



SÜLFONAMİDOBENZOTİYAZOL TÜREVİ hGSTP1-1 İNİHİTÖRLERİNİN TASARIMI

DESIGN OF SULFONAMIDOBENZOTHIAZOLE DERIVATIVES AS hGSTP1-1 INHIBITORS

Kayhan BOLELLİ^{1,2,*}

¹Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

²Lumilabs Ltd. Şti., Ulus, 06050, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Glutasyon Transferazlar (GST), ekzojen ve endojen kaynaklı, elektrofilik ve hidrofobik bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu katalizleyen Faz-II detoksifikasyon enzim ailesidir. GST izozimlerinden en önemlisi olan hGSTP1-1'in çok farklı insan kaynaklı tümörde fazla miktarda salgılandığı ve kanser tedavisinde çoklu ilaç direnç (MDR) gelişimine sebep olduğu bilinmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı son zamanlarda hGSTP1-1 enzimi kanser tedavisi için bir hedef haline gelmiştir. Bu çalışmanın amacı yeni hGSTP1-1 inhibitörleri tasarlamaktır.

Gereç ve Yöntem: 5F-203 bileşiğinden hareketle, önilaç şeklinde etki gösterebileceği düşünülen bir seri sülfonamidobenzotiyazol türevi bileşik tasarlanmıştır. Bu bileşiklerin hGSTP1-1 enzimi ile etkileşimlerini incelemek üzere Schrodinger Maestro programı kullanılarak moleküler doking çalışmaları yapılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: Bu çalışmada 5F-203 bileşiğinden hareketle, önilaç şeklinde etki gösterebileceği düşünülen bileşiklerin, GST enzimi aracılığıyla metabolizasyonu sırasında gerçekleşen hidrolizle 5F-203 ve türevi bileşikler açığa çıkararak antitümör özellik gösterebilecekleri düşünülmüştür. Tasarlanan bileşiklerin hGSTP1-1 enzimi ile etkileşimlerini incelemek üzere yapılan doking çalışmalarına göre bileşiklerin tamamının hGSTP1-1 enzimi ile kuvvetli etkileşimlerinin olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin tamamının hGSTP1-1 enzim inhibisyonu için önemli olan Arg13 ve Tyr7 ile hidrojen bağı ve Tyr108 ile pi-pi etkileşimleri gösterdiği belirlenmiştir. Bir sonraki basamak olarak bu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilecek ve hGSTP1-1 enzimi üzerindeki etkileri deneysel olarak test edilecektir. Böylece yapı-etki ilişkileri tanımlanarak daha etkili yeni bileşiklerin tasarlanması ve böylece direnç mekanizması inhibe edilerek antikanser ilaçların etkinliğinin artırılması söz konusu olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: antikanser, doking, hGSTP1-1, ilaç direnci, sülfonamidobenzotiyazol

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Kayhan Bolelli
e-posta / e-mail: bolelli@ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +90 312 203 3086

ABSTRACT

Objective: *The glutathione transferases (GSTs) are a family of widely distributed Phase II detoxification enzymes that catalyse the conjugation of exogenous and endogenous electrophilic and hydrophobic compounds. GSTP1-1 is frequently overexpressed in rat and human tumours. It is suggested that overexpression of hGSTP1-1 by human tumor cells may play a role in multi drug resistance (MDR) to cancer chemotherapy. Hence, hGSTP1-1 can be a promising target for cancer treatment. The aim of this study is to design new hGSTP1-1 inhibitors.*

Material and Method: *a series of sulfonamidobenzothiazole derivatives which are thought to act as prodrug have been designed based on the 5F-203 compound. To examine the interactions of these compounds with the hGSTP1-1 enzyme, molecular docking studies were carried out, by using the Schrodinger Maestro Software.*

