



Anti-Kanser Aktiviteye Sahip Bileşikler Olarak Flor-Sübstitüe Kalkonlar

Fluoro-Substituted Chalcones as the Compounds Having Anticancer Activity

Serdar Burmaoğlu

Tercan Meslek Yüksekokulu, Erzincan Üniversitesi, Tercan, Erzincan

Öz

Kalkonlar iki aromatik halkanın üç karbonla birbirine bağlandığı ve düz zincirinde α , β -doymamış bir karbonil veya doymuş bir karbonil grubu olan açık zincirli flavonoidlerdir. Kalkonlar basit kimyaya sahip ve kolaylıkla türevlendirilebilen önemli bileşiklerdir. Son yıllarda yapılarında flor atomu ihtiva eden potansiyel ilaç adayı olabilecek kalkonlar oldukça yaygın hale gelmiştir. Flor atomunun biyolojik olarak aktif bir molekülün yapısında yer alması minimum sterik etki göstermesine sebep olduğu ve enzimlerin aktif bölgeleri ve diğer biyolojik sistemlerle etkileşimi kolaylaştırdığı bildirilmektedir. Bu mini derleme, flor-sübstitüe kalkonların potansiyel antikanser etkili ilaç geliştirme çalışmalarındaki son gelişmelerin derlenmesini amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Antikanser aktivite, Flor, Kalkon

Abstract

Chalcones consist of open chain flavonoids in which the two aromatic rings are linked by three carbons and have and/or α , β -unsaturated, saturated carbonyl systems in their open chains. Chalcones are important compounds with simple chemistry that have easy synthetic access to yield various substituted derivatives. In recent years the number chalcones as potential lead drugs containing fluorine in their structures have become quite common. It has been reported that insertion of a fluorine atom into a biologically active compound results in minimum steric changes and eases the interactions between the enzymes active sites and other biological systems. This mini review intends the most recent updates on anticancer potential of fluoro-substituted chalcones.

Keywords: Anticancer activity, Fluorine, Chalcone

1. Giriş

Kalkonlar kolay sentezlenebilir ve sübstitüsyon çeşitliliği sağlayan kolay bir kimyaya sahip olmalarından dolayı özellikle ilaç kimyası ve sentetik organik kimya açısından son yıllarda araştırmacıların ilgisini çekmektedir. α , β -Doymamış ketonlar olarak da adlandırılan kalkonlar doğal ürünlerin önemli bileşenleri olmalarının yanında sentetik türevlendirmeler için de çok önemli öncü bileşiklerdir. Şekil 1'de kalkonların genel yapısı gösterilmektedir.

Günümüze kadar kalkon sentezi için çok sayıda sentez yöntemleri literatürde geliştirilmiştir. Kalkonların sentezi için en çok tercih edilen reaksiyon Claisen-Schmidt reaksiyonu olsa da, Suzuki (Eddarir vd. 2003), cross-coupling (Al-Masum vd. 2011), Heck (Zou vd. 2007), Friedel-Crafts (Bohm 1998) ve Julia-Kocienski (Kumar

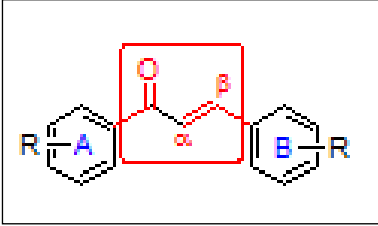
vd. 2010) reaksiyonları da (Şekil 2) literatürde bilinen ve kullanılan reaksiyonlardır (Matos vd. 2015).

Kalkonlar ve bunların sentetik türevleri anti-hipertansif, anti-diabetik, anti-retroviral, anti-histaminik, anti-enflamatuar, anti-oksidan, anti-tüberküloz, anti-fungal, anti-ülser ve anti-kanser gibi (Mahapatra vd. 2015) çok geniş farmakolojik özellikler sahiptirler (Şekil 3). Günümüze kadar çok sayıda kalkon türevi literatüre girmiş olsa da, bu bileşiklerin sahip oldukları geniş biyolojik özellikleri göz önüne alındığında yeni kalkon türevlerinin sentezlenmesine hala ihtiyaç bulunmaktadır (Matos vd. 2015).

Literatürde, kalkonların hem sentez hem de aktivite çalışmalarını kapsayan birçok çalışma mevcuttur. Fakat flor-sübstitüe kalkonlar üzerindeki çalışmalar son yıllarda başlamış olup bu türevler ile ilgili çok az sayıda çalışmaya literatürde rastlanılmaktadır. Özellikle kalkonların flor-sübstitüe türevlerinin anti-kanser aktivitelerinin belirlenmesi ile araştırmacıların bu türevler üzerindeki çalışmalarının arttığı görülmektedir.

