

**BAZI 2-SÜBSTİTÜE-5-
(BENZOTİYAZOL-2-İL)-1H-
BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLERİ VE ANTİKANSER
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Ecz. Bilge UZUN

Yüksek Lisans Tezi

**BAZI 2-SÜBSTİTÜE-5-(BENZOTİYAZOL-
2-İL)-1H-BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE
ANTİKANSER ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Ecz. Bilge UZUN

Yüksek Lisans Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı

Eskişehir, Ağustos 2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ümit UÇUCU

Jüri ve Enstitü Onayı

Bilge UZUN'un "BAZI 2-SÜBSTİTÜE-5-(BENZOTİYAZOL-2-İL)-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ" başlıklı, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı'ndaki Yüksek Lisans tezi, 26.08.2014 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Üye (Tez Danışmanı)

Adı-Soyadı

Prof. Dr. Ümit UÇUCU
Anadolu Üniversitesi

İmza

Üye

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY
Anadolu Üniversitesi

Üye

Yard. Doç. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY
Anadolu Üniversitesi

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
26.08.2014. Tarih ve23..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Prof. Dr. Fatih Demir



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı : Bilge UZUN
Doğum tarihi ve yeri : 06.10.1986, Gaziantep
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekâr
İletişim adresleri
Adres : Bahçelievler Mah. Civan Sk. No: 18/6
Tepebaşı / ESKİŞEHİR
Tel : 0505 252 83 41
E-posta : bilgeu@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlkokul : Durnalık İlköğretim Okulu (1997)
Ortaokul : Nuriye Zekeriya Kına İlköğretim Okulu
(2000)
Lise : Ayten Kemal Akınal Anadolu Lisesi
(2004)
Lisans : Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
(2012)
Yabancı dil : İngilizce

Mesleki Deneyim

Kurum : Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim,
Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Birim : Eczane
Unvan : Eczacı (2013)

ÖN SÖZ

Farmasötik kimya alanında, ilaç olma potansiyeline sahip olduğu düşünülen moleküllerin tasarlanması, sentezi, molekül yapısının aydınlatılması, geliştirilmesi, farmakolojik etkinliklerinin araştırılması yapılmaktadır. Yeni, etkili ve toksik olmayan bileşikler elde etmek amacıyla gerçekleştirilen bu yüksek lisans tez çalışmasında, benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemi içeren ve kanser hücreleri üzerinde etkili olabileceği düşünülen bazı yeni bileşiklerin tasarlanması, sentezi, spektral analizlerle molekül yapılarının aydınlatılması ve antikanser etkinlik çalışmaları yer almaktadır.

Bu yüksek lisans tez çalışmasının her aşamasında, sabır ve anlayışla, yardımını ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya, araştırmalarım, laboratuvar çalışmalarım ve tez yazım süreci boyunca beni yalnız bırakmayıp emeğini esirgemeyen hocam, Doç. Dr. Yusuf ÖZKAY'a, IR (Infrared) spektrumu ve laboratuvar çalışmalarım sırasındaki yardımlarından dolayı hocam, Yard. Doç. Dr. Leyla YURTTAŞ'a, tez çalışmalarına destek veren, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma;

Sentezlediğim bileşiklerin etki testlerini ilgiyle gerçekleştiren Farmakoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi hocam, Doç. Dr. Miriş DİKMEN'e,

Çalışmalarım süresince her an yanımda yer alan; bana güven, moral ve destek veren, yardım ve ilgisini esirgemeyen değerli arkadaşlarım B. Nurpelin SAĞLIK ve Ulviye ACAR'a,

Tüm eğitim ve öğretim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgmeden daima yanımda olup, bana güvenlerini ve sevgilerini hissettiren sevgili babam Seyit UZUN'a, annem Pakize UZUN'a, ağabeyim Mehmet Erdem UZUN'a ve kardeşim Duygu UZUN'a sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

“Hazırladığım bu yüksek lisans tezini, 2001 yılı Şubat ayında akciğer kanseri sonucu yaşamını yitiren sevgili dayım Kenan BAYSAL'a armağan ediyorum.”

BAZI 2-SÜBSTİTÜE-5-(BENZOTİYAZOL-2-İL)-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLERİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

Kanser, sağlıklı hücrelerdeki genetik bilgilerin çeşitli faktörlerle değişmesiyle hücrelerin bölünme kontrolünü kaybetmesi sonucunda, kontrolsüz olarak çoğalmasıyla oluşan bir hastalıktır. Cerrahi ve radyoterapi yöntemlerine ilave olarak kanser tedavisi için tercih edilen bir başka etkili yol da kemoterapötik ajanların kullanımınıdır. Buna ek olarak kanserin görülme sıklığı, progresif oluşu ve ölüm oranlarındaki artış nedeniyle, kemoterapötik ajan geliştirmeye yönelik çalışmalar hâlen devam etmektedir.

Benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemleri sahip oldukları farklı farmakolojik aktivitelerden dolayı önemli birçok ilacın kimyasal yapısının temelini oluşturmaktadır. Kanser kemoterapisinde kullanılan bazı ilaçların, bu halka sistemlerini taşıdığı bilinmektedir. Literatürde ana yapı olarak benzimidazol ve benzotiyazol taşıyan bileşiklerin sentezlenmesine ve antikanser aktivitelerinin incelenmesine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerinin potansiyel antikanser aktiviteleri nedeniyle, her iki halka sistemini aynı kimyasal yapıda barındıran 8 adet yeni bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları, infrared (IR), nukleer magnetik rezonans (NMR), kütle spektroskopisi (MS) verileri ve elementel analiz sonuçları ile kanıtlanmıştır.

Sentez edilen bileşiklerin sitotoksik etkileri ise; A549 (ATCC CCL-185) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücre hattı, Caco-2 (ATCC HTB-37) kolon kanseri hücre hattı ve NIH3T3 (ATCC CRL-1658) fare embriyo fibroblast hücre hattı üzerinde test edilmiştir. Seri içerisinde **3c** ve **3e** kodlu bileşiklerin, referans ilaç olan sisplatin ile kıyaslanabilir ölçüde aktivite göstermeleri sonucu, yüksek aktiviteye sahip bileşikler oldukları tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: kanser, sitotoksikite, benzimidazol, benzotiyazol

SYNTHESIS of SOME 2-SUBSTITUTED-5-(BENZOTHAZOL-2-YL)-1H-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES and INVESTIGATION of THEIR ANTICANCER EFFECTS

ABSTRACT

Cancer, is a disease, healthy cells with the genetic information by changing various factors as a result of the loss of control of cell division caused by uncontrolled proliferation. In addition to the methods such as surgery and radiotherapy, another effective way that preferred for the treatment of cancer is the use of chemotherapeutic agents. Also kemotherapeutic agents for to develop agents, are still continuing, because of the incidence of cancer, progressive increase and in mortality rates.

Benzimidazole and benzothiazole ring systems, are the basis of chemical structure important many drugs than because of different pharmacological activity. It's known that some drugs being used in cancer chemotherapy carry these ring systems. There are lots of studies in literature aimed to synthesis and investigation of anticancer activities of mainly benzimidazole and benzothiazole containing compounds.

In this study, due to potential anticancer effects of benzimidazole and benzothiazole ring systems, 8 new compounds that contain both of these ring systems on the same chemical structure were synthesized. The structures of obtained compounds were confirmed by the spectroscopic data of infrared (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR), mass spectroscopy (MS), and Elementel analysis results.

Cytotoxic effects of the synthesized compounds were tested on A549 (ATCC CCL-185) non-small lung cancer cell line, Caco-2 (ATCC HTB-37) colon cancer cell line and NIH3T3 (ATCC CRL-1658) mouse embryo fibroblast cell line. Compounds **3c** and **3e** were determined as the most effective compounds that showed comparable activity with reference drug Cisplatin.

Key Words: cancer, cytotoxicity,benzimidazole, benzothiazole

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖN SÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xvi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xvii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	5
Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzimidazol Bileşikleri	5
Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzotiyazol Bileşikleri	25
GEREÇLER	39
Kullanılan Maddeler	39
Kullanılan Cihazlar	40
YÖNTEMLER	41
Sentez Çalışmaları	41
<i>Aldehit türevlerine sodyum bisulfid katılım ürünlerinin elde edilmesi (Yöntem A)</i>	41
<i>2-(4-Süstitüe fenil)-benzimidazol-5-karboksilik asit türevlerinin sentez yöntemi (Yöntem B)</i>	41
<i>2-(2-(4-Süstitüe fenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol türevlerinin sentez yöntemi (Yöntem C)</i>	42
İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları	42
Erime Noktalarının Tespiti	43
¹ H NMR Spektrumlarının Alınması	43
IR Spektrumlarının Alınması	43
Kütle Spektrumlarının Alınması	43
Elementel Analizlerin Gerçekleştirilmesi	43
Hücre Kültürlerinin Hazırlanması	43
Sitotoksite (MTT) deneyi	43

BULGULAR ve TARTIŞMA	45
Sentez Çalışmaları	45
<i>Süstitüe benzaldehit türevlerine sodyum bisulfid katılım ürünleri</i>	45
<i>2-Fenil-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2a)</i>	45
<i>2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2b)</i>	46
<i>2-(4-Florofenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2c)</i>	46
<i>2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2d)</i>	46
<i>2-(4-Metilfenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2e)</i>	46
<i>2-(4-Etoksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2f)</i>	46
<i>2-(4-Hidroksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2g)</i>	47
<i>2-(4-Benziloksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2h)</i>	47
<i>2-(2-Fenilbenzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3a)</i>	48
<i>2-(2-(4-Klorofenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3b)</i>	50
<i>2-(2-(4-Florofenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3c)</i>	52
<i>2-(2-(4-Metoksifenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3d)</i>	54
<i>2-(2-(4-Metilfenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3e)</i>	56
<i>2-(2-(4-Etoksifenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3f)</i>	58
<i>2-(2-(4-Hidroksifenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3g)</i>	60
<i>2-(2-(4-Benziloksifenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3h)</i>	62
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	64
MTT Yöntemi ile Sitotoksitenin Belirlenmesi	65
SONUÇ ve ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	68

ŞEKİL NO ve ŞEKİL ADI

		SAYFA
Şekil 1	Antikanser Etkili Bazı Benzimidazol ve Benzotiyazol Türevleri	2
Şekil 2	Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması	3
Şekil 3	Antikanser etkili Metil (5-(2-Tiyenilkarbonil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]karbamat (R 17934; NSC 238159) bileşiği	5
Şekil 4	Antikanser etkili 2'-(4-Etoksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,5'-bi-1 <i>H</i> -benzimidazol (Hoechst 33342) ve 5-(4-Metoksifenil)-terbenzimidazol bileşikleri	5
Şekil 5	Antikanser etkili 2-Metil-5-[(3,5-dimetil-4 <i>H</i> -pirazolil)diazolo]-1 <i>H</i> -benzimidazol ve 2-Metil-5-[(3,5-dimetil-izoksazolil)diazolo]-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşikleri	6
Şekil 6	Antikanser etkili UK-1 (2'-(2-Hidroksifenil)-[2,4']bibenzoksazolil-4-karboksilik asit metil ester), 2-Amino-3-{[2-(2-benziloksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-4-karbonil]-amino}-benzoik asit metil ester (I), 2-(2-Hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-4-karboksilik asit (II), 2'-(2-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[2,4'] bibenzimidazolil-4-karboksilik asit metil ester (III) ve 2'-(2-Hidroksifenil)-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[2,4']bibenzoimidazolil-4-karboksilik asit metil ester (IV) bileşikleri	6
Şekil 7	(I) Floksuridin (5-Floro-1-[(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-hidroksi-5-(hidroksimetil)okzolan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2,4-dion, (II) 2-Bromo-5,6-dikloro-1-β- <i>D</i> -ribofuranozilbenzimidazol (BDCRB), (III) BDCRB 5' aminoasit ester türevi	7
Şekil 8	R: Valin (I), <i>D</i> -Valin (II), Fenilalanin (III), Pirolin (IV) bileşikleri	7
Şekil 9	Antikanser etkili 2-[1-(<i>N</i> -izopropilamino)-1-metiletil]-benzimidazol-4-il amit ve 2-[1-(<i>N</i> -(<i>n</i> -pentilamino)-1-metiletil)-benzimidazol-4-il amit bileşikleri	7
Şekil 10	Antikanser etkili Metil 1-(4-metoksifenetil)-2-(4-floro-3-nitrofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksilat bileşiği	8
Şekil 11	Antikanser etkili 1-(2-Triflorometil)benzil-2-(4-metil tiyofenil)amino-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-il-amit bileşiği	8

Şekil 12	Antikanser etkili 2-(4-(1,3,4-Oksadiazol-2-il)fenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-4-karboksamit ve 2-(4-(Piridin-2-il)fenil)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-4-karboksamit bileşikleri	9
Şekil 13	Antikanser etkili 1-(2-Pirolidin-1-il)etil-2-(2-feniletıl)-benzimidazol-5-il- <i>N</i> -hidroksi-2-propenamit (SB639) bileşiği	9
Şekil 14	Antikanser etkili 2-[4-(Trisiklo[3.3.1.1(3,7)]dekan-1-il)fenoksimetil]benzimidazol metanoat bileşiği	9
Şekil 15	Antikanser etkili 2-(4-Amino-3-benzil-2-tiyokzo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -3-pirazolil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksilik asit bileşiği	10
Şekil 16	Antikanser etkili 2-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1 <i>H</i> -3-pirazolil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (NSC 748326) bileşiği	10
Şekil 17	İspinesib (I) <i>N</i> -(3-Aminopropil)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-1-(3-benzil-7-kloro-4-okzo-kinazolin-2-il)-2-metil-propil]-4-metil-benzamit, antikanser etkili (II) <i>N</i> -(2-Triflorometilbenzil)-2-(4-metiltiyo-fenilamino)-benzimidazol-5-il amit ve (III) <i>N</i> -(2-Triflorometilbenzil)-2-(4-metilsulfo-fenilamino)-benzimidazol-5-il amit bileşikleri	11
Şekil 18	(I) Albendazol (Metil 5-propiltiyo-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il karbamat) bileşiği, antikanser etkili (II) (2-Metoksietil)-5-propiltiyo-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il karbamat (MEABZ), (III) <i>N</i> 1-(2-Metoksietoksikarbonil)-2-amino-5-propiltiyobenzimidazol MEABZ izomeri, (IV) <i>N</i> 1-(2-Metoksietoksikarbonil)-2-amino-6-propiltiyo benzimidazol (MEABZ izomeri) ve (V) (2-Hidroksietil)-5-propiltiyo-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il karbamat (HEABZ) bileşikleri	11
Şekil 19	Antikanser etkili 1,3-diarilpirazino[1,2- <i>a</i>]benzimidazol türevi bileşikler	12
Şekil 20	Antikanser etkili 2-Kloro- <i>N</i> -(2-p-tolil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)asetamit ve 2-Kloro- <i>N</i> -(2-(1-metil-1 <i>H</i> -pirol-2-il)-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-5-il)asetamit bileşikleri	12

Şekil 21	Antikanser etkili 2-(1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-4-metil-tiyazol-5-karboksilik asit (2-dietilamino-etil)-amit bileşiği	13
Şekil 22	Antikanser etkili 2-(4-Klorofenil)-5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiği	13
Şekil 23	Antikanser etkili 3-(5-(4-Amino-2,6-dibromofenil)-1,3,4-okzadiazol-2-il)-1-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)propan-1-on bileşiği	14
Şekil 24	Antikanser etkili 4-Hidroksi-2-[3,4,5-trimetoksi(1,1';4',1'')terfenil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (I) ve 5-Metil-2-[3,4,5-trimetoksi(1,1';4',1'')terfenil]-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol (II) bileşikleri	14
Şekil 25	Antikanser etkili 1-Benzil-2-fenilbenzimidazol (BPB) bileşiği	14
Şekil 26	Antikanser etkili 2-(Furanil)-5-(piperidinil)-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol (FPipTB) bileşiği	15
Şekil 27	Antikanser etkili (I) 4,5,6,7-Tetrabromo-2-triflorometil benzimidazol, (II) 6-Kloro-1 <i>H</i> -(benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil [(<i>E</i>)-2-(4-kloro-3-metil fenil)-1-etenil] sulfon, (III) 6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il-3-Benzimidazol-2-il-6-fenoksi-1 <i>H</i> -indazol, (IV) 6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il-3-Benzimidazol-2-il-4-(trimetilaminokarbonilamino)-1 <i>H</i> -indazol, (V) 2-Dimetilamino-4,5,6,7-tetrabromo-1 <i>H</i> -benzimidazol, (VI) 5-Metilkarboksilat-2-feniltiyometil benzimidazol bileşikleri	16
Şekil 28	(I) Tröger bazı (2,8-Dimetil-6 <i>H</i> ,12 <i>H</i> -5,11-metanodibenzo[<i>b,f</i>][1,5]diazosin) ve (II) antikanser etkili (±)-2-{4-[2-(8-{6-[4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il}]-6 <i>H</i> ,12 <i>H</i> -5,11-metanodibenzo[<i>b,f</i>][1,5]-diazosin-2-il)-3 <i>H</i> -benzimidazol-5-il]piperazin-1-il} etanol (TBBz2) bileşiği	16
Şekil 29	Antikanser etkili 1-(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-3-(5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-okzadiazol-2-il) propan-1-on bileşiği	17
Şekil 30	Antikanser etkili <i>N</i> -(4-florobenzil)-2-(2,4-diklorofenil)benzimidazol-5-il-3-triflorometil-4-siyano benzamit bileşiği	17

Şekil 31	Antikanser etkili <i>N</i> '-(4,5,6,7-Tetraiyodo-1-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-etan-1,2-diamin bileşiği	18
Şekil 32	Kurkumin (I) [(1 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-Bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion] ve antikanser etkili kurkumin benzeri (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-5-(1,4-dimetil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)penta-1,4-dien-3-on (II) ve (1 <i>E</i> ,4 <i>E</i>)-1-(5-Hidroksi-1-metil-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-5-(3-hidroksi-4-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on (III) bileşikleri	18
Şekil 33	Antikanser etkili 3-[(1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil]-5-benziliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on (I) ve 3-[3-((1 <i>H</i> -Benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)metil)-4-okzo-2-(fenilimino)tiyazolidin-5-iliden]indolin-2-on (II) bileşikleri	19
Şekil 34	Antikanser etkili 2-[4-Amino-2-(4-metoksifenilamino)tiyazol-5-ol]- <i>N</i> -metilbenzimidazol bileşiği	19
Şekil 35	Antikanser etkili 2-(Diflorometil)-4-(3-dimetilamino)propoksi-1-[4,6-di-(4-morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiği (ZSTK474)	20
Şekil 36	Antikanser etkili 2-Naftalen-1-ilmetil-1-[5-(4-nitrofenil)-[1,3,4]okzadiazol-2-ilmetil]-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiği	20
Şekil 37	Antikanser etkili çeşitli benzimidazol bileşikleri	22
Şekil 38	Antikanser etkili (3-Allil-2-metil-3 <i>H</i> -benzimidazol-5-il)-[(2-pirazolidin-1-il)kinazolin-4-il] amin bileşiği	24
Şekil 39	Antikanser etkili 1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)-tiyokzometil]benzimidazol bileşiği	25
Şekil 40	Antikanser etkili 2-(4-Amino-3-metilfenil)benzotiyazol (1a, DF 203, NSC 674495) bileşiği	25
Şekil 41	Antikanser etkili (I) 2-(4-Amino-3-metilfenil)-benzotiyazol (NSC #674495 ya da DF-203) ve (II) 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-floro-benzotiyazol (NSC #703786 ya da 5F-203) bileşikleri	26
Şekil 42	Antikanser etkili 2-4'-Amino-3'-metilfenil benzotiyazol (AMPB) bileşiği	26

Şekil 43	Antikanser etkili 2,6-Dikloro- <i>N</i> -[2-(siklopropankarbonilamino)benzotiyazol-6-il]benzamid bileşiği	26
Şekil 44	Antikanser etkili 2,6-Dikloro- <i>N</i> -[2-(propiloksikarbonilamino)benzotiyazol-6-il]benzamid bileşiği	27
Şekil 45	Antikanser etkili 2-(4-Amino-3-metil fenil)-5-florobenzotiyazol (5F 203, NSC 703786) bileşiği	27
Şekil 46	Antikanser etkili 1-(3-Kloro-4-florofenil)-3-((<i>R</i>)-1-(4-klorofenil)etil)tiyoüre (I), 1-(3-Kloro-4-florofenil)-3-((<i>S</i>)-1-sikloheksizetil)tiyoüre (II), 1-(2-(Benziloksi)sikloheksil)-3-(3-kloro-4-florofenil)tiyoüre (III) ve 5-Kloro-6-floro- <i>N</i> -(<i>R</i>)-(oktan-2-il)benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-amin (IV) bileşikleri	28
Şekil 47	Antikanser etkili 2-Fenil-1,3-benzotiyazol türevi bileşikler R ₁ : 4-F, 6-Br, 6-F, 5,6-Difloro, 5,7-Dibromo, 5,7-Dikloro R ₂ : Me, OMe	28
Şekil 48	Antikanser etkili 4-(Benzotiyazol-2-il)benzenamin (I), 2-(2-Floro-3,4-diklorofenil)benzotiyazol (II), <i>S</i> -Benzotiyazol-2-il 4-aminobenzotiyat (III) ve 4-(Benzotiyazol-2-il)-2,6-diamino- <i>N,N</i> -bis(2-kloroetil)benzenamin (IV) bileşikleri	29
Şekil 49	Antikanser etkili 2-{2-[3-(Benzotiyazol-2-ilamino)-4-okzo-2-tiyokzotiyazolidin-5-ilidenmetil]-4-klorofenoksi}- <i>N</i> -(4-metoksifenil)-asetamid ve 2-{4-Kloro-2-[2-(6-metil benzotiyazol-2-ilimino)-4-okzotiyazolidin-5-ilidenmetil]-fenoksi}- <i>N</i> -(4-metoksifenil)-asetamid bileşikleri	29
Şekil 50	Antikanser etkili 5'-Kloro-3 <i>H</i> -spiro[1,3-benzotiyazol-2,3'-indol]-2 (1' <i>H</i>)-on ve 1'-Metil-5'-triflorometoksi-3 <i>H</i> -spiro[1,3-benzotiyazol-2,3'-indol]-2'-on bileşikleri	30
Şekil 51	Antikanser etkili 5,5a,6,8,8a,9-Hekzahidro-9-hidroksi-5-(3,4,5-trimetoksifenil)furo[3',4': 6,7]naftol[2,3- <i>d</i>]-1,3-diokzol-6-on (podofilotoksin) ve 4'- <i>O</i> -demetil-4β-[4-(1,3-benzotiyazol-2-il)anilino]-4-deoksi-podofilotoksin bileşikleri	30

Şekil 52	Antikanser etkili <i>N</i> -(6-Bromo-1,3-benzotiyazol-2-il)- <i>N'</i> -fenil-1,3,4-tiyadiazol-2,5-diamin bileşiği	31
Şekil 53	Antikanser etkili 6-[5-((2-Klorofenil)sulfoksi)amino-6-kloropiridin-3-il]- <i>N</i> -(benzotiyazol-2-il)asetamit bileşiği	31
Şekil 54	Antikanser etkili 1-(4-Florofenil)-3-(6-triflorometoksibenzotiyazol-2-il)üre ve 1-(4-Siyanofenil)-3-(6-triflorometoksibenzotiyazol-2-il)üre bileşikleri	32
Şekil 55	Antikanser etkili <i>O,O'</i> -Dietil- α -(benzotiyazol-2-il)amino-(4-nitrofenilmetil) fosfonat bileşiği	32
Şekil 56	Antikanser etkili (<i>Z</i>)- <i>N</i> -(Benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)-2-(2-metoksi-5-(3,4,5-trimetoksisitiril) fenoksi) asetamit bileşiği	33
Şekil 57	Antikanser etkili 2-[2-(1-(3-Triflorometilfenil)-1,2,3-triazolo-4-il)-metoksifenil]benzotiyazol bileşiği	33
Şekil 58	Antikanser etkili 7-Kloro- <i>N</i> -(2,6-diklorofenil)benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-amin bileşiği	34
Şekil 59	Antikanser etkili 2-(3-(2-(4-Klorofenil)-4-okzotiyazolidin-3-il)fenil)benzo[<i>d</i>]tiyazol-6-karboksilik asit bileşiği	34
Şekil 60	Antikanser etkili 2-Kloro- <i>N</i> -(2-(2-(5-kloropiridin-2-ilamino)-2-okzoetiltiyo) benzo[<i>d</i>]tiyazol-6-il)asetamit bileşiği (I), 2-Kloro- <i>N</i> -(2-(2-(5-bromopiridin-2-ilamino)-2-okzoetiltiyo) benzo[<i>d</i>]tiyazol-6-il)asetamit bileşiği (II), 2-Kloro- <i>N</i> -(2-(2-(5-metilpiridin-2-ilamino)-2-okzoetiltiyo)benzo[<i>d</i>]tiyazol-6-il)asetamit bileşiği (III) ve 2-Kloro- <i>N</i> -(2-(2-(2-kloro-4-metilpiridin-3-ilamino)-2-okzoetiltiyo) benzo[<i>d</i>]tiyazol-6-il)asetamit bileşiği (IV)	35
Şekil 61	Antikanser etkili 2-Metoksi- <i>N</i> -(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-okzoetiltiyo) benzo[<i>d</i>]tiyazol-6-il)benzamit (I) ve 2-Metoksi- <i>N</i> -(2-(2-(4-klorobenzilamino)-2-okzoetiltiyo) benzo[<i>d</i>]tiyazol-6-il)benzamit (II) bileşikleri	36

Şekil 62	Antikanser etkili 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol (5F 203) ve 5-Floro-2-(3,4-dimetoksifenil)-benzotiyazol (GW 610) bileşikleri	36
Şekil 63	Antikanser etkili 2-(3,4-Dimetoksifenil)-5-florobenzotiyazol bileşiği	37
Şekil 64	Antikanser etkili 3-Amino-2-(2-bromobenzil)-1,3-benzotiyazol-3-ium 4-metilbensensulfonat bileşiği	37
Şekil 65	Antikanser etkili 2-(5-(3-(4-(Benzo[<i>d</i>]oksazol-2-il)piperazin-1-il)propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il) <i>N</i> -fenilasetamit (I) ve 2-(5-(3-(4-(Benzo[<i>d</i>]tiyazol-2-il)piperazin-1-il)propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)- <i>N</i> -fenilasetamit (II) bileşikleri	38
Şekil 66	Aldehit türevlerine sodyum bisulfit katılım ürünlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi	41
Şekil 67	2-(4-Süstitüe fenil)-benzimidazol-5-karboksilik asit Türevleri için Reaksiyon Denklemi	41
Şekil 68	2-(2-(4-Süstitüefenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol Türevleri için Reaksiyon Denklemi	42
Şekil 69	Benzaldehit türevlerine sodyum bisulfit katılımı için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	45
Şekil 70	Benzaldehit sodyum bisulfit katılım ürünleri ile 3,4-Diaminobenzoik asit Arasında Gerçekleşen Benzimidazol Halka Kapanması Reaksiyonu için Reaksiyon Mekanizması	47
Şekil 71	Bileşik 3a' ya ait IR Spektrumu	48
Şekil 72	Bileşik 3a' ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	49
Şekil 73	Bileşik 3a' ya ait Kütle Spektrumu	49
Şekil 74	Bileşik 3b' ye ait IR Spektrumu	50

Şekil 75	Bileşik 3b' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	51
Şekil 76	Bileşik 3b' ye ait Kütle Spektrumu	51
Şekil 77	Bileşik 3c' ye ait IR Spektrumu	52
Şekil 78	Bileşik 3c' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	53
Şekil 79	Bileşik 3c' ye ait Kütle Spektrumu	53
Şekil 80	Bileşik 3d' ye ait IR Spektrumu	54
Şekil 81	Bileşik 3d' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	55
Şekil 82	Bileşik 3d' ye ait Kütle Spektrumu	55
Şekil 83	Bileşik 3e' ye ait IR Spektrumu	56
Şekil 84	Bileşik 3e' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	57
Şekil 85	Bileşik 3e' ye ait Kütle Spektrumu	57
Şekil 86	Bileşik 3f' ye ait IR Spektrumu	58
Şekil 87	Bileşik 3f' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	59
Şekil 88	Bileşik 3f' ye ait Kütle Spektrumu	59
Şekil 89	Bileşik 3g' ye ait IR Spektrumu	60
Şekil 90	Bileşik 3g' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	61
Şekil 91	Bileşik 3g' ye ait Kütle Spektrumu	61

Şekil 92	Bileşik 3h' ye ait IR Spektrumu	62
Şekil 93	Bileşik 3h' ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	63
Şekil 94	Bileşik 3h' ye ait Kütle Spektrumu	63
Şekil 95	2-(2-(4-Süstitüe fenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol türevlerinin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması	64
Şekil 96	Sonuç Bileşiklerinin Genel Kimyasal Yapıları	64

ÇİZELGE NO ve ÇİZELGE ADI

		SAYFA
Çizelge 1	Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri	4
Çizelge 2	3a-3h Kodlu Bileşiklerin Farklı Hücre Hatlarında 24 Saatlik İnkübasyonu Sonunda MTT Sonuçlarına Göre IC ₅₀ Değerleri (µM)	66

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

¹ H NMR	: Proton Nukleer Magnetik Rezonans
5-FU	: 5-Florourasil
A375	: İnsan melanom hücreleri
A431	: İnsan epitelial kanser hücresi
A498	: İnsan böbrek karsinom hücreleri
A549	: İnsan akciğer adenokarsinom hücreleri
B16F10	: Kemirgen böğür melanom hücreleri
BCG-823	: İnsan gastrik karsinom hücreleri
BFTC-905	: İnsan mesane karsinom hücreleri
BT-549	: İnsan meme karsinom hücreleri
C6	: Rat glioma hücreleri
Caco-2	: İnsan kolon kanseri hücreleri
CAKI-1	: İnsan renal karsinom hücreleri
CCRF-CEM	: İnsan T hücreli lösemi hücreleri
CNS	: Central Nervous System (Merkezi Sinir Sistemi)
CO ₂	: Karbondioksit
COLO 205	: İnsan kolon kanseri hücreleri
DMF	: Dimetil formamit
DMSO	: Dimetilsulfoksit
DMSO-d ₆	: Dötoryodimetilsulfoksit
DNA	: Deoksiribo nukleik asit
E.n	: Erime noktası
EAC	: <i>Ehrlich asit karsinomu</i> hücresi
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
EKVX	: İnsan akciğer adenokarsinom hücreleri
EtOH	: Etanol
FBS	: Fötal sığır serumu
G361	: İnsan malign melanom hücreleri
GI ₅₀	: %50 büyüme inhibisyonu elde etmek için gerekli konsantrasyon (Growth Inhibition)
GOTO	: İnsan nöroblastom hücreleri
H460	: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücreleri

HCT 116	: İnsan kolon kanseri hücreleri
HDAC	: Histon deasetilaz enzimi
HeLa	: İnsan servikal kanser hücreleri
HepG2	: İnsan karaciğer karsinom hücreleri
HL-60	: İnsan promiyelositik lösemi hücreleri
HOP-92	: Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücreleri
HS 578T	: İnsan meme karsinom hücreleri
HT-29	: İnsan kolon karsinoma hücreleri
IC ₅₀	: %50 İnhibisyon konsantrasyonu
IGROV-1	: İnsan over kanseri hücreleri
IR	: Kırmızı ötesi
İTK	: İnce tabaka kromatografisi
JJ012	: İnsan kondrosarkom kanser hücreleri
K562	: İnsan eritromiyeloblastoid lösemi hücreleri
KB	: İnsan servikal karsinom hücreleri
KBr	: Potasyum bromür
L1210	: Fare lenfositik lösemi hücreleri
LLC	: Lewis akciğer kanser hücreleri
LNCaP	: İnsan prostat kanseri hücreleri
logGI ₅₀	: %50 büyüme inhibisyonu elde etmek için gerekli konsantrasyonun logaritması
logTGI	: Toplam büyüme inhibisyonu elde etmek için gerekli konsantrasyonun logaritması
MCF-7	: İnsan meme karsinom hücreleri
MDA 468	: İnsan meme karsinom hücreleri
MDA-MB-231	: İnsan meme karsinom hücreleri
MDA-MB-435	: İnsan meme karsinom hücreleri
MDA-MB-468	: İnsan meme karsinom hücreleri
MDI	: Mikrodalga
MES-SA	: İnsan uterus sarkom hücreleri
MG-MID	: Grafik orta nokta değeri
MTT boyası	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MO ₄	: Fare sarkom hücreleri
Na ₂ S ₂ O ₅	: Sodyum metabisulfit

NaHSO ₃	: Sodyum bisulfit
NB-1	: İnsan nöroblastom hücreleri
NCI H460	: Küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücreleri
NCI	: Ulusal Kanser Enstitüsü
NCI-H226	: İnsan akciğer mezotelyom hücreleri
NCI-H460	: İnsan geniş hücreli akciğer kanseri hücreleri
NCI-H522	: İnsan küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücreleri
NCI-H522	: İnsan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücreleri
NIH3T3	: Fare embriyo fibroblast hücre hattı
OVCAR-3	: İnsan over kanseri hücreleri
OVCAR-4	: İnsan over kanseri hücreleri
OVCAR-5	: İnsan over kanseri hücreleri
P388	: Fare lösemi hücreleri
PBS	: Fosfat tuz tamponu
PC12	: Fare feokromositoma hücreleri
PC-3	: İnsan prostat kanseri hücreleri
RD	: İnsan rabdomiyosarkom hücreleri
PPA	: Polifosforik asit
RKOP27	: İnsan kolon adenokarsinom hücreleri
RPMI-1640	: Besiyeri
RXF 393	: İnsan adenokarsinom hücreleri
SF-268	: İnsan merkezi sinir sistemi kanser hücreleri
SF-539	: İnsan merkezi sinir sistemi kanser hücreleri
SH-SY5Y	: İnsan nöroblastom hücreleri
SK-MEL-2	: İnsan malign melanom hücreleri
SK-MEL-28	: İnsan malign melanom hücreleri
SKOV-3	: İnsan over kanseri hücreleri
SKRB-3	: İnsan meme kanseri hücreleri
SMMC-7721	: İnsan hepatosellüler karsinom hücreleri
SNB-19	: İnsan malign melanom hücreleri
SNB-75	: İnsan merkezi sinir sistemi kanser hücreleri
SW1353	: İnsan kondrosarkom hücreleri
SW620	: İnsan kolon adenosarkom hücreleri
T-47D	: İnsan meme epitelial kanser hücreleri

- TGI : Toplam büyüme inhibisyonu elde etmek için gerekli konsantrasyon (Total Growth Inhibition)
- TK-10 : İnsan renal karsinom hücreleri
- U937 : İnsan miyelomonositik lösemi hücreleri
- UACC-257 : İnsan malign melanom hücreleri
- WM 115 : İnsan malign melanom hücreleri

GİRİŞ ve AMAC

Kanser çok evreli, tamamen iyileşmesi oldukça zor olan bir hastalıktır. Vücutta birden fazla organı ve organ sistemlerini etkilediği için, tek bir hastalık olarak değil bir grup hastalık olarak nitelendirilebilir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ölüm oranı en yüksek hastalıktır ve her geçen gün bu hastalıktan kaynaklanan ölüm oranları artmaktadır (Gupta, 1994).

Hücrel faaliyetlerin değişikliğe uğramasıyla meydana gelen bu hastalığın oluşmasında asıl rol oynayan etken, hücrelerin genetik bilgilerinde meydana gelen değişikliklerdir. Bu değişiklik sonucunda hücreler bölünme kontrolünü kaybederler ve kontrolsüz bir şekilde çoğalarak malign (kötü huylu) tümörleri meydana getirirler. Malign tümörler genetik olarak çok hızlı bir şekilde çoğalmaya yatkın olup, anormal bir şekilde büyümeleri sonucunda sağlıklı doku ve organlara zarar verirler. Sağlıklı hücreler çoğalmalarını hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda kromozom eşleşmesi neticesinde kontrollü olarak devam ettirirken, malign hücreler genetik yapıyı oluşturan kromozomlarda oluşan bir değişim sonucunda kontrolsüz olarak hızla çoğalırlar (Karp, 1996).

Çağımızda kanser tedavisi Medisinal Kimyacılar tarafından çok kullanılan önemli bir araştırma sahasıdır (Johnson ve ark., 1997), bu nedenle de günümüzde yeni kemoterapötik bileşiklere olan ilgi gittikçe artmaktadır (Pors ve ark., 2005).

