

**BAZI ANTİBAKTERİYAL ETKİLİ 5-SÜBSTİTÜE KARBONİLAMİNO-  
2-(*p*-SÜBSTİTÜEBENZİL)BENZOKSAZOL TÜREVLERİNİN  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*'A KARŞI KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ  
ANALİZLERİ**

QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS ANALYSIS OF  
SOME ANTIBACTERIAL ACTIVE 5-SUBSTITUTEDCARBONYLAMINO-  
2-(*p*-SUBSTITUTEDBENZYL)BENZOXAZLE DERIVATIVES AGAINST  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

**Betül P. TEKİNER-GÜLBAŞ**

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı,  
06100 Tandoğan, Ankara - TÜRKİYE

**ÖZET**

*Bu çalışmada, bir seri önceden sentezleri gerçekleştirilmiş ve in vitro ortamda gram-pozitif bakteri Staphylococcus aureus ATCC 25923'e karşı antimikrobiyal etkileri belirlenmiş, bazı 5-sübstitüebenzamido- ve 5-sübstitüefenilasetamido-2-(*p*-sübstitüebenzil)benzoksazol türevlerine Hansch analiz metodu kullanılarak Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri(QSAR) analizleri gerçekleştirilmiştir.*

**Anahtar Kelimeler:** Benzoksazol, Antibakteriyal etki, Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri, Hansch Analizi

**ABSTRACT**

*In this research, the Quantitative Structure-Activity Relationships (QSAR) analysis of a set of previously synthesized 5-substitutedbenzamido- and 5-substitutedphenylacetamido-2-(*p*-substitutedbenzyl)benzoxazole derivatives, which were tested in vitro for their antimicrobial activity against Staphylococcus aureus ATCC 25923, was performed by using Hansch analysis method.*

**Key Words:** Benzoxazole, Antibacterial activity, Quantitative Structure-Activity Relationships, Hansch Analysis

## GİRİŞ

Günümüzde Farmasötik ve Medisinal Kimya alanında çalışan araştırmacıların en önemli hedeflerinden birisi de, ilaç etken maddesi olabilecek spesifik etkili yeni kimyasal bileşiklerin tasarımını sağlayabilmektir. Yeni ilaç etken maddesi olabilecek bileşikler tasarlama ve geliştirmede, kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizleri bu hedefe ulaşmak için kullanılan araçların başında gelmektedir. Bu şekilde, bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerden hareketle, istenilen etkiyi en iyi şekilde gösterebilecek önder yapıları tasarlamak mümkün olabilmektedir. Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri, kimyasal bileşiklerin moleküler nitelikleri (yapısal / fizikokimyasal özellikleri) ile biyolojik aktiviteleri arasındaki ilişkileri matematiksel yöntemlerle nicel olarak çözümlenme çalışmalarıdır. Bu çalışmalar sonucunda, analizlenen bileşiklerin nicel olarak saptanan moleküler nitelikleri ile biyolojik etkileri arasındaki ilişkilerden yararlanılarak, ideal ilaç etken maddesi olabilecek yeni önder bileşiklerin tasarım ve gerçekleştirilmesi sağlanmaya çalışılır (1).

Tedavi amacı ile kullanılan ilaçlar arasında kemoterapötik etkili ilaçlar ilk sıralarda yer almalarına rağmen kemoterapötik ajanlara karşı zaman içerisinde mikroorganizmaların rezistans kazanması veya istenilmeyen bazı yan etkilerinin bulunması bu ilaçların kullanım alanlarını kısıtlamaktadır (2). Bu durum araştırmacıları daha etkili ve daha geniş spektruma sahip kemoterapötik etkili yeni ilaçlar üzerinde çalışmalara yönlendirmektedir.

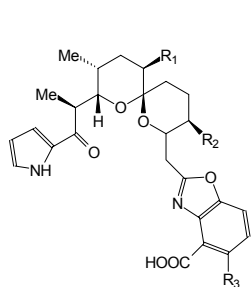
Araştırmalar, heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların potent mikrobiyolojik etki gösterebileceğini bildirmektedir (3). Yine yapılan araştırmalar, heterosiklik yapı olarak benzoksazol çekirdeği taşıyan türevlerin, mikrobiyolojik etkileri yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu göstermektedir (4-14).

