

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS
COMO POTENCIAIS INIBIDORES DE PI3K**

THAÍS HELENA MACIEL FERNANDES

PORTO ALEGRE, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE DERIVADOS QUINOLÍNICOS
COMO PÔTENCIAIS INIBIDORES DE PI3K**

Dissertação apresentada por
Thais Helena Maciel Fernandes para
obtenção do GRAU DE MESTRE em
Ciências Farmacêuticas

Orientador: Prof. Dr. Saulo Fernandes de Andrade
Co-Orientadora: Profa. Dra. Lídia Moreira Lima

PORTO ALEGRE, 2018

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 30.05.2018, pela Banca Examinadora constituída por:

Profa. Dra. Aline Rigon Zimmer
Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Profa. Dra. Gilsane Lino von Poser
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof. Dr, Eduardo Rigon Zimmer
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

CIP - Catalogação na Publicação

Fernandes, Thais Helena Maciel
SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE DERIVADOS
QUINOLÍNICOS COMO POTENCIAIS INIBIDORES DE PI3K /
Thais Helena Maciel Fernandes. -- 2018.
127 f.
Orientador: Saulo Fernandes de Andrade.

Coorientador: Lídia Moreira Lima.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Quinolinas 4,6-dissubsstituídas. 2. Quinolinas
6-substituídas. 3. Inibidores de PI3K. 4. Atividade
antitumoral. 5. Atividade antifúngica. I. de
Andrade, Saulo Fernandes, orient. II. Lima, Lídia
Moreira, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

“Success consists of going from
failure to failure without loss of
enthusiasm.”

Winston Churchill

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer aos meus pais José e Rosângela por toda a estrutura educacional e por todo o apoio concedido até aqui, desde as entregas de marmita até cada abraço e palavra de conforto concedida nos momentos de dificuldade.

As minhas queridas irmãs, Louise e Milene, que sempre se me incentivaram a lutar pelos meus sonhos e acreditar no meu potencial.

À minha amada afilhada Luísa, por ser sempre o abraço mais gostoso, por ser fonte infindável de risadas e diversão, pela energia inesgotável e por me fazer lembrar sempre do que é mais importante.

Aos meus queridos amigos do Grupo Escoteiro Charruas, que por inúmeras vezes tiveram que lidar com a minha ausência e distância.

Aos meus colegas de trabalho, que sempre “seguraram as pontas” para mim para que eu pudesse me dedicar um pouquinho mais às atividades de laboratório e a escrita. Agradeço a eles também pela paciência para com as minhas desatenções no serviço nestes momentos finais do trabalho.

Aos colegas do laboratório 705b e 105, por terem escolhido dividir não só o espaço, mas também muitas risadas e experiências.

As professoras do laboratório 105, que nos acolheram tão bem em um momento tão difícil.

As queridas Sauletes, por todo o apoio e disponibilidade para ajudar em tudo que fosse preciso. Que a nossa parceria incondicional se perpetue por toda a nossa caminhada profissional. É um prazer imenso trabalhar com pessoas tão incríveis como vocês.

As gêmeas da lacração, Débora e Angélica, que se mostraram grandes amigas e pessoas indispensáveis nessa trajetória. A Débora especialmente por ser uma pessoa muito consciente e precisa nos conselhos e a Angélica pelos RMN's e por sempre garantir as boas risadas nos momentos de dificuldade.

AGRADECIMENTOS (conclusão)

A minha querida IC Caroline Gentz, que foi quem me deu a mão no início dessa jornada e passou comigo pelos piores e melhores momentos dessa dissertação. Que mesmo de longe buscou se manter presente.

A minha IC Geórgia, que me deu um gás com toda sua energia e motivação nesta etapa final do trabalho.

As queridas colegas e professora da dança, por serem sempre uma injeção de ânimo e alívio de tensões garantidas em todas as segundas e quartas-feiras.

A Marcela, por se mostrar sempre peça fundamental tanto da parte prática, ajudando nas dúvidas de última hora, como na parte escrita do trabalho, sempre com observações muito pertinentes. Pelo companheirismo incondicional, pelas risadas e por sempre estar disposta a ajudar a todos sempre no laboratório.

Ao querido professor Saulo, primeiramente por ter aceitado junto comigo o desafio de conciliar o mestrado com meu emprego fora da faculdade. Por toda a orientação técnica e ensinamentos. Pela paciência, por sempre acreditar no meu potencial, por todas as palavras de apoio, por todas as conversas e conselhos sobre a vida profissional. Por ter me ajudado a me reencontrar dentro da minha vida profissional e por ser sempre fonte de inspiração e exemplo para mim e para os demais colegas.

