

Beta-karbolini - u potrazi za novim terapijskim mogućnostima

Konjevod, Vedrana; Rajić, Zrinka; Perković, Ivana

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2021, 77, 275 - 285**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:583993>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



β-Karbolini – u potrazi za novim terapijskim mogućnostima

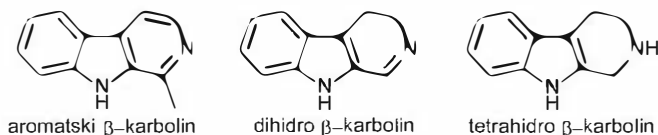
VEDRANA KONJEVOD, ZRINKA RAJIĆ I IVANA PERKOVIĆ

Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, A. Kovačića 1, 10000 Zagreb

Uvod

β-Karbolini pripadaju skupini prirodnih i sintetskih, strukturno sličnih indolskih alkaloida, izvedenih iz aminokiseline triptofana, prekursora serotoninu i melatonina. Sadržavaju piridinski prsten uklopljen u indolski kostur uz različite stupnjeve nezasićenosti (dihidro, tetrahidro, aromatski β-karbolini) pri čemu piridinski dušik karakterizira bazičniji karakter u odnosu na kiseliji indolski dušik. Ovisno o pH i otapalu, β-karbolini postoje u četiri forme: kation, neutralna forma, zwitterion i anion (slika 1.).

Slika 1. ► Opće strukturne formule β-karbolina



Spojevi koji sadrže β-karbolinski prsten nađeni su u brojnim biljnim i životinjskim vrstama (kopnenim i morskim), kao i u nekim bakterijama (1,2). Ovaj heterociklički sustav prisutan je u strukturi nekih lijekova (npr. cipargamin i tadalafil) koji se koriste u terapiji ili su trenutno u kliničkim ispitivanjima (3,4). Općenito, heterociklički sustavi imaju povoljna svojstva u smislu interakcija s makromolekulama u našem organizmu (npr. vodikove veze) i pružaju mogućnost velike strukturne raznolikosti. Heterociklički prstenovi relativno se lako sintetiziraju i otporni su na metaboličku razgradnju. Uvođenje heterocikličkog prstena u molekulu često je primjenjivana strategija u dizajniranju novih lijekova (5).

Farmakološko djelovanje prirodnih i sintetskih derivata β-karbolina vrlo je raznoliko. Ti spojevi su u brojnim *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima pokazali antimarijsko, antiproliferativno, antikonvulzivno, hipnotsko, anksiolitičko, antivirno i antimikrobno djelovanje (6). Relativno jednostavne sinteze β-karbolinskog prstena, od kojih je najpoznatija Pictet-Spenglerova reakcija, pružaju mogućnost pripreme raznovrsnih derivata (2). U ovom radu dan je pregled prirodnih i sintetskih derivata β-karbolina s osvrtom na njihovo farmakološko djelovanje.

Prirodni β-karbolini

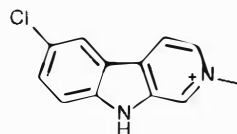
Iako su ovi alkaloidi dosta zastupljeni u kopnenim biljnim i životinjskim vrstama, poput ljubičaste pasiflore (*Passiflora incarnata*, *Passifloraceae*) i nekih vrsta škorpiona, velika grupa β-karbolina izolirana je iz morskih beskralježnjaka (spužvi, mekih koralja, plaštenjaka, mahovnjaka i žarnjaka) (1,7,8).

Iz cijanobakterije *Nostoc* 78-12A je izoliran alkaloid nostokarbolin, zanimljiv zbog svojeg antimarijskog učinka (slika 2.) (9).

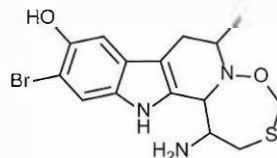
Iz potkoljena plaštenjaka izdvaja se rod *Eudistoma*, iz čijih su pripadnika izolirani brojni bioaktivni β-karbolinski derivati karakteristični po prisutnosti oksatiazepinskog prstena, 3,4-dihidropirola ili atoma broma u svojim strukturama, poznati pod nazivom *eudistomini* (slika 3.). Ovim spojevima utvrđeno je *in vitro* citotoksično djelovanje na nekoliko staničnih linija karcinoma (P-388, L1210, A549 i HCT-8) (6).

