

Benzimidazol Çinko Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri

Ülkü Yılmaz¹

Özet

Kanser, dış ya da iç etkenler sebebiyle normal vücut hücrelerinin anormal hücrelere dönüşümü, kontrolsüz çoğalmaları ve tümörleşmeleri sonucunda meydana gelir. Bulunduğu dokuyu tamamen istila edebilir. Kanser, vücuttaki hemen hemen her doku türünde meydana gelebilen birbirinden farklı tedavi süreçleri ve terapötik ajanlar gerektiren yaklaşık yüz türü bilinen hastalığın genel adıdır. Dünyada ölüm oranı en yüksek olan hastalıklar arasındadır. Bu nedenle hastalığın tedavisi için etkili tedavi yöntemi arayışları bilim insanlarının dikkatini yoğunlaştırdığı önemli konulardan biridir. Günümüzde kanser türleri için birçok tedavi yöntemine başvurulmaktadır. Bunlardan en yaygın olan yöntemler cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve akıllı ilaçların kullanımındadır. Kemoterapi, kanserin ilaçla tedavi edilmesi demektir. Halihazırda dünya çapında ilaç olarak kullanılan birçok kemoterapötik ajan mevcuttur. Bendamustine, daunorubisin, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin ve floxuridine bu ilaçlardan bazılarıdır. Ancak mevcut ilaçların kullanımında kanser tedavisini güçleştiren iki temel sorun vardır. Bunlardan birincisi ilaç direnci ikincisi ise ilaçların ağır yan etkileridir. Yaklaşık kırk yılı aşkın bir süredir kullanılan platin bazlı kanser ilaçları oldukça ağır yan etkilere sahiptirler. Bu bağlamda, araştırmacılar tarafından daha az ya da hiç yan etkisi olmayan ilaç öncülleri sentezlenerek antikanser etkinlikleri araştırılmaktadır. Özellikle son yıllarda geçiş metali içeren ve kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterirken normal vücut hücrelerine zarar vermeyen benzimidazol metal kompleksleri üzerinde çalışılmaktadır. Çinko canlı hücrelerinin gelişimi ve işlevlerini sürdürebilmeleri için gerekli en önemli eser elementlerden birisidir. Ek olarak, benzimidazol bir benzen halkası ile bir imidazol halkasının kaynaşması ile meydana gelen heterohalkalı aromatik bileşiktir ve benzimidazol çekirdeğinden türeyen bileşik sınıfını temsil eder. Benzimidazol halkası antikanser, antibakteriyel, antitümöral, antihelminetik aktivite gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahip çok önemli bir farmakofordur. Günümüzde yapılan bazı çalışmalarda benzimidazol ligantlarına sahip çinko kompleks bileşiklerinin kanser kürelerini öldürürken normal vücut

1 Prof. Dr., Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Mühendislik Temel Bilimleri Bölümü, ulku.yilmaz@ozal.edu.tr, Orcid: 0000-0002-2806-4781

hücrelerine daha az zarar verdiği kaydedilmiştir. Bu yüzden bu bölümde özellikle benzimidazol çinko kompleksleri ve antikanser aktiviteleri üzerinde duruldu.

1. Giriş

Benzimidazol heterohalkalı, aromatik ve farklı kimyasal özellikte iki tane azot atomu içeren geniş spektrumlu bir farmakafor çekirdektir. Bu nedenle, farmakolojik anlamda büyük bir öneme sahiptir. Benzimidazol yapısından dolayı enzimler ve biyolojik reseptörler ile hidrojen bağı oluşturabilir. Çeşitli metal iyonları ile etkileşerek benzimidazol metal kompleks bileşikleri oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu nedenlerden dolayı metal-ligant yapılı yeni antikanser ajan arayışlarında dikkat çeken bir ligant konumundadır [1-3]. Bununla birlikte çinko canlı hücreler açısından önemli bir eser element olup yetişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 2,5 gram çinko bulunur. Çinko yaklaşık üç yüz farklı enzimin düzgün çalışabilmesi için kilit elementtir. Bu bilgilerden yola çıkarak benzimidazol-çinko kompleks bileşiklerinin antikanser etki göstermesi ve daha az yan etkiye sahip olacağını tahmin etmek zor olmaz [4,5]. Bu yüzden son zamanlarda yapılmış umut vadeden benzimidazol çinko kompleks bileşiklerini içeren ve gösterdikleri antikanser aktiviteler araştırmacılar tarafından kaydedilen çalışmalar değerlendirilmiştir [1].

2. Kanser

Kanser, kontrolsüz hücre bölünmesi ile gelişir ve canlı hücrelerinin homeostatik dengesini bozarak işlevlerini yerine getirmemesine sebep olur (dünyadaki ölümlerin büyük bir bölümünden sorumlu olan hastalıktır). Kanser kelimesi latineden gelir ve yengeç anlamındadır. Kanserli hücrelerin oluşturdukları şekiller yengece benzetildiğinden bu isim verilmiştir [6-9]. Başta tütün ürünleri ve alkol kullanımı olmak üzere genetik faktörler, hareketsizlik, düzensiz beslenme ve güneş ışınlarına fazla maruz kalma gibi faktörler de kanser oluşumunun sebeplerindedir. Dünyada en çok rastlanan ve ölüme sebep olan kanser türü akciğer kanseridir. Her yıl milyonlarca insana kanser teşhisi konulduğu düşünülürse ve günümüzde kullanımda olan kanser ilaçlarının yan etkileri ayrıca kanser hücrelerinin onlara karşı geliştirdiği direnç nedeniyle [10-13] kanser tedavi yöntemleri üzerine çalışmaların artırılması gerektiği açıkça görülmektedir.