*Sorumlu yazarın e-posta adresi: sburmaoglu@erzincan.edu.tr

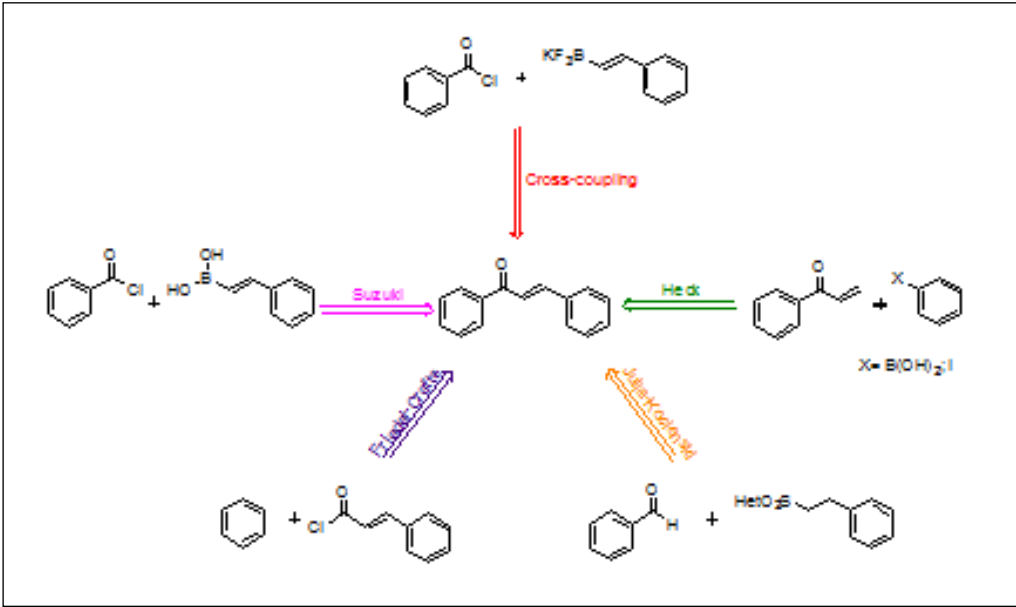
Son yıllarda flor atomu ihtiva eden ilaç ya da ilaç adayı bileşikler oldukça yaygın hale gelmiştir (Ojima vd. 2009). Flor atomunun doğal yapısından kaynaklanan çeşitli özelliklerinden dolayı özellikle medisinale kimyada flor atomu ihtiva eden bileşikler üzerindeki aktivite çalışmaları araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Yapılan çalışmalar bir biyoaktif moleküle flor atomunun süstitüe edilmesi ile minimum sterik değişikliklere sebep olduğu ve böylece



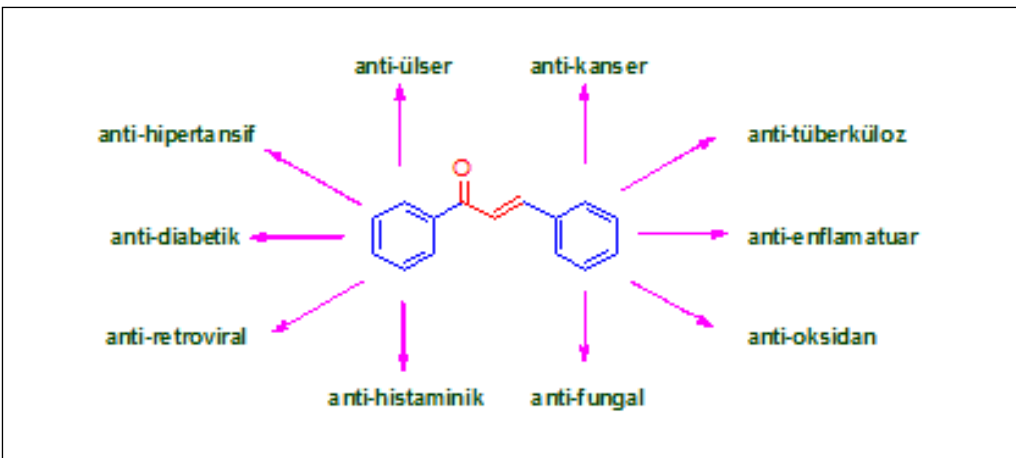
Şekil 1. Kalkonların genel yapısı.

bileşik ile enzimlerin aktif bölgeleri ve diğer biyolojik sistemlerle etkileşimini kolaylaştırdığını göstermektedir. Diğer taraftan flor atomunun yüksek elektronegatifliğinden dolayı molekülün fiziksel ve kimyasal özellikleri de önemli ölçüde değişmektedir. Genel olarak flor atomunun bir moleküle katılması iki açıdan değerlendirilir: 1) kimyasal ve 2) biyolojik. Çizelge 1’de organoflor bileşiklerinin özellikleri özetlenmiştir (Ojima vd. 2009).

