

**BAZI 2-SÜBSTİTÜE-5,6-DİKLORO-1H-  
BENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN  
SENTEZLERİ, YAPI AYDINLATMALARI,  
TOKSİSİTESİ VE ANTİKANSER ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**Ecz. Mohammad KARABAJAK**

**Yüksek Lisans Tezi**

**Anadolu Üniversitesi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Farmasötik Kimya Anabilim Dalı**

**Şubat - 2001**

Tezimin bir kısımindan veya tamamından fotokopi  
çatılebilir

*M. Karabajak*

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Mohammad KARABAJAK'ın "Bazı 2-Sübstitüe-5,6-Dikloro-1H-Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezleri, Yapı Aydınlatmaları, Toksisitesi ve Antikanser Etkisinin İncelenmesi Üzerinde Çalışmalar" başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalındaki Yüksek Lisans Tezi 9.2.2001 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Adı-Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı): Prof. Dr. Ümit UÇUCU

Üye : Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN

Üye : Prof. Dr. İlhan ISIKDAĞ

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 24.1.2001 tarih ve 3/2... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

# BAZI 2-SÜBSTİTÜE-5,6-DİKLORO- 1H-BENZİMİDAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZLERİ, YAPI AYDINLATMALARI, TOKSİSİTESİ VE ANTİKANSER ETKİSİNİN İNCELENMESİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Ecz. MOHAMMAD KARABAJAK

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ümit UÇUCU

2. Danışman: Yard. Doç. Dr. Asiye MERİÇ

ŞUBAT-2001

Bu tezde, ana yapı olarak 5,6-dikloro-1H-benzimidazol çekirdeğini içeren toplam 14 adet bileşik sentez edilmiştir. Bu bileşiklerden 9 adedi orijinal olup 5'ine literatürde rastlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerden orijinal olanlar rekristalizasyon işlemi ile saflaştırıldıktan sonra, spektrometrik ve elementel analiz yöntemleri ile yapıları aydınlatılmıştır. Literatürde kayıtlı bileşikler için de erime derecesi karşılaştırması yapılmıştır. Bileşikler, ilk basamakta uygun aldehidlerin, etanol içinde NaHSO<sub>3</sub> ile reaksiyona sokulması ve buradan ele geçen ürünlerin 4,5-dikloro-1,2-fenilendiamin ile tekrar reaksiyonu sonucu elde edilmişlerdir.

5,6-Dikloro-2-sübstitüe-1H-benzimidazol türevi bileşiklerin toksisiteleri, MTT yöntemi ile belirlenmiş, invitro olarak DNA sentezi üzerine etkileri; normal ve kanserli hücrelerin kullanımı suretiyle analiz edilmiştir. Elde edilen bulguların ışığında, test edilen bileşiklerin ilaç olarak kullanılabilir potansiyellerinin olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: 5,6-Diklorobenzimidazol, Antikanser, DNA sentezi, MTT Testi.

## ABSTRACT

Master of Science Thesis

# THE STUDIES ON THE SYNTHESSES, STRUCTURE ELUCIDATIONS, TOXICITIES AND DETERMINATION OF ANTICANCER EFFECTS OF SOME 2-SUBSTITUTED-5,6-DICHLORO-1H-BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS

Pharm. Mohammad KARABAJAK

Anadolu University

Institute Of Health Science

Department Of Pharmaceutical Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Ümit UÇUCU

2<sup>nd</sup> Supervisor: Assist. Prof. Dr. Asiye MERİÇ

February 2001

In this thesis, total of fourteen compounds were synthesized whose main structures were 5,6-dichloro-1H-benzimidazole nuclei. Nine of the synthesized compounds are reported the first time and the other five are placed in literature. The original compounds were purified using recrystallization procedure and their structure elucidations were performed using spectral methods and elementary analysis. Melting points of the reported compounds were compared with melting point values in literature. During the syntheses of the compounds, in the first step, suitable aldehydes were reacted with NaHSO<sub>3</sub> in ethanol, and these products were reacted with 4,5-dichloro-1,2-phenylenediamine.

Toxicities of 2-substituted-5,6-dichloro-1H-benzimidazole derivatives were determined by MTT assay, and their effects on invitro DNA production were analysed using cultures of normal and malignant cells. On the basis of findings obtained, tested compounds were found to have a potential usage as drugs.

Key words: 5,6-Dichloro-1H-benzimidazole, anticancer, DNA synthesis, MTT assay.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans süresince ve tez çalışmalarım da yardımlarını hiç bir zaman esirgemeyen, anlayış ve hoşgörüsü ile çalışmalarımı destekleyen tez danışmanım Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Hocam Prof. Dr. Ümit UÇUCU'ya, tez 2. danışmanım Sayın Hocam Yard. Doç. Dr. Asiye Meriç'e, öneri ve yardımları ile çalışmalarımı yönlendiren Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Hocam Prof. Dr. İlhan IŞIKDAĞ'a, ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Bileşiklerin toksisite ve antikanserojen etki testlerini büyük bir özveri ile gerçekleştiren Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr. Zerrin (SELLER) İNCESU 'ya,

Yardımları ve yakın ilgisi ile sevgili arkadaşım Hasan AKARSOY'a,

Maddi ve manevi destekleri, sonsuz anlayış ve sevgi ile daima yanımda olan aileme,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen ve katkısı bulunanlara,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TERMİNOLOJİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. KAYNAK TARAMASI.....	7
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	57
3.1. Kullanılan Aletler.....	57
3.2. Kimyasal Maddeler.....	57
3.3. Yöntemler.....	59
3.3.1. Genel Sentez Yöntemi.....	59
3.3.2. Reaksiyon Mekanizması.....	60
3.3.3. 2-Süstitüe-5,6-Dikloro-1H-Benzimidazol Türevlerinin Sentezi.....	61
3.3.3.1. 5,6-Diklorobenzimidazol.....	62
3.3.3.2. 5,6-Dikloro-2-metilbenzimidazol.....	62
3.3.3.3. 5,6-Dikloro-2-fenilbenzimidazol.....	63
3.3.3.4. 5,6-Dikloro-2-(p-hidroksifenil)benzimidazol.....	64
3.3.3.5. 5,6-Dikloro-2-(p-metoksifenil)benzimidazol.....	65
3.3.3.6. 5,6-Dikloro-2-(o-nitrofenil)benzimidazol.....	66
3.3.3.7. 5,6-Dikloro-2-(o-klorofenil)benzimidazol.....	67
3.3.3.8. 5,6-Dikloro-2-(m-klorofenil)benzimidazol.....	68
3.3.3.9. 5,6-Dikloro-2-(o-klorofenil)benzimidazol.....	69
3.3.3.10. 5,6-Dikloro-2-(m-bromofenil)benzimidazol.....	70
3.3.3.11. 5,6-Dikloro-2-(p-triflorometilfenil)benzimidazol.....	71

3.3.3.12.5,6-Dikloro-2-(o-metilfenil)benzimidazol. ....	72
3.3.3.13.5,6-Dikloro-2-(p-metilfenil)benzimidazol. ....	73
3.3.3.14.5,6-Dikloro-2-(2-furil)benzimidazol. ....	74
3.3.4. Bileşiklerin Analizleri. ....	75
3.3.4.1. Elementel Analizinin Değerlendirilmesi. ....	75
3.3.4.2. <sup>1</sup> H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi. ....	76
3.3.4.3. Kütle Spektrumunun Değerlendirilmesi. ....	81
3.3.5. İnce Tabaka Kromatografisi Yöntemi ile Yapılan Çalışmalar. ...	83
3.3.5.1. R <sub>f</sub> Değerlerinin Saptanması. ....	83
3.3.5.2. R <sub>M</sub> Değerlerinin Saptanması. ....	84
3.4. Farmakolojik Yöntemler. ....	85
3.4.1. Hücre Kültürü. ....	85
3.4.2. Toksikite Çalışması (MTT Yöntemi ) ....	85
3.4.3. DNA Sentez Analizi. ....	90
4. Tartışma ve Sonuç. ....	94
5. Kaynaklar. ....	95

## Şekiller dizini

1.1.	1H-Benzimidazol Türevleri.....	4
1.2.	260582 Kodlu bileşik.....	5
1.3.	289858 Kodlu bileşik.....	5
1.4 a	Piperidin Türevi.....	5
1.4 b	Heterosiklik Karboksamid.....	5
1.4.	(HCV) N53 Helicase İnhibitörleri .....	5
1.5.	5,6-Dikloro-2-Süstitüe-1H-Benzimidazol Türevlerinin Genel Formülü....	6

## Çizelgeler dizini

Çizelge 1. Bileşiklerin genel formülü, deneysel ve literatür erime dereceleri, molekül ağırlıkları ve verimleri.....	58
Çizelge 2. Bileşiklerin elementel analizinin değerlendirilmesi.....	75
Çizelge 3. Bileşiklerin <sup>1</sup> H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi.....	76
Çizelge 4. Bileşik 5'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	77
Çizelge 5. Bileşik 10'in <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	78
Çizelge 6. Bileşik 5'in kütle spektrumunun değerlendirilmesi.....	81
Çizelge 7. Bileşik 5'in kütle spektrumu.....	82
Çizelge 8. Bileşiklerin R <sub>f</sub> ve R <sub>M</sub> değerleri.....	84

## Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ACAT inhibitörü	: Asetil koenzim-A transferaz inhibitörü.
c-AMP	: Siklik adenzin monofosfat.
c-GMP	: Siklik guanidin monofosfat.
CHO	: Chinese hamster ovary.
CoMFA	: Karşılaştırılmalı moleküler alan analizi.
DNA	: Deoksi ribo nükleik asid.
DRB	: 5,6-Dikloro-1-β-D-ribofuranosil.
DTFB	: 5,6-Dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol.
ELISA	: Elektro immun assay.
GC	: Gaz kromatografisi.
hnRNA	: Heterojen nükleer RNA.
HIV-1	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü.
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi.
MAO	: Mono amin oksidaz.
MTT	: [3-(4,5-Dimetiltiyazolil-2)-2,5-difeniltetrazolyum bromür].
NMR	: Nükleer magnetik rezonans.
RNA	: Ribonükleik asid.
UV	: Ultraviyole.

## Terminoloji

Aggregation	: Toplanma.
Antibody	: Antikor, başışıklık maddesi.
Atopik	: Normal yeri dışında bulunan.
Chromogenic	: Pigment haline dönüşebilen özellikte öncü madde.
Combinatarial	: Birleřtirilmiř.
Degredasyon	: Derece olarak azalması.
Coupling	: Elektronik bağlanma.
Detritilasyon	: Yenme
Dual	: İkili, çift.
Elangation	: Uzama.
Erythroleucemic	: Genç eritrosit ve lökositleri aşırı çoğalması ile oluşan bir tür anemi.
Excitation	: Uyarma (organ).
Focal	: Belli bir yerde oluşmuş, belli bir bölgede kalan, sınırları belli.
Fosforilasyon	: Fosforik asid katımı.
Glassy	: Cama benzer.
Histon	: Protein cinsi.
Proliferation	: Hücrenin hızla çoğalması.
İnhibitör	: Etkiyi gideren.
Manipule	: Oluşmasını sağlamak.
Modifikasyon	: Deęiřme.
Mononükleer	: Tek hücreli.
Nükleolar	: Çekirdeksel.
Nükleolus	: Çekirdek içinde bulunan küçük, yuvarlak parçacık.
Oocyte	: Olgunlaşma devresinden önceki dişi cinsiyet hücresi.
Platelet	: Trombosit.
Replikasyon	: Eřleřme.
Sensitize	: Duyarlı hale getirmek.
Sinerjist	: Bir başka maddenin etkisini artırmak.
Stimülasyon	: Uyarma, harekete sevk etme, tembih etme.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Canlılar, diğer bütün maddeler gibi atomlardan yapılmıştır. Ancak onlar dış etkilere karşı tepki gösterebilme, kendilerine benzeyen canlılar üretebilme yeteneğindedirler. Başlangıçta yalnız canlılar tarafından üretilebildiği düşünülen ve bu nedenle organik bileşikler olarak gruplandırılan bileşiklerin büyük bir çoğunluğu bugün laboratuvarda elde edilebilmektedir.

Organik bileşiklerin hepsi karbon içerirler. Bu bileşikler karbonla birlikte oksijen, hidrojen, azot, kükürt ve fosfor başta olmak üzere diğer elementleri de içerebilirler. Nişasta ve selülozda olduğu gibi organik bileşiklerin bazılarında çok sayıda molekül bir araya gelerek polimer dediğimiz çok büyük moleküller oluştururlar.

Farklı moleküller de biraraya gelerek polimerlere benzeyen büyük moleküller oluştururlar. Bu tür bileşiklerde farklı moleküllerin belirli bir düzende sıra ile bulunması, canlılarınkine benzeyen bazı özelliklerin gelişmesine neden olur. Canlılar ile cansızlar arasında bir sınır teşkil eden virüsler böyle büyük moleküllerin yaklaşık 100 tanesinin biraraya gelmesinden oluşmuştur. Virüsler, tek hücreli canlılarınkine benzeyen davranışlarda bulunurlar.

Bu örnek bize, canlıları diğer varlıklardan ayıran özelliklerin yalnız atomların tür ve sayılarının farklı olmasından değil, birbirleriyle farklı şekilde bağlanmaları sonucunda oluşan karmaşık yapıdan ileri geldiğini göstermektedir. Örneğin insan vücudunun bileşimindeki elementlerin oranları veya türleri böyle gelişmiş bir canlının özelliklerini açıklamakta yeterli değildir.

Tek hücrelilerden başlayarak çok karmaşık yapısı olan gelişmiş canlılara kadar bütün canlılarda yaşamın temel birimi hücredir. Hücre, kendisini çevreleyen diğer sıvılardan bir hücre zarı ile ayrılır. Hücre zarı, hücre içi ve çevresinde farklı konsantrasyonlardaki çözeltileri dengede tutabilir.

Hücreler, çekirdeği olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılabilirler. Hücre çekirdeklerinde kromozomlar vardır. Kromozomlar, deoksiribonükleik asid (DNA) ve protein'den oluşmuşlardır. Kromozomlar, genetik bilgilerin kuşaktan kuşağa aktarılmasına yararlar.

Hücre içindeki bileşikler lipidler, karbohidratlar ve proteinler olmak üzere üç grupta toplanabilirler.

Canlılara özgü özelliklerin bir çoğu, yapılarında bulunan proteinlerin çok çeşitli görevler yapmaları sonucunda kazanılır. Proteinler organik polimerlerdir. Bir canlıdan alınan bir parçanın suyu alındığında geri kalan kısmının yarısından fazlası proteindir. İnsan vücudunda bir milyonun üstünde çeşidi bulunan protein moleküllerinin var olduğu sanılmaktadır. Tek hücreli bir canlıda bile binlerce çeşit protein molekülü vardır. Proteinleri oluşturan temel birimler aminoasitlerdir.

Virüslerden, en gelişmiş canlı insanlara kadar bütün canlılarda proteinler sürekli olarak üretilmekte ve tüketilmektedir. Proteinlerin türü hücreden hücreye, dokudan dokuya değişmektedir. Canlı bütün bu faaliyetleri yaparken bir de kendine benzeyen canlıyı üretebilmektedir.

Canlıları diğer varlıklardan ayıran üreyebilme özelliğinin hücre çekirdeği ile ilgili olduğu bilinmektedir. Hücreler çoğalırken hücre çekirdeğinde bulunan kromozom denilen uzun çubuklar boylamasına ikiye ayrılırlar. Ayrılan parçalar ayrı ayrı gruplanarak iki hücre çekirdeği oluştururlar. Bu bölünmeye sitoplazma da katılır ve hücre ikiye bölünür.

Canlıların çoğalmasında ve protein üretmelerinde nükleik asitler rol oynarlar. Nükleik asitler, genetik bilgileri saklayan ve kuşaktan kuşağa ileten büyük moleküllerdir. İki tür nükleik asit vardır. Bunlardan ribonükleik asit (RNA) büyük bir çoğunlukla hücre sitoplazmasında bulunur. Diğer nükleik asit deoksiribonükleik asit (DNA) ise hücre çekirdeğinde bulunur.

Nükleik asit molekülleri üç tür molekülden oluşurlar; fosforik asit, beş karbonlu bir şeker ve organik bazdır. Nükleik asitlerde beş tür organik baz bulunur: Sitozin (C), Adenin (A) ve Guanin (G); hem DNA hem de RNA'da bulunur. Timin (T) sadece DNA'da, Urasil (U) ise sadece RNA'da bulunur.

Fosforik asit, şeker ve organik bazın oluşturduğu birimlere nükleotid denir. DNA ve RNA nükleik asitleri, milyonlarca nükleotidin birbiriyle bağlanması sonucunda oluşmuşlardır [1].

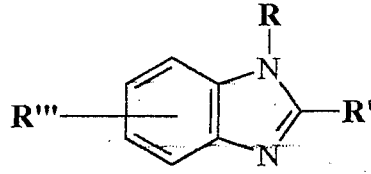
Hücre ve birimleri, işleyişi hakkında bilgi verdikten sonra kimyasal cepheye de bir göz atalım:

Heterosiklik halka sistemleri arasında oldukça geniş bir çalışma alanı bulmuş olan benzimidazol türevleri, bu ilgiyi, yapılarının biyolojik sistemlere uygunluk göstermesi, hatta kimyasal yapı üzerinde yapılacak değişiklikler oranında biyolojik etkide de farklılıklar meydana getirilebilmesine olanak sağlamasına borçludur.

Benzimidazol'un kendisi çok geniş bir farmakolojik etki tayfına sahiptir: Klormidazol; antifungal, Tiyabendazol; antihelmentik ve fungusid, antiviral, Kambendazol, Mebendazol ve Albendazol; antihelmentik [2].

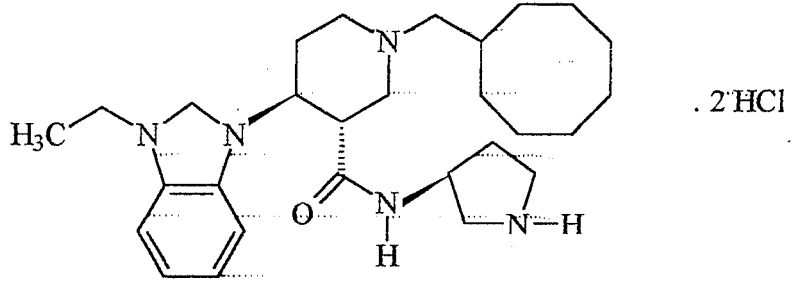
Astemizol; antiallerjik-antihistaminik, Benomil; fungusid, antihelmentik, Karbendazim; fungusid, Klemizol; antihistaminik, Siklobendazol; antihelmentik, Etoritazin; Narkotik analjezik, Omeprazol; antiülseratif, Oksfendazol; antihelmentik, Oksikonazol; antihelmentik, Pimobendan; kardiyotik (Şekil 1.1.)[3].

290582 Kodlu Bileşik; analjezik (Şekil 1.2.) [4], 289858 Kodlu Bileşik; Serebrovasküler hastalıkların tedavisinde (Şekil 1.3.) [5], Hepatit C Virüs (HCV) NS3 helicase inhibitörü olarak (Şekil 1.4.) [6] kullanım alanı bulmuştur.

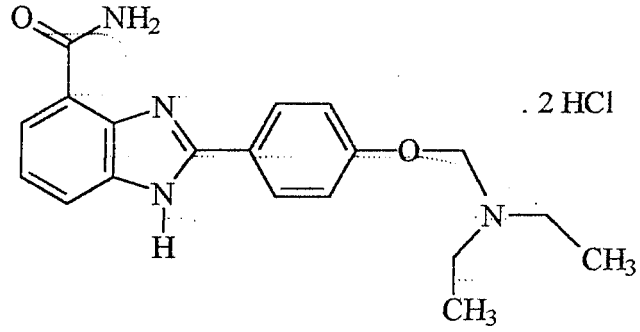


<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>R''</u>	<u>Bileşik</u>
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{H}$	Klormidazol
$-\text{H}$		$-\text{H}$	Tiyabendazol
$-\text{H}$	5-[NH-CO-O-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]		Kambendazol
$-\text{H}$	$-\text{NHCOOCH}_3$	5-	Mebendazol
$-\text{H}$	$-\text{NHCOOCH}_3$	5-S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Albendazol
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$		$-\text{H}$	Astemizol
$-\text{CO-NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	$-\text{NH-CO-OCH}_3$	$-\text{H}$	Benomil
$-\text{H}$	$-\text{NH-CO-OCH}_3$	$-\text{H}$	Karbendazim
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$		$-\text{H}$	Klemizol
$-\text{H}$	$-\text{NH-CO-OCH}_3$	5-	Siklobendazol
$-(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$		5-NO <sub>2</sub>	Etoritazin
$-\text{H}$		5-CH <sub>3</sub>	Omeprazol
$-\text{H}$	$-\text{NH-CO-OCH}_3$	5-	Oksfendazol
$-\text{H}$	$-\text{NH-CO-OCH}_3$	5- -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	Oksikonazol
$-\text{H}$		6-	Pimobendan

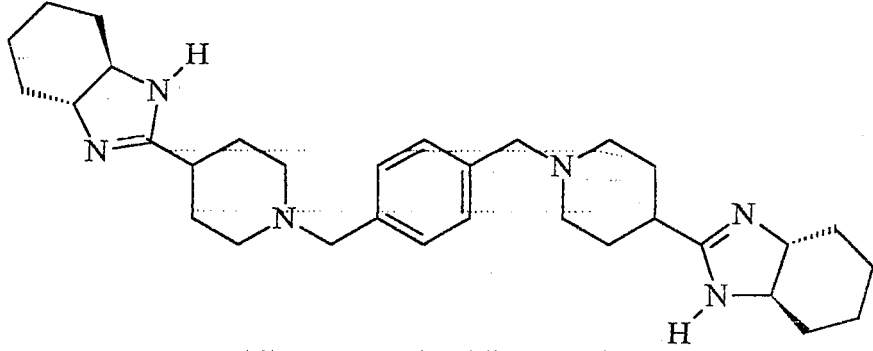
Şekil 1.1. 1H-Benzimidazol Türevleri



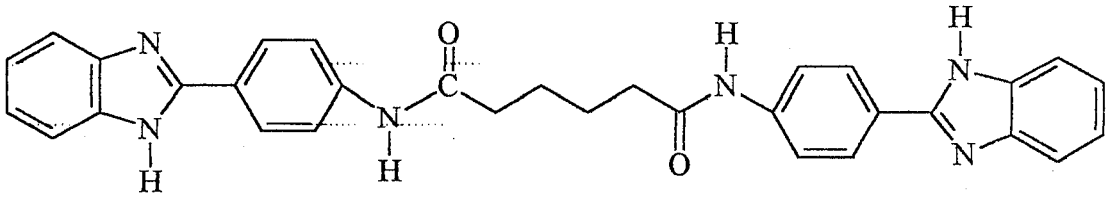
Şekil 1.2. 290582 Kodlu Bileşik



Şekil 1.3. 289858 Kodlu Bileşik



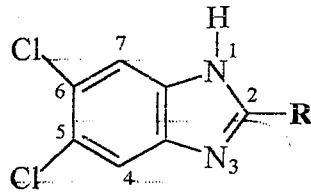
Şekil 1.4a Piperidin Türevi



Şekil 1.4b Heterosiklik Karboksamid

Şekil 1.4. (HCV) NS3 Helicase İnhibitörleri

5,6-Dikloro-2-sübstitüe-benzimidazol türevleri (Şekil 1.5.) üzerinde yapılan ayrıntılı literatür araştırmasında da antiviral [7-12] ve virüs id [13], antiinflamatuar [14-17], antiartrit ik [15], tüberkülostatik [18], herbisid [19-20], akar isid [21-22], pestisid [23], insektisid [22], parazitisid [24], bakterisid [25], fungus id [25-26], gastr ik sekresyon inhibitörü [17, 27-28], antiülser [29], hipolipemik [30], antiarterosklerotik [30-31], IgE inhibitörü (antiallerjik) [32] olarak kullanımlarının olduğu görülmüştür.



Şekil 1.5. 5,6-Dikloro-2-Sübstitüe-1H-Benzimidazol Türevlerinin Genel Formülü

Ayrıca antiviral ve bakterisid etki mekanizmalarının ortaya konmasına yönelik çalışmalar, 100 yıla yakın bir sürece dayanmaktadır. Bu çerçevede, DNA ve RNA üzerine etkileri, değişik sübstitüentlerin (değişik şeker gruplarının ve aromatik ve/veya heterosiklik halkaların, alifatik zincirlerin veya alkil gruplarının v.s.) denenmesi ile yapı-etki çalışmalarına yönelinmiştir. Bizim de amacımız bu çalışmalara katkıda bulunabilecek denel sonuçları ortaya koymak olacaktır.

Çalışma kapsamında sentezi planlanan bileşiklerin, yapı aydınlatmalarının ardından toksisitesinin belirlenerek (MTT Yöntemi ile), antikanser etkisinin (Cell Proliferation Yöntemi ile) olup olmadığını saptamaktır.

## 2. KAYNAK TARAMASI

Çalışma kapsamında yer alan 2-sübstitüe-5,6-dikloro-1H-benzimidazol türevleri ile ilgili olarak yapılan kapsamlı literatür araştırması sonucunda, benzimidazol halka sistemini taşıyan türevlerin sentez yöntemleri, yapı aydınlatması, etki çalışmaları v.s. ile ilgili çok çeşitli bilgiye ulaşılmıştır:

King ve Acheson tarafından 1949'da yapılan bir araştırmada, 5,6-dikloro-1-(3-dietilaminopropil)-2-metilbenzimidazol bileşiği ve dipikratı çalışılmıştır [33].

Weygand ve arkadaşları tarafından 1951'de yapılan ve L. leichmannii 313'ün gelişimi için B<sub>12</sub> vitamini, purin ve pirimidin gerekliliğini araştıran bir çalışmada; 5,6-dikloro-benzimidazol bileşiği, 5,6-dikloro-1-β-D-glukopiranosil benzimidazol bileşiği ve tetraasetat'ı sentezlenmiştir. Optimal büyüme için sadece guanin ve urasil'in gerekli olduğu bildirilmiştir. Guanin ve ksantin yokluğunda adenin; B<sub>12</sub> vitamini veya desoksiribozid yardımıyla stimüle edilen büyümeyi inhibe ettiği vurgulanmış, urasil ve benzimidazol türevlerinin, adenin yokluğunda inhibitör etki gösterdiği, bu inhibisyonun B<sub>12</sub> vitamini ile nötralize edilemediğine değinilmiştir [34].

Davies ve arkadaşları 1951'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğini sentezlemiş (e.d.=204-5°C) ve türevlerini hazırlamışlardır [35].

Holly ve arkadaşları ise 1951'de, 5,6-dikloro-1-D-sorbitil- ve 5,6-dikloro-1-D-ksilitilbenzimidazol bileşiklerini elde etmişlerdir [36].

Lettr'e ve arkadaşları tarafından 1951'de, 5,6-dikloro-2-(klorometil) benzimidazol bileşiği ve hidroklorürü sentez edilmiştir [37].

Antaki ve Petrow'un 1951'de yaptıkları bir çalışma ile, 5,6-dikloro-2-metil benzimidazol bileşiği ve pikratı, 5,6-dikloro-2-metil-1-D-ribitil-, 5,6-dikloro-2-metil-1-D-sorbitil-, 5,6-dikloro-1-D-ribitil-, 5,6-dikloro-1-D-sorbitilbenzimidazol bileşikleri hazırlanmıştır [38].

Feitelson ve arkadaşlarının 1952'de gerçekleştirdiği araştırmada, 5,6(ve 5,7)-dikloro-1-(2-kloroetil)-2-(klorometil)benzimidazol bileşiği ve hidroklorürü, 5,6-dikloro-1,2-dimetilbenzimidazol bileşiği ve pikratı, 5,6-dikloro-1-etil-, 5,6-dikloro-1-metil-, 5,6-dikloro-1-fenilbenzimidazol bileşikleri kazanılmıştır [39].

Jerchel ve arkadaşları 1952'de 5,6-dikloro-2-fenil-, 4,6(veya 5,7)-dikloro-2-(2,4-diklorofenil)-, 4,6(veya 5,7)-dikloro-2-(2,4-diklorofenil)-1-metilbenzimidazol bileşiklerini ve hidroklorürlerini hazırlamışlardır [40].

Tamm ve arkadaşlarının 1954'de yaptıkları çalışma ile, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-2-etil-, 5,6-dikloro-1-β-D-galaktopiranosil-, 5,6-dikloro-1-β-D-glukopiranosil-, 5,6-dikloro-1-β-D-glukopiranosil-2-metil-, 5,6-dikloro-2-metil-, 5,6-dikloro-2-metil-1-β-D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-1-β-D-ribopiranosil- (DRB), 5,6-dikloro-1-D-sorbitil-, 5,6-dikloro-1-D-ksilitilbenzimidazol bileşiklerinin; influenza virüs artışına karşı etkileri araştırılmıştır [41].

Tamm ve Tyrell; 1954'de, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil benzimidazol'un; influenza virüsü üzerine etkilerini araştırmışlardır [42].

Tamm 1954'de, influenza ve mumps virüslerinin; 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiği ile inhibisyonunu çalışmıştır [43].

Ford ve arkadaşlarının 1955'de gerçekleştirdikleri araştırmada, 5,6-dikloro benzimidazol bileşiği ve faktör B'den hareketle, *E. Coli* aracılığıyla B<sub>12</sub> vitamini analogunun oluşumu üzerinde durulmuştur [44].

Weygand ve arkadaşlarının 1954'de yaptığı araştırma ile, 5,6-dikloro benzimidazol bileşiğinin *Lactobacillus leichmannii* tarafından absorpsiyonu çalışılmıştır [45].

Jerchel ve arkadaşları tarafından 1954'de, 5,6-dikloro-2-fenilbenzimidazol bileşiği (e.d.=218 °C, MeOH'den) ve 5,6-dikloro-2-[2(ve3)-tiyenil]benzimidazol bileşiği [2-(2)-tiyenil olanın e.d.=252 °C] ve hidroklorürleri çalışılmıştır [46].

Tamm, 1955'de, 5,6-dikloro- ve 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil benzimidazol bileşikleri ile viral-gelişme inhibisyonunu araştırmıştır [47].

Friedrich ve Bernhauer tarafından; 1955 yılında, 5,6-diklorobenzimidazol'un 2,4-dinitrofenilhidrazin ile yaptığı bileşik hazırlanmıştır [48]. 1956'da ise 5,6-diklorobenzimidazol'un (iğnemsiz kristaller, e.d.=168-71°C), (2,4-dinitrofenil)hidrazin ve H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile yaptığı bileşik çalışılmıştır [49].

Hoover ve Day 1955'de 4,6(veya 5,7)-diklorobenzimidazol bileşiği ve pikratını sentezlemiştir [50].

Dellweg ve arkadaşları ise 1956'da, 5,6-dikloro- ve 5,6-dikloro-1-β-D-glukopiranosilbenzimidazol bileşiklerinin etiokobalamin ile reaksiyon ürünlerini elde etmişlerdir [51].

Tamm, 1956'daki çalışmasıyla da, 4,6-dikloro-5-iyodo(?)-, 5,7-dikloro-6-iyodo(?)-, 4,6-dikloro-5-iyodo-1-α-D-ribofuranosil(?)-, 5,7-dikloro-6-iyodo-1-α-D-ribofuranosil(?)-, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-1-β-D-ribo-piranosilbenzimidazol bileşiklerinin; influenza B virüs'ü üzerine etkilerini çalışmıştır [52].

Lare, 1956'da, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol (e.d.=80-5°C) ve 5,6-dikloro-2-metil-1-fenilbenzimidazol bileşiğini (e.d.=107-8°C) hazırlamıştır [53-54].

Heyl ve arkadaşları, 1956'da, 5,6-dikloro-2-[D-galacto(ve D-gluko)-pentahidroksipentil]benzimidazol bileşikleri ile 5,6-dikloro-2-[L-arabo(yani arabino)(ve D-ribo)-tetrahidroksibutil] bileşiklerini hazırlamışlardır [55].

Horsfall 1955'de, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiğinin virüs etkisini araştırmıştır [56].

Allfrey ve arkadaşları tarafından 1957'de, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil benzimidazol bileşiğinin; izole hücre çekirdeği aracılığıyla ribonükleik asid oluşumu üzerine etkisi çalışılmıştır [57].

Kissman ve arkadaşları tarafından 1957'de, 5,6-dikloro-1-(kloromerküri)- ve 5,6-dikloro-1-[5-deoksi-α (ve β)-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşikleri hazırlanmıştır. 5,6-Dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol ve ilgili bileşiklerin hazırlanışı ve biyolojik özellikleri de verilmiştir [58].

Tipson, 1957'de, 5,6-dikloro-1-(3-dimetilamino-propil)benzimidazol bileşiği, hidroklorürü ve hidrat'ını hazırlamıştır [59].

Allfrey ve Mirsky tarafından 1957'de, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil benzimidazol bileşiğinin; timus ribonükleik asidlerine orotik asid'in katılması üzerine etkisi araştırılmıştır [60].

Tamm ve Nemes'in 1957'de yaptığı çalışma ile, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil- ve 5,6-dikloro-1-α-D-ribopiranosilbenzimidazol bileşiklerinin, polio virüs inhibitörü olarak yapıları ele alınmıştır [61].

“Gevaert Photo” firmasınınca 1952’de gerçekleştirilen çalışma ile, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğinin hazırlanışı verilmiştir [62]. 1958’de de aynı bileşik üzerindeki araştırma sürdürülmüştür [63].

Boehringer Sohn C.H. tarafından; 1953’de, 4,6(veya5,7)-dikloro-2-(2,4-diklorofenil)-, 4,6-dikloro-2-(2,4-diklorofenil)-1-metil-, 5,6-dikloro-2-fenilbenzimidazol bileşikleri hazırlanmıştır [64]. 1957 yılında ise, 5,6-dikloro-2-(2-tiyenil)benzimidazol bileşiği (e.d.=252°C) sentez edilmiştir [65].

Scott ve arkadaşları 1958’de, 4,6(veya 5,7)-dikloro- ve 5,6-diklorobenzimidazol bileşiklerini; bakteriyel gelişmenin inhibitörleri olarak bildirmişlerdir [66].

Folkers ve Shunk, 1958’de, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-(kloromerküri)-, 5,6-dikloro-1-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiklerini hazırlamışlardır [67].

Knobloch tarafından 1958’de, 5,6-dikloro-2-(klorometil)benzimidazol bileşiği hazırlanmıştır [68].

Aschaffenburg Zellstoffwerk Akt.-Ges. tarafından 1957’de gerçekleştirilen bir çalışma ile, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin etiokobalamin türevleri hazırlanmıştır [69]. 5,6-Diklorobenzimidazol bileşiğinin ve türevlerinin ayrılması ve temizlenmesi de çalışılmıştır [70].

Herrling ve arkadaşları 1959’da, 5,6-dikloro-1-p-klorobenzil-2-metilbenzimidazol bileşiğini hazırlamışlardır [71].

Horigome 1959’da, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiğinin virüsidal etkisini araştırmıştır [72]. Aynı yıl, Weiss ve arkadaşları ise, bileşiğin oksidasyonunu çalışmıştır [73]. Tamm ve arkadaşları tarafından 1960’da yapılan çalışma ile bileşiğin; virüslerde nükleik asid oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır [74]. Ikegami ve arkadaşları 1960’da, DRB ile virüs (ectromelia) inhibisyonunu araştırmıştır [75]. Yine Ikegami tarafından 1960’da, DRB’nin virüs(pox=frengi ile ilgili bir virüs) (ectromelia) üzerine etkileri araştırılmıştır [76].

Timmis ve Epstein tarafından 1959’da, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiği ile B<sub>12</sub> vitamini antagonizması değerlendirilmiştir [77].

Jones tarafından 1960’da, 6,7-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiği hazırlanmıştır [78].

Ford 1959'da, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiminin ve B<sub>12</sub> vitamininin; *Escherichia* ve *Ochromonas* gelişimi üzerine etkisini araştırmıştır [79].

Epstein tarafından 1960'da, 5,6-dikloro-1-(2-kloroetil)-2-(klorometil) benzimidazol bileşiminin; B<sub>12</sub> vitamini gerektiren bir su yosunu türü (*Euglena gracilis*) üzerine gelişme-büyüme antogonist etkisi araştırılmıştır [80].

Tamm 1961'de, 5,6-dikloro-2-etil-1-β-D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-1-p-nitrobenzoil-, 5,6-dikloro-1-[m(ve p)-nitrofenil]sülfonil]benzimidazol bileşiklerinin; virüs sitopatojenitesi ve artışı üzerine etkisini çalışmıştır [81].

Geuskens tarafından 1961'de, kurbağaların olgunlaşmamış dişi cinsiyet hücrelerinde nükleik asid'lerin ve proteinlerin oluşumu üzerine, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiminin etkisi araştırılmıştır [82].

Ciba Ltd.'in 1960'daki araştırmalarında, 5,6-dikloro-1-(2-dietilaminoetil)-2-p-metilbenzil- ve 5,6-dikloro-1-(2-dietilaminoetil)-2-p-propilbenzilbenzimidazol bileşikleriyle hidroklorürleri hazırlanmıştır [83]. Başka bir çalışmada da 5,6-dikloro-1-(2-dietilaminoetil)-2-p-etoksibenzil-, 5,6-dikloro-1-(2-dietilaminoetil)-2-p-metoksibenzil-, 5,6-dikloro-1-(2-dimetilaminoetil)-2-p-etoksibenzilbenzimidazol bileşikleriyle hidroklorürleri hazırlanmıştır [84].

1961'de, Ciba Ltd.'nin ve Hoffmann ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada, 5,6-dikloro-1-[2-(dietilamino)-etil]-2-(p-etoksibenzil)-, 5,6-dikloro-1-[2-(dietilamino)-etil]-2-(p-metoksibenzil)benzimidazol bileşikleriyle ve hidroklorürleri hazırlanmıştır [85-86].

Hoffmann ve arkadaşlarının 1961'deki çalışmalarında, 5,6-dikloro-1-[2-(dietilamino)-etil]-2-(p-metilbenzil)-, 5,6-dikloro-1-[2-(dietilamino)-etil]-2-(p-propilbenzil)benzimidazoller ve hidroklorürleri sentezlenmiştir [86].

Farbwerke Hoechst A.-G 1962'de, 4,6-dikloro-7-nitro-(?)- ve 5,7-dikloro-4-nitro-(?)benzimidazol bileşiklerini hazırlamıştır [87].

Ciba Ltd. tarafından 1962'de, 5,6-dikloro-1-[2-(dietilamino)-etil]-2-(p-etoksibenzil)-, 5,6-dikloro-1-[2-(dietilamino)-etil]-2-(p-metoksibenzil)-, 5,6-dikloro-1-[2-(dimetilamino)-etil]-2-(p-etoksibenzil)benzimidazoller ve hidroklorürlerinin eldeleri gerçekleştirilmiştir [88].

Weitreich ve arkadaşları tarafından 1962'de, 5,6-dikloro-1-(p-nitrobenzoil)-, 5,6-dikloro-1-[(m-nitrofenil)sülfonil]-, 5,6-dikloro-1-[(p-nitrofenil)sülfonil]benzimidazol bileşikleri hazırlanmıştır [89].

Bergel ve arkadaşlarınca 1963'de, 5,6-dikloro-1-(klorometil)benzimidazol bileşiği ve hidroklorürü, 5,6-dikloro-2-(klorometil)-, 5,6-dikloro-1-[(metilnitrozamino)-metil]-, 5,6-dikloro-2-[(metilnitrozamino)-metil]- ve 5,6-dikloro-2-[3-(metilnitrozamino)-propil]benzimidazol bileşikleri sentez edilmiştir [90].

Epstein ve Timmis'in 1963'deki çalışmalarında, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-(2-kloroetil)-1-(klorometil)-, 5,6-dikloro-1-etilbenzimidazol bileşiği ve hidroklorürü, 5,6-dikloro-2-etilbenzimidazol bileşikleri; B<sub>12</sub> vitamini antimetaboliti olarak incelenmiştir [91].

Upjohn Co. tarafından 1963'de ve Ursprung tarafından 1965'de; 5,6-dikloro-5',6'-dimetil-2,2'-metilenbisbenzimidazol bileşiği ve dihidroklorürü hazırlanmıştır [92-93].

Rabiger ve Jouillie tarafından 1964'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin bazikliği ve spektrumu (UV ve IR) değerlendirilmiştir [94].

Bach ve Ebersbach 1965'de, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğini elde etmişlerdir [95].

Merck & Co. Inc.'in 1965'de gerçekleştirdiği çalışmada, 5,6-dikloro-2-(triklorometil)benzimidazol bileşiği hazırlanmıştır [96].

Fisons Pest Control Ltd.'in 1965'deki araştırmasında, 4,5(veya 6,7)-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,6(veya 5,7)-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,7-dikloro-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiklerinin eldeleri mümkün olmuştur [97].

Whittle ve Robins tarafından 1965'de, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\alpha$ -D-eritropentofuranosil)- ve 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritropentofuranosil)benzimidazol bileşikleri hazırlanmıştır [98].

Buechel ve arkadaşları tarafından 1965'de, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin fotosentez cevabı araştırılmış [99], aynı yıl; Buechel ve Korte tarafından bileşiğin fosforilasyon uncoupling'i değerlendirilmiş [100], Burton ve arkadaşları ise, bileşiğin herbisid etkisini çalışmıştır [19].

Selmiciu ve arkadaşlarının 1965'deki araştırmasında, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol'ün virüsid etkisi çalışılmıştır [101]. Sirlin ve arkadaşları aynı yıl, bu bileşiğin varlığında, nucleolus'ta ribonükleik asid oluşumunu çalışmıştır [102].

Penick ve arkadaşları tarafından 1966'da, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-2-siklopropil-, 5,6-dikloro-1,2-dimetil-, 5,6-dikloro-1-dodesil-, 5,6-dikloro-1-etil-, 5,6-dikloro-1-etil-2-metil-, 5,6-dikloro-1-metilbenzimidazol bileşiği, hidriyodürü ve metil sülfat'ı, 5,6-dikloro-2-metil-, 5,6-dikloro-2-(morfolinometil)-, 5,6-dikloro-2-(piperidinometil)benzimidazol bileşikleri sentezlenmiştir [103].

Buechel ve arkadaşlarının 1966'daki çalışmasında, 4,7-dikloro-5,6-dimetil-2-(triflorometil)-, 4,5(veya6,7)-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,6(veya5,7)-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,7-dikloro-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,7-dikloro-1,5,6-trimetil-2-(triflorometil)benzimidazollerin fotosentez inhibisyonu çalışılmıştır [104].

Beaman ve arkadaşları tarafından 1965'de, 5,6-dikloro-2-nitrobenzimidazol bileşiğinin sentezi yapılmış [105], Grunberg ve Titsworth tarafından aynı yıl, bu bileşiğin *Trichomoniasis* tedavisinde kullanımı rapor edilmiştir [106].

Birnstiel ve arkadaşlarının 1965'de gerçekleştirdiği bir çalışmada, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiğinin, *Smittia parthenogenetica*'nin tükürük bezleri aracılığıyla ribonükleik asid oluşumu üzerine etkileri çalışılmıştır [107].

Zaika ve Joullie'nin 1966'daki çalışmalarından birinde, 5,6-dikloro-2-(o-nitrofenil)- [108], diğer bir çalışma ile de 5,6-dikloro-2-(o-klorofenil) benzimidazoller sentez edilmiştir [109].

Ciba Ltd. tarafından 1966'da, 5,6-dikloro-1-[2-(diethylamino)etoksi]-2-fenilbenzimidazol dihidroklorürü ile çalışılmıştır [110].

Bavin 1966'da, 5,6-dikloro-2-(5-nitro-2-furil)benzimidazol bileşiğini hazırlamıştır [111].

Fisons Pest Control Ltd.'in 1966'daki çalışmasında, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,7-dikloro-2-(triflorometil) benzimidazol bileşikleri sentezlenmiştir [112].

Honig ve arkadaşlarının 1966'daki çalışmasında, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiğinin; sarcoma'da, ribonükleik asid oluşumunu inhibe ettiği rapor edilmiştir [113].

Holan ve arkadaşları 1967'de, 5,6-dikloro-2-(triklorometil)benzimidazol bileşiğini hazırlamıştır [114].

Jones ve Watson'un 1967'de gerçekleştirdiği bir çalışmada, karaciğer mitokondrisinde fosforilasyon uncoupling'inde, 4,6-dikloro-5,7-dinitro-2-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-5-metil-2-(triflorometil)-, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazollerin rolü araştırılmıştır [115].

Carroll ve arkadaşları tarafından 1967'de, 5,6-dikloro-1-[2-(dimetilamino)etil]-2-(p-etoksibenzil)- ve 5,6-dikloro-2-(p-etoksibenzil)benzimidazol bileşiklerinin hazırlanışları ve spektrumları (IR ve NMR) açıklanmıştır [116].

Dunn 1967'de, 5,6-dikloro-2-(5-nitro-2-tiyenil)benzimidazol bileşiğini hazırlamıştır [117].

Fisons Pest Control Ltd. tarafından 1967'de yapılan çalışmada, 5,6-dikloro-1-(fenilsülfonil)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin; herbisid ve pestisid etki içerdiği bildirilmiştir [118]. Aynı yıl bir başka çalışmalarında da, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,7-dikloro-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazollerin sentezleri yapılmıştır [119].

Chimatron firmasının 1966'da gerçekleştirdiği bir çalışmada, 5,6-dikloro-1-dodesil-2-(4-tiyazolilmetil)- ve 5,6-dikloro-2-(4-tiyazolilmetil)benzimidazol bileşiklerinin miristat'ından parazitisid olarak bahsedilmiştir [24]. 1967'deki bir çalışmada ise, 5,6-dikloro-2-[2-(diethylamino)-1-(4-tiyazolil)propil]benzimidazol bileşiği hazırlanmıştır [120].

Ferrania Societa Per Azioni tarafından 1967'de, 5,6-dikloro-2-metil-1-(2-piridil)benzimidazol bileşiği sentez edilmiştir [121].

Bavin 1967'de, 5,6-dikloro-2-(5-nitro-2-furil)benzimidazol bileşiğinin sentezi üzerinde çalışmıştır [122].

Shell Int. Research Maatschappij'in 1967'deki araştırması ile, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)- ve 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşikleri hazırlanmıştır [123].

Buechel tarafından 1968'de, 5,6-dikloro-2-(metiltiy)benzimidazol bileşiği; herbisid olarak değerlendirilmiştir [20].

Chimetron firmasınınca 1967'de, 5,6-dikloro-1-(fenotiyazin-10-il-asetil)-2-fenilbenzimidazol bileşiği ile çalışılmıştır [124].

