



## BAZI BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN MOLEKÜLER MODELLEME ÇALIŞMALARI

### MOLECULAR MODELLING STUDIES OF SOME BENZOXAZOLE DERIVATIVES

Mustafa ARISOY<sup>2</sup>, Özlem TEMİZ-ARPACI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya A.D.,  
06100, Tandoğan, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Drog-san İlaçları, Oğuzlar Mahallesi 1370. Sokak No: 7/3, 06520, Balgat, Ankara, Türkiye

#### ÖZET

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 aydınlatabilecek çalışmaların yürütülmesi önerilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** antibakteriyel etki; benzoksazol; doking; moleküler modelleme

#### SUMMARY

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 activity; benzoxazole; docking; molecular modelling

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özlem TEMİZ-ARPACI  
e-mail: temiz@pharmacy.ankara.edu.tr

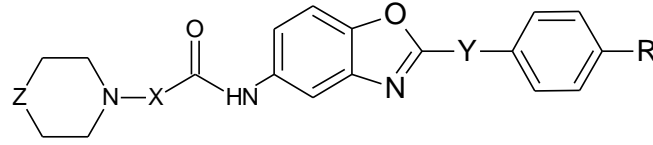
Gönderilme/Submitted: 10.05.2016 Kabul/Accepted: 30.05.2016

## GİRİŞ

Araştırmalar heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların oldukça güçlü mikrobiyolojik etkiye sahip olduğunu göstermektedir [1]. Benzoksazol halka sistemi ve onun analogları olan benzimidazol, benzotiyazol ve oksazolopiridin halka sistemleri nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik bazların yapısal benzerleri oldukları için, mikrobiyolojik aktivitelerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle son yıllarda bu türevler üzerindeki çalışmalar arttırılmıştır. Yapılan araştırmalar benzoksazol ve analoglarının mikrobiyolojik aktiviteleri yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu göstermektedir [2-8].

Antimikrobiyal etkili ilaçlarla yapılan tedavide karşılaşılan en önemli sorun bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların kısa sürede rezistans kazanması ve bu mikroorganizmaların biyokimyasına ait bilgilerin henüz yeterli olmamasıdır. Bu durum araştırmacıları daha etkili ve geniş spektruma sahip antimikrobiyal etkili ilaçların araştırılması ve tasarlanması çalışmalarına yöneltmektedir. Günümüzde ilaç etken madde tasarım çalışmaları yeni bazı teknolojiler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu amaçla en çok 3-D QSAR (Üç Boyutlu Kantitatif Yapı Etki İlişkileri) ve 3-D Molecular Modelling (Üç Boyutlu Moleküler Modelleme) teknikleri kullanılmaktadır. Buradan elde edilen verilerle ilaç etken maddesi olarak tasarlanan kılavuz bileşiklerin belirlenebilmesi mümkün olmaktadır.

Bu doğrultuda, çalışma kapsamında önceden sentezleri gerçekleştirilmiş ve *in vitro* Metisiline dirençli *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal etkileri mikrodilüsyon yöntemi ile minimum inhibisyon konsantrasyonu olarak tayin edilmiş bir seri benzoksazol türevi bileşik (Tablo 1) [7-10] üzerinden MRSA'ya karşı en etkili ilaç olan ofloksazin referans alınarak florokinolon türevi ilaçların etki mekanizmasına dayalı moleküler modelleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

