



ANTİKANSER İLAÇLARIN HEDEF BAZLI TASARIMINDA FARKLI MEKANİZMALARLA ETKİLİ İNDOL TÜREVLERİ

A REVIEW ON INDOLE DERIVATIVES WITH DIVERSE MECHANISM IN THE TARGET-
BASED DESIGN OF ANTICANCER DRUGS

Elif Ayça DEDEOĞLU¹, Meriç KÖKSAL^{1*}

¹Yeditepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 34755,
Ataşehir-İstanbul, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Bu derlemenin amacı tübülün polimeraz, histon deasetilaz (HDAC), sirtuin (SIRT), PIM kinaz, DNA topoizomeraaz ve sigma reseptörleri gibi farklı mekanizmalarla antikanser etkinlik gösteren doğal ve sentetik indol türevlerinin incelenmesi ve yapı-etki ilişkileri ışığında farklı etki yollarını bağlantısının irdelenmesidir.

Sonuç ve Tartışma: İndol çekirdeği, birçok reseptöre ligant olarak uygunluğu ve yüksek reseptör affinitesi sebebiyle antikanser özelliği olan ve klinikte kullanılan birçok ilaç molekülünün iskeletini oluşturmaktadır. Bitkisel ya da marin kaynaklı elde edilen doğal indoller üzerinde doğru modifikasyonlar veya hibrit indollerin tasarlanması ile kanser hücreleri üzerinde seçici biyolojik hedeflere sahip öncü moleküllerin geliştirilmesi mümkün olmuştur. Seçici biyolojik hedeflere sahip antikanser ilaç geliştirilmesine yönelik araştırmalar ile kanser terapilerindeki yüksek yan etki, düşük etkinlik ve ilaç direnci gibi problemler çözülebilecektir.

Anahtar Kelimeler: antikanser, ilaç tasarımı, indol

ABSTRACT

Objective: The review article aims to evaluate natural and synthetic indole derivatives that can act via diverse targets like tubulin polymerase, histone deacetylases (HDACs), sirtuins, PIM kinases, DNA topoisomerases and sigma receptors and to examine SAR studies in literature, coordinated by their biological targets.

Result and Discussion: Due to conformity of versatile receptors as a ligand and high receptor affinity, indole has been formed the skeleton of clinically used anticancer molecules. The structural modification of natural compounds derived from plants or marine flora and generation of hybrid indoles make the development of lead compounds, which specifically target to the biological components possible. The studies about

* Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Meriç Köksal
e-mail: merickoksal@yeditepe.edu.tr

Submitted/Gönderilme: 15.04.2019 Accepted/Kabul: 14.08.2019

development of tumor-specific targeting of anticancer drug may overcome the problems of anticancer therapy like side effect, low potency and drug resistance.

Keywords: anticancer, drug design, indole

GİRİŞ

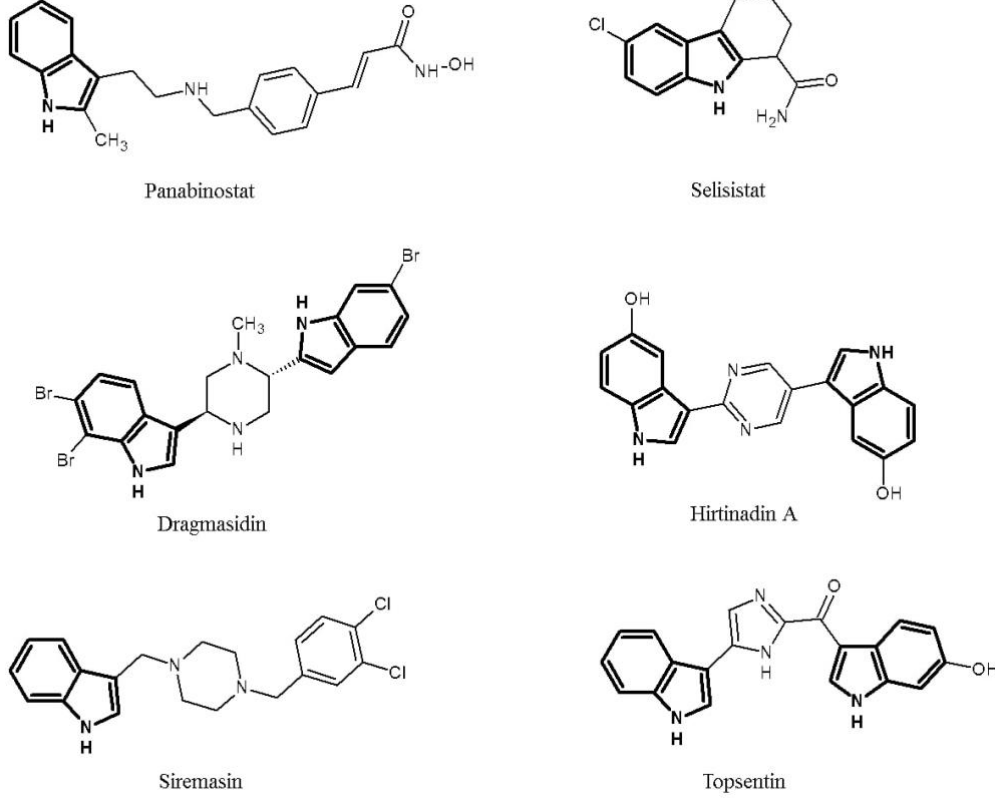
Kanser, genetik veya epigenetik değişimler sonucu hücrenin yapısında meydana gelen anormallik olarak tanımlanır. Bu negatif yönlü değişim, kanser hücrelerinde kontrolsüz ve hızlı gerçekleşmektedir. Ayrıca, kanser hücreleri geçirdikleri mutasyonlar ile fizyolojik baskılayıcılardan kaçabilme ve yayılma (metastaz) özelliklerine sahip olabilmektedir [1-3]. Tümör hücrelerinin bu hızlı ve aktif gelişim süreçleri, kanserin dünya çapında ölüme sebep olan ikinci önemli hastalık olmasına neden olmaktadır [4]. Günümüzde, rutin kanser terapilerinde kullanılan ilaçların düşük seçicilikleri ve çoklu ilaç kullanımlarında oluşturdukları yan etkileri, bu konudaki ilaç araştırmalarının önemini arttırmaktadır [5-7].

Literatürde antikanser etkili moleküllerin tasarımında birçok heterosiklik halka grubu kullanılmıştır [8]. Bunlar içerisinde indol, Evans ve arkadaşları tarafından çeşitli reseptörlere ligant olarak uygunluğu ve yüksek reseptör affinitesi sebebiyle ayrıcalıklı yapı olarak tanımlanmıştır [9]. İndol halkası, elektron bakımında zengin pirol yapısını taşımakta ve içerdiği azot sayesinde kazandığı hidrojen bağı yapabilme kapasitesi ile ilacın farmakokinetik profilini desteklemektedir. Diğer taraftan, yapıya ait aromatik halkanın DNA, RNA ve protein yapılarıyla π - π etkileşmesi yaparak dokulara geçiş potansiyelini arttırdığı bildirilmiştir [10]. Bu sebeple, antikanser özelliği olan ve klinikte kullanılan birçok ilaç molekülünde, doğal veya sentetik yollarla elde edilen indol halkası bulunmaktadır (Şekil 1). Antikanser indoller üzerinde yapılan biyolojik değerlendirmeler ve mekanizma çalışmaları, bu bileşiklerin kanser hücrelerinde farklı yolları hedeflediğini göstermiştir [11]. Bu derlemenin amacı, antikanser ilaç tasarımında farklı mekanizmalarla etki gösteren doğal ve sentetik indol türevlerinin incelenmesi ve yapı-etki ilişkileri ışığında farklı etki yolları bağlantısının irdelenmesidir.

1. Doğal İndol Türevleri

Klinikte ve klinik araştırma altında olan birçok antikanser etkili indol alkaloidi tanımlanmıştır (Şekil 2) [12, 13]. *Catharantus roseus*'tan izole edilen antimitotik ajanlar vinblastin ve vinkristin, Hodgkin hastalığı, lenfoma, meme ve testis kanseri gibi çeşitli kanser türlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır [14]. Antikanser indol alkaloitlerine bir diğer örnek geniş antikanser spektrumu ve güçlü antitümöral etkinliği bulunan mitomisin C'dir. Bileşiğin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen DNA ile zincir içi (intra-strand) ve zincirler arası (inter-strand) çapraz bağlar oluşturmak için *in vivo* biyoredüktif aktivasyona uğradığı, böylece DNA replikasyonunu önleyerek antitümöral etki gösterdiği düşünülmektedir [15]. DNA topoizomerazi hedef alan beta karbolin alkaloitleri (harmalin), yüksek antikanser etkinliğe sahiptir [16]. Bisindol alkaloitleri

(dragmasidin D) ve marin alkoloitlerinin (eudistomin K) de lenfositik lösemi, akciğer karsinomu ve kolon kanserine karşı güçlü sitotoksik etkileri belirlenmiştir [17, 18].



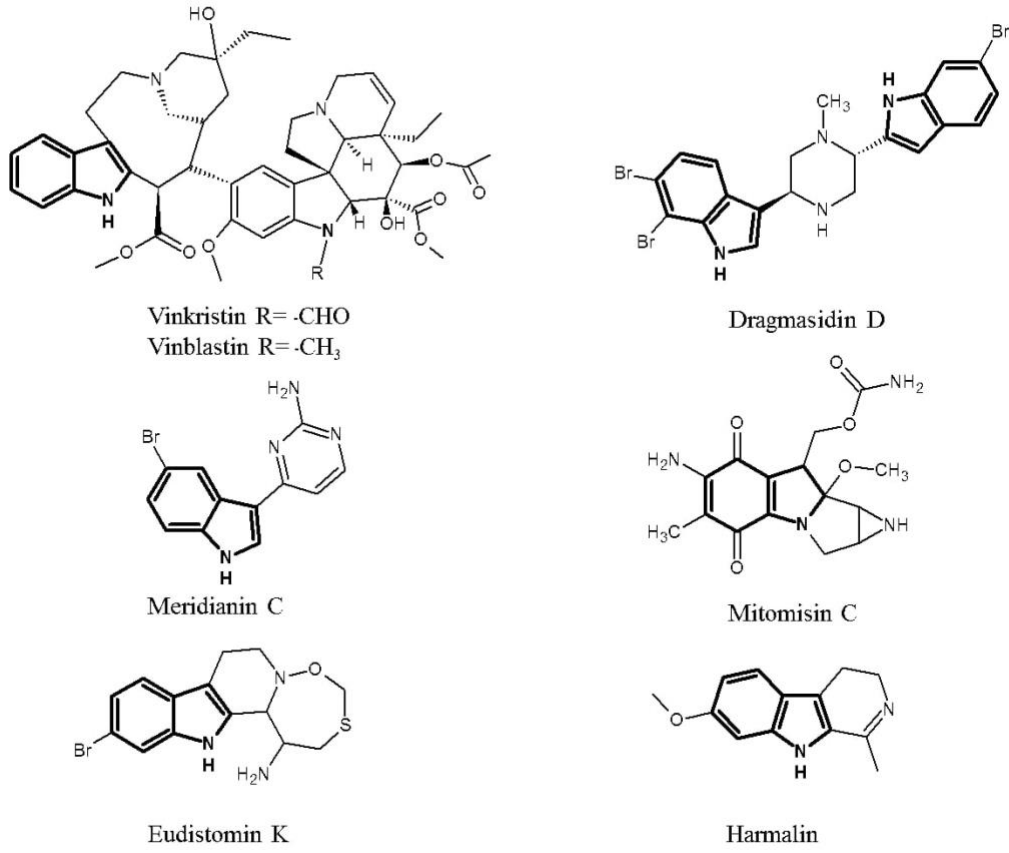
Şekil 1. Klinikte kullanılan indol yapısı taşıyan antikanser ilaçlar

2. Sentetik İndol Türevleri

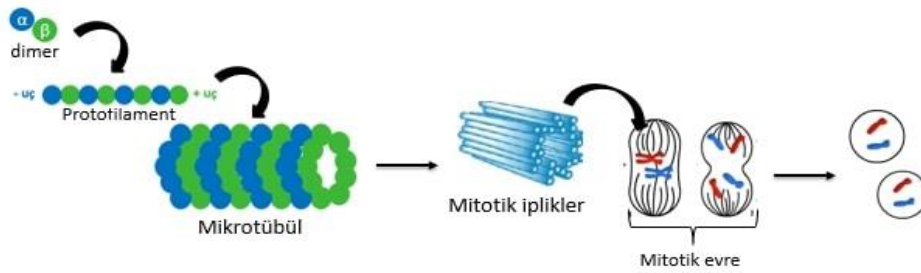
Doğal kaynaklı indol türevlerinin antikanser etkinliğinin belirlenmesi, bu aktiviteye sahip olabilecek sentetik indol molekülleri üzerindeki araştırmaları tetiklemiştir. Literatürde Fischer sentezi [19] ve Heck reaksiyonu [20] başta olmak üzere birçok metotla sentezlenen indol türevleri, tübülün polimerizasyonu, histon deasetilaz (HDAC), sirtuin, PIM kinaz, DNA topoizomeraz ve sigma reseptör inhibisyonu ile antikanser etkinlik göstermektedir [11].

