

## N-Aril-N'-Heteroaril-Substitue Üre Türevlerinin Sentezi

Şengül Dilem Doğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Eczacılık Temel Bilimler Bölümü, Kayseri  
dogandilem@erciyes.edu.tr

Geliş Tarihi: 26.04.2016 ; Kabul Tarihi: 31.08.2016

### Anahtar kelimeler

Benzimidazol;  
Üre;Tiyazol; Açıl Azit;  
Izosiyanat

### Özet

Bu çalışmada, biyolojik aktif bileşikler grubunda yer alan benzimidazol, tiyazol ve üre grubunu aynı molekülde içeren N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-fenil-üre türevleri, o-fenilendiamin bileşiğinden çıkılarak, ilk defa sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapılarını aydınlatmak için IR, LC-MS, <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>CNMR spektroskopisi yöntemleri kullanılmıştır.

## Synthesis of N-Aryl-N'-Heteroaryl-Substituted Urea Derivatives

### Abstract

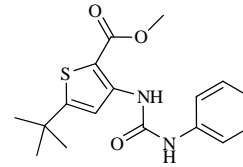
#### Keywords

Benzimidazole;  
Urea;Thiazole; Acyl  
Azide; Isocyanate

In this study, N-[4-(1H-benzimidazol-2-yl)-2-thiazolyl]-N'-phenyl urea derivatives, which are biologically active and contain benzimidazole, thiazole and urea group at the same times, were synthesized from o-phenylen diamine at first time. Synthesized compounds were characterized using the IR, LC-MS, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR Spectroscopy methods.

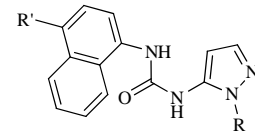
### 1. Giriş

Küçük moleküller sınıfında yer alan üre bileşikleri antikanser (Motohashi et al. 1995, Luzina and Popov 2009) , antikonvülsan (Sobol et al. 2006, Kashaw et al. 2009) ve CXCR3 antagonisti etkileri (Cole et al. 2006, Allen et al. 2007) bilinmekle birlikte HIV-poteaz enzimi (Lam et al. 1994, Hodge et al. 1996) , reseptör tiröz kinaz (RTKs) (Dai et al. 2007), Raf-1 kinazlar, NADH oksidazlar, g-sekretaz ve açıl koenzim-A-kolesterol açıltransferaz (ACAT) (Trivedi et al. 1993, Wilde et al. 1995) üzerinde ve p38MAPKα (Regan et al. 2002, de Oliveira Lopes et al. 2012) enzim inhibisyonu etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Üre türevi olan GK-00687 (1) ve BIRB-796 (2) otoimmün hastalıklardan olan romatoid artrit için faz II çalışmaları aşamasındadır (Regan et al. 2002, Regan et al. 2003, Millan et al. 2011, Yang et al. 2011) .



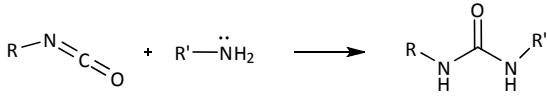
GK-00687 (1)

© Afyon Kocatepe Üniversitesi



BIRB-796 (2)

Genel olarak üre türevleri amin bileşiklerinden çıkılarak fosgen, tiyofosgen ve substitue fosgen türevleri kullanılarak veya karbonik asit ve türevleri örnek olarak karbonil diimidazol- ve türevleri kullanılarak sentezlenebilirler. Çok yaygın olan yöntem ise izosiyanatlar veya izotiyosiyanatların aminlerle reaksiyonunu içermektedir (Şekil 1). Üre bileşiklerini sentezi için bilinen pek çok yöntem olmasına rağmen, yeni yöntem arama çalışmaları hala güncelliğini korumaktadır (Özcan et al. 2007, Doğan et al. 2015).