2.1. Kanserın Tedavi Yöntemleri

Kanserın tedavisinde kullanılan birçok yöntem vardır. Bunlar, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi müdahale, immünoterapi, hormon terapisi ve gen terapisi yöntemler olup kanserin türüne göre tek başına yada bir ara-

da kullanılabilirler. Cerrahi müdahale ile kanserli dokular vücuttan uzaklaştırılır. Kemoterapi kanserin ilaçlar (sitotoksik kemoterapötik ajanlar) sayesinde tedavi edilmesi, radyoterapi kanser hücrelerinin iyonlaştırıcı ışınlar kullanılarak yok edilmesi, kök hücre tedavisi diğer tip hücrelere farklılaşabilen özel hücreleri kullanarak kanserli hücrelerin yok edilmesi, hormonal tedavi kanser türlerine bağlı olarak kansere sebep olduğu düşünülen hormonların baskılanması ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bunlar dışında daha yeni olup daha az kapsamlı ve umut vadeden tedavi yöntemleri de mevcuttur. İmmünoterapi sitokinler, antikolar ve hücreleri kullanarak bağışıklık sistemini harekete geçirmeyi hedefleyen tedavi yöntemidir. Buna ek olarak gen terapileri ve kanser aşuları da üzerinde çalışılan tedavi yöntemlerindedir [14-16]. Ancak günümüzde daha yaygın ve ekonomik olarak uygun olan tedavi yöntemlerinin başında kemoterapi gelmektedir.

2.2. Sitotoksik Kemoterapötik Ajanlar

Sitotoksik kemoterapötikler alkileyiçi ajanlar, antimetabolitler, topoizomeraz inhibitörleri, sitotoksik antibiyotikler ve antimikrotübüller olarak alt gruplara ayrılmaktadırlar. Sentezlenmiş, geliştirilmiş ve kullanımı onaylanmış kanser kemoterapötik ajanlar şöyle sıralanabilir; klorambusil, siklofosfamid, tiotepa, vinblastin, fluorourasil, vinkristin, melfalan, daktinomisin, tioguanin, sitarabin, prokarbazin, floksuridin, mitramisin, mitotan, belomisin, doksorubisin, mitomisin C, dakarbazin, lomustin, karmustin, sisplatin, daunorubisin, streptozotosin, etoposid, mitoksantron, ifosfamid, karboplatin, altretamin, fludarabin, pentostatin, kladribin, paklitaksel, teniposid, topotekan [17-19].

3. Çinko ve Canlılar İçin Önemi

Çinko canlı organizmalar için hayati önem taşıyan eser elementlerden biridir. Vücutta katalitik, yapısal ve düzenleyici işlevlere sahip olan çinko vazgeçilmez bir mineraldir [20,21]. Çinko birçok metalloenzim ile ilişkilidir. Örneğin süperoksit dismutaz, fosfodiesteraz, sitokrom oksidaz, DNA ve RNA polimeraz, peptidaz ve mannosidaz enzimleri bunlardan bazılarıdır [22]. Çinko iyonları transkripsiyon da dahil olmak üzere hemen hemen yapısal ve düzenleyici tüm proteinlerin bileşenlerindedir [23]. Doğuştan gelen ve bağışıklığı sağlayan nötrofil, NK hücreleri, T ve B hücrelerinin gelişimi ve işlevlerini yerine getirmeleri çinko elementine bağlıdır [24]. Son yıllarda oksidatif stresi modüle etme görevinin de çinko elementi ile bağlantılı olduğu kabul edilmiştir. Oksidatif stres birçok kronik insan hastalığına katkıda bulunan önemli bir faktördür. Örneğin arteroskleroz ve benzeri damar hastalıkları, mutajenez ve kanser, nörodejenerasyon, immünolojik bozulmalar

ve yaşlanma süreci [25-27]. Bununla birlikte $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 ve $\cdot OH$ gibi aktif oksijen türleri oksijenli ortamda *in vivo* olarak sürekli hücrelerde üretilir. NADPH oksidazlar plazma zarı ile ilişkili bir grup enzimi ifade eder. Bu enzimler NADPH'ı elektron donörü olarak kullanarak oksijen radikallerinin oluşumunu katalizlerler. Çinko ise bu enzimler için bir inhibitördür. Yetişkin bir insanın günlük 15 mg çinkoya ihtiyaç duyduğu kaydedilmiştir [24]. Günlük çinko alım değeri altında besin tüketimi kanser riskini de önemli ölçüde artırmaktadır. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki birçok kanser hastasında özellikle akciğer, meme ve baş-boyun kanser hastalarında kandaki çinko seviyesi oldukça azalmıştır [28]. Araştırma sonuçları bize çinkonun yapısal aktivasyon, enzimlerin büyük bir bölümünün düzenli çalışması, antioksidan etkinin sağlanması, apoptoz ve ruh sağlığı açısından büyük önem taşıyan bir eser element olduğunu göstermektedir [20].