Manzamani su strukturno kompleksniji alkaloidi izolirani iz određenih vrsta morskih spužvi iz područja Indonezije, u kojima je β-karbolinski dio povezan sa složenim alicikličkim sustavom koji sadrži dva dušikova atoma (oksonica pirolo[2,3-*a*]izokinolin). Ti su prirodni spojevi pokazali antitumorsko, antimarijsko, tuberkulostatsko i antileishmanijsko djelovanje (slika 4.) (10).

Kako su β-karbolini često prisutni u namirnicama bilnog (npr. biljni začini i kava) i životinjskog podrijetla (nastaju u mesu tijekom termičke obrade), njihov važan izvor je prehrana (6,7). Međutim, neka istraživanja su pokazala da je moguća i endogena Pictet-Spenglerova reakcija kondenzacije između indolalkilamina, poput triptofana i njegovih derivata, i aldehida kojom se dobivaju tetrahidro-β-karbolini. Pinolin je jedan takav β-karbolin (slika 4.B). Još uvijek nije do kraja razjašnjeno potječe li pinolin iz prehrane ili je nastao endogeno. Dokazano



Slika 2. ► Strukturna formula nostokarbolina



Slika 3. ► Eudistomin C

je da ima antioksidativno djelovanje usporedljivo s melatoninom (11,12).

Sintetski β-karbolini

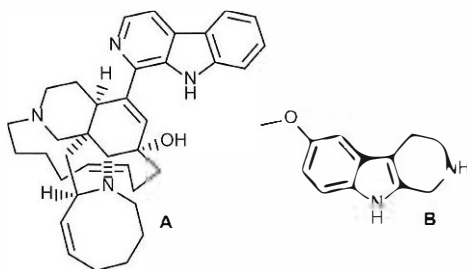
Kako je već napisano, sintetizirani su brojni derivati koji u svojoj strukturi sadrže β-karbolinski prsten te im je ispitano farmakološko djelovanje. Ovdje ćemo istaknuti one čije je djelovanje ispitano na ljudima ili su odobreni za primjenu kod ljudi.

Tadalafil (slika 5.A) je reverzibilni inhibitor fosfodiesteraze 5 čime je spriječena razgradnja cGMP-a što dovodi do vazodilatacije. Koristi se u liječenju erektilne disfunkcije, benigne hipertrofije prostate i plućne hipertenzije (13).

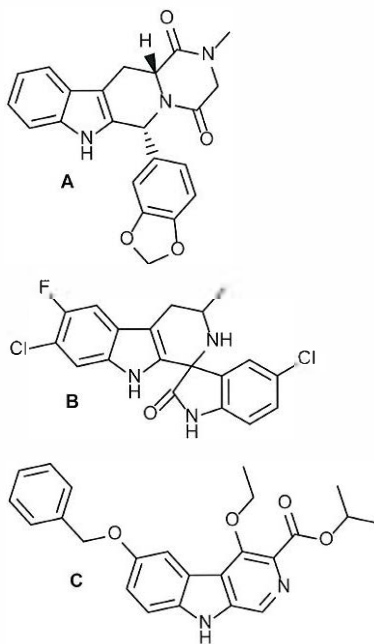
Cipargamin pripada novoj skupini antimalarika, spiroindola. Trenutno se nalazi u drugoj fazi kliničkih ispitivanja gdje se utvrđuje njegova sigurnost i učinkovitost samostalno i u kombinaciji s drugim antimalaricima. Mehanizam djelovanja mu je inhibicija plazmodijske Na⁺-ATPaze (PfATP4) čime ometa homeostazu Na⁺ što predstavlja novi mehanizam djelovanja antimalarika (slika 5.B) (4).

Abekarnil (slika 5.C) djeluje kao parcijalni agonist GABA_A-receptora. Ima anksiolitičko djelovanje. Dobro je istražena njegova učinkovitost u ublažavanju anksioznosti koja se javlja prilikom odvikavanja od alkohola (14).