RESUMO

Os derivados quinolínicos tem se mostrado estruturas bastante privilegiadas em termos de atividade biológica. Até o momento já foram registradas para estes derivados atividades antimalárica, antiviral, antibacteriana, anticâncer, antipsicótica, anestésica, cardiotônica e antifúngica. Neste trabalho foram planejadas duas séries de compostos derivados de quinolina, sendo a primeira série planejada como potenciais inibidores de PI3K e a segunda como potenciais agentes antifúngicos. A primeira série trata-se de quinolinas 4,6-dissubstituídas, que foram planejadas com base no inibidor quinolínico GSK1059615 e nos demais estudos de relação estrutura-atividade. Esses derivados foram obtidos através de uma rota sintética de 5 etapas com rendimentos considerados de moderados a bons para as quatro moléculas sintetizadas. Esta primeira série de compostos foi então testada contra cinco diferentes linhagens de câncer, e os resultados se mostraram bastante promissores, pois todos os derivados se mostraram ativos contra todas as linhagens celulares testadas. Destaca-se a atividade dos compostos frente a linhagem PC-9 e H-1975 que sugerem uma possível inibição de PI3K destas estruturas. A segunda série de compostos sintetizados tratam-se de quinolinas substituídas primeiramente na posição 6 do anel por arilaminas volumosas, tendo como base um estudo prévio realizado com a classe das quinoliniloxi-6-acetamidas. A substituição do anel quinolínico teve como etapa chave de síntese a reação de acoplamento cruzado de Buchwald-Hartwig. Três dos compostos sintetizados resultaram em atividades ainda melhores que o fármaco utilizado como controle positivo, sendo que dois deles apresentaram bons resultados tanto para Cándidas como para fungos dermatófitos. Os melhores resultados para esta série de compostos 6 substituídos foram posteriormente modificados na posição 4 do anel, inserindo-se um grupamento retirador de elétrons e capaz de realizar interações por ligação de hidrogênios. Para estes derivados, a inserção deste grupamento melhorou a atividade antifúngica quando comparada ao análogo substituído apenas na posição 6 frente às Cándidas. Já para os fungos dermatófitos, a substituição se mostra favorável apenas para um dos derivados.

Palavras chave: Quinolinas, inibidores de PI3K, quinolinas 4,6-dissubstituídas, quinolinas 6-substituídas, atividade antitumoral, atividade antifúngica.

ABSTRACT

The quinoline derivatives have been shown to be rather privileged structures in terms of biological activity. Antimalarial, antiviral, antibacterial, antitumoral, antipsychotic, anesthetic, cardiogenic and antifungal activities have already been registered for these derivatives. In this work, we had planned two series of quinoline derivatives, the first series as potential inhibitors of PI3K and the second as potential antifungal agents. The first series consist of 4,6-disubstituted quinolines, that were design based on the quinoline inhibitor GSK1059615 and other structure-activity relationship studies. These derivatives were obtained through a five-step synthetic route with yields ranging from moderate to good for the four synthesized molecules. This first series of compounds were then tested against five different cancer cell lines, and the results were very promising, as all the derivatives were active against all cell lines tested. The activity of the compounds against lineage PC-9 and H-1975 presumes the inhibition of PI3K. The second series of synthesized compounds are quinolines first substituted at the 6-position of the ring by bulky arylamines, based on a previous study conducted with the quinolinyl-6-acetamides. The substitution of the quinoline ring had as a key step of synthesis the Buchwald-Hartwig cross coupling reaction. Three of the synthesized compounds resulted in even better activities than the positive control, two of which presented good results for both *Candida* and dermatophyte. The best results for this series of compounds substituted on position 6 were subsequently modified at the position 4 of the ring, by inserting an electron withdrawing cluster and capable of performing hydrogen bonding interactions. For these derivatives, the insertion of this group improved the antifungal activity when compared to the analogue substituted only in position 6 against *Candida*. However, for dermatophytes, substitution is favorable only for one of the derivatives.