Result and Discussion: *In this study, considering the compound 5F-203, it is thought that the compounds thought to be effective in the form of prodrugs may exhibit antitumor properties by releasing 5F-203 and its derivative compounds by hydrolysis during metabolism by GST enzyme. It has been observed that all of the compounds have strong interactions with the enzyme hGSTP1-1, according to the docking studies conducted to examine the interactions of the designed compounds with the enzyme hGSTP1-1. It was determined that all of the compounds showed hydrogen bonding with Arg13 and Tyr7, which are important for hGSTP1-1 enzyme inhibition, and pi-pi interactions with Tyr108. As a next step, the synthesis of these compounds will be carried out and their effects on the enzyme hGSTP1-1 will be tested experimentally. Thus, by defining structure-activity relationships, it can be possible to design more effective new compounds and increase the effectiveness of anticancer drugs by inhibiting the resistance mechanism.*

Keywords: *anticancer, docking, drug resistance, hGSTP1-1, sulfonamidobenzothiazole*

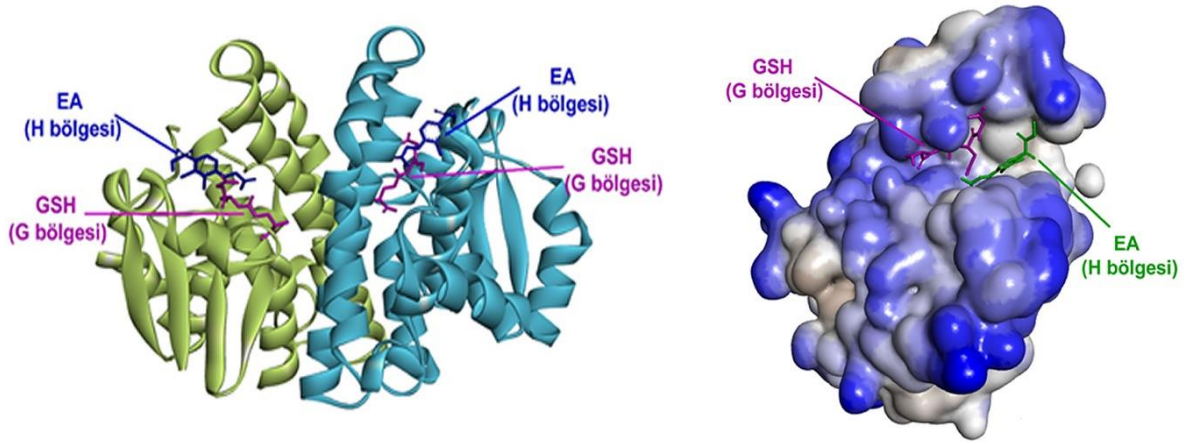
GİRİŞ

Çoklu ilaç direnci (MDR) günümüzde kanser tedavisinde en büyük engeli oluşturmaktadır. Bu direnç gelişimi, ilaca karşı permeabilitenin değişmesi ve hücrede GSH ile GST enzim seviyelerinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir [1]. Bu bilgilere ilave olarak son yıllarda yapılan çalışmalar, π ve μ sınıfı GST enzimlerinin, hücresel yaşam ve ölüm sinyal iletimine katılan mitojenle aktive edilmiş protein kinaz (MAP kinaz) yolağındaki düzenleyici rolünün de kemoterapötik ilaçlara direnç gelişmesinde etkili olduğunu göstermiştir [2]. Bu nedenlerle kemoterapide, geleneksel kanser ilaçlarının (alkilleyici ajanlar) etkinliğinin düzenlenmesinde, GST enzim inhibitörlerinin kullanımının faydalı olabileceği düşüncesi doğmuştur.

Glutasyon transferazlar (GST), ekzojen ve endojen kaynaklı, elektrofilik bileşiklerin glutasyon (GSH) ile konjugasyonunu sağlayarak, genellikle daha kolay atılabilen ve daha az toksik metabolitlere dönüşümünü katalizleyen Faz II detoksifikasyon enzim ailesinin bir üyesidir [3]. GST izozimlerinden en önemlisi olan hGSTP1-1'in çok farklı insan kaynaklı tümörde fazla miktarda salgılandığı ve bu sistemle metabolize olan pek çok kanser ilacının metabolizmasını hızlandırarak; ilaçla hedeflenen etkiye ulaşamamasına, bir başka deyişle çoklu ilaç direnç (MDR) gelişimine sebep olduğu bilinmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı son zamanlarda hGST P1-1 enzimi kanser tedavisi için bir hedef haline gelmiştir [4].