U nastavku rada je pregled farmakološkog djelovanja najbolje istražene skupine β-karbolina poznatih pod nazivom *harmala alkaloidi*. Terapijska vrijednost biljaka koje sadrže ove β-karboline poznata je od prije više stotina godina. Te biljke koristile su se u tradicionalnoj orijentalnoj medicini za liječenje karcinoma i malarije (15).



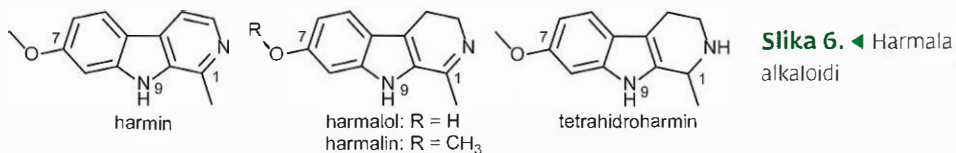
Slika 4. ► A) Manzamin A; B) pinolin



Slika 5. ► A) Tadalafil; B) cipargamin i C) abekarnil

Harmala alkaloidi

Harmin je jedan od najbolje proučenih β-karbolina. Njegovo djelovanje poznato je od davnina. Prvi put je izoliran iz sirijske rutvice (*Peganum harmala*, *Nitrariaceae*), višegodišnje biljke koja raste u Indiji, Kini, Mongoliji i Turskoj. Osim harmina, u biljci su pronađeni i drugi β-karbolinski alkaloidi poput harmalina, harmalola i tetrahydroharmina. Zajedno nose naziv *harmala alkaloidi* (slika 6.). Karakterizira ih prisutnost metilnog supstituenta na piridinskom prstenu (C-1), metoksi ili hidroksilne skupine na benzenskoj jezgri (C-7) te različiti stupnjevi zasićenosti piridinskog prstena.



Sirijska rutvica koristila se u tradicionalnoj medicini kao abortiv, emenagog, diuretik, antipiretik, halucinogen i laktagog, dok se ekstrakt sjemenki u sjevernom dijelu Kine koristio za liječenje malarije i karcinoma probavnog trakta (16).

Banisteriopsis caapi je južnoamerička halucinogena penjačica iz porodice *Malpighiaceae* dobro poznata kao glavni sastojak napitka *ayahuasca*. Taj psihodelični napitak tradicionalno koriste različite etničke skupine u ritualne, medicinske i rekreacijske svrhe. Glavne komponente prisutne u *B. caapi* su β-karbolini (0,05-1,95 % suhe mase) harmin, harmalin i tetrahydroharmin (17). Koristi se s biljkama poput *Psychotria viridis* (charcruna) koje sadržavaju *N,N*-dimetiltripramin (DMT) -derivat i strukturni analog triptamina s izraženim psihodeličnim učinkom. Uzet *per os*, DMT podliježe deaminaciji perifernim monoamino-oksidadama čime se inaktivira. Ako se konzumira *per os* uz inhibitore monoamino-oksidadaze poput harmina ili harmalina, DMT zadržava jaki psihodelični učinak (18).

Od ostalih sporednih prirodnih izvora harmina, zabilježeno je još tridesetak biljnih i životinjskih vrsta, uključujući duhan, marakuju i matičnjak, te neke vrste leptira iz porodice *Nymphalidae*.

Harmala alkaloidi imaju izrazito raznolik profil djelovanja. U literaturi je opisano njihovo antimikrobno, antimalarijsko, antihipertenzivno, vazorelaksirajuće, tuberkulostatsko, antioksidativno, osteoprotektivno, antidijabetičko, antitumorsko, antiproliferativno, antid epresivno, halucinogeno, antivirusno, protuupalno,

anksiogeno, antiangiogeno, sedirajuće, agitirajuće, hipotermijsko, prokonvulzivno, antikonvulzivno, antitrombotsko, analgetsko i citotoksično djelovanje (6,16,19).