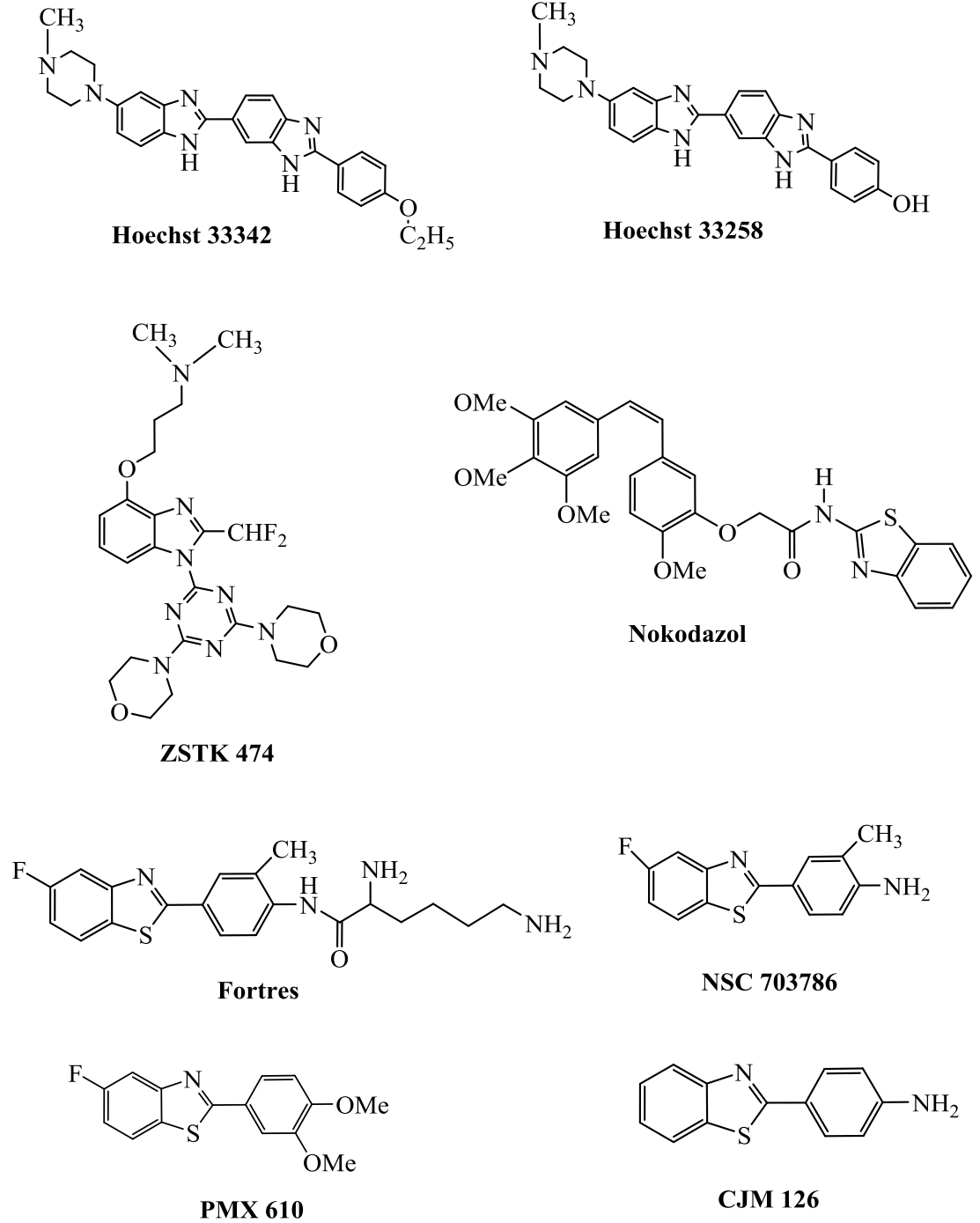
Farklı biyolojik, fiziksel ve kimyasal özellikler içeren heterosiklik bileşikler geniş kaynak alanıdır (Balaban ve ark., 2004). Heterosiklik bileşikler, Medisinal Kimyada temel yapı olarak biyolojik açıdan aktif bileşiklerin planlanması, tasarlanması ve sentezlenmesinde yaygın bir şekilde kullanılırlar (Neochoritis ve ark., 2008).

Benzimidazol, farklı farmakolojik ve biyolojik cevaplar oluşturabilen, bu özelliğinden dolayı klinik uygulama ve çalışmalarda yaygın olarak yer alan heterosiklik bir bileşiktir (Kaushik ve ark., 2013). Benzimidazol bileşiği, canlı sistemlerde biyopolimerler ile rahatça etkileşime girmesi ve doğal nükleotidlerin yapısına benzemesi nedeniyle, son yıllarda yaygın olarak araştırma konusu olmuştur (Kumar ve ark., 2013).

Benzotiyazol halka sistemi, çeşitli biyolojik aktiviteye sahip ilaçların yapısının temelini oluşturmaktadır (Kok ve ark., 2008). Sahip olduğu biyolojik aktivite çeşitliliğinden dolayı, son yıllarda Medisinal Kimyada yapılan bilimsel araştırmalarda benzotiyazol bileşiğine yaygın olarak yer verilmiştir (Yadav ve ark., 2011).

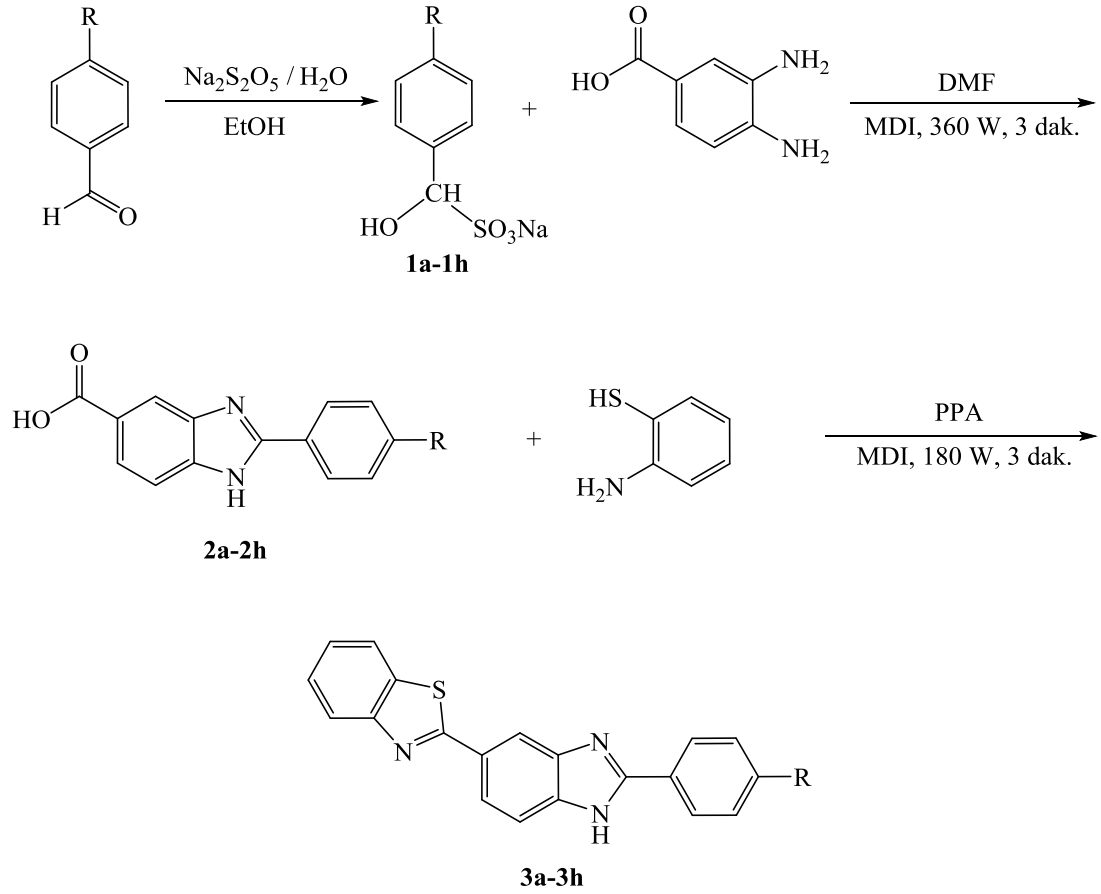
Benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerini içeren çeşitli bileşikler, klinik deneme aşamalarında yer almaktadır. Antikanser etkili bi-benzimidazol yapısı taşıyan Hoechst 33342 ve Hoechst 33258 (Alper ve ark., 2003) bileşikleri ile benzimidazol halka sistemi içeren ZSTK474 bileşiğinin (Rewcastle ve ark., 2013) klinik denemeleri devam etmektedir. Antikanser aktiviteye sahip nokodazol (Kamal ve ark., 2012) yapısında benzotiyazol halkası bulundurmaktadır. Antikanser etkili bir ajan olan fortress (NSC 710305) ve klinik deneme aşamasındaki analogu NSC 703786 (5F 203) (Brantley ve ark., 2006), benzotiyazol halkasını içeren bileşiklerdir. Antikanser etkinliğe sahip PMX 610 (Kumbhare ve ark., 2012), MCF-7 ve insan göğüs karsinom hücreleri üzerine

etkili olan CJM 126 (Bradshaw ve ark., 2000) bileşiklerinin yapısında da benzotiyazol halkası bulunmaktadır.



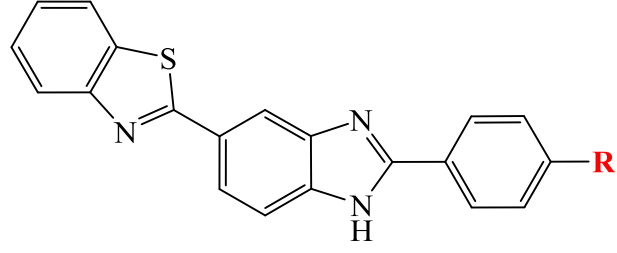
Şekil 1. Antikanser Etkili Bazı Benzimidazol ve Benzotiyazol Türevleri

Bu yüksek lisans tez çalışmasında; yukarıda bahsedilen heterosiklik yapılar ve içerdikleri potansiyel antikanser aktiviteler göz önünde bulundurularak, benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerini aynı kimyasal yapıda içeren, sekiz yeni bileşik sentezlenmiş ve antikanser etkinlikleri araştırılmıştır.

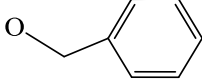


Şekil 2. Elde Edilmesi Planlanan Bileşiklere Ait Genel Sentez Şeması

Çizelge 1. Antikanser Aktivitelerinin İncelenmesi Planlanan Sentez Ürünleri



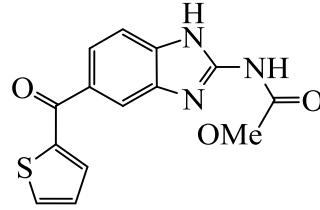
3a-3h

Bileşik	R
3a	-H
3b	-Cl
3c	-F
3d	-OCH ₃
3e	-CH ₃
3f	-OC ₂ H ₅
3g	-OH
3h	

KAYNAK BİLGİSİ

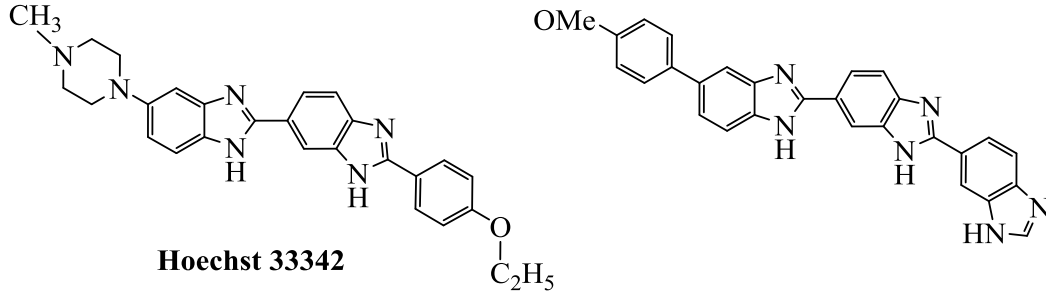
Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzimidazol Bileşikleri

1976 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, Metil (5-(2-Tiyenilkarbonil)-1*H*-benzimidazol-2-il]karbamat (R 17934; NSC 238159) bileşiği sentezlenmiş ve antikanser aktivitesi incelenmiştir. Yürütülen aktivite testleri sonucunda bileşiğin; L1210, MO₄-sarkom, melanom B16, Lewis asit karsinomu, P388 lösemi ve LSTRA lösemi hücrelerine karşı geniş antikanser etkinliğinin olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bileşiğin transforme olmuş C3H fare embriyo hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği rapor edilmiştir (De Brabander ve ark., 1976).



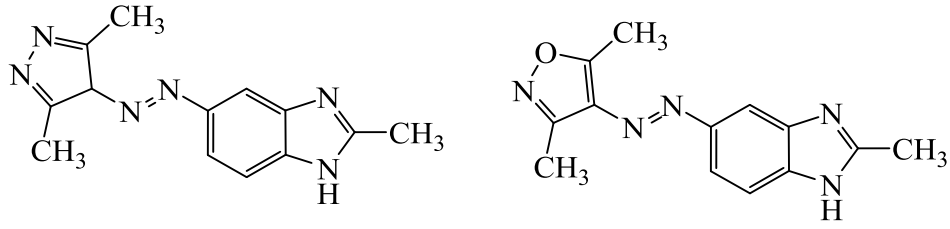
Şekil 3. Antikanser etkili Metil (5-(2-Tiyenilkarbonil)-1*H*-benzimidazol-2-il]karbamat (R 17934; NSC 238159) bileşiği

2003 yılında yürütülen bir çalışmada, 2'-(4-Etoksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol (Hoechst 33342) analogu bi- ve ter- benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite testleri sonucunda serideki 5-(4-Metoksifenil)-terbenzimidazol bileşiğinin en aktif bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Alper ve ark., 2003).



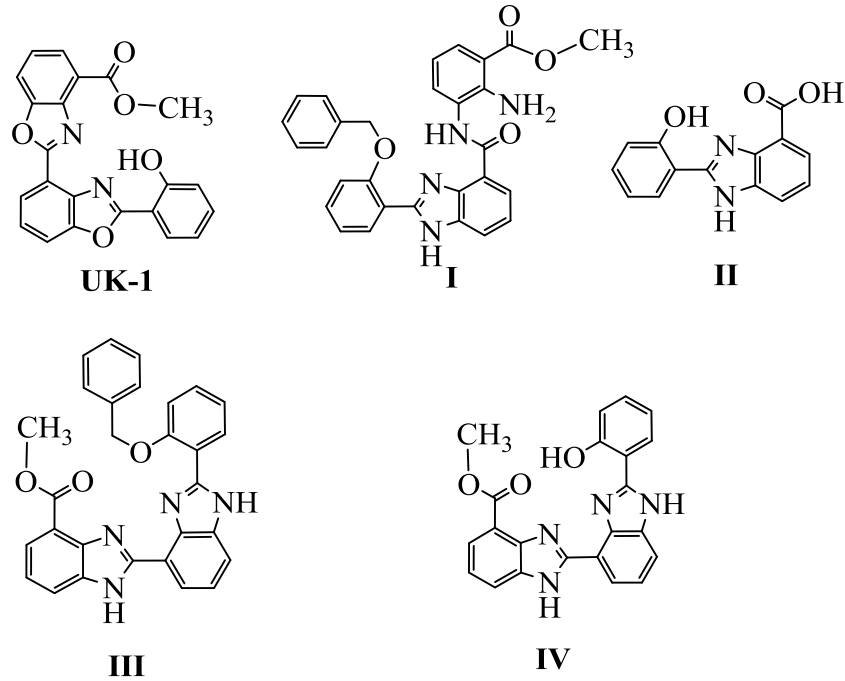
Şekil 4. Antikanser etkili 2'-(4-Etoksifenil)-5-(4-metil-1-piperazinil)-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol (Hoechst 33342) ve 5-(4-Metoksifenil)-terbenzimidazol bileşikleri

2003 yılında yapılan bir başka çalışmada tiyokarboksimidopirazol, fenilpirazolil, dimetilpirazolil, nitrofenilpirazolil, dimetiloksazolil, benzoksazepinil, pirimidil, 3-(2-Metil-1*H*-benzimidazol-5-il-azo)pentan-2,4-dion yapısını içeren bir seri bileşik sentezlenmiş ve sitotoksik aktiviteleri 60 tür insan kanser hücre tipi üzerinde test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 2-Metil-5-[(3,5-dimetil-4*H*-pirazolil)diazolo]-1*H*-benzimidazol ve 2-Metil-5-[(3,5-dimetil-izoksazolil)diazolo]-1*H*-benzimidazol bileşiklerinin en aktif bileşikler olduğu sonucuna varılmıştır (El-Naem ve ark., 2003).



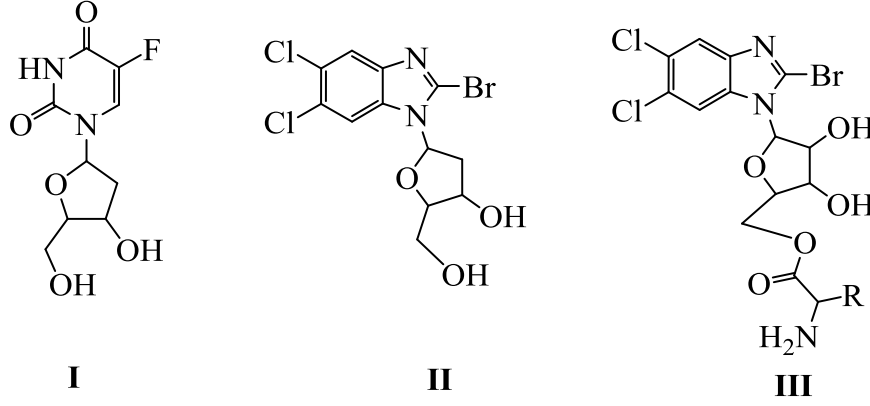
Şekil 5. Antikanser etkili 2-Metil-5-[(3,5-dimetil-4H-pirazolil)diazolo]-1H-benzimidazol ve 2-Metil-5-[(3,5-dimetil-izoksazolil)diazolo]-1H-benzimidazol bileşikleri

2006 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, dört grup antikanser etkili UK-1 Metil 2'-(2-hidroksifenil)-[2,4'-bibenzo[*d*]oksazol]-4-karboksilat analogu bileşikler sentezlenmiş ve A-549, BFTC-905, RD, MES-SA ve HeLa karsinom hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesi araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda sentezlenen bileşiklerden, 2-Amino-3-{{2-(2-benziloksifenil)-1H-benzimidazol-4-karbonil}-amino}-benzoik asit metil ester (**I**) bileşiğinin A-549 ve HeLa karsinom hücrelerine karşı UK-1'den daha güçlü aktivite gösterdiği bildirilirken, 2-(2-Hidroksifenil)-1H-benzimidazol-4-karboksilik asit (**II**), 2'-(2-Benziloksifenil)-1H,1'H-[2,4'] bibenzimidazolil-4-karboksilik asit metil ester (**III**) ve 2'-(2-Hidroksifenil)-1H,1'H-[2,4']bibenzoimidazolil-4-karboksilik asit metil ester (**IV**) bileşiklerinin sırasıyla; BFTV-905 (IC₅₀ 9,6 µM), A-549 (IC₅₀ 6,6 µM) ve MES-SA (IC₅₀ 9,2 µM) hücrelerine karşı seçici olarak belirgin sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Huang ve ark., 2006).

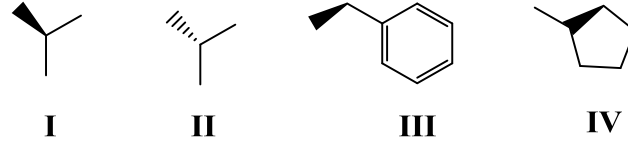


Şekil 6. Antikanser etkili Metil 2'-(2-hidroksifenil)-[2,4'-bibenzo[*d*]oksazol]-4-karboksilat (UK-1), 2-Amino-3-{{2-(2-benziloksifenil)-1H-benzimidazol-4-karbonil}-amino}-benzoik asit metil ester (I), 2-(2-Hidroksifenil)-1H-benzimidazol-4-karboksilik asit (II), 2'-(2-Benziloksifenil)-1H,1'H-[2,4'] bibenzimidazolil-4-karboksilik asit metil ester (III) ve 2'-(2-Hidroksifenil)-1H,1'H-[2,4']bibenzoimidazolil-4-karboksilik asit metil ester (IV) bileşikleri

Shin ve ark., (2006) tarafından yapılan bir çalışmada, ön ilaç olan floksuridin (FUdR), 2-Bromo-5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranozilbenzimidazol (BDCRB) ve aminoasit ester türevleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda BDCRB'nin valin, fenilalanin ve pirolin türevlerinin önemli aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.

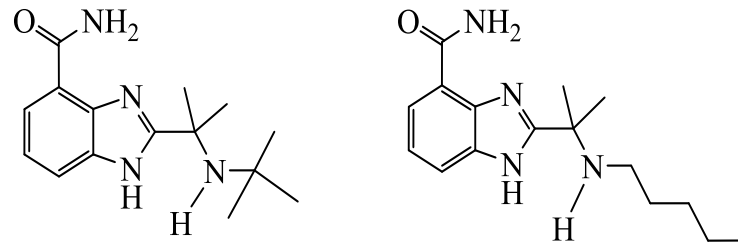


Şekil 7. (I) Floksuridin (5-Floro-1-[(2R,4S,5R)-4-hidroksi-5-(hidroksimetil)okzolan-2-il]-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2,4-dion, (II) 2-Bromo-5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranozilbenzimidazol (BDCRB), (III) BDCRB 5' aminoasit ester türevi



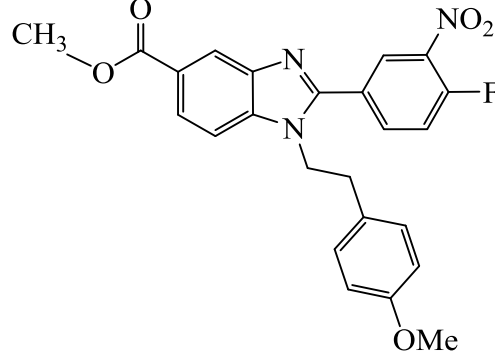
Şekil 8. R: Valin (I), D-Valin (II), Fenilalanin (III), Pirolin (IV) bileşikleri

2008 yılında yürütülen bir çalışmada, benzimidazol halkası taşıyan heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve B16F10 (kemirgen böğür melanomu) hücresi taşıyan deneklerde antikanser aktiviteleri araştırılmış ve kontrol bileşiği olarak temozolamit kullanılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-[1-(N-izopropilamino)-1-metiletil]-benzimidazol-4-il amit ve 2-[1-(N-(n-pentilamino)-1-metiletil]-benzimidazol-4-il amit bileşiklerinin önemli derecede antikanser aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Zhu ve ark., 2008).



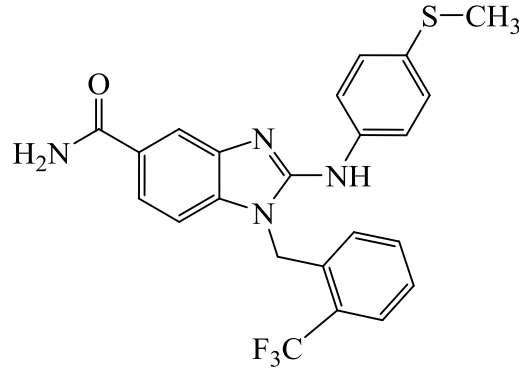
Şekil 9. Antikanser etkili 2-[1-(N-izopropilamino)-1-metiletil]-benzimidazol-4-il amit ve 2-[1-(N-(n-pentilamino)-1-metiletil]-benzimidazol-4-il amit bileşikleri

Gowda ve ark., (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, 1-(4-Metoksifenetil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit türevleri ve bu bileşiklerin potansiyel kemoterapötik öncül maddeleri sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda, serideki Metil 1-(4-metoksifenetil)-2-(4-floro-3-nitrofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat bileşiğinin 3µM IC₅₀ değeriyle lösemi hücrelerine karşı en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir.



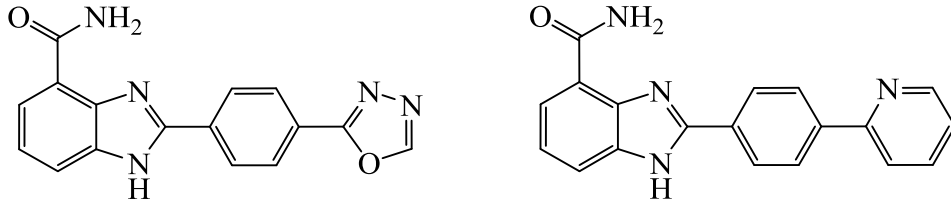
Şekil 10. Antikanser etkili Metil 1-(4-metoksifenetil)-2-(4-floro-3-nitrofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat bileşiği

Lahue ve ark., (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-(2-Triflorometil)benzil-2-(4-metiltiyofenil) amino-1*H*-benzimidazol-5-il-amit bileşiğinin IC₅₀ = 0,52 µM değeriyle en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir.



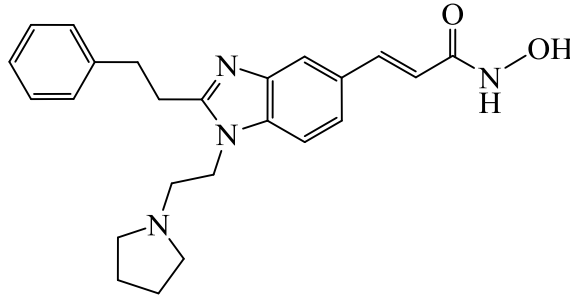
Şekil 11. Antikanser etkili 1-(2-Triflorometil)benzil-2-(4-metiltiyofenil)amino-1*H*-benzimidazol-5-il-amit bileşiği

Tong ve ark., (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, benzimidazol halkası içeren heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda, serideki 2-(4-(1,3,4-Oksadiazol-2-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-karboksamid (IC₅₀: 3,7 nM) ve 2-(4-(Piridin-2-il)fenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-karboksamid (IC₅₀: 7,8 nM) bileşiklerinin en aktif bileşikler olduğu sonucuna varılmıştır.



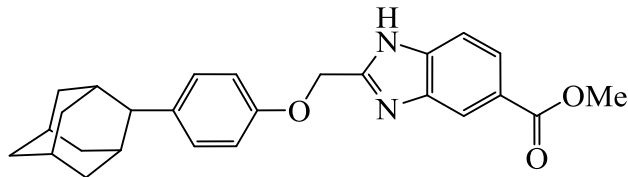
Şekil 12. Antikanser etkili 2-(4-(1,3,4-Oksadiazol-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-karboksamit ve 2-(4-(Piridin-2-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-4-karboksamit bileşikleri

2009 yılında yapılan bir çalışmada *N*-hidroksi-1,2-disübstitüe-1H-benzimidazol-5-il akrilamid türevi bileşikler tasarlanmış ve HDAC (histon deasetilaz) inhibitörü olarak sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in vivo* ortamda antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki SB639 kodlu 1-(2-Pirolidin-1-il)etil-2-(2-feniletıl)-benzimidazol-5-il-*N*-hidroksi-2-propenamit bileşiğinin HCT 116 (kolon kanseri) tümörünü taşıyan farelerde antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Wang ve ark., 2009).



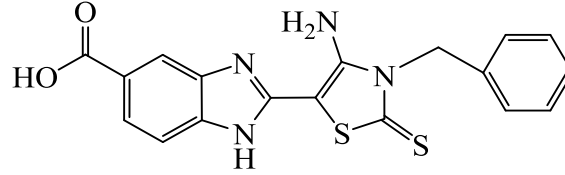
Şekil 13. Antikanser etkili 1-(2-Pirolidin-1-il)etil-2-(2-feniletıl)-benzimidazol-5-il-*N*-hidroksi-2-propenamit (SB639) bileşiği

Won ve ark., (2009) tarafından yapılan bir çalışmada, benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser etkinlikleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen etkinlik testleri sonucunda AC1-004 kodlu 2-[4-(Trisiklo[3.3.1.1(3,7)]dekan-1-il)fenoksümetil]benzimidazol metanoat bileşiğinin denek farelerde tümör büyümesini %58,6 oranında inhibe ederek antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



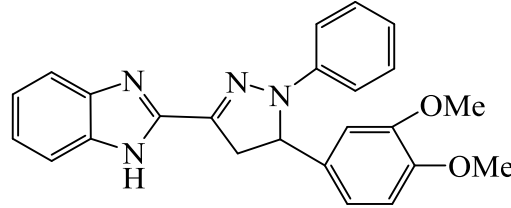
Şekil 14. Antikanser etkili 2-[4-(Trisiklo[3.3.1.1(3,7)]dekan-1-il) fenoksümetil]benzimidazol metanoat bileşiği

Refaat ve ark., (2010) tarafından yapılan bir çalışmada, bir seri 2-sübstitüe benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* ortamda HEPG2, MCF-7 ve HCT 116 kanser hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri test edilmiş ve standart bileşik olarak doksorubisin kullanılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite testleri sonucunda, serideki 2-(4-Amino-3-benzil-2-tiyokzo-2,3-dihidro-5-il)benzimidazol-5-karboksilik asit bileşiğinin her üç kanser hücre tipine karşı geniş aktivite spektrumu içerdiği bildirilmiş ve 0,55 µg/mL IC₅₀ değeriyle HEPG2 kanser hücrelerine karşı standart bileşik doksorubisinden (IC₅₀: 0,59 µg/mL) daha aktif olduğu sonucuna varılmıştır.



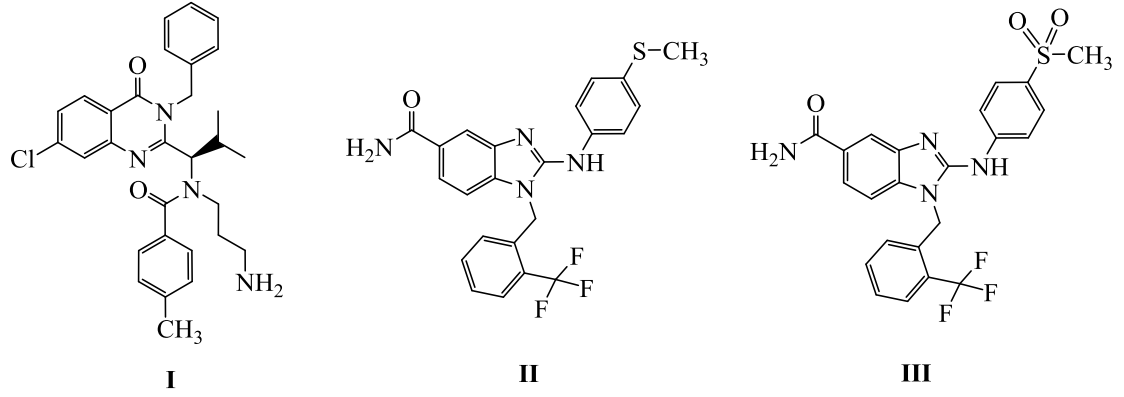
Şekil 15. Antikanser etkili 2-(4-Amino-3-benzil-2-tiyokzo-2,3-dihidro-5-il)benzimidazol-5-karboksilik asit bileşiği

2010 yılında yürütülen bir çalışmada, pirazolin grubunu içeren benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından 60 çeşit kanser hücre tipine karşı 10⁻⁵ M dozda antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-3-pirazolil]-1H-benzimidazol (NSC 748326) bileşiğinin serideki en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir (Shaharyar ve ark., 2010).



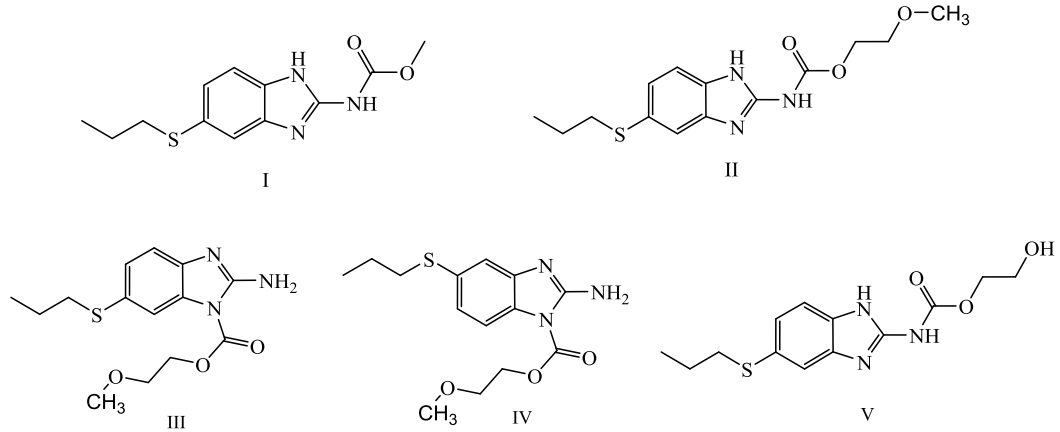
Şekil 16. Antikanser etkili 2-[5-(3,4-Dimetoksifenil)-1-fenil-4,5-dihidro-1H-3-pirazolil]-1H-benzimidazol (NSC 748326) bileşiği

2010 yılında yürütülen bir çalışmada sentezlenen benzimidazol türevi bileşiklerin antikanser etkinlikleri test edilmiştir. Kontrol bileşiği olarak (*R*)-*N*-(3-Aminopropil)-*N*-(1-(3-benzil-7-kloro-4-okzo-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-metilpropil)-4-metilbenzamid (ispinesib-**I**) kullanılmıştır. Yapılan aktivite testleri sonucunda, serideki *N*-(2-Triflorometilbenzil)-2-(4-metiltiyo-fenil amino)-benzimidazol-5-il amit (**II**) ve *N*-(2-Triflorometilbenzil)-2-(4-metilsulfo-fenilamino)-benzimidazol-5-il amit (**III**) bileşiklerinin antikanser etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır (Sheth ve ark., 2010).



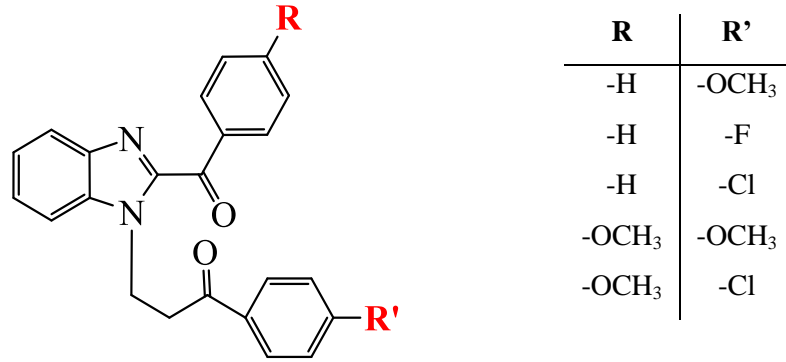
Şekil 17. (R)-N-(3-Aminopropil)-N-(1-(3-benzil-7-kloro-4-okzo-3,4-dihidrokinazolin-2-il)-2-metilpropil)-4-metilbenzamid (ispinesib I), N-(2-Triflorometilbenzil)-2-(4-metiltiyofenilamino)-benzimidazol-5-il amit (II) ve N-(2-Triflorometilbenzil)-2-(4-metilsulfofenilamino)-benzimidazol-5-il amit (III) bileşikleri

2010 yılında yürütülen bir çalışmada, albendazol (I) (Metil 5-propiltiyo-1H-benzimidazol-2-il karbamat) türevi (2-Metoksietil)-5-propiltiyo-1H-benzimidazol-2-il karbamat (II) (MEABZ), N1-(2-Metoksietoksikarbonil)-2-amino-5-propiltiyobenzimidazol (III) ve N1-(2-Metoksietoksikarbonil)-2-amino-6-propiltiyobenzimidazol (IV) (MEABZ izomerleri) ile (2-Hidroksietil)-5-propiltiyo-1H-benzimidazol-2-il karbamat (V) (HEABZ) bileşikleri sentezlenmiş ve HT-29 (insan kolorektal kanser hücresi) ve PC-3 (insan prostat kanser hücresi) hücrelerine karşı antikanser aktivitesi araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda MEABZ bileşiğinin HT-29 ve PC-3 kanser hücrelerine karşı ABZ (albendazol)'den 5-10 kat daha fazla antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Zhao ve ark., 2010).