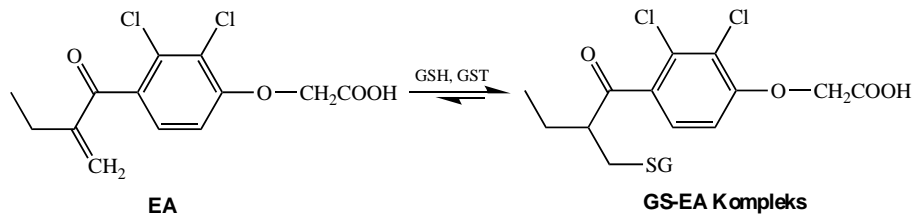
Doğada glutasyon S-transferaz aktivitesi gösteren enzimler, mitokondriyal, mikrozomal ve sitozolik olmak üzere üç alt gruptan oluşmaktadır [5,6]. Bu gruplardan, memelilerdeki sitozolik GST

enzimleri, kimyasal özellikleri, immünojenik reaktiviteleri ve aminoasit diziliş benzerliklerine göre alfa (α), zeta (ζ), teta (θ), pi (π), mü (μ), sigma (σ) ve omega (ω) olarak 7 alt gruba ayrılırlar [7]. Enzim, korunumlu dizileri içeren GSH bağlama bölgesi (G bölgesi) ve farklı substratları bağlayabilen hidrofobik bölge (H bölgesi) olmak üzere iki bölge içermektedir [8-10]. Herbir alt birimde de iki domain bulunmaktadır. Yaklaşık 80 rezidü uzunluğundaki *N*-terminal domaininde α/β yapısal birimleri hakimdir. Tüm GST sınıflarında bu domain dizileri GSH'ı spesifik olarak bağlamak için korunmuşlardır. C-terminal domain ise tamamen α -helikal yapılardan oluşmaktadır. Hidrofobik bağlanma bölgesi (H bölgesi) iki domain arasında olup, çoğu hidrofobik bileşik bu bölge ile etkileşmektedir (Şekil 1) [4,7,11].



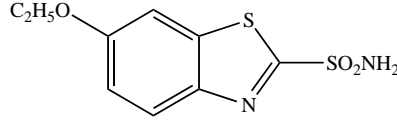
Şekil 1. Dimerik hGST P1-1 enziminin kristal yapısı (solda) ve hidrofobik yüzey alanı görünümü (sağda)

1968 yılında diüretik olarak kullanıma sunulan Etakrinik asit (EA), GST inhibitörü olarak incelenen ilk bileşiktir [12-14]. Bu bileşik, GSH'nin tiyol grubuna "Micheal eklemesi" konjugasyonu yoluyla bağlanıp (Şekil 2), GSH'ı tüketmesinin yanı sıra, substrat bağlanma bölgesi (H bölgesi)'ne doğrudan bağlanarak, GST A, M ve P'nin inhibe edilmesinden sorumludur [6,15-16].



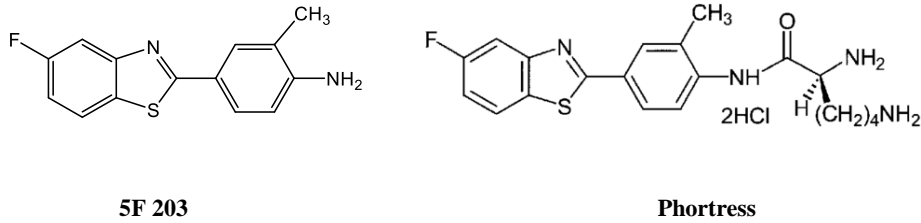
Şekil 2. GS-EA kompleks oluşumu

Zhao ve ark. [17], sülfonamit taşıyan bileşiklerin GST-katalizli hidrolizini incelemişler. Benzotiyazol-2-sülfonamit türevi bileşiklerin GST enzimi için iyi bir substrat olduğunu belirlemişlerdir (Şekil 3).