Fisons Pest Control Ltd.'nin 1967'deki araştırmalarında, 4,5-dikloro-1-metil-6-nitro-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-1-metil-4-nitro-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-1-metil-2-(triflorometil)benzimidazol bileşikleri; insektisid etkiye yönelik olarak çalışılmıştır [125].

Dandegaonker ve Kanabur tarafından 1968'de, 4,5-dikloro-2-metil- ve 5,6-dikloro-2-metilbenzimidazol bileşikleri hazırlanmıştır [126].

Buechel ve arkadaşları 1968'de, 5,6-dikloro-1-(morfolinotiyokarbonil)-2-(triflorometil)- ve 5,6-dikloro-1-(piperidinotiyokarbonil)-2-(triflorometil) benzimidazol bileşiklerini sentezlemişlerdir [127].

Diwan ve arkadaşları tarafından 1968'de, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\alpha$ -D-eritro-pentofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)- ve 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiklerinin antiviral aktiviteleri rapor edilmiştir [7].

Flockhart ve arkadaşları tarafından 1968'de, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)- ve 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiklerinin metabolizasyonu çalışılmıştır [128].

Harris 1967'de, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)- ve 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol'un sentezleri üzerine çalışmıştır [129].

Newbold ve Percival tarafından 1969'da, 5,6-dikloro-1-(fenilsülfonil)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiği ile çalışılmıştır [130].

Ilivicky ve Casida tarafından 1969'da, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,7-dikloro-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiklerinin; mitokondri'de fosforilasyon uncoupling'ine neden olduğu bildirilmiştir [131].

Bowker ve Casida tarafından 1969'da, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)- ve 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiklerinin; metabolizasyon oluşumu rapor edilmiştir [132].

Chimatron'un 1967'deki araştırmasında, antibakteriyel etkili 5,6-dikloro-2-(4-tiyazolimetil)benzimidazol bileşiğinin çinko kompleksleri ile çalışılmıştır [133].

Gandino ve arkadaşları 1969'da, 5,6-dikloro-2-metil-1-(2-piridil)benzimidazol bileşiği ile çalışmışlardır [134].

Leslie ve Weetman'ın 1969'da yaptığı bir çalışma ile, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiği sodyum tuzunun farmakolojisi araştırılmıştır [135].

Lutz ve arkadaşları tarafından 1969'da, 5,6-dikloro-2-(metilsülfonil)- ve 5,6-dikloro-2-(metiltiyo)benzimidazol bileşikleri ile çalışılmıştır [136].

Corbett ve Wright 1970'de, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğini, akarimid etki ile incelemişlerdir [21].

Farbwerke Hoechst tarafından 1970'de, 4,6-dikloro-1-hidroksi-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-1-hidroksi-2-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-1-[(metilkarbamoil)oksi]-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-1-[(metilkarbamoil)oksi]-2-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-1-[(fenilkarbamoil)oksi]-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-1-[(fenilkarbamoil)oksi]-2-(triflorometil)benzimidazol bileşikleri ile ilgili bir çalışma bildirilmiştir [137].

Buechel; 1970'deki çalışmalarından birinde, 5,6-dikloro-2-(klorodiflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(diklorometil)-, 5,6-dikloro-2-(diflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(metiltiyo)benzimidazol bileşiklerini bildirmiştir [138]. Bir diğer çalışmasında ise 4,7-dikloro-5,6-dimetil-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-1-metil-2-(triflorometil)-, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,7-dikloro-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,7-dikloro-1,5,6-trimetil-2-(triflorometil)benzimidazol bileşikleri ele alınmıştır [139].

Egyhazi ve arkadaşları tarafından 1970'de, 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosilbenzimidazol bileşiğinin; ribonükleik asid oluşum inhibisyonu çalışılmıştır [140].

Mandel ve arkadaşlarının 1970'deki çalışmasında, 5,6-dikloro-2-(dimetilamino)-, 5,6-dikloro-2-(dimetilamino)-1-metil- ve 5,6-dikloro-2-hidrazinobenzimidazol bileşikleri hazırlanmıştır [141].

Kirby ve Davies tarafından 1970'de, 5,6-dikloro-1-(klorometil)-2-(triflorometil)- ve 5,6-dikloro-1-nitro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiklerinin sentezleri rapor edilmiştir [142].

Rufer ve arkadaşları 1970'de, 5,6-dikloro-2-(1-metil-5-nitroimidazol-2-il)benzimidazol bileşiğini hazırlamıştır [143]. Aynı bileşik ile çalışmalara, 1971'de de devam edilmiştir [144].

Solel'in 1971'deki araştırmasında, dikloro-2-(4-tiyazolil)benzimidazol bileşiği ile *Cercospora beticola*'nın kontrolü, buhar faz etkisi ile çalışılmıştır [145].

Taddei ve arkadaşları tarafından 1971'de, 2,4-dikloro-1-metil-, 2,5-dikloro-1-metil-, 2,6-dikloro-1-metil-, 2,7-dikloro-1-metilbenzimidazol bileşiklerinin <sup>1</sup>H-NMR'ı ile ilgili bir çalışma yapılmıştır [146].

Roehling ve arkadaşları tarafından 1971'de, 5,6-dikloro-2-(klorofloroalkil)-, 5,6-dikloro-2-(klorofloroalkil)-1-hidroksi-, 5,6-dikloro-2-[(klorofloroalkil)tiyo]- ve 5,6-dikloro-2-(klorofloroalkil)-1-(fenoksikarbonil)oksi benzimidazol bileşiklerinin sentezi yapılmıştır [147]. Roehling ve arkadaşlarının 1971'deki bu ve 2. bir çalışması ile 5,6-dikloro-2-(trihalojenoalkil)benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve akarısit etkileri test edilmiştir [147-148]. Doherty'nin 1972'deki çalışması ile bileşikler, sentezlerinin yanısıra herbisid ve insektisid etkileri açısından da incelenmiştir [149].

1972'de, Crofts ve arkadaşlarına ait iki, Ercegovich ve arkadaşlarına ait bir çalışmada; akarısit etkili fenazaflor uygulamasından sonra majör metabolit olarak da 2-triflorometilbenzimidazol türevine rastlanmıştır [150-152]. Sözü edilen bileşiğin, kalp kasılmasına cevabı, 1973'de Weetman ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır [153].

Mandel ve Porter tarafından 1971'de, 2-amino-5,6-diklorobenzimidazol bileşiği; feniletanolamin-N-transferaz inhibitörü olarak değerlendirilmiştir. Epinefrin oluşumunda azalmaya neden olduklarından, bu türevlerin narkotik

bağımlılık ve değişik emosyonel durumların tedavisinde kullanılabileceği not edilmiştir [154].

Carbo ve arkadaşlarının 1971'deki çalışmasında, normetanefrin metilasyonunda, benzimidazol ve 5,6-diklorobenzimidazol türevlerini de içeren 22 türevinin inhibitör aktivitesi, Del Re metodu kullanılarak hesaplanmıştır [155].

1972-1975 yılları arasında Ashburner, Egyhazi, Tamm ve Granick tarafından gerçekleştirilen değişik çalışmalarla, 1- $\beta$ -D-ribofuranosil-5,6-diklorobenzimidazol türevi (DRB), RNA sentez inhibitörü [156-161] ve influenza virüs replikasyonu inhibitörü olarak etki mekanizmaları değerlendirilmiştir [162].

Wagner-Jauregg ve arkadaşlarının 1972'de yaptığı çalışma ile, 2-(klorometil)benzimidazol türevi; mikrobik büyümede B<sub>6</sub> vitamini inhibitörü ve sinerjisti olarak araştırılmıştır [163].

Aries tarafından 1972'de, 1-(süstitüe alkil), 2-(heteroarilmetil) süstitüenti içeren benzimidazol bileşikleri insektisid stabilizer olarak değerlendirilmiştir [164].

2-Triflorometilbenzimidazol türevlerinin NMR verileri Samuel tarafından 1972'de tesbit edilmiştir [165]. Whiteoak ve arkadaşları tarafından 1973'de, GC ile de tesbiti yapılmıştır [166].

Haugwitz ve arkadaşları tarafından 1972'de, 2-(4,5-dihidro-2-tiyazolil)benzimidazol türevleri; antihelmentik ve antiinflamatuvar ajanlar olarak sentezlenmiştir [167].

Gauss ve arkadaşları tarafından 1972'de, 2-(1-pirazolil)benzimidazol bileşiği, fungusid olarak kullanılmıştır [168].

Sturmer tarafından 1973'de, 2-[(2,4-dinitrofenil)metilen]-1-etil-2,3-dihidro-3-metilbenzimidazol türevi, renkli fotoğraflarda kullanılmıştır [169].

2-Triflorometilbenzimidazol türevinin fungusid etkisi Sisler tarafından 1972'de test edilmiştir [170]. Bakterisid ve fungusid etkisi ayrıca Wagner-Jauregg ve Fischer tarafından 1974'de araştırılmıştır [25]. Aynı bileşiğin 1-hidroksi türevini Doherty 1974'de herbisid olarak tasarlamıştır [171].

Strehlke ve Schroeder tarafından 1973'de, 2-(5-nitro-2-tiyazolil)benzimidazol bileşiğinin fungusid aktivitesi rapor edilmiştir [26].

Evans ve Brown tarafından 1974'de, 5,6-dikloro türevlerin; fungostatik aktiviteleri ile ksantinoksidazı inhibe etme yetenekleri kıyaslanmıştır [172].

Weetman ve Turner'in 1974'de yaptığı bir çalışmada, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin; parasempatik sinir stimülasyonunun ardından mesane üzerinde kasılmayı bloke ettiği ifade edilmiştir [173].

Mourret ve arkadaşları 1974'de, 5,6-diklorobenzimidazol türevlerinin radyoprotektif özellikte olduğunu belirtmişlerdir [174].

Fischer'in 1975'de, Zemanek'in ise 1976'da yaptığı araştırmalarla, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiği, sinerjistik herbisid olarak değerlendirilmiştir [175-176].

Flockhart ve arkadaşlarının 1973'de gerçekleştirdikleri araştırmada, 5,6-dikloro-2-triflorometilbenzimidazol bileşiğinin metabolizasyonu ve toksisitesi; çalışılan konular arasındadır [177].

Solomko ve arkadaşlarının 1975'teki çalışmasında, 5,7-dikloro-2-metilbenzimidazol türevinin sentezine de rastlanmıştır [178].

Steck ve Brundage'nin 1975'deki çalışmasında, 5,6-diklorobenzimidazol türevlerinin sentezi verilmiştir [179].

1975-1979 Yılları arasında, Sehgal, Egyhazi, Tamm, Wiltenburg, Herman, Hand, Wiranowska-Stewart tarafından yapılan değişik çalışmalarda, DRB bileşiğine DNA sentezi inhibitörü olarak yer verilmiştir [180-194]. Fraser ve arkadaşlarının 1978'de, Sehgal ve arkadaşlarının 1979'da yaptığı araştırmalar ile, bileşiğin adenovirüs 2-transkripsiyon cevabı araştırılmış [195-196], Broetz ve arkadaşlarının 1978'de yaptığı çalışmada ise, bileşik ile adenovirüs replikasyonunun inhibisyonu tesbit edilmiştir [197]. Bileşiğin RNA polimeraz inhibisyonu, Dreyer ve Hausen tarafından 1978'de araştırılmıştır [198].

5,6-Dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol türevinin katernizasyonu ile ilgili bir çalışma, Borrer ve arkadaşları tarafından 1975'de yapılmıştır [199].

Vivarelli ve Taddei'nin 1975'deki çalışması ile, 2,4-, 2,5-, 2,6- ve 2,7-diklorobenzimidazol türevlerinin metilasyonu suretiyle 1-metil türevleri hazırlanmıştır [200].

Cohen 1976'da, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin (DTFB); hidrojen iyon transportu üzerine etkilerini araştırmıştır [201].

Sturmer 1976'da, 5,6-dikloro-2-[(2,4-dinitrofenil)-metilen]-1,3-dialkil-2,3-dihidrobenzimidazol bileşiklerinin fotografik çalışmalarını yapmıştır [202-203].

Chapman ve arkadaşları 1977'de, 5,6-dikloro-1-etil-2-(fenilmetil)benzimidazol türevinin sentezi gerçekleştirmiştir [204].

Anliker ve arkadaşları tarafından 1976'da, 5,7-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol türevi; yünlerde güve ve halılardaki zararlılara karşı koruyucu olarak kullanılmıştır [205].

Baldwin ve arkadaşları 1977'de, 5,6-dikloro-2-(4-piridinil)benzimidazol bileşiğini; ksantin oksidaz inhibitörü olarak sentezlemiştir [206].

Mee tarafından 1977'de yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-1,3-dietil-2,3-dihidro-2-metilenbenzimidazol türevi nitrolanmıştır [207].

Moncada ve arkadaşlarının 1977'deki bir çalışmasında, 5,6-diklorobenzimidazol türevleri; tromboksan sentetaz inhibitörü olarak incelenmiştir [208].

Holan ve arkadaşları ise 1977'de, 5,6-dikloro-2-(2-kloro-1,1-dimetiletıl) benzimidazol bileşiğini; yüksek basınç altında sentezlemiştir [209].

5,6-Dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiği 1977'de O'Doherty tarafından sentezlenmiş [210], oksidatif fosforilasyonu ve kinetik etki mekanizması aynı yıl Cohen ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır [211].

Berti ve arkadaşları 1977'de, 4,5-dikloro-2-metilbenzimidazol bileşiğini sentezlemiştir [212].

De las Heras ve Stud tarafından 1977'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin, triasetilglukal ile reaksiyonu çalışılmıştır [213].

Solomko ve arkadaşları tarafından 1977'de, 5,7-dikloro-2-metilbenzimidazol bileşiği de sentezlenmiştir [214].

Percival'in 1978'deki araştırması ile, 5,6-dikloro-1-(metilsülfonil) benzimidazol bileşiği sentezlenmiş, protozoasidal etkisi üzerinde çalışılmıştır [215].

Paulke ve Hilbig tarafından 1977'de, 4,5-dikloro-2-(triflorometil) benzimidazol bileşiğinin; mısır bitkisi köklerinde büyüme üzerine etkisi, protein içeriği ve oksijen tüketimi üzerine etkileri araştırılmıştır [216].

1978'de Gallay ve arkadaşları ile Ciba-Geigy firmaları tarafından yapılan üç ayrı çalışma ile, 4,6-dikloro-5-(2,4-diklorofenoksi)-2-(metilsülfinil /veya metiltiyo)benzimidazol bileşikleri sentezlenmiş, antihelmentik etkileri araştırılmıştır [217-219].

Alonso ve arkadaşları tarafından 1978'de, 5,6-diklorobenzimidazol türevlerinin; (feniltiyo)metilklorür ile alkilasyonu çalışılmıştır. Böyle bir reaksiyonla hazırlanan 5,6-dikloro-1-[[fenil-metil]tiyo]metil]benzimidazol bileşiğinin sitostatik aktivitesi çalışılmıştır [220].

Dilger ve McLaughlin tarafından 1979'da, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin (DTFB), membranlar boyunca proton taşınması ile ilgisi araştırılmıştır [221].

1979'daki anonim bir çalışmada, 5,6-dikloro-1-(etil veya metil)-2-(metil veya metiltiyo)benzimidazol bileşiklerinin imidoesterler ile sülfopropilasyonu çalışılmıştır [222].

De las Heras ve Stud'un 1979'da yaptığı iki ayrı çalışmada, 5,6-dikloro-1-(4,6-di-O-asetil-2,3-dideoksi-β-D-eritro-heks-2-enopiranosil)benzimidazol bileşiğinin, potansiyel antiviral olarak sentezi [223] ve izomerlerinden ayrıştırılması incelenmiştir [224].

Winicov tarafından 1979'da, DRB bileşiğinin hücre çekirdeğinde, RNA transkripsiyon inhibisyonu çalışılmıştır [225].

Giorno ve Sauerbier'in 1979'da gerçekleştirdiği çalışma ile, heterojen nükleer RNA (hnRNA) oluşumunda, DRB bileşiğinin inhibitör etkisi incelenmiştir [226].

Fraser ve arkadaşları 1979'da, DRB bileşiğinin, adenovirüs'le infekte HeLa hücrelerinde, viral RNA oluşumuna cevabını araştırmıştır [227].

Kaniwa ve arkadaşları tarafından 1979'da yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-4-(triflorofenoksi)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin yünlü kumaşlarda güveden koruyucu ajan olarak kullanımından bahsedilmiştir [228].

Sehgal ve Tamm 1979'da, DRB'nin; fibroblastlarda, interferon oluşumunun artması üzerine etkisini incelemişlerdir [229].

DRB'nin, RNA oluşumu ile ilgili olarak karaciğerde, nükleolar perikromatin granüllerin artışına neden olduğu Puvion ve arkadaşları tarafından 1979'da bildirilmiştir [230].

Tamm ve Kikuchi 1979'da, DRB'nin, HeLa hücrelerinde RNA transkripsiyon'nuna cevabını incelemiştir [231].

Egyhazi ve Shugar tarafından 1979'da, DRB'nin tükürük bezinde fosforilasyonu ve metaboliti tesbit edilmiştir [232].

Kokase ve Vilcek 1979'da, DRB'nin, virüs alındıktan sonra interferon oluşumuna cevabını araştırmıştır [233].

Vennstroem ve arkadaşları tarafından 1979'da, DRB'nin, adenovirüs'te mRNA transkripsiyon'una cevabı araştırılmıştır [234].

Tamm ve Sehgal tarafından 1979'da, DRB'nin, polimeraz II tarafından, RNA transkripsiyonuna cevabı araştırılmıştır [235].

Morpurgo ve arkadaşlarının 1979'da yürüttüğü bir çalışmada, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin, *Aspergillus nidulans*'ta mitoz nondisjunction'a neden olduğu belirlenmiştir [236].

5,6-Dikloro-1,2-dimetil- ve 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiklerinin hidroksialkansülfonik asid katernizasyonu ile ilgili bir araştırma da Kampfer ve arkadaşları tarafından 1979'da yapılmıştır [237].

Schneider ve arkadaşları tarafından 1980'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin, selüloz nitrat membranlar üzerinde kağıt kromatografisi çalışılmış, Rf değerleri verilmiştir [238].

Kazimierczuk ve arkadaşlarınca 1980'de, 5,6-dikloro-1-(trimetilsilil) benzimidazol bileşiğinin, arabinofuranoz türevleri ile reaksiyonu tartışılmıştır [239].

Fruchier ve arkadaşları 1980'de, 5,6-dikloro- ve 5,6-dikloro-1-metilbenzimidazol bileşiklerinin <sup>13</sup>C-NMR'ını çalışmıştır [240].

Hagiwara ve arkadaşları 1980'de, yün tekstillerinde dikloro-4-(triflorofenoksi)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin belirlenmesi çalışmasını yapmıştır [241].

Burmistrov ve Sannikova 1981'de, o-fenilendiamin türevleri ile furfural'in reaksiyonu suretiyle, MeOH içinde, inert atm. de % 95-8 verimle [4,6-dikloro-2-

(5-metil-2-furanil)benzimidazol bileşigi gibi 2-furilbenzimidazol'leri elde etmiştir [242].

Baldwin tarafından 1981'de, 5,6-dikloro-2-(4-piridinil)benzimidazol bileşigi hazırlanmış, farmakolojik aktivitesi (antihipertansif ve ksantinoksidaz inhibe edici aktivite gibi) kontrol edilmiştir [243].

Kampfer ve arkadaşları 1981'de, 5,6-dikloro-1,2-dimetilbenzimidazol bileşiginin sülfonat ester ile reaksiyonunu bildirmiştir [244].

Gupta ve Siminovitch tarafından 1980'de, CHO hücreleri ve insan diploid fibroblastlarında DRB'ye karşı rezistans incelenmiştir [245].

Tamm ve arkadaşları tarafından 1980'de, DRB'nin, hnRNA oluşum inhibisyonunun mekanizması araştırılmıştır [246].

Kazimierczuk ve arkadaşlarının 1980'de yaptığı bir araştırmada, DRB'nin UV'si çalışılmıştır [239].

Laub ve arkadaşlarının 1980'de [247], Skolnik-David ve arkadaşlarının 1982'de [248] yaptığı çalışmalar gibi, DRB bileşigi; SV40 virüs DNA'sının transkripsiyonunun erken sonlandırılması ile ilgili çalışmalarda yer almıştır.

Harlow ve Molloy'un 1980'deki çalışmasında, DRB'nin, HeLa hücrelerinde RNA metabolizasyonuna cevabı araştırılmıştır [249].

Egyhazi ve arkadaşları tarafından 1980'de, DRB'nin, tükürük salgısında metabolizasyonu incelenmiştir [250].

Aller ve arkadaşlarının 1980'deki çalışmasında, DRB'nin, tükürük salgısında uridin transportu üzerine etkisi araştırılmış, DRB gibi diğer RNA ve protein oluşum inhibitörlerinin de transkripsiyonal aktivitenin ölçülmesi üzerine etkileri tartışılmıştır [251].

Gupta ve Hodgson'un 1981'deki araştırması ile, genetik lezyonlarda teratokarsinom mutantlarının DRB'e rezistansı test edilmiştir. Yine bu çalışmada bildirildiği gibi adenozin kinaz; adenozin ve analoglarını fosforile etmekte ve purin nükleotid metabolizasyonunda önemli rol oynamaktadır [252].

Gupta ve arkadaşlarının 1981'deki bir başka çalışması ile, aktinomisin D ve DRB gibi RNA sentez inhibitörlerinin; interferon'un antiviral etkisi üzerine dual bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. İnterferonla beraber eklendikleri zaman; antiviral gelişimin bloke olduğu, tersine, aralıklı ilave edildiklerinde

(interferondan 4-8 saat sonra); antiviral etkinin güçlendiği, bu güçlenmenin değişik interferon kaynaklı proteinlerin düzeyi ve 2',5'-oligoadenilat sentetaz enzim aktivitesi ile ilgili olduğu, sonuca bakıldığında, interferon'a selüler cevabın düzenlenip manipule edildiği, antiviral gelişim için gerekli olan interferon kaynaklı genetik transkripsiyonun; birkaç saat süreyle uzatılabileceği rapor edilmiştir [253]

Kazimierczuk ve arkadaşları tarafından 1981'de, DRB ve 2-metil-DRB'nin konformasyonu verilmiştir [254].

Stone-Wolff ve Rossman'ın 1981'deki çalışmasında, UV irradiasyonu takiben, 3-6 saat gibi değişen süreler içinde, chinese hamster (V79) hücreleri, DRB ile muamele edildiği, irradiasyondan sonra, DRB ile muamele sonucu UV-kaynaklı mutajenezis'te yeniden üretilebilir bir artışa neden olduğu, DRB'nin; hem irradie olan hem de irradie olmamış hücrelerde DNA sentezini stimüle ettiği, ve UV-mutajenezisin irradiasyondan sonraki DNA sentezinde değişiklik yaptığı rapor edilmiştir [255].

Funanage 1981'de, DRB bileşiğinin; RNA oluşum inhibisyon mekanizmasını vermiştir [256].

Tweeten ve Molloy'un 1981'de bildirdiğine göre, DRB ile, gen transkripsiyon'un erken terminasyonunun artırılması mümkün olmaktadır [257].

Pothier ve arkadaşları tarafından 1981'de, DRB'nin, vaccina virüs replikasyonunun inhibisyon mekanizması aydınlatılmıştır [258].

Sehgal ve arkadaşları 1981'de, DRB varlığında, sendai virüs kaynaklı lökositler tarafından interferon  $\alpha$ L mRNA oluşumunu incelemiştir [259].

Egyhazi ve arkadaşlarının 1982'deki çalışmasında, hnRNA oluşumunun başlatılmasının, DRB ile, tükürük bezinde inhibisyonu araştırılmıştır [260].

Chen-Kiang ve arkadaşları tarafından 1982'de, adenovirüs 2 spesifik mRNA uzatılması, DRB varlığında incelenmiş, virüs nükleoprotein kompleksi ile ilgisi araştırılmıştır [261].

Funanage tarafından 1982'de, CHO hücrelerinin DRB'e rezistansı ve karakterizasyonu ile ilgili bir çalışma yapılmıştır [262].

Tamm ve arkadaşlarının 1982'de bildirdiğine göre, DRB; HeLa hücrelerinin mitoz arası aralığını uzatmaktadır. HeLa hücrelerinin DRB ile uzun

sürekli muamelesinden sonra, DRB ile, heterojen nükleer RNA sentezinin inhibisyonu azalmıştır. Bunun sebebinin kültür ortamında DRB'nin inaktivasyonu nedeniyle olmadığı bildirilmiştir. Bilindiği gibi DRB; hnRNA sentezinin selektif bir inhibitörüdür [263].

Murray ve arkadaşlarının 1982'deki bir araştırması ile, 5,6-dikloro- ve 5,6-dikloro-2-metilbenzimidazol bileşiklerinin, yapıyla ilgili olarak aminopirin demetilaz inhibe edici aktivitesi belirlenmiştir [264].

McCall tarafından 1982'de, 5,6-dikloro-2-(6-kloro-3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-1-benzopiridin-8-il)benzimidazol bileşiği sentezlenmiş ve platelet agregasyon inhibe edici etki ile beraber rapor edilmiştir [265].

Tweeten ve Molloy 1982'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin lenfoma hücre çoğalması üzerine etkisini araştırmıştır [266].

Judson ve White tarafından 1980'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin, metan trikarbonitril (1:1) türevi hazırlanmış, fungusid ve herbisid aktivitesi incelenmiştir [267].

Baldwin 1982'de, 5,6-dikloro-2-(4-piridinil)benzimidazol bileşiğini hazırlamış, ksantin oksidaz inhibisyonunu incelemiştir [268].

Collino ve Volpe tarafından 1982'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin formaldehid ve morfolin gibi aminler ile Mannich reaksiyonu incelenmiştir. 5,6-Dikloro-1-(4-morfolinilmetil)benzimidazol bileşiği bu yolla hazırlanmış, antiinflamatuvar aktivitesi test edilmiştir. Yine bu reaksiyonla; 5,6-dikloro-1-(1-piperidinilmetil)benzimidazol türevi hazırlanmış, farmakolojik aktivitesi araştırılmıştır. Antiinflamatuvar, analjezik, düz kas gevşetici etki, gastrik sekresyon inhibe edici etki, MAO inhibitörü, antikolesteremik ve S.S.S. depresan etki; incelenen aktiviteler arasındadır [14].

Kampfer 1982'de, 5,6-dikloro-1,2-dimetilbenzimidazol bileşiğinin sülfopropil eter ile katernizasyonunu incelemiştir [269].

Collino ve Volpe 1982'de, 5,6-dikloro-1-[(4-fenil-1-piperazinil)metil]benzimidazol bileşiğini hazırlamış ve farmakolojik aktivitesini araştırmışlardır. Antidepresan, anoreksijenik ve kas gevşetici aktiviteler; araştırılan konular arasındadır [270].

Winicow ve Button 1982'de, DRB'nin, RNA oluşumu başlatılmasının inhibiyonunu bildirmiştir [271].

Puvion'un 1982'de yaptığı bir çalışma ile, karaciğer nükleolus'unda, interkromatin granüllerinin RNA'sının, DRB'e verdiği cevap araştırılmıştır [272].

Egyhazi ve arkadaşları tarafından 1982'de, DRB ve 2-metil-DRB gibi türevlerinin yapı ile ilgili olarak, RNA oluşum inhibisyonu üzerinde çalışılmıştır [273].

Harlow tarafından 1982'de, DRB'nin, HeLa hücrelerinde ribonükleotid ve RNA metabolizmasına etkisi araştırılmıştır [274].

Montandon ve Acheson'un 1982'de bildirdiğine göre, polyoma virüsü ile infekte farelerin karaciğer hücrelerinin DRB ile muamelesi sonucu, virüs RNA sentezinin % 90-8 inhibisyonu gözlenmiştir [275].

Zandomeni ve arkadaşları tarafından 1982'de, DRB'nin, RNA polimeraz II inhibisyonu araştırılmıştır [276].

Gupta ve arkadaşları tarafından 1982'de, DRB'nin, CHO hücrelerinde kimyasal mutajenitesi araştırılmıştır [277].

Tweeten ve Molloy tarafından 1982'de, DRB'nin, farelerin T lenfoma hücrelerinde mRNA oluşumu inhibisyon mekanizması incelenmiştir [266].

Gordon ve Seglen'in 1982'deki çalışmasında, DRB'nin, rat hepatositlerinde, protein oluşumu ve degradesyonu üzerine etkileri araştırılmıştır [278].

DRB'nin, *Chironomus tentans* (tatarcık)'ta Balbiani halkası gen transkripsiyonu üzerine etkisi, yine RNA sentezi ile ilgili olarak Andersson ve arkadaşları tarafından 1982'de incelenmiştir [279].

Egyhazi ve arkadaşlarının 1983'deki çalışmasında, DRB'nin, tatarcık tükrük bezinde DNA transkripsiyonunu inhibisyonu, bununla ilgili olarak fosfat metabolitleri araştırılmıştır [280].

Tamm ve Kikuchi'nin 1983'deki çalışması ile, DRB'nin, sitotoksitesi, protein ve RNA oluşum inhibisyonu ile ilgisi araştırılmıştır [281].

Mittleman ve arkadaşlarının 1983'deki çalışmasında, HeLa hücre mutantları tarafından, DRB'nin etkisiyle RNA oluşumuna rezistans geliştiği bildirilmiştir [282].

Hagiwara ve arkadaşlarının 1982'deki çalışmasında, 5,7-dikloro-4-(2,4,5-triklorofenoksi)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin kumaşları zararlılardan koruyucu etkisi HPLC ile belirlenmiştir [283].

Garuti ve arkadaşları tarafından 1982'de, 5,6-dikloro-1-(oksiranilmetil)benzimidazol bileşiği hazırlanmış ve antiviral aktivitesi test edilmiştir [284].

Collino ve Volpe tarafından 1982'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin aminometilasyonu çalışılmıştır. Bu reaksiyonla hazırlanan 5,6-dikloro-1-[(hekzahidro-1(2H)-azosinil)metil]benzimidazol bileşiğinin S.S.S. depresan etkisi araştırılmıştır. Antihipertansif, antidiabetik, gastrik sekresyon inhibitörü, antikolesteremik, S.S.S. deprese edici ve antidepresan aktivite test edilen etkiler arasındadır [285].

Kampfer ve Himmelmann 1982'de, 5,6-dikloro-1,2-dimetilbenzimidazol bileşiğinin metilfenil sülfopropil eterler ile katernizasyonunu araştırmışlardır [286].

Kazimierczuk ve arkadaşları tarafından 1982'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin metilasyonu çalışılmış; 5,6-dikloro-1-metilbenzimidazol türevi ve 5,6-dikloro-1-metil-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiği sentezlenmiştir. 5,6-Dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin ribofuranosilasyonu ile de 2-(triflorometil)-DRB bileşiği hazırlanmıştır [287].

Terashima ve arkadaşları tarafından 1982'de, 5,7-dikloro-4-(2,4,5-triklorofenoksi)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin yünlü kumaşlarda koruyucu etkisinin GC ile belirlenmesi çalışılmıştır [288].

Yamamoto 1983'te, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğinin dibromobuten ile reaksiyonunu gerçekleştirmiştir [289].

Carlsson ve arkadaşları tarafından 1983'de, 5,6-dikloro-2-[[4-metoksi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]tiyo]benzimidazol bileşiğinin sentezi yapılmış ve gastrik asid sekresyon inhibitörü olarak değerlendirilmiştir [290].

Wilson ve Hunt'un 1983'teki çalışması ile, 5,6-dikloro-2-(klorometil)benzimidazol bileşiği hazırlanmış, di-Me iminodiasetat ile reaksiyonu incelenmiştir [291].

Adamson ve arkadaşları 1984'te, 5,6-dikloro-4,7-dimetoksi-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)- ve 5,6-dikloro-4-nitro-2-

(triflorometil)benzimidazol bileşiklerinin, toksisitelerini ve yapı ile ilişkilerini incelemişlerdir [292].

Tamm 1983'te, DRB'nin HeLa hücre büyümesi üzerine etkisini araştırmıştır [293].

Zandomeni ve arkadaşları tarafından 1983'te, DRB'nin RNA oluşum inhibisyonunun invitro mekanizması üzerinde bir araştırma yapılmıştır [294].

Egyhazi ve Pigon 1983'te, DNA transkripsiyon blokeri olarak DRB tarafından, histon benzeri proteinlerin fosforilasyonunun artırılması ile ilgili bir inceleme yapmışlardır [295].

Tamm'ın 1984'teki çalışmasında, DRB bileşiğine HeLa hücrelerinin cevabı, kan serumu ile ilgili olarak verilmiştir [296].

Egyhazi ve arkadaşlarının 1984'teki araştırmasında, *Chironomus tentans*'ın kromozom IV'ün nonhiston proteininin, DRB ile tükruk bezi fosforilasyon inhibisyonu çalışılmıştır [297].

Dreyfuss ve arkadaşları 1984'te, HeLa hücre sitoplazma ribonükleoproteinlerine DRB'nin etkisini incelemişlerdir [298].

Andersson ve arkadaşlarının 1984'te bildirdiğine göre, *Chironomus tentans*'ın Balbiani halka (BR) genlerinin transkripsiyonu; nükleosid analogu olan DRB ile inhibe edilmekte, DRB ile RNA oluşumu baskılanmaktadır [299].

Byrsch tarafından 1983'te, infekte olmamış HeLa hücrelerinin DRB ile muamelesinde hnRNA oluşumu incelenmiştir [300].

Scheer ve arkadaşları tarafından 1984'te, hücre nükleolus komponentlerinin DRB ile dağılması; kopyalanan rRNA genlerinin ve kopya ürünlerin lokalizasyonu araştırılmıştır [301].

Sass 1984'te, Tatarcık polyen kromozomu'ndan, DRB ile RNA oluşumu inhibisyonunu araştırmıştır [302].

Zandomeni ve Weinmann tarafından 1984'te, DRB'e, HeLa hücre nükleolusu protein kinazının duyarlılığı çalışılmıştır [303].

Maderious ve Chen-Kiang tarafından 1984'te, DRB varlığında, insan RNA polimeraz II ile DNA transkripsiyonu ve transkripsiyon üzerine azaltıcı etkisi incelenmiştir [304].

Smalley ve Stocker 1984'te, 5,6-dikloro-2-fenil- ve 5,6-dikloro-2-(2-klorofenil)benzimidazol bileşiklerini sentezlemişlerdir [305].

Fuji Photo Film Co. Ltd. tarafından 1984'te, 5,6-dikloro-1-etil-2-(tribromometil)benzimidazol bileşiği fototermografik olarak kullanılmıştır. Daha parlak bir fon oluşturarak sis ve bulanıklığı önlediği bildirilmiştir [306].

Kazimierczuk ve arkadaşlarının 1984'te yaptığı bir çalışmada, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin trietilbenzilamonyum klorür, allil bromür ve asetoksietoksimetil klorür ile reaksiyonu incelenmiştir. Bu yolla, 5,6-dikloro-1-(2-propenil)benzimidazol bileşiği hazırlanmış, cis-hidroksilasyonu ve konformasyonel analizi, ayrıca DRB'nin oksidasyonu ve redüksiyonu da çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin asetoksietoksi metilklorür ile reaksiyonu gerçekleştirilmiştir [307].

Parton ve arkadaşları 1984'te, 5,6-dikloro-1-[(4-izotiyosiyonato fenil)metil]-2-metilbenzimidazol bileşiğinin proparjil triflat ve metilanilin ile reaksiyonunu çalışmışlardır [308].

Miyoshi ve arkadaşları 1984'te, 5,7-dikloro-4-(2,4,5-triklorofenoksi)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin yünlü kumaşlarda güveden koruyucu ajan özelliğini belirleme üzerine bir araştırma yapmışlardır [309].

Pande ve arkadaşları tarafından 1983'te, 5,6-dikloro-2-[[4-klorofenil / veya 2,4-diklorofenil / veya 3,4-diklorofenil)metil]tiyo]-, 5,6-dikloro-2-[(2,6-dikloro-4-pirimidinil)tiyo]-, 5,6-dikloro-2-[(2,6-dimetoksi-4-pirimidinil)tiyo]-, 5,6-dikloro-2-[(2-pirimidinil)tiyo]benzimidazol bileşiklerinin sentezleri ve tüberkülostatik etkileri çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-2-[[4-nitrofenil)metil]tiyo]- ve 5,6-dikloro-2-[(fenilmetil)tiyo]benzimidazol bileşiklerinin ise sadece sentezi çalışılmış ve aynı çalışmada 5,6-dikloro-2-(trisiklo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-1-iltiyo benzimidazol bileşiği de sentezlenmiştir [18].

Kazimierczuk ve arkadaşları tarafından 1985'te, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-2-metil-, 5,6-dikloro-2-(1-metiletil)- ve 5,6-dikloro-2-(triflorometil) benzimidazol bileşiklerinin Na tuzlarının ditoluoilklorodeokspentofuranoz ile reaksiyonu incelenmiştir. Bu reaksiyon ile 5,6-dikloro-1-(2-deoksi-β-D-eritropentofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi-β-D-eritropentofuranosil)-2-metil-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi-β-D-eritropentofuranosil)-2-(1-metiletil)- ve 5,6-dikloro-

1-(2-deoksi-β-D-eritropentofuranosil)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşikleri hazırlanmış, hnRNA oluşumunun inhibisyonu araştırılmıştır [310].

Weinmann ve arkadaşları tarafından 1983'te, RNA polimeraz II ile ilgili olarak, adenovirüs mRNA oluşumu başlatılmasının inhibisyonu incelenmiştir [311].

Nguyen tarafından 1984'te, 5,6-dikloro-1-[3-O-[(2-klorofenoksi)]hidroksifosfinil]-5-O-[(4-metoksifenil)difenilmetil]-2-O-(tetrahidro-4-metoksi-2H-piran-4-il)-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiğinin, N,N-dietiletanamin (1:1) ile hazırlanan türevi; diklororibofuranosilbenzimidazol türevlerinin nükleotid bağlanması araştırılması kapsamında incelenmiştir. Ayrıca 5,6-dikloro-1-[2,3-O-(metoksimetilen)-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiğinin R ve S formları hazırlanmış; korunan diklorobenzimidazol nükleotid ile nükleotid bağlanması çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-1-[5-O-[4-metoksifenil]difenilmetil]-2-O-(tetrahidro-4-metoksi-2H-piran-4-il)-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiği hazırlanmış, fosforilasyonu incelenmiştir. DRB bileşiğinin ortoformat veya diklorotetraisopropildisiloksan ile reaksiyonu incelenmiştir. 5,6-Dikloro-1-[2-O-(tetrahidro-4-metoksi-2H-piran-4-il)-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiği hazırlanmış, metoksitritilasyonu çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-1-[2-O-(tetrahidro-4-metoksi-2H-piran-4-il)-3,5-O-[1,1,3,3-tetrakis(1-metiletil)-1,3-disiloksandi-il]-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiği hazırlanmış ve desilasyonu çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-1-[3,5-O-[1,1,3,3-tetrakis(1-metiletil)-1,3-disiloksandi-il]-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiği hazırlanmış, tetrahidropiranilasyonu çalışılmıştır [312].

Ake ve Peaud-Lenoel tarafından 1985'te, DRB bileşiğinin, sitokinin aktivitesini inhibisyonu üzerinde bir çalışma yapılmıştır [313].

Leong ve arkadaşları tarafından 1985'te, DRB; mutajen çalışmalarla ilgili olarak insan lenfoblastlarında kullanılmıştır [314].

Holst ve Egyhazi'nin 1985'te yaptığı bir çalışma ile, DRB'nin *chironomus tentans*'ta gen tanımlanmasına ve protein fosforilasyonuna duyarlılığı incelenmiştir [315].

Kazimierczuk ve arkadaşlarının 1985'te yaptığı çalışmada, DRB ve analoglarının hazırlanışı, hnRNA oluşumu inhibisyonu incelenmiş, DRB bileşiğinin antiviral ve sitotoksik aktivitesi araştırılmıştır [310].

Zandomeni ve arkadaşları 1986'da, DRB'nin kazein kinaz II ile ilgili olarak, timus bezinde DNA transkripsiyonunun inhibisyonunu araştırmışlardır [316].

Dianzani ve arkadaşlarının 1986'da gerçekleştirdiği çalışmalardan ilkinde, DRB ile muamele edilen mononükleer lökosit ve bilinen insan interferon alttipi oluşumu üzerinde durulmuştur [317]. Diğer bir çalışmada ise, DRB ile insan mononükleer hücrelerin artışı suretiyle interferon benzeri protein oluşumu üzerinde çalışmalar yapılmıştır [318].

Fedan ve arkadaşları 1986'da, 5,6-dikloro-1-[5-O-[hidroksi [[hidroksi(fosfonoksi)fosfinil]oksi]fosfinil] $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiğinin, yapıyla ilgili olarak düz kas kasılması üzerine etkisini çalışmıştır [319].

Noujaim ve arkadaşları 1986'da, DRB'nin biyokimyasal ve biyolojik etkilerini araştırmıştır [320].

Loenn ve Loenn'in 1987'de yaptıkları çalışmada, DRB'nin DNA hasarı araştırılmış, DNA topoizomeraz ile etkileşimi çalışılmıştır [321].

Dawson ve Boyd tarafından 1987'de, DRB'nin *Cowpea chlorotic mottle* virüs ve *tobacco mosaic* virüs çoğalmasına etkisi, yapı ile ilgili olarak çalışılmıştır [322].

Mukherjee ve Molloy tarafından 1987'de yapılan bir çalışmada, DRB ile  $\beta$ -Hb gen inhibisyonunun transkripsiyonu, Friend eritrolökemik hücrelerde araştırılmıştır [323]. Mukherjee tarafından 1988'de yapılan bir çalışmada da, DRB bileşiğinin  $\beta$ -Hb ile ilgili DNA transkripsiyonunun inhibisyonu; Friend eritrolökemik hücrede incelenmiştir [324].

Okazaki ve arkadaşları tarafından 1985'te, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğinin kloroaseton ve bromoetilsüksinimid ile reaksiyonu çalışılmıştır [325].

King ve Joiner 1986'da, 5,6-dikloro-2-[[[3,5-dimetil-4-(4-morfolinil)-2-piridinil]metil]sülfinil/tiyo]benzimidazol bileşiğini, ülser inhibitörü olarak hazırlamışlardır [326].

Okazaki ve arkadaşları tarafından 1986'da [327], Kubodera ve Okazaki tarafından 1987'de [328]; 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğini içeren fotoğrafik duyarlı boyalar hazırlanmıştır. Bu bileşik, Okazaki ve arkadaşları tarafından 1986'da yapılan bir başka çalışma ile, fotoğrafik spektral duyarlılığı olarak da incelenmiştir [329].

Rashid ve Mumma 1986'da, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin, bakteriyel DNA hasarı indüksiyonunu araştırmışlardır [330].

Lazer tarafından 1986'da, 5,6-dikloro-2-[(2,2,2-trifloroetil)sülfonil]benzimidazol bileşiği hazırlanmış ve antiinflamatuvar ve antiartritlik aktivitesi çalışılmıştır [15]. Bileşiğin hazırlanışı ve antiinflamatuvar aktivitesi, Lazer ve arkadaşları tarafından 1987'de tekrar araştırılmıştır [16]. Her iki çalışmada da, 5,6-dikloro-2-[(2,2,2-trifloroetil)tiyo]benzimidazol bileşiği de hazırlanmış ve oksidasyonu araştırılmıştır [15-16].

Sato ve arkadaşları 1987'de, 5,6-dikloro-2-(klorometil)benzimidazol bileşiğini hazırlamış, aminopiridin ile kondensasyonunu çalışmışlardır [331].

Essassi ve Fifani tarafından 1987'de, 5,6-dikloro-2-(5-{metil/fenil}-1H-pirazol-3-il)benzimidazol bileşiğinin hazırlanışı ve faz transfer koşulları altında siklizasyonu gerçekleştirilmiştir [332].

Öğretir ve Demirayak'ın 1986'da yaptıkları çalışmada, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin bazıklığı araştırılmıştır [333].

Heywang ve arkadaşları 1988'de, 5,6-dikloro-1-[(dikloroflorometil)tiyo]-4,7-dimetil-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin mikrobisid ve fungusid olarak hazırlanışını ele almıştır [334].

Cox ve arkadaşları 1988'de, 5,6-dikloro-1-metil-2-[2-(metilsülfinil)fenil]benzimidazol bileşiğini hazırlamışlar ve gastrik sekresyon inhibisyon reaksiyonlarını incelemişlerdir [27].

Horikoshi ve arkadaşları 1987'de, DRB'nin RNA oluşum inhibisyonunu, kazein kinaz II üzerine etkisini incelemişlerdir [335].

Widell ve arkadaşları tarafından 1988'de, DRB ile, doku kültüründe hepatit A virüs replikasyonunun artırılması üzerinde çalışmalar yapılmıştır [336].

Bianco-Colomas ve arkadaşları tarafından 1988'de, DRB'nin kullanımı ile, *Amaranthus tricolor*'da sitokinin'lerin ve ışığın etkisi ile amarantin sentezi çalışılmıştır [337].

Vlasova ve Zhimulev'in 1988'de yaptıkları araştırmada, DRB ile, *Drosophila melanogaste*'in polyten kromozom transkripsiyonunun inhibisyonu çalışılmıştır [338].

Overberg ve arkadaşları tarafından 1988'de, DRB ile ilgili olarak, hayvan böbrek hücrelerinin UV-radyasyona duyarlılığı, RNA polimeraz II inhibisyonu incelenmiştir [339].

Chaly ve arkadaşları tarafından 1988'de, DRB'nin lenfositlerde, nükleer matriks cevabı araştırılmıştır [340].

Gallinaro ve arkadaşları tarafından 1988'de, DRB varlığında, adenovirüs 2 mRNA aternat poliadenilasyon yöresinin seçimi üzerinde çalışma yapılmıştır [341].

Chodosh ve arkadaşları 1989'da, DRB ile, RNA polimeraz II transkripsiyonu uzatılmasının inhibisyon mekanizmasını araştırmıştır [342].

Meijer ve arkadaşları 1989'da, (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiğinin, deniz yıldızında, oosit olgunlaşması inhibisyonunu çalışmıştır [343].

Ovinanen ve arkadaşları tarafından 1989'da, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritropentofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritropentofuranosil)-2-metil-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritropentofuranosil)-2-(1-metiletil)benzimidazol, DRB ve 2-metil-DRB bileşiklerinin asid-katalizli hidrolizi, bununla ilgili olarak kinetikleri ve asitlik sabiti araştırılmıştır [344].

Gupta 1989'da, DRB bileşiğinin memeli hücrelerinde rezistansını ve mekanizmasını çalışmıştır [345].