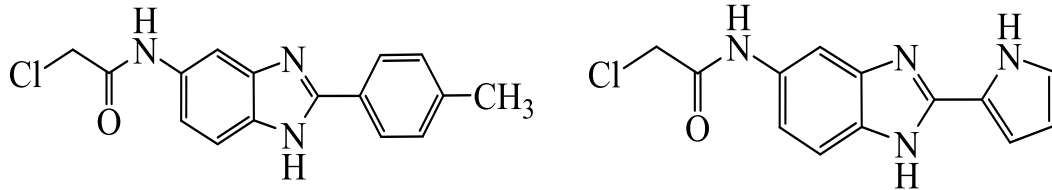
Şekil 18. (I) Albendazol (Metil 5-propiltiyo-1H-benzimidazol-2-il karbamat) bileşiği, antikanser etkili (II) (2-Metoksietil)-5-propiltiyo-1H-benzimidazol-2-il karbamat (MEABZ), (III) N1-(2-Metoksietoksikarbonil)-2-amino-5-propiltiyobenzimidazol MEABZ izomeri, (IV) N1-(2-Metoksietoksikarbonil)-2-amino-6-propiltiyobenzimidazol (MEABZ izomeri) ve (V) (2-Hidroksietil)-5-propiltiyo-1H-benzimidazol-2-il karbamat (HEABZ) bileşikleri

Demirayak ve ark., (2011) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 1,3-diarilpirazino[1,2-*a*]benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve standart ilaç olarak sisplatin ve melfalan kullanılarak antikanser etkinlikleri incelenmiştir. Çalışmalar sonucunda serideki 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil)-2-benzoilbenzimidazol ve 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil)-2-(4-metoksibenzoil)benzimidazol bileşiklerinin lösemi hücrelerine karşı % -3,26 ve -2,92 büyüme yüzdesi, -5,54 ve -5,46 grafik orta nokta değeri (MG-MID) ile en aktif bileşikler olduğu sonucuna varılmıştır. 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil)-2-(4-metoksibenzoil)benzimidazol bileşiğinin en düşük büyüme değerine (%25,51) sahip olduğu bildirilmiştir. Serideki 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil)-2-benzoilbenzimidazol, 1-(2-(4-Florofenil)-2-okzoetil)-2-benzoilbenzimidazol, 1-(2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil)-2-benzoilbenzimidazol, 1-(2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil)-2-(4-metoksibenzoil)benzimidazol ve 1-(2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil)-2-(4-metoksibenzoil)benzimidazol bileşiklerinin standart ilaç melfalandan daha düşük MG-MID değerine sahip olduğu rapor edilmiştir.



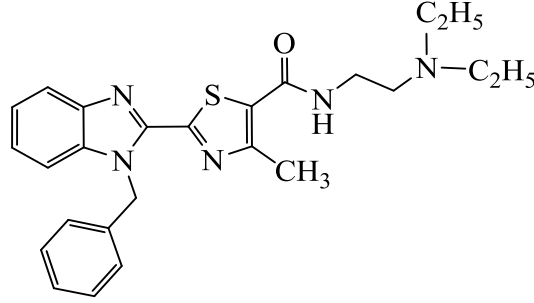
Şekil 19. Antikanser etkili 1,3-diarilpirazino[1,2-*a*]benzimidazol türevi bileşikler

2011 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 2-Aril benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve HepG-2 (karaciğer kanseri) kanser hücreleri üzerindeki antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-Kloro-*N*-(2-*p*-tolil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)asetamid ve 2-Kloro-*N*-(2-(1-metil-1*H*-pirol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)asetamid bileşiklerinin HepG-2 kanser hücrelerine karşı sırasıyla 2 µM ve 1,8 µM IC₅₀ değeriyle serideki en aktif bileşikler olduğu sonucuna varılmıştır (Li ve ark., 2011).



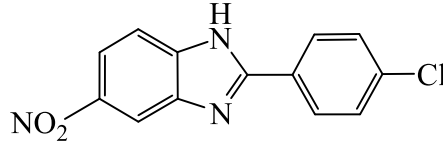
Şekil 20. Antikanser etkili 2-Kloro-*N*-(2-*p*-tolil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)asetamid ve 2-Kloro-*N*-(2-(1-metil-1*H*-pirol-2-il)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)asetamid bileşikleri

Luo ve ark., (2011) tarafından yürütülen bir çalışmada, bir seri tiyazolilbenzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş, SMMC-7721 ve A549 kanser hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Standart bileşik olarak taksol kullanılmıştır. Serideki 2-(1-Benzil-1*H*-benzimidazol-2-il)-4-metil-tiyazol-5-karboksilik asit (2-dietilamino-etil)-amit bileşiğinin *in vitro* ortamda standart bileşik olarak kullanılan taksolle karşılaştırılabilir derecede antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.



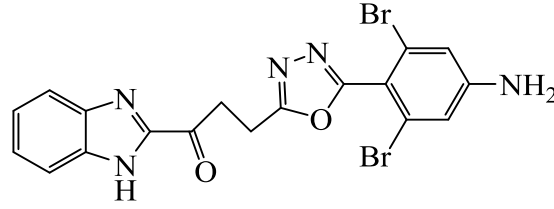
Şekil 21. Antikanser etkili 2-(1-Benzil-1*H*-benzimidazol-2-il)-4-metil-tiyazol-5-karboksilik asit (2-dietilamino-etil)-amit bileşiği

2012 yılında yapılan bir çalışmada, bir seri benzimidazol halkası taşıyan bileşik sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 2-(4-Klorofenil)-5-nitro-1*H*-benzimidazol bileşiğinin WM 115 (insan malign melanom) kanser hücrelerine 22.42 ± 0.75 μmol IC_{50} değeriyle önemli antikanser etkinlik gösterdiği sonucuna varılmıştır (Błaszczak-Swiatkiewicz ve ark., 2012).



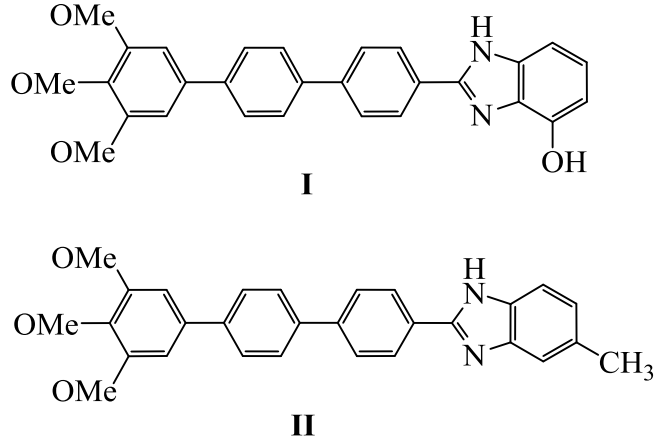
Şekil 22. Antikanser etkili 2-(4-Klorofenil)-5-nitro-1*H*-benzimidazol bileşiği

Husain ve ark., (2012) tarafından yürütülen bir çalışmada, okzadiazol [1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-süstitüe-1,3,4-okzadiazol-2-il)propan-1-on] ve triazolo-tiyadiazol[1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(6-(süstitüe)-[1,2,4] triazolo[3,4-*b*][1,3,4]tiyadiazol-3-il)propan-1-on türevi bileşikler sentezlenmiş ve NCI tarafından 60 tür kanser hücresine karşı antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 3-(5-(4-Amino-2,6-dibromofenil)-1,3,4-okzadiazol-2-il)-1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)propan-1-on bileşiğinin HOP-92 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri) hücrelerine karşı önemli derecede antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.



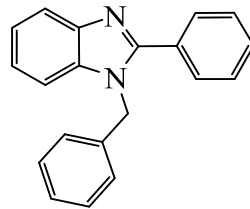
Şekil 23. Antikanser etkili 3-(5-(4-Amino-2,6-dibromofenil)-1,3,4-okzadiazol-2-il)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan-1-on bileşiği

Kamal ve ark., (2012) tarafından gerçekteşirilen bir çalışmada terfenil benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 4-Hidroksi-2-[3,4,5-trimetoksi(1,1';4',1'')terfenil]-1H-benzo[d]imidazol ve 5-Metil-2-[3,4,5-trimetoksi(1,1';4',1'')terfenil]-1H-benzo[d]imidazol bileşiklerinin en aktif bileşikler olduğu sonucuna varılmıştır.



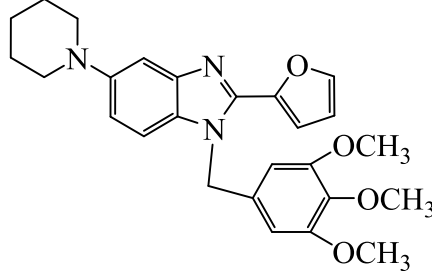
Şekil 24. Antikanser etkili 4-Hidroksi-2-[3,4,5-trimetoksi(1,1';4',1'')terfenil]-1H-benzo[d]imidazol (I) ve 5-Metil-2-[3,4,5-trimetoksi(1,1';4',1'')terfenil]-1H-benzo[d]imidazol (II) bileşikleri

2012 yılında yapılan bir çalışmada, 1-Benzil-2-fenilbenzimidazol (BPB) sentezlenmiş ve insan kondrosarkom kanser hücrelerine (JJ012 ve SW1353) karşı antikanser aktivitesi incelenmiştir. Gerçekteşirilen aktivite testleri sonucunda bileşiğin sırasıyla JJ012 ve SW1353 kanser hücrelerine karşı 10,7 ve 17,5 μM IC_{50} değeriyle *in vitro* ve *in vivo* ortamda antikanser aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Liu ve ark., 2012).



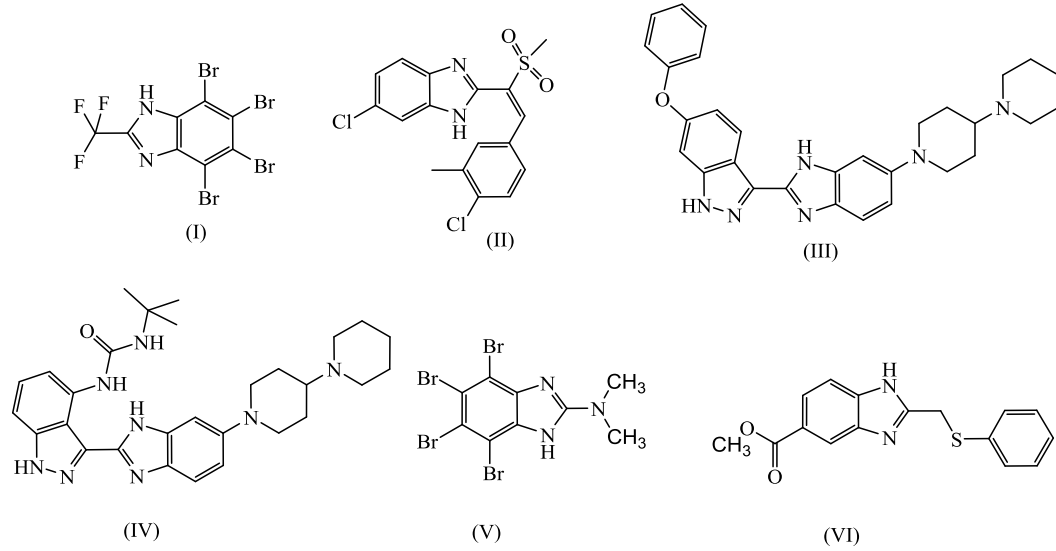
Şekil 25. Antikanser etkili 1-Benzil-2-fenilbenzimidazol (BPB) bileşiği

Liu ve ark., (2012) tarafından yürütülen bir çalışmada 2-(Furanil)-5-(piperidinil)-(3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol (FPipTB) sentezlenmiş ve insan kondrosarkom kanser hücrelerine (JJ012 ve SW1353) karşı antikanser aktivitesi araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda FPipTB bileşiğinin sırasıyla JJ012 ve SW1353 kanser hücrelerine karşı 8 ve 24,5 μM IC_{50} değeriyle önemli antikanser etkinliğinin olduğu rapor edilmiştir.



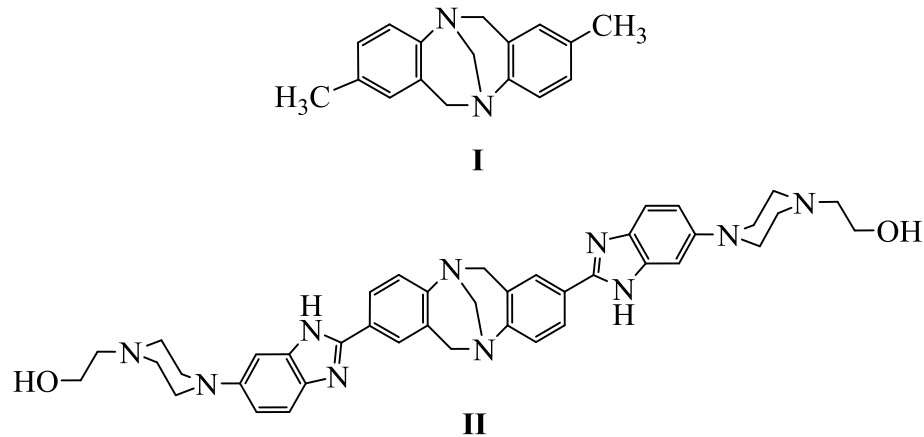
Şekil 26. Antikanser etkili 2-(Furanil)-5-(piperidinil)- (3,4,5-trimetoksibenzil)benzimidazol (FPipTB) bileşiği

Narasimhan ve ark., (2012) tarafından, benzimidazol halkası taşıyan çeşitli bileşiklerin farmakolojik etkisinin araştırıldığı bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 4,5,6,7-Tetrabromo-2-triflorometil benzimidazol (**I**) (Andrzejewska ve ark., 2003) bileşiğinin önemli antikanser aktivitesinin olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada 6-Kloro-1*H*-(benzo[*d*]imidazol-2-il) metil [(*E*)-2-(4-kloro-3-metil fenil)-1-etenil] sulfon (**II**) bileşiğinin farelere implante edilen HT-29 insan karsinom hücrelerini 400 mg/kg oral dozda %51 oranında inhibe ettiği rapor edilmiştir (Vedula ve ark., 2003). Aynı çalışmada farklı bir grup tarafından sentezlenmiş 3-Benzimidazol-2-il-1*H*-indazol (**III** ve **IV**) türevi bileşiklerin farklı tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği sonucuna varılmıştır (Zien ve ark., 2003). Aynı çalışmada başka bir grup (Pagona ve ark., 2004) tarafından sentezlenmiş 2-Dimetilamino-4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzimidazol (DMAT) (**V**) bileşiğinin iyi derecede antikanser aktivitesinin olduğu rapor edilmiştir. Farklı bir grup tarafından sentezlenen 5-Metilkarboksilat-2-feniltiyometilbenzimidazol (**VI**) bileşiğinin standart ilaç olarak kullanılan etoposidden daha aktif olduğu bildirilmiştir (McBride ve ark., 2006).



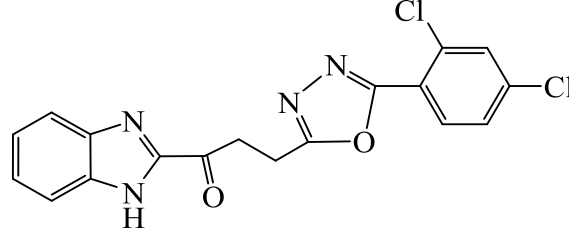
Şekil 27. Antikanser etkili (I) 4,5,6,7-Tetrabromo-2-triflorometil benzimidazol, (II) 6-Kloro-1H-(benzo[d]imidazol-2-il) metil [(E)-2-(4-kloro-3-metil fenil)-1-etenil] sulfon, (III) 6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il-3-benzimidazol-2-il-6-fenoksi-1H-indazol, (IV) 6-(4-piperidin-1-il)piperidin-1-il-3-benzimidazol-2-il-4-(trimetilaminokarbonilamino)-1H-indazol, (V) 2-Dimetilamino-4,5,6,7-tetrabromo-1H-benzimidazol, (VI) 5-Metilkarboksilat-2-feniltiyometil benzimidazol bileşikleri

Paul ve ark., (2012) tarafından yürütülen bir çalışmada, Tröger baz yapısını (I) temel alan benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda TBBz2 kodlu (\pm)-2-{4-[2-(8-{6-[4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]-diazosin-2-il)-3H-benzimidazol-5-il]piperazin-1-il} etanol (II) bileşiğinin güçlü antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.



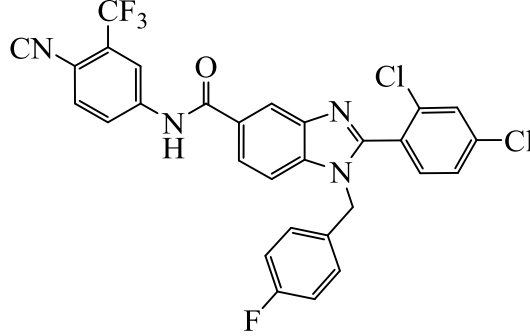
Şekil 28. (I) Tröger bazı (2,8-Dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazosin) ve (II) antikanser etkili (\pm)-2-{4-[2-(8-{6-[4-(2-Hidroksietil)piperazin-1-il]-1H-benzimidazol-2-il}-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]-diazosin-2-il)-3H-benzimidazol-5-il]piperazin-1-il} etanol (TBBz2) bileşiği

Rashid ve ark., (2012) tarafından yürütülen bir çalışmada, 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(1,3,4-okzadiazol-5-sübstitüe-2-il)propan-1-on türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri NCI tarafından, 60 çeşit kanser hücre tipi üzerinde test edilmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki NSC: 759205 kodlu 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-okzadiazol-2-il) propan-1-on bileşiğinin en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir.



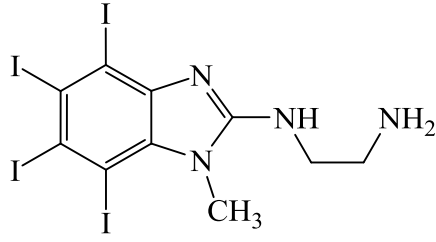
Şekil 29. Antikanser etkili 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)-3-(5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-okzadiazol-2-il) propan-1-on bileşiği

2012 yılında yapılan benzimidazol türevi bileşiklerin çeşitli farmakolojik etkilerini kapsayan bir çalışmada bir seri bileşik sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır (Thimmegowda ve ark., 2008). Aktivite çalışmaları sonucunda serideki *N*-(4-florobenzil)-2-(2,4-diklorofenil)benzimidazol-5-il-3-triflorometil-4-siyano benzamit bileşiğinin önemli antikanser aktivitesinin olduğu bildirilmiştir (Salahuddin ve ark., 2012).



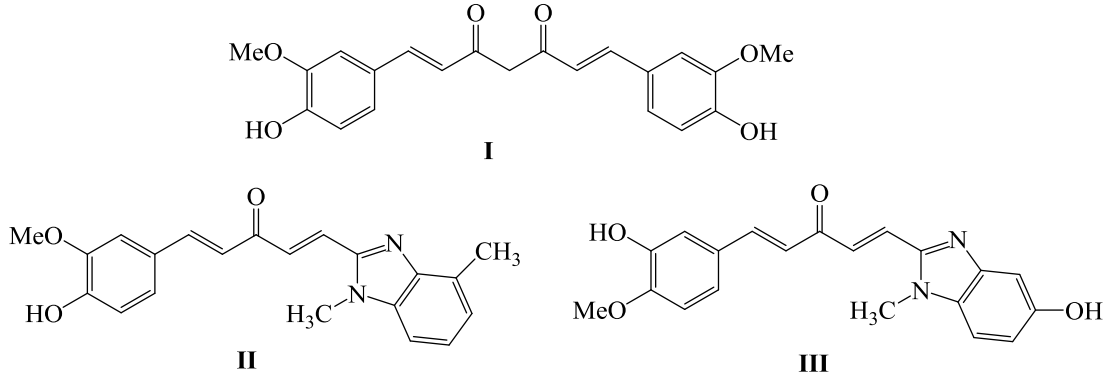
Şekil 30. Antikanser etkili *N*-(4-florobenzil)-2-(2,4-diklorofenil)benzimidazol-5-il-3-triflorometil-4-siyano benzamit bileşiği

2012 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada halojen taşıyan benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve LNCaP (insan prostat kanseri hücresi) hücrelerine karşı *in vitro* ortamda antikanser etkinlikleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki *N'*-(4,5,6,7-Tetraiyodo-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-etan-1,2-diamin bileşiğinin en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir (Schneider ve ark., 2012).



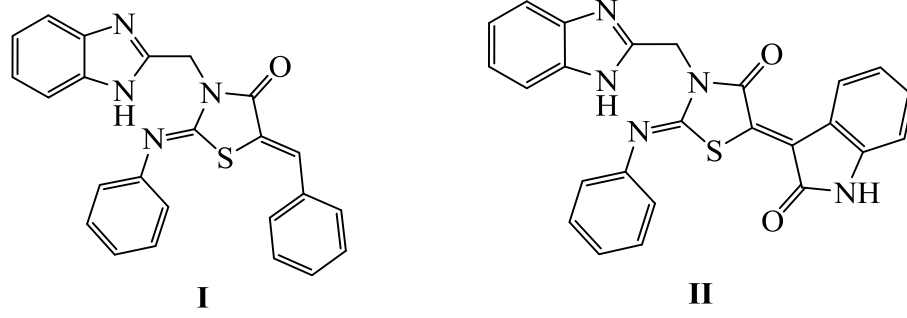
Şekil 31. Antikanser etkili *N'*-(4,5,6,7-Tetraiyodo-1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-etan-1,2-diamin bileşiği

Woo ve ark., (2012) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada [(1*E*,6*E*)-1,7-Bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion] (kurkumin) (**I**) yapısına benzeyen benzimidazol yapısını taşıyan bileşikler sentezlenmiş ve MCF-7, SH-SY5Y, HEP-G2 ve H460 kanser hücre türlerine karşı antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki (1*E*,4*E*)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-5-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)penta-1,4-dien-3-on (**II**) bileşiğinin SH-SY5Y ve HEP-G2 kanser hücre tiplerine karşı sırasıyla 1 ve 1,9 μM IC_{50} değeriyle en aktif bileşik olduğu bildirilirken, (1*E*,4*E*)-1-(5-Hidroksi-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-(3-hidroksi-4-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on (**III**) bileşiğinin 1,9 μM IC_{50} değeriyle MCF-7 kanser hücre tipine karşı en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir.



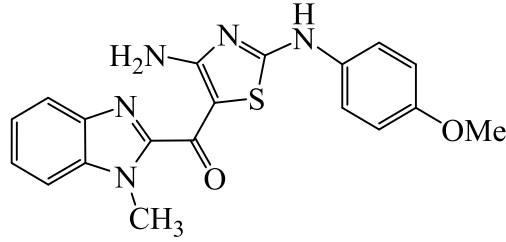
Şekil 32. [(1*E*,6*E*)-1,7-Bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadien-3,5-dion] kurkumin (I**) ve antikanser etkili kurkumin benzeri (1*E*,4*E*)-1-(4-Hidroksi-3-metoksifenil)-5-(1,4-dimetil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)penta-1,4-dien-3-on (**II**) ve (1*E*,4*E*)-1-(5-Hidroksi-1-metil-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-5-(3-hidroksi-4-metoksifenil)penta-1,4-dien-3-on (**III**) bileşiğikleri**

Masoud ve ark., (2013) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, benzimidazol halkası taşıyan 4-tiyazolidinon türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Gerçekleştirilen aktivite testleri sonuçlarına göre 3-[(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)metil]-5-benziliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on (**I**) ve 3-[3-((1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-4-okzo-2-(fenilimino)tiyazolidin-5-iliden]indolin-2-on (**II**) bileşiğiklerinin; HCT-116 ve HEPG2 kanser hücrelerine karşı önemli ölçüde antiproliferatif etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir.



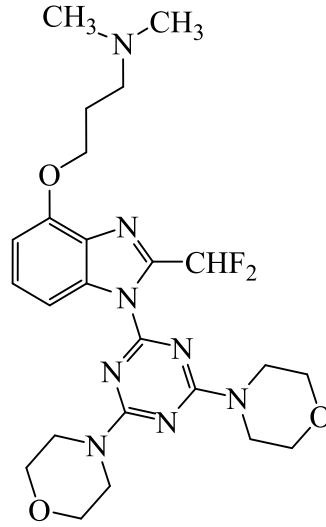
Şekil 33. Antikanser etkili 3-[(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)metil]-5-benziliden-2-(fenilimino)tiyazolidin-4-on (I) ve 3-[3-((1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)metil)-4-okzo-2-(fenilimino)tiyazolidin-5-iliden]indolin-2-on (II) bileşikleri

Paul ve ark., (2013) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 2-(4-Amino-2-arilamino-5-il)-*N*-metilbenzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite testleri sonucunda serideki 2-[4-Amino-2-(4-metoksifenilamino)tiyazol-5-il]-*N*-metilbenzimidazol bileşiğinin NCI-H460 (akciğer kanseri), MCF-7 (meme kanseri) ve SF-268 (CNS kanseri) hücreleri üzerinde önemli derecede antikanser etkinliğinin olduğu bildirilmiştir.



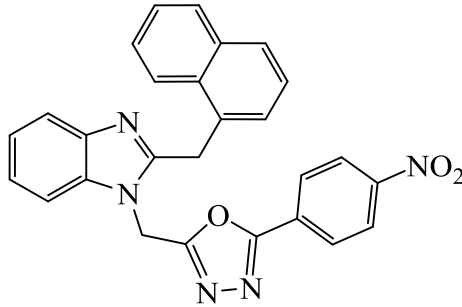
Şekil 34. Antikanser etkili 2-[4-Amino-2-(4-metoksifenilamino)tiyazol-5-il]-*N*-metilbenzimidazol bileşiği

2013 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada sentezlenen 4-süstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda, serideki 2-(Diflorometil)-4-(3-dimetilamino)propoksi-1-[4,6-di-(4-morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1*H*-benzimidazol (ZSTK474) bileşiğinin en yüksek antikanser aktivite içerdiği rapor edilmiştir (Rewcastle ve ark., 2013).



Şekil 35. Antikanser etkili 2-(Diflorometil)-4-(3-dimetilamino)propoksi-1-[4,6-di-(4-morfolinil)-1,3,5-triazin-2-il]-1H-benzimidazol bileşiği (ZSTK474)

2013 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada 2-(Naftalen-1-ilmetil/naftalen-2-iloksümetil)-1-[5-(süstitüe fenil)-[1,3,4]okzadiazol-2-ilmetil]-1H-benzimidazol türevi bileşikler sentezlenerek 60 çeşit kanser hücresine karşı antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Aktivite çalışmaları sonucunda 2-Naftalen-1-ilmetil-1-[5-(4-nitrofenil)-[1,3,4]okzadiazol-2-ilmetil]-1H-benzimidazol bileşiğininin meme kanser hücrelerine karşı serideki en aktif bileşik olduğu sonucuna varılmıştır (Salahuddin ve ark., 2013).



Şekil 36. Antikanser etkili 2-Naftalen-1-ilmetil-1-[5-(4-nitrofenil)-[1,3,4]okzadiazol-2-ilmetil]-1H-benzimidazol bileşiği

Shah ve ark., (2013) tarafından benzimidazol yapısı taşıyan bileşiklerin farmakolojik aktivitesini içeren bir araştırma yapılmıştır. 1992 yılında Etil 5-(alkoksikarbonil)-1H-benzimidazol-2-karbamat ve Metil 5-karbamoil-1H-benzimidazol-2-karbamat türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Aktivite çalışma sonuçlarına göre, Metil 5-izopropoksikarbonil-1H-benzimidazol-2-karbamat (**Şekil 37-Ia**), Metil 5-(3-metil-5-izopropilpentanoksikarbonil)-1H-benzimidazol-2-karbamat (**Şekil 37-Ib**), Etil 5-(etoksikarbonil)-1H-benzimidazol-2-karbamat (**Şekil 37-Ic**) ve İzopropil 5-(izopropoksikarbonil)-1H-benzimidazol-2-karbamat (**Şekil 37-Id**) bileşiklerinin

hücrelerin büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği ve $IC_{50} < 1\mu M$ olduğu rapor edilmiştir (Ram ve ark., 1992).

Bir başka grup tarafından 2007 yılında yürütülen bir çalışmada, 2-Süstitüe-5-amidino-benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve antitümör aktivitesi araştırılmıştır. Aktivite çalışmaları sonucunda serideki 2-(*N*-metilpirol-2-il)-5-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)benzimidazol (**Şekil 37-IIa**) ve 2-(Pirimidin-2-il)-5-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)benzimidazol (**Şekil 37-IIb**) bileşiklerinin antiproliferatif etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (Starcevic ve ark., 2007).

2008 yılında farklı bir grup tarafından (Styskala ve ark., 2008) yapılan çalışmada, 2-Aril-4-(benzimidazol-2-il)-1,2-dihidro[1,2,4] türevi bileşikler sentezlenerek insan karsinom, gliom ve lösemi hücrelerine karşı sitotoksik etkileri test edilmiştir. Etki çalışmaları sonucunda serideki 2-Fenil-4-(1-etoksikarbonil-benzimidazol-2-il)-1,2-dihidro[1,2,4]triazino[4,5-*a*]benzimidazol-1-on (**Şekil 37-IIIa**), 2-(4-Metilfenil)-4-(1-etoksikarbonil-benzimidazol-2-il)-1,2-dihidro[1,2,4]triazino[4,5-*a*]benzimidazol-1-on (**Şekil 37-IIIb**) ve 2-(4-Metoksifenil)-4-(1-etoksikarbonil-benzimidazol-2-il)-1,2-dihidro[1,2,4]triazino[4,5-*a*] benzimidazol-1-on (**Şekil 37-IIIc**) bileşiklerinin önemli derecede sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.

2009 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada simetrik bis-benzimidazol türevleri sentezlenmiş (Yan-Hui Yang ve ark., 2008) ve *in vitro* ortamda SKOV-3, HeLa ve BCG-823 hücrelerine karşı antitümör etkinlikleri araştırılmıştır. Seri içindeki 6,6'-Bis-[2-(3,5-dimetil-piridil-2-il)metiltiyo]-1*H*-benzimidazol, 6,6'-Bis-[2-(4-metoksi-piridil-2-il)metiltiyo]-1*H*-benzimidazol ve 6,6'-Bis-[2-(piridil-4-il)metiltiyo]-1*H*-benzimidazol (**Şekil 37-IV**) bileşiklerinin en aktif bileşikler olduğu rapor edilmiştir (Abbs Fen Rej ve ark., 2009).

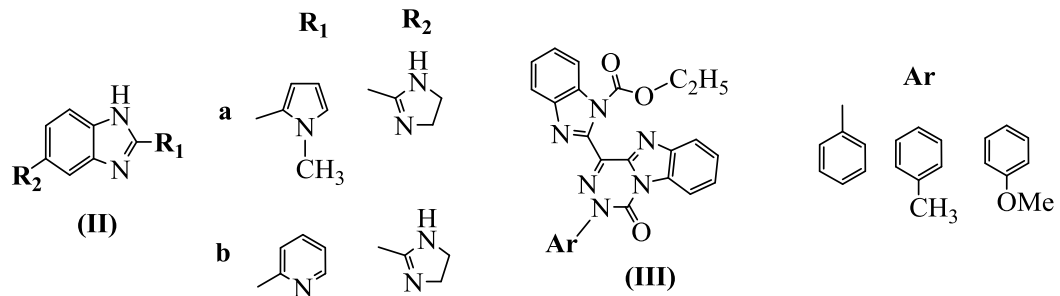
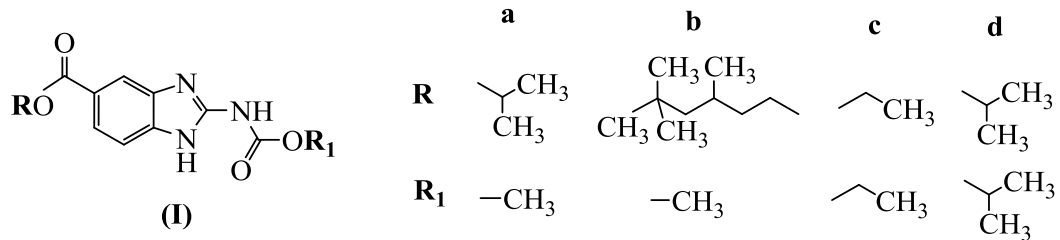
2010 yılında yürütülen bir çalışmada 2-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metiltiyo]-4-(süstitüe)-6-fenil pirimidin-5-karbonitril türevi bileşikler sentezlenmiş ve servikal karsinom (KB), ovaryum karsinomu (SKOV-3), CNS kanser (SF-268), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NCI H460), kolon adenokarsinom (RKOP27), lösemi (HL60, U937, K562), melanom (G361, SK-MEL-28) ve nöroblastom (GOTO, NB-1) hücrelerine karşı antikanser etkinlikleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 2-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metiltiyo]-4-hidrazino-6-fenilpirimidino-5-karbonitril (**Şekil 37-Va**), 2-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metiltiyo]-4-metilamino-6-fenil pirimidino-5-karbonitril (**Şekil 37-Vb**), 2-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metiltiyo]-4-(4-benzoilpiperazin-1-il)-6-fenilpirimidino-5-karbonitril (**Şekil 37-Vc**) ve 2-[(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metiltiyo]-4-[4-(1-okzo-2-feniletil)piperazin-1-il]-6-fenil pirimidino-5-karbonitril (**Şekil 37-Vd**) bileşiklerinin iyi derecede antikanser aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Mohsen ve ark., 2010). Aynı yıl yapılan başka bir çalışmada bir seri 2-Fenil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoksi)benzil]-1*H*-benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş ve ER α -pozitif MCF-7 hücrelerine karşı antikanser etkinliği incelenmiştir. Aktivite çalışmaları sonucunda 2-Fenil-1-[4-(2-piperidin-1-il-etoksi)benzil]-5-hidroksi-1*H*-benzimidazol (**Şekil 37-VI**) bileşiğinin 5 μM konsantrasyonda sitostatik ve sitosidal aktivitesinin olduğu rapor edilmiştir (Dettmann ve ark., 2010).

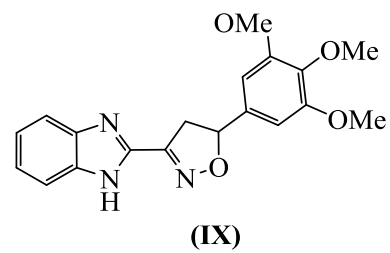
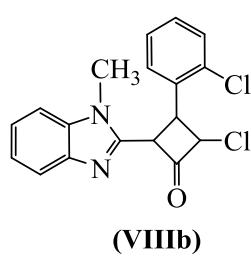
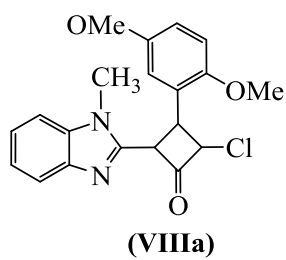
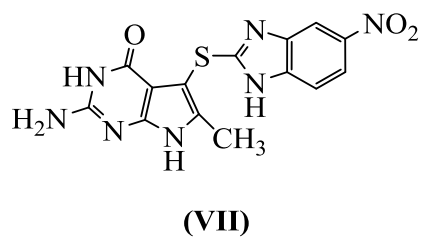
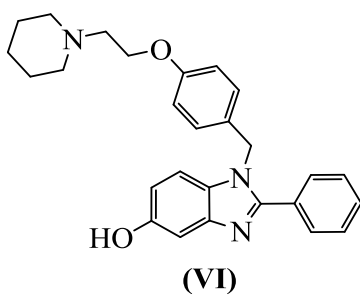
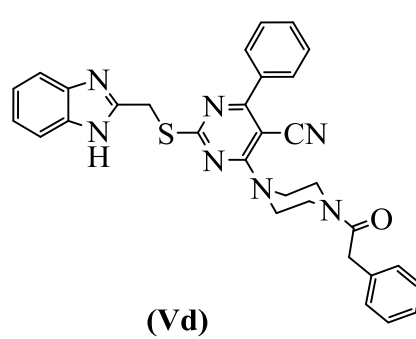
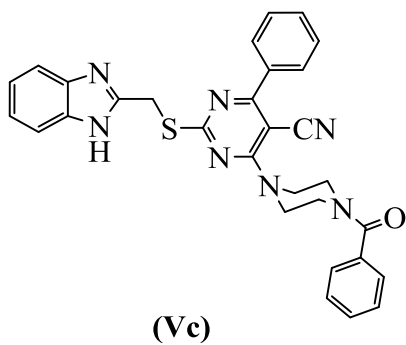
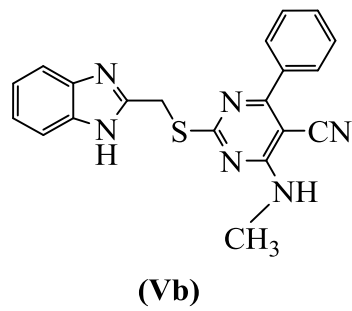
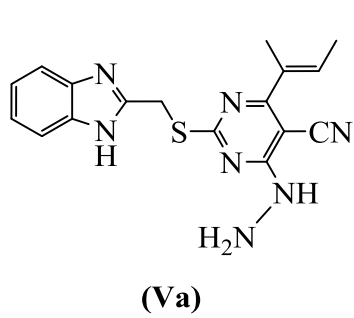
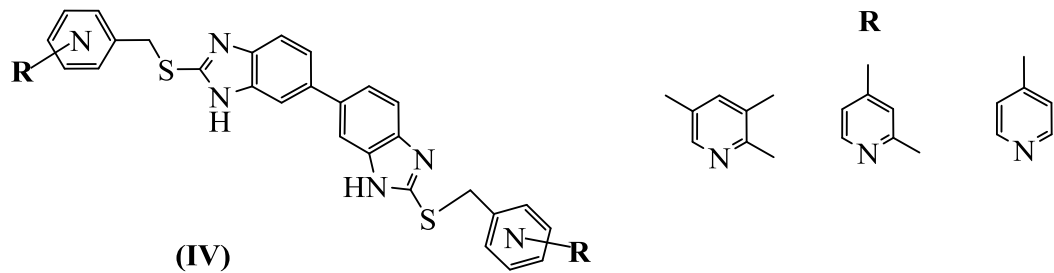
2010 yılında yapılan farklı bir çalışmada ise yeni pirol[2,3-*d*]pirimidin benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş, insan kolon kanseri hücrelerine karşı antikanser etkinliği araştırılmış ve yapılan aktivite çalışmaları sonucunda

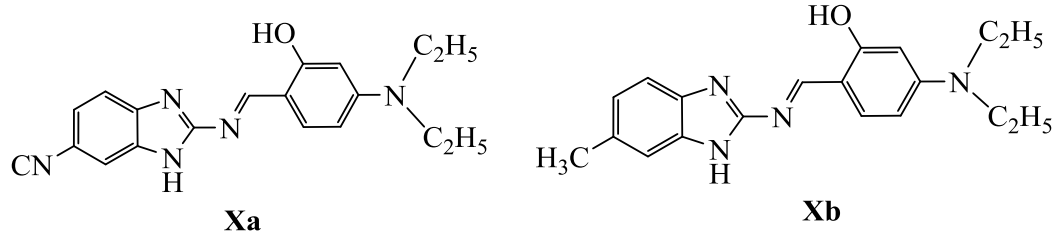
sentezlenen bileşiklerden 2-(2-Amino-4-metil-7-okzo-1,2,6,7-tetrahidropirolo[2,3-*d*]pirimidin)-5-nitro-6-tiyo-1*H*-benzimidazol bileşiğinin (Şekil 37-VII) 17,6 µM IC₅₀ değeriyle en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir (Tanged ve ark., 2010).