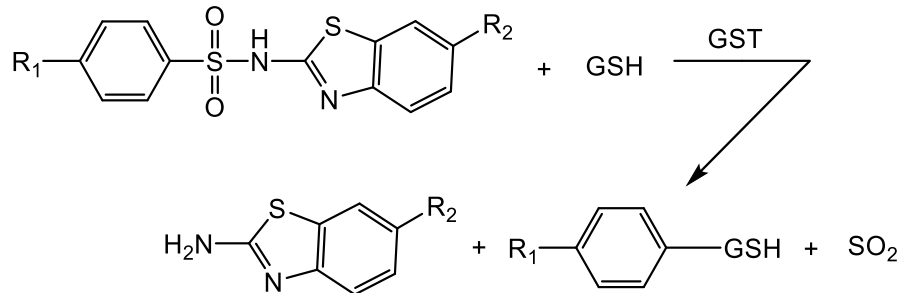
Şekil 3. Benzotiyazol-2-sülfonamit türevi bileşikler

2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol (5F 203) bileşiği ve onun lizilamit yapısındaki ön ilacı, phortress kanser hastalığına karşı potent ve selektif etkileri nedeniyle klinik çalışmaları halen devam eden bileşiklerdir (Şekil 4) [18]. Ayrıca sülfonamit yapısı taşıyan birçok inhibitör bileşik de rapor edilmiştir [19].



Şekil 4. 5F 203 bileşiği ve onun lizilamit yapısındaki ön ilacı (Phortress)

Bu proje kapsamında 5F 203 bileşiğinden hareketle önilaç şeklinde etki gösterebileceği düşünülen bir seri sülfonamidobenzotiyazol türevi bileşik tasarlanmış ve sentezleri gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin, metabolizma sonucu gerçekleşen hidrolizle 5F 203 ve türevi bileşikler açığa çıkararak antitümör özellik gösterirken molekülden ayrılan diğer kısmın da hGSTP1-1 inhibitörü özellik gösterebileceği düşünülmektedir (Şekil 5). Böylece direnç mekanizması inhibe edilerek ilacın etkinliğinin artırılması söz konusu olacaktır.



Şekil 5. Sülfonamit türevi bileşiklerin GST-katalizli olası hidroliz reaksiyonu (R_1 : H, Cl, F, Br, CF_3 ; R_2 : H, F)

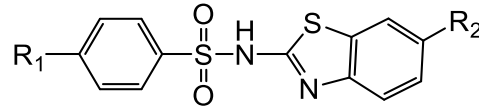
GEREÇ VE YÖNTEM

Moleküler doking teknikleri, bilgisayar destekli rasyonel ilaç tasarımı da ilaç adayları (ligantlar) ile enzim, nükleik asit, reseptör proteinlerinin birbirine nasıl uyum gösterdiklerini araştırmak için kullanılan önemli tartışılmaz bir yöntemdir [20-22]. Doking çalışmalarında, üç boyutlu yapısı belli olan enzime bağlanma enerjileri belirlenebilmekte ve enzimin bağlanma bölgesinde ligandın pozisyonu canlandırılabilir. Bu yöntem, ilaç adayı moleküllerin protein hedeflerine karşı affinitesini, dolayısıyla biyolojik aktivitesini önceden tahmin edebilmek için uygulanmaktadır. Doking, ligandın uygun konformasyonu ile enzim arasında anahtar-kilit ilişkisine benzer bir uyum olması durumu olarak da açıklanabilmektedir [23].

