, ayrıca DNA giraz inhibisyon etkinliği çalışması ile elde edilebilecek olası iyi sonuçların bileşiklerin MİK değerleri ile korelasyonu kurulabilirse, tez çalışmasında geliştirilen farmakofor modelin geçerliliği ve bu iskelete sahip benzoksazol türevi bileşiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması yolunda önemli bir adım atılacağı düşünülmektedir.



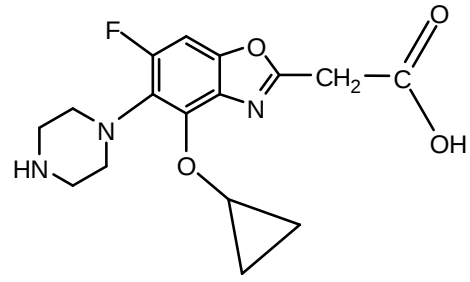
Y1



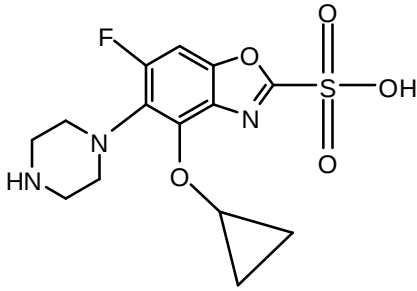
Y2



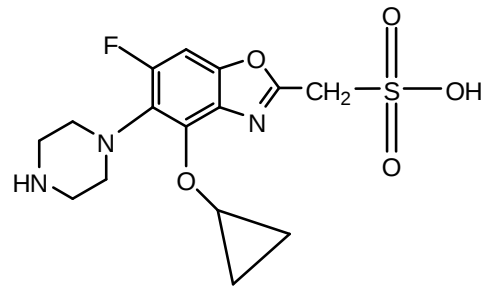
Y3



Y4

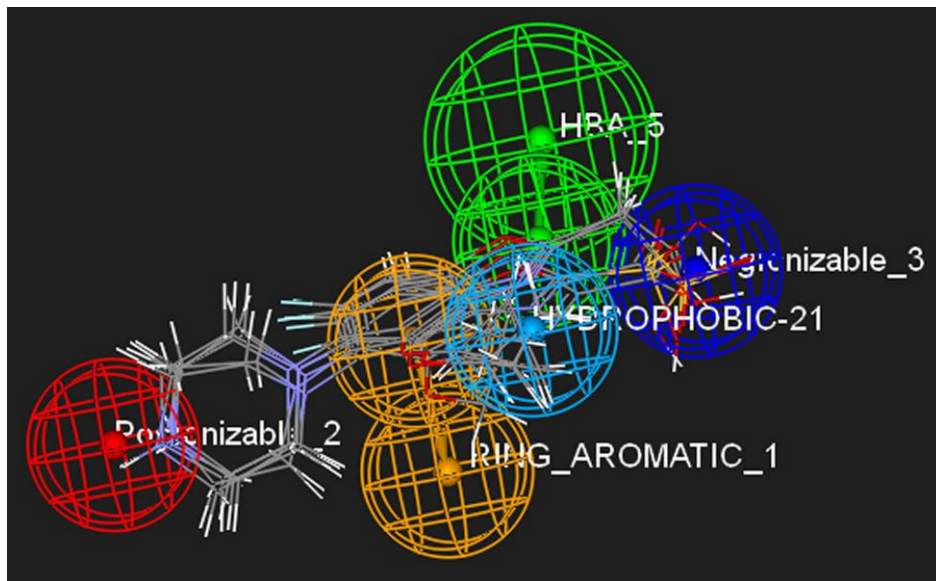


Y5



Y6

Şekil 5.1. Farmakofor Model 1'e uyan, antibakteriyel etkisi incelenmesi önerilen benzoksazol türevi bileşikler.



Şekil 5.2. Tasarlanan benzoksazol türevi bileşiklerin Model 1'e yerleşmesi.

Çizelge 5.1. Tasarlanan bileşiklerin Model 1'e uyumunu gösteren veriler.

Bileşik	Eşleşme ^a	Skor ^b	logP	Molekül Hacmi
Y1	11111	4,027	1,514	207
Y2	11111	3,736	1,200	208
Y3	11111	3,959	1,655	212
Y4	11111	4,111	1,689	226
Y5	11111	4,077	1,493	224
Y6	11111	4,269	1,151	239

^a Eşleşme: Bileşiklerin sırasıyla; aromatik halka, pozitif iyonize olabilen, negatif iyonize olabilen, hidrofobik alifatik, hidrojen bağı alıcı özellikleri yerleşip yerleşmediğini göstermektedir. "1" molekülün ilgili kimyasal özelliğe yerleştiğini, "0" molekülün ilgili kimyasal özelliğe yerleşemediğini simgelemektedir.

^b Skor (*Fit Value*): bileşiklerin modele uyumunu derecelendirmek için yazılım tarafından verilen puandır.

ÖZET

Yeni 2,5-Disübstitüebenzoksazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antimikrobiyal Etkileri ve Moleküler Modelleme Çalışmaları

Bu çalışmada genel yapısı 2-(*p*-(sübstitüe)benzil/fenil)-5-(2-sübstitüasetamido/3-sübstitüepropiyonamido)benzoksazol olan 40 adet bileşik sentezlenmiştir. Sentezleri için öncelikle (sübstitüe) fenil asetik asit ya da benzoik asitler 2,4-diaminofenol ile polifosforik asit eşliğinde ısıtılmış ve halka siklizasyonu tamamlanmış, ardından elde edilen 5-amino-2-sübstitüebenzoksazoller kloroaçiklorür ile muamele edilerek amid yan zinciri bağlanmıştır. Son basamakta ise bileşiklerin amid yan zincirine *N*-sübstitüepiperazin halkası eklenerek sonuç bileşikler elde edilmiştir. Sentezlenen türevlerin yapıları ¹H-NMR, MASS, IR ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatılarak erime noktaları saptanmıştır.

Bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal etki çalışmalarında *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* ve bu mikroorganizmaların ilaçlara dirençli suşları kullanılmış ve aktivite minimum inhibisyon konsantrasyonu şeklinde tayin edilmiştir. Bileşikler antibakteriyel etki için ampisilin, gentamisin, ofloksazin, vankomisin, antifungal etki için ise flukonazol ve amfoterisin B ile kıyaslanmıştır. *In vitro* aktivite sonuçları incelendiğinde yeni benzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkilerinin standart suşlara karşı referans ilaçlardan daha zayıf; ancak ilaçlara dirençli suşlara karşı referans bileşikler ile kıyaslanabilir hatta bazılarında kıyasla daha iyi olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin antifungal etkileri ise referans ilaçlara kıyasla daha zayıf olarak saptanmıştır.

Yapılan moleküler modelleme çalışmalarında bazı çok etkili florokinolon antibiyotikleri ve *S. aureus*'a ait DNA giraz enzimi kullanılmış, etkiden sorumlu olduğu düşünülen farmakofor yapı ortaya konulmuştur. Bu farmakofor modele uyabilecek iskelete sahip tasarlanan yeni benzoksazol türevi bileşiklerin sentezlenmesi, antibakteriyel ve DNA giraz inhibisyon etkilerinin incelenmesi ile birlikte etki mekanizmalarını aydınlayabilecek çalışmaların yürütülmesi önerilmiştir.