*Staphylococcus aureus*, Micrococaceae familyasından olan kok şeklinde bir bakteridir. Doğada oldukça yaygın olan, tozda, toprakta eşya üzerinde, insan ve hayvan derisinde, ağız ve nazofarinks floralarında bulunan Stafilokoklar çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilen, özellikle hastane enfeksiyonu etkenleri arasında ilk sıralarda yer alan, kümeleşme özelliği gösteren, gram-pozitif koklardır. Sporsuz olmalarına rağmen kuruluğa karşı da dayanıklılıkları fazladır. *Staphylococcus aureus*'un oluşturduğu hastalıklar; abseler, fronkül, sikosiz, kan çıbanı (carbuncle), panaris, hidroadenit, blefarit (göz kapağı iltihabı), hordeolum (arpacık), faranjitler, peritonsiller abse, sepsis, endokardit, perikardit, plevra ampiyemi, osteomyelit, periostit, septik artrit, bursit tromboflebit, otitis media, menenjit, pnömoni, sinuzit, prostatit, perinefritik abse, besin zehirlenmesi ve hastane enfeksiyonlarıdır (15-21).

Bakteriler antimikrobiyal ajanlara karşı çok sayıda savunma mekanizmaları geliştirmekte ve gün geçtikçe ilaçlara drençli patojenlerin miktarı artmaktadır (22). Genellikle *S. aureus* gibi bir çok patojen yapısında bulunan ve membran translocasları olan multidrug resistans pompaları (MDRs), aracılığı ile rezistans kazanarak, kendisine karşı kullanılan antibakteriyal ajanları toksinler gibi hücreden dışarıda bırakarak etkin bir savunma yapmaktadır (23-27). Penisilinaza dirençli penisilin türevlerinin kullanıma sunulmasından kısa bir süre sonra metisiline dirençli stafilokok suşları izole edilmeye başlanmıştır. Stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli konu metisilin direncidir. Metisiline dirençli stafilokokların diğer beta-laktamlara dirençli olması bu suşlar ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde glikopeptidlere alternatif olabilecek yeni antimikrobik arayışlarını gündeme getirmiştir (28-30).

Günümüze kadar yapılan araştırmalar, benzoksazol halka sisteminde 2. konumdan süstitüsyonun etki şeklini (31-33), 5. konumdan süstitüsyonun ise etki şiddetini belirlediğini ortaya koymaktadır (33-36). Son yıllarda, yapısında benzoksazol çekirdeği içeren; *Streptomyces chartreusis* NRRL suşundan biyosentez yoluyla elde edilen kalsimisin (A-23187) (Tablo 1) popularite kazanması, bununla beraber kalsimisin sınıfı antibiyotikler olarak bilinen ve yine biyosentez yolu ile elde edilen cezomisin, X-14885A, CP61,405 ve AC7230 adlı kemoterapötik etkili birçok bileşiğin (Tablo 1) ve HIV-1 RT (Human Immunodeficiency Virus Type-1 Reverse Transcriptase) inhibitörü olarak klinik değere sahip olan bileşiklerin benzoksazol çekirdeği taşıması, bu halka sisteminin önemini arttırmış ve çalışmalarımızı benzoksazol bileşikleri üzerinde yoğunlaştırmamızın yerinde olacağını göstermiştir (37-41).

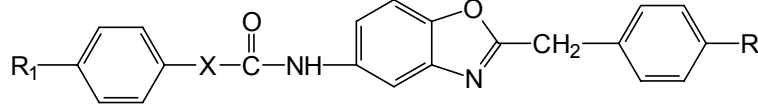
**Tablo 1.** Bilinen kalsimisin antibiyotikler



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
A-23187 (KALSİMİSİN)	Me	Me	NHMe
Cezomisin	Me	Me	H
X-14885A	H	Me	OH
CP61,405	H	H	OH
AC7230	Me	Me	OH

Bu çalışmada, sentezi önceden gerçekleştirilmiş (12-14) ve *in vitro* ortamda gram-pozitif mikroorganizma olan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923'e karşı antibakteriyal etkileri belirlenmiş bir seri bazı 5-süstitübenzamido / fenilasetamido-2-(p-süstitü benzilbenzoksazol

türevi bileşiklerin (Şekil 1) kantitatif yapı-etki ilişkilerini belirlemek üzere Hansch analizleri yapılmıştır. Böylece test edilen bileşiklerin taşıdığı süstitüentlere ait fizikokimyasal özellikler ile aktivite arasındaki ilişkiler belirlenerek, daha ideal etkili türevlerin hazırlanmasına ışık tutacak önermelerin açığa çıkarılması amaçlanmıştır.