Saeki ve arkadaşları 1988'de, 5,6-dikloro-2-[(2,4-dinitro-1-naftalenil)tiyo]benzimidazol bileşiğini içeren fotoğrafik materyal hazırlamıştır [346].

Arai ve arkadaşları tarafından 1988'de, 5,6-dikloro-2-[[[2-(4-klorofenil)-5-metil-1H-imidazol-4-il]metil]sülfinil/ tiyo]benzimidazol bileşiği, antiülser ajan olarak hazırlanmıştır. 5,6-Dikloro-2-[[[5-metil-2-fenil-1H-imidazol-4-il]metil]tiyo]benzimidazol bileşiği de aynı amaçla hazırlanmıştır [347].

Weston ve arkadaşları tarafından 1988'de, E-dikloro-1-(3,7-dimetil-2,6-oktadienil)-2-metilbenzimidazol bileşiğinin pestisid olarak hazırlanışı verilmiştir [348].

Mugnier tarafından 1988'de, 4,5-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğinin herbisid etkisi nedeniyle yapılan çalışmada, *Anagallis arvensis*'in köklerinden büyüme/gelişmeye translokasyonu değerlendirilmiştir [349].

Yokomori 1988 yılında yaptığı çalışmada, 5,6-dikloro-2-[2-[(3-piridinilmetil)tiyo]fenil]benzimidazol bileşiğinin, serebral hastalıklar için ilaç olarak hazırlanışını ele almıştır [350].

Tanaka ve arkadaşları 1988'de, 5,6-dikloro-2-[[[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]sülfinil/tiyo]benzimidazol bileşiğinin, antiülser ajan olarak hazırlanışını bildirmişlerdir [29].

Fischli ve arkadaşları tarafından 1989'da, 5,6-dikloro-2-[[[(4-metoksi-3-metil-2-piridinil)metil]sülfinil/tiyo]benzimidazol bileşiğinin hazırlanışı ve gastrik sekresyon inhibitörlerinin hazırlanışında reaksiyonları çalışılmıştır [28].

Maki ve arkadaşları, 1989'da, 5,6-dikloro-2-(heptafloropropil)benzimidazol bileşiğini; insektisid ve akarisid olarak hazırlamışlardır [22].

Meggio ve arkadaşları 1990'da, 5,6-dikloro, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritropentofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(5-O-fosfono- $\beta$ -D-ribofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(3-O-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-, 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosilbenzimidazol (DRB), 5,6-dikloro-2-metil-1- $\beta$ -D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosil-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiklerinin kazein kinaz 1 ve 2 inhibisyonunu, kinetiklerini çalışmışlardır [351].

Stevens ve Maupin'in 1989'da bildirdiğine göre, insan plasental RNA polimeraz II; büyük alt ünitelerin C-uçlarında, kısmen saflaştırılmış proteinkinaz tarafından fosforillenmekte ve fosforilasyon; nükleosid analoglarına da (DRB gibi) duyarlı olmaktadır [352].

Zandomeni 1989'da, DRB bileşiğinin, kazein kinaz II'yi inhibisyon kinetiklerini ve mekanizmasını araştırmıştır [353].

Noaillac-Depeyre ve arkadaşları tarafından 1989'da yapılan bir çalışmada, DRB bileşiğinin; CHO hücrelerinin nükleolus'undaki içeriği ve nükleol'in distribüsyonu; protein fosforilasyonu ile değerlendirilmiştir [354].

Kaufmann tarafından 1989'da, DRB bileşiğinin, endonükleolitik DNA yarılmasını artırması araştırılmıştır [355].

Palczewski ve arkadaşları 1990'da, DRB bileşiğinin, rodopsin kinaz inhibisyonunu ve kinetiklerini vermiştir [356].

Dostmann ve arkadaşları tarafından 1990'da yapılan bir çalışmada, protein kinaz I ve II cAMP'ye bağımlı A ve B bağlanma yörelerine, (R)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)-β-D-ribofuranosil]-, (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)-β-D-ribofuranosil]- ve 5,6-dikloro-1-[3,5-O-fosfiniko-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşikleri için farklı bağlanma afiniteleri araştırılmıştır [357].

Braddock ve arkadaşlarının 1991'deki araştırmasında, DRB bileşiğinin gen tat proteininin HIV-1 virüs inhibisyonu suretiyle RNA kovalent modifikasyonu değerlendirilmiştir [358].

Van ments-Cohen ve arkadaşları tarafından 1991'de, 5,6-dikloro-1-(3,5-O-fosfiniko-β-D-ribofuranosil)benzimidazol bileşiğinin, *Dictyostelium discoideum*'a bağlanması, nükleotid spesifikliğı çalışılmıştır [359].

Harrold ve arkadaşları tarafından 1991'de, DRB bileşiğinin mRNA stabilitesinde ve geçerliliğini kaybetmiş olan çalışmalarda değerlendirilmesi ve metodların karşılaştırılması yapılmıştır [360].

Hioki ve arkadaşları 1990'da, 5,6-dikloro-2-[(2,4-dinitro-1-naftalenil)tiyo]benzimidazol bileşiğini ve metin boyası içeren fotoğrafik emilsiyonlar hazırlamışlar, sis/bulanıklığın azaltılması ve hızın artırılması üzerinde çalışmışlardır [361].

Formina ve arkadaşları 1989'da, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin türevlerini, asimetric boyaların dayanak noktası olarak değerlendirmiştir [362].

Eastman Kodak Co. 1990'da, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğinin, kaprolaktam türevleri ile reaksiyonlarını çalışmıştır [363].

Suzuki ve arkadaşları 1990'da, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin, vazodilatör heterosiklilheksitol'ün hazırlanmasında reaksiyonunu çalışmışlar, 5,6-dikloro-1-(3-kloropropil)benzimidazol bileşiğinin, vasodilatör heterosiklilheksitol için ara basamak olarak hazırlanışından bahsetmişlerdir [364].

Fisons Plc. tarafından 1991'de, 5,6-dikloro-1-metil-2-[2-(metilsülfenil)fenil]-, 5,6-dikloro-2-[2-(metiltiyo)fenil]- ve 5,6-dikloro-1-metil-2-[2-(metiltiyo)fenil]benzimidazol bileşikleri; antiinflamatuvar ve gastrik asid sekresyon inhibitörü için ara basamak olarak hazırlanmıştır [17].

Demirayak ve Öğretir tarafından 1990'da, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin asiditesi verilmiştir [365].

Okusa ve arkadaşları'nın 1991'de gerçekleştirdiği iki ayrı çalışmada, (E)-5,6-dikloro-1-etil-2-(2-feniletetil)benzimidazol bileşiği, spektral duyarlı fotoğrafik materyalde ele alınmıştır [366]. Yine bu bileşiği içeren fotoğrafik materyaller de kullanılmıştır [367].

Inagaki 1992'de, 5,6-dikloro-1-etil-2-metil- ve 5,6-dikloro-1-(1-metiletetil)-2-metilbenzimidazol bileşiklerinin, bromopropiyofenon ile reaksiyonunu çalışmıştır [368].

Townsend ve Drach tarafından 1992'de, 2,4-dikloro-6-(triflorometil)-, 2,4-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-6-(triflorometil)-, 2,5-dikloro-, 2,5-dikloro-6-floro-, 2,5-dikloro-6-floro-1-β-D-ribofuranosil-, 2,5-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-, 2,6-dikloro-5-floro-1-β-D-ribofuranosil-, 2,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-, 4,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-2-(triflorometil)-, 5,6-dikloro-2-iyodo-1-β-D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-2-[(fenilmetil)tiyo]-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşikleri antiviral ajan olarak hazırlanmıştır. 2,4-Dikloro-1-(2,3,5-tris-O-(fenilmetil)-α-D-ribofuranosil)-, 2,4-dikloro-1-(2,3,5-tris-O-(fenilmetil)-β-D-ribofuranosil)-, 2,5(6)-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranosil)-, 2,5(6)-dikloro-6(5)-floro-1-(2,3,5-tri-O-asetil-α/β-D-ribofuranosil)-, 4,6-dikloro-2-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranosil)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiklerinin; antiviral ajanların hazırlanışında oluşumu ve reaksiyonu verilmiştir [369].

Ruf ve Pfliederer tarafından 1991'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin triaçilribofuranosil asetat ile glikozidasyonu yapılmıştır. 5,6-Dikloro-1-[2-O-[(2,5-diklorofenoksi)hidroksifosfinil]-3-O-[(1,1-dimetiletetil)dimetilsilil]-5-O-[(4-metoksifenil)difenilmetil]-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiğinin piridin ile karışımı (1:1) hazırlanmış ve diklorobenzimidazol nükleotid monomeri ve dimeri ile kenetlenmiştir. 5,6-Dikloro-1-[3-O-[2,5-diklorofenoksi]hidroksifosfinil]-2-O-

[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-5-O-[(4-metoksifenil)difenilmetil]- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığının piridin ile karışımı (1:1) hazırlanmış ve benzimidazol nükleotidlerin hazırlanışında reaksiyonları verilmiştir. 5,6-Dikloro-1-[2-O-[(2,5-diklorofenoksi)[2-(4-nitrofenil)etoksi]fosfinil]-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-5-O-[(4-metoksifenil)difenilmetil]- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığı hazırlanmış ve detritilasyonu veya trietilamonyum tuzu oluşumu çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-1-[3-O-[(2,5-diklorofenoksi)[2-(4-nitrofenil)etoksi]fosfinil]-2-O-[(1,1-dimetiletil) dimetilsilil]-5-O-[(4-metoksifenil)difenilmetil]- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığı hazırlanmış ve trietilamonyum tuzu oluşumu, diklorobenzimidazol oligonükleotidlerin hazırlanmasında çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-1-[2-O-[(2,5-diklorofenoksi)[2-(4-nitrofenil)etoksi]fosfinil]-3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığının hazırlanışı ve diklorobenzimidazol nükleotid monomer ile kenetlenmesi çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-1-[2-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-3-O-[hidroksi[2-(4-nitrofenil)etoksi]fosfinil]-5-O-[(4-metoksifenil)difenilmetil]- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığı; N,N-dietiletanamin ile karışımı (1:1) hazırlanmış ve diklorobenzimidazol nükleotid monomeri ve dimeri ile kenetlenmesi ele alınmıştır. 5,6-Dikloro-1-[3-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-2-O-[hidroksi[2-(4-nitrofenil)etoksi]fosfinil]-5-O-[(4-metoksifenil)difenilmetil]- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığı; N,N-dietiletanamin ile karışımı (1:1) hazırlanmış ve diklorobenzimidazol nükleotid monomeri ve dimeri ile kenetlenmesi ele alınmıştır. 5,6-Dikloro-1-[2(3)-O-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-5-O-[(4-metoksi fenil)difenilmetil]- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığı hazırlanmış ve diklorofenil fosforamidit ile fosforilasyonu çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-1-[5-O-[(4-metoksi fenil)difenilmetil]- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığının hazırlanışı ve tiyolasyonu, benzimidazol oligonükleotidlerin hazırlanmasında çalışılmıştır. DRB bileşığının de, hazırlanışı ve tritilasyonu, diklorobenzimidazol oligonükleotidlerin hazırlanışında çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-1-(2,3,5-tri-O-benzoil- $\beta$ -D-ribofuranosil)benzimidazol bileşığının hazırlanışı ve debenzoilasyonu, diklorobenzimidazol oligonükleotidlerin hazırlanışında verilmiştir [370].

Sandberg ve arkadaşları tarafından 1991'de, (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşığının, cAMP'ye

bağımlı protein kinaz platelet aktivasyonu, klorofeniltiyo-cAMP ile ilgisi araştırılmıştır [371].

Marciniak ve Sharp tarafından 1991'de, DRB bileşiğinin HIV-1 virüs transkripsiyonu uzatan kompleksleri inhibisyonu ele alınmıştır [372].

Dobrowolska ve arkadaşları tarafından 1991'de, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(3-O-metil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(5-O-fosfono- $\beta$ -D-ribofuranosil)benzimidazol ve DRB bileşiklerinin, mısır tohumları (fideleri) kazein kinaz'ını inhibisyonu, yapıyla ilgili olarak kinetikleri çalışılmıştır [373].

Roberts ve Bentley tarafından 1992'de, DRB bileşiği ile ilgili olarak fare gen c-myc azalmasının hafifletici fonksiyonu; başlangıç yöresinden mesafe ile incelenmiştir [374].

Kephart ve arkadaşları tarafından 1992'de yapılan bir çalışmada, purin nükleosid analogu DRB varlığında, RNA polimeraz II uzatan kompleks aktivitenin invitro işleyişi üzerinde durulmuştur [375].

Stefanelli ve arkadaşları 1992'de, Timosit'te DRB'nin ornitin dekarboksilaz indüksiyonunu araştırmışlardır [376].

Bodor tarafından 1992'de, DRB, beyne hedeflenmiş ön-ilaçlar olarak, açiloksimetilfosfonat türevleri halinde hazırlanmıştır [377].

Nass ve arkadaşları 1992'de, 5,6-dikloro-1-(3,5-O-fosfiniko- $\beta$ -D-ribofuranosil)benzimidazol bileşiğinin; cAMP'ye monoklonal bağlanma inhibisyonunu incelemişlerdir [378].

Flamigni ve arkadaşları tarafından 1992'de yapılan bir çalışmada, DRB bileşiğinin; hayvan hücre süperindüksiyonu ile, ornitin dekarboksilaz oluşumu çalışılmıştır [379].

Genieser ve arkadaşları tarafından 1992'de, (R) ve (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]- ile 5,6-dikloro-1-(3,5-O-fosfiniko- $\beta$ -D-ribofuranosil)benzimidazol bileşiğinin hazırlanışı, lipofilitesi, dipol momenti ve HOMO-LUPO enerjileri çalışılmıştır [380].

Schaap ve arkadaşları tarafından 1993'te, (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiğinin, cAMP reseptör

ve protein kinaz A ve cAMP-fosfodiesteraz bağlanma afinitesi ve *Dictyostelium* cAMP-düzenli genlerinin bileşiğe cevabı araştırılmıştır [381].

Bodor tarafından 1992'de gerçekleştirilen bir çalışmada, DRB bileşiğinin fosfat türevleri, hedeflenmiş ilaç salıverilmesi üzerinde çalışılmıştır [382].

Devivar ve arkadaşları 1992'de, 2-iyodo-DRB bileşiğini hazırlamış, antiviral aktivitesini araştırmışlardır. 5,6-Dikloro-2-iyodo-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranosil)benzimidazol bileşiği de hazırlanmış, deasetilasyonu ve oksidasyonu bildirilmiştir [383].

Vancura ve arkadaşlarının 1993'te yaptığı araştırmada, 5,6-dikloro-1-(5-O-fosfono-β-D-ribofuranosil)benzimidazol bileşiğinin; kazein kinaz-1 geni YCK-2 kodlu, *Saccharomyces cerevisiae*'nin izoform parçasını inhibisyonu çalışılmıştır [384].

Meulia ve arkadaşlarının 1993'te yaptığı araştırma ile, DRB bileşiğini kullanarak, xenopus oositlerinde, RNA polimeraz II transkripsiyon kompleks analizi gerçekleştirilmiştir [385].

Siegel ve arkadaşlarının 1992'deki çalışmasında, 5,6-dikloro-2-[7-(5,6-dikloro-1H-benzimidazol-1-il)-2,4,6-heptatrieniliden]-1,3-dihidrobenezimidazol bileşiği, ışığa duyarlı, gümüş halojenür emülsiyonu olarak hazırlanmıştır [386].

Inagaki ve Kobayashi tarafından 1992'de, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğinin bromopropiyofenon ile reaksiyonu, debrominasyonu, laser-kayıt ortamı çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-2-metil-1-propilbenzimidazol bileşiğinin bromopropiyofenon ve anisol ile reaksiyonu, bilgi-kayıt ortamı için verilmiştir [387].

Oshima ve arkadaşları tarafından 1992'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin, Me(kloroetiliden)dihidrobenezoksepinkarboksilat ile süstitüsüyonu çalışılmıştır [388].

Iddon ve arkadaşları tarafından 1992'de, 5,6-dikloro-2-(metiltiyo)benzimidazol bileşiği üzerinde çalışılmıştır [389].

Monses ve arkadaşları 1993'te, 5,6-dikloro bileşiğinin, yapıyla ilgili olarak oosit olgunlaşma cevabını araştırmışlardır [390].

Mattes ve arkadaşları 1993'te, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğinin, trifloroetil toluensülfonat ile reaksiyonunu gerçekleştirmiştir [391].

Kagawa ve arkadaşlarının 1992'deki çalışmasında, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğinin reaksiyonu, iyi renk duyarlılığı için araştırılmış, bileşikten fotoğrafik duyarlı boyaların hazırlanışı bildirilmiştir [392].

Yoshioka ve arkadaşları 1992'de, 5,6-dikloro-2-oktilbenzimidazol bileşiğini, bakır'ın yüzey bakımında kullanmışlardır [393]. Sasahara ve Oono ise 1993'te, 5,6-dikloro-2-heksilbenzimidazol bileşiğinin sulu solüsyonlarını, bakır'ın, koruyucu olarak kaplanmasında kullanılabileceğini rapor etmişlerdir [394].

Aikawa ve Aoki 1994'te, 5,6-dikloro-1-heksil-2-metilbenzimidazol bileşiğini, antihiperlipidemik veya antiarteriosklerotik ajan olarak incelemişler, bunu içeren farmasötik bileşikler üzerinde durmuşlardır [395].

Uneyama ve Kobayashi'nin 1994'te yaptıkları çalışmada, 5,6-dikloro-1-(3,4-diklorofenil)-2-(triflorometil)- ve 6,7-dikloro-1-(3,4-diklorofenil)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşikleri; asetonitril içinde, glassy karbon üzerinde imidamid'in elektrokimyasal oksidasyonu suretiyle hazırlanmıştır [396].

Laychock 1993'te, (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiği ile, cAMP-ortamlı insülin açığa çıkarılmasının uyarılmasını araştırmıştır [397].

Soede ve arkadaşlarının 1993'te yaptığı çalışmada, 5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiği ile, *Dictyostelium discoideum*'un cAMP reseptörlerinin aktivasyonu üzerinde durulmuştur [398].

Haldane ve arkadaşlarının 1993'te yaptığı çalışmada, DRB bileşiğine, topoizomeraz II-yönlü ilaçların cevabı; sitotoksik mekanizma ile araştırılmıştır [399].

Davis ve arkadaşlarınca 1993'te yapılan araştırmada, DRB bileşiği etkisiyle, lenfositlerde, nükleer transkripsiyon alanının bozulması üzerinde çalışılmıştır [400].

Farin ve Yang 1994'te, DRB bileşiği ile, yığın-oosit kompleksinde, gonadotropin-kaynaklı oluşum kabarcığının ayrışma inhibisyonunu incelemişlerdir [401].



Vavrova 1993'te, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiğinin hidroksialkilsülfonik asid ile sülfoalkilasyonunu ve katernizasyonunu çalışmıştır [409].

Itoh ve arkadaşları 1994'te, 5,6-dikloro-1-metilbenzimidazol bileşiğini sentezlemişlerdir [410].

Takagi ve Inagaki 1994'te, 5,6-dikloro-1-etil-2-metil- ve 5,6-dikloro-2-metil-1-(1-metiletil)benzimidazol bileşiklerinin bromopropiyofenon ile reaksiyonunu bildirmişlerdir [411].

Mikhailopulo ve arkadaşları tarafından 1994'te, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\alpha$ -L-eritro-pentofuranosil)benzimidazol ve DRB bileşikleri; enzimik transglikozilasyonda substratlar olarak incelenmiştir [412].

Kawashima 1994'te, 5,6-dikloro-1-fenil-2-[2-[4-(1-piperidinil)fenil]etenil]benzimidazol bileşiğini, fotoğrafik stabilizer olarak çalışmıştır [413].

Orjaves-Venero ve Rodes-Solanes tarafından 1994'te, 5,6-dikloro-1-(fenilmetil)-2-(1-piperazinil)benzimidazol bileşiği; 5-HT<sub>3</sub> antagonistleri olarak hazırlanan 1-benzil-2-piperazinobenzimidazol kapsamında çalışılmıştır [414].

Davie ve Murphy tarafından 1994'te, DRB ve actinomisin D ile muamele edilen memeli hücre alanı incelenmiş, DRB vasıtasıyla kromatinde histon H2B'nin selektif redüksiyon düzeyleri araştırılmıştır [415].

Watson ve Moore'nin 1993'te gerçekleştirdiği çalışmada, DRB bileşiği ile HIV-1 Tat trans-aktivasyon inhibisyonu, liposom-aracılıklı DNA uptake ve paralel ELISA sistemi kullanarak kantitasyonu çalışılmıştır [416].

Meinecke ve arkadaşlarının 1994'te bildirdiğine göre, (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiğinin, insan siklik GMP-bağımlı protein kinaz I $\beta$  aşırı salımı; fosfoprotein'in fosforilasyonunu artırmaktadır [417].

Schultz ve arkadaşlarının 1994'teki çalışmasında, 5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşiğinin yüksek potens, uzatılmış etki veya hızlı reversibilite için optimize edilmiş cAMP'nin sabit membran türevleri çalışılmıştır [418].

Gosselin ve arkadaşlarının 1994'te yaptığı çalışmada, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-[2-deoksi-3,4-O-(1-metiletiliden)- $\alpha$ -L-eritro-pentopiranosil]-, 5,6-

dikloro-1-(2-deoksi- $\alpha$ -L-eritro-pentopiranosil)-, 5,6-dikloro-1-(3,5-di-O-benzoil- $\beta$ -D-ksilofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-benzoil- $\beta$ -D-ribofuranosil)-, 5,6-dikloro-1- $\alpha$ -D-liksofuranosil-, 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ksilofuranosil-, 5,6-dikloro-1-[3,4-O-(1-metiletiliden)- $\alpha$ -L-arabinopiranosil]benzimidazol bileşikleri hazırlanmış, antiviral aktiviteleri ve 5,6-diklorobenzimidazol nükleosidlerin hazırlanışında reaksiyonları verilmiştir. Yine bu çalışma kapsamında 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-arabinofuranosil-, 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-liksofuranosil-, 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-1-[3,5-O-[1,1,3,3-tetrakis(1-metiletil)-1,3-disiloksan diil]- $\beta$ -D-liksofuranosil]-, 5,6-dikloro-1-[3,5-O-[1,1,3,3-tetrakis(1-metiletil)-1,3-disiloksandiil]- $\beta$ -D-ksilofuranosil]benzimidazol bileşikleri hazırlanmış ve antiviral aktivileri çalışılmıştır [8].

Macor 1994'te, (R)-6,7-dikloro-1-[3-[(1-metil-2-pirolidinil)metil]-1H-indol-5-il]benzimidazol bileşimini, serotoninergik agonist (5-HT<sub>1</sub>) olarak hazırlamıştır [419].

Russell-Jones ve arkadaşları tarafından 1994'te, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiği, peptid ve proteinlerin oral alınması için polimerlerin kullanılarak; B<sub>12</sub> vitamini taşınma sisteminin güçlendirilmesi konusunda incelenmiştir [420].

Lunkenheimer ve arkadaşları tarafından 1994'te, 4,6/5,6/5,7-dikloro-1-(etoksümetil)-2-(triflorometil)-, 5-[2,6-dikloro-4-(triflorometil)fenoksi]-1-(etoksümetil)-2-(triflorometil)-, 6-[2,6-dikloro-4-(triflorometil)fenoksi]-1-(etoksümetil)-2-(triflorometil)-, 5-[2,6-dikloro-4-(triflorometil)fenoksi]-1-(propoksümetil)-2-(triflorometil)-, 6-[2,6-dikloro-4-(triflorometil)fenoksi]-1-(propoksümetil)-2-(triflorometil)benzimidazol bileşikleri hazırlanmış ve pestisid aktiviteleri bildirilmiştir. 4,6-Dikloro-2-(triflorometil)- ve 5-[2,6-dikloro-4-(triflorometil)fenoksi]-2-(triflorometil)benzimidazol bileşikleri de hazırlanmış, pestisidlerin hazırlanmasında reaksiyonları çalışılmıştır [421].

De Rossi ve arkadaşları tarafından 1994'te yapılan bir çalışmada, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin siyanin türevleri, siyanin boyaların J-agregasyon davranışı üzerine; N-alkil zincir uzunluğunun etkisinin araştırılmasında kullanılmıştır [422].

5,6-Dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşigi; Li ve Peng tarafından 1995'te, unsym. benzimidazoloindokarbosiyanin boyaların başlangıç maddesi olarak kullanılmıştır [423].

Townsend ve Drach'ın 1994'teki çalışmasında, 2,5-dikloro-6-floro-, 2,5-dikloro-6-floro-1-β-D-ribofuranosil-, 2,6-dikloro-5-floro-1-β-D-ribofuranosil-, 2,5-dikloro-6-floro-1-(2,3,5-tri-O-asetil)-α-D-ribofuranosil-, 2,5-dikloro-6-floro-1-(2,3,5-tri-O-asetil)-β-D-ribofuranosil-, 2,6-dikloro-5-floro-1-(2,3,5-tri-O-asetil)-α-D-ribofuranosil-, 2,6-dikloro-5-floro-1-(2,3,5-tri-O-asetil)-β-D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-2-iyodo-1-β-D-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-2-[(fenilmetil)tiyo]-1-β-D-ribofuranosil-, 2,5-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-, 2,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-, 2,4-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-6-(triflorometil)-, 4,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-2-(triflorometil)-, 2,5-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranosil)-, 2,6-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranosil)-, 4,6-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-D-ribofuranosil)-2-(triflorometil)-, 2,4-dikloro-5-(triflorometil), 4,6-dikloro-2-(triflorometil)-, 2,4-dikloro-6-(triflorometil)-1-[2,3,5-tris-O-(fenilmetil)-α-D-ribofuranosil]-, 2,4-dikloro-6-(triflorometil)-1-[2,3,5-tris-O-(fenilmetil)-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşikleri; antiviral ajanlar olarak polisüstitüe benzimidazol nükleosidleri konusunda incelenmiştir [424].

Szyszka ve arkadaşları tarafından 1995'te, 4,6/5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosilbenzimidazol bileşigi; *Saccharomyces cerevisiae* ve diğer kaynaklardan elde edilen protein kinazlar CKI ve CKII'nin selektif inhibitörleri olarak incelenen halobenzimidazoller ve benzotriazoller konusunda araştırılmıştır [425].

De Rossi ve arkadaşlarının 1995'te yaptıkları çalışma ile, 5,6-dikloro-1-dodesil/oktil/etil-2-metilbenzimidazol bileşikleri, alkil süstitüentlerin değiştirilmesi suretiyle siyanin boya J-agregasyonun kontrolünde arabasamak olarak verilmiştir [426].

Mikhailopulo ve arkadaşları 1995'te, 5,6-diklorobenzimidazol bileşigini; purin nükleosid fosforilaz ile katalizlenen reaksiyonda benzimidazol türevlerinin yapı-etki ilişkileri kapsamında incelemişlerdir [427].

Ruchaud ve arkadaşları 1995'te, (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]-, 5,6-dikloro-1-(3,5-O-fosfiniko- $\beta$ -D-ribofuranosil)- ve 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosilbenzimidazol bileşikleri için; IPC-81 lökemi hücrelerinde bir apoptosis (programlı hücre ölümü) sistemi kullanarak, hidrolize olabilen cAMP-analoglarına birkaç biyolojik cevap yol kanıtı sağlamışlardır [428].

Townsend ve arkadaşları tarafından 1995'te, 5,6-dikloro-2-iyodo-1- $\beta$ -D-ribofuranosil- ve 5,6-dikloro-2-iyodo-1-(2,3,5-tri-O-asetil- $\beta$ -D-ribofuranosil) benzimidazol bileşiklerinin sentezleri ve antiviral aktiviteleri; trihaloribofuranosilbenzimidazollerin sitotoksitesi çalışılmıştır [429].

Muresan ve arkadaşları tarafından 1995'te yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-1-(3,5-O-fosfiniko- $\beta$ -D-ribofuranosil)- ve (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol bileşikleri için, protein kinaz reseptörlerine sikloadenozin monofosfat türevlerinin bağlanması için MTD ile; karşılaştırmalı yapı-etki ilişkileri verilmiştir [430].

Daluge 1995'te, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğinin; antiviral terapötik nükleosid analoglarını ve bunların kullanılışlarını araştırmıştır [9].

Yankulov ve arkadaşları tarafından 1995'te, DRB bileşiği; transkripsiyonal uzama inhibitörü olarak bildirilmiştir. 5,6-Dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosil benzimidazol'un; proteinkinaz ile biraraya gelmiş transkripsiyon faktörü IIIH'ı inhibe ettiği rapor edilmiştir [431].

Aikawa ve Aoki tarafından 1995'te bildirildiğine göre, 5,6-dikloro-1-{dodesil/(2-etilheksil)/heptil/heksil/(1-okstetradesil)}-2-metilbenzimidazol bileşikleri; ACAT inhibitörleri olarak kondanse imidazollerini içeren hipolipemikler ve antiarterosklerotikler olarak incelenmiştir. 5,6-Dikloro-2-metilbenzimidazol bileşiğinin alkilasyonu veya açılması bu amaç için çalışılmıştır [30].

Poehler ve arkadaşlarının 1995'te yaptıkları çalışmada, (S)-5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)- $\beta$ -D-ribofuranosil]benzimidazol için; baculovirüs sistemi kullanarak cGMP-ye bağımlı proteinkinazlar I $\beta$  ve II'nin temizlenmesi (saflaştırılması) ve karakterizasyonu verilmiştir [432].

Tanaka ve arkadaşlarının 1995'teki çalışmasında, DRB için; Neuro 2A hücrelerinin laktasistin ile nöronal farklılaşması ve bunun protein fosfataz

inhibitörleri kalikulin A ve okadaik asid ile parsiyel inhibisyonu çalışılmıştır [433].

Bright ve arkadaşları 1995'te, 5,6-dikloro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiğini; insüline duyarlılığı artıran bileşik olarak incelemişlerdir [434].

Oono ve Akaike 1995'te, 5,6-dikloro-2-heksilbenzimidazol bileşiğini içeren malzemeyi; asidle maden veya cam üzerine resim işlemek, oymak işlemi için kullanmışlardır [435].

Buckwalter ve arkadaşlarının 1996'da yaptığı çalışmada, DRB bileşiği, RNA sentez inhibitörlerinin DNA ve protein sentez inhibitörleri ve antitümör aktivite ile ilgili olarak DNA topoizomeraz I insan tümör hücrelerinin sub(alt)nukleer distribüsyonunu değiştirmesi konusunda incelenmiştir [436].

Haaf ve Ward'ın 1996'daki araştırmasında, kromatin decondensasyonuna neden olan; RNA polimeraz II transkripsiyon'un inhibisyonu, nükleolar yapının zarar görmesi(kayıbı) ve kromozomal alanda dispersiyon; DRB bileşiği ile ilgili olarak çalışılmıştır [437].

Chamberlain ve Kozzalka tarafından 1996'da, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1- $\beta$ -L-ribofuranosil- ve 5,6-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-asetil- $\beta$ -L-ribofuranosil) benzimidazol bileşikleri; virüsler olarak; benzimidazol içeren nükleosid analoglarının hazırlanmasında kullanılmıştır [13].

Kato ve arkadaşları tarafından 1996'da, 5,6-dikloro-2-propilbenzimidazol bileşiği; heptafloropropilbenzimidazollerin hazırlanmasında kullanılmış ve pestisid aktiviteleri değerlendirilmiştir [23].

Tolentino ve Villa-Komaroff tarafından 1996'da, DRB bileşiği; 2. Ulak yol'u etkileyen ajanlar ile VIP ve galinin mRNA stabilitesinin düzenlenmesi kapsamında çalışılmıştır [438].

Nagata ve arkadaşları 1996'da, 5,6-dikloro-1-metilbenzimidazol bileşiğini hazırlamıştır [439].

Nassiri ve arkadaşlarının 1996'daki çalışmasında, 5,6-dikloro-1-(5-deoksi- $\beta$ -D-ribofuranosil)- ve 5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosilbenzimidazol bileşikleri; insan kemik iliği kaynak hücrelerinin koloni oluşumu ve invitro proliferasyonu üzerine benzimidazol nükleosidleri ve ganciclovir'in etkisi kapsamında incelenmiştir [440].

Hensold ve arkadaşları tarafından 1996'da, DRB bileşiğinin; eritrosid genlerin transkripsiyonal aktivasyonuna ve eritrolökemik farklılaşmaya neden olduğu bildirilmiştir [441].

Townsend ve Daluge tarafından 1996'da, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiği; antiviral nükleosid analoglar olarak benzimidazolilsiklopentanlar'ın hazırlanışında kullanılmıştır [442].

Ljungman tarafından 1996'da, DRB bileşiği; invivo olarak DHFR gen sahasının kromatin yapısı üzerine; ayırıcı gen deyiminin etkisi ile ilgili olarak çalışılmıştır [443].

Szyska ve arkadaşlarının 1996'da yaptığı bir çalışmada, DRB bileşiği; endojen protein kinazlar CK-II ve PK60S ile; maya ribozomal 60S alt ünitesinin yüzey asidik proteinlerinin fosforilasyonunun, halobenzimidazol inhibitörleri olarak değerlendirilmiştir [444].

Morris ve Geller'in 1996'daki çalışmasında, bir DNA topoizomeraz-I inhibitörü olan camptothecin ile; nöronal apoptosis'in başlatılması ve hücre siklusüne bağımlı toksisite için kanıtlar verilmiştir. Çalışmada DRB'ye de yer verilmiştir [445].

Wolf ve Farin'in 1996'daki araştırmasında, sığır oosit'lerinde germinal kabarcığın bozulmasında; DRB gibi diklororibofuranosilbenzimidazol inhibisyonu üzerine gonadotropinlerin etkisi çalışılmıştır [446].

Townsend ve Drach'ın 1996'da bildirdiğine göre, 5,6-dikloro-2-iyodo-1-β-D-ribofuranosil- ve 5,6-dikloro-2-[(fenilmetil)tiyo]-1-β-D-ribofuranosil benzimidazol bileşikleri; antiviral ajanlar olarak polisüstitüe benzimidazol nükleosidlerin hazırlanışında kullanılmıştır [447].

Orjales ve arkadaşları 1997'de, 5-HT<sub>3</sub> antagonistleri olarak piperazinilbenzimidazollerini hazırlamış; 5,6-dikloro-1-(fenilmetil)-2-(1-piperazinil) benzimidazol bileşiğini sentezlemişlerdir [448].

Hoffmann ve arkadaşlarının 1996'da yaptıkları araştırma ile, 5,6-dikloro-1-[5-O-(diklorofosfinil)-β-D-ribofuranosil]-, 5,6-dikloro-1-[5-O-[hidroksi [[hidroksi(fosfonooksi)fosfinil]oksi]fosfinil]-β-D-ribofuranosil]-, 5,6-dikloro-1-[5-O-[hidroksi(fosfonooksi)fosfinil]-β-D-ribofuranosil]benzimidazol ve DRB bileşikleri; nükleosid 5'-polifosfat'ların sentezinde çalışılmıştır [449].

Elokdaş ve arkadaşlarının 1996'daki çalışmalarında bildirildiği gibi, 2-[[[(3,4-diklorofenil)metil]tiyo]benzimidazol monohidroklorür ve 2-[[[(3,4-diklorofenil) metil]tiyo]-5-nitrobenzimidazol monohidroklorür; düz kas hücre proliferasyonu inhibitörleri olarak hazırlanan 2-benziltiyobenzimidazoller'dendir [450]. 1-[[[(3,4-diklorofenil)metil]-2-(2-piridinil)benzimidazol monohidroklorür ise; düz kas hücre proliferasyonu inhibitörleri olarak hazırlanan 2-süstitüe benzimidazoller'dendir [451].

Peng ve arkadaşları tarafından 1997'de, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol bileşiği; başlangıç maddesi olarak kullanılmış ve yeşil duyarlı boyalar olarak benzimidazol trimetin siyanin'lerin hazırlanışı ve özellikleri verilmiştir [452].

Kato ve arkadaşlarının 1997'de yaptığı çalışmada, 5,6-dikloro-2,3-dihidro-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiği; herbisidler olarak hazırlanan triflorometil dihidrobenzimidazol türevleri arasında yer almıştır [453].

Aoki ve Aikawa tarafından 1997'de yapılan bir çalışmada, makrofaj göç inhibitörleri olarak hazırlanan benzimidazol türevleri içinde 2-[[5-[[5,6-dikloro-1H-benzimidazol-2-il]tiyo]pentil]tiyo]-5,6-dimetil- ve 5,6-dikloro-2-[[5-[[5-metil-1H-benzimidazol-2-il]tiyo]pentil]tiyo]benzimidazol bileşikleri de bulunmaktadır [454].

Dolgushin ve arkadaşları tarafından 1996'da, 2-(diklorometil)-5-nitrobenzimidazol bileşiği; klor içeren benzimidazol türevlerinin yapısı ve <sup>35</sup>Cl NQR spektrumu için çalışılmıştır [455].

Wada ve arkadaşları tarafından 1997'de, DRB bileşiği; kinaz inhibitörü olarak incelenmiş, protein kinaz inhibitörü DRB ile transkripsiyon inhibisyon mekanizması ve transkripsiyon regülasyonunda (düzenlenmesinde) olası kazein kinaz II gerekliliği üzerinde durulmuştur [456].

Inagaki ve arkadaşları tarafından 1997'de, [1E(Z),2E]-5,6-dikloro-2-[[3-[3-(5,6-dikloro-1-etil-1H-benzimidazol-2-il)-2-propeniliden]-5,5-dimetil-1-siklohekzen-1-il]metilen]-1-etil-2,3-dihidrobenzimidazol bileşiği; bis(N-alkil) türevleri, iyodürler, stabilite üzerine ve dijital baskı için IR-duyarlı boyaların moleküler dizaynında agregasyon davranışı üzerine sterik etkileri nedeniyle çalışılmıştır [457].

Chang ve arkadaşları tarafından 1997'de, DRB bileşiği, insan gastrik karsinom hücre sınırında translation (çeviri/nakil) ve transkripsiyon inhibitörlerinin etkisi; inhibitörler tarafından harekete geçirilmiş apoptosis'te; BCI-XS ve diğer genlerin potansiyel rolü kapsamında çalışılmıştır [458].

Connell ve arkadaşları tarafından 1997'de yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-2-(fenilmetil)benzimidazol bileşiğine; antiarterosklerotikler olarak hazırlanan benzoheterosiklilmetilfenilasetamidler arasında rastlanmıştır [31].

Hoffmann ve arkadaşlarının 1996'daki çalışmasında, DRB ve 5,6-dikloro-1-(3,5-O-fosfiniko-β-D-ribofuranosil)benzimidazol bileşikleri; klor ile süstitüe cAMP analogları olarak değerlendirilmiş; bunların adenozin metabolitlerinin; insan promiyelosit lökemi hücre sınırı apoptosis'ini harekete geçirdiği vurgulanmıştır [459].

Arnol ve arkadaşlarının 1997'de yaptığı bir çalışmada, 5,6-dikloro-2-[(4-klorofenoksi)metil]-, 5,6-dikloro-2-[(4-klorofenoksi)metil]-1-[3-(4-morfolinil)propil]-, 5,6-dikloro-2-[(4-klorofenoksi)metil]-1-[3-(1-piperidinil)propil]-, 5,6-dikloro-2-[(4-klorofenoksi)metil]-1-[3-(3-piperidinil)propil]benzimidazol ve bunun mono (trifloroasetat) bileşiğinden, 5,6-dikloro-2-[(2,4-diklorofenoksi)metil]-, 5,6-dikloro-2-[(2,4-diklorofenoksi)metil]-1-[3-(2-piperidinil)propil]-mono(trifloroasetat)-, 5,6-dikloro-2-[(2,4-diklorofenoksi)metil]-1-[3-(3-piperidinil)propil]benzimidazol bileşiklerinden, nöropeptid Y reseptör antagonistleri olarak hazırlanan benzimidazol türevlerinden bahsedilmiştir [460].

Camberlain ve arkadaşlarının 1997'de yaptıkları çalışmada, 5,6-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-asetil-β-L-ribofuranosil)benzimidazol bileşiğine; virüsidler olarak hazırlanan benzimidazol nükleosidleri arasında değinilmiştir [461].

Ono ve Akaike tarafından 1997'de yapılan iki farklı çalışmadan ilkinde, 5,6-dikloro-2-heksilbenzimidazol bileşiği; baskı materyali olarak elektrikli panoların metal yüzeyinde kullanılmıştır [462]. Diğer çalışmada ise aynı bileşik baskılı ilan panolarının yüzeyinin kaplanmasında kullanılmıştır [463].

Daluge ve Anderson 1997'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiğini; antiviral ajanlar olarak hazırlanan 2-amino-5,6-dikloro-1-[dihidroksi(alkil)siklopentil]benzimidazoller'de kullanmışlardır [464].

Townsend ve arkadaşları tarafından 1997'de yapılan çalışmada, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi-2-floro- $\beta$ -D-ribofuranosil)- ve 5,6-dikloro-1-(3,5-di-O-asetil-2-deoksi-2-floro- $\beta$ -D-ribofuranosil)benzimidazol bileşiklerinden; antiviral ajanlar olarak; modifiye benzimidazol nükleosidleri arasında bahsedilmiştir [10].

Koumenis ve Giaccia tarafından 1997'de bildirildiği gibi, DRB bileşiği ile ilgili olarak transforme olan (şekli, biçimi değişen) hücreler; onkojen kaynaklı apoptosis'e dirençli RNA polimeraz II aktivitesinin sürekliliğini gerektirdiği ifade edilmektedir [465].

Fabricious tarafından 1998'de yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-1-metil-2-(metiltiyo)benzimidazol bileşiği ile ilgili olarak; zerometin merosiyanin boyaları ile gümüş halojenür fotoğrafik elementlerin sinerjistik spektral duyarlılığı üzerinde durulmuştur [466].

Mancebo ve arkadaşları tarafından 1997'de, DRB ve 2-metil-DRB ile ilgili yapılan bir çalışmada; P-TEFb kinaz'ın; *invivo* ve *invitro* olarak HIV Tat transkripsiyonal aktivasyonu gerektirdiği vurgulanmıştır [467].

Migawa ve arkadaşları tarafından 1998'de, 5,6-dikloro-1- $\alpha$ -D-liksofuranosil-2-(metiltiyo)-, 5,6-dikloro-1- $\alpha$ -L-liksofuranosil-2-(metiltiyo)-, 5,6-dikloro-1- $\alpha$ -D-liksofuranosil-2-[(fenilmetil)tiyo]-, 5,6-dikloro-1- $\alpha$ -L-liksofuranosil-2-[(fenilmetil)tiyo]benzimidazol bileşiklerinden; liksofuranosil- ve (5-deoksiliksofuranosil)benzimidazol izomerlerinin hazırlanması ve antiviral aktivitelerinin çalışılmasında bahsedilmiştir [468].

Novelli ve arkadaşları tarafından 1997'de, 5,6-dikloro-2-(tetrahidro-2-furanil)- ve 5,6-dikloro-2-(tetrahidro-2H-piran-2-il)benzimidazol bileşikleri sentezlenmiş ve farmakolojik aktivitesi rapor edilmiştir [469].

Sparatore tarafından 1997'de, 5,6-diklorobenzimidazol bileşiği, dihidropiran veya dihidrofuran ile kondanse edilmiştir. 5,6-Dikloro-1-(tetrahidro-2-furanil)benzimidazol bileşiği ve bunun monohidroklorürü ile 5,6-dikloro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)benzimidazol bileşiği de aynı çalışmayla hazırlanmış ve farmakolojik aktivitesi bildirilmiştir [470].

Morreale ve arkadaşları tarafından 1998'de, 5,6-dikloro-1-(fenilmetil)-2-(1-piperazinil)benzimidazol bileşiği; serotonin-3 antagonist aktiviteli

arilpiperazinlerin karşılaştırmalı moleküler alan analizi (CoMFA) kapsamında çalışılmıştır [471].

Pessler ve Hernandez tarafından 1998'de bildirilen bir çalışmaya göre, invitro olarak short(yetersiz/kısa) transkript'e (kopyaya) neden olan HIV-1; aynı zamanda short transkript'e dirençli olan DRB'nin sentezini de aktive etmektedir [472].

Walton ve arkadaşlarının 1998'de yaptıkları çalışmada, siklik nükleotide bağımlı protein kinaz'ların bölgeye-selektif aktivatörleri olarak kullanılan siklik nükleotid analoglarının [5,6-dikloro-1-(3,5-O-fosfiniko-β-D-ribofuranosil) benzimidazol bileşiği gibi], hızlı-atom bombardımanlı tandem MASS spektrometrisi bildirilmiştir [473].

Gantner ve arkadaşları tarafından 1998'de yapılan çalışmada, normal ve atopik donörlerden alınan insan B lenfositlerinin fosfodiesteraz profili ve B hücre proliferasyonu üzerine PDE inhibisyonunun etkileri rapor edilmiştir. Bu çalışma kapsamında 5,6-dikloro-1-[3,5-O-(merkaptofosfiniliden)-β-D-ribofuranosil] benzimidazol'den bahsedilmiştir [474].

Kobayashi ve arkadaşları 1998'de, 5,6-dikloro-1-etil-2-metilbenzimidazol ve 5,6-dikloro-2-metilbenzimidazol bileşiklerini; gümüş halojenür fotoğrafik materyal için, bilinen metin boyanın hazırlanışında kullanmıştır [475].

Yamaguchi ve arkadaşları 1998'de yaptıkları çalışma ile, DRB ile olan transkripsiyon inhibisyon mekanizmasında; pozitif ve negatif uzatma faktörlerinin karşılıklı etkileşimini araştırmıştır [476].

Kau ve Ting tarafından 1998'de, DRB bileşiği ile, 46-kilodalton serin kinaz aracılığıyla; hepatit B virüs'ün ana proteininin fosforilasyonu çalışılmıştır [477].

Tang ve arkadaşları 1998'de, 5,6-dikloro-4,5,6,7-tetrahidro-2-[(5-nitro-2-tiyazolil)tiyo]benzimidazol bileşiğinin, tirozin fosfataz inhibitörleri olarak hazırlanışını rapor etmişlerdir [478].

Walia ve arkadaşlarının 1998'de yaptıkları bir çalışmada, histon asetilasyonunda DRB bileşiğinin önemi vurgulanmıştır [479].

Nishi ve arkadaşları tarafından 1998'de yapılan bir çalışmaya göre, 5,6-dikloro-2-(triklorometil)benzimidazol bileşiği; arterosklerotik hastalıkların

tedavisi için cGMP fosfodiesteraz inhibitörleri olarak hazırlanan benzimidazol türevleri arasında yer almaktadır [480].