2011 yılında bir seri 3-Kloro-1-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-(4'-süstitüe)-fenil azetid-2-on türevi bileşikler sentezlenmiş ve serideki 3-Kloro-1-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-4-(2,5-dimetoksifenil)azetid-2-on (Şekil 37-VIIIa) ve 3-Kloro-1-(1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)-4-(2-klorofenil)azetid-2-on (Şekil 37-VIIIb) bileşiklerinin *in vitro* ortamda önemli derecede antikanser aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Noolvi ve ark., 2011). Aynı yıl farklı bir grup tarafından yürütülen bir başka çalışmada bir seri 1-(1*H*-benzimidazol-2-il)-3-(süstitüe)-2-propen-1-on ve bu bileşiğin 1-metil analogu sentezlenmiş (Nofal ve ark., 2011) ve HEPG2 ve PC12 (fare adrenal medulla tümörü, feokromositoma) hücrelerine karşı antikanser aktivitesi araştırılmıştır. Serideki 2-((5-Trimetoksifenil)-4,5-dihidro-izoksazol-3-il)-1*H*-benzimidazol bileşiğinin (Şekil 37-IX) önemli ölçüde antikanser etkinliğinin olduğu bildirilmiştir.

2011 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada (Hranjec ve ark., 2011) benzimidazollerin Schiff bazlarını içeren bir seri yeni bileşik sentezlenmiş, HeLa ve MCF-7 hücrelerine karşı antiproliferatif etkinliği araştırılmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda 6-Siyano-2-(2-hidroksi-4-dietilamino)fenilnitrilo-1*H*-benzimidazol (Şekil 37-Xa) ve 6-Metil-2-(2-hidroksi-4-dietilamino)fenilnitrilo-1*H*-benzimidazol (Şekil 37-Xb) bileşiklerinin güçlü antiproliferatif etkinlik göstermesine karşın insan fibroblastlarına da son derece toksik etkisinin olduğu bildirilmiştir.

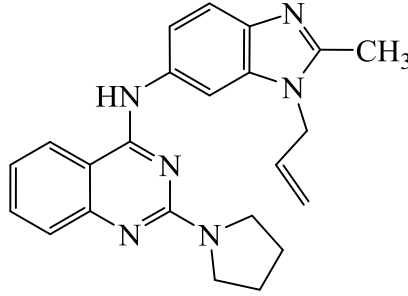






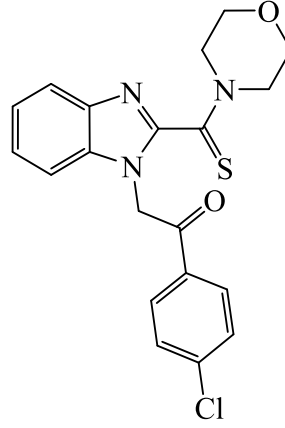
Şekil 37. Antikanser etkili çeşitli benzimidazol bileşikleri

2013 yılında yürütülen bir çalışmada (3-Allil-2-metil-3*H*-benzimidazol-5-il)-(2-süstitüe-kinazolin-4-il)-amin ve (1-Allil-2-metil-1*H*-benzimidazol-5-il)-(2-süstitüe-kinazolin-4-il)-amin türevi bileşikler sentezlenmiş ve *in vitro* ortamda 60 çeşit kanser hücre tipine karşı, standart bileşik olarak 5-Florourasil (5-FU) kullanılarak antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Serideki (3-Allil-2-metil-3*H*-benzimidazol-5-il)-[(2-pirazolidin-1-il)kinazolin-4-il]amin bileşiğinin lösemi, kolon, melanom, böbrek ve meme kanser hücrelerine karşı önemli derecede antikanser aktivite gösterdiği bildirilmiş ve standart bileşik 5-Florourasil'den daha aktif olduğu rapor edilmiştir (Sharma ve ark., 2013).



Şekil 38. Antikanser etkili (3-Allil-2-metil-3*H*-benzimidazol-5-il)-[(2-pirazolidin-1-il)kinazolin-4-il] amin bileşiği

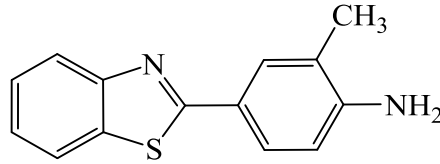
2013 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyokzometil]benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve C6, MCF-7 ve A549 kanser hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Kontrol bileşikleri olarak sisplatin ve doksorubisin kullanılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki 1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)-tiyokzometil]benzimidazol bileşiği en aktif bileşik olarak bildirilmiştir. Bileşiğin A549 kanser hücrelerine karşı sisplatin (19 mg/mL) ve doksorubisinden (17,33 mg/mL) daha düşük IC₅₀ değerine (15,66 mg/mL) sahip olduğu, C6 kanser hücrelerine karşı 9,33 mg/mL IC₅₀ değeriyle sisplatin ve doksorubisinden daha sitotoksik aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Yurttaş ve ark., 2013).



Şekil 39. Antikanser etkili 1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)-tiyokzometil]benzimidazol bileşiği

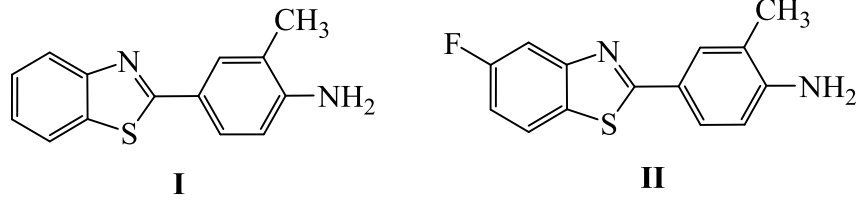
Antikanser Aktivite Çalışmalarına Konu Olmuş Benzotiyazol Bileşikleri

1999 yılında gerçekleştirilen bir çalışmada, 2-(4-Aminofenil)benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşikler *N*-asetil formlarının metabolik oksidasyon rolünün araştırılması amacıyla C ve *N*-hidroksil türevlerine dönüştürülmüş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-(4-Amino-3-metilfenil)benzotiyazol (1a, DF 203, NSC 674495) bileşiğinin insan kanser hücreleri üzerinde seçici ve güçlü bir büyüme inhibe edici aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu bileşiğin ($IC_{50} < 0,1\mu M$) en duyarlı olduğu hücrelerin MCF-7 ve T-47D meme kanseri hücreleri olduğu, TK-10 böbrek kanseri hücreleri üzerinde ise zayıf inhibe edici aktivite gösterdiği ancak aynı doku kaynaklı MDA-MB-435 (meme), CAKI-1 (böbrek) ve A498 (böbrek) kanser hücreleri üzerinde duyarsız olduğu bildirilmiştir (Kashiyama ve ark., 1999).



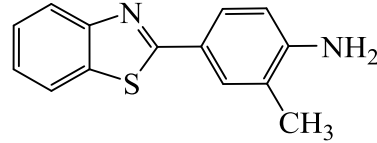
Şekil 40. Antikanser etkili 2-(4-Amino-3-metilfenil)benzotiyazol (1a, DF 203, NSC 674495) bileşiği

Hutchinson ve ark., (2001) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, günümüzde prelinik bir ilaç adayı olan 2-(4-Amino-3-metilfenil)-benzotiyazol (NSC #674495 ya da DF-203) (I) sentezlenmiştir. Bu bileşik diğer bir grup tarafından referans alınarak analogu olan 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-floro-benzotiyazol (NSC #703786 ya da 5F-203) (II) sentezlenmiş ve antikanser aktivitesi incelenmiştir. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda bileşiğin IGROV-1, TK-10, MCF-7 ve T-47D (meme kanseri) kanser hücrelerine karşı önemli antikanser aktivitesinin olduğu bildirilmiştir (Hose ve ark., 2003).



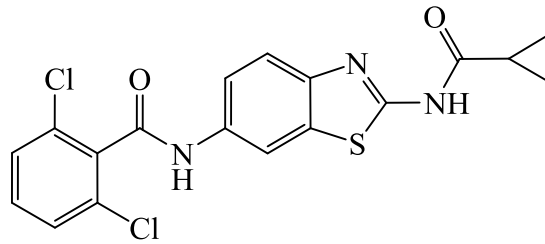
Şekil 41. Antikanser etkili (I) 2-(4-Amino-3-metilfenil)-benzotiyazol (NSC #674495 ya da DF-203) ve (II) 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-floro-benzotiyazol (NSC #703786 ya da 5F-203) bileşikleri

Ran ve ark., (2003) tarafından antikanser aktiviteye sahip 2-4'-Amino-3'-metilfenil benzotiyazol (AMPB) bileşiği kullanılarak bir çalışma yapılmıştır. Farklı gruplar tarafından (Stevens ve ark., 1994; Stella ve ark., 1997) daha önce yapılan bir çalışmada bu bileşiğin meme, ovaryum, böbrek ve akciğer kanser hücreleri üzerinde antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir.



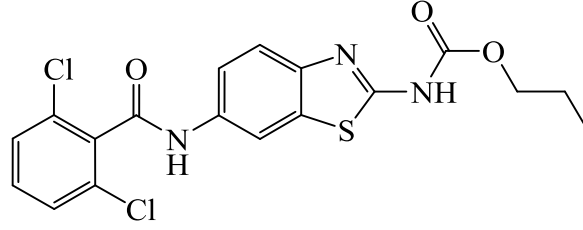
Şekil 42. Antikanser etkili 2-4'-Amino-3'-metilfenil benzotiyazol (AMPB) bileşiği

Yoshida ve ark., (2005) tarafından yapılan bir çalışmada tümör hücrelerine sitotoksik aktivite gösteren 2-Metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilik asit [2-(Sikloheksankarbonilamino)benzotiyazol-6-il]amit yapısını içeren bileşikler sentezlenmiş ve LLC (Lewis akciğer kanseri) hücresi taşıyan farelerde antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda serideki 2,6-Dikloro-*N*-[2-(siklopropankarbonilamino)benzotiyazol-6-il]benzamid bileşiğinin önemli derecede antikanser aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.



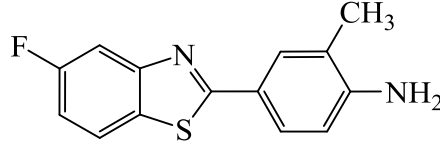
Şekil 43. Antikanser etkili 2,6-Dikloro-*N*-[2-(siklopropankarbonilamino)benzotiyazol-6-il]benzamid bileşiği

Yoshida ve ark., (2005) tarafından sentezlenen benzimidazol türevi bileşikler referans alınarak, başka bir grup tarafından antikanser aktivite testlerine tabi tutulmuştur. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2,6-Dikloro-*N*-[2-(propiloksikarbonilamino)benzotiyazol-6-il]benzamid bileşiğinin en yüksek antikanser aktiviteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Chen ve ark., 2007).



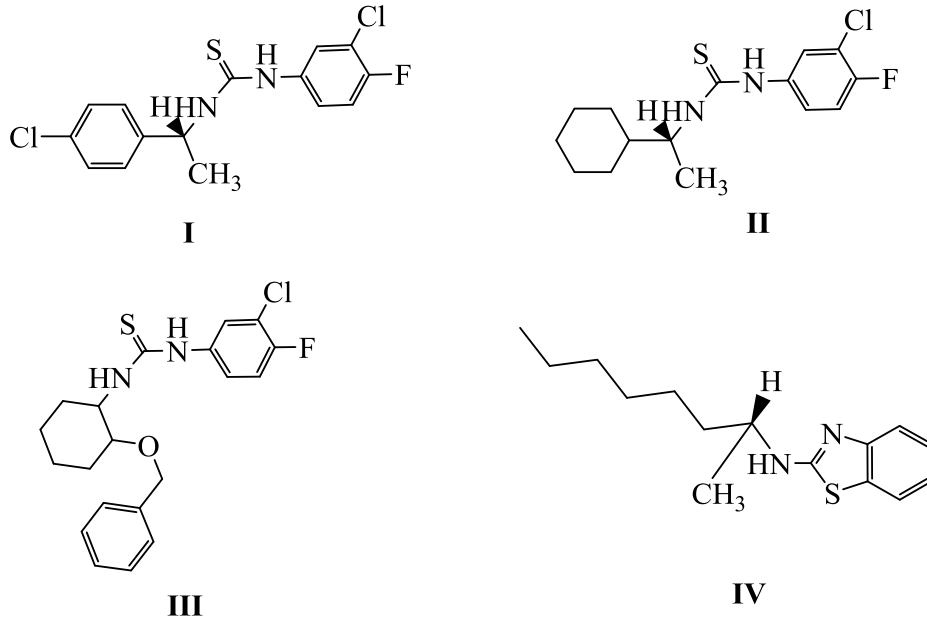
Şekil 44. Antikanser etkili 2,6-Dikloro-N-[2-(propiloksikarbonilamino)benzotiyazol-6-
il]benzamid bileşiği

Brantley ve ark., (2006) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(4-Amino-3-metil fenil)-5-florobenzotiyazol (5F 203, NSC 703786) bileşiğinin hassas MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı önemli derecede antikanser aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır.



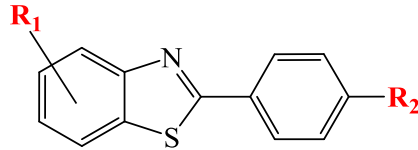
Şekil 45. Antikanser etkili 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol (5F 203, NSC
703786) bileşiği

Manjula ve ark., (2008) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 2-Aminobenzotiyazol yapısını içeren bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin EAC (*Ehrlich asit karsinomu*) tümör hücresi taşıyan fare hücreleri, MCF-7 ve HeLa insan kanser hücreleri üzerinde *in vitro* antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Yürütülen aktivite çalışmaları sonucunda en aktif bileşiklerin optik olarak aktif tiyoüre bileşikleri (**I**, **II** ve **III**) olduğu bildirilmiştir. (*R*)-1-(3-Kloro-4-florofenil)-3-(1-(4-klorofenil)etil)tiyoüre (**I**), (*R*)-1-(3-Kloro-4-florofenil)-3-(1-siklohegziletıl)tiyoüre (**II**), 1-(2-(Benziloksi)siklohegzil)-3-(3-kloro-4-florofenil)tiyoüre (**III**) ve *N*-(oktan-2-il)benzo[*d*]tiyazol-2-amin (**IV**) bileşiklerinin EAC hücrelerinde IC₅₀ değerinin 10-24 µM değer aralığında, MCF-7 ve HeLa hücrelerinde IC₅₀ değerinin sırasıyla 15-30 µM ve 33-48 µM aralığında olduğu sonucuna varılmıştır.



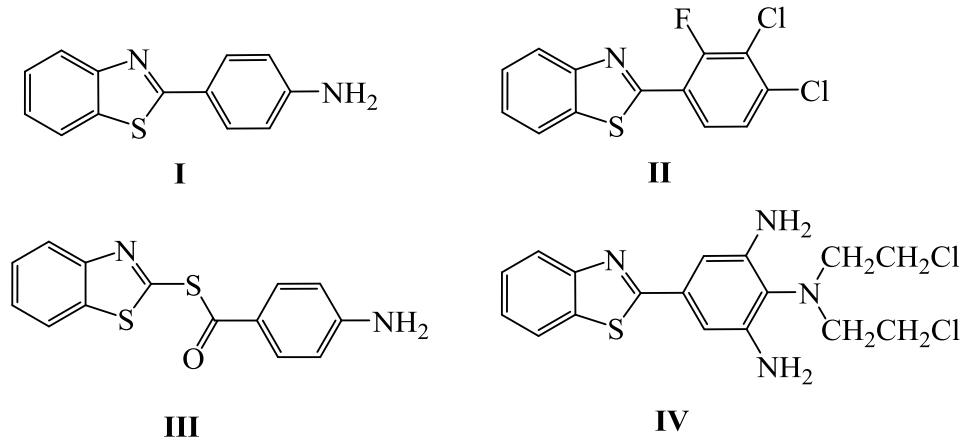
Şekil 46. Antikanser etkili (R)-1-(3-Kloro-4-florofenil)-3-(1-(4-klorofenil)etil)tiyoüre (I), (R)-1-(3-Kloro-4-florofenil)-3-(1-siklohegziletıl)tiyoüre (II), 1-(2-(Benziloksi)siklohegzil)-3-(3-kloro-4-florofenil)tiyoüre (III) ve N-(oktan-2-il)benzo[d]tiyazol-2-amin (IV) bileşikleri

Bhuva ve ark., (2010) tarafından yürütölen bir çalışmada 2-Fenil-1,3-benzotiyazol yapısını taşıyan bir seri bileşik sentezlenmiş ve MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Sentez çalışmalarında fenil halkası 4. konumundan metil ve metoksi grupları ile benzotiyazol halkası halojenlerle sübtitöe edilmiştir. Aktivite testleri sonucunda bütün bileşiklerin iyi derecede antikanser aktivite gösterdiği bildirilirken, MCF-7 meme kanseri hücrelerine karşı en yüksek aktivitenin benzotiyazol halkasının tek florla ve fenil halkasının 4. konumundan metil ile sübtitöe edilmiş türevlerde olduğu saptanmıştır.



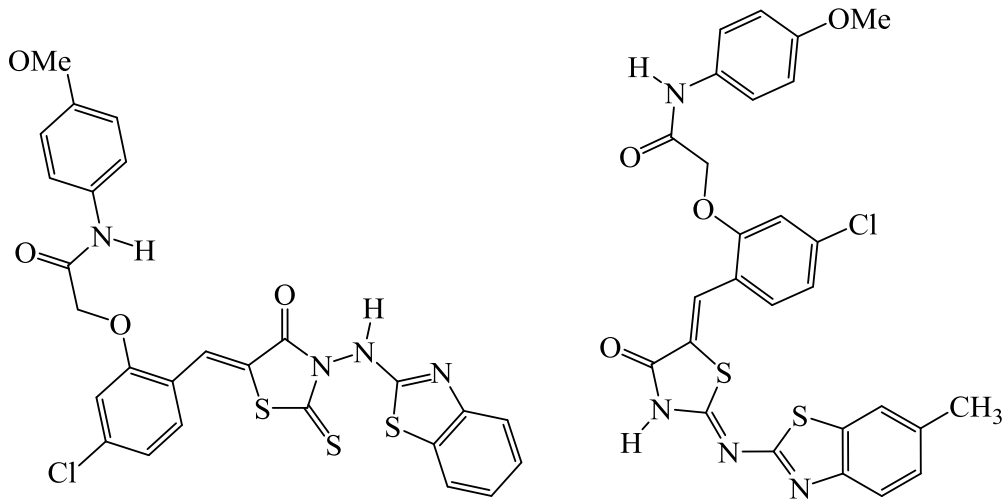
Şekil 47. Antikanser etkili 2-Fenil-1,3-benzotiyazol türevi bileşikler R₁: 4-F, 6-Br, 6-F, 5,6-Difloro, 5,7-Dibromo, 5,7-Dikloro R₂: Me, OMe

2010 yılında yürütölen bir çalışmada 2-Fenil benzotiyazol ve sübtitöe 1,3-Benzotiyazol-2-il-4-karbotiyat türevi heterosiklik bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin EAC (*Ehrlich asit karsinomu*) tümör hücresi taşıyan fareler üzerindeki antikanser etkinliği incelenmiştir. Standart ilaç olarak vinkristin kullanılmıştır. Yapılan etki çalışmaları sonucunda, sentezlenen 4-(Benzotiyazol-2-il)benzenamin (I), 2-(2-Floro-3,4-diklorofenil)benzotiyazol (II), S-Benzotiyazol-2-il 4-aminobenzotiyat (III) ve 4-(Benzotiyazol-2-il)-2,6-diamino-N,N-bis(2-kloroetil)benzenamin (IV) bileşiklerinin standart ilaç vinkristin ile karşılaştırıldığında çok iyi antikanser etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (Devmurari ve ark.,2010).



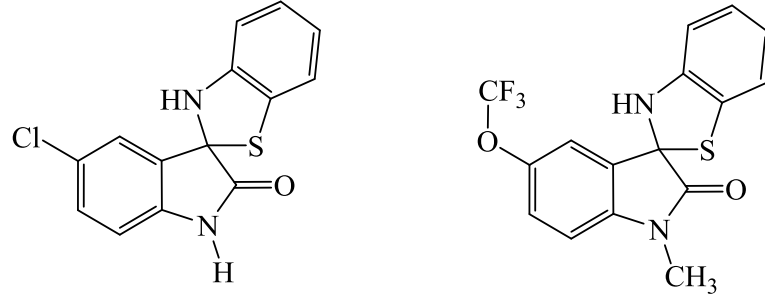
Şekil 48. Antikanser etkili 4-(Benzotiyazol-2-il)benzenamin (I) , 2-(2-Floro-3,4-diklorofenil)benzotiyazol (II), S-Benzotiyazol-2-il 4-aminobenzotiyat (III) ve 4-(Benzotiyazol-2-il)-2,6-diamino-N,N-bis(2-kloroetil) benzenamin (IV) bileşikleri

Havrylyuk ve ark., (2010) tarafından yürütülen bir çalışmada, bir seri 4-tiyazolidinon türevi heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve Ulusal Kanser Enstitüsü tarafında antikanser etkinlikleri araştırılmıştır. Etki çalışmaları sonucunda seri içindeki 2-{2-[3-(Benzotiyazol-2-ilamino)-4-okzo-2-tiyokzotiyazolidin-5-ilidenmetil]-4-klorofenoksi}-N-(4-metoksifenil)-asetamit ve 2-{4-Kloro-2-[2-(6-metil benzotiyazol-2-ilimino)-4-okzotiyazolidin-5-ilidenmetil]-fenoksi}-N-(4-metoksifenil)-asetamit bileşiklerinin lösemi, melanom, akciğer, kolon, CNS (Central Nervous System), over, böbrek, prostat ve meme kanseri hücreleri üzerinde antikanser aktivitesi olduğu sonucuna varılmış, 2-{2-[3-(Benzotiyazol-2-ilamino)-4-okzo-2-tiyokzotiyazolidin-5-ilidenmetil]-4-kloro fenoksi}-N-(4-metoksifenil)-asetamit bileşiğinin -5,38 logGI₅₀ ve -4,45 logTGI değerleriyle en aktif aday olduğu bildirilmiştir.



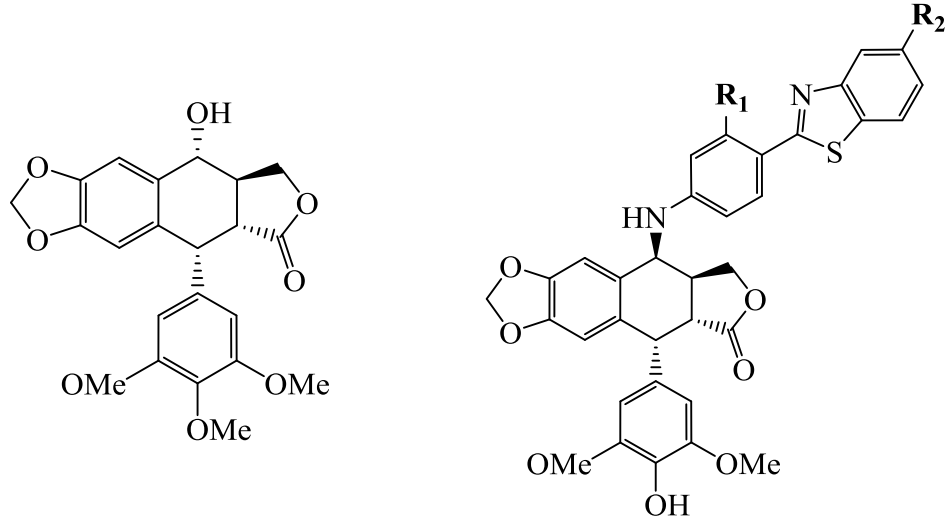
Şekil 49. Antikanser etkili 2-{2-[3-(Benzotiyazol-2-ilamino)-4-okzo-2-tiyokzotiyazolidin-5-ilidenmetil]-4-klorofenoksi}-N-(4-metoksifenil)-asetamit ve 2-{4-Kloro-2-[2-(6-metil benzotiyazol-2-ilimino)-4-okzotiyazolidin-5-ilidenmetil]-fenoksi}-N-(4-metoksifenil)-asetamit bileşikleri

2010 yılında yapılan bir çalışmada 3*H*-Spiro[1,3-benzotiyazol-2,3'-indol]-2'(1*H*)-on türevi bileşikler sentezlenmiş, antioksidan ve antikanser etkinlikleri test edilmiştir. Etki testleri sonucunda serideki 5'-Kloro-3*H*-spiro[1,3-benzotiyazol-2,3'-indol]-2'(1*H*)-on ve 1-Metil-5'-triflorometoksi-3*H*-spiro[1,3-benzotiyazol-2,3'-indol]-2'-on bileşiklerinin CNS (Central Nervous System) kanser hücresi SNB-75 üzerinde sitotoksik etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (Karalı ve ark., 2010).



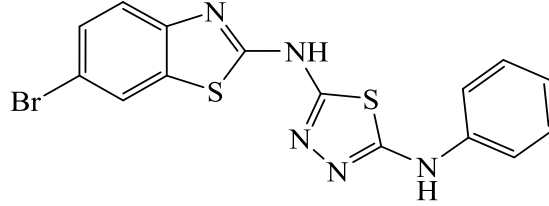
Şekil 50. Antikanser etkili 5'-Kloro-3*H*-spiro[1,3-benzotiyazol-2,3'-indol]-2'(1*H*)-on ve 1-Metil-5'-triflorometoksi-3*H*-spiro[1,3-benzotiyazol-2,3'-indol]-2'-on bileşikleri

2011 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada benzotiyazol halkası taşıyan podofilotoksin türevi bileşikler sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Standart bileşikler olarak adriamisin ve podofilotoksin kullanılmıştır. Yapılan aktivite testleri sonucunda serideki ve 4'-*O*-demetil-4β-[4-(1,3-benzotiyazol-2-il)anilino]-4-deokspodofilotoksin (IC₅₀ = 2,7 µM) bileşiğinin standart bileşikler adriamisin (IC₅₀ = 5,1 µM) ve podofilotoksinden (IC₅₀ = 5,0 µM) daha aktif olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Kamal ve ark., 2011).



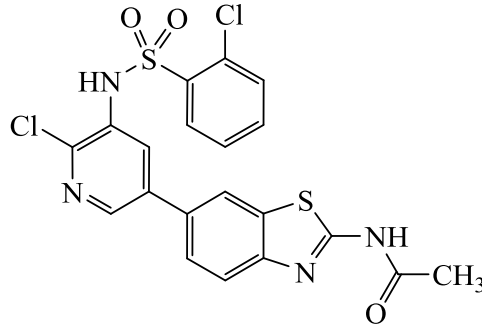
Şekil 51. Antikanser etkili 5,5a,6,8,8a,9-Hekzahidro-9-hidroksi-5-(3,4,5-trimetoksifenil)furo[3',4': 6,7]naftol[2,3-*d*]-1,3-diokzol-6-on (podofilotoksin) ve 4'-*O*-demetil-4β-[4-(1,3-benzotiyazol-2-il)anilino]-4-deokspodofilotoksin bileşikleri

Sekar ve ark., (2011) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, benzotiyazol halkası taşıyan bir seri heterosiklik bileşik sentezlenmiş ve insan kronik miyeloid lösemi hücreleri kullanılarak antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Serideki tüm bileşiklerin kanser hücreleri üzerinde antikanser aktivite gösterdiği bildirilirken, en aktif bileşiğin 1,5 μm IC₅₀ değeriyle *N*-(6-Bromo-1,3-benzotiyazol-2-il)-*N'*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2,5-diamin bileşiği olduğu sonucuna varılmıştır.



Şekil 52. Antikanser etkili *N*-(6-Bromo-1,3-benzotiyazol-2-il)-*N'*-fenil-1,3,4-tiyadiazol-2,5-diamin bileşiği

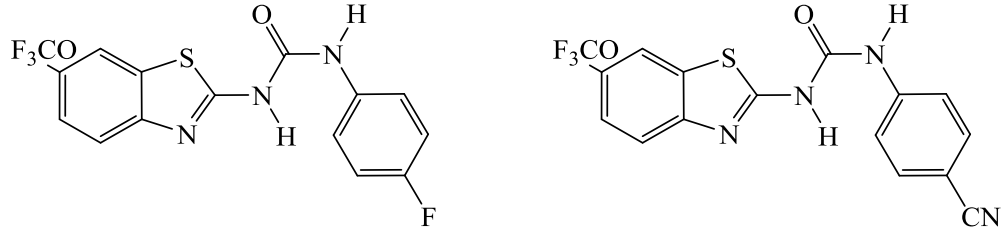
2012 yılında yürütülen bir çalışmada benzotiyazol türevi taşıyan bir seri bileşiğin antikanser etkinlikleri araştırılmıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda serideki 6-[5-((2-Klorofenil)sulfoksi)amino-6-kloropiridin-3-il]-*N*-(benzotiyazol-2-il)asetamit bileşiğinin önemli antikanser etkinliğinin olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2012). Farklı bir grup tarafından yapılan bir çalışmada aynı bileşiğin serideki antikanser aktivite gösteren en aktif bileşik olduğu rapor edilmiştir (Brahate ve ark., 2012).



Şekil 53. Antikanser etkili 6-[5-((2-Klorofenil)sulfoksi)amino-6-kloropiridin-3-il]-*N*-(benzotiyazol-2-il) asetamit bileşiği

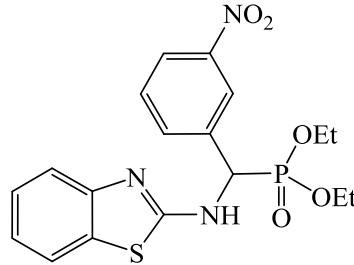
2012 yılında yürütülen bir çalışmada arilamit ve arilüre bağlantılı benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından 60 tür insan kanser hücresi soyuna karşı *in vitro* yöntemle antikanser etkileri incelenmiş ve standart bileşik olarak 5-FU (5-Flourourasil) kullanılmıştır. Yürütülen etki çalışmaları sonucunda serideki 1-(4-Florofenil)-3-(6-triflorometoksibenzotiyazol-2-il)üre ve 1-(4-Siyanofenil)-3-(6-triflorometoksibenzotiyazol-2-il)üre bileşiklerinin en etkin antikanser aktivite gösteren bileşikler olduğu bildirilmiştir. 1-(4-Florofenil)-3-(6-trifluorometoksibenzotiyazol-2-il)üre bileşiği en çok COLO 205 (kolon kanseri), MCF-7 (meme kanseri), SF-539 (CNS kanseri), OVCAR-3 (over kanseri) hücreleri üzerinde etki göstermiştir. 1-(4-Siyanofenil)-3-(6-triflorometoksibenzotiyazol-2-il)üre bileşiği, en çok HOP-92 (akciğer kanseri), NCI-H522 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri), T-47D, MDA-MB-468 (meme kanseri), A498 (böbrek kanseri) hücreleri üzerinde etki göstermiştir.

Bu iki bileşimin CCRF-CEM, K-562 (lösemi), SK-MEL-2, UACC-257 (melanom), EKVX, HOP-92, NCI-H226, NCI-H522 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri), SNB-19, SNB-75 (CNS kanseri), OVCAR-4, OVCAR-5, SK-OV-3 (over kanseri), RXF 393 (böbrek kanseri), PC-3 (prostat kanseri), MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D (meme kanseri) hücreleri üzerinde standart bileşik 5-FU'dan daha yüksek antikanser aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Caputo ve ark., 2012).



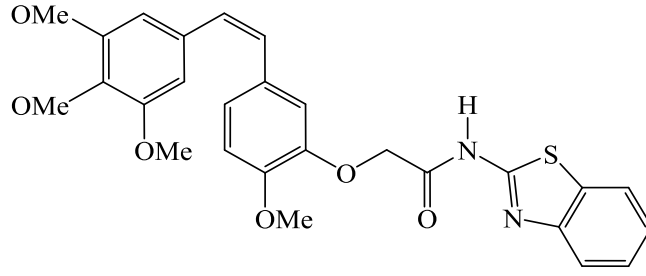
Şekil 54. Antikanser etkili 1-(4-Florofenil)-3-(6-triflorometoksibenzotiyazol-2-il)üre ve 1-(4-Siyanofenil)-3-(6-triflorometoksibenzotiyazol-2-il)üre bileşikleri

Gu ve ark., (2012) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada α -aminofosfonat yapısını içeren benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve MTT (3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) yöntemi ile HL-60 (*Human promyelocytic leukemia cells*) kanser hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Aktivite testleri sonucunda serideki en aktif bileşimin 8,2 $\mu\text{mol/L}$ IC_{50} değeri ile *O,O'*-Dietil- α -(benzotiyazol-2-il)amino-(4-nitrofenilmetil) fosfonat olduğu saptanmıştır.



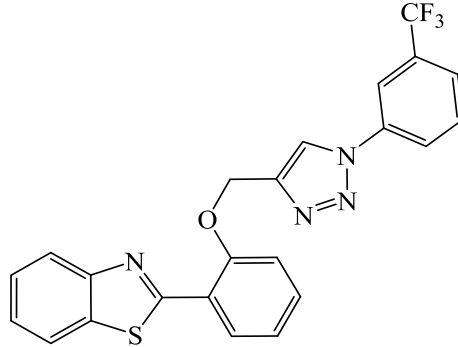
Şekil 55. Antikanser etkili *O,O'*-Dietil- α -(benzotiyazol-2-il)amino-(4-nitrofenilmetil) fosfonat bileşiği

2012 yılında yapılan bir çalışmada kombrestatin-amidobenzotiyazol türevi bir seri bileşik sentezlenmiş ve antikanser aktiviteleri incelenmiştir. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda serideki en güçlü antikanser aktivite gösteren bileşimin 0,019-11 μM GI_{50} değer aralığı ile (*Z*)-*N*-(Benzo[*d*]tiazol-2-il)-2-(2-metoksi-5-(3,4,5-trimetoksisitiril)fenoksi)asetamit olduğu sonucuna varılmıştır (Kamal ve ark., 2012).



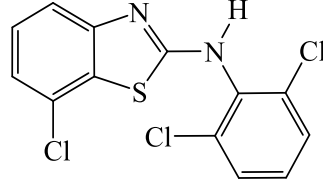
Şekil 56. Antikanser etkili (Z)-N-(Benzo[d]tiyazol-2-il)-2-(2-metoksi-5-(3,4,5-trimetoksisitiril) fenoksi) asetamid bileşiği

Kumbhare ve ark., (2012) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 2-Fenil benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve insan akciğer adenokarsinom (A549), insan kolon kanseri hücreleri (COLO-205) ve meme kansinom hücre dizisi (MCF-7) üzerindeki antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Standart bileşik olarak PMX 610 (2-(3,4-Dimetoksifenil)-5-florobenzotiyazol) kullanılmıştır. Yapılan aktivite testleri sonucunda, serideki bileşiklerin çoğunun standart bileşik PMX 610 ile karşılaştırıldığında özellikle A549 ve COLO-205 hücrelerine karşı iyi derecede sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. En etkili bileşiğin 2-[2-(1-(3-Triflorometilfenil)-1,2,3-triazolo-4-il)-metoksifenil]benzotiyazol bileşiği olduğu bildirilirken bileşikteki CF₃ grubunun ve triazol halkasının sitotoksik etkiyi arttırdığı bildirilmiştir.