Kanser hastalığı, kardiovasküler hastalıklardan sonra dünya genelinde ikinci büyük hastalıktır. 2012 yılı itibariyle yaklaşık olarak 14 milyon kişiyi bu hastalığa yakalanmıştır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre bu rakamın 2025’e kadar 19 milyona, 2030’a kadar 22 milyona ve 2035’e kadar 24 milyona çıkacağı öngörülmektedir (WHO 2015). Çeşitli kanser türlerinin tedavisi için yeni kemoterapik



Şekil 2. Son zamanlarda kalkon sentezi için kullanılan reaksiyonlar.



Şekil 3. Kalkon türevi bileşiklerin sahip oldukları biyolojik aktiviteler.

Çizelge 1. Organoflor bileşiklerinin özellikleri.

Kimyasal	Biyolojik
Küçük atom çapı	Komşu fonksiyonel gruplara elektronegatif etki
Lipofilik	Metabolik süreçlere dayanıklı güçlü C-F bağı
Yüksek elektronegatiflik	Yağ çözünürlüğünü artırma, biyouyumluluk
Düşük reaktivite	İlaçların izosterik türevlerinin sentezi Biyokimyasal süreçlerin çalışmasında kullanışlı olması

stratejiler ve yeni ilaç geliştirme çabalarına rağmen, kanser hastalığı hala dünya genelinde çok önemli bir sağlık problemi olarak karşımızda durmaktadır. Özellikle son yıllarda kalkonların anti-kanser özellikleri üzerindeki çalışmalar oldukça artmıştır. Anti-kanser kalkonların yapısal özellikleri, ABCG2/P-gp/BCRP, 5 α -redüktaz, aromataz, 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz, HDAC/Sitüin-1, VEGF, VEGFR-2 kinaz, MMP-2/9, CDC25B, tubulin, katepsin-K, topoizomeraz-II, Wnt, B-Raf ve mTOR gibi çeşitli moleküler hedefleri inhibe etmektedir. Yapı aktivite ilişkisi çalışmaları aril halkalarındaki elektron çekici/sağlayıcı veya aril/heteroaril grupları ile türevlendirilen kalkonların çok önemli anti-kanser aktivite özelliklerine sahip olduklarını göstermiştir (Mahapatra vd. 2015).

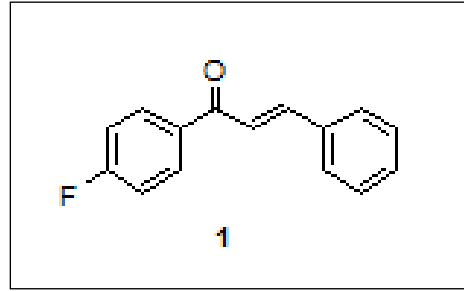
Kalkonların genel anti-kanser özellikleri göz önüne alınarak bu derleme kapsamında özellikle anti-kanser aktivite gösteren flor-sübstitüe kalkonlar üzerinde durulmuştur. Böylece bu alanda çalışma yapmak isteyen araştırmacılara bu mini derleme ile bu konuda bir fikir edinmeleri amaçlanmıştır.

2. Gereç ve Yöntem

2.1. Antikanser Etkiye Sahip Flor-Sübstitüe Kalkonlar

Bir lizozomal sistein proteaz enzimi sınıfından olan Katepsin-K özellikle insan meme kanseri hücresinde bulunur ve tümörün yayılmasını kontrol eder. Bu enzimin inhibisyonu ile yayılan tümör baskılanarak meme kanseri daha etkili bir şekilde tedavi edilebileceği bildirilmektedir (Le Gall vd. 2007). Ramalho vd. (2013) bazı kalkon türevleri üzerinde Katepsin-K enzim inhibisyonu çalışmasını gerçekleştirerek özellikle bileşik 1'in (Şekil 4) MDA-MB-435, HCT-8 ve SF-295 hücre hatlarında %85'in üzerinde bir enzim inhibisyonu gerçekleştirdiğini bildirmişlerdir.