Anahtar Sözcükler: antibakteriyel, antifungal, benzoksazol, doking, farmakofor

SUMMARY

Synthesis, Structure Elucidation, Antimicrobial Activity and Molecular Modelling Studies of Novel 2,5-Disubstitutedbenzoxazoles

In this study, 40 2-(*p*-(substituted)benzyl/phenyl)-5-(2-substitutedacetamido/3-substitutedpropionamido)benzoxazoles were synthesized. Benzoxazole rings were synthesized by condensing of 2,4-diaminophenol and (substituted) phenylacetic acids or benzoic acids in polyphosphoric acid. These intermediates were reacted with chloroacetylchloride resulting in formation of amide side chain at the fourth position of heterocyclic chain. Finally, the amide derivatives were treated with *N*-substitutedpiperazine in order to obtain target compounds. The chemical structures of new benzoxazole derivatives were elucidated by ¹H-NMR, MASS, IR and elemental analysis and melting points were determined.

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* and their drug resistance isolates were used in order to determine *in vitro* antimicrobial activity which is expressed as minimum inhibition concentration (MIC). MIC values of all derivatives were compared with reference drugs; ampicillin, gentamicin, ofloxacin, vancomycin amphotericin B and fluconazole. It was observed that the reference drugs were more active against standard strains, however, activity of benzoxazoles were comparable with reference drugs -even some derivatives had higher activity- against drug-resistant isolates. Antifungal activity of all benzoxazoles were weak in comparison with fluconazole and amphotericin B.

Molecular modelling studies were also carried out. Pharmacophore models were generated with best docked conformations of biologically active fluoroquinolone antibiotics into DNA gyrase of *S. aureus*. New benzoxazole scaffold were designed which maps to the best pharmacophore model. It is suggested that benzoxazole compounds with new scaffold may be synthesized, assayed for antibacterial activity and DNA gyrase inhibition, which may result in discovering lead compounds and reveal mechanism of action of these derivatives.

Keywords: antibacterial, antifungal, benzoxazole, docking, pharmacophore

KAYNAKLAR

- ABBOTT, B.J., FUKUDA, D.S., DORMAN, D.E., OCCOLOWITZ, J.L., DEBONO, M., FARHNER, L. (1979). Microbial Transformation of A 23187, A Divalent Cation Ionophore Antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **16**:808-812.
- ABDEL-AZIZ, A.A.-M., ASIRI, Y.A., AL-AGAMY, M.H.M., (2011). Design, synthesis and antibacterial activity of fluoroquinolones containing bulky arenesulfonyl fragment: 2D-QSAR and docking study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**:5487-5497.
- ABRAMOVITCH, R. A., ALVERME, G., BARTNIK, R., DASSANAYAKE, N. L., INBASEKARAN, M. N., KATO, S. (1981). Aryl Oxonium Ions. Generation from N-(Aryloxy) Pyridium Tetrafluoroborates and Reaction with Anisole and Benzonitrile. *J. Ame. Chem. Soc.*, **103**:4558-4565.
- ACCELRY'S SOFTWARE INC. (2008). Accelrys Discovery Studio, Version 2.1.
- AIZPURUA, J. M., PALOMO, C. (1984). Reagents and Synthetic Methods. 27: Improved Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles Induced by Trimethylsilylpolyposphate (PPSE). *Soc. Chimique de France Bull.*, 142-144.
- AKBAY, A., ÖREN, İ., TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. (2003). Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted Benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives. *Arzneim-Forsch./Drug Res.*, **53**:266-271.
- AKI-ŞENER, E., ARPACI-TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2000). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5-Benzamido- and 5-phenylacetamido- substituted 2-phenylbenzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **55**:397-405.
- ALPER-HAYTA, S., ARISOY, M., TEMİZ-ARPACI, Ö., YILDIZ, I., AKI, E., ÖZKAN, S., KAYNAK, F. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity, Pharmacophore Analysis of Some New 2-(Substitutedphenyl/ benzyl)-5-[(2-benzofuryl)carboxamido]benzoxazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**:2568-2578.
- ANAND, M., RANJITHA, A., HIMAJA, M. (2011). Silica sulfuric acid catalyzed micro-wave assisted synthesis of substituted benzoxazoles and their antimicrobial activity. *International Research Journal of Pharmacy*, **2**:211-213.
- ARIDOSS, G., BALASUBRAMANIA, S., PARTHIBAN. P., KABILAN, S. (2006). Synthesis and *In Vitro* Microbiological Evaluation of Imidazo(4,5-b)pyridinylethoxypiperidones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **41**:268–275.
- ARISOY, M., TEMİZ-ARPACI, O., KAYNAK-ONURDAG, OZGEN, S. (2012). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Benzoxazoles. *Z. Naturforsch.* **67c**:466-472.
- ARISOY, M., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., KAYNAK-ONURDAG, F., AKI, E., YALCIN, I., ABBASOGLU, U. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity and QSAR Studies of 2,5-Disubstituted Benzoxazoles. *SAR and QSAR in Environmental Research*, **19**:589-612.
- BABCOCK, D.F., DEBER, C.M., DEBONO, M., MOLLOY, R.M., PFEIFFER, D.R. (1980). Halo-A-23187 Derivatives. United States Patent 4,227,002.

- BALCI, M. (2000). Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi. 1. Baskı. Ankara: METU Press.
- BALLIO, A. (1950). Bacteriostatic Activity of Thiol Compounds. *Ricerca Sci.*, **20**:1268-1974.
- BAX, B.D., CHAN, P.F., EGGLESTON, D.S., FOSBERRY, A., GENTRY, D.R., GORREC, F., GIORDANO, I., HANN, M.M., HENNESSY, A., HIBBS, M., HUANG, J., JONES, E., JONES, J., BROWN, K.K., LEWIS, C.J., MAY, E.W., SAUNDERS, M.R., SINGH, O., SPITZFADEN, C.E., SHEN, C., SHILLINGS, A., THEOBALD, A.J., WOHLKONIG, A., PEARSON, N.D., GWYNN, M.N. (2010). The twinned 3.35 Å structure of *S. aureus* gyrase complex with ciprofloxacin and DNA. Erişim: [http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2xct]. Erişim Tarihi: 04.05.2013.
- BECKETT, A.H., KERRIDGE, K.A. (1956). 4-Hydroxybenzazoles: Preparation and Antibacterial Activities. *J. Pharm. Pharmacol.*, **8**:661-665.
- BEVIS, M. J., FORBES, E. J., UFF, B. C. (1969). The Use of Polyphosphoric Acid in the Pomeranz-fritsch Synthesis of Isoquinolis. *Tetrahedron*, **25**:1585-1589.
- BOECKMAN, R.K., CHARETTE, A.B., ASBEROM, T., JOHNSTON, B.H. (1991). The Chemistry of Cyclic Vinyl Ethers. 6. Total Synthesis of Polyether Ionophore Antibiotics of the Calciycin (A-23 187) Class. *J. Ame. Chem. Soc.*, **113**:5337-5353.
- BOEV, V. I., MASLENKOVA, T. N., PILKO, E. I., LYUBICH, M. S., ALPEROVICH, M. A., DAEVA, E. D. (1990). Synthesis and Antimicrobial Activity of 5(6)-Isothiocyanatobenzazoles. *Khim. Farm. Zh.*, **24**:40-44.
- BRAUN, S., BOTZKI, A., SALMEN, S., TEXTOR, C., BERNHARDT, G., DOVE, S., BUSCHAUER, A. (2011). Design of benzimidazole- and benzoxazole-2-thione derivatives as inhibitors of bacterial hyaluronan lyase. *Eur J Med Chem.*, **46**:4419-4429.
- CAMBRIDGE SOFT (2005). Chemdraw Ultra, Version 10.0.
- CHANEY, M.O., DEMARA, P.V., JONES, N.D., OCCOLOWITZ, J.L. (1974). The Structure of A 23187, A Divalent Cation Ionophore. *J. Ame. Chem. Soc.*, **96**:1932-1933.
- CLARK, R. L., PESSOLONO, A. A., WITZEL, B., LANZA, T., SHEN, T. Y. (1978). 2-(Substituted-phenyl)oxazolo[4,5-b]pyridines and 2-(Substituted-phenyl)oxazolo(5,4-b)pyridines as Nonacidic Antiinflammatory Agents. *J. Med. Chem.*, **21**:1158-1162.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS) (2006). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Yeast: Approved Standard, M27-A. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly NCCLS) (2008). Performance Standarts for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing: 18th Informational Supplement. CLSI M100-S18. Clinical and Laboratory Institute, 940 West Valley Road, Wayne, Pennsylvania, USA.
- COHEN, F.L., TARTASKY, D. (1997). Microbial resistance to drug therapy: A review. *Am J Infect Control.*, **25**:51-64.
- COSSEY, H.D., SHARPE, C.J., STEPHENS, F.F. (1963). Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series. Part III. Basic Ethers of the Benzothiazole and Benzoxazole Series. *J. Chem. Soc.*, 4322-4330.
- CROCKER, H. P., RAPER, W. G. C. (1969). Production of 2-Substituted-benzoxazoles. United States Patent 3,452,036.