2.1. Tübülün Polimerasyon İnhibitörleri

Mikrotübüller, zıt yüklü alfa ve beta dimerlerin uç uca polimerleşmesinden oluşan silindirik yapılardır. Hücre yapısının hareketliliği, bölünmesi, şeklinin korunması ve intrasellüler geçirgenliği gibi birçok önemli fonksiyona sahiptirler [21]. Ancak, mikrotübüllerin en önemli rolü mitotik evrenin G₂-M fazında mitotik iğ ipliklerini oluşturmaktır [22]. Mikrotübüllerin yapısının bozulması, anormal iğ ipliklerinin oluşmasına ve hücre bölünmesinin engellenmesine sebep olur. Hücre bölünmesindeki bu rolü mikrotübülleri antikanser ilaç hedefi haline getirmiştir (Şekil 3) [23].

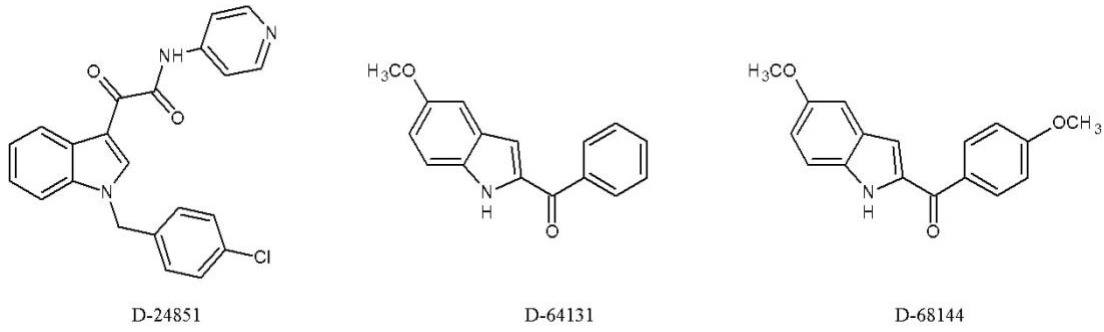


Şekil 2. Doğal kaynaklı indol türevleri



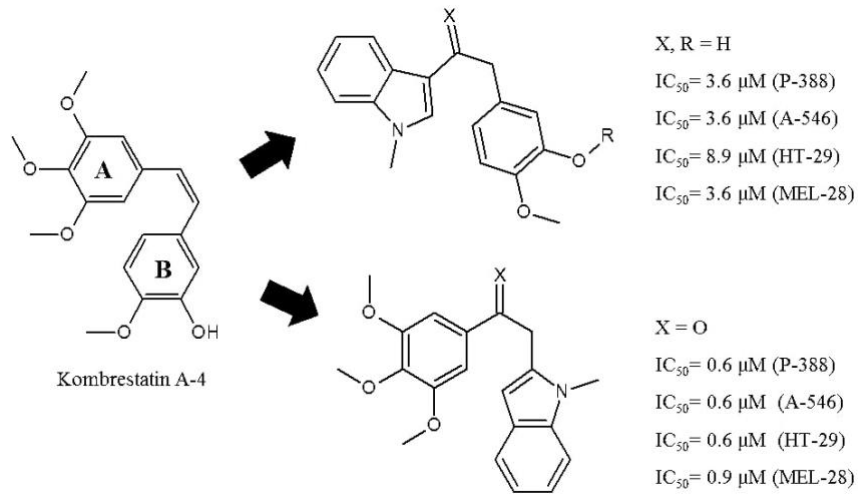
Şekil 3. Mikrotübüllerin hücre çoğalmasındaki rolü

Mikrotübül yapısında vinka, takson ve kolşisin bağlanma bölgesi olmak üzere 3 adet bağlanma bölgesi bulunur [24]. Son yıllarda, birçok indol halkalı tübülün inhibitörü araştırılmış ve genellikle kolşisin bağlanma bölgesine bağlanarak etki ettikleri raporlanmıştır. Bununla ilişkili olarak, bağlanma bölgesine affiniteleri yüksek kolşisin ve kombrestatin A-4 birçok araştırmanın çıkış noktası olmuştur [25, 26]. Baxter Oncology tarafından sentezlenen indol-3-il-gliksilamit (D-24851) ve 2-aroilindoller (D-64131, D-68144) klinik çalışma altında olan indol çekirdekli tübülün polimeraz inhibitörleridir (Şekil 4) [27].



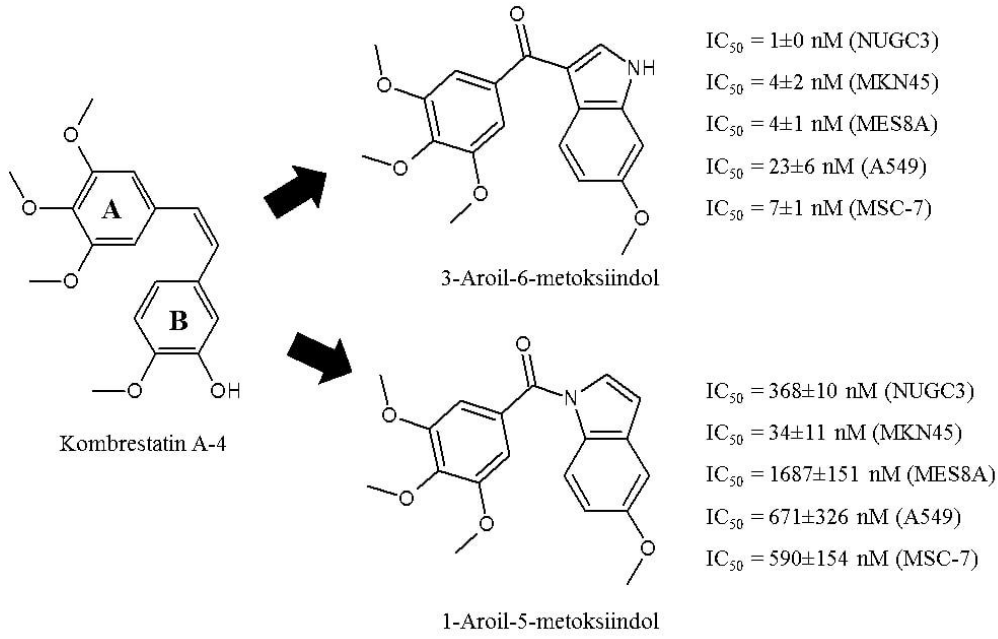
Şekil 4. İndol çekirdekli tübülün polimeraz inhibitörleri

Medarde ve arkadaşları, yapı aktivite çalışmalarından yola çıkarak, kombrestatin A-4'ün aril yapısındaki halkalarından birini farklı heterosiklik yapılarla yer değiştirerek yeni kombrestatin analogları elde etmişlerdir. Sentezlenen heterokombrestatinlerin çeşitli hücre hatlarındaki (P-388, A-549, HT29 ve MEL-28) aktivitesi incelendiğinde etan köprüsünde karbonil grubu taşıyan ve indol halkası içeren moleküllerin daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir (Şekil 5) [28].



Şekil 5. Heteroarilkombrestatin türevleri

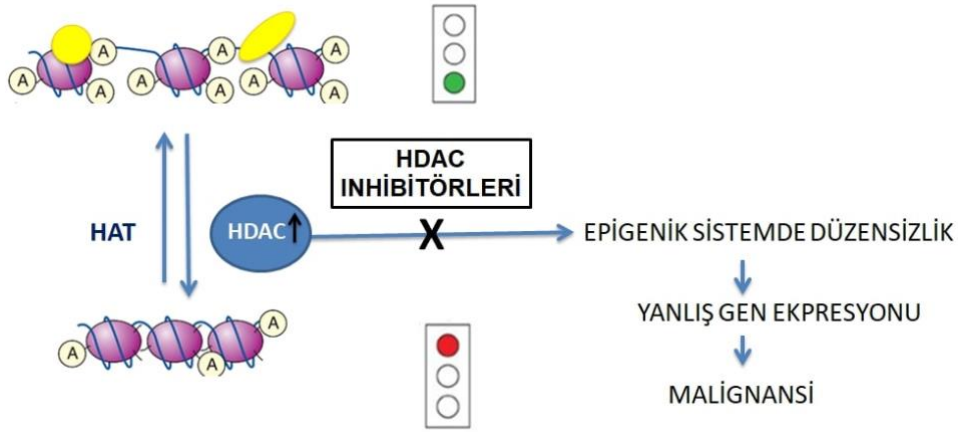
Kombrestatin A-4'teki A ve B halkaları arasında bulunan ve yapıyı *cis* konformasyonda tutan çifte bağ zincirinin antikanser aktivite için önemli olduğu bildirilmiştir. Bu doğrultuda, Hsieh ve arkadaşları, bu bağı sabit tutarak yapıdaki fenil yerine farklı pozisyonlardan indol halkaları bağlayarak yeni türevler sentezlemiştir. Yapı-aktivite çalışmaları incelendiğinde, sentezlenen 3-arilindol türevlerinin C-6 pozisyonunda metoksi gruplarının varlığında aktivitenin arttığı gözlenmiştir. Ayrıca A halkasındaki C-4 veya C-5 metoksi gruplarının çıkarılması sitotoksik aktivite kaybı ile sonuçlanmıştır. Benzer şekilde, 1-arilindol türevlerinde C-5 metoksi grubu güçlü sitotoksik aktivite için gereklidir (Şekil 6) [29].