**Tablo 1.** Bileşiklerin ve referans ilaçların gözlenen *in vitro* antibakteriyel MİK değerleri (µg/ml).

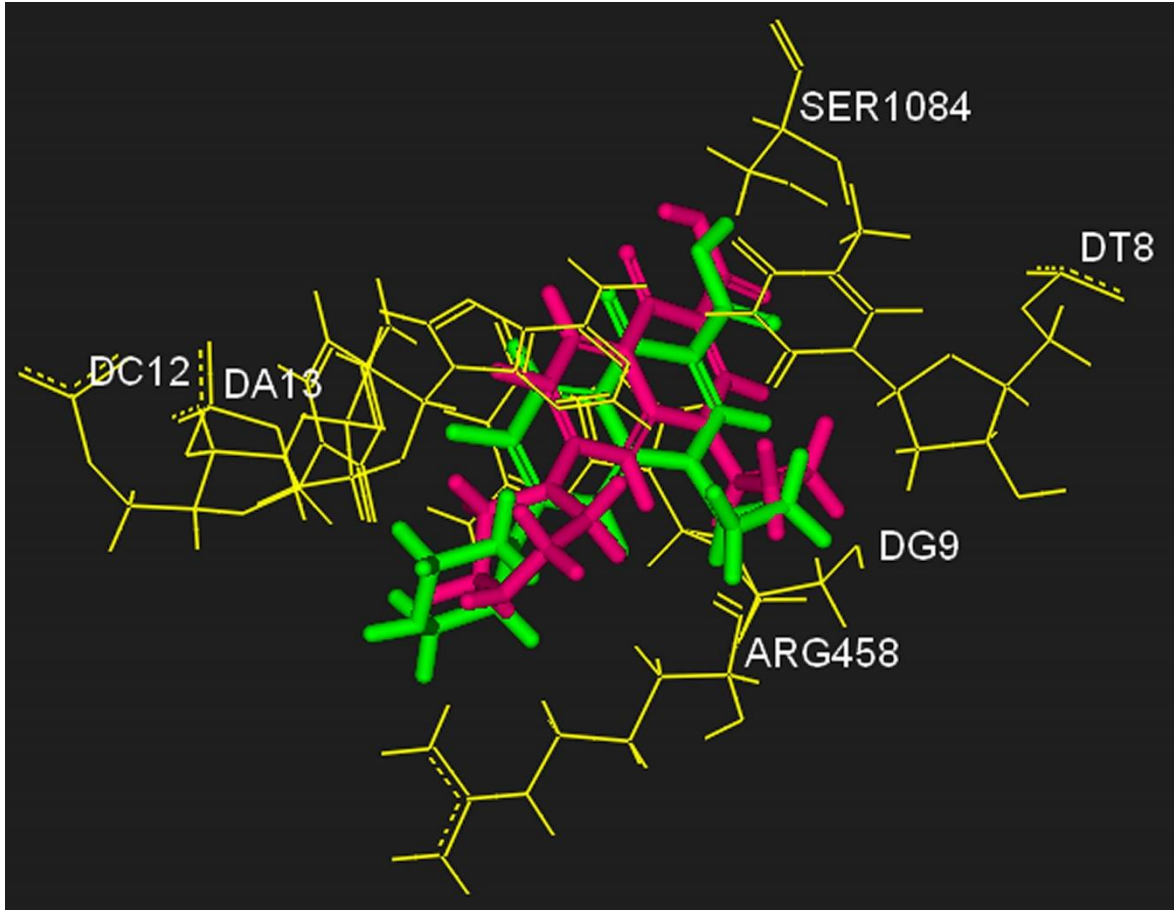
Bil.	X	Y	Z	R	S.a*	Bil.	X	Y	Z	R	S.a*
C1	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	Cl	64	C40	CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	Br	128
C2	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	CH <sub>3</sub>	64	3	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	Cl	125
C3	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	H	64	4	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	CH <sub>3</sub>	125
C4	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	F	64	5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	H	125
C5	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	Br	64	6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	F	62.5
C6	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -F)Ph	Cl	64	7	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	O	Br	125
C7	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -F)Ph	CH <sub>3</sub>	64	8	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Cl	62.5
C8	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -F)Ph	H	64	9	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	125
C9	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -F)Ph	F	64	10	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	H	125
C10	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -F)Ph	Br	64	11	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	F	62.5
C11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	Cl	128	12	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Br	62.5
C12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	CH <sub>3</sub>	256	13	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -N	Cl	125
C13	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	H	512	14	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -N	CH <sub>3</sub>	125
C14	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	F	256	15	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -N	H	125
C15	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	Br	32	16	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -N	F	62.5
C16	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	Cl	256	17	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> -N	Br	62.5
C17	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	CH <sub>3</sub>	256	18	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph-N	Cl	125
C18	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	H	256	19	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph-N	CH <sub>3</sub>	125
C19	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	F	128	20	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph-N	H	62.5
C20	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	Br	256	21	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph-N	F	62.5
C21	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-Ph	Cl	256	22	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	Ph-N	Br	62.5
C22	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-Ph	CH <sub>3</sub>	256	23	CH <sub>2</sub>	-	O	H	62.5
C23	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-Ph	H	256	24	CH <sub>2</sub>	-	O	F	62.5
C24	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-Ph	F	256	25	CH <sub>2</sub>	-	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	62.5
C25	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	N-Ph	Br	256	26	CH <sub>2</sub>	-	O	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	125
C26	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	Cl	256	27	CH <sub>2</sub>	-	NH	H	62.5
C27	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	CH <sub>3</sub>	128	28	CH <sub>2</sub>	-	NH	F	62.5
C28	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	H	128	29	CH <sub>2</sub>	-	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	15.62
C29	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	F	256	30	CH <sub>2</sub>	-	NH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	7.8
C30	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -Cl)Ph	Br	256	31	CH <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub> -N	H	31.25
C31	CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -F)Ph	Cl	256	32	CH <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub> -N	F	62.5
C32	CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -F)Ph	CH <sub>3</sub>	128	33	CH <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub> -N	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	31.25
C33	CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -F)Ph	H	256	34	CH <sub>2</sub>	-	CH <sub>3</sub> -N	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	7.8
C34	CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -F)Ph	F	256	Ampisilin					64
C35	CH <sub>2</sub>	-	N-( <i>p</i> -F)Ph	Br	256	Gentamisin					32
C36	CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	Cl	128	Ofloksazin					0,25
C37	CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	CH <sub>3</sub>	256	Vankomisin					1
C38	CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	H	256	Flukonazol					n.d.
C39	CH <sub>2</sub>	-	N-Ph	F	256	Amfoterisin B					n.d.