Mikrotübüller, ökaryotik organizmalarda bulunurlar ve mitoz bölünme, motilite, hücre iskelet yapısı ve hücre içi taşıma ve salgılanma gibi fonksiyonlardan sorumludurlar. Tubulin, mikrotübüllerin ana yapı bileşenidir ve birbirine benzer fakat özdeş olmayan α ve β gibi iki alt birime



Şekil 4.
Katepsin-K
inhibitörü **1**
bileşiğinin yapısı.

sahip dimerik bir protein molekülüdür (Bisvas vd. 1984 ve Mandekow vd. 1989). Kalkon molekülleri tubulin proteinine bağlanarak mitozun en önemli basamağı olan polimerizasyonu önler ve böylece hücre iskelet fonksiyonuna müdahale ederek mitoz durdurulur. Lawrence vd. (2006) bir seri α -florokalkon türevi sentezleyerek tubulin inhibisyonu çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre 2 nolu bileşik ($IC_{50} = 0.4$ mM) en yüksek inhibisyon aktivitesine sahiptir. Vitorovic-Todorovica vd. (2013) çalışmasında bir seri kalkon türevi sentezlenerek bu bileşiklerin HeLa, FemX, ve K562 hücre hatlarına karşı anti-proliferatif aktivitelerini incelemişlerdir. Bileşik 3'ün G2/M fazında hücrelerin birikmesine sebep olduğu fakat mikrotübül polimerizasyonu inhibisyonunda temel bir rolü olmadığı rapor edilmiştir. Ducki vd. (2009) combrestatin tipi bir seri kalkon türevi sentezleyerek bu bileşiklerin P388, L1210, A549 ve A2780 hücre hatlarına karşı hücre proliferasyon inhibisyonunu araştırmışlardır. Bileşik 4'ün en etkili aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Zhang vd. (2012) yapmış oldukları bir çalışmada bir seri kalkon türevi sentezleyerek bu bileşiklerin tubulin inhibisyonunu incelemişlerdir. Sentezledikleri bileşikler içerisinde özellikle triflorometil grubu taşıyan bileşik 5'in MCF-7 ve A549 hücre hatlarında en yüksek aktivite (0.03 ve 0.95 $\mu\text{g mL}^{-1}$) gösterdiğini bildirmişlerdir. Tubulin inhibitörü olarak bildirilen bileşiklerin yapıları Şekil 5'de görülmektedir.

DNA topolojisini düzenleyen enzimlere topoizomeraz enzimleri denilmektedir. Tüm topoizomeraz II enzimleri iki farklı DNA sarmalının açılmasını ve sarılmasını katalizler. İnhibitörler DNA'nın çift kırılmalarının güçlü

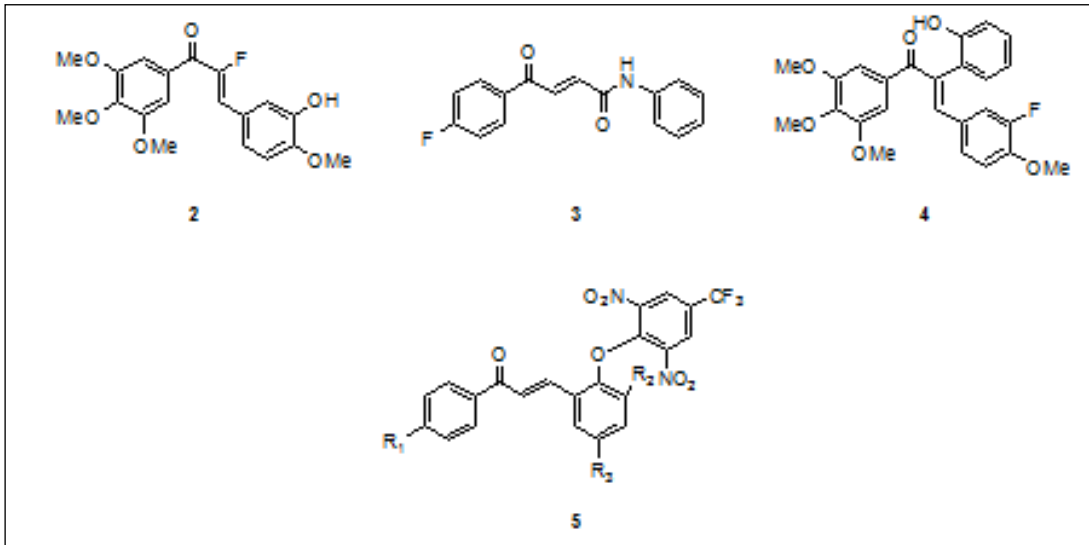
bir indükleyicileridir. Topoizomeraz II inhibitörleri çok miktarda kromozomal bozukluğa sebep olmaktadır (Lodish vd. 2000 ve Larsen vd. 2003). Bir seri yeni N-4-piperazinil-siprofloksasin-kalkon hibrit bileşikleri hazırlanarak bu bileşiklerden özellikle 6 ve 7'nin (Şekil 6) tek dozunun bile farklı hücre hatlarında çok güçlü bir inhibisyon etkisine sahip oldukları rapor edilmiştir (Abdel-Aziz vd. 2013).