Şekil 6. 3-Aroilindol ve 1-aroilindol halkası ile kombrestatin modifikasyonları

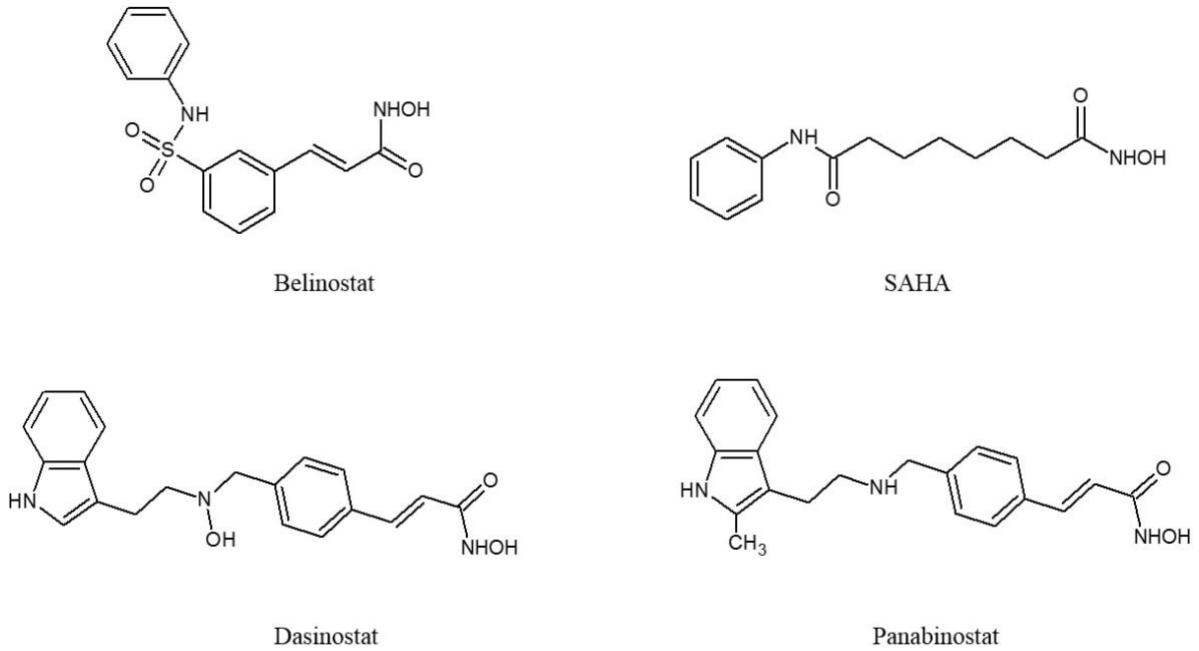
2.2. Histon Deasetilaz İnhibitörleri

Epigenetik, histon protein modifikasyonlarıyla nükleotit dizilimde değişiklik yapmadan gen ifadesinin değişimidir. Histon protein modifikasyonlarının en önemlileri histon asetilasyonu ve deasetilasyonudur. Histon deasetilasyonu ve asetilasyonundan sorumlu histon deasetilaz (HDAC) ve histon asetilaz (HAT) enzimleri epigenik sistemin dengede olmasını ve gen transkripsiyonunun sorunsuz yapılmasını sağlar [30]. Asetillenmiş histonun DNA ile etkileşimi azalır ve transkripsiyon faktörleri kolaylıkla bağlanarak gen transkripsiyonu aktive olur. Histonun deasetillenmesi ise DNA ile arasındaki etkileşimin artması sonucu kondense kromatin oluşmasına neden olur. Bu sıkı yapılı kromatine transkripsiyon faktörleri bağlanamayarak gen transkripsiyonu baskılanır. DNA replikasyonu, hücre döngüsü ve apoptozun düzenlenmesinde görev alan gen transkripsiyonunun baskılanmasıyla kanser hücresinin oluşumu tetiklenir (Şekil 7). Bu durumla ilişkili olarak kanser hücrelerinde HDAC enziminin normal hücrelere kıyasla daha fazla bulunduğu raporlanmıştır [31]. Bugüne kadar tanımlanmış 18 adet HDAC enzim izoformu bulunmaktadır. Bu izoformlar yapılarına göre Sınıf I (HDAC 1, 2, 3), Sınıf IIa (HDAC 4, 7, 9) IIb (HDAC 6,10), Sınıf III (Sirtuin enzim ailesi) ve Sınıf IV (HDAC 11) olmak üzere dört sınıfa ayrılır. Sınıf I, II ve IV temel kofaktör olarak Zn^{+} yi kullanırken, Sınıf III, NAD^{+} a ihtiyaç duymaktadır [32].



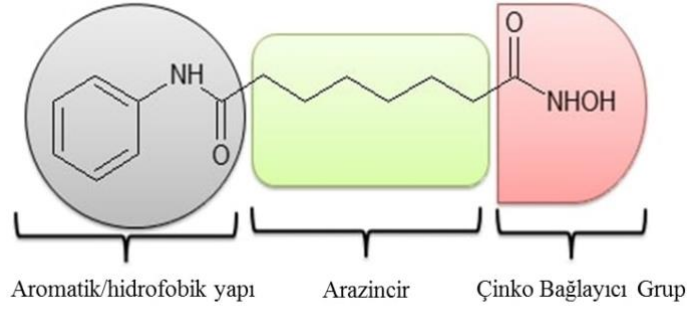
Şekil 7. HDAC inhibitörlerinin etki mekanizması

Antikanser etkili ilaç araştırma geliştirme çalışmalarında birçok HDAC inhibitörü tasarlanmış ve ruhsatlanarak klinikte kullanıma sunulmuştur [33-35].



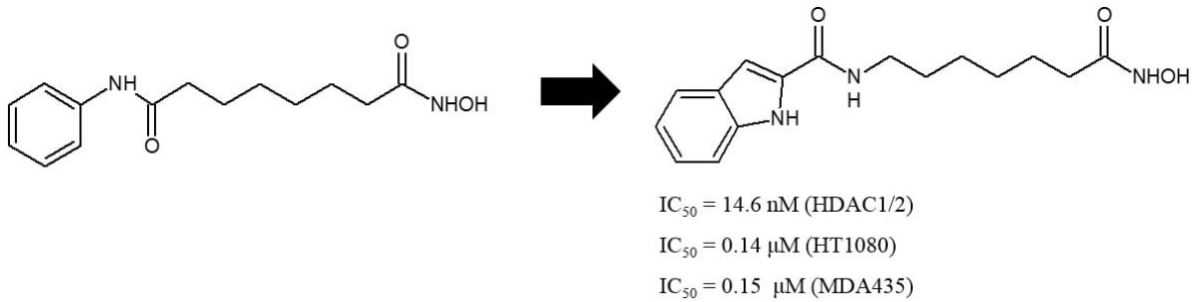
Şekil 8. FDA onaylı HDAC inhibitörleri

Suberoylanilithidroksamik asit (SAHA), 2006 yılında, T hücre lenfoma tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilk HDAC inhibitörüdür [36]. SAHA'nın yapısından yola çıkarak oluşturulan farmakofor modeline göre, HDAC inhibitörleri 3 kısımdan oluşur: i) hidrofobik etkileşiminden sorumlu grup, ii) arazincir grup, iii) çinko bağlayıcı grup (Şekil 9) [37].



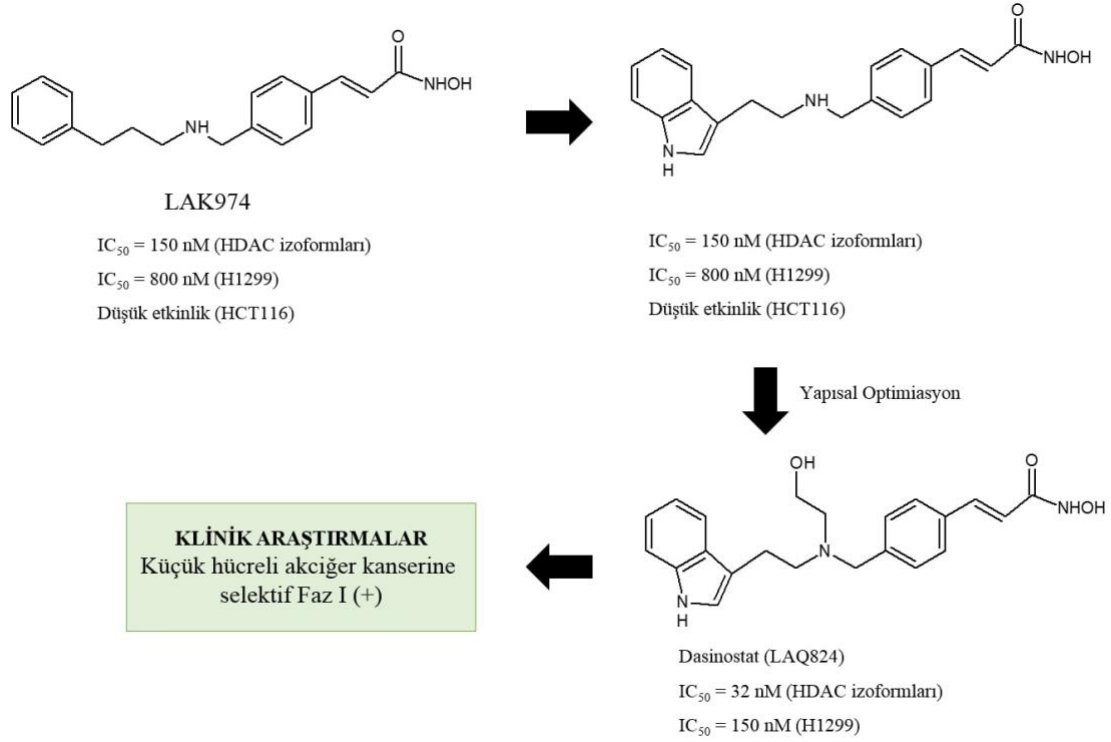
Şekil 9. HDAC inhibitörlerinin farmakofor yapısı

Dai ve arkadaşları, aril gruplarında çeşitli heteroatomlara sahip farklı SAHA amit analogları tasarlamıŐ ve sentezlenen moleküllerin HDAC1/2 enzimi üzerindeki inhibisyonları araŐtırmıŐlardır. HT1080 ve MDA435 hücre hatlarında yapılan sitotoksisite test sonuçları, aromatik grup olarak indol halkası taşıyan moleküllerin diğer heteroaril türevlerine kıyasla daha yüksek etkili enzim inhibisyonuna sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 10) [38].



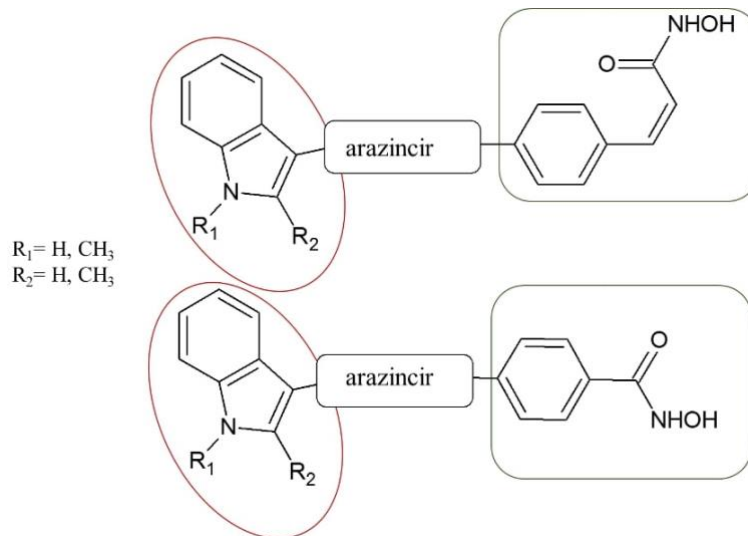
Şekil 10. İndol yapılı SAHA amit analogları

Klinik alıŐma altındaki veya mevcut HDAC inhibitörlerinin çoğunda indol çekirdeğinin yanı sıra çinko bağlayıcı grup olarak N-hidroksibenzamit veya N-hidroksisinnamamit gruplarının varlığı gözlenmektedir. Benzer yapıdaki moleküller, ilk olarak Novartis tarafından sentezlenmiŐ fakat HCT116 insan kolon hücreleri ve *in vitro* aktivite çalışmalarında iyi sonuç alınamamıŐtır. Modifikasyon çalışmalarında, fenilpropilamin yapısıyla aktivite arttırılmıŐ ve molekülün yapısal optimizasyonu sonucunda, diğer moleküllerden 2-3 kat daha aktif olan LAQ824 (dasinostat) molekülü elde edilmiştir (Şekil 11) [39].