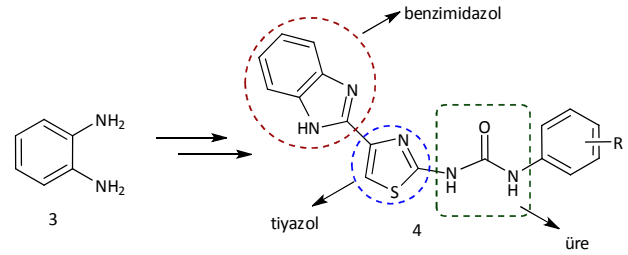
Şekil 1. izosiyanatlardan üre türevi sentezi

Kükürt ve azot taşıyan beşli bir halka sisteminin en önemli temsilcisi tiyazollerdir. Tiyazol halkası içeren birçok ilaç etken maddeleri, çok farklı biyolojik aktivite göstermektedirler. Örnek olarak antimikrobiyal, analjezik, antikonvülzan, antioksidan, hipolipidemik, anti HIV-1, adenosin reseptör antagonisti, osteoporoz inhibitörü ve anti Alzheimer aktiviteleri bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile de anti kanser etkileri ortaya konulmuştur (Budriesi et al. 2008, Vu et al. 2009, Zheng et al. 2014). Doğada bulunan birçok bileşiğin yapısında tiyazol halkası bulunur. Tiyazoller vitamin B1 (tiyamin)'in etkin halkasını oluşturur. Bu halkayı içeren birçok sentetik ilaç da yapılmıştır. Antibiyotikler de dahil olmak üzere birçok biyomolekülün biyolojik öneme sahip olmaları yapılarında tiyazol ve türevlerini bulduklarından kaynaklanmaktadır. Bir sülfonamid olan sülfatiyazol ile antibiyotik olan penisilin yapısında da tiyazol halkası bulunmaktadır (Demain and Sanchez 2009, Kryshchshyn et al. 2012). Tiyazol halkaları yeni bileşiklerin sentezinde başlangıç maddesi olarak da kullanılmaktadır.

Benzimidazol çekirdeği, ilaç alanında önemli bir farmakor yapıya sahip olmaları ve önemli biyolojik aktiviteler göstermelerinden dolayı biyolojik olarak önemli bileşiklerdir. Bu nedenle benzimidazol çekirdeği içeren bileşiklerin sentezlenmesi ve biyolojik aktivite çalışmaları oldukça ilgi çekmektedir. Antimikrobiyal, antiviral, antidiyabetik, ve antikanser aktivite gibi çok sayıda farmakolojik aktivite göstermeleri benzimidazol ve türevleri tıp alanında da oldukça önemli bileşikler olarak kabul edilmektedir. Antioksidan, anthelmintik, analjezik, antiprotozoal, antiülser, antineoplastik, antihipertansif, antiinflamatuvar,

antifungal ve diüretik aktiviteler bu bileşik grubunun göstermiş olduğu diğer biyolojik aktivitelerdir. (Ansari and Lal 2009, Shingalapur et al. 2009, Tunçbilek et al. 2009, Garudachari et al. 2012, Zhang et al. 2013, Seenaiah et al. 2014, Ramprasad et al. 2015, Reddy et al. 2015).

Bu çalışmada, yukarıda biyolojik öneminden bahsedilen üre, tiyazol ve benzimidazol yapılarını bir arada bulandıran, benzimidazol-tiyazol yapısını içeren aril üre bileşikleri, N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-fenil-üre (10), N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-(3,4-dimetoksifenil)-üre (14) ve N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-(3-nitrofenil)-üre (15) ilk defa 4-benzimidazol-2-amino-tiyazol (8) bileşiğinden çıkılarak sentezlenmiştir.



## 2. Materyal ve Metot

THF (tetrahidrofuran), toluen sodyum-benzofenon üzerinden distillenecek kullanılmıştır. Tüm reaktifler ek bir saflaştırma işlemi yapılmadan kullanılmıştır. Erime noktası tayinleri açıkta cam kapiler üzerinde bakılmıştır. Perkin Elmer 400 FT-IR spektrometresi IR analizleri için, <sup>1</sup>H- and <sup>13</sup>C-NMR spektrumları için Bruker AM 400 spektrometresi kullanılmıştır. Etkileşme sabiti değerleri, J, hertz olarak verilmiştir. LC-M değerleri Elektron püskürtme iyonlaşma (ESI) yöntemine göre Shimadzu LC-MS-8040 triple quadropole kütle spektrometresi kullanılarak ölçülmüştür.