Keywords: Quinolines, PI3K inhibitors, 4,6-disubstituted quinolines, 6-substituted quinolines, antitumoral activity, antifungal activity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

| | |
|--------------------------|-------------------------------|
| AIBN | Azobisisobutironitrile |
| AKT | Protein Kinase B |
| Bs | Broad singlet |
| CCD/TLC | Thin layer chromatography |
| CDCl_3 | Deuterated chloroform |
| Cs_2CO_3 | Cesium carbonate |
| CH_3COOH | Glacial acetic acid |
| D | Doublet |
| Dd | Doublet of doublets |
| DMSO-d6 | Deuterated Dimethyl sulfoxide |
| DCE | Dichloroethane |
| EtOAc | Ethyl acetate |
| GPCRs | Receptor tyrosine kinases |
| HCl | Hydrochloridric acid |
| H_2SO_4 | Sulfuric Acid |
| IC_{50} | 50% inhibitory concentration |
| INCA | Nacional Institute of Cancer |
| IV | Infra red |
| J | Coupling constant |
| M | Multiplet |
| Na_2CO_3 | Sodium carbonate |
| NaHCO_3 | Sodium bicarbonate |
| NBS | N-bromosuccinimide |

| | |
|----------------------|---|
| MVK | Methyl-vynil-ketone |
| Pd(OAc) ₂ | Palladium II Acetate |
| PI3K | Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase |
| PIP3 | Phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate |
| PIP2 | Phosphatidylinositol (3,4)-bisphosphate |
| p-TsOH | p-toluenesulfonic acid |
| Rt | Room temperature |
| RTK | Receptor tyrosine kinases |
| SeO ₂ | Selenium dioxide |
| T | Triplet |
| Xantphos | 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene |

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| RUMO | 9 |
| ABSTRACT | 11 |
| 1. INTRODUÇÃO | 17 |
| 2. OBJETIVOS | 26 |
| 2.1 Objetivos gerais | 27 |
| 2.2 Objetivos específicos | 27 |
| CAPÍTULO 1: DESIGN AND SYNTHESIS OF NOVEL QUINOLINE DERIVATIVES BASED ON PI3K INHIBITORS WITH ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY AGAINST CANCER CELL LINES..... | 29 |
| ABSTRACT..... | 31 |
| INTRODUCTION | 34 |
| MATERIALS AND METHODS..... | 38 |
| RESULTS..... | 44 |
| DISCUSSION | 46 |
| CONCLUSIONS | 50 |
| REFERENCES | 51 |
| SUPPORTING INFORMATION..... | 55 |
| CAPÍTULO 2: DESCOBERTA DE DERIVADOS 6-AMINOQUINOLÍNICOS COMO POTENCIAIS AGENTES ANTIFÚNGICOS | 67 |
| ABSTRACT..... | 69 |
| INTRODUÇÃO..... | 71 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 73 |
| RESULTADOS E DISCUSSÕES..... | 79 |
| CONCLUSÃO | 85 |
| REFERÊNCIAS | 86 |

| | |
|---|--------------------------------------|
| MATERIAL SUPLEMENTAR | 93 |
| DISCUSSÃO GERAL..... | 113 |
| 3.1 Síntese dos Derivados Planejados..... | Erro! Indicador não definido. |
| CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS | 121 |
| REFERÊNCIAS | 123 |

1. INTRODUÇÃO

O texto completo desta seção, que na dissertação defendida ocupa o intervalo de páginas 17-26, foi suprimido por tratar-se de informações para publicação em periódico científico. Consta da apresentação das justificativas e motivações para o desenvolvimento dos Capítulos 1 e 2: panorama das doenças abordadas em cada um dos capítulos, relação estrutura-atividade, comparações com trabalhos da literatura anteriores.

2. OBJETIVOS

O texto completo desta seção, que na dissertação defendida ocupa o intervalo da página 26, foi suprimido por tratar-se de informações para publicação em periódico científico. Consta da apresentação dos objetivos a serem atingidos através dos Capítulos 1 e 2: Síntese e avaliação biológica dos compostos de interesse.

**CAPÍTULO 1: DESIGN AND SYNTHESIS OF NOVEL QUINOLINE DERIVATIVES
BASED ON PI3K INHIBITORS WITH ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY AGAINST
CANCER CELL LINES**

O texto completo do Capítulo 1, que na dissertação defendida ocupa o intervalo de páginas 29-66, foi suprimido por tratar-se de um manuscrito em preparação para ser submetido para publicação em periódico científico. Consta da síntese e avaliação biológica de derivados quinolínico 4,6-dissubstituídos frente a diferentes linhagens de células tumorais. Todas as substâncias sintetizadas, apresentaram atividade antitumoral interessante.