**X:** -CH<sub>2</sub>, -

**R:** -H, -Cl

**R<sub>1</sub>:** -H, -Br, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NO<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,

**Şekil 1**

## MATERYAL VE METOD

Biyolojik etkinin, kimyasal bileşiğin fizikokimyasal özelliklerinin bir fonksiyonu olduğunun tanımlanması kantitatif yapı-etki ilişkileri (QSAR) analizlerinde Corvin Hansch'ın ekstratermodinamik yaklaşımının temelini oluşturmaktadır (42-43). Daha sonraki uygulamalarla Hansch analiz metodu teorik ilaç tasarımında etkin ve yaygın bir kullanım alanı bulmuştur (1, 44-51). Kantitatif yapı-etki ilişkileri analizleri başlıca 2 şekilde yürütülmektedir. Bunlar;

1- Fizikokimyasal parametrik değerlerin kullanıldığı Hansch analizleri olarak bilinen ekstratermodinamik yöntem.

2- Yapısal parametrik değerlerin kullanıldığı *de nova* analizleridir.

Hansch analiz metodunda, homolog bir serideki bileşiklerin biyolojik etkilerinin onların fizikokimyasal özelliklerin bir fonksiyonu olduğu ifade edilerek, aşağıda verilen şekilde formüle edilmektedir:

$$f_{(\text{Biyolojik etki})} = f_{(\text{hidrofobik})} + f_{(\text{elektronik})} + f_{(\text{sterik})} + f_{(\text{yapısal})} + f_{(\text{teorik})}$$

Böylece homolog bir dizin içerisinde moleküllerin, elektronik, sterik, hidrofobik ve yapısal gibi değişik özelliklerinin biyolojik etki üzerine gösterdikleri olası katkılarının kantitatif değerleri bulunabilmektedir (1,52).

Hansch analiz metodu, matematiksel olarak aşağıdaki şekilde tanımlanabilir:

$$Y_{(\text{biyolojik aktivite})} = B_0 + B_1X_1 + B_2X_2 + \dots + B_nX_n + \varepsilon$$

X = Parametrik değerler şeklindeki fizikokimyasal sabiteler.

$B$  = Fizikokimyasal özelliğin biyolojik aktiviteye olan katkısını tanımlayan sabit

$\epsilon$  = Açıklanamayan artık kısmın biyolojik aktiviteye olan averaj nitelikteki sabit katkısı.

$Y = \log 1/C$  = Logaritmik olarak bulunan biyolojik etki değeri.

Bu çalışmada ana yapısı şekil 1’de gösterilen 19 adet benzoksazol türevine kantitatif yapı-etki ilişkilerini tanımlamak için Hansch analizi uygulanmıştır. Analizde,  $R_1$  konumu için; fizikokimyasal özellikleri tanımlamak amacıyla bağımsız değişkenler olarak hidrofobik süstitüent parametresi olan  $\pi$ , elektronik süstitüent parametreleri olarak  $\sigma$ ,  $F$ ,  $R$ , sterik parametreler olarak da  $L$ ,  $B_1$  ve  $B_4$  kullanılmıştır. İndikatör parametre olarak ise, X konumunda benzoksazol yapısının 5. konumunda yer alan fenil ile amid karbonili arasında metilen grubu varken 1, olmadığında 0 olarak  $I_x$ , benzoksazol yapısının 2. konumuna bağlı benzil grubunun para konumundaki R pozisyonunda hidrojen atomu varken 0, klor atomu varken 1 olarak değerlendirilen  $I_R$  kullanılmıştır.