## 2.1. Yöntem

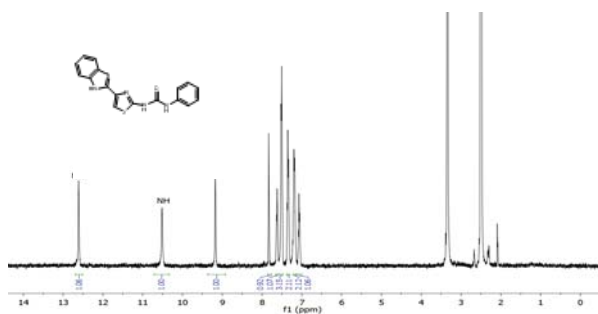
### 2.1.1. -(1H-benzo[D ]imidazol-2-il) tiyazol-2-amin sentezi

4-Benzimidazol-2-amino-tiyazol (8) bileşiğinin sentezi literatüre göre gerçekleştirilmiştir (Malla Reddy and Ravinder Reddy 2010).

### 2.1.2. N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-fenil-üre (10)

0,1 g (0,4 mmol) 1-4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)tiyazol-2-amin ve 0,056 ml (0,5 mmol) fenil izosiyanat ve 10 ml susuz toluen yuvarlak dipli bir balona eklenir ve 24 saat reflux edilir. Reaksiyon balonu soğutulduğunda çöken katı süzülür ve toluen ile yıkanarak saflaştırılır.

N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-fenil-üre (10) ; beyaz katı, verim %63, e.n: 284-286 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.73 (bs, 1H, NH), 10.52 (s, 1H; NH), 9.17 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H) (Şekil 2).



Şekil 2. N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-fenil-üre (10) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO) δ 160.10, 151.99, 147.62, 141.18, 138.84, 129.46, 128.78, 123.43, 122.58, 119.69, 119.18, 113.21.

IR cm<sup>-1</sup>: 2970, 2900, 2307, 1968, 1526, 1249, 1078, 741.

LC-MS: m/z: 334.20 [M-H]

### 2.1.3. N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-(3,4-dimetoksifenil)-üre (14) ve N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-(3-nitrofenil)-üre (15) Bileşiklerinin Sentezi:

3,4-dimetoksi fenil izosiyanat ve 4-nitrofenil izosiyanat ilgili bileşiklerin karboksilik asit türevlerinden (11) yola çıkılarak sentezlenmiştir. Karboksilik asit fonksiyonel grubu açıl azid fonksiyonel grubuna (12) dönüştürüldükten sonra uygun çözücüde ısıtılarak izosiyanat (13) formuna dönüştürülmüştür.

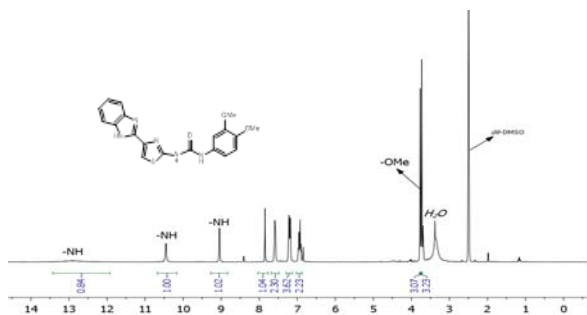
**Açıl Azid Genel Sentez Yöntemi** (Özcan et al. 2007, Doğan et al. 2015):

Karboksilik asit (4.78 mmol) THF (10 mL) içinde çözüldü ve -5 °C'ye soğutuldu. Trietilamin (0.7 mL, 4.78 mmol)'in THF (5 mL) çözeltisi damla damla eklendi ve karışım 30 dakika karıştırıldı. Sonra, etil kloroformat (0.6 mL, 5.74 mmol)'in soğuk THF (5 mL) çözeltisi eklendi ve aynı sıcaklıkta 30 dakika karıştırıldı. NaN<sub>3</sub> (0.62 g, 9.56 mmol)'in sulu çözeltisi (5 mL) damla damla eklendi ve oluşan karışım oda sıcaklığında 18 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı etil asetat (3 x 15 mL) ve su (30 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar NaHCO<sub>3</sub> çözeltisi (3 x 30 mL) ve su (2 x 25 mL) ile yıkandı, MgSO<sub>4</sub> ile kurutuldu ve çözücü uçuruldu<sup>15</sup>.

