

**FARMACEUTICKÁ  
CHÉMIA  
ANTIPARAZITÁRNE  
PÔSOBIACICH  
LIEČIV**

**IVAN MALÍK  
FILS ANDRIAMAINTY**



UNIVERZITA  
KOMENSKÉHO  
V BRATISLAVE

FARMACEUTICKÁ FAKULTA  
UNIVERZITY KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

**FARMACEUTICKÁ  
CHÉMIA  
ANTIPARAZITÁRNE  
PÔSOBIACICH  
LIEČIV**

**IVAN MALÍK  
FILS ANDRIAMAINTY**

2023  
UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE

© **Autori, 2023**

doc. PharmDr. Ivan Malík, PhD. [9,75 AH]

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

doc. Mgr. Fils Andriamainty, PhD. [4,00 AH]

Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

### **Recenzenti**

Dr. h. c. prof. RNDr. Jozef Čižmárik, PhD.

doc. PharmDr. Oldřich Farsa, Ph.D.

### **Ilustrácie v texte**

doc. PharmDr. Ivan Malík, PhD.



Publikácia je šírená pod licenciou Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0, Attribution-NonCommercial-NoDerivatives. Dielo je možné opakovane používať za predpokladu uvedenia mien autorov a len na nekomerčné účely, pričom nie je možné z diela ani z jeho jednotlivých častí vyhotoviť odvodené dielo formou spracovania alebo iných zmien.

Viac informácií o licencií a používaní diela je na:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



[https://stella.uniba.sk/texty/FAF\\_MA\\_farm\\_chem\\_antiparazitarn\\_e\\_liciva.pdf](https://stella.uniba.sk/texty/FAF_MA_farm_chem_antiparazitarn_e_liciva.pdf)

### **Vydavateľ**

Univerzita Komenského v Bratislave

ISBN 978-80-223-5636-7 (online)

*Ambíciou vysokoškolských skrípt **Farmaceutická chémia antiparazitárne pôsobiacich liečiv** je priblížiť študentom niektoré aspekty objavy antiparazitárne účinných molekúl prírodného pôvodu, základy projekcie antiparazitárne aktívnych semisyntetických aj syntetických zlúčenín, objasniť ich mechanizmus účinku, veľmi komplexne a zrozumiteľne definovať relevantné vzťahy medzi štruktúrou a aktivitou a takisto graficky prehľadne priblížiť možnosti biotransformácie niektorých z nich.*

*V tomto učebnom texte je primeraná pozornosť venovaná aj stratégii reprofilizácie „klasických“ antiparazitárne účinkujúcich liečiv, napríklad v spojitosti s ich protinádorovou alebo antifungálnou aktivitou.*

*Skriptá sú určené najmä študentom farmaceutických fakúlt, ale možno očakávať, že budú vhodnou študijnou literatúrou pre študentov pregraduálneho štúdia na lekárske fakultách, prírodovedeckých fakultách, fakultách s chemickým zameraním alebo pre študentov postgraduálneho štúdia.*



# OBSAH

<b>PREDHOVOR</b> .....	<b>9</b>
<b>ZOZNAM SKRATIEK A SYMBOLOV</b> .....	<b>12</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>15</b>
<b>1 ANTIPARAZITÁRNE PÔSOBIACE LIEČIVÁ</b> .....	<b>18</b>
1.1 ROZDELENIE .....	18
1.2 ÚVOD .....	19
1.2.1 Parazity, stručné rozdelenie a infekcie nimi spôsobené .....	19
1.2.2 Zanedbávané (opomínané) tropické ochorenia .....	21
1.3 MECHANIZMUS PÔSOBENIA VYBRANÝCH LIEČIV A ICH CHEMICKÁ ŠTRUKTÚRA .....	23
1.3.1 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce zlúčeniny obsahujúce arzén alebo bizmut .....	23
1.3.2 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce zlúčeniny obsahujúce antimón .....	25
1.3.3 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá prírodného pôvodu .....	25
1.3.4 Syntetické antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá .....	26
1.3.5 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá pre veterinárne použitie .....	34
1.3.6 Rozdelenie liečiv podľa pôsobenia proti konkrétnym parazitom .....	39
1.4 HODNOTENIE VZŤAHOV ŠTRUKTÚRA – AKTIVITA .....	39
1.4.1 Syntetické antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá .....	39
1.4.2 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá pre veterinárne použitie .....	57
1.5 BIOTRANSFORMÁCIA VYBRANÝCH ANTIPARAZITÁRNE (ANTIPROTOZOÁLNE) PÔSOBIACICH LIEČIV .....	62
1.6 ZOZNAM POUŽITEJ A ODPORÚČANEJ LITERATÚRY .....	65
<b>2 ANTIMALARICKY PÔSOBIACE LIEČIVÁ</b> .....	<b>75</b>
2.1 ROZDELENIE .....	75
2.2 ÚVOD .....	76
2.2.1 Malária, incidencia a pôvodcovia tohto ochorenia .....	76
2.2.2 Stratégie vývoja antimalarík .....	77
2.3 MECHANIZMUS PÔSOBENIA VYBRANÝCH LIEČIV A ICH CHEMICKÁ ŠTRUKTÚRA .....	79

2.3.1 4-Aminochinolíny a 4-substituované chinolíny .....	79
2.3.2 8-Aminochinolíny .....	83
2.3.3 2,4-Diaminopyrimidíny a sulfónamidy .....	85
2.3.4 Artemisiníny (1,2,4-trioxány) a ich deriváty .....	86
2.3.5 Naftochinónové zlúčeniny .....	89
2.3.6 Antibiotiká a antibakteriálne chemoterapeutiká .....	89
2.3.7 Imucilíny ( <i>v klinickom skúšaní / hodnotené v experimentoch in vivo</i> ) .....	91
2.3.8 Spiroindolóny ( <i>v klinickom skúšaní</i> ) .....	93
2.3.9 Polysacharidy ( <i>v klinickom skúšaní</i> ) .....	93
2.3.10 Zlúčeniny s inou štruktúrou .....	94
<b>2.4 HODNOTENIE VZŤAHOV ŠTRUKTÚRA – AKTIVITA .....</b>	<b>94</b>
2.4.1 Chinín, jeho deriváty a analógy .....	94
2.4.2 4-Aminochinolíny a 9-aminoakridíny .....	99
2.4.3 8-Aminochinolíny .....	107
2.4.4 Biguanidy .....	109
2.4.5 Artemisiníny (1,2,4-trioxány) a ich deriváty .....	109
2.4.6 Naftochinónové zlúčeniny .....	119
2.4.7 Imucilíny ( <i>v klinickom skúšaní / hodnotené v experimentoch in vivo</i> ) .....	119
<b>2.5 BIOTRANSFORMÁCIA VYBRANÝCH ANTIMALARICKY PÔSOBIACICH LIEČIV .....</b>	<b>123</b>
<b>2.6 ZOZNAM POUŽITEJ A ODPORÚČANEJ LITERATÚRY .....</b>	<b>129</b>
<b>3 ANTHELMINTICKY PÔSOBIACE LIEČIVÁ .....</b>	<b>139</b>
3.1 ROZDELENIE .....	139
3.2 ÚVOD .....	140
3.2.1 Helminty, helmintózy a ich liečba .....	140
3.2.2 Kontrola dynamiky šírenia helmintóz .....	142
<b>3.3 MECHANIZMUS PÔSOBENIA VYBRANÝCH LIEČIV A ICH CHEMICKÁ ŠTRUKTÚRA .....</b>	<b>143</b>
3.3.1 Biologické ciele pre anthelminticky účinkujúce liečivá .....	143
3.3.2 Piperazín a jeho deriváty .....	143
3.3.3 Benzimidazoly .....	144
3.3.4 Imidazotiazoly .....	146
3.3.5 Zlúčeniny amidínového typu .....	146
3.3.6 Halogenované salicylanilidy a nitrofenoly .....	147

3.3.7 Makrocyclické laktóny .....	147
3.3.8 Chinolíny .....	150
3.3.9 Pyrazinoizochinolóny .....	150
3.3.10 Sulfónamidy .....	151
3.3.11 Spiroindoly .....	152
3.3.12 Deriváty aminoacetonitrilu .....	152
3.3.13 Cyklické oktadepsipeptidy .....	153
3.3.14 Organofosfáty .....	153
3.3.15 Zlúčeniny s inou štruktúrou .....	154
3.4 HODNOTENIE VZŤAHOV ŠTRUKTÚRA – AKTIVITA .....	155
3.4.1 Piperazín a jeho deriváty .....	155
3.4.2 Benzimidazoly .....	155
3.4.3 Imidazotiazoly .....	169
3.4.4 Zlúčeniny amidínového typu .....	171
3.4.5 Halogenované salicylanilidy a nitrofenoly .....	172
3.4.6 Makrocyclické laktóny .....	180
3.4.7 Pyrazinoizochinolóny .....	182
3.4.8 Deriváty aminoacetonitrilu .....	184
3.4.9 Organofosfáty .....	185
3.4.10 Zlúčeniny s inou štruktúrou .....	185
3.5 BIOTRANSFORMÁCIA VYBRANÝCH ANTHELMINTICKY PÔSOBIACICH LIEČIV .....	188
3.6 ZOZNAM POUŽITEJ A ODPORÚČANEJ LITERATÚRY .....	193
<b>4 PRÍLOHA .....</b>	<b>205</b>



## PREDHOVOR

Vážené kolegyne, vážení kolegovia,

dovoľujeme si Vám predložiť nové vysokoškolské skriptá *Farmaceutická chémia antiparazitárne pôsobiacich liečiv*, ktoré približujú aktuálne možnosti terapie niektorých infekcií, resp. ochorení zapríčinených parazitmi optikou farmaceutických chemikov.

Zoonózy sú infekcie prenášané v prirodzených podmienkach zo zvierat na človeka. Zoonotické parazity a tzv. parazitické zoonózy (priame zoonózy, meta-zoonózy, cyklozoonózy alebo saprozoonózy) celosvetovo „sprevádzajú“ rôzne spoločenstvá ľudí už od predhistorickej epochy – najmä od obdobia mladšej doby kamennej (neolitu). Rizikové faktory, ktoré boli spojené s infikovaním sa parazitmi, spočívali napríklad v migrácii veľkého počtu ľudí (skupín, etník aj národov) do nových oblastí, v stravovacích zvyklostiach (najmä konzumácia tepelne neupraveného, resp. neuvareného jedla), „problematickej“ likvidácii odpadu, postupnej urbanizácii, zväčšujúcej sa ľudskej populácii a intenzívnejších kontaktoch so zvieratami. Zvieratá sú často infikované tzv. všestrannými parazitmi; mnoho tzv. špecifickjších parazitov, ktoré preferujú ľudí ako finálnych hostiteľov, si však takisto vyžaduje pre kompletizáciu životného cyklu jedného alebo viac medzihostiteľov z ríše zvierat.

Zmienené aspekty minulosti sa prekrývajú s mnohými identifikovanými príčinami vzniku a jasne badateľného rekurentného výskytu zoonotických ochorení v súčasnosti.

Mnoho tzv. zoonotických parazitov má napriek dlhej evolučnej histórii nízku špecifickosť k hostiteľovi, čo im umožňuje relatívne ľahko infikovať rôzne druhy cicavcov vrátane ľudí, resp. parazitovať na nich.

Akcelerácia v projekcii liečiv určených proti infekciám / ochoreniam, ktorých príčina spočíva v aktivite parazitov, nastala najmä po objavení derivátov **avermektínu** Williamom C. Campbellom a Satoshi Ōmuro. Tieto molekuly boli a stále sú dokázateľne účinné proti riečnej slepote a lymfatickej filariáze. **Artemisinín**, účinné **antimalarikum** objavené, resp. efektívne izolované Youyou Tuom, významne zredukovalo morbiditu aj mortalitu pacientov, ktorých postihla malária. Zmienené objavy mimoriadne pozitívne prispeli *de facto* k revolúcii v liečbe týchto vyčerpávajúcich ochorení a vydláždili nové cesty v procese vývoja efektívnych, *selektívne* účinkujúcich a bezpečných **antiparazitík**.

*Parazitické zoonózy* sužujú ľudskú populáciu najmä v ekonomicky a sociálne nie veľmi rozvinutých krajinách. Mnohé (akútne) infekcie vyvolané aktivitou parazitov sú transformované do chronickej formy kvôli oslabeným odpovediam imunitného systému (IS) hostiteľského organizmu aj schopnosti parazitov vyhýbať sa týmto adaptívnym reakciám. Existencia parazitov je podmienená „kondíciou“ hostiteľa, z ktorého čerpajú všetky potrebné benefity. Parazity produkujú rôzne molekuly, ktoré môžu byť pre hostiteľa toxické.

V krajinách, ktoré možno z rôznych aspektov hodnotiť ako tzv. menej rozvinuté, je okrem *integrovaného prístupu* (kapitola 3.2.2) *chemoterapia* najefektívnejším spôsobom redukcie morbidity aj mortality.

*Kľúčové princípy využitia antiparazitík* zahŕňajú správnu voľbu liečiva, eventuálne ich kombinácie, správne dávkovanie v kontexte individuálnych podmienok (vek pacientov, komorbidity, interakcie liečivo – liečivo a pod.) a vhodne zvolenú dĺžku liečby.

Klinické využitie **antiparazitík** a získané praktické skúsenosti sú spojené s niekoľkými *výzvami*, ktoré by sa spätne mali odzrkadliť projekcii *moderných antiparazitárne* pôsobiacich liečiv – tieto výzvy spočívajú napríklad v (niekedy) limitovanej účinnosti, neselektívnosti pôsobenia, vysokej toxicite v prípade terapeutických intervencií a / alebo pri prevencii a vo vytvorenej rezistencii.

Parazity však nie sú príčinou „iba“ takých infekcií, resp. chorôb, ktoré sú viac alebo menej eliminovateľné **antiparazitárne** účinkujúcimi liečivami. *Rakovina* je súborom ochorení charakterizovaných nekontrolovaným rastom a abnormálnou transformáciou pôvodne normálnych (zdravých) buniek na nádorové bunky (NB), ktoré potom môžu prenikať (nielen) do susedných tkanív. Tieto ochorenia sú indukované mnohými (patofyziologickými) podmienkami a faktormi okolitého prostredia. Niektoré infekcie, ktorých pôvodcov možno nájsť medzi vírusmi, baktériami alebo parazitmi, sú u ľudí takisto úzko spojené s kancerogénnymi procesmi.

Napriek tomu, že malária sa sama o sebe *nezdá* byť príčinou rakoviny, jej incidencia výrazne súvisí s endemickým výskytom Burkittovho lymfómu, *mimoriadne* agresívnej formy lymfómu. *Endemické oblasti* výskytu zmienenej onkologického ochorenia sú súčasne tzv. *holoendemickými oblasťami* malárie, t. j. oblasťami s vysokou premorenosťou populácie už od detského veku s postihnutím väčšiny populácie. Iniciácia vzniku Burkittovho lymfómu si vyžaduje tzv. aditívne transformujúce intervencie, ktoré sú indukované napríklad vírusom Epstein a Barrovej (z *angl.* Epstein-Barr Virus; EBV).

Schistozomiáza, opistorcháza aj klonorchíaza, teda infekcie spôsobené **červami**, sa vyznačujú *mimoriadne* vysokým karcinogénnym potenciálom. *Strongyloides stercoralis* môže byť zásadným biologickým kofaktorom výrazne prispievajúcim k progresii T-bunkových lymfómov, ktorých vznik a progresia súvisí s aktivitou významne onkogénneho lymfotropného vírusu T-buniek ľudí typu 1.

Pôsobenie niektorých parazitov nemusí byť však z pohľadu indukovania a / alebo progresie onkologických ochorení úplne jednoznačné, resp. nemusí byť vnímané iba v absolútne negatívnych súvislostiach. Rôzne protirakovinové mechanizmy spustené niektorými parazitmi môžu benefiálne modulovať približne polovicu charakteristických procesov a znakov rakoviny. Aktivita týchto parazitov alebo molekúl, ktoré produkujú, môže interferovať *in vitro* aj *in vivo* s rastom a proliferáciou NB rôzneho typu.

Pôsobenie *Trypanosoma cruzi*, parazita zapríčínujúceho Chagasovu chorobu, má však v progresii rakoviny dvojakú úlohu – kancerogénnu aj protirakovinovú.

IS ľudí sa v priebehu miliónov rokov vyvíjal spoločne s parazitmi, napríklad s **helminťmi**. Infekcie, ktoré sú nimi spôsobené, indukujú a modulujú u ľudí imunitnú odpoveď. V súčasnom tzv. modernom prostredí obklopujúcom ľudskú populáciu existuje určitý nesúlad medzi relatívne nízkou incidenciou takýchto infekcií (v porovnaní s dobami dávno minulými) a IS, ktorý sa modifikoval výrazne frekventovanejšími kontaktmi s parazitmi a infekciami nimi

zapríčinenými. Predpokladá sa, že tento nesúlad celosvetovo prispieva k zistenému nárastu prípadov zápalových aj autoimunitných ochorení.

Publikované súvislosti a závery naznačujú, že relatívne nedávne evolučné procesy mohli viesť k intenzívnejším alebo zmeneným reakciám IS na úkor vyššej náchylnosti k zmieneným typom ochorení alebo porúch. Tento pohľad má široké klinické dôsledky vrátane potenciálneho cieľeného využitia **helmintov** a molekúl prírodného pôvodu na moduláciu IS u pacientov, ktorí sú sužovaní chronickými zápalovými ochoreniami.

Zaujímavá terapeutická alternatíva budúcnosti by mohla spočívať vo využití mikroRNA (z *angl.* microRNA; miRNA). miRNA plnia rozmanité úlohy v rôznych biologických procesoch na posttranskripčnej regulačnej úrovni. V **helmitoch** bol identifikovaný pomerne veľký počet miRNA, ktoré sú dôležité z pohľadu posttranskripčnej regulácie.

Aktívna infekcia spôsobená **helmintmi** je o. i. charakterizovaná dysreguláciou tkanivových aj cirkulujúcich miRNA v hostiteľských organizmoch cicavcov. miRNA **helmintov**, ktoré sa uvoľnia do obehového systému hostiteľov, môžu byť potenciálnymi cieľmi nielen pre terapeutickú intervenciu, ale sú aj vhodnými „markermi“ pre *inovatívnu* diagnostiku helmintóz. Preliminárne hodnotenia *in vivo* na experimentálnych animálnych modeloch poukázali na relevanciu blokovania špecifických miRNA s využitím efektívneho systému pre cieľené doručenie terapeutika – aplikovaným vektorom (nosičom) bol sérotyp 8 rekombinantného vírusu spojeného s adenovírusom (z *angl.* recombinant adeno-associated virus type 8; rAAV8), ktorý sa vyznačuje o. i. nízkou imunogénnosťou.

rAAV8 obsahuje kapsid z AAV a jednovláknovú DNA, ktorá je lemovaná tzv. invertovanými (obrátenými) terminálnymi opakovaniami (z *angl.* inverted terminal repeats) potrebnými pre zbalenie rAAV8. Replikačný cyklus rAAV8 je závislý od prítomnosti tzv. helper-vírusu – adenovírusu.

V súčasnosti je však nezodpovedaných príliš veľa otázok v súvislosti s objasnením kompletného súboru biologických funkcií hostiteľských aj parazitárnych miRNA v progresii rôznych patologických stavov alebo v kontexte reálneho praktického využitia cirkulujúcich miRNA ako nových diagnostických nástrojov. *Mimoriadne* dôležitá oblasť projekcie *inovatívnych anthelmintík* na platforme nukleových kyselín spočíva v dizajne bezpečných miRNA-terapeutík a precíznom definovaní ich bezpečnostného profilu.

Veľmi srdečne ďakujeme recenzentom, pánovi Dr. h. c. prof. RNDr. Jozefovi Čižmárikovi, PhD., emeritnému profesorovi z Katedry farmaceutickej chémie Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave, a pánovi doc. PharmDr. Oldřichovi Farsovi, Ph.D., z Ústavu chemických liečiv Farmaceutickej fakulty Masarykej univerzity v Brne, za veľmi precízne preštudovanie rukopisu predložených vysokoškolských skrípt, ich *mimoriadne* cenné rady, podnety, návrhy, usmernenia aj kritické pripomienky, ktoré nepochybne prispeli k skvalitneniu tohto učebného textu.

## ZOZNAM SKRATIEK A SYMBOLOV

*Poznámka* – v skriptách sú používané skratky a symboly odvodené od slovenských termínov aj anglických výrazov. Tieto skratky anglických termínov a slovných spojení sú akceptované, všeobecne etablované a používané pomerne bežne – napríklad SARS-CoV-2 je veľmi dobre známe označenie koronavírusu 2, spôsobujúceho ťažký akútny respiračný syndróm (z *angl.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Označenie KŠTARS-2, ktoré by „teoreticky zodpovedalo“ slovenskému pomenovaniu tohto subcelulárneho genetického parazita, sa určite nepoužíva.

(+)ssRNA	pozitívne polarizovaná jednovláknová RNA, t. j. jednovláknová RNA s pozitívnou polaritou (z <i>angl.</i> positive-sense single-stranded RNA)
(-)ssRNA	negatívne polarizovaná jednovláknová RNA, t. j. jednovláknová RNA s negatívnou polaritou (z <i>angl.</i> negative-sense single-stranded RNA)
Abl-kinázy	Abelsonove kinázy
AMK	aminokyselina(-y)
ATB	antibiotikum(-á)
CA	karboanhydráza (z <i>angl.</i> carbonic anhydrase)
CNS	centrálny nervový systém
CYP	cytochróm P450 (izoenzýmový systém)
DENV	vírus Dengue (z <i>angl.</i> Dengue Virus)
DHF	7,8-dihydrofolát
DHFR	dihydrofolátreduktáza
DHFS	dihydrofolátsyntáza
DHPS	dihydropteroátsyntáza
EBOV	vírus Ebola (z <i>angl.</i> Ebola Virus)
EBV	vírus Epstein a Barovej (z <i>angl.</i> Epstein-Barr Virus)
FPGS	folylpolyglutamátsyntáza
G6PD	glukóza-6-fosfátdehydrogenáza (z <i>angl.</i> glucose-6-phosphate dehydrogenase)
GABA	kyselina $\gamma$ -aminomaslová (z <i>angl.</i> $\gamma$ -aminobutyric acid)
GIT	gastrointestinálny trakt
GSH	glutatión
HAdV	adenovírus(-y) ľudí (z <i>angl.</i> Human Adenovirus(-es))
HBV	vírus hepatitídy B (z <i>angl.</i> Hepatitis B Virus)
HCMV	cytomegalovírus ľudí (z <i>angl.</i> Human Cytomegalovirus)
HCV	vírus hepatitídy C (z <i>angl.</i> Hepatitis C Virus)
HIV	vírus imunodeficiencie ľudí (z <i>angl.</i> Human Immunodeficiency Virus)

hPNP	purínnukleozidfosforylázy (z) buniek ľudí (z <i>angl.</i> human purine nucleoside phosphorylases)
HSV	vírusy <i>Herpes simplex</i> (z <i>angl.</i> <i>Herpes simplex</i> Viruses)
CHIKV	vírus Chikungunya (z <i>angl.</i> Chikungunya Virus)
ch-AT-A	vírus chrípky antigénneho typu A
ch-AT-B	vírus chrípky antigénneho typu B
IoLi	iónové kvapaliny (z <i>angl.</i> ionic liquids)
IS	imunitný systém
mAb	monoklonálna protilátka (z <i>angl.</i> monoclonal antibody)
MERS-CoV	koronavírus, spôsobujúci stredovýchodný respiračný syndróm (z <i>angl.</i> Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus)
miRNA	mikroRNA (z <i>angl.</i> microRNA)
NB	nádorová(-é) bunka(-y)
NF-κB	(transkripčný) nukleárny faktor κB
NPZL	nesteroidné protizápalové liečivá
NS	neštruktúrny (z <i>angl.</i> nonstructural)
NTD	zanedbávané (opomínané) tropické ochorenia (z <i>angl.</i> neglected tropical diseases)
NTR-I	nitroreduktáza typu I (z <i>angl.</i> type I nitroreductase)
NTR-II	nitroreduktáza typu II (z <i>angl.</i> type II nitroreductase)
NÚ	nežiaduce účinky
P-gp	P-glykoproteín
PFOR	pyruvát:feredoxínoxidoreduktáza (z <i>angl.</i> pyruvate:ferredoxin oxidoreductase)
PfPNP	purínnukleozidfosforylázy (z) <i>Plasmodium falciparum</i> (z <i>angl.</i> <i>Plasmodium falciparum</i> purine nucleoside phosphorylases)
PNP	purínnukleozidfosforylázy (z <i>angl.</i> purine nucleoside phosphorylases)
PRT	fosforibozyltransferázy (z <i>angl.</i> phosphoribosyl transferases)
rdcDNA	(parciálne) relaxovaná dvojitá cirkularizovaná DNA (z <i>angl.</i> relaxed double-stranded circular DNA)
RdRp	RNA-dependntná(-é) RNA-polymeráza(-y)
ROS	reaktívne formy kyslíka (z <i>angl.</i> Reactive Oxygen Species)
RSV	respiračný syncytiálny vírus (z <i>angl.</i> Respiratory Syncytial Virus)
SARS-CoV-1	koronavírus 1, spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm (z <i>angl.</i> Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1)
SARS-CoV-2	koronavírus 2, spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm (z <i>angl.</i> Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)
SHMT	serínhydroxymetyltransferáza
SI	index selektívnosti (z <i>angl.</i> selectivity index)
SmCA	karboanhydráza v <i>Schistosoma mansoni</i>

SmSULT	sulfotransferáza v <i>Schistosoma mansoni</i>
SR	spojovací reťazec
STAT3-signálna dráha	prevodník signálu a aktivátor transkripcie 3 (z <i>angl.</i> signal transduction and activation of transcription-3 alebo aj signal transducers and activators of transcription-3)
STH	červy prenášané pôdou (z <i>angl.</i> soil-transmitted helminths)
STHI	infekcie spôsobené červami, ktoré sú prenášané pôdou (z <i>angl.</i> soil-transmitted helminth infections)
Tf	transferín
Tf-R-1	receptor 1 pre transferín
THF	5,6,7,8-tetrahydrofolát
TPP	tiamín-pyrofosfát (z <i>angl.</i> thiamine pyrophosphate)
TrxR	tioredoxínreduktáza
TS	tymidylátsyntáza
$t_t$	teplota topenia
VEGF	vaskulárny endoteliálny rastový faktor (z <i>angl.</i> vascular endothelial growth factor)
VVM	väzba (s) vodíkovým mostíkom
WHO	Svetová zdravotnícka organizácia (z <i>angl.</i> World Health Organization)
ZIKV	vírus Zika (z <i>angl.</i> Zika Virus)

## ÚVOD

V zoológii je *symbióza* definovaná ako existencia dvoch rozdielnych organizmov v úzkom spojení, teda ich koexistencia. *Parazit* je organizmus, ktorý existuje (žije, prežíva) vo vnútri svojho *hostiteľa* alebo na ňom a nutrienty / potrebné komponenty pre svoju existenciu získava dočasne alebo trvalo od tohto hostiteľa. *Hostiteľ* ukrýva parazita a poskytuje mu výživu. Parazity môžu byť na hostiteľa prenesené zvieratami (parazity sú príčinou zoonotického ochorenia), hmyzom a inými vektormi, pôdou alebo vodou. *Komezál* sa odlišuje od parazita tým, že tkanivá hostiteľa nie sú pre neho zdrojom potravy, resp. zložiek potrebných pre existenciu. Parazitizmus je teda opozitný výraz k symbióze.

V etymologickom zmysle reprezentuje termín *parazit* široké spektrum organizmov, v určitom špecifickejšom pohľade sú pod týmto označením chápané najmä **prvoky** (*Protozoa*) a **červy** (**helminthy**; *Metazoa*). *Protozoa* sú podskupinou tzv. **protistov** – eukaryotických unicelulárnych organizmov, ktoré boli spojené do taxonomickej ríše *Protista*. **Protisty** zrejme patria medzi najmenej prebádané skupiny organizmov v porovnaní s množstvom získaných poznatkov o prokaryotoch, zvieratách, hubách alebo rastlinách. Tieto jednobunkové organizmy sa vyznačujú nesmiernou morfológickou variabilitou na celulárnej úrovni.

Malária ohrozuje zdravie ľudí už storočia. Zachované lekárske záznamy z dôb dávno minulých jednoznačne dokumentujú, že toto devastujúce ochorenie bolo rozšírené v Indii, Číne aj Mezopotámii. Dôkazom toho, že malária „si nevyberala“ a zasiahla všetky skupiny v spoločnosti, je napríklad fakt, že ňou trpeli Krištof Kolumbus, Albrecht Dürer, Cesare Borgia alebo aj George Washington.

Napriek tomu, že malária bola z aktualizovaného zoznamu tzv. zanedbávaných (opomínaných) tropických ochorení (z *angl.* neglected tropical diseases; NTD) odstránená, jej globálny výskyt a vysoký počet úmrtí, ktorých je príčinou, jednoznačne indikuje, že stále znamená veľkú hrozbu pre zdravie populácie. V súčasnosti je navyššia incidencia malárie spojená s africkým kontinentom a niektorými ázijskými krajinami.

Parazitické **helminthy** znepríjemňujú život miliónom ľudí a (domácich) zvierat. Schopnosť **helmintov** prežiť privádza chovateľov hospodárskych zvierat „do zúrivosti“, z pohľadu poskytovateľov zdravotnej starostlivosti enormne zvyšuje náklady v zdravotnom systéme a optikou vedcov je ... fascinujúca.

Niektoré z najčastejšie sa vyskytujúcich **helmintov** môžu zvýšiť citlivosť jedinca (hostiteľa) voči ochoreniam z tzv. *veľkej trojice* – syndrómu získanej imunitnej nedostatočnosti (z *angl.* acquired immune deficiency syndrome), malárii a tuberkulóze – alebo zvýšiť morbiditu v súvislosti s týmito chorobami.

V *Prílohe 1* (kapitola 4 *Príloha*) možno nájsť niektoré príklady parazitov, ktoré negatívne pôsobia na orgánové systémy / orgány ľudí, resp. hostiteľov. Z tohto stručného prehľadu je zřejmé, že problematika liečby infekcií / ochorení, ktoré sú zapríčinené rôznymi parazitmi, je pomerne zložitá.

Zámerom autorov bolo pripraviť zrozumiteľný komplexný učebný text, ktorý priblíži študentom farmácie nielen aktuálne farmakoterapeutické intervencie proti parazitom, ale aj

chemický pohľad na určité možnosti liečby niektorých foriem rakoviny s využitím zlúčenín, ktoré sa „klasicky“ považujú za „typické“ **antiparazitiká**.

*Kľúčové* úlohy projekcie perspektívnych **protiparazitárne** účinkujúcich molekúl spočívajú v komplexnej charakterizácii ich *biofóru*, správnom definovaní *farmakofóru*, dôkladnej *optimalizácii* ich chemickej štruktúry v súlade s poznatkami získanými z *mimoriadne* komplexného hodnotenia *vzťahov medzi štruktúrou a biologickou (antiparazitárnou) aktivitou*, (detailného) poznania *mechanizmov pôsobenia, biotransformačných dráh* (definovanie *metabofórov*) a v neposlednom rade aj *toxikologických vlastností* (určenie eventuálnych *toxikofórov*).

Vysokoškolské skriptá sú vytvorené z niekoľkých logických celkov (kapitola 1 – 4). V zásade platí, že **antiparazitárne** pôsobiace molekuly možno formálne rozdeliť na početnú skupinu derivátov, ktoré účinkujú proti **prvokom** a početnú skupinu molekúl pôsobiacich efektívne proti **červom (helmitom)**. Vedomosti o zlúčeninách, ktoré pôsobia proti zástupcom z rodu *Plasmodium* spp., sú kvôli prehľadnosti učebného textu uvedené v samostatnej kapitole (kapitola 2).

V kapitolách 1 – 3 sú komplexne charakterizované liečivá účinkujúce proti najčastejším parazitom – vybraným **prvokom** (kapitola 1), zástupcom z rodu *Plasmodium* spp. (kapitola 2) a **červom** (kapitola 3). V skriptách možno nájsť:

*i) systematické rozdelenie liečiv pôsobiacich proti konkrétnym parazitom*

V rozdeleniach (kapitola 1.1, 2.1 a 3.1) je akcentovaný najmä chemický pohľad na relevantné terapeutiká. Alternatívne rozdelenie liečiv by spočívalo v ich striktnej kategorizácii podľa *aktivity voči konkrétnym parazitom* – určitú predstavu možno získať napríklad podľa veľmi stručnej alternatívnej klasifikácie v kapitole 1.3.6. Tento prístup by bol absolútne relevantný, ale *zrejme* nie úplne prehľadný vzhľadom na pomerne veľké množstvo parazitov, proti ktorým dokáže dnešná chémia a medicína terapeuticky intervenovať,

*ii) stručný, ale výstižný mechanizmus pôsobenia vybraných molekúl a ich chemickú štruktúru*

V tomto učebnom texte sú prezentované nielen klinicky používané liečivá, ale aj zlúčeniny, ktoré sú považované za sľubné **antiparazitiká** – nachádzajú sa v niektorej z etáp predklinického skúšania alebo v niektorej z fáz klinického skúšania, resp. sú veľmi vážnymi kandidátmi pre tieto hodnotenia.

V štruktúre niektorých efektívnych **antiparazitík** možno nájsť vhodne inkorporovaný organometalický fragment. Táto stratégia projekcie liečiv je zvolená so zámerom zlepšiť, resp. optimalizovať ich farmakodynamické, farmakokinetické aj toxikologické vlastnosti,

*iii) komplexné vzťahy medzi štruktúrou a antiparazitárnou aktivitou*

Časti textu venované hodnoteniu vzťahov štruktúra – aktivita sumarizujú *kľúčové* poznatky *de facto* o požiadavkách na *farmakofór, metabofór* alebo *toxikofór* konkrétnych skupín **antiparazitík** alebo jednotlivých molekúl. Hodnotenie vzťahov štruktúra – aktivita však nie je sústredené „iba“ na **antiparazitárne** pôsobenie týchto zlúčenín, ale reflektuje aj ich iné biologické aktivity.

Mnohé z molekúl, ktoré sú klasifikované ako **antiparazitiká**, obsahujú tzv. *privilegovaný štruktúrny motív*, resp. *privilegovanú štruktúru* (kapitola 3.4.2). Nie je preto prekvapujúce, že



v skriptách možno nájsť ucelené pasáže venované hodnoteniam vzťahov štruktúra – antivirotická aktivita, štruktúra – protinádorová aktivita, štruktúra – antibakteriálna aktivita, štruktúra – antimykobakteriálna aktivita a pod.

**Nitazoxanid** (kapitola 1), niektoré terapeutiká zo skupiny **benzimidazolov** (kapitola 3) alebo **niklozamid** (kapitola 3) sú *mimoriadne* vhodnými príkladmi na priblíženie stratégie reprofilizácie liečiv (z angl. drug repurposing),

*iv) prehľadné znázornenie možnosti biotransformácie vybraných molekúl*

Možnosti biotransformácie týchto zlúčenín sú vyjadrené buď slovne a / alebo prehľadne graficky,

*v) zoznam použitej a odporúčanej literatúry*

Pri písaní týchto skript bolo využité široké spektrum odborných textov, ktorých abecedný zoznam (usporiadanie podľa priezviska prvého autora tohto textu) uzatvára tzv. hlavnú kapitolu 1.6, 2.6 aj 3.6.

Odborná literatúra, ktorej štúdium je *odporúčané v najvyššej miere*, je indikovaná grafickým symbolom „•“ pred priezviskom prvého autora.

Kapitola 4 (príloha) je vytvorená:

*i) tabuľkou (Príloha 1 – tabuľka P1), v ktorej je uvedený zoznam parazitov (negatívne) ovplyvňujúcich orgánové systémy / orgány v organizme,*

*ii) zoznamom odborných zdrojov (Príloha 2), ktoré boli využité pri koncipovaní kapitoly Predhovor aj Úvod*

Kapitoly *Predhovor* a *Úvod* boli zostavené, rovnako ako všetky ostatné kapitoly v skriptách, podľa poznatkov publikovaných vo vedeckých prehľadových / experimentálnych prácach. Optimálne formálne riešenie publikovania zoznamu týchto vedeckých prác a odborných textov by *zrejme* nespočívalo v ich uvedení na konci zmienovaných kapitol, a preto sú využité vedecké zdroje prezentované „oddelené“ v kapitole *Príloha*.

Odborná literatúra, ktorej štúdium je *odporúčané v najvyššej miere*, je indikovaná grafickým symbolom „•“ pred priezviskom prvého autora,

*iii) zoznamom abecedne usporiadaných antiparazitárne účinkujúcich liečiv v registrovaných liekoch pre použitie v humánnej medicíne / schválených veterinárnych prípravkoch, resp. liečiv používaných v kombinovanej terapii (Príloha 3 – tabuľka P2)*

Tento zoznam bol vytvorený podľa voľne dostupnej databázy – ADC-číselníka a aktualizovaných dokumentov Ústavu štátnej kontroly biopreparátov a liečiv Nitra, ktoré sú voľne dostupné na webovom sídle tohto ústavu.

Hierarchia textu, resp. konsolidovaných odsekov je v skriptách formálne rozlíšená nielen číslovaním, ale aj niekoľkými grafickými symbolmi (okrem kapitoly 1.1, 2.1 aj 3.1) takto: x (titulok s tzv. najvyššou prioritou; symboly x sú číslice) → x.x → x.xx → grafický symbol „•“ → grafický symbol „□“ → i) (titulok s tzv. najnižšou prioritou).

# 1 ANTIPARAZITÁRNE PÔSOBIACE LIEČIVÁ

## 1.1 ROZDELENIE

### A. Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce zlúčeniny obsahujúce arzén alebo bizmut

Melarzoprol, acetarzol, galan bizmutitý (galan bizmutitý zásaditý)

### B. Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce zlúčeniny obsahujúce antimón

Stiboglukonan sodný, meglumín-antimonát

### C. Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá prírodného pôvodu

#### a) Alkaloidy

Emetín, dehydroemetín

#### b) Antibiotiká

Amfotericín B, spiramycín, paromomycín

### D. Syntetické antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá

#### a) Nitroimidazoly

Metronidazol, benznidazol, dimetridazol, fexinidazol, ornidazol, ronidazol, seknidazol, tinidazol, aminitrozol

#### b) Nitrofurány

Nifurtimox

#### c) Nitrotiazoly

Nitazoxanid

#### d) Naftochinónové zlúčeniny

Atovachón

#### e) Alkylfosfocholíny

Miltefosín

#### f) Benzoxaboroly (*v klinickom skúšaní*)

Akoziborol

#### g) Zlúčeniny s inou štruktúrou

Pentamidín, suramín, eflornitín, ketokonazol, fosravukonazol

### E. Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá pre veterinárne použitie

#### a) Polyéterové antibiotiká

Lasalocid, monenzín, salinomycín, narazín, maduramycín

#### b) Zlúčeniny prírodného pôvodu

Febrifugín

### c) Syntetické zlúčeniny – analógy febrifugínu

Halofuginón

### d) Syntetické zlúčeniny – izoxazolíny

Fluralaner, lotilaner, afoxolaner, sarolaner (*tieto liečivá patria do skupiny ektoparazitík – systémových insekticídov a akaricídov s antiparazitárnou aktivitou*)

### e) Syntetické zlúčeniny – azurily

Diklazuril, toltrazuril, etanamizuril

### f) Syntetické zlúčeniny s inou štruktúrou

Nikarbazín, robenidín, klopidol

## F. Antimalaricky pôsobiace liečivá

*Problematika antimalaricky účinkujúcich zlúčenín je obsahom kapitoly 2.*

## G. Anthelminticky pôsobiace liečivá

*Problematika anthelminticky účinkujúcich zlúčenín je obsahom kapitoly 3.*

## 1.2 ÚVOD

### 1.2.1 Parazity, stručné rozdelenie a infekcie nimi spôsobené

#### • Parazity – príčina ochorení ľudí a zvierat

Parazity sú skupinou eukaryotických organizmov, v ktorej možno nájsť nielen jednobunkové štruktúrne a organizačne „primitívne“ **protozoá (protisty)**, ale aj komplexné multiceulárne **červy (helminy)**. Termín *parazit* je odvodený od gréckeho slova *parasitos* a označuje buď „osobu, ktorá ochutnáva pokrmy mocných ľudí, šľachticov, ktorým potom nehrozí riziko otravy“, alebo „hosťa, ktorý prišiel na večeru, a nechce odísť“ (Mehlhorn, 2016).

Termín *parazit* reprezentuje v etymologickom zmysle široké spektrum organizmov, ale v určitom špecifickjšom vnímaní je tento výraz používaný najmä na označenie **prvokov (Protozoa)** a **červov (helminov; Metazoa)**. Parazity môžu byť klasifikované podľa *viacerých kritérií* (Mohan & Bhargav, 2022), medzi ktoré patrí:

- *čas, kedy parazitujú na / v hostiteľovi* – v súlade s týmto kritériom sa rozdeľujú na *dočasné parazity* a *trvalé (permanentné) parazity*,
- *stupeň závislosti* – podľa tohto hľadiska sa rozdeľujú na *obligatorne parazity* a *fakultatívne parazity*,
- *pozícia (výskyt)* – podľa tohto kritéria sú klasifikované na *ektoparazity* a *endoparazity*,
- *veľkosť* – tento aspekt ich rozdeľuje na *mikroparazity* a *makroparazity*.

Parazity môžu byť teda rozdelené (aj) na *ektoparazity* – usídli sa „iba“ na povrchu tela hostiteľa bez toho, aby prenikli do tkanív (napríklad roztoče alebo kliešte) a *endoparazity* – existujú (prežívajú) v organizme hostiteľa a zapríčiňujú rôzne infekcie (**prvky** alebo **červy**).

*Endoparazity* môžu byť tzv. *obligatórnyimi endoparazitmi* – nemôžu existovať (prežívať) bez hostiteľa (*Toxoplasma gondii* alebo zástupcovia rodu *Plasmodium* spp.) alebo tzv. *fakultatívnymi parazitmi* – existujú (prežívajú) buď ako parazity v hostiteľovi alebo voľne (*Naegleria fowleri*).

*Náhodné (príležitostné) parazity* (z angl. accidental parasites; napríklad *Echinococcus granulosus*) infikujú nezvyčajných hostiteľov, *aberantné parazity* (z angl. aberrant parasites) zase infikujú hostiteľov, v ktorých ich ďalší vývoj nie je možný (*Toxocara canis* infikujúca ľudí).

Ak parazit spôsobí u hostiteľa ochorenie, je *patogénom*, schopnosť zapríčiniť ochorenie je definované termínom *patogénnosť*. Vstup, rast a multiplikácia parazita v organizme hostiteľa je *infekciou*. *Infekčnosť* je definovaná invazívnosťou aj schopnosťou zapríčiniť ochorenie. Interakcia medzi parazitom a imunitným systémom (IS) hostiteľa rezultuje do *ochorenia*. Proces infekcie je podmienený mnohými faktormi, napríklad infikujúcou dávkou, virulenciou patogénu a „kondíciou“ IS hostiteľa. *Primárne patogény* infikujú zdravých hostiteľov, *oportunistické patogény* infikujú imunokompromitované osoby (organizmy).

*Prenášač* je osoba (organizmus), ktorá je napadnutá parazitom, ale najčastejšie sa u nej neprejavujú žiadne symptómy.

Z klinického aspektu môžu byť ochorenia, ktoré sú spôsobené parazitmi, rozdelené na *akútne* a *chronické*.

Medicínsky významné parazity možno veľmi stručne rozdeliť na:

- **prvoky** (*Protozoa*) – do tejto skupiny patria kmene meňavkobičkovce (*Sarcomastigophora*), výtrusovce (*Apicomplexa*) a nálevníky (*Ciliophora*),
- **helminty** (*Metazoa*) – do tejto skupiny patria kmene hlístovce (*Nematodes*) a ploskavce (*Platyhelminthes*); v kmeni ploskavce sú zaradené napríklad triedy pásomnice (*Cestodes*) a motolice (*Trematodes*).

Od čias, kedy Carl Linné ako prvý systematicky klasifikoval živé organizmy do dvoch ríš, *Animalia* a *Plantae* (1758), pribudlo enormné množstvo objavov a poznatkov. Tieto faktory do určitej miery „skomplikovali“ správnu a úplne jednoznačnú klasifikáciu živých organizmov. V starších klasifikačných systémoch boli zohľadnené najmä ich morfológické charakteristiky. Dôvody preklasifikačných úprav spočívali napríklad v poznaní a precíznejšom definovaní ultraštruktúrnych detailov, prípadne enzymatickej alebo genetickej výbavy. Súčasné poznatky zo sekvenovania génov poukázali na fakt, že niektoré predchádzajúce klasifikácie nemusia byť nevyhnutne v zhode s evolučnou históriou.

Taxonomická klasifikácia parazitov môže byť koncipovaná v súlade s konvenčnou (tradičnou, staršou) alebo modernejšou optikou. Takéto rozdelenia nie sú úplne uniformné a môžu sa viac či menej odlišovať – pristupuje sa k rôznym modifikáciám a simplifikáciám, resp. využívajú sa iné sofistikované údaje a poznatky. Akceptujú sa rozdelenia napríklad podľa Cavalier-Smitha alebo Corlissa; s rôznymi rozdeleniami súvisia aj zmeny v nomenklatúre.

Podmienkou efektívnej a jednoznačnej komunikácie medzi vedcami je preto prijatie určitého kompromisu medzi aktuálnymi evolučnými prístupmi, resp. ideami a praktickými požiadavkami, ktoré sa od nomenklatúrneho systému očakávajú (Parija & Chaudhury, 2022).

Aktivita rôznych parazitov je príčinou mnohých ochorení ľudí aj zvierat (Chemical Reviews Editorial, 2014), napríklad:

- amébiázy (pôvodcom tohto ochorenia je *Entamoeba histolytica*),
- giardiázy (*Giardia lamblia* – známa aj ako *G. duodenalis* alebo *G. intestinalis*),
- babeziózy (kliešte),
- tzv. americkej trypanozomiázy – Chagasovho ochorenia (*Trypanosoma cruzi*),
- trypanozomiázy – africkej spavej choroby (*T. brucei gambiense* a *T. brucei rhodesiense*; vektorom parazita je mucha tse-tse),
- leishmaniázy – kožnej formy (*Leishmania major*, *L. tropica*, *L. aethiopica*, *L. brasiliensis* a *L. mexicana*), muko-kutánnej formy (*L. brasiliensis*, *L. amazonensis*, *L. panamensis* a *L. guyanensis*) a viscerálnej formy (*L. donovani* a *L. infantum*),
- toxoplazmózy (*T. gondii*),
- trichomoniázy (*Trichomonas vaginalis*),
- malárie (niekoľko druhov z rodu *Plasmodium* spp.)
- alebo pneumocystózy (mikromycéta).

Parazity, ktoré spôsobujú ochorenia uvedené v predchádzajúcich bodoch, patria medzi *Protozoa*; pneumocystóza je v odbornej literatúre považovaná nielen za parazitárnu, ale aj *fungálnu* infekciu.

Rôzne helmintózy, napríklad askarióza, trichurióza (trichocefalóza), ankylostomóza alebo schistozomiáza, ktorých pôvodcovia patria medzi **červy (helminty)** – medzi zástupcov kmeňa hlístovce (*Nematodes*), alebo zástupcov triedy pásomnice (*Cestodes*) aj motolice (*Trematodes*) – sú takisto považované za parazitárne infekcie. Schistozomiáza je najčastejšie spôsobená motolicou *Schistosoma mansoni*, *S. hematobium* alebo *S. japonicum*.

Infekcie, ktoré sú zapríčinené roztočmi alebo hmyzom (*ektoparazitmi*) a postihujú kožu, napríklad svrab (pôvodca tohto infekčného ochorenia je samička roztoča *Sarcoptes scabiei varietio hominis*), trombidióza (larva roztoča *Trombicula autumnalis*) alebo pedikulóza (hmyz – *Pediculus humanus*), sú takisto kategorizované medzi parazitárnymi infekciami.

## 1.2.2 Zanedbávané (opomínané) tropické ochorenia

### • Charakteristiky zanedbávaných (opomínaných) tropických ochorení

Leishmaniáza, trypanozomiáza – africká spavá choroba, americká trypanozomiáza – Chagasovo ochorenie aj schistozomiáza sú považované za tzv. zanedbávané (opomínané) tropické ochorenia (z *angl.* neglected tropical diseases; NTD), ktoré častokrát predstavujú významnú bariéru (nielen) v zdravotnom, sociálnom a ekonomickom rozvoji krajiny. NTD sú súborom 20 *infekčných ochorení a podmienok*, ktoré postihujú ľudí najmä v tropických a subtropických oblastiach – je to približne šestina celosvetovej populácie (Hotez et al., 2020). Addisu a kol. (2019) navrhli používať namiesto slovného spojenia „zanedbávané (opomínané) tropické ochorenia“ spojenie „tropické ochorenia, ktoré si vyžadujú *mimoriadnu* pozornosť“.

Typické charakteristiky NTD sú takéto: útrapy spojené s ochoreniami, ktoré ľudstvo sužujú už po stáročia, životné podmienky podporujúce chudobu, určitá stigmatizácia ľudí trpiacimi týmito chorobami, rozšírenie najmä v skupinách obyvateľov s nízkymi ekonomickými príjmami žijúcich v tzv. vidieckych oblastiach (ekonomicky / politicky nestabilných) krajín, limitovaná komerčná dostupnosť terapeutík určených proti týmto ochoreniam a historicky dokumentovateľná pravdepodobnosť úspechu po liečebnej alebo liečebno-preventívnej intervencii.

#### • Pôvodcovia zanedbávaných (opomínaných) tropických ochorení

Pôvodcami NTD (Hotez et al., 2006; 2020; Molyneux et al., 2005) sú:

- **parazity** – niektoré ochorenia zapríčinené parazitmi, ktoré patria medzi NTD, sú zmienené v predchádzajúcej kapitole,
- **vírusy** – infekcie, ktoré sú vyvolané vírusmi, sa v originálnom zozname NTD publikovanom v r. 2005 nenachádzali (Molyneux et al., 2005). Svetová zdravotnícka organizácia (z angl. World Health Organization; WHO) však do tohto zoznamu neskôr doplnila ochorenia (World Health Organization, 2019), ktorých pôvodcami sú napríklad arbovírusy (Chen et al., 2018; Simmonds et al., 2017) vyvolávajúce hemoragickú horúčku Dengue (príčinou tohto ochorenia je vírus Dengue; z angl. Dengue Virus; DENV) alebo horúčku Chikungunya (vírus Chikungunya; z angl. Chikungunya Virus; CHIKV). DENV z rodu *Flavivirus* (čľaď *Flaviviridae*) aj CHIKV z rodu *Alphavirus* (*Togaviridae*) obsahujú genóm vytvorený nesegmentovanou pozitívne polarizovanou jednovláknovou RNA, t. j. jednovláknovou RNA s pozitívnou polaritou (z angl. positive-sense single-stranded RNA; (+)ssRNA),
- **baktérie** – napríklad Gram-negatívna spirochetálna baktéria (!) *Treponema pallidum* ssp. *pertenue* (Šmajš et al., 2012) spôsobujúca ochorenie *yaws*, ktoré je známe aj ako frambézia alebo endemická treponematóza,
- **mykobaktérie** – pomaly rastúce intracelulárne *Mycobacterium leprae*, ktoré je zaradené do tzv. komplexu *Mycobacterium tuberculosis*. Tento patogén je príčinou lepry (Hansenovej choroby), chronického infekčného neurologického a dermatologického ochorenia (Mungroo et al., 2020),
- **huby** – mycetóm a chromoblastomykóza sú chronické podkožné infekčné ochorenia, zapríčinené rôznymi hubami,
- **(neinfekčné) otravy po uštipnutí hadmi.**

Investície do výskumu NTD, do izolácie, resp. projekcie, syntézy a biologického hodnotenia biologicky účinných molekúl sú zatiaľ neúmerne nízke vzhľadom na veľkosť populácie, ktorá je týmito ochoreniami postihnutá. Napriek zmieneným nedostatkom však možno v oblasti projekcie a hodnotenia nových *inovatívnych* terapeutík vnímať určité zlepšenia, ktoré spočívajú napríklad v stanoveniach *in vitro* aj *in vivo* s využitím geneticky projektovaných organizmov, v tzv. molekulových stanoveniach, multiparametrovej optimalizácii, vo využití tzv. štruktúrnej biológie, procedúr molekulového modelovania alebo tzv. vysokovýkonného skríningu

(z *angl.* high-throughput screening; HTS). Metódy HTS umožnia rýchle vyhodnotenie (vlastností) tisícov molekúl v reálnom čase (Ferreira et al., 2022).

- **Poznámka k tématickému členeniu učebného textu**

V kapitole 1 je pozornosť upriamená najmä na liečivá účinkujúce proti infekciám, ktoré sú zapríčinené parazitmi – **protozoami** (okrem druhov z rodu *Plasmodium* spp.), t. j. **antiprotozoálne** pôsobiacim molekulám a sľubným kandidátom na liečivá patriacim do tejto farmakodynamickkej skupiny.

**Izoxazolíny** sú takisto zmienené v rámci kapitoly 1; tieto syntetické liečivá formálne patria do skupiny **systémových insekticídov a akaricídov s antiparazitárnou aktivitou**.

Problematika liečby malárie, ktorá je spôsobená rôznymi druhmi z rodu *Plasmodium* spp., liečiv, ktoré sú využívané v terapii niekoľkých typov, resp. foriem tohto ochorenia a perspektívnych kandidátov na liečivá zo skupiny **antimalaricky** pôsobiacich molekúl je obsahovou náplňou kapitoly 2. Druhy z rodu *Plasmodium* spp. patria medzi parazity, resp. *Protozoa*, ale vzhľadom na pomerne významné množstvo efektívnych liečiv proti týmto organizmom je problematika **antimalariík** spracovaná v samostatnej kapitole.

Kapitola 3 je venovaná oblasti **anthelminticky** účinkujúcich zlúčenín a perspektívnych kandidátov na liečivá určených na terapiu infekcií, resp. ochorení, ktorých pôvodcami sú parazity – **červy (helminthy)**.

Súčasťou kapitoly 4 je o. i. zoznam abecedne usporiadaných **antiparazitárne** účinkujúcich liečiv v registrovaných liekoch pre použitie v humánnej medicíne / schválených veterinárnych prípravkoch, resp. liečiv používaných v kombinovanej terapii (*Príloha 3 – tabuľka P2*). Tento zoznam bol vypracovaný podľa informácií z ADC-číselníka (2023) aj voľne dostupných dokumentov Ústavu štátnej kontroly biopreparátov a liečiv Nitra (2023).

## 1.3 MECHANIZMUS PÔSOBENIA VYBRANÝCH LIEČIV A ICH CHEMICKÁ ŠTRUKTÚRA

### 1.3.1 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce zlúčeniny obsahujúce arzén alebo bizmut

- **Trivalentné zlúčeniny arzénu**

- **Melarzoprol (1.-1) a acetarzol (1.-2)**

Toxický metaloid **arzén** je bežne prítomný v mnohých mineráloch, potrave, pôde aj v ovzduší. **Anorganické** zlúčeniny **arzénu** sa *spravidla* vyznačujú vysokou toxicitou, **organoarzénové** molekuly sú toxické menej (Flora, 2015; Hughes et al., 2011).

Trivalentné zlúčeniny **arzénu** reagujú rýchlo a reverzibilne s SH-skupinami rezíduí aminokyselín (AMK) proteínov parazitov. **Antiparazitárne** pôsobenie **melarzoprolu (1.-1)** súvisí s jeho schopnosťou inhibovať:

- i) pyruvátkinázu – tento enzým sa zúčastňuje glykolýzy a jeho blokáda zapríčini stratu motility a lýzu bunky,

ii) trypanotiónreduktázu – vytvorí sa stabilný komplex medzi zlúčeninou (1.-1) a SH-skupinami trypanotiónu.

**Trypanotión** je tzv. premostovacia zložka medzi syntézou polyamínov a *S*-adenozylmetionínom v metabolickom cykle rôznych trypanozomatidov (Cunningham et al., 1994). Trypanotiónsyntáza, trypanotiónreduktáza a trypanotión-*S*-transferáza vytvárajú *klúčový* obranný systém *T. brucei* proti pôsobeniu reaktívnych foriem kyslíka (z *angl.* Reactive Oxygen Species; ROS), pretože tento parazit nedisponuje katalázou (Opperdoes, 1985).

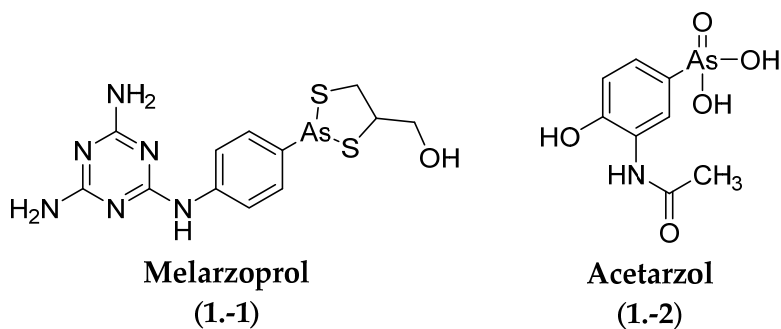
V skupine ROS sú zaradené napríklad superoxidradikály ( $O_2^{\bullet-}$ ), peroxid vodíka ( $H_2O_2$ ), hydroxylové radikály ( $\bullet OH$ ), singletový kyslík ( $^1O_2$ ), peroxylové radikály ( $ROO\bullet$ ), alkoxylové radikály ( $RO\bullet$ ), lipidové hydroperoxydy ( $LOOH$ ) alebo peroxyinitrit ( $ONOO^-$ ). Generovanie ROS môže byť najskôr spojené s parciálnou redukciou kyslíka.

Niektoré ROS sú radikálmi, t. j. obsahujú nespárovaný elektrón ( $O_2^{\bullet-}$  alebo  $\bullet OH$ ). ROS sa odlišujú reaktivnosťou –  $H_2O_2$  je najmenej reaktívny,  $\bullet OH$  je najreaktívnejší – a oxidujú *de facto* akékoľvek biomolekuly, ktoré sa nachádzajú (nielen) v okolí miesta ich generovania (Santo et al., 2016).

Toxicita ROS súvisí s ich nestabilitou a predispozíciou darovať alebo odoberať elektróny z molekúl, ktoré sú v ich blízkosti. Existencia živých organizmov môže byť negatívne ovplyvnená interferenciou ROS s bio(makro)molekulami – lipidmi, proteínmi a nukleovými kyselinami (Li & Trush, 2016).

Zachovanie redoxnej homeostázy je pre parazity, podobne ako pre bunky ľudského organizmu, *klúčovým* atribútom. Celková hladina ROS v biologickom systéme je podmienená mierou produkcie a / alebo eliminácie ROS aktivitou redoxnej „mašínérie“ v bunkách. Trypanotiónreduktáza je *unikátny* enzým zástupcov čeľade *Trypanosomatidae*, ktorý však v bunkách cicavcov absentuje. Tento enzým obsahuje **spermidín**, ktorý je konjugovaný aktivitou trypanotiónsyntetázy s dvomi molekulami glutatiónu (GSH) – je to teda **N1,N8-bis(glutathionyl)spermidín**, a katalyzuje NADPH-dependentnú redukciu trypanotióndisulfidu na trypanotión. Trypanotión je *mimoriadne* dôležitým antioxidantom účinkujúcim enzýmom chrániacim parazita pred oxidačným stresom (Beig et al., 2015).

**Antiparazitárna** aktivita **acetarzolu** (1.-2) je známa pomerne dlho (da Costa, 1932), problémom (nielen) tohto liečiva je však rozvoj rezistencie voči terapii.



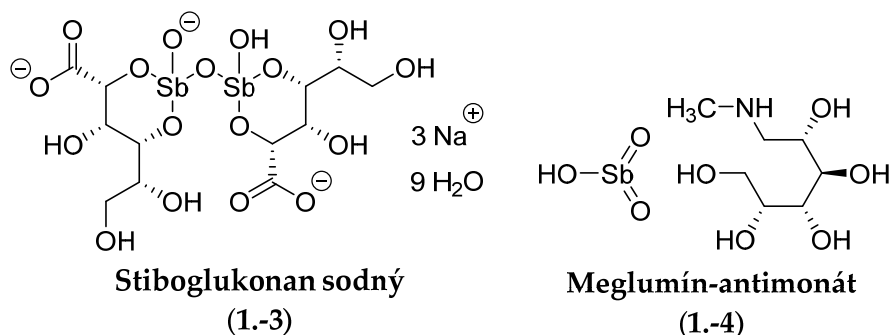


### 1.3.2 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce zlúčeniny obsahujúce antimón

#### • Zlúčeniny obsahujúce pentavalentný antimón

□ **Stiboglukonan sodný (1.-3) a meglumín-antimonát (1.-4) interagujú s SH-skupinami v AMK proteínov**

Organické soli pentavalentného **antimónu**, ktoré sa v klinickej praxi objavili už v r. 1945, sú stále využívané na farmakoterapeutickú intervenciu proti leishmaniáze – zmienené soli patria medzi tzv. *liečivá volľby*. Hlavnými zástupcami tejto skupiny terapeutík sú **stiboglukonan sodný (1.-3) a meglumín-antimonát (1.-4)**.



Obidve liečivá sa aplikujú v kombinovanej terapii kožnej aj viscerálnej formy tohto ochorenia (Berbert et al., 2018). **Stiboglukonan sodný (1.-3)** je *proliečivom*, ktoré sa viaže na SH-skupiny prítomné v AMK proteínov parazitov a po intracelulárnej biotransformácii z pentavalentnej formy na trivalentnú formu inhibuje vytvorenie fosfátov (Gupta et al., 2021).

### 1.3.3 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá prírodného pôvodu

#### • Antibiotiká

□ **Amfotericín B (1.-5) interaguje s ergosterolom v membráne parazitov**

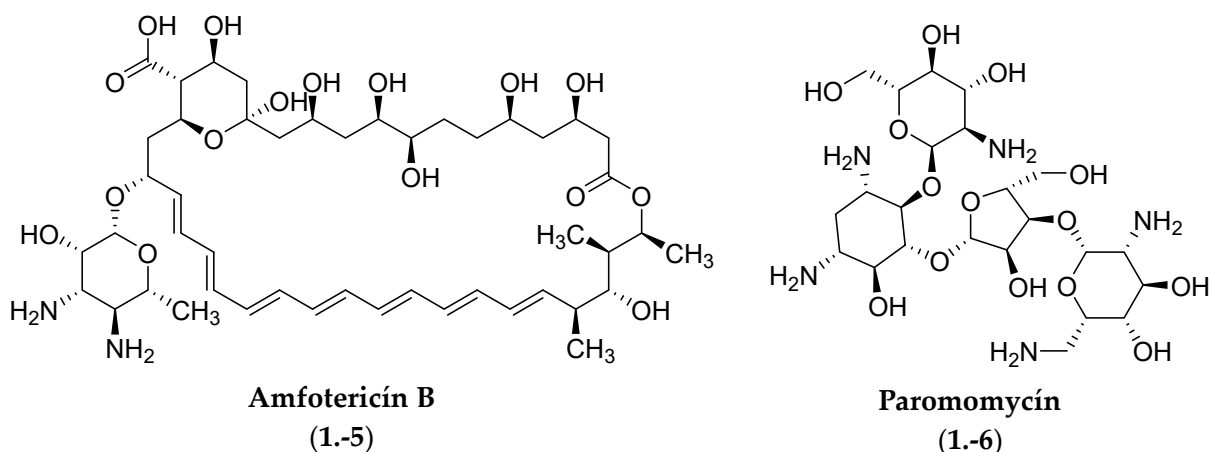
**Amfotericín B (1.-5)**, makrolidové antibiotikum (ATB) produkované streptomycétou *Streptomyces nodosus*, je v niektorých krajinách terapeutikom *prvej línie* v liečbe leishmaniázy a tzv. zlatým štandardom v liečbe infekcií, ktorých príčinou sú plesne. Rezistencia, resp. jej progresia voči tomuto vysokoúčinnému amfifilnému ATB je *de facto* minimálna, **amfotericín B (1.-5)** sa však vyznačuje nedostatočnou rozpustnosťou vo vodnom prostredí pri fyziologickej hodnote *pH*, pomerne limitovanou schopnosťou prechádzať biologickými membránami a relatívne vysokou toxicitou (Fernández-García et al., 2017).

Terapeutikum (1.-5) sa viaže na ergosterol v membráne buniek zástupcov rodu *Leishmania* spp., v ktorej vytvorí kanály, umožní makromolekulám a vode vstúpiť do bunky (parazita) a potom nastane jej disrupcia.

Toxicita **amfotericínu B (1.-5)** môže byť do istej miery eliminovaná jeho podaním vo vhodnej liekovej forme – liečivo môže byť napríklad komplexované s lipidmi vo forme lipozómov, lipidových diskov alebo cholesterylsulfátovej koloidnej suspenzie (Varma et al., 2021).

□ **Paromomycín (1.-6) interaguje so 16S-ribozómovou RNA a inhibuje vytvorenie lipidov membrán**

**Paromomycín (1.-6)** je širokospektrálne pôsobiace aminoglykozidové ATB, ktoré efektívne inhibuje syntézu proteínov interakciou (väzbou) so 16S-ribozómovou RNA a blokuje aj vytvorenie lipidov membrán parazita. Liečivo (1.-6) je účinné nielen proti *L. donovani* v terapii NTD – viscerálnej leishmaniázy, ale efektívne eliminuje aj infekcie, ktoré sú zapríčinené ďalšími zástupcami rodu *Leishmania* spp. a niektorými baktériami (Cosier et al., 2020; Ghosh et al., 2013).



### 1.3.4 Syntetické antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá

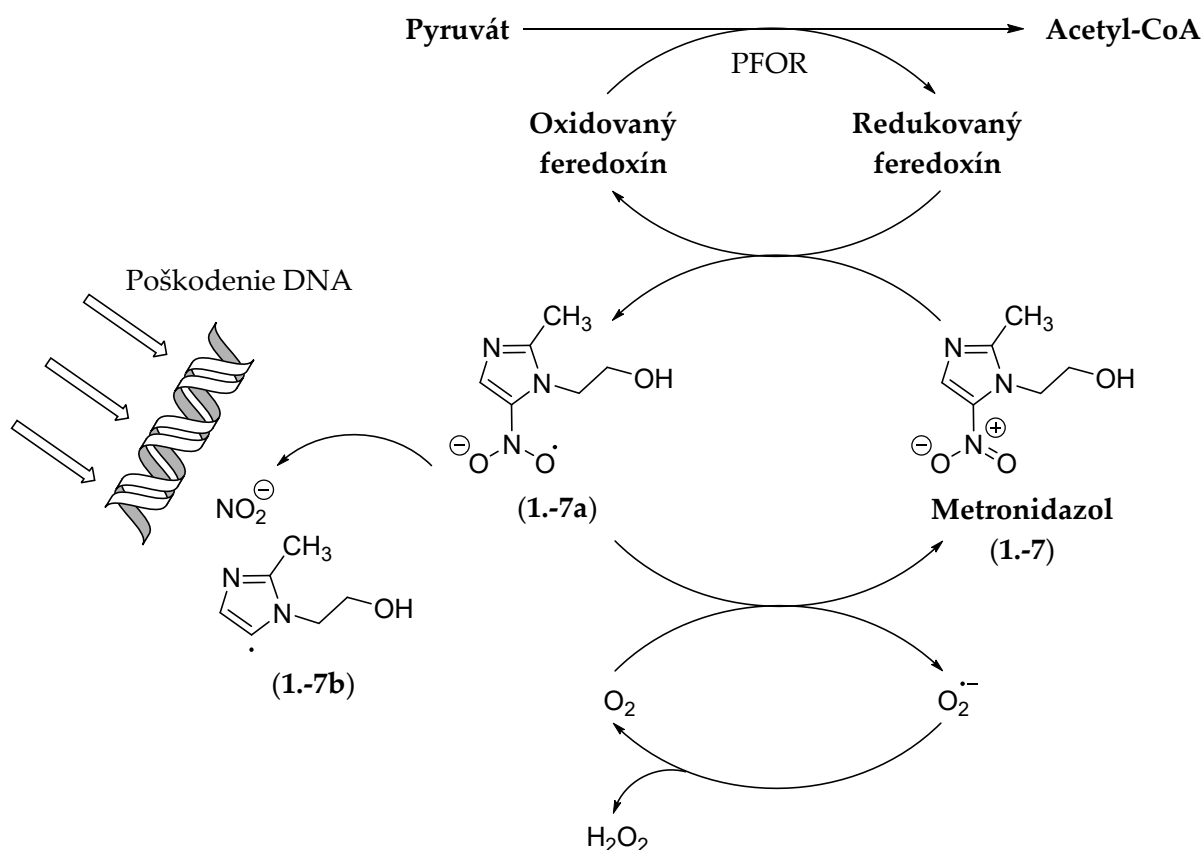
- **Nitroimidazoly**

□ **Heterocyklické zlúčeniny obsahujúce NO<sub>2</sub>-zoskupenie**

Heterocyklické zlúčeniny s NO<sub>2</sub>-skupinou sú považované za *proliečivá* – ich biologické (napríklad **antiparazitárne** alebo antimikróbne) pôsobenie je podmienené aktiváciou tohto zoskupenia. Trypanocídna aktivita NO<sub>2</sub>-substituovaných heterocyklických liečiv závisí od špecifického enzýmu parazita, nitroreduktázy typu I (z *angl.* type I nitroreductase; NTR-I), ktorý v bunkách cicavcov absentuje. Tento *mimoriadne* podstatný rozdiel vytvorí priestor pre *selektívne antiprotozoálne* pôsobenie vhodne projektovaných liečiv.

NTR-I katalyzuje v štruktúrach parazita dvojelektrónovú redukciu NO<sub>2</sub>-skupiny (liečiva), a takto sa generujú pre parazita toxické metabolity (Rojo et al., 2014; Wilkinson et al., 2011). Zodpovedajúce amíny vzniknú sekvenčnou dvojelektrónovou redukciou NO<sub>2</sub>-zoskupenia *via* nitrózo- a hydroxylaminointermediáty, ako možno vhodne znázorniť na príklade **metronidazolu (1.-7)** – obrázok 1.-1. Niekedy však vytvorené intermediáty môžu interagovať s biomolekulami, a preto sa prejavujú nežiaduce účinky (NÚ) terapie.

Nestabilný nitroradikál-anión (1.-7a) vznikne z NO<sub>2</sub>-skupiny jedoelektrónovou redukciou a v *aeróbných* podmienkach je pôsobením molekulového kyslíka (O<sub>2</sub>) späť „reorganizovaný“ na NO<sub>2</sub>-zoskupenie. Molekulový kyslík je však redukovaný na reaktívny superoxidový anión (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>). Tento tzv. márný cyklus (z *angl.* futile cycle) je v mnohých prípadoch spojený s toxickým pôsobením zlúčenín (Olender et al., 2018).



**Obrázok 1-1** Aktivácia metronidazolu (1-7) bioredukciou NO<sub>2</sub>-skupiny aktivitou feredoxínu. Vzniknú reaktívne entity – nitritový anión (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) a imidazolový radikál (1-7b), ktoré poškodia DNA (Ang et al., 2017). PFOR, pyruvát:ferredoxínoxidoreduktáza.

#### □ Nitroimidazoly – stručná všeobecná charakteristika

Nitroimidazoly sú veľmi významnou skupinou heterocyklických zlúčenín obsahujúcich N-atóm. Vyznačujú sa vysokou elektrónovou hustotou na cyklickom systéme, resp. nad ním. Nitroimidazoly pomerne ľahko vytvoria rôzne nekovalentné interakcie s bio(makro)molekulami, napríklad s DNA alebo proteínmi. Zásluhou zmienych vlastností sa zlúčeniny obsahujúce nitroimidazolový štruktúrny motív vyznačujú pomerne širokým spektrom biologických účinkov.

Redukcia NO<sub>2</sub>-skupiny je nevyhnutná napríklad pre antiparazitárne alebo antimikróbne pôsobenie týchto molekúl; niektoré možnosti modifikácií sú prehľadne uvedené v kapitole 1.4.1.

Vytvorenie tzv. produktov redukcie v bunke je podmienené redoxným potenciálom zlúčeniny (*de facto* jej štruktúrou), podmienkami (*anaeróbne* alebo *aeróbne* prostredie, konkrétny biologický cieľ, enzymatická výbava bunky a pod.) a počtom elektrónov, ktoré sa redukčných transformáciách zúčastňujú (Ang et al., 2017).

Zmeny substituentov na imidazolovom jadre významne modulujú nielen typ biologickej aktivity, ale aj farmakokinetické vlastnosti príslušných derivátov (Goldman, 1982).

Nitroimidazoly sú slabo bázické, mierne lipofilné zlúčeniny s nízkou hodnotou molekulovej hmotnosti (z *angl.* molecular weight; MW), ktoré pomerne ľahko prekonávajú bunkové

membrány a takmer úplne prechádzajú do krvnej cirkulácie. V gastrointestinálnom trakte (GIT) sú rýchlo absorbované. **5-Nitroimidazoly** sú v pečeni rýchlo oxidované v C2-pozícii **imidazolového** kruhu na hydroxy-, acetyl- a karboxyderiváty, ktoré potom podliehajú kondenzácii s kyselinou glukurónovou a kyselinou sírovou (Olender et al., 2018) – vstupujú do fázy II biotransformácie.

#### □ Metronidazol (1.-7) – liečivo generujúce reaktívne entity

*Proliečivo metronidazol (1.-7)* je po vstupe do bunky konvertované na krátkodobo existujúcu nitroradikál-aniónovú formu (všeobecná štruktúra:  $R-NO_2^{\bullet-}$ ; **1.-7a**), z ktorej:

- i) v *aeróbných* podmienkach vznikne nitritový anión ( $NO_2^-$ ) a **imidazolový** radikál (**1.-7b**); platí, že molekula obsahujúca  $NO_2^{\bullet-}$ -zoskupenie je v tomto prostredí vysokonestabilná. Obidve toxické radikálové entity môžu inhibovať syntézu DNA, oxidačne poškodiť – degradovať túto kyselinu (obrázok **1.-1**), a takto zapríčiniť bunkovú smrť (Ang et al., 2017),
- ii) v *anaeróbných* podmienkach vznikne postupne príslušný nitrózoderivát ( $R-NO$ ), voľný nitrózoradikál ( $R-NO^{\bullet}$ ) a hydroxylaminometabolit ( $R-N(H)OH$ ).

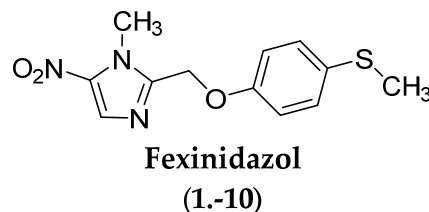
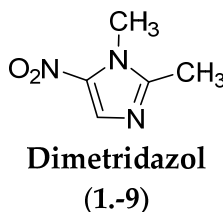
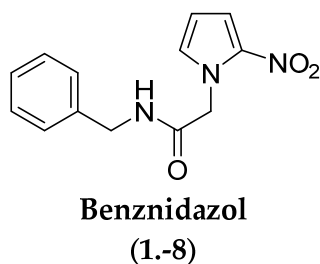
Nitroradikál-aniónová forma ( $R-NO_2^{\bullet-}$ ) liečiva môže degradovať *klúčové* intracelulárne makromolekuly a poškodiť dvojzávitnicu DNA vytvorením kovalentnej väzby a oxidáciou. Táto kaskáda inhibuje syntézu nukleovej kyseliny parazita (Patel et al., 2021).

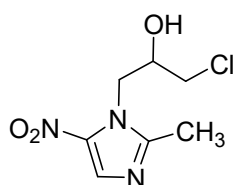
Elektrónové donory, ktoré sú v celom procese zapojené, sa u jednotlivých parazitov odlišujú. *T. vaginalis*, *E. histolytica* a *G. lamblia* sú *anaeróbne* mikroaerofilné **protozoá**, ktorých feredoxín získa elektróny z pyruvát:feredoxinoxidoreduktázy (z *angl.* pyruvate:ferredoxin oxidoreductase; PFOR) a potom aktivuje *proliečivo (1.-7)*. Redukcia zvýši koncentračný gradient, ktorý prioritizuje ďalšie intracelulárne vychytávanie liečiva (Upcroft & Upcroft, 2001).

PFOR však rozhodne *nemusi byť jediný* aktivátor **nitroimidazolov**, ktorý je zastúpený v štruktúre týchto patogénov (Ansell et al., 2015). Tioredoxínreduktáza (TrxR) a NTR-I môžu aktivovať **5-nitroimidazoly**; rôzne **nitroimidazoly** môžu byť biotransformované, resp. aktivované rôznymi parazitmi rôzne (Leitsch et al., 2016).

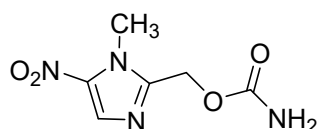
#### □ Niektoré ďalšie liečivá patriace medzi nitroimidazoly a ich chemické štruktúry

V skupine **nitroimidazolov** možno nájsť napríklad **benznidazol (1.-8)**, **dimetridazol (1.-9)**, **fexinidazol (1.-10)**, **ornidazol (1.-11)**, **ronidazol (1.-12)**, **seknidazol (1.-13)** alebo **tinidazol (1.-14)**. **Fexinidazol (1.-10)** je rýchlo oxidovaný *in vivo* na **fexinidazol-sulfoxid** a **fexinidazol-sulfón**. Tieto metabolity sú účinné napríklad proti *L. donovani* (Wyllie et al., 2012).

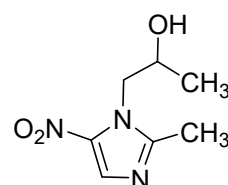




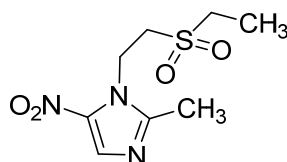
**Ornidazol**  
(1.-11)



**Ronidazol**  
(1.-12)



**Seknidazol**  
(1.-13)



**Tinidazol**  
(1.-14)

#### □ Parazity obsahujú dva typy nitroreduktázy

V druhoch patriacich do rodu *Leishmania* spp. boli identifikované a charakterizované dva typy NTR podľa *kofaktorov a senzitivnosti voči kyslíku* (Patterson & Wyllie, 2014; Wyllie et al., 2013; 2016) – sú to:

- i) *klúčová* flavínmononukleotid (FMN)-dependentná NTR-I, ktorá katalyzuje dvojelektrónovú redukčnú reakciu a aktivuje **5-nitroimidazoly**, napríklad **fexinidazol (1.-10)**,
- ii) cytozolová NTR typu II (z *angl.* type II nitroreductase; NTR-II), ktorá katalyzuje jednoelektrónovú redukčnú reakciu a aktivuje **bicyklické nitroimidazoly**. Táto nitroreduktáza môže využiť na prenos elektrónu z NAD(P)H na NO<sub>2</sub>-skupinu liečiv (ligandov) ako kofaktor buď FMN alebo flavínadenín dinukleotid.