Tidwell ve arkadaşları tarafından 1998'de yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-1-(5-deoksi-β-D-ribofuranosil)-2-etenil-, 5,6-dikloro-1-(5-deoksi-β-D-ribofuranosil)-2-(1-metiletoksi)-, 5,6-dikloro-1-(2,3-di-O-asetil-5-deoksi-β-D-ribofuranosil)-2-etenil-, 5,6-dikloro-1-(2,3-di-O-asetil-5-deoksi-β-D-ribofuranosil)-2-etinil-, 5,6-dikloro-1-(2,5-dideoksi-2-floro-β-D-ribofuranosil) benzimidazol bileşiklerine, antiviral ajanlar olarak benzimidazol nükleosidlerin hazırlanması başlığı altında rastlanmıştır [481].

Liauw ve arkadaşları tarafından 1998'de, 5,6-dikloro-1-[3,5-O-[(R)-merkaptofosfiniliden]-β-D-ribofuranosil]- ve 5,6-dikloro-1-[3,5-O-[(S)-merkaptofosfiniliden]-β-D-ribofuranosil]benzimidazol bileşikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada; protein-kinaz regülatör bölgeleri için cAMP türevlerinin relatif afinitelerinin yapı-etki ilişkileri kurulmuştur [482].

Blaydes ve Hupp'un 1998'de bildirdiğine göre, DRB bileşiği ile ilgili olarak; UV-kaynaklı DNA hasarı; CK2 bölgesinde (serin 392), insan p53'ü fosforilasyonuna dirençli kazein kinaz 2 (CK2) inhibitörünü harekete geçirmektedir [483].

Kapinos ve arkadaşlarının 1998'de yaptıkları çalışmada, DRB bileşiğinin metal kompleksleri, potansiyometrik titrasyon ve UV spektrumu yardımıyla çalışılan klororibofuranosilbenzimidazol'un değişik divalen metal iyonları için asidliği ve kompleksleşme sabitleri verilmiştir [484].

Davis ve Herrnstadt'ın 1998'deki çalışmasında, 5,6-dikloro-2-[3-(5,6-dikloro-1,3-dietil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-iliden)-1-propenil]-1,3-dietilbenzimidazol iyodürü halinde; bileşikleri ve diabetes mellitus'un son belirtileri ile ayırd edilen mitokondrial DNA mutasyonları çalışılmıştır. 5,6-Dikloro-2-[3-[5,6-dikloro-1-etil-1,3-dihidro-3-(2-hidroksietil)-2H-benzimidazol-2-iliden]-1-propenil]-1-etil-3-(2-hidroksietil)-, 5,6-dikloro-2-[3-[5,6-dikloro-1-etil-1,3-dihidro-3-[2-(fosfonooksi)etil]-2H-benzimidazol-2-iliden]-1-propenil]-1-etil-3-(2-fosfonooksi)etil]- ve 5,6-dikloro-1-etil-3-(2-hidroksietil)-2-metilbenzimidazol bileşiklerinin de terapötik ajan olarak kimyasal sentezi gerçekleştirilmiştir [485].

Goto ve Yashida tarafından 1998'de yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-2-[5-[5,6-dikloro-1,3-dihidro-1-(2-metoksietil)-3-(3-sülfopropil)-2H-benzimidazol-2-iliden]-1,3-pentadienil]-1-etil-3-(3-sülfopropil)benzimidazol iç tuzunun; 2,3,4,6,7,8,9,10-oktahidropirimido[1,2-a]-azepin ile karışımı (1:1); fotoğrafik emülsiyon halinde kullanılmıştır [486].

Ho 1998'de, 5,6-dikloro-1-etil-2-[3-[1-etil-1,3-dihidro-5-(4-morfolinilsülfonil)-3-(3-sülfopropil)-2H-benzimidazol-2-iliden]-1-propenil]-3-(3-sülfopropil)benzimidazol iç tuzu, sodyum tuzunu; benzimidazol karbosiyanin boyası ve merkaptobileşiği içeren fotoğrafik filmde kullanmıştır [487].

Huang ve arkadaşlarının 1998'de gerçekleştirdikleri bir çalışmada, 5,6-dikloro-1-etil-2-metil-3-(3-sülfopropil)benzimidazol bileşiğinin iç tuzu arabasamak olarak hazırlanmış, 1'-etil-3,3'-bis-(3-sülfopropil)-5-metoksi-5',6'-diklorobenzimidazolooksakarbosiyanin'in sodyum tuzunun hazırlanışı ve agregasyonu verilmiştir [488].

Dai ve arkadaşları tarafından 1998'de, 5,6-dikloro-2-[2-[4-(dimetilamino)fenil]etenil]-1-etil-3-(3-sülfopropil)benzimidazol iç tuzu; agregat davranışı ve elektrokimyasal özellikleri, stirilsiyenin boyaların; gümüş halojenür emülsiyonlar üzerindeki fotoğrafik performansı incelenmiştir [489].

Engelhard ve Faisal tarafından 1999'da, 5,6-dikloro-2-[3-[5,6-dikloro-1-etil-1,3-dihidro-3-(4-sülfobutil)-2H-benzimidazol-2-iliden]-1-propenil]-1-etil-3-(4-sülfobutil)benzimidazol iç tuzunun; siyanin/tiasiyenin'le karışık Scheibe agregat içinde; zamana bağımlı excitation enerji transferinin kuantum mekaniği çalışması yapılmıştır [490].

Kawashima ve Kawabe tarafından 1999'da, 2-[3-[5,6-dikloro-1-(2,2-difloroetil)-1,3-dihidro-3-(3-sülfopropil)-2H-benzimidazol-2-iliden]-1-propenil]-1-etil-6-floro-5-(metilsülfonil)-3-(3-sülfopropil)benzimidazol iç tuzu, potasyum tuzu, fotoğrafik materyal olarak çalışılmıştır [491].

Sanpei tarafından 1999'da yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-2-[5-[5,6-dikloro-1,3-dihidro-1-(2-metoksietil)-3-(3-sülfopropil)-2H-benzimidazol-2-iliden]-1,3-pentadienil]-1-etil-3-(3-sülfopropil)benzimidazol bileşiğinin iç tuzu; fotoğrafik görüntü sabitleme konusu çalışılmıştır [492].

Nakamura ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı araştırma kapsamında, 5,6-dikloro-2-[3-(5,6-dikloro-1-etil-1,3-dihidro-3-pentil-2H-benzimidazol-2-iliden)-1-propenil]-1-etil-3-(4-sülfobutil)benzimidazol bileşiğinin iç tuzunun; bazı fotoğrafik materyallerin duyarlılığındaki rolü çalışılmıştır [493].

Sinn ve arkadaşları 1999'da yaptıkları çalışmada, 5,6-dikloro-2-[3-(1,3-dietil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-iliden)-1-propenil]-1-etil-3-(3-sülfobutil)benzimidazol iç tuzunu; hareketli resimlere kromojenik ses kayıt materyalleri için fotoğrafik duyarlı boyalarda kullanmışlardır [494].

Blattner ve arkadaşları tarafından 1999'da yapılan bir çalışmada, Aktinomis D ve kinaz inhibitörleri DRB ve H7 ile tedavi suretiyle transkripsiyon faktör E2F-1'in upregulate (miktar artışı) olduğu bildirilmiştir [495].

Kapinos ve arkadaşlarının 1999'daki çalışmasında, DRB gibi benzimidazol ve türevlerinin (=3-dideazapurinler); sulu çözelti içinde asid-baz ve metal-iyon koordine özellikleri, kompleks stabilitesi ve ligand bazikliği arasındaki ilişki verilmiştir [496].

Casse ve arkadaşları tarafından 1999'da, DRB bileşiği ile HIV-1 LTR aktivasyonu ve RNA polimeraz fosforilasyonunun önlenmesi; Aktinomis D ve  $\alpha$ -amanitin'in aktive ettiği HIV-1 transkripsiyonun başlatılması ve RNA polimeraz IIC-terminal(son/uç) alanın fosforilasyonun tercihlenmesi ile ilgili bir çalışma yapılmıştır [497].

Handa ve arkadaşları tarafından 1999'da, bilinen insan proteini 160-kDa RNA transkripsiyon düzenleyici için cDNA'nın klonlanması; DRB ile ilgili olarak çalışılmıştır [498].

Garuti ve arkadaşları tarafından 1999'da, 5,6-dikloro-1-[(4-nitrofenil)sülfonil]-2-[(3-nitro-2-piridinil)tiyo]-, 5,6-dikloro-1-[(2-nitrofenil)sülfonil]-2-[2-(2-piridinil)etil]-, 5,6-dikloro-1-[(4-nitrofenil)sülfonil]-2-[2-(2-piridinil)etil]-, 5,6-dikloro-1-[(2-nitrofenil)sülfonil]-2-[(2-piridinilmetil)tiyo]-, 5,6-dikloro-1-[(4-nitrofenil)sülfonil]-2-[(2-piridinilmetil)tiyo]-, 5,6-dikloro-2-[(3-nitro-2-piridinil)tiyo]-, 5,6-dikloro-2-[(1E)-2-(2-piridinil)etenil]-, 5,6-dikloro-2-[2-(2-piridinil)etil]-, 5,6-dikloro-2-[(2-piridinilmetil)tiyo]benzimidazol

bileşiklerinden bahisle; N-(benzensülfonil)benzimidazollerin hazırlanışı ve antiviral aktivitesi çalışılmıştır [11].

5,6-Dikloro-2-metilbenzimidazol bileşiğine; Kharitonova ve arkadaşları tarafından 1999'da yapılan, hidrofobik bir benzimidotrikarbosiyanin boyasının sentezi çalışmasında rastlanmıştır [499].

Sircar ve arkadaşları tarafından 1999'da yapılan bir çalışmada, 2-[(aroilamino)fenil]-5-(aroilamino)benzimidazoller ve IgE inhibitörleri olarak analoglarının hazırlanışında; 5,6-dikloro-2-(4-nitrofenil)benzimidazol bileşiği ile çalışılmıştır [32].

Te Poele ve arkadaşlarının 1999'da gerçekleştirdikleri çalışmada, DRB bileşiği ile harekete geçirilen p53'e bağımlı insan kolon karsinomu hücreesindeki apoptosis aracılıklı RNA sentezi bloku rapor edilmiştir [500].

Smith ve Krchnak tarafından 1999'da, 5,6-dikloro-2-(4-florofenil)-1-[(4-metoksifenil)metil]-, 5,6-dikloro-2-(4-florofenil)-1-(fenilmetil)-, 5,6-dikloro-1-[(4-metoksifenil)metil]-2-[4-(triflorometil)fenil]-, 5,6-dikloro-1-(fenilmetil)-2-[4-(triflorometil)fenil]benzimidazol bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir [501].

Göker ve arkadaşları tarafından 1999'da, 2,5-dikloro-1-[(4-klorofenil)metil]- ve 2,5-dikloro-1-[(4-florofenil)metil]benzimidazol bileşiği gibi trisüstitüe benzimidazollerin hazırlanışı ve antihistamin H<sub>1</sub> aktivitesi rapor edilmiştir [502].

Stefanska ve arkadaşları 1999'da, 5,6-dikloro-1-β-D-ribofuranosil-2-(triflorometil)benzimidazol bileşiği gibi süstitüe azollerin ve bunların nükleosidlerinin hazırlanışı ile antimikrobiyal aktivitesini çalışmıştır [503].

Beck ve Curry tarafından 2000'de, 4-(2,4-dikloro-5-florofenil)-2-etil-1-(2-metilbutil)- ve 4-(2,4-diklorofenil)-1-(disiklopropilmetil)-2-etilbenzimidazol bileşikleri; hedef bileşik olarak; CRF antagonisti benzimidazol türevlerinin hazırlanışında çalışılmıştır [504].

Chan ve arkadaşları tarafından 2000'de yapılan bir çalışmada, 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi-β-L-eritro-pentofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-[2-deoksi-3,5-O-[1,1,3,3-tetrakis(1-metiletil)-1,3-disiloksan-di-il]-β-L-eritro-pentofuranosil]-, 5,6-dikloro-1-(3,5-di-O-asetil-2-deoksi-β-L-eritro-pentofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-[2-O-(fenoksi-tiyoksometil)-3,5-O-[1,1,3,3-tetrakis(1-metiletil)-1,3-

disiloksandiil]- $\beta$ -L-ribofuranosil)-, 5,6-dikloro-1- $\beta$ -L-ribofuranosil-, 5,6-dikloro-1-[3,5-O-[1,1,3,3-tetrakis(1-metiletıl)-1,3-disiloksandiil]- $\beta$ -L-ribofuranosil]-, 5,6-dikloro-1-(2,3,5-tri-O-asetıl- $\beta$ -L-ribofuranosil)benzimidazol bileşikleri; insan sitomegalovirüsüne karşı antiviral ajanlar olarak bir seri 2'-deoksi-L-ribofuranoz analogları hazırlanmış ve yapı-etki ilişkileri çalışılmıştır [505].

Zou ve arkadaşları tarafından 2000'de yapılan bir başka çalışmada, insan sitomegalovirüs infeksiyonları için potansiyel ajanlar olarak süstitüe benzimidazollerin antiviral 2-deoksi-D-ribosidlerinin hazırlanışı ve yapı-etki ilişkileri kapsamında; 5,6-dikloro-, 5,6-dikloro-1-[2-deoksi-3,5-bis-O-(4-metilbenzoil)- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil]-, 5,6-dikloro-1-[2-deoksi-3,5-bis-O-(4-metilbenzoil)- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil]-2-(metiltiyo)-, 5,6-dikloro-1-[2-deoksi-3,5-bis-O-(4-metilbenzoil)- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil]-2-[(fenilmetil)tiyo]-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-2-metoksi-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-2-(metiltiyo)-, 5,6-dikloro-1-(2-deoksi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-2-[(fenilmetil)tiyo]-, 5,6-dikloro-1-(3,5-di-O-asetıl-2-deoksi- $\beta$ -D-eritro-pentofuranosil)-, 5,6-dikloro-2-(metiltiyo)-, 5,6-dikloro-2-[(fenilmetil)tiyo]benzimidazol bileşikleri çalışılmıştır [12].

Shibata ve arkadaşları tarafından 2000'de yapılan bir çalışmada, tarımsal fungusidler olarak pirimidinilbenzimidazol ve triazinilbenzimidazol türevlerinin hazırlanışı ile ilgili olarak 5,6-dikloro-1-(4,6-dikloro-2-pirimidinil)-2-metil-, 2,5-dikloro-1-(4,6-dietoksi-1,3,5-triazin-2-il)-, 2,5-dikloro-1-(4,6-dimetoksi-2-pirimidinil)-, 2,6-dikloro-1-(4,6-dimetoksi-2-pirimidinil)-, 5,6-dikloro-1-(4,6-dimetoksi-2-pirimidinil)-, 5,6-dikloro-1-(4,6-dimetoksi-2-pirimidinil)-2-metil-, 2,5-dikloro-1-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-, 5,6-dikloro-1-(4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin-2-il)-, 1-(4,6-dikloro-5-metil-2-pirimidinil)-, 1-(4,6-dikloro-2-pirimidinil)-2-metil-, 1-(4,6-dikloro-1,3,5-triazin-2-il)-2-metilbenzimidazol bileşiklerine rastlanmıştır [506].

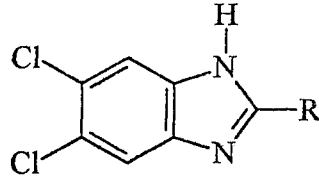
### 3. MATERYAL VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Kullanılan Aletler:

NMR Spektrometresi	(Joel-JNM-EX250A)
Erime Derecesi Tayin Cihazı	(Stuart Scientific Melting Point SMP1)
Magnetik Tabanlı Isıtıcı Karıştırıcı	(Heidolph MR 3003. MK 418 Nüve)
Rotavapor	(Heidolph VV 2000)
Ultraviyole Lambası	(Model UVGL-58 Mineralight ® Lamp Multiband UV-254/366 nm)
Terazi	(Liber EB-330 HU Shimadzu)
Elementel Analiz Cihazı	(Carlo Erba 1106 Analyzer)
Kütle Spektrometresi	(VG Platform Kütle Spektrometresi)

#### 3.2. Kullanılan kimyasal maddeler

Sodyum bisülfid	(Merck)
Ürotropin	(Merck)
Paraldehid	(Merck)
4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	(Aldrich)
p-Hidroksibenzaldehid	(Merck)
p-Metoksibenzaldehid	(Merck)
o-Nitrobenzaldehyd	(Merck)
o-Klorobenzaldehid	(Fluka)
m-Klorobenzaldehid	(Fluka)
p-Klorobenzaldehid	(Fluka)
m-Bromobenzaldehid	(Merck)
p-Triflorometilbenzaldehyd	(Merck)
p-Metilbenzaldehyd	(Merck)
Furfural	(Fluka)
Etanol	(Merck)
Benzaldehid	(Merck)
Silikajel 60 G	(Merck)
Silikajel 60 GF <sub>254</sub>	(Merck)
Kloroform	(Merck)
Metanol	(Merck)



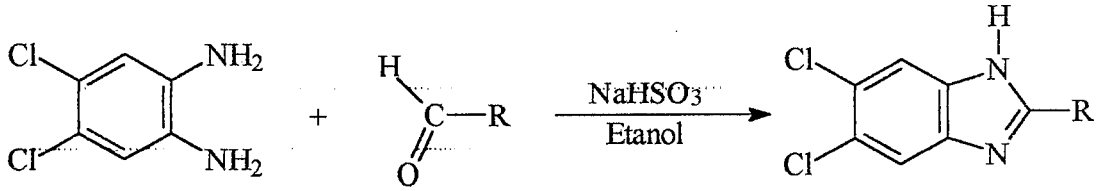
Çizelge 1. Bileşiklerin genel formülü, deneysel ve literatür erime dereceleri, molekül ağırlıkları ve verimleri

Bileşik No	R	Erime derecesi °C Deneysel	Erime derecesi. °C Literatür	MA (g/mol)	Verim (%)
1	-H	210	204-5/206-8	187.0293	70
2	-CH <sub>3</sub>	248	247	201.0564	55
3	-Ph	221	215-6/145	263.1228	60
4	Ph-p-OH	350 dekomp.	-	279,1222	85
5	Ph-p-OCH <sub>3</sub>	210	-	293.0149	78
6	Ph-o-NO <sub>2</sub>	220	-	308.1203	92
7	Ph-o-Cl	215	-	297.5678	88
8	Ph-m-Cl	235	-	297.5678	80
9	Ph-p-Cl	270	-	297.5678	86
10	Ph-m-Br	232	-	342.0250	79
11	Ph-p-CF <sub>3</sub>	208	-	331.1260	85
12	Ph-o-CH <sub>3</sub>	245	-	277.1499	75
13	Ph-p-CH <sub>3</sub>	225	-	277.1499	78
14	2-Furil	250	-	253.0892	76

### 3.3. YÖNTEMLER

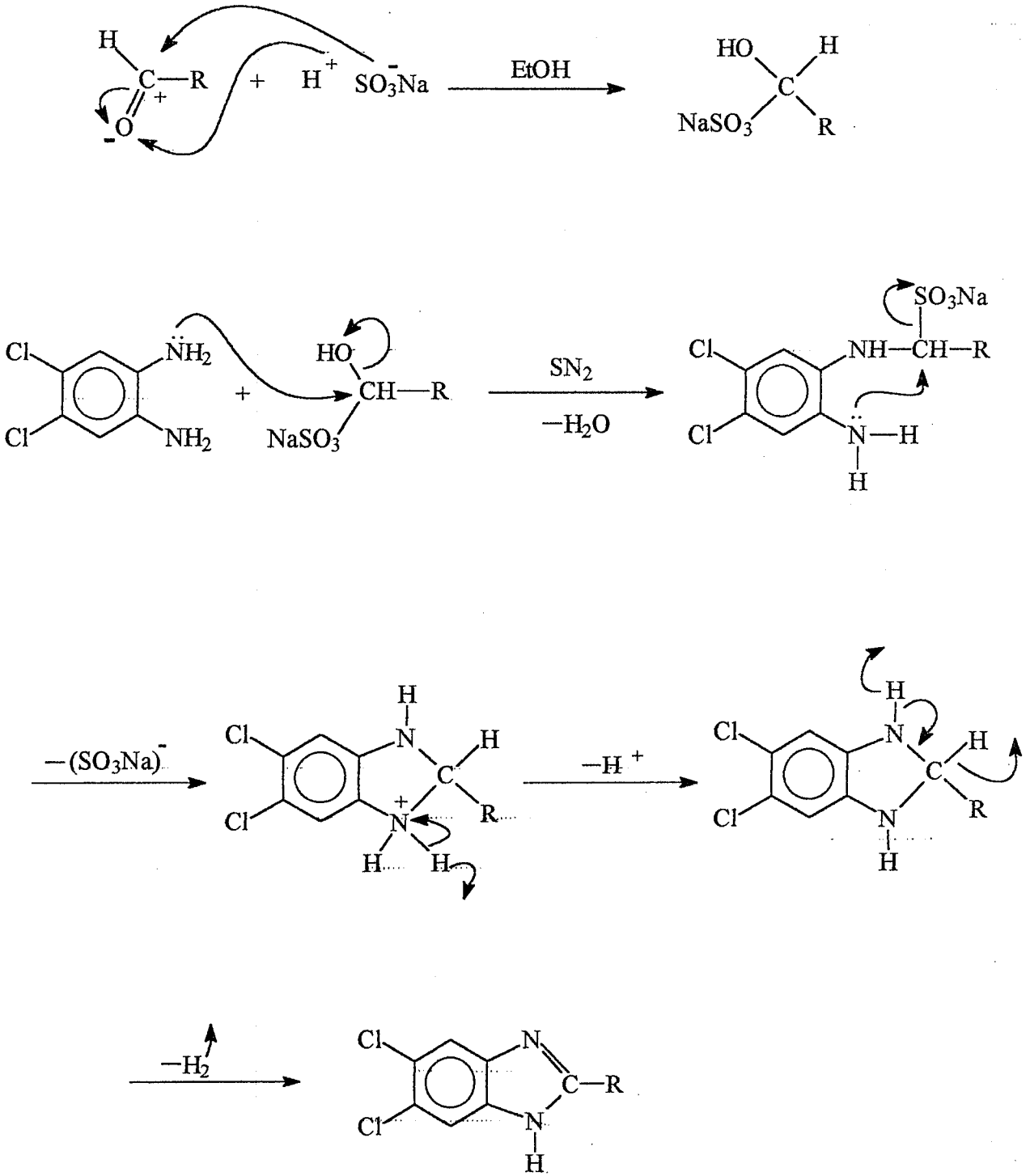
#### 3.3.1. GENEL SENTEZ YÖNTEMİ

Hesap edilen miktarlarda sodyum bisülfid ve aldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına belli miktarda 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edilip, kalıntı su ile yıkandı, süzöldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.



Şekil 3.1. Genel Reaksiyon Denklemi

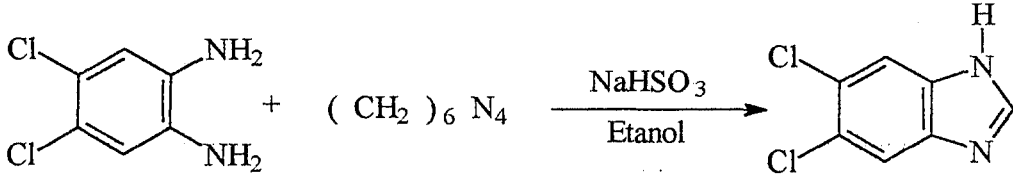
### 3.3.2. Reaksiyon Mekanizması



Şekil 3.2. Reaksiyon Mekanizması

### 3.3.3. 2-Süstitüe 5,6-Dikloro-1H-benzimidazol Türevlerinin Sentezi

#### 3.3.3.1. 5,6-Diklorobenzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
Ürotropin	0,005 mol	0,70 g
Sodyum bisülfıt	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

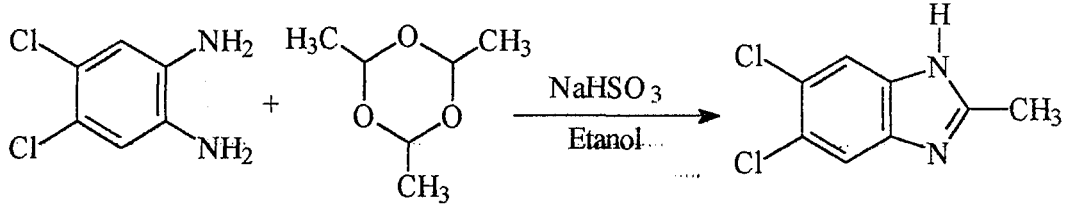
Miktarları hesap edilmiş sodyum bisülfıt ve ürotropin yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzöldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %70

Literatür Erime derecesi :204-5 °C [35]/206-8 °C [103].

Deneysel erime derecesi : 210 °C

### 3.3.3.2. 5,6-Dikloro-2-metilbenzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
Paraldehid	0,005 mol	0,66 g
Sodyum bisülfid	0,005 mol	0.52 g
Etanol.		k.m

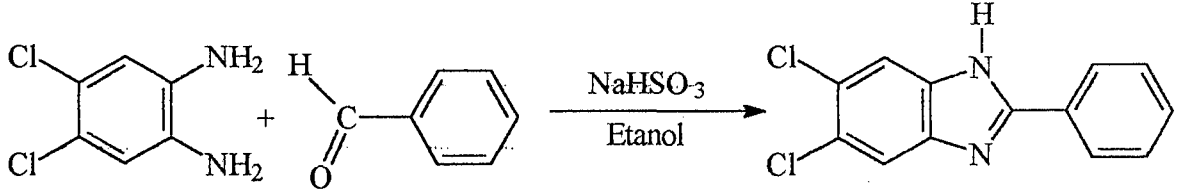
Hesaplı miktar sodyum bisülfid ve paraldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %55

Literatür Erime Derecesi: 249 °C [30, 38, 41, 103, 126, 264, 439, 475, 499].

Deneysel Erime Derecesi: 248 °C

### 3.3.3.3. 5,6-Dikloro-2-fenilbenzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
Benzaldehid	0,005 mol	0,51 g
Sodyum bisülfid	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

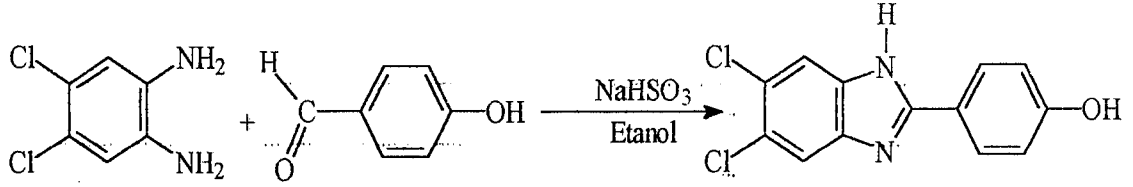
Hesaplı miktarda sodyum bisülfid ve benzaldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına hesaplı miktarda 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi

Verim: %60

Literatür Erime Derecesi: 215-6 °C / 145 °C [40, 46, 64, 305].

DeneySEL Erime Derecesi: 221 °C

### 3.3.3.4. 5,6-Dikloro-2-(p-hidroksifenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
p-Hidroksibenzaldehid	0,005 mol	0,61 g
Sodyum bisülfid	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

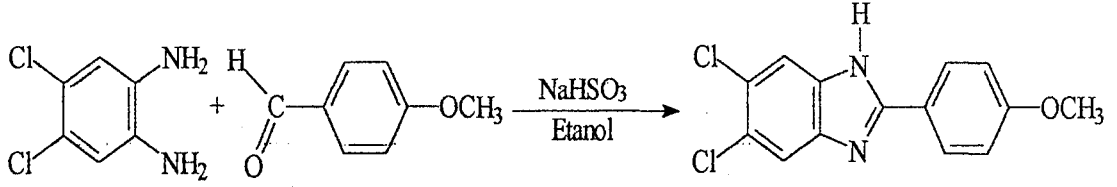
Hesap edilen miktarda sodyum bisülfid ve p-hidroksibenzaldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evaporate edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzöldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %85

Literatür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğin kaydına rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 350 °C' de dekompoze oldu.

### 3.3.3.5. 5,6-Dikloro-2-(p-metoksifenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
p-Metoksibenzaldehid	0,005 mol	0,68 g
Sodyum bisülfid	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

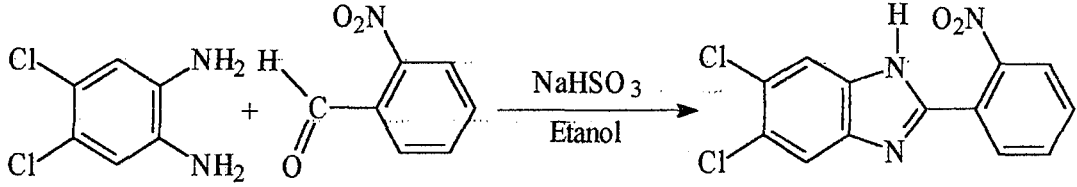
Hesaplı miktar sodyum bisülfid ve p-metoksibenzaldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %78

Literatür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğe rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 210 °C

### 3.3.3.6. 5,6-Dikloro-2-(o-nitrofenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
o-Nitrobenzalhid	0,005 mol	0,75 g
Sodyum bisülfıt	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

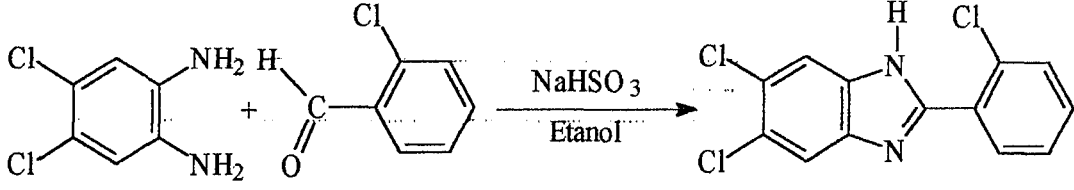
Yukarda belirtilen miktarda sodyum bisülfıt ve o-nitrobenzalhid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzöldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %92

Literatür Erime Derecesi: Literatürde erime derecesine rastlanmadı.

DeneySEL Erime Derecesi: 220°C

### 3.3.3.7. 5,6-Dikloro-2-(o-klorofenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
o-Klorobenzaldehid	0,005 mol	0,70 g
Sodyum bisülfıt	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

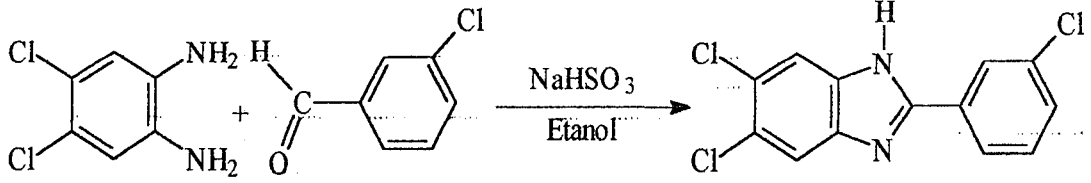
Hesaplı miktarlarda sodyum bisülfıt ve o-klorobenzaldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %88

Literatür Erime Derecesi: 215.°C

Deneysel Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğin erime derecesine rastlanmadı.

### 3.3.3.8. 5,6-Dikloro-2-(m-klorofenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
m-Klorobenzaldehid	0,005 mol	0,70 g
Sodyum bisülfid	0,005 mol	0.52 g
Etanol.		k.m

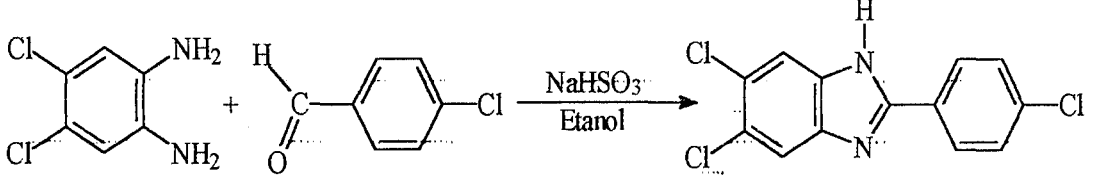
Hesap edilmiş miktarda sodyum bisülfid ve m-klorobenzaldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5- dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %80

Litaratür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğe rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 235 °C

### 3.3.3.9. 5,6-Dikloro-2-(p-klorofenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
p-Klorobenzaldehid	0,005 mol	0,70 g
Sodyum bisülfid	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

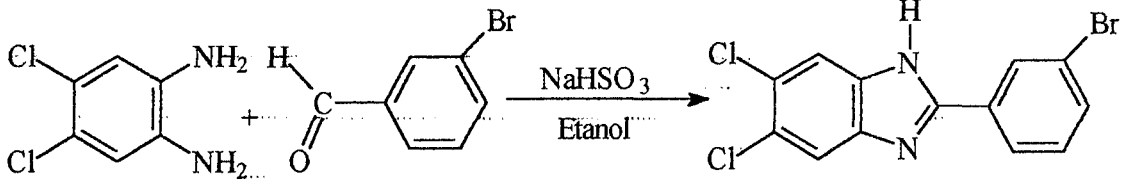
Hesaplı miktar sodyum bisülfid ve p-klorobenzaldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %86

Litaratür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğin kaydına rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 270 °C

### 3.3.3.10. 5,6-Dikloro-2-(m-bromofenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
m-Bromobenzaldehid	0,005 mol	0,92 g
Sodyum bisülfıt	0,005 mol	0.52 g
Etanol..		k.m

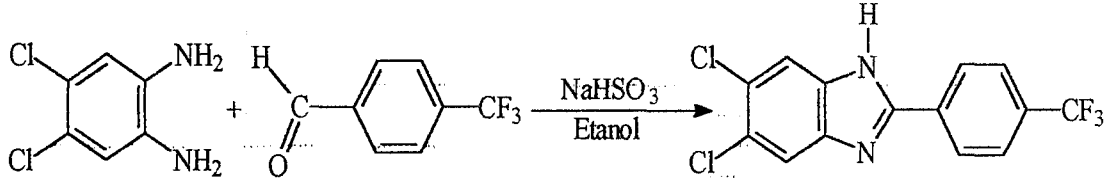
Miktarları hesaplı sodyum bisülfıt ve m-bromobenzaldehid yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzöldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %79

Literatür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğe rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 232 °C

### 3.3.3.11. 5,6-Dikloro-2-(p-triflorometilfenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
p-Triflorometilbenzaldehyd	0,005 mol	0,87 g
Sodyum bisüfit	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

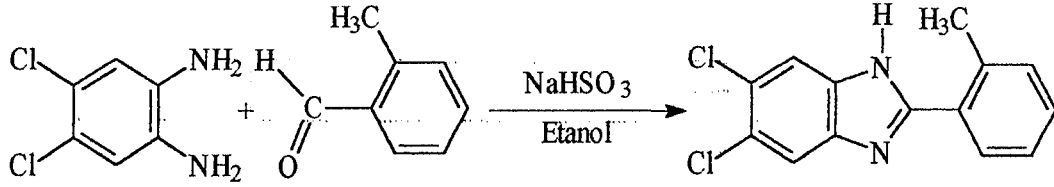
Hesaplı miktar sodyum bisüfit ve p-triflorometilbenzaldehyd yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %85

Literatür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğe rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 208 °C

### 3.3.3.12. 5,6-Dikloro-2-(o-metilfenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
o-Metilbenzaldehyd	0,005 mol	0,60 g
Sodyum bisülfıt	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

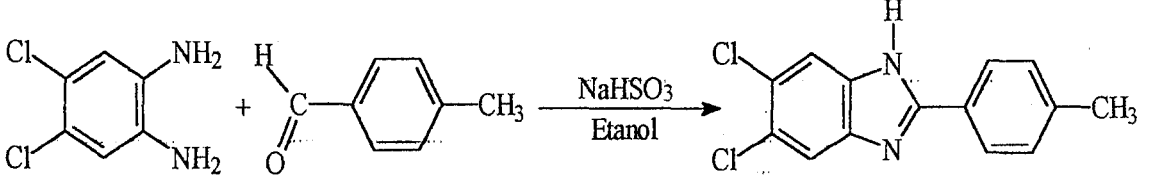
Hesaplı miktar sodyum bisülfıt ve o-metilbenzaldehyd yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzöldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %75

Literatür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğe rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 245 °C

### 3.3.3.13. 5,6-Dikloro-2-(p-metilfenil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
p-Metilbenzaldehyd	0,005 mol	0,60 g
Sodyum bisülfid	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m

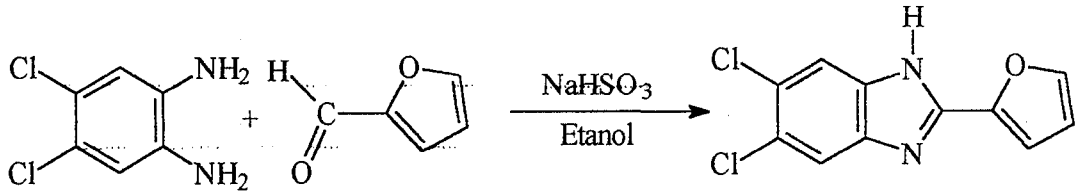
Hesaplı miktar sodyum bisülfid ve p-metilbenzaldehyd yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %78

Literatür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğe rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 225 °C

### 3.3.3.14. 5,6-Dikloro-2-(2-furil)benzimidazol



4,5-Dikloro-o-fenilendiamin	0,005 mol	0,88 g
Furfural	0,005 mol	0,48 g
Sodyum bisüfit	0,005 mol	0.52 g
Etanol		k.m.

Hesaplı miktar sodyum bisüfit ve furfural yeterli miktar etanol içinde 15-20 dakika kaynatıldı. Reaksiyon karışımına miktarı belli 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ilave edilerek 4-5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp karıştırıldı. Reaksiyon sonunda balon içeriği kuruluğa kadar evapore edildi, kalıntı su ile yıkandı, süzüldü, kurutuldu ve etanol-su karışımından kristallendirildi.

Verim: %76

Literatür Erime Derecesi: Literatürde bu bileşiğe rastlanmadı.

Deneysel Erime Derecesi: 250 °C

### 3.3.4. Bileşiklerin Analizleri

#### 3.3.4.1. Elementel Analizinin Değerlendirilmesi

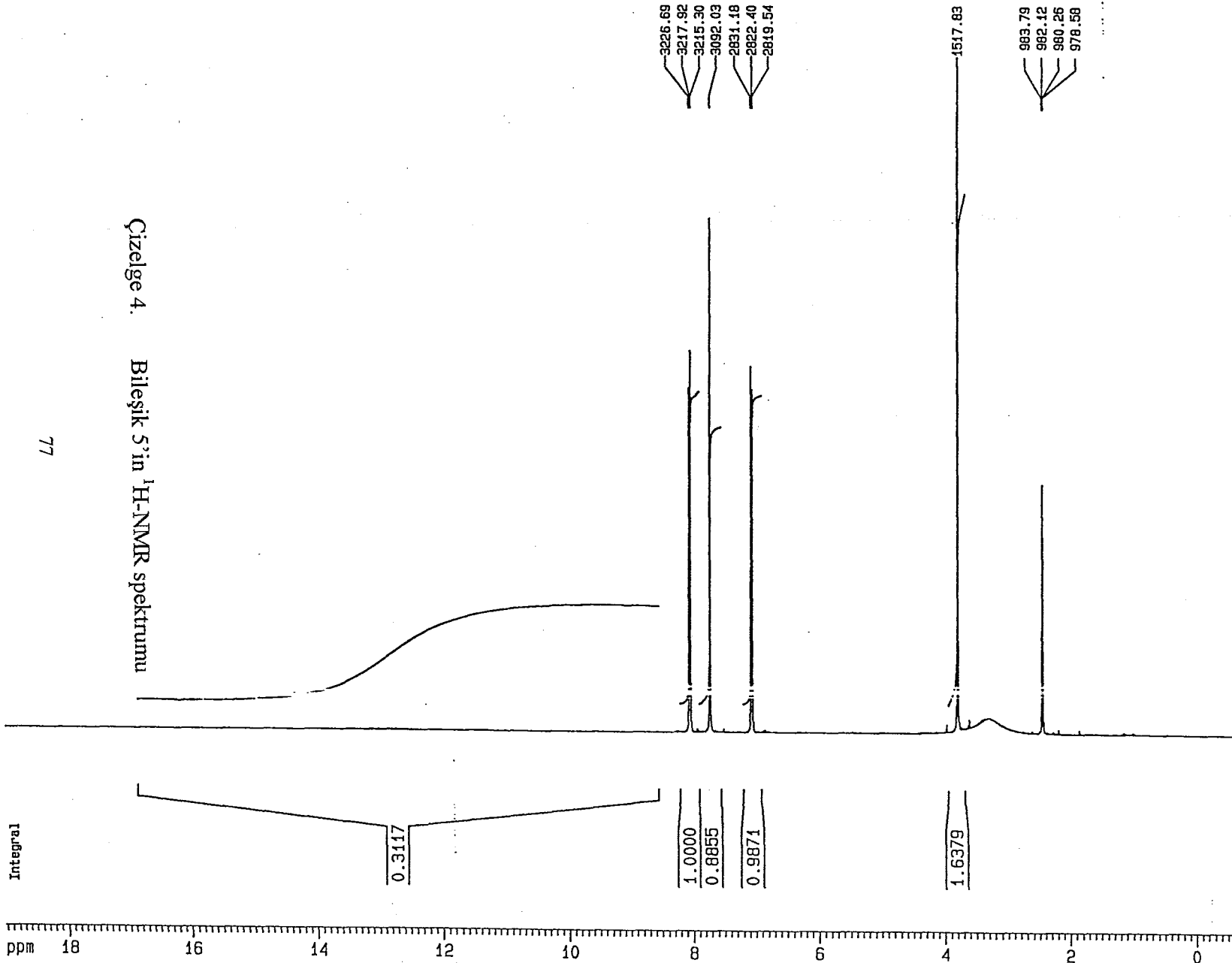
Çizelge 2. Bileşiklerin elementel analizinin değerlendirilmesi

Bileşik No	R	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı (g/mol)	Elementel Analiz (Hesaplanan/Bulunan)		
				%C	%H	%N
1	-H	C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	187.0293	44.55/44.60	2.15/2.24	14.58/14.65
2	-CH <sub>3</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	201.0564	47.79/47.65	3.01/3.15	13.51/13.45
3	-Ph	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	263.1228	59.54/59.40	3.06/3.00	10.65/10.50
4	-Ph-p-OH	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	279.1222	55.53/55.45	2.87/2.60	10.04/10.15
5	-Ph-p-OCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	293.0149	57.56/57.50	3.46/3.50	9.56/9.40
6	-Ph-o-NO <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	308.1203	50.67/50.70	2.29/2.15	13.64/13.54
7	-Ph-o-Cl	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	297.5678	52.47/52.60	2.37/2.40	9.41/9.32
8	-Ph-m-Cl	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	297.5678	52.47/52.55	2.37/2.35	9.41/9.30
9	-Ph-p-Cl	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	297.5678	52.47/52.40	2.37/2.30	9.41/9.25
10	-Ph-m-Br	C <sub>13</sub> H <sub>7</sub> BrCl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	342.0250	45.65/45.53	2.06/2.20	8.15/8.05
11	-Ph-p-CF <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	331.1260	50.77/50.85	2.13/2.10	8.46/8.28
12	-Ph-o-CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	277.1499	60.67/60.56	3.64/3.50	10.11/10.16
13	-Ph-p-CH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	277.1499	60.67/60.58	3.64/3.52	10.11/10.20
14	-2-Furil	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	253.0892	52.20/52.35	2.39/2.50	11.07/11.15

### 3.3.4.2 <sup>1</sup>H-NMR Spektrumlarının Değerlendirilmesi

Çizelge 3. Bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarının değerlendirilmesi

Bileşik No	R	<sup>1</sup> H-NMR: [250 MHz δ (ppm)] (DMSO-d <sub>6</sub> )
4	-Ph-p-OH	6.85 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.00 (2H, d), 8.50-14.30 (1H, s).
5	-Ph-p-OCH <sub>3</sub>	3.80 (3H, s), 7.05 (2H, d), 7.70 (2H, s), 8.05 (2H, d), 8.20-14.87 (1H, s).
8	-Ph-m-Cl	7.65 (2H, d), 7.80 (2H, s), 8.05 (1H, t), 8.15 (1H, s), 8.20-15.34 (1H, s).
9	-Ph-p-Cl	7.57 (2H, d), 7.79 (2H, s), 8.15 (2H, d), 9.00-15.87 (1H, s).
10	-Ph-m-Br	7.44 (1H, t), 7.63 (1H, d), 7.80 (2H, s), 8.10 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.80-15.90 (1H, s).
11	-Ph-m-CF <sub>3</sub>	7.12 (2H, d), 7.60 (2H, d), 8.35 (2H, d), 9.20-13.00 (1H, s).
12	-Ph-o-CH <sub>3</sub>	1.50 (3H, t), 7.35 (3H, m), 8.70 (1H, d), 7.80 (2H, s), 9.50-15.50 (1H, s).
13	-Ph-p-CH <sub>3</sub>	2.50 (3H, s), 7.30 (2H, d), 7.75 (2H, s), 8.10 (2H, d), 8.40-16.40 (1H, s).
14	2-Furil	7.20 (1H, d), 7.60 (1H, t), 7.80 (1H, d), 8.00 (2H, s), 9.20-13.20 (1H, s).