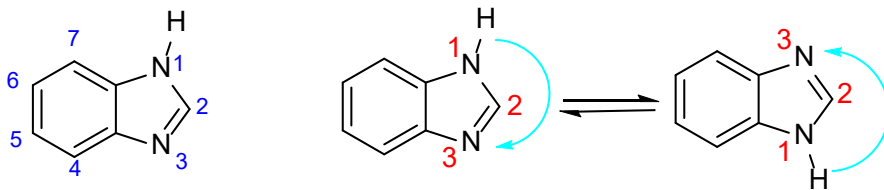
4. Benzimidazol

Benzimidazol bisiklik yapıda, bazik ve asidik karakterli iki azot atomuna sahip olduğu için amfoter karakterli ve pürin bazına benzer yapıda olan bir bileşiktir. Hatta araştırmacılar tarafından her yıl yüzlerce yeni benzimidazol bileşiği sentezlenip kimyasal ve fiziksel özellikleri araştırıldığı için var olan bütün benzimidazol bileşiklerinden büyük bir benzimidazol türevleri sınıfı oluşturulabilir [29].

4.1. Benzimidazolün Yapısal Özellikleri

Benzimidazol beş üyeli imidazol halkasına ve bu halkaya ait kimyasal yakınlıkları farklı iki azot atomuna sahiptir (Şekil 4.1). Hidrojen bağlı olan azot atomu bisiklik bileşiğin birinci konumudur. Bileşikte azot atomu üstündeki protonun yer değiştirmesine bağlı olarak tautomeri görülmektedir [30,31].

Şekil 4.1. Benzimidazol ve benzimidazol bileşiğinde tautomerik denge



Benzimidazollerin farklı sentez yöntemleri bulunsada en çok kullanılan yöntemlerden biri Phillips metodudur. Bu yöntem kullanılarak sulandırılmış mineral asitlerin varlığında karboksilli asitlerin ve orto-aminoanilinlerin kondansasyon tepkimelerinden benzimidazol türevleri sentezlenir [32,33].

4.2. Benzimidazol Çekirdeğinin Farmakolojik Önemi

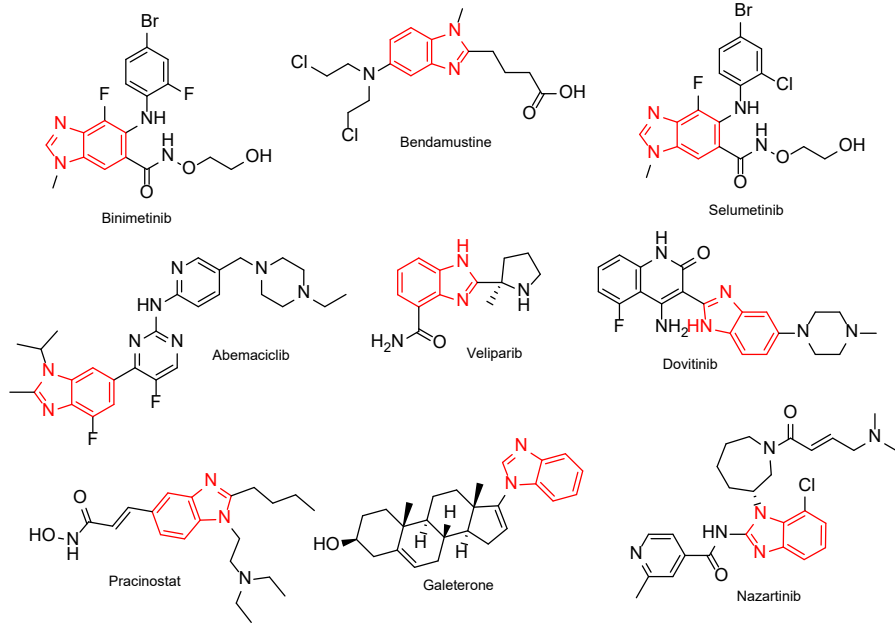
Heterohalkalı bileşikler özellikle azot içerenleri geniş spektrumlu ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Benzimidazol azot içeren heterohalkalı bileşikler grubuna giren en önemli farmakoforlardandır. Bu bileşik B12 vitamini gibi bazı doğal bileşiklerin de bileşenidir [34-36]. Benzimidazol ve türevleri geniş kapsamlı farmakolojik aktiviteye sahiptirler. Bunlardan bazıları antihipertansif, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiülser, antiviral, antitümöral, antifungal, anti-HIV, antihistaminik, antikanser olarak sıralanabilir [37-44]. Benzimidazol çekirdeği içeren ve kullanım onayı olan ilaçlar; thiabendazole, parabendazole antihelmintik olarak; cambendazole anticestod; mebendazole, oxibendazole, albendazole, oxafenbendazole, triclabendazole, luxabendazole antihelmintik, antiparazitik ve antikanser ilacı olarak; 1-(2,6-difluorophenyl)-1*H*,3*H*-thiazolo-[3,4-*a*]benzimidazole antiviral; bendamustine, pracinostat antikanser; diabenol, mizolastine hipoglisemik; astemizole antihistamin; etonitazene analjezik ilaç ve pimozide anti-psikotik ilaç olarak kullanılmaktadır [45-48].