- DEBONO, M., MOLLOY, R.M. (1980). Bromo-A 23187 Derivatives. United States Patent 4,227,003.
- DEBONO, M., MOLLOY, R.M., DORMAN, D.E., PASCHAL, J.W., BABCOCK, D.F., DEBER, C.M., PFEIFFER, D.R. (1981). Synthesis and Characterization of Halogenated Derivatives of the Ionophore A 23187: Enhanced Calcium Ion Transport Specificity by the 4-Bromo Derivate. *Biochemistry*, **20**:6865-6872.
- DEMİRAYAK, Ş., KİRAZ, N. (1993). Some Nitroimidazole Derivatives as Possible Antibacterial Agents. *Il Farmaco*, **48**:443-446.
- DESAI, R. D., HUNTER, R. F., KHALIDI, R. K. (1934). The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds. Part V. Benzoxazoles. *J. Chem. Soc.*, 1186-1190.
- DUNN, G. L., ACTOR, P., DIPASQUA, V. J. (1966). Antiparasitic Agents. I. 2-(Nitro-heterocyclic)benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, **9**:751-753.
- ECKSTEIN, Z., HETNARSKI, B., URBANSKI, T. (1958). Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and -6-Halo-2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2-mercapto benzimidazoles and -2-Mercaptobenzoxazoles. *Przemyst. Chem.*, **37**:44-46, 160-161.
- ELNIMA, E. I., ZUBAIR, M. U., AL-BADR, A. A. (1981). Antibacterial and Antifungal Activities of benzimidazole and benzoxazole derivatives. *Antimicrobial Agents Chemother.*, **19**:29-32.
- EL-SHEIKH, M. I., MARKS, A., BIEHL, E. R. (1981). Investigation of the Synthesis of Benzoxazole via Aryne Reaction. *J. Org. Chem.*, **46**:3256-3259.
- ERICKSON, J.A., JALAIE, M., ROBERTSON, D.H., LEWIS, R.A., VIETH, M. (2004). Lessons in Molecular Recognition: The Effects of Ligand and Protein Flexibility on Molecular Docking Accuracy. *J. Med. Chem.*, **47**:45-55.
- ERTAN, T., YILDIZ, I., TEKİNER-GULBAS, B., BOLELLI, K., TEMİZ-ARPAÇI, O., OZKAN, S., KAYNAK, F., YALCIN, I., AKI, E. (2009). Synthesis, biological evaluation and 2D-QSAR analysis of benzoxazoles as antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**:501-510.
- EVANS, D.A., SACKS, C.E., WHITNEY, R.A., MANDEL, N.G. (1978). Studies Directed Towards the Total Synthesis of the Ionophore Antibiotic A 23187. *Tetrahedron Letters*, **8**:727-730.
- GADAKH, A.V., PANDIT, C., RINDHE, S.S., KARALE, B.K. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of novel fluorine containing 4-(substituted-2-hydroxybenzoyl)-1H-pyrazoles and pyrazolyl benzo[d]oxazoles. *Bioorg Med Chem Lett.*, **20**:5572-5576.
- GALATIS, L. C. (1948). Preparation of 2-Phenylbenzoxazole. *J. Ame. Soc.*, **70**:1967.
- GALE, R.M., HIGGINS, C.E., HOEHN, M.M. (1976). Antibiotic A 23187. United States Patent 3,923,823.
- GOLDMAN, E., GREEN, L.H. (2009). Practical handbook of Microbiology, 2nd Ed. Florida: CRC Press Inc.
- GRESH, N. (1986). The effect of 3- and 4- Ring substituents on the Cation-Binding Properties of the 1-Carboxybenzoxazole Ring. *Nouv. J. Chim.*, **10**:201-204.

- HAANSU, J.P., KLIKA, K.D., SÖDERHOLM, PP., OCHAUVERANKO, V.V., PIHLAJA, K., HAATELA, K.K., VOURELA, P.M. (2001). Isolation and Biological Activity of Frankamide. *J. of Indst. Mic. & Biotech.*, **27**:62-66.
- HAMER, F. M. (1959). Some Chain-Substituted Methincyanines and Styryl Dyes. *J. Chem. Soc.*, 1480-1498.
- HAUGWITZ, R.D., ANGEL, R.G., JACOBS, G.A., MAURER, B.V., NARAYANAN, V.L., CRUTHERS, L.R., SZANTO, J. (1982). Antiparasitic agents. 5. Synthesis and anthelmintic activities of novel 2-heteroaromatic-substituted isothiocyanatobenzoxazoles and benzothiazoles. *J Med Chem.*, **25**:969-974.
- HAUSNER, S.H., Alagille, D., Koren, A.O., Amici, L., Staley, J.K., Cosgrove, K.P., Baldwin, R.M., Tamagnana, G.D. (2009). Synthesis of 5- and 6-substituted 2-(4-dimethylaminophenyl)-1,3-benzoxazoles and their *in vitro* and *in vivo* evaluation as imaging agents for amyloid plaque. *Bioorg Med Chem Lett.*, **19**:543–545.
- HENRICH, F. (1921). Über einen Zusammenhang zwischen Fluoreszenz und Chemischer Konstitution bei Benzoxazol-Derivaten. *Ber.*, **54B**:2492-2511.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M. (1982). Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**:2906-3004.
- HOEHN, M. M., MICHEL, K. H., (1982). Antibiotic A-33853. United States Patent 4,293,649.
- HÖLTJE, H.-D., SIPPLE, W. ROGNAN, D., FOLKERS, G. (2003). Molecular Modeling Basic Principles and Applications. 2nd Ed. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GMBH. s.: 2
- IMS Health (2011). Top 20 Global Therapeutic Classes, 2011, Total Audited Markets. Erişim: [http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top-Line%20Market%20Data%20&%20Trends/2011%20Top-line%20Market%20Data/Top_20_Global_Therapeutic_Classes.pdf]. Erişim Tarihi: 16.04.2013.
- IMS Health (2012a). The Use of Medicines in the United States: Review of 2011. Erişim: [http://www.imshealth.com/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/IHII_Medicines_in_U.S_Report_2011.pdf]. Erişim Tarihi: 16.04.2013.
- IMS Health (2012b). The Global Use of Medicines, Outlook Through 2016. Erişim: [http://www.imshealth.com/deployedfiles/ims/Global/Content/Insights/IMS%20Institute%20for%20Healthcare%20Informatics/Global%20Use%20of%20Meds%202011/Medicines_Outlook_Through_2016_Report.pdf]. Erişim Tarihi: 16.04.2013.
- JAUHARI, P. K., BHAVANI, A., VARALWAR, S., SINGHAL, K., RAJ, P. (2008). Synthesis of some novel 2-substituted benzoxazoles as anticancer, antifungal, and antimicrobial agents. *Med Chem Res*, **17**:412–424.
- JUNG, F., DELVARE, C., BOUCHEROT, D., HAMON, A. (1991). Synthesis and Structure-Activity Relationship of New Cephalosporins with Amino Heterocycles at C-7. Dependence of the Antibacterial Spectrum and β -Lactamase Stability on the pKa of the C-7 Heterocycle. *J. Med. Chem.*, **34**:1110-1116.
- KANAOKA, Y., YONEMITSU, O., TANIZAWA, K., BAN, Y. (1964). Polyphosphate Esters as Synthetic Reagent. I. Synthesis of 2-Substituted-benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **12**:773-778.