Çizelge 4. Bileşik 5'in <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

77

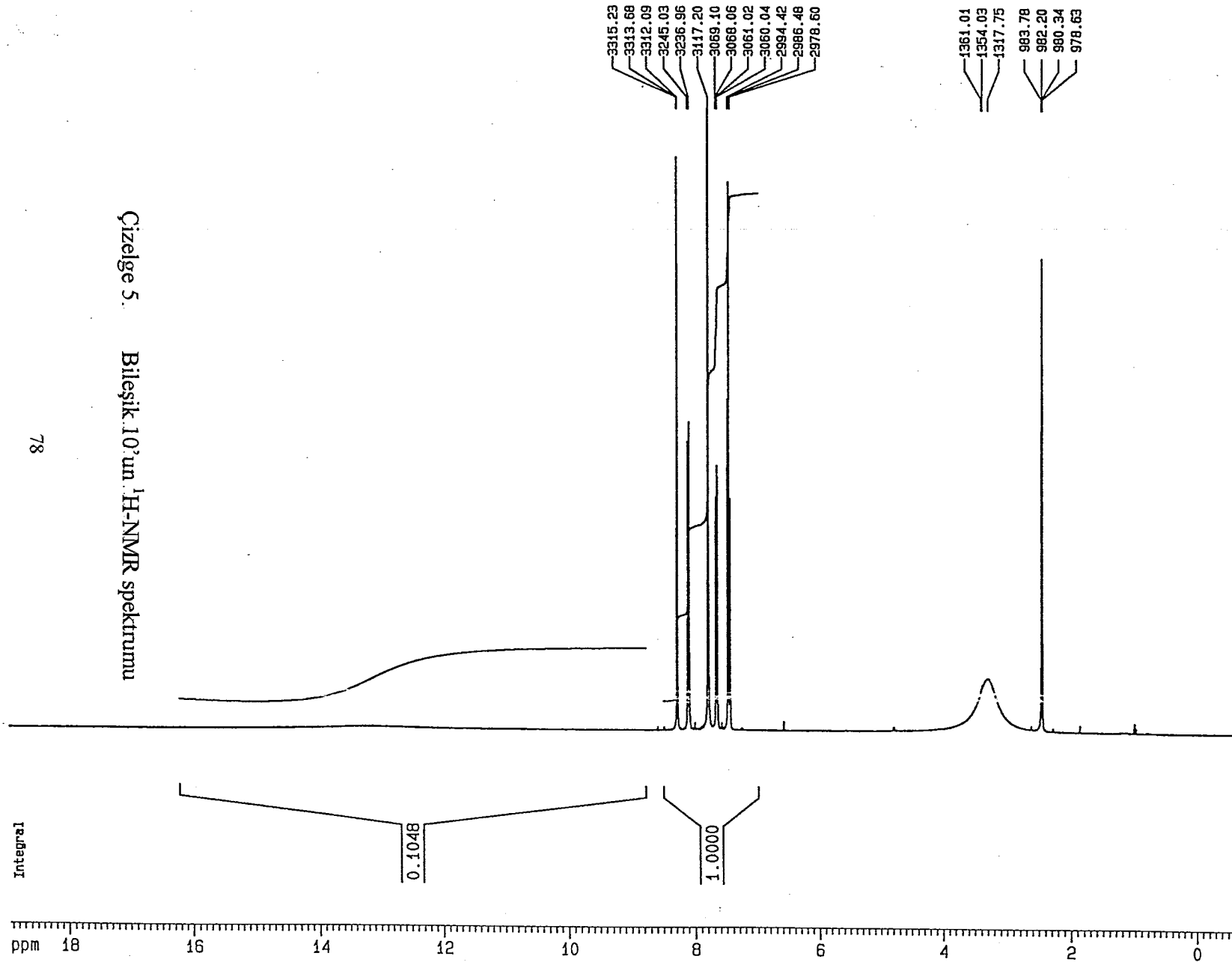
Current Data Parameters  
 NAME 27ka  
 EXPNO 6  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 500000  
 Time 11.42  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 48  
 DS 2  
 SWH 8802.817 Hz  
 FIDRES 0.268641 Hz  
 AQ 1.8612725 sec  
 RG 456.1  
 DW 56.800 usec  
 DE 4.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 P1 10.00 usec  
 DE 4.50 usec  
 SF01 400.1334559 MHz  
 NUC1 1H  
 PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 400.1300220 MHz  
 WDW EM  
 SSR 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 22.00 cm  
 F1P 19.034 ppm  
 F1 7615.91 Hz  
 F2P -0.590 ppm  
 F2 -235.91 Hz  
 PPMCM 0.89196 ppm/  
 HZCM 356.90091 Hz/c

Çizelge 5. Bileşik 10'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu



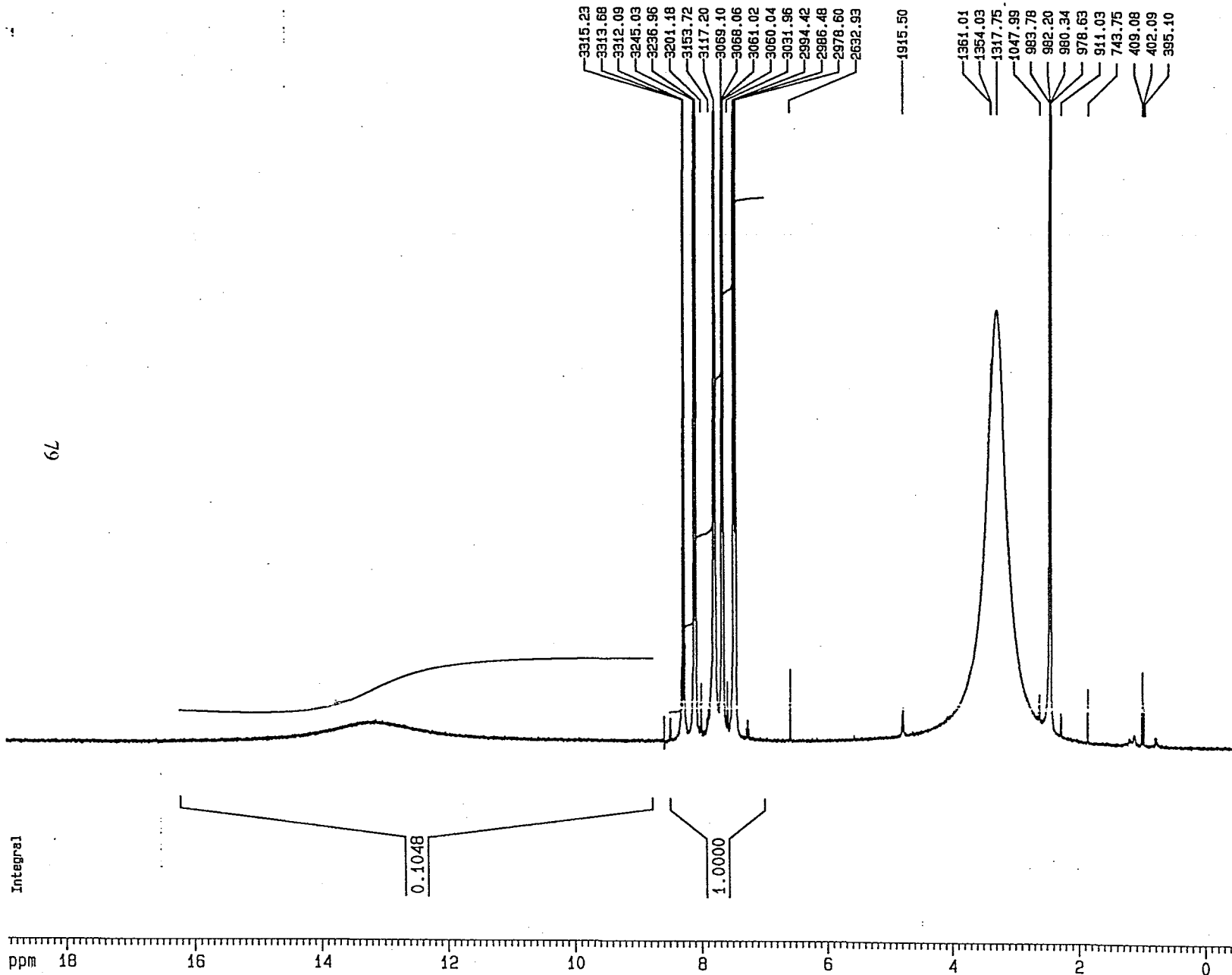
Current Data Parameters  
 NAME 27ka  
 EXPNO 8  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 500000  
 Time 12.01  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 48  
 DS 2  
 SWH 8802.817 Hz  
 FIDRES 0.268641 Hz  
 AQ 1.8612725 sec  
 RG 456.1  
 DW 56.800 usec  
 DE 4.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 P1 10.00 usec  
 DE 4.50 usec  
 SFO1 400.1334559 MHz  
 NUC1 1H  
 PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 400.1300220 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 22.00 cm  
 F1P 18.942 ppm  
 F1 7579.33 Hz  
 F2P -0.590 ppm  
 F2 -235.91 Hz  
 PPMCM 0.88781 ppm/c  
 HZCM 355.23834 Hz/c

67

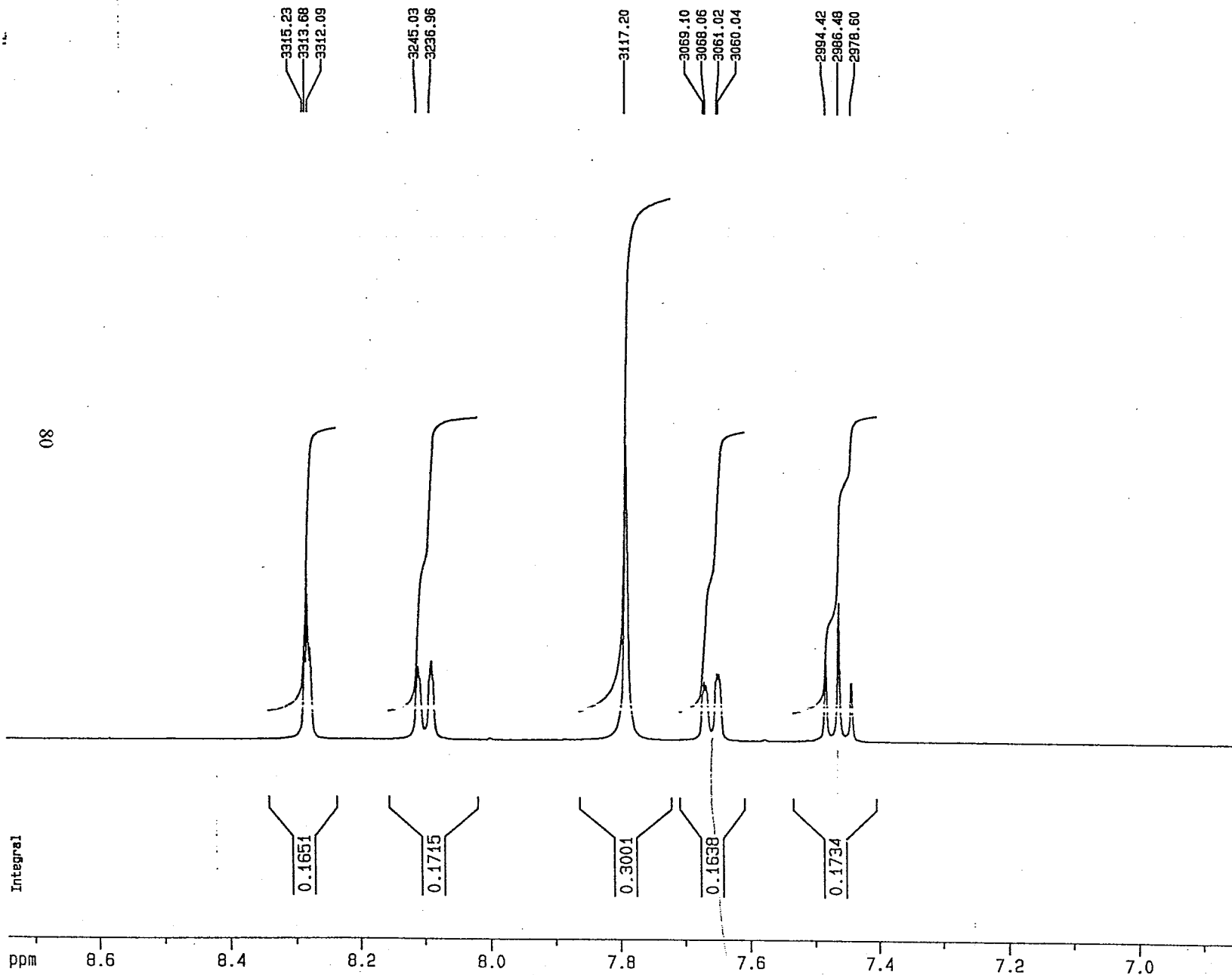


Current Data Parameters  
 NAME 27ka  
 EXPNO 8  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 500000  
 Time 12.01  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT DMSO  
 NS 48  
 DS 2  
 SWH 8802.817 Hz  
 FIDRES 0.268641 Hz  
 AQ 1.8612725 sec  
 RG 456.1  
 DW 56.800 usec  
 DE 4.50 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 P1 10.00 usec  
 DE 4.50 usec  
 SFO1 400.1334559 MHz  
 NUC1 1H  
 PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 400.1300220 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.50 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

1D NMR plot parameters  
 CX 22.00 cm  
 F1P 18.942 ppm  
 F1 7579.33 Hz  
 F2P -0.590 ppm  
 F2 -235.91 Hz  
 PPMCM 0.88781 ppm/  
 HZCM 355.23834 Hz/c



Current Data Parameters

NAME 27ka  
EXPNO 8  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

Date\_ 500000  
Time 12.01  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm GNP 1H  
PULPROG zg30  
TD 32768  
SOLVENT DMSO  
NS 48  
DS 2  
SWH 8802.817 Hz  
FIDRES 0.268641 Hz  
AQ 1.8612725 sec  
RG 456.1  
DW 56.800 usec  
DE 4.50 usec  
TE 300.0 K  
D1 1.00000000 sec  
P1 10.00 usec  
DE 4.50 usec  
SF01 400.1334559 MHz  
NUC1 1H  
PL1 -6.00 dB

F2 - Processing parameters

SI 16384  
SF 400.1300220 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0.20 Hz  
GB 0  
PC 1.00

1D NMR plot parameters

CX 22.00 cm  
F1P 8.743 ppm  
F1 3498.52 Hz  
F2P 6.850 ppm  
F2 2740.81 Hz  
PPMCM 0.08608 ppm/  
HZCM 34.44139 Hz/c

### 3.3.4.3. Bileşik 5'in Kütle Spektrumunun Değerlendirilmesi

Çizelge 7. Bileşik 5'in kütle spektrumun değerlendirilmesi

294	%23	(M+1)
293	%10	(M <sup>+</sup> )
292	%55	(M-1)
277	%24	
249	%18	
133	%11	
97	%18	
90	%12	
91	%8	
77	%11	
76	%15	
75	%13	
63	%15	
62	%27	
50	%30	
44	%67	
43	%100	(M <sup>+</sup> )



### 3.3.5. İnce Tabaka Kromatografisi (İ.T.K.) Yöntemi ile Çalışmalar

#### 3.3.5.1. R<sub>f</sub> Değerinin Saptanması

Bu araştırmada, gerçekleştirilen sentezlerde ve reaksiyonlar sonucu elde edilen tüm ürünlerin saflıkları ince tabaka kromatografisi ile kontrol edilmiştir. İ.T.K. çalışmalarında şu solvan sistemleri; Kloroform:Metanol (99:1), Kloroform:Metanol (98:2), Kloroform:Metanol (97:3), Kloroform: Metanol (95:5) ve Kloroform:Metanol (90:10) denenmiş ve denemeler sonunda bu sistemlerden en uygun olarak Kloroform:Metanol (97:3) sistemi seçilmiştir. Çalışmalarda adsorban olarak Silikajel GF<sub>254</sub> ve Silikajel G<sub>60</sub> (15:25) oranında kullanılmıştır. Belirli orandaki Silikajel karışımı bir erleninde yaklaşık 95 ml distile su ile süspanse hale getirildikten sonra bu süspanse jel karışımı, 20x20 cm ve 20x10 cm boyutlarındaki cam plaklara 0.25 ml kalınlığında dökülüp, 110 °C'de 1 saat etüvde bekletilerek aktive edilmişler ve yukarıdaki solvan sistemleri ile doyurulduktan sonra işleme sokulmuşlardır.

Madde çözeltileri alkolde hazırlanıp adsorban kaplı cam plaklara kılcal boru yardımı ile yaklaşık 0.01 ml civarında tatbik edilmiş ve developman sonrası lekelerin belirlenmesi UV ışığı altında 254 ve 366 nanometrelerde yapılmıştır.

### 3.3.5.2. $R_M$ Değerinin Saptanması

Absorbabilite katsayısı  $R_M$  hidrofobik bir parametre olup, kromatografik çalışmalarla bulunan  $R_f$  değerlerinden aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanabilmektedir:

$$R_M = \log \left[ \left( \frac{1}{R_f} \right) - 1 \right]$$

$R_M$  değeri, bileşiğin absorbabilitesinin ölçüsü durumundadır. Bileşiğin etki yerine bağlanması bir absorpsiyon olayına dayandığından bu parametre yapı-etki ilişkilerinde kullanım alanı bulmuştur.

Çizelge 8. Bileşiklerin  $R_f$  ve  $R_M$  değerleri

Bileşik No	99:01		98:02		97:03		95:05		90:10	
	$R_f$	$R_M$	$R_f$	$R_M$	$R_f$	$R_M$	$R_f$	$R_M$	$R_f$	$R_M$
1	0,72	-0.41	0,51	-0.02	0,55	-0.09	0,68	-0.33	0,52	0.08
2	0,74	-0.45	0,39	0.19	0,41	0.16	0,59	-0.16	0,45	-0.09
3	0,81	-0.64	0,66	-0.29	0,61	-0.09	0,65	-0.27	0,59	-0.16
4	0,77	-0.54	0,35	0.28	0,52	-0.04	0,52	-0.09	0,47	0.11
5	0,77	-0.54	0,66	-0.29	0,71	-0.39	0,74	-0.45	0,72	-0.41
6	0,75	-0.48	0,68	-0.33	0,69	-0.35	0,71	-0.39	0,69	-0.35
7	0,73	-0.43	0,70	-0.37	0,68	-0.33	0,70	-0.37	0,68	-0.33
8	0,74	-0.45	0,69	-0.35	0,68	-0.33	0,72	-0.35	0,71	-0.39
9	0,73	-0.43	0,74	-0.45	0,67	-0.35	0,73	-0.43	0,72	-0.41
10	0,74	-0.45	0,69	-0.35	0,71	-0.39	0,75	-0.48	0,73	-0.43
11	0,73	-0.43	0,70	-0.37	0,72	-0.41	0,73	-0.43	0,71	-0.39
12	0,71	-0.39	0,68	-0.33	0,71	-0.39	0,71	-0.39	0,69	-0.35
13	0,70	-0.37	0,71	-0.39	0,73	-0.43	0,69	-0.35	0,72	-0.41
14	0,68	-0.33	0,67	-0.31	0,67	-0.31	0,66	-0.29	0,66	-0.29

### 3.4. FARMAKOLOJİK METOD

#### 3.4.1. Hücre Kültürü

F2408 (Normal hücre, rat embriyo fibroblast benzeri hücre) ve 5RP7 (H-ras aktive hücreler) hücreleri; % 10 foetal calf serum (FCS)(Gibco), 100 ünite/ml penisilin/streptomisin ve glutamin ile tamamlanan Dulbecco Modified Eagle Medium (DMEM) (Sigma) içerisinde tek faz halinde muhafaza edilmiştir. Hücreler nemli bir atmosferde, % 5 CO<sub>2</sub> ve % 95 hava altında 37°C'de inkübe edilmiştir.

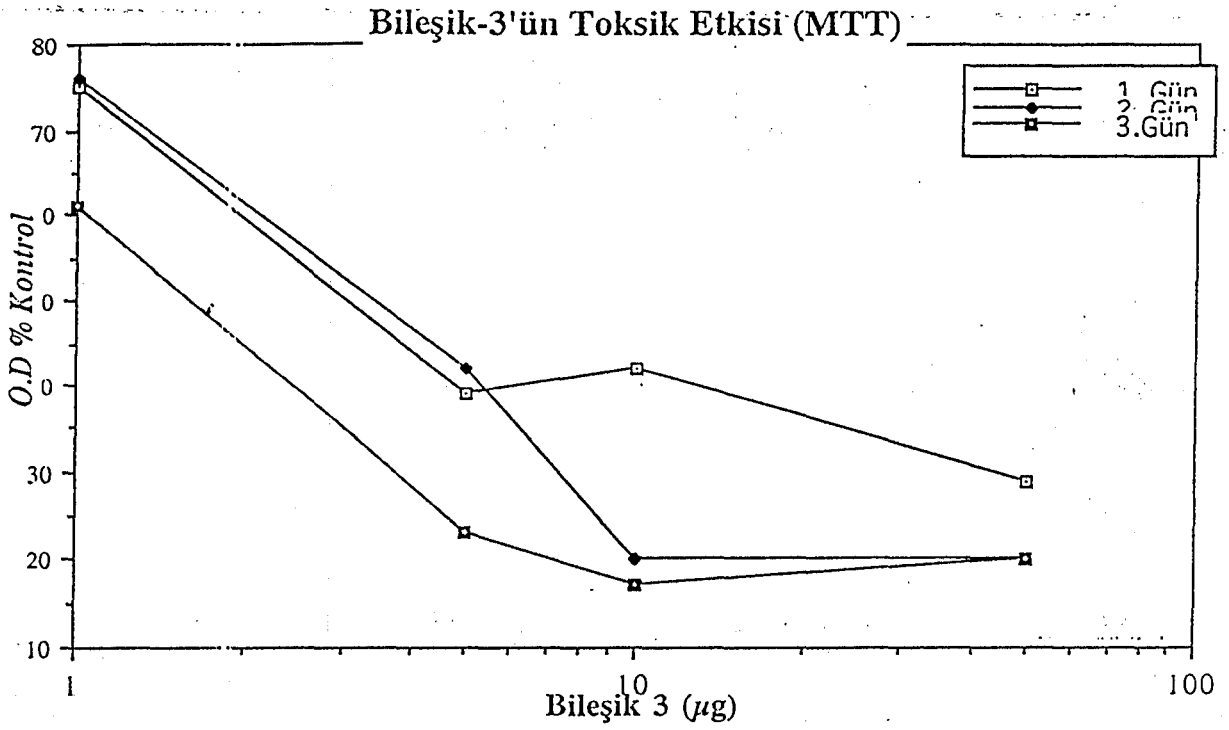
#### 3.4.2. Toksikite Testi (MTT Boya Redüksiyonu (İndirgenmesi) Yöntemi)

Bu yöntem, sarı renkli ve suda çözünen monotetrazolyum tuzunun [3-(4,5-dimetiltiyazolil-2)-2,5-difenil tetrazolyum bromür; (MTT)]; indirgenerek suda çözünmeyen pembe formazan'a çevrilmesine dayanır. Mitokondrial dehidrojenazlar, NAD veya NADP diaforaz'lardan elektron transportu yoluyla MTT redüksiyonunu sağlarlar. Ölü olanlar değil, sadece yaşayan hücreler MTT'yi indirgeyebilir. Hücreler, MTT ilave edildiği zaman, gelişme fazı içinde olmalı ve MTT boya indirgenmesi, hücre sayısı bakımından lineer olmalıdır. Bu önemlidir, çünkü optimum hücre sayısı ve yöntemin süresi, kullanılan her bir hücre için belirlenir.

F2408 hücreleri, düz bir tabaka halinde yetiştirildikten sonra, % 80 yoğunluğa sahip hücrelerin, % 0.25 tripsin yardımıyla yüzeyle olan bağlantıları kesilir ve % 10 FCS medium ile muamele edilir.  $1 \times 10^3$  hücre/1. ml gelecek şekilde hesaplandıktan sonra 200 µl hücre solüsyonu 96 well-plate'lere ekilirler. Ekim işlemi tamamlandıktan sonra farklı konsantrasyonlardaki DCI-3, 10, 15 maddeleri (8 µg, 16 µg, 32 µg, 64 µg) hücrelere ilave edilir ve plate'ler 24, 48, 72 saat % 5 CO<sub>2</sub> atmosferde 37 °C'de inkübe edilir.

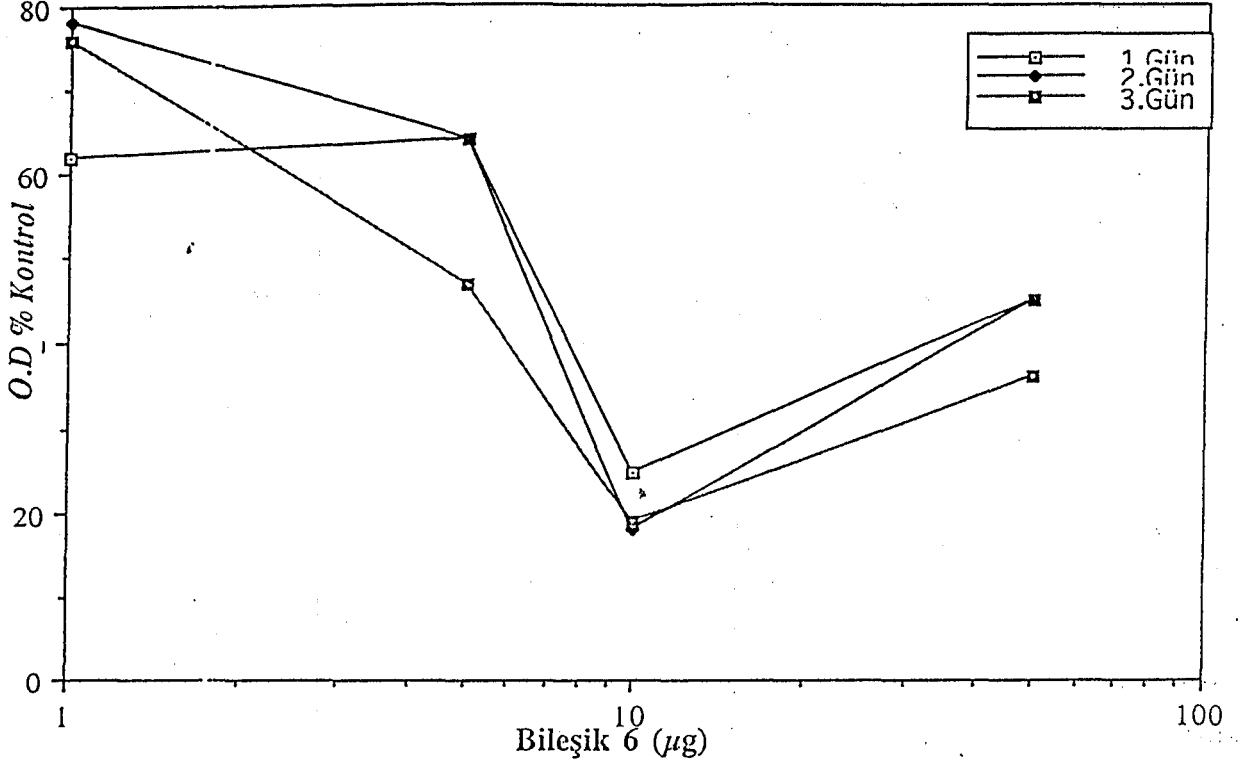
Plate'lerin dikey ve yatay ilk sıralarındaki 8 kuyucuk, kontrol için yalnızca 200 µl % 10 FCS ile doldurulur. Her günün sonunda 20 µl MTT boya (steril PBSA-fosfat

buffer içinde 5 mg/ml stok konsantrasyonu) her bir well (kuyucuk) içerisine eklenir ve 2 saat 37°C'de inkübe edilir. Bu inkübasyon süresince MTT canlı hücreler tarafından çözülme özelliğine sahip olmayan mavi renkte bir ürüne dönüştürülür. MTT solüsyonunu içeren medium dikkatlice ortamdan uzaklaştırılır ve indirgenmiş tetrazol tuzu mavi kristaller halinde kuyucukların dibinde kalır. Bu tuz 200 µl DMSO eklenmesiyle çözünür hale gelir. Daha sonra bu solüsyondaki boya renk değişimi  $\lambda=540$  nm dalga boyunda optik dansite cinsinden okunur. Her kimyasal madde konsantrasyonu 4 kere tekrar edilir. Standart sapma her deney için daima < % 10 olarak hesaplanmıştır. [507-508].



Bileşik 3'ün toksisite çalışması sonucunda özellikle ilk iki günde ilk iki konsantrasyonun toksik olmadığı gözlenmiştir (8 µg/ml, 16 µg/ml). Yalnız 3. günde diğer konsantrasyonla birlikte 8 ve 16 µg/ml konsantrasyon toksik bulunmuştur. Diğer çalışmalarda (DNA sentezi çalışmalarında) 8 µg/ml ve 16 µg/ml konsantrasyonu kullanılmıştır.  $IC_{50}=11 \mu g$ .

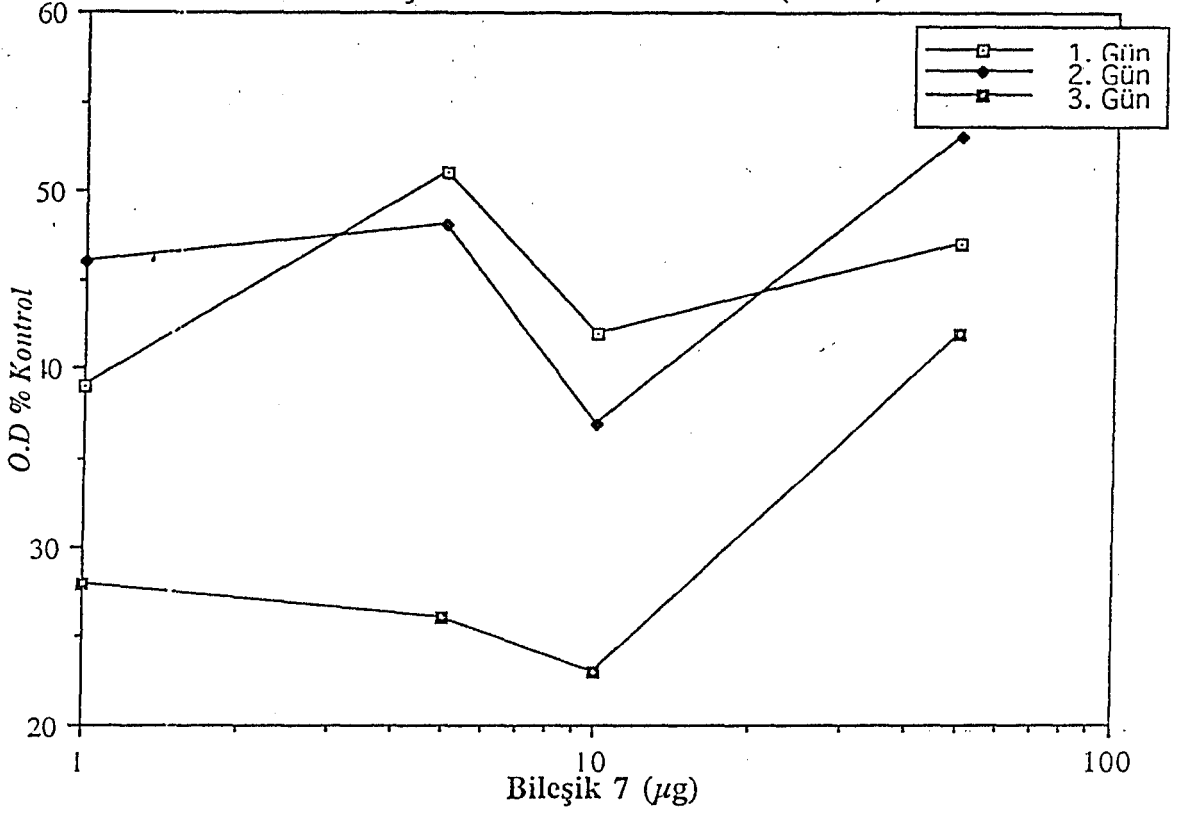
### Bileşik-6'nın Toksik Etkisi (MTT)



Bileşik 6'nın toksisitesi fazla bulunmamaktadır. Özellikle 8 ve 16 µg/ml Bileşik 6 ile muamele edilen F2408 hücreleri % 80 oranında canlı kalmışlardır. Fakat madde konsantrasyonu arttıkça (32-64 µg/ml), toksisite de buna paralel olarak artış göstermiştir. Yine aynı şekilde güne bağımlı olarak da toksisite artmıştır.

$IC_{50}=21 \mu g$

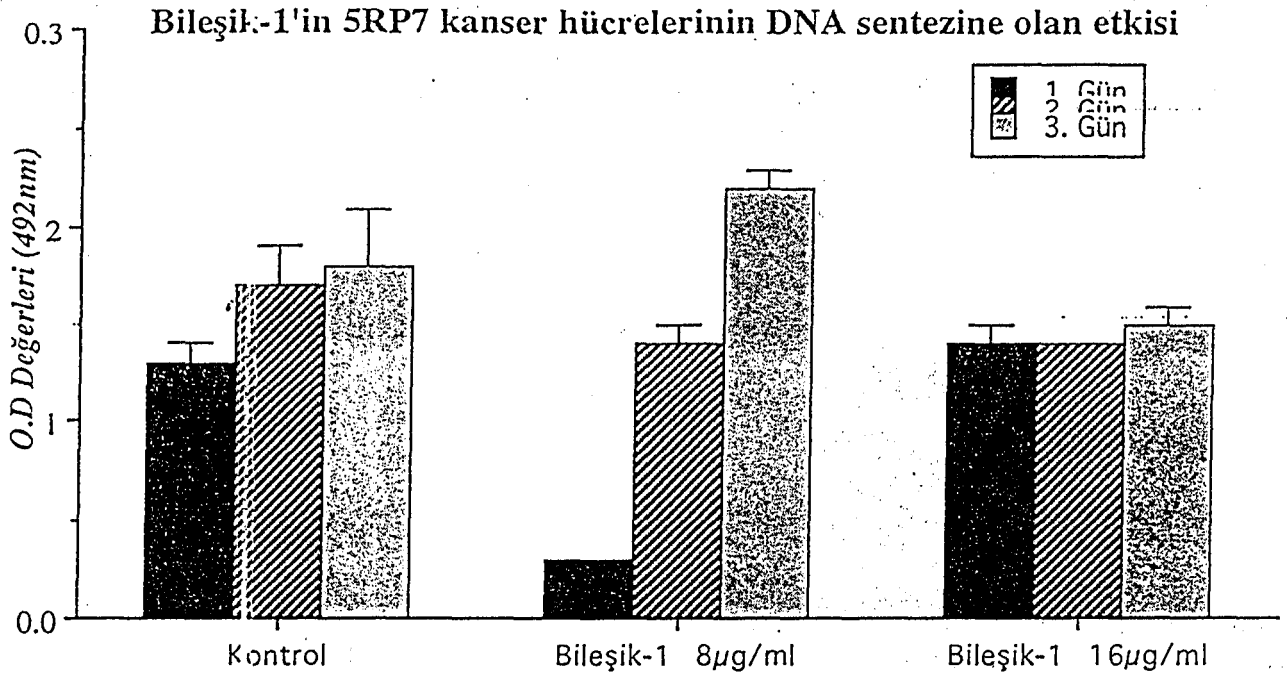
### Bileşik-7'nin Toksik Etkisi (MTT)



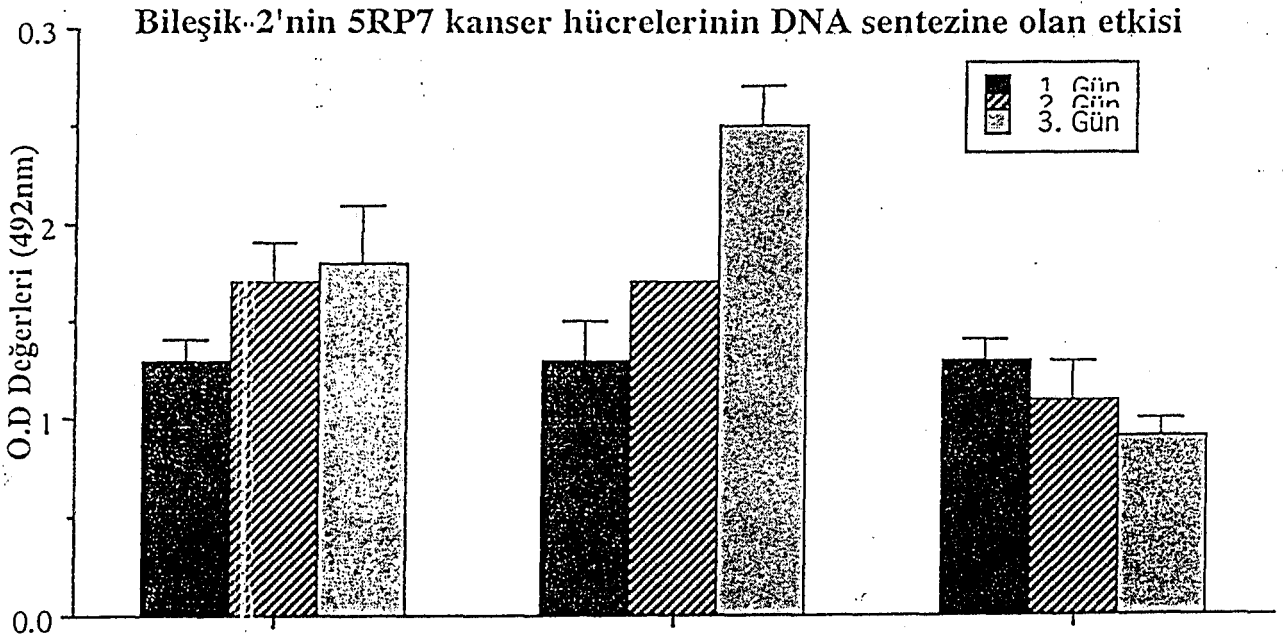
Bileşik 7'nin diğer maddelere oranla daha toksik olduğu gözlenmiştir. Bunda muhtemelen kimyasal yapının (benzimidazol çekirdeğinde 2. konumda bulunan o-Cl-Ph- fonksiyonunun) önemli payı vardır. İlk günde 8 µg/ml madde ile muamele edilen F2408 hücreleri bile % 50'ye varan ölüme sebep olmuştur. Bu değer 3. günde daha yükselmiştir. Konsantrasyonun artması toksisiteyi etkilememiştir.  $IC_{50}=16 \mu g$ .

### 3.4.3. DNA Sentezi Analizi

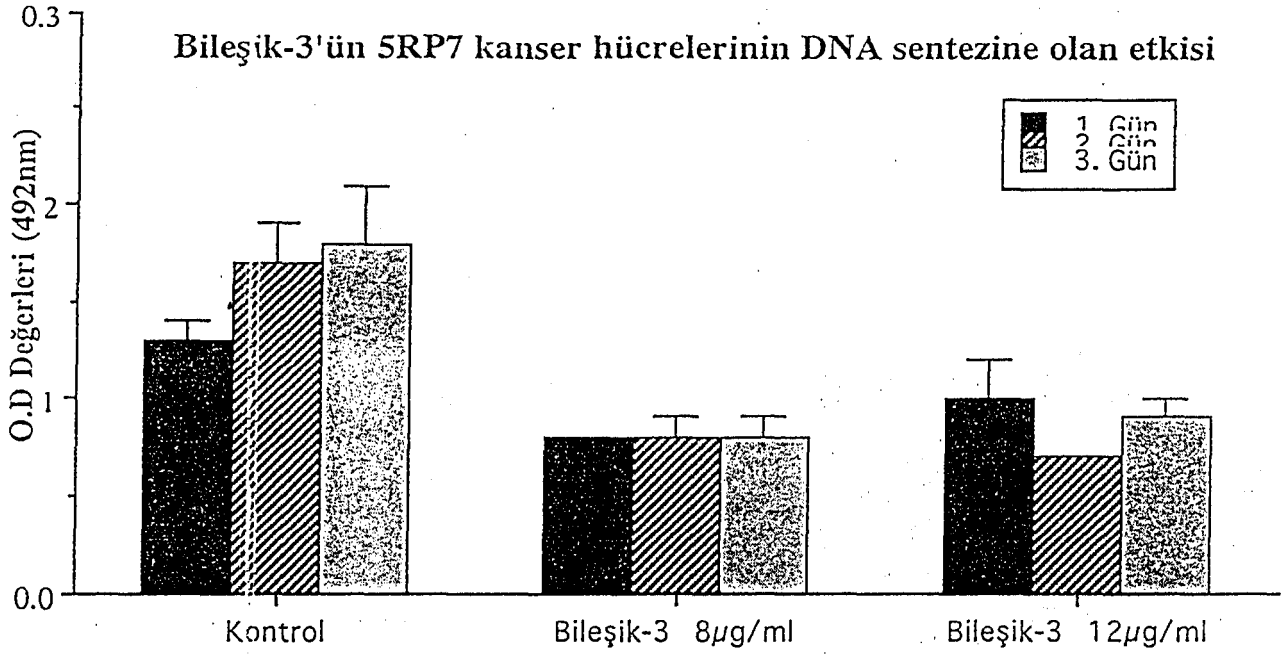
Hücrenin çoğalma hızları 96-well-plate'lerde (Nunclon) ve BrdU kolorimetrik kit (Boehringer Mannheim) yardımıyla tesbit edilmiştir [509-511]. 5RP7 (H-ras geni aktif) kanser hücreleri kültürde tutulduktan sonra % 0.25 tripsin/EDTA ile muamele edilirler ve  $1 \times 10^3$  hücre/ml gelecek şekilde % 10 FCS'lik medium içinde herbir kuyucuğa transfer edilirler. Maddelerin hepsi DMSO içinde çözündürülüp, etkileri iki konsantrasyon üzerinden (8  $\mu\text{g/ml}$  ve 16  $\mu\text{g/ml}$ ) araştırılmıştır. Bu konsantrasyonlar MTT yönteminin sonucuna göre tesbit edilmiştir. Her günün sonunda, hücreler 10  $\mu\text{l}$  BrdU-floresan boya solüsyonu ile 37 °C'de 2 saat inkübe edilmek suretiyle işaretlenmişlerdir. Daha sonra hücreler fikse edilip, 100  $\mu\text{l}$  anti-BrdU-antibody solüsyonu ile 90 dakika inkübe edilmiştir. PBSA ile yıkama aşamalarından sonra da substrat solüsyonu eklenmiş plate'lerin, ELISA (Organum, Technica) yardımıyla 492 nm'de optik dansiteleri okunmuştur [512]



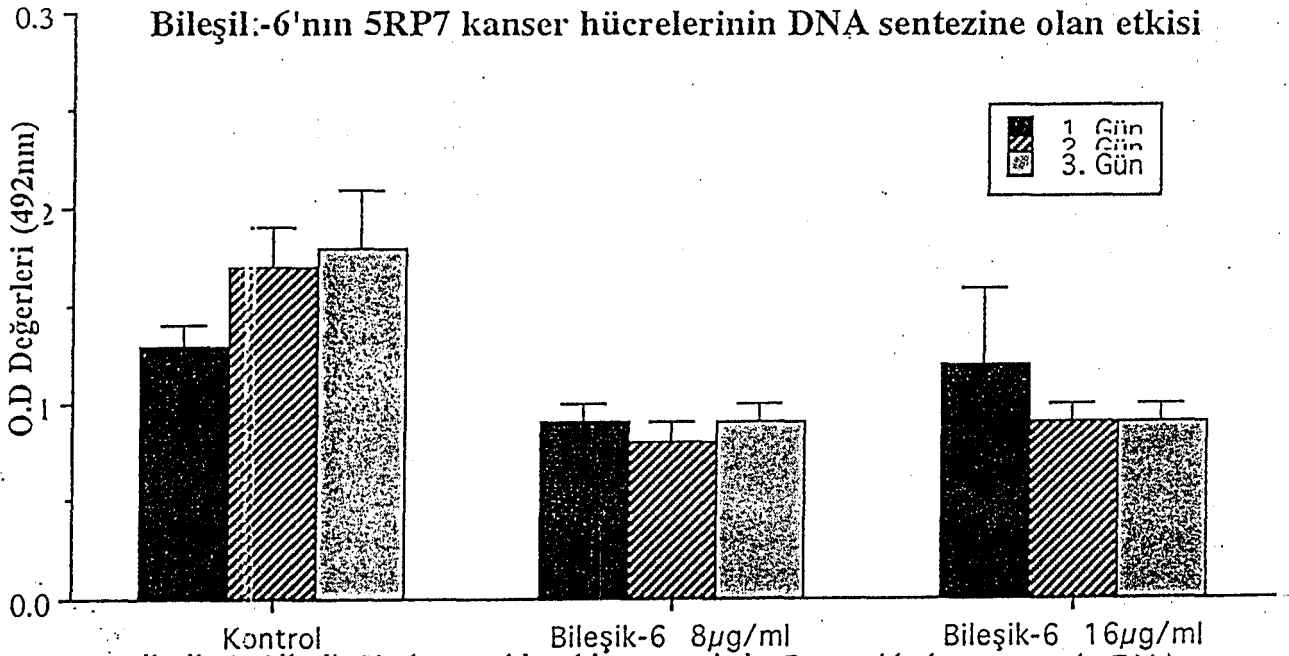
Bileşik 1 (8 µg/ml) ilk günde kontrolle karşılaştırıldığında 5RP7 (H-ras aktive) DNA sentezini düşürdüğü gözlenmiştir. Fakat bu etki ikinci günde azalırken, üçüncü günde tamamen etkisini kaybetmiştir. Daha yüksek dozda ise hiçbir etki gözlenmemiştir.



Bileşik 2, Bileşik 1'in aksine her iki konsantrasyonda da ve üç gün boyunca etkili olmadığı gözlenmiştir. Yalnızca beklenen etkinin aksine 8 µg/ml Bileşik 2'nin, 5RP7 hücrelerinin DNA sentezini 3. günde artırdığı gözlenmiştir.

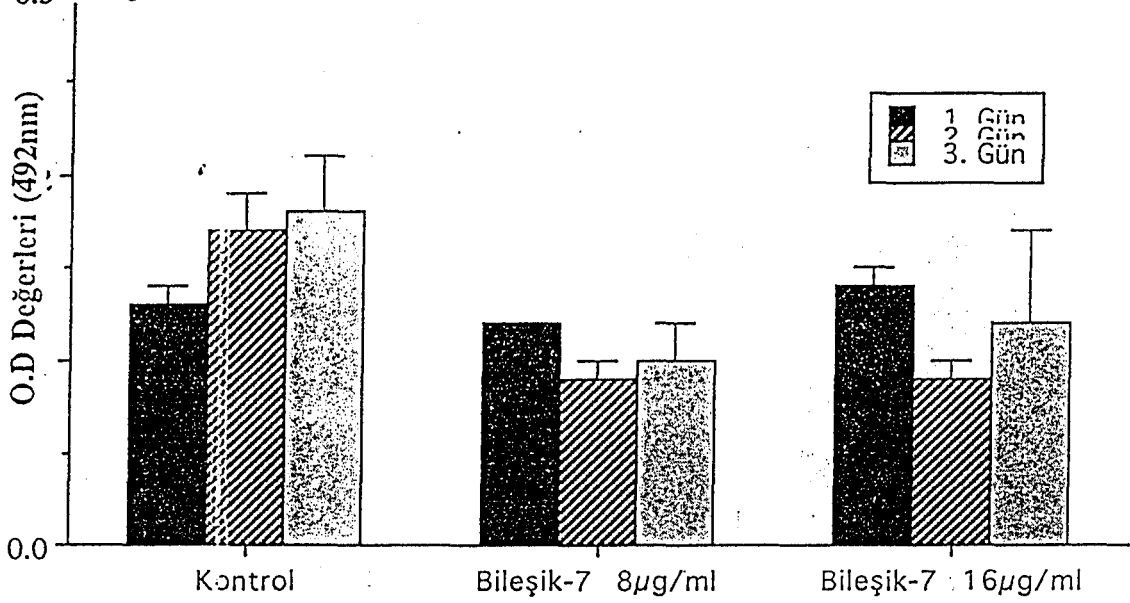


Bileşik 3; kontrollere oranla her üç günde de etkili olmuştur. 5RP7 hücreleri, DNA hücre sentezini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ( $p < 0.05$ ) azaltmıştır. Konsantrasyonun artırılması etkide çok fazla bir değişiklik yapmamıştır. Bu sonuç, anti-kanser çalışmalarını için önemli bir bulgudur.