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

## MATERYAL VE YÖNTEM

### Doking Çalışması ve Yazılım-Algorithmının Validasyonu

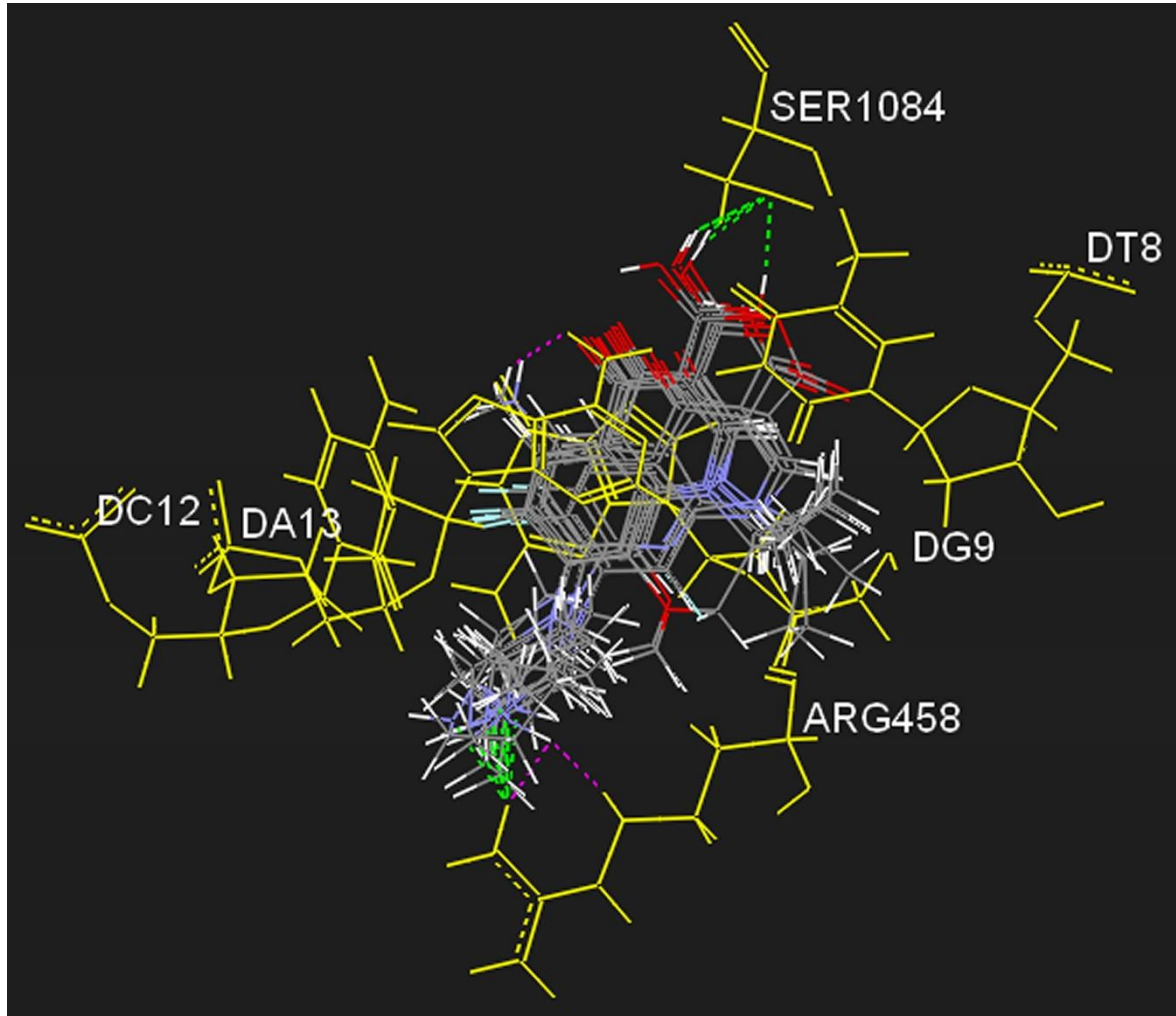
Doking çalışmasında, *S. aureus*'a ait DNA giraz enziminin (PDB ID: 2XCT) kristal yapısında gözlenen siprofloksazin molekülü kullanılarak yapılan doking çalışması sonucu ligandın saptanan en iyi bağlanma şeklinin koordinatları arası RMSD=1,51 olarak tespit edilmiştir. Doking çalışmaları için öncelikle *Discovery Studio* yazılımının validasyonu yapılmıştır. Yazılımda ve *CDOCKER* algoritması kullanılmıştır [11-13]. Doking çalışması sonucu Şekil 1'de gösterilmiştir. *Discovery Studio* yazılımının ve *CDOCKER* algoritmasının validasyonu kanıtlanmıştır.



**Şekil 1.** Bağlanma bölgesinin görünüşü (sarı: bağlanma yöreni, pembe: kristal yapıdaki siprofloksazin, yeşil: doking çalışması sonucu öngörülen siprofloksazin bağlanma şekli).

### 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 2' 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 2.** Florokinolon 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).

## Farmakofor Model Geliştirme

Farmakofor model geliştirme amacıyla doking çalışmaları gerçekleştirilen florokinolon türevlerinin en çok tercih edilen bağlanma şekilleri kullanılmıştır [14]. Florokinolon türevlerinin ortak kimyasal özelliklerini belirlemek için oluşturulan ilk 10 model ve bu modellere ait veriler Tablo 2’de verilmiştir. Tüm bileşiklerin oluşturulan farmakofor modellerdeki tüm kimyasal özelliklere tam olarak yerleştiği belirlenmiştir.