Izraženi su njihovi učinci na središnji živčani sustav (sedativno, antikonvulzivno, prokonvulzivno i halucinogeno djelovanje) koji su rezultat interakcije sa serotoninским (5-HT) receptorima, benzodiazepinskim receptorima (BZR), imidazolinskim receptorima, opioidnim te dopaminergičkim receptorima (6).

Različite frakcije alkaloidnog ekstrakta sjemenki sirijske rutvice pokazale su o dozi ovisan središnji i periferni analgetski učinak koji se gubi uslijed istovremene primjene s opioidnim antagonistom naloksonom, što upućuje na opioidima posredovan mehanizam analgezije. Alkaloidni ekstrakt je sadržavao: harmin, harmalol, harman, harmalin, vasicin i vasicinon, te se od svih frakcija najučinkovitijom pokazala ona s identificiranim harmalinom (20,21).

Norharman i harman su reverzibilni kompetitivni inhibitori monoamino-oksidge (MAO), od kojih norharman djeluje na MAO-A, a harman na MAO-B izoformu enzima (22). Harmin ima antidepresivnu aktivnost kroz interakciju s MAO-A i nekoliko staničnih receptora uključujući i serotoninске receptore 5-HT_{2A}, te je zbog selektivnosti i reverzibilnog inhibitornog djelovanja na MAO-A manje podložan izazivanju hipertenzivnih kriza koje su moguće kod primjene ireverzibilnih MAO inhibitora (23).

Harmalin je pokazao značajnu antiparazitsku aktivnost protiv bičaa *Leishmania mexicana amazonensis in vitro* i *in vivo*, na njegovu intracelularnu amastigotnu formu (24), dok su harman i harmin inhibirali i izvanstaničnog bičastog promastigota (25).

Za norharman, harmin i harman zabilježena je i tripanosomicidna aktivnost na *Trypanosoma cruzi* epimastigote dvaju različitih sojeva (26).

Jedna je studija pokazala da harmin preko Wnt signalnog puta regulira ekspresiju receptora PPAR γ , glavnog regulatora adipogeneze. Agonisti PPAR γ su tiazolidindionski antidijabetici. Harmin tako oponaša učinke PPAR γ liganada na gensku ekspresiju adipocita i inzulinsku osjetljivost, bez nuspojava tipičnih za tiazolidindione (27).

Postoje *in vivo* i *in vitro* studije o anaboličkom učinku harmina na kosti. Harmin preko različitih signalnih puteva u miševima inhibira formaciju i diferencijaciju osteoklasta zaduženih za resopciju kosti, a potiče diferencijaciju osteoblasta (28).

Zabilježena je i uloga harmina u aktiviranju intrinzičnih i ekstrinzičnih puteva apoptoze, reguliranju transkripcijskih faktora i proinflamatornih citokina. Harmin je *in vivo* pokazao antiangiogenu aktivnost, a *in vitro* inhibitorno djelovanje na TNF- α (29).

Harmala alkaloidi iz sirijske rutvice su testirani *in vitro* na antiagregacijsku aktivnost. Za harman i harmin je uočeno da inhibiraju kolagenom posredovanu aktivaciju trombocita, što ih čini potencijalnim spojevima uzorima za razvoj novih lijekova u liječenju aterotrombotskih oboljenja (30).

Harmin i njegovi derivati čine izrazito zanimljivo područje interesa u razvoju novih antimalarika. Harmin je pokazao selektivno inhibitorno djelovanje na *PfHsp90* u odnosu na humani *Hsp90* (protein toplinskog šoka 90). *Hsp90* je visoko očuvani eukariotski šaperon koji na *N*-kraju ima ATP-aznu domenu, ključnu za interakciju s ciljanim proteinima. *Hsp* proteini imaju ključnu ulogu u normalnoj metaboličkoj aktivnosti stanica te omogućuju pravilno smatanje proteina. Uključeni su u unutarstanični promet proteina, ekspresiju gena, stanični ciklus, kao i diferencijaciju, te se zbog svih navedenih značajki u novije vrijeme istražuju kao mete novih citostatika i antimalarika. *PfHsp90* kod plazmodija ima ključnu ulogu u prilagodbi parazita s hladnokrvnih insektnih vektora na toplokrvne sisavce (31).