Bileşik 6; Bileşik 3'e benzer bir etki göstermiştir. Bu madde her üç günde DNA sentezini yavaşlatmıştır. Fakat yine 16 µg/ml konsantrasyon, daha düşük konsantrasyona (8 µg/ml'ye) oranla daha az etkili olmuştur. Yine benzimidazol çekirdeğinin 2. pozisyonundaki süstitüentin (o-NO<sub>2</sub>-Ph-) bunda etkili olduğu düşünülebilir.

### Bileşik-7'nin 5RP7 kanser hücrelerinin DNA sentezine olan etkisi



Bileşik 7 de, diğer 2 madde ile benzerlik göstermiştir. Yalnız bu maddenin 8 µg/ml'inde 1. günde fazla etkili olmadığı, diğer iki günde ise etkisinin arttığı saptanmıştır. Yine yüksek konsantrasyonda, düşük konsantrasyona nazaran daha az etkili olmuştur.

#### 4. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu tez kapsamında, ana yapısı benzimidazol olan, 5,6-dikloro-2-sübstitüe-1H-benzimidazol türevleri üzerinde çalışma yapılmıştır. Sözü edilen türevlerin 2. konumuna yerleştirilen 14 farklı sübstitüent ile kazanılan 14 bileşikten 9'unun sentezi, yapı aydınlatması ve aktivitesi, v.s. ile ilgili herhangi bir kayda rastlanamamıştır. Orijinal olan bileşiklerin yapıları, spektral yöntemlerle aydınlatılmış, literatürde olanlar ise mevcut verilerle karşılaştırılmıştır.

Sentez yöntemi olarak; NaHSO<sub>3</sub>'ün etanol içinde uygun bir aldehid ile reaksiyonundan elde edilen katım ürünü, 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ile reaksiyona sokulmuş ve bu şekilde 5,6-dikloro-2-sübstitüe-1H-benzimidazol türevleri hazırlanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin erime dereceleri tesbit edilmiş, elementel analiz sonuçlarının teorik değerlerle uyum sağladığı görülmüştür. Orijinal olan bileşiklerin NMR sonuçları incelendiğinde, 1H-benzimidazol'de 1. konumda bulunan N-H sübstitüentine ait protonun, molekül içi ve moleküller arası hidrojen bağı sebebiyle yaygın bir pik verdiği gözlenmiştir. Bileşiklere ait diğer <sup>1</sup>H-NMR bulguları beklenen bölgelerde olmuştur (**Çizelge 4**). Bileşik 5 ve Bileşik 10'a ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumları örnek olarak verilmiştir.

Seçilen bir türevin (Bileşik 5) EI/MS spektrumunda, moleküle ait 43 parçasının % 100 bollukta bulunduğu tesbit edilmiş, olası parçalanma şeması verilmiştir [513-514].

Çalışmamızın ilk etabında seçilen beş bileşiğin etki testi gerçekleştirilmiştir. Toksisiteleri MTT Yöntemi ile [507-508] belirlendikten sonra invitro olarak, Cell Proliferation yöntemi ile [509-511] anti-kanser etkileri araştırılmıştır [512].

Test edilen bileşiklerin kanserli hücre DNA sentezini 1, 2 ve 3. günlerde azalttığı gözlenmiştir. Yüksek dozun bunda etkili olamadığı, hatta tersine düşük dozlarda daha belirgin etki gözlenmiştir.

## KAYNAKLAR

- [1]. ARAS, N.K., TUNALI, N.K., *Kimya Temel Kavramlar, Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş.*, 5. Baskı (1999).
- [2]. SNEADER, W., *Drug Prototypes and Their Exploitation, John Wiley & Sons. Sayfa: 440-442* (1996).
- [3]. *The Merck Index, Twelfth Edition* (1996).
- [4]. KAWAMOTO, H., et al, *2-Oxoimidazole derivs., WO 0031061, Drug Data Report, 22(9)*, 769 (2000).
- [5]. LUBISCH, W., et al., *Subst. 2-phenylbenzimidazoles, the production thereof and their use. WO 0026192, Drug Data Report, 22(9)*, 779 (2000).
- [6]. WANG, Q.M., DU, M.X., HOCKMAN, M.A., JOHNSON, R.B., SUN, X.-L., *Hepatitis C viruses encoded proteins: targets for antiviral therapy, Drugs of the future, 25(9)*, 938 (2000).
- [7]. DIWAN, A., GOWDY, C.N., ROBINS, R.K., PRUSOFF, W.H., *Antiviral activity of 5,6-dichloro-1-(2'-deoxy-β-D-ribofuranosyl)benzimidazole and related derivatives, J. Gen. Virol., 3 (Pt.3)*, 393-402 (1968). **70:35339q**
- [8]. GOSSELIN, G., PERIGAUD, C., BERGOGNE, M.-C., BALZARINI, J., DE CLERCQ, E., IMBACH, J.-L., *Synthesis and biological evaluation of new 5,6-dichlorobenzimidazole nucleoside derivatives, Antiviral Chem. Chemother., 5(4)*, 243-56 (1994). **122:214399y**
- [9]. DALUGE, S.M., *Antiviral therapeutic nucleoside analogs and their uses, U.S. US 5,399,580, (Cl. 514-394; A61K31/415), 21 Mar* (1995). **123:257270n**
- [10]. TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., FREEMAN, G.A., *Modified benzimidazole nucleosides as antiviral agents, PCT Int. Appl. WO 97 27,204 (Cl. C07H19/052), 31 Jul* (1997). **127:190982h**
- [11]. GARUTI, L., ROBERTI, M., CERPELLI, C., *Synthesis and antiviral activity of some N-(benzenesulphonyl)benzimidazoles, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9(17)*, 2525-2530 (1999). **131:351274d**
- [12]. ZOU, R., KAWASHIMA, E., FREEMAN, G.A., KOSZALKA, G.W., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B., *Design, synthesis, and antiviral evaluation of 2-deoxy-D-ribosides of substituted benzimidazoles as potential agents for human cytomegalovirus infections, Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids, 19(1&2)*, 125-153 (2000). **132:342805w**
- [13]. CHAMBERLAIN, S.D., KOSZALKA, G.W., *Preparation of benzimidazole-containing nucleoside analogs as virucides, PCT Int. Appl. WO 96 01,833 (Cl. C07H19/052), 25 Jan* (1996). **124:317788v**
- [14]. COLLINO, F., VOLPE, S., *Mannich bases of benzimidazoles, benzotriazoles and other analogous compounds, with pharmacological interest. I., Boll. Chim. Farm., 121(4)*, 167-73 (1982). **97:162889b**
- [15]. LAZER, E.S., *Antiinflammatory 2-(trifluoroethylsulfonyl)benzimidazoles, U.S. US 4,608,381 (Cl. 514-395; A61K31/415), 26 Aug* (1986). **106:18551x**

- [16]. LAZER, E.S., MATTEO, M.R., POSSANZA, G.J., *Benzimidazole derivatives with atypical antiinflammatory activity*, *J. Med. Chem.*, **30**(4), 726-9 (1987). **106:138331x**
- [17]. FISIONS PLC., *Preparation of 2-(heteroarylphenylthio)benzimidazoles and related compounds as antiinflammatories and gastric acid secretion inhibitors*, *Austrian AT 392,788 (Cl. C07D401/12)*, 10 Jun (1991). **115:159137q**
- [18]. PANDE, A.V., KIRKE, P.A., KHADSE, B.G., *Synthesis and study of 2-benzylthiobenzothiazoles and 2-benzylthiobenzimidazoles as antituberculosis agents*, *Bull. Haffkine Inst.*, **11**(3), 51-5 (1983). **103:138414q**
- [19]. BURTON, D.E., LAMBIE, A.J., LUDGATE, J.C.L., NEWBOLD, G.T., PERCIVAL, A., SAGGERS, D.T., *2-Trifluoromethylbenzimidazoles: a new class of herbicidal compounds*, *Nature*, **208**(5016), 1169-9 (1965). **64:10336c**
- [20]. BUECHEL, K.H., *Herbicide 2-methylthio-5,6-dichlorobenzimidazole*, *U.S. 3,369,028 (Cl. 260-309.2)*, 13 Feb (1968). **69:36136n**
- [21]. CORBETT, J.R., WRIGHT, B.J., *Uncoupling of oxidative phosphorylation in intact mites and in isolated mite mitochondria by a new acaricide, 5,6-dichloro-1-phenoxy carbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole*, *Biochem. J.*, **118**(3), 50P (1970). **73:97769a**
- [22]. MAKI, Y., KIMOTO, H., FUJII, S., MURAMATSU, H., HIRATA, N., KAMOSHITA, K., YANO, T., HIRANO, M., *2-Polyfluoroalkyl(halo)benzimidazoles as insecticides and acaricides*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 01,135,773 [89,135,773] (Cl. C07D235/10)*, 29 May (1989). **112:7485b**
- [23]. KATO, K., FUJII, S., KIMOTO, H., *Syntheses of fluoroalkylbenzimidazoles having various substituents and evaluation of biological activities. IV. 2-(Heptafluoropropyl)benzimidazoles*, *Nagoya Kogyo Gijutsu Kenkyusho Hokoku*, **45**(2), 112-21 (1996). **125:3585e**
- [24]. CHIMETRON, *Benzimidazole parasiticides*, *Fr. M4-327 (Cl. A 61k, C 07d)*, Sept. 5 (1966). **68:68987m**
- [25]. WAGNER-JAUREGG, Th., FISCHER, J., *Kinetin, nucleic acids, and vitamin B6 as antagonists for inhibitors of Neurospora and Lactobacillus casei*, *Arzneim.-Forsch.*, **24**(3), 278-85 (1974). **81:10095w**
- [26]. STREHLKE, P., SCHROEDER, E., *Chemotherapeutic nitroheterocycles. XIV. 2-(5-Nitro-2-thiazolyl)-benzimidazole and related compounds*, *Chim. Ther.*, **8**(5), 571-3 (1973). **81:45860u**
- [27]. COX, D., DOWLATSHAHI, H.A., HALL, D.E.H., INGALL, A.H., SUSCHITZKY, J.L., *Preparation of heterocyclic-substituted azoles as gastric secretion inhibitors and antiinflammatories*, *Eur. Pat. Appl. EP 262,845 (Cl. C07D401/12)*, 06 Apr (1988). **109:93009s**
- [28]. FISCHLI, A., KRASSO, A., SZENTE, A., *Preparation of 2-[[alkylthio)methyl]pyridinio]benzimidazoles as gastric secretion inhibitors*, *Eur. Pat. Appl. EP 304,624 (Cl. C07D401/04)*, 01 Mar (1989). **111:194761c**

- [29]. TANAKA, M., SHINOZAKI, K., NIWA, S., OGURA, K., TANAKA, Y., SHIMIZU, M., ARAI, H., *Preparation and formulation of (pyrazolylmethylthio)benzimidazoles as antiulcer agents*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,313,784 [88,313,784] (Cl. C07D403/12)*, 21 Dec (1988). **111:194760b**
- [30]. AIKAWA, K., AOKI, K., *Preparation of condensed imidazole compounds and hypolipemics and antiatherosclerotics containing them*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 07,228,530 [95,228,530] (Cl. A61K31/415)*, 29 Aug (1995). **124:784n**
- [31]. CONNELL, R., GOLDMANN, S., MUELLER, U., LOHMER, S., BISCHOFF, H., DENZER, D., GRUETZMANN, R., WOHLFEIL, S., *Preparation of benzoheterocyclylmethylphenylacetamides as antiatherosclerotics*, *Eur. Pat. Appl. EP 779,279 (Cl. C07D239/90)*, 18 Jun (1997). **127:108938s**
- [30]. SIRCAR, J., RICHARDS, M.L., CAMPBELL, M.G., MAJOR, M.W., *Preparation of 2-[(aroylamino)phenyl]-5-(aroylamino)benzimidazoles and analogs as IgE inhibitors*, *PCT Int. Appl. WO 99 61,019 (Cl. A61K31/415)*, 2 Dec (1999). **132:12306m**
- [33]. KING, F.E., ACHESON, R.M., *Synthesis of benzimidazoles from o-phenylenediamines and imino ethers*, *J. Chem. Soc.*, 1396-1400 (1949). **(44:614c)**
- [34]. WEYGAND, F., WACKER, A., WIRTH, F., *Vitamin B<sub>12</sub> purine and pyrimidine requirement of *Lactobacillus leichmannii* 313*, *Z. Naturforsch.* 6b, 25-34 (1951). **45:6683g**
- [35]. DAVIES, M.T., MAMALIS, P., PETROW, V., STURGEON, B., *Chemistry of antipernicious anemia factors. VIII. Basicity of some benzimidazoles and benzimidazole glycosides*, *J. Pharm. Pharmacol.* **3**, 420-30 (1951). **46:498h** [36]. HOLLY, F.W., PEEL, E.W., CAHILL, J.J., FOLKERS, K., *Carcinolytic compounds. II. 1-(1'-Glycetyl)benzimidazoles*, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 332-3 (1951). **46:973h**
- [37]. LETTR'E, H., FRITSCH, W., PORATH, J., *Syntheses of benzimidazolylethylamines and alanines*, *Chem. Ber.*, **84**, 719-29 (1951). **46:3046g**
- [38]. ANTAKI, H., PETROW V., *Some glycosylbenzimidazoles*, *J. Chem. Soc.*, 2873-7 (1951). **46:8101g**
- [39]. FEITELSON, B.N., MAMALIS, P., MOUALIM, R.J., PETROW, V., STEPHENSON, O., STURGEON, B., *Some benzimidazole derivatives*, *J. Chem. Soc.*, 2389-98 (1952). **47:1133g**
- [40]. JERCHEL, D., FISCHER, H., KRACHT, M., *Preparation of benzimidazoles*, *Ann.* **575**, 162-73 (1952). **47:2752f**
- [41]. TAMM, I., FOLKERS, K., SHUNK, C.H., HORSFALL, F.L.Jr., *Inhibition of influenza virus multiplication by N-glycosides of benzimidazoles*, *J. Exptl. Med.* **99**, 227-50 (1954). **48:13077b**
- [42]. TAMM, I., TYRELL, D.A.J., *Influenza virus multiplication in the chorioallantoic membrane in vitro: kinetic aspects of inhibition by 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole*, *J. Exptl. Med.*, **100**, 541-62 (1954). **49:2597f**
- [43]. TAMM, I., *Inhibition of influenza and mumps virus multiplication by 4,5,6-(or 5,6,7)-trichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Science*, **120**, 847-8 (1954). **49:4140a**

- [44]. FORD, J.E., HOLDSWORTH, E.S., KON, S.K., *Biosynthesis of vitamin B<sub>12</sub>-like compounds*, *Biochem. J.*, **59**, 86-93 (1955). **49:6364i**
- [45]. WEYGAND, F., SIMON, H., KLEBE, H., *Uptake of 5,6-dimethylbenzimidazole and 5,6-dichlorobenzimidazole by Lactobacillus leichmannii*, *Z. Naturforsch.*, **9b**, 761-3 (1954). **49:7042c**
- [46]. JERCHEL, D., KRACHT, M., KRUCKER, K., *Benzimidazoles*, *Ann.*, **590**, 232-41 (1954). **49:10271c**
- [47]. TAMM, I., *Selective inhibition of virus multiplication by synthetic chemicals*, *Bull. N.Y. Acad. Med.*, **31**, 537-40 (1955). **49:16066b**
- [48]. FRIEDRICH, W., BERNHAUER, K., *Molecular compounds of 2,4-dinitrophenylhydrazine with aromatic nitrogen bases*, *Angew. Chem.*, **67**, 707-8 (1955). **50:1811g**
- [49]. FRIEDRICH, W., BERNHAUER, K., *Crystallized molecular compounds of 2,4-dinitrophenylhydrazine*, *Chem., Ber.*, **89**, 814-22 (1956). **51:405a**
- [50]. HOOVER, J.R.E., DAY, A.R., *Metabolite analogs. III. Preparation of some benzimidazoles with substituents on the 4(7)- and 6(5)-positions*, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4324-7 (1955). **50:5646g**
- [51]. DELLWEG, H., BECHER, E., BERNHAUER, K., *Biosynthesis in the cobolamin series. I. Cobolamin analogs of the benzimidazole series*, *Biochem. Z.*, **327**, 422-49 (1956). **50:14039g**
- [52]. TAMM, I., *Selective chemical inhibition of influenza B virus multiplication*, *J. Bacteriol.*, **72**, 42-53 (1956). **50:14046c**
- [53]. LARE, E.J.V., *Symmetrical carbocyanin dyes for optically sensitizing gelatin silver halide emulsions*, *U.S. 2,739,149*, Mar. 20 (1956). **51:904d**
- [54]. LARE, E.J.V., *Symmetrical carbocyanin dyes for optically sensitizing gelatin silver halide emulsions*, *Brit. 754,546*, Aug. 8 (1956). **51:4187g**
- [55]. HEYL, D., EMERSON, G., GASSER, M.M., CHASE, E.O., FOLKERS, K., *Carcinolytic compounds. VI. Substituted 2-(aldo-poly-hydroxyalkyl)benzimidazoles*, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 4491-2 (1956). **51:3577h**
- [56]. HORSFALL, F.L.Jr., *Approaches to the chemotherapy of viral diseases*, *Bull. N.Y. Acad. Med.*, **31**, 783-93 (1955). **51:5301a**
- [57]. ALLFREY, V.G., MIRSKY, A.E., OSAWA, S., *Protein synthesis in isolated cell nuclei*, *J. Gen. Physiol.*, **40**, 451-90 (1957). **51:5863f**
- [58]. KISSMAN, H.M., CHILD, R.G., WEISS, M.J., *Synthesis and biological properties of certain 5,6-dichlorobenzimidazole ribosides*, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 1185-8 (1957). **51:11333a**
- [59]. TIPSON, R.S., *5,6-Dichloro-1-(3-dimethylaminopropyl)benzimidazole monohydrochloride monohydrate*, *J. Org. Chem.*, **22**, 587-8 (1957). **52:1148b**
- [60]. ALLFREY, V.G., MIRSKY, A.E., *Some aspects of ribonucleic acid synthesis in isolated cell nuclei*, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.*, **43**, 821-6 (1957). **52:2985i**
- [61]. TAMM, I., NEMES, M.M., *Glycosides of chlorobenzimidazoles as inhibitors of polio virus multiplication*, *Virology*, **4**, 483-98 (1957). **52:10277a**

- [62]. GEVAERT PHOTO-Producten N.V., *Benzimidazole cyanines*, Belg. 510,948, Aug. 16 (1952). **52:10779g**
- [63]. GEVAERT PHOTO-Producten N.V., *Anti-stain agent for color development*, Belg. 563,975, May 1 (1958). **54:13921d**
- [64]. BOEHRINGER SOHN, C.H., *Insecticides and disinfectants*, Ger. 888,032, Aug. 27 (1953). **52:11348g**
- [65]. BOEHRINGER SOHN, C.H., *Imidazole derivatives*, Ger. 955,861, Jan. 10 (1957). **53:4317d**
- [66]. SCOTT, D.B.M., ROGERS, M.L., ROSE, C., *Benzimidazoles as specific inhibitors of vitamin B<sub>12</sub> or thymine in bacterial mutants*, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2165-9 (1958). **52:13005e**
- [67]. FOLKERS, K.A., SHUNK, C.H., *Benzimidazole derivatives*, U.S. 2,860,131, Nov. 11 (1958). **53:7201e**
- [68]. KNOBLOCH, W., *Pharmacologically active benzimidazoles. III. Synthesis of substituted benzimidazoles with potential antitumor activity*, *Chem. Ber.*, **91**, 2557-61 (1958). **53:8123f**
- [69]. ASCHAFFENBURGER ZELLSTOFFWERKE AKT.-GES., *Preparation and separation of benzimidazole cobalamines*, *Brit.* 766,749, Jan. 23 (1957). **53:20711b**
- [70]. ASCHAFFENBURGER ZELLSTOFFWERKE AKT.-GES., *Separation and purification of organic aromatic and heterocyclic nitrogen-containing bases*, Ger. 1,001,994, Feb. 7 (1957). **53:22020b**
- [71]. HERRLING, S., KELLER, H., MUCKTER, H., *1-(p-Halobenzyl)-2-methylbenzimidazoles and salts*, U.S. 2,876,233, Mar. 3 (1959). **54:574d**
- [72]. HORIZOME, E., *The effect of Streptomyces antibiotics on influenza virus multiplication. V. Comparative study on the site of action on various antivirals, with particular emphasis on that of myxoviromycin*, *Virus (Osaka)*, **9**, 157-64 (1959). **54:2455f**
- [73]. WEISS, M.J., JOSEPH, J.P., KISSMAN, H.M., SMALL, A.M., SCHAUB, R.E., McEVOY, F.J., *The reaction of periodate with amino sugars. Anomalous overoxidation of aminofuranosides*, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4050-4 (1959). **54:4400h**
- [74]. TAMM, I., NEMES, M.M., OSTERHOUT, S., *Role of ribonucleic acid in animal virus synthesis. I. Studies with 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole*, *J. Exptl. Med.*, **111**, 339-49 (1960). **54:15521g**
- [75]. IKEGAMI, N., KATO, S., KAMAHORA, J., *The inhibitory activity of 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB), ribonuclease and proflavine on the one-step growth cycle of mouse pox virus (ectromelia virus) in L cell tissue culture*, *Biken's J.*, **3**, 57-76 (1960). **54:25024f**
- [76]. IKEGAMI, N., *The inhibitory activity of 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB) and proflavine on the step growth cycle of mousepox virus (ectromelia virus) in L cells*, *Virus (Osaka)*, **10**, 161-73 (1960). **54:25036b**
- [77]. TIMMIS, G.M., EPSTEIN, S.S., *New antimetabolites of vitamin B<sub>12</sub>*, *Nature*, **184**, 1383-4 (1959). **54:19824h**

- [78]. JONES, J.E., *Green sensitization of photographic silver halide emulsions*, U.S. 2,945,763; July 19 (1960). **55:2324b**
- [79]. FORD, J.E., *The influence of certain derivatives of vitamin B<sub>12</sub> on the growth of microorganisms*, *J. Gen. Microbiol.*, **21**, 693-701 (1959). **55:3726b**
- [80]. EPSTEIN, S.S., *Effect of some benzimidazoles on a vitamin B<sub>12</sub>-requiring alga*, *Nature*, **188**, 143-4 (1960). **55:5789g**
- [81]. TAMM, I., *Relation between structure of benzimidazole derivatives and selective virus inhibitory activity; inhibition of polio-virus multiplication and cytopathic effects by 2-( $\alpha$ -hydroxybenzyl)benzimidazole and its 5-chloro derivative*, *J. Exptl. Med.*, **113**, 625-55 (1961). **55:16657g**
- [82]. GEUSKENS, M., *Autoradiographic study of the effect of metabolic inhibitors on the relations between the nucleus and the cytoplasm of Asteria and frog oocytes*, *Arch. Biol. (Liege)*, **72**, 153-71 (1961). **55:17918c**
- [83]. CIBA LTD., *Benzimidazoles*, Ger. 1,077,666, Mar. 17 (1960). **55:19954a**
- [84]. CIBA LTD., *1-( $\beta$ -Dialkylaminoethyl)-2-(*p*-alkoxybenzyl)benzimidazole derivatives*, Ger. 1,081,019, May 5 (1960). **55:25990c**
- [85]. CIBA LTD., *Benzimidazoles*, Brit. 871,808, June 28 (1961). **57:4673i**
- [86]. HOFFMANN, K., HUNGER, A., ROSSI, A., *Basically substituted benzylbenzimidazoles*, U.S. 2,980,690, Apr. 18 (1961). **57:11204b**
- [87]. FARBERWERKE HOECHST A.-G., *7-Nitrobenzimidazoles*, Belg. 611,895, June 22 (1962). **57:13766a**
- [88]. CIBA LTD., *Benzimidazoles*, Swiss 361,286 (Cl. 12p), May 30 (1962). **58:6835e**
- [89]. WITTEICH, P.E., FOLKERS, K.A., ROBINSON, F.M., *Benzimidazoles*, U.S. 3,056,777 (Cl. 260-239.9), Oct. 2 (1962). **58:9088a**
- [90]. BERGEL, F., BROWN, S.S., LEESE, C.L., TIMMIS, C.M., WADE, R., *Some potentially cytotoxic methyl nitrosamines*, *J. Chem. Soc.*, 846-53 (1963). **58:13952f**
- [91]. EPSTEIN, S.S., TIMMIS, G.M., *Simple antimetabolites of vitamin B<sub>12</sub>*, *J. Protozool.*, **10**, 63-73 (1963). **59:3109g**
- [92]. UPJOHN CO., *Imidazole compounds*, Brit. 935,776 (Cl. C07d), Sept. 4 (1963). **60:2947c**
- [93]. URSPRUNG, J.J., *2,2'-Methylenediimidazoles*, U.S. 3,210,370 (Cl. 260-309.2), Oct. 5 (1965). **63:18103f**
- [94]. RABIGER, D.J., JOUILLIE, M.M., *Ionization constants and ultraviolet and infrared spectra of some substituted benzimidazoles*, *J. Org. Chem.*, **29**(2), 476-82 (1964). **60:8017e**
- [95]. BACH, G., EBERSBACH, R., *2-Methylbenzothiazoles and 2-methylbenzimidazoles*, Ger. (East), 33,249 (Cl. C07d4), Jan. 15 (1965). **63:9957f**
- [96]. MERCK & CO., INC., *Thiazolylbenzimidazoles from N-phenylthiazole amidines*, Brit. 988,784 (Cl. C07c,d), April 14 (1965). **63:16357g**
- [97]. FISON'S PEST CONTROL LTD., *2-Perfluoroalkylbenzimidazoles*, Belg. 659,384, Aug. 5 (1965). **63:18102b**

- [98]. WHITTLE, C.P., ROBINS, R.K., *The synthesis of 1-(2-'deoxy- $\alpha$ - and  $-\beta$ -D-erythro-pentofuranosyl)benzimidazoles related to the naturally-occurring nucleosides of vitamin B<sub>12</sub>*, *J. Am. Chem. Soc.*, **87(21)**, 4940-4 (1965). **64:793g**
- [99]. BUECHEL, K.H., KORTE, F., TREBST, A., PISTORIUS, E., *Inhibition of photosynthetic reactions by imidazole and benzimidazole NH-acids*, *Angew. Chem.*, **77(20)**, 911-12 (1965). **64:1015g**
- [100]. BUECHEL, K.H., KORTE, F., *Uncoupling of the oxidative phosphorylation in the mitochondria with benzimidazoles*, *Angew. Chem.*, **77(17-18)**, 814-15 (1965). **64:2601f**
- [101]. SELMICIU, I., CRUCEANU, I., PAL, B., *Chemotherapy of viruses*, *Pharm. Zentralhalle*, **104(7)**, 480-8 (1965). **64:8780e**
- [102]. SIRLIN, J.L., JACOB, J., BIRNSTIEL, M.L., *Synthesis of different species of nucleolar ribonucleic acid*, *Biochim. Biophys. Acta*, **108(4)**, 716-18 (1965). **64:20335a**
- [103]. PENICK, S.B. & CO., *Polyhalobenzimidazole poultry treatment and poultry feed*, *Brit. I.*, 022,659 (Cl. A 61k), March 16 (1966). **65:724f**
- [104]. BUECHEL, K.H., DRABER, W., TREBST, A., PISTORIUS, E., *Inhibition of photosynthetic reactions in isolated chloroplasts by benzimidazole-type herbicides and their structure-activity relation, especially regarding the distribution coefficient and the pK<sub>a</sub> value*, *Z. Naturforsch.*, **b 21(3)**, 243-54 (1966). **65:2928b**
- [105]. BEAMAN, A.G., TAUTZ, W., GABRIEL, T., KELLER, O., LOOME, V., DUSCHINSKY, R., *Studies in the Nitroimidazole series. I. Synthesis of azomycin and related compounds*, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 469-77 (1965). **65:13687d**
- [106]. GRUNBERG, E., TITSWORTH, E., *Toxicity and antitrichomonad activity of 2-nitroimidazole and 2-nitrobenzimidazole derivatives*, *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 478-80 (1965). **65:9548c**
- [107]. BIRNSTIEL, M.L., JACOB, J., SIRLIN, J.L., *Analysis of nucleolar RNA synthesis in dipteran salivary glands*, *Arch. Biol. (Liege)*, **76(1-4)**, 563-87 (1965). **65:14160b**
- [108]. ZAIKA, L.L., JOULLIE, M.M., *1,2,3-Benzotriazines. I. The synthesis of some benzimidazo[1,2-c][1,2,3]benzotriazines and naphth[1',2'(2',1'):4,5]-imidazo[1,2-c][1,2,3]benzotriazine*, *J. Heterocyclic Chem.*, **3(3)**, 289-98 (1966). **65:15376h**
- [109]. ZAIKA, L., JOULLIE, M.M., *1,2,3-Benzotriazines. II. Reactions of benzimidazo[1,2-c][1,2,3]benzotriazines and naphth[1',2'(2',1'):4,5]-imidazo[1,2-c][1,2,3]benzotriazine*, *J. Heterocyclic Chem.*, **3(4)**, 444-9 (1966). **66:37899p**
- [110]. CIBA LTD., *New imidazoles and their preparation*, Belg. 670,807, April 12 (1966). **65:15389e**
- [111]. BAVIN, P.M.G., *Substituted 2-(5-nitro-2-furyl)benzimidazoles*, *J. Med. Chem.*, **9(5)**, 788-90 (1966). **65:18575g**
- [112]. FISON'S PEST CONTROL LTD., *Herbicidal benzimidazoles*, *Neth. Appl.* 6,501,323 (Cl. A 01n), Aug. 3 (1966). **66:28771p**

- [113]. HONIG, G.R., SMULSON, M.E., RABINOVITZ, M., *A requirement of RNA synthesis for oxidation-dependent biosynthesis in sarcoma 37 ascites-tumor cells*, *Biochim. Biophys. Acta*, **129(3)**, 576-84 (1966). **66:36305e**
- [114]. HOLAN, G., SAMUEL, E.L., ENNIS, B.C., HINDE, R.W., *2-(trihalomethyl)benzazoles. I. Formation*, *J. Chem. Soc., C (1)*, 20-5 (1967). **66:46369t**
- [115]. JONES, O.T.G., WATSON, W.A., *Properties of substituted 2-(trifluoromethyl)benzimidazoles as uncouplers of oxidative phosphorylation*, *Biochem. J.*, **102**, 564-73 (1967). **66:61862s**
- [116]. CARROLL, F.I., HANDY, R.W., KEPLER, J.A., GRATZ, J.A., *The synthesis of some 1-( $\beta$ -diethylaminoethyl)-2-(p-ethoxybenzyl)-5-substituted benzimidazoles*, *J. Heterocycl. Chim.*, **4(2)**, 262-7 (1967). **67:32645p**
- [117]. DUNN, G.L., *Substituted 2-(5-nitro-2-thienyl)benzimidazole anthelmintic agents*, *U.S. 3,322,783 (Cl. 260-309.2)*, May 30 (1967). **67:64399c**
- [118]. FISONS PEST CONTROL LTD. *Substituted benzimidazoles as pesticides*, *Neth. Appl. 6,610,554 (Cl. C07d)*, Jan 30 (1967). **67:73610s**
- [119]. FISONS PEST CONTROL LTD., *2-(Trifluoromethyl or pentafluoroethyl) benzimidazoles*, *Brit. 1,987,561 (Cl. C 07d)*, Oct. 18 (1967). **68:95817n**
- [120]. CHIMETRON S.a.r.l., *Thiazolylalkyl- and 2-thiadiazolylalkylbenzimidazoles*, *Fr. 1,476,560 (Cl. C 07d)*, A 01n, A 61k, April 14 (1967). **68:95827r**
- [121]. FERRANIA SOCIETA PER AZIONI, *Cyanine dyes from 1-(2-pyridyl)-2-methylbenzimidazoles*, *Fr. 1,491,399 (Cl. C 09b, G 03c)*, Aug. 11 (1967). **68:115712e**
- [122]. BAVIN, P.M.G., *Nitrofuryl substituted heterocycles*, *Brit. 1,094,903 (Cl. C 07d)*, 13 Dec (1967). **69:19159c**
- [123]. SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ, N.V., *2-Perfluoroalkylbenzimidazoles*, *Neth. Appl. 6,707,085 (Cl. C 07d)*, 27 Nov (1967). **69:27419e**
- [124]. CHIMETRON, S.a r.l., *Benzimidazoles carrying a substitute derived from phenothiazine*, *Fr. 1,488,281 (Cl. C 07d, A 01n, A 61k)*, 13 Jul (1967). **69:43924w**
- [125]. FISONS PEST CONTROL LTD., *Benzimidazole insecticides*, *Fr. 1,469,504 (Cl. C 07d, A 01n)*, 17 Feb (1967). **69:59236j**
- [126]. DANDEGAONKER, S.H., KANABUR, V.V., *Substitution of aromatically bound chlorine by amino groups*, *Monatsh. Chem.*, **99(4)**, 1467-72 (1968). **69:96107p**
- [127]. BUECHEL K.H., ROECHLING, H.F.W., HASSERODT, U., *Thiocarbamoylbenzimidazoles*, *Brit. 1,113,999 (Cl. C 07d)*, 15 May (1968). **69:96724n**
- [128]. FLOCKHART, I.R., SMITH, R.L., WILLIAMS, R.T., *Fate of 4,5- and 5,6-dichloro-2-trifluoromethylbenzimidazole in the rat and rabbit*, *Biochem. J.*, **110(3)**, 32P-33P (1968). **70:45848u**
- [129]. HARRIS, J.F., *2-(Trifluoromethyl)benzimidazoles*, *S. African 67 02,222* 13 Dec (1967). **70:68365y**

- [130]. NEWBOLD, G.T., PERCIVAL, A., *Pesticidal 2-(trifluoromethyl)benzimidazoles*, U.S. 3,430,259 (Cl. 260-309.2; C 07d, A 01n), 25 Feb (1969). **70:96797j**
- [131]. ILIVICKY, J., CASIDA, J.E., *Uncoupling action of 2,4-dinitrophenols, 2-trifluoromethylbenzimidazoles, and certain other pesticide chemicals upon mitochondria from different sources and its relation to toxicity*, *Biochem. Pharmacol.*, **18(6)**, 1389-401 (1969). **71:48617z**
- [132]. BOWKER D.W., CASIDA, C.E., *Metabolism of the acaricide fenazaflor (5,6-dichloro-1-phenoxy-carbonyl-2-trifluoromethylbenzimidazole) in certain mammals, insects, and plants*, *J. Agr. Food Chem.*, **17(5)**, 956-66 (1969). **71:100772n**
- [133]. CHIMETRON S.a.r.l., *Antibacterial benzimidazoles*, *Fr. M.* 5,354 (Cl. A 61k, C 07d), 16 Oct (1967). **71:116531u**
- [134]. GANDINO, M., MERLI, P., TURILLI, O., *Benzimidazole carbocyanines*, U.S. 3,443,955 (Cl. 96-102; G 03c), 13 May (1969). **71:126007s**
- [135]. LESLIE, G.B., WEETMAN, D.F., *Pharmacological actions of an experimental acaricide, NC 5016 (5,6-dichloro-1-phenoxy-carbonyl-2-trifluoromethyl benzimidazole)*, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **177(1)**, 105-21 (1969). **72:30054z**
- [136]. LUTZ, A.W., *Herbicidal alkylsulfonylbenzimidazoles*, U.S. 3,480,643 (Cl. 260-309.2; C 07d), 25 Nov (1969). **72:31798g**
- [137]. FARBERWERKE HOECHST A.-G., *Substituted benzimidazoles and their herbicidal activity*, *Fr. Demande 2,011,237 (Cl. C 07d, A 01n)*, 27 Feb (1970). **73:130998z**
- [138]. BUECHEL, K.H., *Inhibitors of photosynthesis. VI. Synthesis of electronegatively substituted benzimidzoles*, *Z. Naturforsch.*, **B 25(9)**, 945-53 (1970). **74:22759j**
- [139]. BUECHEL, K.H., *Inhibitors of photosynthesis. V. Herbicidal trifluoromethylbenzimidazoles*, *Z. Naturforsch.*, **B 25(9)**, 934-44 (1970). **74:22762c**
- [140]. EGYHAZI, E., DANEHOLT, B., EDSTROM, J.E., LAMBERT, B., RINGBORG, U., *Differential inhibitory effect of a substituted benzimidazole on RNA labeling in polytene chromosomes*, *J. Cell. Biol.*, **47(2)**, (Pt. 1), 516-20 (1970). **74:49624y**
- [141]. MANDEL, L.R., PORTER, C.C., KUEHL, F.A.Jr, JENSEN, N.P., SCHMITT, S.M., WINDHOLZ, T.B., BEATTIE, T.R., CARTY, J.A., CHRISTENSEN, B.G., SHEN, T.Y., *Inhibition of adrenal phenethanolamine N-methyl-transferase by substituted benzimidazoles*, *J. Med. Chem.*, **13(6)**, 1043-7 (1970). **74:53637x**
- [142]. KIRBY, P., DAVIES, J.H., *1-Substituted-2-haloalkylbenzimidazoles and imidazopyridines, and their use as pesticides*, *Brit. 1,213,796 (Cl. A 01n, C 07df)*, 25 Nov (1970). **74:125689r**
- [143]. RUFER, C., KESSLER, H.J., SCHROEDER, E., *5-Nitro imidazoles substituted in the 2-position by heterocyclic ring-systems*, *Progr. Antimicrob. Anticancer Chemother., Proc. Int. Congr. Chemother.*, **6<sup>th</sup>**, 1, 145-8 (1969) (Pub. 1970). Univ. Park Press: Baltimore, Md. **74:141632x**

- [144]. RUFER, C., KESSLER, H.J., SCHROEDER, E., *Chemotherapeutic nitro heterocycles. VIII. 2-(5-Nitro-2-imidazolyl)benzimidazoles and related compounds*, *Chim. Ther.*, **6(4)**, 286-91 (1971). **75:140764a**
- [145]. SOLEL, Z., *Vapor phase action of some foliar fungicides*, *Pestic. Sci.*, **2(3)**, 126-7 (1971). **75:87416k**
- [146]. TADDEI, F., DEMBECH, P., SECONI, G., VIVARELLI, P., SCHENETTI, L., *Benzimidazoles. VIII. Proton nuclear magnetic resonance of substituted 2-chloro-1-methylbenzimidazoles*, *J. Chem. Soc.*, **B (8)**, 1670-5 (1971). **75:97889f**
- [147]. ROECHLING, H., HOERLIN, G., EMMEL, L., *Acaricidal benzimidazole derivatives*, *Ger. Offen. 2,022,504 (Cl. C 07d, A 01n)*, 25 Nov. (1971). **76:59629j**
- [148]. ROECHLING, H., EMMEL, L., SCHERER, O., *Acaricidal 1-hydroxy-2-(trifluoromethyl)benzimidazole derivatives*, *Ger. Offen. 2,022,505 (Cl. A 01n)*, 25 Nov. (1971). **76:95759k**
- [149]. DOHERTY, G.O.P., *6-Chloro-2-(trifluoromethyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridines and 2-(trifluoromethyl)benzimidazoles*, *Ger. Offen. 2,165,021 (Cl. C 07d)*, 12 Oct (1972). **77:164700u**
- [150]. CROFTS, M., HARRIS, R.J., WHITEOAK, R.J., *Determination of residues in apples and pears following treatment with the acaricide fenazaflor. II. Method for individual residues of fenazaflor and its hydrolysis product*, *Pestic. Sci.*, **3(1)**, 39-42 (1972). **76:111759t**
- [151]. CROFTS, M., HARRIS, R.J., WHITEOAK, R.J., *Determination of residues in apples and pears following treatment with the acaricide fenazaflor. I. Routine method for fenazaflor and major metabolites*, *Pestic. Sci.*, **3(1)**, 29-37 (1972). **76:111760m**
- [152]. ERCEGOVICH, C.D., HARTWIG, N.L., WITKONTON, S., CARROLL, P., *Persistence of 5,6-dichloro-2-trifluoromethylbenzimidazole, a major degradation product of fenazaflor, in Hagerstown silt loam soil*, *Environ. Entomol.*, **1(6)**, 730-4 (1972). **78:67972x**
- [153]. WEETMAN, D.F., CAIN, K., SWEETMAN, A.J., *Mechanism of the myocardial depression produced by congeners of the acaricide, fenazaflor*, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **203(2)**, 342-7 (1973). **79:101367m**
- [154]. MANDEL, L.R., PORTER, C.C., *2-Aminobenzimidazoles for inhibiting phenylethanolamine-N-methyltransferase*, *U.S. 3,629,475 (Cl. 424-273; A 61k)*, 21 Dec (1971). **76:131514n**
- [155]. CARBO, R., MARTIN, M., RIERA, J.M., *Application of the Del Re method to molecules of biological interest. V. Structure-activity relations*, *Afinidad*, **28(292)**, 1289-96 (1971). **77:13898p**
- [156]. ASHBURNER, M., *Ecdysone induction of puffing in polytene chromosomes of Drosophila melanogaster. Effects of inhibitors of RNA synthesis*, *Exp. Cell Res.*, **71(2)**, 433-40 (1972). **77:14494r**
- [157]. EGYHAZI, E., D'MONTE, B., EDSTROM, J.E., *Effect of  $\alpha$ -amanitin on in vitro labeling of RNA from defined nuclear components in salivary gland cells from Chironomus tentans*, *J. Cell Biol.*, **53(2)**, 523-31 (1972). **77:30002j**

- [158]. EGYHAZI, E., *A tentative initiation inhibitors of chromosomal heterogeneous RNA synthesis*, *J. Mol. Biol.*, **84**(1), 173-83 (1974). **81:45915r**
- [159]. GRANICK, D., *Inhibition of ribosomal RNA synthesis and accompanying nucleolar necklace formation in chick embryo fibroblast cells caused 5,6-dichlororibobenzimidazole and other adenosine analogs*, *Diss. Abstr. Int. B* **34**(12), 5859-60 (1974). **82:707d**
- [160]. EGYHAZI, E., *Inhibition of nucleolar RNA synthesis by the rifampicin derivative AF/013 in living cells*, *Biochim. Biophys. Acta*, **378**(2), 205-15 (1975). **82:106952v**
- [161]. GRANICK, D., *Nucleolar necklaces in chick embryo fibroblast cells. I. Formation of necklaces by dichlororibobenzimidazole and other adenosine analogs that decrease RNA synthesis and degrade preribosomes*, *J. Cell Biol.*, **65**(2), 398-417 (1975). **82:165343v**
- [162]. TAMM, I., *Kinetics and quantitative aspects of enhancement of influenza virus multiplication by 5-methyl-2D-ribobenzimidazole (MRB)*, *Virology*, **51**(1), 138-48 (1973). **78:93022g**
- [163]. WAGNER-JAUREGG, Th., FISCHER, J., DEMOLIS, A., *5,6-Dichloro-2-(hydroxymethyl)benzimidazole (DHB) as a vitamin B<sub>6</sub> antagonist and synergist*, *Arzneim.-Forsch.*, **22**(8), 1324-8 (1972). **78:11996r**
- [164]. ARIES, R., *Insecticidal compositions containing stabilized organophosphorus compounds*, *Fr. Demande 2,104,717 (Cl. A 61k, A 01n)*, 26 May (1972). **78:39352b**
- [165]. SAMUEL, E.L., *Nitration and bromination products of 2-trifluoromethylbenzimidazoles and their NMR shift assignments*, *Aust. J. Chem.*, **25**(12), 2725-9 (1972). **78:43358a**
- [166]. WHITEOAK, R.J., CROFTS, M., HARRIS, R.J., *Gas-chromatographic method for the residue analysis of soil exposed to fenazaflor*, *Pestic. Sci.*, **4**(3), 319-25 (1973). **79:112255z**
- [167]. HAUGWITZ, R.D., MAURER, B.V., NARAYANAN, V.L., *1-Thiazoliny- and 1-thiazinylbenzimidazoles*, *Ger. Offen. 2,221,663 (Cl. C 07d)*, 09 Nov (1972). **78:43494s**
- [168]. GAUSS, W., GREWE, F., SCHWEINPFLUG, H., *Fungicidal 2-(1-pyrazolyl)benzimidazoles*, *Ger. Offen. 2,130,030 (Cl. A 01n, C 07d)*, 21 Dec (1972). **78:72149p**
- [169]. STURMER, D.M., *Photobleachable dyes for photographic uses*, *Ger. Offen. 2,242,761 (Cl. G 03c)*, 08 Mar (1973). **79:47868k**
- [170]. SISLER, H.D., *Mode of action of benzimidazole fungicides*, *Pestic. Chem., Proc. Int. Congr. Pestic. Chem.*, **2<sup>nd</sup>**, **5**, 323-35 (1972). **80:23435m**
- [171]. DOHERTY, G.O.P., *1-Hydroxy-2-(1,1-difluoroalkyl)benzimidazoles and 1-hydroxy-2-(1,1-difluoroalkyl)-1H-imidazo[4,5-b]pyridines*, *U.S. 3,813,407 (Cl. 260-296B; C 07d)*, 28 May (1974). **81:49685p**
- [172]. EVANS, C.H., BROWN, E.G., *Inhibition of the growth of Saccharomyces cerevisiae by benzimidazole*, *Biochem. Soc. Trans.*, **2**(3), 422-4 (1974). **81:100074t**
- [173]. WEETMAN, D.F., TURNER, N., *Effects of inhibitors of adenosine 5'-triphosphate biosynthesis on the responses of the guinea pig isolated bladder and some other preparations to nerve stimulation*, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **210**(1), 12-26 (1974). **82:93128d**