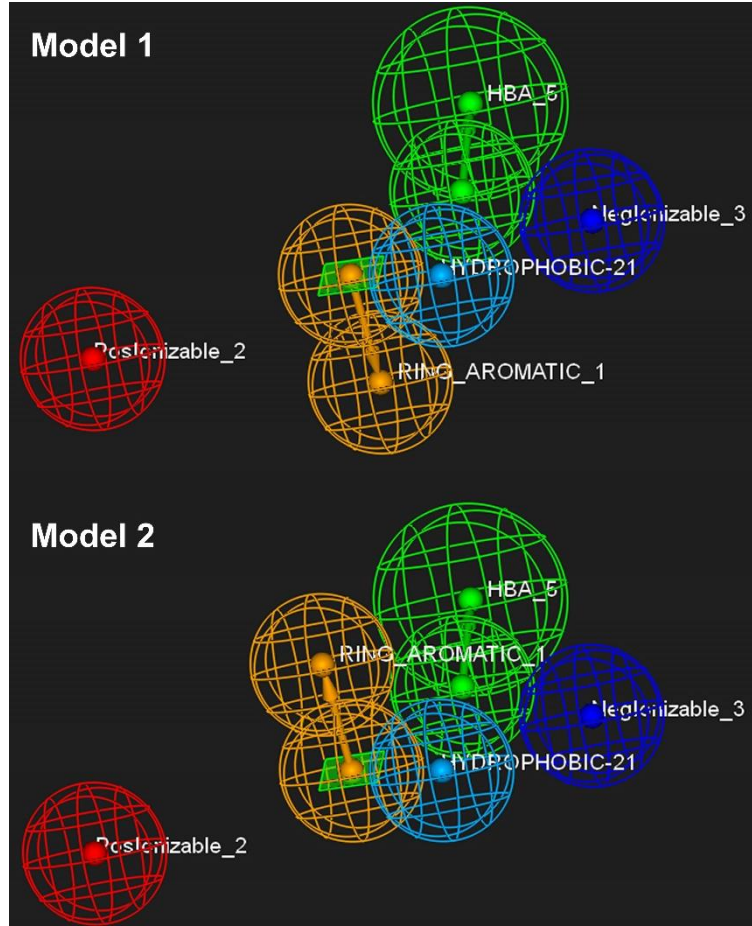
**Tablo 2.** Florokinolon türevlerinin ortak kimyasal özelliklerini belirlemek amacıyla geliştirilen farmakofor modeller (“+” ve “-” modelin ilgili özelliği içerip içermediğini, içeriyor ise kaç adet içerdiğini göstermek için kullanılmıştır).

Model No	Kimyasal Özellik					İsabet <sup>a</sup>	Skor <sup>b</sup>
	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

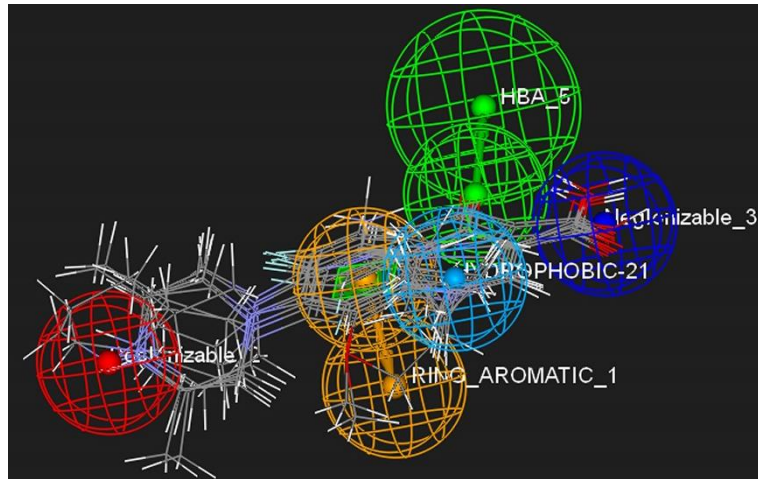
<sup>a</sup> İsabet (*Hit*): Farmakofor modele uyan bileşikler simgelemektedir. Her bir rakam sırasıyla florokinolon türevlerine karşılık gelmektedir. “1” molekülün oluşturulan farmakofor modele tam olarak uyduğunu, “0” molekülün oluşturulan farmakofor modele kısmen uyduğunu simgelemektedir.

<sup>b</sup> 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 ‘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 bileşiğinin oluşturulan modele uyumunu gösteren görünüm Şekil 4’te verilmiştir. Görüldüğü üzere tüm türevler modele tam olarak yerleşmektedir.



**Şekil 3.** Farmakofor Model 1 ve Model 2 (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, mavi: hidrofofik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcısı, lacivert: negatif iyonize olabilen).



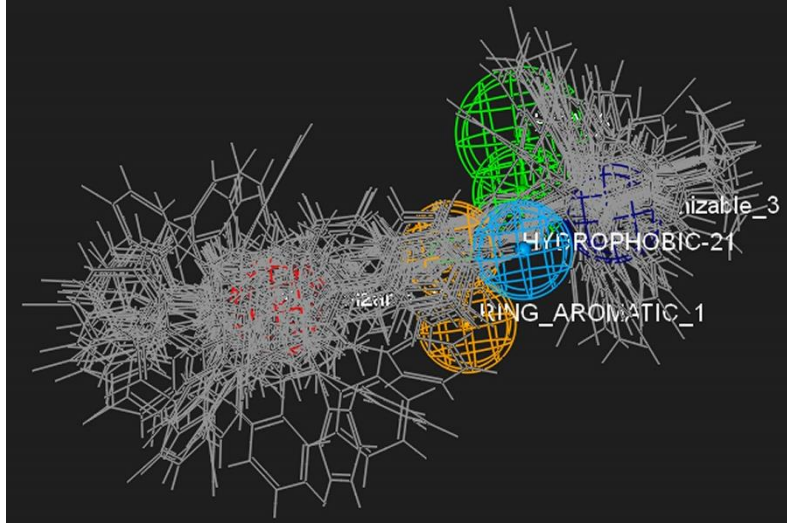
**Şekil 4.** Florokinolon türevlerinin Model 1'e uyumu (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, açık mavi: hidrofofik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcısı, lacivert: negatif iyonize olabilen).