#### • Nitrofurány

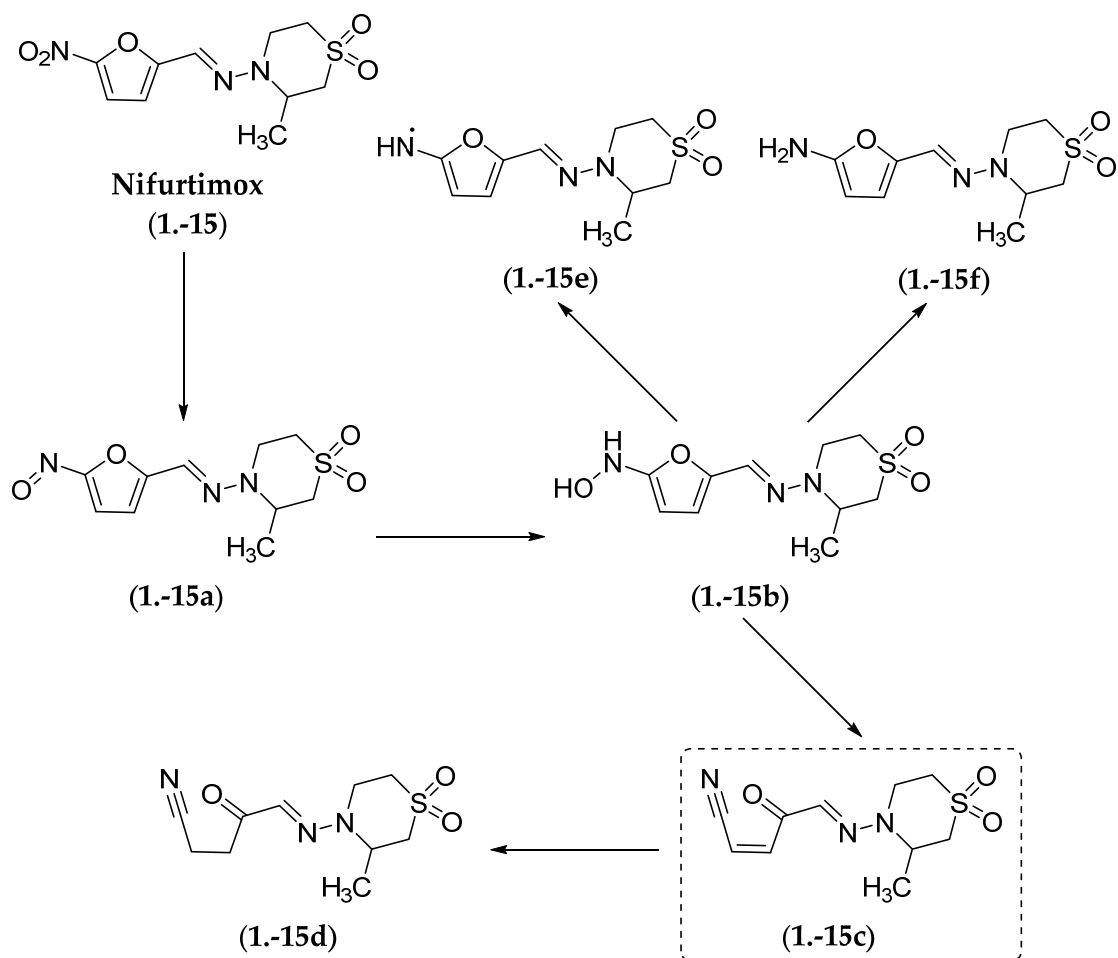
##### □ Nifurtimox (1.-15) – liečivo, z ktorého sú generované reaktívne entity

**Nifurtimox (1.-15)** je veľmi známym **5-nitrofuránovým proliečivom** (obrázok 1.-2), ktoré bolo po prvýkrát využité v liečbe dospelých pacientov sužovaných Chagasovou chorobou ešte v polovici 60-tych rokov minulého storočia (Wenger & Rohwedder, 1972). Aktivita tejto zlúčeniny je spojená s generovaním superoxidových aniónov a nitroradikálov, teda v *T. cruzi* indukuje oxidačný stres.

**Nifurtimox (1.-15)** bol v r. 2020 schválený americkým Úradom pre potraviny a liečivá (z *angl.* U.S. Food and Drug Administration) pre liečbu Chagasovej choroby pre všetky vekové skupiny detských pacientov (!).

*Proliečivo (1.-15)* bolo najskôr terapeuticky používané v Latinskej Amerike, jeho účinnosť proti príslušným kmeňom *T. cruzi* je však limitovaná, pôsobí genotoxicky (Wilkinson et al., 2011) a vyvolá aj NÚ v GIT a centrálnom nervovom systéme (CNS).

**Nifurtimox (1.-15)** je aktivitou NTR-I redukovaný na zlúčeninu (1.-15a), potom vznikne nestabilný hydroxylaminointermediát (1.-15b), ktorý je rozložený na nesaturovaný (1.-15c) a saturovaný (1.-15d) nitril, obsahujúci otvorený (necyklizovaný) reťazec – obrázok 1.-2. Molekula (1.-15c) pôsobí trypanocídne (Hall et al., 2011).

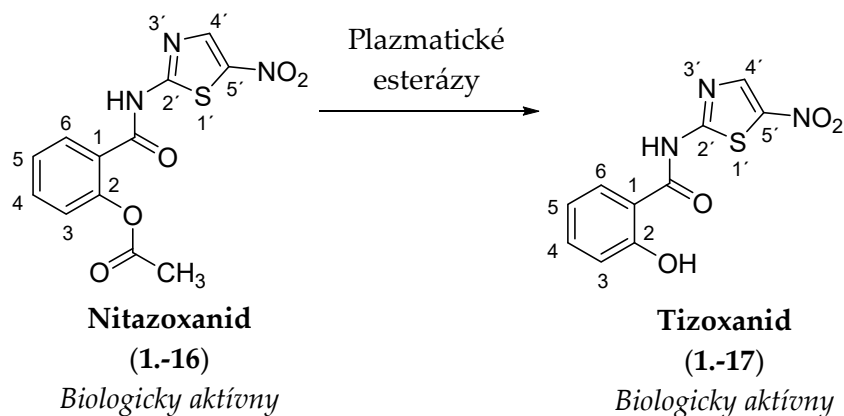


**Obrázok 1-2** Aktivácia *in vivo* nifurtimoxu (1-15) na trypanocídne pôsobiaci nitrilový metabolit (1-15c; Hall et al., 2011). Otvorenie furánového heterocyklu v molekule (1-15b) je možné po vytvorení *cis*-oxímového intermediátu (v schéme nie je znázornený).

### • Nitrotiazoly

#### □ Nitazoxanid (1-16) – liečivo s mimoriadne sľubným terapeutickým potenciálom

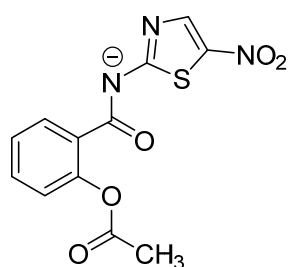
Širokospektrálne pôsobiace antiparazitikum nitazoxanid (1-16) je rýchlo biotransformované *in vivo* (obrázok 1-3) na biologicky aktívny metabolit, tizoxanid (1-17).



**Obrázok 1-3** Konverzia *in vivo* biologicky aktívneho nitazoxanidu (1-16) na biologicky účinný metabolit, tizoxanid (1-17).

**Nitazoxanid (1.-16)** aj metabolit **(1.-17)** sú biologicky efektívne molekuly. Napriek tomu, že **nitazoxanid (1.-16)** je štruktúrne podobný s **metronidazolom (1.-7)**, 5'-NO<sub>2</sub>-skupina liečiva **(1.-16)** *nie je* biotransformáciou redukovaná, t. j. „klasická“ redukcia tohto zoskupenia *nie je* „zodpovedná“ za biologické pôsobenie (Ballard et al., 2010; 2011).

Amidový anión **(1.-18)** **nitazoxanidu (1.-16)** interferuje s vitamínovým kofaktorom – tiamín-pyrofosfátom (z *angl.* thiamine pyrophosphate; TPP) *klúčového* enzýmu PFOR. Molekula **(1.-18)** odoberie protón z aktivovaného TPP a inhibuje reakciu katalyzovanú enzýmom.



**(1.-18)**

*Biologicky aktívny*

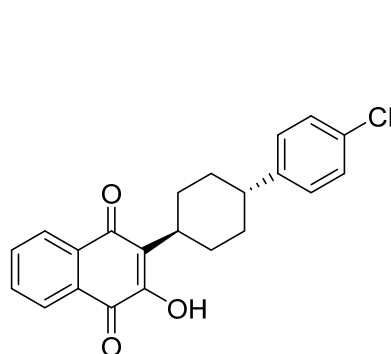
#### • Naftochinónové zlúčeniny

##### □ Atovachón (1.-19) interferuje s elektrónovým transportným systémom cytochrómu *bc1*

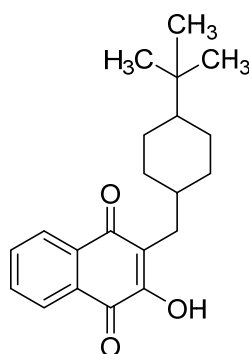
Lipofilný **atovachón (1.-19)**, ktorý je štruktúrne podobný s **ubichinónom**, naruší elektrónový transportný systém cytochrómu *bc1* v mitochondriálnom respiračnom reťazci, blokuje transport elektrónov z rôznych enzýmov parazitov, a takto je redukovaný potenciál mitochondriálnej membrány (Lewis et al., 2020).

##### □ Buparvachón (1.-20) – priestor na jeho štruktúrnu optimalizáciu existuje

**Buparvachón (1.-20)** je lipofilná **hydroxynaftochinónová** zlúčenina, pôsobiaca efektívne *in vitro* proti zástupcom rodu *Leishmania* spp. Nedostatočná aktivita *in vivo* tohto derivátu je dôsledkom nedostatočnej distribúcie z miesta podania a nedostatočnej rozpustnosti vo vodnom prostredí.



**Atovachón**  
**(1.-19)**



**Buparvachón**  
**(1.-20)**

Ak je však OH-skupina molekuly **(1.-20)** vhodne modifikovaná (*maskovaná*), napríklad viazaním fosfátovej alebo fosfonátovej skupiny, potom projektované *proliečivo* ľahko

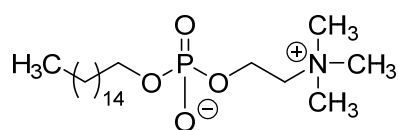
prechádzajú kožou a umožnia uvoľnenie biologicky aktívneho liečiva (1.-20) na požadovanom mieste (Mäntylä et al., 2004).

**Atovachón (1.-19)** a **buparvachón (1.-20)** sú štruktúrne analógy **lapacholu**, **naftochinónovej** zlúčeniny prírodného pôvodu s postranným izoprenylovým reťazcom (Li et al., 2018).

- **Alkylfosfocholíny**

- **Miltefosín (1.-21) – multimodálne účinkujúci fosfolipidový analóg**

**Miltefosín (1.-21)** je syntetický amfifilný fosfolipidový analóg (**hexadecylfosfocholín**), ktorý bol pôvodne projektovaný so zámerom využiť jeho biologické účinky v liečbe onkologických ochorení. Neskôr bola molekula (1.-21) schválená v terapii kožnej aj viscerálnej leishmaniázy, ochorení spôsobených *L. braziliensis*, *L. panamensis* aj *L. guyanensis* (Monge-Maillo & López-Vélez, 2015).



**Miltefosín**  
(1.-21)

**Miltefosín (1.-21)** je inkorporovaný do plazmatickej membrány buniek a potom distribuovaný k vnútorným membránam. Toto liečivo interferuje s fosfocholíncytidyltransferázou, a takto inhibuje biosyntézu fosfatidylcholínu, ktorý je *mimoriadne* dôležitý pre prežívanie buniek. Kriticky nízke hodnoty fosfatidylcholínu spôsobia apoptózu (Cui et al., 1996).

Antileishmaniálne účinný **miltefosín (1.-21)** interaguje s (Braga, 2019; Luque-Ortega & Rivas, 2007):

- i) cysteínovými proteázami spojenými s kaspázami – nachádzajú sa v organizmoch, ktoré nemajú kaspázy (rastliny, kvasinky alebo **protozoálne** parazity),
- ii) metionínaminopeptidázou 2 – podieľa sa na biosyntéze proteínov, oprave tkaniva aj degradácii proteínov,
- iii) komponentmi v replikačnom procese parazitov,
- iv) kanálmi pre  $\text{Ca}^{2+}$ -ióny a *acidokalcizómami*, t. j. organelami bohatými na vápnik a fosfáty, v parazitoch – ovplyvnená je homeostáza vápnika,
- v) *mitochondriómom* – štruktúrne a funkčne redukovanými „mitochondriami“; mitochondrión plní dôležité úlohy v procesoch spojených s produkciou energie.

**Miltefosín (1.-21)** sa vyznačuje dostatočnou biologickou dostupnosťou a pomerne dlhým polčasom eliminácie (Dorlo et al., 2008) – zaznamenaných je 7 dní pre prvú elimináciu a 31 dní pre terminálnu elimináciu.

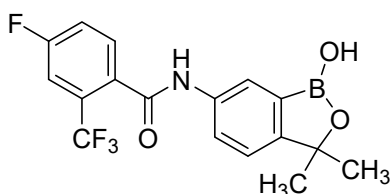
Liečivo (1.-21) však nežiaduco účinkuje v GIT, spôsobuje tzv. príležitostnú hepatózu aj nefrotoxicitu a má potenciál účinkovať teratogénne (Castelo Branco et al., 2016).



- **Benzoxaboroly (v klinickom skúšaní)**

- **Akoziborol (1.-22) – inovatívne terapeutikum modulujúce tzv. faktor špecifickosti 3**

**Akoziborol (1.-22)** cieľi na štiepenie a polyadenyláciu tzv. faktora špecifickosti 3 (z *angl.* specificity factor 3) – enzým, ktorý je zodpovedný za spracovanie mediátorovej RNA (mRNA) a génovú expresiu (Wall et al., 2018).



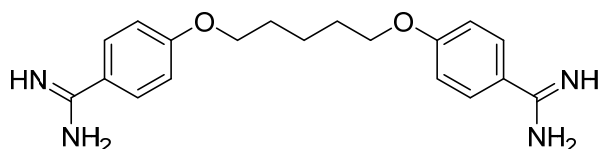
**Akoziborol**  
(1.-22)

Hlavné výhody tejto molekuly, ktorá je efektívna proti *T. brucei gambiense*, spočívajú v pomerne dlhom plazmatickom polčase (približne 400 h) a dobrej schopnosti prechádzať do CNS (Dickie et al., 2020).

- **Zlúčeniny s inou štruktúrou**

- **Pentamidín (1.-23) zrejme interaguje s DNA parazitov**

Aromatická 1,5-bis(4-amidinofenoxy)-zlúčenina **pentamidín (1.-23)** pravdepodobne interaguje s dvojzávitnicou DNA a tento proces môže inhibovať jeden alebo viac DNA-dependentných enzýmov (napríklad topoizomerázy alebo nukleázy) alebo priamo transkripciu. Liečivo (1.-23) sa viaže v oblastiach nukleovej kyseliny parazita (trypanozómy), ktoré sú bohaté na **adenín** a **tymín**, a vytvorí premostenia (prekriženia) medzi dvomi párami **adenínových** báz (Donkor et al., 2003).



**Pentamidín**  
(1.-23)

Viazané amidínové skupiny sú pri fyziologickej hodnote *pH* protonizované, a teda schopnosť molekuly (1.-23) pasívne prechádzať biologickými membránami je znížená (Fairlamb, 2003).

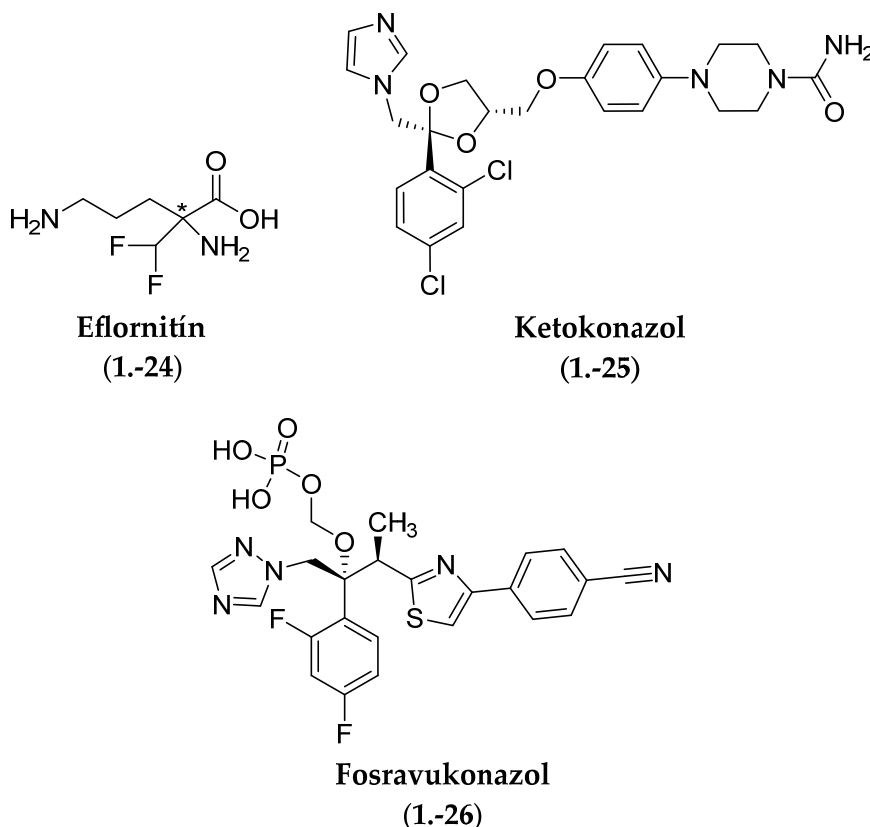
- **Eflornitín (1.-24) inhibuje mimoriadne dôležitú ornitíndekarboxylázu parazitov**

**Eflornitín (1.-24)** je chemicky blízky analóg ornitínu (AMK), ktorý inhibuje ornitíndekarboxylázu – *mimoriadne* dôležitý enzým v syntéze polyamínov (**spermínu**, **spermidínu** alebo **putrescínu**) zastúpených v štruktúre parazitov (Qu et al., 2003). Zlúčenina (1.-24) je tzv. *suicídny* inhibítorom, ktorý ireverzibilne interaguje s aktívnym miestom enzýmu chemickou reakciou s príslušným cysteínovým rezíduom tohto enzýmu.

Liečivo (1.-24) bolo pôvodne projektované so zámerom inhibovať proliferáciu NB, nepreukázalo však dostatočnú efektívnosť kvôli veľmi rýchlemu tzv. *turnoveru* ornitín-dekarboxylázy v bunkách cicavcov. Ornitín-dekarboxyláza v *T. brucei gambiense* je však veľmi stabilná a jej ireverzibilná inhibícia spôsobí dlhodobý nedostatok polyamínov (De Koning, 2020).

□ Niektoré ďalšie liečivá patriace medzi zlúčeniny s inou štruktúrou a ich chemické štruktúry

V skupine zlúčenín s inou štruktúrou možno nájsť napríklad imidazolovú zlúčeninu, ketokonazol (1.-25) a aj 1,2,4-triazolový derivát, fosravukonazol (1.-26).



### 1.3.5 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá pre veterinárne použitie

#### • Polyéterové antibiotiká

□ Polyéterové iónofory – všeobecná charakteristika

*Polyéterové iónofory (If)* tvoria veľkú skupinu molekúl prírodného pôvodu, izolovaných z Gram-pozitívnych baktérií z radu *Actinomycetales*. Väčšina týchto zlúčenín je produkovaná zástupcami rodu *Streptomyces* spp. a *Actinomadura* spp.

Termín *iónofor* definuje molekulu obsahujúcu niekoľko cyklických éterových zoskupení; takáto štruktúra môže viazať katióny, najmä katióny alkalických kovov ( $M^+$ ), a transportovať ich do bunky *via* celulárne lipidové membrány. Prírodná iónová rovnováha je potom narušená, zmení sa intracelulárna hodnota *pH*, zvýši sa osmotický tlak, dochádza k tzv. vakuolizácii, poškodeniu mitochondrií a bunkovej smrti.

Polyéterové *If* obsahujú niekoľko *O*-atómov, ktoré môžu byť súčasťou niekoľkých funkčných skupín. Fyzikálno-chemické vlastnosti *If* sú ovplyvnené prítomnosťou COOH-, OH- a CO-skupiny, tetrahydropyránových aj tetrahydrofuránových kruhov (Versini et al., 2018).

Vnútorňa časť štruktúry polyéterových *If* vytvorí hydrofilnú kavitu, tzv. vrečko. Polárne vrečko má presne definovanú veľkosť a môže vytvoriť komplexy iba s takými iónmi ( $M^+$  alebo  $M^{2+}$ ), ktorých veľkosť, resp. priemer je adekvátny k veľkosti tejto kavity. Chemické modifikácie môžu významne ovplyvniť schopnosť *selektívne* viazať konkrétne katióny kovových prvkov. Transport iónov  $M^+$  aktivitou *If* sa môže uskutočniť:

i) v neutrálnom alebo mierne alkalickom prostredí – polyéterové *If* vymenia katióny. Molekula v aniónovej forme (*If*-COO<sup>-</sup>) viaže ión  $M^+$  alebo protón ( $H^+$ ) a potom sa vytvorí neutrálny komplex (*If*-COO<sup>-</sup> $M^+$ ) alebo „formálne nábojovo neutrálny“ *If* v tzv. kyslej forme (*If*-COOH). Celkovo nábojovo neutrálne molekuly môžu prechádzať cez lipidové dvojvrstvy,

ii) elektrogénnym transportom v nealkalickom prostredí – ión  $M^+$  je priamo komplexovaný s *If* v jeho kyslej forme (*If*-COOH $M^+$ ), a takto difunduje cez biologické membrány. COOH-Skupina polyéterového *If* nie je chemicky modifikovaná,

iii) biomimetickým transportom – je to mechanizmus pôsobenia *If*, ktoré obsahujú amidové alebo esterové skupiny (Versini et al., 2018). Zmienovaný typ transportu iónov  $M^+$  prebieha v elektrogénnom transportnom móde a súvisí so zámennou katiónov kovov v tzv. *pseudocyklickom komplexe*.

*Pseudocyklický komplex* je vytvorený chemicky modifikovaným polyéterovým *If* a tzv. hosťujúcim iónom  $M^+$ . *If* a  $M^+$  sú lokalizované na jednej strane lipidovej dvojvrstvy a difundujú *via* biologickú membránu. Na druhej strane dvojvrstvy je potom hosťujúci ión  $M^+$  vymenený za tzv. protiión. Hosťujúci ión  $M^+$  a protiión sú teda transportované *via* lipidovú dvojvrstvu v opozitných smeroch.

Hydrofóbne fragmenty polyéterových *If* zvýšia lipofilitu týchto molekúl a uľahčia ich difúziu z extracelulárneho prostredia do bunky cez bunkové membrány (Antonenko et al., 2015).

#### □ Polyéterové iónofory – základná klasifikácia

Polyéterové *If* môžu byť klasifikované podľa *pôvodu* na:

i) prírodné *If* (patria tu cyklické *If* a necyklické *If* alebo karboxylové *If*),

ii) syntetické *If*.

Polyéterové *If* môžu byť rozdelené aj podľa *schopnosti vytvoriť komplex s určitým typom iónov* na:

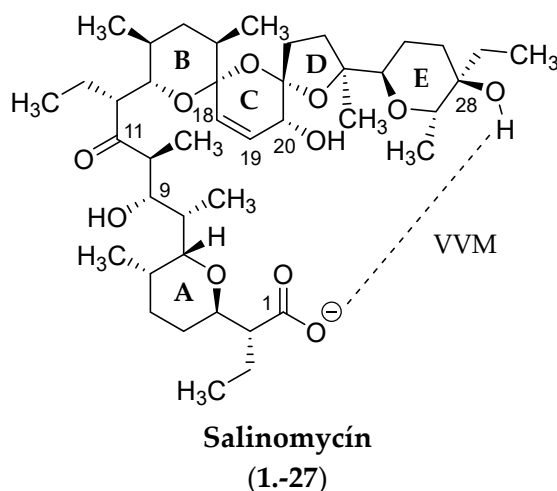
i) monovalentné *If* – transportujú iba monovalentné ( $M^+$ ) ióny. V tejto skupine je zaradený napríklad **monenzín** (v literatúre možno nájsť aj pomenovanie **monensín**),

ii) divalentné *If* – transportujú monovalentné ( $M^+$ ) aj divalentné ( $M^{2+}$ ) ióny. V tejto skupine je klasifikovaný napríklad **lasalocid** alebo **salinomycín (1.-27)**.

**Salinomycín (1.-27)** je prirodzene sa vyskytujúce polyéterové ATB, ktoré bolo izolované z Gram-pozitívnej baktérie *Streptomyces albus*, a využíva sa ako antikokcidiálne efektívne liečivo vo veterinárnom lekárstve.

Pentacyklická molekula (1.-27) obsahuje COOH-skupinu (obrázok 1.-4) a má afinitu k monovalentným ( $K^+$ ,  $Na^+$  alebo  $Cs^+$ ) aj divalentným ( $Fe^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  alebo  $Mg^{2+}$ ) iónom – s preferenciou k iónom  $K^+$  v podmienkach *in vitro*. Niekedy je preto označená ako  $K^+$ -selektívny membránový *If*.

**Salinomycín (1.-27)** pôsobí nielen antikokcidiálne, ale aj protinádorovo, **antimalaricky**, antifungálne, antivírusovo a protizápalovo (Versini et al., 2018).

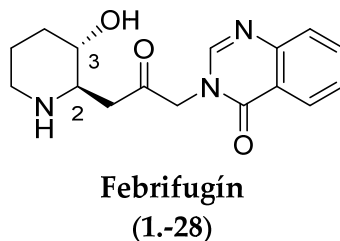


**Obrázok 1.-4** Štruktúra **salinomycínu (1.-27)**, označenie kruhových systémov (A – E) tohto liečiva a znázornenie intramolekulovej väzby (s) vodíkovým mostíkom (VVM).

- **Zlúčeniny prírodného pôvodu**

- **Febrifugín (1.-28) – (toxický) inhibítor enzýmov zo skupiny aminoacyl-tRNA-syntetáz**

**Febrifugín (1.-28)**, pôvodne označený ako **dichroín B**, je biologicky účinná molekula izolovaná z koreňa a listov čínskej rastliny *Dichroa febrifuga* Lour. (Saxifragaceae). Koreň aj listy sú využívané už stáročia vo východnej Ázii na potlačenie, resp. zmiernenie symptómov horúčky, ktoré sprevádzajú maláriu (Jiang et al., 2005).



Zlúčenina (1.-28) je aj efektívnym **antimalarikom**, pôsobiacim najmä proti *Plasmodium falciparum* (kapitola 2). Zistené NÚ / toxické účinky, ktorými sa **febrifugín (1.-28)** vyznačuje, napríklad hnačka, zvracanie a hepatotoxicita, však neumožnia včleniť toto liečivo do „relevantného terapeutického arzenálu“ proti malárii (McLaughlin et al., 2014).

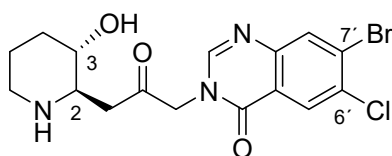
- Syntetické zlúčeniny – analógy febrifugínu

- Halofuginón (1.-29) – inhibítor enzýmov zo skupiny aminoacyl-tRNA-syntetáz

**Halofuginón (1.-29)** je analógom chinazolínového **alkaloidu (1.-28)** a vo veterinárnom lekárstve je používaný v liečbe kokcidiózy a kryptosporidiózy – ochorení postihujúcich hydinu, resp. hovädzí dobytok. Zlúčenina (1.-29) inhibuje biosyntézu kolagénu typu I nielen u **protozoí**, ale aj u ľudí.

Zlúčeniny (1.-28) a (1.-29) inhibujú príslušné enzýmy zo skupiny aminoacyl-tRNA-syntetáz plazmódií aj buniek cicavcov. Tieto enzýmy (prolyl-tRNA-syntetázy) plnia centrálnu úlohu v translácii proteínov – presne spárujú relevantné tRNA s AMK, a takto definujú genetický kód (Pham et al., 2014).

**Halofuginón (1.-29)** je hodnotený v príslušnej fáze klinického skúšania ako perspektívne terapeutikum Duchenneovej muskulárnej dystrofie, spôsobenej genetickými aberáciami dystrofínu (Mordechay et al., 2021; Spector et al., 2013).

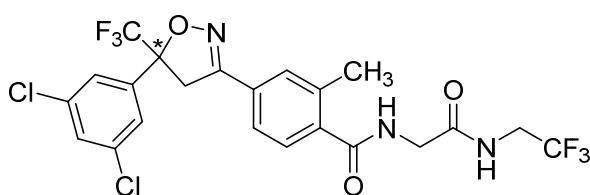


**Halofuginón**  
(1.-29)

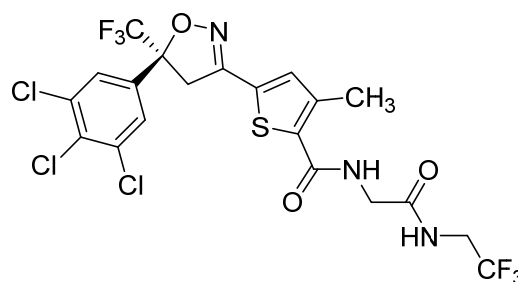
- Syntetické zlúčeniny – izoxazolíny

- Fluralaner (1.-30), lotilaner (1.-31), afoxolaner (1.-32) a sarolaner (1.-33) – efektívne alosterické modulátory chloridových kanálov riadených kyselinou  $\gamma$ -aminomaslovou

Mechanizmus účinku *ektoparazitík izoxazolínového* typu, t. j. **fluralaneru (1.-30)**, **lotilane-ru (1.-31)**, **afoxolaneru (1.-32)** a **sarolaneru (1.-33)**, spočíva v tom, že účinne alostericky modulujú (blokujú) chloridové kanály riadené kyselinou  $\gamma$ -aminomaslovou (z *angl.*  $\gamma$ -butyric acid; GABA) článkonožcov; inhibícia chloridových kanálov riadených L-glutamátom je u týchto parazitov menej účinná (Gassel et al., 2014).

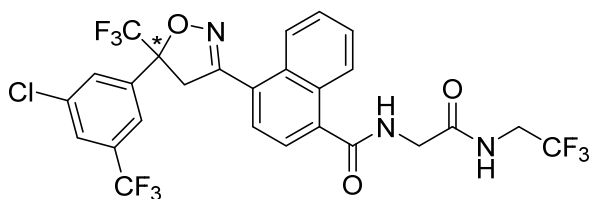


**Fluralaner**  
(1.-30)

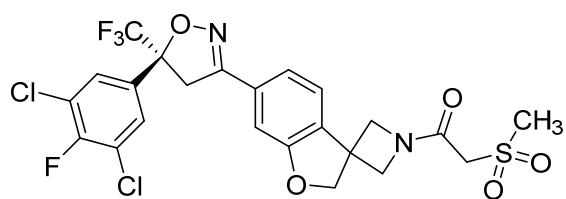


**Lotilaner**  
(1.-31)

**Isoxazolíny** účinkujú v *unikátnom* väzbovom mieste (NCA-II) chloridových kanálov riadených GABA. NCA-II je rozdielne u cicavcov a hmyzu, a preto možno uvažovať o *selektívnom* (cieľene *selektívne toxickom*) pôsobení zmienovaných molekúl (Casida & Durkin, 2015). **Isoxazolíny** sú formálne zaradené do skupiny *ektoparazitík*.



**Afoxolaner**  
(1.-32)

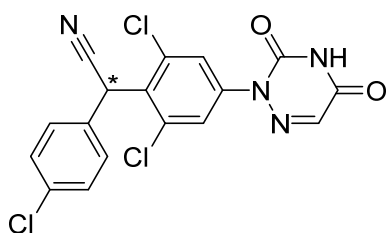


**Sarolaner**  
(1.-33)

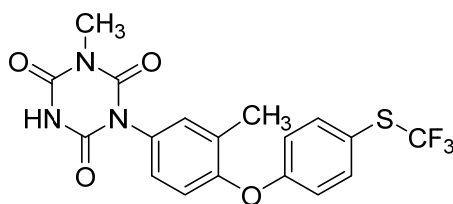
- Syntetické zlúčeniny – azurily

- Diklazuril (1.-34) zrejme ovplyvňuje syntézu nukleových kyselín

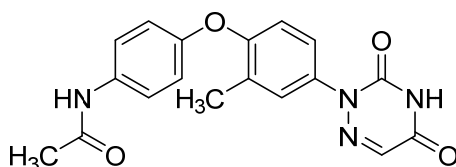
V skupine azurilových derivátov možno nájsť **diklazuril (1.-34)**, **toltrazuril (1.-35)** alebo **etanamizuril (1.-36)**. **Diklazuril (1.-34)** je nukleozidový analóg, o ktorom sa predpokladá, že ovplyvňuje syntézu nukleových kyselín a zrejme interferuje s neskorými fázami diferenciácie kokcií. Účinok tohto liečiva sa prejaví o. i. vo vytvorení abnormálne tenkej steny oocysty a nekróze zygoty *Eimeria brunetti* a *E. maxima*. Liečivo (1.-34) naruší transmembránový potenciál mitochondrií a indukuje ultraštruktúrne zmeny v merozoitoch (Verheyen et al., 1988; 1989; Zhou et al., 2010).



**Diklazuril**  
(1.-34)



**Toltrazuril**  
(1.-35)



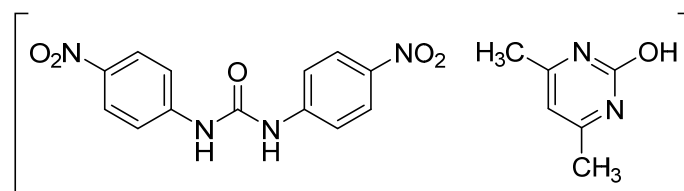
**Etanamizuril**  
(1.-36)

- Syntetické zlúčeniny s inou štruktúrou

- Nikarbazín (1.-37) – antikokcidiálne účinkujúci komplex

**Nikarbazín (1.-37)** je komplex vytvorený z **4,4-dinitrokarbanilidu**, ktorý je nerozpustný vo vodnom prostredí, a **2-hydroxy-4,6-dimetylpyrimidínu**, zlúčeniny rozpustnej vo vode. Tieto zložky, ktoré rýchle „disociujú“ *in vivo*, sú v komplexe zastúpené v ekvimolovom pomere. **4,4-Dinitrokarbanilid** je antikokcidiálne (kokcidiostaticky aj kokcidiocídne) účinný, **2-hydroxy-4,6-dimetylpyrimidín** podporuje absorpciu **4,4-dinitrokarbanilidu**.

Antikokcidiálna účinnosť **nikarbazínu (1.-37)** v liečbe kokcidiózy u hydiny je vyššia ako pôsobenie samotného **4,4-dinitrokarbanilidu**. Použitie liečiva (1.-37), vzhľadom na jeho toxikologické vlastnosti, je limitované tzv. rastovou fázou hydiny (Bacila et al., 2017).



**Nikarbazín**  
(1.-37)

### 1.3.6 Rozdelenie liečiv podľa pôsobenia proti konkrétnym parazitom

- Alternatívna kategorizácia liečiv zohľadňujúca ich aktivitu proti konkrétnym parazitom

#### □ Rozdelenie podľa princípu „parazit versus liečivá“

Antiprotozoálne aktívne zlúčeniny možno kategorizovať aj podľa pôsobenia proti konkrétnym parazitom (de Souza Fernandes et al., 2021) na liečivá účinkujúce proti druhom z rodu:

i) *Giardia* spp.

**Metronidazol (1.-7), tinidazol (1.-14), nitazoxanid (1.-16), mepakrín, furazolidón,**

ii) *Leishmania* spp.

**Stiboglukonan sodný (1.-3), meglumín-antimonát (1.-4), amfotericín B (1.-5), paromomycín (1.-6), miltefosín (1.-21), pentamidín (1.-23), alopurinol,**

iii) *Trichomonas* spp.

**Metronidazol (1.-7),**

iv) *Trypanosoma* spp.

**Melarzoprol (1.-1), triparsamid (triparzamid), benznidazol (1.-8), nifurtimox (1.-15), akoziborol (1.-22), pentamidín (1.-23), suramín, eflornitín (1.-24), fosravukonazol (1.-26),**

v) *Plasmodium* spp.

Tieto liečivá sú uvedené v kapitole 2.

## 1.4 HODNOTENIE VZŤAHOV ŠTRUKTÚRA – AKTIVITA

### 1.4.1 Syntetické antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá

- Nitroimidazoly

#### □ Niektoré základné vlastnosti imidazolového systému

Heterocyklické zlúčeniny sú vytvorené z cyklického systému s inkorporovanými C-atómami aj heteroatómami (kyslík, dusík alebo síra). Tieto zlúčeniny sú vo farmaceutickej chémii veľmi extenzívne využívané ako tzv. *smart-mimetiká* a (chemicky, biologicky) aktívne jadrá komplexných štruktúr. Heterocyklická substitúcia ovplyvní interakčné módy projektovaných ligandov s biologickými cieľmi, ich lipohydrofilné aj acidobázické vlastnosti a aj farmakokinetické a toxikologické charakteristiky (Ebenezer et al., 2022).

**Imidazol** je 5-článkovým planárnym heterocyklom, ktorého inkorporácia do štruktúry biologicky aktívnych zlúčenín prispieva k zvýšeniu ich rozpustnosti v polárnych

rozpúšťadlách. V štruktúre vysokopolárneho „nesubstituovaného“ **imidazolu** môže byť vodík viazaný na N1- alebo N3-atóme. Tento fenomén je definovaný ako *tautoméria* (kapitola 3.4.2). **Imidazol**, významný výstavbový blok (súčasť *farmakofóru*) štruktúry bioaktívnych zlúčenín a liečiv, sa vyznačuje amfotérnymi vlastnosťami – môže byť kyselinou aj zásadou.

**Imidazol** patrí do skupiny aromatických heterocyklov – obsahuje sextet  $\pi$ -elektrónov vrátane páru neväzbových elektrónov N1-atómu. **Imidazol** môže vytvoriť stabilné kryštalické soli protonizáciou  $sp^2$ -hybridizovaného N3-atómu.

Schopnosť inkorporovaných dusíkov odštiepiť protón, vyjadrená hodnotou acidobázickej disociačnej konštanty konjugovanej kyseliny ( $pK_aH$ ), je rozdielna – hodnota  $pK_aH = 7,1$  (pre NH-zoskupenie) *versus* 14,9 (acidobázické vlastnosti N-atómu, na ktorom „formálne“ nie je viazaný protón. Tieto vlastnosti sú podobné ako charakteristiky dusíka v **pyrole**). Bázickosť **imidazolu** je vyššia ako bázickosť **pyridínu** ( $pK_aH = 5,2$ ) kvôli tzv. *amidínovej rezonancii* umožňujúcej rovnomerné rozloženie (pozitívneho) náboja. **Pyrol** je však významne slabšou bázou ( $pK_aH = 0,4$ ), pretože protonizáciou na N-atóme sa jeho aromatické vlastnosti eliminujú – pár voľných elektrónov vtedy nie je k dispozícii (Tolomeu & Fraga, 2023).

**Imidazol** je vhodným donorom aj akceptorom väzieb (s) vodíkovým mostíkom (VVM);  $sp^2$ -hybridizovaný N3-atóm pôsobí ako akceptor, N1-atóm, ktorý je relatívne kyslý, účinkuje ako donor (Tolomeu & Fraga, 2023).

Výpočty *in silico* ukázali, že na C4- aj C5-atóme **imidazolu** je vyššia elektrónová hustota (v týchto pozíciách môžu prebiehať elektrofilné reakcie), na C2-atóme je však elektrónová hustota nižšia – tento atóm je k dispozícii pre nukleofilné reakcie.

Zmienený heterocyklický aromatický systém je bioizostérom karboxamidového zoskupenia – môže byť teda vnímaný ako bioizostér jednotky základného peptidového reťazca. V závislosti od substituentov, resp. stratégie substitúcie boli syntetizované relatívne malé mimetické oligopeptidy s *trans*- a *cis*-konformáciami. Všeobecná štruktúra týchto konformérov je uvedená v publikácii Tolomeua a Fragy (2023).

Bioizostérická zámena amidu za **imidazol** je považovaná sa vhodnú stratégiu na prekonanie problémov, ktoré sú spojené s metabolickou instabilitou ligandov kvôli pôsobeniu amidáz (Tolomeu & Fraga, 2023).

#### □ Biologické pôsobenie nitroimidazolov

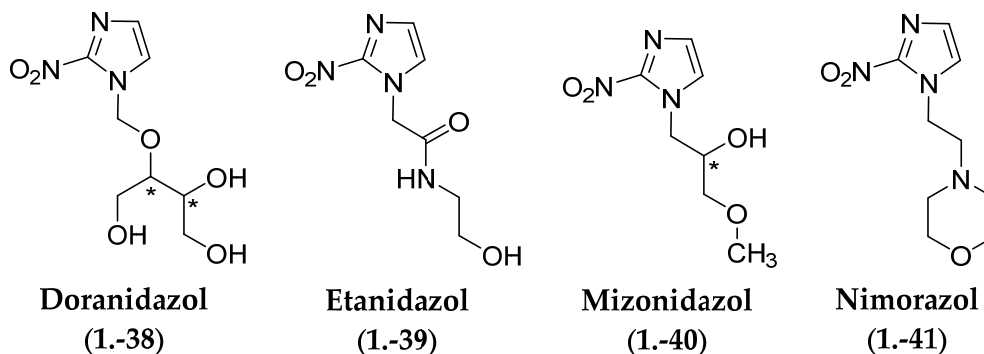
**Nitroimidazoly** sú *mimoriadne* významné heterocyklické zlúčeniny, ktoré sa vyznačujú širokým spektrom biologických účinkov – sú efektívnymi „antimikróbikami“, protinádorovo aktívnymi molekulami, **antiparazitikami**, antivirotikami, antimykobakteriálne pôsobiacimi zlúčeninami, antioxidačne účinkujúcimi molekulami aj protizápalovými zlúčeninami (Patel et al., 2021).

**Metronidazol** (2-metyl-5-nitroimidazol; **1.-7**), syntetický derivát **azomycínu** (2-nitroimidazolu), pôsobí baktericídne a **antiparazitárne** (Maeda, 1953). **Azomycín**, produkovaný zastupcami kmeňov *Actinobacteria* (*Streptomyces eurocidicus* a *Nocardia mesenterica*) a *Proteobacteria* (*Pseudomonas fluorescens*), bol *klúčovým* syntetickým „prekursorom“ v projekcii mnohých **nitroimidazolov** vrátane **benznidazolu** (**1.-8**), **fexinidazolu** (**1.-10**), **ornidazolu**



(1.-11), **satranidazolu**, **seknidazolu** (1.-13), **tinidazolu** (1.-14) alebo antimykobakteriálne účinných liečiv – **delamanidu** a **pretomanidu**. Využitie **azomycínu** v klinickej praxi však nebolo možné kvôli jeho priveľmi vysokej toxicite.

Zlúčeniny (1.-11), (1.-13) a (1.-14) patria do *druhej generácie 5-nitroimidazolov*. **Doranidazol** (1.-38), **etanidazol** (1.-39), **mizonidazol** (1.-40) alebo **nimorazol** (1.-41) boli, resp. sú využívané ako rádiosenzitizéry v liečbe hypoxických tumorov (Patel et al., 2021).



#### □ NO<sub>2</sub>-Skupina v štruktúre nitromidazolov a jej vplyv na biologickú aktivitu

NO<sub>2</sub>-Skupina sa vyznačuje silným elektrónakceptorným pôsobením, a v štruktúre molekúl teda vytvorí lokalizované elektróndeficientné oblasti. Toto stéricky relatívne menej objemné zoskupenie interaguje s biologickými nukleofilmi v živých systémoch, napríklad s proteínmi, AMK, nukleovými kyselinami a enzýmami. Interakcie môžu spočívať v nukleofilných adíciách, prenose elektrónov v oxidačných alebo redukčných procesoch alebo v molekulových komplexáciách. Tieto reakcie však indukujú nielen žiadané, ale aj nechcené biologické zmeny (Ju & Parales, 2010).

NO<sub>2</sub>-Skupina môže byť tzv. *proskupinou* – bioaktívacia príslušného ligandu (liečiva) je spojená s enzymatickou redukciou tohto zoskupenia, generovaním ROS alebo reaktívnych foriem dusíka (z *angl.* Reactive Nitrogen Species) a indukovaním biologických účinkov (Wardman, 2001).

Liečivá, ktoré obsahujú NO<sub>2</sub>-zoskupenie, môžu pôsobiť toxicky. Riziko toxického účinku je častým dôvodom, kvôli ktorému sa neuvažuje o introdukovaní tejto skupiny do štruktúry projektovaných ligandov – ak sa *selektívne* toxické pôsobenie (napríklad voči NB) priamo terapeuticky nevyžaduje (Patterson & Wyllie, 2014).

Hydroxylaminoderiváty, formujúce sa z molekúl obsahujúcich NO<sub>2</sub>-skupinu, sú zodpovedné najmä za vznik methemoglobiniémie. Kumulatívny účinok nitroradikál-aniónu, nitrózoderivátov alebo esterifikovaných hydroxylaminozlúčenín sa môže prejaviť v mutagénnom a kancerogénnom pôsobení.

Hodnotenia vzťahov medzi štruktúrou a genotoxicitou v skupine aromatických amínov objasnili, že aktivácia zlúčenín typu Ar-NH<sub>2</sub> (Ar = (substituované) aromatické alebo (hetero)aromatické zoskupenie) je iniciovaná N-hydroxyláciou pôsobením enzymatického systému cytochrómu P450 1A2 (CYP1A2). Identický spôsob aktivácie bol zistený aj pre nitroarény po redukcii viazanej NO<sub>2</sub>-skupiny aktivitou bakteriálnych alebo parazitárnych

NTR. Generovanie nitréniových iónov heterocyklickou disociáciou hydroxylamínov a ich esterov je katalyzované kyslým prostredím.

Limitácia genotoxického pôsobenia zlúčenín typu  $Ar-NH_2$  je dosiahnuteľná blokovaním procesu *N*-hydroxylácie (Shamovsky et al., 2011). 2- $CH_3$ -4- $NO_2$ -Disubstitúcia na (hetero)aromatickom systéme **nitroimidazolov** by mohla úplne eliminovať ich genotoxické účinky (Boechat et al., 2015).

Entity  $O_2^{\bullet-}$ ,  $H_2O_2$  a  $\bullet OH$ , ktoré sú generované v redoxnom cykle nitroradikálov, môžu takisto pôsobiť kancerogénne (Macherey & Dansette, 2015).

#### □ **Vhodné kombinácie substituentov na heterocyklickom systéme nitroimidazolov**

Zlepšenie biologickej dostupnosti derivátov **metronidazolu (1.-7)** možno doceliť vhodnou modifikáciou substituenta v 1-pozícii – „pôvodný“ lineárny  $C_2H_4OH$ -reťazec je v procese biotransformácie pomerne ľahko oxidovaný.

V štruktúre rádiosenzitizujúcich molekúl **(1.-38) – (1.-41)** je  $NO_2$ -skupina viazaná v 2-pozícii heterocyklického systému. **Benznidazol (1.-8)** je zrejme jediným **2-nitroimidazolom** a je využívaným antiinfektívom už od 60-tych rokov minulého storočia. Táto zlúčenina patrí do prvej línie liečby Chagasovej choroby spôsobenej *T. cruzi*.

Zlepšenie rozpustnosti liečiva **(1.-8)** vo vodnom prostredí aj zlepšený prechod biologickými membránami by sa mohli doceliť jeho inkorporáciou do lipidových nanokapsúl (Arrua et al., 2023).

Zlúčeniny **(1.-7), (1.-9) – (1.-14)** obsahujú 5- $NO_2$ -skupinu aj substituenty v *N1*- a *C2*-pozícii – vhodný výber týchto zoskupení ovplyvní farmakodynamické aj farmakokinetické vlastnosti príslušných derivátov.

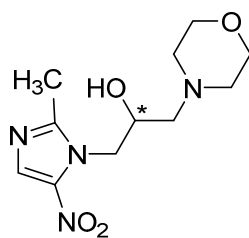
Polčas eliminácie **ornidazolu (1.-11)** a **seknidazolu (1.-13)**, teda liečiv obsahujúcich lipofilnejší *N1*-substituent, je dlhší ako polčas eliminácie **metronidazolu (1.-7)**.

**Nimorazol (1.-41)** je výnimkou – táto molekula je rýchlo biotransformovaná na dva hlavné metabolity, **nimorazol-*N*-oxid** a **3-oxomorfolín**, napriek tomu efektívne pôsobí proti *T. vaginalis* a zmienené metabolity liečiva **(1.-41)** sú **antiparazitárne** účinnejšie (Cudmore et al., 2004) ako metabolity zlúčeniny **(1.-7)**.

Zlúčenina **(1.-41)** je pomerne dobre tolerovaná, nevyznačuje sa však úplne optimálnymi rádiosenzitizujúcimi vlastnosťami (je *de facto* slabým rádiosenzitizérom) kvôli nízkej elektrónovej afinite (Overgaard et al., 1982).

Vhodná modifikácia uhlíkového reťazca **nimorazolu (1.-41)** a viazanie 2- $CH_3$ -skupiny sa odzrkadlila v projekcii a syntéze **5-nitroimidazolového** liečiva **tretej generácie, morinidazolu (1.-42)**. Táto molekula bola schválená čínskym Úradom pre potraviny a liečivá (z angl. China Food and Drug Administration) v liečbe sexuálne prenosných infekcií, ktoré sú spôsobené napríklad *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* alebo *Mycoplasma genitalium* (Ang et al., 2017).

Zlúčenina **(1.-42)** je u ľudí extenzívne biotransformovaná *N*-glukuronidáciou na *N*-atóme 6-článkového heterocyklu (dusík morfolínu je potom protonizovaný) a *O*-sulfatáciou *OH*-skupiny spojovacieho 2-hydroxypropán-1,3-diylového reťazca (Gao et al., 2012).



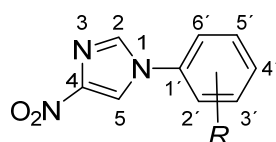
**Morinidazol**  
(1.-42)

Zámena OH-skupiny v štruktúre **metronidazolu** (1.-7) za 4-pyridín-1-ylové zoskupenie (**panidazol**) potencieuje aktivitu *in vitro* proti *Bacteroides fragilis* (Jokipii & Jokipii, 1985).

Zámena „klasického“ lineárneho 2-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH-substituenta v štruktúre molekuly (1.-7) za 2-CH<sub>3</sub>-skupinu nezníži **antiprotozoálnu** aktivitu takto projektovaného derivátu, **dime-tridazolu**. Toto liečivo však bolo kvôli potenciálnej kancerogénosti v Európskej únii už dávnejšie deregistrované (European Commission, 1995).

**Antiparazitárne (antiprotozoálne)** pôsobenie **nitroimidazolov** nemusí byť nevyhnutne spojené iba s viazaním NO<sub>2</sub>-skupiny v 5-pozícii heterocyklického systému. Potenciál **nitroimidazolov** a iných **nitroazolov** byť jedoelektrónovo redukovanými pôsobením relevantných efektorových systémov, ktoré sa nachádzajú v bunkách cicavcov, je podmienený najmä pozíciou NO<sub>2</sub>-zoskupenia na heterocyklickom systéme a stúpa v poradí: 4-NO<sub>2</sub>-substituované zlúčeniny, 5-NO<sub>2</sub>-substituované zlúčeniny a 2-NO<sub>2</sub>-substituované zlúčeniny.

**2-Nitroimidazoly** majú teda vyšší potenciál ako **5-nitroimidazoly**, v bunkách cicavcov sú rýchlejšie redukované, pôsobia *menej selektívne* – dôvod vyššej incidencie NÚ (Wardman, 1989). Vhodne substituované **4-nitroimidazoly** zo série (1.-43) pôsobia *in vitro* proti *T. brucei rhodesiense* aj *T. cruzi*.



(1.-43)

Príslušné vzťahy medzi štruktúrou a aktivitou (Bourdin Trunz et al., 2011) možno formulovať takto:

- i) bioizostérická zámena **4-nitroimidazolového** jadra za 4-nitropyrazolové zoskupenie zníži účinnosť, viazanie 2-CH<sub>3</sub>-skupiny, 2'-F- / 2'-Br-atómu alebo 2'-OCF<sub>3</sub>-zoskupenia však aktivitu eliminuje úplne,
- ii) relatívne dobrá účinnosť príslušných derivátov je zistená vtedy, ak R = 3'-F, 3'-Cl, 3'-Br, 3'-CF<sub>3</sub> alebo 3'-NO<sub>2</sub>. Mierna účinnosť sa zistila u zlúčeniny s R = 3'-OCH<sub>3</sub>. Ak je však na aromatickom jadre viazaný klasický bioizostérický substituent R = CH<sub>3</sub>, vtedy je trypanocídne pôsobenie nízke,
- iii) ak R = 4'-Cl, 4'-CF<sub>3</sub> alebo 4'-OCF<sub>3</sub>, potom sa takto substituované molekuly vyznačujú relatívne dobrou aktivitou. Ak je v 4'-pozícii viazaný F-atóm alebo OCH<sub>3</sub>-substituent,

účinnosť je mierna. V prípade, že  $R = 4\text{'-H}$  alebo  $4\text{'-CH}_3$ , takto substituované deriváty sú *de facto* neefektívne,

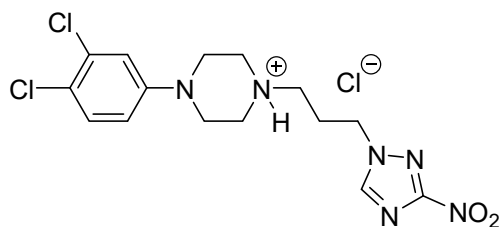
iv) ak je aromatické jadro nevhodne disubstituované, napríklad zlúčenina obsahuje 2'-substituent spolu s 3'(5')- alebo 4'-substituentom, potom je trypanocídne pôsobenie veľmi nízke alebo táto disubstitúcia úplne eliminuje aktivitu.

#### □ Projekcia antiparazitárne (antiprotozoálne) účinných liečiv obsahujúcich NO<sub>2</sub>-skupinu

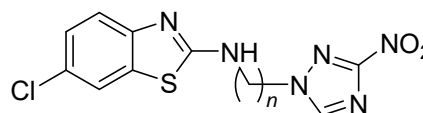
**Antiparazitárne** účinkujúce liečivá, ktoré obsahujú NO<sub>2</sub>-zoskupenie, môžu byť klasifikované do dvoch skupín.

##### i) Triazoly, imidazoly a štruktúrne podobné heterocykly

V tejto skupine možno nájsť *mimoriadne* veľa perspektívnych kandidátov na liečivá. Vhodným príkladom sú zlúčeniny (1.-44) – (1.-46), ktoré efektívne pôsobia proti *T. cruzi*, vyznačujú sa relatívne priaznivou (vysokou) hodnotou indexu selektivity (z *angl.* selectivity index; *SI*)  $\geq 200$  a sú vhodnými kandidátmi pre hodnotenia *in vivo* (Papadopoulou et al., 2013),



(1.-44)

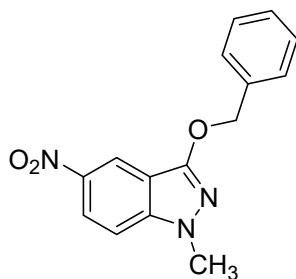


(1.-45):  $n = 3$

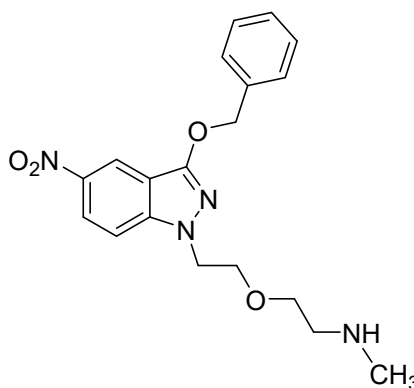
(1.-46):  $n = 4$

##### ii) Indazolíny

V tejto skupine je veľký počet perspektívnych kandidátov na liečivá, podobne ako v skupine **triazolov, imidazolov a štruktúrne podobných heterocyklov**. Štruktúrne pomerne simplexné molekuly (1.-47) a (1.-48) *mimoriadne* účinne eliminujú *T. cruzi* v podmienkach *in vitro*, vyznačujú sa nízkou nešpecifickou toxicitou, ktorá bola hodnotená *in vitro* na VERO-bunkách, a priaznivou *SI*-hodnotou (Muro et al., 2014).



(1.-47)



(1.-48)

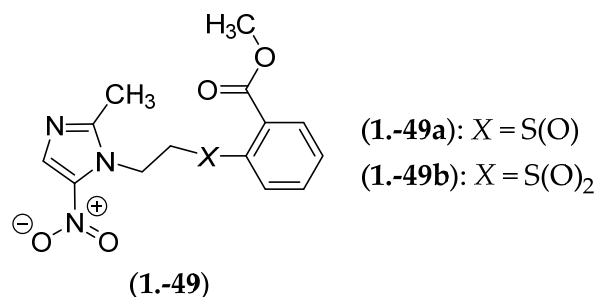
## □ Syntetické deriváty metronidazolu (1.-7)

### i) Všeobecná štruktúra syntetických derivátov metronidazolu (1.-7)

V štruktúre rôznych syntetických derivátov zlúčeniny (1.-7) je najčastejšie zachovaná „biologicky“ významná NO<sub>2</sub>-skupina, vhodne modifikovaný je však substituent na N1-atóme a / alebo 2-CH<sub>3</sub>-skupina. Substituent v N1-pozícii môže obsahovať rôzne heterocyklické zoskupenia vrátane **chinolínového**, chinolónového, triazolového, indolového, oxadiazolového, pyrazolového **imidazolového** alebo tiazolového jadra a potom aj flavónové, hydrazidové, chalkónové alebo aminozoskupenie (Patel et al., 2021).

### ii) Niektoré tiosalicylátové analógy metronidazolu (1.-7)

**Tiosalicylátové** analógy (1.-49a) a (1.-49b) **metronidazolu** (1.-7) obsahujú lipofilný S-atóm (súčasť substituenta X) v rôznych oxidačných stupňoch. V štruktúre týchto molekúl sa vytvorí virtuálny 5-článkový cyklus zásluhou relatívne stabilnej neväzbovej interakcie medzi S-atómom spojovacieho reťazca (SR) a O-atómom CO-skupiny; tento kruh (spolu s aromatickým jadrom) je planárny. Zlúčenina (1.-49b) je planárnejšia ako molekula (1.-49a).



Blízky kontakt O- a S-atómov zníži cytotoxicitu oboch derivátov (1.-49a) a (1.-49b). Efektívnosť pôsobenia zlúčenín proti *E. histolytica* stúpa v poradí (Salahuddin et al., 2012): **metronidazol** (1.-7), (1.-49b) a (1.-49a). Vyššia aktivita analógov súvisí s vytvorením aditívnych hydrofóbných interakcií s väzbovými miestami TrxR v *E. histolytica*.

## □ Rádiosenzitizujúca aktivita nitroimidazolov

Hypoxia je jednou zo *zásadných* charakteristík mikroprostredia tumoru a plní *klúčovú* úlohu pri progresii onkologických ochorení, limitovaní „dozoru“ komponentov, resp. efektorov IS nad relevantnými celulárnymi procesmi alebo rezistenciou NB voči terapii. Hypoxia sa takisto veľmi významne podieľa na prehlbovaní nestability genómu nielen produkciou ROS, ale aj supresiou (tlmením) procesov, ktoré reparujú poškodenú DNA (Dhani et al., 2015).

Z chemického pohľadu sú oxygenomimetickými rádiosenzitizérmi najčastejšie **nitroimidazoly**; NO<sub>2</sub>-skupina v ich štruktúre interaguje s DNA-radikálmi, produkovanými ionizujúcim žiarením, podobne, ako je to v prípade kyslíka. Vytvorené adukty vytvoria zlomy vlákien DNA, a teda sú príčinou bunkovej smrti (Wardman, 2007). Rádiosenzitizujúca aktivita týchto syntetických molekúl je pozitívne ovplyvnená prítomnosťou NO<sub>2</sub>-skupiny.

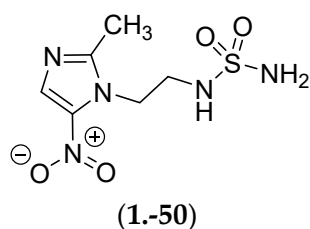
**2-Nitroimidazoly** sú efektívnejšími rádiosenzitizujúcimi zlúčeninami ako **5-nitroimidazoly**. **Etanidazol** (1.-39) a **mizonidazol** (1.-40) síce pôsobia významne rádiosenzitizujúco, ich

nevýhoda však spočíva v nepríjemných NÚ aj limitovaných možnostiach relevantných kombinácií terapeutických modalít (Overgaard, 1994).

*Selektívne* cytotoxické pôsobenie **2-nitroimidazolov** v hypoxickom prostredí je možné zásluhou vyššej elektrónovej afinity – jedoelektrónovou redukciou NO<sub>2</sub>-skupiny aktivitou bioredukčných enzýmov vznikne príslušný nitroradikál-anión, ktorý môže byť v prítomnosti kyslíka opätovne oxidovaný alebo, ak kyslík absentuje, môže byť ďalej redukovaný na nukleofilné entity, ktoré indukujú cytotoxicitu.

**Nimorazol (1.-41)** je *de facto* najúspešnejšia rádiosenzitizujúca molekula projektovaná na štruktúrnej platforme **nitroimidazolov**. Molekula (1.-41) je v klinickom skúšaní ako súčasť kombinovanej terapie rakoviny hlavy a rakoviny krku spolu so štandardnou frakcionovanou rádioterapiou (Bentzen et al., 2015; Thomson et al., 2014).

Účinná rádiosenzitizujúca zlúčenina (1.-50) je efektívnym inhibítorom karboanhydrázy IX (z *angl.* carbonic anhydrase IX; CAIX) senzitivizujúcim NB voči radiácii. Senzitivizácia súvisí s inhibíciou tohto izoenzýmu. Terminálna SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-Skupina interaguje s iónmi Zn<sup>2+</sup> v katalytickom centre CAIX a v NB ovplyvní hodnotu pH prostredia (Dubois et al., 2013), t. j. naruší „homeostázu“ v týchto bunkách.



## • Nitrotiazoly

### □ Konverzia nitazoxanidu (1.-16) na biologicky účinný metabolit

**Nitazoxanid (1.-16)** je **nitrotiazolylsalicylamidovým** typom molekuly, ktorý bol projektovaný na štruktúrnom pôdoryse **niklozamid** (kapitola 3), a obsahuje „premostovacia“ peptidovú väzbu. Liečivo (1.-16) je po podaní *per os* rýchlo konvertované *in vivo* na biologicky účinný **tizoxanid (1.-17)** – táto konverzia je znázornená na obrázku 1.-3. Molekula (1.-16) aj (1.-17) spolu so štruktúrne optimalizovanými derivátmi sú o. i. efektívne antimykobakteriálne liečivá, antibakteriálne terapeutiká alebo antivirotiká (Hemphill et al., 2006; Rossignol, 2014).

### □ Antiparazitárna aktivita nitazoxanidu (1.-16) a jeho derivátov

#### i) Nitazoxanid (1.-16) – modifikácie substituentov viazaných na fenylovom jadre

Derivát **nitazoxanidu (1.-16)**, v ktorého štruktúre je „pôvodná“ 2-OC(O)CH<sub>3</sub>-skupina zamenená za 2-H-atóm a súčasne obsahuje ďalšiu NO<sub>2</sub>-skupinu v 4-pozícii, pôsobí *selektívne* giardiacidne *in vitro* aj *in vivo*, je významne menej toxický ako **metronidazol (1.-7)** a má predĺžený polčas eliminácie. Zmienené vlastnosti ho posúvajú do pozície vhodného kandidáta na liečbu intestinálnych aj systémových infekcií zapríčinených parazitmi (Valladares-Méndez et al., 2014).

## ii) Nitazoxanid (1.-16) – záměna 2-metylkarbonyloxybenzoylového systému za štruktúrne motívy nesteroidných protizápalových liečiv

*Molekulová hybridizácia* je jednou z *mimoriadne* efektívnych stratégií projekcie liečiv, v kontexte ktorej sú novosyntetizované chemické entity štruktúrnou kombináciou dvoch alebo viacerých farmakofórov (farmakofórových „jednotiek“) biologicky účinných zlúčenín. Veľmi zjednodušenie možno povedať, že dve alebo viac biologicky účinných molekúl je štruktúrne kombinovaných do jednej zlúčeniny.

Výhoda takejto projekcie liečiv vo farmaceutickej chémii spočíva v tom, že si nová entita zachová alebo dokonca vylepší žiadané charakteristiky originálnych „templátových“ molekúl (teda molekúl, ktoré sú kombinované). Účinok rezultujúcej hybridnej zlúčeniny je duálny, alebo táto molekula pôsobí viacerými mechanizmami (Viegas-Júnior et al., 2007).

Hybridizácia môže pozitívne ovplyvniť nielen farmakodynamiku, afinitu a *selektivnosť* pôsobenia liečiva voči biologickému(-ým) cieľu(-om) alebo farmakokinetiku, resp. fyzikálno-chemické vlastnosti, ale aj optimalizovať (napríklad vhodne predĺžiť) plazmatický polčas, zvýšiť biologickú dostupnosť alebo limitovať toxicitu (ak sa tento aspekt priamo terapeuticky nevyžaduje) a rezistenciu ochorenia voči liečbe.

Mechanizmus účinku hybridných zlúčenín môže byť v zásade taký, že tieto molekuly ovplyvnia (de Oliveira Pedrosa et al., 2017):

### a) jeden biologický cieľ

Dva alebo viac farmakofórov (farmakofórových „jednotiek“) integrovaných v štruktúre hybridnej zlúčeniny pôsobí na rovnaký biologický cieľ,

### b) nezávislé a vzájomne „nesúvisiace“ biologické ciele

Každý farmakofór (každá farmakofórová „jednotka“) integrovaný v štruktúre hybridnej zlúčeniny pôsobí na nezávislé biologické ciele, ktoré priamo so sebou funkčne „nesúvisia“,

### c) „súvisiace“ biologické ciele

Dva alebo viac farmakofórov (farmakofórových „jednotiek“) integrovaných v štruktúre hybridnej zlúčeniny simultánne pôsobia na dva alebo viac biologických cieľov, prípadne na dve alebo viac domén toho istého biologického cieľa.

Hybridné zlúčeniny môžu byť klasifikované podľa *väzbového módu* dvoch (alebo viacerých) podjednotiek, resp. farmakofórov biologicky účinných zlúčenín (de Oliveira Pedrosa et al., 2017) na:

### a) priamo spojené hybridné molekuly

Dva alebo viac farmakofórov, resp. biologicky účinných zlúčenín je v štruktúre hybridnej zlúčeniny priamo spojených (hydrolyticky) štiepateľnou väzbou, napríklad esterovou, amidovou, fosfátovou, karbamátovou a pod.,

### b) hybridné molekuly obsahujúce spojovací reťazec

Dva alebo viac farmakofórov, resp. biologicky účinných zlúčenín je v štruktúre hybridnej zlúčeniny spojených vhodne zvoleným SR. V rámci tejto skupiny možno rozlíšiť tzv. *štiepateľné hybridy* a tzv. *neštiepateľné hybridy*,

### c) zlúčené hybridy

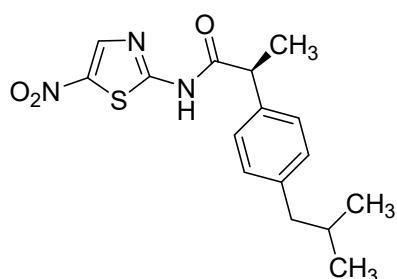
Dva alebo viac farmakofórov, resp. biologicky účinných zlúčenín sa v štruktúre hybridnej zlúčeniny doslova dotýka,

### d) prekrývajúce sa hybridy

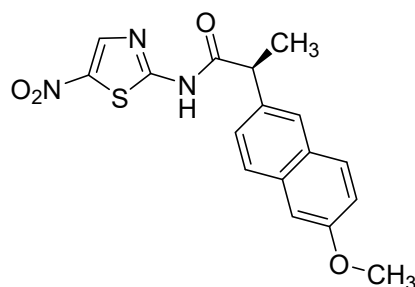
Takéto hybridné zlúčeniny vzniknú prekryvom dvoch alebo viacerých farmakofórov, resp. štruktúr biologicky účinných zlúčenín. V rámci zvolenej stratégie je syntetizovaná menšia entita, ktorej štruktúra sa môže podstatne odlišovať od štruktúry pôvodných biologicky účinných zlúčenín, jej biologické vlastnosti sú však zachované.

2-OC(O)CH<sub>3</sub>-Benzoylová časť molekuly **nitazoxanidu (1.-16)**, ktorá je prirodzene vnímaná ako fragment analgeticky / protizápalovo pôsobiacej **kyseliny acetylsalicylovej**, môže byť nahradená inými skupinami, resp. fragmentmi, ktoré vytvárajú štruktúru „klasických“ nesteroidných protizápalových liečiv (NPZL; Colín-Lozano et al., 2017), napríklad niektorých derivátov **kyseliny arylpropiónovej** – **ibuprofenu** a **naproxenu** alebo derivátov **kyseliny aryloctovej** – **indometacínu** a **diklofenaku**.

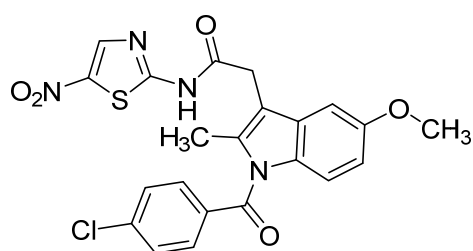
Tieto úvahy sú premietnuté do štruktúry hybridných zlúčenín (**1.-51**) – (**1.-54**), v ktorých je *mimoriadne* dôležitá súčasť farmakofóru, „klasický“ heterocyklický 5'-NO<sub>2</sub>-1',3'-tiazol-2'-ylový systém, zachovaná a v 2-pozícii je cez reverznú amidovú väzbu (NHCO-zoskupenie) viazaný fragment príslušného NPZL.



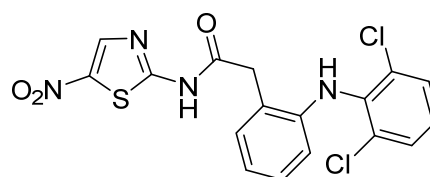
(1.-51)



(1.-52)



(1.-53)



(1.-54)

Molekuly (**1.-51**) – (**1.-54**) pôsobia *in vitro* *mimoriadne* efektívne proti *G. intestinalis*, *T. vaginalis*, *L. mexicana*, *L. amazonensis* aj *T. cruzi*. Zlúčenina (**1.-53**) obsahujúca štruktúrny motív **indometacínu** je napríklad proti *G. intestinalis* 38-násobne účinnejšia ako **metronidazol (1.-7)** a 8-násobne účinnejšia ako **nitazoxanid (1.-16)**. Hodnotené deriváty možno označiť za veľmi sľubných kandidátov na liečbu giardiázy, trichomoniázy, leishmaniázy a dokonca aj infekcií, ktoré sú spôsobené trypanozómami (Colín-Lozano et al., 2017).



#### □ Antimykobakteriálna aktivita nitazoxanidu (1.-16) a jeho derivátov

**Nitazoxanid (1.-16)** pôsobí aj proti *Mycobacterium tuberculosis*; potenciácia antimykobakteriálneho pôsobenia *in vitro* je spojená s modifikáciou *de facto* všetkých častí štruktúry tohto liečiva. Niektoré deriváty **nitazoxanidu (1.-16)** sú efektívnejšími antituberkulotikami ako „materská“ zlučenina, ich cytotoxicita je však vyššia (Odingo et al., 2017). Zistené fakty možno vhodne graficky znázorniť pomocou tzv. *molekulovej aktivitnej mapy*. Spracovanie odborných poznatkov v rámci tejto mapy (str. 50, obrázok 1.-5) a ich grafická vizualizácia bola realizovaná Ivanom Malíkom a publikovaná aj učebnici *Farmaceutická chémia protivírusových a vybraných protinádorových liečiv* (Malík, 2022).

2-Substituované fenylové jadro **nitazoxanidu (1.-16)** nie je nevyhnutné pre antimykobakteriálny účinok jeho derivátov a môže byť nahradené vhodným (hetero)aromatickým systémom – pyridín-2-ylom alebo vhodne substituovaným pyridín-2-ylom.

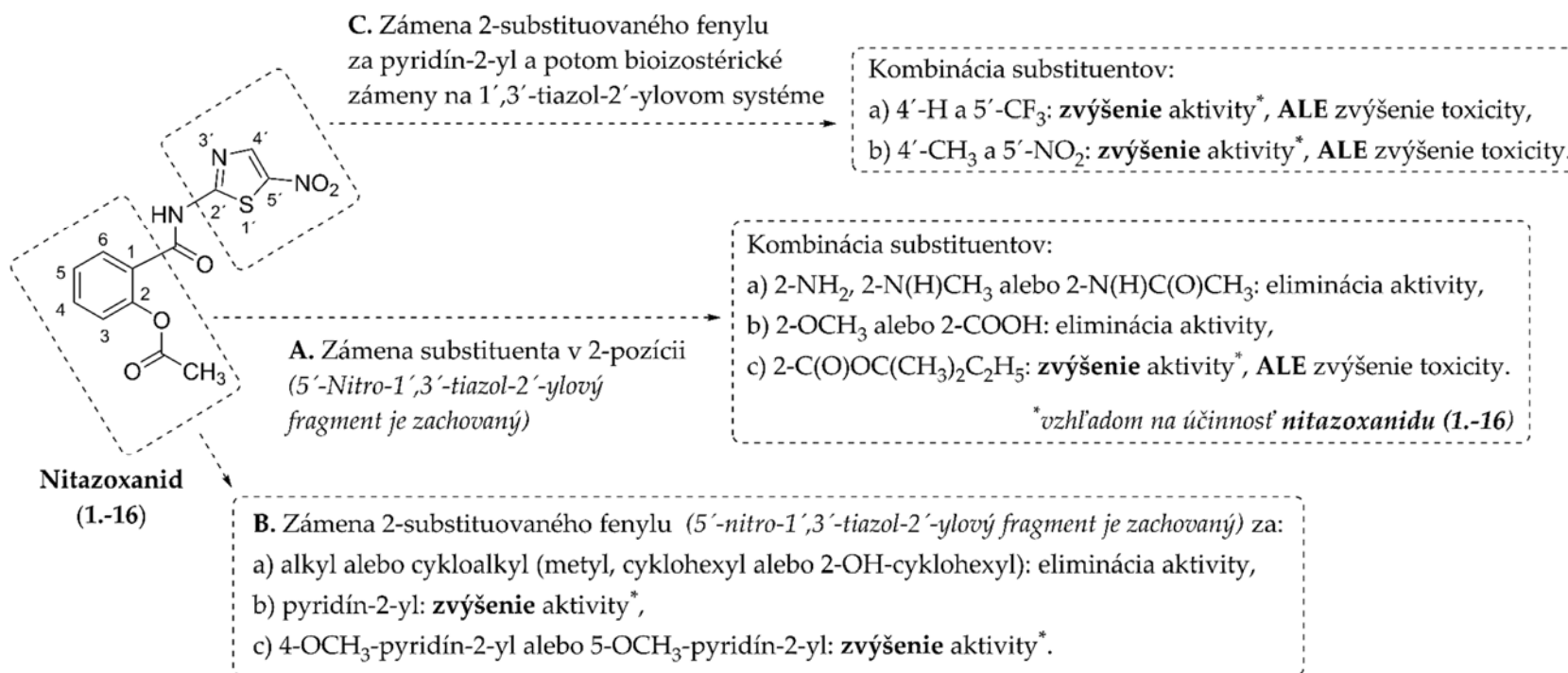
Potenciácia antimykobakteriálnej aktivity však môže súvisieť s toxickým pôsobením projektovaných derivátov. Ak budú zo série hodnotených zlučenín vybrané perspektívne antituberkulotiká, potom bude *mimoriadne* dôležité veľmi komplexne hodnotiť vzťahy medzi ich štruktúrou a toxicitou, resp. veľmi dôkladne skúmať toxikologické vlastnosti týchto molekúl (Odingo et al., 2017).

#### □ Antivirotická aktivita nitazoxanidu (1.-16) a jeho derivátov

Komplexné laboratórne hodnotenia **nitazoxanidu (1.-16)** realizované v ostatných rokoch poukázali na významný potenciál klinického využitia tohto liečiva aj iných **tiazolidov** v liečbe infekcií, ktorých príčina spočíva v aktivite rôznych vírusov. Antivirotické pôsobenie zmienených zlučenín môže súvisieť s interferenciou s novými miestami / oblasťami v štruktúre týchto biologických entít.

Molekula **(1.-16)** inhibuje *in vitro* a / alebo *in vivo* široké spektrum podtypov vírusov chrípky antigénneho typu A (ch-AT-A) vrátane tzv. vírusu prasacej chrípky (kmeň H1N1) a vírusu vtáčej chrípky (H7N9) a potom aj vírusov chrípky antigénneho typu B (ch-AT-B), vírusy, ktoré sú rezistentné voči aktivite inhibítorov neuraminidázy, respiračný syncytiálny vírus (z *angl.* Respiratory Syncytial Virus; RSV), niektoré koronavírusy, rotavírusy, norovírusy, vírus hepatitídy B (z *angl.* Hepatitis B Virus; HBV), vírus hepatitídy C (z *angl.* Hepatitis C Virus; HCV), DENV, vírus žltej zimnice, vírus japonskej encefalitídy, astrovírus, vírus rubeoly a vírus imunodeficiencie ľudí (z *angl.* Human Immunodeficiency Virus; HIV; Rossignol, 2014).