Çok sayıda kalkon türevinin literatürde sitotoksik etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Nakhjavania vd. (2014) bir seri kalkon türevi sentezleyerek bu bileşiklerin HepG2, A549 ve MCF-7 hücre hatlarında COX-1 ve COX-2 seçiciliğini araştırmışlardır. Sentezlenen bileşiklerden flor atomu ihtiva eden 10 bileşiğinin (Şekil 7) A549 ve MCF-7 hücre hatlarında sitotoksik etki gösterdiğini rapor etmişlerdir. Jain vd. (2014) bir seri halojen ihtiva eden kalkon türevleri sentezleyerek bunların PC-3, COLO-205, OVCAR-5, HEP-2 ve IMR-32 hücre hatlarında büyüme inhibitör aktivitesini incelemişlerdir. Bileşik 11'in (Şekil 7) OVCAR-5 hücre hattında aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

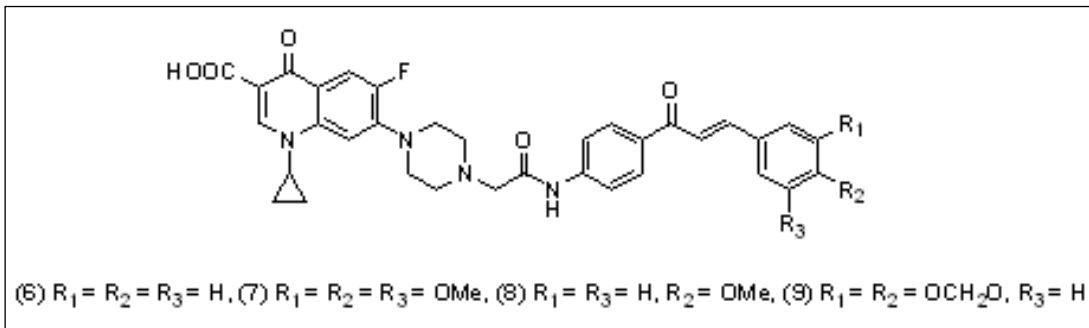
Flor atomunun süstitüent etkisi üzerinde Burmaoğlu ve gurubunun (2016) yaptıkları bir çalışmada B halkasının değişik pozisyonlarında flor atomu ve A halkasının 2, 4 ve 6 pozisyonlarında OMe ve OH fonksiyonel grupları ihtiva eden bir seri kalkon türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 8). Sentezlenen bileşiklerin A549, A498, HeLa, A375 ve HepG2 hücre hatlarına karşı MTT metodu kullanılarak antiproliferatif aktiviteleri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre sentezlenen bileşiklerin tamamına yakınının antiproliferatif aktivite gösterdiği ve moleküldeki flor atomu sayısı arttıkça bu etkinin de arttığı rapor edilmiştir. Shi vd. (2010) elde ettikleri bir seri tiyoazoilkalkon türevlerinin antiproliferatif etkilerini incelediler ve özellikle flor atomu ihtiva eden 22 nolu bileşiğin önemli aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir.

3. Tartışma ve Öneriler

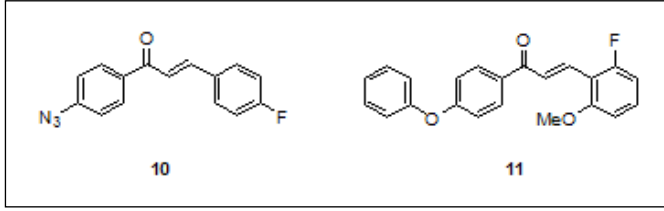
Kalkonların antikanser özellikleri özellikle iki aromatik halkadaki fonksiyonel grup çeşitliliğinden etkilenmektedir (Karthikeyan vd. 2015). Anti-kanser etki gösteren kalkonların yapısal özellikleri incelendiğinde, ABCG2/P-



Şekil 5. Tubulin inhibitörü olarak bilinen flor-substitüe kalkonlar.