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 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 (topoizomeraz II) enzimini inhibe ederek bakterisidal etki göstermektedir. DNA giraz enzimi, uzun bakteriyel DNA sarmalını bakteri hücrelerine sığacak şekilde katlamakta ve DNA replikasyonu, rekombinasyonu, tamiri gibi görevlerde yer almaktadır [15,16]. DNA giraz enziminin topoizomeraz II tipinde olması ile benzoksazol türevi bileşiklerin bilinen topoizomeraz II etkileri ilişkilendirilerek [17-21] 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.

Bu çalışmada Tablo 1'de verilen maddelerin Model 1'e uyumu (*mapping*) incelenmiştir (Şekil 5.). 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 (Tablo 3). 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 4. ile Şekil 5. 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, florokinolonlar ise 217-278 aralığında; yine yazılım ile logP'leri hesaplatıldığında benzoksazoller 1,829-5,732 aralığında, florokinolonların ise 1,222-2,299 aralığında saptanmıştır (Tablo 4, Tablo 5).





**Şekil 5.** Benzoksazol bileşiklerinin Model 1'e uyumu (kırmızı: pozitif iyonize olabilen, turuncu: aromatik halka, açık mavi: hidrofobik alifatik, yeşil: hidrojen bağı alıcı, lacivert: negatif iyonize olabilen).

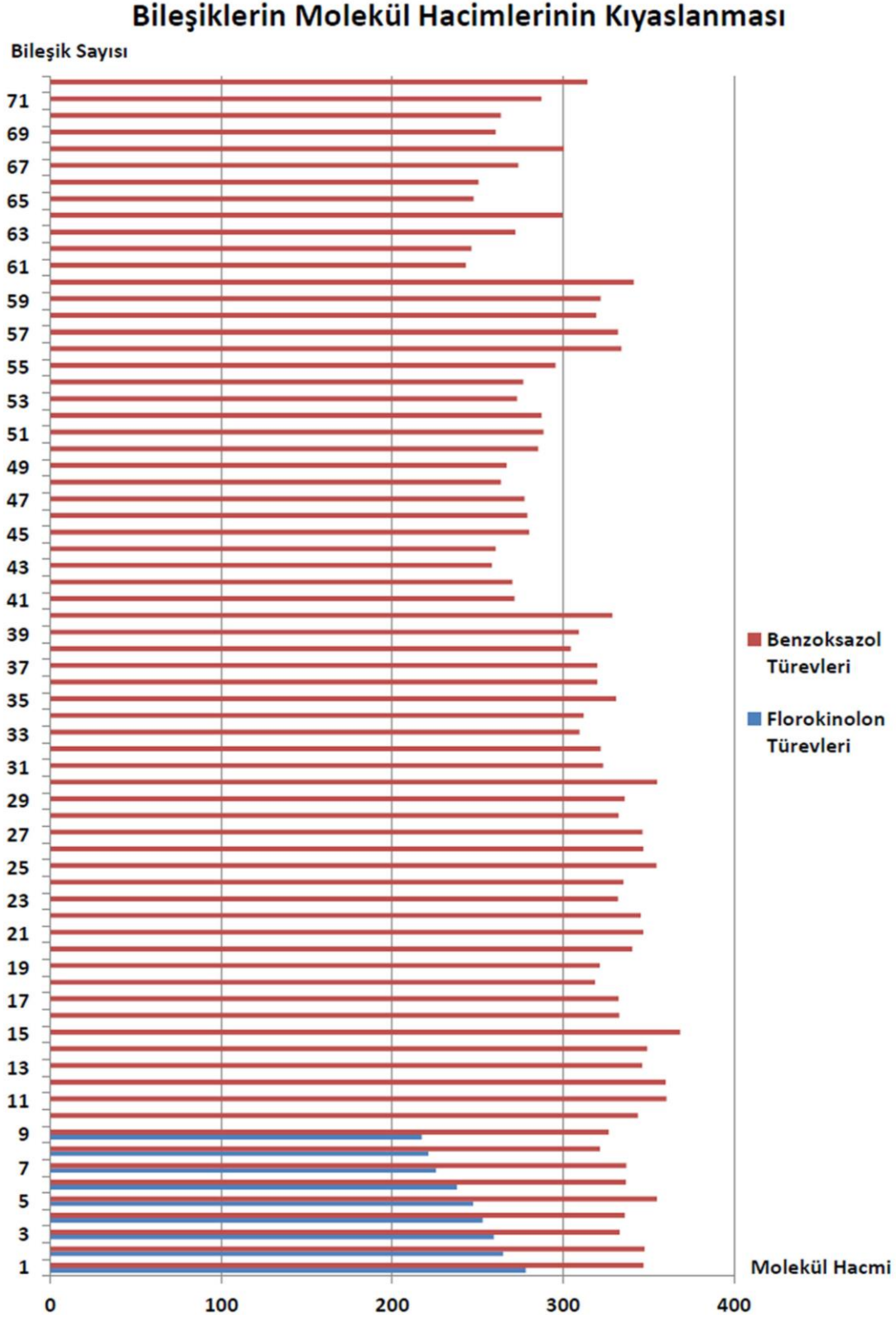
**Tablo 3.** Benzoksazol bileşiklerinin Model 1'e uyumu.