**Tizoxanid (1.-17)** inhibuje *in vitro* a / alebo *in vivo* replikáciu napríklad 16 kmeňov podtypov vírusu ch-AT-A vrátane H1N1, H3N2, H3N2v, H3N8, H5N9 a H7N1, jedného kmeňa vírusu ch-AT-B, niektorých rotavírusov, norovírusov, HBV, HCV, DENV typu 2, vírusu žltej zimnice, vírusu japonskej encefalitídy a HIV (Rossignol, 2014).



**Obrázok 1.-5** Znázornenie niektorých vzťahov medzi štruktúrou, aktivitou proti *M. tuberculosis* a toxicitou pre **nitazoxanid (1.-16)** a jeho deriváty pomocou relatívne simplexnej molekulovej aktivitnej mapy (Malík, 2022; Odingo et al., 2017).

### i) Aktivita nitazoxanidu (1.-16) a jeho derivátov proti vírusu chrípky antigénneho typu A (H1N1)

Vírusy ch-AT-A (druh *Influenza A Virus*, rod *Influenzavirus A*) a ch-AT-B (*Influenza B Virus*, *Influenzavirus B*) patria do čeľade *Orthomyxoviridae*. Tieto vírusy obsahujú genóm, ktorý je vytvorený z ôsmich segmentov negatívne polarizovanej jednovláknovej RNA, t. j. jednovláknovej RNA s negatívnou polaritou (z *angl.* negative-sense single-stranded RNA; (-)ssRNA) a kóduje 11 rôznych proteínov (Fournier et al., 2012).

Monovalentná zámena „2-OC(O)CH<sub>3</sub> × 2-H“ v štruktúre **nitazoxanidu (1.-16)** neruší antivirotické pôsobenie takto substituovaného derivátu *iba* vtedy, ak je v 4-pozícii aromatického jadra viazaná OH-skupina a v 5'-pozícii je NO<sub>2</sub>-skupina.

V 3-pozícii **salicylového** fragmentu je najvýhodnejším substituentom H-atóm; klasická bioizostérická monovalentná zámena „3-H × 3-CH<sub>3</sub>“ redukuje antivirotickú aktivitu.

Vhodná substitúcia v 4'-pozícii 1',3'-tiazol-2'-ylvého systému môže byť výhodná, napríklad introdukcia 4'-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>- alebo 4'-SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-zoskupenia. Zlúčeniny obsahujúce tieto substituenty sa vyznačujú relatívne vysokou hodnotou *SI* stanovenou *in vitro*.

Analóg obsahujúci 4'-SCH<sub>3</sub>-skupinu má však významne zníženú účinnosť, pretože v procese biotransformácie je síra oxidovaná na sulfoxid (kapitola 3.4). Eventuálna zámena „4'-SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> × 4'-H“ alebo „4'-SO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> × 4-CF<sub>3</sub>“ takisto významne redukuje aktivitu (Stachulski et al., 2018).

Ak je 5'-NO<sub>2</sub>-skupina v štruktúre **nitazoxanidu (1.-16)** nahradená s 5'-CN-zoskupením, potom takto substituovaný derivát pôsobí „o niečo menej“ efektívne proti vírusu ch-AT-A (H1N1) a vyznačuje sa porovnateľnou hodnotou *SI* ako má „materská“ zlúčenina. Zámena 5'-NO<sub>2</sub>-skupiny za 5'-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-fragment, 5'-C(O)OCH<sub>3</sub>-skupinu alebo 5'-H-atóm je však spojená s významným poklesom nielen antivirotickej účinnosti, ale aj hodnoty *SI* (Stachulski et al., 2018).

### ii) Aktivita nitazoxanidu (1.-16) a jeho derivátov proti vírusu hepatitídy B

HBV je necytopatickým hepatotropným DNA-vírusom (veľkosť vírusovej entity je približne 42 – 46 nm) z rodu *Orthohepadnavirus* (*Hepadnaviridae*), ktorý je zodpovedný za akútnu aj chronickú formu hepatitídy B. Génom HBV je vytvorený parciálne relaxovanou dvojitou cirkularizovanou DNA (z *angl.* relaxed double-stranded circular DNA; rdcDNA), kóduje šesť vírusových proteínov a je replikovaný aktivitou reverznej transkriptázy (De Clercq et al., 2010).

2-OC(O)CH<sub>3</sub>-Skupina liečiva (1.-16) nemusí byť nevyhnutnou štruktúrnou požiadavkou pre efektívnu inhibíciu *in vitro* HBV. Tento výrok platí *iba* v prípade, ak je 5'-NO<sub>2</sub>-zoskupenie zachované – ako napríklad v molekule **tizoxanidu (1.-17)** – alebo je klasicky bioizostéricky nahradené s 5'-Cl-atómom („5'-NO<sub>2</sub> × 5'-Cl“). Metylácia aromatického jadra v 3-, 4- alebo 5-pozícii, prípadne introdukcia halogénu do týchto pozícií niekoľkonásobne zníži nielen aktivitu, ale aj hodnotu *SI* (Stachulski et al., 2011a).

Ak sú molekuly modifikované tak, že je zvolená klasická bioizostérická monovalentná zámena „5'-NO<sub>2</sub> × 5'-Br“, potom 3-Cl-substitúcia (v 5-pozícii je viazaný H-atóm) aj 5-Cl-

-modifikácia (v 3-pozícii je viazaný *H*-atóm) spôsobia „iba nepatrný“ pokles účinnosti takto substituovaných derivátov v porovnaní so zlúčeninou, ktorá obsahuje 2-OH a 5'-Cl. Hodnoty *SI*-parametra týchto 5'-Br-derivátov sú však nižšie.

Molekula obsahujúca 2-OH, 3-H, 4-F, 5-H, 6-H a 5'-Br je nielen výrazne menej aktívna, ale má aj veľmi nízku selektívnosť pôsobenia (Stachulski et al., 2011a).

### iii) Aktivita nitazoxanidu (1.-16) a jeho derivátov proti vírusu hepatitídy C

HCV z rodu *Hepacivirus (Flaviviridae)* obsahuje genóm vytvorený lineárnou (+)ssRNA. Tento vírus sa vyznačuje vysokým stupňom genetickej heterogénnosti, ktorú možno dokumentovať existenciou jeho minimálne siedmich hlavných genotypov (Freedman et al., 2016).

Liečivá (1.-16) a (1.-17) sú pomerne účinnými inhibítormi *in vitro* HCV (genotypu 1B). Metylácia aromatického systému v **salicylovej** časti **nitazoxanidu (1.-16)** zníži aktivitu; 3-CH<sub>3</sub>-substitúcia redukuje účinnosť relatívne najmenej, ale 4-CH<sub>3</sub>- aj 5-CH<sub>3</sub>-substituovaný regioizomér sú *de facto* inaktívne (Stachulski et al., 2011b).

Klasická bioizostérická monovalentná zámena „5'-NO<sub>2</sub> × 5'-Cl“ zvýši aktivitu, zníži však hodnotu *SI*. Ak je 2-OC(O)CH<sub>3</sub>-skupina zamenená za *H*-atóm a súčasne platí, že „5'-NO<sub>2</sub> × 5'-Cl“, aktivita projektovaného derivátu sa významne zníži. Klasická bioizostérická monovalentná zámena „5'-NO<sub>2</sub> × 5'-F“ zapríčini *de facto* stratu schopnosti takto substituovanej molekuly inhibovať HCV (Stachulski et al., 2011b).

Klasická bioizostérická monovalentná zámena „5'-NO<sub>2</sub> × 5'-CF<sub>3</sub>“ (v 4'-pozícii je *H*-atóm) aj „4'-H × 4'-CF<sub>3</sub>“ (v 5'-pozícii je *H*-atóm) je takisto nevýhodná – zníži účinnosť a zvýši cytotoxicitu takto substituovaných derivátov (Stachulski et al., 2011b).

#### • Alkylfosfocholíny

##### □ Miltefosín (1.-21) a jeho leishmanicídne účinkujúce fluorescentné analógy

**Miltefosín (1.-21)** je štruktúrnym analógom **lecitínu**. Leishmanicídnu účinnosť tohto liečiva možno potenciováť syntézou jeho tzv. fluorescentných analógov, napríklad ***all*-(E)-13-fenyltrideka-6,8,10,12-tetraenylfosfocholínu**, ktoré sa významne akumulujú v intracelulárnom prostredí parazita (Saugar et al., 2007).

##### □ Miltefosín (1.-21) a jeho analógy – niektoré možnosti ovplyvnenia antifungálnej aktivity

Hydrofóbny reťazec analógov liečiva (1.-21) obsahujúci 16 – 18 metán-1,1-diylových jednotiek (simplifikovaný zápis: C<sub>16</sub> – C<sub>18</sub>-jednotiek) je pre antifungálne pôsobenie nevyhnutný. Skrátene dĺžky tohto reťazca na C<sub>12</sub>-jednotiek, jeho predĺženie až do C<sub>22</sub>-jednotiek alebo vloženie esterovej, prípadne amidovej väzby do jeho „strednej časti“ významne redukuje antifungálnu účinnosť.

Štruktúrne komplexnejšie **alkylglycerolfosfocholíny** sú menej efektívne proti *Candida albicans* a *Cryptococcus neoformans* v porovnaní s aktivitou **alkylfosfocholínových** derivátov.

Štruktúra **miltefosínu (1.-21)** môže byť vhodne modifikovaná, napríklad *N*-substitúciou a obmenou na C<sub>2</sub>-jednotke cholínovej časti, tzv. hlave. Prítomnosť najmenej dvoch stéricky

„malých“ substituentov na *N*-atóme je *mimoriadne* dôležitá pre antifungálnu aktivitu príslušných derivátov (Ravu et al., 2013).

- **Benzoxaboroly** (*v klinickom skúšaní*)

- **Benzoxaboroly versus kyseliny fenyloborónové**

- i) **Bór, zlúčeniny bóru a niektoré základné vlastnosti benzoxaborolových zlúčenín**

**Bór** sa vyznačuje *mimoriadnou* schopnosťou vytvoriť stabilné elektróndeficientné trojväzbové centrum a niekoľko nekovalentných interakcií aj kovalentných väzieb. Ligandy kovalentne viazané na *B*-atóme sa môžu podieľať na vytvorení relatívne silných VVM, ktoré môžu zlepšiť efektívnosť koordinácie relevantných aktívnych miest. Tieto bimodálne interakcie (Das et al., 2022) môžu byť kategorizované na primárne interakcie a sekundárne interakcie.

Ďalšou z *unikátnych* vlastností **bóru** je schopnosť „vychytávať“ neutróny.

Binárne zlúčeniny **bóru** s vodíkom sa nazývajú **borány**. Významná skupina derivátov **boránov** sú **karborány** (**karbaborány**) – pseudoaromatické polyhedrálne klastre, ktoré vzniknú nahradením aspoň jednej BH-skupiny s *C*-atómom. **Karborány** sú *mimoriadne* hodnotné bioizostéry fenylových skupín a **adamantánu**, pretože ich veľkosť aj lipofilita je porovnateľná. Prvotná „dogmatická teória“ o tom, že zlúčeniny **bóru** sú *veľmi* toxické a nestabilné, je už dávno prekonaná.

**Karborány** sú potenciálne využiteľné nielen v liečbe neurodegeneratívnych ochorení, resp. ochorení CNS, ale aj infekcií, ktoré sú zapríčinené rôznymi mykobaktériami alebo parazitmi. Tieto molekuly majú vysoký potenciál využitia aj terapii onkologických ochorení, psoriázy, reumatoidnej artritídy, niektorých typov keratóz, osteoporózy, alergickej rinitídy, metabolických ochorení alebo erektilnej dysfunkcie. **Metalokarborány** sú takisto biologicky účinnými molekulami – efektívne inhibujú napríklad homodimérovú proteázu v HIV-1 (Das et al., 2022).

Štruktúra **benzoxaborolov** je kombináciou fragmentov **kyselín borónových** a **cyklických esterov** týchto kyselín. Voľná OH-skupina a centrum, ktoré má výrazné charakteristiky Lewi-sovej kyseliny (*B*-atóm), sú štruktúrne faktory, ktoré udeľujú **benzoxaborolom** *mimoriadne* chemické, fyzikálno-chemické a biologické vlastnosti.

**Benzoxaboroly** majú spravidla vyššiu aciditu ako im zodpovedajúce **kyseliny fenyloborónové**, čo možno vysvetliť vysokým pnutím v 5-článkovom heterocyklickom zoskupení **benzoxaborolov**. Toto pnutie je redukované napríklad viazaním nukleofilných skupín, ktoré sú bohaté na elektróny (Li et al., 2011).

**Oxaborolové** kruhy sú *mimoriadne* stabilné a vysoko odolné voči hydrolýze (väzba B–C je hydrolyticky stabilná) v porovnaní so stabilitou **kyselín borónových**. **Benzoxaboroly** sú aj rozpustnejšie vo vodnom prostredí ako zmienené kyseliny (Das et al., 2022).

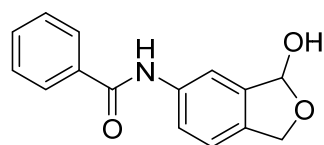
**Benzoxaboroly** sú (elektrónovo) senzitivne voči štruktúrnym zmenám indukovaným substitúciou(-iami). Dĺžka exocyklickej väzby B–O je v relatívne úzkom rozpätí 1,337 Å – 1,372 Å, dĺžka endocyklickej väzby B–O sa mení v rozsahu 1,372 Å – 1,412 Å. Dĺžka väzieb C–B a C–O sa pohybuje v intervale 1,496 Å – 1,565 Å, resp. 1,436 Å – 1,488 Å. Tieto rozdiely

vyplývajú z intermolekulových interakcií v kryštálovej mriežke aj z elektrónových vlastností substituentov.

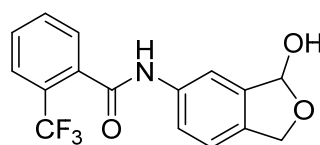
Zlúčeniny obsahujúce **benzoxaborolový** štruktúrny motív sú nielen efektívnymi **antiparazitikami**, ale môžu nájsť uplatnenie aj v terapii reumatoidnej artritídy, zápalových ochorení čriev, psoriázy alebo infekcií, ktorých pôvodcovia patria medzi baktérie, huby, resp. plesne (Das et al., 2022). **Kyseliny borónové** sa takisto vyznačujú niektorými benefičiálnymi biologickými účinkami, ktoré sú perspektívne využiteľné napríklad v liečbe kardiovaskulárnych, neurodegeneratívnych, metabolických alebo onkologických ochorení a aj ochorení, ktorých príčinou je aktivita húb, mykobaktérií alebo vírusov. Veľmi vítanou charakteristikou týchto kyselín je *mimoriadna* schopnosť pôsobiť ako tzv. *pasca pre serín* (Das et al., 2022).

## ii) Antiparazitárna (antiprotozoálna) aktivita vybraných zlúčenín

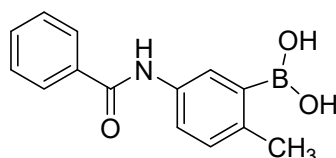
Vhodný výber substituentov viazaných v štruktúre **benzoxaborolov** zvýši biologickú aktivitu a / alebo *selektívnosť* pôsobenia projektovaných ligandov k relevantnému biologickému cieľu. Heterocyklické zoskupenie s B-atómom v štruktúre **akoziborolu (1.-22)** je *klúčové* pre efektívne pôsobenie tohto liečiva proti *T. brucei*. Zodpovedajúce C-analógy (1.-55) a (1.-56), ktoré neobsahujú B-atóm, aj **acyklické kyseliny borónové (1.-57) a (1.-58)** sú *de facto antiparazitárne* neúčinné (Jacobs et al., 2011).



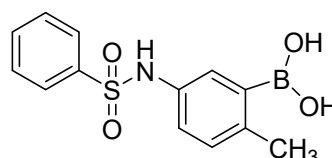
(1.-55)



(1.-56)



(1.-57)



(1.-58)

### • Zlúčeniny s inou štruktúrou

#### □ Pentamidín (1.-23), jeho kongenéry a deriváty

##### i) Modifikácia kationových skupín pentamidínu (1.-23)

Bázické amidínové skupiny viazané na aromatických kruhoch **pentamidínu (1.-23)** sú pri fyziologickej hodnote pH protonizované. Tieto skupiny môžu byť „teoreticky“ zamenené za *N*-metylamidínové, *N*-izopropylamidínové, imidazolín-2-ylové, 1-metylimidazolín-2-ylové alebo 1,2,3,4-tetrazol-5-ylové zoskupenia. *N*-Substitúcie významne znížia cytotoxicitu – napríklad molekula, ktorá obsahuje bis(*N*-metyl)amidínovú skupinu, je približne 40-násobne menej toxická ako **pentamidín (1.-23)**.

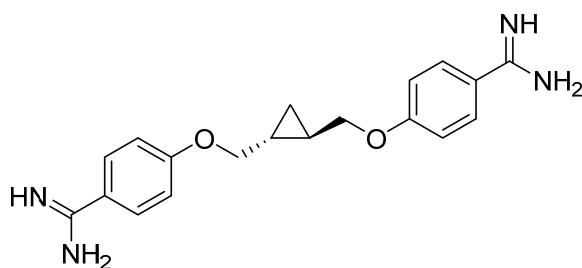
*N*-Alkylácia protonizovaných fragmentov však zníži účinnosť syntetizovaných kongenérovo proti *T. brucei rhodesiense* aj *L. donovani* v porovnaní s pôsobením molekuly (1.-23). Zlúčeniny obsahujúce bis(1-metyl)imidazolín-2-ylové alebo bis(1,2,3,4-tetrazol-5-ylové)

zoskupenie sú proti *T. brucei rhodesiense*, *P. falciparum* aj *L. donovani* menej účinné. Deriváty obsahujúce bis(*N*-metyl)amidínové, bis(*N*-izopropyl)amidínové alebo bis(imidazolín-2-yllové) skupiny pôsobia zase efektívnejšie proti *P. falciparum*.

### ii) Modifikácia spojovacieho reťazca pentamidínu (1.-23)

**Antiprotozoálne** aj cytotoxické pôsobenie derivátov **pentamidínu (1.-23)** je podmienené variabilitou dĺžky alifatického SR a súčasne výberom zoskupení, ktoré substituujú amidínové skupiny. Evidentná korelácia medzi dĺžkou SR a cytotoxicitou však zistená nie je.

Konformačné obmedzenie štruktúry kongenéroov **pentamidínu (1.-23)** veľmi precíznou modifikáciou SR nemusí nevyhnutne znamenať pokles ich trypanocídnej účinnosti *in vitro*. Zlúčenina (1.-59) je napríklad 25-násobne efektívnejšia proti *T. brucei rhodesiense* – tzv. drug-rezistentnému izolátu KETRI 243As-10-3 (Donkor et al., 2003) – ako **pentamidín (1.-23)**.



(1.-59)

### iii) Zmena pozície kationových skupín pentamidínu (1.-23)

Zníženie toxicity príslušných derivátov sa dosiahne vtedy, ak sú amidínové alebo bis(*N*-izopropyl)amidínové skupiny v 3,3'-pozícii aromatických systémov a SR je vytvorený z 3 – 5 metán-1,1-dylových jednotiek.

### iv) Zámenny O-atómov v spojovacom reťazci pentamidínu (1.-23)

2-Násobná klasická bioizostérická divalentná zámena „O × S“ v SR rozdielne ovplyvní cytotoxické vlastnosti príslušných bioizostéroov **pentamidínu (1.-23)** v porovnaní s cytotoxickým pôsobením zlúčenín, v ktorých štruktúre je uskutočnená 2-násobná klasická bioizostérická divalentná zámena „O × SO<sub>2</sub>“ alebo „O × NH“.

Lipofilnejší S-bioizostér je približne 2-násobne menej toxický ako **pentamidín (1.-23)** a SO<sub>2</sub>-bioizostér je dokonca viac ako 45-násobne menej toxický. Molekula, v ktorej štruktúre bola uskutočnená 2-násobná klasická bioizostérická divalentná modifikácia „O × NH“, je však 4-násobne toxickejšia ako zlúčenina (1.-23).

2-Násobná klasická bioizostérická divalentná zámena „O × S“ v SR ovplyvní aktivitu proti *T. brucei rhodesiense* iba minimálne; významne vyššia účinnosť je však zistená vtedy, ak je uskutočnená 2-násobná bioizostérická divalentná modifikácia „O × NH“.

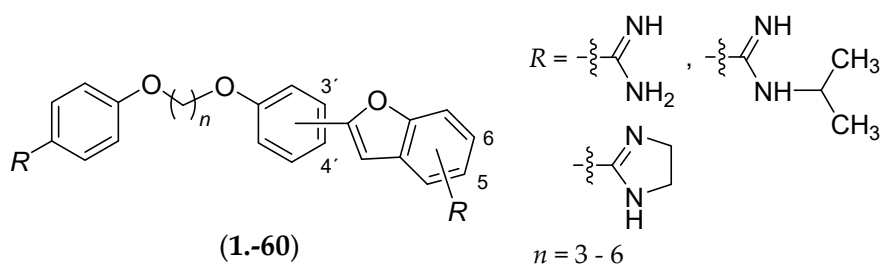
Ak sú ale obidva O-atómy v SR klasicky bioizostéricky zamenené za SO<sub>2</sub>-skupinu, aktivita sa niekoľkonásobne zníži.

Pokles účinnosti príslušných bioizostéroov proti *L. donovani* je v tomto poradí: bioizostér s 2-násobnou zámennou „O × NH“, bioizostér s 2-násobnou zámennou „O × S“, **pentamidín (1.-23)** a bioizostér s 2-násobnou zámennou „O × SO<sub>2</sub>“.

Aktivita príslušných bioizostérov proti *P. falciparum* klesá v tomto poradí: bioizostér s 2-násobnou zámenou „O × NH“, **pentamidín (1.-23)**, bioizostér s 2-násobnou zámenou „O × S“ a bioizostér s 2-násobnou zámenou „O × SO<sub>2</sub>“ (Bakunova et al., 2009).

#### v) Extenzívnejšia modifikácia substituentov viazaných na aromatické systémy pentamidínu (1.-23)

Všetky zlúčeniny zo súboru (1.-60) sú efektívne proti *T. brucei rhodesiense*, žiadna z nich však nedosahuje účinnosť liečiva (1.-23). Ak je benzo[*b*]furán-2-yllový fragment v 3'-pozícii a súčasne R = 5-imidazolín-2-yl a n = 6, takto substituovaná molekula je potom v zásade rovnako aktívna *in vitro* proti tomuto **protozou** ako zlúčenina (1.-23).



V sérii (1.-60) sú 5,3'-disubstitované diamidíny aj bis(*N*-izopropyl)amidíny účinnejšie proti *L. donovani* ako 6,3'-disubstitované analógy.

Ak je benzo[*b*]furán-2-yllový fragment viazaný v 4'-pozícii a:

- a) R = 5-amidinoskupina a n = 3, 4 alebo 6,
- b) R = 5-imidazolín-2-yl a n = 3,
- c) R = 6-amidinoskupina a n = 3,
- d) R = 6-imidazolín-2-yl a n = 3,

potom sú takto substituované molekuly proti *L. donovani* efektívnejšie ako **pentamidín (1.-23)**.

Hodnotenia *in vitro* indikujú, že nie je korelácia medzi pozíciou protonizovaných skupín viazaných na benzo[*b*]furán-2-yllovom jadre a antileishmaniálnou aktivitou 5,4'- a 6,4'-disubstitovaných kongenéroov (Bakunov et al., 2009).

V sérii (1.-60) možno nájsť nezanedbateľné množstvo zlúčenín, ktoré eliminujú *P. falciparum* v podmienkach *in vitro* účinnejšie (Bakunov et al., 2009) ako **pentamidín (1.-23)**.

Cytotoxicita *in vitro* týchto derivátov sa zníži substitúciou na protonizovaných skupinách, a zvýši s predlžujúcim sa SR. Znamená to, že zlúčeniny obsahujúce bis(*N*-izopropyl)amidinozskupenie sú menej toxické ako diamidíny alebo diimidazolíny. Molekuly, v ktorých štruktúre sú protonizované skupiny viazané v 6-pozícii, sú menej toxické ako ich 5-substitované polohové izoméry (Bakunov et al., 2009).

#### □ Eflornitín (1.-24) a jeho priestorové vlastnosti

Liečivo (1.-24), ktoré sa v niektorých krajinách využíva v terapii neskorého štádia africkej trypanozomiázy u ľudí, je podávané *i.v.* vo forme **racemátu**. Obidva **enantioméry eflornitínu (1.-24)** inhibujú ornitindekarboxylázu, ale ich afinita k tomuto enzýmu je v podmienkach *in vitro* rozdielna – **L-eflornitín** je efektívnejším inhibítorom ornitindekarboxylázy ako **D-eflornitín** (Boberg et al., 2021).



## 1.4.2 Antiparazitárne (antiprotozoálne) účinkujúce liečivá pre veterinárne použitie

### • Polyéterové antibiotiká

#### □ Salinomycín (1.-27)

**Salinomycín (1.-27)** obsahuje okrem štyroch tetrahydropyránových zoskupení a jedného tetrahydrofuranového cyklu aj spiroketalový kruhový systém 6–6–5. Znamená to, že liečivo má takého usporiadanie kruhov: 6-článkový cyklus – 6-článkový cyklus – 5-článkový cyklus. Zaujímavosťou je, že zoskupenie 6–6–5 sa v štruktúre molekúl prírodného pôvodu veľmi frekventovane neobjavuje. Usporiadanie tzv. vystuženého spiroketalového systému, t. j. usporiadanie kruhov **B**, **C** a **D**, je *cis*. Kruhový systém **C** liečiva (1.-27) obsahuje násobnú väzbu (obrázok 1.-4).

COO<sup>-</sup>-Skupina **salinomycínu (1.-27)** vytvorí intramolekulovú VVM s *H*-atómom OH-skupiny viazanej na C28-atóme – sú to väzby v tzv. head-to-tail-usporiadaní (obrázok 1.-4). Tento proces umožní vznik finálnej pseudocyklickej štruktúry, tzv. crown-ether-like-zoskupenia, v ktorom sú *O*-atómy orientované smerom do vnútra virtuálneho cyklu a preto môžu vytvoriť komplexy s iónmi Na<sup>+</sup> alebo K<sup>+</sup>.

Vnútoraná kavita **salinomycínu (1.-27)**, resp. **salinomycinátového** iónu, je *zrejme* dostatočne flexibilná a umožní akomodáciu nielen iónov, ale aj jednej alebo dvoch molekúl vody.

Externá časť molekuly je hydrofóbná a uľahčí prechod vzniknutého komplexu cez biologické membrány. **Salinomycín (1.-27)** transportuje monovalentné katióny M<sup>+</sup> efektívnejšie ako divalentné katióny M<sup>2+</sup> a dokonca vytvorí komplexy aj s organickými amínmi (Antoszczak, 2019; Antoszczak et al., 2017; Antoszczak & Huczynski, 2019; Dudev et al., 2022).

Liečivo (1.-27) má pomerne široké spektrum biologických účinkov. Chemická zmena štruktúry tejto molekuly nie je triviálna, pretože v prítomnosti minerálnych kyselín alebo minerálnych zásad je ireverzibilne rozložená.

#### i) Protikokcidiálne pôsobenie salinomycínu (1.-27) a jeho derivátov

Zámer potenciovať *in vitro* antiprotozoálnu aktivitu **salinomycínu (1.-27)** možno dosiahnuť napríklad vhodnou modifikáciou zoskupenia obsahujúceho C1-atóm, t. j. COOH-skupiny (Antoszczak et al., 2019). Ester, v ktorého štruktúre je OH-skupina COOH-zoskupenia liečiva (1.-27) nahradená s OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>-skupinou, aj amid, ktorý obsahuje lineárny N(H)C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-reťazec namiesto „simplexnej“ OH-skupiny, by mohli mať sľubný potenciál v liečbe trypanozomiázy (Steverding et al., 2016).

Zámena OH-skupiny (v rámci COOH-fragmentu) za C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-reťazec potenciuje *in vitro* antikokcidiálnu účinnosť približne 2-násobne v porovnaní s pôsobením **salinomycínu (1.-27)**. Výraznejšie zvýšenie aktivity je zistené vtedy, ak je OH-zoskupenie nahradené s C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-reťazcom (Hammann et al., 1993).

Sodná soľ **salinomycínu (1.-27)** pôsobí efektívnejšie proti *Eimeria tenella* ako draselná soľ tohto liečiva, ktorá je navyše aj toxickjšia (Hammann et al., 1993).

## ii) Protinádorová aktivita salinomycínu (1.-27) a jeho derivátov

Liečivo (1.-27) môže senzitivizovať NB, ktoré sú rezistentné voči aktivite niektorých protinádorovo aktívnych liečiv, napríklad **doxorubicínu**, **cisplatiny**, **gemcitabínu**, **temozolomidu**, **etopozidu** alebo **imatinibu**.

Zámer zvýšiť *in vitro* protinádorovú účinnosť **salinomycínu (1.-27)** súvisí s (Antoszczak, 2019; Zhang et al., 2016):

### a) modifikáciou COOH-skupiny

Estery a amidy **salinomycínu (1.-27)** pôsobia „viac alebo menej“ protirakovinovo ako **salinomycín (1.-27)** v podmienkach *in vitro*; miera protirakovinového účinku je podmienená výberom testovanej línie NB. Väčšina esterov a amidov je voči tzv. normálnym (zdravým) bunkám menej toxická ako konvenčné cytostatiká, **cisplatina** alebo **doxorubicín**,

### b) modifikáciami OH-skupín

O-Acylácia OH-skupín viazaných na C9-, C20- a C28-atóme zvýši cytotoxické pôsobenie *in vitro* príslušných derivátov **salinomycínu (1.-27)**. Tieto O-acylácie môžu rôzne modulovať ich toxikologické charakteristiky (Zhang et al., 2016).

**20-O-Benzoylsalinomycín** (v jeho štruktúre je OH-skupina na C20-atóme „pôvodného“ **salinomycínu (1.-27)** zamenená za lipofilnejšie benzoylové zoskupenie) pôsobí protinádorovo efektívnejšie ako **salinomycín (1.-27)**, má však aj 100-násobne vyššiu neurotoxicitu. Vhodná orientácia O-atómov cyklických systémov **B – D** však môže znížiť toxicitu zlúčenín obsahujúcich O-benzoylový fragment.

17-Epimér **salinomycínu (1.-27)**, t. j. molekula, ktorá má odlišné priestorové usporiadanie na C17-atóme a vyznačuje sa tzv. *otvorenejšiou konformáciou* v porovnaní so **salinomycínom (1.-27)**, a jeho C20-O-benzoylovaný analóg, **17-epi-20-O-benzoylsalinomycín (1.-61)**, majú nižšiu antiproliferatívnu aktivitu a nižšiu neurotoxicitu.

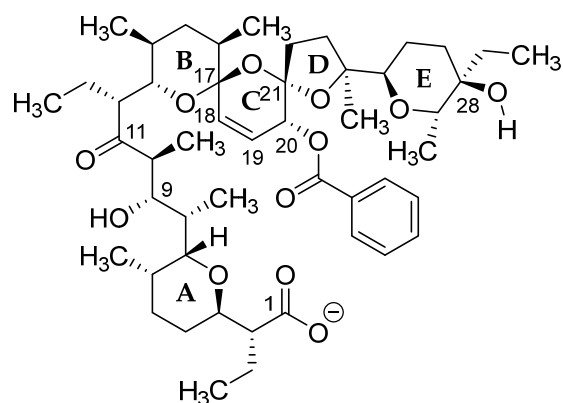
OH-Skupina na C28-atóme a vytvorenie VVM medzi H-atómom tohto hydrofilného zoskupenia a O-atómom karboxylátu *zrejme* nie sú absolútne nevyhnutné faktory pre protinádorové pôsobenie (Borgström et al., 2017).

Molekula (1.-62), ktorá sa vyznačuje nielen modifikovaným substituentom na C20, ale aj iným typom substitúcie na kruhu E, má porovnateľnú antiproliferatívnu účinnosť ako **salinomycín (1.-27)**,

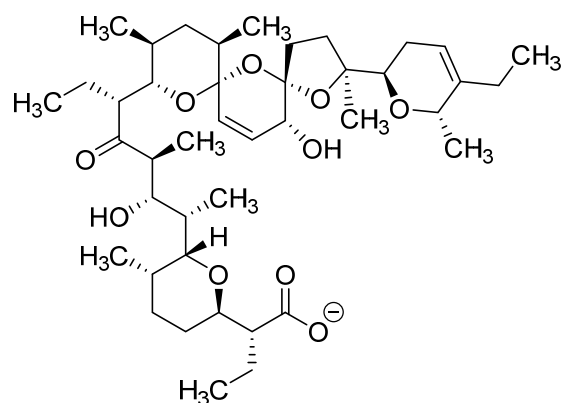
### c) modifikáciami CO-skupiny a C-kruhu

CO-Skupina, ktorej súčasťou je C11-atóm, sa priamo podieľa na interakciách s kationmi. Redukcia tejto skupiny na C(OH)-zoskupenie významne zníži cytostatickú aktivitu *in vitro* (Borgström et al., 2017).

Zníženie cytostatickej účinnosti nastane aj vtedy, ak je dvojitá väzba medzi C18- a C19-atómom hydrogenovaná alebo OH-skupina na C20-atóme oxidovaná – jej oxidáciou na CO-zoskupenie vznikne diketón. **20-Deoxysalinomycín**, ktorý neobsahuje OH-skupinu na C20-atóme, a ani **18,19-dihydro-20-deoxysalinomycín** sa však nevyznačuje úplne optimálnym protirakovinovým pôsobením,



**17-*epi*-20-*O*-Benzoylsalinomycín**  
(1.-61)



(1.-62)

#### d) dimerizáciou

Dimerizácia štruktúry **salinomycínu** (1.-27) nezaručí efektívnejšie a ani *selektívnejšie* protinádorové pôsobenie (Antoszczak, 2019) v porovnaní s molekulou (1.-27),

#### e) relatívnou orientáciou *O*-atómov v spiroketalových systémoch

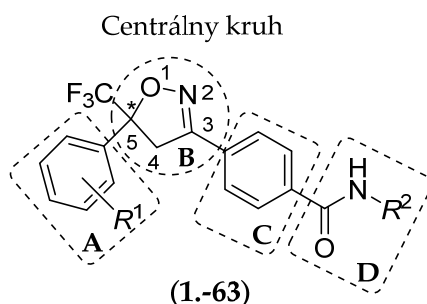
Vzájomná orientácia *O*-atómov v **B**- a **D**-kruhovom systéme derivátov **salinomycínu** (1.-27) ovplyvní ich protinádorovú účinnosť. Ak sú obidva *O*-atómy pod alebo nad rovinou **C**-kruhu (obrázok 1.-4), príslušné molekuly získajú tzv. *kompaktnejšiu konformáciu* a vyznačujú sa významnejšiou biologickou (protinádorovou) aktivitou. Ak sú však tieto kyslíky na opačných stranách, potom biologické (protinádorové) pôsobenie klesá (Zhang et al., 2016).

### • Syntetické zlúčeniny – izoxazolíny

#### □ Modifikácie štruktúry izoxazolinových zlúčenín

Molekuly obsahujúce **isoxazolinový** cyklus sa vyznačujú rozmanitými biologickými účinkami – patria medzi efektívne protizápalové deriváty, protinádorovo pôsobiace zlúčeniny, **antimalaricky**, antifungálne, antibakteriálne, antimykobakteriálne, antioxidanty, antiastmaticky, hypoglykemicky, antihypertriglyceridemicky aj antitromboticky efektívne zlúčeniny (Kumar & Shankar, 2021).

*Ektoparazitiká (ektoparaziticídy)* zo série (1.-30) – (1.-33) patria medzi **systemové insekticídy a akaricídy s antiparazitárnou aktivitou**. Vhodnými predlohovými molekulami pre projekciu efektívnych **antiparazitík / insektícídv izoxazolínového** typu (obrázok 1.-6) boli zlúčeniny zo súboru (1.-63) syntetizované výskumníkmi zo spoločnosti Nissan Chemical Industries (Mita et al., 2005).



**Obrázok 1.-6** Všeobecná štruktúra **isoxazolínových** zlúčenín zo série (1.-63). Tieto molekuly obsahujú substituovaný (aromatický) kruh **A**, centrálny heterocyklický kruh **B** (s viazanou lipofilnou 5-CF<sub>3</sub>-skupinou), (vhodne substituovaný aromatický) kruh **C** a postranný reťazec **D**.

Absolútna konfigurácia na stereogénnom centre centrálného kruhu **B** – C5-atóme má *mimo-riadny* význam pre biologické pôsobenie **isoxazolínov**. (**S**)-**Enantioméry** týchto zlúčenín sú **antiparazitárne / insekticídne** významne efektívnejšie ako (**R**)-**enantioméry**. **Fluralaner (1.-30)** a **afoxolaner (1.-32)** sú používané v liečbe zvierat vo forme **racemátu**; **lotilaner (1.-31)** a **sarolaner (1.-33)** sú používané ako (**S**)-**enantioméry**.

Viazanie nepolárnych elektrónakceptorných skupín v 3- a 4-/5-pozícii aromatického kruhu **A** aj zvýšenie lipofility tohto kruhového systému je pre insekticídnu aktivitu benefičiálne (obrázok 1.-6). Molekuly, ktoré sa vyznačujú najvyššou insekticídnu účinnosťou, obsahujú vhodne 3,5-disubstituovaný alebo 3,4,5-trisubstituovaný kruh **A** (Cassayre et al., 2021).

Centrálny **isoxazolínový** kruh **B** je pre optimálnu interakciu s biologickým cieľom (receptorom) preferovaný – bioizostérické zámesty tohto heterocyklického zoskupenia, napríklad „**isoxazolín** × **dioxazolín**“, alebo „**isoxazolín** × **pyrazolín**“, významne znížia insekticídne pôsobenie. Tento fakt *zrejme* súvisí s redukovanou stabilitou projektovaných bioizostérov v biologických systémoch. Viazanie stéricky menej objemných substituentov, napríklad 4-F-atómu, nie je spojené s „výrazným“ poklesom účinnosti (Cassayre et al., 2021).

Veľkosť a elektronegativita, resp. elektrónakceptorné vlastnosti 5-CF<sub>3</sub>-skupiny ovplyvnia konformáciu molekuly aj väzbovú afinitu k NCA-II. Bioizostérické zámesty tejto lipofilnej skupiny za menej lipofilné zoskupenie, napríklad „5-CF<sub>3</sub> × 5-CHF<sub>2</sub>“, „5-CF<sub>3</sub> × 5-CH<sub>2</sub>F“, „5-CF<sub>3</sub> × 5-CH<sub>3</sub>“ alebo „5-CF<sub>3</sub> × cyklopropyl“, znížia insekticídnu aktivitu.

Hodnotenia *in silico* indikujú, že (**S**)-**enantiomér fluralaneru (1.-30)** vytvorí dve VVM s rezíduami príslušných AMK chloridových kanálov riadených GABA, (**R**)-**enantiomér** však vytvorí iba jednu VVM. Stereoselektívna bioaktivita **enantiomérov fluralaneru (1.-30)** parciálne súvisí s **enantiošpecifickými** väzbovými afinitami k týmto kanálom (Zhang et al., 2020b).

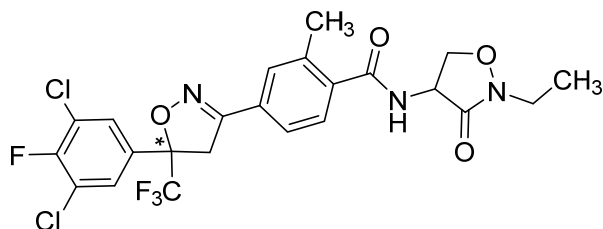
Absencia „originálnej“ lipofilnej CH<sub>3</sub>-skupiny **fluralaneru (1.-30)** na aromatickom kruhu **C** významne zníži insekticídne pôsobenie. „Vhodná miera“ vytesnenia C(O)N(H)R<sup>2</sup>-skupiny postranného reťazca **D** z roviny (vzhľadom na rovinu, v ktorej je aromatický systém **C**) je pre aktivitu dôležitá, pretože 2,6-diCH<sub>3</sub>-substitúcia na kruhu **C** (vzhľadom na pozíciu C(O)N(H)R<sup>2</sup>-zoskupenia) výrazne zníži účinok. CH<sub>3</sub>-Skupina však môže byť nahradená C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-reťazcom, Cl-atómom alebo na aromatické jadro môže byť kondenzovaný ďalší aromatický systém. Klasická bioizostérická monovalentná zámena „CH<sub>3</sub> × F“ alebo „CH<sub>3</sub> × OCH<sub>3</sub>“ však významne zníži insekticídne pôsobenie.

Bioizostérická zámena 2-CH-skupiny v aromatickom systéme **C** (vzhľadom na **izoxazolínový** cyklus) v molekule **fluralaneru (1.-30)** za *N*-atóm, t. j. klasická bioizostérická zámena kruhov „fenyl × pyridín-2-yl“, zníži insekticídne pôsobenie *in vitro*. Pyridín-2-ylové deriváty môžu byť považované za konformačne uzamknutú verziu molekúl zo série (1.-63).

Zachovanie N–H-väzby v „kompletnom“ CONH-zoskupení postranného reťazca **D** a konformačné vlastnosti tejto CONH-skupiny sú dôležité pre optimálnu interakciu **fluralaneru (1.-30)**, **lotilaneru (1.-31)** a **afoxolaneru (1.-32)** s relevantným biologickým cieľom.

Cyklická éterová skupina a SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-zoskupenie v postrannom reťazci **sarolaneru (1.-33)** sú výhodné štruktúrne charakteristiky nielen z aspektu farmakodynamiky, ale optimalizujú aj fyzikálno-chemické a farmakokinetické vlastnosti tohto liečiva. (**S**)-**Enantiomér sarolaneru (1.-33)** je **antiparazitárne** / insekticídne efektívnejší ako **racemát** alebo (**R**)-**enantiomér** (Curtis et al., 2016).

Inkorporácia vhodne substituovaného 5-článkového heterocyklu do postranného reťazca **D** (obrázok 1.-6) zvýši insekticídne pôsobenie. Zmienená modifikácia sa odzrkadlila v projekcii nového *inovatívneho* liečiva z tejto farmakodynamickej skupiny, **izocykloseramu (1.-64)**.



**Izocykloseram**  
(1.-64)

Zlúčenina (1.-64) pôsobí efektívne proti širokému spektru škodcov, najmä z radov *Lepidoptera*, *Hemiptera*, *Coleoptera*, *Thysanoptera*, *Diptera* a roztočov, ktoré poškodzujú plodiny (Cassayre et al., 2021).

- **Syntetické zlúčeniny – azurily**

- **Stereochemické vlastnosti niektorých azurilových zlúčenín**

**Diklazuril (1.-34)** obsahuje stereogénne centrum – C-atóm. **Racemická** forma tohto liečiva je pomerne extenzívne využívaná vo veterinárnom lekárstve v profylaxii aj liečbe kokcidiózy, deštruktívneho ochorenia hospodárskych zvierat (hydiny).

Ak je príslušný **enantiomér** zlúčeniny (**1.-34**) podaný hydine v krmive v dávke vyššej ako 0,5 mg/kg, potom nie je pozorovaný signifikantný rozdiel v antikokcidiálnom pôsobení **racemátu**, (**R**)-**enantioméru** a (**S**)-**enantioméru**. Ak je však dávkovanie upravené na 0,5 mg/kg, potom je antikokcidiálne pôsobenie (**R**)-**enantioméru** významne efektívnejšie ako aktivita (**S**)-**enantioméru**.

V tráviacom systéme hydiny, ktorá je infikovaná vnútorným parazitom z rodu *Eimeria* spp., sú jednotlivé **enantioméry** enantiomerizované „zásluhou“ vyššej hodnoty pH v infikovaných tkanivách. **Racemát**, (**R**)-**enantiomér** aj (**S**)-**enantiomér** sa vyznačujú relatívne vysokou antikokcidiálnou aktivitou, a preto je efektívna a racionálna terapia kokcidiózy založená na podaní **racemátu** (Zhang et al., 2020a).

## 1.5 BIOTRANSFORMÁCIA VYBRANÝCH ANTIPARAZITÁRNE (ANTIPROTOZOÁLNE) PÔSOBIACICH LIEČIV

### • Metronidazol (1.-7)

**Metronidazol** (1.-7) je u ľudí aj experimentálnych animálnych modelov vylučovaný močom (Dingsdag & Hunter, 2018) v nezmenenej forme alebo vo forme oxidovaných (fáza I biotransformácie) a kondenzovaných (fáza II biotransformácie) metabolitov (**1.-65**) – (**1.-70**) tak, ako je znázornené na obrázku 1.-7 (str. 63).

### • Nitazoxanid (1.-16)

**Nitazoxanid** (1.-16) je u ľudí biotransformovaný na **tizoxanid** (1.-17), ktorý vo fáze II biotransformácie podlieha kondenzácii na **tizoxanid-2-O-glukuronid** a **tizoxanid-2-O-sulfát**. Minoritnými metabolitmi u ľudí sú *x*-**OH-tizoxanid** (symbol *x* označuje pozíciu OH-skupiny na aromatickom jadre), **kyselina salicylurónová** a **2-amino-5-nitrothiazol** (Broekhuysen et al., 2000).

### • Atovachón (1.-19)

**Atovachón** (1.-19) zrejme nepodlieha „významnejšej“ biotransformácii *in vivo* a je vylučovaný v nezmenenej forme (Nixon et al., 2013).

### • Miltefosín (1.-21)

**Miltefosín** (1.-21) je biotransformovaný *in vivo* aktivitou fosfolipázy D a C; prvý enzým šiepi **fosfocholíny** „za“ ich fosfátovou väzbou a „pred“ cholínovou skupinou (všeobecný pohľad), a takto sa uvoľní **cholín**. Fosfolipáza C preferenčne štiepi **fosfocholíny** „pred“ ich fosfátovou väzbou zo strany alkylového reťazca, a takto vznikne príslušný alkohol (Müller & Petry, 2004).

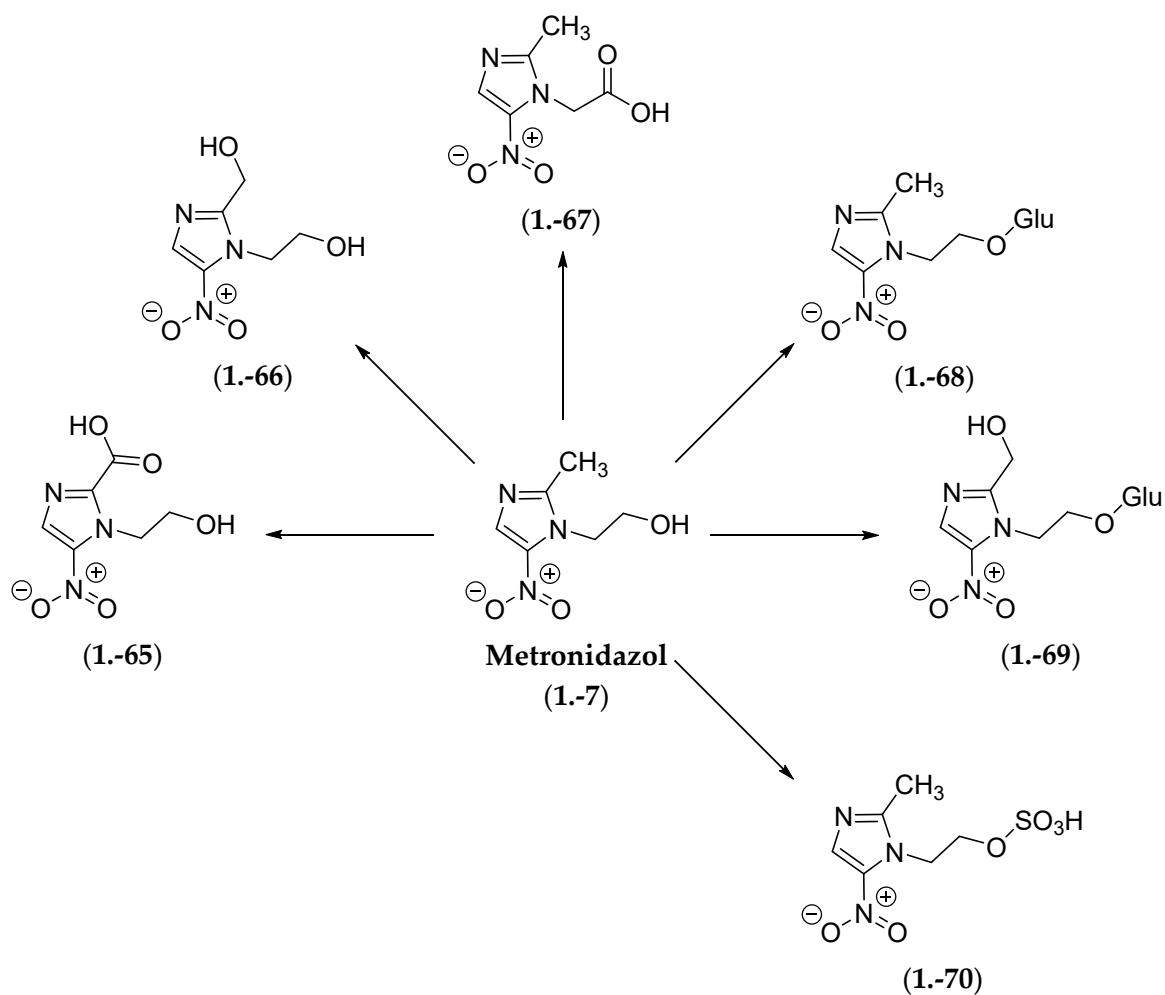
Biotransformáciou **miltefosínu** (1.-21) vznikne nielen **cholín**, ale aj metabolity, ktoré obsahujú fragment **cholínu**. Tieto metabolity sú potom opätovne využité v biosyntéze mastných kyselín s dlhým reťazcom, resp. pri vytváraní bunkových membrán (Kötting et al., 1992; Ménez et al., 2007).

- **Fluralaner (1.-30)**

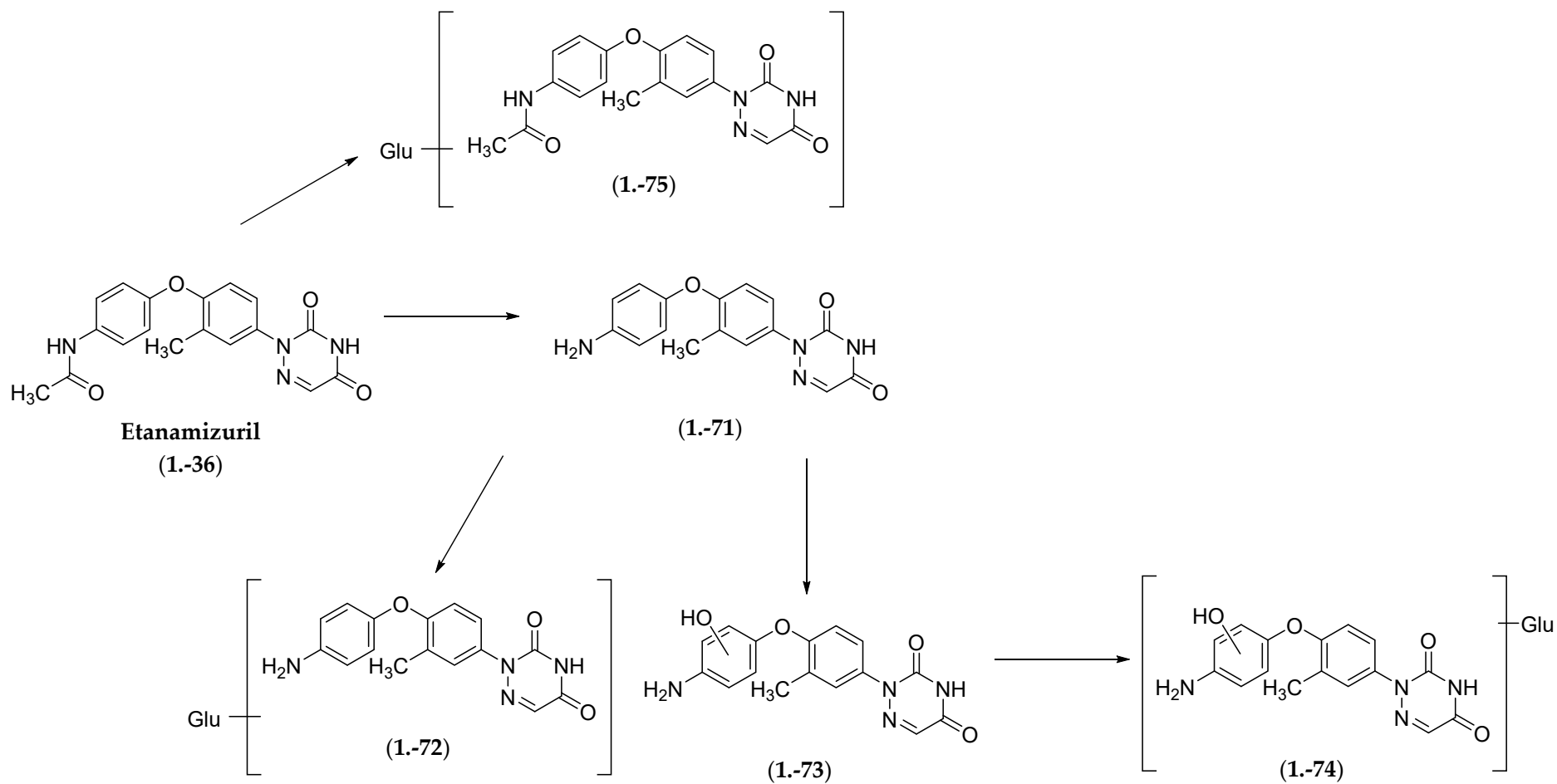
**Fluralaner (1.-30)** je po podaní *per os* alebo intravenóznom podaní biotransformovaný *de facto* v minimálnej miere (Kilp et al., 2014).

- **Etanamizuril (1.-36)**

**Etanamizuril (1.-36)** je relatívne nové syntetické antikokcidiálne pôsobiace **azurilové** liečivo patriace do podskupiny **triazínov**. Táto molekula je u hydiny biotransformovaná na niekoľko hlavných metabolitov (1.-71) – (1.-75); nastane deacetylácia, resp. hydrolyzáza NHCO-väzby (fáza I biotransformácie), oxidatívna hydroxylácia (fáza I) a potom kondenzácia s kyselinou glukurónovou (fáza II) – obrázok 1.-8 (str. 64; Liu et al., 2020).



Obrázok 1.-7 Biotransformácia metronidazolu (1.-7). Glu, glukuronid.



Obrázok 1.-8 Biotransformácia etanamizurilu (1.-36). Glu, glukuronid.



## 1.6 ZOZNAM POUŽITEJ A ODPORÚČANEJ LITERATÚRY

ADC-Číselník, **2023**. PharmINFO, Bratislava, Slovenská republika. Dostupné na webovom sídle: <https://www.adc.sk/> (prístup: 13. január 2023)

Addisu, A.; Adriaensen, W.; Balew, A.; Asfaw, M.; Diro, E.; Djirmay, A.G.; Gebree, D.; Seid, G.; Begashaw, H.; Harries, A.D.; Adugna, A.H.; Jejaw, Z.A.; Kamau, E.M.; Kelbo, T.; Manzi, M.; Daniel, D.M.; Moloo, A.; Olliaro, P.; Owiti, P.; Reeder, J.C.; Senkoro, M.; Takarinda, K.; Terry, R.; Timire, C.; Tucho, S.; Tweya, H.; Wendemagegn, Y.; Verdonck, K.; Vogt, F.; van Henten, S.; van Griensven, J.; Worku, B.; Zolfo, M.; & Zachariah, R. – Ethiopia SORT IT Neglected Tropical Diseases Group. Neglected tropical diseases and the sustainable development goals: an urgent call for action from the front line. *BMJ Global Health* **2019**, *4*, art. no. e001334 (5 s.), doi: 10.1136/bmjgh-2018-001334

• Ang, Ch.W.; Jarrad, A.M.; Cooper, M.A.; & Blaskovich, M.A.T. Nitroimidazoles: Molecular fireworks that combat a broad spectrum of infectious diseases. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 7636 – 7657, doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00143

Ansell, B.R.E.; McConville, M.J.; Ma'ayeh, S.Y.; Dagley, M.J.; Gasser, R.B.; Svärd, S.G.; & Jex, A.R. Drug resistance in *Giardia duodenalis*. *Biotechnol. Adv.* **2015**, *33*, 888 – 901, doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.04.009

Antonenko, Yu.N.; Rokitskaya, T.I.; & Huczyński, A. Electrogenic and nonelectrogenic ion fluxes across lipid and mitochondrial membranes mediated by monensin and monensin ethyl ester. *Biochim. Biophys. Acta (BBA) Biomembr.* **2015**, *1848*, 995 – 1004, doi: 10.1016/j.bbamem.2015.01.005

Antoszczak, M. A comprehensive review of salinomycin derivatives as potent anticancer and anti-CSCs agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *166*, 48 – 64, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.034

Antoszczak, M.; & Huczyński, A. Salinomycin and its derivatives – a new class of multiple-targeted "magic bullets". *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *176*, 208 – 227, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.05.031

Antoszczak, M.; Janczak, J.; Brzezinski, B.; & Huczyński, A. Spectroscopic and structural studies of the first complex formed between salinomycin and organic amine. *J. Mol. Struct.* **2017**, *1130*, 719 – 726, doi: 10.1016/j.molstruc.2016.11.010

Antoszczak, M.; Steverding, D.; & Huczyński, A. Anti-parasitic activity of polyether ionophores. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *166*, 32 – 47, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.01.035

Arrua, E.C.; Hartwig, O.; Loretz, B.; Murgia, X.; Ho, D.-Kh.; Bastiat, G.; Lehr, C.-M.; Salomón, C.J. Formulation of benzimidazole–lipid nanocapsules: Drug release, permeability, biocompatibility, and stability studies. *Int. J. Pharm.* **2023**, art. no. 123120 (*in press*), doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.123120

Bacila, D.M.; Feddern, V.; Igarashi Mafra, L.; Neudí Scheuermann, G.; Molognoni, L.; & Daguer, H. Current research, regulation, risk, analytical methods and monitoring results for nicarbazin in chicken meat: A perspective review. *Food Res. Int.* **2017**, *99*, 31 – 40, doi: 10.1016/j.foodres.2017.07.011

Bakunov, S.A.; Bakunova, S.M.; Bridges, A.S.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Werbovetz, K.A.; Brun, R.; & Tidwell, R.R. Synthesis and antiprotozoal properties of pentamidine congeners bearing the benzofuran motif. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5763 – 5767, doi: 10.1021/jm9006406

Bakunova, S.M.; Bakunov, S.A.; Patrick, D.A.; Suresh Kumar, E.V.K.; Ohemeng, K.A.; Bridges, A.S.; Wenzler, T.; Barszcz, T.; Kilgore Jones, S.; Werbovetz, K.A.; Brun, R.; & Tidwell, R.R. Structure–activity study of pentamidine analogues as antiprotozoal agents. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2016 – 2035, doi: 10.1021/jm801547

Ballard, T.E.; Wang, X.; Olekhovich, I.; Koerner, T.; Seymour, C.; Hoffman, P.S.; & Macdonald, T.L. Biological activity of modified and exchanged 2-amino-5-nitrothiazole amide analogues of nitazoxanide. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3537 – 3539, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.04.126

Ballard, T.E.; Wang, X.; Olekhovich, I.; Koerner, T.; Seymour, C.; Salamoun, J.; Warthan, M.; Hoffman, P.S.; & Macdonald, T.L. Synthesis and antimicrobial evaluation of nitazoxanide-based analogues: Identification of selective and broad spectrum activity. *ChemMedChem*. **2011**, *6*, 362 – 377, doi: 10.1002/cmdc.201000475

Beig, M.; Oellien, F.; Garoff, L.; Noack, S.; Krauth-Siegel, R.L.; & Selzer, P.M. Trypanothione reductase: a target protein for a combined *in vitro* and *in silico* screening approach. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9*, art. no. e0003773 (19 s.), doi: 10.1371/journal.pntd.0003773

Bentzen, J.; Toustrup, K.; Eriksen, J.G.; Primdahl, H.; Andersen, L.J.; & Overgaard, J. Locally advanced head and neck cancer treated with accelerated radiotherapy, the hypoxic modifier nimorazole and weekly cisplatin. Results from the DAHANCA 18 phase II study. *Acta Oncol.* **2015**, *54*, 1001 – 1007, doi: 10.3109/0284186X.2014.992547

Berbert, T.R.N.; De Mello, T.F.P.; Wolf Nassif, P.; Mota, C.A.; Silveira, A.V.; Duarte, G.C.; Demarchi, I.G.; Aristides, S.M.A.; Lonardon, M.V.C.; Vieira Teixeira, J.J.; & Silveira, T.G.V. Pentavalent antimonials combined with other therapeutic alternatives for the treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: A systematic review. *Dermatol. Res. Pract.* **2018**, *2018*, art. no. 9014726 (22 s.), doi: 10.1155/2018/9014726

Boberg, M.; Cal, M.; Kaiser, M.; Jansson-Löfmark, R.; Mäser, P.; & Ashton, M. Enantiospecific antitrypanosomal *in vitro* activity of eflornithine. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2021**, *15*, art. no. e0009583 (11 s.), doi: 10.1371/journal.pntd.0009583

Boechat, N.; Carvalho, A.S.; Salomão, K.; de Castro, S.L.; Araujo-Lima, C.F.; Mello, F.V.C.; Felzenszwalb, I.; Aiub, C.A.F.; Conde, T.R.; Zamith, H.P.S.; Skupin, R.; & Haufe, G. Studies of genotoxicity and mutagenicity of nitroimidazoles: demystifying this critical relationship with the nitro group. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2015**, *110*, 492 – 499, doi: 10.1590/0074-02760140248

Borgström, B.; Huang, X.; Hegardt, C.; Oredsson, S.; & Strand, S. Structure–activity relationships in salinomycin: Cytotoxicity and phenotype selectivity of semi-synthetic derivatives. *Chemistry* **2017**, *23*, 2077 – 2083, doi: 10.1002/chem.201603621

Bourdin Trunz, B.; Jędrzyński, R.; Tweats, D.; Brun, R.; Kaiser, M.; Suwiński, J.; & Torreele, E. 1-Aryl-4-nitro-1H-imidazoles, a new promising series for the treatment of human African trypanosomiasis. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1524 – 1535, doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.071

• Braga, S.S. Multi-target drugs active against leishmaniasis: A paradigm of drug repurposing. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, art. no. 111660 (9 s.), doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111660

Broekhuysen, J.; Stockis, A.; Lins, R.L.; De Graeve, J.; & Rossignol, J.F. Nitazoxanide: pharmacokinetics and metabolism in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2000**, *38*, 387 – 394, doi: 10.5414/cpp38387

Casida, J.E.; & Durkin, K.A. Novel GABA receptor pesticide targets. *Pestic. Biochem. Physiol.* **2015**, *121*, 22 – 30, doi: 10.1016/j.pestbp.2014.11.006

Cassayre, J.; Smejkal, T.; Blythe, J.; Hoegger, P.; Renold, P.; Pitterna, Th.; Prasanna, C.S.; Smits, H.; Godineau, E.; Luksch, T.; Berthon, G.; Rawal, G.; Patre, R.; Lal, M.; Bousseinghoune, M.; Masala, S.; Barreteau, F.; Flaeschel, M.; Vogt, J.; & El Qacemi, M. The discovery of isocycloseram: A novel isoxazoline insecticide. *In: Recent Highlights In the Discovery and Optimization of Crop Protection Products* (Maienfisch, P.; & Mangelinckx, S., Eds.); Elsevier: Londýn, Velká Británie, **2021**; 165 – 212, doi: 10.1016/B978-0-12-821035-2.00008-5

Castelo Branco, P.V.; Pereira Soares, R.-E.; Lima de Jesus, L.C.; Ribeiro Moreira, V.; Alves, H.J.; de Castro Belfort, M.R.; Maciel Silva, V.L.; & Ferreira Pereira, S.R. The antileishmanial drug miltefosine

(Impavido®) causes oxidation of DNA bases, apoptosis, and necrosis in mammalian cells. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* **2016**, *806*, 34 – 39, doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.06.007

Colín-Lozano, B.; León-Rivera, I.; Chan-Bacab, M.J.; Ortega-Morales, B.O.; Moo-Puc, R.; López-Guerrero, V.; Hernández-Núñez, E.; Argüello-García, R.; Scior, Th.; Barbosa-Cabrera, E.; & Navarrete-Vázquez, G. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* giardicidal activity of nitrothiazole-NSAID chimeras displaying broad antiprotozoal spectrum. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 3490 – 3494, doi: 10.1016/j.bmcl.2017.05.071

Coser, E.M.; Ferreira, B.A.; Branco, N.; Yamashiro-Kanashiro, E.H.; Lindoso, J.A.L.; & Coelho, A.C. Activity of paromomycin against *Leishmania amazonensis*: Direct correlation between susceptibility *in vitro* and the treatment outcome *in vivo*. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2020**, *14*, 91 – 98, doi: /10.1016/j.ijpddr.2020.08.001

Cudmore, S.L.; Delgaty, K.L.; Hayward-McClelland, S.F.; Petrin, D.P.; & Garber, G.E. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clin. Microbiol. Rev.* **2004**, *17*, 783 – 793, doi: 10.1128/CMR.17.4.783-793.2004

Cui, Z.; Houweling, M.; Chen, M.H.; Record, M.; Chap, H.; Vance, D.E.; & Tercé, F. A genetic defect in phosphatidylcholine biosynthesis triggers apoptosis in Chinese hamster ovary cells. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 14668 – 14671, doi: 10.1074/jbc.271.25.14668

Cunningham, M.L.; Zvelebil, M.J.; & Fairlamb, A.H. Mechanism of inhibition of trypanothione reductase and glutathione reductase by trivalent organic arsenicals. *Eur. J. Biochem.* **1994**, *221*, 285 – 295, doi: 10.1111/j.1432-1033.1994.tb18740.x

Curtis, M.P.; Vaillancourt, V.; Goodwin, R.M.; Chubb, N.A.L.; Howson, W.; McTier, T.L.; Pullins, A.; Zinser, E.W.; Meeus, P.F.M.; Woods, D.J.; Hedges, L.; Stuk, T.; Price, J.E.; Koch, J.D.; & Menon, S.R. Design and synthesis of sarolaner, a novel, once-a-month, oral isoxazoline for the control of fleas and ticks on dogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1831 – 1835, doi: 10.1016/j.bmcl.2016.02.027

Da Costa, S.F.G. Etude pharmacologique et thérapeutique sur l'action anthelminthique de quelques composés organiques arsenicaux. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1932**, *41*, 443 – 460

Das, Bh.C.; Nandwana, N.K.; Das, S.; Nandwana, V.; Shareef, M.A.; Das, Y.; Saito, M.; Weiss, L.M.; Almaguel, F.; Hosmane, N.S.; & Evans, T. Boron chemicals in drug discovery and development: Synthesis and medicinal perspective. *Molecules* **2022**, *27*, art. no. 2615 (36 s.), doi: 10.3390/molecules27092615

De Clercq, E.; Féfir, G.; Kaptein, S.; & Neyts, J. Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infections. *Viruses* **2010**, *2*, 1279 – 1305, doi: 10.3390/v2061279

De Koning, H.P. The drugs of sleeping sickness: Their mechanisms of action and resistance, and a brief history. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2020**, *5*, art. no. 14 (23 s.), doi: 10.3390/tropicalmed5010014

• De Oliveira Pedrosa, M.; Marques Duarte da Cruz, R.; de Oliveira Viana, J.; de Moura, R.O.; Mitsugu Ishiki, H.; Barbosa Filho, J.M.; Diniz, M.F.F.M.; Scotti, M.T.; Scotti, L.; & Bezerra Mendonça, F.J. Hybrid compounds as direct multitarget ligands: A review. *Curr. Top. Med. Chem.* **2017**, *17*, 1044 – 1079, doi: 10.2174/1568026616666160927160620

• De Souza Fernandes, V.; da Rosa, R.; Zimmermann, L.A.; Rogério, K.R.; Kümmerle, A.E.; Bernardes, L.S.C.; & Graebin, C.S. Antiprotozoal agents: How have they changed over a decade? *Arch. Pharm. (Weinheim)* **2021**, art. no. e2100338 (29 s.), doi: 10.1002/ardp.202100338

Dhani, N.; Fyles, A.; Hedley, D.; & Milosevic, M. The clinical significance of hypoxia in human cancers. *Semin. Nucl. Med.* **2015**, *45*, 110 – 121, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2014.11.002

Dickie, E.A.; Giordani, F.; Gould, M.K.; Mäser, P.; Burri, C.; Mottram, J.C.; Rao, S.P.S.; & Barrett, M.P. New drugs for human African trypanosomiasis: A twenty first century success story. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2020**, *5*, art. no. 29 (15 s.), doi: 10.3390/tropicalmed5010029

Dingsdag, S.A.; & Hunter, N. Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. *J. Antimicrob. Chemother.* **2018**, *73*, 265 – 279, doi: 10.1093/jac/dkx351

Donkor, I.O.; Huang, T.L.; Tao, B.; Rattendi, D.; Lane, Sch.; Vargas, M.; Goldberg, B.; & Bacchi, C. Trypanocidal activity of conformationally restricted pentamidine congeners. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1041 – 1048, doi: 10.1021/jm020375q

Dorlo, Th.P.C.; van Thiel, P.P.A.M.; Huitema, A.D.R.; Keizer, R.J.; de Vries, H.J.C.; Beijnen, J.H.; & de Vries, P.J. Pharmacokinetics of miltefosine in Old World cutaneous leishmaniasis patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 2855 – 2860, doi: 10.1128/AAC.00014-08

Dubois, L.; Peeters, S.G.J.A.; van Kuijk, S.J.A.; Yaromina, A.; Lieuwes, N.G.; Saraya, R.; Biemans, R.; Rami, M.; Parvathaneni, N.K.; Vullo, D.; Vooijs, M.; Supuran, C.T.; Winum, J.-Y.; & Lambin, P. Targeting carbonic anhydrase IX by nitroimidazole based sulfamides enhances the therapeutic effect of tumor irradiation: a new concept of dual targeting drugs. *Radiother. Oncol.* **2013**, *108*, 523 – 528, doi: 10.1016/j.radonc.2013.06.018

Dudev, T.; Cheshmedzhieva, D.; Dorkov, P.; & Pantcheva, I. A DFT/PCM study on the affinity of salinomycin to bind monovalent metal cations. *Molecules* **2022**, *27*, art. no. 532 (12 s.), doi: 10.3390/molecules27020532

Ebenezer, O.; Jordaan, M.A.; Carena, G.; Bono, T.; Shapi, M.; & Tuszynski, J.A. An overview of the biological evaluation of selected nitrogen-containing heterocycle medicinal chemistry compounds. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, art. no. 8117 (42 s.), doi: 10.3390/ijms23158117

European Commission. Ban of Dimetridazole in Veterinary Medicinal Products for Food-Producing Animals; European Commission: Brusel, **1995**; [http://europa.eu/rapid/press-release\\_IP-95-778\\_en.htm](http://europa.eu/rapid/press-release_IP-95-778_en.htm) (prístup: 18. december 2022)

Fairlamb, A.H. Chemotherapy of human African trypanosomiasis: current and future prospects. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 488 – 494, doi: 10.1016/j.pt.2003.09.002

Fernández-García, R.; de Pablo, E.; Ballesteros, M.P.; & Serrano, D.R. Unmet clinical needs in the treatment of systemic fungal infections: The role of amphotericin B and drug targeting. *Int. J. Pharm.* **2017**, *525*, 139 – 148, doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.04.013

Ferreira, L.L.G.; de Moraes, J.; & Andricopulo, A.D. Approaches to advance drug discovery for neglected tropical diseases. *Drug Discov. Today* **2022**, *27*, 2278 – 2287, doi: 10.1016/j.drudis.2022.04.004

Flora, S.J.S. Arsenic: Chemistry, occurrence, and exposure. *In: Handbook of Arsenic Toxicology*; Academic Press: Cambridge, USA, **2015**; 1 – 49, doi: 10.1016/B978-0-12-418688-0.00001-0

Fournier, E.; Moules, V.; Essere, B.; Paillart, J.C.; Sirbat, J.D.; Isel, C.; Cavalier, A.; Rolland, J.P.; Thomas, D.; Lina, B.; & Marquet, R. A supramolecular assembly formed by influenza A virus genomic RNA segments. *Nucleic Acids Res.* **2012**, *40*, 2197 – 2209, doi: 10.1093/nar/gkr985

Freedman, H.; Logan, M.R.; Law, J.L.; & Houghton, M. Structure and function of the hepatitis C virus envelope glycoproteins E1 and E2: Antiviral and vaccine targets. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2*, 749 – 762, doi: 10.1021/acsinfecdis.6b00110

Gao, R.; Li, L.; Xie, C.; Diao, X.; Zhong, D.; & Chen, X. Metabolism and pharmacokinetics of morinidazole in humans: identification of diastereoisomeric morpholine N<sup>+</sup>-glucuronides catalyzed by UDP glucuronosyltransferase 1A9. *Drug Metab. Dispos.* **2012**, *40*, 556–567, doi: 10.1124/dmd.111.042689 PMID: 2218445

Gassel, M.; Wolf, Ch.; Noack, S.; Williams, H.; & Ilg, T. The novel isoxazoline ectoparasiticide fluralaner: Selective inhibition of arthropod  $\gamma$ -aminobutyric acid- and L-glutamate-gated chloride channels and insecticidal / acaricidal activity. *Insect. Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *45*, 111 – 124, doi: 10.1016/j.ibmb.2013.11.009

Ghosh, M.; Roy, K.; & Roy, S. Immunomodulatory effects of antileishmanial drugs. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 2834 – 2838, doi: 10.1093/jac/dkt262

Goldman, P. The development of 5-nitroimidazoles for the treatment and prophylaxis of anaerobic bacterial infections. *J. Antimicrob. Chemother.* **1982**, *10*, 23 – 33, doi: 10.1093/jac/10.suppl\_a.23

Gupta, O.; Pradhan, T.; Bhatia, R.; & Monga, V. Recent advancements in anti-leishmanial research: Synthetic strategies and structural activity relationships. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *223*, art. no. 113606 (40 s.), doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113606

Hall, B.S.; Bot, C.; & Wilkinson, S.R. Nifurtimox activation by trypanosomal type I nitroreductases generates cytotoxic nitrile metabolites. *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 13088 – 13095, doi: 10.1074/jbc.M111.230847

Hammann, P.; Raether, W.; & Vertesy, L. Anticoccidial activity of salinomycin derivatives. *J. Antibiot. (Tokyo)* **1993**, *46*, 523 – 525, doi: 10.7164/antibiotics.46.523

Hemphill, A.; Mueller, J.; & Esposito, M. Nitazoxanide, a broad-spectrum thiazolide anti-infective agent for the treatment of gastrointestinal infections. *Expert Opin. Pharmacother.* **2006**, *7*, 953 – 964, doi: 10.1517/14656566.7.7.953

Hotez, P.J.; Aksoy, S.; Brindley, P.J.; & Kamhawi, Sh. What constitutes a neglected tropical disease? *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2020**, *14*, art. no. e0008001 (6 s.), doi: 10.1371/journal.pntd.0008001

Hotez, P.J.; Molyneux, D.H.; Fenwick, A.; Ottesen, E.; Ehrlich Sachs, S.; & Sachs, J.D. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. *PLoS Med.* **2006**, *3*, art. no. e102 (9 s.), doi: 10.1371/journal.pmed.0030102

Hughes, M.F.; Beck, B.D.; Chen, Y.; Lewis, A.S.; & Thomas, D.J. Arsenic exposure and toxicology: A historical perspective. *Toxicol. Sci.* **2011**, *123*, 305 – 332, doi: 10.1093/toxsci/kfr184

Chemical Reviews Editorial. Introduction: Drug discovery and development for neglected diseases. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11131 – 11137, doi: 10.1021/cr500546h

Chen, R.; Mukhopadhyay, S.; Merits, A.; Bolling, B.; Nasar, F.; Coffey, L.L.; Powers, A.; & Weaver, S.C. – Ictv Report Consortium. ICTV Virus taxonomy profile: *Togaviridae*. *J. Gen. Virol.* **2018**, *99*, 761 – 762, doi: 10.1099/jgv.0.001072

Jacobs, R.T.; Plattner, J.J.; Nare, B.; Wring, S.A.; Chen, D.; Freund, Y.; Gaukel, E.G.; Orr, M.D.; Perales, J.B.; Jenks, M.; Noe, R.A.; Sligar, J.M.; Zhang, Y.-K.; Bacchi, C.J.; Yarlett, N.; & Don, R. Benzoxaboroles: a new class of potential drugs for human African trypanosomiasis. *Future Med. Chem.* **2011**, *3*, 1259 – 1278, doi: 10.4155/fmc.11.80

Jiang, S.; Zeng, Q.; Gettayacamin, M.; Tungtaeng, A.; Wannaying, S.; Lim, A.; Hansukjariya, P.; Okunji, Ch.O.; Zhu, Sh.; & Fang, D. Antimalarial activities and therapeutic properties of febrifugine analogs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, *49*, 1169 – 1176, doi: 10.1128/AAC.49.3.1169-1176.2005

Jokipii, L.; & Jokipii, A.M. Comparative evaluation of the 2-methyl-5-nitroimidazole compounds dimetridazole, metronidazole, secnidazole, ornidazole, tinidazole, carnidazole, and panidazole against *Bacteroides fragilis* and other bacteria of the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1985**, *28*, 561 – 564, doi: 10.1128/aac.28.4.561

Ju, K.-S.; & Perales, R.E. Nitroaromatic compounds, from synthesis to biodegradation. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2010**, *74*, 250 – 272, doi: 10.1128/MMBR.00006-10

Kilp, S.; Ramirez, D.; Allan, M.J.; Roepke, R.K.A.; & Nuernberger, M.C. Pharmacokinetics of fluralaner in dogs following a single oral or intravenous administration. *Parasit. Vectors* **2014**, *7*, art. no. 85 (5 s.), doi: 10.1186/1756-3305-7-85

Kötting, J.; Marschner, N.W.; Neumüller, W.; Unger, C.; & Eibl, H. Hexadecylphosphocholine and octadecyl-methyl-glycero-3-phosphocholine: a comparison of hemolytic activity, serum binding and tissue distribution. *Prog. Exp. Tumor Res.* **1992**, *34*, 131 – 142, doi: 10.1159/000420838

Kumar, G.; & Shankar, R. 2-Isoxazolines: A synthetic and medicinal overview. *ChemMedChem.* **2021**, *16*, 430 – 447, doi: 10.1002/cmdc.202000575