- [174]. MOURRET, A., AGNIUS-DELORD, C., MARTINET, C., RINALDI, R., *Effect of various nitrogen heterocycles on the survival of mice subjected to a lethal dose of  $\gamma$ -rays*, *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. D* **279(25)**, 1963-6 (1974). **82:149175m**
- [175]. FISCHER, A., *Herbicide*, *Ger. Offen.* 2,341,629 (Cl. A01N), 27 Feb (1975). **83:2334z**
- [176]. ZEMANEK, J., *Effect of annual applications of herbicides on the changes of weed communities on plowed soil*, *Agrochemia*, **16(3)**, 73-6 (1976). **85:105222g**
- [177]. FLOCKHART, I.R., SMITH, R.L., WILLIAMS, R.T., *Metabolic and excretion factors in the toxicity of 5,6-dichloro-2-trifluoromethyl benzimidazole*, *Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxic.*, **14**, 36-43 (1973). **83:141692c**
- [178]. SOLOMKO, Z.F., TKACHENKO, V.S., KOST, A.N., BUDYLIN, V.A., PIKALOV, V.L., *Ring formation during the reaction of aromatic diamines with acetoacetic acid esters*, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, (4), 533-9 (1975). **83:79150u**
- [179]. STECK, E.A., BRUNDAGE, R.P., *Benzimidazole derivatives*, *Org. Pre. Proced. Int.*, **7(1)**, 6-11 (1975). **83:131520f**
- [180]. SEHGAL, P.B., TAMM, I., VILCEK, J., *Human interferon production. Superinduction by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Science*, **190(4211)**, 282-4 (1975). **84:829m**
- [181]. EGYHAZI E., *Processing of heterogeneous chromosomal RNA: studies with an initiation inhibitor*, *Fed. Eur. Biochem. Soc. Meet., [Proc.] 33(Biochem. Cell Nucl./Mech. Regul. Gene Expression)*, 57-62 (1974) (Pub. 1975). **84:117052u**
- [182]. TAMM, I., HAND, R., CALIGUIRI, L.A., *Action of dichlorobenzimidazole riboside on RNA synthesis in L-929 and HeLa cells*, *J. Cell Biol.*, **69(2)**, 229-40 (1976). **84:174551e**
- [183]. SEHGAL, P.B., TAMM, I., VILCEK, J., *Regulation of human interferon production. I. Superinduction by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Virology*, **70(2)**, 532-41 (1976). **85:237n**
- [184]. SEHGAL, P.B., TAMM, I., VILCEK, J., *Regulation of human interferon production. II. Inhibition of interferon messenger RNA synthesis by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Virology*, **70(2)**, 542-4 (1976). **85:238p**
- [185]. EGYHAZI, E., *Initiation inhibition and reinitiation of the synthesis of heterogeneous nuclear RNA in living cells*, *Nature (London)*, **262(5566)**, 319-21 (1976). **85:187204q**
- [186]. SEHGAL, P.B., DERMAN, E., MOLLOY, G.R., TAMM, I., DARNELL, J.E., *5,6-Dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole inhibits initiation of nuclear heterogeneous RNA chains in HeLa cells*, *Science*, **194(4263)**, 431-3 (1976). **85:187258k**
- [187]. WILTENBURG, J., LUBSEN, N.H., *A differential effect of the incubation temperature on the inhibition of RNA synthesis by DRB in cells of Drosophila hydei*, *FEBS Lett.*, **70(1)**, 17-22 (1976). **86:26478n**
- [188]. SEHGAL, P.B., DARNELL, J.E.Jr., TAMM, I., *The inhibition by DRB (5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole) of hnRNA and mRNA production in HeLa cells*, *Cell*, **9(3)**, 473-80 (1976). **86:51092q**

- [189]. TAMM, I., SEHGAL, P.B., *A comparative study of the effects of certain halogenated benzimidazole ribosides on RNA synthesis, cell proliferation, and interferon production*, *J. Exp. Med.*, **145**(2), 344-56 (1977). **86:165103z**
- [190]. HERMAN, R.C., *Analysis of the message-sequence content of the pulse-labeled poly(A) + heterogeneous nuclear RNA from HeLa cells by cDNA-excess hybridizations*, *Biochemistry*, **18**(5), 916-20 (1979). **90:116593h**
- [191]. HAND, R., TAMM, I., *Inhibition of mammalian DNA replication by dichlorobenzimidazole riboside*, *Exp. Cell. Res.*, **107**(2), 343-54 (1977). **87:112409t**
- [192]. SEHGAL, P.B., DOBBERSTEIN, B., TAMM, I., *Interferon messenger RNA content of human fibroblasts during induction, shutoff, and superinduction of interferon production*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **74**(8), 3409-13 (1977). **87:150041z**
- [193]. WIRANOWSKA-STEWART, M., CHUDZIO, T., STEWART, W.E.II., *Repeated 'superinduction' of interferon in human diploid fibroblast cultures*, *J. Gen. Virol.*, **37 Pt. 1**, 221-3 (1977). **88:19580c**
- [194]. TAMM, I., *Definition of subclasses of nucleoplasmic RNA*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **74**(11), 5011-15 (1977). **88:33318e**
- [195]. FRASER, N.W., SEHGAL, P.B., DARNELL, J.E., *DRB-induced premature termination of late adenovirus transcription*, *Nature (London)*, **272**(5654), 590-3 (1978). **89:71643k**
- [196]. SEHGAL, P.B., FRASER, N.W., DARNELL, J.E.Jr., *Early Ad-2 transcription units: only promoter-proximal RNA continues to be made in the presence of DRB*, *Virology*, **94**(1), 185-91 (1979). **90:200170a**
- [197]. BROETZ, M., DOERFLER, W., TAMM, I., *Inhibition of adenovirus replication by 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Virology*, **86**(2), 516-29 (1978). **89:84584s**
- [198]. DREYER, C., HAUSEN, P., *Inhibition of mammalian RNA polymerase by 5,6-dichlororibofuranosylbenzimidazole (DRB) and DRB triphosphate*, *Nucleic Acids Res.*, **5**(9), 3325-35 (1978). **90:66527s**
- [199]. BORROR, A.L., HILL, R.L., GARCIA, P.P., *2-β-Anilinovinyl derivatives of benzimidazolium salts*, U.S. 3,926,971 (Cl. 260-240.6; C07D), 16 Dec (1975). **84:107089x**
- [200]. VIVARELLI, P., TADDEI, F., *Benzimidazoles. Prototropic equilibriums and product distribution from methylation of substituted 2-chlorobenzimidazoles*, *Gazz. Chim. Ital.*, **105**(7-8), 801-6 (1975). **84:121717g**
- [201]. COHEN, F.S., *The mechanism of proton transfer across black lipid membranes mediated by an uncoupler of oxidative phosphorylation. A kinetic study with 5,6-dichloro-2-trifluoromethylbenzimidazole (DTFB)*, *Diss. Abstr. Int.*, **B 37**(6), 2634 (1976). **86:66938u**
- [202]. STURMER, D.M., *Photographic supports and elements utilizing photobleachable o-nitroarylidene dyes*, U.S. 3,988,154 (Cl. 96-48R; G03C5/24), 26 Oct (1976). **86:180677h**
- [203]. STURMER, D.M., *Photographic materials utilizing photobleachable o-nitroarylidene dyes*, U.S. 3,988,156 (Cl. 96-84R; G03C1/84), 26 Oct (1976). **86:180678j**

- [204]. CHAPMAN, D.D., ELWOOD, J.K., HESELTINE, D.W., HESS, H.M., KURTZ, D.W., *Annulation of pyridinium rings onto nitrogen heterocycles*, *J. Org. Chem.*, **42**(14), 2474-80 (1977). **87:53157j**
- [205]. ANLIKER, R., RAEUCHLE, A., HEFTI, H., *Protection against moths and beetles from today's viewpoint*, *Proc.-Int. Wolltextil-Forschungskonf.*, 5<sup>th</sup>, 5, 161-70 (1975) (Pub. 1976). **87:69642z**
- [206]. BALDWIN, J.J., LUMMA, P.K., NOVELLO, F.C., PONTICELLO, G.S., SPRAGUE, J.M., DUGGAN, D.E., *2-Pyridylimidazoles as inhibitors of xanthine oxidase*, *J. Med. Chem.*, **20**(9), 1189-93 (1977). **87:78237y**
- [207]. MEE, J.D., *Acetylenic analogs of the cyanine dyes. 2. Synthesis of isomeric acetylenic dyes*, *J. Org. Chem.*, **42**(6), 1035-40 (1977). **87:86327t**
- [208]. MONCADA, S., BUNTING, S., MULLANE, K., THOROGOOD, P., VANE, J.R., *Imidazole: a selective inhibitor of thromboxane synthetase*, *Prostaglandins*, **13**(4), 611-18 (1977). **87:95474r**
- [209]. HOLAN, G., EVANS, J.J., LINTON, M., *Formation of benzimidazoles at high pressure*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (10), 1200-3 (1977). **87:135194h**
- [210]. O'DOHERTY, G.O.P., *Method for introducing amino groups into benzimidazole or imidazopyridine compounds*, U.S. 4,031,107 (Cl. 260-296H; C07D235/14), 21 Jun (1977). **87:135331a**
- [211]. COHEN, F.S., EISENBERG, M., McLAUGHLIN, S., *The kinetic mechanism of action of an uncoupler of oxidative phosphorylation*, *J. Membr. Biol.*, **37**(3-4), 361-96 (1977). **88:84656w**
- [212]. BERTI, G., CATELANI, G., LOMBARDI, B., MONTI, L., *The conversion of 1-phenyl-trans-2-methylaminocyclohexanol into 6,7-dichloro-4-phenylbenzothiazole: a novel reaction involving thionyl chloride*, *Gazz. Chim. Ital.*, **107**(3-4), 175-80 (1977). **88:37676t**
- [213]. DE LAS HERAS, F.G., STUD, M., *Heterocyclic N-glycosyl derivatives. XIX. Glycal nucleosides, their relation with 2',3'-unsaturated nucleosides and their utilization in the synthesis of 1',3'-two base nucleosides*, *Tetrahedron*, **33**(12), 1513-18 (1977). **88:51113p**
- [214]. SOLOMKO, Z.F., PIKALOV, V.L., SHARBATYAN, P.A., TKACHENKO, V.S., *Synthesis and properties of 4,7,8-trimethyl- and 4-methyl-6,8- (and 7,9) dichloro-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-ones*, *Vopr. Khim. Khim. Tekhnol.*, **46**, 12-17 (1977). **88:105280m**
- [215]. PERCIVAL, A., *Substituted benzimidazoles*, *Ger. Offen.* 2,736,448 (Cl. C07D235/08), 02 Mar (1978). **88:170149q**
- [216]. PAULKE, E., HILBIG, K., *Effect of permeability-active herbicides (2,4-Dichlorflurazole, pyrazone and lenacil) on the growth, protein content, and oxygen consumption of roots of Zea mays and the oxidative activity of mitochondria isolated from them*, *Wiss. Z. Paedagog. Hochsch. "Karl Liebknecht" Potsdam*, **21**(1), 91-7 (1977). **89:158642h**
- [217]. GALLAY, J.J., KUEHNE, M., MEYER, A., RECHSTEINER, O., SCHELLENBAUM, M., *Anthelmintic composition*, *Ger. Offen.* 2,815,621 (Cl. C07D235/28), 19 Oct (1978). **90:38919c**

- [218]. CIBA-GEIGY A.-G., *Benzimidazole derivatives*, Belg. 865,870 (Cl. C07D), 11 Oct (1978). **90:137817z**
- [219]. CIBA-GEIGY A.-G., *Anthelmintic benzimidazole derivatives*, Neth. Appl. 78 03,886 (Cl. C07D235/28), 16 Oct (1978). **90:152187n**
- [220]. ALONSO, G., CONTRERAS, A., MADRONERO, R., CARMEN SALDANA, M., *Substituted 1-[[alkyl(or aryl)thio(or oxy)methyl]benzimidazoles*, Span. 469,492 (Cl. C07D235/08), 01 Dec (1978). **90:186954a**
- [221]. DILGER, J., McLAUGHLIN, S., *Proton transport through membranes induced by weak acids: a study of two substituted benzimidazoles*, *J. Membr. Biol.*, **46(4)**, 359-84 (1979). **91:51229t**
- [222]. ANON., *Preparation of sulfoalkyl quaternary salts*, *Res. Discl.*, **180**, 192-4 (1979). **91:75681k**
- [223]. DE LAS HERAS, F.G., STUD, M., *Potential antiviral agents. Synthesis of benzimidazole and benzotriazole unsaturated nucleosides*, *An. Quim.*, **75(2)**, 112-17 (1979). **91:141155v**
- [224]. DE LAS HERAS, F.G., STUD, M., *Separable mixture of hexenopyranosylbenzimidazoles*, Span. 470,328 (Cl. C07D), 16 Jan (1979). **91:91927a**
- [225]. WINICOV, I., *Nuclear transcription in vitro. Sensitivity to inhibition by ribosyldichlorobenzimidazole and rifamycin AF/013*, *Biochemistry*, **18(8)**, 1575-82 (1979). **90:163395e**
- [226]. GIORNO, R., SAUERBIER, W., *Effects of DRB on metabolism of heterogeneous nuclear RNA in mouse myeloma cells*, *IRCS Med. Sci.: Libr. Compend.*, **7(4)**, 202 (1979). **91:33508d**
- [227]. FRASER, N.W., SEHGAL, P.B., DARNELL, J.E.Jr., *Multiple discrete sites for premature RNA chain termination late in adenovirus-2-infection: Enhancement by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76(6)**, 2571-5 (1979). **91:88881a**
- [228]. KANIWA, M., KOJIMA, S., NAKAMURA, A., SATO, Y., *Systematic analytical method of wool mothproofing agents*, *Eisei Kagaku*, **25(2)**, 80-95 (1979). **91:108940z**
- [229]. SEHGAL, P.B., TAMM, I., *Two mechanisms contribute to the superinduction of poly(I) $\cdot$ poly(C)-induced human fibroblast interferon production*, *Virology*, **92(1)**, 240-4 (1979). **91:134820e**
- [230]. PUVION, E., BACHELLERIE, J.P., BURGLEN, M.J., *Nucleolar perichromatin granules induced by dichlorobenzimidazole riboside*, *J. Ultrastruct. Res.*, **69(1)**, 1-12 (1979). **92:35074d**
- [231]. TAMM, I., KIKUCHI, T., *Early termination of heterogeneous nuclear RNA transcripts in mammalian cells: Accentuation by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **76(11)**, 5750-4 (1979). **92:52803h**
- [232]. EGYHAZI, E., SHUGAR, D., *5,6-Dichlororibofuranosylbenzimidazole (DRB) is phosphorylated in salivary gland cells of *Chironomus tentans**, *FEBS Lett.*, **107(2)**, 431-5 (1979). **92:69248d**
- [233]. KOHASE, M., VILCEK, J., *Interferon induction with Newcastle disease virus in FS-4 cells: effect of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)*, *Arch. Virol.*, **62(3)**, 263-71 (1979). **92:70320c**

- [234]. VENNSTROEM, B., PERSSON, H., PETTERSSON, U., PHILIPSON, L., *A DRB (5,6-dichloro- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole)-resistant adenovirus mRNA*, *Nucleic Acids Res.*, **7(6)**, 1405-18 (1979). **92:88459q**
- [235]. TAMM, I., SEHGAL, P.B., *New evidence for regulated transcription of hnRNA and for regulated translation of interferon mRNA in human cells*, *Alfred Benzon Symp.*, **13 (Specific Eukaryotic Genes: Struct. Organ. Funct.)**, 424-41 (1978) (Pub. 1979). **92:213356g**
- [236]. MORPURGO, G., BELLINCAMPI, D., GUALANDI, G., BALDINELLI, L., SERLUPI CRESCENZI, O., *Analysis of mitotic nondisjunction with Aspergillus nidulans*, *EHP, Environ. Health Perspect.*, **31**, 81-95 (1979). **92:35018p**
- [237]. KAMPFER, H., HASE, M., GLASS, M., *Sulfoalkyl quaternary salts*, *Ger. Offen.* **2,803,493 (Cl. C07D277/64)**, 02 Aug (1979). **92:76478g**
- [238]. SCHNEIDER, Z., MACKOWIAK, E., WALERYCH, W., *A micromethod for estimation of trans-N-glycosidase with modified cellulose nitrate membranes*, *Anal. Biochem.*, **108(1)**, 112-20 (1980). **93:233509h**
- [239]. KAZIMIERCZUK, Z., DUDYCH, L., STOLARSKI, R., SHUGAR, D., *Preparation of 1- $\alpha$ -D-arabinofuranosylbenzimidazole and its 5,6-dichloro derivative, and the direct bromination of benzimidazole nucleosides*, *Z. Naturforsch., C.: Biosci.*, **35C(1-2)**, 30-5 (1980). **93:95536m**
- [240]. FRUCHIER, A., PAPPALARDO, L., ELGUERO, J., *NMR studies on heterocycle chemistry. XXII. Carbon-13 nuclear magnetic resonance study on benzimidazole derivatives*, *An. Quim., Ser. C* **76(1)**, 79-80 (1980). **94:173767z**
- [241]. HAGIWARA, T., TERASHIMA, K., YOSHIHARA, T., SHIMOHIRA, A., *Studies on examination method of household necessities containing poisonous chemical substances. V. Determination of organochlorine mothproofing agents from wool fabrics. II.*, *Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho Kenkyu Nempo*, **(31-1)**, 77-81 (1980). **94:193558k**
- [242]. BURMISTROV, S.I., SANNIKOVA, V.M., *Study of the reaction of furfural with o-phenylenediamines*, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, **(6)**, 816-19 (1981). **95:169074z**
- [243]. BALDWIN, J.J., *2-Pyridylimidazole compounds*, *U.S. 4,281,005 (Cl. 424-263; A61K31/415)*, 28 Jul (1981). **95:203959d**
- [244]. KAMPFER, H., WENDISCH, D., HASE, M., GLASS, M., *Sulfoalkylating agents and their use in the manufacture of quaternary sulfoalkyl salts*, *Eur. Pat. Appl. EP 34,279 (Cl. C07C143/68)*, 26 Aug (1981). **96:51812f**
- [245]. GUPTA, R. S., SIMINOVITCH, L., *DRB resistance in Chinese hamster and human cell: genetic and biochemical characteristics of the selection system*, *Somatic Cell Genet.*, **6(2)**, 151-69 (1980). **93:20480e**
- [246]. TAMM, I., KIKUCHI, T., DARNELL, J.E.Jr., SALDITT-GEORGIEFF, M., *Short capped hnRNA precursor chains in HeLa cells: continued synthesis in the presence of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Biochemistry*, **19(12)**, 2743-8 (1980). **93:38409y**

- [247]. LAUB, O., JAKOBOVITS, E.B., ALONI, Y., *5,6-Dichloro-1- $\beta$ -ribofuranosylbenzimidazole enhances premature termination of late transcription of simian virus 40 DNA*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **77(6)**, 3297-301 (1980). **93:110329s**
- [248]. SKOLNIK-DAVID, H., HAY, N., ALONI, Y., *Site of premature termination of late transcription of simian virus 40 DNA: Enhancement by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79(9)**, 2743-7 (1982). **97:1447r**
- [249]. HARLOW, P., MOLLOY, G., *Effect of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole on ribonucleotide metabolism and accumulation of mitochondrial RNA and low-molecular-weight cytoplasmic RNA in HeLa cells*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **203(2)**, 764-73 (1980). **93:143881u**
- [250]. EGYHAZI, E., OSSOINAK, A., HOLST, M., ROSENDAHL, K., TAYIP, Ü., *Kinetic analysis of uptake and phosphorylation of 5,6-dichlororibofuranosylbenzimidazole (DRB) by salivary gland cells of Chironomus tentans*, *J. Biol. Chem.*, **255(16)**, 7807-12 (1980). **93:198452k**
- [251]. ALLER, P., LEONATO, R., DIEZ, J.L., *Modification of the rate of uridine uptake by metabolic inhibitors in salivary glands of Chironomus thummi*, *Insect. Biochem.*, **10(5)**, 529-33 (1980). **94:100114z**
- [252]. GUPTA, R.S., HODGSON, M., *Genetic markers in mouse teratocarcinoma cells. Selection and partial characterization of mutants resistant to toyocamycin, DRB and podophyllotoxin*, *Exp. Cell Res.*, **132(2)**, 496-500 (1981). **94:206677a**
- [253]. GUPTA, S.L., RUBIN, B.Y., HOLMES, S.L., *Regulation of interferon action in human fibroblasts: transient induction of specific proteins and amplification of the antiviral response by actinomycin D*, *Virology*, **111(2)**, 331-40 (1981). **95:40649m**
- [254]. KAZIMIERCZUK, Z., STOLARSKI, R., DUDYCZ, L., SHUGAR, D., *Solution conformation of benzimidazole nucleosides with the aid of model analogs*, *Z. Naturforsch., C: Biosci.*, **36C(1-2)**, 126-34 (1981). **95:75642f**
- [255]. STONE-WOLFF, D.S., ROSSMAN, T.G., *Effects of inhibitors of de novo protein synthesis on UV-mutagenesis in Chinese hamster cells. Evidence against mutagenesis via inducible, error-prone DNA repair*, *Mutat. Res.*, **82(1)**, 147-57 (1981). **95:76155m**
- [256]. FUNANAGE, V.L., *Mutants of Chinese hamster ovary cells resistant to 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Diss. Abstr. Int. B*, **42(1)**, 61 (1981). **95:109470r**
- [257]. TWEETEN, K.A., MOLLOY, G.R., *Induction of premature termination of transcription of the mouse  $\beta$ -globin gene by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)*, *Nucleic Acids Res.*, **9(14)**, 3307-19 (1981). **95:126675d**
- [258]. POTHIER, P., DRU, A., BEAUD, G., *The inhibition of vaccinia virus replication by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB): an effect at the assembly stage*, *J. Gen. Virol.*, **55(1)**, 87-94 (1981). **95:198125x**
- [259]. SEHGAL, P.B., SAGAR, A.D., BRAUDE, I.A., *Further heterogeneity of human  $\alpha$  interferon mRNA species*, *Science (Washington, D.C., 1883-)*, **214(4522)**, 803-5 (1981). **96:4801s**

- [260]. EGYHAZI, E., PIGON, A., RYDLANDER, L., *5,6-Dichlororibofuranosylbenzimidazole inhibits the rate of transcription initiation in intact Chironomus cells*, *Eur. J. Biochem.*, **122**(3), 445-51 (1982). **96:140041w**
- [261]. CHEN-KIANG, S., WOLGEMUTH, D.J., HSU, M.T., DARNELL, J.E.Jr., *Transcription and accurate polyadenylation in vitro of RNA from the major late adenovirus 2 transcription unit*, *Cell (Cambridge, Mass.)*, **28**(3), 575-84 (1982). **96:175204d**
- [262]. FUNANAGE, V.L., *Isolation and characterization of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole-resistant mutants of the Chinese hamster ovary cell line*, *Mol. Cell. Biol.*, **2**(4), 467-77 (1982). **96:194363w**
- [263]. TAMM, I., KIKUCHI, T., MURPHY, J.S., *Serum enhances the cycling and survival of HeLa cells treated with 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79**(8), 2569-73 (1982). **96:210540j**
- [264]. MURRAY, M., RYAN, A.J., LITTLE, P.J., *Inhibition of rat hepatic microsomal aminopyrine N-demethylase activity by benzimidazole derivatives. Quantitative structure-activity relationships*, *J. Med. Chem.*, **25**(8), 887-92 (1982). **97:49315y**
- [265]. McCALL, J.M., *Tetrahydrobenzopyran derivatives*, U.S. US 4,329,459 (Cl. 544-264; C07D311/04), 11 May (1982). **97:72390c**
- [266]. TWEETEN, K.A., MOLLOY, G.R., *Inhibition of messenger RNA synthesis by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole without its detectable accumulation in mouse T-lymphoma cells*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **217**(1), 332-40 (1982). **97:121279j**
- [267]. JUDSON, P.N., WHITE, C.R.H., *Fungicidal and herbicidal compositions, certain cyanomethane and cyanoethene derivatives being active agents thereof, the preparation of these derivatives and methods for combating fungi and weeds*, *Eur. Pat. Appl. EP 10,396 (Cl. A01N37/34)*, 30 Apr (1980). **97:140276x**
- [268]. BALDWIN, J.J., *2-Pyridylbenzimidazole compounds*, U.S. US 4,336,257 (Cl. 424-256; A61K31/415), 22 Jun (1982). **97:144857k**
- [269]. KAMPFER, H., *Bis(3-sulfopropyl) ethers and their use as alkylating agents for organic bases*, *Eur. Pat. Appl. EP 55,428 (Cl. C07C143/11)*, 07 Jul (1982). **97:182387q**
- [270]. COLLINO, F., VOLPE, S., *Mannich bases of benzimidazoles, benzotriazoles and other analogous compounds, with pharmacological activity. II.*, *Boll. Chim. Farm.*, **121**(5), 221-9 (1982). **98:16650w**
- [271]. WINICOW, I., BUTTON, J.D., *Dichlorobenzimidazole-riboside inhibition of nuclear RNA accumulation initiated with  $\gamma$ -thio analogs of ATP and GTP*, *Eur. J. Biochem.*, **124**(2), 239-44 (1982). **97:2379g**
- [272]. PUVION, E., *Presence of RNA in the interchromatin granules of cells treated with dichlorobenzimidazole riboside (DRB)*, *Biol. Cell*, **43**(1-2), 147-50 (1982). **97:4133w**
- [273]. EGYHAZI, E., OSSOINAK, A., TAYİP, Ü., KAZIMIERCZUK, Z., SHUGAR, D., *Specific inhibition of hnRNA synthesis by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*.

Requirement of a free 3'-hydroxyl group, but not 2'- or 5'-hydroxyls, *Biochim. Biophys. Acta*, **697(2)**, 213-20 (1982). **97:33124z**

[274]. HARLOW, P.P., *The effect of 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole on ribonucleotide and RNA metabolism in HeLa cells*, *Diss. Abstr. Int. B*, **42(11)**, 4277 (1982). **97:34114h**

[275]. MONTANDON, P.E., ACHESON, N.H., *Synthesis of prematurely terminated late transcripts of polyoma virus DNA is resistant to inhibition by 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole*, *J. Gen. Virol.*, **59(2)**, 367-76 (1982). **97:51296m**

[276]. ZANDOMENI, R., MITTLEMAN, B., BUNICK, D., ACKERMAN, S., WEINMANN, R., *Mechanism of action of dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **79(10)**, 3167-70 (1982). **97:51662c**

[277]. GUPTA, R.S., SINGH, B., *Mutagenic responses of five independent genetic loci in CHO cells to a variety of mutagens. Development and characteristics of a mutagen screening system based on selection for multiple drug-resistant markers*, *Mutat. Res.*, **94(2)**, 449-66 (1982). **97:86750g**

[278]. GORDON, P.B., SEGLEN, P.O., *6-Substituted purines: a novel class of inhibitors of endogenous protein degradation in isolated rat hepatocytes*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **217(1)**, 282-94 (1982). **97:160146h**

[279]. ANDERSSON, K., MAEHR, R., BJOERKROTH, B., DANEHOLT, B., *Rapid reformation of the thick chromosome fiber upon completion of RNA synthesis at the Balbiani ring genes in Chironomus tentans*, *Chromosoma*, **87(1)**, 33-48 (1982). **98:66359d**

[280]. EGYHAZI, E., HOLST, M., TAYİP, Ü., *Unmetabolized 5,6-dichlororibofuranosylbenzimidazole rather than its monophosphate metabolites is probably the active transcription inhibitor*, *Eur. J. Biochem.*, **130(1)**, 223-6 (1983). **98:119248a**

[281]. TAMM, I., KIKUCHI, T., *Inhibition of HeLa-S3 cell proliferation and biosynthesis by 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **173(2)**, 238-43 (1983). **99:32854s**

[282]. MITTLEMAN, B., ZANDOMENI, R., WEINMANN, R., *Mechanism of action of 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole. II. A resistant human cell mutant with an altered transcriptional machinery*, *J. Mol. Biol.*, **165(3)**, 461-73 (1983). **99:36515c**

[283]. HAGIWARA, T., TERASHIMA, K., OKUMOTO, C., NAGASHIMA, M., AKIYAMA, K., *Determination of the mothproofing agent, 4,6-dichloro-7-(2,4,5-trichlorophenoxy)-2-trifluoromethylbenzimidazole (DTTB) in wool fabrics by high performance liquid chromatography*, *Eisei Kagaku*, **28(3)**, 155-9 (1982). **98:17977v**

[284]. GARUTI, L., FERRANTI, A., GIOVANNINETTI, G., SCAPINI, G., FRANCHI, L., LANDINI, M.P., *Studies on potential antiviral compounds. XXII. Synthesis and in vitro antiviral activity of 1-(hydroxyalkyl)-1H-benzimidazoles*, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **315(12)**, 1007-13 (1982). **98:53777p**

- [285]. COLLINO, F., VOLPE, S., *Mannich bases of benzimidazoles, benzotriazoles and other analogous compounds, with pharmacological activity. III.*, *Boll. Chim. Farm.*, **121**(7), 328-33 (1982). **98:143338a**
- [286]. KAMPFER, H., HIMMELMANN, W., *Sulfoalkyl quaternary salts of nitrogen-containing heterocyclic bases*, *Ger. Offen. DE 3,118,374 (Cl. C07D277/62)*, 25 Nov (1982). **98:145045b**
- [287]. KAZIMIERCZUK, Z., STOLARSKI, R., DUDYCZ, L., SHUGAR, D., *Synthesis of, and conformational studies on, 2-trifluoromethyl substituted benzimidazole ribofuranosides, Nucleosides Nucleotides*, **1**(3), 275-87 (1982). **98:198645d**
- [288]. TERASHIMA, K., HAGIWARA, T., OKUMOTO, C., NAGASHIMA, M., YOSHIHARA, T., AKIYAMA, K., *Studies on methods of examination of household necessities containing poisonous chemical substances. VII. Determination of organochlorine mothproofing agents in wool fabrics. III.*, *Tokyo-toritsu Eisei Kenkyusho Kenkyu Nempo.*, (33), 105-9 (1982). **98:217071k**
- [289]. YAMAMOTO, Y.S., *Photographic compositions and elements spectrally sensitized with new methine dyes*, *U.S. US 4,375,508 (Cl. 430-588; G03C1/18)*, 01 Mar (1983). **98:225255k**
- [290]. CARLSSON, E.I., JUNGREN, U.K., LARSSON, H.S., VON WITTKEN, S., GUNHILD, W., *Pharmaceutical compositions contg. [(pyridylmethyl)thio]benzimidazole derivs.*, *Eur. Pat. Appl. EP 74,341 (Cl. C07D401/12)*, 16 Mar (1983). **99:194956d**
- [291]. WILSON, J.G., HUNT, F.C., *Iminodiacetic acid derivatives of benzimidazole. Synthesis of N-(benzimidazol-2-ylmethyl)iminodiacetic acids*, *Aust. J. Chem.*, **36**(11), 2317-25 (1983). **100:120962v**
- [292]. ADAMSON, G.W., BAWDEN, D., SAGGERS, D.T., *Quantitative structure-activity relationship studies of acute toxicity (LD<sub>50</sub>) in a large series of herbicidal benzimidazoles*, *Pestic. Sci.*, **15**(1), 31-9 (1984). **100:133915g**
- [293]. TAMM, I., *Recovery of HeLa cell population growth after treatment with 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)*, *J. Cell. Physiol.*, **116**(1), 26-34 (1983). **99:65664h**
- [294]. ZANDOMENI, R., BUNICK, D., ACKERMAN, S., MITTLEMAN, B., WEINMANN, R., *Mechanism of action of DRB. III. Effect on specific in vitro initiation of transcription*, *J. Mol. Biol.*, **167**(3), 561-74 (1983). **99:101082c**
- [295]. EGYHAZI, E., PIGON, A., *Rapidly phosphorylated histonlike proteins are modulated in the course of transcription block by 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole*, *Eur. J. Cell Biol.*, **31**(2), 354-9 (1983). **99:192217q**
- [296]. TAMM, I., *HeLa cell RNA and protein syntheses. Effects of long-term treatment with 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)*, *Biochem. Pharmacol.*, **33**(4), 551-7 (1984). **100:150751t**
- [297]. EGYHAZI, E., PIGON, A., OSSOINAK, A., HOLST, M., TAYİP, Ü., *Phosphorylation of some chromosomal nonhistone proteins in active genes is blocked by the transcription inhibitor 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)*, *J. Cell Biol.*, **98**(3), 954-62 (1984). **100:152583p**

- [298]. DREYFUSS, G., ADAM, S.A., CHOI, Y.D., *Physical change in cytoplasmic messenger ribonucleoproteins in cells treated with inhibitors of mRNA transcription*, *Mol. Cell. Biol.*, **4**(3), 415-23 (1984). **100:154566j**
- [299]. ANDERSSON, K., BJOERKROTH, B., DANEHOLT, B., *Packing of a specific gene into higher order structures following repression of RNA synthesis*, *J. Cell Biol.*, **98**(4), 1296-303 (1984). **100:171959g**
- [300]. BYRYSCH, B., *Pulse and steady-state labeled and actinomycin D chased 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)-resistant hnRNA from uninfected HeLa cells*, *Acta Biochim. Pol.*, **30**(3-4), 311-24 (1983). **101:36491d**
- [301]. SCHEER, U., HUEGLE, B., HAZAN, R., ROSE, K.M., *Drug-induced dispersal of transcribed rRNA genes and transcriptional products: immunolocalization and silver staining of different nucleolar components in rat cells treated with 5,6-dichloro- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *J. Cell Biol.*, **99**(2), 672-9 (1984). **101:144132w**
- [302]. SASS, H., *Gene identification in polytene chromosomes: some Balbiani ring 2 gene sequences are located in an interband-like region of *Chironomus tentans**, *Chromosoma*, **90**(1), 20-5 (1984). **101:148482h**
- [303]. ZANDOMENI, R., WEINMANN, R., *Inhibitory effect of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole on a protein kinase*, *J. Biol. Chem.*, **259** (23), 14804-11 (1984). **101:225455f**
- [304]. MADERIOUS, A., CHEN-KIANG, S., *Pausing and premature termination of human RNA polymerase II during transcription of adenovirus in vivo and in vitro*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **81**(19), 5931-5 (1984). **102:2090c**
- [305]. SMALLEY, R.K., STOCKER, A. W., *2-Chloroisobenzimidazoles as intermediates in the formation of chlorobenzimidazoles by the action of thionyl chloride on N-benzoyl-o-azidoanilines*, *Chem. Ind. (London)*, (6), 222-3 (1984). **100:209698m**
- [306]. FUJI PHOTO FILM CO., LTD., *Photosensitive material for thermal development*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 59 57,233 [84 57,233] (Cl. G03C1/34)*, 02 Apr (1984). **101:101260u**
- [307]. KAZIMIERCZUK, Z., STOLARSKI, R., SHUGAR, D., *Acyclonucleosides: acyclobenzimidazole nucleoside and nucleotide analogs and conformations of the acyclic chains by means of NMR spectroscopy*, *Acta Biochim. Pol.*, **31**(1), 33-48 (1984). **101:105903d**
- [308]. PARTON, R.L., GAUGH, W.S., WIEGERS, K.E., *Silver halide emulsions and photographic elements containing adsorbable alkynyl substituted heterocyclic quaternary ammonium salts*, U.S. US 4,471,044 (Cl. 430-217; G03C5/54), 11 Sep (1984). **102:14997s**
- [309]. MIYOSHI, T., ISHIKAWA, H., FUJII, M., KURODA, H., *Quantitative determination of the mothproofing agent 4,6-dichloro-7-(2,4,5-trichlorophenoxy)-2-(trifluoromethyl)benzimidazole (DTTB) in wool fabrics by high-performance liquid chromatography*, *Nippon Eiseigaku Zasshi*, **39**(3), 640-6 (1984). **102:96840x**
- [310]. KAZIMIERCZUK, Z., STOLARSKI, R., SHUGAR, D., *Stereospecific synthesis by the sodium salt glycosylation method of halogeno benzimidazole 2'-deoxyribose analogs of the*

*inhibitor of hnRNA synthesis, 5,6-dichloro-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazole (DRB), Z. Naturforsch., C: Biosci.,* **40C(9-10)**, 715-20 (1985). **103:210393b**

[311]. WEINMANN, R., ACKERMAN, S., BUNICK, D., CONCINO, M., ZANDOMENI, R., *In vitro transcription of adenovirus genes, Curr. Top. Microbiol. Immunol.,* **109 (Mol. Biol. Adenoviruses 1)**, 125-45 (1983). **102:161248b**

[312]. NGUYEN, N.C., *3',5'-Dinucleoside phosphates of 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosyl-1-benzimidazole and methods of using the same, U.S. US 4,482,708 (Cl. 536-28; C07H15/12), 13 Nov (1984).* **102:185440j**

[313]. AKE, S., PEAUD-LENOEL, C., *5,6-Dichlorobenzimidazole-1-β-D-riboside, specific inhibitor of cytokinin activity in tobacco cell suspension cultures, Biochimie,* **67(1)**, 155-60 (1985). **102:218606y**

[314]. LEONG, P.M., THILLY, W.G., MORGENTHALER, S., *Variance estimation in single-cell mutation assays: comparison to experimental observations in human lymphoblasts at gene loci, Mutat. Res.,* **150(1-2)**, 403-10 (1985). **103:155323b**

[315]. HOLST, M., EGYHAZI, E., *Posttranslational phosphorylation of specific chromosomal proteins and transcription of hnRNA genes in isolated nuclei: retention of in vivo sensitivity to 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB), J. Cell. Biochem.,* **29(2)**, 115-26 (1985). **103:207974m**

[316]. ZANDOMENI, R., ZANDOMENI, M.C., SHUGAR, D., WEINMANN, R., *Casein kinase type II is involved in the inhibition by 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole of specific RNA polymerase II transcription, J. Biol. Chem.,* **261(7)**, 3414-19 (1986). **104:144462r**

[317]. DIANZANI, F., DOLEI, A., DIMARCO, P., *A new type of human interferon produced by peripheral blood mononuclear cells treated with inhibitors of transcription, J. Interferon Res.,* **6(1)**, 43-50 (1986). **105:4831f**

[318]. DIANZANI, F., DOLEI, A., DiMARCO, P., *An interferon-like activity released by human peripheral blood mononuclear cells treated with inhibitors of transcription: a new type of interferon?, Biol. Interferon Syst. Proc. TNO-ISIR Meet. Interferon Syst., 4<sup>th</sup>,* 45-54 (1985) (Pub. 1986). **105:189112p**

[319]. FEDAN, J.S., HOGABOOM, G., K., O'DONNELL, J.P., *Further comparison of contractions of the smooth muscle of the guinea pig isolated vas deferens induced by ATP and related analogs, Eur. J. Pharmacol.,* **129(3)**, 279-91 (1986). **106:175t**

[325]. OKAZAKI, M., YAMAMURO, K., IKEDA, T., *Silver halide photographic emulsions, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 60,205,442 [85,205,442] (Cl. G03C1/28), 17 Oct (1985).* **104:177616x**

[326]. KING, F.D., JOINER, K.A., *Benzimidazole derivatives, Eur. Pat. Appl. EP 178,438 (Cl. C07D401/12), 23 Apr (1986).* **105:42813j**

[327]. OKAZAKI, M., TAKEI, H., OHASHI, Y., *Silver halide photographic emulsions, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61 11,737 [86 11,737] (Cl. G03C1/12), 20 Jan (1986).* **105:105695v**

- [330]. RASHID, K.A., MUMMA, R.O., *Screening pesticides for their ability to damage bacterial DNA*, *J. Environ. Sci. Health, Part B*, **B21(4)**, 319-34 (1986). **105:185565r**
- [329]. OKAZAKI, M., YAMAMURO, K., SAEKI, N., IKEDA, T., *Silver halide photographic emulsions*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61 77,843 [86 77,843] (Cl. G03C1/12)*, 21 Apr (1986). **105:235684b**
- [320]. NOUJAIM, M.J., ZOMBOR, G., HENDERSON, J.F., *Selection of purine nucleoside analogs based on multiple biological and biochemical parameters*, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **195B (Purine Pyrimidine Metab. Man 5, Pt. B)**, 165-9 (1986). **106:95594r**
- [321]. LOENN, U., LOENN, S., *5,6-dichloro-1- $\beta$ -O-ribofuranosylbenzimidazole induces DNA damage by interfering with DNA topoisomerase II*, *Eur. J. Biochem.*, **164(3)**, 541-5 (1987). **107:839h**
- [322]. DAWSON, W.O., BOYD, C., *Modifications of nucleic acid precursors that inhibit plant virus multiplication*, *Phytopathology*, **77(3)**, 477-80 (1987). **107:19347t**
- [323]. MUKHERJEE, R., MOLLOY, G.R., *5,6-Dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole inhibits transcription of the  $\beta$ -hemoglobin gene in vivo at initiation*, *J. Biol. Chem.*, **262(28)**, 13697-705 (1987). **107:190523w**
- [324]. MUKHERJEE, R., *Regulation of transcription of the beta hemoglobin gene in differentiating Friend erythroleukemic cells and the effect of DRB*, *Diss. Abstr. Int. B*, **49(5)**, 1542 (1988). **110:110242c**
- [328]. KUBODERA, S., OKAZAKI, M., *Thermal-development type photosensitive materials*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62 32,446 [87 32,446] (Cl. G03C1/12)*, 12 Feb (1987). **107:87260j**
- [331]. SATO, N., KURIYAMA, H., AGOU, M., *Preparation of antiviral 2-(4-pyridylaminomethyl)benzimidazole derivatives*, *Eur. Pat. Appl. EP 209,106 (Cl. C07D401/12)*, 21 Jan (1987). **106:156474a**
- [332]. ESSASSI, E.M., FIFANI, J., *Synthesis and heterocyclization of 2-[3(5)pyrazolyl]benzimidazoles with phase-transfer catalysis*, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **96(1)**, 63-7 (1987). **107:39769k**
- [333]. ÖĞRETİR, C., DEMİRAYAK, Ş., *Benzimidazole studies. II. Investigation of the proton gain behaviors of some 2-, 5- and 6-substituted benzimidazole derivatives and Hammett relationships*, *Doğa: Kim. Ser.*, **10(2)**, 118-24 (1986). **108:37110k**
- [334]. HEYWANG, G., BAASNER, B., HAENSSLER, G., PAULUS, W., SANTEL, H.J., SCHMIDT, R.R., SCHMITT, H.G., *Preparation of N-sulfenylated 2-(trifluoromethyl)benzimidazoles as microbicides*, *Ger. Offen. DE 3,621,265 (Cl. C07D235/22)*, 07 Jan (1988). **108:221702f**
- [335]. HORIKOSHI, M., NAKANISHI, Y., HIRASHIMA, S., OHTSUKI, M., KOBAYASHI, T., NATORI, S., *Phosphorylation of S-II, a eukaryotic transcription factor, by casein kinase II*, *Chem. Pharm. Bull.*, **35(10)**, 4181-7 (1987). **108:71209j**

- [336]. WIDELL, A., HANSSON, B.G., NORDENFELT, E., OEBERG, B., *Enhancement of hepatitis A propagation in tissue culture with 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *J. Med. Virol.*, **24**(4), 369-76 (1988). **108:218847b**
- [337]. BIANCO-COLOMAS, J., PEAUD-LENOEL, C., BULARD, C., *Use of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole to distinguish light stimulation from cytokinin stimulation of amaranthin synthesis in *Amaranthus tricolor**, *Plant Growth Regul.*, **7**(1), 19-27 (1988). **109:89822j**
- [338]. VLASOVA, I.E., ZHIMULEV, I.F., *Effect of inhibitors of transcription on RNA synthesis in *Drosophila melanogaster* polytene chromosomes*, *Tsitologiya*, **30**(5), 568-72 (1988). **109:165815b**
- [339]. OVERBERG, R., CHANDRASENA, G., RUPERT, C.S., *Radiation-induced recovery processes in cultured marsupial cells*, *Mutat. Res.*, **194**(2), 83-92 (1988). **109:166442q**
- [340]. CHALY, N., CADRIN, M., KAPLAN, J.G., BROWN, D.L., *Modulation of lymphocyte nuclear matrix organization in vivo by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole: an autoradiographic and immunofluorescence study*, *Biol. Cell (1981)*, **63**(1), 9-17 (1988). **109:188576p**
- [341]. GALLINARO, H., VINCENDON, P., SITTLER, A., JACOB, M., *Alternative use of a polyadenylation signal and of a downstream 3' splice site. Effect of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole*, *J. Mol. Biol.*, **204**(4), 1031-40 (1988). **110:129476d**
- [342]. CHODOSH, L.A., FIRE, A., SAMUELS, M., SHARP, P.A., *5,6-Dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole inhibits transcription elongation by RNA polymerase II in vitro*, *J. Biol. Chem.*, **264**(4), 2250-7 (1989). **110:130631g**
- [343]. MEIJER, L., DOSTMANN, W., GENIESER, H.G., BUTT, E., JASTORFF, B., *Starfish oocyte maturation: evidence for a cyclic AMP-dependent inhibitory pathway*, *Dev. Biol.*, **133**(1), 58-66 (1989). **110:228907b**
- [344]. OIVANEN, M., LONNBERG, H., KAZIMIERCZUK, Z., SHUGAR, D., *Mechanism for acid-catalyzed hydrolysis of nucleoside and acyclonucleoside analogs of benzimidazole*, *Nucleosides Nucleotides*, **8**(1), 133-44 (1989). **111:23862g**
- [345]. GUPTA, R.S., *5,6-Dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)*, *Drug Resist. Mamm. Cells*, **2**, 167-74 (1989). **111:49761y**
- [346]. SAEKI, N., INOE, N., UKAI, T., MIHARA, J., *Autopositive silver halide photographic material with a nitrophenylthio compound and nitroindazole for improving shelf life and highlight clearness*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 75,739 [88 75,739] (Cl. G03C1/485)*, 06 Apr (1988). **109:139060g**
- [347]. ARAI, H., TANAKA, M., SHINOZAKI, K., OKUBO, A., AOZUKA, T., ISHII, K., OGIURA, K., MORITA, H., NIWA, S., ISHIKAWA, M., *Preparation of (imidazolymethylthio)benzimidazole derivatives and antulcer agents containing them*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63 91,385 [88 91,385] (Cl. C07D403/12)*, 22 Apr (1988). **109:170427f**