Şekil 11. Dasinostat optimizasyon aşamaları

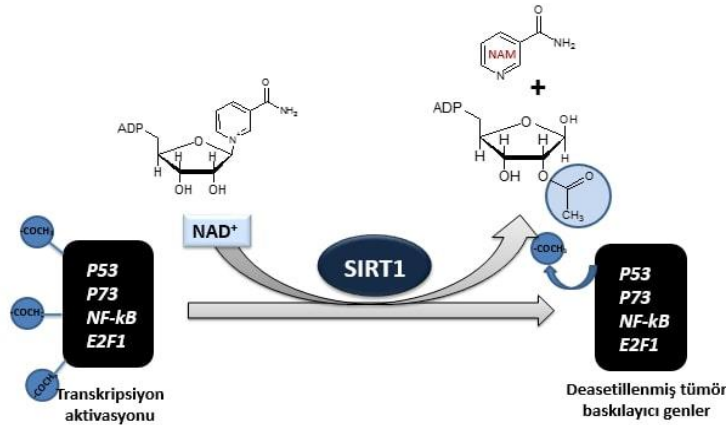
Özet olarak, SAHA farmakofor modelindeki gruplar üzerinde farklı modifikasyonlar yapılarak daha aktif ve seçici HDAC inhibitörleri elde edilmeye çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlar aromatik grup olarak seçilen indol çekirdeğinin yüksek enzim affinitesini desteklemiştir. Çinko bağlayıcı grup olarak seçilen N-hidroksibenzenit ve N-hidroksisinnamamit yapıları da aktiviteyi güçlendirmiştir. İlave olarak, ara zincir grubunun uzunluğunun da aktiviteyi etkilediği belirlenmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. N-hidroksibenzenit ve N-hidroksisinnamamit yapısındaki SAHA analogları

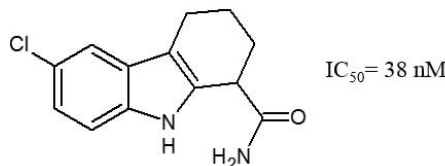
2.3. Sirtuin İnhibitörleri

Sirtuin (SIRT), NAD^+ bağımlı histon deasetilaz enzimidir. SIRT enzim izoformları hücreye heterojen bir şekilde dağılmıştır: SIRT1 ve SIRT2 çekirdek ve sitoplazmada, SIRT3-5 mitokondride, SIRT6 ve SIRT7 çekirdekte yer alır [40]. Bu izoformlar arasında SIRT1'in birçok yolak ile kansere sebep olduğu kanıtlanmıştır. SIRT1 enzimi p53 ve $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 'yi deasetilleyip inaktif hale getirerek kanseri tetiklemektedir. Yapılan çalışmalarda göğüs, kolon, akciğer gibi birçok kanser türünde SIRT1 enzim seviyesinde artış olduğu bildirilmiştir [41]. Kanserle bu sıkı ilişkisi, araştırmacıların SIRT inhibitörlerine odaklanmasına sebep olmuştur. SIRT1 etki mekanizmasında, ilk aşamada nikotinamit NAD^+ tan ayrılırken, asetil grubu ADP-riboza bağlanarak *o*-alkilamidat ara ürününü oluşturur. Böylelikle, hedef gendeki aminoasit yapısından asetil grubu eksilmiş olur. Nikotinamit varlığında, nikotinamit yeniden *o*-alkilamidat ara ürününe bağlanıp aynı aminoasit yapısını oluşturabileceği için, nikotinamidin etkili bir SIRT inhibitörü olduğu bildirilmiştir (Şekil 13). Bu nedenle, geliştirilen çoğu molekülde nikotinamit yapısı temel alınmış ve nikotinamit bağlanma bölgesi üzerinden etkinliğin sürdürülmesi amaçlanmıştır [42, 43].



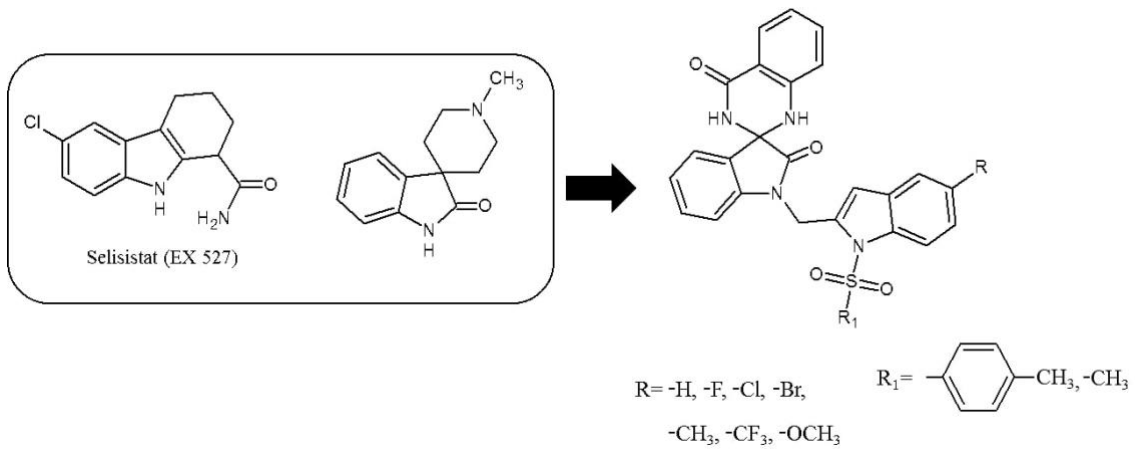
Şekil 13. SIRT1 enzimi etki yolağı

Son yıllarda, birçok indol çekirdekli SIRT inhibitörü geliştirilmiş ve antikanser etkinlikleri incelenmiştir [45-48]. 2005 yılında, Napper ve arkadaşları tarafından sentezlenen selisistat (EX527) molekülü Huntington's hastalığının tedavisi için klinik çalışmalara giren indol yapılı bir SIRT inhibitörüdür. Bileşiğin yüksek aktivitesinin nikotinamit bağlanma bölgesi ile etkileşimden kaynaklandığı bildirilmiştir (Şekil 14) [44].



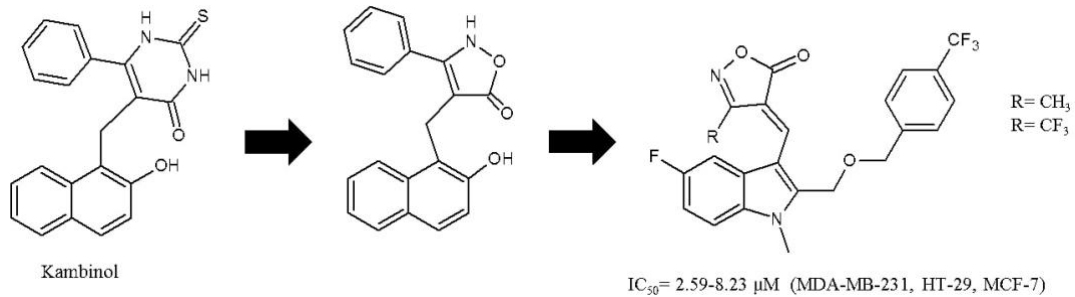
Şekil 14. Selisistat (EX-527) molekül yapısı

Selisistatin bu başarısından yola çıkarak, Rambuba ve arkadaşları, antikanser ajan olarak N-indolimetilspiroindolin-3,2'-kinazolin türevlerini sentezlemişlerdir. Bu moleküller doğal biyoaktif spiroindol olan coerulecine ve E527 molekülü temel alınarak tasarlanmıştır. Moleküllerin etkinliği, memeli SIRT1'in mayalardaki homologu olan Sir2 proteini üzerinde denenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre 5-metoksi-N-sulfonylindol taşıyan birleşiklerde güçlü aktivite bulunmuştur (Şekil 15). Yapı etki çalışmalarında 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin çekirdeğinin SIRT1 enziminin hidrofobik cebine yüksek uyum sağladığı, yapıdaki sülfonil grubu ve 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin çekirdeğindeki azot atomunun hidrojen bağı yaparak protein ile etkileşimi arttırdığı gösterilmiştir [45].



Şekil 15. 5-Metoksi-N-sulfonylindol türevleri

Kambinol, SIRT1 inhibitörü olarak tanımlanan moleküller arasındadır [46]. Mahajan ve arkadaşları, kambinolün pirimidindion halkasını izooksazon ile yer değiştirerek SIRT1 inhibisyon aktivitesini arttırmıştır [47]. Panathur ve arkadaşları ise yüksek sitotoksik etkili moleküller elde etmek için indol-izoksazol türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen türevlerden 4-triflorometilbenzil eter gruplu bileşiklerde sitotoksitenin arttığı tespit edilmiş, moleküler bağlanma çalışmalarında SIRT1 aktif bölgesindeki Phe297 ve Phe273'ün molekülün hidrofobik kısmıyla, Asp348 ve Ile347'nin ise hidrofilik kısmı ile etkileşiminin olduğu gösterilmiştir [48] (Şekil 16).