Oluşan açıl azid herhangi bir saflaştırma işlemi yapılmadan 4-benzimidazol-2-amino-tiyazol (8) ve 15 ml susuz toluen ile karıştırılarak 24 saat reflux edilmiştir. Oda sıcaklığına kadar soğutulan karışımda çöken katı, süzülerek izole edilmiştir. Ekstra toluen ile yıkanarak saflaştırılmıştır.

N-[4-(1H-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-N'-(3,4-dimetoksifenil)-üre (14); beyaz katı. verim %51, e.n. 235-236 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.89 (bs, 1H, NH), 10.45 (s, 1H, NH), 9.04 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 3H), 7.03 – 6.79 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) (Şekil 3).



Şekil 3. *N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-*N'*-(3,4-dimetoksifenil)-üre (**14**) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

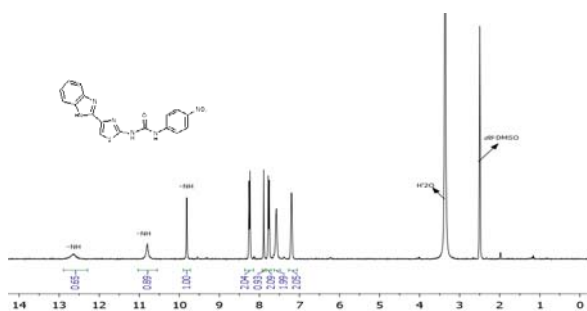
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  160.27, 151.99, 151.99, 149.31, 149.22, 147.46, 147.46, 145.28, 140.79, 132.22, 122.77, 115.18, 113.47, 113.45, 112.80, 111.29, 104.69, 56.24, 55.93.

IR cm<sup>-1</sup>: 2827, 2102, 1688, 1519, 1275, 1206, 1131, 1028, 814, 679.

LC-MS: m/z: 394.20 [M-H]

*N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-*N'*-(3-nitrofenil)-üre (**15**); sarı kristal. Verim %43, e.n. 227-228 °C.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  12.64 (bs, 1H, NH), 10.80 (bs, 1H, NH), 9.68 (s, 1H, NH), 8.25 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.27 – 7.07 (m, 2H) (Şekil 4).



Şekil 4. *N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-*N'*-(3-nitrofenil)-üre (**15**) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

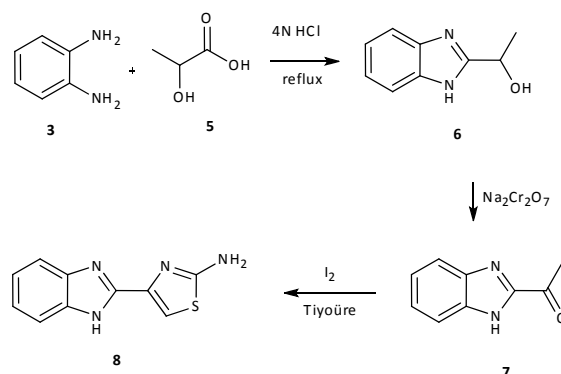
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  159.66, 151.86, 147.54, 145.43, 142.35, 141.45, 125.66, 125.54, 122.57, 118.68, 117.37, 113.53.

IR cm<sup>-1</sup>: 2971, 2900, 2112, 1667, 1573, 1488, 1470, 1329, 1050, 743.