- KAPLAN, W., LAING, R. (2004). Priority Medicines for Europe and the World. Erişim: [whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf]. Erişim Tarihi: 16.04.2013.
- KATRITZKY, A.R., SINGH, S.K. (2003). Microwave-Assisted Heterocyclic Synthesis. *Arkivoc*, (xiii) 68-86.
- KATZ, L. (1952). Antituberculous Compounds. III. Benzothiazole and Benzoxazole Derivatives. *J. Ame. Chem. Soc.*, **75**:712-714.
- KHAN, R.H., RASTOGI, R.C. (1989). Synthesis and Biological Activity of 2-(4-Aryl-2-thiazolylamino) benzothiazoles/benzoxazoles/benzimidazoles/imidazolidines. *Indian Jour. Chem. Sect. B.*, **28B**:529-531.
- KISSMAN, H. M., FARNSWORTH, D. W., WITKOP, B. (1952). Fischer Indole Synthesis with Polyphosphoric Acid. *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**:3948-3949.
- KITCHEN, D.B., DECORNEZ, H., FURR, J.R., BAJORATH, J. (2004). Docking and scoring in virtual Screening for drug discovery: Methods and applications. *Nature Reviews*, **3**:935-949.
- KOCI, J., KLIMESOVA, V., WAISSER, K., KAUSTOVA, J., DAHSE, H.-M., MÖLLMANN, U. (2002). Heterocyclic Benzazole Derivatives with Antimycobacterial *in vitro* Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**:3275-3278.
- KUMAR, N.S., AMANDORON, E.A., CHERKASOV, A., FINLAY, B.B., GONG, H., JACKSON, L., KAUR, S., LIAN, T., MOREAU, A., LABRIÈRE, C., REINER, N.E., SEE, R.H., STRYNADKA, N.C., THORSON, L., WONG, E.W., WORRALL, L., ZORAGHI, R., YOUNG, R.N. (2012). Optimization and structure-activity relationships of a series of potent inhibitors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pyruvate kinase as novel antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem.*, **20**:7069-7082.
- KUMAR, R., NAIR, R.R., DHIMAN, S.S., SHARMA, J., PRAKASH, O. (2010). Iodine (III)-mediated synthesis of some 2-aryl/hetarylbenzoxazoles as antibacterial/antifungal agents. *Med. Chem. Res.*, **19**:541-550.
- KUMAR, S., PEARSON, A.L., PRATT, R.F. (2001). Design, Synthesis, and Evaluation of α -Ketoheterocycles as Class C β -Lactamase Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **9**:2035-2044.
- KUROYANAGI, J.I., KANAI, K., SUGIMOTO, Y., HORIUCHI, T., ACHIWA, I., TAKESHITA, H., KAWAKAMI, K. (2010). 1,3-Benzoxazole-4-Carbonitrile as a Novel Antifungal Scaffold of β -1,6-Glucan Synthesis Inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **18**:7593-7606.
- KYOUCHIRO SAITOH, Z., MASATAKA KONISHI, K., KOJI TOMITA, T. (1980). Boxazomycin A and B, New Antibiotics Containing Benzoxazole Nucleus. United States Patent 4,690,926.
- LADENBURG, A. (1876). Derivate des Orthotoluidins. *Ber.*, **9**:1525-1530.
- LAGE, H., AKI-SENER, E., YALCIN, I. (2006). High Antineoplastic Activity of New Heterocyclic Compounds in Cancer Cells with Resistance against Classical DNA Topoisomerase II Targeting Drugs. *Int. J. Cancer*, **119**:213-220.
- LAUTENBACH, E. PATEL, J.B., BILKER, W.B., EDELSTEIN, P.H., FISHMAN, N.O. (2001) Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Risk Factors for Infection and Impact of Resistance on Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*, **32**:1162-1171.

- MANDELL, G.L., BENNETT, J.E., DOLIN, R. (2010). *Principals and Practice of Infectious Diseases*. 7th Ed. Philedelphia: Churchill Livingstone.
- MARCOS-FERNANDEZ, A., LOZANO, A.E., ABAJO, J., CAMPA, J. (2001). Novel Aromatic Polyamides with 1,3-Benzoxazole Groups in the Main Chain. 1. Polymers Derived from 2-(4-Carboxyphenyl)benzoxazole-5- and 6-Carboxylic Acids. Synthesis and Characterization. *Polymer*, **42**:7933-7941.
- MATTHEW MONROE (2007). Molecular Weight Calculator, Version 6.45.
- MESAROS, N., NORDMANN, P., PLESIAT, P., ROUSSEL-DELVALLEZ, M., ELDERE, J.V., GLUPCZYNSKI, Y., LAETHEM, Y.V., JACOB, F., LEBECQUE, P., MALFROOT, A., TULKENS, P.M., BAMBEKE, F.V. (2007). *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance and Therapeutic Options at the Turn of the New Millennium. *Clin Microbiol Infect*, **13**:560-578.
- MURRAY, C.J.L., LOPEZ, A.D. (1996). *The Global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Massachusetts: Harvard University Press on behalf of the World Health Organization and the World Bank.
- NIEMENTOWSKI, S. V. (1897). Neue Methoden der Darstellung der Anhydro-Verbindungen. *Ber.*, **30**:3062-3071.
- NOYANALPAN, N., ŞENER, E. (1985). 2-(*p*-Süstitüebenzil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve antihistaminik etkileri. *FABAD*, **10**:275-286.
- OEHLERS, L., MAZZITELLI, C.L., BRODBELT, J.S., RODRIGUEZ, M., KERWIN, S. (2004). Evaluation of complexes of DNA duplexes and novel benzoxazoles or benzimidazoles by electrospray ionization mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom.*, **15**:1593-603.
- OHSAWA, A., KAWAGUCHI, T., IGETA, H. (1982). Flash Vacuum pyrolysis of Aromatic Oximes. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**:4352-4358.
- OKSUZOGLU, E., TEKINER-GULBAS, B., ALPER, S., TEMİZ-ARPACI, O., ERTAN, T., YILDIZ, I., DIRIL, N., SENER-AKI, E., YALCIN, I. (2008). Some Benzoxazoles and Benzimidazoles as DNA Topoisomerase I and II Inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **23**:37-42.
- OOMS, F. (2000). Molecular Modeling and Computer Aided Drug Design. Examples of their Applications in Medicinal Chemistry. *Current Medicinal Chemistry*, **7**:141-158.
- OUYANG, L., HUANG, Y., ZHAO, Y., HE, G., XIE, Y., LIU, J., HE, J., LIU, B., WEI, Y. (2012). Preparation, antibacterial evaluation and preliminary structure-activity relationship (SAR) study of benzothiazol- and benzoxazol-2-amine derivatives. *Bioorg Med Chem Lett.*, **22**:3044-3049.
- ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1997). Synthesis and Microbiological Activity of 5(or 6)-Methyl-2-substituted-benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47**:1393-1397.
- ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., YALÇIN, İ., ŞENER, E., ALTANLAR, N. (1998). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2,5- and/or 6-substituted-benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **7**:153-160.