4.3. Benzimidazol Türevlerinin Antikanser Aktiviteleri

Son yıllarda benzimidazol türevleri antikanser aktiviteleri açısından da dikkat çekmektedirler. Ayrıca benzimidazol kaynaklı birçok antikanser ilacı kullanım için izin almış ve kullanılmaktadırlar [30]. Benzimidazol özellikleriyle topoizomeras, kinaz protoaz inhibitörleri olarak antikanser aktivite göstermektedirler [49-51].

Benzimidazol kaynaklı dokuz antikanser ilacı bilinmektedir (Şekil 4.2). Bunlardan bazılarının kullanım alanlarına bakılacak olursa, binimetinib 2018 yılında kullanım onayı alan ve protein kinaz inhibitörü olarak özellikle akciğer kanseri tedavisinde kullanılır [52]. Bendamustine alkillemeye ajanı olarak davranır ve hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılır [53]. Selumetinib 2020 yılında kullanım onayı alan bir ilaçtır. Nörofibromatozislerin tedavisinde kullanılır, ayrıca kinaz inhibitörü olarak tiroid kanseri tedavisinde de kullanılmaktadır [54,55].

Bunlara ek olarak üzerinde çalışılan ümit vadeden yeni bileşikler ve antikanser etkilerine de değinilebilir. Örneğin son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda 1,2,3-trisübstitüepirazinobenzimidazol türevleri, 1,2-disübstitübenzimidazol bileşikleri, pirimidin-benzimidazol bileşikleri, 1,3-diarilpirazinobenzimidazol türevleri ve 2-sübstitübenzimidazol türevlerinin dikkat çekici antikanser aktiviteleri kaydedilmiştir [49,56-59].

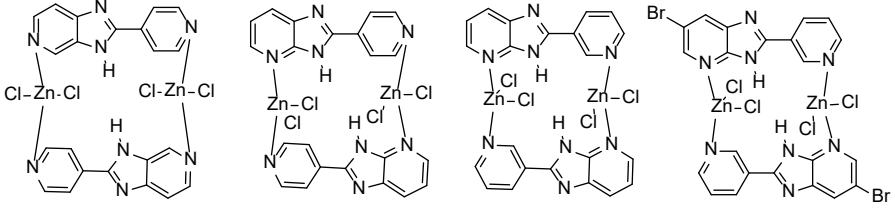
Şekil 4.2. Benzimidazol içeren antikanser ilaçları

5. Benzimidazol Çinko Komplekslerinin Kanser Hücreleri Üzerine Etkileri

Benzimidazol çinko kompleks bileşikleri oldukça dikkat çekici antimikrobiyal ve antifungal yetenekleri dışında DNA bağlanma yetenekleri de göz doldurmaktadır [60,61].

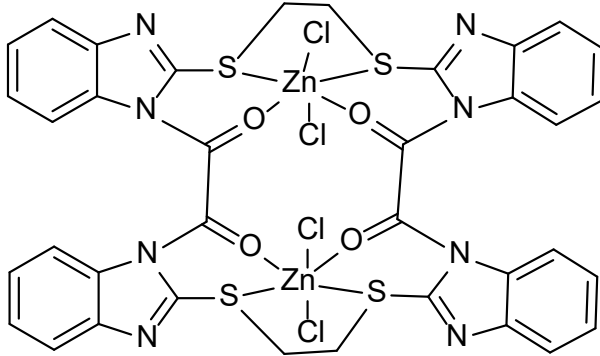
Örneğin, Raducka ve grubu tarafından yapılan çalışmada (2022) 2-piridinbenzimidazol türevi ligantların çinko ile oluşturduğu çinko (II) benzimidazol komplekslerinin (Şekil 5.1) glioblastoma (T98G), nöroblastoma (SK-N-AS) ve akciğer adenokarsinomu (A549) hücre hatları ve normal cilt fibroblastları (CCD-1059Sk) üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre çinko ile kompleks bileşik oluşturan ligantların antikanser aktivitelerinde önemli artış gözlemlendiği kaydedilmiştir [62].

Şekil 5.1. 2-piridinbenzimidazol çinko (II) kompleksleri



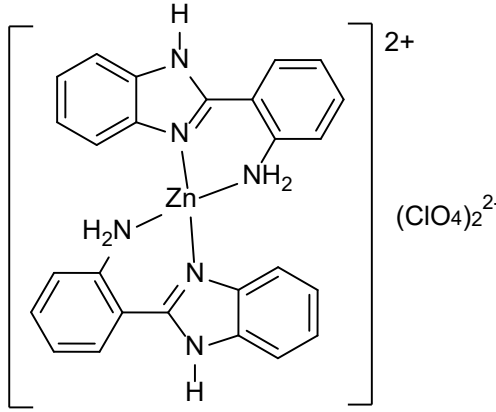
Arjmand ve Aziz tarafından yapılan çalışmada (2009) ise 2,2,2',2'-S,S[-bis(bis-N,N-2-tyobenzimidazoliloksalato-1,2-ethane)] ligandı ile sentezlenen çinko (II) bileşiğinin (Şekil 5.2) DNA ya bağlanma özelliği sığır timus DNA sı kullanılarak elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile çinko kompleksinin DNA ya bağlanma özelliği belirlendi [63].