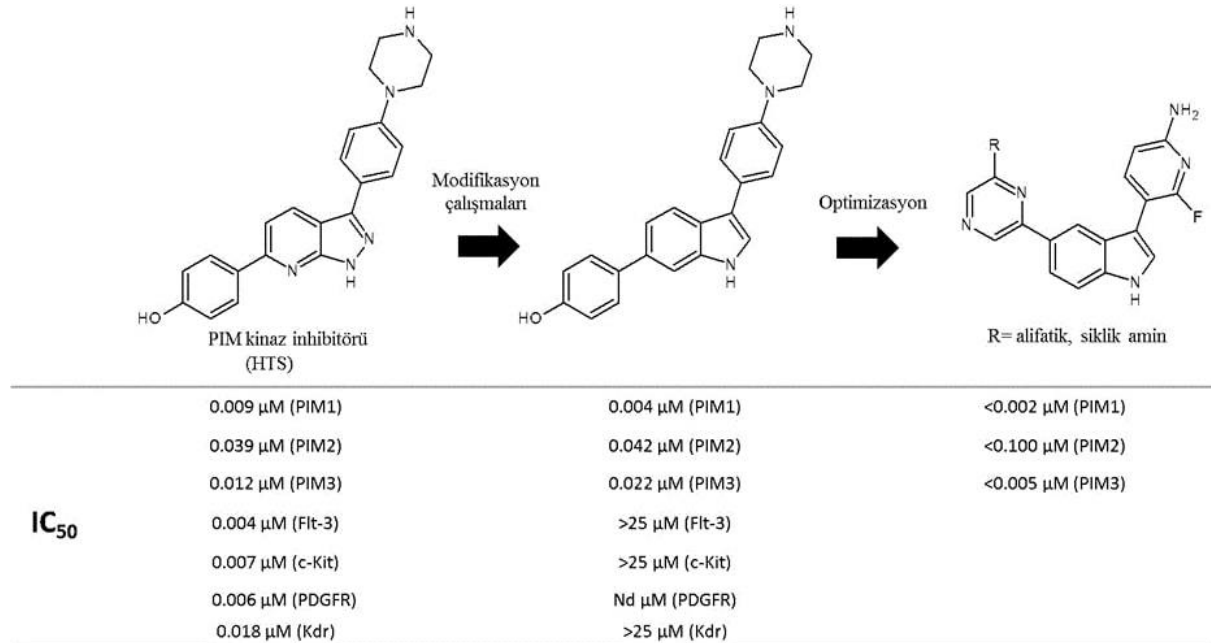


Şekil 16. İndol-izoksazol türevleri tasarımı

2.4. PIM İnhibitörleri

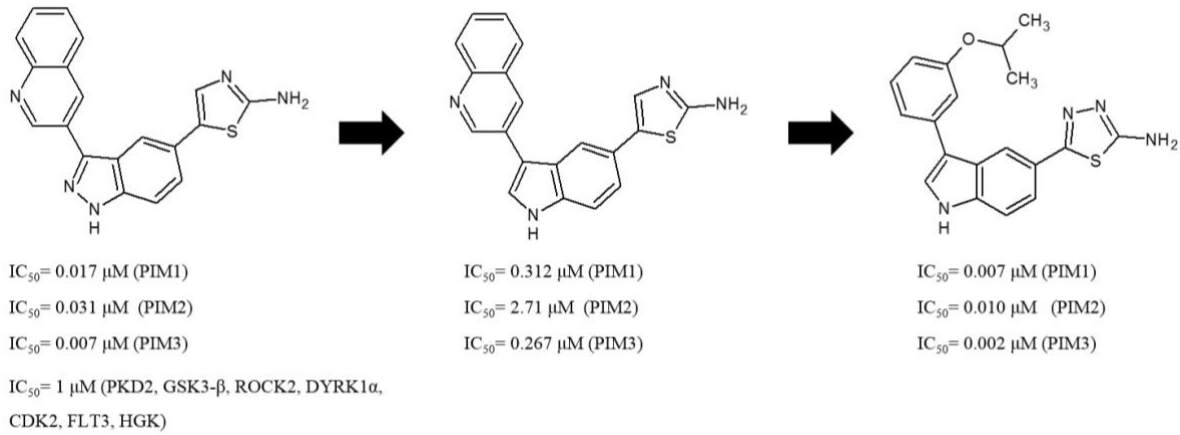
PIM proteinleri, kısa yaşam süreli homolog serin/treonin kinaz ailesinin Ca^{+2} /kalmodulin-bağımlı protein kinazları kategorisinde yer alır. PIM proteinlerinin 3 izoformu farklı hücrelerde bulunur; PIM1; hematopoetik hücrelerde, PIM2; beyin ve lenf hücrelerinde, PIM3; böbrek, meme ve beyin hücrelerinde yer almaktadır. Tüm izoformlar hücrel sağ kalımı, proliferasyonu, farklılaşmayı ve apoptozu kontrol eden kritik rollere sahiptirler. Bu nedenle 3 izoform da kanserle ilişkilidir ve antikanser aktiviteli PIM kinaz inhibitörleri geliştirilirken üç izoform da hedeflenmiştir [49, 50]. Yapılan kristalografik çalışmalar, PIM enzimlerinin diğer kinazlar gibi ATP bağlanma bölgelerinde iki tane hidrojen bağı yapmadığını göstermiştir. PIM kinazdaki Pro123'ün varlığı sadece bir tane hidrojen bağına imkan tanır ve ligantın hidrojen donor özellikte olması gerekir. Enzimin ATP-bağlanma bölgesini seçici olarak işgal ederek aktivitesini gösteren PIM kinaz inhibitörlerin tasarımında yaygın olarak kullanılan ana çekirdek, hidrojen verici NH grubu içeren indol halkasıdır [51-53].

Nishiguchi ve arkadaşları, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinin türevlerini irdelemiş ve ATP bağı bölgeyle sadece piridin çekirdeği üzerindeki NH yapısının etkileşim yaptığını diğer halka azotların yapmadığını bulmuşlardır. Yapılan modifikasyon çalışmalarında, indol ana yapısına sahip kinazlara karşı etki gösteren yeni moleküller tasarlanmıştır. Çalışma sonuçları, 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridinin çekirdeği yerine indol içeren yapıların PIM kinazlara seçici olarak aktivite gösterdiğini ortaya koymuş, ayrıca indol türevlerinde yapılan optimizasyonlar ile aktivite artışını sağlayan süstitüentler belirlenmiştir (Şekil 17) [54].



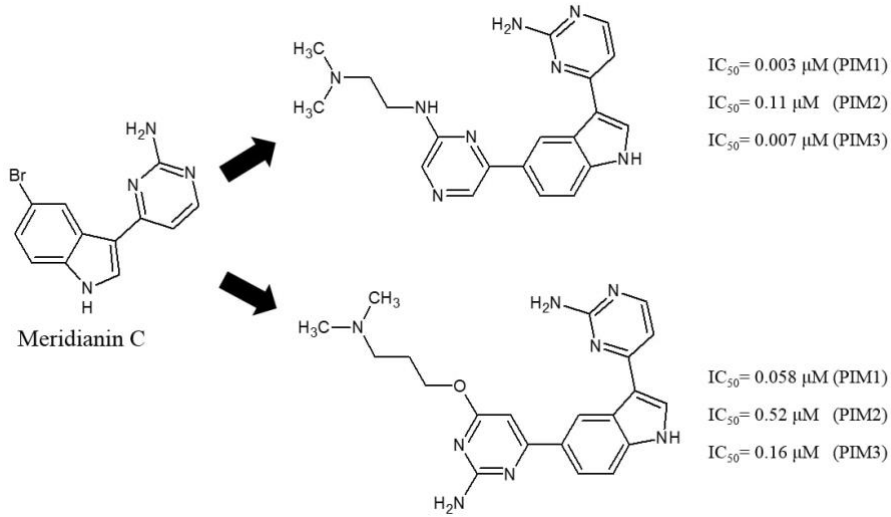
Şekil 17. Selektif PIM inhibitörü 3,5-disüstitüe indollerin modifikasyon ve optimizasyon çalışması

Wu ve arkadaşları, PIM kinaz inhibitör aktivitelerini belirlemek amacıyla 5-(1*H*-indol-5-il)-1,3,4-tiyadiazol-2-amin türevlerini sentezlemiş ve seçici olmayan PIM kinaz aktivite elde etmişlerdir. Çalışmada, moleküllerdeki aminotiyazol grubunun, Asp186, Lys67 ile, indazol grubu NH'nın ise Glu121 ile hidrojen bağı yaparak reseptöre bağlandığı belirlenmiştir. İndazol grubu yerine indol halkası getirilerek oluşturulan yeni seride etkinlik azalmış fakat PIM kinazlara karşı selektivite gözlemlendiği belirlenmiştir. Optimizasyon çalışmalarında, Asp186 ile etkileşen 5 numaralı konum ile glisince zengin bölgeyle etkileşen 3 numaralı konumda değişikliğe gidilmiş ve en etkili bileşiğin 3-(3-izopropoksifenil)-5-(5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-il)indol olduğu tespit edilmiştir (Şekil 18) [55].



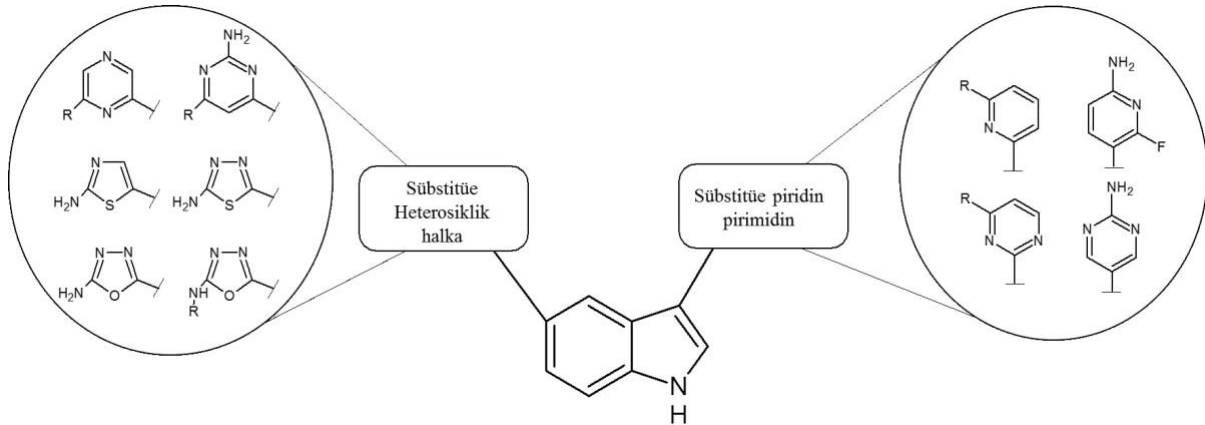
Şekil 18. Selektif PIM inhibitörlerinin optimizasyonu

Marin kaynaklı indol alkaloidi olan meridianin C, kuvvetli protein kinaz inhibitörlerindendir [56]. Meridianin C üzerinde bulunan 2-aminopirimidin, proteinin bağlanma bölgesiyle hidrojen bağı yapabilirken hidrofobik etkileşim gözlenmemektedir. More ve arkadaşları, 5 numaralı konumdaki brom atomunu, süstitüe fenil/heteroaril grupları ile yer değiştirerek, enzim ile hidrofobik etkileşimi arttırmayı hedeflemişlerdir. Aktivite sonuçları, bileşiklerde Lys67 ve Glu89 ile etkileşimlerini sağlayarak, etkinliğin arttığını göstermiştir [57]. Meridianin C'nin bromu ile 2-aminopirimidin'in yer değiştirmesi PIM1 de Lys67 ve Glu89 ile etkileşimi sağlamıştır. Benzer şekilde, Lee ve arkadaşları, meridianin C ve literatür çalışmalarından yola çıkarak 3,5-bis(aminopirimidin)indol türevlerini tasarlayarak PIM inhibitör aktivitesini belirlemişlerdir. Sentezlenen türevler içerisinde 5 nolu karbon atomunda 2-aminopirimidin taşıyan molekülde yüksek aktivite bulunmuş, ayrıca piridin halkasına bağlı aminoalkil yapılarının molekülün etkinliğini ve fizikokimyasal özelliklerini iyileştirdiği raporlanmıştır (Şekil 19) [58].



Şekil 19. Meridianin C'den hareketle tasarlanan 3,5-bis(aminopirimidinil)indol türevleri

Özetle, tüm yapı-etki ilişkileri değerlendirildiğinde, PIM kinazların diğer kinazlardan farkı, Pro123 içeren yapısı sebebiyle sadece tek hidrojen bağı yapabilmektedir. Bu özelliğinden yola çıkarak seçici PIM inhibitörleri tasarlanmıştır. İndol çekirdeği yapısındaki NH ile tek hidrojen bağına imkan sağlaması nedeniyle diğer kinazlara affinitesi düşükken PIM kinazlara karşı yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, hidrofobik etkileşim, enzim affinitesi için büyük önem taşımaktadır. Bütün bu bilgiler ışığında, araştırmalardaki ana farmakofor yapı 3,5-disüstitüe indol halkasıdır. Beşinci karbona bağlanan aminotiyadiazol, aminoooksodiazol gibi heteroaromatik yapılar enzimle hidrojen bağı etkileşimi yaparak aktiviteyi güçlendirir. Üç numaralı karbon atomuna bağlanan piridin ve pirimidin yapıları glisince zengin kısım ile etkileşimi artırarak aktiviteye katkı sağlar (Şekil 20).