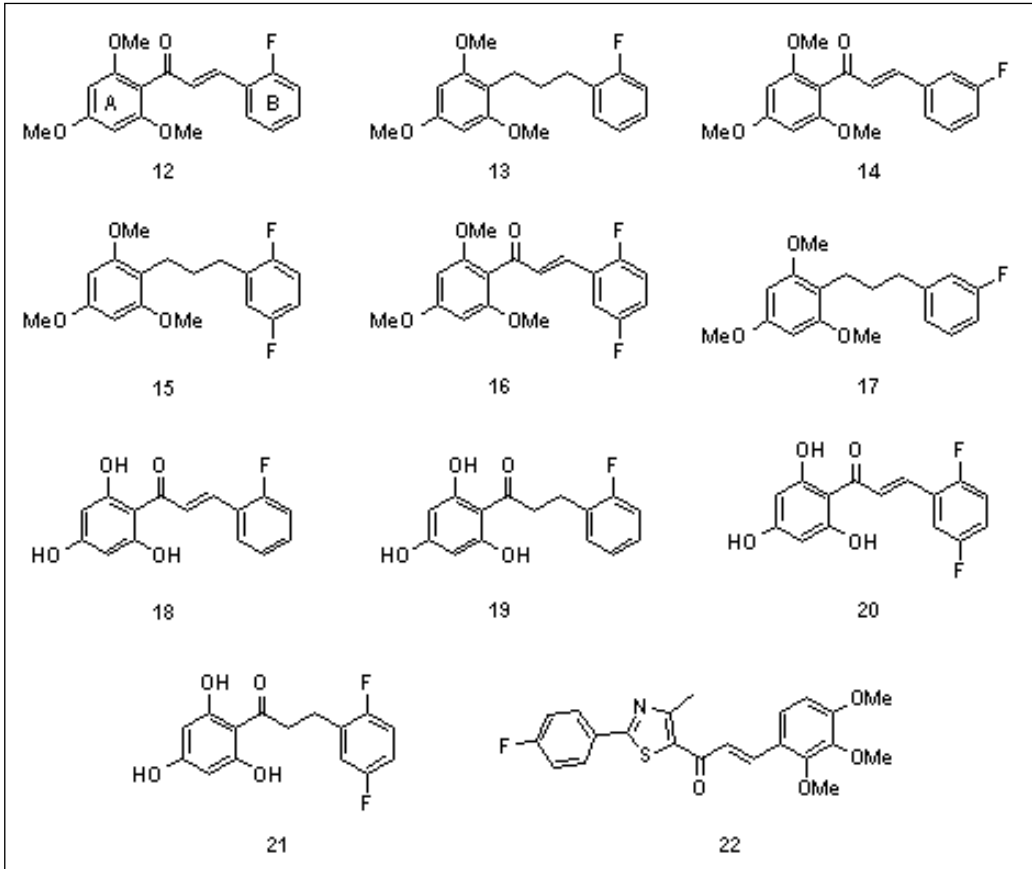
Şekil 6. Topoizomeraz inhibitörü olarak bilinen flor-süstitüe kalkonlar.



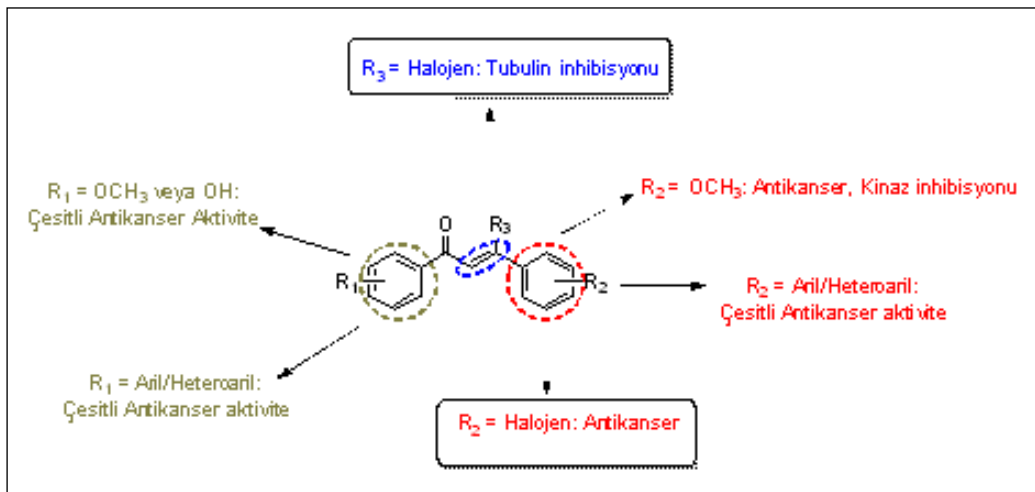
Şekil 7. Sitotoksik etkileri rapor edilen kalkonlar.

gp/BCRP, 5 α -redüktaz, aromataz, 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz, HDAC/Sitüin-1, VEGF, VEGFR-2 kinaz, MMP-2/9, CDC25B, tubulin, katepsin-K, topoizomeraz-II, Wnt, NF-kB, B-Raf ve mTOR gibi çeşitli moleküler hedefleri inhibe ettiği bildirilmektedir (Şekil 9).

Kalkonlar üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmaları, aril halkaları üzerinde elektron sağlayıcı/ elektron çekici gruplar



Şekil 8. Antiproliferatif aktivite gösteren kalkonlar.