Şekil 5.2. Dinükleer benzimidazol çinko (II) kompleksi



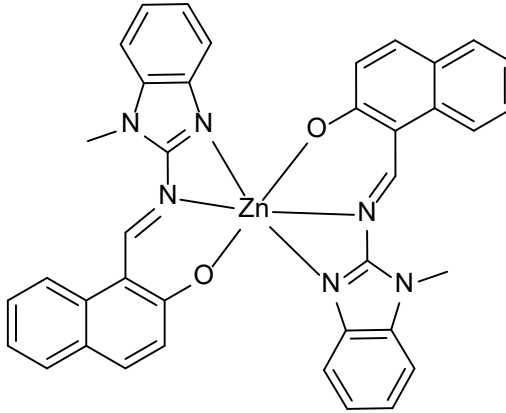
Annan ve çalışma grubu tarafından kaydedilen bilgiye göre sentezlenen benzimidazol çinko (II) kompleksi (Şekil 5.3) CT-DNA bağlanma eğilimi göstermiştir [64].

Şekil 5.3. 2-anilinbenzimidazol çinko (II) kompleksi



Hussain ve çalışma grubu önemli bir çalışma yaparak *in vivo* ortamda 2-süstitübenzimidazol çinko (II) kompleks bileşiğinin (Şekil 5.4) HeLa, SK-MEL-1, HepG2, HT108 ve MDA-MB 231 kanser hücrelerine karşı antikanser aktivitesi değerlendirilmiştir. Fareler ile yapılan çalışmada çinko kompleksinin normal vücut hücrelerine tolere edilebilir toksisite gösterdiği ve kanser hücrelerine karşı iyi düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği kaydedilmiştir [65].

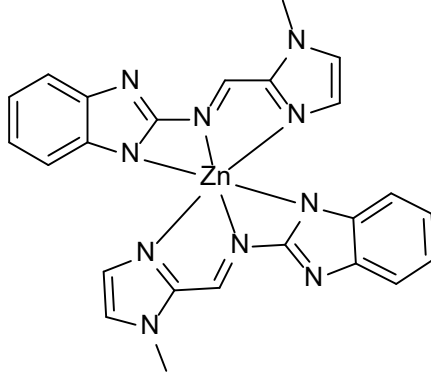
Şekil 5.4. 2-süstitübenzimidazol çinko (II) kompleksi



AlAjmi ve çalışma arkadaşlarının 2018 yılında literatüre kazandırdığı başka bir çalışmada ise imidazol-benzimidazol liganta sahip çinko (II) kompleks bileşiğinin (Şekil 5.5) beş farklı insan kanser hücresi üzerine antikanser etkisi değerlendirildi. HepG2, SK-MEL-1, HT018, HeLa ve MDA-MB 231 kanser hücre hatlarına karşı benzimidazol çinko kompleks bileşiği sisplatin

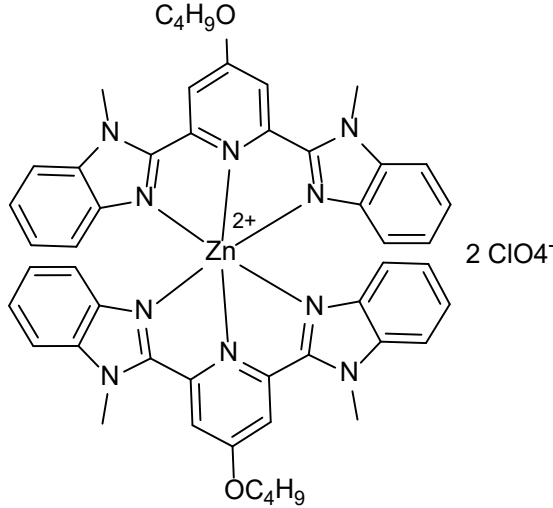
ile kıyaslanarak etkileri ölçülmüştür. Çalışma sonucuna göre özellikle meme kanseri türünde (MDA-MB 231) hemen hemen cisplatin ile aynı güçte sitotoksik etki göstermesine karşılık normal vücut hücreleri üzerine toksisitesi de oldukça düşük düzeydedir [66].

Şekil 5.5. İmidazol-benzimidazol çinko (II) kompleksi



Kai Pan ve çalışma grubu tarafından 20017 yılında kaydedilen çalışmada 4-bütiloksi-2,6-bis(1-metil-2-benzimidazolil)piridine ligantından sentezlenen çinko (II) kompleksi (Şekil 5.6) bir insan özofagus kanser hücre hattı (Eca109) üzerine sitotoksik etkisi gözlemlendi [67].