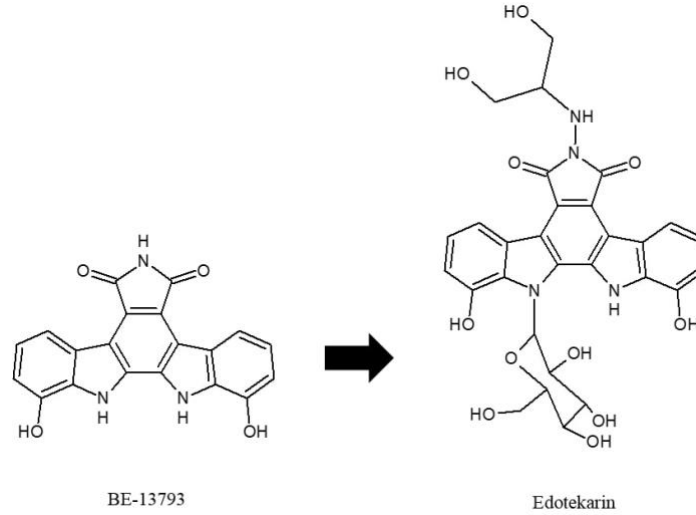


Şekil 20. PIM kinaz inhibitörü olarak 3,5-disüstitüe indollerin yapı-aktivite çalışmaları

2.5. DNA Topoizomeraz İnhibitörleri

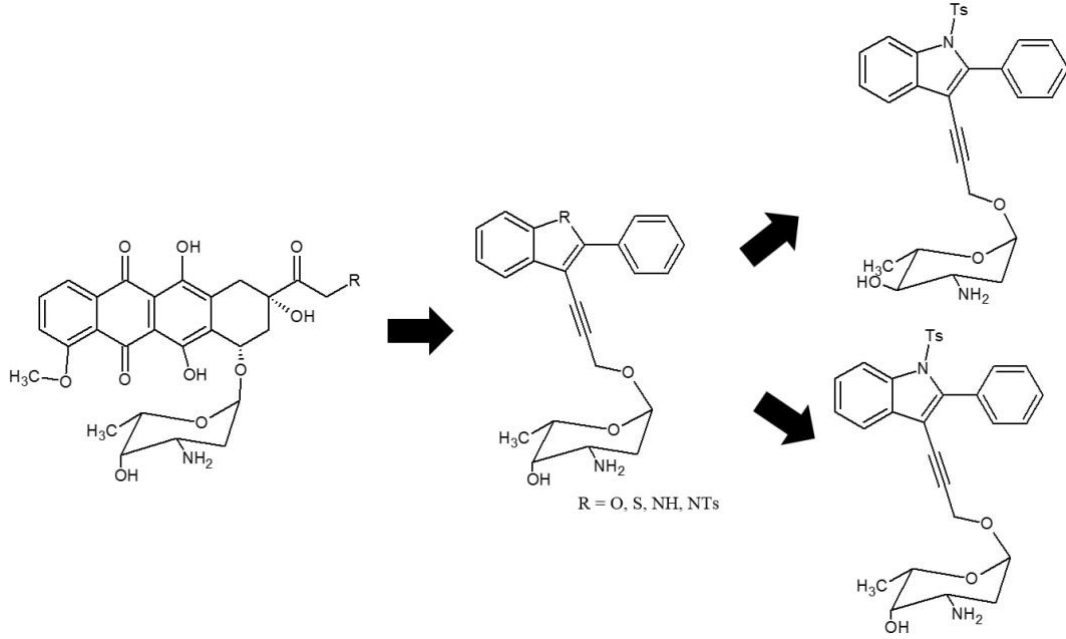
Topoizomerazlar (Top) , DNA replikasyonu, onarımı ve transkripsiyonunda görev alarak, DNA topolojisini kontrol eden enzimlerdir. Bu enzimler (Top I ve II) DNA'nın üç boyutlu şeklini değiştirdikleri için DNA Topoizomeraz olarak isimlendirilirler. DNA replikasyonu sırasında tek zinciri kırarak komşu zincirle tekrar birleşmesini sağlarlar. Ancak, Top inhibitörleriyle onarılamayan zincir kırıkları hücre ölümüne sebep olur. Bu yüzden, bu enzim birçok antikanser molekül için hedef haline gelmiştir. İnterkalasyon ajanı olarak tanımlanan antikanser bileşikler, planar DNA bazları arasına girerek Top enzimlerine etki ederler [59].

1993 yılında, Banyu ilaç firması tarafından *Streptomyces mobarensis*'ten üretilen indolokarbazol türevi BE13793C, lösemi hücresine karşı iyi etkinlik gösteren topoizomeraz inhibitörüdür. Literatürde bu molekülün modifikasyonu ile çeşitli çalışmalar yapılmış olup, Fukasawa tarafından sentezlenen J-1007088 (edotekarin) güçlü DNA Top inhibitör etkinliğiyle klinikte kullanılmaktadır (Şekil 21) [60].



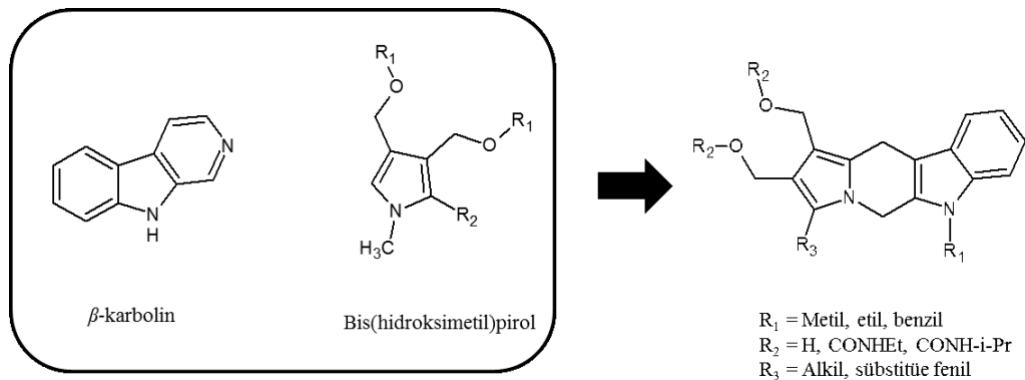
Şekil 21. Edotekarin molekül tasarımı

Antrasiklin antibiyotikleri taşıdıkları antrakınon iskeleti ile DNA interkalatörü olarak hareket ederler. Ancak, antrakınon halkasının serbest oksijen radikallerinin salınışı yüzünden kardiyotoksisiteye sebep olduğu gösterilmiştir [61]. Shi ve arkadaşları, toksisiteye neden olan antrakınon iskeletini basit aromatik halkalarla yer değiştirmişlerdir. Aromatik halka, karbonhidrat grubu ve propargil ara zincir olmak üzere 3 kısım taşıyan maddeler tasarlanarak sentezlenmiştir. İndol halkası taşıyan türevlerde, MCF7, HT29 ve HepG2/C3A hücre hatlarına karşı yüksek sitotoksik aktivite bulunmuş, ayrıca N-tosilindol molekülleri en güçlü Top I ve Top II inhibisyonu sağlamıştır (Şekil 22) [62].



Şekil 22. N-tosilindol molekülleri tasarımı

β -Karbolin, DNA Top enzim inhibisyonu ile etki gösteren doğal antikanser bileşiktir. Chaniyara ve arkadaşları, β -karbolin ve yüksek interkalasyon potansiyeline sahip bis(hidroksimetil)pirol bileşiklerinden hareketle yeni türevler hazırlamış ve bileşiklerin antikanser etkilerini irdelemişlerdir (Şekil 23). Aktivite çalışmalarını, birçok türevin çeşitli kanser hücre hatlarında bis(hidroksimetil)pirolden yüksek antiproliferatif etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Seçilen türevlerde yapılan ksenogreft çalışmasında %99 tümör küçülmesi gözlemlenmiştir ve C3-alkil sübstitüe türevlerin C3-aril sbstitelere oranla daha aktif olduğu belirlenmiştir [63].

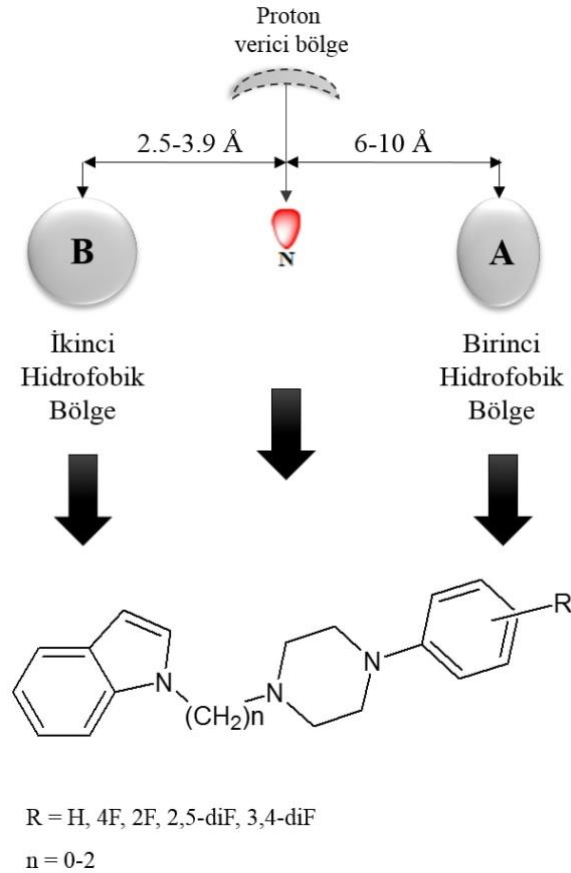


Şekil 23. Bis(hidroksimetil)pirol bileşiklerinden hareketle sentezlenen yeni türevler

2.6. Sigma Reseptör İnhibitörleri

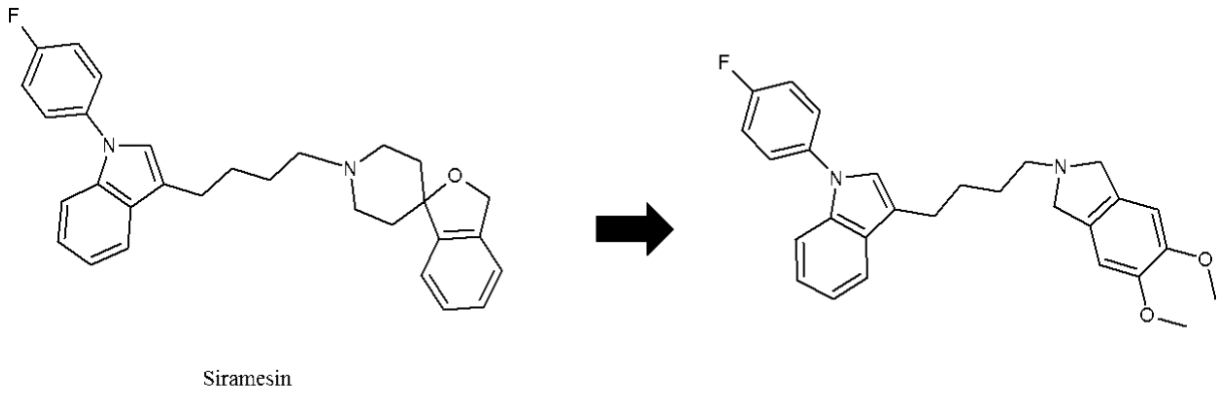
Sigma reseptörleri, merkezi sinir sistemine ve periferik organlara yayılmış halde bulunurlar. Moleküler boyut, farmakolojik aktivite ve biyolojik fonksiyonlarına göre 2 farklı sınıfa ayrılırlar. Sigma-1 (σ_1) reseptörü, iyon kanalları, lipidler, G proteini kenetli reseptör (GPCR) ve diğer sinyal proteinlerinin düzenlenmesinden sorumluyken, sigma-2 (σ_2) reseptörü tümör hücrelerinin çoğalmasında rol oynar. Kanser ile ilişkisi ve tümör hücresine seçici toksisitesi nedeniyle antikanser etkili σ_2 reseptör inhibitörleri üzerine çalışmalar arttırmıştır [64, 65].