- ÖZDEN, S., ERTAN, R., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., NEBİOĞLU, D., BÜYÜKBİNGÖL, E., GÖKER, H., YILDIZ, İ., ALTUNTAŞ-DİNLENÇ, T.G., TUNÇBİLEK, M., AYHAN-KILCIGİL, G., ÖLGEN, S., SÜZEN, S., TEMİZ-ARPACI, Ö., KUŞ, C., BOZDAĞ-DÜNDAR, O., TEKİNER-GÜLBAŞ, B., ATEŞ-ALAGÖZ, Z. (2004). Farmasötik Kimya Pratikleri 3-4. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.
- ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986). 5-Nitro-2-(p-süstitüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-III. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**:39-47.
- PADALKAR, V.S., BORSE, B.N., GUPTA, V.D., PHATANGARE, K.R., PATİL, V.S., UMAPE, P.G., SEKAR, N. (2012). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, (baskıda).
- PADALKAR, V.S., GUPTA, V.D., PHATANGARE, K.R., PATİL, V.S., UMAPE, P.G., SEKAR, N. (2011) Synthesis of novel dipodal-benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole from cyanuric chloride: Structural, photophysical and antimicrobial studies, *Journal of Saudi Chemical Society*, (baskıda).
- PALMER, P.J., WARD, R.J., WARRINGTON, J.V. (1971). Antimicrobials. 2-Substituted-benzothiazolylbenzylamines and Related Compounds. *J. Med. Chem.*, **14**:1226-1227.
- PARDAL, A. C., RAMOS, S. S., SANTOS, P. F., REIS, L. V., ALMEIDA, P. (2002). Synthesis and Spectroscopic Characterisation of N-Alkyl Quaternary Ammonium Salts Typical Precursors of Cyanines. *Molecules*, **7**:320-330.
- PAVIA, D.L., LAMPMAN, G.M., KRIZ, G.S., VYVYAN, J.R. (2009). Introduction to Spectroscopy. California: Cengage Learning, p.:445.
- PEHLİVAN, F. (2004). Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınları Tez Yazım Kılavuzu. Erişim: [<http://www.sagbilens.ankara.edu.tr/items/tyk.pdf>]. Erişim Tarihi: 03.05.2013.
- PICHOTA, A., DURAISWAMY, J., YIN, Z., KELLER, T.H., ALAM, J., LIUNG, S., LEE, G., DING, M., WANG, G., CHAN, W.L., SCHREIBER, M., MA, I., BEER, D., NGEW, X., MUKHERJEE, K., NANJUNDAPPA, M., TEO, J.W., THAYALAN, P., YAP, A., DICK, T., MENG, W., XU, M., KOEHN, J., PAN, S.H., CLARK, K., XIE, X., SHOEN, C., CYNAMON, M. (2008). Peptide deformylase inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*: synthesis, structural investigations, and biological results. *Bioorg Med Chem Lett.*, **18**:6568-6572.
- PINAR, A., YURDAKUL, P., YILDIZ, I., TEMİZ-ARPACI, O., ACAN, N.L., AKI-ŞENER, E., YALCIN, I. (2004). Some Fused Heterocyclic Compounds as Eukaryotic Topoisomerase II Inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **317**:670-674.
- POTTORF, R.S., CHADHA, N.K., KATKEVICS, M., OZOLA, V., SUNA, E., GHANE, H., REGBERG, T., PLAYER, M.R. (2003). Parallel synthesis of benzoxazoles via microwave-assisted dielectric heating. *Tetrahedron Letters*, **44**:175-178.
- PRESTON, J., DEWINTER, W. F., HOFFERBERT, Jr., W. L. (1969). Heterocyclic Intermediates for the Preparation of Thermally Stable Polymers. III. Unsymmetrical Benzoxazole, Benzothiazole and Benzimidazole Diamines. *J. Heterocycles Chem.*, **6**:119-121.
- PRUDHOMME, M., DAUPHIN, G., JEMINET, G. (1986). Semisynthesis of A 23187 (Calcimycin) Analogs III. Modification of Benzoxazole Ring Substituents Ionophorous Properties in An Organic Phase. *J. Antibiotics*, **39**:922-933.