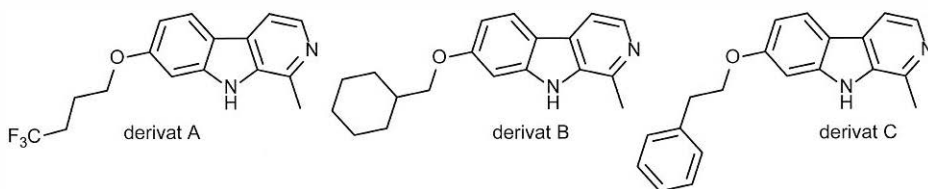
In vitro ispitivanja antimalarijskog djelovanja su pokazala kako harmin djeluje sinergistički s drugim antimalaricima (klorokinom i artemisininom), dok je *in vivo* na modelima miševa uočeno da potencira učinak klorokina (32).

Uz još neke prirodne β-karboline antimalarijskog djelovanja (nostokarbolin, manzamani), značajna je biljka *Eurycoma longifolia* iz koje su izolirani harman-1-propionska kiselina i harmin-1-propionska kiselina, a koji su se pokazali učinkovitima protiv dva soja *P. falciparum*: W2, D6 (33).

Sintetski derivati harmala alkaloida

U nastavku teksta prikazano je nekoliko primjera derivatizacije harmala alkaloida i njihovog mogućeg farmakološkog djelovanja. To je samo mali dio cjelokupne znanstvene literature koja je dostupna na ovu temu, što govori o farmakološkom potencijalu spojeva s β-karbolinskim prstenom.

Različiti *O*-alkilirani derivati harmina (slika 7.) sintetizirani su i ispitano je njihovo djelovanje kao selektivnih MAO-A inhibitora (34). Ovi derivati mogli bi biti spojevi uzori za nove antidepressive poboljšanih svojstava.



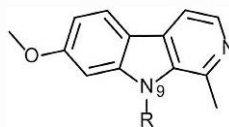
Slika 7. ► *O*-alkilirani derivati harmina s lipofilnim skupinama

Harmin i njegovi sintetski derivati pokazali su se kao snažni inhibitori tau fosforilacije preko inhibicije protein kinaze DYRK1A (povezuje se s nekontroliranom proliferacijom stanica, kemorezistencijom tumorskih stanica i Alzheimerovom bolesti). Pojačana fosforilacija tau proteina negativno djeluje na sklapanje mikrotubula u neuronima te je uočena kod brojnih neurodegenerativnih bolesti (35,36).

U literaturi postoje brojni podaci o interakciji harmina i njegovih derivata s DNA. Planarna struktura β-karbolinskog prstena omogućuje interkaliranje između parova baza i inhibiciju enzima koji sudjeluju u popravku DNA. Takvo djelovanje pokazuju sam harmin i njegovih 9-supstituiranih N-derivata, kao i značajnu inhibiciju enzima humane topoizomeraze I i II (slika 8.) (15).

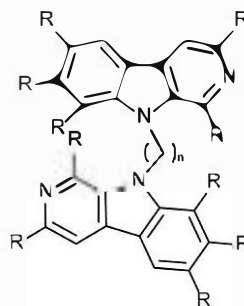
Sintetizirani su i dvojni β-karbolini, s pretpostavkom da će pokazati još bolja antitumorska svojstva u odnosu na monovalentne β-karboline, jer se jače vežu za DNA bis-interkalacijom i uzrokuju veće strukturne promjene DNA. Ipak, takvi su spojevi pokazali skromnije antitumorsko djelovanje i probleme s topljivosti u vodi (slika 9.) (37).

Sinteza velikog broja derivata pokazala je koji supstituenti i koji položaj na β-karbolinskom prstenu pojačavaju citotoksično djelovanje. Neki od tih učinaka prikazani su na slici 10. (38-42).