Şekil 9. Kalkon türevlerinin yapı aktivite ilişkisi.

ile yapılan sübstitüsyon veya kalkon yapısına aril/heteroaril gruplarının takılması antikanser aktivite üzerinde çok önemli bir etki sağladığını göstermektedir. Her ne kadar flor-sübstitüe kalkonlar üzerindeki çalışmalar çok yeterli düzeyde olmasa da literatürdeki örnekler incelendiğinde bu türevlerin VGEF inhibisyonunda, anti-proliferatif aktivitede, sitotoksik aktivitede ve tubulin inhibisyonunda çok önemli pozitif katkı sağladıkları anlaşılmaktadır (Mahapatra vd. 2015). Padhye vd. (2010), Zhao vd. (2015) ve Sun vd. (2012)'nin yapmış oldukları çalışmalarda hidrojen atomu yerine bioizoster olarak flor atomunun getirilmesinin birçok biyolojik aktif molekülün elde edilmesini sağladığını bildirmişlerdir.

Özellikle son otuz yıldır geniş biyolojik özelliklerden dolayı kalkon bileşikleri üzerinde çok fazla çalışmalar gerçekleştirilmesine rağmen, flor-sübstitüe kalkonlar ile ilgili olarak günümüze kadar sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Günümüze kadar yapılan çalışmalar, potansiyel ilaç adayı olan kalkon bileşiklerinin flor sübstitüe türevlerinin ve flor atomu ihtiva eden kalkon-hibrit bileşiklerinin test edilen değişik kanser hücrelerinde aktivite üzerinde pozitif anlamda bir katkı sağladığını göstermektedir. Flor-sübstitüe kalkonlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçların umut verici olması bu bileşiklerin gelecekte ilaç adayı bileşikler arasında yer alma ihtimalini güçlendirmektedir. Bu mini derleme ile özellikle yapılarında bir ya da daha fazla flor atomu ihtiva eden kalkon türevlerinin sahip oldukları anti-kanser etkileri özetlenmiştir. Sonuç olarak yapılarının çok iyi bilinmeleri, sentezlerinin az basamaklı ve kolay olması ve geniş biyolojik özelliklere sahip olmalarından dolayı özellikle flor-sübstitüe kalkon bileşiklerinin sentezleri ile daha efektif ve yeni ilaç molekülü olabilecek potansiyele sahip bileşiklerin elde edilebileceği düşünülmektedir. Son yıllarda sağlık harcamalarında dünya genelindeki artış göz önüne alındığında düşük maliyette, kolay sentezlenebilen ve daha etkili antikanser bileşikler olarak kalkon türevlerinin elde edilmeleri sağlık sektörü için büyük katkılar sağlayabilecektir.

4. Kaynaklar

- Abdel-Aziz, M., Park, S., El-Din, G., Abuo-Rahma, AA., Sayed, MA., Kwon, Y. 2013.** Novel N-4-piperazinyl-ciprofloxacin-chalcone hybrids: synthesis, physicochemical properties, anticancer and topoisomerase I and II inhibitory activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 69: 427-438.
- Al-Masum, M., Ng, E., Wai, M. C., 2011.** Palladium-catalyzed direct cross-coupling of potassium styryltrifluoroborates and benzoyl chlorides—a one step method for chalcone synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 52: 1008–1010.
- Biswas, BB., Sen, K., Ghosh Choudhury, G., Bhattacharyya, B. 1984.** Molecular biology of tubulin: Its interaction with drugs and genomic organization. *J. Biosci.*, 6 (4): 431-457.
- Bohm, A. 1998.** Introduction to flavonoids, Harwood Academic Pub; London.
- Burmaoglu, S., Algul, O., Anil, DA., Gobek, A., Duran, GG., Ersan, RH., Duran, N. 2016.** Synthesis and anti-proliferative activity of fluoro-substituted chalcones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 26: 3172–3176.
- Ducki, S., Mackenzie, G., Greedy, B., Armitage, S., Chabert, JFD., Bennett, E., Nettles, J., Snyder, JP., Lawrence, NJ. 2009.** Combretastatin-like chalcones as inhibitors of microtubule polymerisation. Part 2: structure-based discovery of alpha-aryl chalcones, *Bioorg. Med. Chem.*, 17: 7711-7722.
- Eddarir, S., Cotelle, N., Bakkour, Y., Rolando, C. 2003.** An efficient synthesis of chalcones based on the Suzuki reaction, *Tetrahedron Lett.*, 44: 5359–5363.
- Hagmann, WK., 2008.** The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry, *J. Med. Chem.*, 51(15): 4359-4369.
- Jain, UK., Bhatia, RK., Rao, AR., Singh, R., Saxena, AK, Sehar, I. 2014.** Design and development of halogenated chalcone derivatives as potential anticancer agents, *Trop. J. Pharm. Res.*, 13(1): 73-80.
- Karthikeyan, C., Moorthy, N. S. H. N., Ramasamy, S., Vanam, U., Manivannan, E., Karunagaran, D., Trivedi, P. 2015.** Advances in chalcones with anticancer activities. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 10: 97-115.
- Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V. D., Srivastava S., 2010.** Synthesis of chalcones and flavanones using JuliaKocienski olefination, *Tetrahedron*, 66: 9445-9449.
- Larsen, AK., Escargueil, AE., Skladanowski, A., 2003.** Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy, *Pharmacol. Ther.*, 99(2): 167-181.
- Lawrence, NJ., Patterson, RP., Ooi, L., Cook, D., Ducki, S., 2006.** Effects of a-substitutions on structure and biological activity of anticancer chalcones, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 5844-5848.
- Le Gall, C., Bellahcene, A., Bonnelye, E., Gasser, JA., Castronovo, V., Green, J., Zimmermann, J., Clezardin, P., 2007.** A cathepsin K inhibitor reduces breast cancer induced osteolysis and skeletal tumor burden. *Cancer Res.*, 67 (20): 9894-9902.
- Lodish, H., Berk, A., Zipursky, SL., Matsudaira, P., Baltimore, D., Darnwell, J., 2000.** Molecular Cell Biology, fourth ed., W. H. Freeman, New York, The Role of Topoisomerases in DNA Replication.
- Mahapatra, DK., Bharti, SK., Asati, V. 2015.** Anti-cancer chalcones: Structural and molecular target perspectives. *Eur. J. Med. Chem.*, 98: 69-114.