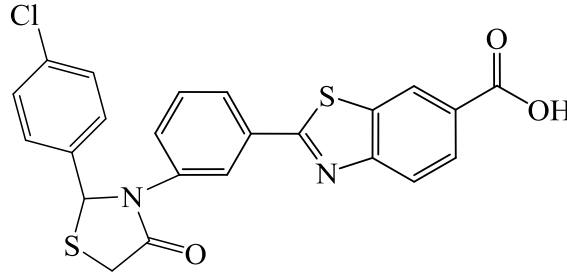
Şekil 57. Antikanser etkili 2-[2-(1-(3-Triflorometilfenil)-1,2,3-triazolo-4-il)-metoksifenil]benzotiyazol bileşiği

Noolvi ve ark., (2012) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 2-Amino benzotiyazol türevi heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve antikanser etkinliği Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) hastalığa yönelik antitümör tarama metodu ile dokuz tür kanser hücresine karşı incelenmiştir. Yapılan etkinlik çalışmaları sonucunda serideki 7-Kloro-N-(2,6-diklorofenil)benzo[d]tiyazol-2-amin bileşiğinin $7,18 \times 10^{-8}$ M GI₅₀ değeriyle küçük hücreli olmayan HOP-92 akciğer kanseri hücrelerine karşı en etkili bileşik olduğu rapor edilmiştir.



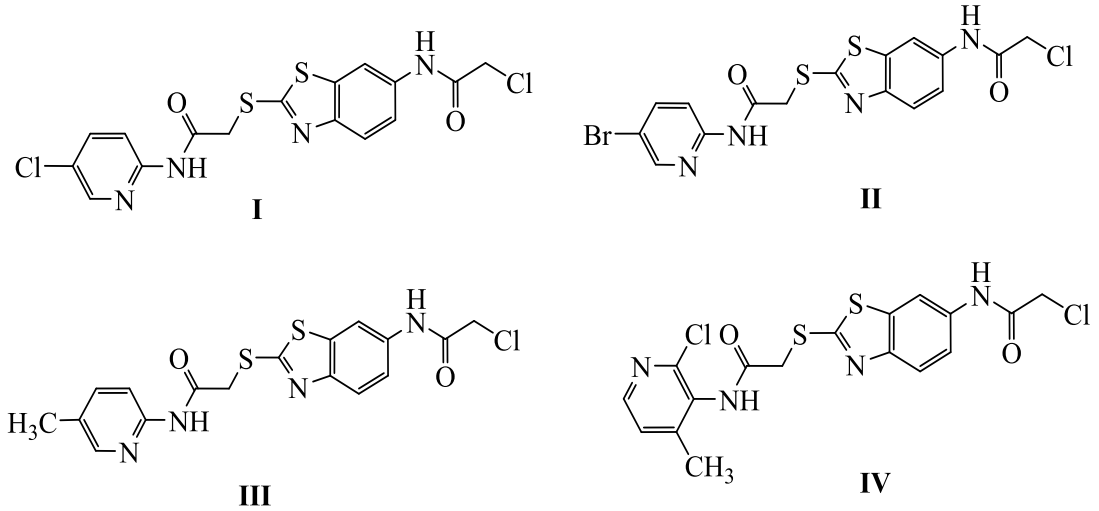
Şekil 58. Antikanser etkili 7-Kloro-N-(2,6-diklorofenil)benzo[d]tiyazol-2-amin bileşiği

2012 yılında yapılan bir çalışmada 2-(3-(4-Okzo-2-sübstitüe fenil tiyazolidin-3-il) fenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksilik asit türevi heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve insan servikal kanseri (HeLa) hücre dizisine karşı *in vitro* antikanser etkinlikleri incelenmiştir. Referans ilaç olarak sisplatin kullanılmıştır. Genel olarak *para* konumundan sübstitüe edilen türevlerin diğer türevlerden daha aktif olduğu bildirilmiştir. Seri içindeki en aktif türevin 2-(3-(2-(4-Klorofenil)-4-okzotiyazolidin-3-il)fenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksilik asit olduğu saptanmıştır. Bu bileşiğin antikanser aktivitesinin referans ilaç sisplatinden daha düşük olduğu rapor edilmiştir (Prabhu ve ark., 2012).



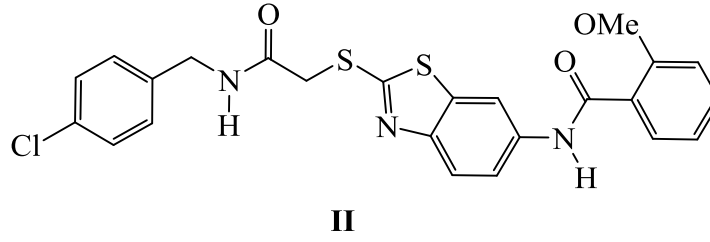
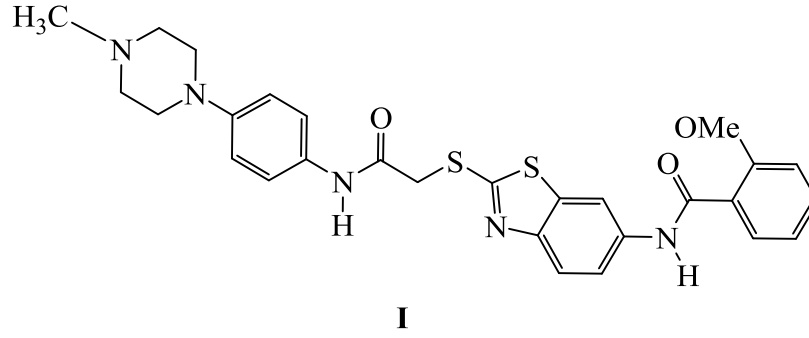
Şekil 59. Antikanser etkili 2-(3-(2-(4-Klorofenil)-4-okzotiyazolidin-3-il)fenil)benzo[d]tiyazol-6-karboksilik asit bileşiği

2012 yılında yürütülen diğer bir çalışmada, bir seri Benzotiyazol-2-tiyol türevi bileşik sentezlenmiş ve farklı tip kanser hücreleri üzerindeki antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden piridinil-2-amin bağlantılı Benzotiyazol-2-tiyol türevleri 2-Kloro-N-(2-(2-(5-kloropiridin-2-ilamino)-2-okzoetil)tiyo) benzo[d]tiyazol-6-il)asetamid (**I**), N-(5-Bromopiridin-2-il)-2-(6-(2-kloroasetamido) benzo[d]tiyazol-2-iltiyo)asetamid (**II**), 2-Kloro-N-(2-(2-(5-metilpiridin-2-ilamino)-2-okzoetil)tiyo)benzo[d]tiyazol-6-il)asetamid (**III**) ve 2-Kloro-N-(2-(2-(2-kloro-4-metilpiridin-3-ilamino)-2-okzoetil)tiyo)benzo[d]tiyazol-6-il)asetamid (**IV**) bileşiklerinin geniş spektrumlu inhibe edici aktivite gösterdiği bildirilmiştir. N-(5-Bromopiridin-2-il)-2-(6-(2-kloroasetamido)benzo[d]tiyazol-2-iltiyo)asetamid bileşiğinin SKRB-3 ($IC_{50} = 1,2$ nM), SW620 ($IC_{50} = 4,3$ nM), A549 ($IC_{50} = 44$ nM) ve HepG2 ($IC_{50} = 48$ nM) hücreleri üzerine en kuvvetli antikanser aktivite gösteren bileşik olarak rapor edilirken, HepG2 kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği bildirilmiştir (Shi ve ark., 2012).



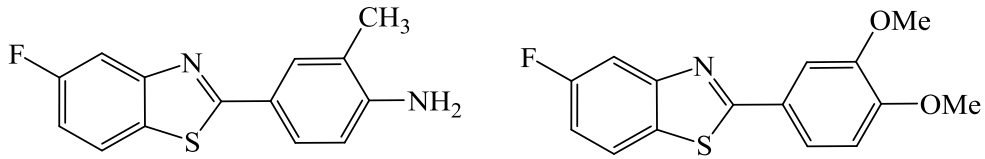
Şekil 60. Antikanser etkili 2-Kloro-*N*-(2-(2-(5-kloropiridin-2-ilamino)-2-okzoetiltiy)benzo[*d*]tiyazol-6-il)asetamid bileşiği (I), 2-Kloro-*N*-(2-(2-(5-bromopiridin-2-ilamino)-2-okzoetiltiy)benzo[*d*]tiyazol-6-il)asetamid bileşiği (II), 2-Kloro-*N*-(2-(2-(5-metilpiridin-2-ilamino)-2-okzoetiltiy)benzo[*d*]tiyazol-6-il)asetamid bileşiği (III) ve 2-Kloro-*N*-(2-(2-(2-kloro-4-metilpiridin-3-ilamino)-2-okzoetiltiy)benzo[*d*]tiyazol-6-il)asetamid bileşiği (IV)

Xiang ve ark., (2012) tarafından yapılan bir çalışmada benzotiyazol, benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve *in vitro* ortamda çeşitli kanser hücreleri üzerindeki antikanser etkinlikleri incelenmiştir. Serideki en aktif bileşiklerin 2-Metoksi-*N*-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-okzoetiltiy)benzo[*d*]tiyazol-6-il)benzamid (I) ve 2-Metoksi-*N*-(2-(2-(4-klorobenzilamino)-2-okzoetiltiy)benzo[*d*]tiyazol-6-il)benzamid (II) bileşikler olduğu sonucuna varılmıştır. 2-Metoksi-*N*-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-okzoetiltiy)benzo[*d*]tiyazol-6-il)benzamid bileşiğinin prostat kanser hücresi PC-3, insan servikal karsinom hücresi HeLa, over kanser hücresi SKOV-3, akciğer kanser hücresi A549, melanom hücresi A375, küçük hücreli olmayan akciğer kanser hücresi H460 ve epitelyal kanser hücresi A431 üzerinde geniş spektrumlu inhibitör aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bileşiğin insan servikal karsinom hücresi HeLa ve over kanser hücresi SKOV-3 üzerine 2-Metoksi-*N*-(2-(2-(4-klorobenzilamino)-2-okzoetiltiy)benzo[*d*]tiyazol-6-il)benzamid bileşiğinden daha iyi IC₅₀ değerine sahip olduğu ve HepG2 ve HCT-116 kanser hücreleri üzerine belirgin bir inhibitör aktiviteye sahip olduğu sonucuna varılmıştır.



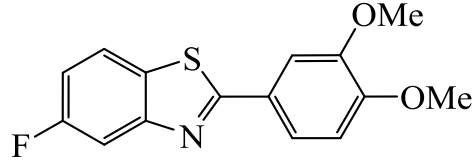
Şekil 61. Antikanser etkili 2-Metoksi-N-(2-(2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino)-2-okzoetiltiy) benzo[d]tiyazol-6-il)benzamid (I) ve 2-Metoksi-N-(2-(2-(4-klorobenzilamino)-2-okzoetiltiy) benzo[d]tiyazol-6-il)benzamid (II) bileşikleri

2012 yılında yürütülen bir çalışmada 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol (5F 203) ve 5-Floro-2-(3,4-dimetoksifenil)-benzotiyazol (GW 610) bileşikleri sentezlenmiş ve antikanser etkinlikleri araştırılmıştır. Yapılan aktivite çalışmaları sonucunda 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol (5F 203) bileşiğinin ($GI_{50} < 1nM$) meme (MCF-7, MDA 468) ve over (IGROV-1) kanser hücrelerine karşı antiproliferatif etkinlik gösterdiği rapor edilirken, 5-Floro-2-(3,4-dimetoksifenil)-benzotiyazol (GW 610) bileşiğinin ($GI_{50} < 0,1 nM$) kolon, akciğer ve meme kanseri hücrelerine karşı seçici olarak *in vitro* ortamda inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Wang ve ark., 2012).



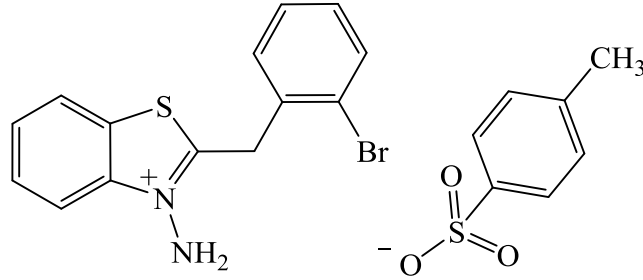
Şekil 62. Antikanser etkili 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol (5F 203) ve 5-Floro-2-(3,4-dimetoksifenil)-benzotiyazol (GW 610) bileşikleri

Mortimer ve ark., (2006) tarafından 2-Fenilbenzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve *in vitro* ortamda meme ve kolon kanseri hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri test edilmiştir. Serideki en etkili bileşik olan 2-(3,4-Dimetoksifenil)-5-florobenzotiyazol sentezi başka bir grup tarafından gerçekleştirilmiş ve yapılan aktivite çalışmaları sonucunda bu bileşiğin meme kanseri hücrelerine ($IC_{50} < 0,1 nM$) ve kolon kanseri hücrelerine ($IC_{50} < 0,25 nM$) karşı antiproliferatif aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır (Henary ve ark., 2013).



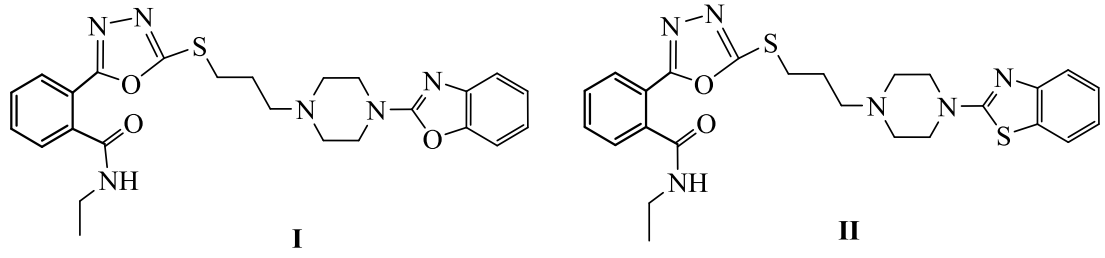
Şekil 63. Antikanser etkili 2-(3,4-Dimetoksifenil)-5-florobenzotriazol bileşiği

Kaplan-Özen ve ark., (2013) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada DNA purin bazlarının yapısına benzeyen benzotriazol türevi heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve DNA topoizomerez enzim inhibisyonu aktivitesi üzerinden antikanser aktiviteleri araştırılmıştır. Seri içindeki 3-Amino-2-(2-bromobenzil)-1,3-benzotriazol-3-yum 4-metilbenzensulfonat bileşiğinin en düşük IC₅₀ (39 µM) değeriyle insan DNA topoizomerez IIa enzimi üzerinde inhibitör etki gösteren en etkili bileşik olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 64. Antikanser etkili 3-Amino-2-(2-bromobenzil)-1,3-benzotriazol-3-yum 4-metilbenzensulfonat bileşiği

2013 yılında yürütülen bir çalışmada 1,3,4-okzadiazol-2-tiyol yapısını içeren 2-(Piperazin-1-il)benzotriazol/benzoksazol türevi bir seri bileşik sentezlenmiş ve MCF-7 (meme), HeLa (servikal), HepG2 (karaciğer), A431 (deri) ve A549 (akciğer) kanser hücrelerine karşı antikanser aktiviteleri test edilmiş, IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Gerçekleştirilen aktivite çalışmaları sonucunda, serideki 2-(5-(3-(4-(Benzo[d]oksazol-2-il)piperazin-1-il)propiltiyol)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-N-fenilasetamid (**I**) ve 2-(5-(3-(4-(Benzo[d]tiyazol-2-il)piperazin-1-il)propiltiyol)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-N-fenilasetamid (**II**) bileşiklerinin önemli derecede antikanser aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır. **I** numaralı bileşiğin en yüksek antikanser aktiviteyi A431 hücrelerine karşı gösterdiği bildirilirken, **II** numaralı bileşiğin en yüksek antikanser aktiviteyi MCF-7 hücrelerine gösterdiği rapor edilmiştir (Murty ve ark., 2013).



Şekil 65. Antikanser etkili 2-(5-(3-(4-(Benzo[d]oksazol-2-yl)piperazin-1-yl)propiltiy)oksadiazol-2-yl) N-fenilasetamit (I) ve 2-(5-(3-(4-(Benzo[d]tiyazol-2-yl)piperazin-1-yl)propiltiy)oksadiazol-2-yl)-N-fenilasetamit (II) bileşikleri

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

Benzaldehit	: Merck, Almanya
Etanol	: Riedel de haen, Almanya
Kloroform	: Merck, Almanya
Petrol eteri	: Merck, Almanya
Dimetil formamit	: Merck, Almanya
Etil asetat	: Merck, Almanya
Silikajel 60 F ₂₅₄ kaplı alüminyum İTK plağı	: Merck, Almanya
Metanol	: Merck, Almanya
KBr	: Merck, Almanya
Sodyum metabisulfit	: Merck, Almanya
3,4-Diamino benzoik asit	: Acros, Belçika
Polifosforik asit	: Acros, Belçika
2-Aminotiyofenol	: Merck, Almanya
4-Klorobenzaldehit	: Merck, Almanya
4-Florobenzaldehit	: Merck, Almanya
4-Metilbenzaldehyt	: Merck, Almanya
4-Metoksibenzaldehit	: Merck, Almanya
4-Etoksibenzaldehit	: Merck, Almanya
4-Hidroksibenzaldehit	: Merck, Almanya
4-Benziloksibenzaldehit	: Merck, Almanya
Tripsin	: Sigma, Almanya
EDTA	: Aplichem, Almanya
A549 hücre hattı	: DSMZ, Almanya
Caco-2 hücre hattı	: DSMZ, Almanya
NIH3T3 hücre hattı	: DSMZ, Almanya
Fetal Bovine serum	: Gibco, İngiltere
DMSO	: Sigma, Almanya
MTT boyası	: Sigma, Almanya
Tripan mavisi	: Roche, Almanya
PBS	: Gibco, İngiltere
RPMI-1640	: Gibco, İngiltere
Filtre	: Sartorius stedim, Almanya

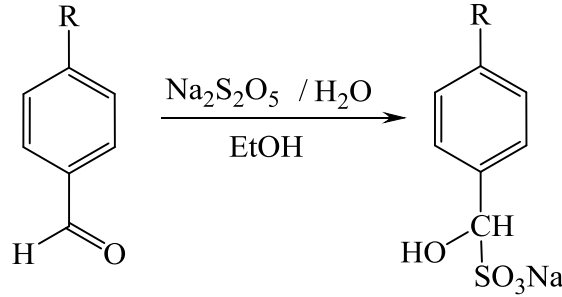
Tripsin-EDTA 10X	: Biotech, Amerika Birleşik Devletleri
Kullanılan Cihazlar	
Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3003, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu, Libror EB-330 HU, Japonya
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	: Electrothermal, 9100 Digital, Amerika Birleşik Devletleri
Infrared spektrofotometresi	: Shimadzu, 8400 FTIR, Japonya
Nükleer magnetik rezonans spektrometresi	: Bruker, UltraShield 500 MHz, Amerika Birleşik Devletleri
Kütle spektrometresi	: Quatromicro, Amerika Birleşik Devletleri
Elementel Analiz Cihazı	: Leco, CHNS analyser, Amerika Birleşik Devletleri
Mikrodalga Fırın	: Anton Paar, Monowave 300, Avusturya
Rotavapor	: Heidolph, 9003, Almanya
Elisa	: Bio-Tek, ELx808-IU, Amerika Birleşik Devletleri
Mikro santrifüj aleti	: Eppendorf, Almanya
Karbondioksit inkübatörü	: Heraeus, Almanya
Inverted mikroskop	: Leica, Almanya
Otoklav	: Alp, Japonya
Laminar Flow kabin	: Heal Force, Çin Halk Cumhuriyeti
Cedex Smart Slide	: Roche, Almanya
Sterilizatör	: Nüve, Türkiye
Su banyosu	: Nüve, Türkiye
Vorteks	: Daihan, Güney Kore

YÖNTEMLER

Sentez Çalışmaları

Aldehit türevlerine sodyum bisulfit katılım ürünlerinin elde edilmesi (Yöntem A)

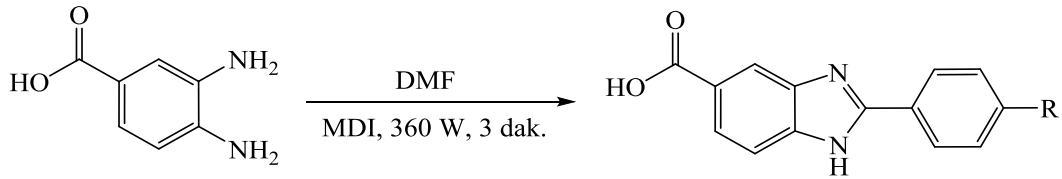
2.1 gram (0.02 mol) benzaldehit türevi 50 mL etanolde, 4.18 gram (0,22 mol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 20 mL suda çözülmüştür. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ çözeltisi benzaldehit çözeltisine damla damla eklenmiştir. Damlama bitince karışım oda sıcaklığında 30 dakika magnetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bu süre sonunda karışıma 50 mL etanol ilave edilerek buzdolabının buzluk kısmına alınmış ve karışım buzlukta 1 gece bekletilmiştir. Çöken ürün süzülerek alınıp kurutulmuştur.



Şekil 66. Aldehit türevlerine sodyum bisulfit katılım ürünlerinin Eldesi için Reaksiyon Denklemi

2-(4-Süstitüe fenil)-benzimidazol-5-karboksilik asit türevlerinin sentez yöntemi (Yöntem B)

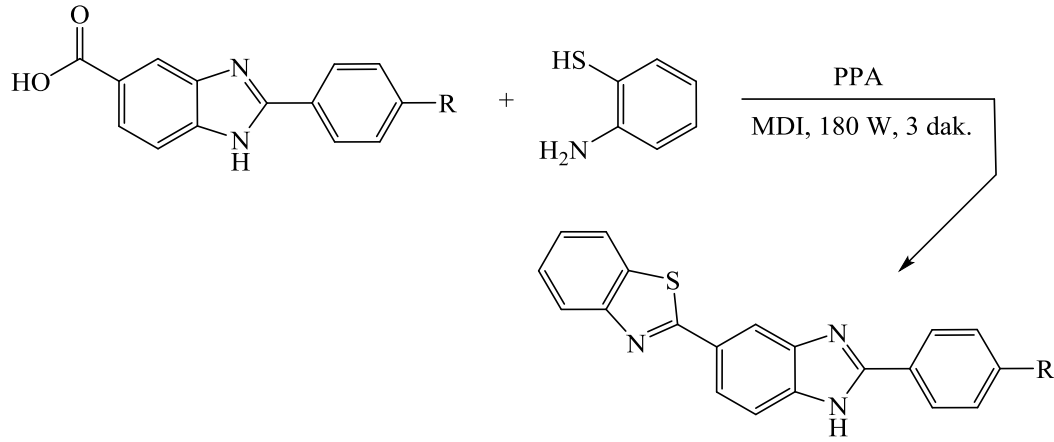
3.76 gram (0.015 mol) sodyum bisulfit katılım ürünü ve 2.31 gram (0.015 mol) 3,4-Diamino benzoik asit 5 mL DMF içinde karıştırılarak suspande edilmiştir. Karışım 3 dakika boyunca 250 °C'de ve 20 bar basınçta, mikrodalga ışıması altında bekletilmiştir. Reaksiyon içeriği buzlu suya dökülmüş, çöken kısım süzülerek alınmış ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 67. 2-(4-Süstitüe fenil)-benzimidazol-5-karboksilik asit Türevleri için Reaksiyon Denklemi

2-(2-(4-Süstitüe fenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol türevlerinin sentez yöntemi (Yöntem C)

2.88 gram (0.012 mol) 2-(4-Süstitüe fenil)-benzimidazol-5-karboksilik asit ve 1.52 gram (0,012 mol) 2-Amino tiyofenol polifosforik asit ile 3 dakika 250 °C’de ve 20 bar basınçta mikrodalga ışımaya tabi tutulmuştur. Oluşan karışım buzlu suya dökülmüş, baziklik derecesi her eklemekten sonra turnusol kâğıdı ile kontrol edilerek, karışım bazikleşinceye kadar %10’ luk NaOH çözeltisinden azar azar eklenmiş ve ürün çöktürülmüştür. Çöken ürün süzülerek alınmış ve etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 68. 2-(2-(4-Süstitüe fenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol Türevleri için Reaksiyon Denklemi

İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) Çalışmaları

Sözü edilen sentez çalışmalarının tamamında, reaksiyonun devamına ya da son verilmesine yönelik kararlar, İTK uygulamaları ile kontrol edilerek verilmiştir. Deneylede kullanılan başlangıç maddelerinin ve belli zaman dilimlerinde deney ortamından alınan örneklerin etanoldeki çözeltisi hazırlanmış ve kullanılmıştır. Hazırlanan bu çözeltiler, kılcal borular aracılığı ile uygun çözücü sistemleriyle doyurulmuş olan ve üzeri silikajel 60 F₂₅₄ ile kaplanmış alüminyum plaklara uygulanmıştır. Bu plaklar çeşitli çözücü sistemlerinde belli sürelerde bekletilerek uygulanan maddelerin sürüklenmesi sağlanmıştır. Plaklarda oluşan lekeler 254 nm ve 366 nm dalga boylarındaki ultraviyole ışıkları kullanılarak belirlenmiştir. İTK plaklarında maddelerin vermiş olduğu lekeler yorumlanarak reaksiyonların belli bir süre daha devam etmesine karar verilmiş ya da reaksiyonlara son verilerek bir sonraki aşamaya geçilmiştir. Her bir sentez reaksiyonunun kontrolünde kullanılan hareketli fazların en uygunu, her denemede hareketli fazın polarlığı derece derece artırılarak deneme yöntemiyle bulunmuştur. Yöntem B’deki sentezin kontrolü için en uygun hareketli fazın kloroform : metanol (80 : 20) ve yöntem C’deki sentezin kontrolü için en uygun hareketli fazın petrol eteri : etil astat (2 : 1) olduğuna karar verilmiştir.

Erime Noktalarının Tespiti

Sentezlenen bileşiklerin erime noktalarının (E.n) saptanması, toz edilen maddenin, bir ucu açık kapiller borulara ½ cm kadar doldurularak Elektrotermal erime noktası tayini cihazında yapılmış ve bulunan değerler düzeltilmeden verilmiştir.

¹H NMR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin ¹H NMR spektrumları, 5 mg sentez ürününün 0.5 mL DMSO-d₆ (dötöryo dimetilsulfoksit) içindeki çözeltisinin, tetra metil silan'a [Si(CH₃)₄] karşı 500 MHz'lik NMR spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

IR Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin IR spektrumları, sentez ürününün yaklaşık %1 oranında potasyum bromür (KBr) içerisine karıştırılması ile hazırlanan tabletlerin IR spektrofotometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

Kütle Spektrumlarının Alınması

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin kütle spektrumları, numunelerin asetonitrildeki çözeltilerinin kütle spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

Elementel Analizlerin Gerçekleştirilmesi

Tez kapsamındaki orijinal bileşiklerin Elementel analizleri, mikrokapsüller içerisinde 2 mg civarında tam tartım alınmış numunelerin, elementel analiz cihazı fırınında yakılması sonucu yapıdaki C, H, N, S elementlerinin yüzde oranları hesaplanarak gerçekleştirilmiştir.

Hücre Kültürlerinin Hazırlanması

Aktivite çalışmalarında A549 (ATCC CCL-185) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, Caco-2 (ATCC HTB-37) kolon kanseri hücre hatları ve NIH3T3 (ATCC CRL-1658) fare embriyo fibroblast hücre hattı kullanılmıştır. A549, Caco-2 ve NIH3T3 hücreleri %10' luk Fötal sığır serumu (FBS) ve %1 penisilin-streptomisin içeren RPMI-1640 (%1 L-glutamin, %1 sodyum piruvat) besiyeri bulunan hücre kültür flasklarında %95 bağıl nem ve %5 CO₂' li gaz ortamında 37 °C'deki inkübatörde kültüre edilip çoğaltılmıştır.

Sitotoksite (MTT) Deneyi

3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolyum bromür (MTT) stok solüsyonu (5 mg/mL), fosfat tamponu (PBS) içinde çözülerek hazırlanmıştır. Uygun besiyeri ve kültür ortamında çoğaltılan NIH3T3, Caco-2 ve A549 hücrelerinin canlı hücre sayımı yapılmış ve her hücre hattı ayrı ayrı 96 kuyucuklu plakalara her bir kuyucukta 3.000 hücre olacak şekilde besiyeri ortamında ekilmiş ve hücreler yapışmaları için 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Sisplatin (pozitif kontrol) ve bileşiklerin stok solüsyonlarından hücre kültür besiyeri içinde gerekli seyreltmeler yapılarak hücrelere uygulanacak konsantrasyonlar (12.5, 25, 50, 100, 200 ve 400 µM) çalışma öncesi hazırlanmıştır. Plakaların içindeki eski besiyeri atılmış ve kuyucuklara taze olarak kültür besiyerinde hazırlanan bileşiklerin

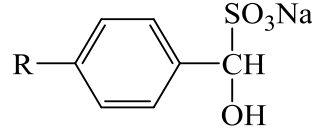
konsantrasyonları uygulanmıştır. Kontrol grubundaki hücelere de %0,1 oranında DMSO içeren besiyeri uygulanmıştır. Daha sonra plakalar 24 saatlik inkübasyonlara bırakılmıştır. İnkübasyon süreleri sonunda plakanın içindeki besiyeri atılmış ve her bir 96'lık kuyucuktaki hücelere üzerine, 100 µL MTT çalışma solüsyonu (final konsantrasyon 0.5 mg/mL) ilave edilerek hücelere 3 saat inkübatörde inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonunda her kuyucuktaki medyum uzaklaştırılmış ve çözücü olarak 100 µL DMSO ilave edilerek 540 nm dalga boyunda ELİZA cihazında (Bio-Tek Cytation3 multi-mode mikropłaka okuyucu) absorbans değerleri, her bir grupta 8 kuyucuk olacak şekilde okunmuştur. Deneyler birbirinden bağımsız 3 tekrar olarak çalışılmıştır. Elde edilen absorbans değerleri, hücelerin metabolik aktivitelerini verir ve bu değer de yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar % inhibisyon değerleri olarak aşağıdaki formüle göre belirlenmiş ve bu değerlerden de Excel programı kullanılarak IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Inhibisyon} = \frac{\text{Kontrol absorbansi} - \text{Örneğin absorbansi}}{\text{Kontrol absorbansi}} \times 100$$

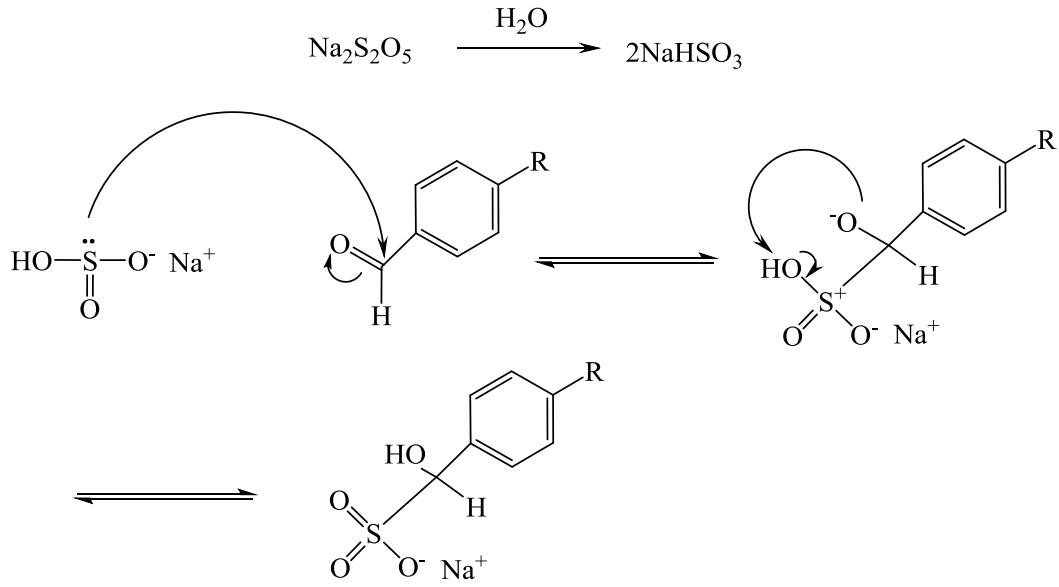
BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

Süstitüe benzaldehit türevlerine sodyum bisulfit katılım ürünleri

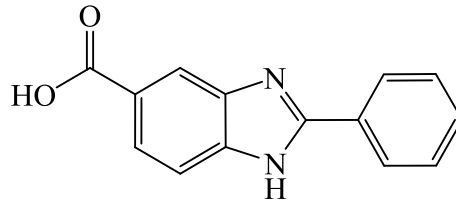


Yöntem A'ya göre sentezlenmiştir.