Glennon tarafından oluşturulan farmakofor modeline göre, sigma reseptör ligantlarında belirli uzaklıktaki iki hidrofobik grubun arasında bir bazik amino grup olmalıdır [66]. Yarım ve arkadaşları, bu farmakofor modelinden yola çıkarak çeşitli indol türevleri elde etmişlerdir. Elde edilen türevlerin karaciğer (Huh7), meme (MCF7) ve kolon (HCT116) kanser hücrelerinde sitotoksik etkileri ve reseptör bağlanma çalışmaları yapılmıştır. Bileşiklerin yapı-etki ilişkisi incelendiğinde, indol ve piperazin halka azotları arasındaki 3 karbonluk mesafe, selektif σ_2 reseptör aktivitesini doğurmaktadır. Ayrıca piperazin halkasının 4 numaralı azotu ile fenil halkası arasındaki mesafenin artması özellikle σ_1 reseptör aktiviteyi arttırmaktadır [67] (şekil 24).



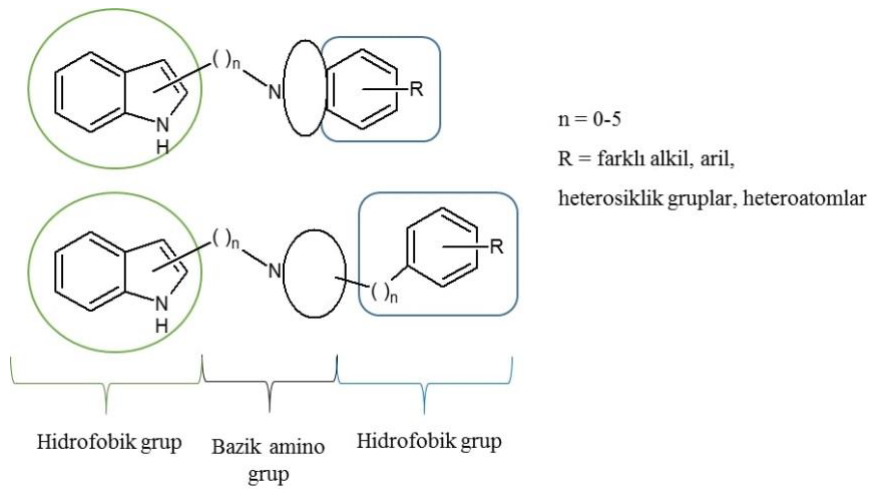
şekil 24. Glennon farmakofor modeline uygun indol türevleri

Siramesin, Lundbeck H tarafından depresyon ve anksiyete tedavisi için geliştirilmiş indol turevi σ_2 reseptör agonistidir [68]. İlerleyen çalışmalarda, tümör hücrelerinin ölümünü uyararak antikanser aktiviteye sahip olduğu raporlanmıştır [69]. Bileşik zerindeki modifikasyon çalışmaları, indol halkasının ve bütilen ara zincirinin σ_2 reseptör selektiviteleri için gerekli olduğunu ortaya koymuştur [70]. Xie ve arkadaşları, siramesin analogları sentezleyerek antikanser etkilerini belirlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin yapı-aktivite ilişkisi incelendiğinde, indol halkasının σ_2 reseptör seçiciliği için gerekli olduğunu göstermiştir (şekil 25) [71].



şekil 25. Siramesin analog molekülü yapısı

Literatür verileri doğrultusunda indol turevi sigma reseptörleri için Glennon farmakofor yapısı yeniden güncellenmiştir. Bu modele göre biri indol olan iki aromatik/hidrofobik grup arasında bazik amino grubu olarak siklik amin bulunur. Grupların doğru modifikasyonu ve optimizasyonu ile güçlü ve selektif yeni sigma reseptör inhibitörleri elde edildiği bildirilmiştir (şekil 26) [70].



şekil 26. İndol yapılı sigma reseptör farmakofor modeli

SONUÇ VE TARTIŞMA

Doğal ve sentetik indol türevi birçok bileŐik, sitotoksik etkinlikleriyle potansiyel antikanser ilaç molekülü olarak raporlanmıştır. Antikanser indoller üzerinde yapılan mekanizma çalışmaları, bu bileşiklerin kanser hücresine farklı biyolojik yapıları hedef alarak etki ettiğini ortaya çıkarmıŐtır. İndol türevli antikanser ajanlar için tblin polimerizasyonu başta olmak üzere, HDAC, SIRT, PIM kinaz, DNA topoizomeraz ve $\sigma 2$ reseptörü hedef yapılar olarak tanımlanmıştır. İndol halkasından hareketle sentezlenen HDAC inhibitörlerinin önemli bir kısmı klinik araŐtırmalara girmiŐ ve antikanser ajan olarak klinik kullanıma sunulmuştur. Bu derlemede, indol halkalı, tümör hücresine seçici HDAC inhibitörlerinin ortaya çıkıŐı ve bileşiklerin fizikokimyasal özellikleri iyileŐtirilerek seçiciliğin geliŐtirildiđi çalışmaları özetlenmektedir.

HDAC inhibitörüne benzer Şekilde indol yapılı kinaz inhibitörleri irdelenmiŐ fakat kinazlar arasında seçicilik problemi yaŐanmıŐtır. Kinaz ailesinin 510 üyeli olduğu düŐünüldüđünde, selektif kinaz inhibitör tasarımı oldukça zordur. Ancak, PIM kinaz ailesinin kristal yapısı incelendiğinde, ATP'nin adenin kısmı ile sadece 1 hidrojen bağı yaptığı gözlenmiştir. PIM kinazlara özgü bu özellik, indol çekirdeğe sahip, seçici PIM kinaz inhibitör tasarımını mümkün kılmıŐtır. 3,5-Disbstite indollerin PIM kinaz seçiciliği ve yüksek antikanser etkinliği raporlanmıştır. İndol yapılı DNA topoizomeraz ve σ reseptörlerini hedefleyen yapılarda, ilaç reseptör etkileşimlerini ortaya çıkaran modellemeler, rasyonel ilaç tasarımının kilit noktasıdır.

Sonuç olarak, bitkisel ya da marin kaynaklı elde edilen doğal indoller üzerinde doğru modifikasyonlar veya hibrit indollerin tasarlanması ile kanser hücreleri üzerinde seçici biyolojik hedeflere sahip nc moleküllerin geliştirilmesi mümkün olmuştur. İlave olarak, kanser hücresinde farklı yolakları hedefleyen hibrit indollerin tasarlanması, tedavide daha etkin ve ilaç direncinin üstesinden gelen yeni bileşiklerin keŐfini de mümkün kılabilecektir. Seçici biyolojik hedeflere sahip antikanser ilaç geliştirilmesine yönelik araştırmalar ile kanser terapilerindeki yüksek yan etki, düşük etkinlik ve ilaç direnci gibi problemler zlebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Jayashree, B. S., Nigam, S., Pai, A., Patel, H. K., Reddy, N. D., Kumar, N., Rao, C. M. (2015). Targets in anticancer research-A review. *Indian Journal of Experimental Biology*, 53(8), 489-507
2. Evan, G. I., Vousden, K. H. (2001). Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411(6835), 342-348.
3. Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70.
4. Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69-90.

5. Emami, S., Dadashpour, S. (2015). Current developments of coumarin-based anti-cancer agents in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 102, 611-630.
6. Sharma, S. (2009). Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology: Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 30(1), 1-8.
7. Olgen, S. (2018). Overview on anticancer drug design and development. *Current Medicinal Chemistry*, 25(15), 1704-1719.
8. Queiroz, M. J. R., Abreu, A. S., Carvalho, M. S. D., Ferreira, P. M., Nazareth, N., Nascimento, M. S. J. (2008). Synthesis of new heteroaryl and heteroannulated indoles from dehydrophenylalanines: Antitumor evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(10), 5584-5589.
9. Evans, B. E., Rittle, K. E., Bock, M. G., DiPardo, R. M., Freidinger, R. M., Whitter, W. L., Lundell, G. F., Veber, D. F., Anderson, P. S., Chang, R. S. L., Lotti, V. J., Cerino, D. J., Chen, T. B., Kling, P. J., Kunkel, K. A., Springer, J. P., Hirshfield J. (1988). Methods for drug discovery: Development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31(12), 2235-2246.
10. Sa, A., Fernando, R., Barreiro, E. J., Fraga, M., Alberto, C. (2009). From nature to drug discovery: The indole scaffold as a 'privileged structure'. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 9(7), 782-793.
11. Dadashpour, S., Emami, S. (2018). Indole in the target-based design of anticancer agents: A versatile scaffold with diverse mechanisms. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 150, 9-29.
12. Cragg, G. M., Newman, D. J. (2005). Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2), 72-79.
13. Gul, W., Hamann, M. T. (2005). Indole alkaloid marine natural products: An established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases. *Life Sciences*, 78(5), 442-453.
14. Almagro, L., Fernández-Pérez, F., Pedreño, M. (2015). Indole alkaloids from *Catharanthus roseus*: Bioproduction and their effect on human health. *Molecules*, 20(2), 2973-3000.
15. Bradner, W. T. (2001). Mitomycin C: A clinical update. *Cancer Treatment Reviews*, 27(1), 35-50.
16. Shabani, S. H. S., Tehrani, S. S. H., Rabiei, Z., Enferadi, S. T., Vannozzi, G. P. (2015). *Peganum harmala* L.'s anti-growth effect on a breast cancer cell line. *Biotechnology Reports*, 8, 138-143.
17. Kumar, D., Rawat, D. S. (2011). Marine natural alkaloids as anticancer agents. In: K. V. Tiwari (Eds.) *Opportunity, challenge and scope of natural products in medicinal chemistry*, (pp. 213-268). Kerala: Research Signpost
18. Lake, R. J., Blunt, J. W., Munro, M. H. G. (1989). Eudistomins from the New Zealand ascidian *Ritterella sigillinoides*. *Australian Journal of Chemistry*, 42(7), 1201-1206.

19. Hutchins, S. M., Chapman, K. T. (1996). Fischer indole synthesis on a solid support. *Tetrahedron Letters*, 37(28), 4869-4872.
20. Yun, W., Mohan, R. (1996). Heck reaction on solid support: Synthesis of indole analogs. *Tetrahedron Letters*, 37(40), 7189-7192.
21. Howard, J., Hyman, A. A. (2003). Dynamics and mechanics of the microtubule plus end. *Nature*, 422(6933), 753-758.
22. Ems-McClung, S. C., Walczak, C. E. (2010). Kinesin-13s in mitosis: Key players in the spatial and temporal organization of spindle microtubules. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 21(3), 276-282.
23. Kaur, R., Kaur, G., Gill, R. K., Soni, R., Bariwal, J. (2014). Recent developments in tubulin polymerization inhibitors: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 89-124.
24. Guan, Q., Han, C., Zuo, D., Zhai, M., Li, Z., Zhang, Q., Zhai, Y., Jiang, X., Bao, K., Wu, Y., Zhang, W. (2014). Synthesis and evaluation of benzimidazole carbamates bearing indole moieties for antiproliferative and antitubulin activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 87, 306-315.
25. Woods, J. A., Hadfield, J. A., Pettit, G. R., Fox, B. W., McGown, A. T. (1995). The interaction with tubulin of a series of stilbenes based on combretastatin A-4. *British Journal of Cancer*, 71(4), 705-711.
26. Patil, R., Patil, S. A., Beaman, K. D., Patil, S. A. (2016). Indole molecules as inhibitors of tubulin polymerization: Potential new anticancer agents, an update (2013–2015). *Future Medicinal Chemistry*, 8(11), 1291-1316.
27. Brancale, A., Silvestri, R. (2007). Indole, a core nucleus for potent inhibitors of tubulin polymerization. *Medicinal Research Reviews*, 27(2), 209-238.
28. Rey, D. B., Ramos, A. C., Caballero, E., Inchausti, A., Yaluff, G., Medarde, M., Arlas, A. R., Feliciano, S. A. (1999). Leishmanicidal activity of combretastatin analogues and heteroanalogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 9(18), 2711-2714.
29. Liou, J. P., Chang, Y. L., Kuo, F. M., Chang, C. W., Tseng, H. Y., Wang, C. C., Yang, Y. N., Chang J. Y., Lee, S. J., Hsieh, H. P. (2004). Concise synthesis and structure-activity relationships of combretastatin A-4 analogues, 1-aryloindoles and 3-aryloindoles, as novel classes of potent antitubulin agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(17), 4247-4257.
30. Gong, F., Miller, K. M. (2013). Mammalian DNA repair: HATs and HDACs make their mark through histone acetylation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 750(1-2), 23–30.
31. Chao, S. W., Chen, L. C., Yu, C. C., Liu, C. Y., Lin, T. E., Guh, J. H., Wang, C. Y., Chen C. Y., Hsu, K. C., Huang, W. J. (2018). Discovery of aliphatic-chain hydroxamates containing indole derivatives with potent class I histone deacetylase inhibitory activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 792-805.
32. Dokmanovic, M., Clarke, C., Marks, P. A. (2007). Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Molecular Cancer Research*, 5(10), 981-989.