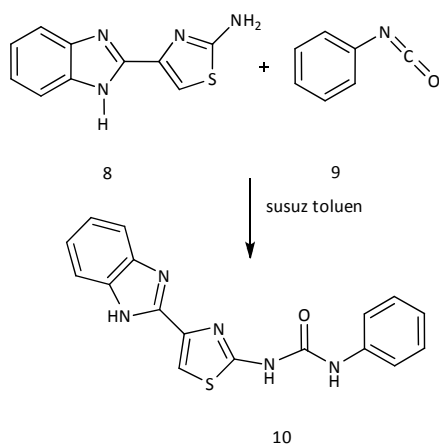
LC-MS: m/z: 379.20 [M-H]

### 3. Sonuç ve Tartışma

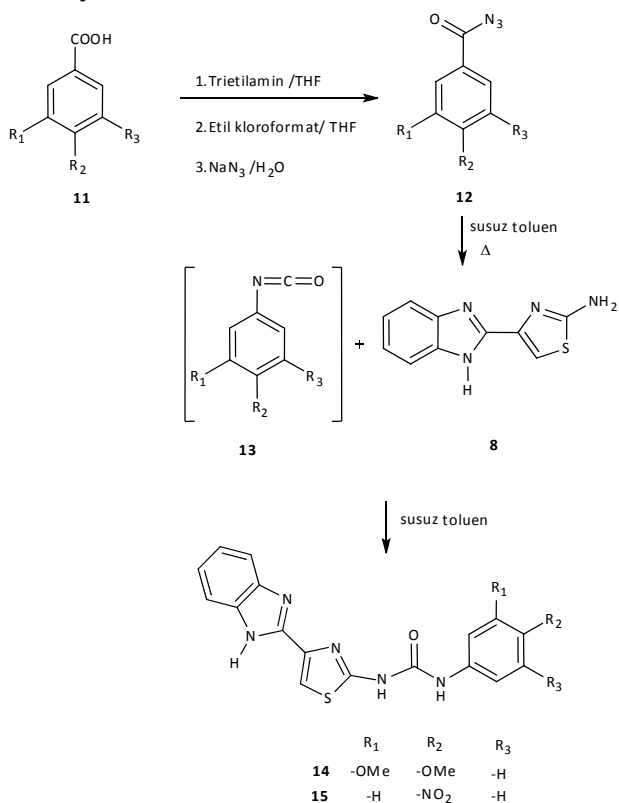
Hedeflenen bileşiklerin sentezi iki kısımda yapılmıştır. Birinci kısım olan 4-benzimidazol-2-amino-thiazole (**8**) bileşiğinin sentezi için *o*-fenilendiaminin laktik asitle muamelesi sonucu 2-(1-hidroksietil) benzimidazol elde edilmiş ve bu maddenin Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> ile oksidasyonu sonucu alkol grubu ketona dönüştürülmüştür. 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il) etanon, iyot ve tiyoüre varlığında 4-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il) tiyazol-2-amin bileşiği elde edilmiş olup, amin kısmını sentezlenmiştir.



İkinci kısımda ise sentezlenen amin ile izosiyanatların reaksiyonları gerçekleştirilmiştir. Ticari olarak bulunan fenilizosiyanat ile birinci türevimiz olan bileşik *N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-*N'*-fenil-üre (**10**) sentezlenmiştir. Bileşiğin yapısı <sup>1</sup>H- ve <sup>13</sup>C-NMR kullanılarak karakterize edilmiştir. Benzimidazol halkasındaki ve üre grubundaki –NH grupları 12.73, 10.52 ve 9.17 ppm de rezonans olmuştur. Aromatik bölgede benzen halkalarına ait 9 proton sinyali ve tiyazol halkasına ait 1 aromatik proton sinyali bulunmaktadır. <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda yapı ile uyumlu 12 karbon sinyali bulunmaktadır.



3,4-Dimetoksi ve 4-nitro fenil izosiyanat bileşikleri de benzoik asit türevlerinden çıkılarak sentezlenmiştir. Benzoik asit trietilamin, etilkloroformat ve sodyum azid varlığında açıl azide dönüşür. Açıl azidler çözücü ortamında ısıtıldığında Curtius düzenlenmesi sonucu izosiyanatlara dönüşür ve reaksiyon ortamında oluşan izosiyanat amin ile reaksiyona girerek hedef bileşikler elde edilmiştir.