**CAPÍTULO 2: DESCOBERTA DE DERIVADOS 6-AMINOQUINOLÍNICOS COMO
POTENCIAIS AGENTES ANTIFÚNGICOS**

O texto completo do Capítulo 2, que na dissertação defendida ocupa o intervalo de páginas 69-110, foi suprimido por tratar-se de manuscrito submetido para publicação em periódico científico. Consta da síntese de derivados quinolínicos 6-substituídos e 4,6-dissubstituídos e avaliação da atividade antifúngica dos compostos obtidos. Das seis substâncias sintetizadas, quatro apresentaram atividade antifúngica interessante.

DISCUSSÃO GERAL

O texto completo desta seção, que na dissertação defendida ocupa o intervalo de páginas 111-118, foi suprimido por tratar-se de informações para publicação em periódico científico. Consta da apresentação dos resultados e discussão dos Capítulos 1 e 2: dificuldades de síntese, relação estrutura-atividade elucidada e comparações com trabalhos da literatura anteriores.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

O texto completo desta seção, que na dissertação defendida ocupa as páginas 119 e 120, foi suprimido por tratar-se de informações para publicação em periódico científico. Consta da apresentação das conclusões dos Capítulos 1 e 2.

REFERÊNCIAS

AKINLEYE A, Avvaru P, Furqan M, Song Y, Liu D. **Journal of Hematology & Oncology**. 2013, 6, 88.

ANDRADE, Saulo F. et.al. Design, synthesis and structure-activity relationship studies of a novel focused library of 2,3,4-substituted oxazolidines with antiproliferative activity against cancer cell lines. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 138, p. 13-25, 2017.

APSEL, B. et. Al. Targeted polypharmacology: discovery of dual inhibitors of tyrosine and hosphoinositide kinases. (2008). **Nat.Chem.Biol.** 4: 691-699

BADER, M. S.; Lai, S. M., Kumar, V.; Hinthorn, D. Candidemia in patients with diabetes mellitus: epidemiology and predictors of mortality. *Scand. J. Infect. Dis.*, 36:860-864, 2004.

BENNETT, J. E., Izumikawa, K., Marr, K. A. Mechanism of increased fluconazole resistance in *Candida glabrata* during prophylaxis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 48: 1773-1777, 2004

CANTLEY, L.C. the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. **Science**. 2002, 296(5573), p1655-1657

CLAYDEN, Jonathan. *Organic Chemistry*. Segunda edição. Editora Oxford, 2012. 1264 páginas.

Clemens Lamberth, Fiona Murphy Kessabi, Renaud Beaudegnies. Synthesis and fungicidal activity of quinolin-6-yloxyacetamides, a novel class of tubulin polymerization inhibitors, In *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 22, Issue 15, 2014, Pages 3922-3930, ISSN 0968-0896.

CLINICAL TRIALS. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=GSK1059615&Search=Search>. Acesso em
 12 jun. 2016a.

CLINICAL TRIALS. Disponível em:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=GSK2126458&Search=Search>. Acesso em
 12 jun. 2016b.

CORTEZ AC, Souza JV, Sadahiro A, Oliveira JA. Frequency and etiology of dermatophytosis in children age 12 and under in the state of Amazonas. *Rev Iberoam Micol.* 2012;29(4):223- 6. PMID:22410497.

Dalla Lana, Daiane & Gerardon Batista, Bruna & Hartz Alves, Sydney & Fuentefria, Alexandre. (2016). Dermatofitoses: agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica e novas perspectivas de tratamento. *Clinical & Biomedical Research*. 36. 230-241. 10.4322/2357-9730.68880.

ENGELMAN J, et al: The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. **Nat. Rev. Genet.** 2006, 7(8):606–619.

GAZDAR, A.F. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. **Oncogene**, 28, S24–S31, 2009.

Harry J. Robinson, Herbert F. Phares, Otto E. Graessle, The toxicological and antifungal properties of thiabendazole, In *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Volume 1, Issue 4, 1978, Pages 471-476, ISSN 0147-6513

INCA. Estimativa do câncer 2018. Disponível em:
<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/> Acesso em 12 05. 2018.

JOHN J. EISCH, TOMASZ DLUZNIIEWSKI, Mechanism of the Skraup and Doebner-von Miller quinoline syntheses. Cyclization of .alpha.,.beta.-unsaturated N-aryliminium salts via 1,3-diazetidinium ion intermediates. *J. Org. Chem.*, 54 (6), pp 1269–1274, 1989.