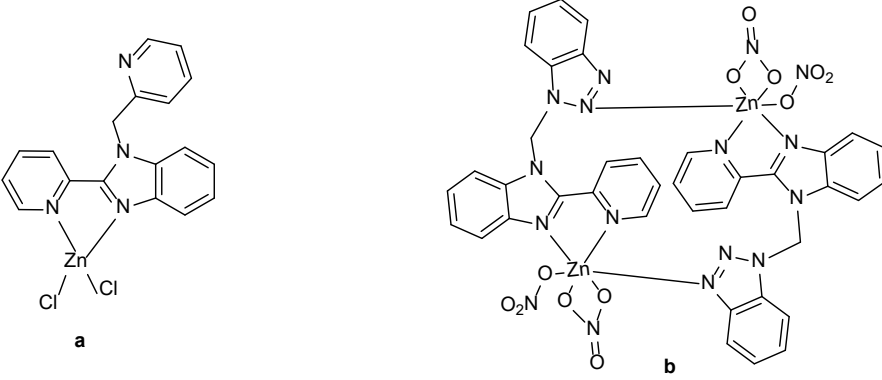
Şekil 5.6. Piridin-benzimidazol çinko (II) kompleksi



Zhao ve çalışma grubu tarafından 2015 yılına kaydedilen antikanser araştırma makalesinde bir ve iki çinko merkezli benzimidazol çinko bileşiklerinin

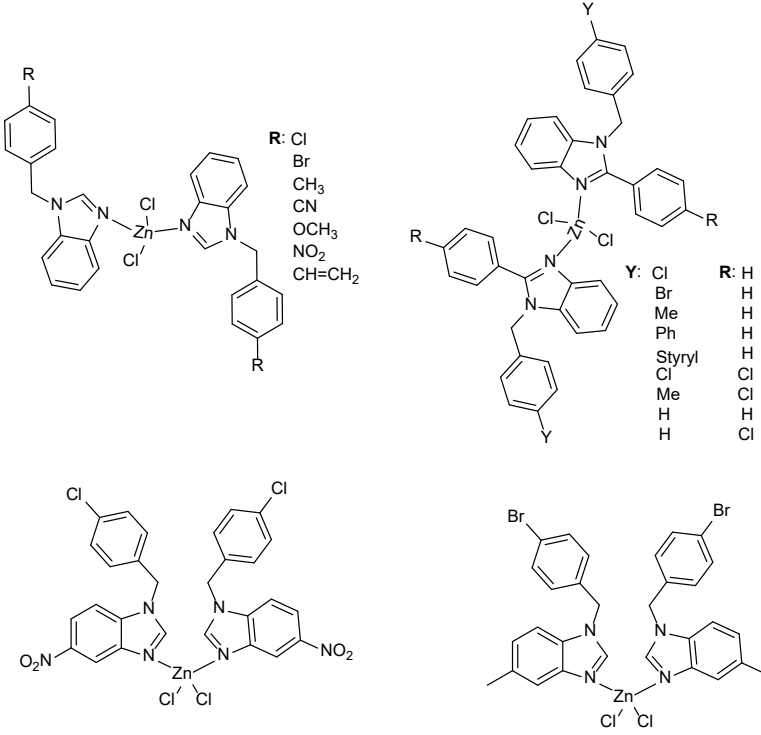
(Şekil 5.7) meme (MCF7), özofagus tümör hücreleri (EC109), nöroblast tümör hücreleri (SHSY5Y) ve safra kesesi tümör hücrelerine (QBC939) karşı sitotoksik etki gösterdikleri ama özellikle **a** bileşiğinin daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği kaydedilmiştir [68].

Şekil 5.7. Bir ve iki merkezli benzimidazol çinko (II) kompleksleri



Bu çalışmalara ek olarak son yıllarda bizim çalışma ekibimiz tarafından geliştirilen ilaç öncülü benzimidazol çinko kompleksleri de kanser hücreleri üzerinde oldukça iyi düzeyde sitotoksik etki göstermelerinin yanı sıra normal vücut hücrelerine verdikleri zarar da yok denecek kadar azdır. Özellikle 2017, 2019 ve 2022 yıllarında literatüre kazandırılmış olan çalışmalarda 1-sübstitübenzilbenzimidazol, 1,2-disübstitübenzimidazol ve 5(6),1-disübstitübenzimidazol ligantlı çinko (II) bileşiklerinin (Şekil 5.8) özellikle A-549 (akciğer kanser hücresi), A-2780 (insan yumurtalık kanser hücresi), DU-145 (insan prostat kanser hücresi) üzerine sitotoksik etkileri yüksektir [69-71].

Şekil 5.8. 1-süstitüe, 1,2-disüstitüe ve 1,5(6)-disüstitüebenzimidazol çinko (II) kompleksleri



6. Sonuç

Yukarıda ayrıntılı olarak verilen yakın zaman tarihli literatür verilerinden anlaşılacağı üzere günümüzde kullanılmakta olan kanser ilaçlarının en büyük sorunlarından biri kemoterapötik ajanın kanser hücrelerini öldürürken normal vücut hücrelerine de çok zarar vermesi hatta organ yetmezliği ve sonuçta ölüme kadar götürebilmesidir. Bu nedenle yeni kemoterapötik ajan arayışlarının sürmesi gerekliliktir. Özellikle benzimidazol çinko (II) kompleks bileşiklerinin bu anlamda umut vadeden bileşikler olduğu açıkça görülmektedir.