Leitsch, D.; Müller, J.; & Müller, N. Evaluation of *Giardia lamblia* thioredoxin reductase as drug activating enzyme and as drug target. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2016**, *6*, 148 – 153, doi: 10.1016/j.ijpddr.2016.07.003

Lewis, J.; Gregorian, T.; Portillo, I.; & Goad, J. Drug interactions with antimalarial medications in older travelers: a clinical guide. *J. Travel Med.* **2020**, *27*, art. no. taz089 (14 s.), doi: 10.1093/jtm/taz089

Li, X.; Plattner, J.J.; Hernandez, V.; Ding, C.Z.; Wu, W.; Yang, Y.; & Xu, M. Synthesis of novel benzoxaborole-containing phenylalanine analogues. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4924 – 4926, doi: 10.1016/j.tetlet.2011.07.053

Li, Y.R.; & Trush, M. Defining ROS in biology and medicine. *React. Oxyg. Species* **2016**, *1*, 9 – 21, doi: 10.20455/ros.2016.803

Li, K.; Wang, B.; Zheng, L.; Yang, K.; Li, Y.; Hu, M.; & He, D. Target ROS to induce apoptosis and cell cycle arrest by 5,7-dimethoxy-1,4-naphthoquinone derivative. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 273 – 277, doi: 10.1016/j.bmcl.2017.12.059

Liu, Y.; Zhao, X.; Wang, Ch.; Zhang, L.; Zhang, K.; Fei, Ch.; Wang, M.; Gu, F.; Wang, X.; Li, Y.; & Xue, F. Metabolism, distribution, and excretion of ethanamizuril in chickens. *J. Agric. Food Chem.* **2020**, *68*, 1563 – 1570, doi: 10.1021/acs.jafc.9b05065

Luque-Ortega, J.R.; & Rivas, L. Miltefosine (hexadecylphosphocholine) inhibits cytochrome *c* oxidase in *Leishmania donovani*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1327 – 1332, doi: 10.1128/AAC.01415-06

Maeda, K. A new antibiotic, azomycin. *J. Antibiot.* **1953**, *6*, 182

- Macherey, A.-Ch.; & Dansette, P.M. Biotransformations leading to toxic metabolites: Chemical aspect. *In: The Practice of Medicinal Chemistry*, 4. Vyd. (Wermuth, C.; Aldous, D.; Raboisson, P.; & Rognan, D., Eds.); Academic Press: New York, USA, **2015**; 675 – 696, doi: 10.1016/B978-0-12-417205-0.00025-0

- Malík, I. Základná terminológia vo farmaceutickej chémii. *In: Farmaceutická chémia protivírusových a vybraných protinádorových liečiv* (Malík, I., Ed.); Univerzita Komenského v Bratislave: Bratislava, **2022**; 37 – 89, ISBN 978-80-223-5315-1 (tlač)

Mäntylä, A.; Garnier, T.; Rautio, J.; Nevalainen, T.; Vepsäläinen, V.; Koskinen, A.; Croft, S.L.; & Järvinen, T. Synthesis, *in vitro* evaluation, and antileishmanial activity of water-soluble prodrugs of buparvaquone. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 188 – 195, doi: 10.1021/jm030868a

McLaughlin, N.P.; Evans, P.; & Pines, M. The chemistry and biology of febrifugine and halofuginone. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1993 – 2004, doi: 10.1016/j.bmc.2014.02.040

Mehlhorn, H. The phenomenon parasitism. *In: Human Parasites. Diagnosis, Treatment, Prevention* (Mehlhorn, H., Ed.); Springer International Publishing (Springer Cham), Švajčiarsko, **2016**; 1 – 11, doi: 10.1007/978-3-319-32802-7\_1

Ménez, C.; Buyse, M.; Farinotti, R.; & Barratt, G. Inward translocation of the phospholipid analogue miltefosine across caco-2 cell membranes exhibits characteristics of a carrier-mediated process. *Lipids* **2007**, *42*, 229 – 240, doi: 10.1007/s11745-007-3026-8

Mita, T.; Kikuchi, T.; Mizukoshi, T.; Yaosaka, M.; & Komoda, M. First patent application disclosing the isoxazoline class of insecticides. WO 2005/085216, **2005** (prístup: 5. január 2023)

• Mohan, A.; & Bhargav, K.M. Host–parasite relationship and clinical manifestations. *In: Textbook of Parasitic Zoonoses. Microbial Zoonoses* (Parija, S.Ch.; & Chaudhury, A., Eds.); Springer Nature Singapore: Singapur, **2022**; 11 – 19, doi: 10.1007/978-981-16-7204-0\_2

Molyneux, D.H.; Hotez, P.J.; & Fenwick A. „Rapid-impact interventions“: How a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Med.* **2005**, *2*, art. no. e336 (7 s.), doi: 10.1371/journal.pmed.0020336

Monge-Maillo, B.; & López-Vélez, R. Miltefosine for visceral and cutaneous leishmaniasis: drug characteristics and evidence-based treatment recommendations. *Clin. Infect. Dis.* **2015**, *60*, 1398 – 1404, doi: 10.1093/cid/civ004

Mordechay, Sh.; Smullen, Sh.; Evans, P.; Genin, O.; Pines, M.; & Halevy, O. Differential effects of halofuginone enantiomers on muscle fibrosis and histopathology in Duchenne Muscular Dystrophy. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, art. no. 7063 (13 s.), doi: 10.3390/ijms22137063

Mungroo, M.R.; Khan, N.A.; & Siddiqui, R. *Mycobacterium leprae*: Pathogenesis, diagnosis, and treatment options. *Microb. Pathog.* **2020**, *149*, art. no. 104475 (8 s.), doi: 10.1016/j.micpath.2020.104475

Muro, B.; Reviriego, F.; Navarro, P.; Marín, C.; Ramírez-Macías, I.; Rosales, M.J.; Sánchez-Moreno, M.; & Arán, V.J. New perspectives on the synthesis and antichagasic activity of 3-alkoxy-1-alkyl-5-nitroindazoles. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 124 – 134, doi: 10.1016/j.ejmech.2013.12.025

Müller, G.; & Petry, S. Lipases and Phospholipases in Drug Development: From Biochemistry to Molecular Pharmacology (Müller, G.; & Petry, S., Eds.); Weinheim: Wiley-VCh, SRN, **2004**; 354 s., ISBN-10 3527306773, ISBN-13 978-3527306770

Nixon, G.L.; Moss, D.M.; Shone, A.E.; Lalloo, D.G.; Fisher, N.; O'Neill, P.M.; Ward, S.A.; & Biagini, G.A. Antimalarial pharmacology and therapeutics of atovaquone. *J. Antimicrob. Chemother.* **2013**, *68*, 977 – 985, doi: 10.1093/jac/dks504

Odingo, J.; Bailey, M.A.; Files, M.; Early, J.V.; Alling, T.; Dennison, D.; Bowman, J.; Dalai, S.; Kumar, N.; Cramer, J.; Masquelin, T.; Hipskind, P.A.; & Parish, T. *In vitro* evaluation of novel nitazoxanide derivatives against *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Omega* **2017**, *2*, 5873 – 5890, doi: 10.1021/acsomega.7b00892

• Olender, D.; Żwawiak, J.; & Zaprutko, L. Multidirectional efficacy of biologically active nitro compounds included in medicines. *Pharmaceuticals (Basel)* **2018**, *11*, art. no. 54 (29 s.), doi: 10.3390/ph11020054

Opperdoes, F.R. Biochemical peculiarities of trypanosomes, African and South American. *Br. Med. Bull.* **1985**, *41*, 130 – 136, doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072039

Overgaard, J. Clinical evaluation of nitroimidazoles as modifiers of hypoxia in solid tumors. *Oncol. Res.* **1994**, *6*, 509 – 518

Overgaard, J.; Overgaard, M.; Nielsen, O.S.; Pedersen, A.K.; & Timothy, A.R. A comparative investigation of nimorazole and misonidazole as hypoxic radiosensitizers in a C3H mammary carcinoma *in vivo*. *Br. J. Cancer* **1982**, *46*, 904–911, doi: 10.1038/bjc.1982.300

Papadopoulou, M.V.; Bloomer, W.D.; Rosenzweig, H.S.; Kaiser, M.; Chatelain, E.; & Ioset, J.-R. Novel 3-nitro-1H-1,2,4-triazole based piperazines and 2-amino-1,3-benzothiazoles as antichagasic agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6600 – 6607, doi: 10.1016/j.bmc.2013.08.022

Parija, S.Ch.; & Chaudhury, A. Parasite taxonomy. *In*: Textbook of Parasitic Zoonoses. Microbial Zoonoses (Parija, S.Ch.; & Chaudhury, A., Eds.); Springer Nature Singapore: Singapur, **2022**; 3 – 10, doi: 10.1007/978-981-16-7204-0\_1

Patel, O.P.S.; Jesumoroti, O.J.; Legoabe, L.J.; & Beteck, R.M. Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *210*, art. no. 112994 (63 s.), doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112994

Patterson, S.; & Wyllie, S. Nitro drugs for the treatment of trypanosomatid diseases: past, present, and future prospects. *Trends Parasitol.* **2014**, *30*, 289 – 298, doi: 10.1016/j.pt.2014.04.003

Pham, J.S.; Dawson, K.L.; Jackson, K.E.; Lim, E.E.; Pasaje, Ch.F.; Turner, K.E.; & Ralph, S.A. Aminoacyl-tRNA synthetases as drug targets in eukaryotic parasites. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* **2014**, *4*, 1 – 13, doi: 10.1016/j.ijpddr.2013.10.001

Qu, N.; Ignatenko, N.A.; Yamauchi, P.; Stringer, D.E.; Levenson, C.; Shannon, P.; Perrin, S.; & Gerner, E.W. Inhibition of human ornithine decarboxylase activity by enantiomers of difluoromethylornithine. *Biochem. J.* **2003**, *375*, 465 – 470, doi: 10.1042/BJ20030382

Ravu, R.R.; Chen, Y.-L.; Jacob, M.R.; Pan, X.; Agarwal, A.K.; Khan, Sh.I.; Heitman, J.; Clark, A.M.; & Li, X.-C. Synthesis and antifungal activities of miltefosine analogs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4828 – 4831, doi: 10.1016/j.bmcl.2013.06.096

Rojo, G.; Castillo, C.; Duaso, J.; Liempi, A.; Droguett, D.; Galanti, N.; Maya, J.D.; López-Muñoz, R.; & Kemmerling, U. Toxic and therapeutic effects of nifurtimox and benznidazole on *Trypanosoma cruzi* *ex vivo* infection of human placental chorionic villi explants. *Acta Trop.* **2014**, *132*, 112 – 118, doi: 10.1016/j.actatropica.2014.01.002

Rossignol, J.-F. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res.* **2014**, *110*, 94 – 103, doi: 10.1016/j.antiviral.2014.07.014

Salahuddin, A.; Agarwal, S.M.; Avecilla, F.; & Azam, A. Metronidazole thiosalicylate conjugates: Synthesis, crystal structure, docking studies and antiamebic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5694 – 5699, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.06.083

Santo, A.; Zhu, H.; & Li, Y.R. Free radicals: From health to disease. *React. Oxy. Species* **2016**, *2*, 245 – 263, doi: 10.20455/ros.2016.847

Saugar, J.M.; Delgado, J.; Hornillos, V.; Luque-Ortega, J.R.; Amat-Guerri, F.; Ulises Acuña, A.; & Rivas, L. Synthesis and biological evaluation of fluorescent leishmanicidal analogues of hexadecylphosphocholine (miltefosine) as probes of antiparasite mechanisms. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5994–6003, doi: 10.1021/jm070595+

Shamovsky, I.; Ripa, L.; Börjesson, L.; Mee, C.; Nordén, B.; Hansen, P.; Hasselgren, C.; O'Donovan, M.; & Sjö, P. Explanation for main features of structure–genotoxicity relationships of aromatic amines by theoretical studies of their activation pathways in CYP1A2. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16168 – 16185, doi: 10.1021/ja206427u

Simmonds, P.; Becher, P.; Bukh, J.; Gould, E.A.; Meyers, G.; Monath, T.; Muerhoff, S.; Pletnev, A.; Rico-Hesse, R.; Smith, D.B.; & Stapleton, J.T. – Ictv Report Consortium. ICTV Virus taxonomy profile: *Flaviviridae*. *J. Gen. Virol.* **2017**, *98*, 2 – 3, doi: 10.1099/jgv.0.000672

Spector, I.; Zilberstein, Y.; Lavy, A.; Genin, O.; Barzilai-Tutsch, H.; Bodanovsky, A.; Halevy, O.; & Pines, M. The involvement of collagen triple helix repeat containing 1 in muscular dystrophies. *Am. J. Pathol.* **2013**, *182*, 905 – 916, doi: 10.1016/j.ajpath.2012.11.004

Stachulski, A.V.; Pidathala, Ch.; Row, E.C.; Sharma, R.; Berry, N.G.; Iqbal, M.; Bentley, J.; Allman, S.A.; Edwards, G.; Helm, A.; Hellier, J.; Korba, B.E.; Semple, J.E.; & Rossignol, J.-F. Thiazolides as novel



antiviral agents. 1. Inhibition of hepatitis B virus replication. *J. Med. Chem.* **2011a**, *54*, 4119 – 4132, doi: 10.1021/jm200153p

Stachulski, A.V.; Pidathala, Ch.; Row, E.C.; Sharma, R.; Berry, N.G.; Lawrenson, A.S.; Moores, Sh.L.; Iqbal, M.; Bentley, J.; Allman, S.A.; Edwards, G.; Helm, A.; Hellier, J.; Korba, B.E.; Semple, J.E.; & Rossignol, J.-F. Thiazolides as novel antiviral agents. 2. Inhibition of hepatitis C virus replication. *J. Med. Chem.* **2011b**, *54*, 8670 – 8680, doi: 10.1021/jm201264t

Stachulski, A.V.; Santoro, M.G.; Piacentini, S.; Belardo, G.; La Frazia, S.; Pidathala, Ch.; Row, E.C.; Berry, N.G.; Iqbal, M.; Allman, S.A.; Semple, J.E.; Eklov, B.M.; O'Neill, P.M.; & Rossignol, J.-F. Second-generation nitazoxanide derivatives: thiazolides are effective inhibitors of the influenza A virus. *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 851 – 862, doi: 10.4155/fmc-2017-0217

Steverding, D.; Antoszczak, M.; & Huczyński, A. *In vitro* activity of salinomycin and monensin derivatives against *Trypanosoma brucei*. *Parasit. Vectors* **2016**, *9*, art. no. 409 (6 s.), doi: 10.1186/s13071-016-1698-8

Šmajš, D.; Norris, S.J.; & Weinstock, G.M. Genetic diversity in *Treponema pallidum*: implications for pathogenesis, evolution and molecular diagnostics of syphilis and yaws. *Infect. Genet. Evol.* **2012**, *12*, 191 – 202, doi: 10.1016/j.meegid.2011.12.001

Thomson, D.; Yang, H.; Baines, H.; Miles, E.; Bolton, S.; West, C.; & Slevin, N. NIMrad: A phase III trial to investigate the use of nimorazole hypoxia modification with intensity-modulated radiotherapy in head and neck cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* **2014**, *26*, 344 – 347, doi: 10.1016/j.clon.2014.03.003

Tolomeu, H.V.; & Fraga, C.A.M. Imidazole: Synthesis, functionalization and physicochemical properties of a privileged structure in medicinal chemistry. *Molecules* **2023**, *28*, art. no. 838 (27 s.), doi: 10.3390/molecules28020838

Upcroft, P.; & Upcroft, J.A. Drug targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin. Microbiol. Rev.* **2001**, *14*, 150 – 164, doi: 10.1128/CMR.14.1.150-164.2001

Ústav štátnej kontroly biopreparátov a liečiv Nitra, **2023**. Dostupné na webovom sídle: [http://www.uskvbl.sk/?page\\_id=62](http://www.uskvbl.sk/?page_id=62) (prístup: 13. január 2023)

Valladares-Méndez, A.; Hernández-Núñez, E.; Cedillo-Rivera, R.; Moo-Puc, R.; Barbosa-Cabrera, E.; Orozco-Castellanos, L.M.; Rivera-Leyva, J.C.; & Navarrete-Vázquez, G. Synthesis, *in vitro* and *in vivo* giardicidal activity, and pharmacokinetic profile of a new nitazoxanide analog. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3157 – 3164, doi: 10.1007/s00044-013-0893-9

Varma, D.M.; Redding, E.A.; Bachelder, E.M.; & Ainslie, K.M. Nano- and microformulations to advance therapies for visceral leishmaniasis. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2021**, *7*, 1725 – 1741, doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c01132

Verheyen, A.; Maes, L.; Coussement, W.; Vanparijs, O.; Lauwers, F.; Vlamincx, E.; Borgers, M.; & Marsboom, R. *In vivo* action of the anticoccidial diclazuril (Clinacox) on the developmental stages of *Eimeria tenella*: An ultrastructural evaluation. *J. Parasitol.* **1988**, *74*, 939 – 949, doi: 10.2307/3282213

Verheyen, A.; Maes, L.; Coussement, W.; Vanparijs, O.; Lauwers, F.; Vlamincx, E.; & Marsboom, R. Ultrastructural evaluation of the effects of diclazuril on the endogenous stages of *Eimeria maxima* and *E. brunetti* in experimentally inoculated chickens. *Parasitol. Res.* **1989**, *75*, 604 – 610, doi: 10.1007/BF00930956

• Versini, A.; Saier, L.; Sindikubwabo, F.; Müller, S.; Cañeque, T.; & Rodriguez, R. Chemical biology of salinomycin. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5585 – 5614, doi: 10.1016/j.tet.2018.07.028

Viegas-Júnior, C.; Danuello, A.; da Silva Bolzani, V.; Barreiro, E.J.; & Fraga, C.A.M. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1829 – 1852, doi: 10.2174/092986707781058805

Wall, R.J.; Rico, E.; Lukac, I.; Zuccotto, F.; Elg, S.; Gilbert, I.H.; Freund, Y.; Alley, M.R.K.; Field, M.C.; Wyllie, S.; & Horn, D. Clinical and veterinary trypanocidal benzoxaboroles target CPSF3. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, *115*, 9616 – 9621, doi: 10.1073/pnas.1807915115

Wardman, P. Electron transfer and oxidative stress as key factors in the design of drugs selectively active in hypoxia. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 739 – 761, doi: 10.2174/0929867013372959

Wardman, P. Chemical radiosensitizers for use in radiotherapy. *Clin. Oncol.* **2007**, *19*, 397 – 417, doi: 10.1016/j.clon.2007.03.010

Wardman, P. Reduction potentials of one-electron couples involving free radicals in aqueous solution. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1989**, *18*, 1637 – 1756, doi: 10.1063/1.555843

Wegner, D.H.; & Rohwedder, R.W. The effect of nifurtimox in acute Chagas' infection. *Arzneimittelforschung* **1972**, *22*, 1624–1635

Wilkinson, S.R.; Bot, C.; Kelly, J.M.; & Hall, B.S. Trypanocidal activity of nitroaromatic prodrugs: current treatments and future perspectives. *Curr. Top. Med. Chem.* **2011**, *11*, 2072 – 2084, doi: 10.2174/156802611796575894

World Health Organization. The NTD road map: together towards 2030, **2019**. Dostupné na webovom sídle: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases> (prístup: 18. november 2022)

Wyllie, S.; Patterson, S.; & Fairlamb, A.H. Assessing the essentiality of *Leishmania donovani* nitroreductase and its role in nitro drug activation. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 901 – 906, doi: 10.1128/AAC.01788-12

Wyllie, S.; Patterson, S.; Stojanovski, L.; Simeons, F.R.C.; Norval, S.; Kime, R.; Read, K.D.; & Fairlamb, A.H. The anti-trypanosome drug fexinidazole shows potential for treating visceral leishmaniasis. *Sci. Transl. Med.* **2012**, *4*, art. no. 119re1 (16 s.), doi: 10.1126/scitranslmed.3003326

Wyllie, S.; Roberts, A.J.; Norval, S.; Patterson, S.; Foth, B.J.; Berriman, M.; Read, K.D.; & Fairlamb, A.H. Activation of bicyclic nitro-drugs by a novel nitroreductase (NTR2) in *Leishmania*. *PLoS Pathog.* **2016**, *12*, art. no. e1005971 (22 s.), doi: 10.1371/journal.ppat.1005971

Zhang, M.; Qiu, J.; Shu, X.; Tang, X.; Sha, X.; Wu, L.; Fan, J.; Zeng, D.; He, R.; Zhang, W.; Zeng, Zh.; Liu, R.; & He, L. Pharmacokinetics, activity, and residue elimination of R- and S-diclazuril in broiler chickens. *J. Agric. Food Chem.* **2020a**, *68*, 8987 – 8995, doi: 10.1021/acs.jafc.0c03091

Zhang, W.; Wu, J.; Li, B.; Wu, H.; Wang, L.; Hao, J.; Wu, S.; & Zhou, Q. Structure–activity & structure–toxicity relationship study of salinomycin diastereoisomers and their benzoylated derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2840 – 2845, doi: 10.1039/C5OB02303C

Zhang, Zh.; Zhou, L.; Gao, Y.; Zhang, J.; Gao, B.; Shi, H.; & Wang, M. Enantioselective detection, bioactivity, and metabolism of the novel chiral insecticide fluralaner. *J. Agric. Food Chem.* **2020b**, *68*, 6802 – 6810, doi: 10.1021/acs.jafc.9b07907

Zhou, B.H.; Wang, H.W.; Wang, X.Y.; Zhang, L.F.; Zhang, K.Y.; & Xue, F.Q. *Eimeria tenella*: Effects of diclazuril treatment on microneme genes expression in second-generation merozoites and pathological changes of caeca in parasitized chickens. *Exp. Parasitol.* **2010**, *125*, 264 – 270, doi: 10.1016/j.exppara.2010.01.022

## 2 ANTIMALARICKY PÔSOBIACE LIEČIVÁ

### 2.1 ROZDELENIE

#### A. Chinín, jeho deriváty a analógy

Chinín, chinidín, cinchonín, cinchonidín

#### B. 4-Aminochinolíny a 9-aminoakridíny

Chlorochín, hydroxychlorochín, piperachín, amodiachín, mepakrín, ferochín, amopyrochín, pyronaridín

#### C. 8-Aminochinolíny

Primachín, pamachín, tafenochín, bulachín, pentachín, chinocid

#### D. Chinolyalkoholy a arylalkoholy

Meflochín, halofantrín, lumefantrín

#### E. 2,4-Diaminopyrimidíny a sulfónamidy

Pyrimetamín (2,4-diaminopyrimidín; *používa sa v kombinovanej terapii*), sulfadoxín, sulfalén

#### F. Biguanidy

Proguanil (*používa sa v kombinovanej terapii*)

#### G. Artemisiníny (1,2,4-trioxány) a ich deriváty

##### a) Prvá generácia artemisinínov (1,2,4-trioxánov) a ich derivátov

Artemisinín, dihydroartemisinín, artemeter, arteéter, artesunan sodný

##### b) Druhá generácia artemisinínov (1,2,4-trioxánov) a ich derivátov

Kyselina artelinová, artelinan sodný, artemisid, artemizón (*relevantná alternatíva k tomuto rozdeleniu je uvedená v kapitole 2.3*)

#### H. Naftochinónové zlúčeniny

Atovachón

#### I. Antibiotiká a antibakteriálne chemoterapeutiká

Azitromycín, tetracyklín, oxytetracyklín, doxycyklín, tigecyklín, klindamycín, rifampicín, chloramfenikol

#### J. Imucilíny (*v klinickom skúšaní / hodnotené v experimentoch in vivo*)

##### a) Prvá generácia imucilínov

Imucilín-A (galidesivir), imucilín-H, imucilín-G

##### b) Druhá generácia imucilínov

DaDMe-Imucilín-G

#### K. Chinolóny (*v klinickom skúšaní*)

Ciprofloxacín, norfloxacín, trovafloxacín

## L. Spiroindolóny (v klinickom skúšaní)

Cipargamín

## M. Polysacharidy (v klinickom skúšaní)

Sevuparín

## N. Zlúčeniny s inou štruktúrou

Triklozan, haloxyfop.

## 2.2 ÚVOD

### 2.2.1 Malária, incidencia a pôvodcovia tohto ochorenia

#### • Malária a jej incidencia

#### □ Epidémie malárie stiahajú až k počiatkom civilizácie

*Maláriu*, z lat. *malus aer* (zlý vzduch), *mimoriadne* devastujúce ochorenie krvi, možno zaradiť medzi najstaršie choroby, ktoré sužujú ľudstvo. Malária je prenesená na človeka a iné cicavce uštipnutím samičkou komára (moskyta) *Anopheles*, infikovanou špecifickým **protozálnym** parazitom(-mi) z rodu *Plasmodium* spp. Infekcia sa môže menej často preniesť aj z kontaminovaných krvných produktov, alebo môže nastať tzv. kongenitálna transmisia (Sharma & Awasthi, 2015).

Veľmi stručný pohľad do histórie indikuje, že malária je *mimoriadne* závažným ohrozením zdravia. Kvôli tomuto ochoreniu prišlo o život mnoho ľudí a predpokladá sa, že bolo príčinou aj veľkého počtu fatálnych vojenských porážok a dokonca aj vymiznutia niektorých národov. Najstarší dôkaz o existencii parazita patriaceho do rodu *Plasmodium* spp. pochádza z jantáru z pred 30 miliónov rokov, ktorý sa našiel v Dominikánskej republike. Prvé zmienky o malárii sa objavili v lekárskych záznamoch zapísaných v Číne už 2700 r. pred Kristom a Ebersovom papyruse (*Papyrus Ebersa*) – lekárskom zázname, resp. medicínskom diele pochádzajúceho zo starovekého Egypta. *Papyrus Ebersa* bol vyhotovený približne o 1200 rokov neskôr, v r. 1550 pred Kristom (Poinar, 2005; White et al., 2014).

Horúčka, ktorá sa *spravidla* objavovala u pacientov sužovaných týmto ochorením, bola pôvodne pripisovaná rôznym nadprirodzeným silám a nahnevaným božstvám – napríklad asýrsko-babylonskému božstvu Nerga zobrazovanému ako dvojkrídlová „entita“. Hippokrates v 4. storočí pred Kristom však odmietol tzv. démonický pôvod malárie a definoval jej súvislosť s výparmi z močiarov, ktoré, ak boli inhalované, zapríčinili toto ochorenie. *Elonosis* je grécky termín pre maláriu a doslova znamená „choroba z močiarov“. Táto interpretácia bola akceptovaná až *de facto* do r. 1880, kedy francúzsky vojenský chirurg Charles Laveran odhalil pravú príčinu malárie (Talapko et al., 2019; Tan & Ahana, 2009). Termín *malária* uplatnil Horace Walpole v r. 1740, vo vedeckej literatúre sa však objavil až o niekoľko dekád neskôr – v r. 1827 (Boualam et al., 2021).

Na konci 19. storočia si toto ochorenie vyžiadalo životy takmer 3 miliónov ľudí (Carter & Mendis, 2002) a v r. 2018 bolo dokázanou príčinou 405 000 úmrtí. V tom istom roku bolo oficiálne zdokumentovaných 228 miliónov nových prípadov infikovania sa ľudí parazitmi

z rodu *Plasmodium* spp. V r. 2019 bolo oficiálne diagnostikovaných 229 miliónov nových prípadov malárie, najmä v oblasti Subsaharskej Afriky, Južnej Ameriky aj Ázie, a viac ako 409 000 úmrtí. V r. 2020 tento ukazovateľ dokonca stúpol na viac ako 625 000 úmrtí (World Health Organization Malaria Report, 2020; 2021).

- **Pôvodcovia malárie**

- **Niektoré druhy z rodu *Plasmodium* spp. sú u ľudí pôvodcovia malárie**

Maláriu u ľudí spôsobuje niekoľko druhov z rodu *Plasmodium* spp. (6 druhov zo 172), zvyšné druhy postihujú vtáky, opice, hospodárske zvieratá, hlodavce a plazy. Druhy patriace do rodu *Plasmodium* spp., ktoré infikujú ľudí, sú *Plasmodium falciparum* (najvirulentnejší a najletálnejší druh, ktorý je najrozšírenejší v Afrike), *P. vivax* (najrozšírenejší druh v juhovýchodnej Ázii a južnej Amerike), *P. malariae*, *P. ovale curtisi*, *P. ovale wallikeri* a *P. knowlesi*.

Tieto druhy sa odlišujú geografickou distribúciou, genómom, mikroskopickou konštitúciou, klinickými prejavmi ochorení, ktorých sú príčinou a vznikom aj progresiou rezistencie voči pôsobeniu **antimalarík** (Gething et al., 2011; Kaur et al., 2010).

Ak sa neuskutoční včasný terapeutický zásah proti *P. falciparum* (a iným plazmódiám), tento parazit spôsobí zlyhanie orgánov (ťažká malária), akumuluje sa v kapilárach mozgu (cerebrálna malária) a zapríčini kómu, eventuálne smrť.

*P. falciparum* má komplexný vývojový (životný) cyklus, v ktorom vzniknú morfológicky rozdielne formy existujúce v stavovcoch a samičkách komára z rodu *Anopheles* spp. Tento cyklus je rozčlenený (Karkalík & Rudá-Kučerová, 2018) na:

- i) sporogonickú fázu,
- ii) hepatálnu (pre-erytrocytárnu, extraerytrocytárnu) fázu,
- iii) nepohlavnú (asexuálnu) intraerytrocytárnu (krvnú) fázu – zodpovednú za klinické symptómy ochorenia,
- iv) pohlavnú (sexuálnu) intraerytrocytárnu (krvnú) fázu.

*P. vivax* a *P. ovale* môžu v pečeni vytvoriť dormantné hypnozoity, ktoré môžu byť reaktivované týždne alebo dokonca roky po primárnej infekcii. Patogenéza malárie, ktorej príčinou je *P. falciparum*, súvisí so schopnosťou parazita v nepohlavnej intraerytrocytarnej fáze adherovať na endoteliálne bunky v mikrovaskulatúre niekoľkých orgánov.

Kompletné sekvenovanie genómu *P. falciparum* bolo uskutočnené pred viac ako dvomi dekadami a publikované v r. 2002. Z vykonaných analýz vyplynulo, že existuje viac ako 500 génov tohto parazita, ktoré kódujú zodpovedajúce proteíny a mohli by byť potenciálnymi terapeutickými cieľmi.

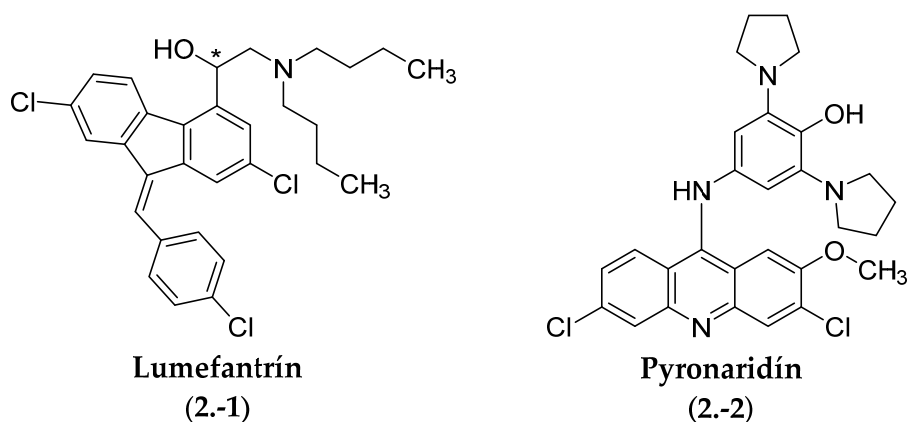
## 2.2.2 Stratégie vývoja antimalarík

- **Rámcový pohľad na možnosti farmakoterapeutických intervencií proti malárii**

- **Faktor rezistencie komplikuje účinnú terapiu malárie**

Rezistencia *P. falciparum* voči pôsobeniu extenzívne predpisovaných, resp. užívaných **antimalarík** významne limituje ich efektívnosť. Aktuálne je zistená rezistencia alebo parciálna

rezistencia voči takmer všetkým (!) registrovaným **antimalarikám** (Forte et al., 2021), azda s výnimkou **arylalkoholovej** zlúčeniny, **lumefantrínu (2.-1)**, a **pyronaridínu (2.-2)**, liečiva zo skupiny **9-aminoakridínov**.



Kontinuálna hrozba vzniku rezistencie malárie voči liečbe iniciovala odporúčanie využívať výhradne kombinované farmakoterapeutické intervencie (World Health Organization Malaria Report, 2020). Optimalizácia terapie malárie s využitím aktuálne dostupných (a klinicky používaných) liečiv alebo hľadanie nových efektívnych **antimalarik** spočíva (Abd-Rahman et al., 2022; Mishra et al., 2017; Muramatsu, 2016):

i) vo využití takých kombinácií liečiv, v ktorých *nie je* zastúpený **artemisinín**

Niekoľko príkladov týchto kombinácií: **chlorochín – sulfadoxín – pyrimetamín**, **amodiachín – sulfadoxín – pyrimetamín**, **atovachón – proguanil**, **meflochín – sulfadoxín – pyrimetamín**, **chinín – vhodné antibakteriálne chemoterapeutikum (tetracyklín alebo doxycyklín)** alebo **chinín – klindamycín** (štruktúry niektorých zmienovaných liečiv budú uvedené v ďalších častiach textu),

ii) vo využití kombinácií liečiv, v ktorých *je* zastúpený **artemisinín**

Optimalizácia terapie, resp. jej zlepšenie spočíva vo využití relevantných kombinácií dostupných liečiv, v nových liečebných režimoch alebo vo zvolení vhodnejších liekových foriem,

iii) v projekcii analógov dostupných liečiv

V projekcii (a syntéze) analógov sú zohľadnené chemické modifikácie štruktúry „materských“ liečiv. Túto alternatívu možno realizovať aj bez exaktných vedomostí o biologickom celi alebo o mechanizme pôsobenia „materskej“ molekuly,

iv) v kovalentnej biterapii

Farmakofóry dvoch liečiv, ktoré majú rozdielny alebo podobný mechanizmus **antimalarického** pôsobenia, sú kombinované, a takto je syntetizovaná terapeuticky účinná hybridná molekula,

v) vo využití **antimalaricky** účinkujúcich zlúčenín prírodného pôvodu a ich derivátov

Molekuly prírodného pôvodu sú *mimoriadne* významným zdrojom tzv. *molekulových templátov (molekulových vzorov)* pre projekciu a syntézu nových biologicky účinných zlúčenín.

Pomerne veľký počet **antimalaricky** efektívnych molekúl bol izolovaný z prírodných zdrojov a ich cieľená štruktúrna optimalizácia poskytla deriváty s požadovanými farmakodynamickými, farmakokinetickými aj toxikologickými parametrami,

vi) vo využití zlúčenín, ktoré sú účinné v liečbe iných ochorení (stratégia *reprofilizácie liečiv*)  
Výhoda tejto stratégie spočíva v skutočnosti, že informácie o (parciálne) farmakodynamických, farmakokinetických aj toxikologických vlastnostiach tzv. reprofilizovaných (ale klinicky používaných) liečiv sú k dispozícii. Tento prístup súčasne redukuje čas výskumu aj ekonomické nároky súvisiace s vývojom liečiv.

Príklad zmienených stratégií je potenciálne využitie kombinácie **fosfidomycín** (ATB prírodného pôvodu) – **piperachín** (**antimalarikum**; *číslovanie tejto molekuly je znázornené v ďalšej časti textu*). Táto kombinácia liečiv je hodnotená vo fáze II klinického skúšania.

**Fosfidomycín** inhibuje 1-deoxy-D-xylulóza-5-fosfát-reduktoizomerázu, *klúčový* enzým v syntéze izoprenoidu. Izoprenoid je *zásadným* komponentom pre rast parazita,

vii) v projekcii a využití zlúčenín, ktoré efektívne pôsobia voči novým (biologickým) cieľom **Meplazumab** je humanizovaná IgG2-monoklonálna protilátka (z *angl.* monoclonal antibody; **mAb**), ktorá pôsobí na multifunkčný transmembránový CD147-receptor (CD147-R; **basigín**), patriaci do tzv. superrodiny **imunoglobulínov**. Tento receptor, resp. signálne kaskády s ním spojené, plnia dôležité úlohy pri napadnutí erytrocytov parazitom *P. falciparum*. Vhodné ligandy CD147-R môžu byť preto účinnými *inovatívnymi* liečivami v prevencii a terapii malárie,

viii) v použití tzv. *eliminátorov rezistencie* voči **antimalaricky** pôsobiacim liečivám

Tieto vlastnosti sú dokázateľne spojené s niekoľkými liečivami patriacimi do skupiny **blokátorov kanálov pre vápnik, tricyklických antidepresív** alebo **antihistaminík**,

ix) vo vývoji vakcín proti malárii

Vakcíny proti malárii by v budúcnosti mohli byť veľmi vítaným dynamickým nástrojom pre efektívnu kontrolu a eradikáciu tohto ochorenia.

## 2.3 MECHANIZMUS PÔSOBENIA VYBRANÝCH LIEČIV A ICH CHEMICKÁ ŠTRUKTÚRA

### 2.3.1 4-Aminochinolíny a 4-substituované chinolíny

- **Konverzia hemoglobínu na hemozoín ( $\beta$ -hematín)**

- **Hemoglobín, reaktívny hém, voľný hém a denaturovaný globín**

V nepohlavnej intraerytrocytarnej fáze vývojového (životného) cyklu druhov z rodu *Plasmodium* spp. je **hemoglobín**, hlavný komponent červených krviniek hostiteľa, prijímaný parazitom cez špecifické organely (cytostómy) a transportovaný do potravinových vakuol parazita, v ktorých je trávený. Kyslé pH prostredie vo vakuolách (pH = 5,0 – 5,4) je optimálne pre správnu funkciu enzýmov, napríklad aspartátových proteáz – plazmepsínov alebo cysteínových proteáz – falcipainov, ktoré sa podieľajú na biotransformácii **hemoglobínu**.

**Hemoglobín** je vo vakuolách oxidovaný na **methemoglobín** a potom hydrolyzovaný plazmepsínmi na **reaktívny hém** (a potom na **voľný hém**) a **denaturovaný globín**.

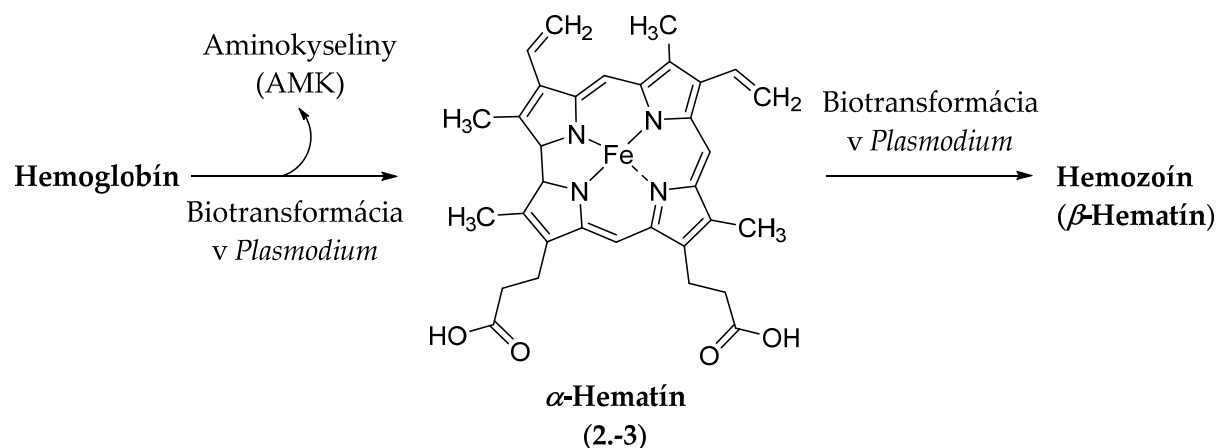
**Denaturovaný globín** je hydrolyzovaný falcipainmi a metalopeptidázou obsahujúcou ióny  $Zn^{2+}$  na tzv. malé peptidy. Predpokladá sa, že tieto peptidy sú transportované do cytoplazmy parazita aktivitou tzv. transportéra pre peptidy, ktorý je v membráne vakuol. Peptidy sú hydrolyzované pôsobením cytozolovej exopeptidázy, a takto uvoľnené AMK sú využité parazitom napríklad pre syntézu proteínov.

Lipofilný **voľný hém**, ktorý sa označuje termínom  **$\alpha$ -hematín (2.-3)** alebo **feriprotoporfyрін IX**, obsahuje ióny  $Fe^{3+}$  a vznikne (auto)oxidáciou **reaktívneho hému (feroprotoporfyρίnu IX)**. **Feroprotoporfyрін IX** obsahuje ióny  $Fe^{2+}$ .

Molekula (2.-3) je pre druhy z rodu *Plasmodium* spp. mimoriadne toxická, pretože môže generovať ROS a indukovať oxidačný stres. Ak sa však  **$\alpha$ -hematín (2.-3)** nachádza vo vakuolách, potom ho tieto parazity dokážu konvertovať na netoxický hemozoín, ktorý je chemicky identický s  **$\beta$ -hematínom** a vyznačuje sa o. i. *paramagnetickými* vlastnosťami.

*Paramagnetické molekuly* získajú magnetický moment iba v prítomnosti magnetického poľa. Paramagnetizmus **hemozoínu ( $\beta$ -hematínu)** je založený na nespárovaných elektrónoch v iónoch  $Fe^{3+}$ . Dimérový hemozoín je vo forme biokryštálu nerozpustný vo vodnom prostredí (Coronado et al., 2014) a chemicky inertný (obrázok 2.-1).

Konverzia  **$\alpha$ -hematínu (2.-3)** na **hemozoín ( $\beta$ -hematín)** je primárny detoxifikačný proces, okrem neho sa však uplatňujú aj sekundárne detoxifikačné mechanizmy, ktoré sú lokalizované najmä v cytozole, napríklad detoxifikácia účinkom tripeptidu – GSH, detoxifikácia proteínmi viažucimi **hém** a degradácia **voľného hému** pôsobením  $H_2O_2$  (Kumar et al., 2007).



**Obrázok 2.-1** Konverzia hemoglobínu na  **$\alpha$ -hematín (2.-3)** a potom na **hemozoín ( $\beta$ -hematín)**.

*Poznámka* – v zásade platí, že termín **hém** označuje **feroprotoporfyрін IX**, tento výraz však možno chápať aj generalizovane a využiť ho na označenie nielen **feroprotoporfyρίnu IX**, ale aj **feriprotoporfyρίnu IX** (de Villiers & Egan, 2021). Dôvod spočíva v tom, že detaily o oxidačných procesoch prebiehajúcich v parazitovi sú objasnené pomerne nedostatočne. Neexistuje však pochybnosť o tom, že **hemozoín ( $\beta$ -hematín)** obsahuje, rovnako ako  **$\alpha$ -hematín (2.-3)**, ióny  $Fe^{3+}$ . Niektorí autori označujú  **$\beta$ -hematín** termínom **anhydrid hematínu**.



- **4-Substituované chinolíny vrátane 4-aminochinolínov**

- **Hypotézy o antimalarickom pôsobení 4-substituovaných chinolínov**

**4-Substituované chinolíny** pôsobia rôznymi mechanizmami; existuje niekoľko hypotéz, v súlade s ktorými možno adekvátne objasniť **antimalarické** účinky týchto liečiv – je to hypotéza o interkalácii liečiv do DNA, hypotéza založená na pôsobení slabej bázy, hypotéza o pôsobení ROS a feroprotoporfyrínová hypotéza. Niekoľko stručných téz o možných mechanizmoch je uvedených v ďalšej časti textu.

- i) **Hypotéza o interkalácii liečiva do DNA**

**4-Substituované chinolíny** sa viažu na  **$\alpha$ -hematín (2.-3)** a vznikne komplex „liečivo – hém“, v ktorom aromatický systém **chinolínového** zoskupenia príslušného ligandu interaguje aromatickou  $\pi$ - $\pi$ -interakciou s porfyrínovým jadrom **hému**. Tento komplex blokuje ďalšiu biokryštalizáciu (nevznikne **hemozoín**), výsledkom komplexácie je novovytvorený voľný toxický  **$\alpha$ -hematín (2.-3)**, ktorý potom eliminuje *Plasmodium*.

- ii) **Hypotéza založená na pôsobení slabej bázy**

**4-Substituované chinolíny** sa akumulujú v kyslých potravinových vakuolách parazita, pretože tieto zlúčeniny sú slabé bázy, ako indikujú ich hodnoty acidobázickej disociačnej konštanty ( $pK_a$ ). Extracelulárna tekutina parazita má hodnotu  $pH = 7,4$ ; liečivo – slabá báza sa teda posunie do kyslejších oblastí vakuol, v ktorých dosiahne vysoké koncentrácie (akumuluje sa) a potom **4-substituované chinolíny** interagujú s **hémom**.

- iii) **Hypotéza o účinku reaktívnych foriem kyslíka / inhibícií peroxidázového pôsobenia hému**

**4-Substituované chinolíny** rôzne inhibujú peroxidačnú degradáciu **hému**, ktorý sa potom akumuluje. Zvýšená koncentrácia **hému** potenciuje reakcie, ktoré sú **hémom** katalyzované. Zvýši sa produkcia ROS a ich aktivitou je parazit eliminovaný (Loria et al., 1999).

Inhibícia pôsobenia **hému**, ktoré je podobné peroxidázovej aktivite (z *angl.* peroxidase-like), zapríčiní akumuláciu  $H_2O_2$ , ktorý interaguje s **hémom**, a takto sa vytvoria radikály.

- **Niektoré liečivá patriace medzi 4-substituované chinolíny a ich chemické štruktúry**

V skupine **4-substituovaných chinolínov** možno nájsť napríklad **chlorochín (2.-4)**, **hydroxychlorochín (2.-5)**, **piperachín (2.-6)**, **amodiachín (2.-7)**, **mepakrín (2.-8)**, **ferochín (2.-9)** alebo **amopyrochín (2.-10)**.

- **Chlorochín (2.-4) je aj efektívnym inhibítorom laktátdehydrogenázy**

Toto liečivo účinkuje proti *P. falciparum* aj tak, že inhibuje laktátdehydrogenázu, veľmi dôležitý enzým v tzv. glykolytickej dráhe tohto parazita. **Chlorochín (2.-4)** je kompetitívnym inhibítorom, ktorý súťaží s kofaktorom NADH (Cortopassi et al., 2011).

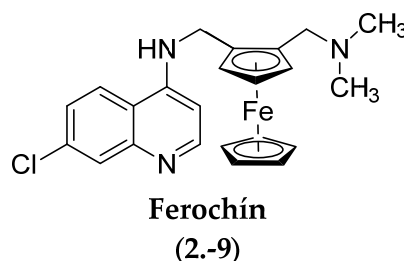
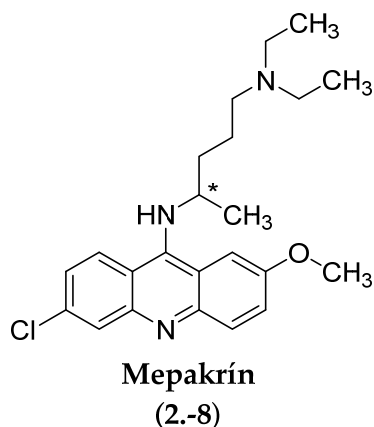
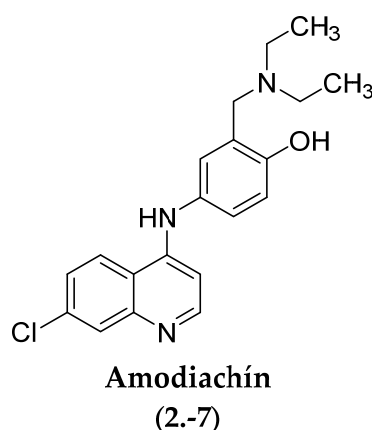
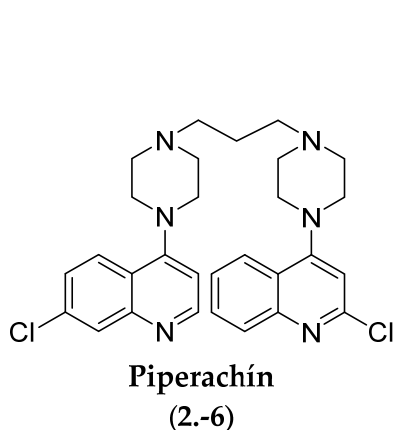
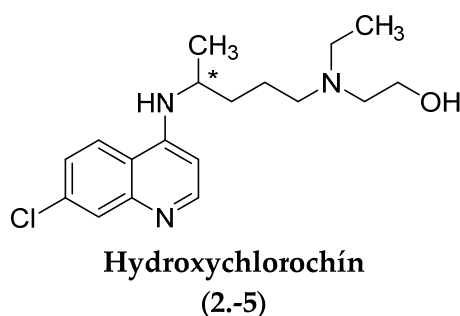
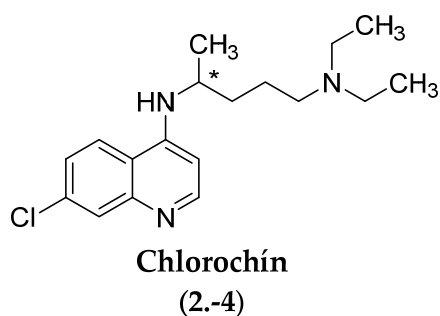
- **Ferochín (2.-9) – multimodálne účinkujúce antimalarikum**

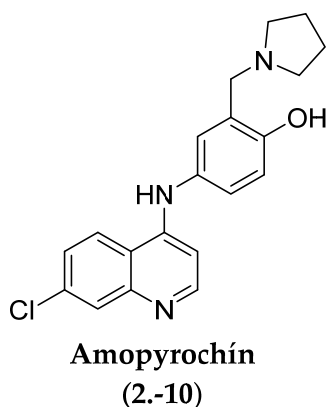
Strategická inkorporácia **ferocenylového** zoskupenia do štruktúry veľmi dobre známych **antimalarík** bola realizovaná už od polovice 90-tych rokov minulého storočia a projekcia aj komplexné hodnotenie týchto molekúl stále pokračuje. **Ferocenylové** deriváty **chinínu** a ani

**meflochínu** však nedosahovali „očakávanú“ **antimalarickú** aktivitu – zrejme kvôli ich nestabilnosti v kyslom prostredí (Dive & Biot, 2008).

**Ferochín (2.-9)** sa zrejme vyznačuje multimodálnym **antimalarickým** pôsobením. Toto liečivo vytvorí komplex s  **$\alpha$ -hematínom (2.-3)** v stoichiometrickom pomere 1 : 1, a takto je inhibované vytvorenie **hemozoínu ( $\beta$ -hematínu)** – t. j. blokuje sa konverzia  **$\alpha$ -hematínu (2.-3)** na  **$\beta$ -hematín**.

Vložený *metalocénový* fragment významne moduluje tvar, objem, acidobázické, lipohydrofilné aj elektrónové vlastnosti molekuly (2.-9), čo sa premietne do jej farmakodynamického profilu (Dive & Biot, 2008). Aktuálne výskumy dokazujú, že toto efektívne **antimalarikum** sa vyznačuje aj protinádorovou aktivitou (Kondratskyi et al., 2017).



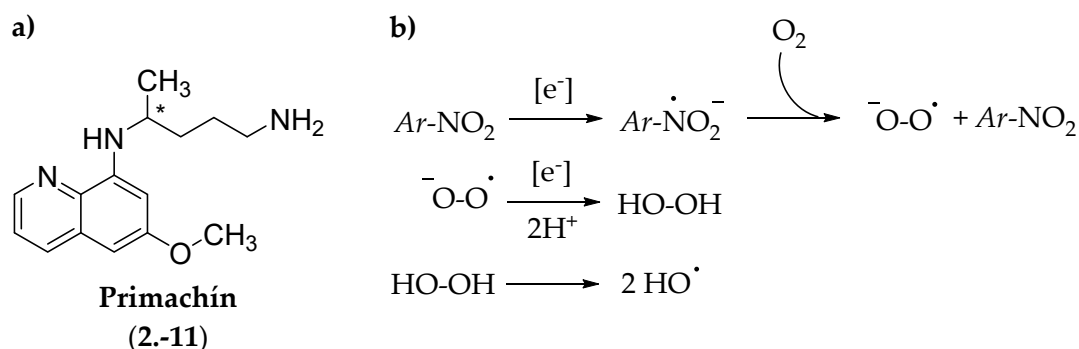


### 2.3.2 8-Aminochinolíny

- **Primachín (2.-11)**

- **Primachín (2.-11) – zdroj reaktívnych foriem kyslíka**

**Primachín (2.-11)** môže generovať ROS tak, že jeho 8-aminoskupina podlieha autooxidácii – na tomto zoskupení sa vytvorí aniónový radikál a vzniknuté oxidanty ( $O_2^{\bullet-}$ ,  $H_2O_2$  a  $\bullet OH$ ; obrázok 2.-2) oxidačne poškodia *klúčové* komponenty parazita.



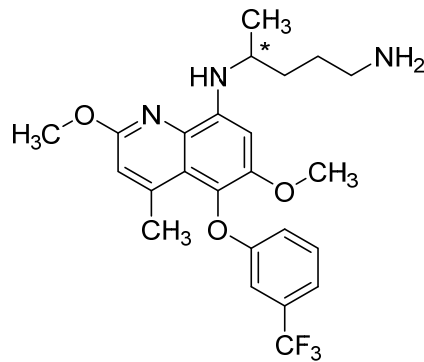
**Obrázok 2.-2** Chemická štruktúra a) **primachínu (2.-11)** a b) generovanie ROS ( $O_2^{\bullet-}$ ,  $H_2O_2$  a  $\bullet OH$ ) aktivitou 8-aminochinolínov, napríklad liečiva (2.-11). *Ar*, aromatický alebo (hetero)aromatický systém.

- **Tafenochín (2.-12)**

- **Tafenochín (2.-12) – dlhodobo pôsobiace antimalarikum**

Predpokladá sa, že **antiplazmodiálny** účinok **tafenochínu (2.-12)** je podmienený jeho aktiváciou systémom CYP (izoenzýmami CYP 2D) a generovaním reaktívnych metabolitov, napríklad  $H_2O_2$ . Stericky objemná 3-(trifluórmetyl)fenoxyskupina tohto liečiva blokuje priamu oxidáciu v 5-pozícii, a takto je zdôvodnená pomalá eliminácia zloženia (2.-12) a jej dlhodobé pôsobenie (Campo et al., 2015; Frampton, 2018).

Obavy z liečby **tafenochínom (2.-12)** a inými 8-aminochinolínmi vyplývajú z hemolytickej toxicity v prípade využitia týchto terapeutík u pacientov s deficienciou glukóza-6-fosfátdehydrogenázy (z *angl.* glucose-6-phosphate dehydrogenase; G6PD) a tzv. všeobecnej hemato-toxicity, primárnej methemoglobinémie, ktorá by sa mohla prejaviť u všetkých pacientov (Baird, 2019).

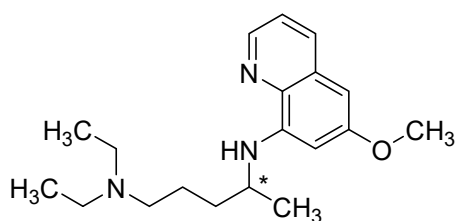


**Tafenochín**  
(2.-12)

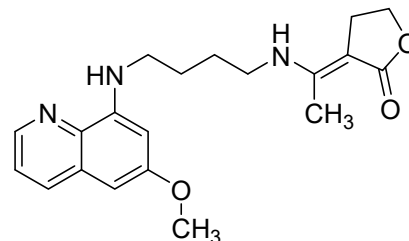
Zdá sa, že hemolytický potenciál **tafenochínu** (2.-12) koreluje u ľudí s aktivitou G6PD. Deficiencia G6PD, t. j. genetické ochorenie s rôznymi polymorfizmami jedného nukleotidu, je spojené s chromozómom X. Táto porucha v rôznej (negatívnej) miere ovplyvní aktivitu G6PD. Methemoglobinémia je charakterizovaná zvýšenou hladinou methemoglobínu, ktorý je nosičom oxidovanej formy železa ( $\text{Fe}^{3+}$ ) a znižuje kapacitu proteínu viazať kyslík (Lu & Derbyshire, 2020).

• Niektoré ďalšie liečivá patriace medzi 8-aminochinolíny a ich chemické štruktúry

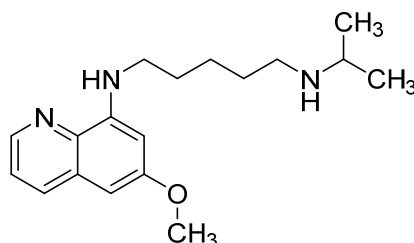
V skupine 8-aminochinolínov možno nájsť napríklad **pamachín** (2.-13), **bulachín** (2.-14), **pentachín** (2.-15) alebo **chinocid** (2.-16). Liečivo (2.-13) je štruktúrnym predchodcom **primachínu** (2.-11) a bolo syntetizované ešte v 20-tych rokoch minulého storočia. Významná limitácia extenzívnejšieho klinického používania **pamachínu** (2.-13) spočívala v jeho relatívne vysokej toxicite.



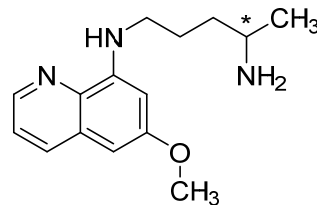
**Pamachín**  
(2.-13)



**Bulachín**  
(2.-14)



**Pentachín**  
(2.-15)



**Chinocid**  
(2.-16)

### 2.3.3 2,4-Diaminopyrimidíny a sulfónamidy

- **Folátová biosyntetická dráha v parazitárnych protozoách**

- **Folátová biosyntetická dráha a niektoré dôležité enzýmy v tejto dráhe**

Folátová biosyntetická dráha parazitárnych **protozoí** je *kriticky dôležitá* pre ich existenciu. Dihydropteroátsyntáza (DHPS) katalyzuje viazanie sa **kyseliny 4-aminobenzoovej** (z *angl. para-aminobenzoic acid; PABA*) na 6-hydroxymetyl-7,8-dihydropterínpyrofosfát – vznikne 7,8-dihydropteroát.

Dihydrofolátsyntáza (DHFS) „pridá“ jednu glutamátovú skupinu (z L-glutamátu) na 7,8-dihydropteroát, a takto vznikne 7,8-dihydrofolát (DHF). Folylpolyglutamátsyntáza (FPGS) môže „pridať“ ďalšie glutamátové fragmenty.

Vytvorený DHF vstúpi do tzv. folátového cyklu. Dihydrofolátreduktáza (DHFR) redukuje DHF (súčasne sa NADPH oxiduje na NADP<sup>+</sup>) na 5,6,7,8-tetrahydrofolát (THF), ktorý je prekursorom dôležitých kofaktorov. Tieto kofaktory sú *vyžadované* na syntézu **purínových** nukleotidov – tymidylátu a niektorých AMK.

Serínhydroxymetyltransferáza (SHMT) preniesie postranný reťazec serínu na THF (zo serínu potom vznikne glycín), a takto vznikne N<sup>5</sup>,N<sup>10</sup>-metyléntetrahydrofolát – je agensom transportujúcim jednu uhlíkovú jednotku, ktorá je potrebná na konverziu 2'-deoxyuridín-monofosfátu na 2'-deoxytimidín-monofosfát katalytickou aktivitou tymidylátsyntázy (TS). 2'-Deoxytimidín-monofosfát je potom k dispozícii pre syntézu **pyrimidínových** nukleotidov.

V parazitárnych **protozoách** vytvorí DHFR a TS *bifunkčný enzým* DHFR – TS, ktorý je hlavným zdrojom **pyrimidínových** báz. Redukovaný folát v bunkách cicavcov prenáša **kyselinu folovú** (z potravy) do bunky a DHFR redukuje túto kyselinu na THF. Bunky cicavcov *nedisponujú* s DHPS a ani s DHFS (Anderson, 2005).

- **Pyrimetamín (2.-17)**

- **Pyrimetamín (2.-17) – efektívny inhibítor dihydrofolátreduktázy**

**Pyrimetamín (2.-17)** je účinným inhibítorom DHFR. Terapeuticky je využívaný synergizmus pôsobenia liečiva (2.-17) a dlhodobo účinkujúceho **sulfónamidu, sulfadoxínu (2.-18)**, ktorý je efektívnym inhibítorom DHPS. Zlúčenina (2.-17) bola pôvodne projektovaná v 40- – 50-tych rokoch minulého storočia ako **antagonista kyseliny folovej** so zámerom jej uplatnenia v liečbe onkologických ochorení.

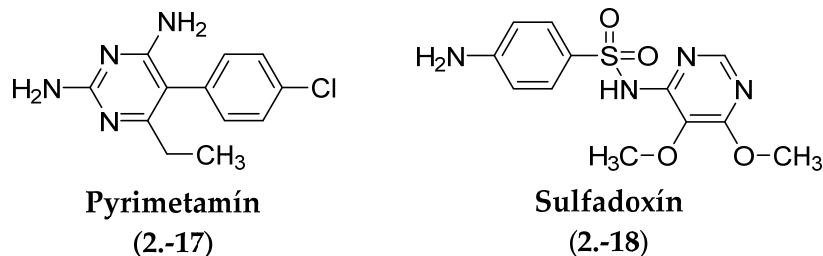
Molekuly (2.-17) a (2.-18) pôsobia (v kombinácii) v cytozole zástupcov rodu *Plasmodium* spp. – narušia syntézu **kyseliny folovej** týchto parazitov.

- **Sulfadoxín (2.-18)**

- **Sulfadoxín (2.-18) – účinný inhibítor dihydropteroátsyntázy**

**Sulfadoxín (2.-18)** interferuje s biosyntézou THF, dôležitého kofaktora v syntéze nukleových kyselín aj AMK. Aktivita **sulfadoxínu (2.-18)** inhibuje DHPS, súťaží s **PABA** o inkorporáciu do **folátov**, a takto preruší folátovú biosyntetickú dráhu v parazitoch.

Extenzívne využívanie kombinácie **pyrimetamín (2.-17)** – **sulfadoxín (2.-18)** však zvýšilo rezistenciu parazita. Bodové mutácie v cieľových enzýmoch *PfDHFR* a *PfDHPS* vo folátovej biosyntetickej dráhe sú zodpovedné za túto rezistenciu. Inhibítory DHFR sú preto terapeuticky využívané najmä proti senzitívnym kmeňom (Ishengoma et al., 2019; Nzila, 2006).



### 2.3.4 Artemisiníny (1,2,4-trioxány) a ich deriváty

- **Artemisiníny (1,2,4-trioxány) – efektívne antimalariká**

- **Možné mechanizmy antimalarického pôsobenia artemisinínov**

Zlúčeniny patriace do skupiny **artemisinínov** môžu eliminovať druhy z rodu *Plasmodium* spp. *zrejme* viacerými spôsobmi. Tieto mechanizmy sú stručne uvedené v nasledujúcej časti.

#### i) Pôsobenie radikálových entít

**Artemisiníny** eliminujú parazitov z rodu *Plasmodium* spp. tzv. radikálovým mechanizmom – nie generovaním ROS, ale pôsobením voľného radikálu spojeného s endoperoxidom, prípadne aktivitou derivátu obsahujúceho uhlíkový radikál (!).

**Artemisinín (2.-19)** je aktivovaný homolytickým štiepením endoperoxidového mostíka, ktoré je inicializované **hémom** v tráviacich vakuolách parazita. Aktivované liečivo (2.-19) alkyluje a poškodí proximálne proteíny vo vnútri parazita, najmä cysteínové rezíduá multifunkčných cysteínových proteáz. Príslušné celulárne dráhy a procesy sú potom narušené a parazit je eliminovaný.

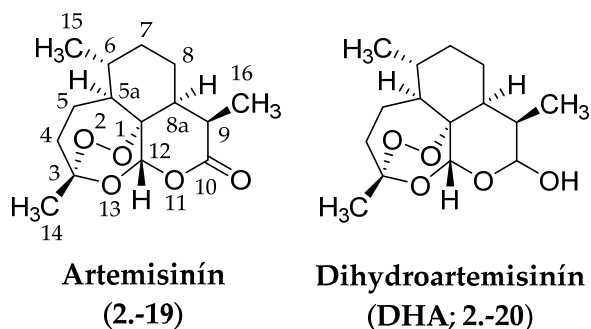
**Hém** je v tráviacich vakuolách zdrojom  $Fe^{2+}$ -iónov, ktoré reagujú s  $H_2O_2$  – vznikne oxyradikál a  $Fe^{3+}$ -ióny. Stabilný cytotoxický uhlíkový radikál (!) je vytvorený z oxyradikálu a voči *Plasmodium*, nachádzajúcemu sa v erytrocytoch, pôsobí *letálne* – môže alkylovať **hém**, blokuje jeho polymerizáciu na **hemozoin ( $\beta$ -hematín)**, a takto indukuje vytvorenie toxických ROS (detailnejšie poznatky sú uvedené v časti **iii**) tejto kapitoly).

**Dihydroartemisinín (DHA; 2.-20)** je biologicky (**antimalaricky**, imunopresívne) aktívnym metabolitom **artemisinínu (2.-19)**. Hlavná limitácia molekuly (2.-20) však tkvie v „nie úplne optimálnej“ stabilite kvôli hemiacetalovej OH-skupine. Vhodné modifikácie tejto zlúčeniny spočívajú napríklad v tzv. *maskovaní* OH-skupiny a vytvorení vhodnej éterovej alebo esterovej väzby, prípadne v konjugácii so správne zvolenou sacharidovou jednotkou – touto stratégiou vzniknú zopovedajúce **DHA-O-glykozidy** (Yu et al., 2020).

#### ii) Interferencia so zásobami vápnika

Aktivácia endoperoxidu je podmienená železom, *aktivované artemisiníny* pôsobia na sarkoplazmatické retikulum / endoplazmatické retikulum  $Ca^{2+}$ -ATPázy v *P. falciparum*, a takto sa zasiahne do zásob vápnika. **Artemisiníny** vytvoria po zvýšení ich koncentrácie

v infikovaných erythrocytoch kovalentné adukty so špecifickými proteínmi, ktoré sú spojené s membránami.

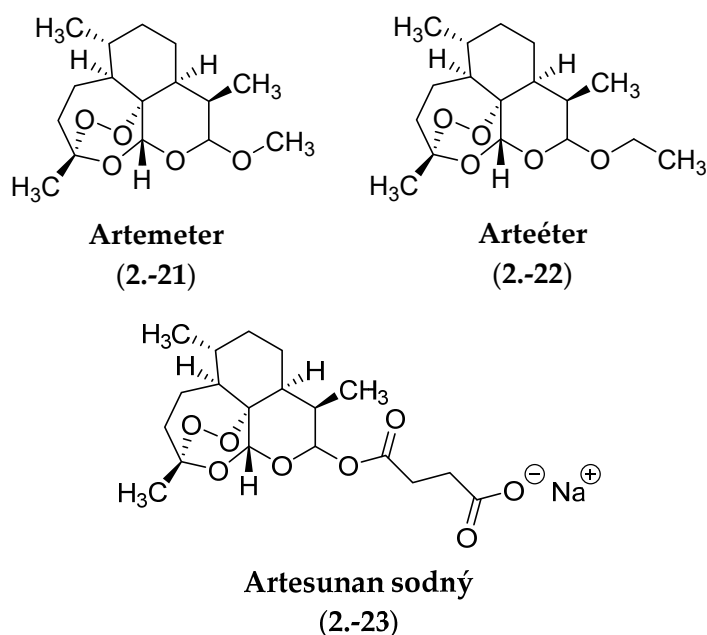


### iii) Aktivita reaktívnych intermediátov alkylujúcich hém

Antimalarické pôsobenie **artemisinínov** nie je podmienené „iba“ samotným štiepením endoperoxidovej väzby, ale aj schopnosťou reaktívnych intermediátov alkylovať **hém** a iné proximálne biologické ciele (Patel et al., 2021).

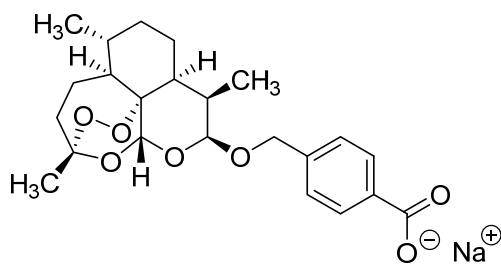
□ Liečivá patriace do *provej generácie* artemisinínov (1,2,4-trioxánov) a ich derivátov a ich chemické štruktúry

V skupine **artemisinínov (1,2,4-trioxánov) provej generácie** a ich derivátov možno nájsť napríklad **artemisinín (2.-19)**, **DHA (2.-20)**, **artemeter (2.-21)**, **arteéter (artemotil; 2.-22)** alebo **artesunan sodný (2.-23)**, t. j. sodnú soľ kyseliny artesunovej.

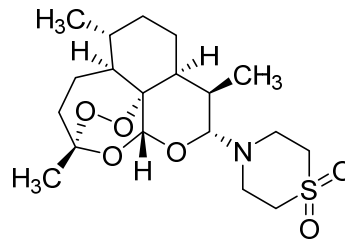


□ Liečivá patriace do *druhej generácie* artemisinínov (1,2,4-trioxánov) a ich derivátov a ich chemické štruktúry

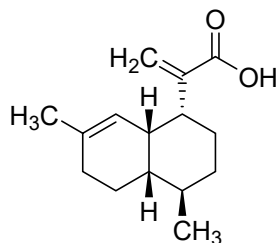
V skupine **artemisinínov (1,2,4-trioxánov) druhej generácie** a ich derivátov možno nájsť napríklad **artelinan sodný (2.-24)**, **artemizón (artemisón; 2.-25)** alebo **kyselinu artemisovú (2.-26)**.



**Artelinan sodný**  
(2.-24)



**Artemizón**  
(2.-25)



**Kyselina artemisová**  
(2.-26)

#### □ Alternatívna klasifikácia artemisinínov

Artemisiníny (1,2,4-trioxány) môžu byť klasifikované aj podľa pôvodu a stratégie projekcie (Kumari et al., 2019) na:

#### A. Zlúčeniny prírodného pôvodu

Artemisinín,

#### B. Semisyntetické deriváty artemisinínu

##### a) Prvá generácia artemisinínov

Dihydroartemisinín, artemeter, arteéter, kyselina artesunová, artesunan sodný, kyselina artelinová, artelinan sodný (kyselina artelinová aj artelinan sodný sú v tomto rozdelení „na hrane“ – v niektorých odborných zdrojoch sú klasifikované medzi liečivami z *druhej generácie artemisinínov*),

##### b) Druhá generácia artemisinínov

##### b1) Monoméry projektované na štruktúrnym pôdoryse artemisinínov

Artemizón,

##### b2) Hybridy artemisinínov

##### b3) Éterové a esterové deriváty artemisinínov

##### b4) Diméry projektované na štruktúrnej platforme artemisinínov

##### b5) Triméry a tetraméry projektované na štruktúrnej platforme artemisinínov.

Nové stratégie v projekcii a syntéze príslušných derivátov **artemisinínov**, napríklad širokého spektra hybridných zlúčenín, zvýšia ich **antimalarický** účinok *in vivo* aj pôsobením na viac relevantných biologických cieľov, optimalizujú farmakokinetické parametre, zvýšia odolnosť voči neželanej biotransformácii *in vivo* a minimalizujú toxické pôsobenie (Kumari et al., 2019).



### 2.3.5 Naftochinónové zlúčeniny

- **Atovachón (1.-19)**

- **Atovachón (1.-19) – účinný inhibítor komplexu cytochrómu bc1**

**Atovachón (1.-19)** patrí do skupiny **naftochinónových** zlúčenín, ktoré sú využívané (aj) v kombinácii s **biguanidovým** liečivom, **proguanilom**, v terapii akútnej nekomplikovanej malárie. Tento typ malárie je spôsobený nielen *P. falciparum*, ale aj *P. falciparum* / *P. vivax*, ktoré sú rezistentné voči aktivite **chlorochínu (2.-4)**.

Pozornosť vedeckej komunity sa detailnejšie upriamila na **naftochinónové** zlúčeniny – perspektívne **antimalariká** najmä od doby, kedy sa dokázalo, že **naftochinónový** derivát, **hydroxylapachol**, je účinný proti *P. lophurae*, ktoré infikovalo kačice (Sharma & Anand, 1997).

**Chinónové** zlúčeniny môžu byť ľahko jedoelektrónovo redukované na **hydroxychinóny**; obidve formy sú ľahko interkonvertovateľné.

Liečivo **(1.-19)** je štruktúrne podobné **ubichinónu** – pôsobí ako **ubichinónový** reduktázový inhibítor, ktorý inhibuje komplex cytochrómu *bc1*, t. j. ubichinol:cytochróm *c*-oxidoreduktázu, mitochondriálny elektrónový transportný reťazec v druhoch z rodu *Plasmodium* spp. aj v iných parazitoch, *via* kompetitívnu inhibíciu viazania sa **ubichinolu**. Aktivita **atovachónu (1.-19)** spôsobí kolaps mitochondriálneho membránového potenciálu parazita (Nixon et al., 2013). Akumulácia **ubichinolu** generuje významné množstvo ROS (Egwu et al., 2021).

### 2.3.6 Antibiotiká a antibakteriálne chemoterapeutiká

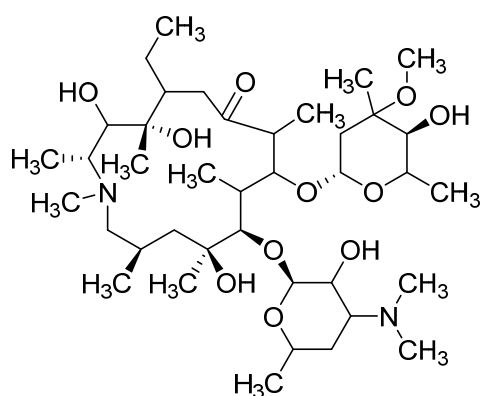
- **Azitromycín (2.-27)**

- **Azitromycín (2.-27) – nielen efektívne antibiotikum?**

**Makrolidy** sú molekuly, ktoré obsahujú jeden alebo viac laktónových kruhov s 8 – 62 atómami. Väčšina **makrolidov** má jedno laktónové zoskupenie s 14, 15 alebo 16 atómami. **Makrolidy** môžu byť vytvorené z jednoduchých alebo komplexných **laktónov** obsahujúcich aminický alebo amidový dusík, tiazolové alebo oxazolové jadro. Tieto molekuly môžu byť klasifikované podľa času potrebného na prejavenie sa ich účinkov voči zástupcom z rodu *Plasmodium* spp. na tzv. *pomaly účinkujúce makrolidy* a tzv. *rýchlo účinkujúce makrolidy* (Pessanha de Carvalho et al., 2021).

**Azitromycín (2.-27)** je semisyntetickým makrolidovým ATB, ktoré sa vyznačuje širokým spektrom biologického pôsobenia, výhodnými farmakokinetickými aj toxikologickými vlastnosťami. **Antimalarická** aktivita tohto liečiva bola charakterizovaná Walterom Reedom. **Azitromycín (2.-27)** je pomaly účinkujúce **antimalarikum**, inhibujúce syntézu proteínov v organelách parazita na ribozómoch, ktoré sú podobné prokaryotom – *apikoplastoch* (Sidhu et al., 2007).

Budúcnosť **azitromycínu (2.-27)** ako perspektívneho **antimalarika** je však „pomerne neistá“, pretože zatiaľ neboli publikované relevantné štúdie, ktoré by potvrdili výhody tohto liečiva v porovnaní s už etablovanými **antimalarikami** (van Eijk & Terlouw, 2011).



**Azitromycín**  
(2.-27)

- **Tetracyklíny**

- **Klasifikácia tetracyklínov**

Tetracyklíny môžu byť klasifikované do týchto skupín (Pessanha de Carvalho et al., 2021):

- A. **Tetracyklíny prvej generácie**

- B. **Tetracyklíny druhej generácie**

- C. **Glycylcyklíny**

Tigecyklín

- D. **Nové teracyklíny**

Eravacyklín, sarecyklín, omadacyklín.

**Tigecyklín**, je semisyntetickým 9-*tert*-butylglycylamidoderivátom **minocyklínu**, ktorý účinkuje pomerne sľubne proti niektorým druhom z rodu *Plasmodium* spp.

- **Linkozamidy**

- **Linkozamidy – všeobecná charakteristika**

**Linkozamidy** sú skupinou ATB štruktúrne odvodených od molekúl prírodného pôvodu, **linkomycínu** a **celesticetínu**, produkovanými mnohými zástupcami rodu *Streptomyces* spp. **Linkozamidy** obsahujú (Pessanha de Carvalho et al., 2021):

- i) substituovaný prolínový štruktúrny motív,
- ii) SR vytvorený amidovou (peptidovou) väzbou,
- iii) pomerne nezvyčajnú tiooktózovú cukornú zložku – 6-amino-6,8-dideoxy-1-tio-D-erythro- $\alpha$ -D-galaktopyranozid.

**Klindamycín** vznikne zámienou OH-skupiny postranného reťazca za lipofilný *Cl*-atóm. Liečba malárie samotným **klindamycínom** nie je úplne efektívna, preto sa toto terapeutikum používa v napríklad v kombinácii s **chinínom** (Pessanha de Carvalho et al., 2021).

### 2.3.7 Imucilíny (v klinickom skúšaní / hodnotené v experimentoch in vivo)

- Niektoré biologické ciele imucilínov vrátane záchranných enzýmov v *Plasmodium falciparum*

- Všeobecná charakteristika a niektoré biologické ciele imucilínov

**Imucilíny** sú chemicky stabilné inhibičné zlúčeniny – analógy, ktoré majú podobné štruktúrne charakteristiky ako tranzitné (prechodné) stavy *N*-ribozyltransferáz. Tieto enzýmy katalyzujú prenos cukorného  $\beta$ -D-ribofuranózového alebo  $\beta$ -2'-deoxy-D-ribofuranózového fragmentu z **purínových** alebo **pyrimidínových** nukleozidov. Existujú dve hlavné skupiny *N*-ribozyltransferáz – hydrolázy a fosforylázy. **Imucilíny** imitujú (mimikujú) v zmienených tranzitných stavoch ribokatióny a vlastnosti odstupujúcich skupín.

Biologickými cieľmi **imucilínov** sú enzýmy spojené s ochoreniami u ľudí, tieto entity však pôsobia aj na enzýmy parazitov, baktérií a vírusov.

- *Plasmodium falciparum* – purínový auxotrof, záchranné enzýmy parazita a terapeutická intervencia proti týmto enzýmom

*P. falciparum* existuje v metabolicky bohatom prostredí buniek ľudí a je tzv. **purínovým auxotrofom** podobne ako *T. vaginalis*, pôvodca trichomoniázy.