3,4-dimetoksi ve 4-nitro izosiyanatın amin ile reaksiyonları oluşan bileşikler, *N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-*N'*-(3,4-dimetoksifenil)-üre (**14**) ve *N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-*N'*-(3-nitrofenil)-üre (**15**) <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C-NMR kullanılarak karakterize edilmiştir.

*N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-*N'*-(3,4-dimetoksifenil)-üre (**14**) bileşiğinin <sup>1</sup>H-NMR spektrumunda aşağı alanda gözlenen üç –NH sinyali ve aromatik bölgede ise 10 proton sinyali bulunmaktadır. Yukarı alanda ise (3.73 ve 3.74 ppm) iki –OMe sinyali yapı ile uyum içindedir.

*N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)-2-tiyazolil]-*N'*-(3-nitrofenil)-üre (**15**) bileşiğinin <sup>1</sup>H-ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumları yapı ile uyum içindedir.

Sonuç olarak biyolojik aktivite gösterebilme potansiyeline sahip, yapısında benzimidazol ve tiyazol heteroaromatik yapıları içeren üç yeni üre türevi sentezlenmiştir.

### Teşekkür

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: TCD-2015-5602. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesine desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

### Kaynaklar

- Allen D. R., A. Bolt, G. A. Chapman, R. L. Knight, J. W. G. Meissner, D. A. Owen and R. J. Watson (2007). Identification and structure-activity relationships of 1-aryl-3-piperidin-4-yl-urea derivatives as CXCR3 receptor antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17(3): 697-701.
- Ansari K. F. and C. Lal (2009). Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44(5): 2294-2299.
- Budriesi R., P. Ioan, A. Locatelli, S. Cosconati, A. Leoni, M. P. Ugenti, A. Andreani, R. Di Toro, A. Bedini, S. Spampinato, L. Marinelli, E. Novellino and A. Chiarini (2008). Imidazo[2,1-b]thiazole System: A Scaffold Endowing Dihydropyridines with Selective Cardiodepressant Activity, *Journal of Medicinal Chemistry* 51(6): 1592-1600.
- Cole A. G., I. L. Stroke, M.-R. Brescia, S. Simhadri, J. J. Zhang, Z. Hussain, M. Snider, C. Haskell, S. Ribeiro, K. C. Appell, I. Henderson and M. L. Webb (2006). Identification and initial evaluation of 4-N-aryl-[1,4]diazepane ureas as potent CXCR3 antagonists, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 16(1): 200-203.
- Dai Y., K. Hartandi, Z. Ji, A. A. Ahmed, D. H. Albert, J. L. Bauch, J. J. Bouska, P. F. Bousquet, G. A. Cunha and K. B. Glaser (2007). Discovery of N-(4-(3-Amino-1 H-indazol-4-yl) phenyl)-N'-(2-fluoro-5-methylphenyl) urea (ABT-869), a 3-Aminoindazole-Based Orally Active Multitargeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, *Journal of medicinal chemistry* 50(7): 1584-1597.
- de Oliveira Lopes R., N. C. Romeiro, C. K. F. de Lima, L. L. da Silva, A. L. P. de Miranda, P. G. B. Nascimento, F. Q. Cunha, E. J. Barreiro and L. M. Lima (2012). Docking, synthesis and pharmacological activity of novel urea-derivatives designed as p38 MAPK inhibitors, *European journal of medicinal chemistry* 54: 264-271.
- Demain A. L. and S. Sanchez (2009). Microbial drug discovery: 80 years of progress, *The Journal of antibiotics* 62(1): 5-16.
- Doğan S. D., E. Demirpolat, M. B. Y. Aycan and M. Balci (2015). Synthesis of new 4-azaindoles via acyl azides, *Tetrahedron* 71(2): 252-258.
- Garudachari B., M. N. Satyanarayana, B. Thippeswamy, C. K. Shivakumar, K. N. Shivananda, G. Hegde and A. M. Isloor (2012). Synthesis, characterization and antimicrobial studies of some new quinoline incorporated benzimidazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry* 54: 900-906.
- Hodge C. N., P. E. Aldrich, L. T. Bacheler, C.-H. Chang, C. J. Eyermann, S. Garber, M. Grubb, D. A. Jackson, P. K. Jadhav, B. Korant, P. Y. S. Lam, M. B. Maurin, J. L. Meek, M. J. Otto, M. M. Rayner, C. Reid, T. R. Sharpe, L. Shum, D. L. Winslow and S. Erickson-Viitanen (1996). Improved cyclic urea inhibitors of the HIV-1 protease: synthesis, potency, resistance profile, human pharmacokinetics and X-ray crystal structure of DMP 450, *Chemistry & Biology* 3(4): 301-314.
- Kashaw S. K., V. Kashaw, P. Mishra, N. K. Jain and J. P. Stables (2009). Synthesis, anticonvulsant and CNS depressant activity of some new bioactive 1-(4-substituted-phenyl)-3-(4-oxo-2-phenyl/ethyl-4H-quinazolin-3-yl)-urea, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44(11): 4335-4343.
- Kryshchychshyn A., D. Atamanyuk and R. Lesyk (2012). Fused thiopyrano [2, 3-d] thiazole derivatives as potential anticancer agents, *Scientia pharmaceutica* 80(3): 509.
- Lam P., P. Jadhav, C. J. Eyermann, C. N. Hodge, Y. Ru, L. T. Bacheler, J. L. Meek, M. J. Otto, M. M. Rayner and Y. N. Wong (1994). Rational design of potent, bioavailable, nonpeptide cyclic ureas as HIV protease inhibitors, *Science* 263(5145): 380-384.
- Luzina E. L. and A. V. Popov (2009). Synthesis and anticancer activity of N-bis(trifluoromethyl)alkyl-N'-thiazolyl and N-bis(trifluoromethyl)alkyl-N'-benzothiazolyl ureas, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44(12): 4944-4953.