Bu çalışmada, 5F-203 bileşiğinden hareketle, ön ilaç şeklinde etki gösterebileceği düşünülen bir seri sülfonamidobenzotiyazol türevi bileşik tasarlanmıştır. Bu bileşiklerin enzim ile etkileşimlerini incelemek üzere, Schrödinger Moleküler Modelleme Programı Glide modülü kullanılarak doking çalışmaları yapılmıştır. Doking çalışmaları için 2GSS pdb kodlu hGSTP1-1 enzimi kristal yapısı kullanılmıştır. Homodimer yapıda olan bu enzimin aktif yoresi grid oluşturma çalışmalarında kullanılmıştır. Protein yapısını iyileştirmek için Schrödinger Suite içerisinde yer alan Protein Preparation Wizard arayüzü kullanılmıştır. Bağ uzunlukları düzenlenerek kristal yapısı içerisinde bulunmayan hidrojen atomları protein yapısına eklenmiştir. Zincirler arasında kalan aktif bölge seçilerek burada yer alan aminoasitler OPLS2005 kuvvet alanı kullanılarak yeniden düzenlenmiştir. Ligandların doking öncesi hazırlık işlemleri için protokol oluşturulması X-ray ligandı (etakrinik asit) ile yapılmıştır. Atom tiplerinin belirlenmesi, iyonizasyon/nötralizasyon süreçleri LigPrep programı ile pH 7.0 ± 2.0'de yapılmıştır. Grid oluşturma ve docking işlemleri Single Precision Mode (GlideScore SP) kullanılarak Glide [24-25] (Schrödinger Release 2018-1: Glide) ile gerçekleştirilmiştir. Oluşturulan grid dosyası üzerinde sentezleri gerçekleştirilen tüm bileşiklere doking işlemi uygulanmış ve olası etkileşimler incelenmiştir.

SONUÇ VE TARTIŞMA

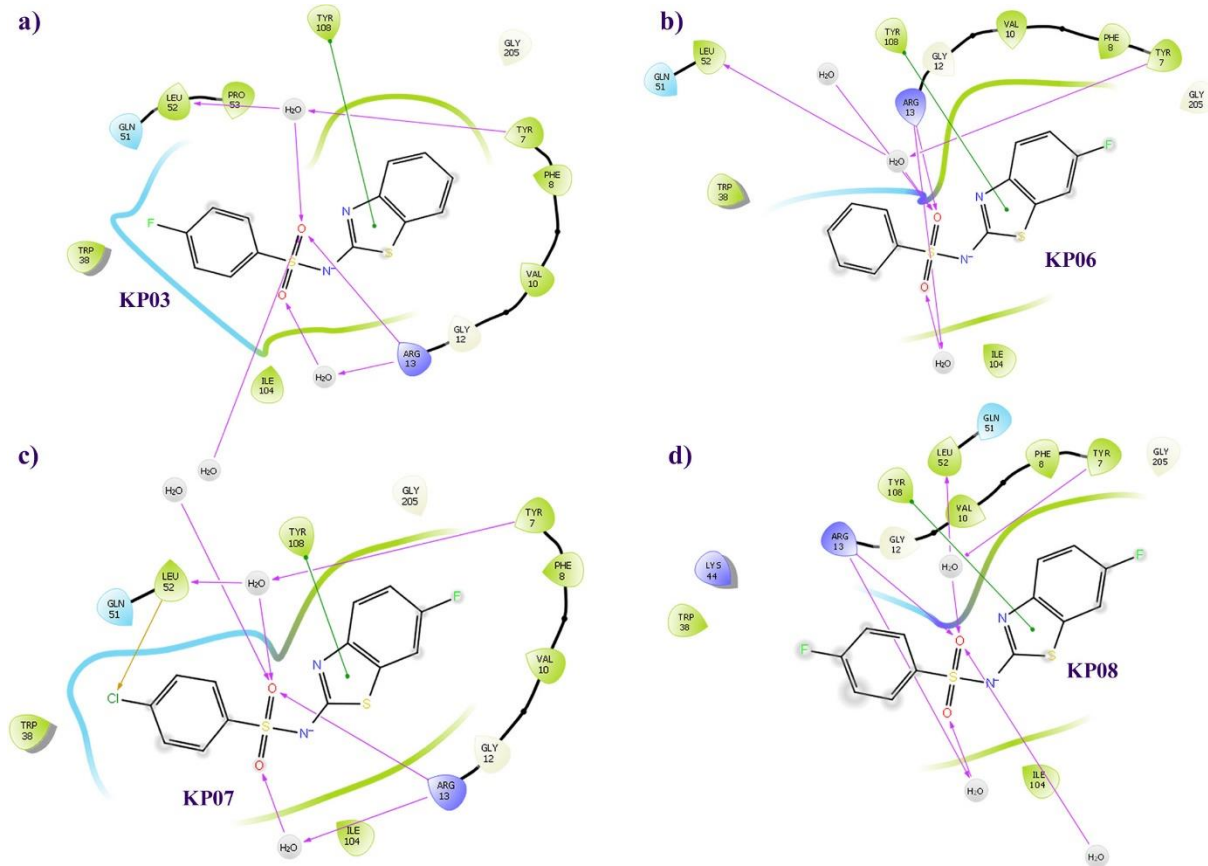
Tasarımı gerçekleştirilen bileşiklerin hGSTP1-1 enzimi üzerindeki olası etkileşimleri incelenmek üzere yapılan doking çalışmalarına göre, bileşiklerin enzim ile etkileşimlerini gösteren 2D diagramlar Şekil 6'da, doking skorları ve etkileşimde yer alan aminoasitler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo1. Doking sonuçları.