**Purínové** prekursor pre syntézu nukleových kyselín sú získané tzv. **záchrannými dráhami** (z *angl.* salvage pathways), v ktorých sú utilizované enzýmy podobné enzýmom využívaným hostiteľskými cicavčiami bunkami (s niekoľkými výnimkami).

Purínnukleozidfosforylázy (z *angl.* purine nucleoside phosphorylases; PNP) sú parazitárne záchranné enzýmy pre **puríny**. Tieto enzýmy majú homológy v hostiteľských bunkách cicavcov. PNP katalyzujú fosforolýzu **6-oxypurínových** nukleozidov a 2'-deoxynukleozidov na nukleobázu a ribózu alebo 2-deoxyribóza-1-fosfáty. „Uvoľnená“ **purínová** báza je dostupná pre tzv. záchranné dráhy, na ktorých participujú fosforibozyltransferázy (z *angl.* phosphoribosyl transferases; PRT), nachádzajúce sa v bunkách hostiteľa aj v štruktúrach parazita.

Mechanizmus reakcie katalyzovanej purínnukleozid-fosforibozylázou v *P. falciparum* a tranzitný stav je znázornený na obrázku 2-3; mechanizmus reakcie katalyzovanej 6-oxo-purínfosforibozyltransferázou a tranzitný stav je znázornený na obrázku 2-4.

**Purínová** PRT v *P. falciparum* „akceptuje“ **hypoxantíny**, **guanín** aj **xantín** (v tomto poradí *de facto* klesá biologický význam týchto molekúl), jej aktivitou vzniknú **purínové** nukleozid-5'-monofosfáty – RNA- a DNA-prekursor, ktoré sú konvertované na **všetky puríny**. **Hypoxantín** je v *P. falciparum* centrálnym metabolitom.

Niektoré **protozoá**, vrátane *T. vaginalis*, obsahujú alternatívne záchranné dráhy a alternatívny enzým, ktorý participuje na týchto dráhach. Zmiený enzým je homotrimer, enzým PNP z *P. falciparum* (PfPNP) je však hexamér (Evans et al., 2018).

*Hypotéza o efektívnom pôsobení antimalarík blokujúcich PNP* – blokovanie PNP by zabránilo vytvoreniu **hypoxantínu**, ktorý je **najdôležitejším** zdrojom **purínov** v *P. falciparum* a je **klúčovou** molekulou pre vytvorenie kofaktorov aj nukleových kyselín.

V infikovaných erythrocytoch však existujú *dva zdroje hypoxantínu*. Znamená to, že PNP z buniek ľudí (hPNP) a PfpNP vytvárajú „zásoby“ **hypoxantínu**.

Enzýmy hPNP a PfpNP obsahujú podobný, úplne disociovaný ribokatión. Vhodne projektované ligandy týchto enzýmov imitujú (mimikujú) ich tranzitný stav a môžu vytvoriť silné interakcie s hPNP aj PfpNP.

Tieto analógy sa vyznačujú schopnosťou konvertovať potenciál relevantného enzýmu pre katalýzu (reakcií) na väzbovú energiu. Vyššia katalytická účinnosť enzýmu zvýši predpoklad, že tieto analógy vytvoria silnejšie interakcie s enzýmom.

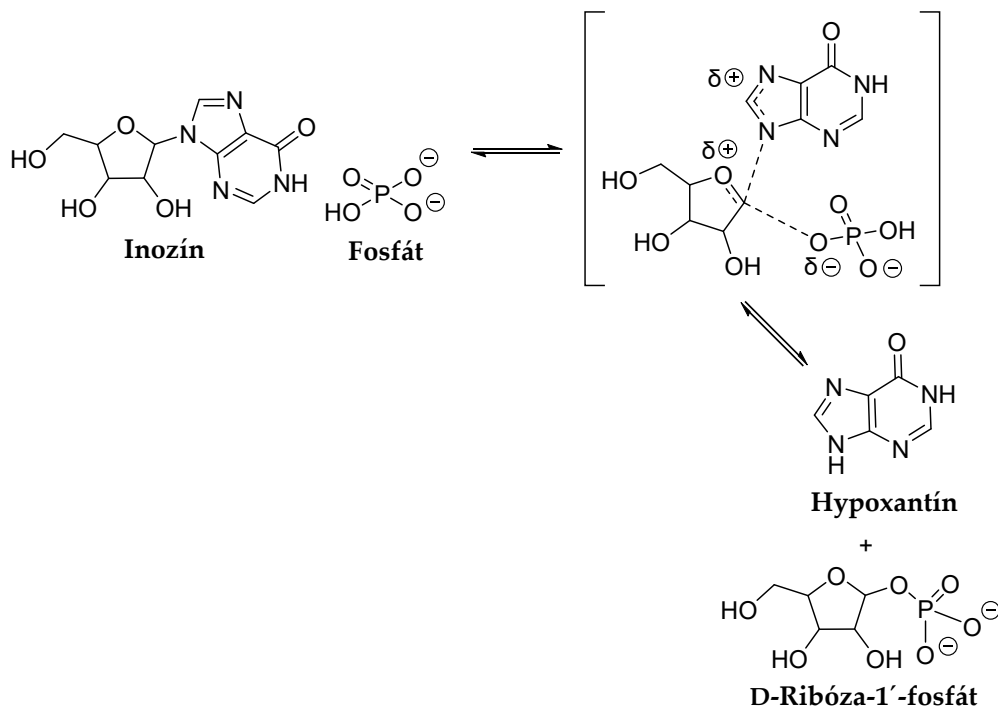
Projekcia relevantných inhibítorov hPNP a PfpNP je založená na systematickom hľadaní analógov, ktoré by sa vyznačovali vysokou afinitou k týmto enzýmom (Evans et al., 2018).

*Selektívne* inhibítory hPNP majú potenciál využitia v liečbe pacientov, ktorých sužujú lymfómy z T-buniek, alebo v terapii autoimunitných ochorení vrátane psoriázy, Crohnovej choroby alebo reumatoidnej artritídy (Hernández & Boto, 2014).

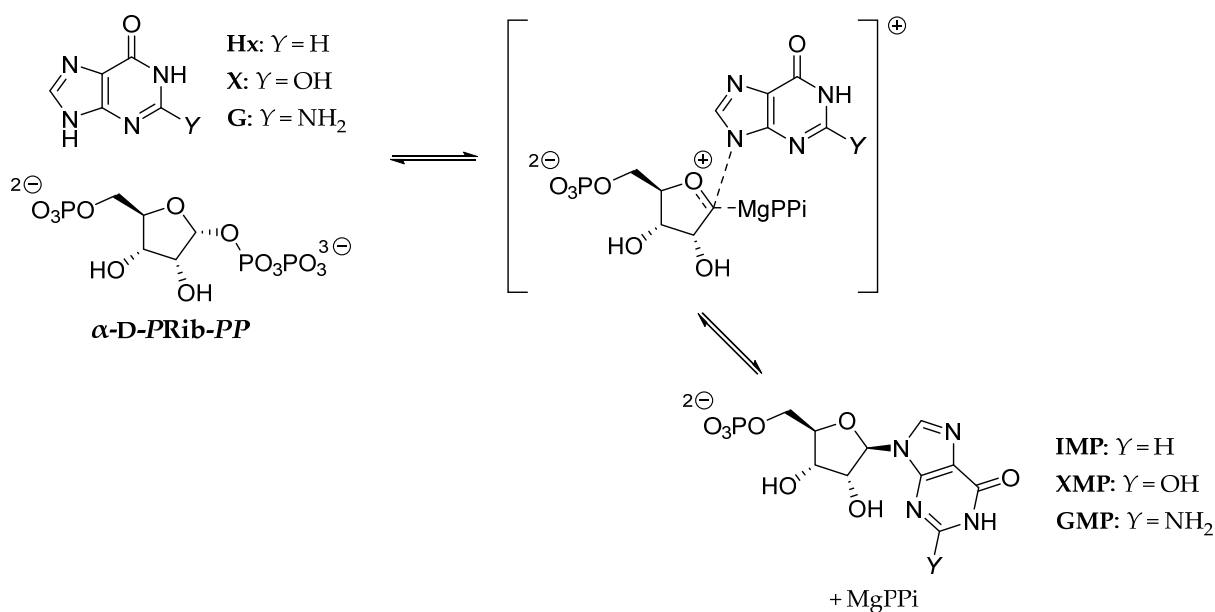
Analógy inhibujúce tranzitné stavy hPNP a PfpNP možno rozdeliť do niekoľkých skupín na **analógy**:

- i) **prvej generácie** (spravidla sa „o niečo“ efektívnejšie viažu na hPNP),
- ii) **druhej generácie** (spravidla sa „o niečo“ efektívnejšie viažu na hPNP),
- iii) **tretej generácie** (tieto analógy sú zastúpené relatívne najmenej).

Niektoré z týchto zlúčenín sú *proliečivá*, ktoré sú konvertované enzýmami ľudí, parazitov alebo vírusov na biologicky aktívnu formu (Evans et al., 2018).



**Obrázok 2.-3** Mechanizmus reakcie katalyzovanej purinnukleozidfosforibozylázou a tranzitný stav v tejto reakcii.



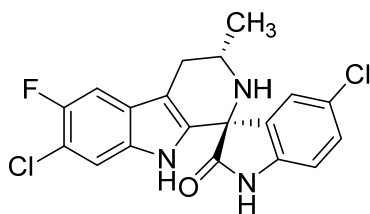
**Obrázok 2.-4** Mechanizmus reakcie katalyzovanej 6-oxopurínfosforibozyltransferázou a tranzitný stav v tejto reakcii. Použité skratky a symboly: **Hx**, hypoxantín; **X**, xantín; **G**, guanín; **IMP**, inozín-5'-monofosfát; **XMP**, xantozín-5'-monofosfát; **GMP**, guanozín-5'-monofosfát;  **$\alpha\text{-D-PRib-PP}$** ,  $\alpha\text{-D-ribofuranozyl-5-fosfát-1-difosfát}$ ; **PPi**, pyrofosfát.

### 2.3.8 Spiroindolóny (v klinickom skúšaní)

- Cipargamín (2.-28)

- Cipargamín (2.-28) – „narušiteľ“ homeostázy iónov v *Plasmodium falciparum*

**Cipargamín (2.-28)** je novým perspektívnym liečivom zo skupiny **spiroindolónov**, ktoré sa nachádza vo fáze II klinického skúšania. Táto molekula perturbuje homeostázu iónov parazita a zvýši rigidnosť membrán buniek hostiteľa (Bouwman et al., 2020; Spillman et al., 2013).



**Cipargamín**  
(2.-28)

### 2.3.9 Polysacharidy (v klinickom skúšaní)

- Sevuparín

- Sevuparín – inhibítor cytoadherencie infikovaných erytrocytov

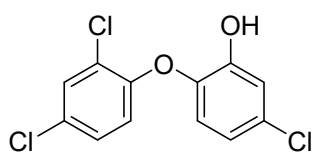
**Sevuparín** je polysacharid štruktúrne príbuzný s **heparínom**, vyznačuje sa antiadhezívnymi vlastnosťami, nepôsobí však antitromboticky, a teda má redukovanú antikoagulačnú aktivitu. **Sevuparín** inhibuje cytoadherenciu infikovaných erytrocytov na vaskulárny endotel aj neinfikované erytrocyty a blokuje aj vniknutie a sekvestráciu merozoitov (Leitgeb et al., 2017).

### 2.3.10 Zlúčeniny s inou štruktúrou

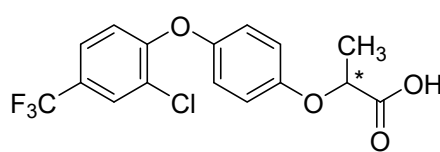
- **Triklozan (2.-29) a haloxyfop (2.-30)**

□ **Triklozan (2.-29) a haloxyfop (2.-30) – inovatívne inhibítory NADH-dependentnej enoyl-reduktázy (FabI)**

**Triklozan (triklozán; 2.-29)** aj **haloxyfop (2.-30)** inhibuje NADH-dependentnú enoyl-ACP-reduktázu (FabI), ktorá redukuje proteín enoyl-ACP (z *angl.* enoyl-acyl-carrier protein), resp. acetyl-CoA-karboxylázu tzv. FAS-II-dráhy (z *angl.* type II fatty acid synthesis pathway) v druhoch z rodu *Plasmodium* spp. Táto dráha je *nevyhnutná* pre intraerytrocytárnu (krvnú) fázu replikácie parazitov.



**Triklozan**  
(2.-29)



**Haloxyfop**  
(2.-30)

## 2.4 HODNOTENIE VZŤAHOV ŠTRUKTÚRA – AKTIVITA

### 2.4.1 Chinín, jeho deriváty a analógy

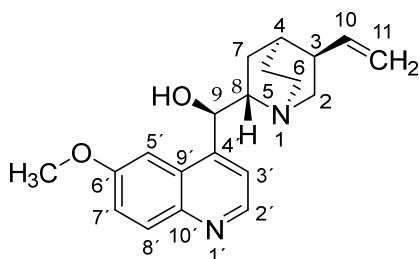
- **Niektoré štruktúrne aspekty chinínu (2.-31), jeho derivátov a analógov**

□ **Stereochemické vlastnosti**

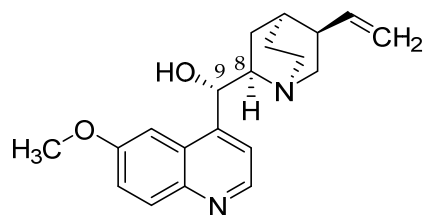
**Chinín (2.-31)**, jeho deriváty a analógy obsahujú 5 stereogénnych centier – sú to atómy C3, C4, C8, C9 a N1. Celkový počet stereoizomérov nie je 32 ale „iba“ 16 (!), pretože absolútne konfigurácie na C4- a N1-atóme **chinuklidínového** bicyklického systému sú vzájomne podmienené.

**Chinín (2.-31)** sa vyznačuje (1*S*,3*R*,4*S*,8*S*,9*R*)-absolútnou konfiguráciou, pre **chinidín (2.-32)** je charakteristická (1*S*,3*R*,4*S*,8*R*,9*S*)-absolútna konfigurácia. **Optické izoméry** oboch molekúl majú *všetky* **antimalarickú** aktivitu. **Chinín (2.-31)**, **chinidín (2.-32)**, **cinchonín** a **cinchonidín** sú páry *diastereoizomérov*, často sú však označené termínom *pseudoenantioméry*.

C8-Epiméry, t. j. deriváty s (3*R*,4*S*,8*R*,9*R*)- alebo (3*R*,4*S*,8*S*,9*S*)-absolútnou konfiguráciou, aj C9-epiméry molekúl (2.-31) a (2.-32) sú **antimalaricky** inaktívne alebo majú zníženú účinnosť (Gorka et al., 2013).



**Chinín**  
(2.-31)



**Chinidín**  
(2.-32)

#### □ Jednoduché väzby schopné rotácie

V štruktúre molekúl (2.-31), (2.-32), ich derivátov a analógov sa nachádza niekoľko jednoduchých väzieb schopných rotácie, ktoré môžu modulovať biologické pôsobenie týchto zlúčenín (Caner et al., 2003) – sú to väzby medzi:

- i) C4' a C9 a aj medzi C9 a C8 – rotácie okolo obidvoch väzieb podmieňujú tzv. *hlavné konformácie* týchto **alkaloidov**,
- ii) C9 a O-atómom viazaným na uhlíku C9 – rotácia väzby ovplyvní vytvorenie intramolekulovej VVM medzi N1-atómom a vodíkom OH-skupiny,
- iii) C3 a C10 a aj medzi C6' a O-atómom 6'-OCH<sub>3</sub>-skupiny – 6'-OCH<sub>3</sub>-zoskupenie *zrejme* nie je nevyhnutné pre **antimalarickú** aktivitu.

#### □ Spojovací reťazec a jeho modifikácie

SR derivátov a analógov **chinínu** (2.-31) môže významne ovplyvniť ich **antimalarické** pôsobenie.

**Antimalarická** aktivita je eliminovaná modifikáciou sekundárnej OH-skupiny na C9-atóme (modifikáciou sekundárneho alkoholu). C9-Atóm je stereogénnym centrom. Dysterapeutické obmeny, ktoré sa týkajú tohto OH-zoskupenia, spočívajú napríklad v oxidácii, esterifikácii alebo v „podobných“ zásahoch do štruktúry.

#### □ Bicyklické chinuklidínové zoskupenie

Alkylovaný terciárny amín viazaný na C9-atóme je pre **antimalarické** pôsobenie *dôležitý*, bicyklická **chinuklidínová** časť v štruktúre derivátov a analógov však nie je pre **antimalarickú** aktivitu nevyhnutná.

#### • Niektoré fyzikálno-chemické vlastnosti chinolínov, ich rozdelenie a eventuálne štruktúrne modifikácie

##### □ Niektoré fyzikálno-chemické aspekty týkajúce sa chinoinového jadra

**Chinolín** (1-azanaftalén alebo **benzo[b]pyridín**) je heterocyklická aromatická zlúčenina obsahujúca N-atóm. Tento heterocyklus je slabou terciárnou bázou, charakterizovanou hodnotou  $pK_a = 9,50$ , resp.  $K_b = 4,85$ . Lipofilita **chinolínu** je vyjadrená hodnotou logaritmu rozdeľovacieho koeficienta ( $\log P$ ) stanoveného v rozdeľovacom systéme oktán-1-ol / „voda“;  $\log P = 2,04$ .

**Chinolín** môže reakciami s kyselinami vytvoriť soli a môžu na ňom prebiehať elektrofilné aj nukleofilné substitučné reakcie. Táto molekula nie je pre človeka po perorálnom alebo inhalačnom podaní toxická (Marella et al., 2013).

##### □ Rozdelenie chinolínov

**Chinolíny** majú z pohľadu farmaceutickej chémie *mimoriadny* význam. Tieto heterocyklické aromatické štruktúry môžu byť klasifikované (Yadav & Shah, 2021) podľa *substitúcie* na:

###### i) **aminochinolíny**

2-Aminochinolíny, 3-aminochinolíny, 4-aminochinolíny, 5-aminochinolíny, 8-amino-  
hydrochinolíny, 2,8-diaminochinolíny, 4-amidochinolíny,

ii) **hydroxychinolíny**

4-Hydroxychinolíny, 8-hydroxychinolíny,

iii) **oxychinolíny**

2-Oxychinolíny, 4-oxychinolíny, 5-oxychinolíny, 8-oxychinolíny, 4,6,7-trioxychinolíny,

iv) **kondenzované chinolíny**

v) **komplexy kovov a chinolínov**

vi) **oxochinolíny**

2-Oxochinolíny, 4-oxochinolíny,

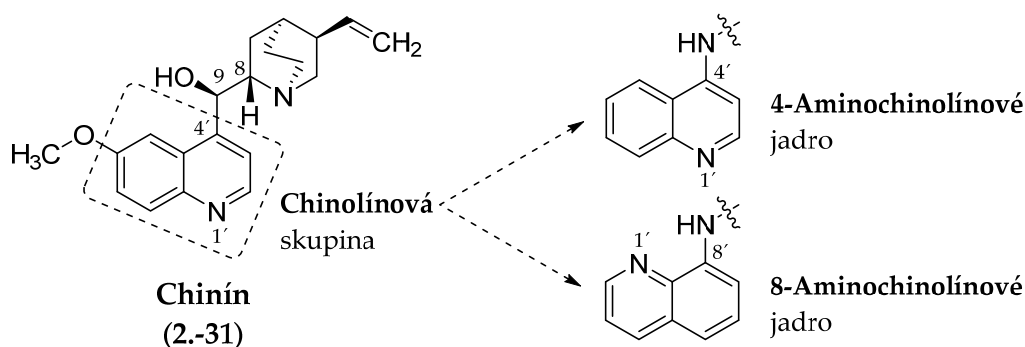
vii) **chinolíny s alkylovým substituentom**

2-Substituované chinolíny, 3-substituované chinolíny, 4-substituované chinolíny, 3,6-disubstituované chinolíny,

viii) **iné chinolíny.**

□ **Niektoré modifikácie 4'-/8'-aminochinolínového jadra**

4'-/8'-**Aminochinolínové** zoskupenie (obrázok 2.-5) inhibuje vytvorenie **hemozoínu** ( $\beta$ -**hematínu**); iné heterocykly môžu zlepšiť / optimalizovať lipohydrofilné vlastnosti alebo schopnosť príslušného derivátu interagovať s **hémom**.



**Obrázok 2.-5** Znáznorenie niektorých možností modifikácie štruktúry **chinínu** (2.-31).

Lipofilný 2'-CF<sub>3</sub>-substituent, ktorý je napríklad v štruktúre **meflochínu** (štruktúra tohto liečiva je uvedená na obrázku 2.-6) a jeho derivátov, zvýši **antimalarické** pôsobenie.

Hybridy chinolínu s „biologicky aktívnymi“ **heterocyklami** alebo niektorými známymi liečivami majú pomerne sľubnú **antimalarickú** aktivitu. Heterocykly plnia *veľmi dôležité* úlohy v projekcii liečiv – napríklad modifikácia **chlorochínu** (2.-4) spočívajúca v inkorporácii heterocyklických štruktúr je *mimoriadne* atraktívna stratégia.

• **Projekcia bischinolínových zlúčenín a ich antimalarický účinok**

□ **Vytvorenie bischinolínových molekúl – jedna zo stratégií ako limitovať rezistenciu**

Existuje niekoľko stratégií, ako predísť vzniku rezistencie voči liečbe založenej na **chlorochíne** (2.-4) – jedna z nich spočíva v projekcii **bischinolínových** molekúl premostením dvoch **4-aminochinolínových** zoskupení vhodným SR, ktorý môže mať variabilnú dĺžku, a teda variabilné chemické vlastnosti.

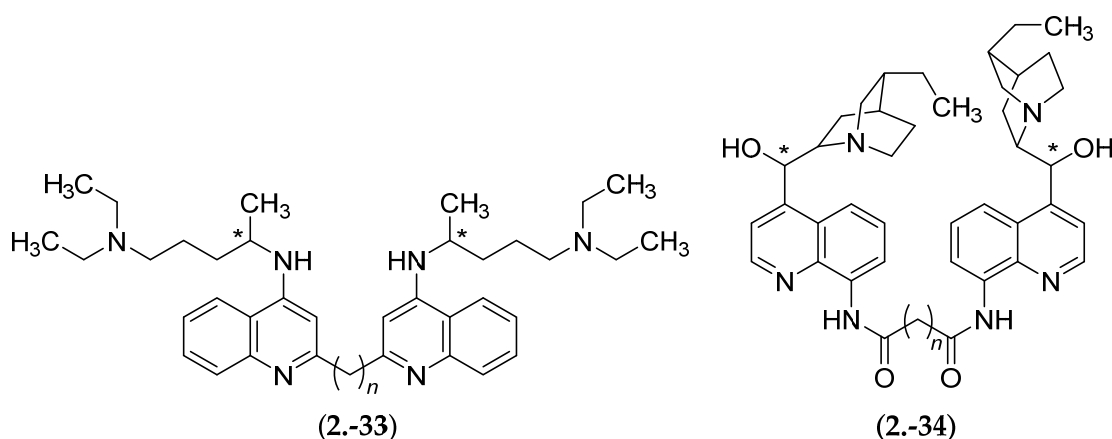


#### □ Stérické vlastnosti bischinolínov

Aktivita **bischinolínov** proti kmeňom rezistentným voči pôsobeniu **chlorochínu (2.-4)** je vysvetlená stérickými zábrami aj efektívnejšou akumuláciou týchto molekúl v kyslých tráviacich vakuolách parazita zásluhou štyroch pozitívne ionizovateľných centier – (protonizovaných) *N*-atómov.

#### □ Spojovací reťazec bischinolínov

Dĺžka SR *významne* ovplyvňuje účinnosť dimérov chlorochínu (2.-4) – napríklad molekúl zo série (2.-33) – voči kmeňom, ktoré sú rezistentné k pôsobeniu **chlorochínu (2.-4)**. Najefektívnejšia substancia z tohto súboru (s  $n = 12$ ) *mimoriadne* účinne inhibuje vytvorenie **hemozoínu ( $\beta$ -hematínu)**.



**Bischinolínové** zlúčeniny zo série (2.-34), ktoré sú štruktúrne podobné **cinchonidínu**, efektívne eliminujú kmene rezistentné voči pôsobeniu **chlorochínu (2.-4)**, ich nevýhoda však spočíva vo vysokej toxicite *in vivo* (hodnotenú na experimentálnych animálnych modeloch).

#### □ Vhodné efektorové miesta v štruktúre parazitov pre interakcie s bischinolínmi

Predpokladá sa, že efektorové miesta (receptory) parazita obsahujú dve negatívne nabitú skupiny (alebo ich môže byť viac) a planárnu oblasť, ktorá je bohatá na  $\pi$ -elektróny (Ayad et al., 2001; Ismail, 1996; Kaur et al., 2010).

#### • Štruktúrna diverzita antimalariík odvodených od chinínu (2.-31)

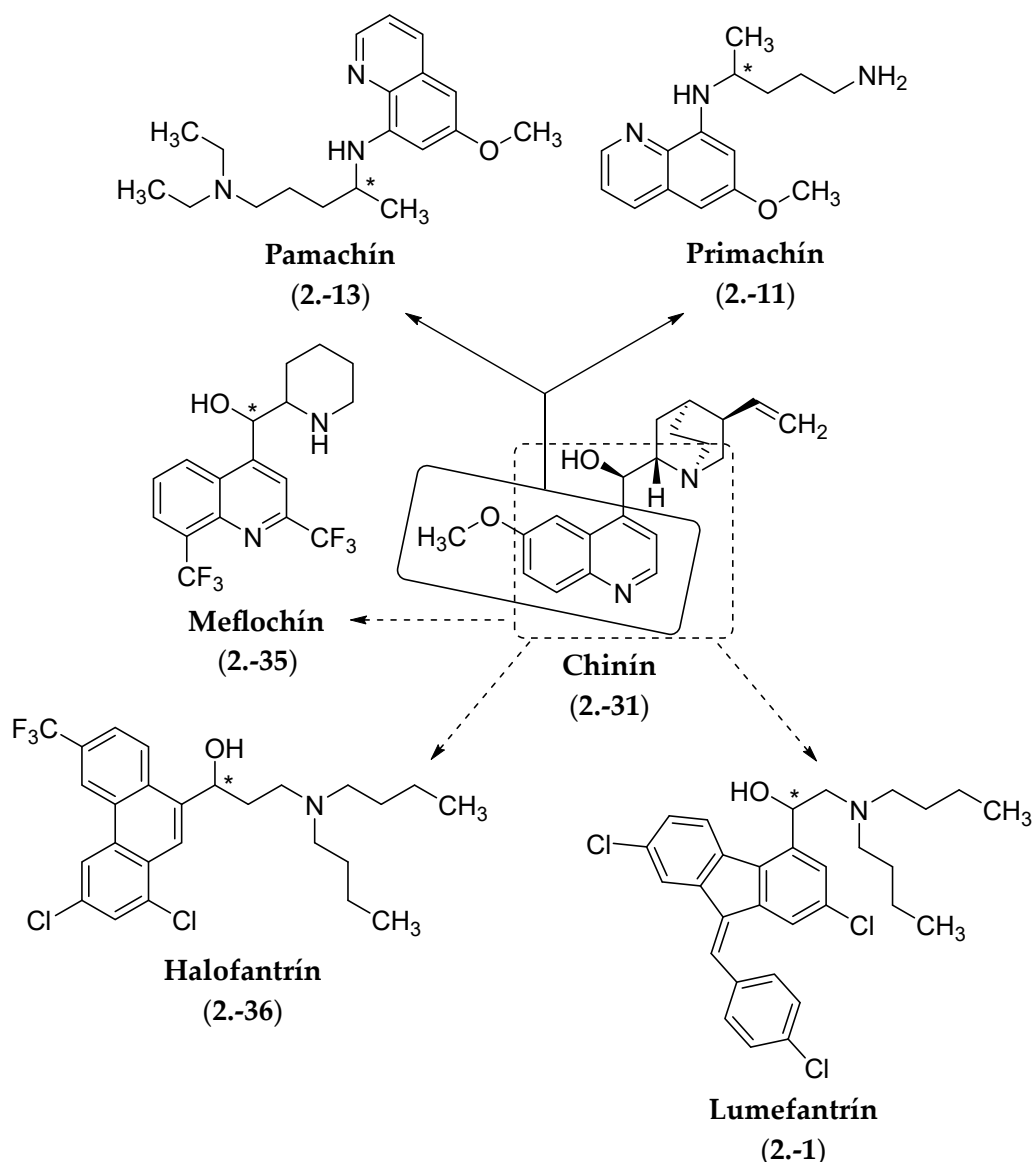
##### □ „Blízke, a predsa rozdielne“ antimalariká

Štruktúrna rôznorodosť **antimalariík** odvodených od **chinínu (2.-31)** je znázornená na obrázku 2.-6.

Tieto zlúčeniny sa odlišujú nielen farmakodynamickými aspektmi, fyzikálno-chemickými (solubilita, lipofilita a pod.), resp. farmakokinetickými vlastnosťami, ale aj parametrami, ktoré charakterizujú ich biologickú dostupnosť.

Výpočty hodnôt  $\log P$  pre rozdeľovací systém oktán-1-ol / „voda“ pomocou niekoľkých metód indikujú, že dlhodobopôsobiaci **lumefantrín (2.-1)**, ktorý je známy aj pod názvom **benflumetol**, patrí medzi najlipofilnejšie **antimalariká**. Lipofilita tohto liečiva je vyššia (Alia

et al., 2020) ako lipofilita **chlorochínu** (2.-4), **piperachínu** (2.-6), **amodiachínu** (2.-7), **artemisinínu** (2.-19), **DHA** (2.-20), **artemeteru** (2.-21), **arteéteru** (2.-22) alebo **meflochínu** (2.-35).



**Obrázok 2.-6** Štruktúrna rozmanitosť v projekcii **antimalarík** štruktúrne odvodených od **chinínu** (2.-31).

Liečivo (2.-1) obsahuje stereogénne centrum – C-atóm. Stereochemické vlastnosti **lumefantrínu** (2.-1), resp. jeho **enantiomérov** ovplyvnia farmakokinetické ukazovatele aj biologickú dostupnosť najmä vtedy, ak sú tieto **enantioméry** podané *per os*; **antimalarické** pôsobenie **enantiomérov** je *de facto* veľmi porovnateľné.

Stereochemické usporiadanie substituentov na C-atóme v SR moduluje biotransformáciu *in vivo* (hodnotené na experimentálnych animálnych modeloch) príslušných **enantiomérov** zlúčeniny (2.-1) napríklad tak, že (+)-**lumefantrín** a (–)-**lumefantrín** sú biotransformované izoenzymami CYP (CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2C19) v percentuálne rôznej miere (Gabani et al., 2021).

**Meflochín (2.-35)** môže byť vnímaný ako štruktúrne simplexnejší analóg **chinínu (2.-31)**, ktorého „originálny“ **chinuklidínový** fragment bol substituovaný s piperidínovým kruhom. Molekula (2.-35) obsahuje stereogénne centrum – C-atóm, v klinike je však využívaný ako **racemát**. Toto liečivo sa vyznačuje relatívne dlhým plazmatickým polčasom, ktorý je približne 2 – 4 týždne. Používanie **meflochínu (2.-35)** však môže byť sprevádzané depresiami, psychózami a nočnými morami.

Obidva **enantioméry meflochínu (2.-35)** sú **antimalaricky** účinné, ale (-)-(11R,12S)-**meflochín** interaguje s adenosínovými receptormi v mozgu a je zodpovedný za nežiaduce neurologické účinky (Schmidt et al., 2012).

Niektoré aspekty hodnotenia vzťahov štruktúra – aktivita pre **8-aminochinolínové** liečivo, **primachín (2.-11)**, a jeho deriváty sú uvedené v kapitole 2.4.3.

#### 2.4.2 4-Aminochinolíny a 9-aminoakridíny

##### • Chlorochín (2.-4)

##### □ Niektoré možnosti substitúcie na chinolínovom systéme a ich vplyv na biologické pôsobenie

**Antimalarickú** aktivitu derivátov **chlorochínu (2.-4)** možno modulovať viacerými štruktúrnymi variáciami na **chinolínovom** systéme, napríklad:

i) 7-Cl-substitúcia zvýši aktivitu, presun Cl-atómu do 6-pozície (zmena pozície tohto substituenta na aromatickom jadre v smere: 7-Cl → 6-Cl) však účinnosť tohto polohového izoméru zníži. Zlúčeniny projektované v kontexte klasickej bioizosterickej monovalentnej zámény „7-Cl × 7-Br“ alebo „7-Cl × 7-I“ majú porovnateľnú **antimalarickú** aktivitu (Madrid et al., 2005) ako **chlorochín (2.-4)**,

ii) klasická bioizosterickej monovalentná zámena 7-Cl-atómu na bicyklickom (hetero)aromatickom systéme za elektrónodorné NH<sub>2</sub>- alebo OCH<sub>3</sub>-zoskupenie, prípadne za „nevhodnú“ elektrónakceptornú skupinu, napríklad NO<sub>2</sub>-skupinu, zníži pôsobenie takto substituovaných derivátov.

##### □ Vplyv spojovacieho reťazca na biologické pôsobenie

**Antimalarickú** účinnosť a toxikologické charakteristiky derivátov **chlorochínu (2.-4)** možno modulovať aj viacerými štruktúrnymi variáciami v SR, napríklad:

i) diaminoreťazec v 4-pozícii **chinolínového** kruhu zlúčeniny (2.-4) premostí dve vlákna DNA vytvorením elektrostatických interakcií medzi obidvomi N-atómami reťazca liečiva a fosfátovými skupinami v DNA,

ii) skrátenie uhľovodíkového reťazca na 2 – 3 metán-1,1-dylové jednotky alebo jeho predĺženie na 10 – 12 takýchto jednotiek potenciuje aktivitu proti kmeňom *P. falciparum*, ktoré sú rezistentné voči pôsobeniu **chlorochínu (2.-4)**,

iii) **antimalarická** účinnosť aj toxikologické charakteristiky **chlorochínu (2.-4)** sú podmienené prítomnosťou všetkých troch N-atómov. Klasická bioizosterickej zámena ktoréhokoľvek z nich za uhlíky, resp. skupiny, ktoré obsahujú uhlík, t. j. „N × CH“ v **chinolínovom**

systeme, „NH × CH<sub>2</sub>“ v SR alebo „N × CH“ v bázičkej časti, významne zníži alebo úplne eliminuje **antimalarickú** aktivitu projektovaných bioizostérov (Korotchenko et al., 2015).

#### □ Vplyv modifikácie bázičkej časti na biologické pôsobenie

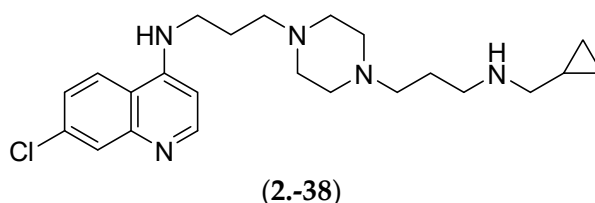
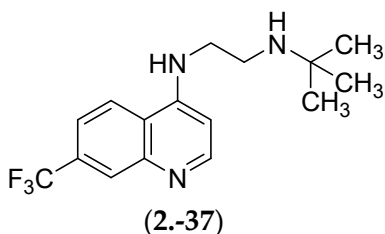
Relatívne významnú potenciáciu **antimalarického** účinku derivátov **chlorochínu (2.-4)** možno dosiahnuť modifikáciou bázičkej skupiny:

i) bázičné zoskupenie je nevyhnutné pre akumuláciu liečiva (2.-4) v tráviacich vakuolách parazita. Zlúčeniny obsahujúce sekundárny alebo terciárny amín sa vyznačujú najvyššou **antimalarickou** aktivitou, molekuly obsahujúce primárny amín sú mierne účinné.

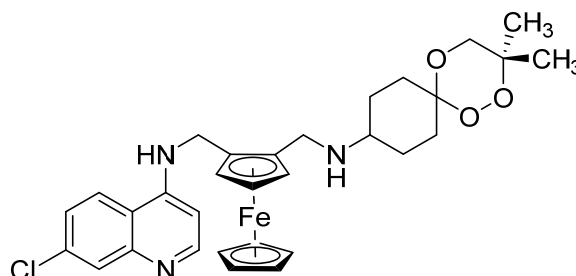
**Chlorochín (2.-4)** sa v tráviacich vakuolách nachádza v dikatiónovej forme – protonizovaný je N1-atóm **chinolínového** jadra aj N-atóm v bázičkej časti,

ii) **hydroxychlorochín (2.-5)**, ktorý má v porovnaní s **chlorochínom (2.-4)** redukovanú toxicitu, vznikne klasickou bioizostérickou monovalentnou zámenou jednej C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-skupiny na N-atóme zlúčeniny (2.-4) za hydrofilnejšie C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH-zoskupenie. V súčasnosti je však liečivo (2.-5) používané pomerne zriedkavo, napríklad v prípade terapeutической intervencie pri reumatoidnej artritíde,

iii) zámena N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-skupiny za metabolicky stabilné zoskupenie (napríklad *terc*-butyl) alebo heterocyklický kruh (piperidín-1-yl, pyrrolidín-1-yl, piperazín-1-yl, morfolín-4-yl a pod.) potenciuje **antimalarické** pôsobenie derivátov **chlorochínu (2.-4)** s krátkym reťazcom v bázičkej časti (Stocks et al., 2002). Molekuly (2.-37) a (2.-38) efektívne inhibujú K1-kmene *P. falciparum*, ktoré sú rezistentné voči aktivite **chlorochínu (2.-4)**,



iv) vloženie spirocyklického zoskupenia a **ferocenylovej** skupiny podstatne zvýši **antimalarickú** účinnosť (Biot et al., 2006; Wani et al., 2015). Projektovaný derivát (2.-39) zo skupiny **trioxaferochínov** je vysokoefektívnym **antimalarikom** s duálnym módom pôsobenia.



Toto hybridné liečivo je zložené z častí dvoch farmakofórov obsahujúcich **1,2,4-trioxánový** systém a (substituované) **4-aminochinolínové** zoskupenie. Tieto fragmenty sú kovalentne

premostené **ferocenylovou** skupinou (Wani et al., 2015). Detailnejšie poznatky o molekule (2.-39) sú uvedené v ďalšej časti textu.

- **Hydroxychlorochín (2.-5) nie je „iba“ antimalaricky účinnou molekulou**

- **Hydroxychlorochín (2.-5) versus koronavírus 2, spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm**

**Hydroxychlorochín (2.-5)** je menej toxickým hydroxyderivátom **chlorochínu (2.-4)**. Liečivo (2.-5) je slabou bázou, ktorá v endozómoch a lyzozómoch zvýši hodnotu *pH*. Tieto intracelulárne orgány sú veľmi dôležité pre fúziu membrán. Acidifikácia je nevyhnutná pre dozrievanie a správnu funkciu endozómov.

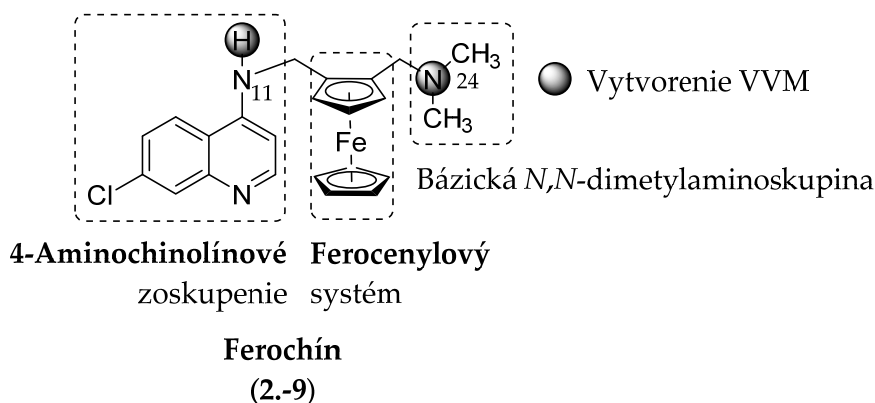
**Hydroxychlorochín (2.-5)** efektívne inhibuje vstup koronavírusu 2, spôsobujúceho ťažký akútny respiračný syndróm (z *angl.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; SARS-CoV-2) do bunky hostiteľa a prispieva aj k oslabeniu zápalovej odpovede. Pôsobenie **hydroxychlorochínu (2.-5)** proti SARS-CoV-2 je *zrejme* potenciovane (Andreani et al., 2020; Mégarbane & Scherrmann, 2020) simultánne podaným **azitromycínom (2.-27)**.

- **Ferochín (2.-9)**

- **Ferocenylové zoskupenie v molekule ferochínu (2.-9)**

**Ferochín (2.-9)** je prvým registrovaným organometalickým liečivom, v ktorého štruktúre je **ferocenylová** skupina kovalentne včlenená medzi **4-aminochinolínové** zoskupenie a bázický *N,N*-dialkylamín (obrázok 2.-7). Molekula (2.-9) patrí do skupiny **antimalarík tretej generácie**.

*Organometalický komplex* je všeobecne definovaný ako zlúčenina obsahujúca atóm kovu, ktorá má aspoň jednu priamu kovalentnú väzbu kov – uhlík (Gasser et al., 2011).



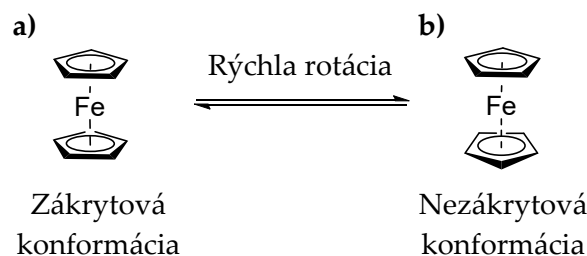
**Obrázok 2.-7** Znázornenie štruktúrnych fragmentov **ferochínu (2.-9)** a vytvorenia intramolekulovej väzby (s) vodíkovým mostíkom (VVM) medzi *H*-atómom na sekundárnom aminickom dusíku *N*11 a terciárnym *N*24-atómom postranného reťazca.

- **Rotácia ferocenylového fragmentu a jeho základné vlastnosti**

*Metalocénová jednotka (metaloceén)* je termín používaný na označenie zlúčeniny, ktorá je zložená z atómu prechodného prvku (kovu) a dvoch koordinovaných cyklopentadienylových ligandov vytvárajúcich tzv. *sendvičovú štruktúru*. Cyklopentadienylové anióny sú v paralelných rovinách a vyznačujú sa rovnakou dĺžkou aj silou väzieb (Santos et al., 2017).

Prvé publikačné zmienky o reálnej sendvičovej štruktúre **ferocénu** sú ešte z polovice minulého storočia a pochádzajú od Wilkinsona et al. (1952) aj Fischera a Pfaba (1952).

**Ferocén**  $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)]_2$  je v *zákrytovej konformácii* (z angl. eclipsed conformation; časť **a**) na obrázku 2.-8) so symetriou  $D_{5h}$  alebo v *nezákrytovej konformácii* (z angl. staggered conformation; časť **b**) na obrázku 2.-8) so symetriou  $D_{5d}$ .



**Obrázok 2.-8** Znázornenie **a**) zákrytovej konformácie (z angl. eclipsed conformation) so symetriou  $D_{5h}$  a **b**) nezákrytovej konformácie (z angl. staggered conformation) so symetriou  $D_{5d}$ .

V kontexte jednej staršej hypotézy je **ferocén** v kryštalickom stave *pravdepodobne* preferenčne v nezákrytovej konformácii, pretože sa medzi cyklopentadienylovými skupinami vytvorí niekoľko intermolekulových CH- $\pi$ -interakcií (Brock & Fu, 1997). Niektoré aktuálnejšie poznatky však skôr nasvedčujú situácii, že v kryštalickom stave je pre **ferocén** príznačná rotačná flexibilita (Bear et al., 2020).

Cyklopentadienylové kruhy **ferocénu** môžu prakticky voľne rotovať pozdĺž osi spájajúcej ich ťažiská, ak táto rotácia nie je limitovaná substituentmi v 1- a 1'-pozícii. Bariéra vnútornej rotácie cyklopentadienylových kruhov hodnotená štúdiami elektrónovej difrakcie v plynnej fáze je iba 4 kJ/mol.

*Unikátna* štruktúra **ferocénu**, ktorú pomenovali Woodward et al. (1952), sa vyznačuje výnimočnou kombináciou niekoľkých priaznivých vlastností. Tieto charakteristiky možno stručne sumarizovať (Astruc, 2017) – štruktúra **ferocénu**:

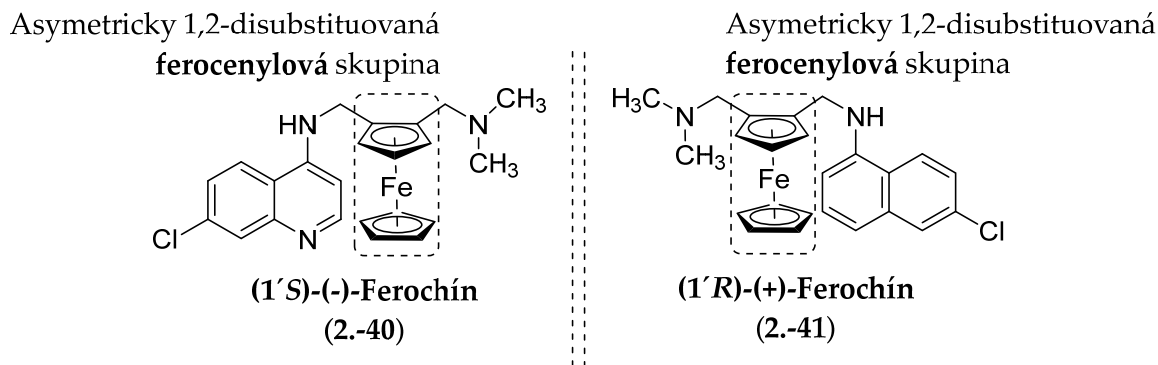
- i) je stabilná do 400 °C (má hodnotu  $t_f = 172,5$  °C) s Fe-atómom – centrom, ktoré má saturevanú elektrónovú konfiguráciu ako kryptón (Kr),
- ii) je reaktívna – pôsobí ako tzv. superaromatický elektrofil,
- iii) môže byť vhodným donorom elektrónov,
- iv) má vysokú hodnotu molového objemu aj molovej refraktivity,
- v) môže byť mierne reverzibilne oxidovaná,
- vi) je dobre rozpustná vo všetkých bežných organických rozpúšťadlách,
- vii) je odolná voči pôsobeniu vody, je stabilná na vzduchu a voči svetlu,
- viii) je široko využiteľná v organických syntézach, resp. v príprave biologicky účinných zlúčenín,
- ix) vyznačuje sa vysokou kapacitou chemickej modifikácie,
- x) bola navrhnutá ako arénový bioizostér, ktorý by vhodne moduloval farmakodynamické aj farmakokinetické vlastnosti projektovaných liečiv,

xi) má nízku toxicitu,

xii) je syntetizovateľná pri minimálnych ekonomických požiadavkách.

#### □ Vplyv štruktúrnej organizácie ferochínu (2.-9) na biologickú účinnosť

Liečivo (2.-9) sa vyznačuje planárnou chiralitou zásluhou nesymetricky 1,2-substituovanej **ferocenylovej** skupiny (obrázok 2.-9). **Ferochín (2.-9)** je často terapeuticky využívaný ako **racemát**, pretože efektívne **antimalarické** pôsobenie je asociované s touto **racemickou** formou.



**Obrázok 2.-9** Optické enantioméry ferochínu (2.-9), t. j. (1'S)-(-)-ferochín (2.-40) a (1'R)-(+)-ferochín (2.-41).

Opticky čisté **enantioméry ferochínu (2.-9)**, t. j. (1'S)-(-)-ferochín (2.-40) a (1'R)-(+)-ferochín (2.-41), účinkujú *in vitro* proti parazitom porovnateľne, **racemát** je však mierne aktívnejší *in vivo* proti *P. vinckei vinckei*. (1'R)-(+)-**Enantiomér (2.-41)** je účinnejší proti tomuto plazmódiu ako (1'S)-(-)-**enantiomér (2.-40)**, čo naznačuje ich rozdielne farmakokinetické vlastnosti. Cytotoxicita oboch **enantiomérov** je *de facto* porovnateľná (Dive & Biot, 2008; Wani et al., 2015).

#### □ Vytvorenie intramolekulových väzieb vodíkovým mostíkom v štruktúre ferochínu (2.-9) a ich vplyv na biologickú účinnosť

V molekule (2.-9) sa medzi *H*-atómom viazaným na sekundárny aminický dusík *N*11 a terciárnym aminickým dusíkom *N*24 vytvorí silná intramolekulová VVM s dĺžkou 2,17 Å. Táto nekovalentná interakcia (obrázok 2.-7) stabilizuje štruktúru neutrálneho **ferochínu (2.-9)**. Vytvorenie VVM, na ktorej participuje laterálny reťazec **ferochínu (2.-9)**, prispieva k:

- udržaniu geometrickej identity,
- potenciácii **antimalarickej** aktivity tohto liečiva.

Intramolekulová VVM v liečive (2.-9) je silnejšia ako VVM medzi *N*-atómom flexibilnejšieho laterálneho reťazca **chlorochínu (2.-4)** a *H*-atómom viazaným na sekundárnom dusíku.

Zlúčenina, v ktorej štruktúre je *H*-atóm na *N*11-atóme klasicky bioizostéricky monovalentne zamenený za  $\text{CH}_3$ -skupinu („H  $\times$   $\text{CH}_3$ “):

- má podobné fyzikálno-chemické vlastnosti ako **ferochín (2.-9)**,
- inhibuje vytvorenie **hemozoínu ( $\beta$ -hematínu)**,
- je významne menej účinná voči kmeňom, ktoré sú buď susceptibilné (citlivé) alebo rezistentné voči aktivite **chlorochínu (2.-4)**.

□ **Eventuálna bioizostérická modifikácia alkylového reťazca v štruktúre ferochínu (2.-9)**

Bioizostérická modifikácia, napríklad vloženie **ferocenylového** zoskupenia namiesto alkylového reťazca, je dysterapeutickým zásahom – takto projektovaný derivát neinteraguje s receptorom, resp. s príslušnými efektorovými miestami parazita.

□ **Význam ferocenylovej skupiny ferochínu (2.-9) v kontexte biologickej aktivity tohto liečiva**

**Ferocenylová skupina ferochínu (2.-9):**

i) interferuje s lipidovými štruktúrami a umožní terapeutiku (2.-9) ovplyvniť transportný systém, ktorý je zapojený do mechanizmu rezistencie voči liečbe malárie,

ii) pomáha zvýšiť koncentráciu tohto liečiva na správnom mieste v štruktúre parazita – vytvorenie **hemozoínu ( $\beta$ -hematínu)** je potom efektívne inhibované (Biot et al., 2005; 2009; Delhaes et al., 2002; Chavain et al., 2008),

iii) je redoxne aktívnym centrom, zvýši oxidačný stres produkciou reaktívnych  $\bullet$ OH-entít *via* Fentonovu reakciu (Dive & Biot, 2008).

□ **Lipofilita, acidobázické a elektrónové vlastnosti ferochínu (2.-9)**

**Ferochín (2.-9)** je lipofilnejším liečivom ako **chlorochín (2.-4)** – **ferochín (2.-9)** má hodnotu logaritmu distribučného koeficientu pri hodnote  $pH = 7,4$  ( $\log D_{7,4}$ ) 2,95; **chlorochín (2.-4)** má hodnotu  $\log D_{7,4} = 0,85$  – a je charakterizovaný aj nižšími hodnotami acidobázickej  $pK_a$ -konštanty ( $pK_{a1} = 8,19$  a  $pK_{a2} = 6,99$  *versus* 10,03 a 7,94).

Elektrónodonorné vlastnosti **ferocenylovej** skupiny a vytvorenie silnej VVM medzi *H*-atómom na sekundárnom *N*11 a „terminálnym“ terciárnym aminickým *N*24 môže prispieť k nižšej  $pK_a$ -hodnote. Liečivo (2.-9) pôsobí **antimalaricky** efektívnejšie ako **chlorochín (2.-4)** a je preferenčne lokalizované na rozhraní vodnej a lipidovej fázy.

□ **Význam *N*-atómu chinolínového jadra pre biologickú účinnosť ferochínu (2.-9)**

*N*-Atóm **chinolínového** systému **ferochínu (2.-9)** je *zrejme* nevyhnutný pre interakciu s **hemozoínom ( $\beta$ -hematínom)** – vytvorí sa amino– $\pi$ - aj kation– $\pi$ -interakcie. Prvá interakcia je spojená s pôsobením neutrálnej formy **ferochínu (2.-9)**, druhá interakcia je vytvorená medzi protonizovaným *N*-atómom a cieľovým biologickým miestom.

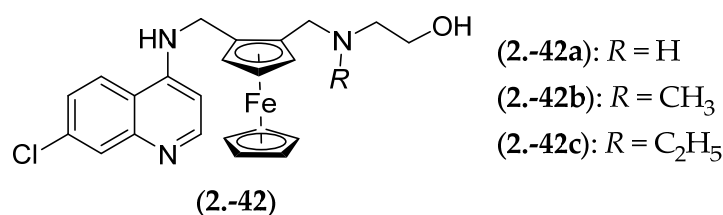
□ **Význam 4-aminochinolínovej skupiny pre biologickú účinnosť ferochínu (2.-9)**

**4-Aminochinolínové** zoskupenie je *klúčové* pre vytvorenie aromatických  $\pi$ - $\pi$ -interakcií ligandu s **hemozoínom ( $\beta$ -hematínom)**. 7-Cl-Substitúcia (najmä elektrónakceptorný účinok tohto substituenta) je *dôležitá* pre modulovanie distribúcie náboja na **4-aminochinolínovom** jadre (Dive & Biot, 2008).

□ **Hydroxyderiváty ferochínu (2.-9)**

Zlúčeniny zo série (2.-42), ktoré štruktúrne imitujú **hydroxychlorochín (2.-5)**, t. j. (2.-42a) – (2.-42c), sú „o niečo“ menej účinné **antimalariká** ako **ferochín (2.-9)**.





Tieto deriváty však možno považovať za efektívne antivirotiká (Biot et al., 2006) pôsobiace relatívne *selektívne* proti koronavírusu 1, spôsobujúcemu ťažký akútny respiračný syndróm (z *angl.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1; SARS-CoV alebo SARS-CoV-1).

#### □ Polyaminoderiváty ferochínu (2.-9)

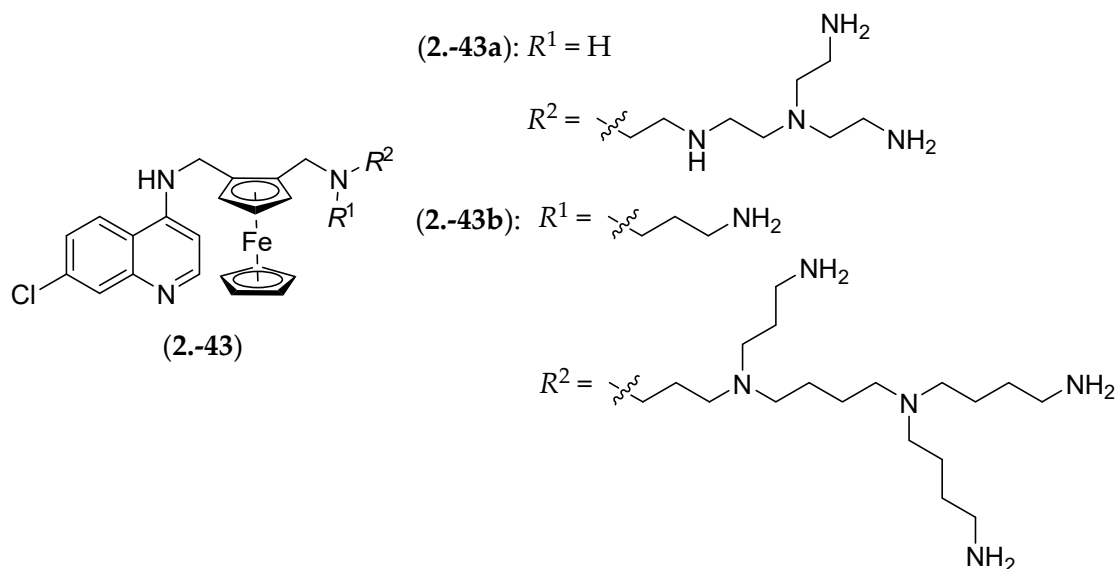
Tieto molekuly sú *selektívne* vychytávané parazitmi z rodu *Plasmodium* spp. mechanizmom, ktorý je podmienený membránovým potenciálom, a takto sú akumulované vo vnútri parazitov (Niemand et al., 2013). Zlúčeniny zo série (2.-43), t. j. (2.-43a) a (2.-43b), efektívne eliminujú kmeň NF54 (Stringer et al., 2019), ktorý je senzitívny voči pôsobeniu **chlorochínu** (2.-4).

#### □ Trioxaferochíny

**Trioxachíny** sú hybridné molekuly obsahujúce dve kovalentne prepojené zoskupenia, ktoré tvorili významnú súčasť príslušných farmakofórov, t. j. cyklický **1,2,4-trioxánový** systém a **4-aminochinolínové** jadro.

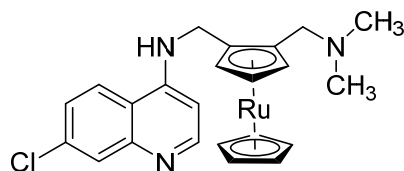
Deriváty **trioxaferochínu**, napríklad molekula (2.-39), sú hybridné zlúčeniny obsahujúce dve kovalentne prepojené zoskupenia (súčasťi farmakofórov) – cyklický **1,2,4-trioxánový** systém a **4-aminochinolínové** jadro. **4-Aminochinolínový** fragment je *dôležitou* štruktúrnou podmienkou vysokej **antimalarickej** aktivity týchto zlúčenín (Bellot et al., 2010). **Ferocenylový** fragment obidve „farmakofórové“ skupiny prepája (Wani et al., 2015).

**Trioxaferochíny** patriace do *prvej generácie* (Robert et al., 2002) boli *mimoriadne* efektívne proti kmeňom *P. falciparum*, rezistentným voči pôsobeniu **chlorochínu** (2.-4). Úspech týchto molekúl bol povzbudením pre ďalšiu projekciu a hodnotenie *in vitro* iných súborov hybridných derivátov obsahujúcich **ferocenylové** zoskupenie.



□ **Rutenochín (2.-44) – antimalaricky účinný derivát ferochínu (2.-9)**

**Rutenochín (2.-44)** a jeho analógy sú približne rovnako účinné proti kmeňom *P. falciparum*, ktoré sú susceptibilné (D10) alebo rezistentné (K1) voči pôsobeniu **chlorochínu (2.-4)**, ako **ferochín (2.-9)**. Tento poznatok zdôrazňuje význam lipofility **ferocenylového** fragmentu (Blackie et al., 2007) v kontexte **antimalarického** účinku derivátov **ferochínu (2.-9)**.



**Rutenochín  
(2.-44)**

□ **Toxicita ferochínu (2.-9) a jeho derivátov**

Toxicita liečiva **môže byť** „akceptovateľná vtedy, ak liečivo poškodzuje organizmus menej ako je poškodenie organizmu samotným ochorením“. Projekcia efektívnych **antimalarík** (a aj liečiv z iných farmakodynamických skupín), ktoré by pôsobili čo *najselektívnejšie* voči uvažovanému(-ým) biologickému(-ým) cieľu(-om) pri minimalizácii terapeuticky nezamýšľanej toxicity je však *absolútnou prioritou*.

Spirocyklizácia v bázičkej časti derivátu (2.-39) zo skupiny **trioxachínov** zníži toxicitu, a preto by táto molekula mohla byť veľmi sľubnou terapeutickou alternatívou (Bellot et al., 2010) voči **ferochínu (2.-9)**.

• **Pyronaridín (2.-2)**

□ **Štruktúra pyronaridínu (2.-2)**

**Pyronaridín (2.-2)** nie je novou zlúčeninou; v Číne sa používa v liečbe malárie približne 30 rokov. Toto liečivo je *de facto* štruktúrnou kombináciou **9-aminoakridínového** fragmentu **mepakrínu (2.-8)** a postranného reťazca **amodiachínu (2.-7)**. **Pyronaridín (2.-2)** je nielen efektívnym **antimalarikom**, ale vyznačuje sa aj veľmi sľubnou aktivitou *in vitro* proti vírusu Ebola (z *angl.* Ebola Virus; EBOV).

□ **Antivirotické pôsobenie pyronaridínu (2.-2) – interakcie tohto liečiva s efektorovými miestami vírusu Ebola**

Predpokladá sa, že molekula (2.-2) interaguje s glykoproteínom v EBOV (Lane & Ekins, 2020) *via* aromatické  $\pi$ - $\pi$ -interakcie s rezíduom príslušnej AMK. Interakcie medzi ligandom (2.-2) a vírusovou entitou by mohli byť posilnené vytvorením interakcie katión (protonizované centrum ligandu)- $\pi$  (rezíduum aromatickej AMK glykoproteínu v EBOV).

□ **Antivirotické pôsobenie pyronaridínu (2.-2) – interakcie tohto liečiva s efektorovými miestami koronavírusu 2, spôsobujúceho ťažký akútny respiračný syndróm**

Zlúčenina (2.-2) efektívne inhibuje aj SARS-CoV-2 v podmienkach *in vitro* (Gendrot et al., 2020). Predpokladá sa, že **pyronaridín (2.-2)** interaguje s väzbovou doménou relevantného receptora vírusu (Puhl et al., 2021), tzv. hrotového glykoproteínu (spike-glykoproteínu).

### 2.4.3 8-Aminochinolíny

- **Primachín (2.-11) a tafenochín (2.-12)**

- **Modifikácie štruktúrnych kompartmentov primachínu (2.-11) a ich vplyv na farmakodynamické, farmakokinetické a toxikologické vlastnosti projektovaných derivátov**

Zlepšenie biologickej dostupnosti, redukciu toxicity a / alebo prolongované **antimalarické** pôsobenie derivátov liečiva (2.-11) možno dosiahnuť vhodnými modifikáciami bicyklického **8-aminochinolínového** systému (**8-aminochinolíny** substituované na kruhu), SR (**8-aminochinolíny** modifikované v SR), alebo primárnej NH<sub>2</sub>-skupiny.

Deriváty **primachínu (2.-11)** však nemusia byť „iba“ efektívne **antimalariká**, ale aj protinádorovo pôsobiace zlúčeniny, antibakteriálne, antimykobakteriálne, antifungálne, antivírusovo, protizápalovo, antioxidantne alebo antikonvulzívne účinkujúce molekuly.

Hlavný zámer modifikovať terminálnu NH<sub>2</sub>-skupinu, napríklad inkorporovaním vhodne substituovaného (substituent *R*) reverzného amidu N(H)C(O)*R*, karbamátovej N(H)C(O)OR-skupiny, fragmentu urey N(H)C(O)N(H)*R*, hydroxyurey N(H)C(O)N(H)OR, acylsemikarbazidového zoskupenia N(H)C(O)N(H)N(H)C(O)*R*, N(H)C(O)N(H)N(H)C(O)N(H)*R*-bisureovej skupiny, ureidoamidového fragmentu N(H)C(O)N(H)C(*R*)HC(O)N(*R*<sup>1</sup>)(*R*<sup>2</sup>) alebo časti **vorinostatu**, spočíva v snahe zvýšiť metabolickú stabilitu príslušných derivátov tak, aby nevznikli biologicky (**antimalaricky** alebo protinádorovo) inaktívne metabolity a ani toxický **karboxyprimachín** (Kaur et al., 2011; Zorc et al., 2019).

- **Základy projekcie antimalaricky účinných hybridných zlúčenín na štruktúrnej platforme primachínu (2.-11)**

**Antimalaricky** efektívne hybridné zlúčeniny projektované na štruktúrnej platforme **primachínu (2.-11)** môžu obsahovať aj farmakofórovú časť **chlorochínu (2.-4)**, **artemisinínu (2.-19)** a jeho derivátov, vhodne substituovaného **tetraoxánu**, rôznych **peptidov** alebo AMK, biologicky účinných molekúl obsahujúcich **ferocenylové** zoskupenie – napríklad konjugáciou s **primachínom (2.-11)** vzniknú tzv. **primacény** – vhodne substituovaného **chinoxalín-N-oxidu**, **atorvastatínu** alebo *unikátneho skvaramidového* zoskupenia.

Tieto zoskupenia podieľajúce sa na vytvorení farmakofórov sú v štruktúre **primachínu (2.-11)** viazané na (pôvodnú) NH<sub>2</sub>-skupinu tohto liečiva (Zorc et al., 2019).

**Primachín (2.-11)** môže byť konjugovaný napríklad s rôznymi AMK (Zorc et al., 2019), obsahujúcimi:

- i) voľnú terminálnu NH<sub>2</sub>-skupinu,
- ii) SR a terminálnu NH<sub>2</sub>-skupinu **L-lyzínu** alebo **L-ornitínu**,
- iii) SR a COOH-skupinu **kyseliny asparágovej** alebo **kyseliny glutámovej**,
- iv) COOH-skupinu C-terminálneho konca **kyseliny asparágovej** alebo **kyseliny glutámovej**.

Konjugáty obsahujúce kationové AMK sú **antimalaricky** účinnejšie ako konjugáty, v ktorých štruktúre sú inkorporované aniónové skupiny alebo lipofilné zoskupenia (kyselín).

#### □ Dimerizácia primachínu (2.-11) a jej vplyv na biologické pôsobenie

V kontexte projekcie biologicky efektívnych zlúčenín je dimerizácia **8-aminochinolínov** menej preskúmanou stratégiou ako dimerizácia ich **4-aminoanalógov**.

Homodiméry primachínu (2.-11), v ktorých štruktúre sú dve „jednotky“ liečiva (2.-11) spojené jednou ureoskupinou (zlúčenina **I**), dvomi ureoskupinami (**II**), alebo SR, ktorý obsahuje dve ureoskupiny spojené CH<sub>2</sub>-mostíkom (**III**), rôzne inhibujú MCF7-bunkovú líniu adenokarcinómu prsníka a sú rôzne *selektívne* k týmto NB.

Zlúčenina **II** efektívne a *vysokoselektívne* inhibuje proliferáciu MCF7-bunkovej línie, molekula **I** je menej účinná, ale *vysokoselektívna*, dimér III však pomerne slabo inhibuje proliferáciu týchto NB. Molekuly **I** a **II** efektívne inhibujú aj vývojový cyklus *P. falciparum* (kmeňa NF54) v erytrocytárnom štádiu (Levatić et al., 2018; Pavić et al., 2014; 2019; Šimunović et al., 2009).

SR medzi dvoma „jednotkami“ **primachínu (2.-11)** môže byť aj fragment dikarboxylových kyselín obsahujúci 4 – 8 C-atómov – napríklad **kyseliny jantarovej, fumarovej, maleínovej, glutarovej, adipovej, pimelovej, suberovej** alebo **itakónovej**.

Dĺžka aj typ SR medzi dvoma aminoskupinami významne moduluje **antimalarické** a antiproliferatívne pôsobenie príslušných dimérov.

Dimér, ktorý obsahuje reťazec z **kyseliny fumarovej**, najúčinnšie inhibuje *in vitro* vývojový (životný) cyklus *P. berghei*. Dimér, ktorý obsahuje reťazec z **kyseliny adipovej**, efektívne inhibuje *in vitro* proliferáciu MCF7-bunkovej línie. Vysoká *selektívnosť* antiproliferatívneho účinku voči týmto NB je zistená pre diméry obsahujúce reťazec z **kyseliny fumarovej** a **kyseliny suberovej** (Pavić et al., 2019).

#### □ Tafenochín (2.-12) – efektívne antimalarikum a perspektívne antivirotikum

**Tafenochín (2.-12)**, 5-fenoxyderivát **primachínu (2.-11)**, môže byť vnímaný ako *proliečivo*, ktoré je aktivované v pečeni pôsobením izoenzýmu CYP2D6 na aktívny metabolit (Najjar & Karaman, 2019). **Tafenochín (2.-12)** je **antimalaricky** niekoľkonásobne účinnejší, menej toxický a má dlhší plazmatický polčas (Shiraki et al., 2011) ako liečivo (2.-11). Zlúčenina (2.-12) obsahuje stereogénne centrum, je však aplikovaná v racemickej forme (Brocks & Mehvar, 2003).

Hodnotenia *in silico* indikujú, že **tafenochín (2.-12)** by mohol inhibovať hlavnú proteázu (z *angl.* main protease; M<sup>pro</sup>) v SARS-CoV-2. Toto liečivo *pravdepodobne* nekovalentne interaguje s aktívnym miestom M<sup>pro</sup>. Hydrofóbne **chinolínové** jadro je lokalizované v blízkosti katalytických diád M<sup>pro</sup>, vytvorí VVM s postranným reťazcom rezídua príslušnej AMK, a takto blokuje prístup substrátov k aktívnemu miestu. Pentán-1,4-diaminozospúenie interaguje s relevantnými AMK hlboko v tzv. podjednotke S2 v M<sup>pro</sup>; terminálna (primárna) aminoskupina vytvorí dve VVM s O-atómami v rezíduách AMK enzýmu.

O-(3-CF<sub>3</sub>-Fenyl)-zospúenie liečiva vytvorí hydrofóbne interakcie s rezíduami AMK v tzv. S1-podjednotke; zmienené neväzbové kontakty sú stabilizované dvomi VVM medzi F-atómami a fragmentmi AMK v tzv. hlavnom reťazci M<sup>pro</sup>. Tieto interakcie indukujú významné konformačné zmeny v tzv. oblasti slučky (z *angl.* loop region) enzýmu (Chen et al., 2022).

#### 2.4.4 Biguanidy

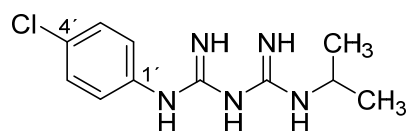
- **Proguanil (2.-45)**

- **Proguanil – modifikácie na aromatickom systéme**

Elektrónakceptorné substituenty viazané na aromatickom jadre derivátov **proguanilu (2.-45)** *spravidla* potenciejú **antimalarické** pôsobenie, CN-skupina však eliminuje tento typ biologickej aktivity. Klasická bioizostérická monovalentná zámena „4'-Cl × 4'-Br“ alebo „4'-Cl × 4'-I“ neznižuje účinnosť, viazanie ďalšieho substituenta do 2'- alebo 6'-pozície ju však úplne eliminuje. 3',4'-Disubstitúcia na aromatickom systéme (**chlórproguanil**) je prospešná v kontexte zámeru potenciovať aktivitu.

- **Proguanil – substitúcia na N-atónoch**

Eventuálna alkylácia N1-, N2- alebo N4-atómu významne zníži alebo úplne eliminuje **antimalarické** pôsobenie (Crowther et al., 1951).



**Proguanil**  
(2.-45)

- **Atoguanil – kombinácia atovachónu (1.-19) a proguanilu (2.-45)**

**Atoguanil** je komplexná soľ v klinickom skúšaní vytvorená z **atovachónu (1.-19)** – OH-skupina je deprotonovaná – a **proguanilu (2.-45)** – NH-zoskupenie, ktoré je „bližšie“ k aromatickému jadru, je protonizované.

#### 2.4.5 Artemisiníny (1,2,4-trioxány) a ich deriváty

- **Všeobecný pohľad na biologické účinky artemisinínov**

- **Artemisiníny sú nielen efektívnymi antimalarikami**

**Artemisiníny (1,2,4-trioxány)** sa vyznačujú pomerne širokou paletou biologických účinkov. Tieto zlúčeniny sú nielen účinnými **antimalarikami**, ale aj antivirotikami, antibakteriálnymi liečivami, antimykobakteriálnymi zlúčeninami, anobezikami, protirakovinovo pôsobiacimi molekulami, antidiabetikami, protizápalovými liečivami, antifibrotikami alebo zlúčeninami, ktoré sa uplatňujú v liečbe leishmaniázy. Imunomodulačné účinky týchto molekúl sú takisto pomerne dobre známe.

- **Artemisinín (2.-19)**

- **Pôvod artemisinínu (2.-19)**

Štruktúrne komplexné liečivo (2.-19) prírodného pôvodu je seskviterpénový **laktón**, ktorý bol prvýkrát izolovaný čínskymi výskumníkmi v r. 1972 z rastliny *Artemisia annua* L. (Asteraceae). Táto rastlina je využívaná v tradičnej čínskej medicíne už viac ako 2000 rokov na tlmenie symptómov zimnice a horúčky. *Zásadný* progres v izolácii **artemisinínu (2.-19)** bol spojený s bádáním Youyoua Tu, ktorý sa nechal inšpirovať detailami metód využitia rastlín

*Artemisia*, publikovanými v r. 1963 v knihe Ge Honga *Zhou Hou Bei Ji Fang* (Praktické terapie pre núdzové situácie). Youyou Tu bol za svoje úsilie ocenený v r. 2015 Nobelovou cenou v oblasti fyziológie a medicíny (Guo, 2016).

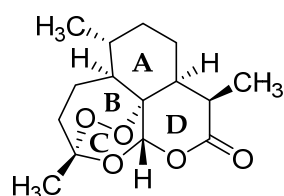
#### □ Tetracyklický systém artemisinínu (2.-19)

**Artemisinín (2.-19)** obsahuje tetracyklické jadro a *unikátny* peroxidový mostík, t. j. **1,2,4-trioxánový** kruh, ktorý je pre **antimalarickú** aktivitu *klúčový*. **Deoxyartemisinín**, v ktorého štruktúre tento mostík absentuje, je **antimalaricky** neúčinný (Patel et al., 2021).

Kruhy tetracyklického systému zlúčeniny (2.-19), ktorá má (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,12*S*,12*aR*)-absolútnu konfiguráciu, sú označené písmenami **A – D**, majú *špecifickú konformáciu* a *vzájomne špecifickú orientáciu* (obrázok 2.-10).

6-Článkový kruh **A** je v stoličkovej konformácii, 7-článkový cyklus **B** obsahuje éterový mostík, 6-článkový kruh **C** obsahuje éterový aj peroxidový mostík a 6-článkový cyklus **D** je v tzv. vytočenej stoličkovej konformácii (Alia et al., 2020).

Cykly **A** a **B**, **A** a **D** aj **C** a **D** sú vo vzájomnej *cis*-orientácii (*cis*-spojení), kruhy **B** a **C** sú vo vzájomnej *trans*-orientácii (*trans*-spojení).



**Artemisinín**  
(2.-19)

Kruhové systémy **A – D**:

a) špecifická konformácia,

b) vzájomne špecifická orientácia.

**Obrázok 2.-10** Označenie cyklického systému v štruktúre **artemisinínu (2.-19)**.

#### □ Biologická dostupnosť artemisinínu (2.-19) a jeho derivátov

**Artemisinín (2.-19)** je „veľmi problematicky“ rozpustný nielen vo vodnom prostredí, ale aj v lipofilných rozpúšťadlách, z GIT je nedostatočne absorbovaný a jeho biologická dostupnosť je pomerne nízka (8 – 10 %). Liečivo (2.-19) podlieha rýchlej a extenzívnej biotransformácii *in vivo*. Senzitívnosť parazitov z rodu *Plasmodium* spp. voči pôsobeniu **artemisinínu (2.-19)** sa však postupne redukuje.

**Deoxyartemisinín** vznikne *in vivo* vo fáze I biotransformácie **artemisinínu (2.-19)**. Tento metabolit, ktorý neobsahuje peroxidový mostík (**1,2,4-trioxánový** kruh) ale „iba“ éterové premostenie (v cykle **C** sú dve éterové zoskupenia), je **antimalaricky de facto** neúčinný, pôsobí však protizápalovo a antiulcerózne.

**10-Deoxyartemisinín** vznikne „odstránením“ CO-skupiny v 10-pozícii, t. j. modifikáciou „CO × CH<sub>2</sub>“, má zachovaný endoperoxidový mostík (**1,2,4-trioxánový** kruh), a preto sa vyznačuje významnou **antimalarickou** aktivitou – vyššou ako v prípade **artemisinínu (2.-19)**. Tento syntetický derivát **artemisinínu (2.-19)** pôsobí aj protinádorovo a protiangiózne.

Biologická dostupnosť **artemisinínových** zlúčenín stúpa v poradí: **dihydroartemisinín (DHA; 2.-20)** – vznikne redukciou 10-CO-skupiny na 10-C(OH)H-zoskupenie – **artemisinín (2.-19)** a **10-deoxyartemisinín**. Znamená to, že strata peroxidového mostíka (**1,2,4-trioxá-**

nového kruhu) by mohla negatívne ovplyvniť nielen **antimalarickú** účinnosť, ale aj mieru absorpcie z GIT, resp. biologickú dostupnosť (Balint, 2001; Fu et al., 2021).

- **Zlúčeniny štruktúrne odvodené od artemisinínu (2.-19)**

- **Dihydroartemisinín (DHA; 2.-20) a niektoré jeho štruktúrne modifikácie**

DHA (2.-20), ktorý je známy aj pod označením **artenimol**, vznikne redukciou CO-skupiny **artemisinínu (2.-19)**. Obmeny štruktúry DHA (2.-20) viedli k syntéze **artesunanu sodného (2.-23)** – toto liečivo je rozpustné vo vode, **artemeteru (2.-21)** aj **arteéteru (2.-22)** – obidva deriváty sú rozpustné v lipofilných médiách.

Zlúčeniny (2.-20) – (2.-23), u ktorých bola zistená významne zvýšená **antimalarická** aktivita, patria do *prvej terapeutickej línie* – sú súčasťou kombinovanej terapie založenej na **artemisiníne (2.-19)** a jeho derivátoch.

- **Farmakokinetické vlastnosti artemisinínov**

- **Farmakokinetické parametre artemisinínov – prvotný „kameň úrazu“**

**Artemisiníny** sú účinné a bezpečné **antimalariká**, ktoré rýchlo eliminujú parazita, vyznačujú sa však „zľahka problematickými“ farmakokinetickými vlastnosťami, napríklad:

- i) polčasy ich eliminácie sú relatívne krátke – menej ako 5 h,
- ii) majú relatívne nízku biologickú dostupnosť.

Využitie **artemisinínov** v monoterapeutickej intervencii voči malárii je pomerne diskutabilné, a preto sa uplatňujú v kombinovanej terapii.

- **Prvá generácia artemisinínov versus druhá generácia artemisinínov**

- **Niektoré rozdiely medzi liečivami patriacimi do prvej generácie artemisinínov a druhej generácie artemisinínov**

Liečivá, ktoré sú zaradené do *prvej generácie* a *druhej generácie artemisinínov*, majú rozdielne:

- i) biologické pôsobenie,
- ii) farmakokinetické parametre,
- iii) toxikologické charakteristiky.