- RAMALINGAN, C., BALASUBRAMANIAN, S., KABILAN, S., VASUDEVAN, M. (2004). Synthesis and Study of antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1-[2-(benzoxazol-2-yl)ethoxy]-2,6-diaryl piperidin-4-ones. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**:527-533.
- REYNOLDS, M. B., DELUCA, M. R., KERWIN, S. M. (1999). The Novel Bis(benzoxazole) Cytotoxic Natural Product UK-1 is A Magnesium Ion-Dependent DNA Binding Agent and Inhibitor of Human Topoisomerase II. *Bioorg. Chem.*, **27**:326-337.
- RIDA, S.M., ASHOUR, F.A., EL-HAWASH, S.A.M., ELSEMARY, M.M., BADR, M.H., SHALABY, M.A. (2005). Synthesis of Some Novel Benzoxazole Derivatives as Anticancer, Anti-HIV-1 and Antimicrobial Agents. *Euro. J. Med. Chem.*, **40**:949-959.
- ROCHEFEUILLE S.; BERJOAN R.; SETA P.; JIMENEZ C.; DESFOURS J.-P. (2003). XPS and AFM characterisation of selective monolayers for cationic detection: application to field effect chemical micro-sensors. *Chemical Physics Letters*, **376**: 274-281.
- RODRIGUEZ, I.I., RODRIGUEZ, A.D., WANG, Y., FRANZBLAU, S.G. (2006). Ileabethoxazole: A Novel Benzoxazole Alkaloid with Antimycobacterial Activity. *Tetrahedron Letters*, **47**:3229–3232.
- SACZEWSKI, F., STENCEL, A., BIENCZAK, A.M., LANGOWSKA, K.A., MICHAELIS, M., WEREL, W., HALASA, R., RESZKA, P., BEDNARSKI, P.J. (2008). Structure-activity relationships of novel heteroaryl-acrylonitriles as cytotoxic and antibacterial agents. *Eur J Med Chem*, **43**:1847-1857.
- SARKÖZY, G. (2001). Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Vet. Med. – Czech*, **46**:257-274.
- SCHAECHTER, M. (2009). Encyclopedia of Microbiology, 3rd Ed. California: Academic Press.
- SCHNÜRCH, M., HAMMERLE, J., STANETTY, P. (2010). Science of Synthesis Updates, Section 11.13, Georg Thieme Verlag KG.
- SCHRAUFSTATTER, E. (1950). Schwermetallkomplexbildung und antibakterielle Wirkung. *Z. Naturforsch*, **5B**:190-195.
- SHENG, C., XU, H., WANG, W., CAO, Y., DONG, G., WANG, S., CHE, X., JI, H., MIAO, Z., YAO, J., ZHANG, W. (2010). Design, synthesis and antifungal activity of isosteric analogues of benzoheterocyclic *N*-myristoyltransferase inhibitors. *Eur J Med Chem.*, **45**:3531-3540.
- SKRAUP, S., MOSER, M. (1922). Über Benzoxazole Derivate. *Ber.*, **55**:1088-1101.
- SMITH G.D., DUAX, W.L. (1976). Crystal and Molecular Structure of the Calcium Ion Complex of A 23187. *J. Ame. Chem. Soc.*, **98**:1578-1580.
- SMITH, C.J., ALI, A., CHEN, L., HAMMOND, M.L., ANDERSON, M.S., CHEN, Y., EVELAND, S.S., GUO, Q., HYLAND, S.A., MILOT, D.P., SPARROW, C.P., WRIGHT, S.D., SINCLAIR, P.J. (2010). 2-Arylbenzoxazoles as CETP inhibitors: Substitution of the benzoxazole moiety. *Bioorg Med Chem Lett*, **20**:346-349.
- SO, Y.H. ve HEESCHEN, J.P. (1997). Mechanism of Polyphosphoric Acids and Phosphorus Pentoxide-Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation. *J. Org. Chem.*, **62**:3552-3561.
- SONI, K. (2012). Fluoroquinolones: Chemistry & Action – A Review. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2**:43-53.

- SPELLBERG, B., GUIDOS, R., GILBERT, D., BRADLEY, J., BOUCHER, H.W., SCHELD, W.M., BARTLETT, J.G., EDWARDS, J. Jr. (2008). The epidemic of antibiotic-resistant infections: A call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, **46**:155-164.
- SRINIVAS, A., VIDYA SAGAR, J., SARANGAPANI, M. (2010). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Benzoxazole Derivatives as Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, **2**:7-12.
- STEPHENS, F. F., BOWER, J. D. (1950). The Preparation of Benzimidazoles and Benzoxazoles from Schiff's Bases Part II. *J. Ame. Chem. Soc.*, 1722-1726.
- STILL, W.C., KAHN, M., MITRA, A. (1978). Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. *J. Org. Chem.*, **43**:2923-2925.
- SUM, P.-E., HOW, D., TORRES, N., NEWMAN, H., PETERSON, P. J., MANSOUR, T. S. (2003). Synthesis and Activity of Novel Benzoxazole Derivatives of Mannopeptimycin Glycopeptide Antibiotics. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**:2607-2610.
- SUN, L.-Q., CHEN, J., BRUCE, M., DESKUS, J.A., EPPERSON, J.R., TAKAKI, K., JOHNSON, G., IBEN, L., MAHLE, C.D., RYAN, E., Xu, C. (2004). Synthesis and Structure-Activity Relationship of Novel Benzoxazole Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**:3799-3802.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1966a). Compounds with Potential Antitubercular Activity XI. Synthesis of Some Derivatives of 2-Aminobenzoxazole. *Khim. Geterotsikl. Soedin., Akad. Nauk Latv. S. S.R.*, **2**:205-211.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1966b). Compounds with Potential Antitubercular Activity XIII. N-(benzoxazol-2-yl)-N'-phenylthioureas. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **5**:687-689.
- SYCHEVA, T. P., KISELEVA, I. D., SHCHUKINA, M. N. (1967). Compounds with Potential Antitubercular Activity XIV. Benzoxazol-2-yl Hydrazines. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **1**:43-47.
- SYCHEVA, T. P., SHCHUKINA, M. N. (1965). Compounds with Potential Antitubercular Activity X. Derivatives of Benzoxazole-2-carboxylic Acid. *Biol. Aktivn Soedin., Akad. Nauk Latv. SSSR*, **46**:46-51.
- ŞENER, E., ÖZDEN, S., YALÇIN, İ., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986a). 2-(p-Substitüefenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri-I. *FABAD, J. Pharm. Sci.*, **11**:190-202.
- ŞENER, E., TURGUT, H., YALÇIN, İ., ÖREN, İ., TÜRKER, L., ÇELEBİ, N., AKIN, A. (1994). Structural-Activity Relationships of Some Antimicrobial 5-Substituted-2-(3-pyridyl)benzoxazoles Using Quantum-Chemical Calculations. *Int. J. Pharm.*, **110**:109-115.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKIN, A., NOYANALPAN, N. (1987b). Antifungal Activity of 2-Benzylbenzoxazole Derivatives and QSARs by Free-Wilson Analysis. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **4**:1-9.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T. (1986b). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(p-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Gram(-) Bacteria Using the Combinations of Some Hydrophobic, Electronic and Steric Parameters. *Gazi Ecz. Fak. Der.*, **2**:133-142.

- ŞENER, E., YALÇIN, İ., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1987a). Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-Amino-2-(*p*-substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives. *Doğa Bil. Der.*, **11**:391-396.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., SUNGUR, E. (1991). QSAR of Some Antifungal Benzoxazoles and Oxazolo(4,5-*b*)pyridines against *C. albicans*. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **10**:223-228.
- ŞENER, E., YALÇIN, İ., TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1997). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Some 2,5-Disubstituted-benzoxazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Il Farmaco*, **52**:99-103.
- TAUER, E., GRELLMANN, K. H. (1981). Protochemical and Thermal Reactions of aromatic Schiff Bases. *J. Org. Chem.*, **46**:4252-4258.
- TEKİNER-GULBAS, B., TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., ALTANLAR, N. (2007b). Synthesis and *in vitro* antimicrobial activity of new 2-[*p*-substituted-benzyl]-5-[substituted-carbonylamino]benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **42**:1293-1299.
- TEMİZ-ARPACI, O., CIFCIOGLU-GOZTEPE, B.E., KAYNAK-ONURDAG, F., OZGEN, S., SEZER SENOL, F., ERDOGAN ORHAN, I. (2013). Synthesis and Different Biological Activities of Novel Benzoxazoles. *Acta Biologica Hungarica*, **64**:249-261.
- TEMİZ, Ö. (1991). 5-Metil-2-(*p*-süstitüe-benzil)benzoksazol Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi.
- TEMİZ, Ö. (1998). 5-(2-Furilkarboksamido)-, 5-(2-tiyenilkarboksamido)-, 5-benzamido ve 5-fenilasetamido-2-fenilbenzoksazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması Antimikrobiyal Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi. A. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi.
- TEMİZ, Ö., ÖREN, İ., ŞENER, E., YALÇIN, İ., UÇARTÜRK, N. (1998). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 5- or 6-Methyl-2-(2,4-disubstituted-phenyl)benzoxazole Derivatives. *Il Farmaco*, **53**:337-341.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002b). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel N-[2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-benzoxazolyl]-cyclohexyl Carboxamide, -Cyclohexyl Acetamide and -Cyclohexyl Propionamide Derivatives. *Il Farmaco*, **57**:771-775.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ., ALTANLAR, N. (2002c). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 2-(*p*-Substituted-phenyl)benzoxazol-5-yl-arylcarboxyamides. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **6**:283-288.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., ÖREN, İ., ALTANLAR, N. (2002a). Synthesis and Microbiological Activity of Some Novel 2-(*p*-Substituted-phenyl)-5-substituted-carbonylaminobenzoxazoles. *Il Farmaco*, **57**:175-181.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., ÖZDEMİR, A., YALÇIN, İ., YILDIZ, İ., AKI-ŞENER, E., ALTANLAR, N. (2005). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 5-[2-(Morpholin-4-yl)acetamido] and/or 5-[2-(4-Substituted piperazin-1-yl)acetamido]-2-(*p*-substituted phenyl) benzoxazoles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **338**:105-111.
- TEMİZ-ARPACI, Ö., YILDIZ, I., OZKAN, S., KAYNAK, F., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, I. (2008). Synthesis and biological activity of some new benzoxazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **43**:1423-1431.