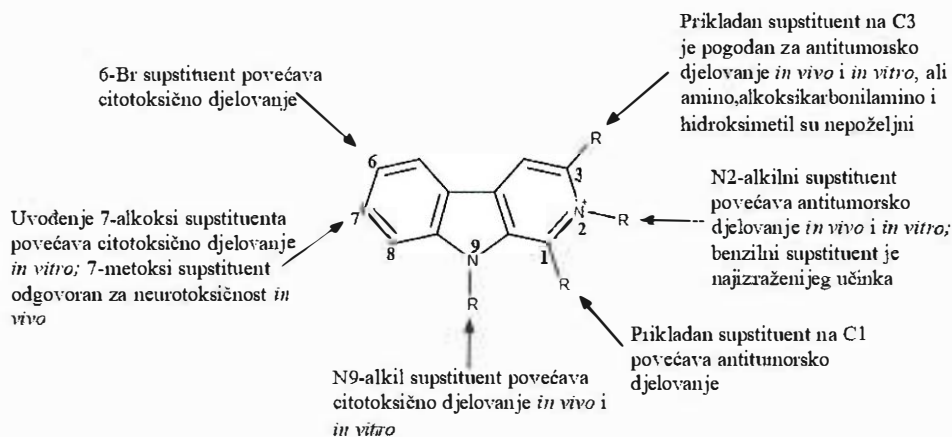


R = alifatski i aromatski supstituenti

Slika 8. ► 9-supstituirani nezasićeni derivati harmina



Slika 9. ► Opća strukturna formula dvojnih β-karbolina



Slika 10. ► Mjesta modifikacije strukture β-karbolina u svrhu optimiranja citotoksičnog djelovanja

Zaključak

Priroda je od davnina neiscrpna inspiracija u potrazi za spojevima uzorima za razvoj novih lijekova. Prirodni produkti često su inovativnih struktura, koje bi čovjeku bilo nemoguće osmisliti, ali i sintetizirati. Često takve strukture kriju i novo biološko djelovanje. Terapijski potencijal β-karbolina, prirodnih produkata pronađenih u velikom broju biljnih i životinjskih vrsta, istražuje se dugi niz godina, a temeljen je na njihovoj učinkovitosti u liječenju malarije i karcinoma poznatoj od davnina iz tradicionalne orijentalne medicine. Valja naglasiti da se neki od derivata već primjenjuju u terapiji (tadalafil) ili su u kliničkim ispitivanjima (cipargamin). Relativno jednostavna sinteza β-karbolinskog prstena pruža mnogo mogućnosti za dobivanje raznovrsnih sintetskih derivata.

5-6
2021

β- Carbolines – searching for novel therapeutic options

V. Konjevod, Z. Rajić, I. Perković

Abstract β-Carboline alkaloids, natural products ubiquitously distributed in various plants and animals represent a pharmacologically very attractive scaffold due to its convenient synthesis and structural diversity. Their pharmacological potential has been known for centuries and a large number of publications is focused on exploring the possibilities for their application. To name a few, these compounds have exerted antimalarial, antineoplastic, anti-convulsant and anxiolytic activity. In addition, several β-carboline drugs are already used in therapy or are currently in clinical trials.

Zahvale

Pisanje ovoga rada financijski je pomogla Hrvatska zaklada za znanost (projekt UIP-05-2017-5160).

1. Menna M, Fattorusso E, Imperatore C. Alkaloids from Marine Ascidians. *Molecules*. 2011; 16:8694–8732.
2. Milen M, Ábrányi-Balogh P. Synthesis of β-carbolines (microreview). *Chem. Heterocycl. Comp.* 2016; 52:996–998.
3. Singh V, Batra S. 1-Formyl-9H-β-Carboline: A Useful Scaffold for Synthesizing Substituted- and Fused β-Carbolines. *Curr. Org. Synth.* 2012; 9: 513–528.