Bileşik	R ₁	R ₂	Doking Skoru	Glide Skoru	Etkileşimler
KP01	H	H	-5,426	-5,755	Tyr7^{a,f} , Phe8 ^a , Val10 ^a , Gly12 ^c , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^a , Gln51 ^d , Leu52 ^a , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (3)
KP02	Cl	H	-5,351	-5,642	Tyr7^{a,f} , Phe8 ^a , Val10 ^a , Gly12 ^c , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^a , Lys44 ^b , Gln51 ^d , Leu52 ^a , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (2)
KP03	F	H	-6,020	-6,330	Tyr7^{a,f} , Phe8 ^a , Val10 ^a , Gly12 ^c , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^a , Gln51 ^d , Leu52 ^a , Pro53 ^a , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (3)
KP04	Br	H	-4,808	-5,102	Tyr7^{a,f} , Phe8 ^a , Val10 ^a , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^{a,g} , Lys44 ^b , Gly50 ^c , Gln51 ^d , Leu52 ^a , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (3)
KP05	CF ₃	H	-4,416	-4,799	Tyr7 ^a , Phe8 ^{a,e} , Val10 ^a , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^a , Ile104 ^a , Ser105 ^d , Tyr108 ^{a,e} , Thr109 ^d , Gly205 ^c , H₂O (2)
KP06	H	F	-6,282	-6,320	Tyr7^{a,f} , Phe8 ^a , Val10 ^a , Gly12 ^c , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^a , Gln51 ^d , Leu52 ^a , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (3)
KP07	Cl	F	-6,602	-6,636	Tyr7^{a,f} , Phe8 ^a , Val10 ^a , Gly12 ^c , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^a , Gln51 ^d , Leu52 ^{a,g} , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (3)
KP08	F	F	-6,221	-6,257	Tyr7^{a,f} , Phe8 ^a , Val10 ^a , Gly12 ^c , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^a , Lys44 ^b , Gln51 ^d , Leu52 ^a , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (3)
KP09	Br	F	-4,696	-4,730	Tyr7 ^a , Phe8 ^{a,e} , Val10 ^a , Arg13^{b,f} (2) , Trp38 ^a , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (2)
KP10	CF ₃	F	-4,991	-5,038	Tyr7 ^a , Phe8 ^a , Val10 ^a , Gly12 ^c , Arg13 ^b , Val35 ^a , Trp38 ^a , Gln39 ^d , Lys44 ^b , Ile104 ^a , Tyr108 ^{a,e} , Gly205 ^c , H₂O (2)
Etakrinik Asit			-6,418	-6,418	Tyr7^{a,f} , Phe8 ^a , Val10 ^a , Gly12 ^c , Arg13^{b,f,h} (2) , Val35 ^a , Trp38 ^a , Ile104 ^a , Tyr108 ^a , Gly205 ^c , H₂O^g (5)

Koyu: H-bağı, a: hidrofobik (yeşil), b: pozitif yük (mor), c: glisin (açık yeşil), d: polar (turkuaz), e: pi-pi, f: su (gri), g: Halojen bağı h: tuz köprüsü