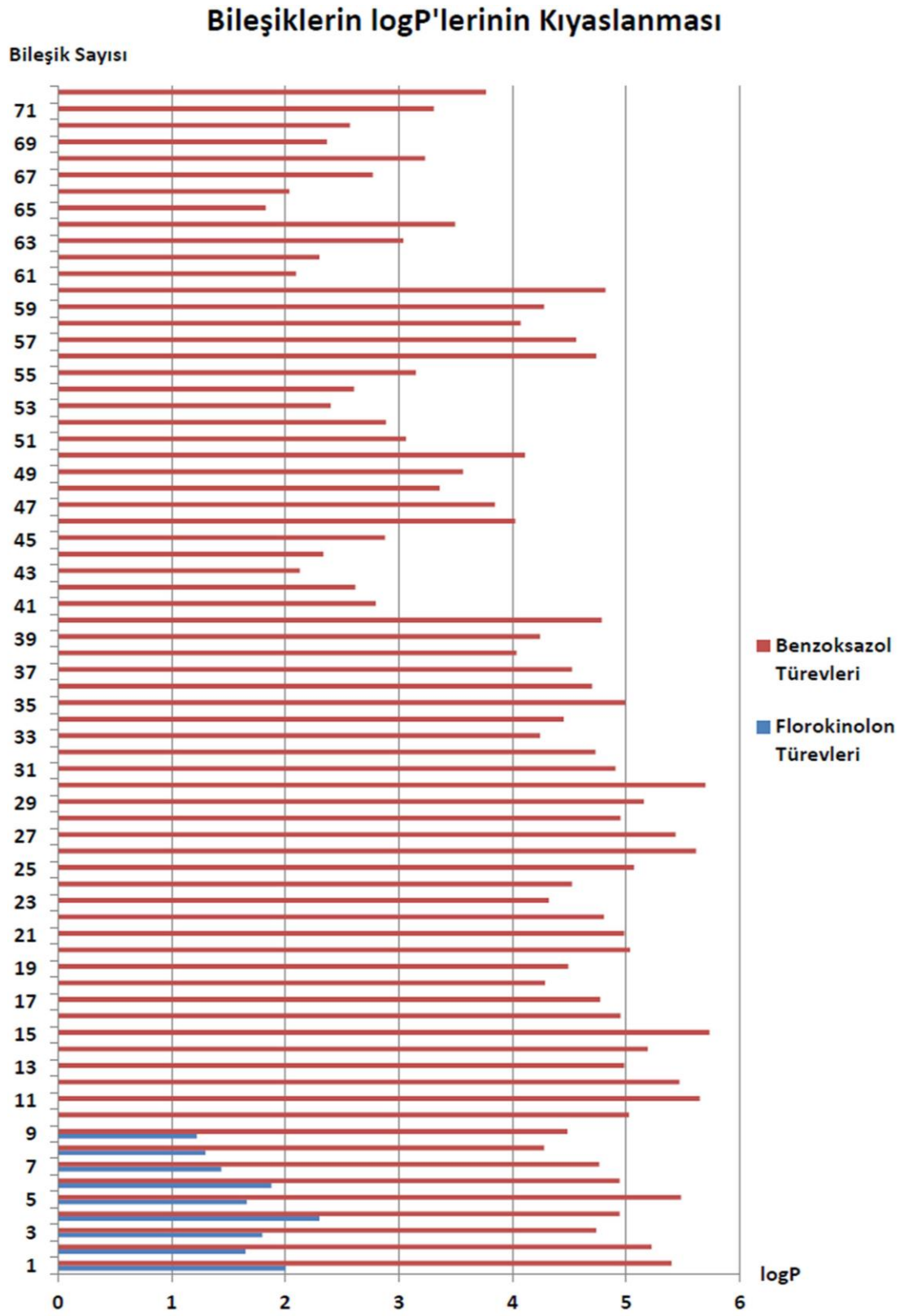
Bileşik	Eşleşme <sup>a</sup>	Skor <sup>b</sup>	Bileşik	Eşleşme	Skor	Bileşik	Eşleşme	Skor
C1	11011	3,157	C25	11001	2,851	11	11001	2,794
C2	11001	2,806	C26	11011	2,895	12	11001	2,790
C3	11011	3,142	C27	11001	2,828	13	11001	2,799
C4	11011	3,086	C28	11001	2,827	14	11001	2,821
C5	11011	3,120	C29	11001	2,796	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

<sup>a</sup> 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.