#### ***Staphylococcus aureus*'a Karşı Antibakteriyal Etki ile ilgili Hansch Analizleri**

Kubinyi tarafından hazırlanan BILIN adlı paket programı kullanılarak (53) yürütülen çoklu regresyon analizi sonucunda gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*'a karşı belirlenen parametreler, gözlenen ve hesaplanan biyolojik aktivite değerleri ile arasındaki fark belirlenmiş ve bunlara ait değerler Tablo 2’de verilmiştir.

QSAR analizi sonucunda ortaya çıkan denklem aşağıdaki gibidir.

$$\log 1/C = + 0.357 (\pm 0.19)I_x - 0.374 (\pm 0.25)\pi_{R1} + 0.293 (\pm 0.16)L_{R1} - 1.150 (\pm 0.69)R_{R1} + 2.757 (\pm 0.52)$$

$$n = 19; R^2 = 0.851; s = 0.190; F = 9.153; q^2 = 0.505; s\text{-PRESS} = 0.254$$

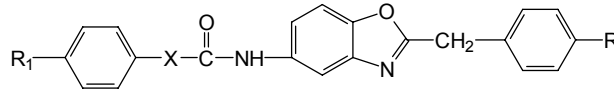
$$DF = 14; F_{\text{Tab}} = F_{(4, 14, 0.05)} = 3.11$$

Bu denklem istatistiksel veriler göz önüne alındığında % 85 oranında ( $R^2 = 0.851$ ) anlamlı bulunmuştur. Yürütülen regresyon işleminde ayrıca çapraz validasyon işlemi uygulanarak

denklemin önerme gücünü belirten  $q^2 = 0.505$  olarak, modelin önerme gücünün standart hatasını gösteren

s-PRESS değeri ise 0.254 olarak bulunmuştur (1, 54). Korelasyon denklemine göre hesaplanan  $F$  testi değeri (9.153), tablo  $F$  testi değerinden ( $F_{(4, 14, 0.05)} = 3.11$ ) daha büyük olduğundan ele geçen model istatistiksel açıdan  $p > \% 95$  olasılık limitleri içerisinde geçerli ve anlamlı bulunmuştur.

**Tablo 2.** *S aureus*'a karşı elde edilen QSAR analizi sonucunda kullanılan bileşiklere ait tanımlayıcı olarak seçilen parametreler, gözlenen, hesaplanan log 1/C değerleri ile farkları



Bil.No.	X	R	R <sub>1</sub>	I <sub>X</sub>	$\pi_{R1}$	L <sub>R1</sub>	R <sub>R1</sub>	MİK (µg/ml)	Gözlenen log 1/C	Hesaplanan log 1/C	Fark
1	-	H	H	0	0	2.06	0	200	3,2153	3,360	-0,145
2	-	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	1.02	4.92	-0.1	50	3,8530	3,931	-0,078
3	-	H	NO <sub>2</sub>	0	-0.28	3.44	0.16	50	3,8732	3,685	0,189
4	-	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	0	1.98	4.11	-0.13	200	3,2838	3,369	-0,086
5	-	H	Br	0	0.86	3.83	-0.17	50	3,9109	3,752	0,159
6	-	H	F	0	0.14	2.65	-0.34	50	3,8406	3,871	-0,031
7	CH <sub>2</sub>	H	Br	1	0.86	3.83	-0.17	25	4,2266	4,109	0,118
8	CH <sub>2</sub>	H	F	1	0.14	2.65	-0.34	50	3,8578	4,228	-0,370
9	CH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	1	0.56	3.0	-0.13	25	4,1540	3,932	0,222
10	-	Cl	H	0	0	2.06	0	200	3,2587	3,360	-0,101
11	-	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0	1.02	4.92	-0.1	50	3,8931	3,931	-0,038
12	-	Cl	NO <sub>2</sub>	0	-0.28	3.44	0.16	100	3,6105	3,685	-0,074
13	-	Cl	Br	0	0.86	3.83	-0.17	50	3,9462	3,752	0,194
14	-	Cl	F	0	0.14	2.65	-0.34	50	3,8817	3,871	0,010
15	CH <sub>2</sub>	Cl	Br	1	0.86	3.83	-0.17	50	3,9597	4,109	-0,149
16	CH <sub>2</sub>	Cl	F	1	0.14	2.65	-0.34	12.5	4,4995	4,228	0,271
17	CH <sub>2</sub>	Cl	H	1	0	2.06	0	50	3,8772	3,717	0,160
18	CH <sub>2</sub>	Cl	Cl	1	0.71	3.52	-0.15	50	3,9152	4,051	-0,136
19	CH <sub>2</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>	1	-0.28	3.44	0.16	50	3,9262	4,042	-0,115
Siprofloksazin	-	-	-	-	-	-	-	3.125	-	-	-
Gentamisin	-	-	-	-	-	-	-	3.125	-	-	-