Özetle, bu çalışmada 5F 203 bileşiğinden hareketle, önilaç şeklinde etki gösterebileceği düşünülen bir seri sülfonamidobenzotiyazol türevi bileşik tasarlanmıştır. Bu bileşiklerin, GST enzimi aracılığıyla metabolizasyonu sırasında gerçekleşen hidrolizle 5F 203 ve türevi bileşikler açığa çıkararak antitümör özellik gösterebilecekleri düşünülmüştür. Tasarlanan bileşiklerin hGSTP1-1 enzimi ile etkileşimlerini incelemek üzere yapılan doking çalışmalarına göre bileşiklerin tamamının hGSTP1-1 enzimi ile kuvvetli etkileşimlerinin olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin tamamının (KP10 hariç), hGSTP1-1 enzim inhibisyonu için önemli olan Arg13 ve/veya Tyr7 ile hidrojen bağı ve Tyr108 ile pi-pi etkileşimleri gösterdiği belirlenmiştir. Bir sonraki basamak olarak bu bileşiklerin sentezi gerçekleştirilecek ve hGSTP1-1 enzimi üzerindeki etkileri deneysel olarak test edilecektir. Böylece yapı-etki ilişkileri tanımlanarak daha etkili yeni bileşiklerin tasarlanması ve böylece direnç mekanizması inhibe edilerek antikanser ilaçların etkinliğinin artırılması söz konusu olabilecektir.



Şekil 6. a) KP03 kodlu bileşiğe ait doking pozu. b) KP06 kodlu bileşiğe ait doking pozu. c) KP03 kodlu bileşiğe ait doking pozu. d) KP07 kodlu bileşiğe ait doking pozu. e) KP08 kodlu bileşiğe ait doking pozu.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (Proje No: 18H0237002) tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Townsend, D.M., Tew, K.D. (2003). The role of glutathione S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene*, 22(47), 7369-7375.
2. Adler, V., Yin, Z., Fuchs, S.Y., Benerza, M., Rosario, L., Tew, K.D., Pincus, M.R., Sardana, M., Henderson, C.J., Wolf, C.R., Davis, R.J., Ronai, Z. (1999). Regulation of JNK signaling by GSTp. *EMBO J*, 18(5), 1321-1334.
3. Armstrong, R.N. (1987). Enzyme-catalyzed Detoxication Reactions: Mechanisms and Stereochemistry. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 22(1), 39-88.
4. Bolelli, K., Musdal, Y., Aki-Yalcin, E., Mannervik, B., Yalcin, I. (2017). Synthesis and activity mechanism of some novel 2-substituted benzothiazoles as hGSTP1-1 enzyme inhibitors. *SAR QSAR Environ. Res.*, 28(11), 927-940.
5. Jakobsson, P.J., Morgenstern, R., Mancini, J., Ford-Hutchinson, A., Persson, B. (1999). Common structural features of MAPEG-a widespread super family of associated proteins with highly divergent functions in eicosanoid and glutathione metabolism. *Protein Sci.*, 8, 689-692.
6. Mathew, N., Kalyanasundaram, M., Balaraman, K. (2006). Glutathione S-transferase (GST) inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Pat.*, 16(4), 431-444.
7. Armstrong, R.N. (1997). Structure, Catalytic Mechanism, and Evolution of the Glutathione Transferases. *Chem. Res. Toxicol.*, 10(1), 2-18.
8. Raghunathan, S., Chandross, R.J., Kretsinger, R.H., Allison, T.J., Penington C.J., Rule, G.S. (1994). Crystal structure of human class mu glutathione transferase GSTM2-2. Effects of lattice packing on conformational heterogeneity. *J. Mol. Biol.*, 238(5), 815-832.
9. Reinemer, P., Dirr, H.W., Ladenstein, R., Schaffer, J., Gallay, O., Huber, R. (1991). The three-dimensional structure of class pi glutathione S-transferase in complex with glutathione sulfonate at 2.3 Å resolution. *EMBO J*, 10(8), 1997-2005.
10. Sinning, I., Kleywegt, G.J., Cowan, S.W., Reinemer, P., Dirr, H.W., Huber, R., Gilliland, G.L., Armstrong, R.N., Ji, X., Board, P.G. (1993) Structure determination and refinement of human alpha class glutathione transferase A1-1, and a comparison with the Mu and Pi class enzymes. *J. Mol. Biol.*, 232(1), 192-212.
11. Oakley, A. (2011). Glutathione transferases: a structural perspective. *Drug Metab. Rev.*, 43(2), 138-151.
12. Tew, K.D., Bomber, A.M., Hoffman, S.J. (1988). Ethacrynic acid and piroprost as enhancers of cytotoxicity in drug resistant and sensitive cell lines. *Cancer Res.*, 48(13), 3622-3625.