- TURAN-ZITOUNI, G., DEMİRAYAK, Ş., ÖZDEMİR, A., KAPLANCIKLİ, Z.A., YILDIZ, M.T. (2003). Synthesis of Some 2-[(Benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity and Toxicity. *Euro. J. Med. Chem.*, **39**:267-272.
- TÜRKER, L., ŞENER, E., YALÇIN, İ., AKBULUT, U., KAYALIDERE, I. (1990). QSAR of Some Antifungal Active Benzoxazole Using the Quantum Chemical Parameters. *Sci. Pharm.*, **58**:107-113.
- UEKI, M., UENO, K., MIYADOH, S., ABE, K., SHIBATA, K., TANIGUCHI, M. (1993). UK-1, A Novel Cytotoxic Metabolite from *Streptomyces* sp. 517-02. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-Chemical and Biological Properties. *J. Antibiot.*, **46**:1089-1094.
- VIJESH, A.M., ISLOOR, A.M., SHETTY, P., SUNDERSHAN, S., FUN, H.K. (2013). New pyrazole derivatives containing 1,2,4-triazoles and benzoxazoles as potent antimicrobial and analgesic agents. *Eur J Med Chem.*, **62**:410-415.
- VINSOVA, J., CERMAKOVA, K., TOMECKOVA, A., CECKOVA, M., JAMPILEK, J., CERMAK, P., KUNES, J., DOLEZAL, M., STAUD, F. (2006). Synthesis and antimicrobial evaluation of new 2-substituted 5,7-di-*tert*-butylbenzoxazoles. *Bioorg Med Chem.* **14**:5850-5865.
- VINSOVA, J., HORAK, V., BUCHTA, V., KAUSTOVA, J. (2005). Highly Lipophilic Benzoxazoles with Potential Antibacterial Activity. *Molecules*, **10**:783-793.
- WAGNER, E. C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammon-Carboxylic. *J. Org. Chem.*, **5**:133-141.
- WAGNER-JAUREGG, T., W.H WAGNER, W.H., VONDERBANK, H. (1949). Über die Hemmwirkung einiger amine auf das Wachstum von Tuberkelbazillen, *Die Naturwissenschaften*, **36**:30.
- WANG, Y., SARRIS, K., SAUER, D.R., DJURIC, S.W. (2006). A Simple and Efficient One Step Synthesis of Benzoxazoles and Benzimidazoles from Carboxylic Acids. *Tetrahedron Letters*, **47**:4823-4826.
- WEIDNER-WELLS, M.A., OHEMENG, K.A., NGUYEN, V.N., FRAGA-SPANO, S., MACIELAG, M.J., WERBLOOD, H.M., FOLENO, B.D., WEBB, G.C., BARRETT, J.F., HLASTA, D.J. (2001). Amidino Benzimidazole Inhibitors of Bacterial Two-Component Systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **11**:1545-1548.
- WERMUTH, C.G., GANELLIN, C.R., LINDBERG, P., MITSCHER, L.A. (1998). Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure and Applied Chemistry*, **70**:1129-1143.
- WESTLEY J.W. (1977). Polyether Antibiotics: Versatile Carboxylic Acid Ionophores Produced by *Streptomyces*, *Adv. Appl. Microbiol.*, **22**:177-223.
- WITKOP, B., PATRICK, J. B. (1952). Acid- and Base- Catalyzed Rearrangements of A Ring-Chain Tautomeric Ozonide, *J. Ame. Chem. Soc.*, **74**:3861-3866.
- WU, G., ROBERTSON, D.H., BROOKS, C. L. III, VIETH, M. (2003). Detailed Analysis of Grid-Based Molecular Docking: A Case Study of CDOCKER - A CHARMM-Based MD Docking Algorithm. *J. Comp. Chem.*, **24**:1549-1562.
- YALÇIN, İ., ÖREN, İ., ŞENER, E., AKIN, A., UÇARTÜRK, N. (1992). The Synthesis and the Structure-Activity Relationships of Some Substituted-benzoxazoles, Oxazolo(4,5-b)pyridines, Benzothiazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **27**: 401-406.

- YALÇIN, İ., ŞENER, E. (1993). QSARs of Some Novel Antibacterial Benzimidazoles, Benzoxazoles and Oxazolopyridines against An Enteric Gram-Negative Rod; *K. pneumoniae*. *Int. J. Pharm.*, **98**:1-8.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, S., ÖZDEN, T., AKIN, A., YILDIZ, S. (1986). 5-Kloro-2-(p-Süstitüe-fenil)benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Açıklamaları ve Mikrobiyolojik Etkileri-II. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **11**:257-269.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T., ÖZDEN, S. (1987). The Quantitative Structure-Activity Relationships of Antibacterial Activity 2-(p-Substituted-phenyl)benzoxazole Derivatives against Gram Positive Bacteria Using the Combinations of Some Hydrofobic, Electronic and Steric Parameters. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, **12**:48-55.
- YALÇIN, İ., ŞENER, E., ÖZDEN, T., ÖZDEN, S., AKIN, A. (1990). Synthesis and Microbiological Activity of 5-Methyl-2-(p-substituted-phenyl)benzoxazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **25**:705-708.
- YANG, L.L., LI, G.B., YAN, H.X., SUN, Q.Z., MA, S., JI, P., WANG, Z.R., FENG, S., ZOU, J., YANG, S.Y. (2012). Discovery of N6-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-3,6-diamine derivatives as novel CK1 inhibitors using common-feature pharmacophore model based virtual screening and hit-to-lead optimization. *Eur. J. Med. Chem.*, **56**:30-38.
- YILDIZ-ÖREN, İ., TEKİNER-GULBAŞ, B., YALÇIN, İ., TEMİZ-ARPACI, Ö., AKI-ŞENER, E., ALTANLAR, N. (2004b). Synthesis and Antimicrobial Activity of New 2-[p-Substituted-benzyl]-5-[substituted-carbonylamino]benzoxazoles. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **337**:402-410.
- YILDIZ-ÖREN, İ., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E., UÇARTÜRK, N. (2004a). Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Antimicrobial Active Multisubstituted-benzazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **39**:291-298.
- YOUSSEF, M.A., SHERIF, S.M.A., ELKADY, A.M.A., HAMOUDA, S.E.S. (2010). Synthesis of Some New Benzoxazole Acetonitrile Derivatives and Evaluation of Their Herbicidal Efficiency. *Journal of American Science*, **6**:1080-1090.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Mustafa