- [348]. WESTON, J.B., PULMAN, D.A., FRENKEL, A.D., *Preparation of benzimidazole derivatives as pesticides*, *Eur. Pat. Appl. EP 269,230 (Cl. C07D235/08)*, 01 Jun (1988). **109:231017w**
- [349]. MUGNIER, J., *Behavior of herbicides in dicotyledonous roots transformed by Agrobacterium rhizogenes. II. Transport to regenerated shoots*, *J. Exp. Bot.*, **39(205)**, 1057-64 (1988). **110:19778w**
- [350]. YOKOMORI, S., HAYASHI, M., HATAYAMA, K., SODA, K., *2-Phenylbenzimidazole derivatives as drugs for brain protection*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,253,073 [88,253,073] (Cl. C07D235/18)*, 20 Oct (1988). **110:173237a**
- [351]. MEGGIO, F., SHUGAR, D., PINNA, L.A., *Ribofuranosyl-benzimidazole derivatives as inhibitors of casein kinase-2 and casein kinase-1*, *Eur. J. Biochem.*, **187(1)**, 89-94 (1990). **112:174609b**
- [352]. STEVENS, A., MAUPIN, M.K., *5,6-Dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole inhibits a HeLa protein kinase that phosphorylates an RNA polymerase II-derived peptide*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **159(2)**, 508-15 (1989). **111:53050h**
- [353]. ZANDOMENI, R.O., *Kinetics of inhibition by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole on calf thymus casein kinase II*, *Biochem. J.*, **262(2)**, 469-73 (1989). **111:169940c**
- [354]. NOAILLAC-DEPEYRE, J., DUPONT, M.A., TICHADOU, J.L., GAS, N., *The effect of adenosine analog (DRB) on a major nucleolar phosphoprotein nucleolin*, *Biol. Cell (1981)*, **67(1)**, 27-35 (1989). **112:74349y**
- [355]. KAUFMANN, S.H., *Induction of endonucleolytic DNA cleavage in human acute myelogenous leukemia cells by etoposide, camptothecin, and other cytotoxic anticancer drugs: a cautionary note*, *Cancer Res.*, **49(21)**, 5870-8 (1989). **112:15977d**
- [356]. PALCZEWSKI, K., KAHN, N., HARGRAVE, P.A., *Nucleoside inhibitors of rhodopsin kinase*, *Biochemistry*, **29(26)**, 6276-82 (1990). **113:54868j**
- [357]. DOSTMANN, W.R.G., TAYLOR, S.S., GENIESER, H.G., JASTORFF, B., DOESKELAND, S.O., OEGREID, D., *Probing the cyclic nucleotide binding sites of cAMP-dependent protein kinases I and II with analogs of adenosine 3',5'-cyclic phosphorothioates*, *J. Biol. Chem.*, **265(18)**, 10484-91 (1990). **113:147947z**
- [358]. BRADDOCK, M., THORBURN, A.M., KINGSMAN, A.J., KINGSMAN, S.M., *Blocking of Tat-dependent HIV-1 RNA modification by an inhibitor of RNA polymerase II processivity*, *Nature (London)*, **350(6317)**, 439-41 (1991). **114:200619t**
- [359]. VAN MENTS-COHEN, M., GENIESER, H.G., JASTORFF, B., VAN HAASSTERT, P.J.M., SCHAAP, P., *Kinetics and nucleotide specificity of a surface cAMP binding site in Dictyostelium discoideum, which is not down-regulated by cAMP*, *FEMS Microbiol. Lett.*, **82(1)**, 9-14 (1991). **115:154631m**

- [360]. HARROLD, S., GENOVESE, C., KOBRIN, B., MORRISON, S.L., MILCAREK, C., *A comparison of apparent mRNA half-life using kinetic labeling techniques vs decay following administration of transcriptional inhibitors*, *Anal. Biochem.* **198(1)**, 19-29 (1991). **115:227715d**
- [361]. HIOKI, T., MIHARA, Y., TAKEI, H., *Direct-positive photographic emulsions containing methine dye and organic desensitizer for increased speed and low fog*, *Ger. Offen. DE 3,924,571 (Cl. G03C1/12)*, 01 Feb (1990). **113:106272g**
- [362]. FORMINA, L.V., SHAGALOVA, D.Y., LIFSHITS, E.B., LYUBICH, M.S., *Asymmetric dyes based on 5-carbethoxy-, 5-chloro-, and 5,6-dichlorobenzimidazole*, 5 Vses. Simp. "Fiz. i Khimiya Polimetinov. Krasitelei", Chernogolovka, 4-8 Dek., 1989 M, 94-6 (1989). **113:233308y**
- [363]. EASTMAN KODAK CO., *J-Aggregate dye polymers useful as sensitizers for silver halides in photography*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 02,113,239 [90,113,239] (Cl. G03C1/14)*, 25 Apr (1990). **114:44944n**
- [364]. SUZUKI, F., HAYASHI, H., KURODA, T., KUBO, K., IKEDA, J., *Preparation of heterocyclhexitols as coronary vasodilators*, *Eur. Pat. Appl. EP 393,574 (Cl. C07D493/04)*, 24 Oct (1990). **115:136644p**
- [365]. DEMIRAYAK, Ş., ÖĞRETİR, C., *Proton-loss behaviors of some benzimidazole derivatives and their Hammett relationships*, *Chim. Acta Turc.*, **18(1)**, 119-24 (1990). **115:207417e**
- [366]. OKUSA, H., KAGAWA, N., TANAKA, S., *Spectrally sensitized silver halide photographic material*, *Eur. Pat. Appl. EP 439,356 (Cl. G03C1/29)*, 31 Jul (1991). **116:13232r**
- [367]. OKUSA, H., ASANO, S., KAGAWA, N., *Silver halide color photographic material and sensitizing dyes for said material*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 03,219,233 [91,219,233] (Cl. G03C1/28)*, 26 Sep (1991). **116:162439r**
- [368]. INAGAKI, Y., *Polymethine dyes for optical filters*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04 59,874 [92 59,874] (Cl. C09B55/00)*, 26 Feb (1992). **117:9827s**
- [369]. TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., *Preparation of benzimidazoles and glycosides thereof as antiviral agents*, *PCT Int. Appl WO 92 07,867 (Cl. C07H17/02)*, 14 May (1992). **117:70272y**
- [370]. RUF, K., PFLEIDERER, W., *Nucleotides. Part XXXVII. Synthesis and properties of 5,6-dichlorobenzimidazole 2'→5'- and 3'→5'-nucleotide dimers and trimers*, *Carbohydr. Res.*, **216**, 421-39 (1991). **115:232729r**
- [371]. SANDBERG, M., BUTT, E., NOLTE, C., FISCHER, L., HALBRUEGGE, M., BELTMAN, J., JAHNSEN, T., GENIESER, H.G., JASTORFF, B., WALTER, U., *Characterization of Sp-5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosyl-benzimidazole-3',5'-monophosphorothioate (Sp-5,6-DCI-cBiMPS) as a potent and specific activator of cyclic-AMP-dependent protein kinase in cell extracts and intact cells*, *Biochem. J.*, **279(2)**, 521-7 (1991). **116:17661c**
- [372]. MARCINIAK, R.A., SHARP, P.A., *HIV-1 Tat protein promotes formation of more-processive elongation complexes*, *EMBO J.*, **10(13)**, 4189-96 (1991). **116:52837m**

- [373]. DOBROWOLSKA, G., MUSZYNSKA, G., SHUGAR, D., *Benzimidazole nucleoside analogs as inhibitors of plant (maize seedling) casein kinases*, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1080(3)**, 221-6 (1991). **116:168772r**
- [374]. ROBERTS, S., BENTLEY, D.L., *Distinct modes of transcription read through or terminate at the c-myc attenuator*, *EMBO, J.*, **11(3)**, 1085-93 (1992). **116:189038w**
- [375]. KEPHART, D.D., MARSHALL, N.F., PRICE, D.H., *Stability of Drosophila RNA polymerase II elongation complexes in vitro*, *Mol. Cell. Biol.*, **12(5)**, 2067-77 (1992). **117:2125c**
- [376]. STEFANELLI, C., FLAMIGNI, F., FERRARI, F., ROSSONI, C., CALDARERA, C.M., *Induction of ornithine decarboxylase by transcriptional inhibitors in quiescent thymocytes*, *Biochem. Int.*, **26(6)**, 995-1001 (1992). **117:45469k**
- [377]. BODOR, N.S., *Preparation of brain-targeted acyloxymethylphosphonate prodrugs*, *PCT Int. Appl. WO 92 00,988 (Cl. C07H19/00)*, 23 Jan (1992). **117:49157e**
- [378]. NASS, N., COLLING, C., CRAMER, M., GENIESER, H.G., BUTT, E., WINKLER, E., JAENICKE, L., JASTORFF, B., *Mapping of the epitope/paratope interactions of a monoclonal antibody directed against adenosine 3',5'-monophosphate*, *Biochem. J.*, **285(1)**, 129-36 (1992). **117:109701q**
- [379]. FLAMIGNI, F., PALADINI, P., STEFANELLI, C., GUARNERI, C., CALDARERA, C.M., *Superinduction of ornithine decarboxylase by halogenated ribofuranosylbenzimidazoles*, *Int. J. Biochem.*, **24(9)**, 1475-80 (1992). **117:148121v**
- [380]. GENIESER, H.G., WINKLER, E., BUTT, E., ZORN, M., SCHULZ, S., IWITZKI, F., STOERMANN, R., JASTORFF, B., DOESKELAND, S.O., et al., *Derivatives of 1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole 3',5'-phosphate that mimic the actions of adenosine 3',5'-phosphate (cAMP) and guanosine 3',5'-phosphate (cGMP)*, *Carbohydr. Res.*, **234**, 217-35 (1992). **118:147948d**
- [381]. SCHAAP, P., VAN MENTS-COHEN, M., SOEDE, R.D.M., BRANDT, R., FIRTEL, R.A., DOSTMANN, W., GENIESER, H.G., JASTORFF, B., VAN HAASTERT, P.J.M., *Cell-permeable non-hydrolyzable cAMP derivatives as tools for analysis of signaling pathways controlling gene regulation in Dictyostelium*, *J. Biol. Chem.*, **268(9)**, 6323-31 (1993). **119:21507m**
- [382]. BODOR, N.S., *Targeted drug delivery via mixed phosphate derivatives*, *PCT Int. Appl. WO 92 17,185 (Cl. A61K31/70)*, 15 Oct (1992). **119:80205j**
- [383]. DEVIVAR, R.V., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B., *Benzimidazole ribonucleosides: Observation of an unexpected nitration when performing non-aqueous diazotizations with t-butyl nitrite*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2(9)**, 1105-10 (1992). **119:139675t**
- [384]. VANCURA, A., O'CONNOR, A., PATTERSON, S.D., MIRZA, U., CHAIT, B.T., KURET, J., *Isolation and properties of YCK2, a Saccharomyces cerevisiae homolog of casein kinase-I*, *Arch. Biochem. Biophys.*, **305(1)**, 47-53 (1993). **119:176396y**
- [385]. MEULIA, T., KRUMM, A., GROUDINE, M., *Distinct properties of c-myc transcriptional elongation are revealed in Xenopus oocytes and mammalian cells and by template*

titration, 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB), and promoter mutagenesis, *Mol. Cell. Biol.*, **13**(9), 5647-58 (1993). **119:242851w**

[386]. SIEGEL, J., SYDOW, M., ULLMANN, H., VON GROSSMANN, J., GAHLER, S., SCHUETZE, K., PIETSCH, H., STOESSER, R., LEICHSENRING, T., *Method of photographic spectral and chemical sensitization of silver halide-gelatin emulsions*, *Ger. (East) DD 298,696 (Cl. G03C1/005)*, 05 Mar (1992). **117:79888m**

[387]. INAGAKI, Y., KOBAYASHI, T., *Information recording media using cyanine dye for laser recording*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04 59,387 [92 59,387] (Cl. B41M5/26)*, 26 Feb (1992). **117:121682s**

[388]. OHSHIMA, E., TAKAMI, H., SATO, H., MOHRI, S., OBASE, H., MIKI, I., ISHII, A., SHIRAKURA, S., KARASAWA, A., KUBO, K., *Non-prostanoid thromboxane A<sub>2</sub> receptor antagonists with a dibenzoxepin ring system. 2.*, *J. Med. Chem.*, **35**(18), 3402-13 (1992). **117:150936h**

[389]. IDDON, B., KUTSCHY, P., ROBINSON, A.G., SUSCHITZKY, H., KRAMER, W., NEUGEBAUER, F.A., *2H-Benzimidazoles (isobenzimidazoles). Part 7. A new route to triclabendazole [5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1H-benzimidazole] and congeneric benzimidazoles*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, (22), 3129-34 (1992). **118:101877b**

[390]. MONSEES, T., MEIJER, L., JASTORFF, B., *8-Dimethylamino-1-methyladenine, a novel potent antagonist of the 1-methyladenine receptor in starfish oocytes*, *Eur. J. Biochem.*, **213**(1), 155-65 (1993). **119:5350z**

[391]. MATTES, K.C., VENEPALLI, B.R., *Antiarrhythmic agents*, *U.S. US 5,183,813 (Cl. 514-150; A61K31/52)*, 02 Feb (1993). **119:108996u**

[392]. KAGAWA, N., TANAKA, M., OKUSA, H., IWAGAKI, M., *Photographic material using polymer type sensitizer*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04 86,651 [92 86,651] (Cl. G03C1/14)*, 19 Mar (1992). **120:65760p**

[393]. YOSHIOKA, T., KINOSHITA, M., MURAI, T., *Surface treatment of copper and copper alloys for printed circuit boards*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 04 80,375 [92 80,375] (Cl. C23C22/52)*, 13 Mar (1992). **120:206406s**

[394]. SASAHARA, Y., OONO, T., *Surface protecting agents for printed circuit boards*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 05 25,407 [93 25,407] (Cl. C09D5/08)*, 02 Feb (1993). **120:137258f**

[395]. AIKAWA, K., AOKI, K., *Pharmaceutical compositions containing antihyperlipidemic or antiarteriosclerotic agents*, *Eur. Pat. Appl. EP 583,665 (Cl. A61K31/05)*, 23 Feb (1994). **120:226974d**

[396]. UNEYAMA, K., KOBAYASHI, M., *Electrochemical Oxidation of N,N'-Disubstituted Trifluoroethanimidamides. An Approach to N-Substituted 2-(Trifluoromethyl)benzimidazoles*, *J. Org. Chem.*, **59**(11), 3003-14 (1994). **120:333575w**

- [397]. LAYCHOCK, S.G., *Sp-5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole-3',5'-cyclic monophosphorothioate is a potent stimulus for insulin release*, *Endocr. Res.*, **19(2-3)**, 113-122 (1993). **120:96462x**
- [398]. SOEDE, R.D.M., PETERS, D.J.M., JASTORFF, B., VAN HAASSTERT, P.J.M., SCHAAP, P., *A pharmacological approach to identify hormone signaling pathways controlling gene regulation in Dictyostelium*, *NATO ASI Ser., Ser. A*, **246(New Developments in Lipid-Protein Interactions and Receptors Function)**, 87-101 (1993). **120:158520a**
- [399]. HALDANE, A., FINLAY, G.J., BAGULEY, B.C., *A comparison of the effects of aphidicolin and other inhibitors on topoisomerase II-directed cytotoxic drugs*, *Oncol. Res.*, **5(3)**, 133-8 (1993). **120:182479q**
- [400]. DAVIS, L., CADRIN, M., BROWN, D.L., CHALY, N., *Reversible disassembly of transcription domains in lymphocyte nuclei during inhibition of RNA synthesis by DRB*, *Biol. Cell*, **78(3)**, 163-80 (1993). **120:262844v**
- [401]. FARIN, C.E., YANG, L., *Inhibition of germinal vesicle breakdown in bovine oocytes by 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB)*, *Mol. Reprod. Dev.*, **37(3)**, 284-92 (1994). **121:1135b**
- [402]. DUBOIS, M.F., NGUYEN, V.T., BELLIER, S., BENSUAUDE, O., *Inhibitors of transcription such as 5,6-dichloro-1-β-D-ribofuranosylbenzimidazole and isoquinoline sulfonamide derivatives (H-8 and H-7) promote dephosphorylation of the carboxyl-terminal domain of RNA polymerase II largest subunit*, *J. Biol. Chem.*, **269(18)**, 13331-6 (1994). **121:76991m**
- [403]. KAWASHIMA, E., REVANKAR, G.R., BREITENBACH, J.M., KRESKE, E.D., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B., *Benzimidazole Ribonucleosides: Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Certain 2-(Alkylthio)- and 2-(Benzylthio)-5,6-dichloro-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazoles*, *J. Med. Chem.*, **37(18)**, 2942-9 (1994). **121:134655t**
- [404]. TIREL, M.D., LONG, W.E., *Optical sensitizing dyes and their preparation*, *Brit. UK Pat. Appl. GB 2,267,287 (Cl. C09B23/00)*, 01 Dec (1993). **121:11728m**
- [405]. MURAYAMA, M., MORIGAKI, M., ARAKAWA, K., SHINAGAWA, Y., *Method for preventing degradation of cellulose acetate films used for photographic films or polarization protective films*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 05,194,789 [93,194,789] (Cl. C08L1/12)*, 03 Aug (1993). **121:22356q**
- [406]. TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., GOOD, S.S., DALUGE, S.M., MARTIN, M.T., *Antiviral nucleoside analogs*, *PCT Int. Appl. WO 93 18,009 (Cl. C07D235/06)*, 16 Sep (1993). **121:36119b**
- [407]. TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., *Preparation of polysubstituted benzimidazoles as antiviral agents*, *PCT Int. Appl. WO 94 08,456 (Cl. A01N43/04)*, 28 Apr (1994). **121:73858n**
- [408]. LUNKENHEIMER, W., BAASNER, B., LIEB, F., HABERKORN, A., *Preparation of substituted benzimidazoles as protozoacides*, *Ger. Offen. DE 4,237,617 (Cl. A01N43/52)*, 11 May (1994). **121:99774g**

- [409]. VAVROVA, J., *Process for preparing sulfoalkyl-substituted heterocyclic quaternary ammonium salts*, Czech. CS 277,581 (Cl. C07D235/08), 17 Mar (1993). **121:108794t**
- [410]. ITOH, T., NAGATA, K., OKADA, M., OHSAWA, A., *The reaction of 1-ethoxycarbonyl-3-methylbenzimidazolium salts with electrogenerated and potassium superoxide*, *Chem. Pharm. Bull.*, **42(5)**, 1154-6 (1994). **121:179526t**
- [411]. TAKAGI, Y., INAGAKI, Y., *Prefogged direct positive photographic material containing pyrrolo[1,2-a]benzimidazole derivative*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 06 59,372 [94 59,372] (Cl. G03C1/485)*, 04 Mar (1994). **121:191158g**
- [412]. MIKHAILOPULO, I.A., KAZIMIERCZUK, Z., ZINCHENKO, A.I., BARAI, V.N., *Benzimidazoles in the reaction of enzymic transglycosylation*, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, **31(21<sup>st</sup> Symposium on Nucleic Acids Chemistry, 1994)**, 83-4 (1994). **122:75670q**
- [413]. KAWASHIMA, Y., *Silver halide light-sensitive photographic material*, *Eur. Pat. Appl. EP 611,109 (Cl. G03C1/24)*, 17 Aug (1994). **122:92734f**
- [414]. ORJAVES-VENERO, A., RODES-SOLANES, R., *Preparation of 1-benzyl-2-piperazinobenzimidazoles as 5-HT<sub>3</sub> antagonists*, *Eur. Pat. Appl. EP 628,549 (Cl. C07D235/30)*, 14 Dec (1994). **122:105884g**
- [415]. DAVIE, J.R., MURPHY, L.C., *Inhibition of transcription selectively reduces the level of ubiquitinated histone H2B in chromatin*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **203(1)**, 344-50 (1994). **121:172196b**
- [416]. WATSON, M.E.E., MOORE, M., *A quantitative assay for trans-activation by HIV-1 Tat, using liposome-mediated DNA uptake and a parallel ELISA system*, *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, **9(9)**, 861-7 (1993). **121:223086a**
- [417]. MEINECKE, M., GEIGER, J., BUTT, E., SANDBERG, M., JAHNSEN, T., CHAKRABORTY, T., WALTER, U., JARCHAU, T., LOHMANN, S.M., *Human cyclic GMP-dependent protein kinase I $\beta$  overexpression increases phosphorylation of an endogenous focal contact-associated vasodilator-stimulated phosphoprotein without altering the thrombin-evoked calcium response*, *Mol. Pharmacol.*, **46(2)**, 283-90 (1994). **121:227333b**
- [418]. SCHULTZ, C., VAJANAPHANICH, M., GENIESER, H.-G., JASTORFF, B., BARRETT, K.E., TSIEN, R.Y., *Membrane-permeant derivatives of cyclic AMP optimized for high potency, prolonged activity, or rapid reversibility*, *Mol. Pharmacol.*, **46(4)**, 702-8 (1994). **122:46422c**
- [419]. MACOR, J.E., *5-Arylindole derivatives and their use as serotonin (5-HT<sub>1</sub>) agonists*, *PCT Int. Appl. WO 94 10,171 (Cl. C07D471/04)*, 11 May (1994). **122:133200z**
- [420]. RUSSELL-JONES, G.J., WESTWOOD, S.W., GOULD, A.R., McINERNEY, B.V., *Amplification of the vitamin B<sub>12</sub> uptake system using polymers*, *PCT Int. Appl. WO 94 27,641 (Cl. A61K47/48)*, 08 Dec (1994). **122:142552t**
- [421]. LUNKENHEIMER, W., BAASNER, B., LIEB, F., ERDELEN, C., HARTWIG, J., WACHENDORFF-NEUMANN, U., STENDEL, W., GOERGENS, U., *Substituted*

- methylbenzimidazole pesticides*, *Ger. Offen. DE 4,237,548 (Cl. C07D235/10)*, 11 May (1994). **122:160636c**
- [422]. DE ROSSI, U., MOLL, J., KRIWANNEK, J., DAEHNE, S., *Influence of the N-alkyl chain length on the J-aggregation behavior of a cyanine dye*, *J. Fluoresc.*, **4(1)**, 53-5 (1994). **122:163486q**
- [423]. LI, Q., PENG, B., *Synthesis and characterization of unsymmetrical benzimidazoloindo-carbocyanines*, *Dyes Pigm.*, **27(2)**, 153-61 (1995). **122:242303f**
- [424]. TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., *Polysubstituted benzimidazole nucleosides as antiviral agents*, *U.S. US 5,360,795 (Cl. 514-43; A61K31/70)*, 01 Nov (1994). **122:291453p**
- [425]. SZYSZKA, R., GRANKOWSKI, N., FELCZAK, K., SHUGAR, D., *Halogenated benzimidazoles and benzotriazoles as selective inhibitors of protein kinases CK I and CK II from *Saccharomyces cerevisiae* and other sources*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **208(1)**, 418-24 (1995). **122:309538g**
- [426]. DE ROSSI, U., MOLL, J., SPIELES, M., BACH, G., DAEHNE, S., *Control of the J-aggregation phenomenon by variation of the N-alkyl-substituents*, *J. Prakt. Chem./Chem.-Ztg.*, **337(3)**, 203-8 (1995). **122:316899d**
- [427]. MIKHAILOPULO, I.A., KAZIMIERCZUK, Z., ZINCHENKO, A.I., BARAI, V.N., ROMANOVA, V.V., EROSHEVSKAYA, L.A., *Benzimidazoles in the reaction of enzymic transglycosylation*, *Nucleosides Nucleotides*, **14(3-5)**, 477-80 (1995). **123:78093k**
- [428]. RUCHAUD, S., ZORN, M., DAVILAR-VILLAR, E., GENIESER, H.G., HOFFMANN, C., GJERSTEN, B.T., DOESKELAND, S.O., JASTORFF, B., LANOOTE, M., *Evidence for several pathways of biological response to hydrolyzable cAMP-analogs using a model system of apoptosis in IPC-81 leukemia cells*, *Cell. Pharmacol.*, **2(3)**, 127-40 (1995). **123:131990d**
- [429]. TOWNSEND, L.B., DEVIVAR, R.V., TURK, S.R., NASSIRI, M.R., DRACH, J.C., *Design, Synthesis, and Antiviral Activity of Certain 2,5,6-Trihalo-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)benzimidazoles*, *J. Med. Chem.*, **38(20)**, 4098-105 (1995). **123:199281d**
- [430]. MURESAN, S., BOLOGA, C., CHIRIAC, A., JASTORFF, B., KURUNCZI, L., SIMON, Z., *Comparative structure-affinity relations by MTD for binding of cycloadenosine monophosphate derivatives to protein kinase receptors*, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **14(3)**, 242-8 (1995). **123:221550q**
- [431]. YANKULOV, K., YAMASHITA, K., ROY, R., EGLY, J.-M., BENTLEY, D.L., *The transcriptional elongation inhibitor 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole inhibits transcription factor IIIH-associated protein kinase*, *J. Biol. Chem.*, **270(41)**, 23922-5 (1995). **123:309274p**
- [432]. POEHLER, D., BUTT, E., MEISSNER, J., MUELLER, S., LOHSE, M., WALTER, U., LOHMANN, S.M., JARCHAU, T., *Expression, purification, and characterization of the cGMP-dependent protein kinases I $\beta$  and II using the baculovirus system*, *FEBS Lett.*, **374(3)**, 419-25 (1995). **124:3641z**

- [433]. TANAKA, H., KATAGIRI, M., ARIMA, S., MATSUZAKI, K., INOKOSHI, J., OMURA, S., *Neuronal differentiation of Neuro 2A cells by lactacystin and its partial inhibition by the protein phosphatase inhibitors calyculin A and okadaic acid*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **216(1)**, 291-7 (1995). **124:21726k**
- [434]. BRIGHT, S.W., GOLD, G., SAGE, S.W., SPORTSMAN, J.R., *Immunoassays for insulin sensitivity enhancers, insulin sensitivity enhancer antibodies, and non-thiazolidinedione insulin sensitivity enhancer compositions*, U.S. US 5,466,610 (Cl. 436-518; G01N33/577), 14 Nov (1995). **124:76491k**
- [435]. OONO, T., AKAIKE, S., *Manufacture of printed circuit board*, *Jpn. Kokai Tokyo Koho JP 07,307,552 [95,307,552] (Cl. H05K3/06)*, 21 Nov (1995). **124:218061w**
- [436]. BUCKWALTER, C.A., LIN, A.H., TANIZAWA, A., POMMIER, Y.G., CHENG, Y.-C., KAUFMANN, S.H., *RNA synthesis inhibitors alter the subnuclear distribution of DNA topoisomerase I*, *Cancer Res.*, **56(7)**, 1674-81 (1996). **124:278319w**
- [437]. HAAF, T., WARD, D.C., *Inhibition of RNA polymerase II transcription causes chromatin decondensation, loss of nucleolar structure, and dispersion of chromosomal domains*, *Exp. Cell Res.*, **224(1)**, 163-73 (1996). **124:280950p**
- [438]. TOLENTINO, P.J., VILLA-KOMAROFF, L., *Regulation of vasoactive intestinal polypeptide and galanin mRNA stabilities*, *Mol. Brain Res.*, **39(1,2)**, 89-98 (1996). **125:49735g**
- [439]. NAGATA, K., ITOH, T., OKADA, M., OHSAWA, A., *The reaction of benzimidazolium derivatives with superoxide*, *Tetrahedron*, **52(19)**, 6569-6580 (1996). **125:57829f**
- [440]. NASSIRI, M.R., EMERSON, S.G., DEVIVAR, R.V., TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., TAICHMAN, R.S., *Comparison of benzimidazole nucleosides and ganciclovir on the in vitro proliferation and colony formation of human bone marrow progenitor cells*, *Br. J. Haematol.*, **93(2)**, 273-279 (1996). **125:75321p**
- [441]. HENSOLD, J.O., BARTH, D., STRATTON, C.A., *RNA polymerase II inhibitor, 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB) causes erythroleukemic differentiation and transcriptional activation of erythroid genes*, *J. Cell. Physiol.*, **168(1)**, 105-113 (1996). **125:83247j**
- [442]. TOWNSEND, L.B., DALUGE, S.M., *Preparation of benzimidazolylcyclopentanes as antiviral nucleoside analogs*, *PCT Int. Appl. WO 96 07,646 (Cl C07D235/20)*, 14 Mar (1996). **125:87109p**
- [443]. LJUNGMAN, M., *Effect of differential gene expression on the chromatin structure of the DHFR gene domain in vivo*, *Biochim. Biophys. Acta*, **1307(2)**, 171-177 (1996). **125:106757s**
- [444]. SZYSKA, R., BOGUSZEWSKA, A., SHUGAR, D., GRANKOWSKI, N., *Halogenated benzimidazole inhibitors of phosphorylation, in vitro and in vivo, of the surface acidic proteins of the yeast ribosomal 60S subunit by endogenous protein kinases CK-II and PK60S*, *Acta Biochim. Pol.*, **43(2)**, 389-396 (1996). **125:270181v**

- [445]. MORRIS, E.J., GELLER, H.M., *Induction of neuronal apoptosis by camptothecin, an inhibitor of DNA topoisomerase-I: evidence for cell cycle-independent toxicity*, *J. Cell Biol.*, **134**(3), 757-770 (1996). **125:292393t**
- [446]. WOLF, C.J., FARIN, C.E., *Effect of gonadotropins on the ability of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB) to inhibit germinal vesicle breakdown in bovine oocytes*, *Theriogenology*, **46**(5), 759-768 (1996). **125:293475h**
- [447]. TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., *Preparation of poly-substituted benzimidazole nucleosides as antiviral agents*, U.S. US 5,574,058 (Cl. 514-394; A01N43/52), 12 Nov (1996). **126:60293c**
- [448]. ORJALES, A., MOSQUERA, R., LABEAGA, L., RODES, R., *New 2-Piperazinylbenzimidazole Derivatives as 5-HT<sub>3</sub> Antagonists. Synthesis and Pharmacological Evaluation*, *J. Med. Chem.*, **40**(4), 586-593 (1997). **126:69743g**
- [449]. HOFFMANN, C., GENIESER, H.G., VERON, M., JASTORFF, B., *Novel synthesis of nucleoside 5'-polyphosphates*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **6**(21), 2571-2574 (1996). **126:75173n**
- [450]. ELOKDAH, H.M., SIE-YEARL, C., SULKOWSKI, T.S., *Preparation of 2-benzylthiobenzimidazoles as inhibitors of smooth muscle cell proliferation*, *PCT Int. Appl. WO 96 40,645* (Cl. C07D235/28), 19 Dec (1996). **126:131459z**
- [451]. ELOKDAH, H.M., SIE-YEARL, C., SULKOWSKI, T.S., *Preparation of 2-substituted benzimidazoles as smooth muscle cell proliferation inhibitors*, *PCT Int. Appl. WO 96 40,644* (Cl. C07D235/08), 19 Dec (1996). **126:131460t**
- [452]. PENG, Z.H., GEISE, H.J., ZHOU, X.F., PENG, B.X., CARLEER, R., DOMMISSE, R., *The structure of benzimidazole cyanine dyes, their spectroscopy, and their performance in photographic emulsions*, *Liebigs Ann./Recl.*, **(1)**, 27-33 (1997). **126:145371b**
- [453]. KATO, K., KIMOTO, H., MORIKAWA, H., FUJII, S., *Preparation of 2-trifluoromethyl-2,3-dihydrobenzimidazole derivatives as herbicides*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09 03,049* [97 03,049] (Cl. C07D235/10), 7 Jan (1997). **126:171593v**
- [454]. AOKI, K., AIKAWA, K., *Preparation of benzimidazole derivatives as macrophage migration inhibitors*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09 31,062* [97 31,062] (Cl. C07D235/28), 4 Feb (1997). **126:212146x**
- [455]. DOLGUSHIN, G.V., LARINA, L.I., NIKITIN, P.A., LOPYREV, V.A., <sup>35</sup>Cl NQR spectra and structure of chlorine-containing benzimidazole derivatives, *Zh. Obshch. Khim.*, **66**(12), 2026-2030 (1996). **126:293042k**
- [456]. WADA, T., TAKAGI, T., YAMAGUCHI, Y., HANDA, H., *The mechanism of transcription inhibition by DRB. A possible involvement of casein kinase II in transcription regulation*, *Jikken Igaku*, **15**(4), 326-332 (1997). **126:312711w**
- [457]. INAGAKI, Y., HIOKI, T., KATOH, T., *Molecular design of infrared sensitizing dyes: steric effects on the stability and on the aggregation behavior*, *Fujifilm Res. Dev.*, **42**, 102-107 (1997). **126:336744k**

- [458]. CHANG, T.-C., TSAI, L.-C., HUNG, M.-W., CHU, L.-L., CHU, J.-T., CHEN, Y.-C., *Effects of transcription and translation inhibitors on a human gastric carcinoma cell line. Potential role of Bcl-X<sub>s</sub> in apoptosis triggered by these inhibitors*, *Biochem. Pharmacol.*, **53**(7), 969-977 (1997). **127:370m**
- [459]. HOFFMANN, C., RAFFEL, S., RUCHAUD, S., GENDRON, M.-C., KRUPPA, J., ZORN, M., DOESKELAND, S.O., LANOTTE, M., JASTORFF, B., *Chloro-substituted cAMP analogs and their adenosine metabolites induce apoptosis of the human promyelocytic leukemia cell line NB4: molecular basis for cell type selectivity*, *Cell. Pharmacol.*, **3**(6), 417-427 (1996). **127:130460b**
- [460]. ARNOLD, M.B., BRITTON, T.C., BRUNS, R.F.Jr., CANTRELL, B.E., HAPP, A.M., HIPSKIND, P.A., HOWBERT, J.J., LOBB, K.L., NIXON, J.A., ORNSTEIN, P.L., SMITH, E.C., ZARRINMAYEH, H., ZIMMERMAN, D.M., *Benzimidazolyl neuropeptide Y receptor antagonists*, *PCT Int. Appl. WO 97 25,041 (Cl. A61K31/415)*, 17 Jul (1997). **127:161824c**
- [461]. CAMBERLAIN, S.D., KOSZALKA, G.W., TIDWELL, J.H., VAN DRAANEN, N., *Preparation of benzimidazole nucleosides as virucides*, *PCT Int. Appl. WO 97 25,337 (Cl. C07H19/052)*, 17 Jul (1997). **127:162068w**
- [462]. ONO, T., AKAIKE, S., *Finishing metal surface of electric circuit board, printed circuit board substrate and printed circuit board from an aqueous soluble preflux*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,176,524 [97,176,524] (Cl. C09D5/08)*, 8 Jul (1997). **127:162712b**
- [463]. ONO, T., AKAIKE, S., *Method and apparatus for surface treatment of printed circuit boards*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,181,430 [97,181,430] (Cl. H05K3/34)*, 11 Jul (1997). **127:194037b**
- [464]. DALUGE, S.M., ANDERSON, M.W., *Preparation of 2-amino-5,6-dichloro-1-[dihydroxy(alkyl)cyclopentyl]benzimidazoles as antiviral agents*, *PCT Int. Appl. WO 97 25,316 (Cl. C07D235/30)*, 17 Jul (1997). **127:176427z**
- [465]. KOUMENIS, C., GIACCIA, A., *Transformed cells require continuous activity of RNA polymerase II to resist oncogene-induced apoptosis*, *Mol. Cell. Biol.*, **17**(12), 7306-7316 (1997). **128:46830k**
- [466]. FABRICIUS, D.M., *Spectral sensitization of silver halide photographic elements*, *U.S. US 5,707,794 (Cl. 430-572; G03C1/29)*, 13 Jan (1998). **128:134322b**
- [467]. MANCEBO, H.S.Y., LEE, G., FLYGARE, J., TOMASSINI, J., LUU, P., ZHU, Y., PENG, J., BLAU, C., HAZUDA, D., PRICE, D., FLORES, O., *P-TEFb kinase is required for HIV Tat transcriptional activation in vivo and in vitro*, *Genes Dev.*, **11**(20), 2633-2644 (1997). **128:163579w**
- [468]. MIGAWA, M.T., GIRARDET, J.-L., WALKER, J.A.II., KOSZALKA, G.W., CHAMBERLAIN, S.D., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B., *Design, Synthesis, and Antiviral Activity of  $\alpha$ -Nucleosides: D- and L-Isomers of Lyxofuranosyl- and (5-Deoxy-lyxofuranosyl)benzimidazoles*, *J. Med. Chem.*, **41**(8), 1242-1251 (1998). **128:175783w**

- [469]. NOVELLI, F., TASSO, B., SPARATORE, F., SPARATORE, A., *Synthesis and biological investigations of 2-(tetrahydropyran-2'-yl) and 2-(tetrahydrofuran-2'-yl)benzimidazoles*, *Farmaco*, **52(8-9)**, 499-507 (1997). **128:238983j**
- [470]. SPARATORE, A., NOVELLI, F., SPARATORE, F., *Synthesis and biological investigations of 1-(tetrahydropyran-2'-yl) and 1-(tetrahydrofuran-2'-yl)benzimidazoles and 1/2-(tetrahydropyran-2'-yl) and 1/2-(tetrahydrofuran-2'-yl)benzotriazoles*, *Farmaco*, **52(8-9)**, 509-521 (1997). **128:23894kj**
- [471]. MORREALE, A., GALVEZ-RUANO, E., IRIEPA-CANALDA, I., BOYD, D.B., *Arylpiperazines with Serotonin-3 Antagonist Activity: A Comparative Molecular Field Analysis*, *J. Med. Chem.*, **41(12)**, 2029-2039 (1998). **128:290174k**
- [472]. PESSLER, F., HERNANDEZ, N., *The HIV-1 inducer of short transcripts activates the synthesis of 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-[ribofuranosyl]benzimidazole-resistant short transcripts in vitro*, *J. Biol. Chem.*, **273(9)**, 5375-5384 (1998). **128:291030x**
- [473]. WALTON, T.J., BAYLISS, M.A., PEREIRA, M.L., GAMES, D.E., GENIESER, H.-G., BRENTON, A.G., HARRIS, F.M., NEWTON, R.P., *Fast-atom bombardment tandem mass spectrometry of cyclic nucleotide analogs used as site-selective activators of cyclic nucleotide-dependent protein kinases*, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **12(8)**, 449-455 (1998). **129:4804v**
- [474]. GANTNER, F., GOTZ, C., GEKELER, V., SCHUDT, C., WENDEL, A., HATZELMANN, A., *Phosphodiesterase profile of human B lymphocytes from normal and atopic donors and the effects of PDE inhibition on B cell proliferation*, *Br. J. Pharmacol.*, **123(6)**, 1031-1038 (1998). **129:12445u**
- [475]. KOBAYASHI, M., HIO, T., SUZUMOTO, T., *Novel methine dye and silver halide photographic photosensitive material containing it*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 10 110,107[98 110,107] (Cl. C09B23/00)*, 28 Apr (1998). **129:21408m**
- [476]. YAMAGUCHI, Y., WADA, T., HANDA, H., *Interplay between positive and negative elongation factors: drawing a new view of DRB*, *Genes Cells*, **3(1)**, 9-15 (1998). **129:37540j**
- [477]. KAU, J.-H., TING, L.-P., *Phosphorylation of the core protein of hepatitis B virus by a 46-kilodalton serine kinase*, *J. Virol.*, **72(5)**, 3796-3803 (1998). **129:37904f**
- [478]. TANG, P.C., RAMPHAL, J.Y., HARRIS, G.D.Jr., NEMATALLA, A.S., *Preparation of 2-(1,2,4-triazol-3-ylthio)-, 2-(5-tetrazolylthio)-, 2-(1,3,4-thiadiazol-2-ylthio)thiazole compounds and methods of modulating signal transduction*, *PCT Int. Appl. WO 98 27,092 (Cl. C07D417/12)*, 25 Jun (1998). **129:95500g**
- [479]. WALIA, H., CHEN, H.Y., SUN, J.-M., HOLTH, L.T., DAVIE, J.R., *Histone acetylation is required to maintain the unfolded nucleosome structure associated with transcribing DNA*, *J. Biol. Chem.*, **273(23)**, 14516-14522 (1998). **129:119153z**
- [480]. NISHI, T., SATO, S., KINOHARA, Y., EITANI, T., YUKAWA, H., KOGA, N., *cGMP phosphodiesterase inhibitors containing benzimidazole derivatives*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 10 182,459 [98 182,459] (Cl. A61K31/415)*, 7 Jul (1998). **129:144858r**

- [481]. TIDWELL, J.H., CHAMBERLAIN, S.D., FREEMAN, G.A., CHAN, J.H., KOSZALKA, G.W., TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C., *Preparation of benzimidazole nucleosides as antiviral agents*, *PCT Int. Appl. WO 98 35,977 (Cl. C07H19/04)*, 20 Aug (1998). **129:189609b**
- [482]. LIAUW, S., IWITZKI, F., MURESAN, S., BOLOGA, C., CHIRIAC, A., KURUNCZI, L., SIMON, Z., JASTORFF, B., *Quantitative structure-activity relations for the relative affinities of cAMP derivatives with large substituents in positions 2 and 8 for the four different regulatory sites of a protein kinase*, *Rev. Roum. Chim.*, **43(3)**, 241-253 (1998). **129:285575h**
- [483]. BLAYDES, J.P., HUPP, T.R., *DNA damage triggers DRB-resistant phosphorylation of human p53 at the CK2 site*, *Oncogene*, **17(8)**, 1045-1052 (1998). **129:314266r**
- [484]. KAPINOS, L.E., SONG, B., SIGEL, H., *Metal ion-binding properties in aqueous solution of the nucleoside analog, 5,6-dichloro-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazole (DRB)*, *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, **53(8)**, 903-908 (1998). **129:321871n**
- [485]. DAVIS, R.E., HERRNSTADT, C., *Mitochondrial DNA mutations that segregate with late onset diabetes mellitus*, *U.S. US 5,840,493 (Cl. 435-6; C12Q1/68)*, 24 Nov (1998). **130:23761r**
- [486]. GOTO, K., YOSHIDA, K., *Photographic emulsion containing hydrazine nucleating agent and photographic process therefor*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 10 319,529 [98 319,529] (Cl. G03C1/20)*, 4 Dec (1998). **130:88099a**
- [487]. HO, S., *Silver halide photographic material containing mercapto compound and its processing method*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 10 339,925 [98 339,925] (Cl. G03C1/34)*, 22 Dec (1998). **130:117280k**
- [488]. HUANG, G., LU, M., HUANG, D., *Aggregation of unsymmetrical anionic carbocyanine. I. Preparation and aggregation of sodium salt of 1'-ethyl-3,3'-bis-(3-sulfopropyl)-5-methoxy-5',6'-dichlorobenzimidazolooxycarbocyanine*, *Huadong Ligong Daxue Xuebao*, **24(5)**, 548-552 (1998). **130:169514j**
- [489]. DAI, Z., LIN, G., LI, Z., PENG, B., *Styryl cyanine dyes: Aggregate behavior, electrochemical properties and photographic performance*, *Imaging Sci. J.*, **46(2)**, 73-80 (1998). **130:189253b**
- [490]. ENGELHARD, S., FAISAL, F.H.M., *Quantum mechanical study of time-dependent energy transfer between perturbors in a Scheibe aggregate*, *J. Chem. Phys.*, **110(7)**, 3596-3605 (1999). **130:273936j**
- [491]. KAWASHIMA, Y., KAWABE, S., *Spectrally sensitized silver halide photographic material containing acid-nucleic dye to improve sharpness and storage stability*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11 95,357 [99 95,357] (Cl. G03C1/18)*, 9 Apr (1999). **130:303979v**
- [492]. SANPEI, T., *Fixation of digitally-exposed photographic image by boric acid-free fixing agent*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11 119,366 [99 119,366] (Cl. G03C1/20)*, 30 Apr (1999). **130:344983k**

- [493]. NAKAMURA, T., ABE, R., HIOKI, T., *Silver halide photographic material with high sensitivity and graininess*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11 119,365 [99 119,365]* (Cl. G03C1/18), 30 Apr (1999). **130:344982j**
- [494]. SINN, V., SEHLIN, R.C., BOGDANOWICZ, M.J., GRECO, P.R., BARBER, G.N., *Chromogenic sound recording film*, U.S. US 5,856,057 (Cl. 430-140; G03C5/14), 5 Jan (1999). **130:102824s**
- [495]. BLATTNER, C., SPARKS, A., LANE, D., *Transcription factor E2F-1 is upregulated in response to DNA damage in a manner analogous to that of p53*, *Mol. Cell. Biol.*, **19**(5), 3704-3713 (1999). **131:98945h**
- [496]. KAPINOS, L.E., SONG, B., SIGEL, H., *Acid-base and metal-ion-coordinating properties of benzimidazole and derivatives (=3-dideazapurines) in aqueous solution: interrelation between complex stability and ligand basicity*, *Chem.--Eur. J.*, **5**(6), 1794-1802 (1999). **131:107480g**
- [497]. CASSE, C., GIANNONI, F., NGUYEN, V.T., DUBOIS, M.-F., BENSAUDE, O., *The transcriptional inhibitors, actinomycin D and  $\alpha$ -amanitin, activate the HIV-1 promoter and favor phosphorylation of the RNA polymerase II C-terminal domain*, *J. Biol. Chem.*, **274**(23), 16097-16106 (1999). **131:154401s**
- [498]. HANDA, H., WADA, T., TAKAGI, T., YAMAGUCHI, Y., FURUYA, A., HANAI, N., YANO, K., SUGIMOTO, S., *Cloning of cDNA for novel 160-kDa RNA transcription regulator protein of human*, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 11 217,398 [99 217,398]* (Cl. C07K14/47), 10 Aug (1999). **131:154504c**
- [499]. KHARITONOVA, O.V., ABRAMOV, A.A., ZHIDKOBLINOVA, I.N., *Synthesis of a hydrophobic benzimidotricarbocyanine dye*, *Zh. Nauchn. Prikl. Fotogr.*, **44**(4), 38-43 (1999). **132:4060m**
- [500]. TE POELE, R.H., OKOROKOV, A.L., JOEL, S.P., *RNA synthesis block by 5,6-dichloro-1- $\beta$ -D-ribofuranosylbenzimidazole (DRB) triggers p53-dependent apoptosis in human colon carcinoma cells*, *Oncogene*, **18**(42), 5765-5772 (1999). **132:30442g**
- [501]. SMITH, J.M., KRCHNAK, V., *A solid phase traceless synthesis of benzimidazoles with three combinatorial steps*, *Tetrahedron Lett.*, **40**(43), 7633-7636 (1999). **132:49924n**
- [502]. GÖKER, H., AYHAN-KGİL, G., TUNÇBİLEK, M., KUŞ, C., ERTAN, R., KENDİ, E., ÖZBEY, S., FORT, M., GARCIA, C., FARRE, A.J., *Synthesis and antihistaminic H<sub>1</sub> activity of 1,2,5(6)-trisubstituted benzimidazoles*, *Heterocycles*, **51**(11), 2561-2573 (1999). **132:93252r**
- [503]. STEFANSKA, J.Z., GRALEWSKA, R., STAROSCIAK, B.J., KAZIMIERCZUK, Z., *Antimicrobial activity of substituted azoles and their nucleosides*, *Pharmazie*, **54**(12), 879-884 (1999). **132:191664w**
- [504]. BECK, J.P., CURRY, M.A., *Preparation of novel benzimidazoles as corticotropin release factor antagonists*, *PCT Int. Appl. WO 000 01,675* (Cl. C07D235/08), 13 Jan (2000). **132:93319t**