13. Tozkoparan, B., Aytaç, S.P. (2007). Kanser kemoterapisinde terapötik hedef olarak glutatyon S-transferazlar. *Hacettepe Üniv. Ecz. Fak. Derg.*, 27(2), 139-164.
14. Wang, Z., Jin, L., Wegrzyn, G., Wegrzyn, A. (2009). A novel method for screening the glutathione transferase inhibitors. *BMC Biochemistry*, 10(6), 1-11.
15. Chen, C., Wu, C., LU, X., Yan, Z., Gao, J., Zhao, H., Li, S. (2013). Coniferyl Ferulate, a Strong Inhibitor of Glutathione S-Transferase Isolated from Radix Angelicae sinensis, Reverses Multidrug Resistance and Downregulates P-Glycoprotein. *Hindawi Publ Corp*, 639083, 1-10.
16. Oakley, A.J., Lo Bello, M., Mazzetti, A.P., Federici, G., Parker, M.W. (1997). The glutathione conjugate of etharynic acid can bind to human pi class glutathione transferase P1-1 in two different modes. *FEBS Letters*, 419, 32-36.
17. Zhao, Z., Koeplinger, K.A., Peterson, T., Conradi, R.A., Burton, P.S., Suarato, A., Heinrichson, R.L., Tomasselli, A.G. (2009). Mechanism, Structure-Activity Studies, and Potential Applications of Glutathione S-Transferase-catalyzed Cleavage of Sulfonamides. *Drug Metab Dispos*, 27(9), 992-998.
18. Trapani, V., Patel, V., Leong, C.-O., Ciolino, H.P., Yeh, G.C., Hose, C., Trepel, J.B., Stevens, M.F.G., Sausville, E.A., Loaiza-Perez, A.I. (2003). DNA damage and cell cycle arrest induced by 2-(4-amino-3-methylphenyl)-5-fluorobenzothiazole (5F 203, NSC 703786) is attenuated in aryl hydrocarbon receptor deficient MCF-7 cells. *British Journal of Cancer*, 88, 599-605.
19. Ertan-Bolelli, T., Musdal, Y., Bolelli, K., Yılmaz, S., Aksoy, Y., Yıldız, I., Akı-Yalcın, E., Yalcın, I. (2014). Synthesis, Biological Evaluation of 2-Substituted-5-(4-nitrophenylsulfonamido) benzoxazoles as Human GST P1-1 Inhibitors and Description of the Binding Site Features, *ChemMedChem*, 9(5-SI), 984-992.
20. Chikhi, A., Bensegueni, A. (2008). Comparative study of the efficiency of three protein-ligand docking programs. *J. Proteomics Bioinf.*, 1(3), 161-165.
21. Schneider, G., Böhm H. J. (2002). Virtual screening and fast automated docking methods. *Drug Discovery Today*, 7(1), 64-70.
22. Toledo-Sherman, L. M., Chen, D. (2002). High-throughput virtual screening for drug discovery in parallel. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.*, 5(3), 414-421.
23. Lengauer, T., Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 6(3), 402-406.
24. Friesner, R. A., Banks, J. L., Murphy, R. B., Halgren, T. A., Klicic, J. J., Mainz, D. T., Repasky, M. P., Knoll, E. H., Shelley, M., Perry, J. K., Shaw, D. E., Francis, P., Shenkin, P. S. (2004). Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy, *J. Med. Chem.*, 47(7), 1739-1749.
25. Halgren, T. A., Murphy, R. B., Friesner, R. A., Beard, H. S., Frye, L. L., Pollard, W. T., Banks, J. L. (2004). Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 2. Enrichment factors in database screening, *J. Med. Chem.*, 47(7), 1750-1759.