- Malla Reddy V. and K. Ravinder Reddy (2010). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 4-(1H-benz [d] imidazol-2-yl)-1, 3-thiazol-2-amines, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 58(7): 953-956.
- Millan D. S., M. E. Bunnage, J. L. Burrows, K. J. Butcher, P. G. Dodd, T. J. Evans, D. A. Fairman, S. J. Hughes, I. C. Kilty, A. Lemaitre, R. A. Lewthwaite, A. Mahnke, J. P. Mathias, J. Philip, R. T. Smith, M. H. Stefaniak, M. Yeadon and C. Phillips (2011). Design and Synthesis of Inhaled p38 Inhibitors for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, *Journal of Medicinal Chemistry* 54(22): 7797-7814.
- Motohashi N., M. Kawase, T. Kurihara, A. Hever, S. Nagy, I. Ocsocvszki, M. Tanaka and J. Molnar (1995). Synthesis and antitumor activity of 1-[2-(chloroethyl)-3-(2-substituted-10H-phenothiazin-10-yl) alkyl-1-urea s as potent anticancer agents, *Anticancer research* 16(5A): 2525-2532.
- Özcan S., E. Şahin and M. Balci (2007). The synthesis of unusual isocoumarin derivatives: the chemistry of homophthalic acid, *Tetrahedron letters* 48(12): 2151-2154.
- Ramprasad J., N. Nayak, U. Dalimba, P. Yogeewari, D. Sriram, S. K. Peethambar, R. Achur and H. S. S. Kumar (2015). Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-benzimidazole derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry* 95: 49-63.
- Reddy T. S., H. Kulhari, V. G. Reddy, V. Bansal, A. Kamal and R. Shukla (2015). Design, synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenyl-1H-pyrazole derivatives containing benzimidazole skeleton as potential anticancer and apoptosis inducing agents, *European Journal of Medicinal Chemistry* 101: 790-805.
- Regan J., S. Breitfelder, P. Cirillo, T. Gilmore, A. G. Graham, E. Hickey, B. Klaus, J. Madwed, M. Moriak, N. Moss, C. Pargellis, S. Pav, A. Proto, A. Swinamer, L. Tong and C. Torcellini (2002). Pyrazole Urea-Based Inhibitors of p38 MAP Kinase: From Lead Compound to Clinical Candidate, *Journal of Medicinal Chemistry* 45(14): 2994-3008.
- Regan J., A. Capolino, P. F. Cirillo, T. Gilmore, A. G. Graham, E. Hickey, R. R. Kroe, J. Madwed, M. Moriak, R. Nelson, C. A. Pargellis, A. Swinamer, C. Torcellini, M. Tsang and N. Moss (2003). Structure–Activity Relationships of the p38 $\alpha$  MAP Kinase Inhibitor 1-(5-tert-Butyl-2-p-tolyl-2H-pyrazol-3-yl)-3-[4-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)naphthalen-1-yl]urea (BIRB 796), *Journal of Medicinal Chemistry* 46(22): 4676-4686.
- Seenaiah D., P. R. Reddy, G. M. Reddy, A. Padmaja, V. Padmavathi and N. Siva krishna (2014). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of pyrimidinyl benzoxazole, benzothiazole and benzimidazole, *European Journal of Medicinal Chemistry* 77: 1-7.