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, önceden sentezleri gerçekleştirilerek (12-14) *in vitro* ortamda gram-pozitif mikroorganizma olan *Staphylococcus aureus* ATCC 25923'e karşı antibakterial etkileri belirlenmiş, bazı 5-süstitübenzamido- ve 5-süstitüefenilasetamido-2-(p-süstitübenzil)benzoksazol türevi bileşikler kullanılarak, kantitatif yapı-etki ilişkilerini belirlemek üzere Hansch analizleri yapılmıştır. Böylece test edilen bileşiklerin taşıdığı süstitüentlere ait

fizikokimyasal özellikleri değerlendirilerek yapı ile aktivite arasındaki ilişki kurulmuş, daha ideal etkili türevlerin hazırlanmasına ışık tutacak önermeler açığa çıkartılmıştır.

Bileşiklerin yapıları değerlendirildiğinde benzoksazol halkasının 2. konumunda benzil yapısının bulunduğu görülmektedir. Benzil yapısının para pozisyonundan Cl ile süstitüsüyonu bileşiğin lipofilitesini değiştirmekte, substitüe olmayan türevlerle kıyaslandığında, X konumunda CH<sub>2</sub> köprüsünün de varlığında, etkide artış sağladığı görülmektedir. Benzoksazol halkasının 5. konumunda karbonil amino grubu ile fenil grubu arasında metilen köprüsünün varlığı aktivitede artışa neden olmaktadır.

Bileşiklerin gram-pozitif bakterilerden *S. aureus*'a karşı antibakterial etkilerini değerlendirmek üzere gerçekleştirilen Hansch analizi sonucunda, *S. aureus*'a karşı aktivite için R<sub>1</sub> konumunun R konumundan daha önemli olduğu bulunurken R<sub>1</sub> konumundaki süstitüentin sterik özelliklerinin etki için önem taşıdığı belirlenmiştir. Bu konuma hidrofobik özelliği düşük, negatif rezonans etki yapabilecek ve maksimum uzunluğa sahip bir süstitüentin getirilmesi ile aktivitede artış sağlanabileceği saptanmıştır. Bileşiklerde X ile gösterilen konumda metilen grubunun varlığının aktiviteyi arttırıcı yönde katkısı izlenmiştir.

Analizlenen serideki türevler arasında yapı-etki ilişkileri irdelendiğinde, R konumunda lipofiliteyi arttırıcı Cl süstitüenti içeren, R<sub>1</sub> konumunda negatif rezonans etki yaratabilecek F gibi elektronegatif süstitüent taşıyan ve 5. konumdaki süstitüent üzerindeki X ile gösterilen pozisyonda metilen köprüsü içeren 16 numaralı bileşik *S. aureus*'a karşı en etkili bileşik olarak bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. **Aki-Şener, E., Yalçın, İ.**, Farmasötik ve Medisinal Kimya'da İlaç Etken Madde Tasarım Yöntemleri -1, Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizleri (QSAR), Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, No:86, p.40-181(2003)
2. **İlaç ve ilaç kimya endüstrisi işverenler sendikası** : ilaç tüketimi ; ilaç ve ilaç endüstrisi, **1. baskı**, s.34-43 (1984)
3. **Daidone, G., Maggio, B., Schillaci, D.**, "Salicylanilide and its heterocyclic analogues. A comparative study of their Antimicrobial activity" *Pharmazie*, **45(6)**, 441-442 (1990).
4. **Cutting, W.C., Robert, M.D. , Dreisbach, M.D., Neff, B.J.**, "Antiviral Chemotherapy, Further Trials" *Stanford Bed. Bull.*, **6**, 481 – 487 (1948).