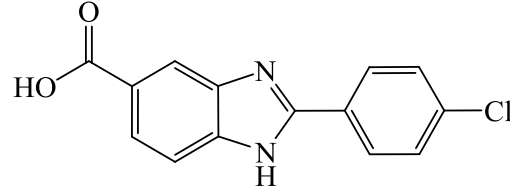
Şekil 69. Benzaldehit türevlerine sodyum bisulfit katılımı için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

2-Fenil-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2a)



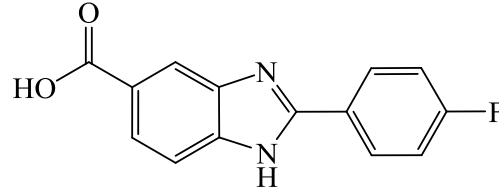
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 308 °C. Literatür E.n: 303-308 °C (Shahnaz ve ark., 2011). Verim %95

2-(4-Klorofenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2b)



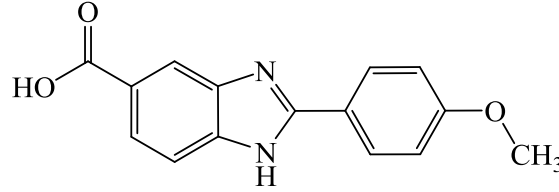
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 194 °C. Literatür E.n: 192-194 °C (Cong ve ark., 2011). Verim %91

2-(4-Florofenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2c)



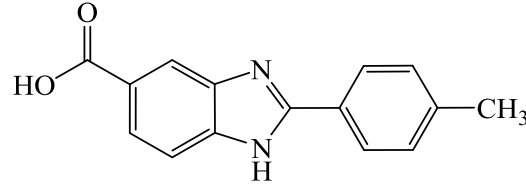
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 320 °C. Verim %94

2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2d)



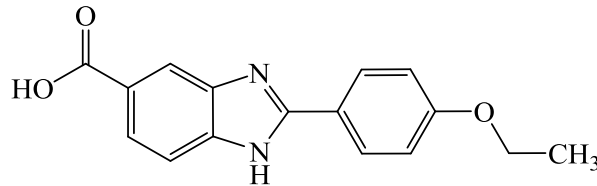
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 143 °C. Literatür E.n: 142-144 °C (Cong ve ark., 2011). Verim %94

2-(4-Metilfenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2e)



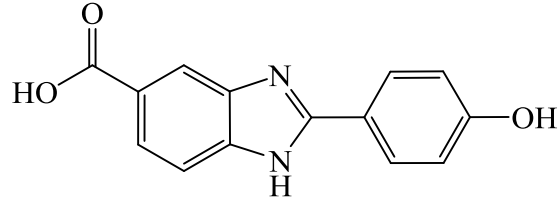
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 205 °C. Literatür E.n: 200-205 °C (Shahnaz ve ark., 2009). Verim %92

2-(4-Etoksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2f)



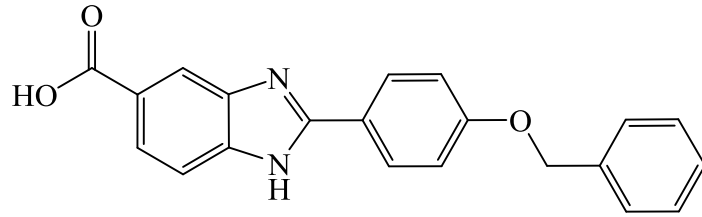
Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 145 °C. Verim %93

2-(4-Hidroksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2g)

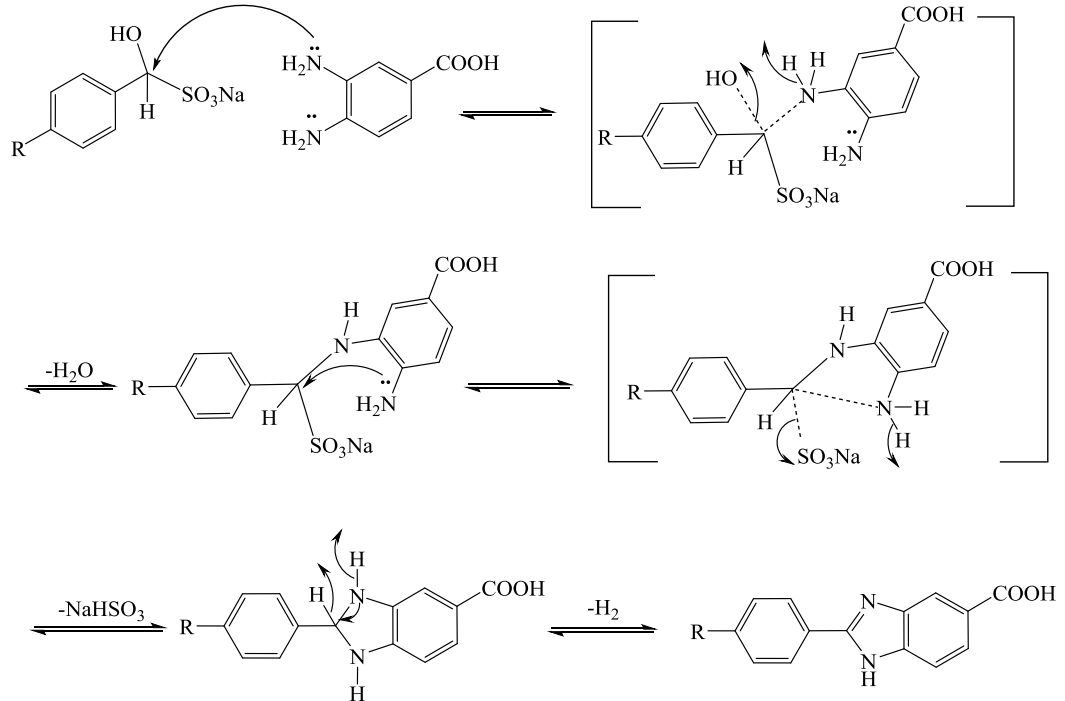


Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 180 °C. Verim %96

2-(4-Benziloksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit (Bileşik 2h)

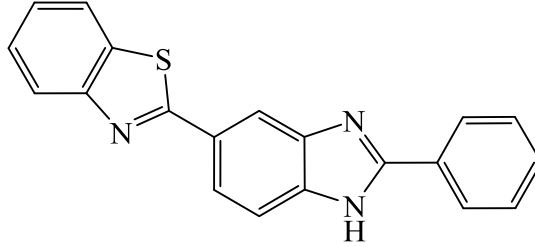


Yöntem B'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 112 °C Verim %94



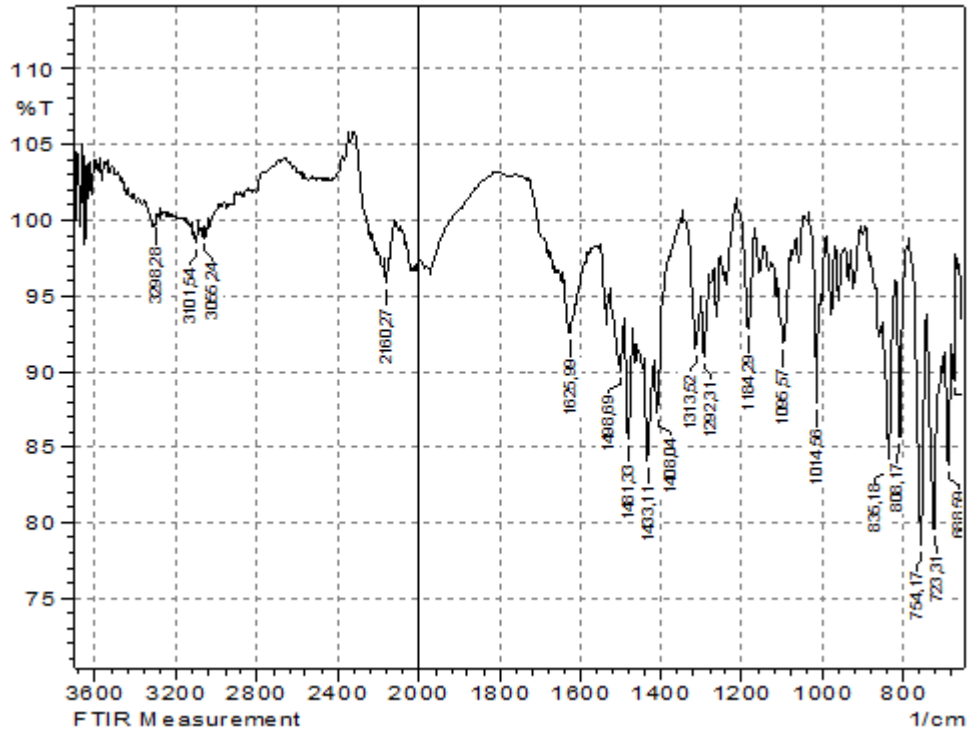
Şekil 70. Benzaldehit sodyum bisulfit katılım ürünleri ile 3,4-Diaminobenzoik asit Arasında Gerçekleşen Benzimidazol Halka Kapanması Reaksiyonu için Reaksiyon Mekanizması

2-(2-Fenilbenzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3a)

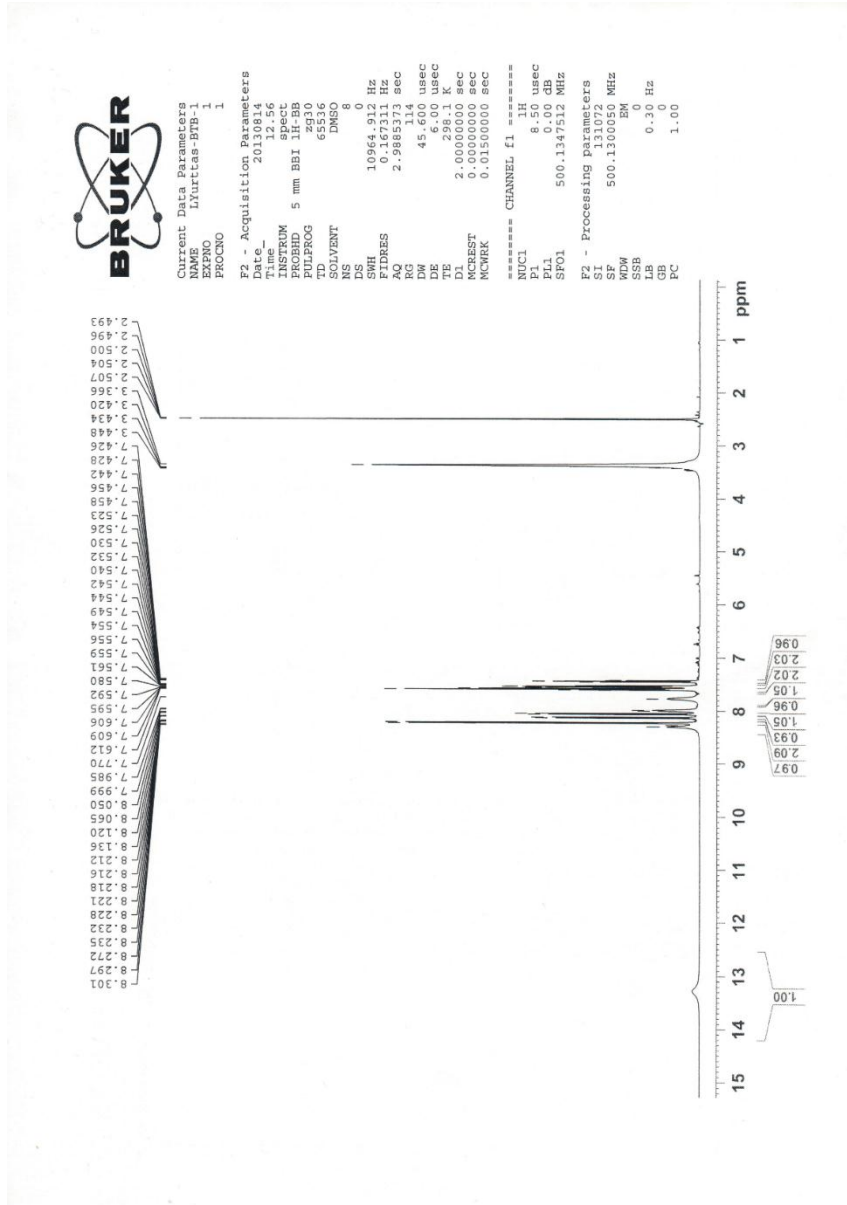


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E.n: 165 °C. Verim %65.

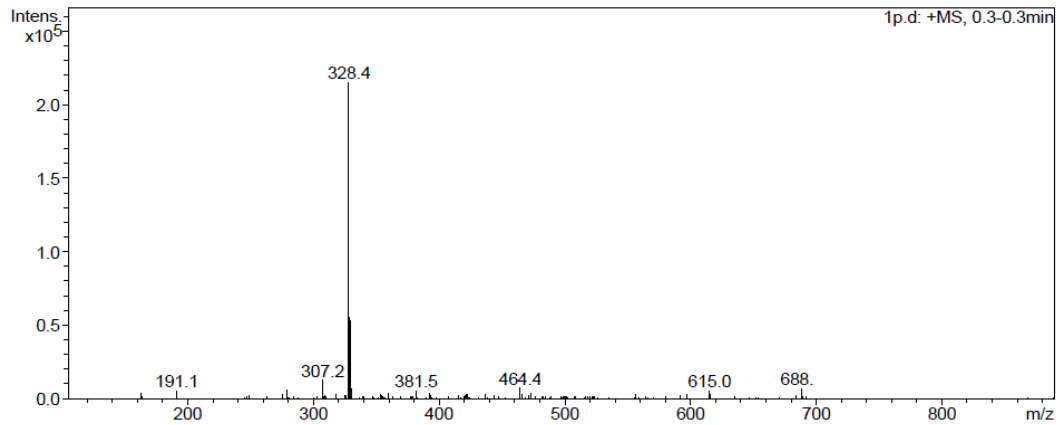
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3312 (N-H gerilim bandı), 1626-1408 (C=C ve C=N gerilim bandları), 837 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.43-8.30 (12H, m, Ar-H), 13.25 (H, s, N-H). **LC-MS (Es) m/z:** M+1: 328.4. **Elementel analiz, Hesaplanan (%) :** C, 73.37; H, 4.00; N, 12.83; S, 9.79. **Bulunan (%) :** C, 73.70; H, 3.99; N, 12.80; S, 9.78.



Şekil 71. Bileşik 3a' ya ait IR Spektrumu

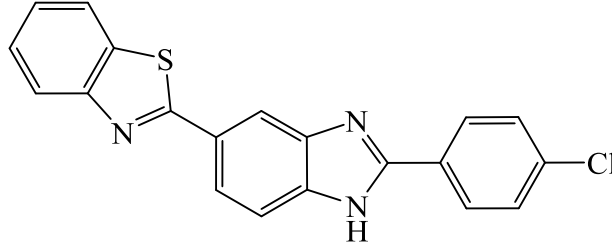


Şekil 72. Bileşik 3a' ya ait ¹H-NMR Spektrumu



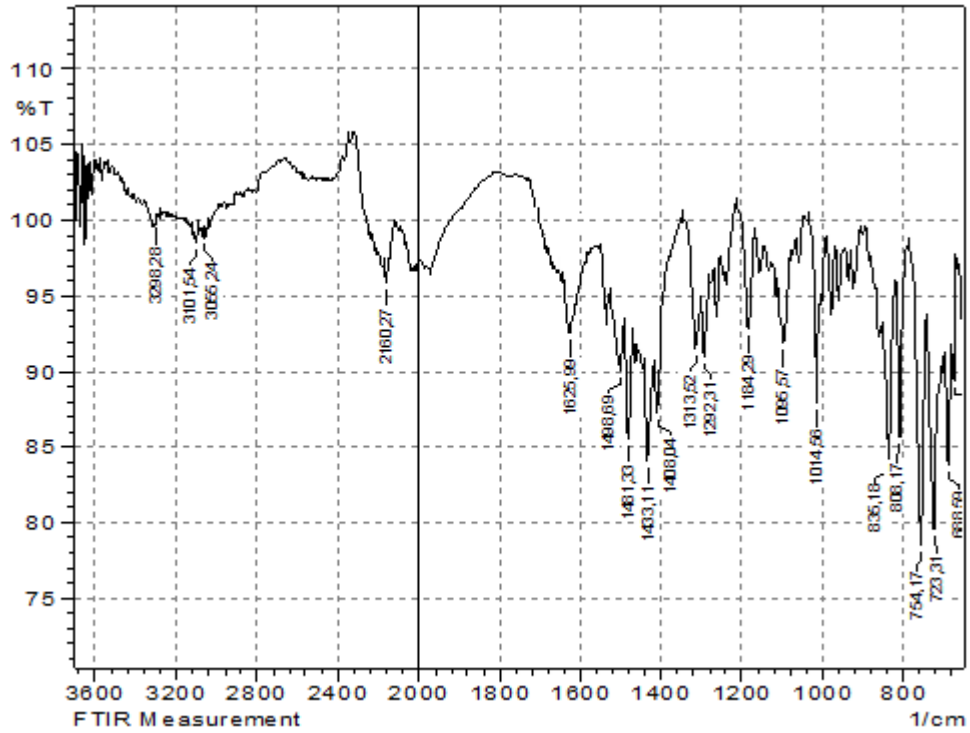
Şekil 73. Bileşik 3a' ya ait Kütle Spektrumu

2- (2-(4-Klorofenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3b)

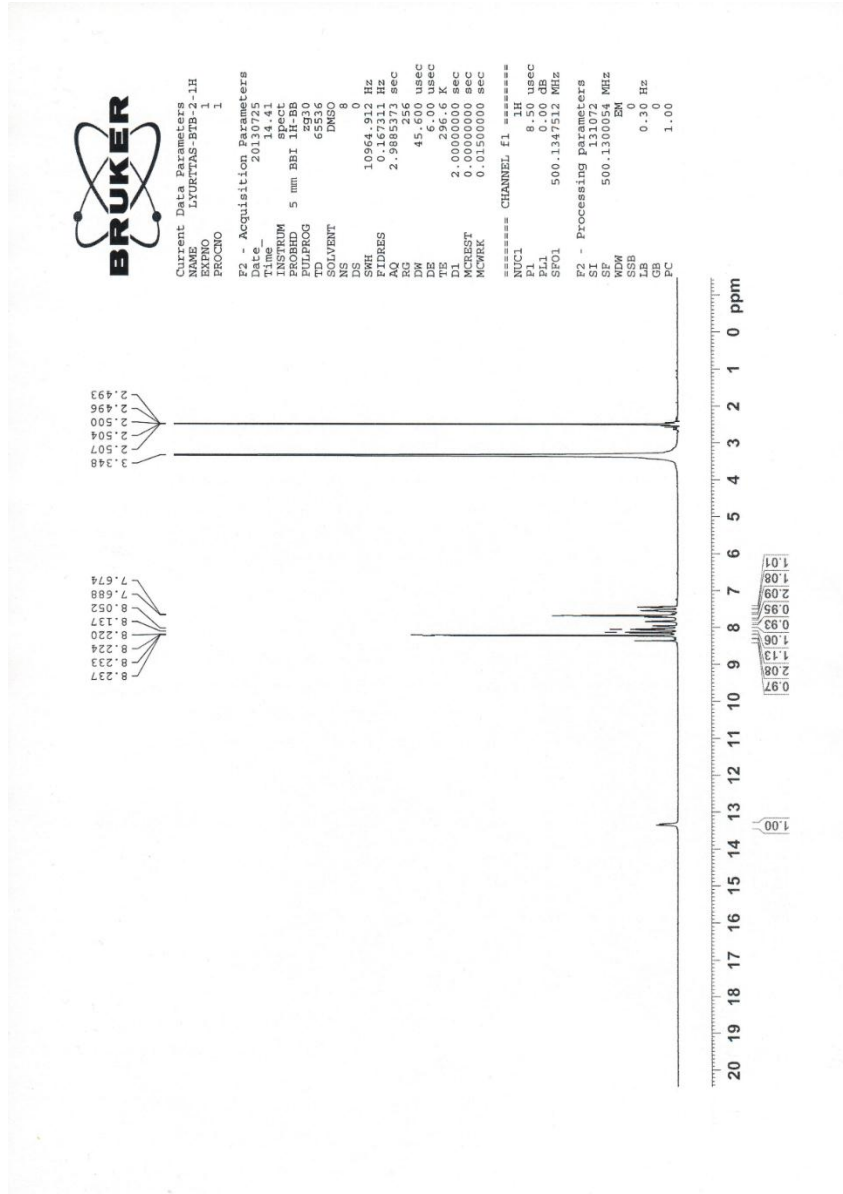


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E. n: 238°C. Verim %72.

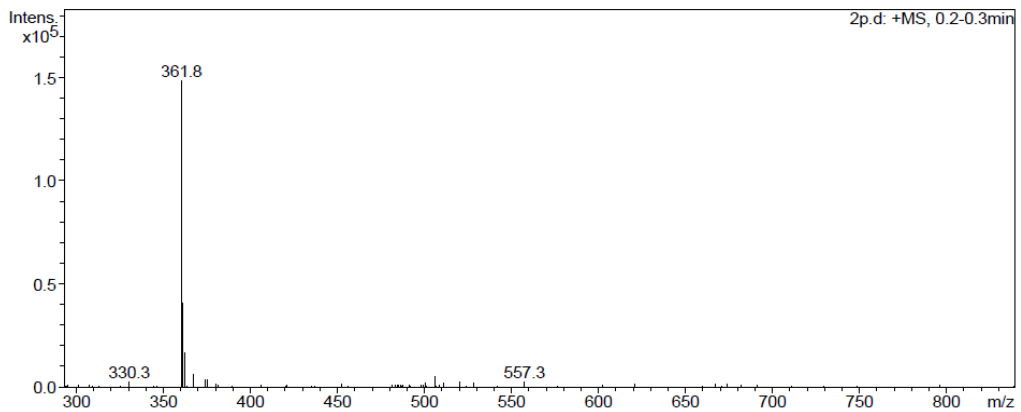
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3298 (N-H gerilim bandı), 1626-1408 (C=C ve C=N gerilim bandları), 835 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.68-8.24 (11H, m, Ar-H), 13.45 (H, s, N-H).
LC-MS (Es) m/z: M+1: 361.8. **Elementel analiz, Hesaplanan (%):** C, 66.39; H, 3.34; N, 9.80; S, 11.61. **Bulunan (%):** C, 66.23; H, 3.35; N, 9.78; S, 11.58.



Şekil 74. Bileşik 3b' ye ait IR Spektrumu

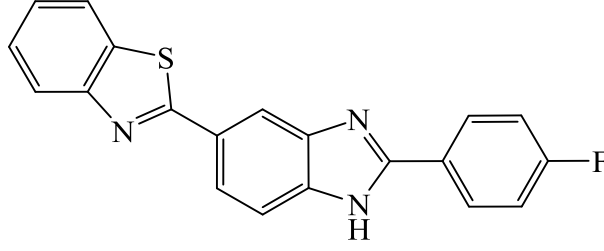


Şekil 75. Bileşik 3b' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



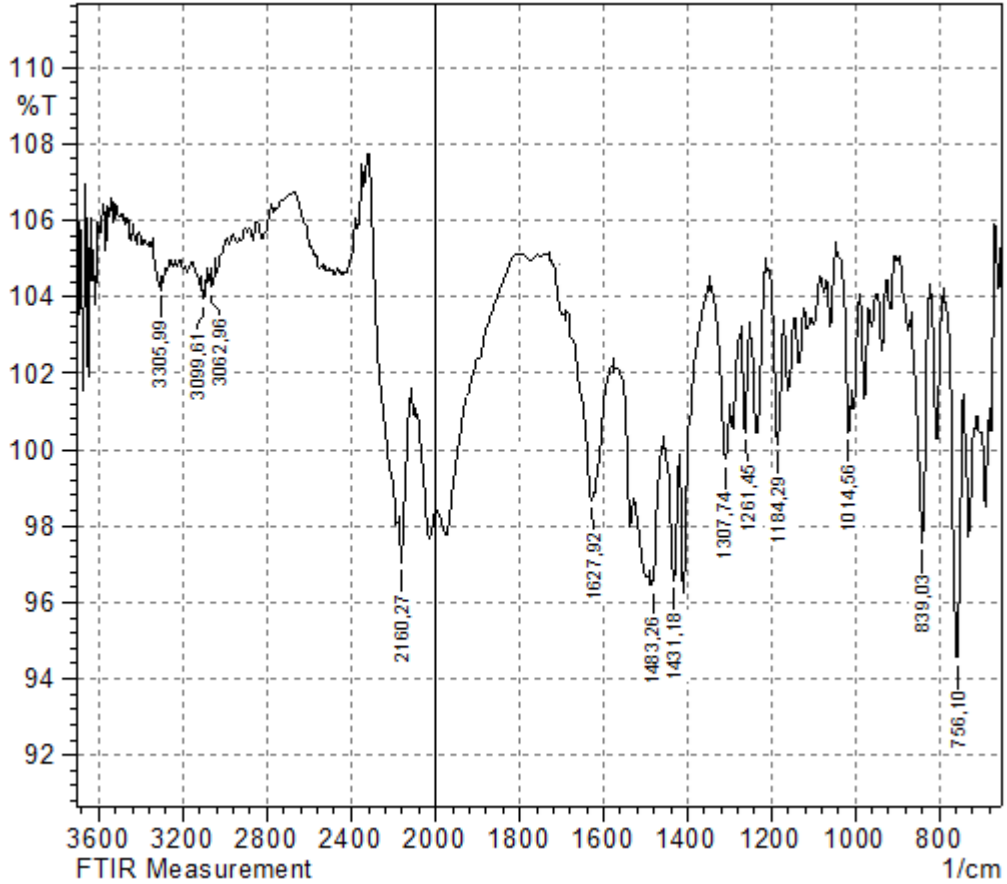
Şekil 76. Bileşik 3b' ye ait Kütle Spektrumu

2- (2-(4-Florofenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3c)

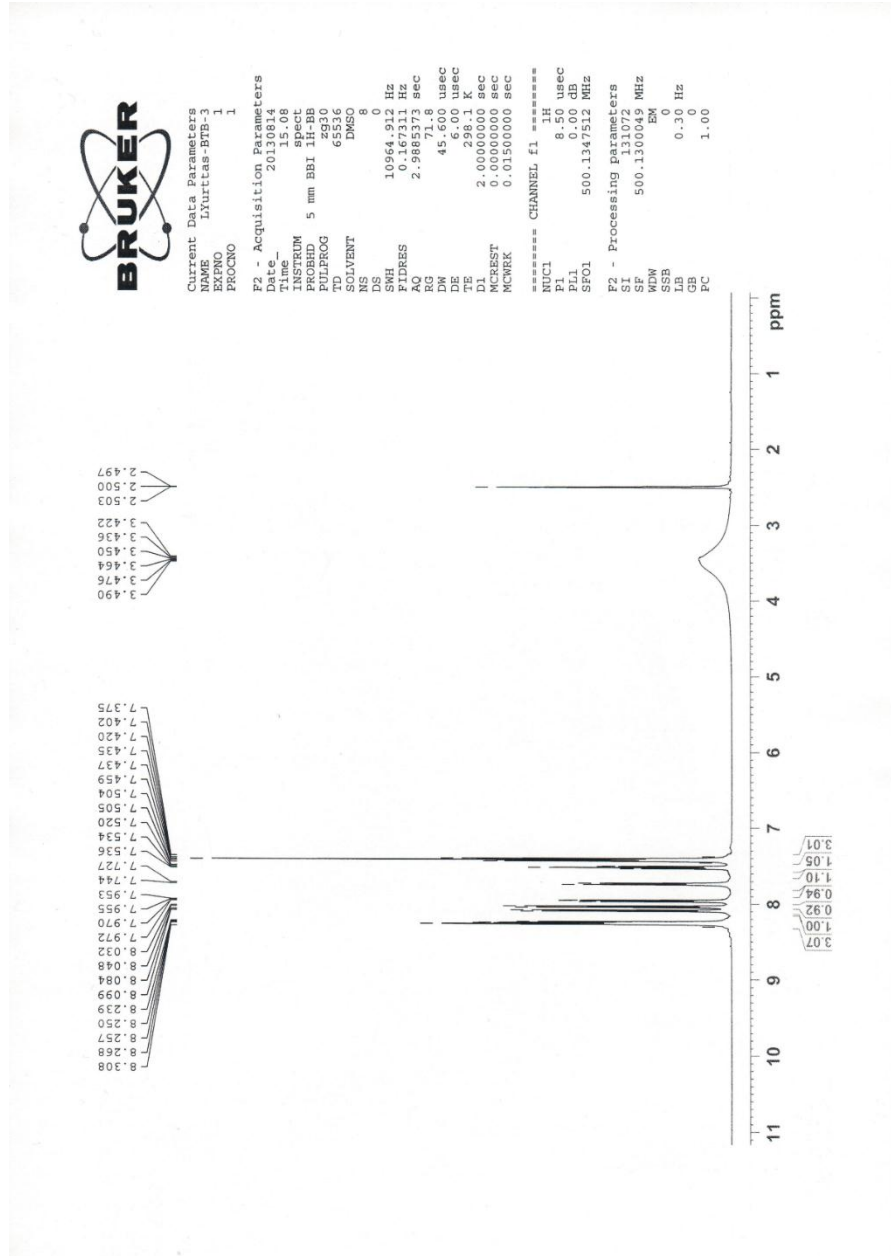


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E. n: 225 °C. Verim %70.

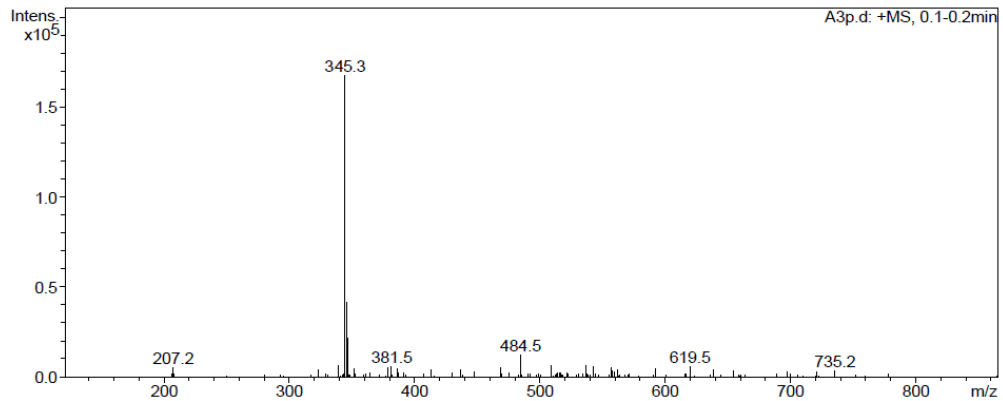
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3306 (N-H gerilim bandı), 1628-1431 (C=C ve C=N gerilim bandları), 839 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı)
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 7.38-8.31 (11H, m, Ar-H). **LC-MS (Es) m/z:** M+1: 345.3. **Elementel analiz, Hesaplanan (%) :** C, 69.55; H, 3.50; N, 12.17; S, 9.28. **Bulunan (%) :** C, 69.65; H, 3.49; N, 12.18; S, 9.30.



Şekil 77. Bileşik 3c' ye ait IR Spektrumu

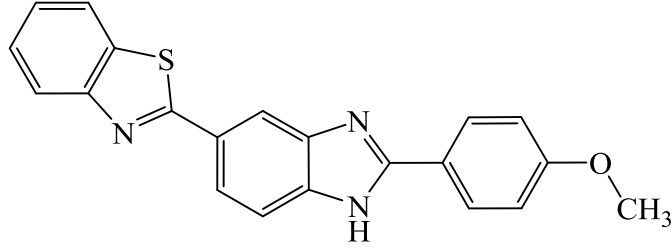


Şekil 78. Bileşik 3c' ye ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



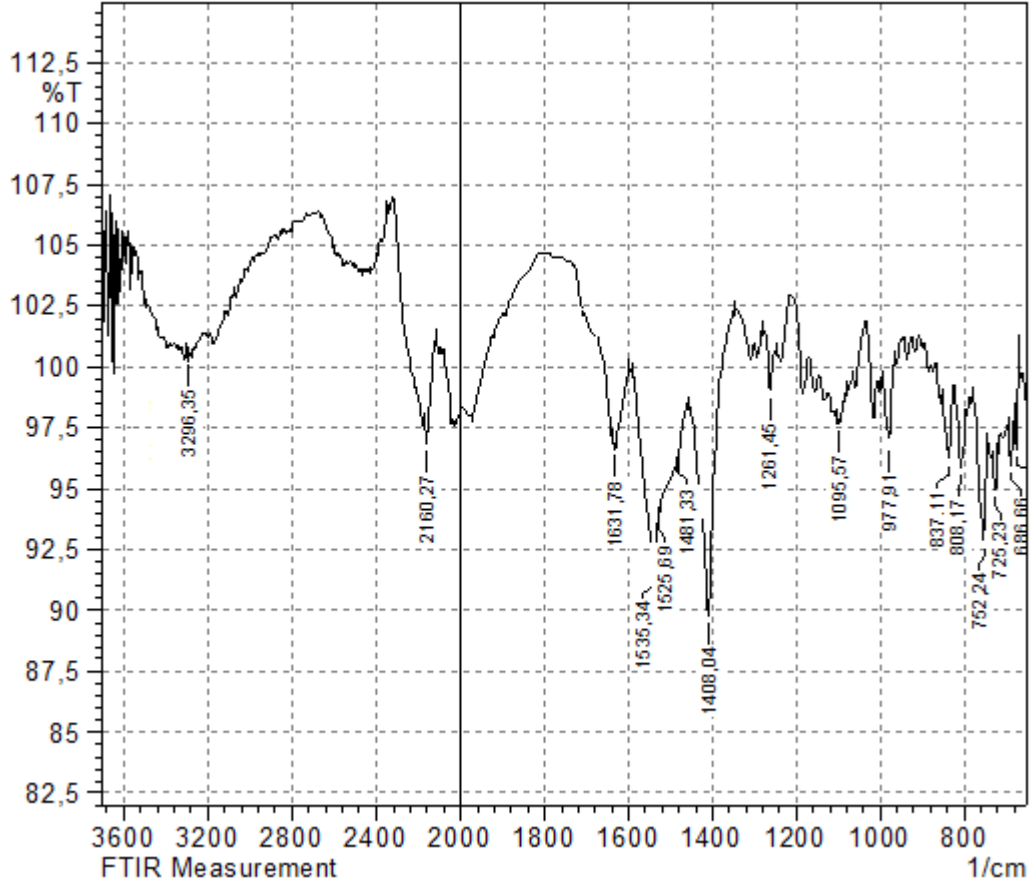
Şekil 79. Bileşik 3c' ye ait Kütle Spektrumu

2- (2-(4-Metoksifenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3d)

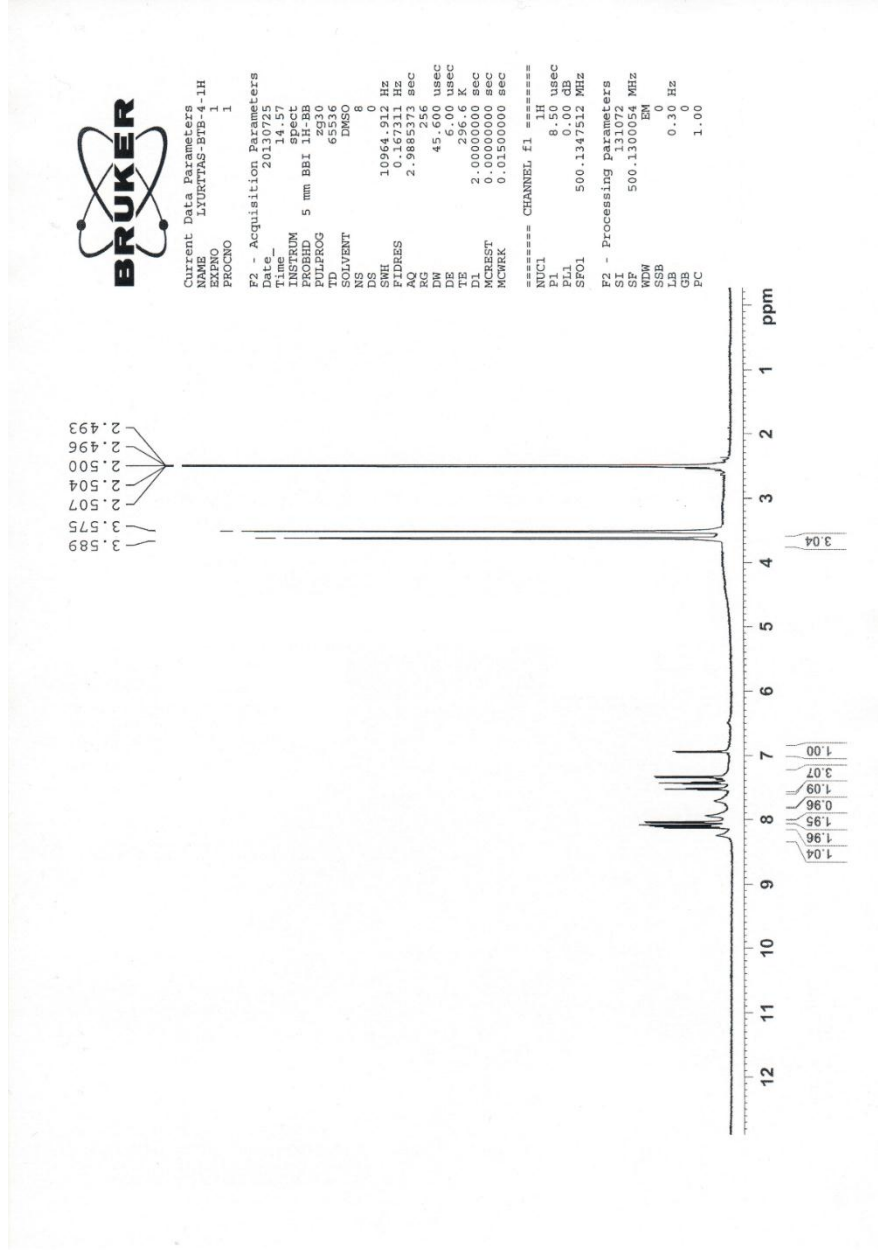


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E. n: 288 °C. Verim %37.

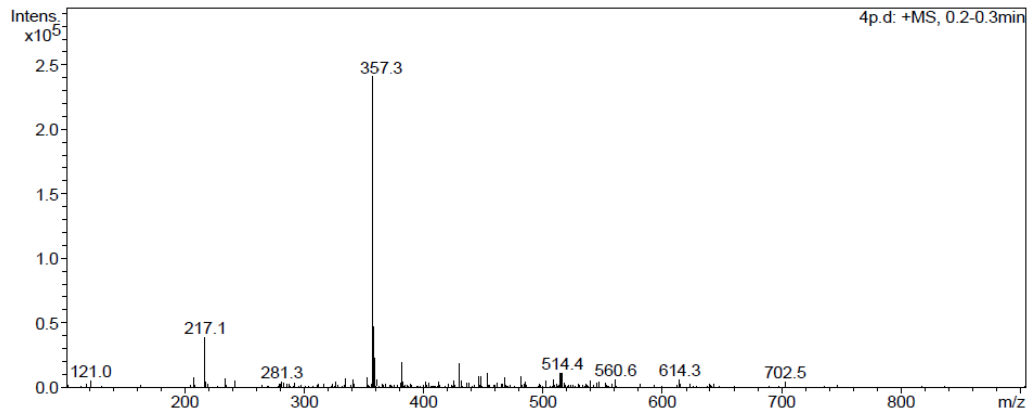
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3296 (N-H gerilim bandı), 1632-1408 (C=C ve C=N gerilim bandları), 837 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 3.59 (3H, s, O-CH₃), 6.95-8.34 (11H, m, Ar-H). **LC-MS (Es) m/z:** M+1: 357.3. **Elementel analiz, Hesaplanan (%):** C, 70.57; H, 4.23; N, 11.76; S, 8.97. **Bulunan (%):** C, 70.81; H, 4.22; N, 11.79; S, 8.98.