- Mandelkow, E., Mandelkow, EM. 1989.** Microtubular structure and tubulin polymerization. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, 1: 5-9.
- Matos, MJ., Vazquez-Rodriguez, S., Uriarte, E., Santana, L. 2015.** Potential pharmacological uses of chalcones: a patent review (from June 2011 – 2014), *Expert Opin. Ther. Patents*, 25(3): 351-366.
- Nakhjavania, M., Zarghib, A., Shirazi, FH. 2014.** Cytotoxicity of selected novel chalcone derivatives on human breast, lung and hepatic carcinoma cell lines, *Iran. J. Pharm. Res.*, 13(3): 953-958.
- Ojima, I. 2009.** Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology; Blackwell Publishing, Ltd., p 3, Part I.
- Padhye, S., Ahmad, A., Oswal, N., Dandawate, P., Rub, R. A., Deshpande, J., Swamy, K. V., Sarkar, FH. 2010.** Fluorinated 2'-hydroxychalcones as garcinol analogs with enhanced antioxidant and anticancer activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 5818-5821.
- Ramalho, SD., Bernades, A., Demetrius, G., Noda-Perez, C., Vieira, PC., Dos Santos, CY., Da Silva, J.A., De Moraes, MO., Mousinho, KC. 2013.** Synthetic chalcone derivatives as inhibitors of cathepsins K and B, and their cytotoxic evaluation, *Chem. Biodivers.*, 10: 1999-2006.
- Shi, HB., Zhang, SJ., Ge, QF., Guo, DW., Cai, CM., Hu, WX. 2010.** Synthesis and anticancer evaluation of thiazolyl-chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20(22): 6555-6559.
- Sun, L. P., Gao, L. X., Ma, W. P., Nan, F. J., Li, J., Piao, HR. 2012.** Synthesis and Biological Evaluation of 2,4,6-Trihydroxychalcone Derivatives as Novel Protein Tyrosine Phosphatase 1B Inhibitors. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 80: 584-590.
- Vitorovic-Todorovica, MD., Eric-Nikolic, A., Kolundzija, B., Hamel, E., Ristic, S., Juranic, IO., Drakulic, BJ., 2013.** (E)-4-aryl-4-oxo-2-butenoic acid amides, chalconearoylacrylic acid chimeras: design, antiproliferative activity and inhibition of tubulin polymerization. *Eur. J. Med. Chem.*, 62., 40-50.
- WHO, 2015.** <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/> Accessed Jan 5, 2015.
- Zhang, H., Liu, JJ., Sun, J., Yang, XH., Zhao, TT., Lu, X. 2012.** Design, synthesis and biological evaluation of novel chalcone derivatives as antitubulin agents. *Bioorg Med Chem.*, 20(10): 3212-8.
- Zhao, S. L., Peng, Z., Zhen, XH., Jin, HG., Han, Y., Qu, YL., Guan, LP. 2015.** Potent CDC25B and PTP1B phosphatase inhibitors: 2',4',6'-trihydroxylchalcone derivatives. *Med Chem Res.*, 24: 2573-2579.
- Zou, G., Guo, J., Wang, Z., Huang, W., Tang, J. 2007.** Heck-type coupling vs. conjugate addition in phosphine-rhodium catalyzed reactions of aryl boronic acids with alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds: a systematic investigation, *Dalton Trans.*, 28: 3055-3064.