- **Prvá generácia artemisinínov**

- **Ovplyvnenie toxikologických vlastností artemisinínov**

Zníženie toxicity **artemisinínu (2.-19)** aj **DHA (2.-20)** sa docielilo projekciou a syntézou alkylovaných derivátov **DHA (2.-20)**, t. j. **artemeteru (2.-21)** a **artéteru (2.-22)**. Tieto deriváty sú účinné *in vitro* aj *in vivo* proti tzv. multidrug-rezistentným formám malárie.

- **Niektoré nevýhody artemisinínov z prvej generácie**

Niektoré úskalia vyplývajúce z použitia **artemisinínov** patriacich do *prvej generácie* spočívajú v pomerne vysokých ekonomických nákladoch na liečbu, neadekvátnej biologickej

dostupnosti týchto liečiv, ich nedostatočných polčasoch eliminácie a problematickej (relatívne vysokej) toxicite (Patel et al., 2021).

#### □ Kyselina artesunová a artesunan sodný (2.-23)

**Kyselina artesunová** je semisyntetickým derivátom – hemiacetylová OH-skupina v **DHA (2.-20)** je acetylovaná s **kyselinou jantarovou**. Esterová väzba v štruktúre **kyseliny artesunovej** je ľahko štiepená, a takto vznikne biologicky aktívny **DHA (2.-20)**. Reálna terapeutická využiteľnosť tejto kyseliny je však otázna kvôli ľahkej hydrolýze esterovej väzby a veľmi krátkemu plazmatickému polčasu (20 – 30 min).

Esterová väzba v štruktúre **artesunanu sodného (2.-23)** je rýchle štiepená a uvoľní sa **DHA (2.-20)**. Vyhovujúca rozpustnosť liečiva (2.-23) vo vodnom prostredí je asociovaná s prítomnosťou karboxylátovej skupiny (Kumari et al., 2019).

#### • Druhá generácia artemisinínov

##### □ Niektoré benefi ciálne štruktúrne modifikácie

Vhodné zmeny v štruktúre liečiv z *prvej generácie artemisinínov* zlepšili biologickú dostupnosť a minimalizovali toxicitu zlúčenín patriacich do *druhej generácie*. Projekcia perspektívnych **artemisinínov** z *druhej generácie* súvisí so štruktúrnymi modifikáciami na C6-, C10-, C11- a C16-atóme **artemisinínu (2.-19)**.

Stericky objemné substituenty v C6-pozícii **artemisinínu (2.-19)**, napríklad benzyl alebo 2-morfolinoetoxyfenyl, môžu zlepšiť **antimalarické** pôsobenie *in vitro* aj *in vivo*.

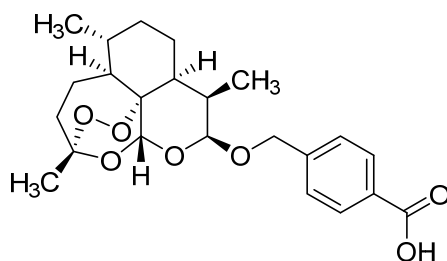
Zvýšenie stability aj odolnosti voči hydrolýze možno dosiahnuť projekciou vhodných analógov, ktoré majú na C10-atóme viazané C–O-, C–C- alebo C–N-zoskupenie.

Vhodná modifikácia substituenta na C11 zníži neurotoxické pôsobenie projektovaných derivátov (Patel et al., 2021).

Projekcia a syntéza hybridných zlúčenín, ktorých jedna časť je vytvorená z fragmentu, resp. farmakofóru **artemisinínových** derivátov, je veľmi vhodnou alternatívou, ako potencovať **antimalarické** pôsobenie.

##### □ Kyselina artelinová (2.-46)

**Kyselina artelinová (2.-46)** je derivátom **artemisinínu (2.-19)**, sodná soľ tejto kyseliny (2.-24) má podobnú **antimalarickú** účinnosť ako **artemeter (2.-21)** alebo **artéter (2.-22)**.



Kyselina artelinová  
(2.-46)



- **Štruktúra artemisinínov *versus* ich biologické účinky**

- **Význam peroxidového (1,2,4-trioxánového) mostíka v štruktúre artemisinínov**

Biologické pôsobenie **artemisinínov** priamo súvisí s ich špecifickou chemickou štruktúrou. Charakteristický endoperoxidový mostík (**1,2,4-trioxánové** zoskupenie) v štruktúre týchto liečiv môže byť vo vnútri infikovaných erytrocytov štiepený. Analógy **artemisinínov**, ktoré neobsahujú zmienený fragment, sú **antimalaricky** neúčinné.

Štiepením endoperoxidového mostíka vzniknú vysokoreaktívne radikály uhlíka (!), ktoré môžu alkylovať susceptibilné celulárne metabolity, a takto generovať ROS. Aktivita ROS potom eliminuje parazita (Patel et al., 2021).

- **Chemizmus antimalarického pôsobenia artemisinínov**

**Artemisiníny** sú *de facto* **proliečivami** špecificky aktivovanými intracelulárnym prostredím a / alebo vnútorným prostredím parazita.

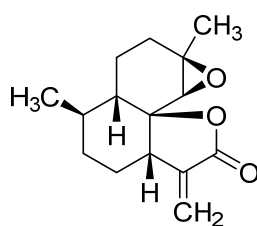
Pôvodne sa predpokladalo, že voľné  $Fe^{2+}$ -ióny sú aktivačným faktorom **artemisinínu** (2.-19). Toto liečivo je „rozložené“ v procese, ktorý je podmienený železom – nastane tzv. konverzia **artemisinínu** (2.-19) na radikály uhlíka *via* generovanie oxyradikálov a potom elektrónovým preusporiadaním. Niektorí autori usudzujú, že *pravdepodobnejšia* alternatíva *zrejme* spočíva v pôsobení **hému** ako aktivátora **artemisinínu** (2.-19).

- **Liečivá štruktúrne odvodené od artemisinínu (2.-19), ktoré sú schválené v terapii malárie**

V tejto skupine liečiv možno nájsť napríklad **DHA** (2.-20), dvojzložkovú kombináciu **artemeter** (2.-21) – **lumefantrín** (2.-1), **arteéter** (2.-22), **artesunan sodný** (2.-23) alebo **artemizón** (2.-25).

- **Ďalšie antimalariká odvodené od artemisinínu (2.-19), ktoré sú účinné *in vivo***

V tejto skupine liečiv možno nájsť **kyselinu artemisovú** (2.-26) alebo **arteanuín B** (2.-47), lipofilný seskviterpénový  $\gamma$ -laktón.



**Arteanuín B**  
(2.-47)

- **Protinádorové pôsobenie artemisinínov a niektoré možnosti projekcie perspektívnych protinádorovo účinkujúcich liečiv na štruktúrnej platforme týchto unikátnych zlúčenín**

- **Rakovina a tumorigenéza**

**Rakovina** je všeobecný termín označujúci viac ako 200 malignít, ktoré sa vzájomne odlišujú genetickou podstatou, etiológiou, progresiou a finálnym klinickým prejavom. **Onkologické ochorenia** sú charakterizované nekontrolovanou proliferáciou a rastom buniek a aj ich rozšírením do vzdialených orgánov a tkanív, metastázami (Malík, 2022; Ward et al., 2021).

*Tumorigenéza* (alternatívne termíny sú *tumorogenéza*, *karcinogenéza* alebo *kancerogenéza*) je viackrokovým procesom vyúsťujúcim do vytvorenia NB a nádorového tkaniva / ložiska. V tomto nesmierne zložitom procese sú reflektované genetické zmeny (Malík, 2022; Ward et al., 2021) vrátane tzv. malých zmien v sekvencii DNA (napríklad bodové mutácie), alebo rozsiahlejšie chromozómové aberácie (translokácie, delécie a amplifikácie) a zmeny, ktoré sú asociované s dysfunkciou epigenetickej kontroly (aberrantná metylácia DNA alebo acetylácia histónov).

V r. 2020 bolo oficiálne diagnostikovaných viac ako 19,3 miliónov nových prípadov onkologických ochorení a oficiálne potvrdených viac ako 10,0 miliónov úmrtí, ktorých príčinou bol tento typ ochorenia. Štatistické ukazovatele z databázy GLOBOCAN, ktorá je vytvorená a každoročne aktualizovaná Medzinárodnou agentúrou pre výskum rakoviny (z *angl.* International Agency for Research on Cancer), za r. 2020 poukazujú na možné 20% riziko, že človek bude do 75. roku života sužovaný rakovinou a možné 10% riziko, že onkologické ochorenie bude príčinou jeho úmrtia (Ferlay et al., 2021).

□ **Terpenoidy – vhodné štruktúry pre projekciu efektívnych protinádorovo účinkujúcich molekúl**

#### **i) Základné rozdelenie terpenoidov**

Prírodné (prirodzene sa vyskytujúce) **terpenoidy** obsahujú variabilný počet izoprénových (2-metylbuta-1,3-diénových) jednotiek, tzv. C<sub>5</sub>-jednotiek, ktoré sú vzájomne spojené v smere hlava – hlava (z *angl.* head-to-head) alebo hlava – chvost (z *angl.* head-to-tail). **Terpenoidmi** sú **monoterpény** (C<sub>10</sub>), **seskviterpény** (C<sub>15</sub>), **diterpény** (C<sub>20</sub>) a **triterpény** (C<sub>30</sub>).

Prírodné (prirodzene sa vyskytujúce) **terpénové laktóny** tvoria veľkú skupinu biologicky účinných molekúl – patria sem napríklad **γ-laktóny** (obsahujú 5-článkový heterocyklický tetrahydrofuranový systém) alebo **δ-laktóny** (obsahujú 6-článkový heterocyklický tetrahydropyránový systém). **Artemisinín (2.-19)** je zástupcom **seskviterpénových laktónov** (Ren & Kinghorn, 2020).

Pôsobenie zlúčeniny (2.-19) proti NB je *zrejme* založené *aj* na podobných mechanizmoch, ktoré súvisia s jej **antimalarickým** účinkom. NB obsahujú vyššiu koncentráciu iónov Fe<sup>2+</sup> ako normálne (zdravé) bunky. Detailnejší pohľad je prezentovaný v ďalšej časti textu.

#### **ii) Homeostáza železa a jej narušenie v nádorových bunkách**

Železo je *klúčovým* prechodným prvkom pre prežitie všetkých živých organizmov kvôli jeho *nezastupiteľnému* významu v metabolických procesoch vrátane syntézy DNA, transportu kyslíka a elektrónovému transportu.

Ludský organizmus však železo syntetizovať nedokáže, a preto ho prijíma v potrave. Železo z potravinových zdrojov je absorbované v *duodenum* vo forme iónov Fe<sup>2+</sup> aktivitou duodenálneho cytochrómu b. Tieto ióny sú do enterocytov transportované divalentným transportérom kovov 1 (z *angl.* divalent metal transporter 1). Ióny Fe<sup>2+</sup> potom „opúšťajú“ enterocyty pôsobením efluxnej pumpy pre železo – feroportínu, ktorý sa spája s oxidázou hefaestínom, a takto sú ióny Fe<sup>2+</sup> oxidované na Fe<sup>3+</sup>. Transferín (Tf) môže viazať dva ióny Fe<sup>3+</sup>,

*selektívne* interagovať (viazať sa) s receptorom 1 pre transferín (Tf-R-1) a potom je endocytózou transportovaný do bunky.

Tf-R-1 a hepcidín – hlavný regulátor pre systémovú homeostázu železa – sú nadmerne exprimované na membráne NB niektorých typov nádorov, výskyt ferroportínu je nižší. Relatívne nízka hodnota *pH* v endozómoch a lyzozómoch destabilizuje väzbu medzi  $Fe^{3+}$  a Tf a uvoľnené ióny sú potom intracelulárne redukované na  $Fe^{2+}$ .

Ióny  $Fe^{2+}$ , ktoré sú zastúpené v NB v pomerne vysokej koncentrácii, katalyzujú produkciu ROS, ktoré poškadzujú biomolekuly – proteíny, uhľovodíky, lipidy a DNA. NB sa vyznačujú minimálnou, resp. limitovanou expresiou antioxidantne účinkujúcich enzýmov, ktoré sú schopné zhasť radikálové entity (Maitra & Dutta, 2020).

### iii) Protinádorová aktivita niektorých artemisinínov

Oxidačné štiepenie peroxidového mostíka (**1,2,4-trioxánového** zoskupenia) v štruktúre **artemisinínov** katalytickou aktivitou intracelulárnych iónov  $Fe^{2+}$  potom generuje ROS, a takto indukuje oxidačný stres, poškodenie DNA, alkyláciu cieľových proteínov a *selektívnu* apoptózu.

**Artemisinín (2.-19)** inhibuje aj metastatické procesy, signálne dráhy v NB a angiogénu (Fröhlich et al., 2016).

**DHA (2.-20)** aj **kyselina artesunová** supresorujú špecifické signálne dráhy (Ren & Kinghorn, 2020) a inaktivujú *in vivo* fibroblasty asociované s rakovinou (hodnotené na experimentálnych animálnych modeloch). Obidve molekuly sú aktuálne súčasťou niekoľkých klinických štúdií fokusovaných na terapiu niektorých onkologických ochorení.

### iv) Niekoľko vhodných štruktúrnych modifikácií, ktoré môžu potenciovať protinádorový účinok zlúčenín projektovaných na štruktúrnom pôdoryse artemisinínov

Redukcia 10-CO-skupiny **artemisinínu (2.-19)** na 10-C(OH)H-zoskupenie zvýši cytotoxické pôsobenie (Ren & Kinghorn, 2020).

*Mimoriadne* zaujímavé stratégie v projekcii protinádorovo účinných molekúl vychádzajúcich zo štruktúry **artemisinínov** spočívajú v precíznom návrhu, syntéze a (najčastejšie) hodnotení *in vitro* dimérových aj hybridných derivátov. Tieto ciele prístupy môžu významne potenciovať farmakodynamiku, zvýšiť *selektívnosť* pôsobenia, zlepšiť farmakokinetické a toxikologické ukazovatele a aj limitovať rezistenciu príslušných línii NB voči aktivite takto navrhnutých zlúčenín (Zhang et al., 2018).

#### a) Projekcia dimérových zlúčenín

Dva monoméry **artemisinínov** môžu byť spojené do diméru správne zvoleným SR – najčastejšie cez C10-pozíciu v ich štruktúre.

SR v týchto symetrických alebo asymetrických diméroch však nie je dôležitý „iba“ z pohľadu premostenia dvoch monomérových jednotiek **artemisinínov** alebo udržania celkovej geometrie projektovaných dimérov. Štruktúra SR, t. j. jeho dĺžka, zastúpenie jednoduchých aj násobných väzieb, heteroatómov, acyklických funkčných skupín, (hetero)cyklických nearomatických / aromatických fragmentov, typ aj počet stereogénnych centier, je pre protinádorovú aktivitu *zásadná*.

Zdanlivo štruktúrne simplexná modifikácia SR môže *veľmi významne* modulovať schopnosť derivátov inhibovať proliferáciu rôznych línii NB.

Niektoré homodiméry artemisinínu (2.-19), t. j. symetrické diméry vytvorené vhodným premostením dvoch molekúl liečiva (2.-19), ktoré majú voľnú OH-skupinu viazanú na uhľovodíkovom skelete SR, sú efektívnejšie protinádorové zlúčeniny ako štruktúrne podobné homodiméry bez zmieneneho hydrofilného zoskupenia.

Zaujímavým poznatkom je, že stabilita zvoleného SR, napríklad jeho odolnosť voči eventuálnemu hydrolytickému štiepeniu, je dôležitejším faktorom pre potenciáciu **antimalarického** pôsobenia dimérov ako pre ich protinádorovú aktivitu.

Vyššia protinádorová účinnosť symetrických aj asymetrických dimérov artemisinínov súvisí s ich *polyvalenciou* – schopnosťou vytvoriť viacero interakcií s relevantným(-i) biologickým(-i) cieľom(-mi), t. j. receptormi, DNA alebo so sekvenčne špecifickým transkripčným nukleárnym faktorom  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). NF- $\kappa\text{B}$  plní *mimoriadne* dôležité úlohy v celulárnych signálnych dráhach, odpovediach IS a pri progresii niektorých typov rakoviny (Fröhlich et al., 2016).

Diméry pôsobia pomerne často významne menej cytotoxicky voči normálnym (zdravým, netransformovaným) bunkám ako monoméry. Znamenalo by to, že biotransformačné dráhy v normálnych bunkách, resp. v bunkách, na ktoré pôsobia monoméry, sú aktivitou dimérov ovplyvnené v menšom rozsahu. Možno preto formulovať *hypotézu*, že aktívne centrá enzýmov, ktoré môžu byť inhibované monomérmi, by nemuseli byť inhibované (blokované) stéricky objemnejšími dimérmi.

Detoxifikačné procesy v NB, t. j. „zbavenie sa“ cytotoxicky účinných zlúčenín transportom do extracelulárneho priestoru, môžu byť sprostredkované aktivitou transmembránových transportných proteínov, napríklad P-glykoproteínu (P-gp) alebo proteínu asociovaného s rezistenciou voči pôsobeniu viacerých liečiv (z *angl.* multidrug resistance-associated protein).

Diméry biologicky účinných zlúčenín môžu inhibovať tento transport, a teda *hypotéza*, podľa ktorej by diméry artemisinínov mohli efektívne inhibovať P-gp, resp. transport mediovaný P-gp, je logická (Fröhlich et al., 2016; Chow & Chan, 2009).

Projekcia trimérov artemisinínov však nemusí automaticky byť najvhodnejšou stratégiou v projekcii protinádorovo vysokoefektívnych zlúčenín. Hodnotenie aktivity *in vitro* skupiny trimérových derivátov obsahujúcich tri monoméry **DHA (2.-20)** napríklad ukázalo, že schopnosť testovaných trimérov inhibovať proliferáciu *in vitro* HeLa-, K562-, HepG2- aj H322-bunkovej línie nebola štaticky významnejšia ako inhibičná aktivita príslušných dimérov (Zou et al., 2021),

## **b) Projekcia hybridných zlúčenín**

Rakovina je (aj) geneticky podmienené ochorenie, na ktorého vzniku a progresii sa podieľa mnoho biologických procesov. Výskyt tzv. *mutátorového fenotypu*, t. j. zvýšenie rýchlosti (miery) mutácie NB, indikuje možnosť rozvoja adaptívnej rezistencie tumorov. Projekcia protinádorových liečiv, ktoré by simultánne vysokoefektívne pôsobili na viac ako jeden biologický cieľ, je preto vysokorelevantnou stratégiou.

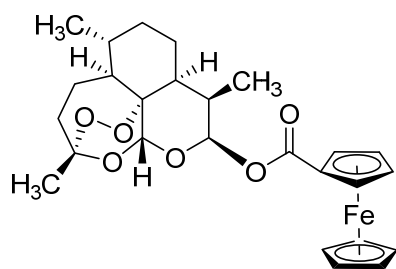
Limitácia „klasických“ (nehybridizovaných, tzv. pôvodných) **artemisinínov** môže spočívať aj v ich genotoxickej aktivite (Ren & Kinghorn, 2020).

Projekcia a syntéza hybridných zlúčenín na štruktúrnom pôdoryse **artemisinínov** sa teší *mimoriadnej* pozornosti farmaceutických chemikov. Doteraz bolo pripravených a hodnotených niekoľko stoviek (tisícov?) takýchto derivátov, pre názornosť je v tejto časti učebného textu uvedených iba niekoľko príkladov.

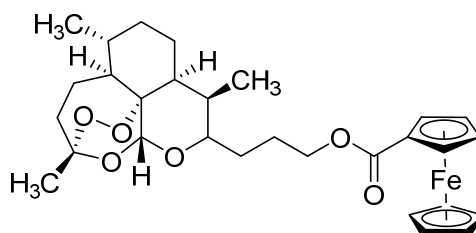
Hybridná zlúčenina (2.-48) obsahujúca farmakofór **artemisinínu** (2.-19) a **ferocenylové** zoskupenie je *mimoriadne* efektívna *in vitro* proti tzv. divokému typu bunkovej línie lymfoblastómu ľudí (CCRF-CEM-bunková línia) aj proti leukemickým bunkám rezistentným voči viacerým liečivám (CEM/ADR5000-bunková línia). Tieto NB (bunkové línie) nadmerne exprimujú P-gp.

Vloženie uhľovodíkového SR medzi **artemisinínové** (2.-19) a **ferocenylové** zoskupenie zásadne neovplyvní schopnosť derivátu (2.-49) inhibovať *in vitro* obidve línie NB v porovnaní s inhibičnou schopnosťou zlúčeniny (2.-48).

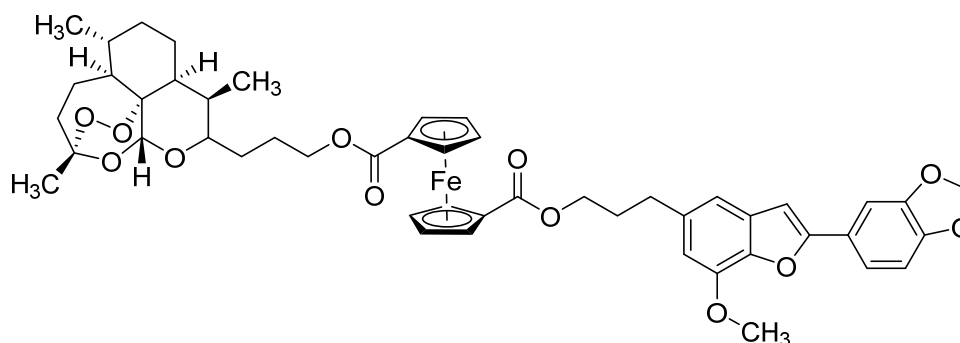
Vloženie **egonolového** fragmentu zvýši aktivitu proti CCRF-CEM-bunkovej línii, ale významne redukuje inhibičné pôsobenie proti nádorovým CEM/ADR5000-bunkám. Vhodným príkladom tejto modifikácie je zlúčenina (2.-50).



(2.-48)



(2.-49)

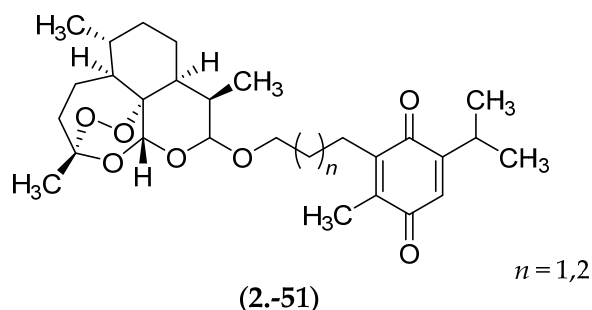


(2.-50)

Zvýšenie *selektivity* inhibičného pôsobenia proti CCRF-CEM-bunkovej línii možno dosiahnuť vhodnou projekciou účinných symetrických dimérov artemisinínov, ktorých SR obsahuje **ferocenylový** systém.

Hybridná molekula (2.-48) je niekoľkonásobne efektívnejším inhibítorom proliferácie týchto bunkových línií ako **doxorubicín**, je účinná *in vitro* proti cytomegalovírusu ľudí (z *angl.* Human Cytomegalovirus; HCMV) aj 3D7-kmeňu *P. falciparum* (Reiter et al., 2014).

Diméry a hybridy artemisinínu (2.-19) a jeho derivátov s vhodnými bioaktívnymi molekulami prírodného pôvodu, napríklad s **tymochinónom**, sa vyznačujú nielen vyššou **antimalarickou**, ale aj antileukemickou a anti-HCMV-aktivitou v porovnaní s „východiskovými“ zlúčeninami. Hybridné molekuly zo série (2.-51) sú vhodným príkladom (Fröhlich et al., 2018).



- **Artemisiníny – veľmi sľubné širokospektrálne antivirotiká**

- **Vybrané artemisiníny a ich účinky proti niektorým DNA-, RNA- aj retrovírusom**

**Artemisinín (2.-19)** down-reguluje *in vitro* E6- aj E7-proteín (Mondal & Chatterji, 2015) onkogénneho papilomavírusu 39 ľudí (z angl. Human Papillomavirus 39; HPV 39). Toto liečivo efektívne inhibuje *in vitro* aj replikačný cyklus HCV (Obeid et al., 2013).

**Artesunan**, resp. jeho sodná soľ (2.-23) účinne inhibuje replikáciu pomerne širokého spektra DNA-, RNA- aj retrovírusov vrátane HCMV, vírusov *Herpes simplex* (z angl. *Herpes simplex* Viruses; HSV), vírusu Epstein a Barrovej (z angl. Epstein-Barr Virus; EBV), HBV, HCV, vírusu imunodeficiencie ľudí typu 1 (z angl. Human Immunodeficiency Virus Type 1; HIV-1) aj typu 2 (z angl. Human Immunodeficiency Virus Type 2; HIV-2) a polyomavírusov BK (Auerochs et al., 2011; Efferth et al., 2008).

**DHA (2.-20)** inhibuje HCMV aj vírus Zika (z angl. Zika Virus; ZIKV), **artemizón (2.-25)** je efektívnym inhibítorom HCMV a vyznačuje sa synergickou antivírusovou aktivitou v kombinácii s inými schválenými aj experimentálnymi anti-HCMV-liečivami (Flobinus et al., 2014; Han et al., 2019).

Hodnotenia *in silico* naznačujú, že **artemisinín (2.-19)** a niektoré jeho deriváty, napríklad **DHA (2.-20)**, efektívne interagujú s cysteínovým rezíduom aj s rezíduami niekoľkých ďalších AMK v aktívnom väzbovom mieste M<sup>Pro</sup> v SARS-CoV-2 vytvorením 2 –3 aditívnych konvenčných VVM (počet VVM je podmienený výberom liečiva). O-Atómy príslušných ligandov sú akceptormi týchto väzieb (Badraoui et al., 2022).

Zo skupiny **artemisinínov** účinkuje **arteanuín B (2.-47)** proti SARS-CoV-2 relatívne najefektívnejšie v podmienkach *in vitro*. **DHA (2.-20)** a **artesan sodný (2.-23)** majú takmer podobnú („o niečo nižšiu“) aktivitu ako zlúčenina (2.-47); „rovnocenný“ účinok by mohol byť klinicky dosiahnuteľný po intravenóznom podaní.

**Lumefantrín (2.-1)** má sľubný terapeutický potenciál zásluhou dosiahnutia vysokej koncentrácie v plazme a pľúcach po viacnásobnom podaní. **Lumefantrín (2.-1)** a **arteanuín B (2.-47)** pôsobia v tzv. post-entry-fáze infikovania sa SARS-CoV-2 (Cao et al., 2020).

## 2.4.6 Naftochinónové zlúčeniny

### • Atovachón (1.-19)

#### □ Interakcie atovachónu (1.-19) s katalytickým jadrom komplexu bc1 (aj) v *Plasmodium falciparum*

3-OH-Skupina **atovachónu (1.-19)** interaguje VVM s *N*-atómom **imidazolového** jadra histidínu (His-181) v tzv. Rieskeho proteíne, ktorý je jednou z podjednotiek katalytického jadra komplexu *bc1*. 4-CO-Skupina **chinónového** kruhu liečiva (1.-19) interaguje *via molekuly vody* s kyselinou glutámovou (Glu272) cytochrómu *b*. Aditívne hydrofóbne interakcie medzi lipofilným *trans*-4-Cl-fenylovým systémom molekuly (1.-19) s rezíduami postranných reťazcov určitých AMK prispievajú k **antimalarickej** aktivite.

*trans*-Izomér atovachónu (1.-19) účinkuje **antimalaricky** významne efektívnejšie ako *cis*-izomér (Siregar et al., 2015).

**Atovachón (1.-19)** je kompetitívnym inhibítorom koenzýmu Q. Molekula (1.-19) „zamkne“ konformáciu Rieskeho komplexu voči viažucemu sa konforméru, a takto imobilizuje vzniknutý klaster a redukuje alebo blokuje presun elektrónov. Tento proces vyvolá nielen kolaps potenciálu membrán mitochondrií, ale ovplyvní aj metabolické enzýmy, ktoré sú závislé od elektrónového transportného reťazca, napríklad dihydroorotátdehydrogenázu (Barton et al., 2010).

Esterifikácia ani éterifikácia 3-OH-skupiny liečiva (1.-19) s využitím vhodného alkylového zoskupenia, fenylovej alebo benzylovej skupiny nepôsobí dysterapeuticky. Príslušné deriváty majú porovnateľnú účinnosť *in vitro* proti *P. falciparum* ako **atovachónu (1.-19)** a sú významne efektívnejšími **antimalarikami** ako **chlorochín (2.-4)** alebo **chinín (2.-31)**. Hodnotenie *in silico* však indikuje, že zvýšenie lipofility nezlepší schopnosť týchto derivátov byť pasívne absorbovanými po podaní *per os* (El Hage et al., 2009).

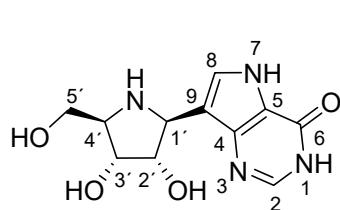
## 2.4.7 Imucilíny (v klinickom skúšaní / hodnotené v experimentoch *in vivo*)

### • Prvá generácia imucilínov

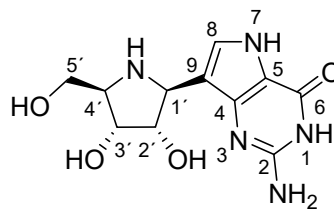
#### □ Štruktúra imucilínov z prvej generácie

**Imucilín-H (2.-52)** a **imucilín-G (2.-53)** sú deriváty iminoribitolových C-glykozidov (2.-54), v ktorých je inkorporovaný cukorný iminoribitolový štruktúrny motív a **9-deazapurínové** jadro. Nahradením metabolicky labilnej glykozidovej väzby C–N s väzbou C–C vzniknú biotransformačne stabilné analógy (Cheviet et al., 2019) s vyššou p*K*<sub>a</sub>-hodnotou pre *N7*-atóm nukleobázy (obrázok 2.-11).

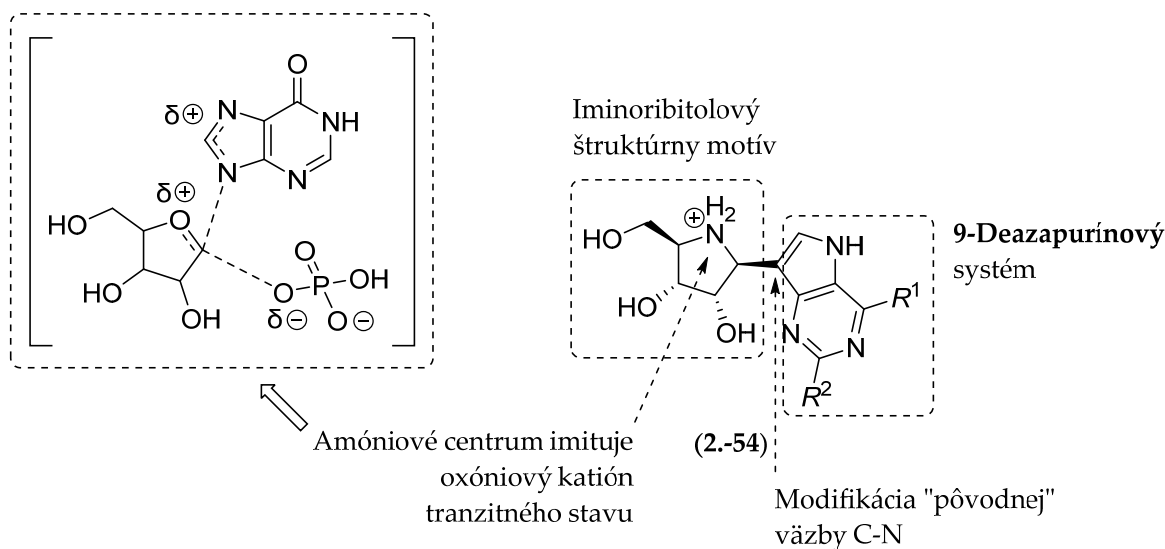
Využitie **imucilínov** však nemusí byť nevyhnutne spojené iba s perspektívami v liečbe malárie. Protonizovaná forma sľubného terapeutika (2.-52), známeho aj ako **forodesin** alebo **mundesin** (protonizovaný je *N*-atóm pyrolidínového cyklu), je chemicky stabilným analógom oxykarbéniového iónu (v tranzitnom stave) a efektívne interaguje s aktívnym centrom hPNP. Aktivitou **imucilínu-H (2.-52)** je tento enzým inhibovaný.



**Imucilín-H**  
(2.-52)



**Imucilín-G**  
(2.-53)



**Obrázok 2.-11** Štruktúra derivátov iminoribitolových C-glykozidov (2.-54) imitujúcich oxóniový ión tranzitného stavu.

**Imucilín-H (2.-52)** je v príslušných fázach klinických hodnotení fokusovaných na hľadanie efektívnych a bezpečných modalít v liečbe hematologických neoplázií, napríklad leukémie z T-buniek alebo autoimunitných ochorení (Korycka et al., 2007).

□ **Selektívnosť biologického pôsobenia imucilínov z prvej generácie**

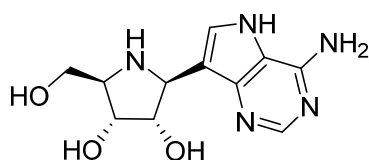
Zlúčeniny z *prvej generácie imucilínov* nepôsobia dostatočne selektívne voči PfpNP – *selektívnosť* účinku je *klúčový aspekt*, ktorý je nevyhnutné zohľadniť v projekcii efektívnych **antimalarík** patriacich do tejto skupiny. Významné zvýšenie *selektívnosti* však možno dosiahnuť napríklad 5'-SCH<sub>3</sub>-substitúciou (Evans et al., 2018).

□ **Imucilín-A – galidesivir (2.-55)**

Pôvodný zámer projekcie **imucilínu-A**, známeho aj ako **galidesivir (2.-55)**, spočíval v snahe získať liečivo, ktoré by účinkovalo proti *T. vaginalis*, **purínovému** autrofickému **protozou**, ktorý v **purínovej** záchrannej dráhe exprimuje zriedkavú PNP (*Tv*PNP) a spôsobuje trichomoníazu (Rinaldo-Matthis et al., 2007).

Nedostatočné antitrichomoníazové pôsobenie **galidesiviru (2.-55)** súvisí s faktom, že *T. vaginalis* obsahuje aj iné záchranne enzýmy a navyše ani úloha *Tv*PNP *nie je* z pohľadu dodávania **purínov** *absolútne zásadná* (Evans et al., 2018).





**Galidesivir**  
(2.-55)

Experimentálna zlúčenina (2.-55) patrí do skupiny tzv. **glykomimetík (pseudocukrov)** – chemických entít, ktoré sú *štruktúrne podobné* cukrom. Tieto molekuly, vyznačujúce sa širokým spektrom biologického pôsobenia, môžu byť rozdelené podľa *veľkosti tzv. pseudocukornej jednotky a pôvodu* (Tsunoda et al., 2022) na:

- i) **6-článkové pseudocukry** – v tejto skupine je zaradený napríklad **streptomycín, akarbóza, miglitol, miglustat** alebo **migalastat**,
- ii) **5-článkové pseudocukry (ribomimetiká)** – túto početnú skupinu možno rozdeliť na:
  - a) **syntetické ribomimetiká** – patrí sem napríklad antivirotický účinný **peramivir, entekavir, abakavir** alebo **lamivivudín**,
  - b) **ribomimetiká prírodného pôvodu (prirodzene sa vyskytujúce ribomimetiká)**.

**Ribomimetiká prírodného pôvodu a štruktúrne príbuzné molekuly** môžu byť klasifikované do dvoch skupín. Patria sem:

- a) **S-, N- a C-ribomimetiká** – v ich štruktúre je O-atóm, súčasť cyklického systému cukornej jednotky, klasicky bioizostéricky divalentne zamenený za S-atóm, NH-skupinu, resp. CH-zoskupenie (na C-atóme môžu byť okrem vodíka viazané aj vhodné exocyklické substituenty). Tieto biologicky účinné molekuly majú na tzv. pseudocukornom fragmente viazanú jednu alebo dve OH-skupiny a sú potom rozlíšiteľné od **alkaloidov**, ktoré obsahujú pyrrolidínový heterocyklus.

Niektoré **albomycíny, salacinol, neosalacinol, kotalanol, neokotalanol, ponkoranol, neoponkoranol, salaprinol** aj **neosalaprinol** sú **S-ribomimetikami (tiofuranózami)**.

**Broussonetín A – J**, niektoré **radikamíny, nektrisín, pramanicín, virgarcín** alebo **gualamycín** patria medzi **N-ribomimetiká**. **C-Azauklozidový (adenozínový) analóg galidesivir (2.-55; podrobnosti sú uvedené v ďalšej časti textu)** je syntetickou **štruktúrne príbuznou molekulou k N-ribomimetikám prírodného pôvodu**.

V skupine **C-ribomimetík (karbafuranóz)** možno nájsť napríklad **aristeromycín, neplanocín A, allosamidín** alebo **trehalozín**,

- b) **nukleozidové / nukleotidové ATB** – obsahujú ribózu, ktorá je (významne) modifikovaná na C5-atóme. V tejto skupine je zaradený napríklad **nikomycín (nikkomycín), kaprazamycín B** alebo **tunikamycín (tunicamycín)**.

**Nukleozidy** sú endogénne zlúčeniny, podieľajúce sa nielen na „výstavbe“ (syntéze) DNA alebo RNA, ale aj na regulácii rôznych biologických procesov vrátane celulárnej signalizácie, enzymatickej aktivity alebo biotransformácie (metabolizmu). Nové **analógy nukleozidov** môžu obsahovať modifikovanú heterocyklickú bázu, cukornú jednotku a glykozidovú väzbu.

**Azanukleozidy** sú analógy, v ktorých štruktúre je endocyklický O-atóm klasicky bioizostéric-ky divalentne zamenený za NH-skupinu (Zhang et al., 2022).

NH-Zoskupenie môže pôsobiť ako tzv. aditívny donor VVM a vplyv heteroatómu môže potenciovať interakcie **azanukleozidov** s biologickým(-i) cieľom(-mi). Tieto **nukleozidy** môžu byť klasifikované *podľa spojenia medzi cukornou (pseudocukornou) jednotkou a nukleobázou* (Zhang et al., 2022) na:

a) **C-azanukleozidy**,

b) **N-azanukleozidy**.

**C-Azanukleozidový analóg galidesivir (2.-55)** efektívne inhibuje *in vitro* aj *in vivo* RNA-dependentné RNA-polymerázy (RdRp) rôznych vírusov. Zlúčenina je trojnásobne fosforylovaná na príslušnú antivirotickú účinnú trifosfátovú formu, ktorá je potom analógom adenzín-5'-trifosfátu (ATP) – je rozpoznaná RdRp, inkorporovaná (vo forme monofosfátu) do štruktúry vírusovej RNA, spôsobí predčasnú (neobligatórnu) termináciu predlžovania reťazca nukleovej kyseliny, a takto inhibuje replikáciu vírusov (Julander et al., 2021).

Biologicky aktívna forma **galidesiviru (2.-55)** vytvorí niekoľko hydrofóbných interakcií a niekoľko VVM s príslušnými rezíduami AMK v RdRp, 3'-OH-skupina ligandu umožní adíciu ďalšieho nukleotidu (Taylor et al., 2016; Zhang et al., 2020). Štúdie *in silico* naznačujú, že **galidesivir-trifosfát** má vyššiu afinitu k RdRp v SARS-CoV-2 ako ATP (Mishra & Rathore, 2022).

Liečivo (2.-55), ktoré je relatívne dobrým donorom elektrónov, účinne interferuje s replikačným cyklom viacerých RNA-vírusov patriacich do čeľade *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Phenuiviridae*, *Paramyxoviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Pneumoviridae* aj *Picornaviridae* (Julander et al., 2021).

Zaujímavosťou je, že **galidesivir (2.-55)** môže byť mimoriadne sľubnou alternatívou v liečbe aj profylaxii hereditárneho angioedému, zriedkavej genetickej poruchy prejavujúcej sa výrazným opuchom kože, gastrointestinálneho traktu a horných dýchacích ciest (Hwang et al., 2019).

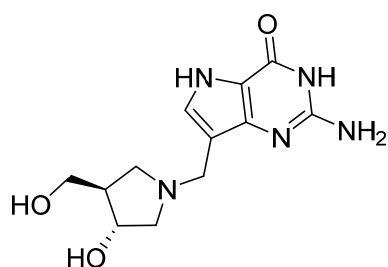
#### • **Druhá generácia imucilínov**

##### □ **Štruktúra imucilínov z druhej generácie**

Zmena viazania sa iminoribitolového kruhu na bázičné jadro vhodnejšie imituje tranzitný stav PNP. Táto modifikácia si však vyžaduje odstránenie 2'-OH-skupiny z cukorného fragmentu, aby sa nevytvorila nestabilná hemiaminalová štruktúra a eliminovalo sa aj jedno stereogénne centrum.

##### □ **DADMe-Imucilín-G (2.-56)**

**Imucilíny** patriace do *druhej generácie* sú síce znázornené v neutrálnej forme, pri fyziologickej hodnote pH je však ich N-atóm protonizovaný, a takto imitujú (oxóniový) kation tranzitného stavu (Evans et al., 2018). **DADMe-Imucilín-G (2.-56)**, známy aj ako **ulodesin**, ktorého N-atóm nearomatického cyklického systému je pri fyziologickej hodnote pH protonizovaný, kompletne inhibuje PfpNP a blokuje vývojový (životný) cyklus *P. falciparum*.



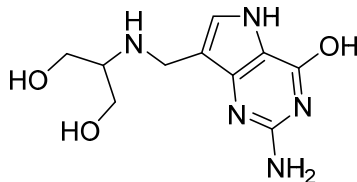
**DADMe-Imucilín-G**  
(2.56)

- **Tretia generácia imucilínov**

- **Flexibilita je vítanou štruktúrnou charakteristikou**

Perspektívne liečivá patriace do *tretej generácie imucilínov* v základnom rozdelení (kapitola 2.1) absentujú. Dôvod spočíva v tom, že zatiaľ sú „iba“ v iníciačných fázach veľmi komplexného hodnotenia. Štruktúra týchto molekúl je flexibilnejšia v porovnaní s molekulami z *prvej generácie* alebo *druhej generácie imucilínov*. Zvýšenie flexibility (Clinch et al., 2009; Taylor et al., 2007) sa dosiahne:

- otvorením (štiepením) iminoribitolového kruhu, a takto vzniknú iminoalkoholové reťazce, ktoré sú viazané na **9-deazapurínový** systém,
- zámenou pyrolidínového (pyrolidíniového) kruhu za serinolový reťazec. Zlúčenina **SerMe-Imucilín-G (2.57)** je vhodným príkladom takto projektovaného inhibítora.

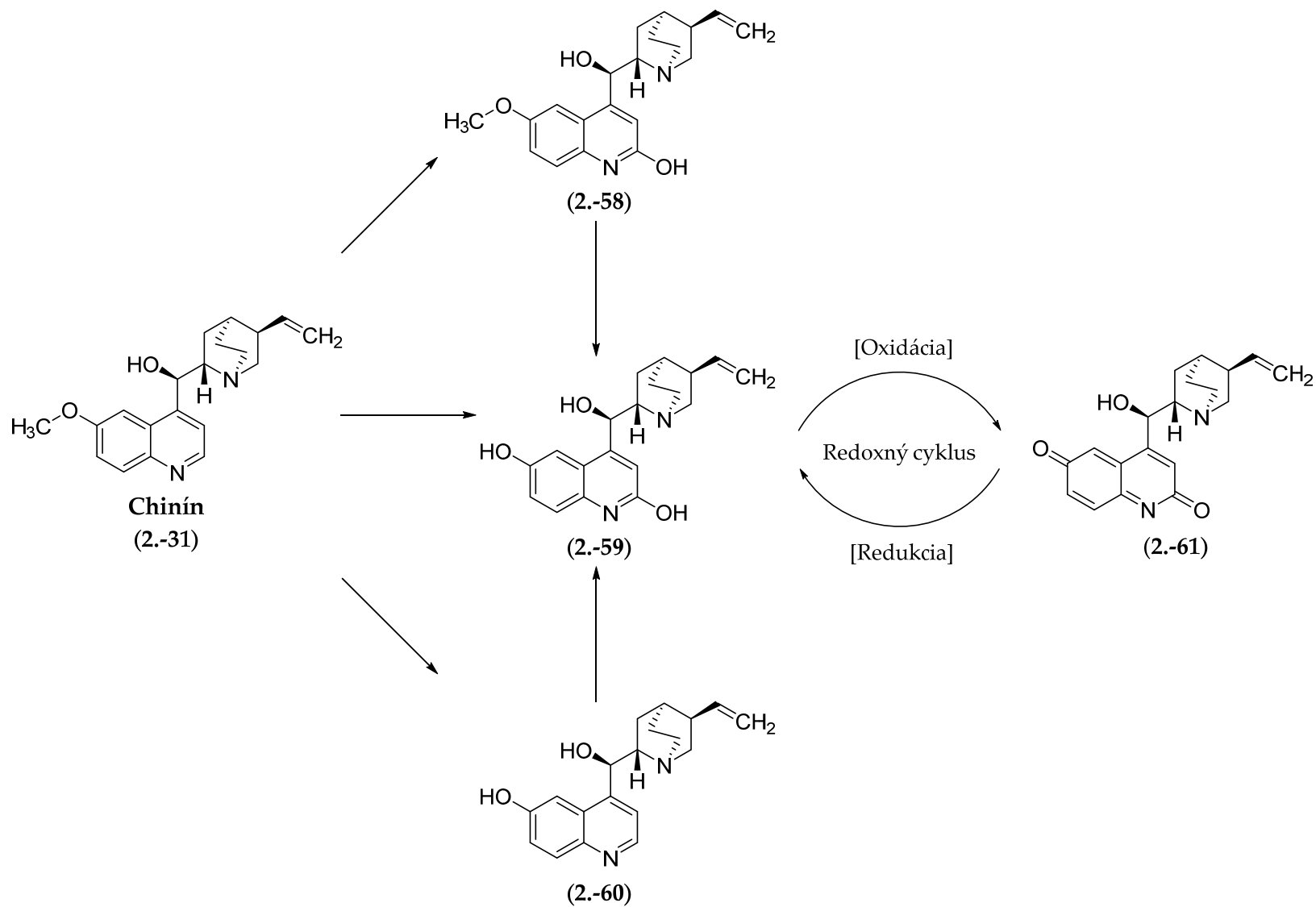


**SerMe-Imucilín-G**  
(2.57)

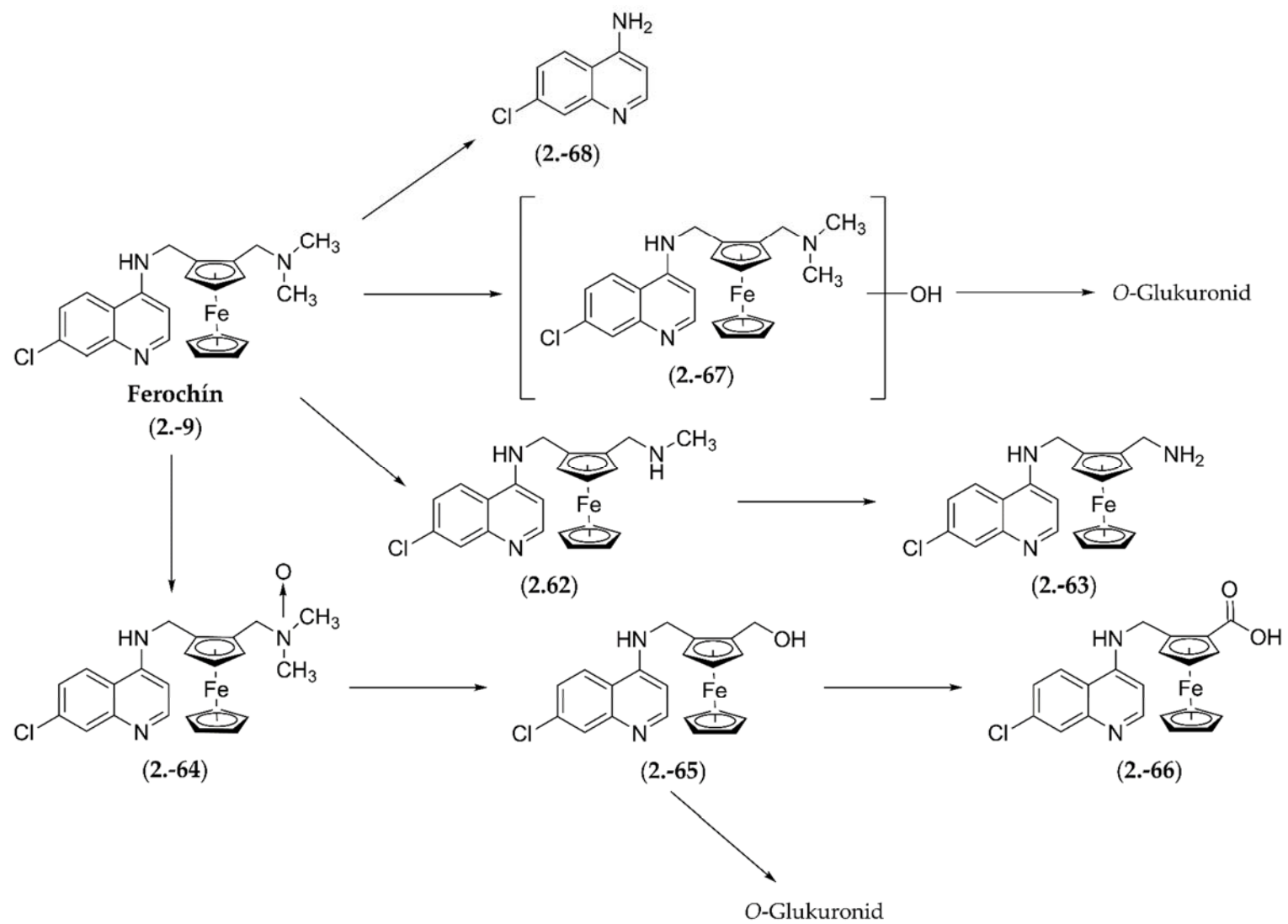
## 2.5 BIOTRANSFORMÁCIA VYBRANÝCH ANTIMALARICKY PÔSOBIACICH LIEČIV

- **Chinín (2.-31)**

Štúdie realizované v podmienkach *in vitro* indikujú, že **chinín (2.-31)** je biotransformovaný izoenzymovými systémami CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4 na 2'-OH-metabolit (**2.-58**), ktorý môže byť oxidatívne 6'-O-dezmetylovaný (**2.-59**), alebo môže byť biotransformovaný na 2'-oxochininónovú štruktúru (**2.-61**). Liečivo (**2.-31**) podlieha v experimentoch *in vitro* nielen oxidatívnej hydroxylácii na **chinolínovom** jadre a oxidácii na **chinuklidínovom** systéme (obrázok **2.-12**), ale aj N-oxidácii na „nearomatickom“ N-atóme (Marcsisin et al., 2013).



Obrázok 2.-12 Niekoľko metabolitov (2.-58) – (2.-61) chinínu (2.-31), biotransformovaného *in vitro*.



Obrázok 2.-13 Biotransformácia *in vivo* ferochínu (2.-9) na metabolity (2.-62) – (2.-68).

- **Chlorochín (2.-4) a hydroxychlorochín (2.-5)**

**Chlorochín (2.-4)** je biotransformovaný *in vivo* u ľudí na ***N*-dezetylchlorochín** aj ***di-N,N*-dezetylchlorochín**. Zaujímavé zistenie je, že **chinolínové** jadro liečiva (2.-4) je rezistentné voči pôsobeniu enzýmov izoenzýmových systémov CYP2C8 a CYP3A4, ktoré sprostredkujú približne 80 % biotransformácie **4-aminochinolínových** zlúčenín (Browning, 2014; Projean et al., 2003). Biotransformácia **hydroxychlorochínu (2.-5)** sa odlišuje od biotransformácie liečiva (2.-4) *de facto* iba počtom identifikovaných metabolitov (Browning, 2014).

- **Ferochín (2.-9)**

Liečivo (2.-9) je biotransformované *in vivo* najmä na dva **antimalaricky** účinné metabolity, ***N*-dezmetylferochín (2.-62)** a ***di-N,N*-dezmetylferochín (2.-63)**; metabolity (2.-64) – (2.-68) sú *de facto* minoritné (str. 125, obrázok 2.-13).

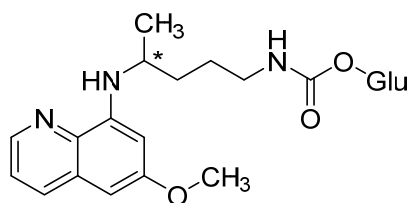
Molekula (2.-62) je významne efektívnejším **antimalarikom** (Dive & Biot, 2008) ako **chlorochín (2.-4)**.

- **Primachín (2.-11)**

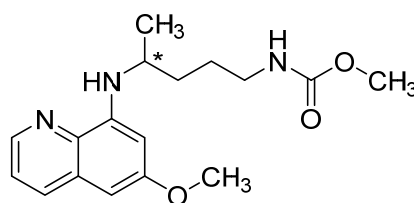
**Primachín (2.-11)** môže byť biotransformovaný *in vivo* tromi biotransformačnými dráhami (Avula et al., 2018).

- **Biotransformačná dráha I**

Táto dráha zahŕňa priamu kondenzáciu (konjugáciu) terminálnej NH<sub>2</sub>-skupiny liečiva (2.-11) s kyselinou glukurónovou, glukózou, „karbamátom“ alebo aktivovanou kyselinou octovou. *N*-Karbamoylácia zlúčeniny (2.-11) sa uskutoční aktivitou karbamoyltransferáz, po tomto procese nasleduje konjugácia s kyselinou glukurónovou pôsobením UDP-glukuronozyltransferáz – vznikne **primachín-*N*-karbamoylglukuronid (2.-69)**; Glu, glukuronid), alebo metylácia účinkom metyltransferáz – vznikne **primachín-metylkarbamát (2.-70)**.



**Primachín-*N*-karbamoylglukuronid**  
(2.-69)



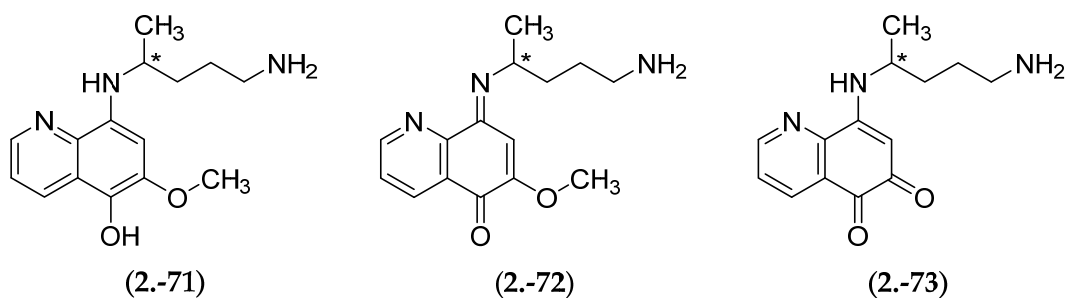
**Primachín-metylkarbamát**  
(2.-70)

- **Biotransformačná dráha II**

Táto dráha zahŕňa oxidatívnu hydroxyláciu zlúčeniny (2.-11) v rôznych pozíciách **chinolínového** jadra, a takto vzniknú mono-, di- alebo dokonca trihydroxylované metabolity. Tieto hydroxylované metabolity sú v ďalšej fáze biotransformácie kondenzované s kyselinou glukurónovou.

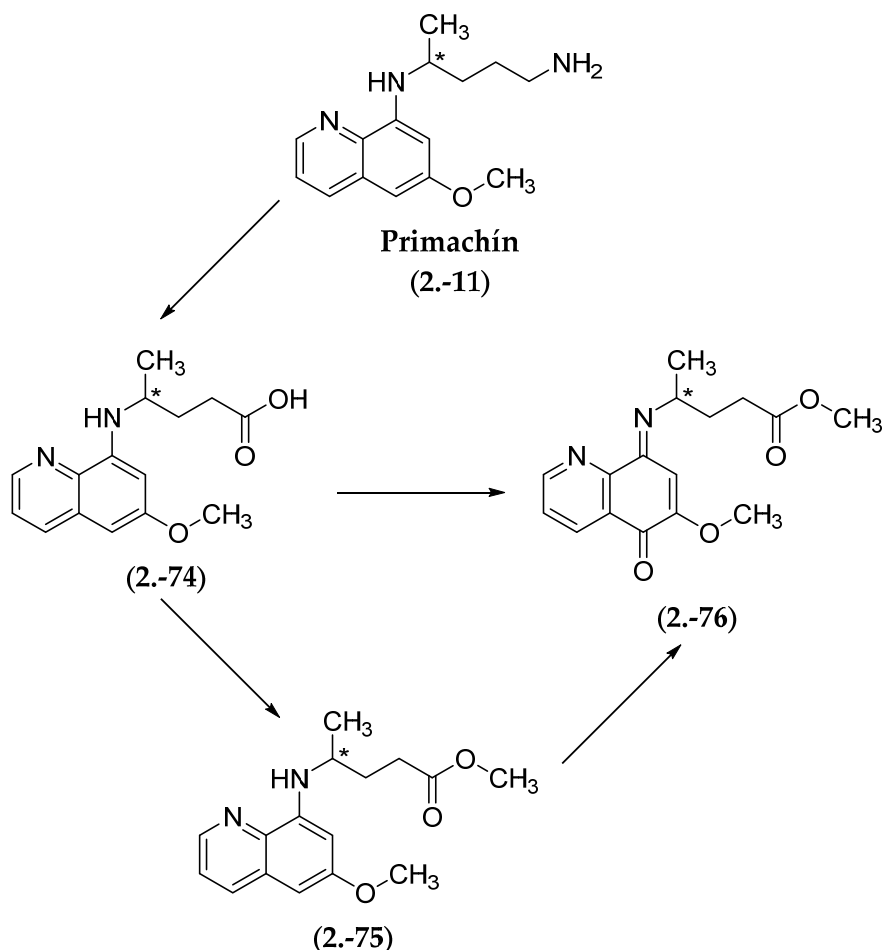
5-Hydroxymetabolit (2.-71), ktorý je spontánne konvertovaný cez „biotransformačný intermediát“ (2.-72) na tzv. **5,6-orto-chinónový** metabolit (2.-73), je spájaný s terapeutickým

pôsobením nielen **primachínu (2.-11)**, ale aj iných **8-aminochinolínov**, napríklad **tafenochínu (2.-12)**.



### □ Biotransformačná dráha III

Táto dráha zahŕňa oxidatívnu deamináciu (dezamináciu) liečiva **(2.-11)** na terminálnej NH<sub>2</sub>-skupine aminoalkylového postranného reťazca, po ktorej nasledujú oxidačné a kondenzačné procesy. Niektoré metabolity tejto biotransformačnej dráhy, molekuly **(2.-74) – (2.-76)**, sú znázornené na obrázku 2.-14.



**Obrázok 2.-14** Niektoré metabolity biotransformácie *in vivo* **primachínu (2.-11)** – biotransformačnej dráhy III.

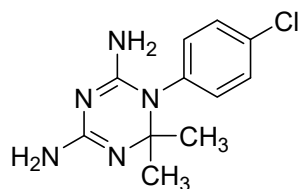
Oxidatívna deaminácia (dezaminácia) je sprostredkovaná enzýmami zo skupiny monoaminoxidáz. Detailnejší pohľad na biotransformáciu **primachínu (2.-11)** je prezentovaný napríklad v publikácii Avulu et al. (2018).

- **Tafenochín (2.-12)**

Biologické pôsobenie **tafenochínu (2.-12)** je spojené s jeho aktiváciou na **5,6-orto-chinónový metabolit (2.-73)** pôsobením izoenzýmov CYP2D6 (Ebstie et al., 2016).

- **Proguanil (2.-45)**

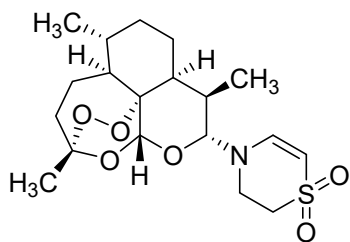
**Proguanil (2.-45)** je biotransformovaný *in vivo* (aj) na **cykloguanil (2.-77)**, ktorý je približne 10-násobne efektívnejším **antimalarikom** (Crowther & Levi, 1953) ako „referenčná“ molekula (2.-45). **Cykloguanil (2.-77)** relatívne efektívne inhibuje DHFR. Ďalší metabolit, **4-chlórbiguanid**, ktorý vznikne odštiepením izopropylového reťazca, je však **antimamalaricky** neúčinný (Zhou et al., 2009).



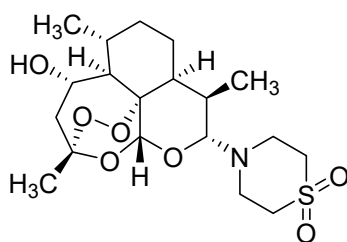
**Cykloguanil**  
(2.-77)

- **Artemizón (2.-25)**

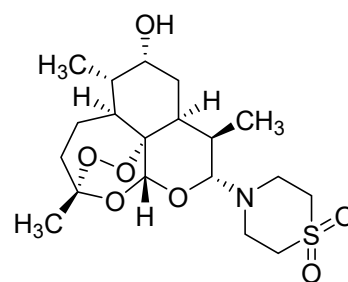
Liečivo (2.-25) je biotransformované *in vivo* nielen na dehydrogenovaný metabolit (2.-78), ale podlieha aj oxidácii v 5- a / alebo 7-pozícii (Gibhard et al., 2021) – vytvoria sa metabolity (2.-79) a (2.-80). Metabolity, ktoré vzniknú oxidáciou kruhu **artemizónu (2.-25)** v 5-/7-pozícii a zároveň obsahujú dehydrogenovaný tiomorfolín-*S,S*-dioxidové zoskupenie, boli takisto identifikované (Grobler et al., 2014). Cyklický amín na C10-atóme blokuje biotransformáciu *in vivo* **artemizónu (2.-25)** na **DHA (2.-20)**, ktorý je pri fyziologických podmienkach chemicky labilný (Parapini et al., 2015).



(2.-78)



(2.-79)

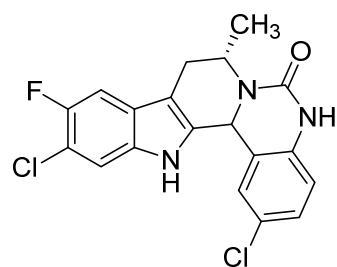


(2.-80)

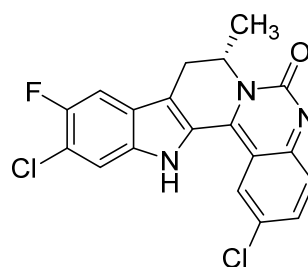
- **Cipargamín (2.-28)**

**Cipargamín (2.-28)** je extenzívne biotransformovaný *in vivo* (Huskey et al., 2016) – znázornené sú štruktúry hlavných metabolitov (2.-81) – (2.-84).

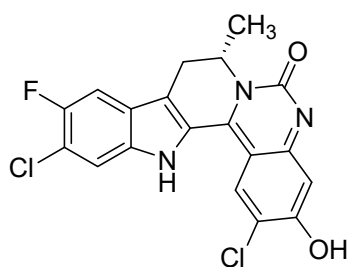




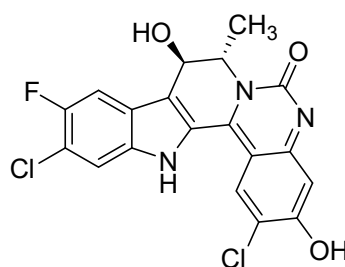
(2.-81)



(2.-82)



(2.-83)



(2.-84)

## 2.6 ZOZNAM POUŽITEJ A ODPORÚČANEJ LITERATÚRY

• Abd-Rahman, A.N.; Zaloumis, S.; McCarthy, J.S.; Simpson, J.A.; & Commons, R.J. Scoping review of antimalarial drug candidates in phase I and II drug development. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2022**, 66, art. no. e01659-21 (18 s.), doi: 10.1128/aac.01659-21

Alia, J.D.; Karl, Sh.; & Kelly, T.D. Quantum chemical lipophilicities of antimalarial drugs in relation to terminal half-life. *ACS Omega* **2020**, 5, 6500 – 6515, doi: 10.1021/acsomega.9b04140

Anderson, A.C. Targeting DHFR in parasitic protozoa. *Drug Discov. Today* **2005**, 10, 121 – 128, doi: 10.1016/S1359-6446(04)03308-2

Andreani, J.; Le Bideau, M.; Duflot, I.; Jardot, P.; Rolland, C.; Boxberger, M.; Wurtz, N.; Rolain, J.-M.; Colson, Ph.; La Scola, B.; & Raoult, D. *In vitro* testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb. Pathog.* **2020**, 145, art. no. 104228 (4 s.), doi: 10.1016/j.micpath.2020

• Astruc, D. Why is ferrocene so exceptional? *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 2017, 6 – 29, doi: 10.1002/ejic.2016009836

Auerochs, S.; Korn, K.; & Marschall, M. A reporter system for Epstein-Barr virus (EBV) lytic replication: Anti-EBV activity of the broad anti-herpesviral drug artesunate. *J. Virol. Methods* **2011**, 173, 334 – 339, doi: 10.1016/j.jviromet.2011.03.005

Avula, B.; Tekwani, B.L.; Chaurasiya, N.D.; Fasinu, P.; Dhammika Nanayakkara, N.P.; Bhandara Herath, H.M.T.; Wang, Y.-H.; Bae, J.-Y.; Khan, Sh.I.; Elsohly, M.A.; McChesney, J.D.; Zimmerman, P.A.; Khan, I.A.; & Walker, L.A. Metabolism of primaquine in normal human volunteers: investigation of phase I and phase II metabolites from plasma and urine using ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Malar. J.* **2018**, 17, art. no. 294 (14 s.), doi: 10.1186/s12936-018-2433-z

Ayad, F.; Tilley, L.; & Deady, L.W. Synthesis, antimalarial activity and inhibition of haem detoxification of novel bisquinolines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 2075 – 2077, doi: 10.1016/S0960-894X(01)00383-3

- Badraoui, R.; Saoudi, M.; Hamadou, W.S.; Elkahoui, S.; Siddiqui, A.J.; Alam, J.M.; Jamal, A.; Adnan, M.; Suliemen, A.M.E.; Alreshidi, M.M.; Yadav, D.K.; Naïli, H.; & Ben-Nasr, H. Antiviral effects of artemisinin and its derivatives against SARS-CoV-2 main protease: Computational evidences and interactions with ACE2 allelic variants. *Pharmaceuticals (Basel)* **2022**, *15*, art. no. 129 (14 s.), doi: 10.3390/ph15020129
- Baird, J.K. 8-Aminoquinoline therapy for latent malaria. *Clin. Microbiol. Rev.* **2019**, *32*, art. no. e00011-19 (68 s.), doi: 10.1128/CMR.00011-19
- Balint, G.A. Artemisinin and its derivatives: an important new class of antimalarial agents. *Pharmacol. Ther.* **2001**, *90*, 261 – 265, doi: 10.1016/s0163-7258(01)00140-1
- Barton, V.; Fisher, N.; Biagini, G.A.; Ward, S.A.; & O'Neill, P.M. Inhibiting *Plasmodium* cytochrome *bc1*: a complex issue. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 440 – 446, doi: 10.1016/j.cbpa.2010.05.005
- Bear, J.C.; Cockcroft, J.K.; & Williams, J.H. Influence of solvent in crystal engineering: A significant change to the order–disorder transition in ferrocene. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1731 – 1734, doi: 10.1021/jacs.9b11895
- Bellet, F.; Coslédan, F.; Vendier, L.; Brocard, J.; Meunier, B.; & Robert, A. Trioxaferroquines as new hybrid antimalarial drugs. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4103 – 4109, doi: 10.1021/jm100117e
- Biot, Ch.; Daher, W.; Chavain, N.; Fandeur, T.; Khalife, J.; Dive, D.; & De Clercq, E. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2845 – 2849, doi: 10.1021/jm0601856
- Biot, Ch.; Chavain, N.; Dubar, F.; Pradines, B.; Brocard, J.; Forfar, I.; & Dive, D. Structure–activity relationships of 4-*N*-substituted ferroquine analogues. Time to re-evaluate the mechanism of action of ferroquine. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 845 – 854, doi: 10.1021/mp0500061
- Biot, Ch.; Taramelli, D.; Forfar-Bares, I.; Maciejewski, L.A.; Boyce, M.; Nowogrocki, G.; Brocard, J.S.; Basilio, N.; Olliaro, P.; & Egan, T.J. Insights into the mechanism of action of ferroquine. Relationship between physicochemical properties and antiplasmodial activity. *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 185 – 193, doi: 10.1021/mp0500061
- Blackie, M.A.L.; Beagley, P.; Croft, S.L.; Kendrick, H.; Moss, J.R.; & Chibale, K. Metallocene-based antimalarials: an exploration into the influence of the ferrocenyl moiety on *in vitro* antimalarial activity in chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant strains of *Plasmodium falciparum*. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6510 – 6516, doi: 10.1016/j.bmc.2007.07.012
- Boualam, M.A.; Pradines, B.; Drancourt, M.; & Barbieri, R. Malaria in Europe: A historical perspective. *Front. Med. (Lausanne)* **2021**, *8*, art. no. 691095 (12 s.), doi: 10.3389/fmed.2021.691095
- Bouwman, S.A.; Zoleko-Manego, R.; Csermak Renner, K.; Schmitt, E.K.; Mombo-Ngoma, Gh.; & Grobusch, M.P. The early preclinical and clinical development of cipargamin (KAE609), a novel antimalarial compound. *Travel Med. Infect. Dis.* **2020**, *36*, art. no. 101765 (8 s.), doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101765
- Brock, C.P.; & Fu, Y. Rigid-body disorder models for the high-temperature phase of ferrocene. *Acta Crystallogr. Sect. B: Struct. Sci.* **1997**, *53*, 928 – 938, doi: 10.1107/S0108768197005132
- Brocks, D.R.; & Mehvar, R. Stereoselectivity in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of the chiral antimalarial drugs. *Clin. Pharmacokinet.* **2003**, *42*, 1359–1382, doi: 10.2165/00003088-200342150-00004
- Browning, D.J. Pharmacology of chloroquine and hydroxychloroquine. *In: Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy* (Browning, D.J., Ed.); Springer Science and Business Media: New York, USA, **2014**; 35 – 63, doi: 10.1007/978-1-4939-0597-3

Campo, B.; Vandal, O.; Wesche, D.L.; & Burrows, J.N. Killing the hypnozoite – drug discovery approaches to prevent relapse in *Plasmodium vivax*. *Pathog. Global Health* **2015**, *109*, 107 – 122, doi: 10.1179/2047773215Y.0000000013

Caner, H.; Biedermann, P.U.; & Agranat, I. Conformational spaces of *Cinchona* alkaloids. *Chirality* **2003**, *15*, 637 – 645, doi: 10.1002/chir.10265

Cao, R.; Hu, H.; Li, Y.; Wang, X.; Xu, M.; Liu, J.; Zhang, H.; Yan, Y.; Zhao, L.; Li, W.; Zhang, T.; Xiao, D.; Guo, X.; Li, Y.; Yang, J.; Hu, Zh.; Wang, M.; & Zhong, W. Anti-SARS-CoV-2 potential of artemisinins *in vitro*. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6*, 2524 – 2531, doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00522

Carter, R.; & Mendis, K.N. Evolutionary and historical aspects of the burden of malaria. *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15*, 564 – 594, doi: 10.1128/CMR.15.4.564-594.2002

Clinch, K.; Evans, G.B.; Fröhlich, R.F.G.; Furneaux, R.H.; Kelly, P.M.; Legentil, L.; Murkin, A.S.; Li, L.; Schramm, V.L.; Tyler, P.C.; & Woolhouse, A.D. Third-generation immucillins: Syntheses and bioactivities of acyclic immucillin inhibitors of human purine nucleoside phosphorylase. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1126 – 1143, doi: 10.1021/jm801421q

Coronado, L.M.; Nadovich, Ch.T.; & Spadafora, C. Malarial hemozoin: From target to tool. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **2014**, *1840*, 2032 – 2041, doi: 10.1016/j.bbagen.2014.02.009

Cortopassi, W.A.; Oliveira, A.A.; Guimarães, A.P.; Rennó, M.N.; Krettli, A.U.; & França, T.C.C. Docking studies on the binding of quinoline derivatives and hematin to *Plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2011**, *29*, 207 – 218, doi: 10.1080/07391102.2011.10507383

Crowther, A.F.; Curd, F.H.S.; Davey, D.G.; Hendry, J.A.; Hepworth, W.; & Rose, F.L. Synthetic antimalarials. Part XLVII. *N*<sup>1</sup>-3,4-Dihalogenophenyl-*N*<sup>5</sup>-alkyl- and -*N*<sup>5</sup>*N*<sup>5</sup>-dialkyl-diguanides. *J. Chem. Soc.* **1951**, 1774 – 1780, doi: 10.1039/JR9510001774

Crowther, A.F.; & Levi, A.A. Proguanil – the isolation of a metabolite with high antimalarial activity. *Brit. J. Pharmacol.* **1953**, *8*, 93 – 97, doi: 10.1111/j.1476-5381.1953.tb00758.x

Delhaes, L.; Biot, C.; Berry, L.; Delcourt, P.; Maciejewski, L.A.; Camus, D.; Brocard, J.S.; & Dive, D. Synthesis of ferroquine enantiomers: first investigation of effects of metallocenic chirality upon antimalarial activity and cytotoxicity. *ChemBioChem.* **2002**, *3*, 418 – 423, doi: 10.1002/1439-7633(20020503)3:5<418::AID-CBIC418>3.0.CO;2-P

De Villiers, K.A.; & Egan, T.J. Heme detoxification in the malaria parasite: A target for antimalarial drug development. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2649 – 2659, doi: 10.1021/acs.accounts.1c00154

Dive, D.; & Biot, Ch. Ferrocene conjugates of chloroquine and other antimalarials: the development of ferroquine, a new antimalarial. *ChemMedChem.* **2008**, *3*, 383 – 391, doi: 10.1002/cmdc.200700127

Ebstie, Y.A.; Abay, S.M.; Tadesse, W.T.; & Ejigu, D.A. Tafenoquine and its potential in the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria: the evidence to date. *Drug Des. Devel. Ther.* **2016**, *10*, 2387 – 2399, doi: 10.2147/DDDT.S61443

Efferth, T.; Romero, M.R.; Wolf, D.G.; Stamminger, T.; Marin, J.J.G.; & Marschall, M. The antiviral activities of artemisinin and artesunate. *Clin. Infect. Dis.* **2008**, *47*, 804 – 811, doi: 10.1086/591195

Egwu, C.O.; Tsamesidis, I.; Pério, P.; Augereau, J.-M.; Benoit-Vical, F.; & Reybier, K. Superoxide: A major role in the mechanism of action of essential antimalarial drugs. *Free Radic. Biol. Med.* **2021**, *167*, 271 – 275, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.03.001

El Hage, S.; Ane, M.; Stigliani, J.-L.; Marjorie, M.; Vial, H.; Baziard-Mouysset, G.; & Payard, M. Synthesis and antimalarial activity of new atovaquone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4778 – 4782, doi: 10.1016/j.ejmech.2009.07.021

• Evans, G.B.; Tyler, P.C.; & Schramm, V.L. Immucillins in infectious diseases. *ACS Infect. Dis.* **2018**, *4*, 107 – 117, doi: 10.1021/acsinfecdis.7b00172

Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Parkin, D.M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; & Bray, F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int. J. Cancer* **2021**, *149*, 778 – 789, doi: 10.1002/ijc.33588

Fischer, E.O.; & Pfab, W. Cyclopentadien-Metallkomplexe, ein neuer Typ metallorganischer Verbindungen. *Zeitschrift für Naturforschung* **1952**, *7*, 377 – 379, doi: 10.1515/znb-1952-0701

Flobinus, A.; Taudon, N.; Desbordes, M.; Labrosse, B.; Simon, F.; Mazeron, M.-Ch.; & Schnepf, N. Stability and antiviral activity against human cytomegalovirus of artemisinin derivatives. *J. Antimicrob. Chemother.* **2014**, *69*, 34 – 40, doi: 10.1093/jac/dkt346

• Forte, B.; Otilie, S.; Plater, A.; Campo, B.; Dechering, K.J.; Gamo, F.J.; Goldberg, D.E.; Istvan, E.S.; Lee, M.; Lukens, A.K.; McNamara, C.W.; Niles, J.C.; Okombo, J.; Pasaje, Ch.F.A.; Siegel, M.G.; Wirth, D.; Wyllie, S.; Fidock, D.A.; Baragaña, B.; Winzeler, E.A.; & Gilbert, I.H. Prioritization of molecular targets for antimalarial drug discovery. *ACS Infect. Dis.* **2021**, *7*, 2764 – 2776, doi: 10.1021/acsinfecdis.1c00322

Frampton, J.E. Tafenoquine: First global approval. *Drugs* **2018**, *78*, 1517 – 1523, doi: 10.1007/s40265-018-0979-2

Fröhlich, T.; Çapcı Karagöz, A.; Reiter, Ch.; & Tsogoeva, S.B. Artemisinin-derived dimers: Potent antimalarial and anticancer agents. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7360 – 7388, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01380

Fröhlich, T.; Reiter, Ch.; Saeed, M.E.M.; Hutterer, C.; Hahn, F.; Leidenberger, M.; Friedrich, O.; Kappes, B.; Marschall, M.; Efferth, T.; & Tsogoeva, S.B. Synthesis of thymoquinone–artemisinin hybrids: New potent antileukemia, antiviral, and antimalarial agents. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 534 – 539, doi: 10.1021/acsmedchemlett.7b00412

Fu, Ch.; Shi, H.; Chen, H.; Zhang, K.; Wang, M.; & Qiu, F. Oral bioavailability comparison of artemisinin, deoxyartemisinin, and 10-deoxoartemisinin based on computer simulations and pharmacokinetics in rats. *ACS Omega* **2021**, *6*, 889 – 899, doi: 10.1021/acsomega.0c05465

Gabani, Bh.B.; Dixit, A.; Kiran, V.; Bestha, R.M.; Narayanan, B.; Srinivas, N.R.; & Mullangi, R. Enantioselective *in vitro* ADME, absolute oral bioavailability, and pharmacokinetics of (–)-lumefantrine and (+)-lumefantrine in mice. *Xenobiotica* **2021**, *51*, 202 – 209, doi: 10.1080/00498254.2020.1823523