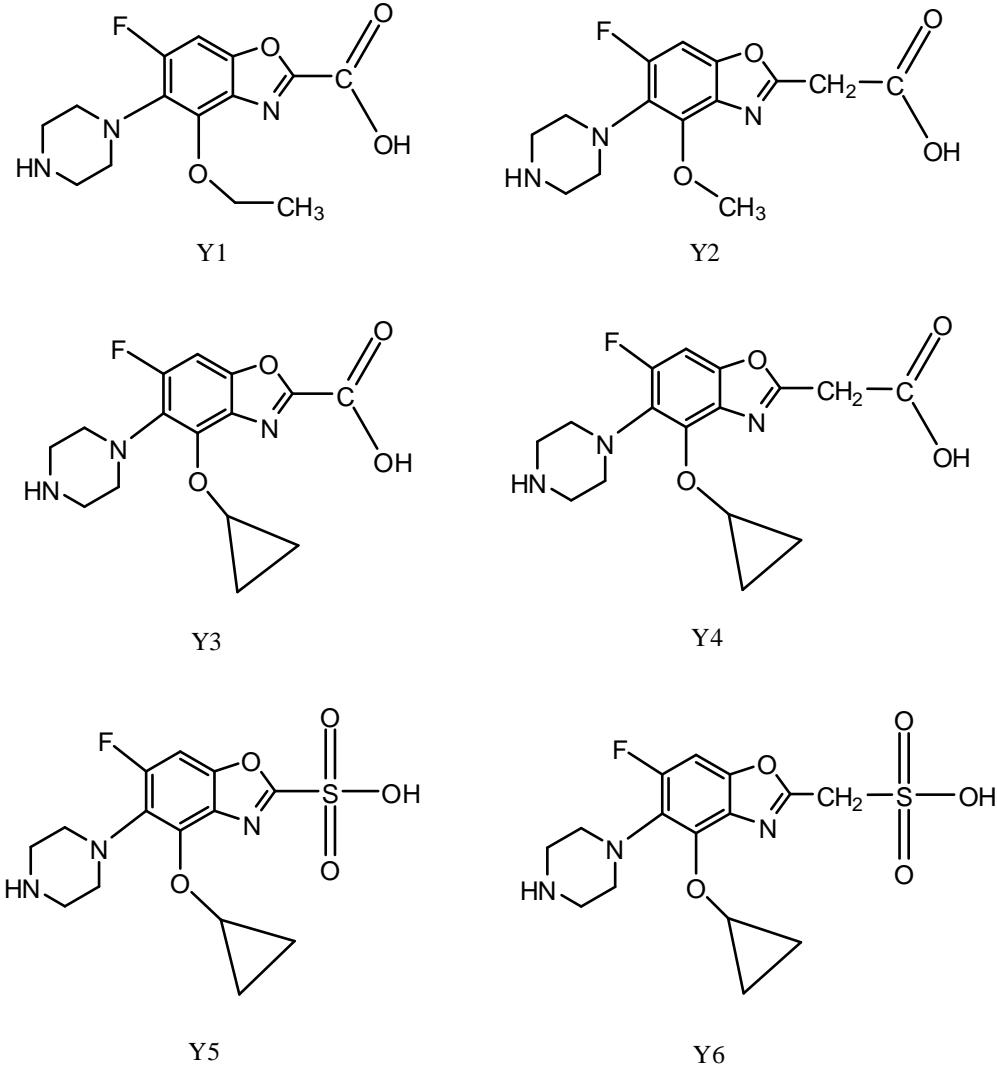
<sup>b</sup> Skor (*Fit Value*): bileşiklerin modele uyumunu derecelendirmek için yazılım tarafından verilen puandır.