4. Bouwman SAM, Zoleko-Manego R, Csermak Renner K, Schmitt EK, Mombo-Ngoma G, Grobusch MP. The early preclinical and clinical development of cipargamin (KAE609), a novel antimalarial compound. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020; 36:101765.
5. Patrick GL. An introduction to medicinal chemistry. 6. ed. Oxford: Oxford University Press, 2017.
6. Cao R, Peng W, Wang Z, Xu A. Beta-Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14:479–500.
7. Piechowska P, Zawirska-Wojtasiak R, Mildner-Szkudlarz S. Bioactive β-Carbolines in Food: A Review. *Nutrients.* 2019; 11(4):814.
8. Stachel SJ, Stockwell SA, Van Vranken DL. The fluorescence of scorpions and cataractogenesis. *Chem. Biol.* 1999;6:531–539.
9. Bonazzi S, Barbaras D, Patiny L, Scopelliti R, Schneider P, Cole S T, Kaiser M, Brun R, Gademann, K. Antimalarial and antitubercular nostocarboline and eudistomin derivatives: Synthesis, in vitro and in vivo biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* 2010; 18:1464–1476.
10. Rao KV, Santarsiero BD, Mesecar AD, Schinazi RF, Tekwani BL, Hamann MT. New manzamine alkaloids with activity against infectious and tropical parasitic diseases from an Indonesian sponge. *J. Nat. Prod.* 2003; 66:823–828.
11. Schiller E. Free Radicals and Inhalation Pathology: Respiratory System, Mononuclear Phagocyte System, Hypoxia and Reoxygenation, Pneumoconioses, and Other Granulomatoses, Cancer. 1. ed. Berlin: Springer, 2004.
12. Callaway JC, Gyntber J, Poso A, Airaksinen MM, Vepsäläinen J. The Pictet-Spengler reaction and biogenic tryptamines: Formation of tetrahydro-β-carbolines at physiological pH. *J. Het. Chem.* 1994; 31:431–435.
13. <https://www.drugs.com/monograph/tadalafil.html>, datum pristupa: 8.11.2020.
14. Jung ME, Wallis CJ, Gatch MB, Lal H. Abecarnil and alprazolam reverse anxiety-like behaviors induced by ethanol withdrawal. *Alcohol.* 2000; 21:161–168.
15. Cao R, Peng W, Chen H, Ma Y, Liu X, Hou X, Guan H, Xu A. DNA binding properties of 9-substituted harmine derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 338:1557–1563.
16. Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, Asghari H, Shayegh J. Pharmacological and therapeutic effects of Peganum harmala and its main alkaloids. *Pharmacogn. Rev.* 2013; 7:199–212.
17. Dargan P, Wood D. Novel psychoactive substances. 1. ed. Cambridge: Academic Press, 2013.
18. McKenna DJ, Towers GH, Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *J. Ethnopharmacol.* 1984; 2:195–223.
19. Patel K, Gadewar M, Tripathi R, Prasad SK, Dinesh Kumar Patel A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid “Harmine”. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2012; 8:660–664.

20. Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A. Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganum harmala* L.: Possible mechanisms involved. *J. Ethnopharmacol.* 2008; 115:449–454.
21. Monsef HR, Ghobadi A, Iranshahi M, Abdollahi M. Antinociceptive effects of *Peganum harmala* L. alkaloid extract on mouse formalin test. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2004; 7:65–69.
22. May T, Rommelspacher H, Pawlik MJ. Harmine binding experiments. *Neurochem.* 1991, 56, 490–499.
23. Réus GZ, Stringari RB, de Souza B, Petronilho F, Dal-Pizzol F, Hallak JE, et al. Harmine and imipramine promote antioxidant activities in prefrontal cortex and hippocampus. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2010; 3:325–331.
24. Evans AT, Croft SL. Antileishmanial activity of harmaline and other tryptamine derivatives. *Phytother. Res.* 1987; 1:25–27.
25. Giorgio C, Delmas F, Ollivier F, Elias R, Balansard G, Timon-David P. In vitro activity of the beta-carboline alkaloids harmine, harmine, and harmaline toward parasites of the species *Leishmania infantum*. *Exp. Parasitol.* 2004; 106:67–74.
26. Rivas P, Cassels BK, Morello A, Repetto Y. Effects of some beta-carboline alkaloids on intact *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. *Comp. Biochem. Physiol.* 1999; 122:27–31.
27. Waki H, Park KW, Mitro N, Pei L, Damoiseaux R, Wilpitz DC, et al. The small molecule harmine is an antidiabetic celltypespecific regulator of PPAR gamma expression. *Cell Metab.* 2007; 5:357–370.
28. Yonezawa T, Hasegawa S, Asai M, Ninomiya T, Sasaki T, Cha BY, et al. Harmine, a β -carboline alkaloid, inhibits osteoclast differentiation and bone resorption in vitro and in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 2011; 650:511–518.
29. Hamsa TP, Kuttan G. Harmine inhibits tumour specific neo-vessel formation by regulating VEGF, MMP, TIMP and proinflammatory mediators both in vivo and in vitro. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 649:64–73.
30. Im JH, Jin YR, Lee JJ, Yu JY, Han XH, Im SH, Hong JT, Yoo HS, Pyo MY, Yun P. Antiplatelet activity of β -carboline alkaloids from *Peganum harmala*: A possible mechanism through inhibiting PLC γ 2 phosphorylation. *Vasc. Pharmacol.* 2009; 5-6:147–152.
31. Bayih AG, Folefoc A, Mohon AN, Eagon S, Anderson M, Pillai DR. In vitro and in vivo anti-malarial activity of novel harmine-analog heat shock protein 90 inhibitors: a possible partner for artemisinin. *Malar. J.* 2016; 15:579.
32. Shahinas D, MacMullin G, Benedict C, Crandall I, Pillai DR. Harmine Is a Potent Antimalarial Targeting Hsp90 and Synergizes with Chloroquine and Artemisinin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56:4207–4213.
33. Kardono LBS, Angerhofer CK, Tsauri S, Padmawinata K, Pezzuto JM, Kinghorn AD. Cytotoxic and Antimalarial Constituents of the Roots of *Eurycoma longifolia*. *J. Nat. Prod.* 1991; 54:1360–1367.
34. Reniers J, Robert S, Frederick R, Masereel B, Vincent S, Wouters J. Synthesis and evaluation of β -carboline derivatives as potential monoamine oxidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011; 19:134–144.

35. Kumar K, Wang P, Wilson J, Zlatanic V, Berrouet C, Khamrui S, Secor C, Swartz EA, Lazarus M, Sanchez R, Stewart AF, Garcia-Ocana A, DeVita RJ. Synthesis and Biological Validation of a Harmine-Based, Central Nervous System (CNS)-Avoidant, Selective, Human β -Cell Regenerative Dual-Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase A (DYRK1A) Inhibitor. *J. Med. Chem.* 2020; 63:2986–3003.
36. Frost D, Meechoovet B, Wang T, Gately S, Giorgetti M, Shcherbakova I, Dunckley T. β -Carboline Compounds, Including Harmine, Inhibit DYRK1A and Tau Phosphorylation at Multiple Alzheimer's Disease-Related Sites. *PLoS One* 2011; 6:E19264.
37. Shi B, Cao R, Fan W, Guo L, Ma Q, Chen X, Song H. Design, synthesis and in vitro and in vivo antitumor activities of novel bivalent β -carbolines. *Eur. J. Med. Chem.* 2013; 60:10–22.
38. Cao R, Fan W, Guo L, Ma Q, Zhang G, Li J, Qiu L. Synthesis and structure–activity relationships of harmine derivatives as potential antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2012; 60:135–143.
39. Cao R, Guan X, Shi B, Chen Z, Ren Z, Peng W, Song H. Design, synthesis and 3D-QSAR of β -carboline derivatives as potent antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2010; 45:2503–2515.
40. Cao R, Peng W, Chen H, Hou X, Guan H, Chen Q, Ma Y, Xu A. Synthesis and in vitro cytotoxic evaluation of 1,3-bisubstituted and 1,3,9-trisubstituted beta-carboline derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2005; 40:249–257.
41. Ishida J, Wang H, Bastow KF, Hu CQ, Lee KH. Antitumor agents 201. Cytotoxicity of harmine and beta-carboline analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999; 9:3319–3324.
42. Xiao S, Lin W, Wang C, Yang M. Synthesis and biological evaluation of DNA targeting flexible side-chain substituted beta-carboline derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001; 11:437–441.

Primljeno 10. studenoga 2020.