5. **Cossey, H.D., Gartside, R.N., Stephens, F.F.**, “The Antimicrobial Activity of Benzothiazole basic ethers and related compounds” *Arzneimittel Forsch.*, **16(1)**, 33 – 40 (1966).
6. **Haskell, T.H., Peterson, F.E., Watson, D., Plessas, N.R., Culbertson, T.**, “Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy” *J. Med. Chem.*, **13**, 97 – 704 (1970).
7. **Şener, E., Özden, S., Yalçın, İ., Özden, S., Özden, T., Akin, A., Yıldız, S.** 2-(p-Süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri-I., *FABAD, J. Pharm. Sci.*; **11**: 190-202 (1986).
8. **Şener, E., Yalçın, İ., Özden, S., Özden, T.**, “Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-Amino-2-(p-substituted-phenyl)benzoxazole derivatives” *Doğa Bil. Der.*, **11(3)**, 391 – 395 (1987).
9. **Yalçın, İ., Şener, E., Özden, T., Özden, S., Akın, A.**, “Synthesis and microbiological activity of 5-methyl-2-[p-substituted phenyl]benzoxazoles” *Eur. J. Med. Chem.*, **25**: 705 – 708 (1990).
10. **Yalçın, İ.; Ören, İ.; Şener, E.; Akın, A.; Uçartürk, N.**, “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**, 568 – 573 (1992).
11. **Yalçın, İ., Şener, E.**, “QSARs of some novel antibacterial benzimidazoles, benzoxazoles, and oxazolopyridines against an enteric gram-negative rod; *K. Pneumoniae*” *Int. J. Pharm.*, **98**, 1–8 (1993)
12. **Yıldız Ören, İ., Tekiner-Gülbaş, B., Temiz Arpacı, Ö., Yalçın, İ., Akı-Şener, E.**, “3D-QSAR CoMFA studies on 2-(p-substitutedbenzyl)-5-(substitutedcarbonylamino)benzoxazoles as antibacterial agents against *Staphylococcus aureus*” *Asian Journal of Chemistry*, **16(3-4)**, 1359-1366 (2004)
13. **Yıldız-Ören, İ., Tekiner-Gülbaş, B. P., Yalcin, I., Temiz-Arpaci, O., Akı-Şener, E., Altanlar, N.**, “Synthesis and antimicrobial activity of new 2-[p-substituted-benzyl]-5-[substituted-carbonylamino] benzoxazoles” *Archiv der Pharmazie*, **337(7)**, 402-410 (2004)
14. **Plemper, R.K., Erlandson, K.F., Lakdawala, A.S., Sun, A., Prussia, A., Boonsombat, J., Aki-Sener, E., Yalcin, I., Yildiz, I., Temiz-Arpaci, O., Tekiner, B., Liotta, D., Snyder, J.P., Compans, R.W.**, “A Novel Target Site for Template-Based Design of Measles Virus Entry Inhibitors” *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, **101(15)**, 5628-5633 (2004)