Soyadı: Arısoy

Doğum Yeri ve Tarihi: Ankara, 1983

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli, iki çocuk babası

E-posta: mustafaarisoy@gmail.com

II- Eğitimi

2007-2013: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya
Anabilim Dalı (Doktora)

2005-2007: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya
Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)

2001-2005: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

1994-2001: Ankara Atatürk Lisesi

1989-1994: Ankara Kurtuluş İlkokulu

Yabancı Dili:İngilizce

III- Mesleki Deneyimi

03/2010-.....: Drog-san İlaçları San. ve Tic. A.Ş. Ar-Ge Proje Yöneticisi

04/2009-03/2010: Drog-san İlaçları San. ve Tic. A.Ş. Ar-Ge Formülasyon
Uzmanı

05/2008-03/2009: MSB İlaç Fabrikası Komutanlığı Tablet-Kapsül-Blister
Servisi Şef Yardımcısı

07/2005-11/2005: Ankara Eczacı Odası Kan Ürünleri Birimi Eczacısı

IV- Bilimsel İlgi Alanları

- Tablet, film tablet, enterik tablet, kapsül, saşe, nazal sprey, oral sprey, şurup, gargara, solüsyon/süspansiyon, v.b. farmasötik formların önformülasyon çalışmaları ve farmasötik gelişimi, ICH'e uygun stabilite takip çalışmaları,

spesifikasyonlarının belirlenmesi, biyoeşdeğerlik çalışmaları ve ruhsat dosyalarının hazırlanması.

- Formül iyileştirme, analitik yöntem iyileştirme ve varyasyon başvuruları.
- Ölçek büyütme, proses validasyonu tasarımı ve raporlanması.
- Enstrümantel analiz yöntemleri (UV, IR, HPLC, DSC, partikül boyutu dağılımı, damlacık boyutu dağılımı, çözünme hızı analizi).
- ICH ve farmakopelere (EP, USP) uygun miktar tayini, çözünme hızı, impürite tayini, temizlik validasyonu için analitik yöntem geliştirilmesi, stabilite gösteren analitik yöntem geliştirme ve validasyonu, stres testi çalışmaları.
- Farmakope analizleri.
- Kristalizasyon, distilasyon, ekstraksiyon, İTK, kolon kromatografisi.
- Organik kimya reaksiyonların tasarlanması, ilaç sentezi.
- Kimyasal yapı aydınlatma (NMR, MASS, IR).
- Moleküler modelleme (doking, farmakofor analiz) ve kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) çalışmaları.

Yayınlar:

1. **ARISOY, M.**, TEMİZ-ARPACI, O., KAYNAK-ONURDAG, F., OZGEN, S. (2012). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Benzoxazoles. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 67c:466-472.
2. **ARISOY, M.**, TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., KAYNAK-ONURDAG, F., AKI, E., YALCIN, I., ABBASOGLU, U. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity and QSAR Studies of 2,5-Disubstituted Benzoxazoles", *SAR and QSAR in Environmental Research*, 19:589-612.
3. ALPER-HAYTA, S., **ARISOY, M.**, TEMİZ-ARPACI, Ö., YILDIZ, I., AKI, E., ÖZKAN, S., KAYNAK, F. (2008). Synthesis, Antimicrobial Activity, Pharmacophore Analysis of Some New 2-(Substitutedphenyl /benzyl)-5-[(2-benzofuryl)carboxamido]benzoxazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43:2568-2578.

Posterler:

1. **ARISOY, M.**, TEMİZ-ARPACI, O., KAYNAK-ONURDAG, F., OZGEN, S., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2-(p-

substitutedbenzyl)-5-[4-(fluoro/chloro-phenyl)piperazin-1-yl-acetamido] benzoxazoles, (RICT 2011-Drug Discovery and Selection) 47th International Conference on Medicinal Chemistry Lyon, France, July 6-8, 2011.

2. **ARISOY M.**, TEMİZ-ARPACI Ö., Synthesis of Some Biologically Effective 2,5-Disubstituted-Benzoxazoles, 18th International Conference on Organic Synthesis, Bergen, Norway, August 1-6, 2010, P:376.
3. **ARISOY, M.**, TEMİZ-ARPACI, O., KAYNAK-ONURDAG, F., YILDIZ, I., AKI-SENER, E., YALCIN, I., ABBASOGLU, U., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2-(p-Substitutedbenzyl)-5-(2-substitutedacetamido)benzoxazole Derivatives, Abst. P-24, 3rd International Meeting on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (IMMPC-3), Antalya-TURKEY, October 16-21, 2007.
4. ALPER-HAYTA, S., **ARISOY, M.**, TEMİZ-ARPACI, O., YILDIZ, I., AKI-SENER, E., KAYNAK-ONURDAG, F., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New N-(2-Substituted benzoxazol-5-yl)-2-benzofurancarboxamides, Abst. P-11, 3rd International Meeting on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (IMMPC-3), Antalya-TURKEY, October 16-21, 2007.
5. **ARISOY, M.**, TEMİZ-ARPACI, O., KAYNAK-ONURDAG, F., YILDIZ, I., AKI-SENER, E., YALCIN, I., ABBASOGLU, U., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2-(p-Substitutedbenzyl)-5-(2-substitutedacetamido)benzoxazoles, Abst. PC-29, 6th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 07), Istanbul-TURKEY, July 08-11, 2007.

V- **Bilimsel Etkinlikleri**

Verilen Seminerler:

01.04.2010: Dışa Atım Pompalarının Yapısı, Çoklu-İlaç Direncindeki Önemi ve Bu Amaçla Kullanılan İnhibitör Bileşikler, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi.

01.04.2010: Benzidamin Hidroklorür'ün Kimyası, Farmakolojik Aktivitesi, ve Endikasyonları, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

08.01.2008: Doking Çalışması (Uygulamalı Anlatım), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi.

17.05.2007: Yeni Bir Antitümöral Bileşik: UK-1, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi.

Katılınan Bilimsel Toplantılar:

20.02.2013 – 22.02.2013: İlaç Araştırmalarında Uygulamalı Moleküler Modelleme ve Simülasyon Teknikleri Kursu, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

04.05.2009 – 07.05.2009: International Symposium on Drug Research and Development “From Chemistry to Medicine” DRD 2009 and Educational Fair on “GLP and Laboratory Safety: New Approaches”, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

26.06.2008 – 29.06.2008: 2nd Workshop on Computer Aided Drug Design & Development – Molecular Modeling (WCADD-2), Başkent Üniversitesi, Ankara, Türkiye.

16.10.2007 – 21.10.2007: 3rd International Meeting on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry (IMMPC-3), Antalya, Türkiye.

08.07.2007 – 11.07.2007: The 6th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 07), İstanbul, Türkiye.

02.02.2007 – 05.02.2007: Workshop on Computer Aided Drug Design & Development, (WCADD-1), Koç Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

29.10.2004 – 30.10.2004: 2. Ulusal Eczacılık Öğrencileri Kongresi, Mersin, Türkiye.