Şekil 80. Bileşik 3d' ye ait IR Spektrumu

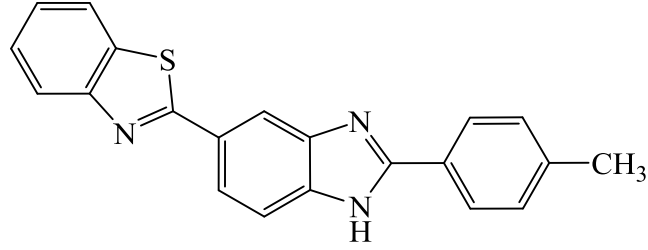


Şekil 81. Bileşik 3d' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



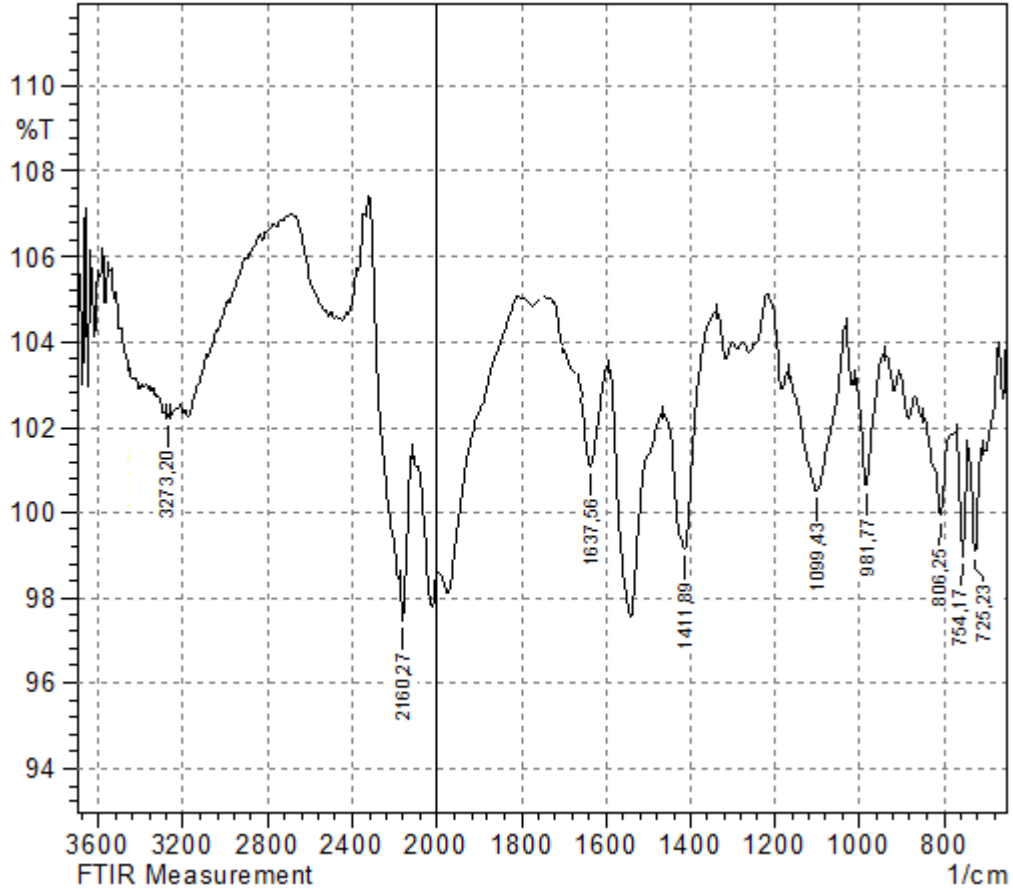
Şekil 82. Bileşik 3d' ye ait Kütle Spektrumu

2- (2-(4-Metilfenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3e)

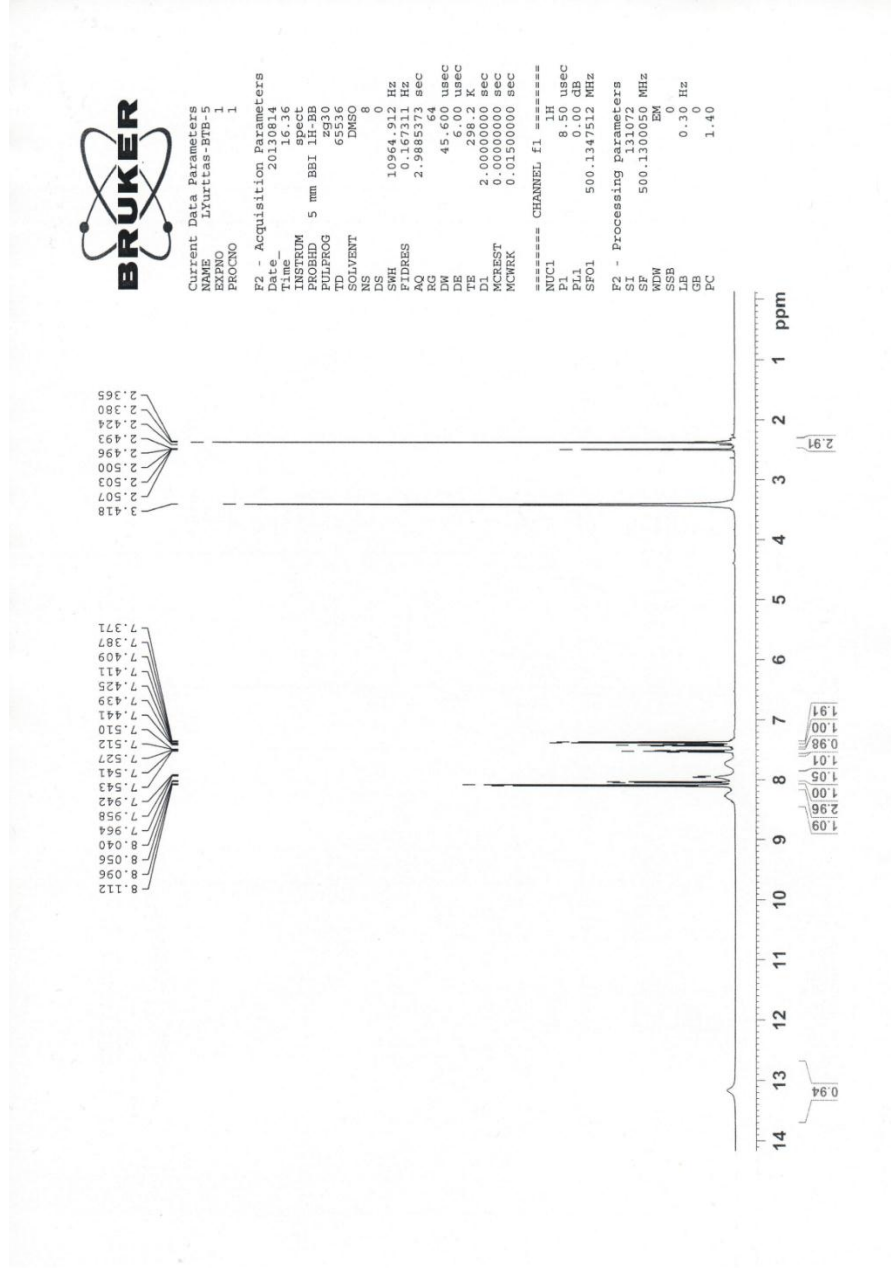


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E. n: 245 °C. Verim %63.

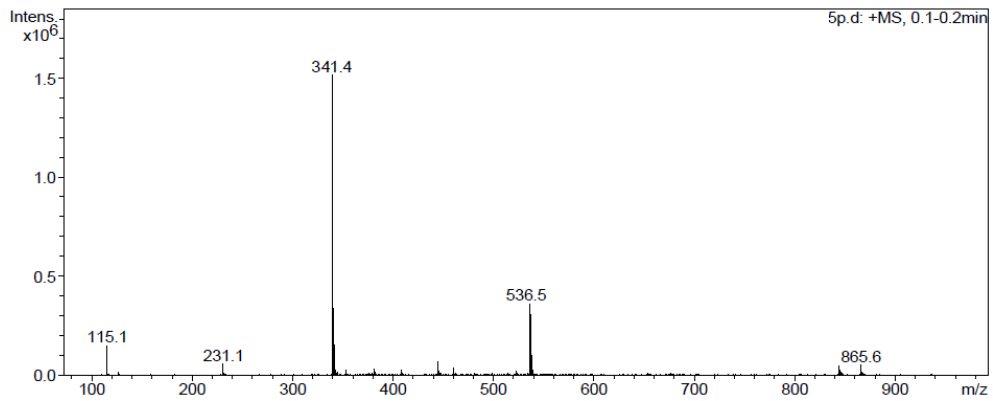
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3273 (N-H gerilim bandı), 1638-1412 (C=C ve C=N gerilim bandları), 806 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).
 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 2.36 (3H, s, -CH₃), 7.37-8.11 (11H, m, Ar-H), 13.35 (H, s, N-H). **LC-MS (Es) m/z:** M+1: 341.4. **Elementel analiz, Hesaplanan (%):** C, 73.87; H, 4.43; N, 12.31; S, 9.39. **Bulunan (%):** C, 73.75; H, 4.44; N, 12.30; S, 9.38.



Şekil 83. Bileşik 3e' ye ait IR Spektrumu

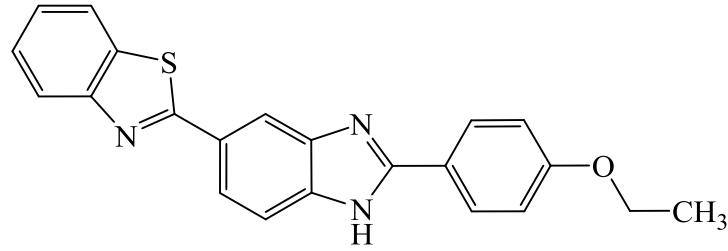


Şekil 84. Bileşik 3e' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 85. Bileşik 3e' ye ait Kütle Spektrumu

2- (2-(4-Etoksifenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3f)



Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E. n: 280 °C. Verim %55.

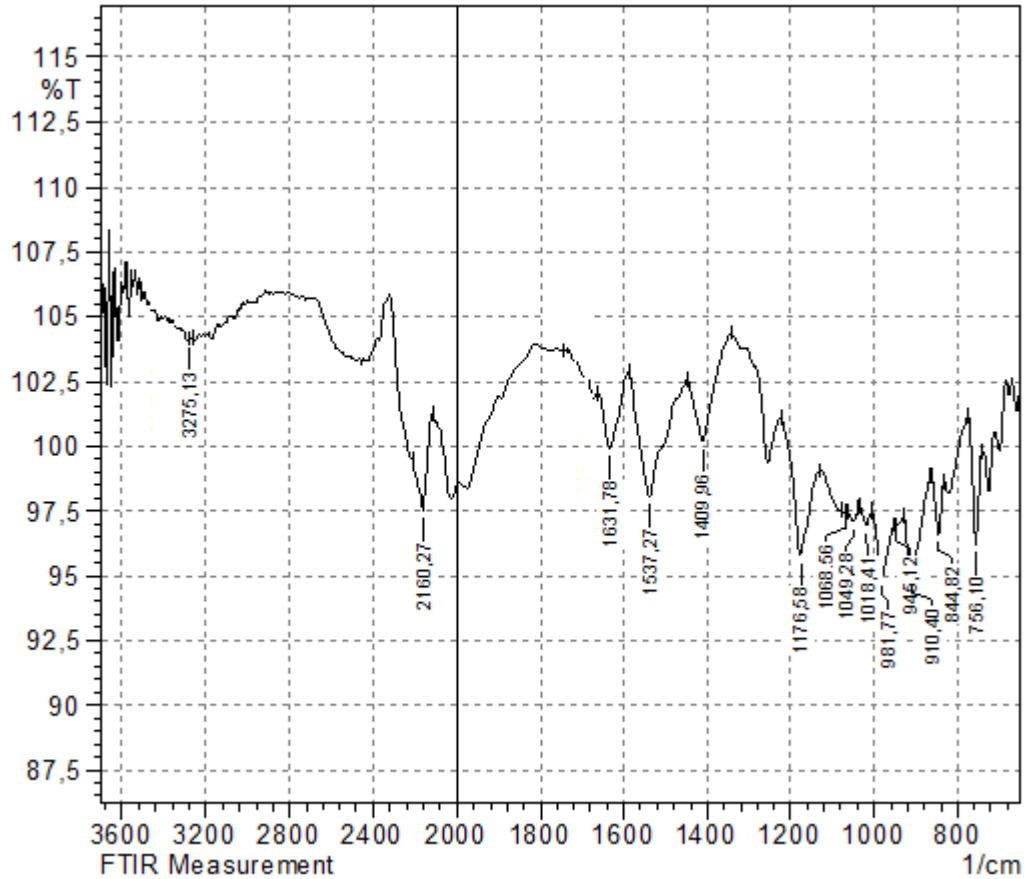
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3275 (N-H gerilim bandı), 1632-1410 (C=C ve C=N gerilim bandları), 845 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 1.32 (3H, t, -CH₃), 4.01 (2H, OCH₂), 7.37-8.11 (11H, m, Ar-H), 13.35 (H, s, N-H).

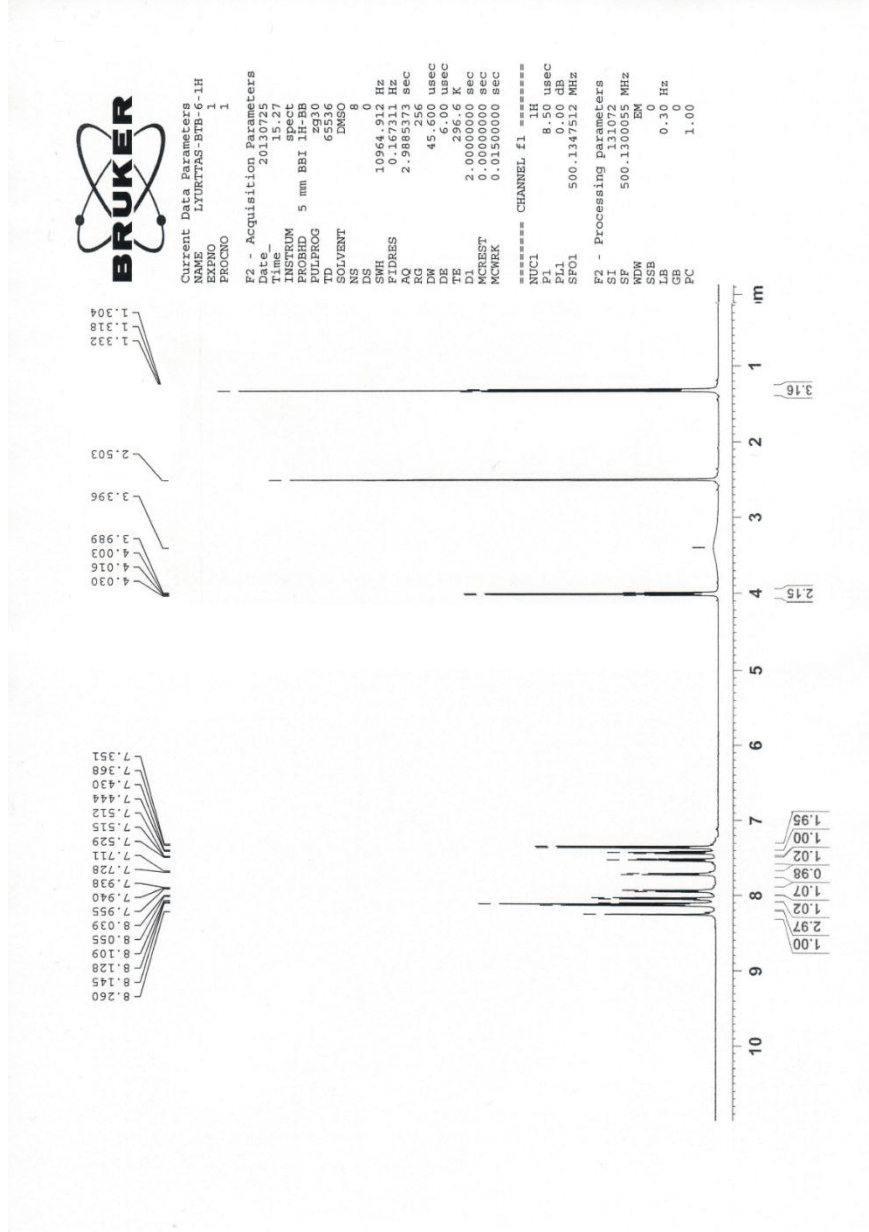
LC-MS (Es) m/z: M+1: 371.3.

Elementel analiz, Hesaplanan (%): C, 71.14; H, 4.61; N, 11.31; S, 8.63.

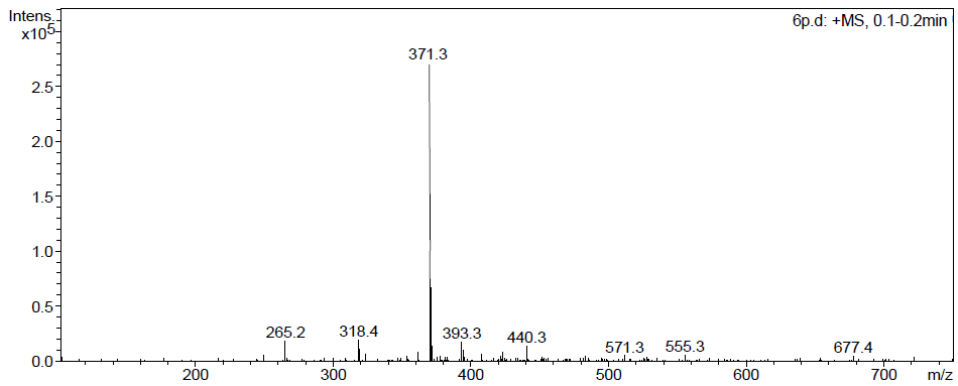
Bulunan (%): C, 71.25; H, 4.62; N, 11.29; S, 8.65.



Şekil 86. Bileşik 3f' ye ait IR Spektrumu

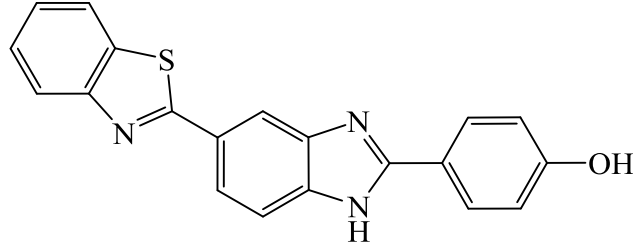


Şekil 87. Bileşik 3f' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



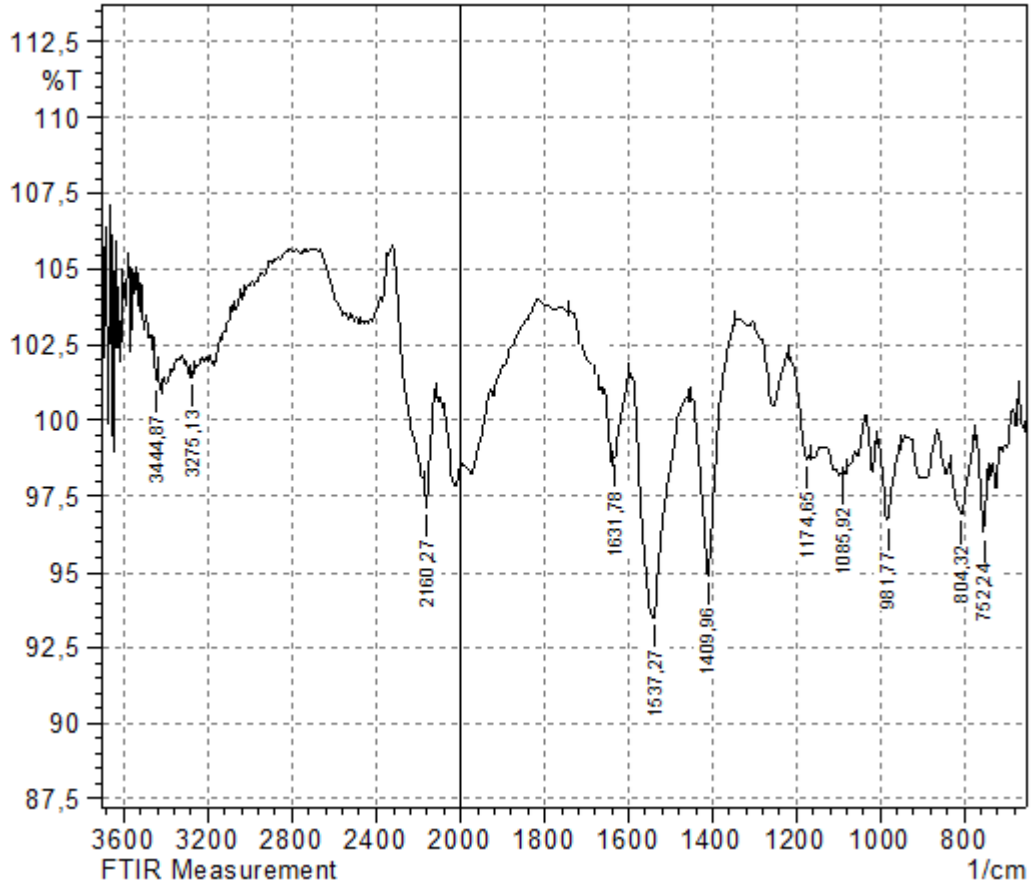
Şekil 88. Bileşik 3f' ye ait Kütle Spektrumu

2- (2-(4-Hidroksifenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3g)

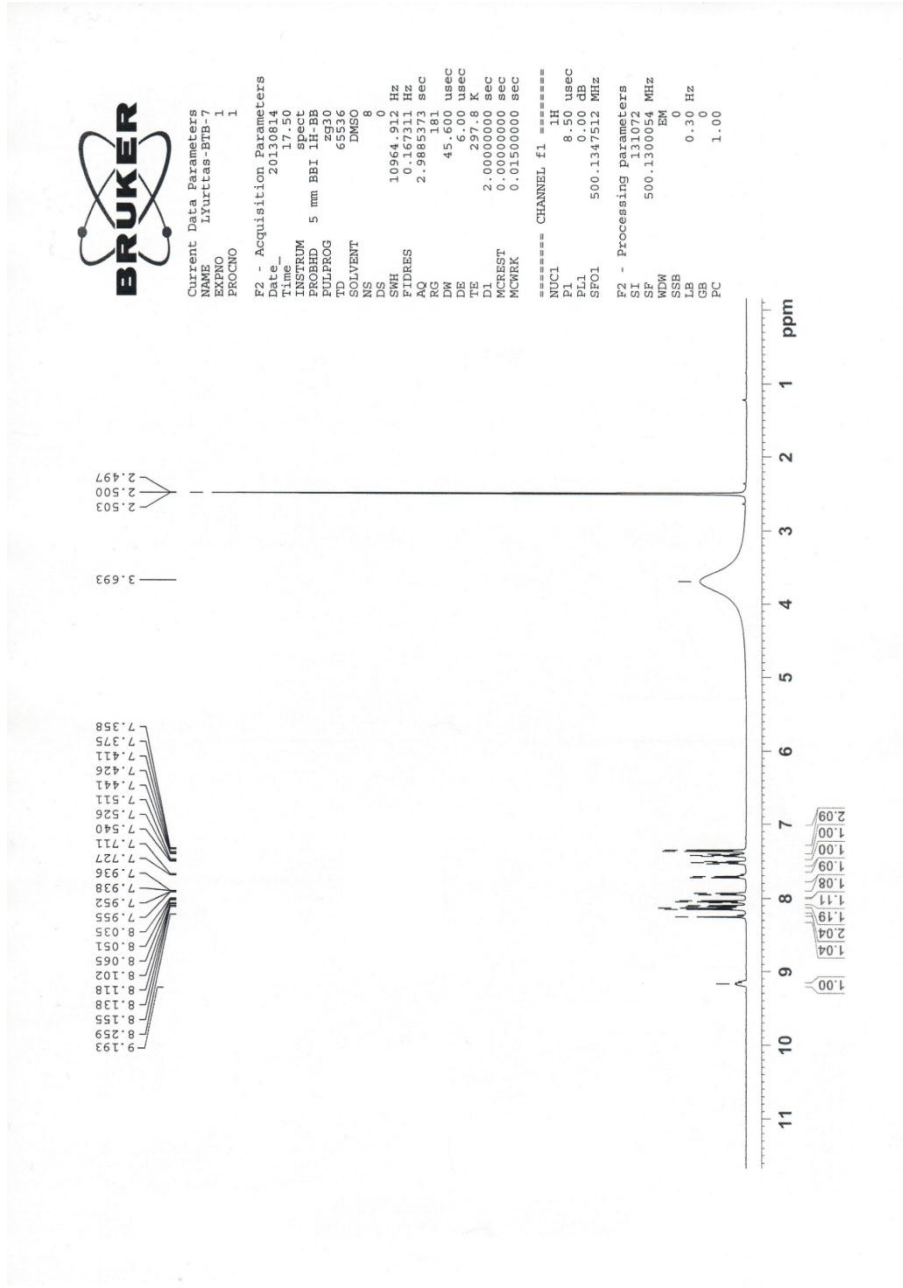


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E. n: 347 °C. Verim %45.

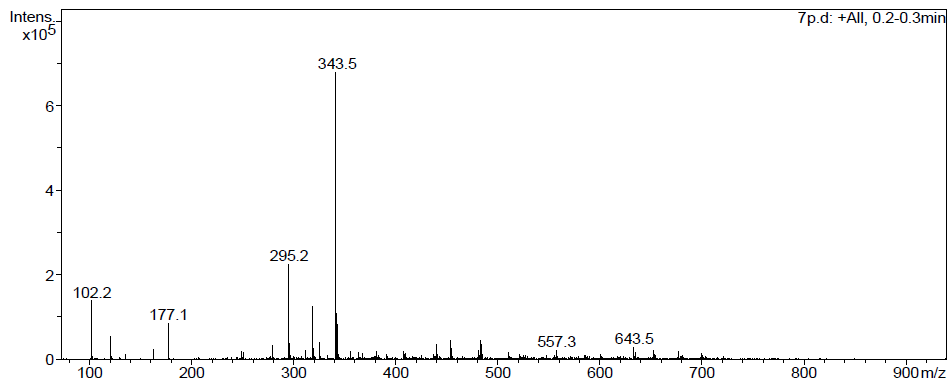
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3445 (O-H gerilim bandı), 3275 (N-H gerilim bandı), 1632-1410 (C=C ve C=N gerilim bandları), 804 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$:** 7.36-8.26 (11H, m, Ar-H), 9.19 (H, s, O-H). **LC-MS (Es) m/z:** M+1: 343.5. **Elementel analiz, Hesaplanan (%):** C, 69.95; H, 3.82; N, 12.24; S, 9.34. **Bulunan (%):** C, 70.07; H, 3.81; N, 12.22; S, 9.35.



Şekil 89. Bileşik 3g' ye ait IR Spektrumu

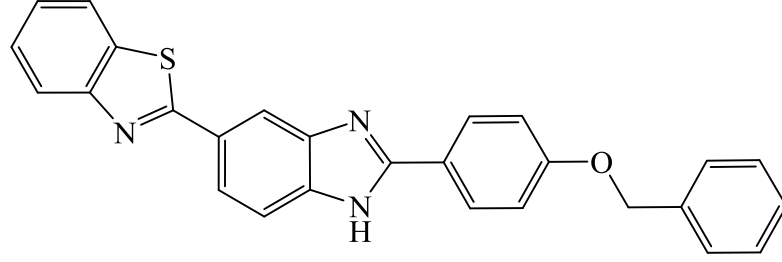


Şekil 90. Bileşik 3g' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



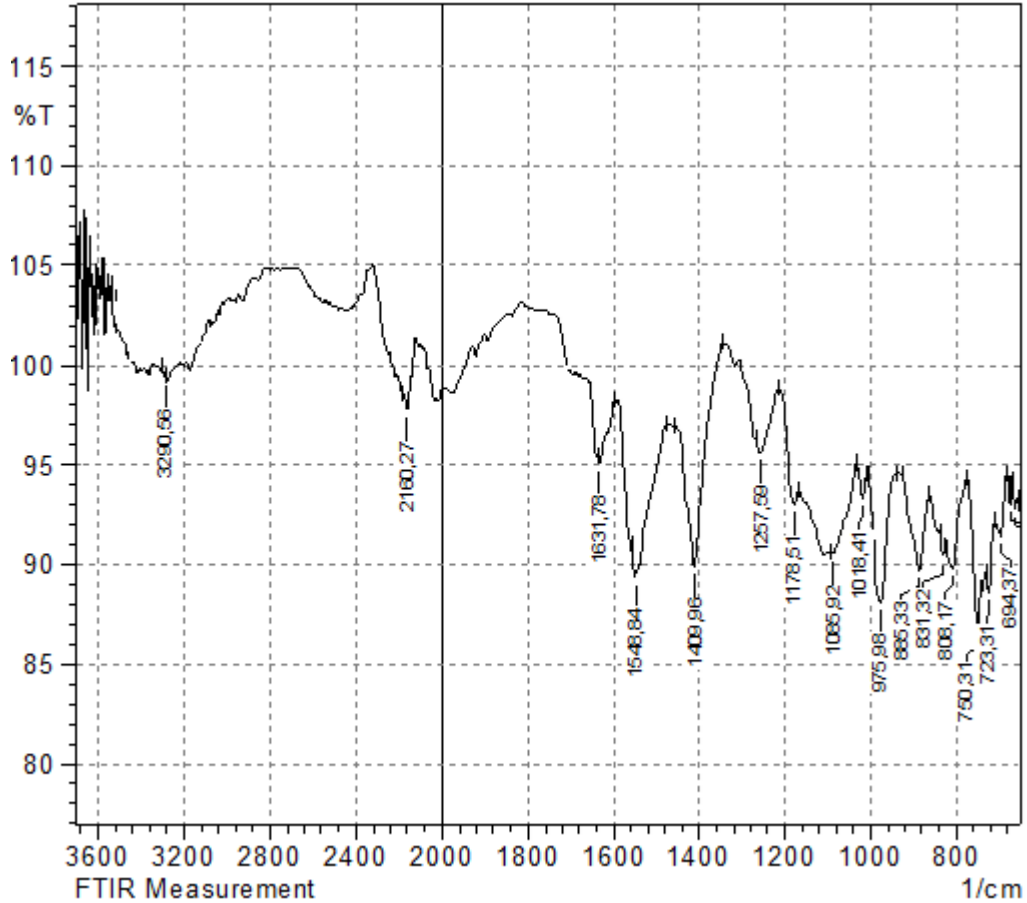
Şekil 91. Bileşik 3g' ye ait Kütle Spektrumu

2- (2-(4-Benziloksifenil)benzimidazol-5-il)benzotiyazol (Bileşik 3h)

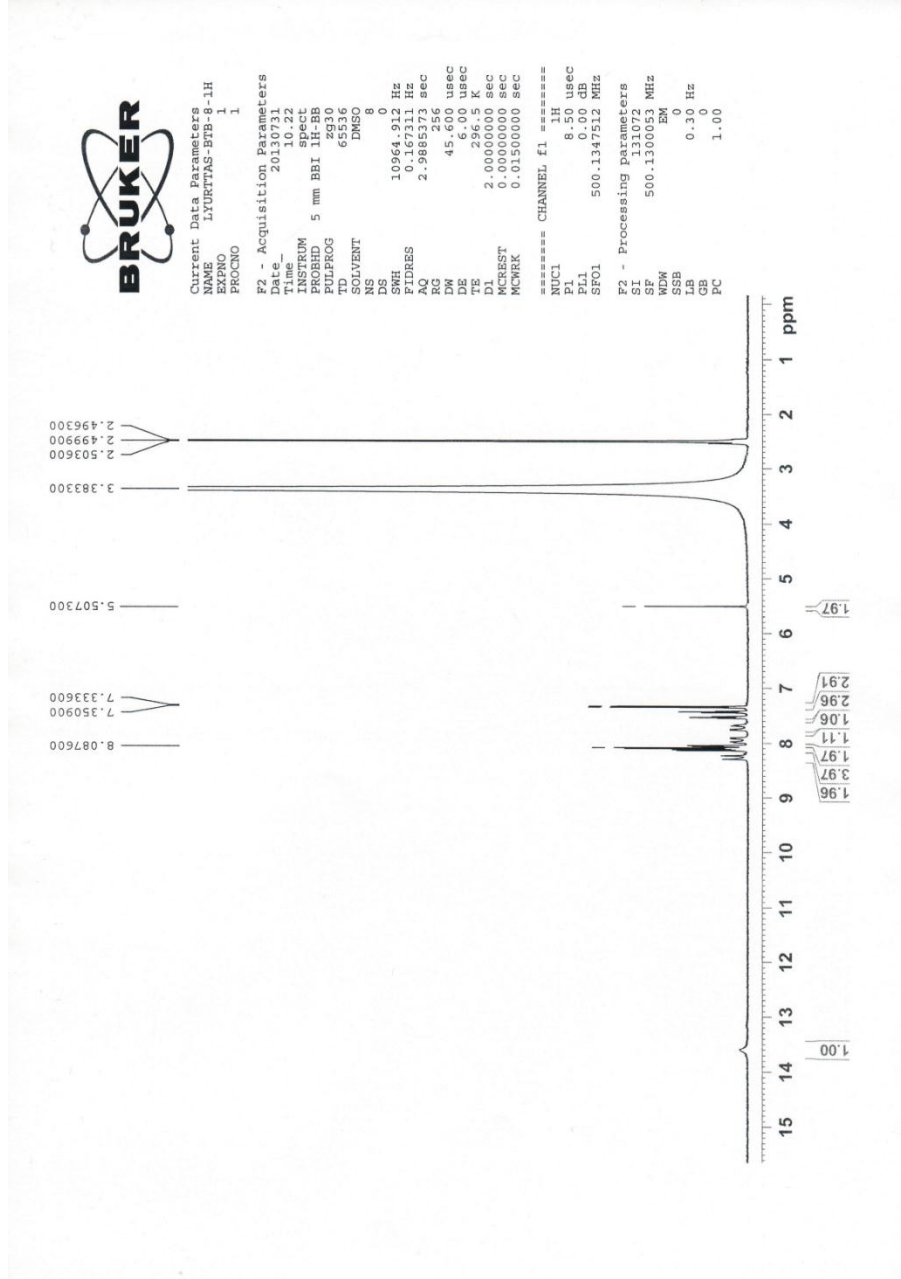


Yöntem C'ye göre sentezlenmiştir. Deneysel E. n: 180 °C. Verim %40.

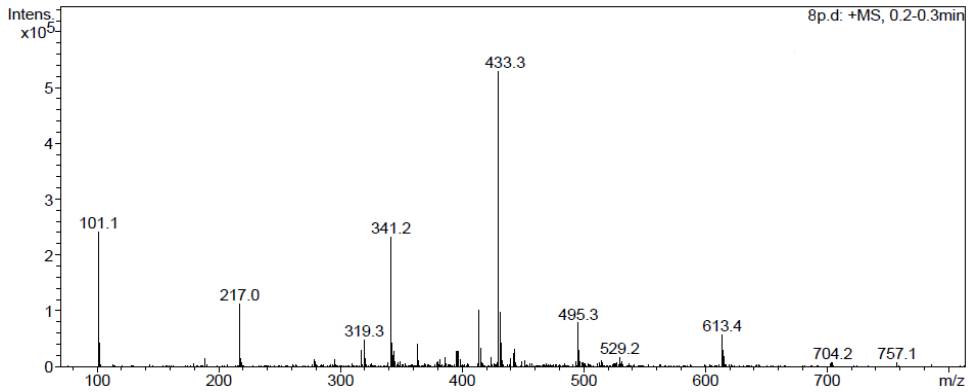
IR (KBr) $\nu_{\text{maks}}(\text{cm}^{-1})$: 3290 (N-H gerilim bandı), 1632-1410 (C=C ve C=N gerilim bandları), 832 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı). **$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) (DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$:** 5.51 (2H, s, CH_2), 7.73-8.15 (16H, m, Ar-H), 13.65 (H, s, N-H). **LC-MS (Es) m/z:** M+1: 433.3. **Elementel analiz, Hesaplanan (%) :** C, 74.80; H, 4.42; N, 9.69; S, 7.40. **Bulunan (%) :** C, 74.72; H, 4.41; N, 9.67; S, 7.38.