- Shingalapur R. V., K. M. Hosamani and R. S. Keri (2009). Synthesis and evaluation of in vitro anti-microbial and anti-tubercular activity of 2-styryl benzimidazoles, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44(10): 4244-4248.
- Sobol E., B. Yagen, H. Steve White, K. S. Wilcox, J. G. Lamb, O. Pappo, B. J. Wlodarczyk, R. H. Finnell and M. Bialer (2006). Preclinical evaluation of 2,2,3,3-tetramethylcyclopropanecarbonyl-urea, a novel, second generation to valproic acid, antiepileptic drug, *Neuropharmacology* 51(4): 933-946.
- Trivedi B. K., A. Holmes, T. L. Stoeber, C. J. Blankley, W. H. Roark, J. A. Picard, M. K. Shaw, A. D. Essenburg, R. L. Stanfield and B. R. Krause (1993). Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase. 4. A novel series of urea ACAT inhibitors as potential hypocholesterolemic agents, *Journal of Medicinal Chemistry* 36(22): 3300-3307.
- Tunçbilek M., T. Kiper and N. Altanlar (2009). Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some novel substituted benzimidazole derivatives having potent activity against MRSA, *European Journal of Medicinal Chemistry* 44(3): 1024-1033.
- Vu C. B., J. E. Bemis, J. S. Disch, P. Y. Ng, J. J. Nunes, J. C. Milne, D. P. Carney, A. V. Lynch, J. J. Smith, S. Lavu, P. D. Lambert, D. J. Gagne, M. R. Jirousek, S. Schenk, J. M. Olefsky and R. B. Perni (2009). Discovery of Imidazo[1,2-b]thiazole Derivatives as Novel SIRT1 Activators, *Journal of Medicinal Chemistry* 52(5): 1275-1283.
- Wilde R. G., J. D. Klaczkiwicz, J. T. Billheimer, R. R. Wexler and P. J. Gillies (1995). Acyl

CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitors: heterocyclic bioisosteres for the urea group in DuP 128, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 5(2): 177-180.

Yang Y., Y. Shen, H. Liu and X. Yao (2011). Molecular Dynamics Simulation and Free Energy Calculation Studies of the Binding Mechanism of Allosteric Inhibitors with p38 $\alpha$  MAP Kinase, *Journal of Chemical Information and Modeling* 51(12): 3235-3246.

Zhang H.-Z., G. L. V. Damu, G.-X. Cai and C.-H. Zhou (2013). Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole type of Fluconazole analogues and their synergistic effects with Chloromycin, Norfloxacin and Fluconazole, *European Journal of Medicinal Chemistry* 64: 329-344.

Zheng S., Q. Zhong, Y. Xi, M. Mottamal, Q. Zhang, R. L. Schroeder, J. Sridhar, L. He, H. McFerrin and G. Wang (2014). Modification and Biological Evaluation of Thiazole Derivatives as Novel Inhibitors of Metastatic Cancer Cell Migration and Invasion, *Journal of Medicinal Chemistry* 57(15): 6653-6667.