Gasser, G.; Ott, I.; & Metzler-Nolte, N. Organometallic anticancer compounds. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3 – 25, doi: 10.1021/jm100020w

Gendrot, M.; Andreani, J.; Boxberger, M.; Jardot, P.; Fonta, I.; Le Bideau, M.; Dufлот, I.; Mosnier, J.; Rolland, C.; Bogreau, H.; Hutter, S.; La Scola, B.; & Pradines, B. Antimalarial drugs inhibit the replication of SARS-CoV-2: an *in vitro* evaluation. *Travel Med. Infect. Dis.* **2020**, *37*, art. no. 101873 (6 s.), doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101873

Gething, P.W.; Patil, A.P.; Smith, D.L.; Guerra, C.A.; Elyazar, I.R.F.; Johnston, G.L.; Tatem, A.J.; & Hay, S.I. A new world malaria map: *Plasmodium falciparum* endemicity in 2010. *Malar. J.* **2011**, *10*, art. no. 378 (16 s.), doi: 10.1186/1475-2875-10-378

Gibhard, L.; Coertzen, D.; Reader, J.; van der Watt, M.E.; Birkholtz, L.-M.; Wong, H.N.; Batty, K.T.; Haynes, R.K.; & Wiesner, L. The artemiside – artemisox – artemisone – M1 tetrad: Efficacies against blood stage *P. falciparum* parasites, DMPK properties, and the case for artemiside. *Pharmaceutics* **2021**, *13*, art. no. 2066 (18 s.), doi: 10.3390/pharmaceutics13122066

Gorka, A.P.; Sherlach, K.S.; de Dios, A.C.; & Roepe, P.D. Relative to quinine and quinidine, their 9-epimers exhibit decreased cytostatic activity and altered heme binding but similar cytotoxic activity versus *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 365 – 374, doi: 10.1128/AAC.01234-12

- Grobler, L.; Grobler, A.; Haynes, R.; Masimirembwa, C.; Thelingwani, R.; Steenkamp, P.; & Steyn, H.S. The effect of the pheroid delivery system on the *in vitro* metabolism and *in vivo* pharmacokinetics of artemisone. *Expert Opin. Drug. Metab. Toxicol.* **2014**, *10*, 313 – 325, doi: 10.1517/17425255.2014.885503
- Guo, Z. Artemisinin anti-malarial drugs in China. *Acta Pharm. Sin. B* **2016**, *6*, 115 – 124, doi: 10.1016/j.apsb.2016.01.008
- Han, Y.; Pham, H.T.; Xu, H.; Quan, Y.; & Mesplede, T. Antimalarial drugs and their metabolites are potent Zika virus inhibitors. *J. Med. Virol.* **2019**, *91*, 1182 – 1190, doi: 10.1002/jmv.25440
- Hernández, D.; & Boto, A. Nucleoside analogues: synthesis and biological properties of azanucleoside derivatives. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *11*, 2201 – 2220, doi: 10.1002/ejoc.201301731
- Huskey, S.-E.W.; Zhu, Ch.; Fredenhagen, A.; Kühnöl, J.; Luneau, A.; Jian, Zh.; Yang, Z.; Miao, Zh.; Yang, F.; Jain, J.P.; Sunkara, G.; Mangold, J.B.; & Stein, D.S. KAE609 (cipargamin), a new spiroindolone agent for the treatment of malaria: Evaluation of the absorption, distribution, metabolism, and excretion of a single oral 300-mg dose of [<sup>14</sup>C]KAE609 in healthy male subjects. *Drug Metab. Dispos.* **2016**, *44*, 672 – 682, doi: 10.1124/dmd.115.069187
- Hwang, J.R.; Hwang, G.; Johri, A.; & Craig, T. Oral plasma kallikrein inhibitor BCX7353 for treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy* **2019**, *11*, 1439–1444, doi: 10.2217/imt-2019-0128
- Chavain, N.; Vezin, H.; Dive, D.; Touati, N.; Paul, J.-F.; Buisine, E.; & Biot, Ch. Investigation of the redox behavior of the new antimalarial, ferroquine. *Mol. Pharm.* **2008**, *5*, 710 – 716, doi: 10.1021/mp800007x
- Chen, Y.; Yang, W.-H.; Chen, H.-F.; Huang, L.-M.; Gao, J.-Y.; Lin, Ch.-W.; Wang, Y.-Ch.; Yang, Ch.-Sh.; Liu, Y.-L.; Hou, M.-H.; Tsai, Ch.-L.; Chou, Y.-Zh.; Huang, B.-Y.; Hung, Ch.-F.; Hung, Y.-L.; Wang, W.-J.; Su, W.-Ch.; Kumar, V.; Wu, Y.-Ch.; Chao, Sh.-W.; Chang, Ch.-Sh.; Chen, J.-Sh.; Chiang, Y.-P.; Cho, D.-Y.; Jeng, L.-B.; Tsai, Ch.-H.; & Hung, M.Ch. Tafenoquine and its derivatives as inhibitors for the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J. Biol. Chem.* **2022**, *298*, art. no. 101658 (15 s.), doi: 10.1016/j.jbc.2022.101658
- Cheviet, Th.; Lefebvre-Tournier, I.; Wein, Sh.; & Peyrottes, S. *Plasmodium* purine metabolism and its inhibition by nucleoside and nucleotide analogues. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 8365 – 8391, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00182
- Chow, L.M.; & Chan, T.H. Novel classes of dimer antitumor drug candidates. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, *15*, 659 – 674, doi: 10.2174/138161209787315576
- Ishengoma, D.S.; Saidi, Q.; Sibley, C.H.; Roper, C.; & Alifrangis, M. Deployment and utilization of next-generation sequencing of *Plasmodium falciparum* to guide anti-malarial drug policy decisions in sub-Saharan Africa: opportunities and challenges. *Malar. J.* **2019**, *18*, art. no. 267 (10 s.), doi: 10.1186/s12936-019-2853-4
- Ismail, F.M.D.; Dascombe, M.J.; Carr, P.; & North, S.E. An exploration of the structure–activity relationships of 4-aminoquinolines: Novel antimalarials with activity *in-vivo*. *J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, *48*, 841 – 850
- Julander, J.G.; Demarest, J.F.; Taylor, R.; Gowen, B.B.; Walling, D.M.; Mathis, A.; & Babu, Y.S. An update on the progress of galidesivir (BCX4430), a broad-spectrum antiviral. *Antiviral Res.* **2021**, *195*, art. no. 105180 (6 s.), doi: 10.1016/j.antiviral.2021.105180
- Karkalík, Š.; & Rudá-Kučerová, J. Malária, jej liečba a profylaxia. *Klin. Farmakol. Farm.* **2018**, *32*, 20 – 27
- Kaur, K.; Jain, M.; Khan, Sh.I.; Jacob, M.R.; Tekwani, B.L.; Singh, S.; Singh, P.P.; & Jain, R. Extended side chain analogues of 8-aminoquinolines: Synthesis and evaluation of antiprotozoal, antimicrobial,

$\beta$ -hematin inhibition, and cytotoxic activities. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 300 – 307, doi: 10.1039/C0MD00267D

Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R.P.; & Jain, R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245 – 3264, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.04.011

Kondratskyi, A.; Kondratska, K.; Vanden Abeele, F.; Gordienko, D.; Dubois, C.; Toillon, R.-A.; Slomianny, C.; Lemiere, S.; Delcourt, P.; Dewailly, E.; Skryma, R.; Biot, C.; & Prevarskaya, N. Ferroquine, the next generation antimalarial drug, has antitumor activity. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, art. no. 15896 (15 s.), doi: 10.1038/s41598-017-16154-2

Korotchenko, V.; Sathunuru, R.; Gerena, L.; Caridha, D.; Li, Q.; Kreishman-Deitrick, M.; Smith, Ph.L.; & Lin, A.J. Antimalarial activity of 4-amidinoquinoline and 10-amidinobenzonaphthyridine derivatives. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3411 – 3431, doi: 10.1021/jm501809x

Korycka, A.; Błoński, J.Z.; & Robak, T. Forodesine (BCX-1777, immucillin H) – a new purine nucleoside analogue: mechanism of action and potential clinical application. *Mini Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 976 – 983, doi: 10.2174/138955707781662636

Kumar, S.; Guha, M.; Choubey, V.; Maity, P.; & Bandyopadhyay, U. Antimalarial drugs inhibiting hemozoin ( $\beta$ -hematin) formation: a mechanistic update. *Life Sci.* **2007**, *80*, 813 – 828, doi: 10.1016/j.lfs.2006.11.008

Kumari, A.; Karnatak, M.; Singh, D.; Shankar, R.; Jat, J.L.; Sharma, S.; Yadav, D.; Shrivastava, R.; & Prakash Verma, V. Current scenario of artemisinin and its analogues for antimalarial activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *163*, 804 – 829, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.12.007

Lane, Th.R.; & Ekins, S. Toward the target: Tilorone, quinacrine, and pyronaridine bind to Ebola virus glycoprotein. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 1653 – 1658, doi: 10.1021/acsmchemlett.0c00298

Leitgeb, A.M.; Charunwatthana, P.; Rueangveerayut, R.; Uthaisin, Ch.; Silamut, K.; Chotivanich, K.; Sila, P.; Moll, K.; Lee, S.J.; Lindgren, M.; Holmer, E.; Färnert, A.; Kiwuwa, M.S.; Kristensen, J.; Herder, Ch.; Tarning, J.; Wahlgren, M.; & Dondorp, A.M. Inhibition of merozoite invasion and transient de-sequestration by sevuparin in humans with *Plasmodium falciparum* malaria. *PLoS One* **2017**, *15*, art. no. e0188754 (19 s.), doi: 10.1371/journal.pone.0188754

Levatić, J.; Pavić, K.; Perković, I.; Uzelac, L.; Ester, K.; Kralj, M.; Kaiser, M.; Rottmann, M.; Supek, F.; & Zorc, B. Machine learning prioritizes synthesis of primaquine ureidoamides with high antimalarial activity and attenuated cytotoxicity. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 651 – 667, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.01.062

Loria, P.; Miller, S.; Foley, M.; & Tilley, L. Inhibition of the peroxidative degradation of haem as the basis of action of chloroquine and other quinoline antimalarials. *Biochem. J.* **1999**, *339*, 363 – 370

Lu, K.-Y.; & Derbyshire, E.R. Tafenoquine: A step toward malaria elimination. *Biochemistry* **2020**, *59*, 911 – 920, doi: 10.1021/acs.biochem.9b01105

Madrid, P.B.; Sherrill, J.; Liou, A.P.; Weisman, J.L.; DeRisi, J.L.; & Guy, R.K. Synthesis of ring-substituted 4-aminoquinolines and evaluation of their antimalarial activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1015 – 1018, doi: 10.1016/j.bmcl.2004.12.037

Maitra, S.; & Dutta, D. Iron-siderophore and tumorigenesis. In: *Metal Toxicology Handbook* (Bagchi, D.; & Bagchi, M., Eds.); CRC Press: Boca Raton, USA, **2020**; 303 – 310, doi: 10.1201/9780429438004

Marcisin, S.R.; Jin, X.; Bettger, T.; McCulley, N.; Sousa, J.C.; Shanks, D.G.; Tekwani, B.L.; Sahu, R.; Reichard, G.A.; Sciotti, R.J.; Melendez, V.; & Pybus, B.S. CYP450 Phenotyping and metabolite identification of quinine by accurate mass UPLC-MS analysis: a possible metabolic link to blackwater fever. *Malar. J.* **2013**, *12*, art. no. 214 (8 s.), doi: 10.1186/1475-2875-12-214

- Malík, I.; **2022** – literatúra je uvedená v kapitole 1.6

Marella, A.; Prakash Tanwar, O.; Saha, R.; Rahmat Ali, M.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M.; & Mumtaz Alam, M. Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21*, 1 – 12, doi: 10.1016/j.jsps.2012.03.002

Mégarbane, B.; & Scherrmann, J.-M. Hydroxychloroquine and azithromycin to treat patients with COVID-19: Both friends and foes? *J. Clin. Pharmacol.* **2020**, *60*, 808 – 814, doi: 10.1002/jcph.1646

• Mishra, M.; Mishra, V.K.; Kashaw, V.; Iyer, A.K.; & Kashaw, S.K. Comprehensive review on various strategies for antimalarial drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *125*, 1300 – 1320, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.11.025

Mishra, A.; & Rathore, A.S. RNA dependent RNA polymerase (RdRp) as a drug target for SARS-CoV-2. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2022**, *40*, 6039–6051, doi: 10.1080/07391102.2021.1875886

Mondal, A.; & Chatterji, U. Artemisinin represses telomerase subunits and induces apoptosis in HPV-39 infected human cervical cancer cells. *J. Cell. Biochem.* **2015**, *116*, 1968 – 1981, doi: 10.1002/jcb.25152

Muramatsu, T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. *J. Biochem.* **2016**, *159*, 481 – 490, doi: 10.1093/jb/mvv127

Najjar, A.; & Karaman, R. The prodrug approach in the era of drug design. *Expert Opin. Drug. Deliv.* **2019**, *16*, 1–5, doi: 10.1080/17425247.2019.1553954

Niemand, J.; Burger, P.; Verlinden, B.K.; Reader, J.; Joubert, A.M.; Kaiser, A.; Louw, A.I.; Kirk, K.; Phanstiel, O.; & Birkholtz, L.-M. Anthracene–polyamine conjugates inhibit *in vitro* proliferation of intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* parasites. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 2874 – 2877, doi: 10.1128/AAC.00106-13

Nixon, G.L.; Pidathala, Ch.; Shone, A.E.; Antoine, Th.; Fisher, N.; O'Neill, P.O.; Ward, S.A.; & Biagini, G.A. Targeting the mitochondrial electron transport chain of *Plasmodium falciparum*: New strategies towards the development of improved antimalarials for the elimination era. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1573 – 1591, doi: 10.4155/fmc.13.121

Nzila, A. The past, present and future of antifolates in the treatment of *Plasmodium falciparum* infection. *J. Antimicrob. Chemother.* **2006**, *57*, 1043 – 1054, doi: 10.1093/jac/dkl104

Obeid, S.; Alen, J.; Nguyen, V.H.; Pham, V.C.; Meuleman, Ph.; Pannecouque, Ch.; Le, Th.N.; Neyts, J.; Dehaen, W.; & Paeshuyse, J. Artemisinin analogues as potent inhibitors of *in vitro* hepatitis C virus replication. *PLoS One* **2013**, *8*, art. no. e81783 (6 s.), doi: 10.1371/journal.pone.0081783

Parapini, S.; Oliario, P.; Navaratnam, V.; Taramelli, D.; & Basilico, N. Stability of the antimalarial drug dihydroartemisinin under physiologically-relevant conditions: Implications for clinical treatment, pharmacokinetic and *in vitro* assays. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2015**, *59*, 4046 – 4052, doi: 10.1128/AAC.00183-15

• Patel, O.P.S.; Beteck, R.M.; & Legoabe, L.J. Exploration of artemisinin derivatives and synthetic peroxides in antimalarial drug discovery research. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *213*, art. no. 113193 (45 s.), doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113193

Pavić, K.; Perković, I.; Cindrić, M.; Pranjić, M.; Martin-Kleiner, I.; Kralj, M.; Schols, D.; Hadjipavlou-Litina, D.; Katsori, A.-M.; & Zorc, B. Novel semicarbazides and ureas of primaquine with bulky aryl or hydroxyalkyl substituents: synthesis, cytostatic and antioxidative activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 502 – 514, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.09.013

Pavić, K.; Rubinić, B.; Rajić, Z.; Fontinha, D.; Prudêncio, M.; Uzelac, L.; Kralj, M.; Held, J.; & Zorc, B. Primaquine homodimers as potential antiplasmodial and anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, art. no. 126614 (5 s.), doi: 10.1016/j.bmcl.2019.08.018

Pessanha de Carvalho, L.; Kreidenweiss, A.; & Held, J. Drug repurposing: a review of old and new antibiotics for the treatment of malaria: Identifying antibiotics with a fast onset of antiplasmodial action. *Molecules* **2021**, *26*, art. no. 2304 (19 s.), doi: 10.3390/molecules26082304

Poinar, G. *Plasmodium dominicana* n. sp. (Plasmodiidae: Haemospororida) from tertiary Dominican amber. *Syst Parasitol.* **2005**, *61*, 47 – 52, doi: 10.1007/s11230-004-6354-6

Projean, D.; Baune, B.; Farinotti, R.; Flinois, J.-P.; Beaune, Ph.; Taburet, A.-M.; & Ducharme, J. *In vitro* metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing *N*-desethylchloroquine formation. *Drug Metab. Dispos.* **2003**, *31*, 748 – 754, doi: 10.1124/dmd.31.6.748

Puhl, A.C.; Fritch, E.J.; Lane, Th.R.; Tse, L.V.; Yount, B.L.; Sacramento, C.Q.; Fintelman-Rodrigues, N.; Almeida Tavella, T.; Trindade Maranhão Costa, F.; Weston, S.; Logue, J.; Frieman, M.; Premkumar, L.; Pearce, K.H.; Hurst, B.L.; Horta Andrade, C.; Levi, J.A.; Johnson, N.J.; Kisthardt, S.C.; Scholle, F.; Souza, Th.M.L.; Moorman, N.J.; Baric, R.S.; Madrid, P.B.; & Ekins, S. Repurposing the Ebola and Marburg virus inhibitors tilorone, quinacrine and pyronaridine: *In vitro* activity against SARS-CoV-2 and potential mechanisms. *ACS Omega* **2021**, *6*, 7454 – 7468, doi: 10.1021/acsomega.0c0599

Reiter, Ch.; Capcı Karagöz, A.; Fröhlich, T.; Klein, V.; Zeino, M.; Viertel, K.; Held, J.; Mordmüller, B.; Emirdağ Öztürk, S.; Anıl, H.; Efferth, Th.; & Tsogoeva, S.B. Synthesis and study of cytotoxic activity of 1,2,4-trioxane- and egonol-derived hybrid molecules against *Plasmodium falciparum* and multidrug-resistant human leukemia cells. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 403 – 412, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.01.043

Ren, Y.; & Kinghorn, A.D. Development of potential antitumor agents from the scaffolds of plant-derived terpenoid lactones. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 15410 – 15448, doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01449

Rinaldo-Matthis, A.; Wing, C.; Ghanem, M.; Deng, H.; Wu, P.; Gupta, A.; Tyler, P.C.; Evans, G.B.; Furneaux, R.H.; Almo, S.C.; Wang, C.C.; & Schramm, V.L. Inhibition and structure of *Trichomonas vaginalis* purine nucleoside phosphorylase with picomolar transition state analogues. *Biochemistry* **2007**, *46*, 659 – 668, doi: 10.1021/bi061515r

Robert, A.; Dechy-Cabaret, O.; Cazelles, J.; & Meunier, B. From mechanistic studies on artemisinin derivatives to new modular antimalarial drugs. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 167 – 174, doi: 10.1021/ar990164o

Santos, M.M.; Bastos, P.; Catela, I.; Zalewska, K.; & Branco, L.C. Recent advances of metallocenes for medicinal chemistry. *Mini Rev. Med. Chem.* **2017**, *17*, 771 – 784, doi: 10.2174/1389557516666161031141620

Sharma, S.; & Anand, N. Pharmacochimistry Library. Volume 25. Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs (Sharma, S.; & Anand, N., Eds.); Elsevier Science: Amsterdam, Holandsko, **1997**; 510 s., ISBN 9780080527529

Sharma, Ch.; & Awasthi, S.K. Recent advances in antimalarial drug discovery – challenges and opportunities. *In: An Overview of Tropical Diseases* (Samie, A., Ed.); IntechOpen (*elektronická verzia*); **2015**, 39 – 59, doi: 10.5772/59215

Shiraki, H.; Kozar, M.P.; Melendez, V.; Hudson, Th.H.; Ohrt, C.; Magill, A.J.; & Lin, A.J. Antimalarial activity of novel 5-aryl-8-aminoquinoline derivatives. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 131 – 142, doi: 10.1021/jm100911f

Schmidt, M.; Sun, H.; Rogne, P.; Scriba, G.K.; Griesinger, C.; Kuhn, L.T.; & Reinscheid, U.M. Determining the absolute configuration of (+)-mefloquine HCl, the side-effect-reducing enantiomer of the antimalaria drug Lariam. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3080 – 3083, doi: 10.1021/ja209050k

Sidhu, A.B.S.; Sun, Q.; Nkrumah, L.J.; Dunne, M.W.; Sacchetti, J.C.; & Fidock, D.A. *In vitro* efficacy, resistance selection, and structural modeling studies implicate the malarial parasite apicoplast as the target of azithromycin. *J. Biol. Chem.* **2007**, *282*, 2494 – 2504, doi: 10.1074/jbc.M608615200



Siregar, J.E.; Kurisu, G.; Kobayashi, T.; Matsuzaki, M.; Sakamoto, K.; Mi-ichi, F.; Watanabe, Y.-i.; Hirai, M.; Matsuoka, H.; Syafruddin, D.; Marzuki, S.; & Kita, K. Direct evidence for the atovaquone action on the *Plasmodium* cytochrome *bc1* complex. *Parasitol. Int.* **2015**, *64*, 295 – 300, doi: 10.1016/j.parint.2014.09.011

Spillman, N.J.; Allen, R.W.J.; McNamara, C.W.; Yeung, B.K.S.; Winzeler, E.A.; Diagana, T.T.; & Kirk, K. Na<sup>+</sup> Regulation in the malaria parasite *Plasmodium falciparum* involves the cation ATPase PfATP4 and is a target of the spiroindolone antimalarials. *Cell Host Microbe* **2013**, *13*, 227 – 237, doi: 10.1016/j.chom.2012.12.006.

Stocks, P.A.; Raynes, K.J.; Bray, P.G.; Park, B.K.; O'Neill, P.M.; & Ward, S.A. Novel short chain chloroquine analogues retain activity against chloroquine resistant K1 *Plasmodium falciparum*. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4975 – 4983, doi: 10.1021/jm0108707

Stringer, T.; Wiesner, L.; & Smith, G.S. Ferroquine-derived polyamines that target resistant *Plasmodium falciparum*. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 78 – 83, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.023

Šimunović, M.; Perković, I.; Zorc, B.; Ester, K.; Kralj, M.; Hadjipavlou-Litina, D.; & Pontiki, E. Urea and carbamate derivatives of primaquine: synthesis, cytostatic and antioxidant activities. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5605 – 5613, doi: 10.1016/j.bmc.2009.06.030

Talapko, J.; Škrlec, I.; Alebić, T.; Jukić, M.; & Včev, A. Malaria: The past and the present. *Microorganisms* **2019**, *7*, art. no. 179 (17 s.), doi: 10.3390/microorganisms7060179

Tan, S.Y.; & Ahana, A. Charles Laveran (1845–1922), Nobel laureate pioneer of malaria. *Singap. Med. J.* **2009**, *50*, 657 – 658

Taylor, E.A.; Clinch, K.; Kelly, P.M.; Li, L.; Evans, G.B.; Tyler, P.C.; & Schramm, V.L. Acyclic ribooxacarbenium ion mimics as transition state analogues of human and malarial purine nucleoside phosphorylases. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6984 – 6985, doi: 10.1021/ja071087s

Taylor, R.; Kotian, P.; Warren, T.; Panchal, R.; Bavari, S.; Julander, J.; Dobo, S.; Rose, A.; El-Kattan, Y.; Taubenheim, B.; Babu, Y.; & Sheridan, W.P. BCX4430 – a broad-spectrum antiviral adenosine nucleoside analog under development for the treatment of Ebola virus disease. *J. Infect. Public Health* **2016**, *9*, 220 – 226, doi: 10.1016/j.jiph.2016.04.002

• Tsunoda, T.; Tanoeyadi, S.; Proteau, Ph.J.; & Mahmud, T. The chemistry and biology of natural ribomimetics and related compounds. *RSC Chem. Biol.* **2022**, *3*, 519 – 538, doi: 10.1039/d2cb00019a

Van Eijk, A.M.; & Terlouw, D.J. Azithromycin for treating uncomplicated malaria. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2011**, *2*, art. no. CD006688 (110 s.), doi: 10.1002/14651858.CD006688.pub2

Wani, W.S.; Jameel, E.; Baig, U.; Mumtazuddin, S.; & Hun, L.T. Ferroquine and its derivatives: New generation of antimalarial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 534 – 551, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.07.009

• Ward, R.A.; Fawell, S.; Floc'h, N.; Flemington, V.; McKerrecher, D.; & Smith, P.D. Challenges and opportunities in cancer drug resistance. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 3297 – 3351, doi: 10.1021/acs.chemrev.0c00383

White, N.J.N.; Pukrittayakamee, S.; Hien, T.T.T.; Faiz, M.A.; Mokuolu, O.A.O.; & Dondorp, A.A.M. Malaria. *Lancet* **2014**, *383*, 723 – 735, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60024-0

Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M.C.; & Woodward, R.B. The structure of iron bis-cyclopentadienyl. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125 – 2126, doi: 10.1021/ja01128a527

Woodward, R.B.; Rosenblum, M.; & Whiting, M.C. A new aromatic system. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3458 – 3459, doi: 10.1021/ja01133a543

World Health Organization Malaria Report (*elektronická verzia*), **2020**. ISBN 978-92-4-001579-1, <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791> (prístup: 18. december 2022)

World Health Organization Malaria Report (*elektronická verzia*), **2021**. ISBN 978-92-4-004049-6, <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2021> (prístup: 18. december 2022)

Yadav, P.; & Shah, K. Quinolines, a perpetual, multipurpose scaffold in medicinal chemistry. *Bioorg. Chem.* **2021**, *109*, art. no. 104639 (42 s.), doi: 10.1016/j.bioorg.2021.104639

Yu, Y.; Yu, J.; Zou, X.; Xu, W.; Zhang, J.; Bian, H.; Dong, X.; & Shen, Zh. Studies on the stereoselective synthesis and immunosuppressive activity of dihydroartemisinin-*O*-glycoside derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, art. no. 127338 (8 s.), doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127338

Zhang, Y.; Geng, H.; Zhang, J.; & He, K. An update mini-review on the progress of azanucleoside analogues. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2022**, *70*, 469 – 476, doi: 10.1248/cpb.c22-00088

Zhang, W.-F.; Stephen, P.; Thériault, J.-F.; Wang, R.; & Lin, Sh.-X. Novel coronavirus polymerase and nucleotidyl-transferase structures: potential to target new outbreaks. *J. Phys. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 4430 – 4435, doi: 10.1021/acs.jpcclett.0c00571

Zhang, N.; Yu, Zh.; Yang, X.; Hu, P.; & He, Y. Synthesis of novel ring-contracted artemisinin dimers with potent anticancer activities. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 829 – 840, doi: 10.1016/j.ejmech.2018.03.010

Zhou, Sh.-F.; Liu, J.-P.; & Chowbay, B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab. Rev.* **2009**, *41*, 89 – 295, doi: 10.1080/03602530902843483

Zorc, B.; Perković, I.; Pavić, K.; Rajić, Z.; & Beus, M. Primaquine derivatives: Modifications of the terminal amino group. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, art. no. 111640 (19 s.), doi: 10.1016/j.ejmech.2019.111640

Zou, X.; Liu, Ch.; Li, C.; Fu, R.; Xu, W.; Bian, H.; Dong, X.; Zhao, X.; Xu, Zh.; Zhang, J.; & Shen, Zh. Study on the structure–activity relationship of dihydroartemisinin derivatives: Discovery, synthesis, and biological evaluation of dihydroartemisinin–bile acid conjugates as potential anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *225*, art. no. 113754 (11 s.), doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113754

## 3 ANTHELMINTICKY PÔSOBIACE LIEČIVÁ

### 3.1 ROZDELENIE

#### A. Piperazín a jeho deriváty

Dietylkarbamazín, soli piperazínu

#### B. Benzimidazoly

Albendazol, fenbendazol, flubendazol, kambendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol, tiabendazol, triklabendazol

#### C. Imidazotiazoly

Levamisol

#### D. Zlúčeniny amidínového typu

Pyrantel, morantel, oxantel

#### E. Halogenované salicylanilidy a nitrofenoly

Klozantel, rezorantel, niklozamid, rafoxanid, dizofenol, nitroxynil

#### F. Makrocyclické laktóny

##### a) Avermektíny

Ivermektín, abamektín, doramektín, eprinomektín, selamektín

##### b) Milbemycíny

Moxidektín, milbemycín-oxím

#### G. Chinolíny

Pyrvínium-pamoát

#### H. Pyrazinoizochinolóny

Oxamnichín

#### I. Sulfónamidy

Klorsulon

#### J. Spiroindoly

Derkvantel

#### K. Deriváty aminoacetonitrilu

Monepantel

#### L. Cyklické oktadepsiptydy

Emodepsid

#### M. Organofosfáty

Haloxon, trichlorfon (metrifonát), dichlorvos, naftalofos

## N. Zlúčeniny s inou štruktúrou

Prazikvantel.

### 3.2 ÚVOD

#### 3.2.1 Helminty, helmintózy a ich liečba

- **Helminty – rozdelenie a ochorenia, ktorých sú pôvodcami**

- **Stručné rozdelenie medicínsky významných helmintov**

Črevné **helminty** sú viacbunkové organizmy s vyvinutou tráviacou, nervovou, exkretoricou a reprodukčnou sústavou. Medicínsky významné **helminty** patria do týchto kmeňov (Kompaníková et al., 2019):

i) **okrúhlovce** (*Nemathelminthes*) – do tohto kmeňa patria triedy:

a) črevné hlístovce (*Nematoda*) – zástupcami sú *Enterobius vermicularis* (mrľa detská), *Ascaris lumbricoides* (hlísta detská; škrkavka detská), *Ancylostoma duodenale* (machovec ľudský) aj *Trichinella spiralis* (svalovec špirálovitý),

b) tkanivové hlístovce (*Nematoda*) – zástupcami sú *Toxocara canis* (škrkavka psia), *T. cati* (škrkavka mačacia) aj *Dracunculus medinensis* (vlasovec medinský),

ii) **ploskavce** (*Plathelminthes*) – do tohto kmeňa patria triedy:

a) motolice (*Trematodes*) – zástupcami sú krvné motolice *Schistosoma mansoni*, *S. haematobium*, *S. japonicum* (tieto tri druhy motolíc sú zastúpené najčastejšie a zapríčiňujú približne 90 % prípadov schistozomiázy), *S. mekongi*, *S. intercalatum* aj *S. guineensis*,

b) pásomnice (*Cestodes*) – zástupcami sú *Taenia saginata* (pásomnica dlhá), *T. solium* (pásomnica dlhočlánková), *Hymenolepis nana* (pásomnica detská) aj *Echinococcus granulosus* (pásomnička pečňová).

- **Ochorenia, ktorých príčinou je aktivita helmintov**

Infekčné ochorenia, ktorých pôvodcami sú **červy (helminty)**, znamenajú závažný globálny zdravotný problém. **Helmintmi** je infikovaných viac ako 2 miliardy ľudí – približne 25 % svetovej populácie (Hotez, 2018). Značný podiel na týchto infekciách (z *angl.* soil-transmitted helminth infections; STHI) majú **červy** prenášané pôdou (z *angl.* soil-transmitted helminths; STH) – najčastejšími sú *A. lumbricoides*, *Trichuris trichiura* (bičíkovec tenkohlavý) a dva druhy machovcov, *Necator americanus* (machovec americký) a *A. duodenale*. Tieto **helminty** sú potom primárnou príčinou spomalenia fyzického rastu aj intelektuálneho vývoja najmä (ale nie iba) v marginalizovaných skupinách obyvateľstva, ekonomicky menej rozvinutých krajinách alebo v tzv. endemických oblastiach sveta. STHI sú najrozšírenejšie infekčné ochorenia zo skupiny NTD (Montresor et al., 2020).

Infekcie spôsobené **helmintmi** môžu utlmiť efektívne odpovede IS voči ochoreniu COVID-19 (z *angl.* COronaVirus Disease-19), ktorého pôvodcom je SARS-CoV-2, v jeho skorej fáze, a takto v populácii zvýšiť morbiditu a mortalitu. Tieto infekcie môžu takisto limitovať efektívnosť vakcín proti zmienenému RNA-vírusu (Abdoli, 2020).

Helmintózy vyvolajú u hospodárskych zvierat znížený príjem potravy (nechutenstvo), zapríčinia pokles hmotnosti, produktivity alebo neplodnosť, čo ovplyvní nielen ich celkový zdravotný stav, ale implikuje aj ekonomické straty v poľnohospodárstve a potravinárskom priemysle (Charlier et al., 2020; Lane et al., 2015). Prevencia helmintóz u týchto zvierat spočíva v aplikovaní nefarmakologických stratégií (vhodný výber pastvín a ich biologická kontrola, suplementácia výživovými doplnkami alebo šľachtenie). Ak však infekcie prepuknú rýchlo, je *zásadne* pristúpiť k využitiu účinných **anthelmintík**. Efektívnosť terapie a kontrola šírenia helmintóz je však častokrát limitovaná vznikom rezistencie. Prevalencia rezistencie sa zvyšuje globálne a možno predpokladať jej ďalší nárast (aj) kvôli veľmi frekventovanému, a nie vždy opodstatnenému podávaniu liečiv (Zajíčková et al., 2020).

- **Niektoré aspekty projekcie nových anthelmintík**

- **Niekoľko stratégií pre získanie (nových) anthelminticky účinných molekúl**

Projekcia *nových anthelmintík*, ktoré by boli účinné proti **helmintom** s „vybudovanou“ rezistenciou voči aktivite tzv. *klasických anthelmintík*, spočíva (Fei et al., 2018; Liu et al., 2020; Zajíčková et al., 2020):

i) v syntéze nových chemických entít

V projekcii týchto molekúl sú zohľadnené poznatky o perspektívnych biologických cieľoch, na ktoré môžu pôsobiť (kapitola 3.3.1) – napríklad inhibícia konkrétnych enzýmov eliminuje **helminty**,

ii) v syntéze, resp. izolácii derivátov známych **anthelminticky** pôsobiacich liečiv

**Avermektíny** a **milbemycíny** patria medzi najznámejšie **anthelmintiká**. Poznatky genetického inžinierstva umožnili „projektovať“ kmeň *Streptomyces avermitilis* MHJ1011 (kapitola 3.3.7), ktorý produkuje štruktúrne príbuznú molekulu, **tenvermektín**,

iii) v reprofilizácii liečiv

Výhoda tejto stratégie, t. j. terapeutického využitia príslušnými regulačnými autoritami schválených liečiv v iných indikáciách, ako sú tie, pre ktoré boli pôvodne registrované, spočíva v dostupnosti údajov o týchto molekulách. Relevantné informácie (farmakodynamické, farmakokinetické aj toxikologické parametre a pod.) boli získané v „pôvodnom“ predklinickom a klinickom hodnotení. Tieto poznatky môžu akcelerovať proces projekcie (nielen) **anthelminticky** účinných zlúčenín.

V prípade reprofilizácie však môže byť problematické dávkovanie reprofilizovaných liečiv. Požadované dávky týchto zlúčenín pre vyvolanie **anthelmintického** účinku môžu prevyšovať množstvá, ktoré boli hodnotené pri toxikologických štúdiách v rámci pôvodných registračných procesov,

iv) vo využití biologicky účinných molekúl prírodného pôvodu

Medicínsky významné rastliny sú *mimoriadne* veľkorysým zdrojom primárnych aj sekundárnych metabolitov. Primárne metabolity, t. j. uhľovodíky, lipidy a proteíny, sú nutrientmi, sekundárne metabolity sú hlavnými bioaktívnymi molekulami.

Sekundárne metabolity patria do troch hlavných skupín:

- a) **terpény (mono- a seskviterpény, saponíny a glykozidy),**
- b) **fenolové molekuly (taníny a flavonoidy – antokyaníny, flavóny, flavonoly a izoflavonoidy),**
- c) molekuly obsahujúce *N*-atóm (**alkaloidy a neproteínogénne AMK**).

Rastlinné sekundárne metabolity sa vyznačujú širokým spektrom biologických účinkov vrátane **anthelmintického** pôsobenia.

Skladba, resp. kombinácia bioaktívnych molekúl je však podmienená využitými časťami rastlín aj podmienkami pre rast (teplota, kvalita pôdy, obdobie, v ktorom bol realizovaný zber rastlín a pod.).

### 3.2.2 Kontrola dynamiky šírenia helmintóz

- **Dynamika šírenia helmintóz *versus* tzv. integrovaný prístup**

- **Integrovaný prístup – spôsob významnej redukcie incidencie infekcií, ktorých pôvodcami sú červy prenášané pôdou**

Kontrola dynamiky šírenia helmintóz spočíva v aplikovaní tzv. *integrovaného prístupu*, ktorý zahŕňa správne sanitačné opatrenia, edukáciu v oblasti hygieny, zlepšenú diagnostiku vrátane implementácie *inovatívnych* sérologických diagnostických prístupov a automatizovaných prístupov s extenzívnejším využitím výpočtovej techniky, a pravidelné podávanie **anthelminticky** účinných chemoterapeutík (Montresor et al., 2020; Pullan et al., 2014). Ciele pre elimináciu STHI, ktorých realizácia do r. 2030 je odporúčaná WHO, spočívajú (Montresor et al., 2020):

- i) v eliminácii alebo „aspoň“ vo významnej redukcii morbiditu spojenú s aktivitou STHI v skupine detí v predškolskom a školskom veku

V štátoch, ktoré začali s programami preventívnej chemoterapie (preventívne využitie chemických liečiv), bolo pomerne skoro pozorované zníženie morbiditu aj celkové zníženie prevalence STHI,

- ii) v redukcii množstva liečiv, resp. „tabliet“, ktoré sú potrebné v preventívnej chemoterapii STHI (zníženie frekvencie podávania preventívnej chemoterapie) pri zohľadnení všetkých lokálnych špecifických faktorov – regionálnych alebo na úrovni štátu(-ov),

- iii) vo zvýšení domácej finančnej podpory pre efektívnu preventívnu chemoterapiu STHI,

- iv) vo vytvorení účinných programov pre kontrolu STHI v skupine dospelých osôb, tehotných žien a žien v reprodukčnom veku,

- v) vo vytvorení efektívnych programov pre kontrolu incidencie a šírenia strongyloidózy určených pre deti v školskom veku

Táto infekcia je vyvolaná *Strongyloides stercoralis*, môže zapríčiniť dermatologické a gastrointestinálne problémy, chronickú malnutríciu a v prípade imunokompromitovaných pacientov môže mať dokonca fatálne následky. Globálna prevalencia strongyloidózy bola dlhodo- bo podhodnotená (aj) kvôli nedostatočnej senzitivnosti diagnostických metód. *Liečivom* *volby* v terapii strongyloidózy je **ivermektín**,

vi) v zabezpečení univerzálneho prístupu k prinajmenšom základným sanitacným štandardom a hygienickým opatreniam v oblastiach s endemickým výskytom STHI. Adekvátne sanitácia je *absolútne nevyhnutnou* podmienkou pre zachovanie benefitov preventívnej chemoterapie a základným predpokladom pre limitovanie morbidity sporej s aktivitou STHI.

V endemických oblastiach však nie je samotná preventívna chemoterapia dostatočne účinným nástrojom pre limitovanie STHI.

### 3.3 MECHANIZMUS PÔSOBENIA VYBRANÝCH LIEČIV A ICH CHEMICKÁ ŠTRUKTÚRA

#### 3.3.1 Biologické ciele pre anthelminticky účinkujúce liečivá

- Niektoré „klasické“ aj perspektívne biologické ciele pre efektívne pôsobenie anthelmintík

- Niekoľko príkladov „klasických“ aj perspektívnych biologických cieľov

Proteíny **helmitov**, napríklad iónové kanály alebo mikrotubuly, a ich bioenergetické dráhy boli dlhodobo hlavnými biologickými cieľmi pre pôsobenie **anthelmintík** (Köhler, 2001). Extenzívne terapeutické využívanie ligandov, ktoré interferovali s týmito cieľmi, však „podporilo“ významný rozvoj rezistencie voči liečbe infekcií, ktoré sú u ľudí aj hospodárskych zvierat spôsobené **helmitmi**.

Niektoré perspektívne *inovatívne* možnosti terapie môžu byť spojené s využitím **agonistov** nikotínových receptorov, napríklad širokospektrálne **antiparazitárne** pôsobiaceho **tribendimidínu** (symetrického diamidínového derivátu **amidantelu**) alebo **antagonistov** týchto receptorov, liečiv inhibujúcich signálnu kaskádu proteínkinázy C alebo molekúl, ktoré interferujú s tzv. enzýmami sýtiaceho bodu (z *angl.* chokepoint enzymes) **helmitov**.

Zmienené enzýmy, napríklad zo skupiny karnitín-palmitoyltransferáz alebo lyzín-deacetyláz v *Nematodes*, buď *unikátne* „spracujú“ metabolit, alebo ho vytvoria. Inhibícia enzymatickej aktivity poškodí **helmity**, pretože v ich štruktúre absentujú alternatívne dráhy, ktoré by kompenzovali príslušné enzymatické funkcie (Tyagi et al., 2018).

#### 3.3.2 Piperazín a jeho deriváty

- Piperazín

- Piperazín je relatívne slabým GABA-mimetikom

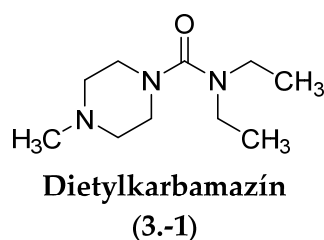
**Piperazín** účinkuje ako slabé parciálne GABA-mimetikum v *A. suum*, ktorému reverzibilne paralyzuje svalstvo (Holden-Dye & Walker, 2014).

- Dietylkarbamazín (3.-1)

- Dietylkarbamazín (3.-1) interferuje s metabolizmom kyseliny arachidónovej

**Dietylkarbamazín (3.-1)** je *de facto* jedným z najstarších syntetických liečiv, ktoré sú používané v liečbe lymfatickej filariózy – ochorenia zapríčineného filáriami vrátane *Brugia malayi* a *Wucheria bancrofti* (Geary et al., 2010). Táto molekula aktivuje defenzívne mechanizmy

buniek hostiteľa, interferuje s metabolizmom **kyseliny arachidónovej** parazitov a uľahčí adhérenciu buniek IS na živé larvy **červov** (mikrofilaríe), ktoré sú potom eliminované (Maizels & Denham, 1992; Piessens & Beldekas, 1979).



### 3.3.3 Benzimidazoly

- $\beta$ -Tubulín je významným biologickým cieľom benzimidazolových zlúčenín

□ Benzimidazoly účinkujú relatívne selektívne voči  $\beta$ -tubulínu helmintov

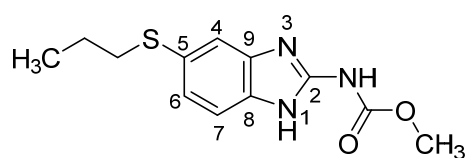
$\beta$ -Tubulín helmintov patrí medzi najdôležitejšie biologické ciele, ktorému je v projekcii efektívnych **anthelmintík** venovaná *mimoriadna* pozornosť. **Anthelminticky** účinné **benzimidazolové** molekuly (**benzimidazol-2-karbamáty**) *selektívne* interagujú s monomérom  $\beta$ -tubulínu a inhibujú polymerizáciu mikrotubulov **helmintov**.

Väzbové miesto **benzimidazol-2-karbamáto**v je lokalizované *pravdepodobne* v blízkosti väzbového miesta pre **kolchicín**. **Benzimidazoly** (alternatívne pomenovania sú **1H-1,3-benzimidazoly** alebo **1H-benzo[d]imidazoly**) *de facto* neinteragujú s  $\beta$ -tubulínom buniek cicavcov (Aguayo-Ortiz et al., 2013).

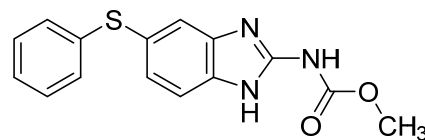
- Niektoré liečivá patriace medzi benzimidazoly / benzimidazol-2-karbamáty a ich chemické štruktúry

□ Príklady benzimidazolov (ne)obsahujúcich karbamátové zoskupenie

V tejto skupine možno nájsť napríklad **albendazol** (3.-2), **fenbendazol** (3.-3), **flubendazol** (3.-4), **kambendazol** (3.-5) – karbamátová väzba, t. j.  $R^1N(H)C(O)OR$ -zoskupenie, v tejto molekule je súčasťou substituenta viazaného v 5-pozícii aromatického systému, **mebendazol** (3.-6), **oxfendazol** (fenbendazol-sulfoxid; 3.-7), **oxibendazol** (3.-8), **parbendazol** (3.-9) a **triklabendazol** (3.-10) – táto zlúčenina neobsahuje karbamátovú väzbu.

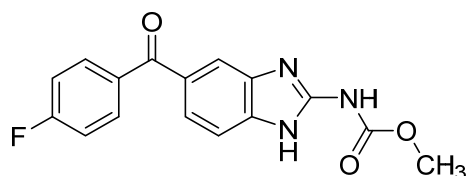


**Albendazol**  
(3.-2)

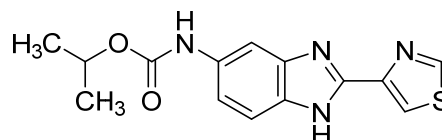


**Fenbendazol**  
(3.-3)

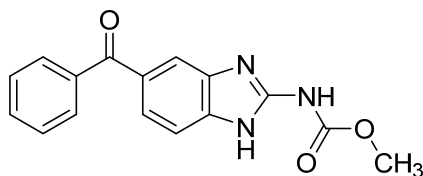




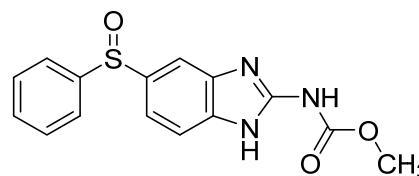
**Flubendazol**  
(3.-4)



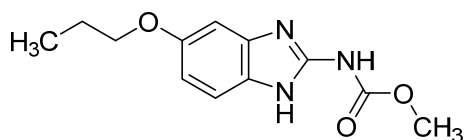
**Kambendazol**  
(3.-5)



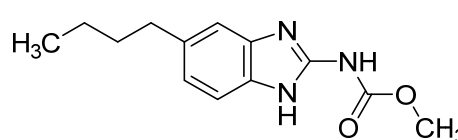
**Mebendazol**  
(3.-6)



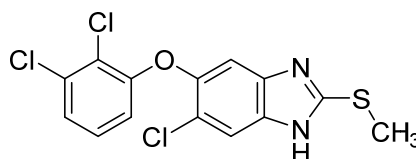
**Oxfendazol**  
(3.-7)



**Oxibendazol**  
(3.-8)



**Parbendazol**  
(3.-9)



**Triklabendazol**  
(3.-10)

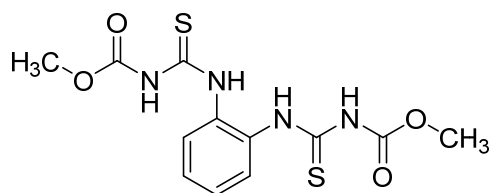
**Triklabendazol (3.-10)** je využívaný v liečbe fasciolíazy, ochorenia spôsobeného *Fasciola hepatica*, u ľudí aj zvierat od 80-tych rokov minulého storočia. Americký úrad pre potraviny a liečivá (z angl. Food Drug Administration) schválil jeho používanie u ľudí, ktorých sužuje toto ochorenie a dovŕšili minimálne 26 rokov (Marcos et al., 2021).

Zlúčenina (3.-10) pôsobí efektívne *in vitro* proti *L. amazonensis*, tento účinok je potenciováný (Borges et al., 2023) simultánne podaným **amfotericínom B (1.-5)**.

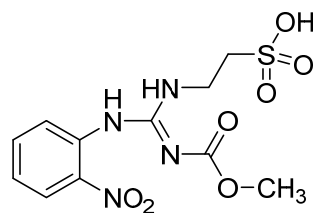
- **Proliečivá benzimidazolov a ich chemické štruktúry**

- **Projekcia proliečiv aj prekursorov benzimidazolov – optimalizácia farmakokinetických a fyzikálno-chemických parametrov**

Nedostatočná rozpustnosť **benzimidazol-sulfidov** aj **benzimidazol-sulfoxidov** vo vode je príčinou ich nedostatočnej absorpcie z GIT a potom aj nízkej biologickej dostupnosti. *Proliečivami / prekuzormi benzimidazolových anthelmintík* sú napríklad **febantel** – je *proliečivom fenbendazolu (3.-3)*, tzv. **pro-benzimidazolová molekula tiofanát (3.-11)** – je *prekuzorom (!) karbendazímu*, alebo **netobimín (3.-12)** – je *proliečivom albendazolu (3.-2)*.



**Tiofanát**  
(3.-11)



**Netobimín**  
(3.-12)

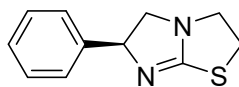
### 3.3.4 Imidazotiazoly

- Levamizol (3.-13)

- Levamizol (3.-13) pôsobí agonisticky na nikotínové receptory pre acetylcholín

Levamizol (3.-13) je **agonista** nikotínových receptorov pre acetylcholín v muskulatúre *Nematodes*, ktorý prolongovane tieto receptory aktivuje. Pôsobenie molekuly (3.-13) naruší neuromuskulárnu koordináciu **helmintov** a paralyzuje ich (Lanusse et al., 2016). Vzhľadom na rôzne NÚ vrátane závažnej agranulocytózy u zvierat nie je v liečbe infekcií, ktorých príčinou sú parazity, používaná.

Liečivo (3.-13) má však aj imunomodulačné účinky a môže byť *cennou* alternatívnou terapeutickou modalitou pre detských pacientov so steroid-senzitívnym nefrotickým syndrómom (Mühlig et al., 2019).



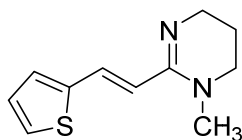
**Levamizol**  
(3.-13)

### 3.3.5 Zlúčeniny amidínového typu

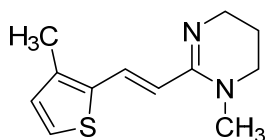
- Pyrantel (3.-14), morantel (3.-15) a oxantel (3.-16)

- Pyrantel (3.-14), morantel (3.-15) a oxantel (3.-16) pôsobia ako agonisty nikotínových receptorov pre acetylcholín

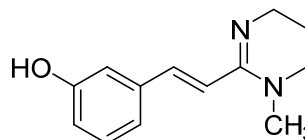
Liečivá (3.-14) – (3.-16) sú **agonistami** nikotínových receptorov pre acetylcholín v muskulatúre *Nematodes*, ktoré vyvolajú kontrakciu aj spastickú paralýzu týchto **helmintov** (Martin, 1997).



**Pyrantel**  
(3.-14)



**Morantel**  
(3.-15)



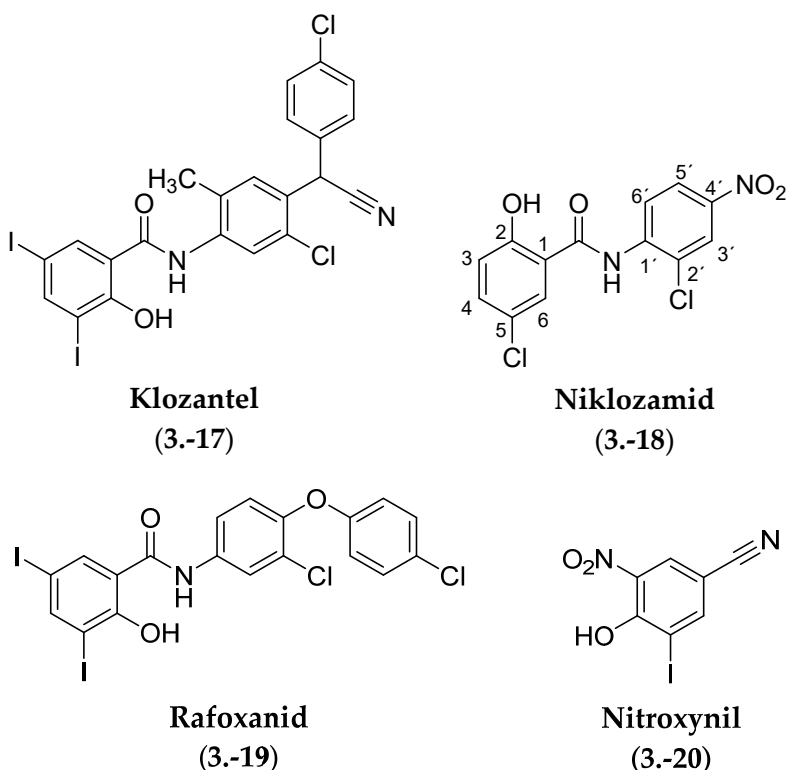
**Oxantel**  
(3.-16)

### 3.3.6 Halogenované salicylanilidy a nitrofenoly

- Klozantel (3.-17), niklozamid (3.-18), rafoxanid (3.-19) a nitroxynil (3.-20)

□ Klozantel (3.-17), niklozamid (3.-18), rafoxanid (3.-19) a nitroxynil (3.-20) účinkujú ako rozpájače oxidatívnej fosforylácie

Lipofilné molekuly (3.-17) – (3.-20) prestupujú do mitochondrií **helmtov**, rozpájajú oxidatívnu fosforyláciu (Martin, 1997) a inhibujú syntézu ATP. **Nikozamid (3.-18)** je *veľmi perspektívne* terapeutikum, ktoré o. i. inhibuje expresiu proteínu AR-V7, hlavného tzv. splice-variantu androgénneho receptora (AR), AR patrí medzi nukleárne receptory a možno ho klasifikovať v skupine receptorov steroidových hormónov, AR-V7 je *veľmi významne* exprimovaný pri rakovine prostaty (Liu et al., 2014).



### 3.3.7 Makrocyclické laktóny

- Avermektíny a mylbemycíny

□ Interakcie avermektínov a mylbemycínov s iónovými kanálmi

**Avermektíny** a **mylbemycíny** interagujú s pentamérovými iónovými chloridovými kanálmi riadenými glutamátom, ktoré sa nachádzajú v neurónoch alebo svalových bunkách parazitov (**helmtov**). Každá podjednotka týchto kanálov obsahuje približne 500 AMK, má N- aj C-terminálny koniec a extracelulárny povrch. Každá podjednotka takisto obsahuje štyri transmembránové  $\alpha$ -helixy – M1, M2, M3 a M4. Glutamát sa viaže v ortostérických väzbových miestach, ktoré sa nachádzajú na rozhraní medzi dvomi podjednotkami (Martin et al., 2021).

Permeabilita bunkových membrán pre ióny  $\text{Cl}^-$  sa zvýši aktivitou molekúl z oboch skupín, únik týchto iónov hyperpolarizuje bunky a paralyzuje **helmtiny** (Martin, 1997).

#### □ Niektoré úskalia pri použití avermektínov a mylbemycínov vo veterinárnom lekárstve

Niektoré plemená psov majú zmutovaný gén *ABCB1*, čo sa prejaví vo vytvorení nefunkčného P-gp. V dôsledku zmienenej mutácie sú **avermektíny** aj **mylbemycíny** v organizme týchto zvierat akumulované.

#### □ Niektoré ďalšie liečivá patriace medzi avermektíny a mylbemycíny a ich chemické štruktúry

V skupine **avermektínov** možno nájsť molekuly prírodného pôvodu a ich semisyntetické deriváty, t. j. **ivermektín**, resp. zmes **ivermektínu B<sub>1a</sub>** (3.-21) a **ivermektínu B<sub>1b</sub>** (3.-22), **abamektín B<sub>1a</sub>** (3.-23), **doramektín** (3.-24), **eprinomektín** (3.-25) a **selamektín** (3.-26). **Abamektín B<sub>1b</sub>** je štruktúrne „takmer identický“ s **abamektínom B<sub>1a</sub>** (3.-23) a obsahuje menej lipofilný substituent  $R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

**avermektíny**, ktoré sú produkované *S. avermitilis*, možno klasifikovať na 2 hlavné skupiny rozlíšiteľné písmenami **A** a **B**. V týchto skupinách je zaradených 8 podtypov **avermektínov** (**A<sub>1a</sub>**, **A<sub>2a</sub>**, **A<sub>1b</sub>**, **A<sub>2b</sub>**, **B<sub>1a</sub>**, **B<sub>2a</sub>**, **B<sub>1b</sub>** a **B<sub>2b</sub>**). Rozdiely medzi **avermektínmi A** a **avermektínmi B** spočívajú v prítomnosti / neprítomnosti 5-CH<sub>3</sub>- alebo 5-OH-skupiny.

**Ivermektín** je pozitívnym alostérickým modulátorom inhibičných iónových chloridových kanálov riadených glutamátom v *Nematodes* aj u hmyzu. Existuje niekoľko teórií o **anthelmintickom** pôsobení tohto liečiva a niektoré z nich možno stručne spomenúť.

*Klasická teória* ponúka model, v ktorom sa **ivermektín** viaže v alostérickom väzbovom mieste vo vonkajšej membráne fosfolipidovej dvojvrstvy transmembránovej oblasti týchto pentamérových kanálov a *selektívne* ich otvára. Alosterické väzbové miesto je odlišné od ortostérického väzbového miesta pre glutamát. Aktivácia kanálov je relatívne pomalá a progresívna. Liečivo takto inhibuje svalstvo, nervy a iné tkanivá **červov**.

**Ivermektín** však môže v súlade s tzv. *imunomodulačnou teóriou* aj inhibovať schopnosť *Nematodes* potláčať (supresorovať) odpovede IS hostiteľa uvoľnením imunomodulačných molekúl. Tieto molekuly ochraňujú parazita, ktorý potom môže v hostiteľovi existovať (Martin et al., 2021).

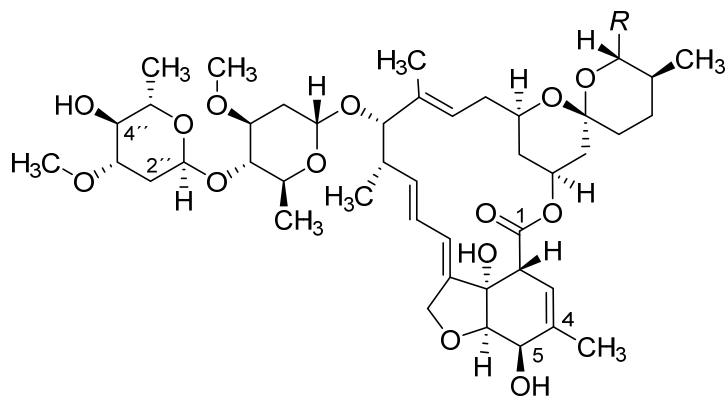
Efektívne antiparazitikum **selamektín** (3.-26) účinne inhibuje v podmienkach *in vitro* aj zmutované formy dekaprenylfosforyl- $\beta$ -D-ribóza-oxidázy (DprE1), ktorá je zásadná pre rast *M. tuberculosis*, pretože sa podieľa na syntéze mykobakteriálneho arabinogalaktanu (Ezquerra-Aznárez et al., 2022).

Metódy genetického inžinierstva umožnili „vytvoriť“ kmeň *S. avermitilis* MHJ1011 produkujúci **tenvermektín** (Fei et al., 2018). Tento 16-článkový makrocyclický **laktón** je zmes **tenvermektínu A** (25-metyl-22,23-dihydroavermektín;  $R = \text{CH}_3$  vo všeobecnej štruktúre **ivermektínov**) a **tenvermektínu B** (25-etyl-22,23-dihydroavermektín;  $R = \text{C}_2\text{H}_5$ ) v pomere 3 : 1. Účinnosť **tenvermektínu** proti *T. trichiura* je vyššia ako pôsobenie **ivermektínu**. **Tenvermektín** má podobné toxikologické charakteristiky ako **ivermektín**.

**Moxidektín** (3.-27) je zástupca **mylbemycínov**, ktorý má rovnaký aglykón ako **avermektíny**, t. j. 16-článkový spiroketalový makrolidový kruhový systém. Toto liečivo však v pozícii

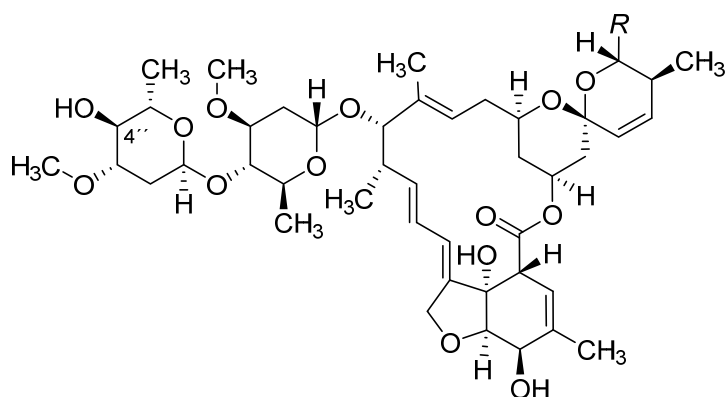
C13 neobsahuje cukornú zložku – L-oleandrózu – typickú pre štruktúru **avermektínov** a má aj kvalitatívne iný typ alkenylového substituenta na C25.

Liečivá zo skupiny **avermektínov** pôsobia nematocídne *spravidla* efektívnejšie ako **mylbemycíny** zásluhou viazania cukorného fragmentu (Martin et al., 2021).



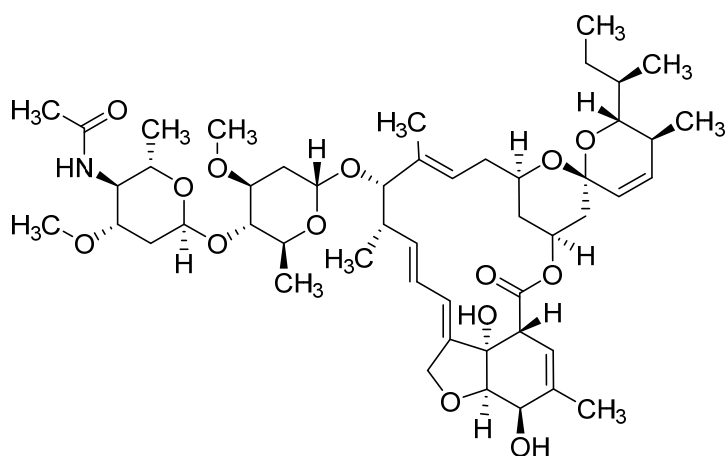
**Ivermektín B<sub>1a</sub>**: R= (3.-21)

**Ivermektín B<sub>1b</sub>**: R= (3.-22)

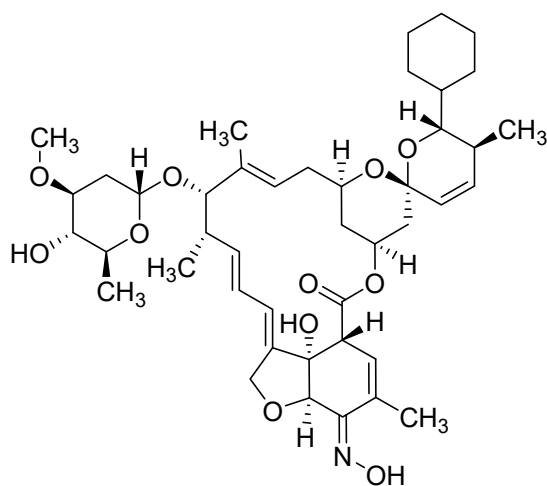


**Abamektín B<sub>1a</sub>**: R= (3.-23)

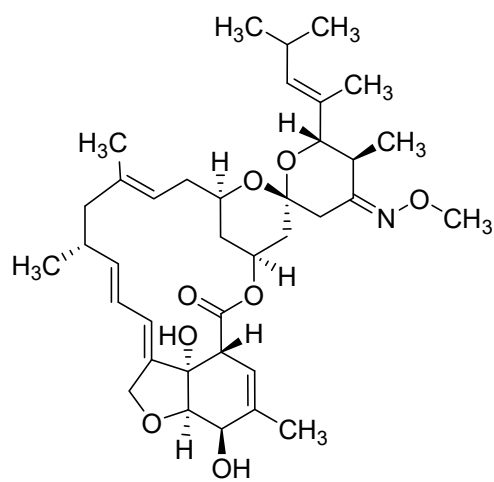
**Doramektín**: R= (3.-24)



**Eprinomektín**  
(3.-25)



**Selamektín**  
(3.-26)



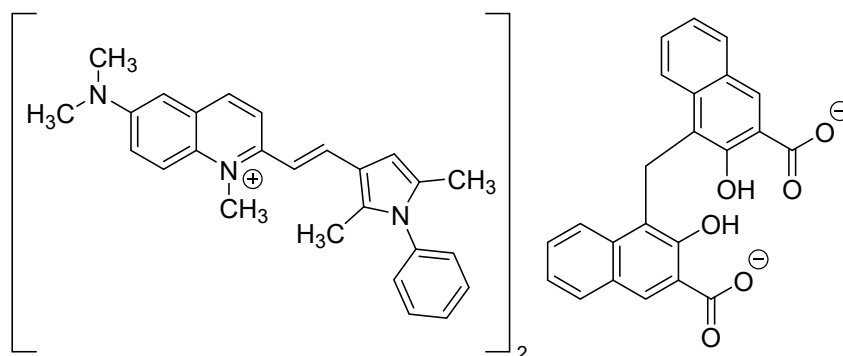
**Moxidektín**  
(3.-27)

### 3.3.8 Chinolíny

- **Pyrvínium-pamoát (3.-28)**

- **Pyrvínium-pamoát (3.-28) zrejme účinkuje ako inhibítor respirácie aeróbov**

Liečivo (3.-28) pôsobí proti *Cryptosporidium parvum* a *P. falciparum* – navrhnutý mechanizmus účinku **pyrvínium-pamoátu (3.-28)** proti intestinálnym **helmintom** pravdepodobne spočíva v inhibícii respirácie aeróbov alebo interferencii liečiva s utilizáciou exogénnej glukózy (Esumi et al., 2004). Aktuálne výskumy naznačujú, že molekula (3.-28) môže viacerými spôsobmi oddialiť alebo inhibovať proliferáciu NB pri nádorovom ochorení hrubého čreva, karcinóme pľúc, prostaty a prsníka alebo pri niektorých hematologických malignitách. Pravdepodobné mechanizmy protinádorového účinku zlúčeniny (3.-28) sú uvedené napríklad v prehľadovej publikácii Momtazi-borojenihio et al. (2018).



**Pyrvínium-pamoát**  
(3.-28)

### 3.3.9 Pyrazinoizochinolóny

- **Oxamnichín (3.-29)**

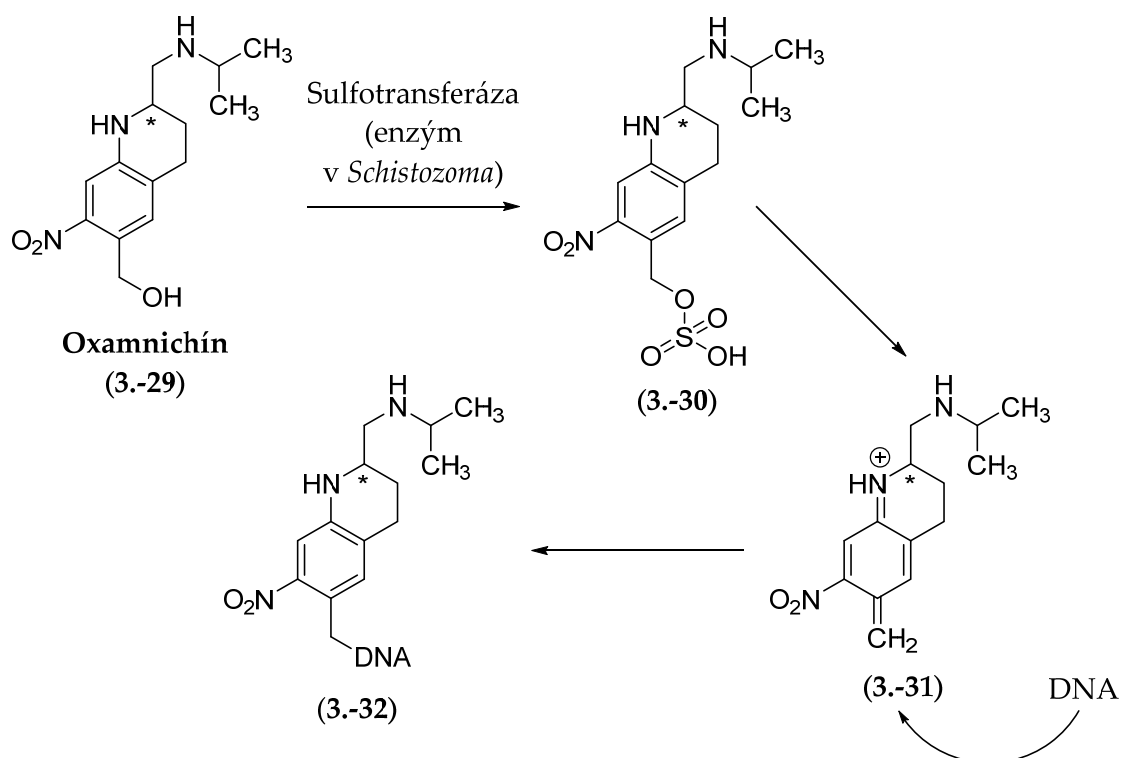
- **Oxamnichín (3.-29) interferuje s celulárnymi metabolickými funkciami parazitov**

*Proliečivo oxamnichín (3.-29)* pôsobí efektívne najmä proti *S. mansoni*. Táto zlúčenina je po absorpcii parazitom sulfónovaná aktivitou jeho endogénnej sulfotransferázy (SmSULT) –

obrázok 3.-1. V prítomnosti kofaktora, 3'-fosfoadenozín-5'-fosfosulfátu, je sulfátová skupina „prenesená“ na voľnú OH-skupinu **oxamnichínu (3.-29)**.

Metabolit **(3.-30)** je nestabilný, podlieha spontánnemu rozkladu (obrázok 3.-1) – OS(O)<sub>2</sub>OH-zoskupenie odstupuje ľahšie ako „originálna“ OH-skupina, a takto vznikne reaktívna elektrofilná molekula **(3.-31)**. Vytvorená entita môže alkylovať nielen DNA – znázornené komplexom **(3.-32)** – ale aj proteíny a iné nukleofilné makromolekuly. Parazit je eliminovaný narušením jeho celulárnych metabolických funkcií (Patrick, 2013; Pica-Mattocchia et al., 2006; Valentim et al., 2013).

Pozitívny náboj na N-atóme cyklu **oxamnichínu (3.-29)** pravdepodobne prispieva k významným elektrostatickým interakciám medzi bioaktívnou formou liečiva a negatívne nabitou fosfodiesterovou skupinou v DNA (da Silva et al., 2017).



Obrázok 3.-1 Chemizmus pôsobenia **oxamnichínu (3.-29)** proti *S. mansoni*.

### 3.3.10 Sulfónamidy

#### • Klorsulon (3.-33)

□ Klorsulon (3.-33) je potenciálnym inhibítorom karboanhydráz parazitov

**Klorsulon (3.-33)** kompetitívne inhibuje niektoré enzýmy **helmitov**, ktoré sa podieľajú na glykolýze a konvertujú glukózu. Tieto enzýmy obsahujú ióny Mg<sup>2+</sup> ako kofaktor, napríklad fosfoglycerátkináza alebo fosfoglyceromutáza (Lago et al., 2018). **Klorsulon (3.-33)** blokuje oxidáciu glukózy na acetát a propionát. Táto biologicky účinná molekula je klinicky využívaná vo veterinárnom lekárstve proti motoliciam z čeľade *Fasciolidae* – *F. hepatica* aj *F. gigantica*.

Liečivo **(3.-33)** obsahuje dve S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-skupiny viazané na aromatickom systéme, ktoré sú rozpoznávané ako zoskupenia interagujúce s iónmi Zn<sup>2+</sup>. Z tohto dôvodu bolo navrhnuté,

že **klorsulon (3.-33)** by mohol efektívne inhibovať CA parazitov, napríklad v *S. mansoni* (Ferraroni et al., 2022).

### 3.3.11 Spiroindoly

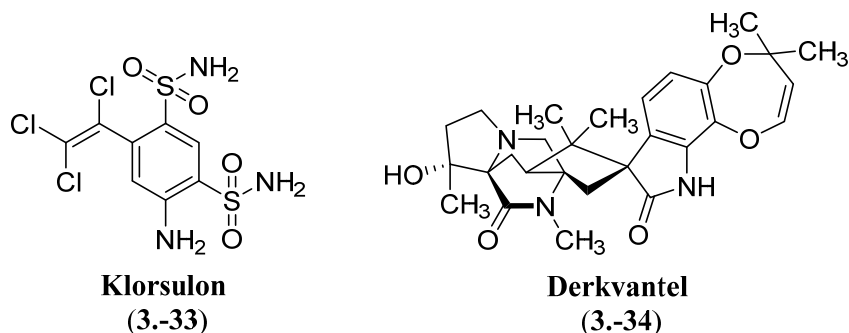
- **Derkvantel (3.-34)**

□ **Derkvantel (3.-34)** je antagonistom špecifického podtypu nikotínových cholinergných receptorov

Tento semisyntetický 2-deoxoderivát **parahekvamidu** pôsobí ako **antagonista** B-podtypu nikotínových cholinergných receptorov **helmintov**. **Derkvantel (3.-34)** je pre organizmus hostiteľa menej toxický ako **parahekvamid**. V parazitoch existujú tri typy nikotínových cholinergných receptorov (Woods et al., 2012):

- i) N-typ – preferenčne je aktivovaný **nikotínom**,
- ii) L-typ – preferenčne je aktivovaný **levamizolom (3.-13)** a kompetitívne **antagonizovaný parahekvamidom**,
- iii) B-typ – preferenčne je aktivovaný **beféniom** a kompetitívne **antagonizovaný parahekvamidom** aj **derkvantelom (3.-34)**.

Liečivo **(3.-34)** patrí medzi najnovšie **anthelminticky** pôsobiace zlúčeniny, ktorých použitie bolo schválené príslušnými regulačnými inštitúciami. Niektoré **helminty** sú však voči tomuto terapeutiku, resp. niektorým kombináciám obsahujúcim **derkvantel (3.-34)** odolnejšie (Liu et al., 2020) vrátane kombinovania **derkvantelu (3.-34)** s **abamektínom** (zmes **abamektínu B<sub>1a</sub> (3.-23)** a **abamektínu B<sub>1b</sub>**). Presná príčina zvýšenej odolnosti nie je úplne známa – v určitých lokalitách sú **helminty** rezistentnejšie voči aktivite **abamektínu** a takisto je známe, že monoterapia založená na použití **derkvantelu (3.-34)** proti *Haemonchus contortus* je menej efektívna (Lamb et al., 2017).



### 3.3.12 Deriváty aminoacetonitrilu

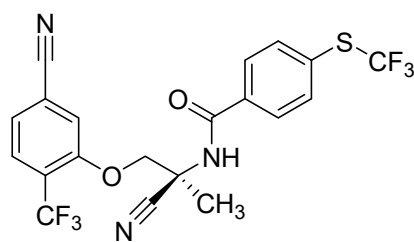
- **Monepantel (3.-35)**

□ **Monepantel (3.-35)** je pozitívnym alostérickým modulátorom špecifického acetylcholínového receptora

**Monepantel (3.-35)** je pozitívnym alostérickým modulátorom špecifického acetylcholínového receptora, iónového kanála MPTL-1, ktorý je pre *Nematodes unikátny*. Aktivita liečiva **(3.-35)** senzitivizuje MPTL-1-receptor voči stimulom. Tento kanál potom zostane otvorený,



čo spôsobí nekontrolovateľné prúdenie (tok) iónov, depolarizáciu svalových buniek a paralýzu **helmtov** (Rufener et al., 2010).



**Monepantel**  
(3.-35)

**Monepantel (3.-35)** patrí medzi relatívne najnovšie **anthelmintiká**, napriek tomu sa však proti jeho pôsobeniu objavila rezistencia – zrejme prvýkrát bola zistená a charakterizovaná u *Teladorsagia circumcincta* aj *T. colubriformis* (Scott et al., 2013), ktoré na Novom Zélande infikovali hospodárske zvieratá (stáda kôz).

### 3.3.13 Cyklické oktadepsipeptidy

#### • Emodepsid

□ **Emodepsid je unikátnym multimodálne účinkujúcim anthelmintikom**

**Emodepsid**, semisyntetický derivát (**cyklooktadepsipeptid**) molekuly **PF1022A**, je produktom fermentácie huby *Mycelia sterilia*. Širokospektrálne **anthelminticky** pôsobiaci **emodepsid** eliminuje **helmtiny** minimálne dvomi mechanizmami (Epe & Kaminsky, 2013; Harder et al., 2005), ktoré sú založené na jeho interakciách s:

- i) tzv. presynaptickým receptorom, ktorý je podobný latrofilínu (z *angl.* presynaptic latrophilin-like receptor; HC110-R),
- ii) kanálmi pre  $K^+$ -ióny, ktoré sú aktivované  $Ca^{2+}$ -iónmi (SLO-1).

**Emodepsid** účinkuje multimodálne proti extraintestinálnym štádiám *Nematodes*, a preto patrí medzi najslubnejších kandidátov na liečbu onchocerciázy ľudí, tzv. riečnej slepoty spôsobenej *Onchocerca volvulus* (Krücken et al., 2021).

Mikrofilariicídne aj makrofilariicídne pôsobiaci **emodepsid** obsahuje dva heterocyklické morfolínové kruhy viazané v 4-pozícii aromatického jadra rezídua **kyseliny (R)-fenylmličeovej** – táto substitúcia prispieva k zvýšeniu rozpustnosti vo vodnom prostredí aj zlepšeniu biologickej dostupnosti v porovnaní s molekulou **PF1022A**. V štruktúre **emodepsidu** sú všetky *N*-atómy terciárne a väzba *N*-H absentuje.

### 3.3.14 Organofosfáty

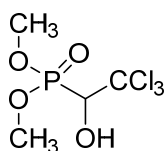
#### • Trichlorfon (3.-36)

□ **Trichlorfon (3.-36) – efektívne anthelmintikum, ktoré je však pre ľudí toxické**

**Trichlorfon (metrifonát; 3.-36)** je dobre známa a pomerne často využívaná organofosforová zlúčenina, ktorá inhibuje acetylcholinesterázu – enzým zodpovedný za odbúravanie (degradáciu) acetylcholínu v štruktúrach **helmtov** (Lago et al., 2018). Pôvodne mal byť

**metrifonát (3.-36)** využívaný ako insekticíd, **anthelmintický** účinok tohto *proliečiva* bol charakterizovaný Lebrunom a Cerfom v 60-tych rokoch minulého storočia. V súčasnosti je **metrifonát (3.-36)** celosvetovo frekventovane používaný v poľnohospodárstve aj vodnom hospodárstve ako ochrana chovov rýb pred parazitmi.