**Tablo 4.** Benzoksazol ve florokinolon türevlerinin Model 1'e uyan konformasyonlarının molekül hacimleri.

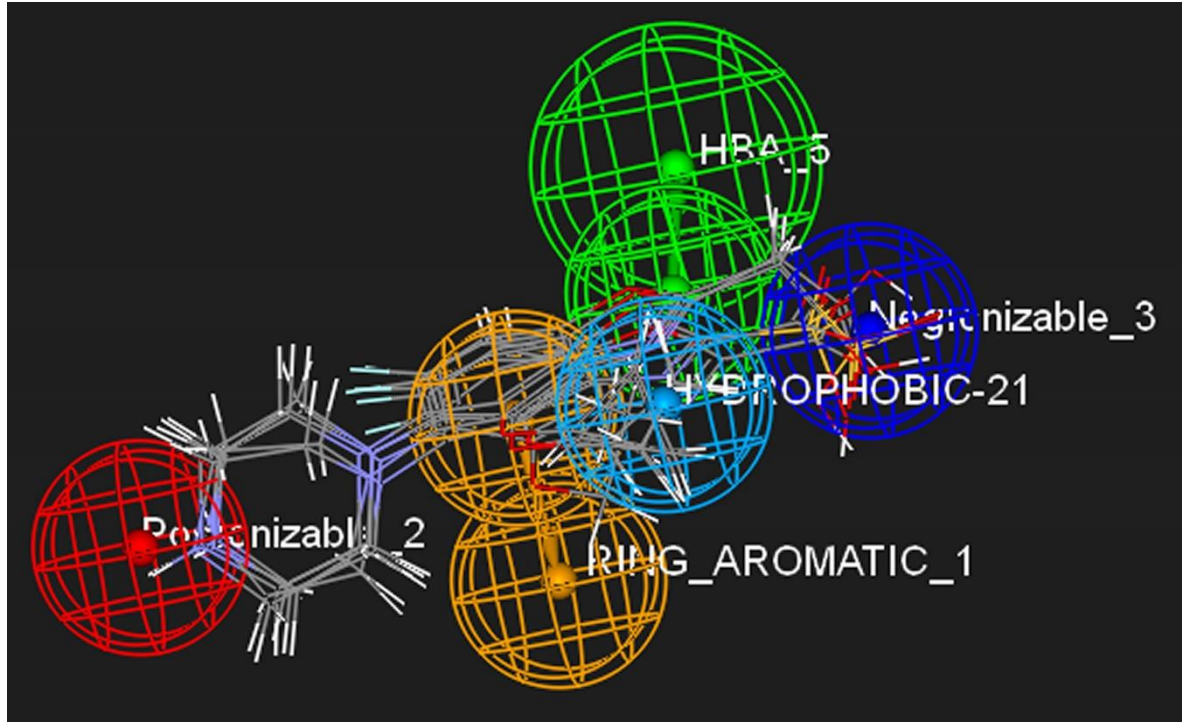


**Tablo 5.** Benzoksazol ve florokinolon türevlerinin yazılım aracılığı ile hesaplanan logP değerleri.

Doking çalışması 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 6). Şekil 7'de görüldüğü üzere tasarlanan bu bileşikler Model 1'e tam olarak yerleşmektedir. Tablo 6'da 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 skorlara (3,308-5,000), molekül hacimlerine (217-278) ve logP değerlerine (1,222-2,299) yakın olarak gözlenmiştir. Sonuç olarak yapılan bu doking çalışması doğrultusunda tasarlanan ve Şekil 6'da gösterilen bu bileşiklerin sentezlenerek, antibakteriyel etkilerinin incelenmesi hedefi ümit verici ileriki çalışmalar için başlangıç oluşturabilir.



**Şekil 6.** Farmakofor Model 1'e uyan, antibakteriyel etkisi incelenmesi önerilen benzoksazol türevi bileşikler.



Şekil 7. Tasarlanan benzoksazol türevi bileşiklerin Model 1'e yerleşmesi.

Tablo 6. Tasarlanan bileşiklerin Model 1'e uyumunu gösteren veriler.

Bileşik	Eşleşme <sup>a</sup>	Skor <sup>b</sup>	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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Skor (*Fit Value*): bileşiklerin modele uyumunu derecelendirmek için yazılım tarafından verilen puandır.

**KAYNAKLAR**

1. Daidone, G., Maggio, B., Schillaci, D. (1990). Salicylanilide and its heterocyclic analogues. A comparative study of their antimicrobial activity. *Pharmazie*, 45(6), 441-442.
2. Prudhomme, M., Guyot, J., Jeminet, G. (1986). Semi-synthesis of A23187 (calcimycin) analogs. IV. Cation carrier properties in mitochondria of analogs with modified benzoxazole rings. Antimicrobial activity. *The Journal of Antibiotics*, (Tokyo), 39, 934 – 937.
3. Haansuu, J.P., Klika, K.D., Söderholm, P.P., Ochaveranko, V.V., Pihlaja, K., Haahtela, K.K., Vuorela, P.M. (2001). Isolation and biological activity of frankiamide. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 27, 62 – 66.
4. Temiz-Arpaci, O., Aki-Sener, E., Yalçın, I., Altanlar, N. (2002). Synthesis and antimicrobial activity of some 2-[p-substituted-phenyl]benzoxazol-5-yl-arylcarboxyamides. *Archiv der Pharmazie*, (Weinheim), 335, 283 – 288.
5. Temiz-Arpaci, O., Ozdemir, A., Yalçın, I., Yildiz, I., Aki-Sener, 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. *Archiv der Pharmazie* (Weinheim), 338, 105 – 111.
6. Temiz-Arpaci, O., Eylem, C., Goztepe, B., Kaynak-Onurdag, F., Ozgen, S., Senol, F.S., Erdogan-Orhan, I. (2013). Synthesis and different biological activities of novel benzoxazoles. *Acta Biologica Hungarica*, 64, 249 – 261.
7. Arisoy, M., Temiz-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.
8. Arisoy, M., Temiz-Arpaci, O., Kaynak-Onurdag, F., Ozgen, S. (2012). Synthesis and Antimicrobial activity of novel benzoxazoles. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 67c, 466 – 472.
9. Arisoy, M., Temiz-Arpaci, O., Kaynak-Onurdag, F., Ozgen, S. (2014). Synthesis and Antimicrobial evaluation of 2-(p-substitutedphenyl)-5-[(4-substitutedpiperazin-1-yl)acetamido]-benzoxazoles. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung*, 69c, 9-10, 368-374.
10. Arisoy, M., Temiz-Arpaci, O., Kaynak-Onurdag, F., Ozgen, S. (2016). Synthesis of some piperazinobenzoxazole derivatives and their antimicrobial properties. *Indian Journal of Chemistry*, 55b, 240-247.
11. Accelrys software inc., Accelrys Discovery Studio, Version 2.1, (2008).

12. Wu, G., Robertson, D.H., Brooks, C.L., Vieth, M. (2003). Detailed analysis of grid-based molecular docking: a case study of CDOCKER - A CHARMM-Based MD docking algorithm. *Journal of Computational Chemistry*, 24, 1549-1562.
13. 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. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47, 45-55.
14. 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. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 56, 30-38.
15. Sarközy, G. (2001). Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinary Medicine*, 46, 257-274.
16. Soni, K. (2012). Fluoroquinolones: Chemistry & Action – A Review, *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2, 43-53.
17. 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. *The Journal of Antibiotics*, 46, 1089-1094.
18. Pinar, A., Yurdakul, P., Yildiz, I., Temiz-Arpaci, O., Acan, N.L., Aki-Sener, E., Yalcin, I. (2004). Some fused heterocyclic compounds as eukaryotic topoisomerase II inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 317, 670-674.
19. 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. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 15, 1593-603.
20. 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. *International Journal of Cancer*, 119, 213-220.
21. Oksuzoglu, E., Tekiner-Gulbas, B., Alper, S., Temiz-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.