Kaynaklar

1. D. Hernández-Romero, S. Rosete-Luna, A. López-Monteon, A. Chávez-Piña, N. Pérez-Hernández, J. Marroquín-Flores, A. Cruz-Navarro, G. Pesado-Gómez, D. Morales-Morales, R. Colorado-Peralta, *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, 439, 213930.
2. W. Akhtar, M.F. Khan, G. Verma, M. Shaquiquzzaman, M.A. Rizvi, S.H. Mehdi, M. Akhter, M.M. Alam, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 126, 705-753.
3. R.S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B.M. Nagaraja, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2015**, 86 (1), 799-845.
4. C. Rubio, D.G. Weller, R.E. Martín-Izquierdo, C. Revert, I. Rodríguez, A. Hardisson, *Nutr. Hosp.*, **2007**, 22 (1), 101-107.
5. M. Zowczak, M. Iskra, L. Torlin´ ski, S. Cofta, *Biol. Trace Elem. Res.*, **2001**, 82 (1-3), 1.
6. A. Kanwal, F. A. Saddique, S. Aslam, M. Ahmad, A. F. Zahoor, N. Mohsin, *Pharm. Chem. J.*, **2018**, 51(12), 1068-1077.
7. L-S. Feng, W-Q. Su, J-B. Cheng, T. Xiao, H-Z. Li, D-A. Chen, Z-L. Zhang, *Arch. Pharm.*, **2022**, 355, e2200051.
8. K. Stoletov, P. H. Beatty, J. D. Lewis, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2020**, 20(2), 97.
9. Y. Suhail, M. P. Cain, K. Vanaja, P. A. Kurywchak, A. Levchenko, R. Kalluri, *Cell Syst.* **2019**, 9(2), 109.
10. C.J. Williams, J.M.A. Whitehouse, *British Med. J.*, **1979**, 1, 1689-1691.
11. M. Garcia-Mayea, P. Masson, A. LLeonart, *Semin. Cancer Biol.*, **2020**, 60, 166.
12. S. Dallavalle, V. Dobričić, L. Lazzarato, E. Gazzano, M. Machuqueiro, I. Pajeva, I. Tsakovska, N. Zidar, R. Fruttero, *Drug Resist. Updates*, **2020**, 50, e100682.
13. E. Eren, A. Ata, A. Arıcan, *DEÜ Tıp Fak. Der.*, **2012**, 26(3), 229-235.
14. O. Baykara, *Balikesir Sađ. Bil. Der.*, **2016**, 5(3), 154-165.
15. C. Fitzmaurice, D. Dicker, A. Pain, H. Hamavid, M. Moradi-Lakeh, M.F. MacIntyre, C. Allen vd., *JAMA Oncol.*, **2015**, 1(4), 505-527.
16. National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer>
17. M. K. Temel, *Türk. Onk. Der.*, **2015**, 30(2), 96-108.
18. E. Espinosa, P. Zamora, J. Feliu, M. González Barón, *Cancer Treat. Rev.*, **2003**, 29(6), 515-523.
19. I. Rafi, Classification and principles of use of anticancer drugs. In: An introduction to the use of anticancer drugs. New York: Elsevier; **2006**.
20. D. Skrajnowska, B. Bobrowska-Korczak, *Nutrients*, **2019**, 11, 2273.

21. G. Faa, V.M. Nurchi, A. Ravarino, D. Fanni, S. Nemolato, C. Gerosa, P. Van Eyken, K. Geboes, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 1257-1269.
22. M.L. Zastrow, V.L. Pecoraro, *Biochemistry*, **2014**, 53, 957-978.
23. S.S. Krishna, I. Majumdar, N.V. Grishin, *Nucleic Acids Res.* **2003**, 31, 532-550.
24. A.S. Prasad, *Mol. Med.*, **2008**, 14(5-6), 353-357.
25. L. Castro, B.A. Freeman, *Nutrition.*, **2001**, 17, 161-165.
26. Davis JN et al., *Free Radic. Biol. Med.*, **2001**, 30, 1293-302.
27. P.A. Lachance, Z. Nakat, W. Jeong, *Nutrition.*, **2001**, 17:835-838.
28. K.R. Wessells, G.M. Singh, K.H. Brown, *PLoS ONE*, **2012**, 7, e50565.
29. H. Küçükbay, Ü. Yılmaz, N. Şireci, A.N. Önganer, *Türk. J. Chem.*, **2011**, 35(4), 561-571.
30. Editors: P. Kendrekar, V. Adimule, M. Blumenberg, Chapter authors; K. Haider, M. S. Yar, Benzimidazole, Chapter 1: Advances of Benzimidazole Derivatives as Anticancer Agents: Bench to Bedside., IntechOpen, **2022**.
31. Ü. Yılmaz, H. Küçükbay, *J. Turk. Chem. Soc. Sec. A: Chem.*, **2018**, 5(3), 1037-1042.
32. S.I. Alaqeel, *J. Saud. Chem. Soc.*, **2017**, 21, 229-237.
33. M. Phillip, *J. Chem. Soc. C.*, **1971**, 1143-1145.
34. Editors: P. Kendrekar, V. Adimule, M. Blumenberg, Chapter authors; I.A. Khan, N. A. Mohsin, S. Aslam, M. Ahmad, Benzimidazole, Chapter 2: The Anticancer Profile of Benzimidazolium Salts and Their Metal Complexes., IntechOpen, **2022**.
35. E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57(24), 10257-10274.
36. H. A.Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, *J. Biol. Chem.* **1960**, 235(2), 480-488.
37. P. S. Sukhramani, P. S. Sukhramani, S. A. Desai, M. P. Suthar, *Ann. Biol. Res.*, **2011**, 2, 51-59.
38. A. Chawla, K. Ramandeep, A. Goyal, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, 3, 925-944
39. Ü. Yılmaz, H. Küçükbay, N. Şireci, M. Akkurt, S. Günal, R. Durmaz, M. N. Tahir, *Appl. Organometal. Chem.*, **2011**, 25(5), 366-373.
40. M. T. Khan, M. T. Razi, S. U. Jan, *Pakistan J. Pharm. Sci.* **2018**, 31(3), 1067-1074.
41. G. Kaur, O. Silakari, *Bioorganic Chem.*, **2018**, 80, 24-35.
42. N. Scheinfeld, *Dermatology Online J.*, **2003**, 9(2), 4.
43. T. Vausselin, K. Seron, M. Lavie, *J. Virology*, **2016**, 90(19), 8422-8434.