KNIGHT, S. D. et al. Discovery of GSK2126458, a Highly Potent Inhibitor of PI3K and the Mammalian Target of Rapamycin. **ACS Med. Chem. Lett.** 2010, 1, 39-43.

KÜMMERLE, A. E. et al. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of N-Acylhydrazones and Novel Conformationally Constrained Compounds as Selective and Potent Orally Active Phosphodiesterase-4 Inhibitor. **J. Med. Chem.** 2012, 55, 7525–7545

LI, H. et al. Optimization of a Dihydropyrrolopyrazole Series of Transforming Growth Factor- β Type I Receptor Kinase Domain Inhibitors: Discovery of an Orally Bioavailable Transforming Growth Factor- β Receptor Type I Inhibitor as Antitumor Agent. **J. Med. Chem.** 2008, 51 (7), p 2302–2306.

LIMA, P.C. et al. Synthesis and analgesic activity of novel N-acylarylhydrazones and isosters, derived from natural safrole. **Eur. J. Med. Chem.** 35 (2000) p.187–203

LOPES, M.S. Síntese E Avaliação Da Atividade Citotóxica, Leishmanicida E Tripanocida De Derivados Nitroaromáticos. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais.

LÜ, S. et. al. Synthesis, characterization, screening and docking analysis of 4-anilinoquinazoline derivatives as tyrosine kinase inhibitors **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 61 p.84-94, 2013.

LV, X et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel 4-alkynylquinoline derivatives as PI3K/mTOR dual inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**. 2015, 99, 36-50.

Mahreen Ameen, Epidemiology of superficial fungal infections, In Clinics in Dermatology, Volume 28, Issue 2, 2010, Pages 197-201, ISSN 0738-081X,

Martinez-Rossi NM, Peres NT, Rossi A. Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes. *Mycopathologia*. 2008;166(5-6):369- 83. PMID:18478356. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-008-9110-7>.

Melo, M. J., Pina, F., Maçanita, A. L., Melo, E. C., Herrmann, C., Förster, R., Wamhoff, H. (1992). Photochemistry of 2-(2-furyl)-benzimidazole (fuberidazole). *Zeitschrift Fur Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences*, 47(10), 1431-1437. doi:10.1515/znb-1992-1014

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and Cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, p. 55-63, 1983.

N-CYCLOPROPYLMETHYL-2-(QUINOLIN-6-YLOXY)-ACETAMIDE derivatives and their use as fungicides. WO 2014044642 A1, 16 sep. 2013, 27 mar. 2014.

NISHIMURA, N. et al. Phosphoinositide 3-Kinase (PI3K)/Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Dual Inhibitors: Discovery and StructureActivity Relationships of a Series of Quinoline and Quinoxaline Derivatives. **J. Med. Chem.** 2011, 54, 4735–4751

O. Afzal, S. Kumar, M. Haider, M. RahmatAli, Rajiv Kumar, M. Jaggi, S. Bawa. Review article a review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline Eur. J. Med. Chem., 97 (2015), pp. 871-910.

OSAKI M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. **Apoptosis** 2004, 9(6):667–676

Pires CA, Cruz NF, Lobato AM, Sousa PO, Carneiro FR, Mendes AM. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):259-64. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142569>.

Rezende C, Borsari GP, Silva ACF, Cavalcanti FR. Estudo epidemiológico das dermatofitoses em instituições públicas da cidade de Barretos, São Paulo, Brasil. *Rev Bras An Clin.* 2008;40:13-6.

Sobel, J. D. Management of Infections Caused by *Candida glabrata*. *Curr. Infect. Dis. Report.*, 2:424-428, 2000.

Kumar, S., Bawa, S., Gupta, H., Biological Activities of Quinoline Derivatives Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2009, 9 , 1648-1654.

VARA, J. Á. F. et al. PI3K/Akt signalling pathway and câncer. **Cancer Treatment Reviews.** 2004 30, 193–204.

Vena GA, Chieco P, Posa F, Garofalo A, Bosco A, Cassano N. Epidemiology of dermatophytoses: retrospective analysis from 2005 to 2010 and comparison with previous data from 1975. *New Microbiol.* 2012;35(2):207- 13. PMID:22707134.

VIVANCO I, et al: The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. **Nat Rev Cancer.** 2002, 2(7):489–501.

YANAGIDA, M. et al. A new efficient photosensitizer for nanocrystalline solar cells: synthesis and characterization of cis-bis(4,7-dicarboxy-1,10-phenanthroline)dithiocyanato ruthenium(II). **J. Chem. Soc.**, 2000, 2817–2822