15. **Bilgehan, H.**, Klinik mikrobiyoloji, Özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları, Barış yayınları, Fakülteler Kitabevi, Bigehan Basımevi, Bornova-İzmir. (1986).
16. **Fridkin, S.K., Welbel, S.F., Winstein, R.A.**, “Magnitude and prevention of nosocomial infection in the intensive care unit.” *Infect Dis Clin North Am.*, **11**, 479-96 (1997).
17. **Garnen, J., Jarvis, W.R.**, “CDC Definitions for nosokomiyal infections.” *Am. J. Infect. Control*, **16**, 128, (1988)
18. **Özsüt, H.**, “Yoğun bakım ünitesi enfeksiyonları.”, *Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları*, 18-19, (1997)
19. **LeBas, S., Grier, L.**, “Nosocomial pneumonia.”, *Current opinion in pulmanory medicine*, **2**, 206, (1996)
20. **Craven, D.E., Kunches, L.M.**, “Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation.” *Am. Rev. Respir. Dis.*, **133**, 792, (1986)
21. **Meyancı, G., Öz, H., Mamal Torun, M.**, “Mekanik Ventilasyon Uygulaması Sırasında Gelişen Nosokomiyal Pnömoniler”, “Ventilatory-associated pneumonia”, *Cerrahpaşa J. Med.*, **30 (3)**, 214-220 (1999)
22. **Levy, S.B.**, “The challenge of antibiotic resistance”, *Sci Am.*, **278**, 46–53 (1998).
23. **Lewis, K.**, *Transport of Molecules Across Microbial Membranes*. Broome-Smith J K, Baumberg S, Stirling C J, Ward F B. , editors. Vol. **58**. Cambridge, U.K.: Cambridge Univ., 15–40, (1999)
24. **Nikaido, H.**, “Multiple antibiotic resistance and efflux.1” *Curr Opin Microbiol.* 516–523 (1998)
25. **Paulsen, I.T., Brown, M. H., Skurray, R.A.**, “Proton-dependent multidrug efflux systems”, *Microbiol Rev.*, **60**, 575–608 (1996)
26. **Lolkema, J.S., Poolman, B., Konings, W.N.**, “Bacterial solute uptake and efflux systems”, *Curr Opin Microbiol.*, **1**, 248–253 (1998)
27. **Grinius, L., Dreguniene, G., Goldberg, E.B., Liao, C.H., Projan, S.J.**, “A staphylococcal multidrug resistance gene product is a member of a new protein family”, *Plasmid*, Mar; **27(2)**119-29. (1992)

28. **Waldogel FA.** “*Staphylococcus aureus* (Including toxic shock syndrome).”, In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed.*, New York: Churchill Livingstone, 1754-77,(1995)
29. <http://www.tedavi.saglik.gov.tr/turkhijyender/hijyendergisi99-3.htm#ssk>
30. **Keşli, R., Cander, S., Çelebi, S.**, “Stafilokok Suşlarında Fusidik Asit Direnci” “Fusidic Acid Resistance Of Staphylococcus Strains”, *The Medical Journal Of Kocatepe*, **5**, 33 - 36 , 2004
31. **Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O., Merritt, H.H.**, “Synthetic Anticonvulsants. The Preparation and Properties of some Benzoxazoles” *J. Ame. Chem. Soc.*, **67**, 905 – 907 (1945)
32. **Rips, R., Lachaize, M., Albert, O., Dupont, M.**, “Aryl-2-benzoxazoles a action anti-inflammatoire” *Chim. Ther.*, **6(2)**, 126-130 (1971)
33. **Dunwell, D.W., Evans, D.**, “Synthesis and Anti inflammatory Activity of some 2-Aryl-6-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives” *J. Med. Chem.*, **20**, 797 – 801 (1977)
34. **Dunwell, D.W., Evans, D., Hicks, T.A.**, “2-Aryl-5-Benzoxazoleacetic Acid Derivatives with Notable Anti inflammatory Activity” *J. Med. Chem.*, **18**, 53 – 58 (1975).
35. **Evans, D., Dunwell, D.W., Hicks, T.A.**, “Synthesis and Anti inflammatory Activity of some 2-Heteroaryl- $\alpha$ -methyl-5-Benzoxazoleacetic Acids” *J. Med. Chem.*, **18**, 1158 – 1159 (1975)
36. **Pedini, M., De Meo, G., Ricci, A., Bastianin, L., Jacquignon, P.**, “New Heterocyclic derivatives of Benzimidazole with Germicid Activity. VII.- 2-(5'-nitro-2'-furyl or tiyenil)-benzimidazoles with different substituents in the 5-position” *Il Farmaco*, **45(3)**, 303 – 312 (1990)
37. **Evans, D.A., Sacks, C.E., Whitney, R.A., Mandel, N.G.**, “Studies directed towards the total synthesis of the ionophore antibiotic A-23187” *Tetrahedron Letters.*, **8**, 727-730 (1978)
38. **Pasi Haansuu, J.**, “Demethyl (C-11) cezomycin-a novel antibiotic from the Symbiotic, N<sub>2</sub> – Fixing Actinomycete Frankia” Faculty of Science Departmet of Biosciences Division of General Micobiology, Graduate School in Microbiology Viiki Graduate School in Biosciences University of Helsinki.,Academic Dissertation in General Microbiology. (2002)
39. **Ören, İ., Yalçın, İ.**, “Yeni Bir Antibiyotik, Kalsimisin“ *Ank. Üniv. Ecz. Fak. Der.*, **21**,53 – 65 (1992)