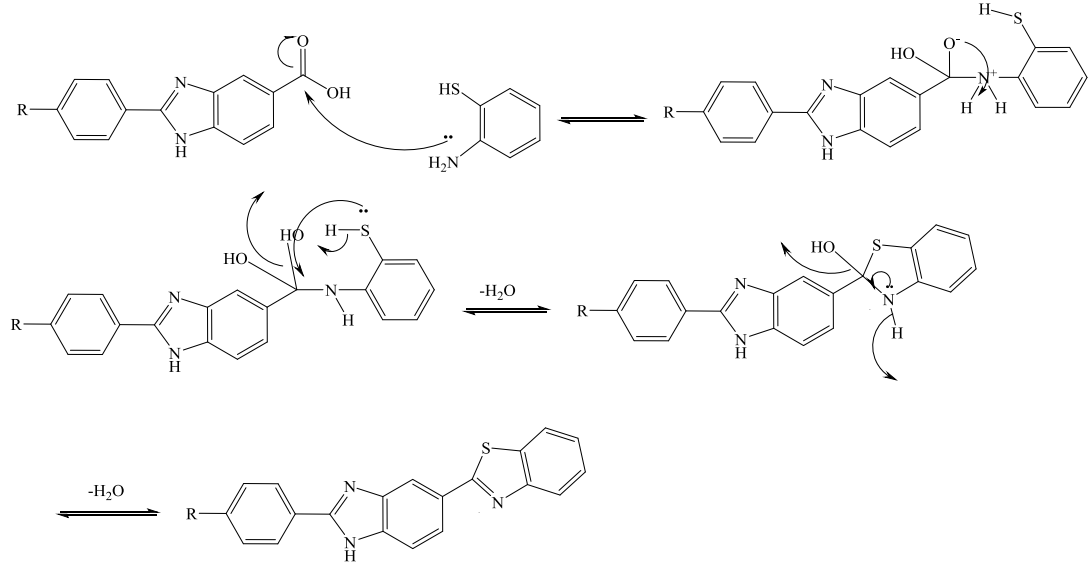
Şekil 92. Bileşik 3h' ye ait IR Spektrumu



Şekil 93. Bileşik 3h' ye ait ¹H-NMR Spektrumu



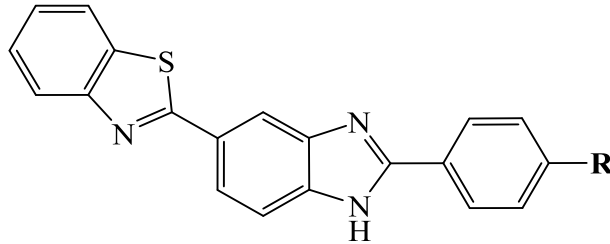
Şekil 94. Bileşik 3h' ye ait Kütle Spektrumu



Şekil 95. 2-(2-(4-Süstitüe fenil)benzimidazol-5-il)benzotriazol türevlerinin Eldesi için Önerilen Reaksiyon Mekanizması

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

Sentezi gerçekleştirilen 3a-3h kodlu 8 adet orijinal bileşiğin yapıları IR, ¹H-NMR ve kütle spektroskopik yöntem verileri ve Elementel analiz sonuçları ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin kimyasal yapıları incelendiğinde ana yapı olarak benzimidazol halkası ve bu halkanın 2. ve 5. konumlarında yer alan 4-süstitüefenil ve benzotriazol-2-il süstitüentlerinin yer aldığı görülmektedir. Dolayısı ile bileşiklerde aromatik karakter hakim olup, alifatik fonksiyonel gruplar olarak fenil yapısının dördüncü konumunda değişken gruplar olan metil, metoksi, etoksi ve metilen süstitüentleri yer almaktadır.



3a-3h

R: -H, -Cl, -F, -OCH₃, -CH₃, -OC₂H₅, -OH, -OBnz

Şekil 96. Sonuç Bileşiklerinin Genel Kimyasal Yapıları

Bileşiklerin IR spektrumları incelendiğinde benzimidazol halka sistemine ait N-H gerilim bağının 3275-3312 cm⁻¹ aralığında zayıf şiddette band verdiği görülmektedir. Aromatik yapılardan kaynaklanan C=N ve C=C gerilim bağlarına ait bandların 1408-1638 cm⁻¹ aralığında orta şiddette band verdikleri görülmektedir. Bileşiklerin yapılarında yer alan 1,4-disüstitüe fenil grubunun beklendiği üzere 804-845 cm⁻¹ aralığında düzlem dışı deformasyon bandı verdiği tespit edilmiştir. Bileşiklerden elde edilen yukarıda açıklanan IR spektroskopik

verilerinin literatürde kayıtlı olan veriler ile uyum içerisinde olduğu tespit edilmiştir (Özkay ve ark., 2010).

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde, spektrumlarda gözlenen piklerin yapıda ağırlıklı olarak bulunan aromatik protonlara ait olmaları nedeniyle 7-8 ppm dolayında geldikleri tespit edilmiştir. Aromatik protonlar dışında benzimidazol N-H protonları **3a**, **3b**, **3e** ve **3h** kodlu bileşikler için 13.25-13.65 ppm aralığında gözlenmiştir. Kodları **3c**, **3d**, **3f** ve **3g** olan bileşikler için ise spektrum skalaları 13 ppm'e kadar alınmadığından N-H grubuna ait proton pikleri spektrumlarda gözlenmemiştir. Değişken gruplar üzerinde yer alan alifatik protonlar ise beklendiği üzere 1-4 ppm aralığında gözlemlenmiştir. NMR spektrumlarından elde edilen bütün verilerin literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (Özkay ve ark., 2010).

Pozitif iyonlaşma sonucu oluşan, teorik olarak hesaplanan molekül ağırlığından sayısal değer olarak bir fazla olan moleküler iyon piklerinin (M+1) kütle spektrumunda yer alması beklenir. Bileşiklerin kütle spektrumları incelendiğinde beklenen M+1 iyon pikleri ile hesaplanan molekül ağırlıklarının uyumlu olduğu görülmektedir.

Bileşiklerin elementel analizleri C, H, N ve S elementleri için gerçekleştirilmiş ve teorik olarak hesaplanan element yüzdeleri ile ölçüm sonucu bulunan element yüzdeleri arasındaki farkların %0.4'ü aşmadığı tespit edilmiştir.

MTT Yöntemi ile Sitotoksitenin Belirlenmesi

MTT ölçümü, *in vitro* koşullarda hücre metabolizmasını, canlılığı ve sitotoksiteni ölçmek için uygulanan kantitatif kolorimetrik bir yöntemdir. Canlı hücrelerde mitokondrinin, MTT boyasının tetrazolium halkasını parçalayabilmesi ilkesine dayanmaktadır. Bu yöntem, canlı hücrelerdeki mitokondriyal dehidrogenaz enzim aktivitesine dayanmaktadır. Canlılığı azaltan; fakat öldürmeyen özellikteki, sarı renkli, suda çözünebilir tetrazolium tuzu (MTT), hücrelere aktif olarak absorbe olur ve suda çözünmeyen koyu mavi renkli formazana indirgenir. Tetrazolium halkasının parçalanması sonucu soluk sarı renkli MTT boyası koyu mavi-mor formazan ürününe dönüşmektedir. Formazan miktarı, direk olarak canlı hücre sayısı ile orantılıdır. Hücrelerin MTT indirgeme özelliği, hücre canlılığının ölçütü olarak alınır ve MTT analizi sonucunda elde edilen boya yoğunluğu canlı hücre sayısı ile ilintilidir (Mosmann, 1983; Freshney, 2005).

Sonuç olarak canlı ve mitokondri fonksiyonu bozulmamış hücreler mor renkte boyanmakta, ölü ya da mitokondri fonksiyonu bozulmuş hücreler boyanmamaktadır. Formazan kristalleri DMSO, isopropanol veya diğer uygun çözücü ilavesiyle çözünür ve çözünmüş olan formazanın miktarının verdiği absorbansa göre spektrofotometrik olarak ölçüm yapılır. Hücrelerin MTT indirgeme özelliği mitokondrinin sağlamlığı ve metabolik aktivitesinin tanımlanmasını sağlar. Bu da hücre canlılığının ölçüsü olarak alınır (Mosmann, 1983; Barile, 1997; Denizot ve Lang, 1986; Horakova ve ark., 2001).

Bu yüksek lisans tezi kapsamında; A549 (ATCC CCL-185) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve Caco-2 (ATCC HTB-37) kolon kanseri hücre hatları ile NIH3T3 (ATCC CRL-1658) fare embriyo fibroblast hücre hattı kullanılmıştır.

Sentez edilen bileşikler (**3a-3h**) DMSO içinde çözülerek ana stok solüsyonlar hazırlanmıştır. Bu stok solüsyondan da, medyumla gerekli seyreltmeler yapılarak çalışma konsantrasyonları (12.5, 25, 50, 100, 200 ve 400 μ M) çalışma öncesinde taze olarak hazırlanmıştır. Ekstre konsantrasyonlarından en yüksek konsantrasyonunda DMSO oranı %0.1 olduğu için kontrol grubuna medyum içinde %0.1 DMSO verilmiştir.

Stoktan çıkarılan NIH3T3, A549 ve Caco-2 hücreleri, %10'luk fetal sıgır serumu ve %1 penisilin-streptomisin içeren RPMI-1640 (%1 L-glutamin, %1 sodyum piruvat) besiyeri içinde, flasklarda %95 bağıl nem ve %5 CO₂'li gaz ortamında ve 37°C'deki inkübatörde kültüre edilip çoğaltılmıştır. MTT yöntemi ile elde edilen sitotoksosite sonuçları **Çizelge 2**'de sunulmuştur.

Çizelge 2. 3a-3h Kodlu Bileşiklerin Farklı Hücre Hatlarında 24 Saatlik İnkübasyonu Sonunda MTT Sonuçlarına Göre IC₅₀ Değerleri (μ M)

Bileşik	NIH3T3	A549	Caco-2
3a	93.92	121.56	>400
3b	130.66	171.96	347
3c	68.48	98.83	77.8
3d	382.85	>400	>400
3e	88.67	73.76	73.15
3f	129.78	97.77	166.42
3g	154.35	141.12	172.05
3h	384.15	199.13	400
Sisplatin	111.26	59.28	45.94

Bileşiklerin A549 (ATCC CCL-185) küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve Caco-2 (ATCC HTB-37) kolon kanseri hücre hatları ile NIH3T3 (ATCC CRL-1658) fare embriyo fibroblast hücre hattı üzerindeki IC₅₀ değerleri incelendiğinde, bileşiklerden hiçbirinin kanserli hücreler üzerinde sisplatin'den daha etkin olmadığı görülmektedir. Bununla birlikte değişken grup olarak flor ve metil sübstitüentleri taşıyan **3c** ve **3e** kodlu bileşiklerin sisplatin ile kıyaslanabilir ölçüde aktivite gösterdikleri ve seri içerisinde antikanser etki potansiyelleri en yüksek bileşikler oldukları tespit edilmiştir. Bu bileşiklerden **3e** kodlu bileşiğin NIH3T3 (ATCC CRL-1658) fare embriyo fibroblast hücre hattı üzerindeki IC₅₀ değerinin sisplatin'e yakın düzeyde olması bu bileşiği antikanser aktivite ve toksisite açısından serinin en değerli bileşiği kılmaktadır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu yüksek lisans tez çalışması kapsamında, benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemlerini aynı kimyasal yapı üzerinde taşıyan 8 adet orijinal bileşiğin sentezi gerçekleştirilerek literatüre kazandırılmıştır. Elde edilen bileşiklerin yapıları, ¹H-NMR, IR ve kütle spektroskopik yöntemleri ve elementel analiz sonuçları ile tayin edilmiştir.

Kolon ve akciğer kanser hücreleri üzerinde sitotoksik aktiviteleri incelenen bileşiklerin, referans ilaç sisplatin ile kıyaslanabilir derecede etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Özellikle, yapısında değişken grup flor ve metil sübstituentlerini taşıyan **3c** ve **3e** kodlu bileşikler, sitotoksik aktivite açısından ön plana çıkmıştır. Bu bileşiklerin 24 saatlik inkübasyon sonucu A549 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerleri, sırası ile 98.83 µM ve 73.76 µM olarak bulunmuştur. Referans ilaç olan sisplatin'in, IC₅₀ değeri ise 59.28 µM ve olarak tespit edilmiştir. İlgili bileşiklerin Caco-2 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değerleri ise sırasıyla 77.8 µM ve 73.15 µM iken sisplatin'in, IC₅₀ değeri 45.94 µM'dir. Bu durum ilgili bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilirliği yolunda umut vericidir. Ancak, bir bileşiğin ilaç olarak kullanılabilmesi için göstermiş olduğu yüksek etki yanında, mümkün olduğunca az toksik etkiye sahip olması gerekliliği, kaçınılmaz bir gerçektir.

3c ve **3e** kodlu bileşiklerin kanserli olmayan normal hücreler üzerindeki sitotoksiteleri hakkında fikir edinmek amacıyla NIH3T3 (ATCC CRL-1658) fare embriyo fibroblast hücreleri kullanılmış ve bileşiklerin sisplatin'den daha toksik oldukları saptanmıştır. Bu bulgu, bileşiklerin kanser tedavisinde kullanılabilirliği için kimyasal modifikasyonlar ile yapılarında değişikliğe gidilmesi gerekliliğini doğurmuştur. Ayrıca, bütün sentez bileşikleri, farklı kanser tipleri üzerinde de aktiviteleri açısından değerlendirilmelidir. Bu nedenle, gerçekleştirilen araştırma, uzun ve zorlu bir süreç olan yeni ilaç geliştirme çalışmalarının ilk basamağını oluşturmaktadır.

Tez kapsamındaki sentez şeması incelendiğinde (Bkz. sayfa 3), birinci reaksiyon basamağında benzaldehit türevlerinin sodyum bisulfid katım ürünleri hazırlanmıştır. İkinci reaksiyon basamağında hazırlanan benzaldehit sodyum bisulfid katım ürünleri ve 3,4-Diaminobenzoik asit'ten hareketle 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit türevlerinin eldesi yer almaktadır. Üçüncü basamakta ise 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit türevleri 2-Aminotiyofenol ile reaksiyona sokularak sonuç ürünleri elde edilmiştir. Aynı reaksiyon ilkelerine bağlı kalarak farklı aldehit türevlerinden hareketle, elde edilen 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit türevleri çeşitlendirilebilir. Bu türevlerin, sübstitüe-2-aminotiyofenol ile tez kapsamında verilen yöntemleri kullanarak reaksiyonu sonucu farklı türevler hazırlanabilir. Ayrıca, elde edilen bileşiklerde, benzimidazol'ün birinci konumundan çeşitli alkil halojenürler ile *N*-sübstitüe türevler hazırlanabilir.

İlerideki çalışmalarımızda, yukarıda da anlatıldığı gibi, farklı başlangıç maddelerinin kullanılması ile yeni ürün gruplarının sentezlenmesi ve aktivite çalışmalarının gerçekleştirilmesi planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

Alper, S., Arpacı, Ö.T., Şener Akı, E., Yalçın, İ., Some new bi- and ter-benzimidazole derivatives as topoisomerase I inhibitors, *Farmaco*, 58, 497-507 (2003).

Balaban, A.T., Oniciu, D.C., Katritzky, A.R., Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry, *Chem. Rev.*, 104, 2777-2812 (2004).

Barile, F.A., Continuous cell lines as a model for drug toxicity assessment, *In Vitro Methods in Pharmaceutical Research*, J. V. Castell, M. J. Gomez- Lechon (Eds.), Academic Press, California, USA, 41-43 (1997).

Bharate, S.B., Singh, B., Bharate, J.B., Jain, S.K., Meena, S., Vishwakarma, R.A., QSAR and pharmacophore modeling of N-acetyl-2-aminobenzothiazole class of phosphoinositide-3-kinase- α inhibitors, *Med. Chem. Res.*, 22, 890-899 (2013).

Bhuva, H.A., Kini, S.G., Synthesis, anticancer activity and docking of some substituted benzothiazoles as tyrosine kinase inhibitors, *J. Mol. Graph. Model.*, 29, 32-37 (2010).

Blaszczak-Swiatkiewicz, K., Mirowski, M., Kaplinska, K., Kruszynski, R., Trzesowska-Kruszynska, A., Mikiciuk-Olasik, E., New benzimidazole derivatives with potential cytotoxic activity - study of their stability by RP-HPLC, *Acta Bioch. Pol.*, 59, 279-288 (2012).

Bradshaw, T.D., Chua, M.S., Orr, S., Matthews, C.S., Stevens, M.F.G., Mechanisms of acquired resistance to 2-(4-aminophenyl)benzothiazole (CJM 126, NSC 34445), *Br. J. Cancer.*, 83, 270-277, (2000).

Brantley, E., Antony, S., Kohlhagen, G., Meng, L.H., Agama, K., Stinson, S.F., Sausville, E.A., Pommier, Y., Anti-tumor drug candidate 2-(4-amino-3-methylphenyl)-5-fluorobenzothiazole induces single-strand breaks and DNA-protein cross-links in sensitive MCF-7 breast cancer cells, *Cancer. Chemoth. Pharm.*, 58, 62-72 (2006).

Caputo, R., Calabro, M.L., Micale, N., Schimmer, A.D., Ali, M., Zappala, M., Grasso, S., Synthesis of benzothiazole derivatives and their biological evaluation as anticancer agents, *Med. Chem. Res.*, 21, 2644-2651 (2012).

Chen, J.C., Shen, Y., Qian, L., Chen, L.M., Zheng, K.C., 3D-QSAR of benzothiazole derivatives as potent anticancer agents, *Chin. J. Chem. Phys.*, 20, 135-139, (2007).

Cong, C., Wang, H., Hu, Y., Liu, C., Ma, S., Li, X., Cao, J., Ma, S., Synthesis and antibacterial activity of novel 4''-O-benzimidazolyl clarithromycin derivatives *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 3105-3111 (2011).

De Brabander, M.J., Van de Veire, R.M.L., Aerts, F.E.M., Borgers, M., Janssen, P.A., The effects of methyl [5-(2-Thienylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate, (R 17934; NSC 238159), a new synthetic antitumoral drug interfering with microtubules, on mammalian cells cultured *in vitro*, *Cancer Res.*, 36, 905-916 (1976).

Demirayak, Ş., Kayagil, İ., Yurttaş, L., Microwave supported synthesis of some novel 1,3-diarylpyrazino[1,2-a] benzimidazole derivatives and investigation of their anticancer activities, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 411-416 (2011).

Denizot, F., Lang, R., Rapid colorimetric assay for cell growth and survival modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability, *J. Immunol. Method.*, 89, 271-277 (1986).

Devmurari, V.P., Shivanand, P., Goyani, M.B., Nandanwar, R.R., Jivani, N.P., Perumal, P., Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzothiazole derivatives, *Int. J. ChemTech. Res.*, 2, 681-689 (2010).

El-Naem, S.I., El-Nzhawy, A.O., El-Diwani, H.I., Abdel Hamid, A.O., Synthesis of 5-substituted 2-methylbenzimidazoles with anticancer activity *Arch. Pharm.*, 336, 7-17 (2003).

Freshney, R.I., *Culture of Animal Cells, A Manual of Basic Technique*, JohnWiley & Sons, 5th Edition, 359-372 (2005).

Gowda, N.R.T., Kavitha, C.V., Chiruvella, K.K., Joy, O., Rangappa, K.S., Raghavan, S.C., Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 4594-4600 (2009).

Gu, L., Wang, R., Huang, X., Jin, C., Novel synthetic route to α -aminophosphonates containing benzothiazole moiety, *Chin. J. Chem.*, 30, 2483-2487 (2012).

Gupta, S.P., Quantitative structure-activity relationship studies on anticancer drugs, *Chem. Rev.*, 94, 1507-1551 (1994).

Havrylyuk, D., Mosula, L., Zimenkovsky, B., Vasylenko, O., Gzella, A., Lesyk, R., Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 5012-5021 (2010).

Henary, M., Paranjpe, S., Owens, E.A., Substituted benzothiazoles: Synthesis and medicinal characteristics, *Heterocycl. Commun.*, 19, 89-99 (2013).

Horakova, K., Sovcikova, A., Seemannova, Z., Syrova, D., Busanyova, K., Drobna, Z., Ferencik, M., Detection of drug-induced, superoxide-mediated cell

damage and its prevention by antioxidants, *Free Radic. Biol. Med.*, 30, 650–664 (2001).

Hose, C.D., Hollingshead, M., Sausville, E.A., Monks, A., Induction of CYP1A1 in tumor cells by the antitumor agent 2-[4-amino-3-methylphenyl]-5-fluorobenzothiazole: A potential surrogate marker for patient sensitivity, *Mol. Cancer Ther.*, 2, 1265-1272 (2003).

Huang, S.T., Hsei, I.J., Chen, C., Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 6106-6119 (2006).

Husain, A., Rashid, M., Mishra, R., Parveen, S., Shin, D., Kumar, D., Benzimidazole bearing oxadiazole and triazolo-thiadiazoles nucleus: Design and synthesis as anticancer agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 5438-5444 (2012).

Johnson, M.G., Kiyokawa, H., Tani, S., Koyama, J., Antitumor agents-CLXVII. Synthesis and structure-activity correlations of the cytotoxic anthraquinone 1,4-bis-(2,3-epoxypropylamino)-9,10-anthracenedione, and of related compounds, *Biorg. Med. Chem.*, 5, 1469-1479 (1997).

Kamal, A., Kashi Reddy, M., Shaik, T.B., Rajender, Srikanth, Y.V.V., Santhosh Reddy, V., Kalivendi, S.V., Synthesis of terphenyl benzimidazoles as tubulin polymerization inhibitors *Eur. J. Med. Chem.*, 50, 9-17 (2012).

Kamal, A., Kumar, B.A., Suresh, P., Shankaraiah, N., Kumar, M.S., An efficient one-pot synthesis of benzothiazolo-4 β -anilino- podophyllotoxin congeners: DNA topoisomerase-II inhibition and anticancer activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 350-353 (2011).

Kamal, A., Mallareddy, A., Janaki Ramaiah, M., Pushpavalli, S.N.C.V.L., Suresh, P., Kishor, C., Murty, J.N.R.S.C., Sankara Rao, N., Ghosh, S., Adlagatta, A., Pal-Bhadra, M., Synthesis and biological evaluation of combretastatin-amidobenzothiazole conjugates as potential anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 56, 166-178 (2012).

Kaplan-Özen, Ç., Tekiner-Gülbaş, B., Foto, E., Yıldız, İ., Diril, N., Akı, E., Yalçın, İ., Benzothiazole derivatives as human DNA topoisomerase II α inhibitors, *Med. Chem. Res.*, 22, 5798-5808 (2013).

Karalı, N., Güzel, Ö., Özsoy, N., Özbey, S., Salman, A., Synthesis of new spiroindolinones incorporating a benzothiazole moiety as antioxidant agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 1068-1077 (2010).

Karp, G., Cell and molecular biology concepts and experiments, John Wiley & Sons, New York, 86-92 (1996).

Kashiyama, E., Hutchinson, I., Chua, M.S., Stinson, S.F., Phillips, L.R., Kaur, G., Sausville, E.A., Bradshaw, T.D., Westwell, A.D., Stevens, M.F.G., Antitumor benzothiazoles. Synthesis, metabolic formation, and biological properties of the C- and N-oxidation products of antitumor 2-(4-aminophenyl)-benzothiazoles, *J. Med. Chem.*, 42, 4172-4184 (1999).

Kaushik, K., Ashok, G., Swati, D., Mustafa, K., Hiral, T., Benzimidazole : A Promising Lead For Anticancer Drug Design, *U. J. Pharm.*, 2, 57-62 (2013).

Kok, S.H.L., Gambari, R., Chui, C.H., Yuen, M.C.W., Lin, E., Wong, R.S.M., Lau, F.Y., Cheng, G.Y.M., Lam, W.S., Chan, S.H., Lam, K.H., Cheng, C.H., Lai, P.B.S., Yu, M.W.Y., Cheung, F., Tang, J.C.O., Chan, A.S.C., Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines, *Bioorg. Med. Chem.*, 16, 3626-3631, (2008).

Kumar, S.V., Subramanian, M.R., Chinnaiyan, S.K., Synthesis, characterisation and evaluation of N-mannich bases of 2-substituted Benzimidazole derivatives, *J. Young. Pharm.*, 5, 154-159, (2013).

Kumbhare, R.M., Kosurkar, U.B., Janaki Ramaiah, M., Dadmal, T.L., Pushpavalli, S.N.C.V.L., Pal-Bhadra, M., Synthesis and biological evaluation of novel triazoles and isoxazoles linked 2-phenyl benzothiazole as potential anticancer agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 5424-5427 (2012).

Lahue, B.R., Ma, Y., Shipps Jr., G.W., Seghezzi, W., Herbst, R., Substituted benzimidazoles: A novel chemotype for small molecule hKSP inhibitors, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 3405-3409 (2009).

Li, Y., Tan, C., Gao, C., Zhang, C., Luan, X., Chen, X., Liu, H., Chen, Y., Jiang, Y., Discovery of benzimidazole derivatives as novel multi-target EGFR, VEGFR-2 and PDGFR kinase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 4529-4535 (2011).

Liu, J.F., Chang, C.S., Fong, Y.C., Kuo, S.C., Tang, C.H., FPipTB, a benzimidazole derivative, induces chondrosarcoma cell apoptosis via endoplasmic reticulum stress and apoptosis signal-regulating kinase 1, *Mol. Carcinog.*, 51, 315-326 (2012).

Liu, J.F., Huang, Y.L., Yang, W.H., Chang, C.S., Tang, C.H., 1-benzyl-2-phenylbenzimidazole (BPB), a benzimidazole derivative, induces cell apoptosis in human chondrosarcoma through intrinsic and extrinsic pathways, *Int. J. Mol. Sci.*, 13, 16472-16488 (2012).

Luo, Y., Xiao, F., Qian, S., Lu, W., Yang, B., Synthesis and *in vitro* cytotoxic evaluation of some thiazolylbenzimidazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 417-422 (2011).

Manjula, S.N., Malleshappa Noolvi, N., Vipani Parihar, K., Manohara Reddy, S.A., Ramani, V., Gadad, A.K., Singh, G., Gopalan Kutty, N., Mallikarjuna Rao,

C., Synthesis and antitumor activity of optically active thiourea and their 2-aminobenzothiazole derivatives: A novel class of anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 2923-2929 (2009).

Masoud, G.N., Youssef, A.M., Abdel Khalek, M.M., Abdel Wahab, A.E., Labouta, I.M., Hazzaa, A.A.B., Design, synthesis, and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives substituted with benzimidazole ring as potential chemotherapeutic agents, *Med. Chem. Res.*, 22, 707-725 (2013).

Mosmann, T., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assay, *J. Immunol. Methods.*, 65, 55-63 (1983).

Murty, M.S.R., Ramalingeswara Rao, B., Katiki, M.R., Nath, L.R., Anto, R.J., Synthesis of piperazinyl benzothiazole/benzoxazole derivatives coupled with 1,3,4-oxadiazole-2-thiol: Novel hybrid heterocycles as anticancer agents, *Med. Chem. Res.*, 22, 4980-4991 (2013).

Narasimhan, B., Sharma, D., Kumar, P., Benzimidazole: A medicinally important heterocyclic moiety, *Med. Chem. Res.*, 21, 269-283 (2012).

Neochoritis, C., Tsoleridis, C.A., Stephanidou-Stephanatou, J., 1-Arylaminoimidazole-2-thiones as intermediates in the synthesis of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazines, *Tetrahedron*, 64, 3527-3533 (2008).

Noolvi, M.N., Patel, H.M., Kaur, M., Benzothiazoles: Search for anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 54, 447-462 (2012).

Özkay, Y., Işıkdag, İ., İncesu, Z., Akalın, G., Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1*H*-imidazole-2-yl)phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 3320-3328 (2010).

Paul, A., Maji, B., Misra, S.K., Jain, A.K., Muniyappa, K., Bhattacharya, S., Stabilization and structural alteration of the G-quadruplex DNA made from the human telomeric repeat mediated by tröger's base based novel benzimidazole derivatives, *J. Med. Chem.*, 55, 7460-7471 (2012).

Paul, S.S.P., Yardily, A., Rajasekharan, K.N., Abbs Fen Reji, T.F., Synthesis of anticancer compounds 2-(4-amino-2-arylaminothiazol-5-yl)-N-methylbenzimidazoles, *Indian J. Chem., Sect. B Org. Med. Chem.*, 52, 560-564 (2013).

Pors, K., Plumb, J. A., Brown, R., Teesdale-Spittle, P., Searcey, M., Smith, P. J., Patterson, L. H., Development of nonsymmetrical 1,4-disubstituted anthraquinones that are potently active against cisplatin-resistant ovarian cancer cells, *J. Med. Chem.*, 48, 6690-6695 (2005).

Prabhu, P.P., Panneerselvam, T., Shastry, C.S., Sivakumar, A., Pande, S.S., Synthesis and anticancer evaluation of 2-phenyl thiaolidinone substituted 2-phenyl benzothiazole-6-carboxylic acid derivatives, J. Saudi. Chem. Soc., (2012).

Ran, Y., Yalkowsky, S.H., Halothane, a novel solvent for the preparation of liposomes containing 2-4'-amino-3'-methylphenyl benzothiazole (AMPB), an anticancer drug: A technical note, AAPS Pharm. Sci. Tech., 4, 1-5, (2003).

Rashid, M., Husain, A., Mishra, R., Synthesis of benzimidazoles bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents, Eur. J. Med. Chem., 54, 855-866 (2012).

Refaat, H.M., Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives, Eur. J. Med. Chem., 45, 2949-2956 (2010).

Rewcastle, G.W., Gamage, S.A., Flanagan, J.U., Kendall, J.D., Denny, W.A., Baguley, B.C., Buchanan, C.M., Chao, M., Kestell, P., Kolekar, S., Lee, W.J., Lill, C.L., Malik, A., Singh, R., Jamieson, S.M.F., Shepherd, P. R., Synthesis and biological evaluation of novel phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors: Solubilized 4-substituted benzimidazole analogs of 2-(difluoromethyl)-1-[4,6-di(4-morpholinyl)-1,3,5-triazin-2-yl]-1H-benzimidazole (ZSTK474), Eur. J. Med. Chem., 64, 137-147 (2013).

Salahuddin, Shaharyar, M., Mazumder, A., Ahsan, M.J., Synthesis, characterization and anticancer evaluation of 2-(naphthalen-1-ylmethyl/naphthalen-2-yloxymethyl)-1-[5-(substituted phenyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylmethyl]-1H-benzimidazole, Arab. J. Chem., 7, 418-424 (2013).

Salahuddin, Shaharyar, M., Mazumder, A., Benzimidazoles: A biologically active compounds. Arab. J. Chem., (2012).

Schneider, C.C., Kartarius, S., Montenarh, M., Orzeszko, A., Kazimierczuk, Z., Modified tetrahalogenated benzimidazoles with CK2 inhibitory activity are active against human prostate cancer cells LNCaP *in vitro*, Bioorg. Med. Chem., 20, 4390-4396 (2012).

Sekar, V., Perumal, P., Arunachalam, Gandhimathi, S., Screening of anticancer activity in newly synthesized benzothiazole, J. Pharm. Sci. Res., 3, 1520-1524 (2011).

Shah, K., Chhabra, S., Shrivastava, S.K., Mishra, P., Benzimidazole: A promising pharmacophore, Med. Chem. Res., 22, 5077-5104 (2013).

Shaharyar, M., Abdullah, M.M., Bakht, M.A., Majeed, J., Pyrazoline bearing benzimidazoles: Search for anticancer agent, Eur. J. Med. Chem., 45, 114-119 (2010).

Shahnaz, R., Amani, A. M., Aryan. R., Ghaieni, H. R., Norouzi, L., Very fast and efficient synthesis of some novel substituted 2-arylbenzimidazoles in water using

ZrOCl₂.nH₂O on montmorillonite K10 as catalyst, *Monatsh. Chem.*, 140, 547-552 (2009).

Shahnaz, R., Reza, A., Reza, G. H., Aqueous 1 M glucose solution as a novel and fully green reaction medium and catalyst for the oxidant-free synthesis of 2-arylbenzimidazoles, *Synt. Comm.*, 41, 1794-1804 (2011)

Sharma, A., Luxami, V., Paul, K., Synthesis, single crystal and antitumor activities of benzimidazole-quinazoline hybrids, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 3288-3294 (2013).

Sheth, P.R., Shipps, G.W., Seghezzi, W., Smith, C.K., Chuang, C., Sanden, D., Basso, A.D., Vilenchik, L., Gray, K., Annis, D.A., Nickbarg, E., Ma, Y., Lahue, B., Herbst, R., Le, H.V., Novel benzimidazole inhibitors bind to a unique site in the kinesin spindle protein motor domain, *Biochemistry*, 49, 8350-8358 (2010).

Shi, X.H., Wang, Z., Xia, Y., Ye, T.H., Deng, M., Xu, Y.Z., Wei, Y.Q., Yu, L.T., Synthesis and biological evaluation of novel benzothiazole-2-thiol derivatives as potential anticancer agents, *Molecules*, 17, 3933-3944 (2012).

Shin, H.C., Kim, J.S., Vig, B.S., Song, X., Drach, J.C., Amidon, G.L., Interaction of intestinal nucleoside transporter hCNT2 with amino acid ester prodrugs of floxuridine and 2-bromo-5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole, *Biol. Pharm. Bull.*, 29, 247-252 (2006).

Tong, Y., Bouska, J.J., Ellis, P.A., Johnson, E.F., Levenson, J., Liu, X., Marcotte, P.A., Olson, A.M., Osterling, D.J., Przytulinska, M., Rodriguez, L.E., Shi, Y., Soni, Y., Stavropoulos, J., Thomas, S., Donawho, C.K., Frost, D.J., Luo, Y., Giranda, V.L., Penning, T.D., Synthesis and evaluation of a new generation of orally efficacious benzimidazole-based poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) inhibitors as anticancer agents, *J. Med. Chem.*, 52, 6803-6813 (2009).

Wang, H., Yu, N., Song, H., Chen, D., Zou, Y., Deng, W., Lye, P.L., Chang, J., Ng, M., Blanchard S., Sun, E.T., Sangthongpitag, K., Wang, X., Goh, K.C., Wu, X., Khng, H.H., Fang, L., Goh, S.K., Ong, W.C., Bonday, Z., Stünkel, W., Poulsen, A., Entzeroth, M., N-hydroxy-1,2-disubstituted-1H-benzimidazol-5-yl acrylamides as novel histone deacetylase inhibitors: Design, synthesis, SAR studies, and in vivo antitumor activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 1403-1408 (2009).

Wang, J., Wang, F., Xiao, Z., Sheng, G., Li, Y., Wang, Y., Molecular simulation of a series of benzothiazole PI3Kα inhibitors: Probing the relationship between structural features, anti-tumor potency and selectivity, *J. Mol. Model.*, 18, 2943-2958 (2012).

Wang, K., Guengerich, F.P., Bioactivation of fluorinated 2-aryl-benzothiazole antitumor molecules by human cytochrome P450s 1A1 and 2W1 and deactivation by cytochrome P450 2S1, *Chem. Res. Toxicol.*, 25, 1740-1751 (2012).

Won, M.S., Im, N., Park, S., Boovanahalli, S.K., Jin, Y., Jin, X., Chung, K.S., Kang, M., Lee, K., Park, S.K., Kim, H.M., Kwon, B.M., Lee, J.J., Kee, L., A novel benzimidazole analogue inhibits the hypoxia-inducible factor (HIF)-1 pathway, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 385, 16-21 (2009).

Woo, H.B., Eom, Y.W., Park, K.S., Ham, J., Ahn, C.M., Lee, S., Synthesis of substituted benzimidazolyl curcumin mimics and their anticancer activity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 933-936 (2012).

Xiang, P., Zhou, T., Wang, L., Sun, C.Y., Hu, J., Zhao, Y.L., Yang, L., Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: Synthesis and preliminary *in vitro* biological evaluation, *Molecules*, 17, 873-883 (2012).

Yadav, P.S., Devprakash, Senthilkumar, G.P., Benzothiazole: Different Methods of Synthesis and Diverse Biological Activities, *Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.*, 3, 01-07, (2011).

Yoshida, M., Hayakawa, I., Hayashi, N., Agatsuma, T., Oda, Y., Tanzawa, F., Iwasaki, S., Koyama, K., Furukawa, H., Kurakata, S., Sugano, Y., Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 3328-3332 (2005).

Yurttaş, L., Demirayak, Ş., Çiftçi, G.A., Yıldırım, Ş.U., Kaplancıklı, Z.A., Synthesis and biological evaluation of some 1,2-disubstituted benzimidazole derivatives as new potential anticancer agents, *Arch. Pharm.*, 346, 403-414 (2013).

Zhao, Y., Pourgholami, M.H., Morris, D.L., Collins, J.G., Day, A.I., Enhanced cytotoxicity of benzimidazole carbamate derivatives and solubilisation by encapsulation in cucurbit[n]uril, *Org. Biomol. Chem.*, 8, 3328-3337 (2010).

Zhu, G.D., Gandhi, V.B., Gong, J., Thomas, S., Luo, Y., Liu, X., Shi, Y., Klinghofer, V., Johnson, E.F., Frost, D., Donawho, C., Jarvis, K., Bouska, J., Marsh, K.C., Rosenberg, S.H., Giranda, V.L., Penning, T.D., Synthesis and SAR of novel, potent and orally bioavailable benzimidazole inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) with a quaternary methylene-amino substituent, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 3955-3958 (2008).