33. Küçüköğlü, K. (2013). Histonların asetilasyonu ve Histon deasetilaz inhibitörleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pharmacy Sciences*, 2(2), 55-73.
34. Verma, M., Kumar, V. (2018). Epigenetic Drugs for Cancer and Precision Medicine. In: A. Moskolev, and M. A. Vairserman (Eds.), *Epigenetics of Aging and Longevity* (pp. 439-451). Cambridge: Academic Press.
35. Atadja, P. (2009). Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges. *Cancer Letters*, 280(2), 233-241.
36. Marks, P. A. (2007). Discovery and development of SAHA as an anticancer agent. *Oncogene*, 26(9), 1351-1356.
37. Miller, T. A., Witter, D. J., Belvedere, S. (2003). Histone deacetylase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(24), 5097-5116.
38. Dai, Y., Guo, Y., Guo, J., Pease, L. J., Li, J., Marcotte, P. A., Glaser, K. B., Tapang, P., Albert, D. H., Richardson, P. L., Davidsen, S. K., Michaelides, M. R. (2003). Indole amide hydroxamic acids as potent inhibitors of histone deacetylases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(11), 1897-1901.
39. Remiszewski, S. W., Sambucetti, L. C., Bair, K. W., Bontempo, J., Cesarz, D., Chandramouli, N., Chen, R., Cheung, M., Cornell-Kennon, S., Dean, K., Diamantidis, G., France, D., Green, M. A., Howell, K. L., Kashi, R., Kwon, P., Lassota, P., Martin, M. S., Mou, Y., Perez, L. B., Sharma, S., Smith, T., Sorensen, E., Taplin, F., Trogani, N., Versace, R., Walker, H., Weltchek-Engler, S., Wood, A., Wu, A., Atadja, P. (2003). N-Hydroxy-3-phenyl-2-propenamides as novel inhibitors of human histone deacetylase with *in vivo* antitumor activity: Discovery of (2E)-N-Hydroxy-3-[4-[[[(2-hydroxyethyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amino]methyl]phenyl]-2-propenamide (NVP-LAQ824). *Journal of Medicinal Chemistry*, 46(21), 4609-4624.
40. Harting, K., Knöll, B. (2010). SIRT2-mediated protein deacetylation: An emerging key regulator in brain physiology and pathology. *European Journal of Cell Biology*, 89(2-3), 262-269.
41. Kulić, A., Skerlev, S. M., Plavetić, D. N., Belev, B., Oguić, K. S., Ivić, M., Vrbanec, D. (2014). Sirtuins in tumorigenesis. *Periodicum Biologorum*, 116(4), 381-386.
42. Villalba, J. M., Alcaín, F. J. (2012). Sirtuin activators and inhibitors. *Biofactors*, 38(5), 349-359.
43. Botta, G., P De Santis, L., Saladino, R. (2012). Current advances in the synthesis and antitumoral activity of SIRT1-2 inhibitors by modulation of p53 and pro-apoptotic proteins. *Current Medicinal Chemistry*, 19(34), 5871-5884.
44. Napper, A. D., Hixon, J., McDonagh, T., Keavey, K., Pons, J. F., Barker, J., Yau, W. T., Amouzegh, P., Flegg, A., Halmelin, E., Thomas, R. J., Kates, M., Jones, S., Navia, M. A., Saunders, J. O., Distefano, P. S., Curtis, R. (2005). Discovery of indoles as potent and selective inhibitors of the deacetylase SIRT1. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(25), 8045-8054.
45. Rambabu, D., Raja, G., Sreenivas, B. Y., Seerapu, G. P. K., Kumar, K. L., Deora, G. S., Haldar D., Rao, B. V. B., Pal, M. (2013). Spiro heterocycles as potential inhibitors of SIRT1: Pd/C-

- mediated synthesis of novel N-indolylmethyl spiroindoline-3, 2'-quinazolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(5), 1351-1357.
46. Medda, F., Russell, R. J., Higgins, M., McCarthy, A. R., Campbell, J., Slawin, A. M., Lane, D. P., Lain, S., Westwood, N. J. (2009). Novel cambinol analogs as sirtuin inhibitors: synthesis, biological evaluation, and rationalization of activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(9), 2673-2682.
47. Mahajan, S. S., Scian, M., Sripathy, S., Posakony, J., Lao, U., Loe, T. K., Leko, V., Thalhofer, A., Schuler, A. D., Bedalov, A., Simon, J. A. (2014). Development of pyrazolone and isoxazol-5-one cambinol analogues as sirtuin inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(8), 3283-3294.
48. Panathur, N., Gokhale, N., Dalimba, U., Koushik, P. V., Yogeewari, P., Sriram, D. (2015). New indole-isoxazolone derivatives: Synthesis, characterisation and in vitro SIRT1 inhibition studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(14), 2768-2772.
49. Warfel, N. A., Kraft, A. S. (2015). PIM kinase (and Akt) biology and signaling in tumors. *Pharmacology & Therapeutics*, 151, 41-49.
50. Blanco-Aparicio, C., Carnero, A. (2013). Pim kinases in cancer: diagnostic, prognostic and treatment opportunities. *Biochemical Pharmacology*, 85(5), 629-643.
51. Cheney, I. W., Yan, S., Appleby, T., Walker, H., Vo, T., Yao, N., Hamatake, R., Hong, Z., Wu, J. Z. (2007). Identification and structure-activity relationships of substituted pyridones as inhibitors of Pim-1 kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(6), 1679-1683.
52. Rathi, A. K., Syed, R., Singh, V., Shin, H. S., Patel, R. V. (2017). Kinase inhibitor indole derivatives as anticancer agents: A Patent Review. *Recent Patents on Anti-cancer Drug Discovery*, 12(1), 55-72.
53. Akué-Gédu, R., Rossignol, E., Azzaro, S., Knapp, S., Filippakopoulos, P., Bullock, A. N., Bain, J., Cohen, P., Prudhomme, M., Anizon, F., Moreau, P. (2009). Synthesis, kinase inhibitory potencies, and in vitro antiproliferative evaluation of new Pim kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52(20), 6369-6381.
54. Nishiguchi, G. A., Atallah, G., Bellamacina, C., Burger, M. T., Ding, Y., Feucht, P. H., Garcia, P. D., Han, W., Klivansky L., Lindvall, M. (2011). Discovery of novel 3, 5-disubstituted indole derivatives as potent inhibitors of Pim-1, Pim-2, and Pim-3 protein kinases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21(21), 6366-6369.
55. Wu, B., Wang, H. L., Cee, V. J., Lanman, B. A., Nixey, T., Pettus, L., Reed, A. B., Wurz, R. P., Guerrero, N., Sastri, C., Winston J., Lipford, J. R., Lee, M. R., Mohr, C., Kristin, L., Andrews, K. L., Tasker, A. S. (2015). Discovery of 5-(1*H*-indol-5-yl)-1, 3, 4-thiadiazol-2-amines as potent PIM inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(4), 775-780.
56. Bharate, S. B., Yadav, R. R., Battula, S., Vishwakarma, R. A. (2012). Meridianins: Marine-derived potent kinase inhibitors. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 12(7), 618-631.
57. More, K. N., Jang, H. W., Hong, V. S., Lee, J. (2014). Pim kinase inhibitory and antiproliferative activity of a novel series of meridianin C derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(11), 2424-2428.

58. Lee, J., More, K. N., Yang, S. A., Hong, V. S. (2014). 3, 5-Bis (aminopyrimidinyl) indole Derivatives: Synthesis and evaluation of pim kinase inhibitory activities. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 35(7), 2123-2129.
59. Charmantray, F., Martelli, A. (2001). Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy. *Current Pharmaceutical Design*, 7(17), 1703-1724.
60. Sherer, C., Snape, T. J. (2015). Heterocyclic scaffolds as promising anticancer agents against tumours of the central nervous system: Exploring the scope of indole and carbazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 552-560.
61. Pai, V. B., Nahata, M. C. (2000). Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Agents. *Drug Safety*, 22(4), 263-302.
62. Shi, W., Marcus, S. L., Lowary, T. L. (2011). Cytotoxicity and topoisomerase I/II inhibition of glycosylated 2-phenyl-indoles, 2-phenyl-benzo [b] thiophenes and 2-phenyl-benzo [b] furans. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 19(1), 603-612.
63. Chaniyara, R., Tala, S., Chen, C. W., Zang, X., Kakadiya, R., Lin, L. F., Chen, C. H., Chien S. I., Chou T. C., Tsai T. H., Lee T. C., Shah, A., Su, T. S. (2013). Novel antitumor indolizino [6, 7-b] indoles with multiple modes of action: DNA cross-linking and topoisomerase I and II inhibition. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56(4), 1544-1563.
64. Kashiwagi, H., McDunn, J. E., Simon, P. O., Goedegebuure, P. S., Xu, J., Jones, L., Chang, K., Johnston, F., Trinkaus, K., Hotchkiss, R. S., Mach, R. H., Hawkins, W. G. (2007). Selective sigma-2 ligands preferentially bind to pancreatic adenocarcinomas: applications in diagnostic imaging and therapy. *Molecular Cancer*, 6(1), 48-60.
65. Ostefeld, M. S., Fehrenbacher, N., Høyer-Hansen, M., Thomsen, C., Farkas, T., Jäätelä, M. (2005). Effective tumor cell death by σ -2 receptor ligand siramesine involves lysosomal leakage and oxidative stress. *Cancer Research*, 65(19), 8975-8983.
66. Glennon, R. A., Ablordeppey, S. Y., Ismaiel, A. M., El-Ashmawy, M. B., Fischer, J. B., Howie, K. B. (1994). Structural features important for σ -1 receptor binding. *Journal of Medicinal Chemistry*, 37(8), 1214-1219.
67. Yarim, M., Köksal, M., Schepmann, D., Wünsch, B. (2011). Synthesis and in vitro evaluation of novel indole-based sigma receptors ligands. *Chemical Biology & Drug Design*, 78(5), 869-875.
68. Heading, C. (2001). Siramesine H Lundbeck. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2(2), 266-270.
69. Česen, M. H., Repnik, U., Turk, V., Turk, B. (2013). Siramesine triggers cell death through destabilisation of mitochondria, but not lysosomes. *Cell Death & Disease*, 4(10), e818.
70. Abate, C., Perrone, R., Berardi, F. (2012). Classes of sigma2 (σ 2) receptor ligands: Structure affinity relationship (SAR) studies and antiproliferative activity. *Current Pharmaceutical Design*, 18(7), 938-949.
71. Xie, F., Kniess, T., Neuber, C., Deuther-Conrad, W., Mamat, C., Lieberman, B. P., Liu, B., Mach, R. H., Brust, P., Steinbach, J., Pietzsch, J., Jia, H. (2015). Novel indole-based sigma-2

receptor ligands: Synthesis, structure–affinity relationship and antiproliferative activity. *Medicinal Chemistry Communications*, 6(6), 1093-1103.