40. Carrolll, S.S., Olsen, D.B., Bennett, C.D., Gotlit, L., Grahom, D.J., Condra, J.H., Stern, A.M., Shafer, J.A., Kuo, L.C., "Inhibition of HIV-1 Reverse Transcriptase by Pyridinone Derivatives" *J. Biol. Chem.*, **268(1)**, 276 – 281 (1993)
41. Akbay, A., Ören, İ., Temiz, Ö., Akı-Şener, E., Yalçın, İ., "Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted Benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b(pyridine Derivatives" *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, **53(4)**: 266-271 (2003).
42. Hansch, C., "On the Structure of Medicinal Chemistry" *J. Med. Chem.*, **19(1)**, 1 – 6 (1976)
43. Hansch, C., Sammes, P.G., Taylor, J.B., *Comprehensive Medicinal Chemistry . 4. Volume (Quantitative Drug Design)* Pergamon Press. 1<sup>st</sup>.Ed. Oxford, UK (1990)
44. Esaki, T., "Quantitative drug design studies. IV. Quantitative structure-activity relationships of ionizable substances: Antibacterial activities of phenols" *Chem. Pharm. Bull.*, **35(8)**, 3105-3111(1987)
45. Koyama, M., Ohtani, N., Kai, F., Moriguchi, I., Inouye, S., "Synthesis and quantitative structure-activity relationship analysis of N-triiodoallyl- and N-iodopropargylazoles. New antifungal agents" *J. Med. Chem.*, **30**, 552-562 (1987)
46. Domagala, J., Heifetz, C.L., Hutt, M.P., Mich, T.F., Nichols, J.B., Solomon, M., Worth, D.F., "7-(3-((Ethylamino)methyl)-1-pyrrolidiniyl)-6,8-difluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acids. New quantitative structure-activity relationships at N<sub>1</sub> for the quinolone antibacterials" *J. Med. Chem.*, **31**: 991-1001 (1988)
47. Selassie, C.D., Fang, Z., Li, R., Hansch, C., Debnath, G., Klein, T.E., Langridge, R., Kaufman, B.T., "On the structure selectivity problem in drug design. A comparative study of benzylpyrimidine inhibition of vertebrate and bacterial dihydrofolate reductase via molecular graphics and quantitative structure-activity relationships" *J. Med. Chem.*, **32**, 1895-1905 (1989)
48. Ohta, M., Koga, H., "Three-dimensional structure-activity relationships and receptor mapping of N<sub>1</sub> -substituents of quinolone antibacterials" *J. Med. Chem.*, **34**, 131-139 (1991)
49. Okada, T., Ezumi, K., Yamakawa, M., Sato, H., Tsuji, T., Tsushima, T., Motokawa, K., Komatsu, Y., "Quantitative structure-activity relationships of antibacterial agents, 7-heterocyclic amine substituted 1-cyclopropyl-6,8-difluoro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids" *Chem. Pharm. Bull.*, **41(1)**, 126-131 (1993)

50. Debnath, A.K., Hansch, C., “Mechanistic interpretation of the genotoxicity of nitrofurans using quantitative structure-activity relationships and comparative molecular field analysis” *J. Med. Chem.*, **36**, 1007-1016 (1993)
51. Gupta, R.L., Roy, N.K., “Synthesis and quantitative structure-activity relationships of O,O-diaryl O-methyl phosphorothionates for their antifungal activity against *Sclerotium rolfsii*” *Indian J. Chem. Sect. B*, **32-B(3)**, 334-337 (1993)
52. Franke, R., *Theoretical drug design methods*, Elsevier, Amsterdam, 7. p. 25-203 (1984).
53. Kubinyi, H., BASF AG ZHF/6-A30 67045, Ludwigshafen, Germany.
54. Wold, S., “Validation of QSARs“ *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 10, 191-193 (1991)

Received: 07.06.2006

Accepted: 14.06.2006