44. M. Ozil, C. Parlak, N. A. Baltas, *Bioorg. Chem.*, **2018**, 76, 468-477.
45. N. J. Basha, *Poly. Arom. Comp.*, **2023**, DOI: 10.1080/10406638.2022.2118334,
46. Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder, *Arabian J. Chem.*, **2017**, 10, 157-173.
47. B. Narasimhan, D. Sharma, P. Kumar, *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21, 269-283.
48. R. S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B. M. Nagaraja, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2015**, 86, 19-65.
49. L. Yurttaş, Ş. Demirayak, G. A. Çiftçi, Ş. Ulusoylar Yıldırım, Z. A. Kaplançıklı, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2013**, 346, 403-414.
50. Y. Li, C. Tan, C. Gao, C. Zhang, X. Luan, X. Chen, H. Liu, Y. Chen, Y. Jiang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 4529-4535.
51. S. L. Khokra, D. Choudhary, *Asian J. Bio. Pharm. Res.*, **2011**, 1, 476-486.
52. S. Kopetz, A. Grothey, R. Yaeger, E. Van Cutsem, J. Desai, T. Yoshino, et al., *New Engl. J. Med.* **2019**, 381(17), 1632-1643
53. J. A. Balfour, K. L. Goa, *Drugs.*, **2001**, 61(5), 631-638.
54. A. Markham, S. J. Keam, *Drugs.*, **2020**, 80, 931-937.
55. A. M. Gross, P. L. Wolters, E. Dombi, A. Baldwin, P. Whitcomb, M. J. Fisher, et al. *New Engl. J. Med.*, **2020**, 382(15), 1430-1442.
56. Ş. Demirayak, L. Yurttaş, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2014**, 29(6), 811-822.
57. M. M. F. Ismail, H. El-Sehravi, H. S. A. Elzahabi, T. Shower, Y. A. Ammar, *Poly. Arom. Comp.*, **2022**, 42(5), 2363-2377.
58. S. Demirayak, I. Kayagil, L. Yurttaş, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 411-416.
59. T-K.-C. Huynh, T-H-A Nguyen, N-H-S Tran, T-D Nguyen, T-K-D Hoang, *J. Chem. Sci.*, **2020**, 132, 84.
60. R. Kalarani, M. Sankarganesh, G. G. V. Kumar, M. Kalanithi, *J. Mol. Struct.*, **2020**, 1206, 127725.
61. J.E. Weder, C.T. Dillon, T.W. Hambley, B.J. Kennedy, P.A. Lay, J.R. Biffin, H.L. Regtop, N.M. Davies, *Coord. Chem. Rev.*, 2002, 232, 95-136.
62. A. Raducka, M. Swi atkowski, I. ' Korona-Główniak, B. Kapro 'n, T. Plech, M. Szczesio, K. Gobis, M.I. Szyrkowska-Jó 'zwick, A. Czyłkowska, *Application. Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23, 6595.
63. F. Arjmand, M. Aziz, *European Journal of Medicinal Chemistry* **44** (2009) 834-844.
64. N. A. Annan, I. S. Butler, Y. A. Osman, M. H. Hussein, B. J. Jean-Claude, E. M. Saad, S. I. Mostafa, *Inorg. Chimi. Acta*, **2020**, 512, 119885.
65. A. Hussain, M. F. AlAjmi, Md. T. Rehman, A. A. Khan, P. A. Shaikh, R. A. Khan, *Molecules*, **2018**, 23, 1232.

66. M. F. AlAjmi, A. Hussain, Md. T. Rehman, A. A. Khan, P. A. Shaikh, R. A. Khan, *Int. J. Mol. Sci.*, **2018**, 19, 1492.
67. R-K. Pan, J-L. Song, G-B. Li, S-Q. Lin, S-G. Liu, G-Z. Yang, *Transit. Met. Chem.*, **2017**, 42, 253-262.
68. J. Zhao, Y. Guo, J. Hu, H. Yu, S. Zhi, J. Zhang, *Polyhedron*, **2015**, 102, 163-172.
69. E. Apohan, Ü. Yılmaz, Ö. Yılmaz, A. Serindağ, H. Küçükbay, Ö. Yeşilada, Y. Baran, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 828, 52-58.
70. Ü. Yılmaz, S. Tekin, N. Buğday, K. Yavuz, H. Küçükbay, S. Sandal, *Inorg. Chim. Acta*, **2019**, 495, 118977.
71. Ü. Yılmaz, E. Apohan, H. Küçükbay, Ö. Yılmaz, E. Tatlıcı, Ö. Yeşilada, *J. Heterocyclic Chem.*, **2022**, 59, 1241-1246.