Účinné **anthelmintikum (3.-36)** sa však môže akumulovať v životnom prostredí aj organizmoch a u ľudí spôsobí *mimoriadne* závažné ochorenia, napríklad rakovinu pľúc alebo leukémiu (Dich et al., 1997).



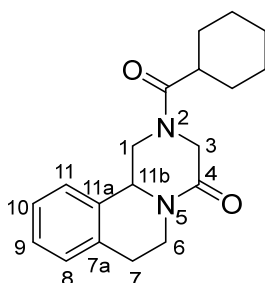
**Trichlorfon**  
(3.-36)

### 3.3.15 Zlúčeniny s inou štruktúrou

- **Prazikvantel (3.-37)**

□ **Prazikvantel (3.-37)** je „nestorom“ medzi anthelmintikami, ktorý má aj v súčasnosti „čo povedať“

Liečivo (3.-37) sa viaže na parazitárnu glutatión-*S*-transferázu a zmení intracelulárnu koncentráciu Ca<sup>2+</sup>-iónov zvýšením permeability membrán parazitov pre tieto ióny. Zvýšený influx Ca<sup>2+</sup>-iónov vyvolá muskulárnu kontrakciu, a **helminty** sú takto eliminované (Harnett, 1988).



**Prazikvantel**  
(3.-37)

**Prazikvantel (3.-37)** je využívaný už viac ako 40 rokov – je *liečivom vol'by* v terapii infekcií, ktoré sú spôsobené motolicami, schistozómami. Liečivo aktivuje špecifický iónový kanál (Sm.TRPM<sub>PZQ</sub>) v *S. mansoni*, indukuje vstup iónov Ca<sup>2+</sup>, naruší ich homeostázu, mení architektúru tegumentu parazitov, a takto ich eliminuje (Waechtler et al., 2023). Zatiaľ nebolo presvedčivo a úplne jednoznačne dokumentované, že si schistozómy proti **prazikvantelu (3.-37)** vytvorili „významnú“ rezistenciu – do budúcnosti však túto možnosť vylúčiť nemožno. Účinnosť liečiva (3.-37) je zachovaná a zvyšuje sa s jeho dávkou v intervale 10 – 60 mg / kg hmotnosti pri jednorazovom podaní (Fukushige et al., 2021).

## 3.4 HODNOTENIE VZŤAHOV ŠTRUKTÚRA – AKTIVITA

### 3.4.1 Piperazín a jeho deriváty

- Dietylkarbamazín (3.-1)

□ Planárnosť derivátov dietylkarbamazínu (3.-1) je dôležitou štruktúrnou požiadavkou pre anthelmintickú aktivitu

Piperazínový kruh aj CH<sub>3</sub>-substituent na N-atóme sú *dôležité* štruktúrne atribúty pre **anthelmintické** pôsobenie liečiva (3.-1). Pôvodne sa predpokladalo, že substitúcia týchto zoskupení, t. j. ich „kompletné“ nahradenie, eliminuje účinnosť (Sturm et al., 1977), skutočnosť však bude *zrejme* zložitejšia.

Potenciácia aktivity proti *Litomosoides carinii* aj *Dipetalonema viteae* je dosiahnuteľná zámenou pôvodnej C(O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-skupiny za bioizostérický C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-reťazec. Významná mikrofilariídna účinnosť je spojená s tzv. vyšším bioizostérom **dietylkarbamazínu (3.-1)**, ktorý má na piperazín-1,4-diylovom systéme viazanú CH<sub>3</sub>-skupinu v 2- aj 5-pozícii. Vysoká aktivita proti *L. carinii* je zaznamenaná aj vtedy, ak je C(O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-skupina bioizostéricky zamenená za C(O)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-zoskupenie a súčasne je CH<sub>3</sub>-substituent na N-atóme cyklu zamenený za C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-piperidín-1-ylový fragment.

C(O)N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>-Skupina môže byť nahradená vhodným, štruktúrne komplexnejším zoskupením. V projekcii takýchto filariídne efektívnych derivátov je však nevyhnutné vziať do úvahy planárnosť finálnej molekuly – *musí* byť zachovaná – aj medziatómové vzdialenosti inkorporovaných heteroatómov (Sharma, 1986).

### 3.4.2 Benzimidazoly

- Privilegovaná štruktúra

□ Benzimidazoly patria medzi privilegované štruktúry

Slovné spojenie *privilegovaná štruktúra* (z *angl.* privileged structure) použil *zrejme* ako prvý Ben Evans vo vzťahu k **1,4-benzodiazepín-2-ónovým** zlúčeninám a ich **antagonistickému** pôsobeniu voči periférnym receptorom pre cholecystokinín. Tieto deriváty obsahovali „jeden molekulový (štruktúrny) motív, ktorý bol schopný poskytnúť ligandy pre rôzne receptory“ (Evans et al., 1988).

Zmienené slovné spojenie teda charakterizuje štruktúrne motívy so schopnosťou vytvoriť interakcie (väzby) s relatívne širokou paletou biologických cieľov. Privilegované štruktúry sú integrálnou súčasťou *efektívnych* a *selektívnych* ligandov pre tieto ciele.

Benefit spočíva v tom, že privilegované štruktúry priaznivo modulujú vlastnosti ligandov, ktoré sú podobné vlastnostiam liečiv (z *angl.* drug-like properties). *Drug-likeness*-vlastnosti, t. j. podobnosť vlastností ligandu a liečiva, sú definované molekulovými charakteristikami vrátane lipofility, veľkosti molekuly a jej flexibility, efektívnej lipofility (kvalitatívny parameter súvisiaci s veľkosťou molekuly), počtu cyklických systémov, počtu tzv. ťažkých prvkov, distribúcie elektrónov, prítomnosti a počtu stereogénnych centier, farmakofóru,

biodostupnosti, transportných vlastností, metabolickej stability, afinity k proteínom, toxicity (toxikofóru) aj reaktívnosti (Wei et al., 2020).

Enormné množstvo publikovaných poznatkov dovoľuje *de facto* variabilnejšiu interpretáciu pôvodnej definície privilegovanej štruktúry. Platí však, že *klúčová* (jadrová, centrálna, ústredná) štruktúra ligandu môže byť považovaná za privilegovanú štruktúru vtedy, ak je pravdepodobné, že deriváty tohto ligandu interagujú s niekoľkými proteínovými (receptorovými) cieľmi a k týmto cieľom majú *významne vyššiu afinitu a selektívnosť* ako iné štruktúry (Zhao & Dietrich, 2015).

**Benzimidazoly** patria do skupiny privilegovaných štruktúr a vyznačujú sa *mimoriadne* širokým spektrom biologických účinkov. Molekuly z tejto „štruktúrnej“ skupiny sú nielen účinné **anthelmintiká**, ale aj vysokoefektívne protinádorovo pôsobiace zlúčeniny, antifungálne účinné molekuly, antivirotiká, „antimikróbiká“, antimykobakteriálne pôsobiace liečivá, antidiabetiká, antipsychotiká, antikonvulzíva, analgetiká, protizápalovo účinkujúce deriváty, antialergiká, antiastmatiká, antiulceróza, diuretiká, antikoagulanciá, antihypertenzíva, antioxidanty alebo hepatoprotektíva (Gohda et al., 2021; Vasava et al., 2020; Yadav & Ganguly, 2015).

V odbornej literatúre sa možno stretnúť aj s termínom *ihla* (z *angl.* needle), ktorý definuje *de facto* opozitné vlastnosti príslušného zoskupenia – tzv. *ihla* je fragmentom biologicky účinnej molekuly vytvárajúcim špecifické interakcie s jedným konkrétnym biologickým cieľom (Boehm et al., 2000).

Takáto nízkomolekulová ihla ( $MW < 300$  Da) je zbavená akýchkoľvek nepotrebných štruktúrnych faktorov, ktoré by mohli byť príčinou toxicity alebo metabolickej nestability. Neskoršia štruktúrna optimalizácia, napríklad introdukcia vhodného postranného reťazca, sama o sebe neznamena projektovanie „nadmerne veľkej“ molekuly, ktorá by mala byť problematická z pohľadu biologickej dostupnosti. Ihla a jej deriváty sú *spravidla* relatívne jednoducho a lacno syntetizovateľné (Boehm et al., 2000).

- **Tautoméria**

- **Tautoméria, dezmotropia a tautomérový polymorfizmus**

*Tautoméria* je termín definujúci schopnosť molekuly zmeniť vlastnú štruktúru prenosom protónu medzi dvoma blízkymi funkčnými skupinami. Tento proces je výsledkom adaptácie zlúčeniny v rôznych prostrediach. Možno predpokladať, že *tautomérové formy* takejto molekuly (*tautoméry*) ovplyvňujú vytvorenie interakcií s relevantným biologickým cieľom.

Tautoméria je teda zistená pri zlúčenine, ktorej *konštitučné izoméry* sa odlišujú konektivitou H-atómu a sú vzájomne v dynamickej rovnováhe. Existujúce tautoméry sú ľahko vzájomne konvertovateľné; túto schopnosť možno schématicky znázorniť napríklad vo forme:



Atómy, ktoré spájajú skupiny X, Y, a Z, sú zvyčajne C, H, O alebo S; G je zoskupenie, ktoré v procese izomerizácie odstupuje a má / nemá väzbový pár elektrónov.

*Prototropia* je prípad, kedy odstupuje protón  $H^+$ .

Dezmotropy sú (minimálne dve) *izolovateľné* stabilné tautomérové pevné formy molekúl (ligandov, liečiv). Ak tieto formy zlúčenín *nie sú izolovateľné*, potom ich možno definovať „simplexným“ termínom tautoméru. *Dezmotropia* však *nie je totožná s polymorfizmom* a ani s *tautomérovým polymorfizmom*.

*Polymorfizmus* charakterizuje fenomén, kedy ten istý tautomér kryštalizuje v dvoch alebo viacerých formách kryštálov. Kryštalové štruktúry sú rôzne, ale vedú k identickým kvapalným alebo plyným „formám“ pri dodržaní *mimoriadne* dôležitej podmienky – žiadna z väzieb nie je porušená a ani novovytvorená (Elguero, 2011). *Polymorfy* sú súborom kryštálov (Gavezzotti, 2007), ktoré:

- i) majú identické chemické zloženie,
- ii) sú vytvorené z molekúl s rovnakou molekulovou konektivitou – môžu však existovať v rôznych konformáciách zásluhou rotácií okolo jednoduchých väzieb,
- iii) sa výrazne odlišujú trojrozmernými translačne periodickými operáciami týkajúcimi sa ich symetrie.

*Tautomérový polymorfizmus* definuje stav, kedy sú dva alebo viac konštitučných izomérov (ktoré sú interkonvertované v roztoku alebo tavenine) považované za identickú chemickú zlúčeninu a ich kryštalické formy patria do kategórie *polymorfov* (Wang et al., 2018; Zhang et al., 2004).

#### □ Tautoméria benzimidazolového systému

Kruhový systém, v ktorom je benzén kondenzovaný s **imidazolovým** jadrom v jeho 4- a 5-pozícii, je kompletne planárny. **Imidazolový** heterocyklus je zvyčajne zjednodušene znázornený tak, že *H*-atóm v tomto zoskupení sa kovalentne viaže na *N1*-atóm. V skutočnosti však nastane veľmi rýchla výmena protónu medzi obidvoma dusíkmi v pozícii 1 a 3. Tautoméria udržiava 5- a 6-pozíciu chemicky ekvivalentnú – číslovanie pozícií je uvedené pre molekulu **albendazolu (3.-2)**.

Ak je však *H*-atóm (viazaný na dusíku) napríklad klasicky bioizostéricky monovalentne zamenený za  $\text{CH}_3$ -skupinu („ $\text{H} \times \text{CH}_3$ “), potom tautoméria možná nie je, a teda môžu byť izolované a charakterizované dva *rozdielne* izoméry (Keri et al., 2015).

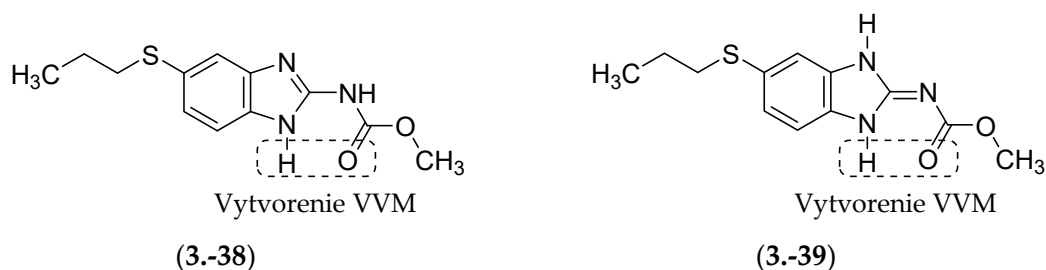
Bicyklické (hetero)aromatické **benzimidazoly** môžu mať kyslé aj zásadité vlastnosti – s kyselinami vytvoria soli alebo sú v prítomnosti silných zásad ionizované (Grimmett, 2002).

#### □ Dezmotropia v molekule albendazolu (3.-2)

**Albendazol (3.-2)** môže vytvoriť dve stabilné (rôzne) polymorfné formy kryštálov, ktoré sú enantiotropicky príbuzné. Tieto dezmotropy sú na obrázku **3.-2** prezentované štruktúrami **(3.-38)** a **(3.-39)**.

V štruktúre tautomérovej pevnej formy **(3.-38)**, t. j. dezmotropu **(3.-38)**, nenastane pre stabilitu nevýhodná repulzia medzi voľným elektrónovým párom *N*-atómu **benzimidazolového** systému a *O*-atómom 2-*N*(*H*)*C*(*O*)-skupiny. Významne stabilizujúcim faktorom je vytvorenie intramolekulovej VVM.

Molekula (3.-39) reprezentuje imidovú formu **benzimidazolového** zoskupenia; táto tautomérová pevná forma (dezmotrop) je takisto stabilizovaná intramolekulovou VVM. Monoméry (3.-38) a (3.-39) môžu vytvoriť zásluhou intermolekulových VVM dimérové zoskupenia (Chattah et al., 2015; Pranzo et al., 2010).



**Obrázok 3-2** Známenie dvoch stabilných polymorfných kryštalických foriem **albendazolu** (3.-2), ktoré sú reprezentované molekulami (3.-38) a (3.-39). VVM, väzby vodíkovým mostíkom.

- **Síra a niektoré vlastnosti tohto prvku**

- **Síra v štruktúre biologicky účinných molekúl**

*Unikátne* chemické vlastnosti síry významne modulujú biologické pôsobenie syntetických molekúl aj zlúčenín prírodného pôvodu. Zámena karbocyklických alebo heterocyklických aromatických systémov za kruhy obsahujúce S-atóm(-y) môže efektívne modulovať, resp. optimalizovať komplementaritu aj interakcie medzi ligandom(-mi) a jeho / ich biologickým(-i) cieľom(-mi). *Precízny výber vhodnej konformácie tzv. malých molekúl* v projekcii liečiv je *fundamentálnym* kritériom. Chemické modifikácie tzv. *jadrového štruktúrneho motívu* (z angl. core scaffold) vhodným výberom viazaných substituentov môže zlepšiť väzbovú afinitu nezávisle od kontaktov medzi ligandom a biologickým cieľom.

*Selektívne* rozpoznanie a uprednostnenie konforméra týmto cieľom zníži početnosť takých konformácií ligandu, ktoré majú voči biologickému cieľu minimálnu afinitu alebo *de facto* nemajú žiadnu afinitu. Tento jav *znižuje neselektívnosť* biologického pôsobenia ligandu, môže zvýšiť jeho biotransformačnú stabilitu a / alebo redukovať toxické účinky.

Ovplyvnenie konformačných vlastností ligandov možno docieľiť napríklad vytvorením intramolekulových VVM, vytvorením relatívne malých cyklických systémov alebo vhodných makrocyklov, využitím priľahujúcich alebo repulzných neväzbových interakcií, intramolekulových interakcií dipól – dipól, vhodným viazaním F-atómov alebo začlenením správne zvolených heterocyklických systémov obsahujúcich síru.

*Intramolekulové nekovalentné interakcie*, na ktorých participuje S-atóm, môžu významne modulovať konformačné aspekty príslušných ligandov a ovplyvniť ich biologické účinky vrátane toxikologických charakteristík (Beno et al., 2015). Tieto interakcie sú stručne charakterizované v ďalšej časti textu.

### i) $\sigma$ -Diery

Divalentná síra môže vytvoriť dve tzv.  *$\sigma$ -diery*; každá z nich zodpovedá jednej  $\sigma$ -väzbe. Tieto  $\sigma$ -diery sú vo všeobecnosti „koncentrované“ pozdĺž distálneho konca S-atómu zo strany

príslušnej kovalentnej  $\sigma$ -väzby. Vytvorený uhol  $R-S \cdots A$  ( $A$  je elektronegatívny prvok, napríklad halogén,  $O$ - alebo  $N$ -atóm) má zvyčajne hodnotu okolo  $180^\circ$ .

Existujúce  $\sigma$ -diery umožnia nielen *intramolekulové*, ale aj *intermolekulové* interakcie  $S$ -atómu s Lewisovými bázami. Vytvorené diery môžu indukovať konformačnú stabilizáciu zlúčenín, ktorá potom môže ovplyvniť interakčný mód bioaktívnych molekúl s konkrétnymi biologickými cieľmi (Pennington et al., 2015).

Detailnejšie poznatky o  $\sigma$ -dierach sú uvedené v časti *v) interakcia síra – halogén* aj *Sulfidy – všeobecná charakteristika*.

## ii) Interakcie síra – kyslík

Interakcie „ $1,4 O \cdots S$ “ (čísla označujú pozíciu atómov v uvažovanom systéme) sa vytvoria napríklad medzi  $S$ -atómom a  $O$ -atómami alkoholových alebo éterových skupín (systémy  $sp^3$ ), ktoré sú donormi elektrónového páru, alebo  $O$ -atómami amidových alebo esterových zoskupení a aj ketónov, ktoré sa vyznačujú geometrickými obmedzeniami kvôli prítomnosti  $\pi$ -elektrónového väzbového systému.

Možno predpokladať, že intramolekulové interakcie „ $1,5 O \cdots S$ “ budú energeticky priaznivejšie ako interakcie „ $1,4 O \cdots S$ “, pretože rozšírená geometria umožní efektívnejšie prekrytie medzi voľným elektrónovým párom donorového atómu a  $\sigma^*$ -orbitalmi v  $C-S$ .

**Nokodazol** vznikne bioizostérickou zámienou laterálneho lipofilného fenylového jadra **mebendazolu** (3.-6) za iný lipofilný cyklus, 2-tienyl. **Nokodazol** inhibuje tzv. divoký typ (z *angl.* wild type) Abelsonových kináz (Abl-kináz) aj ich Thr<sub>315</sub>Ile-zmutované formy väzbou v mieste pre ATP týchto enzýmov. Abl-kinázy sú *mimoriadne* dôležitými centrálnymi regulátormi signálnych procesov „v zdraví aj chorobe“.

*Kľúčové* interakcie spočívajú vo vytvorení VVM medzi **nokodazolom** a CO- aj NH-skupinami základného reťazca v príslušnej AMK (Met318).

Klasická bioizostérická divalentná zámiena NH-zoskupenia v **benzimidazolovom** systéme za  $S$ -atóm potencieje inhibičné pôsobenie projektovaných bioizostérov, pretože sa nevytvorí pre účinok nevýhodná intramolekulová VVM medzi NH-skupinou **benzimidazolového** jadra a  $O$ -atómom CO-skupiny reťazca viazaného v 2-pozícii.

## iii) Interakcie síra – dusík

$S$ -Atóm môže byť oxidovaný na  $SO$ -zoskupenie,  $N$ -atóm môže byť súčasťou (hetero)aromatickej skupiny – napríklad v molekule **rabeprazolu**, inhibítora gastrickej  $H^+/K^+$ -ATPázovej protónovej pumpy.

Inhibičná aktivita **rabeprazolu** spočíva vo vytvorení intramolekulovej neväzbovej interakcie „ $1,4 N \cdots S$ “, ktorou sa priblíži  $N$ -atóm pyridínového kruhu k imíniovému iónu (vytvorenom v **benzimidazolovom** zoskupení; vznikne protonizovaná forma liečiva). Tento proces akceleruje generovanie vysokoreaktívneho **sulfénamidového** intermediátu v parietálnych bunkách žalúdka.  $H^+/K^+$ -ATPáza je inhibovaná *via* reakciu cysteínového rezídua s aktivovanou elektrofilnou **sulfénamidovou** štruktúrou a vytvorením disulfidovej väzby ( $S-S$ ; Hayashi et al., 2008).

#### iv) Interakcie síra – aromatický systém (interakcie S– $\pi$ -elektrónový systém)

Tieto nekovalentne interakcie významne ovplyvňujú funkcie niektorých receptorov spojených s G-proteínom. Možno predpokladať, že interakcie S  $\cdots$   $\pi$  v proteínoch sú tzv. aditívnym stabilizačným faktorom (okrem „klasických“ van der Waalsových interakcií), ktoré uľahčujú poskladanie proteínov a prenos elektrónov v nich (Morgan et al., 1978).

Racionalizácia interakcií S  $\cdots$   $\pi$  bola podporená objasnením vytvorenia tzv. charge-transfer-komplexov, nezvyčajne silných van der Waalsových interakcií, a interakcií  $\pi$ - $\pi$  medzi S-atómami a aromatickými kruhmi.

#### v) Interakcie síra – halogén

V tomto type interakcií figuruje S-atóm ako donor voľného elektrónového páru, t. j. Lewi-sova báza (!) – rozdiel v porovnaní s vlastnosťami síry definovanými v časti **i)  $\sigma$ -Diery**. Halogény (Cl-, Br- alebo I-atóm) obsahujú tzv.  $\sigma$ -diery s rôznou magnítudou, ktorá je podmienená elektrónodornými alebo elektrónakceptornými charakteristikami skupín, na ktoré sú halogény viazané.

Halogény majú tri páry nezdieľaných elektrónov, ktoré vytvoria tzv. *opasok negatívneho elektrostatického potenciálu* okolo ich centrálnej oblasti a generujú pozitívnu  $\sigma$ -diery na vonkajšej časti ich povrchu, resp. „umožnia jej existenciu“. Vyššia polarizovateľnosť a nižšia hodnota elektronegativity atómu halogénu sú faktory, ktoré zvýšia „pozitívnosť“  $\sigma$ -diery aj silu *halogénovej väzby*.

*Halogénová väzba* je tzv. príťahujúca interakcia medzi oblasťou pozitívneho elektrostatického potenciálu v kovalentne viazanom atóme halogénu a negatívnou oblasťou / miestom iného atómu (napríklad S-atómu) alebo skupiny. Sila tejto interakcie klesá v závislosti od typu halogénu takto: I (vytvorí relatívne najsilnejšiu halogénovú väzbu), Br a Cl (vytvorí relatívne najslabšiu halogénovú väzbu).

Vysoká elektronegativita F-atómu (elektronegativita halogénov klesá v poradí: F, Cl, Br a I) však „posúva“ elektróny výraznejšie k tomuto prvku, ktorý je aj najmenej polarizovateľný v porovnaní s Cl, Br alebo I. V tomto prípade je tzv.  $\sigma$ -diery „výraznejšie neutralizovaná“, možnosť jej vytvorenia je „menej pravdepodobná“, túto alternatívu však nemožno úplne vylúčiť (Politzer et al., 2007).

Interakcie síra – halogén patria vo farmaceutickej chémii medzi najmenej preskúmané.

#### vi) Intermolekulové interakcie O $\cdots$ $\sigma^*$ -orbital v C–S

Intermolekulové interakcie medzi nízko položeným  $\sigma^*$ -orbitalom v C–S ligandu, ktorý obsahuje S-atóm, a proteínovým cieľom sú relatívne zriedkavé – je to čiastočne spôsobené geometrickými požiadavkami na tieto interakcie.

#### □ Nukleofilné a redoxné vlastnosti síry

Síra sa vyznačuje významnou nukleofilnosťou a *unikátnymi* redoxnými vlastnosťami. Väzby S–H a C–S sú slabšie ako „do istej miery“ analogické väzby O–H a C–O. Ak sú obidva O- a S-atómy súčasne inkorporované v alylovej alebo benzylovej skupine, ktorá môže byť



stabilizovaná rezonanciou (v disociovaných radikáloch), potom sú disociačné energie (energie disociácie) väzieb C–S a C–O približne rovnaké.

Disociačná energia väzby O–O je nižšia ako disociačná energia väzby S–S. Dôvod spočíva vo vyššej repulzii „susediacich“ voľných elektrónových párov O-atómu v kratšej väzbe O–O (1,47 Å) v porovnaní s S-atómami, ktoré vytvoria dlhšiu väzbu S–S (približne 2,04 Å). Väzba S–S sa vyznačuje aditívnou  $\pi$ -väzbovou interakciou.

Dvojitá väzba C=S je významne slabšia ako väzba C=O, pretože nielen  $\sigma$ -väzba v zoskupení C–S, ale aj  $\pi$ -väzba v C=S sú podstatne slabšie ako väzby C–O a C=O (Oae & Doi, 1991).

S-Atóm je stéricky objemnejší ako O- alebo N-atóm, tento fakt dokumentuje hodnota ich van der Waalsového polomeru – hodnota 1,80 Å pre S-atóm v porovnaní s hodnotou 1,52 Å pre O-atóm alebo 1,55 Å pre N-atóm.

#### □ Oxidačné stupne síry inkorporovanej v štruktúre (nielen) biologicky významných molekúl

Síra je jedným z *klúčových* prvkov potrebných pre život. Reaktívne entity síry (z *angl.* Reactive Sulfur Species) plnia *mimoriadne* dôležité úlohy v bunkovej signalizácii, redoxnej homeostáze aj regulácii biotransformácie. S-Atóm je veľmi významný pre život kvôli širokému rozsahu dostupných oxidačných stupňov, ktoré sú od –2 do +6 (Lau & Pluth, 2019). Niekoľko príkladov zlúčenín, v ktorých má síra:

- i) oxidačný stupeň –2: klastre Fe–S a tioly,
- ii) oxidačný stupeň –1: polysulfány, polysulfidy a disulfidy,
- iii) oxidačný stupeň 0: kyseliny sulfénové a sulfoxidy,
- iv) oxidačný stupeň +1: tiosulfináty,
- v) oxidačný stupeň +2: kyseliny sulfínové a sulfóny,
- vi) oxidačný stupeň +3: tiosulfonáty,
- vii) oxidačný stupeň +4: kyseliny sulfónové,
- viii) oxidačný stupeň +5: tiosulfáty,
- ix) oxidačný stupeň +6: sulfáty.

Interakcie medzi sírou a proteínmi, ktoré obsahujú aromatické štruktúry, t. j. interakcie S-atómu s aromatickými skupinami rezíduí AMK v proteínoch, sú z pohľadu rozpoznania týchto biologických cieľov *mimoriadne* dôležité.

#### □ Sulfidy – všeobecná charakteristika

Sulfidy, ktorých všeobecná štruktúra je  $R^1-S-R^2$  ( $R^1, R^2 =$  alkyl alebo aryl), môžu byť konvertované na sulfoxidy  $R^1-S(O)-R^2$  alebo sulfóny  $R^1-S(O)_2-R^2$ . V sulfoxidoch je viazaný  $sp^3$ -hybridizovaný S-atóm obsahujúci voľný elektrónový pár, a teda síra je stereogénnym centrom. Nechirálné (achirálné) sulfóny vzniknú oxidáciou sulfoxidov (Scott & Njardarson, 2018; Surur et al., 2019).

Diarylsulfidy  $R^1-S-R^2$  ( $R^1, R^2 =$  aryl) sú menej koplanárne štruktúry ako ich bioizostéry – diarylétery  $R^1-O-R^2$  ( $R^1, R^2 =$  aryl). Ligandy so všeobecnou štruktúrou  $R^1-S-R^2$  ( $R^1, R^2 =$  alkyl

alebo aryl) môžu významne interagovať s relevantnými biologickými cieľmi – tzv.  $\sigma$ -diery S-atómu sú zdrojom pozitívneho elektrostatického potenciálu a môžu interagovať s „elektrónodonorými“ N- a O-atómami (Beno et al., 2015).

Prvýkrát bola pozornosť na  $\sigma$ -diery upriamená zrejme v kontexte interakcií medzi kovalentne viazanými halogénmi a voľnými elektrónovými párami Lewisových báz (viac informácií je uvedených v časti *Síra v štruktúre biologicky účinných molekúl*). Oblasť na „elektrónovo bohatom“ povrchu niektorých zlúčenín obsahujúcich halogén, ktorá sa vyznačuje relatívne pozitívnym elektrostatickým potenciálom, tzv.  $\sigma$ -diera, je parciálne lokalizovaná na povrchu spojenom s atómom halogénu. Tento povrch má opačnú orientáciu ako os väzby C-atóm–halogén. Schopnosť zlúčenín so všeobecnou štruktúrou Ar–X (Ar = aryl; X = Cl, Br alebo I) akceptovať elektróny je proporcionálna veľkosti a relatívnej magnitúde  $\sigma$ -diery (Clark et al., 2007).

Makrocyclické systémy, ktoré obsahujú S–S–väzby, sú *mimoriadne* atraktívne štruktúrne motívy v kontexte projekcie efektívnych inhibítorov interakcií proteín – proteín (Beno et al., 2015).

Tiofény, ktorých miera, resp. stupeň aromatickosti je nižší ako aromatickosť benzénu, sa nevyznačujú vlastnosťami typickými pre sulfidy; S-atóm tiofénového jadra „odoláva“ alkylácii aj oxidácii.

#### • Síra v štruktúre benzimidazolových anthelmintík

##### □ Síra inkorporovaná v postrannom reťazci benzimidazolov

S-Atóm je súčasťou alifatického, resp. postranného reťazca viazanom na centrálnom **benzimidazolom** jadre **albendazolu (3.-2)**, **fenbendazolu (3.-3)** alebo **oxafendazolu (3.-7)**. Tento lipofilný atóm môže byť aj súčasťou substituenta v 2-pozícii **benzimidazolov** – takto je to napríklad v štruktúre **kambendazolu (3.-5)** alebo **triklabendazolu (3.-10)**. Síra nachádzajúca sa v postrannom reťazci môže byť oxidovaná do I. aj II. stupňa.

Širokospektrálne **anthelminticky** pôsobiaci **tiabendazol (2-(4-tiazol-1-yl)benzimidazol)** môže byť považovaný za štruktúrneho predchodcu **kambendazolu (3.-5)**; nevýhoda **tiabendazolu** spočívala v jeho rýchlej biotransformačnej inaktivácii *in vivo* na hydrofilnejší **5-hydroxytiabendazol**.

Zámena 1,3-tiazol-4-ylového heterocyklu v 2-pozícii **tiabendazolu** za tiokarbamátové zoskupenie potencieuje **anthelmintické** pôsobenie vytvoreného derivátu, **parbendazolu (3.-9)**.

##### □ Sulfidy – *proliečivá*

**Albendazol (3.-2)** podlieha rýchlej oxidácii, ktorá je mediovaná najmä CYP3A4 a flavín-monooxygenázou – vznikne **anthelminticky** aktívny **rikobendazol (albendazol-sulfoxid)** a potom inaktívny **albendazol-sulfón**.

Farmakokinetické vlastnosti **albendazol-sulfoxidu** sú podmienené prítomnosťou stereo- géneho centra – S-atómu. **(+)-Albendazol-sulfoxid** je *eutomérom*, t. j. takým stereoizomérom, ktorý sa vyznačuje požadovanou vyššiou biologickou účinnosťou, a je zodpovedný za **anthelmintickú** aktivitu. V tejto súvislosti možno doplniť aj definíciu termínu *distomér* – je to

stereoizomér, ktorý má (z dvojice príslušných **enantiomérov**) nižšiu biologickú účinnosť (Capece et al., 2000). Parazity však biotransformujú **albendazol (3.-2)** najmä redukčnými a hydrolytickými reakciami (Capece et al., 2009), a preto je u nich detegovaná prítomnosť predovšetkým nezmeneného liečiva (3.-2).

Konverzia sulfidov na sulfoxidy však nie je jednosmerným ireverzibilným procesom. V tomto zmysle je mnoho sulfoxidových štruktúr senzitívnych a sú „späťne“ konvertované na zodpovedajúce sulfidové analógy (Surur et al., 2019).

#### □ Sulfoxidy – všeobecná charakteristika

Znázornenie určitej špecifickosti väzby medzi S- a O-atómom v molekule sulfoxidov môže byť takéto: S=O, S<sup>+</sup>-O<sup>-</sup> alebo S→O. Sulfoxidy sú polárnejšie zlúčeniny ako zodpovedajúce sulfidy, a preto sa vyznačujú zlepšenou rozpustnosťou vo vodnom prostredí.

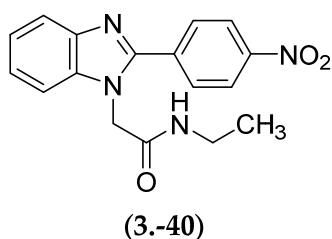
Stereochemické vlastnosti sulfoxidov podmieňujú ich farmakodynamické aj farmakokinetické vlastnosti. Z praktických dôvodov môže byť S-atóm v štruktúre chirálnych sulfoxidov považovaný za stabilné sp<sup>3</sup>-hybridizované stereogénne centrum so štyrmi neekvivalentnými sp<sup>3</sup>-orbitalmi. Príslušné **enantioméry** sú *spravidla* konfiguračne stereochemicky stabilné (Surur et al., 2019).

Semipolárne vlastnosti jednoduchšej väzby S→O v sulfoxidoch podmieňujú účinnosť **omeprazolu, rabeprazolu, lanzoprazolu a pantoprazolu**, resp. ich **sulfoxidov** proti *P. falciparum*. Zdá sa, že O-atóm v zoskupení S→O je súčasťou farmakofóru ako miesto s najnegatívnejším elektrónovým potenciálom, ktoré udržiava z pohľadu aktivity požadovanú nukleofilnosť týchto **inhibítorov protónovej pumpy**. Nukleofilné centrá sú teda tzv. magnetmi pre elektrofilné miesta receptorov parazita (Riel et al., 2002).

#### □ Substituenty na benzimidazolovom jadre modulujú anthelmintickú aktivitu

H-Atóm v 1-pozícii je pre **anthelmintické** pôsobenie **benzimidazolov** *spravidla* **klúčový** – výnimkou je napríklad (aj) fungicídne účinkujúci **benomyl** alebo perspektívne liečivo (3.-40). Substituenty v jeho 2- a 5-/6-pozícii významne modulujú **anthelmintický** účinok; v 1-, 4- a 7-polohe *by mal byť spravidla* viazaný H-atóm.

Zlúčenina (3.-40), ktorá „nie je substituovaná“ v 5- a ani 6-pozícii na aromatickom jadre (v týchto polohách je viazaný vodík), a obsahuje vhodné zoskupenie na N1-atóme aj lipofilnú skupinu v 2-pozícii (Sawant & Kawade, 2011), pôsobí proti dážďovke *Pheretima posthuma* efektívnejšie ako **albendazol (3.-2)**.



**Benzimidazol-2-karbamáty** sa vyznačujú vysokou **anthelmintickou** aktivitou, problémom by však mohla byť ich významne problematická rozpustnosť vo vodnom prostredí, a teda aj nedostatočná absorpcia z GIT po podaní *per os*. Zlepšenie farmakodynamických aj farmako-

kinetických ukazovateľov možno dosiahnuť napríklad viazaním vhodnej 2-alkyl-/2-arylkarbo-nylaminoskupiny; tieto charakteristiky sú zlepšené aj v prípade **5-alkyl-/5-aryltiobenzimidazol-2-karbamátov** a ich sulfoxidov.

Klasická bioizostérická divalentná zámena „S × O“, ktorou vzniknú **5-alkoxy-/5-aryloxy-benzimidazol-2-karbamáty**, nepôsobí dysterapeuticky – dôkazom je **anthelmintická** aktivita **oxibendazolu (3.-8)** alebo **luxabendazolu**. **Luxabendazol** je štruktúrne podobný **albendazolu (3.-2)**, ale v 5-pozícii má namiesto SC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-reťazca viazaný OS(O)<sub>2</sub>-(4-F-fenyl)-substituent.

**5-Aminobenzimidazoly** sa *spravidla* nevyznačujú *mimoriadne* významnou **anthelmintickou** účinnosťou (Gaba & Mohan, 2016), azda okrem **kambendazolu (3.-5)**.

#### □ **Substituenty na benzimidazolovom jadre modulujúce aktivitu izoenzýmov cytochrómu P450**

Výskyt a aktivita biotransformačných enzýmov podmieňujú spôsob aj rozsah, v akom bude xenobiotium (liečivo) biotransformované – enzýmy takto ovplyvňujú jeho biologické aktivity vrátane NÚ a toxikologických aspektov. Relatívne frekventované podávanie biologicky efektívnych zlúčenín ľuďom aj zvieratám môže *zásadne* ovplyvniť indukciu / inhibíciu týchto enzýmov.

Niektoré **benzimidazolové** zlúčeniny významne modulujú *in vivo* aktivitu biotransformačných izoenzýmov systému CYP. **Albendazol (3.-2)**, **fenbendazol (3.-3)** aj **mebendazol (3.-6)** sú induktormi CYP1A – enzýmu významne biotransformujúceho tieto **anthelmintiká**, ktoré môžu potom modulovať vlastnú biotransformáciu.

Substitúcia v 2-pozícii skupinami, ktoré znížia celkovú polaritu molekuly, posilní alebo prinajmenšom zachová schopnosť takto substituovaných derivátov indukovať CYP1A. Zvýšenie polaritu molekuly zásluhou hydrofilného substituenta v 2- alebo 5-polohe tlmí (supresoruje) indukciu tohto izoenzýmu.

Napriek tomu, že síra nie je štruktúrnou podmienkou pre indukciu CYP1A, príslušné sulfidy a sulfoxidy sú efektívnymi induktormi zmieneneho izoenzýmu. Dvojnásobná oxidácia S-atómu v molekule **albendazolu (3.-2)** spôsobí, že takýto metabolit – **albendazol-sulfón** – neindukuje CYP1A.

Zmenu indukujúceho vplyvu liečiva voči CYP1A na inhibíciu nielen tohto enzýmu, ale aj iných izoforiem možno dosiahnuť substitúciou na jednom N-atóme **benzimidazolového** systému, t. j. bioizostérickou zámenou H-atómu (Velík et al., 2004).

#### • **Reprofilizácia anthelmintík patriacich medzi benzimidazoly**

##### □ **Protinádorové pôsobenie**

Predklinické hodnotenia *in vitro* a *in vivo* (hodnotenia vykonané na experimentálnych animálnych modeloch) **benzimidazolových** zlúčenín, ktoré sa vyznačujú „klasickým“ **anthelmintickým** pôsobením, indikujú, že tieto molekuly môžu byť vhodnými kandidátmi pre reprofilizáciu (repurposing) v onkológii (Nath et al., 2020).

**Albendazol (3.-2)**, **fenbendazol (3.-3)**, **flubendazol (3.-4)**, **mebendazol (3.-6)**, **oxibendazol (3.-8)** aj **parbendazol (3.-9)** sú podľa výsledkov experimentov *in vitro* vyhodnotené ako

*mimoriadne* efektívne protinádorovo pôsobiace zlúčeniny, ktoré redukujú alebo eliminujú proliferáciu AsPC-1 a BxPC-3-bunkových línií rakoviny pankreasu, PTJ64i- a PTJ86i-bunkových línií paragangliomu aj HT-29- a SW48-bunkových línií kolorektálneho karcinómu, resp. redukujú (limitujú) viabilitu týchto línií NB (Florio et al., 2021).

Liečivo (3.-9) rôznymi mechanizmami významne inhibuje *in vitro* aj viabilitu, proliferáciu, klonogénnosť a migráciu Capan-2-bunkovej línie rakoviny pankreasu. Antiproliferatívna účinnosť voči týmto NB je *zrejme* podmienená vhodným výberom substituenta v 6-pozícii **benzimidazolového** systému – lineárny alkylový alebo alkoxylový reťazec je výhodnejšia alternatíva ako zoskupenie, ktoré obsahuje arylový kruh a ktoré je s **benzimidazolovým** jadrom spojené S- alebo CO-mostíkom.

Väčšia konformačná sloboda v tejto časti molekuly je *pravdepodobne* kľúčovým faktorom, ktorý ovplyvní antiproliferatívne pôsobenie; vyššia lipofilita zlúčenín však nie je pre potenciáciu ich účinnosti zásadná, resp. s ňou nekoreluje. Antiproliferatívna aktivita vybraných **benzimidazolov** klesá v poradí (Florio et al., 2019): **parbendazol (3.-9)**, **oxibendazol (3.-8)**, **mebendazol (3.-6)** a **fenbendazol (3.-3)**.

**Parbendazol (3.-9)** v kombinácii s **gemcitabínom** synergicky ovplyvní viabilitu NB Capan-2-bunkovej línie a mohol by sa uplatniť v liečbe rakoviny pankreasu (Florio et al., 2019).

**Albendazol (3.-2)**, **fenbendazol (3.-3)**, **flubendazol (3.-4)**, **mebendazol (3.-6)**, **oxibendazol (3.-8)** aj **parbendazol (3.-9)**:

i) vyhovujú **Lipinského pravidlám piatich**

Možno predpokladať dobrú (dostatočnú) pasívnu absorpciu uvedených liečiv po podaní *per os*. Najvyššia biodostupnosť po tomto spôsobe podania je predikovaná pre **parbendazol (3.-9)** a **oxibendazol (3.-8)**, potom nasleduje **albendazol (3.-2)**. Relevancia **Lipinského pravidiel piatich** je zvýraznená najmä vtedy, ak sa uvažuje o klinickom využití týchto liečiv v humánnej medicíne,

ii) *pravdepodobne* nebudú interagovať s P-gp

P-gp uľahčuje, resp. sa priamo podieľa na efluxe protinádorovo pôsobiacich liečiv z NB, a takto znižuje efektívnosť protinádorovej terapie. P-gp je nadmerne exprimovaný v NB a patrí medzi významné faktory, participujúce na vzniku a progresii rezistencie týchto buniek, resp. onkologického ochorenia voči liečbe (Florio et al., 2021; Zhang et al., 2021),

iii) niektoré z týchto liečiv *pravdepodobne* môžu prechádzať bariérou medzi krvou a mozgom

**Oxibendazol (3.-8)** a **parbendazol (3.-9)** *pravdepodobne* môžu prechádzať aj bariérou medzi krvou a mozgom, a teda by mohli byť potenciálne využiteľné v terapeutickú intervenciu proti mozgovým tumorom (Florio et al., 2021).

**Rikobendazol (albendazol-sulfoxid)** a **oxfendazol (fenbendazol-sulfoxid)**, ktoré patria medzi *klúčové* metabolity **albendazolu (3.-2)**, resp. **fenbendazolu (3.-3)**, obsahujú stereogénne centrum – S-atóm.

**Anthelmintická** aktivita (**R**)-**rikobendazolu** v podmienkach *in vivo* je vyššia ako účinnosť (**S**)-**rikobendazolu** (Vural et al., 2020). Antiproliferatívne pôsobenie *in vitro* nielen tohto

**(R)-enantioméru**, ale aj **(R)-oxfendazolu** proti takmer všetkým bunkovým líniam, ktoré sú spomenuté v predchádzajúcej časti textu (okrem rezistentnej SW48-bunkovej línie), je významne vyššie ako antiproliferatívna aktivita príslušných **(S)-enantiomérov** (Florio et al., 2021).

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor (z *angl.* vascular endothelial growth factor; VEGF) je považovaný za *najdôležitejší* regulátor vytvárania ciev krvného riečišťa, ktorý uľahčuje proliferáciu buniek endotelu. VEGF je však aj *klúčovým* regulátorom neovaskularizácie sprevádzajúcej onkologické ochorenia. Biologické účinky VEGF sú mediované relevantnými receptormi (VEGF-R; Musumeci et al., 2012), t. j. VEGF-1-R, VEGF-2-R (pôsobenie **agonistu** na obidva typy receptorov urýchľuje, resp. podporuje angiogenézu) a VEGF-3-R (pôsobenie **agonistu** na tento typ receptora urýchľuje, resp. podporuje lymfangiogenézu). Efektívne **antagonisty** VEGF-2-R obsahujú (Mahdy et al., 2020):

- i) planárny (hetero)aromatický systém, na ktorom je viazaná minimálne jedna skupina pôsobiaca ako akceptor VVM,
- ii) centrálny aromatický kruh, ktorý je *de facto* spojovacím fragmentom,
- iii) skupinu, ktorá je akceptorom VVM a súčasne donorom VVM (napríklad amidová skupina),
- iv) terminálne hydrofóbne zoskupenie.

Hodnotenie *in silico* indikuje, že zo série zlúčenín **(3.-2)** – **(3.-10)** sú efektívnymi **antagonistami** VEGF-2-R najmä **albendazol (3.-2)**, **fenbendazol (3.-3)** a **mebendazol (3.-6)**. Tieto ligandy sú v aktívnom mieste uvedeného receptora stabilizované rôznymi elektrostatickými interakciami. Miera stabilizácie ligandov klesá v poradí: **fenbendazol (3.-3)**, **mebendazol (3.-6)** a **albendazol (3.-2)**.

Najvyššia afinita k VEGF-2-R je zistená *in silico* vtedy, ak sa v 5-pozícii týchto liečiv, resp. ich derivátov nachádza stéricky objemný substituent a v 2-pozícii je N(H)C(O)OCH<sub>3</sub>-zoskupenie (Abo Elmaaty et al., 2022).

#### □ Antifungálne pôsobenie

Patogénna kvasinka *C. neoformans* je príčinou letálnej infekcie CNS ľudí, tzv. kryptokokovej meningitídy (Mourad & Perfect, 2018). Špecifická podjednotka mikrotubulového proteínu tejto kvasinky,  $\beta$ -tubulín, plní *klúčovú* úlohu pri vytvorení mitotického vretienka.

Interakcie **benzimidazolov** s  $\beta$ -tubulínom lokálne rozvinú proteín, podieľajú sa na vytvorení abnormálnej konformácie, inhibujú polymerizáciu (nielen) týchto podjednotiek, inhibujú vytvorenie mikrotubulov aj delenie buniek. Tieto inhibičné procesy sú pre *C. neoformans* letálne (de Oliveira & Rodrigues, 2021).

**Albendazol (3.-2)**, **flubendazol (3.-4)** aj **mebendazol (3.-6)** interagujú *in silico* s  $\beta$ -tubulínom v *C. neoformans* silnejšie ako s  $\beta$ -tubulínom v bunkách ľudí. Tieto liečivá vytvoria VVM (interaguje NH- aj CO-skupina karbamátovej väzby týchto molekúl) s rezíduami AMK  $\beta$ -tubulínu. O-Atóm difenyléterového fragmentu **flubendazolu (3.-4)** aj **mebendazolu (3.-6)** sa takisto podieľa na vytvorení VVM s rezíduami príslušných AMK (Sutar et al., 2021).

Problematická rozpustnosť **benzimidazolov** vo vodnom prostredí je dôsledkom ich planárnej štruktúry, vytvorenia silných aromatických  $\pi$ - $\pi$ -interakcií s relevantnými biologickými cieľmi a intermolekulových VVM v ich kryštálovej mriežke.

Zlúčeniny (3.-2), (3.-4) a (3.-6) sú rozpustné iba v dimetylformamide, dimetylsulfoxide a v silných / koncentrovaných kyselinách, čo limituje možnosti projekcie vhodných liekových foriem vo farmaceutickej fáze interakcie liečiva s organizmom (Sutar et al., 2021).

Termín *iónové kvapaliny* (z *angl.* ionic liquids; IoLi) definuje organické soli, ktorých teplota topenia je nižšia ako 100 °C a, v závislosti od výberu katiónov aj aniónov, sú pri izbovej teplote v tekutom skupenstve. Transformácia ionizovateľných liečiv na vhodné IoLi je stratégiou, ktorá zlepší rozpustnosť vo vodnom a / alebo lipofilnom prostredí, redukuje alebo eliminuje „kryštalickosť“ a polymorfizmus, zlepší tzv. *loading* liečiv do príslušných systémov pre ich ciele dodanie (cieľný *delivering*), čo môže optimalizovať / zlepšiť biodostupnosť (Huang et al., 2020).

Zlúčeniny (3.-2), (3.-4) a (3.-6) môžu byť konvertované na IoLi reakciou s **dokusanom sodným**. **Albendazol-dokusát**, **flubendazol-dokusát** a **mebendazol-dokusát** sú porovnateľne účinné alebo dokonca efektívnejšie *in vitro* proti *C. neoformans* ako lipofilné liečivá (3.-2), (3.-4) a (3.-6).

Platí, že zmienené „**dokusátové soli**“ sú veľmi dobre rozpustné v organických rozpúšťadlách a majú vyššiu biologickú dostupnosť, ak sú podané vo vyhovujúcom lipidovom vehikule. Tieto IoLi môžu byť vhodne inkorporované do polymérových miciel, ktoré sú vhodné pre podanie *per os* (Sutar et al., 2021).

#### • Protizápalové pôsobenie benzimidazolov

##### □ Benzimidazoly inhibujú nielen izoformy cyklooxygenázy

**Benzimidazoly** inhibujú izoformy cyklooxygenázy (COX) COX-1 a COX-2, pôsobia ako **agonisty** kanabinoidových receptorov (CB-R) CB1-R a CB2-R, sú **antagonistami** receptorov pre bradykinin (B-R) B1-R a B2-R, sú efektívnymi anticytokínmi, sú **antagonistami** iónových kanálov (TRPV-1), ktoré umožnia prechodný influx  $\text{Ca}^{2+}$ -iónov, a efektívne inhibujú aj proteínkinázy (Veerasamy et al., 2021).

Hodnotenie vzťahov medzi štruktúrou a protizápalovou aktivitou týchto molekúl je *mimoriadne* komplexné, možno však formulovať určité simplifikácie a všeobecné závery:

i) protizápalová aktivita **benzimidazolových** zlúčenín je významne podmienená vhodným výberom substituenta(-ov) na atómoch N1, C2, C5 a C6 – číslovanie pozícií atómov je uvedené pre štruktúru **albendazolu** (3.-2),

ii) efektívne protizápalovo pôsobiace liečivá na štruktúrnom pôdoryse **benzimidazolov** možno získať nielen zachovaním vodíka (viazaným na N1), ale aj vhodnou klasickou bioizostérickou monovalentnou zámenou tohto atómu („H × CH<sub>3</sub>“), introdukciou vhodného arylového, (hetero)arylového, cykloalkylového, heterocyklického alebo polyhydroxy-(cukorného) substituenta alebo zvolením relevantných kombinácií týchto zoskupení. Zmienené fragmenty sú kovalentne spojené s N1-atómom správne vybraným SR,

iii) vhodne substituovaná aminoskupina v 2-pozícii (napríklad ako súčasť 2-N(H)C(O)R-zoskupenia obsahujúceho sekundárny N-atóm) alebo správne zvolený (hetero)aromatický substituent v 2-polohe, ktorý obsahuje N-atóm, nie je absolútne nevyhnutná štruktúrna požiadavka, introdukcia týchto fragmentov do molekuly však zvýši protizápalovú aktivitu, iv) arylové alebo (hetero)arylové zoskupenie na C5- alebo C6-atóme potencieje protizápalovú účinnosť; predpokladá sa však, že na C4- a ani C7-atóme aromatického jadra nie je viazaný ďalší substituent – okrem vodíka (Veerasamy et al., 2021).

- **Antimikróbne pôsobenie benzimidazolov**

- **Benzimidazoly sú antimikróbne účinkujúcimi zlúčeninami**

Vzhľadom na *mimoriadne* širokú paletu **benzimidazolových** zlúčenín s významným antimikróbnym pôsobením nie je účelné v kontexte zamerania tohto učebného textu veľmi detailne informovať o hodnotení vzťahov štruktúra – antimikróbna aktivita.

Skupina antimikróbne efektívnych **benzimidazolov** môže byť rozdelená na **monosubstituované** (1-substituované a 2-substituované), **disubstituované** (1,2-/2,5-/2,6-disubstituované), **trisubstituované** (1,2,3-/1,2,5-/1,2,6-/2,5,6-trisubstituované) a **tetrasubstituované** (1,2,5,6-tetrasubstituované) **benzimidazoly**, **bis(benzimidazoly)**, **zlúčené** („fúzané“) **benzimidazoly** a **komplexy benzimidazolov s kovmi** (Bansal et al., 2019).

V tejto časti je uvedených aspoň niekoľko štruktúrnych aspektov, ktoré sa týkajú antimikróbne efektívnych **benzimidazolov** (Bansal et al., 2019):

- i) v 1- alebo 2-pozícii je *požadovaná* stéricky objemná skupina obsahujúca aromatický alebo (hetero)aromatický štruktúrny motív (napríklad vhodne substituovaný 5-článkový (hetero)aromatický systém obsahujúci O- alebo S-atóm, prípadne 1-benzylová skupina, na ktorej sú viazané elektrónakceptorné substituenty) alebo alifatický reťazec, v ktorom sú inkorporované heteroatómy. Vhodné elektrónové vlastnosti 1-/2-substituenta prispejú k potenciácii antimikróbnej aktivity,
- ii) stéricky menej objemný substituent s výraznými elektrónakceptornými vlastnosťami (alkyl-/arylamidinoskupina, Cl alebo NO<sub>2</sub>) v 5-/6-pozícii zvýši účinnosť, introdukcia takejto skupiny však *zrejme* nie je pre antimikróbne pôsobenie absolútne kľúčová,
- iii) antimikróbne účinné **bis(benzimidazoly)**, **zlúčené** („fúzané“) **benzimidazoly** a **komplexy benzimidazolov s kovmi** obsahujú vhodne zvolený substituent v 1- alebo 2-pozícii.

- **Antivirotické pôsobenie benzimidazolov**

- **Benzimidazoly účinkujú proti rôznym DNA-, RNA- aj retrovírusom**

**Benzimidazolové** deriváty pôsobia efektívne proti rôznym DNA-, RNA- aj retrovírusom (Kanwal et al., 2019), napríklad proti HSV, HCMV, adenovírusom ľudí (z *angl.* Human Adenoviruses; HAdV), HBV – zmienené *obligatórne subcelulárne genetické parazity* patria medzi DNA-vírusy; HCV, vírusu Coxsackie, rotavírusom (RNA-vírusy) alebo HIV (retrovírus). Vhodné substituenty viazané vo vhodných pozíciách **benzimidazolového** systému podmieňujú spektrum aj mieru antivírusového účinku (Yadav & Ganguly, 2015).



Ak sa pri charakterizovaní neživých vírusov použije termín *parazit*, jeho interpretácia je rozdielna v porovnaní s „klasickými“ živými parazitmi (Jankowski, 2020) – v prípade vírusov je vyjadrením deficiencie vnútorných defenzívnych mechanizmov hostiteľských (infikovaných) buniek voči cudzím organickým biosystémom, entitám (časticiam).

- **Antihypertenzívne pôsobenie benzimidazolov**

- **Antihypertenzívne účinkujúce benzimidazoly interagujú s receptormi typu 1 pre angiotenzín II**

2-Pozícia v štruktúre **benzimidazolov** by v kontexte ich antihypertenzívneho pôsobenia, t. j. z pohľadu interakcií týchto liečiv s rezíduami relevantných AMK receptorov typu 1 pre angiotenzín II (AT<sub>1</sub>-receptorov), mala byť substituovaná s alkylovou alebo alkoxylovou skupinou. Zvýšenie vazodilatačného pôsobenia možno dosiahnuť viazaním vhodne substituovaného fenylového systému do 2-pozície **benzimidazolového** zoskupenia (Bansal & Silakari, 2012; Gaba & Mohan, 2016).

Výhodné interakcie (vytvorenie VVM) medzi N3-atómom **benzimidazolov** a rezíduami príslušných AMK v štruktúre AT<sub>1</sub>-receptorov sú možné *iba* vtedy, ak je 4-pozícia v týchto bicyklických molekulách „nesubstituovaná“, t. j. v 4-pozícii je H-atóm, a v 1-pozícii sa nachádza stéricky objemná bifenylová skupina.

Kombinácia vysokolipofilného 1-bifenylylmetylového zoskupenia, na ktorom je viazaná kyslá skupina, napríklad COOH alebo jej neklasický bioizostér – tetrazol, zvýši biologickú dostupnosť takto projektovaných **antagonistov** po ich podaní *per os*.

H-Atóm v 5-pozícii bicyklického (hetero)aromatického systému je *zrejme* pre antihypertenzívnu aktivitu výhodný, 6-pozícia by *mala byť* buď „nesubstituovaná“ (viazaný je H-atóm) alebo by v tejto polohe *mal byť* vhodný alkyl – stéricky objemný lipofilný substituent.

Introdukcia voľnej COOH-skupiny do 7-pozície bicyklického **benzimidazolového** jadra je pre antihypertenzívnu aktivitu výhodná, esterifikácia OH-skupiny v COOH-fragmente zlepši biologickú dostupnosť zlúčenín po podaní *per os* (Gaba & Mohan, 2016).

### 3.4.3 Imidazotiazoly

- **Levamisol (3.-13)**

- **Niektoré štruktúrne aspekty levamizolu (3.-13)**

Molekula (3.-13) obsahuje fenylový kruh a heterosubstituovaný bicyklický [3.3.0]okténový systém. Tioureové zoskupenie, ktoré je integrované v cykle, umožní „istú mieru“ konjugácie s [3.3.0]okténovým jadrom, delokalizáciu násobnej väzby v HC=N-zoskupení a voľnými elektrónovými párami vytvorí určité premostenie medzi N- a S-atómom.

Relatívne rigidná štruktúra **levamizolu (3.-13)** získa konformáciu, ktorá pripomína písmeno „L“ (z *angl.* L-shaped) – dva kruhové systémy tohto liečiva sú vo vzájomnom takmer perpendikulárnom uporiadání.

Lipofilná zlúčenina (3.-13) môže vytvoriť intermolekulovú VVM prostredníctvom voľného elektrónového páru N-atómu.

Predikovaná hodnota acidobázickej disociačnej konštanty ( $pK_a$ ) **levamizolu (3.-13)** je 7,0; tento parameter je blízky fyziologickej hodnote  $pH$ , čo indikuje, že pri fyziologických podmienkach bude zastúpená neutrálna aj protonizovaná forma tohto liečiva (Hansen et al., 2012).

#### □ Anthelmintická aktivita levamizolu (3.-13)

Racemická zmes – **tetramizol** – je zložená z **D-levamizolu** a **levamizolu (3.-13)**. **L-Izomér ((S)-izomér)**, t. j. liečivo (3.-13), pôsobí proti určitým **helmintom** významne efektívnejšie ako **racemát** alebo **D-izomér** (Amery & Bruynseels, 1992).

#### □ Antiangiogénne pôsobenie levamizolu (3.-13) a jeho derivátov

**Levamizol (3.-13)** je nielen **anthelmintikom** efektívne účinkujúcim napríklad proti filárii *Loa loa*, príčine loiázy rozšírenej v oblastiach strednej Afriky (Zouré et al., 2011), ale jeho biologické účinky sú rozmanitejšie. Zlúčenina (3.-13) pôsobí protinádorovo (Nageshwari & Merugu, 2017) aj imunomodulačne (Fang et al., 2022).

*Hypotéza o antiangiogénnom pôsobení levamizolu (3.-13) a jeho derivátoch* – ak je protonizovaná forma liečiva (3.-13) zodpovedná za antiangiogénny účinok, potom by jeho vhodné pozitívne nabité analógy (pripravené *N*-alkyláciou) mohli byť potenciálnymi inhibítormi *angiogenézy* (Hansen et al., 2012).

*Angiogenéza*, rozšírenie systému krvného riečišťa ako odpoveď na spotrebu kyslíka, resp. jeho deficienciu, je *klúčovým* atribútom pre rast a reparáciu buniek, tkanív aj orgánov. Angiogenéza je v období dospievania štandardným fyziologickým procesom potrebným pri hojení rán, menštruačnom cykle alebo v tehotenstve.

*Aberantná angiogenéza* (neštandardná angiogenéza, angiogenéza „mimo očakávania“) je charakteristická pre patologické procesy a poruchy, pri ktorých sú stimuly pre rast excesívne, a takisto je *zásadným* faktorom pre transformáciu benígneho tkaniva na tkanivo malígne. Ložisko tumoru je infiltrované novými krvnými cievami a zásobené kyslíkom aj nutrientmi, čo umožní jeho rast a rozšírenie do rôznych častí organizmu – vznik metastáz. Rovnováha medzi stimulátormi a inhibítormi rastu buniek, orgánov aj tkanív je potom porušená – napríklad pri rakovine, *sclerosis multiplex*, reumatoidnej artritíde alebo endometrióze (Carmeliet, 2005).

**(S)-Levamizol-hydrochlorid** inhibuje angiogenézu *in vitro* aj *in vivo* (hodnotené na experimentálnych animálnych modeloch) *pravdepodobne* ovplyvnením VEGF-signálnej dráhy. NH-Skupina tohto liečiva *zrejme* nemusí byť pre antiangiogénne pôsobenie absolútne nevyhnutná a oprávnené možno uvažovať o vhodnej klasickej bioizosterickej monovalentnej zámene („H × CH<sub>3</sub>“). **N-Metyllevamizol-triflát**, niektoré iné *N*-alkylované analógy aj **4-brómlevamizol-oxalát** sú efektívnejšími inhibítormi angiogenézy *in vitro* (Hansen et al., 2012) ako zlúčenina (3.-13).

#### □ Imunomodulačné pôsobenie derivátov levamizolu (3.-13)

Racemické deriváty **levamizolu (3.-13)**, ktoré sú vhodne substituované v 4-pozícii fenylového jadra (4-F, 4-CN alebo 4-fenyl), efektívne modulujú odpoveď IS, čo azda bude v budúcnosti využiteľné v liečbe amyotrofickej laterálnej sklerózy (Baugh et al., 2023).

### 3.4.4 Zlúčeniny amidínového typu

- **Pyrantel (3.-14), morantel (3.-15) a oxantel (3.-16)**

- **Niekoľko štruktúrnych modifikácií zlúčenín amidínového typu a ich vplyv na anthelmintickú účinnosť**

**Pyrantel (3.-14), morantel (3.-15) aj oxantel (3.-16)** sú vytvorené z tzv. aromatickej hlavovej skupiny (z *angl.* head group), ktorá je štruktúrne pomerne simplexná, SR a tzv. chvostovej skupiny (z *angl.* tail group), ktorá je pozitívne ionizovateľná (Sheehan et al., 2016). Zmeny v týchto zoskupeniach môžu významne modulovať **anthelmintické** pôsobenie projektovaných derivátov.

#### **i) Modifikácia tzv. hlavovej skupiny**

V štruktúre **pyrantelu (3.-14)** aj **morantelu (3.-15)** je viazaný lipofilný 2-tienylový heterocyklus, ktorého zámena za 3-tienyl, fenyl alebo 2-furyl zníži **anthelmintickú** aktivitu. V tomto poradí klesá aj účinnosť derivátov, v ktorých štruktúre sú zmienené cyklické systémy inkorporované.

Vysoká účinnosť **anthelmintík amidínového typu** je spojená s vhodnou CH<sub>3</sub>-substitúciou – táto skupina *musí* byť v 2-pozícii voči SR, je teda viazaná v 3-pozícii (hetero)aromatického systému. Príslušné regioizoméry sú **anthelminticky** neaktívne.

Optimálna **anthelmintická** účinnosť sa dosiahne inkorporáciou správne vybranej pozitívne ionizovateľnej skupiny.

#### **ii) Modifikácia spojovacieho reťazca**

Typ SR je *mimoriadne* dôležitý pre **anthelmintické** pôsobenie. Účinnosť príslušných derivátov zlúčenín (3.-14) a (3.-15) je však znížená vtedy, ak neobsahujú *trans*-vinylén, ale etán-1,2-diyl alebo ak je ich SR vytvorený *cis*-vinylénom. Molekuly s *cis*-vinylénom sú **anthelminticky** najmenej aktívne.

#### **iii) Modifikácia tzv. chvostovej skupiny**

V kontexte optimalizácie **anthelmintickej** aktivity je tetrahydropyrimidínový kruh výhodnejšou štruktúrnou alternatívou ako viazanie napríklad cyklického imidazolínového zoskupenia. NCH<sub>3</sub>-Skupina je pre účinok *klúčová*, klasická bioizostérická monovalentná zámena „CH<sub>3</sub> × H“ na *N*-atóme zníži pôsobenie. Ak je však CH<sub>3</sub>-substituent klasicky bioizostéricky monovalentne nahradený stéricky objemnejším alkylom, napríklad lineárnym C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>- alebo C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-reťazcom, **anthelmintické** pôsobenie takto substituovaných bioizostérických zlúčenín je *de facto* eliminované.

- **Množstvo voľnej bázy ovplyvní anthelmintickú účinnosť**

**Anthelmintická** aktivita solí **pyrantelu (3.-14)**, t. j. **pyrantel-pamoátu, pyrantel-citrátu, pyrantel-chloridu a pyrantel-tartrátu**, je priamoúmerne proporcionálna množstvu voľnej bázy. Farmakokinetické vlastnosti solí **morantelu (3.-15)** – **morantel-tartrátu, morantel-fumarátu a morantel-citrátu**, sa mierne odlišujú.

### 3.4.5 Halogenované salicylanilidy a nitrofenoly

#### • Niklozamid (3.-18)

##### □ Niektoré štruktúrne charakteristiky a biologické účinky niklozamidu (3.-18)

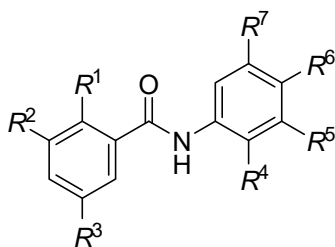
Zlúčenina (3.-18) sa vyznačuje takmer planárnou konformáciou, ktorá je podporená vytvorenou intramolekulovou VVM, t. j. interakciou N–H ... O–H. Monoméry **niklozamidu (3.-18)** sú však spojené do reťazcov zásluhou interakcie(-í) O–H ... O. Tieto reťazce obsahujú štyri molekuly **niklozamidu (3.-18)** vhodne usporiadané v tzv. *pseudosymetrickej jednotke* (Solvago & Bond, 2015).

**Niklozamid (3.-18)** je nielen efektívnym **antiparazitikom**, pôsobiacim napríklad proti pásomniciam, ale vyznačuje sa *významne širším* terapeutickým potenciálom. Toto liečivo reguluje mnohé signálne dráhy vrátane Wnt/ $\beta$ -katenínu, mTORC1, STAT3 (detailnejšie informácie sú uvedené v ďalšej časti textu) alebo NF- $\kappa$ B.

Terapeutikum (3.-18) je, resp. môže byť využiteľné v liečbe rakoviny, infekcií, ktoré sú spôsobené vírusmi, baktériami alebo mykobaktériami, môže byť perspektívnou alternatívou v terapii metabolických ochorení vrátane *diabetes mellitus* 2. typu, neurologických ochorení, endometriózy, neuropatickej bolesti, reumatoidnej artritídy alebo systémovej sklerózy (Chen et al., 2018).

##### □ Antiparazitárne pôsobenie niklozamidu (3.-18) a jeho derivátov

**Niklozamid (3.-18)** aj niektoré deriváty tohto liečiva zo série (3.-41) efektívne inhibujú *in vitro* parazit *T. gondii*.



(3.-41)

Základná štruktúra (3.-41) derivátov a analógov **niklozamidu (3.-18)** obsahuje na aromatických jadrách viazané skupiny  $R^1 - R^7$ , **antiparazitárna** aktivita je uvažovaná substitúciou ovplyvnená takto (Fomovska et al., 2012):

- i) výber  $R^1$ -substituenta – tolerované  $R^1$ -skupiny (napríklad OH- alebo C(O)O-fenyl-skupina) sa môžu podieľať na vytvorení intra- alebo intermolekulových VVM. Efekt týchto substituentov však môže byť utlmený vplyvom iných atómov alebo zoskupení, ktoré sú viazané na aromatickom kruhu. Substituent  $R^1 = \text{OH}$  v štruktúre derivátov (3.-41) automaticky negarantuje, že tieto molekuly budú **antiparazitárne** účinné,
- ii) výber  $R^3$ -substituenta – elektrónové vlastnosti vhodných  $R^3$ -substituentov (napríklad Cl alebo  $\text{CH}_3$ ) sú pre aktivitu dôležité, vplyv týchto skupín (atómov) však môže byť utlmený pôsobením iných atómov alebo zoskupení, ktoré sú viazané na aromatickom kruhu,

iii) výber  $R^4$ -substituenta – vhodné  $R^4$ -atómy (napríklad Cl, niekedy aj H) /  $R^4$ -skupiny sú pre aktivitu dôležité, vplyv týchto zoskupení však môže byť utlmený účinkom iných atómov alebo skupín, ktoré sú viazané na aromatickom kruhu,

iv) výber  $R^5$ -substituenta – ak platí, že  $R^1 = \text{OH}$  a  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ , potom sú alkylové substituenty  $R^5$  tolerované a ich stérické vlastnosti sú pre aktivitu dôležité. Ak  $R^5 =$  halogén alebo halogenovaný substituent, aktivita je pomerne mierna.

V prípade, že  $R^5 =$  alkoxykupina alebo  $O$ -fenyl, takáto substitúcia pôsobí dysterapeuticky. Kombinácia stérických a elektrónových vlastností správne zvolených  $R^5$ -substituentov prispieva k potenciácii účinnosti,

v) výber  $R^6$ -substituenta – ak sú viazané vhodné  $R^1$ -,  $R^3$ - a  $R^6$ -substituenty, potom elektrón-donorné vlastnosti  $R^1$ -skupiny, vlastnosti  $R^3$ -substituenta a elektrónakceptorné charakteristiky vhodného  $R^6$ -zoskupenia ( $\text{NO}_2$ , niekedy aj H) modulujú aktivitu. Vplyv  $R^6$ -skupiny na účinnosť však nemusí byť zásadný vtedy, ak je správne zvolené zoskupenie  $R^5$ ,

vi) výber  $R^7$ -substituenta – ak platí, že  $R^1 = \text{OH}$  a  $R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ , potom duálna substitúcia (substituent  $R^5$  a  $R^7$ ) elektrónakceptornými atómami alebo zoskupeniami (Cl alebo  $\text{CF}_3$ ) zvýši aktivitu. Ak však platí, že  $R^5 = R^7 = \text{CH}_3$ , potom je takto substituovaná zlúčenina **antiparazitárne** inaktívna.

Z uvedených zistení je zřejmé, že kombinované elektrónové vlastnosti  $R^5$ - a  $R^7$ -substituenta významne modulujú **antiparazitárnu** účinnosť liečiva (3.-18).

#### □ Protinádorové pôsobenie niklozamidů (3.-18) a jeho derivátů

##### i) Inhibícia *in vitro* vybraných bunkových línií aktivitou niklozamidů (3.-18) a jeho derivátů

Schopnosť **niklozamidů** (3.-18) a jeho derivátů inhibovať *in vitro* MDA-MB-231- aj MCF7-bunkovú líniu rakoviny prsníka, PC3- aj DU-145-bunkovú líniu rakoviny prostaty, HeLa-bunkovú líniu rakoviny krčka maternice, HL-60-bunkovú líniu promyelocytovej leukémie, NF- $\kappa$ B a KRAS-onkogén (vírusový onkogén V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma) je podmienená variabilitnosťou zoskupení viazaných na aromatických systémoch týchto zlúčenín (Tang et al., 2017).

##### a) Bioizostérické záměny 4'-NO<sub>2</sub>-skupiny a / alebo Cl-atómu(-ov)

Nielen klasická bioizostérická monovalentná záměna 4'-NO<sub>2</sub>-skupiny za 4'-F alebo 4'-CF<sub>3</sub>, ale aj „odstránenie“ Cl-atómov, t. j. dvojnásobná klasická bioizostérická monovalentná modifikácia „Cl  $\times$  H“, významne ovplyvní protinádorové pôsobenie takto projektovaných ligandů, resp. ich schopnosť inhibovať NF- $\kappa$ B. Inhibícia tohto biologického cieľa môže súvisieť s inhibíciou proliferácie HL-60-bunkovej línie promyelocytovej leukémie.

Klasické bioizostérické monovalentné záměny „2'-Cl  $\times$  2'-H“, a „4'-NO<sub>2</sub>  $\times$  4'-H“ a súčasná 3',5'-diCF<sub>3</sub>-substitúcia potencujú inhibíciu proliferácie HL-60-bunkovej línie v porovnaní s inhibičným účinkom **niklozamidů** (3.-18).

V prípade, že zmena v štruktúre príslušného derivátu spočíva „iba“ v klasickej bioizostérickej monovalentnej záměne „4'-NO<sub>2</sub>  $\times$  4'-CF<sub>3</sub>“, potom je inhibícia proliferácie HL-60-

-buniek účinkom tohto bioizostéru efektívnejšia v porovnaní s aktivitou **niklozamid** (3.-18), inhibícia oxidatívnej fosforylácie je však menej účinná.

Rozpojenie oxidatívnej fosforylácie od transportu elektrónov v mitochondriách a umožnenie translokácie protónov cez vnútornú membránu mitochondrií aktivitou hodnotených ligandov môže potenciovať inhibíciu proliferácie NB.

4'-CF<sub>3</sub>-Substituovaný bioizostér je aj slabším inhibítorom proliferácie HL-60-bunkovej línie ako 3',5'-diCF<sub>3</sub>-substituovaný derivát.

Ak je 2'-Cl-atóm aj 4'-NO<sub>2</sub>-skupina z molekuly (3.-18) „odstránená“, t. j. tieto zoskupenia sú klasicky bioizostéricky monovalentne zamenené v zmysle „2'-Cl × 2'-H“ a „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-H“, a F-atóm je v 3'- aj 5'-pozícii, potom vytvorený 3',5'-diF-substituovaný derivát inhibuje oxidatívnu fosforyláciu mierne efektívnejšie ako substancia (3.-18) a porovnateľne inhibuje NF-κB (Tang et al., 2017).

Ak sa uplatní klasická bioizostérická monovalentná modifikácia „2'-Cl × 2'-H“ a zároveň platí, že „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-CH<sub>3</sub>“ alebo „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-OCH<sub>3</sub>“, vzniknuté bioizostéry nielen inhibujú NF-κB, ale majú aj vyšší potenciál v manažmente oxidatívnej fosforylácie v porovnaní s **niklozamidom** (3.-18),

#### **b) Zámenny 2-OH-skupiny**

Zámena voľnej 2-OH-skupiny za lineárny OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>-reťazec umožní vytvorenej zlúčenine efektívnejšie interagovať s bunkami MDA-MB-231-línie. NH<sub>2</sub>-Skupina projektovaného O-alkylaminoderivátu (voľnej bázy) môže byť protonizovaná, vznikne soľ, a takto sa zlepšia niektoré farmaceutické aj farmakokinetické ukazovatele. Liečivo môže byť potom efektívne podané *per os*, pretože sa zlepší jeho rozpustnosť vo vodnom prostredí.

Dialkylsubstitúcia na NH<sub>2</sub>-skupine uvažovaného OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>-reťazca však niekoľkonásobne zníži antiproliferatívne pôsobenie. OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-Piperazinoderivát si zachová určité antiproliferatívne účinky, je však niekoľkonásobne menej efektívnym protinádorovým liečivom ako molekula obsahujúca necyklický OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>-substituent.

Významné zvýšenie antiproliferatívnej aktivity v porovnaní s pôsobením OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-piperazinoderivátu je spojené s cyklizáciou uhľovodíkového reťazca, t. j. s viazaním O-piperidín-4-ylového substituenta na aromatické jadro; vytvorená molekula sa vyznačuje aj zlepšenou rozpustnosťou vo vode.

Predĺženie etán-1,2-diylového reťazca o jednu metán-1,1-diylovú jednotku na propán-1,3-diyľ alebo o „ďalšiu“ etán-1,2-diylovú jednotku na bután-1,4-diyľ zníži protinádorovú aktivitu projektovaných homológov (Chen et al., 2013),

#### **ii) Deriváty niklozamid (3.-18) – efektívne inhibítory *in vitro* aj *in vivo* Wnt/β-katenínovej signálnej dráhy**

Wnt/β-katenínová prevodníková signálna dráha je vytvorená mnohými vzájomne interagujúcimi extracelulárnymi ligandmi, transmembránovými receptorami / koreceptormi, intracelulárnymi molekulami a transkripčnými faktormi vrátane β-katenínu. Táto dráha reguluje *klúčové* celulárne funkcie, napríklad diferenciáciu, proliferáciu a migráciu buniek, udržiava stabilitu genómu, reguluje apoptózu a podieľa sa aj na obnovení kmeňových buniek.

Wnt (preložené produkty *Wnt*-génu), t. j. glykoproteíny bohaté na cysteín, sú produkované bunkami a uvoľnené do extracelulárneho matrixu. Wnt aktivujú signalizáciu, ktorá je mediovaná receptormi, napríklad Fzd-transmembránovým receptorom (z *angl.* Frizzled transmembrane receptor). V skupine Wnt-proteínov existuje minimálne 19 produkovaných (a z bunky uvoľnených) glykoproteínov, ktorých štruktúra je naprieč druhmi – od bezstavovcov po cicavce – evolučne vysoko konzervatívna (nemenná).

Multifunkčný proteín  $\beta$ -katenín je *klúčovým* komponentom tzv. katedrínového proteínového komplexu. Stabilizácia komplexu je *zásadná* pre aktiváciu Wnt/ $\beta$ -katenínovej signalizácie (Yu et al., 2021). Dysregulácia tejto dráhy však má spojitosť so vznikom a progresiou rôznych ochorení vrátane rakoviny (Li et al., 2021).

Zdá sa, že **niklozamid (3.-18)** je *unikátnym* liečivom medzi štruktúrne podobnými **salicylanilidovými anthelmintikami** v kontexte ich schopnosti inhibovať Wnt/ $\beta$ -katenínovú prevodníkovú signálnu dráhu *in vitro* aj *in vivo* (hodnotené na experimentálnych animálnych modeloch), napríklad v modeloch kolorektálneho karcinómu. Funkčná odpoveď tejto dráhy je podmienená „minimálnou“ zmenou (Mook Jr. et al., 2013) v štruktúre liečiva (3.-18).

Vhodná acylácia 2-OH-skupiny, t. j. modifikácia zmieneneho hydrofilného zoskupenia na 2-OC(O)C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, neznižuje inhibičnú účinnosť *in vitro* projektovaného perspektívneho *proliečiva* voči Wnt/ $\beta$ -katenínovej prevodníkovej signálnej dráhe. Táto zlúčenina podobnou mierou redukuje *in vitro*  $\beta$ -katenín a navyše je charakterizovaná výhodnejšími farmakokinetickými ukazovateľmi – vyššou koncentráciou v plazme a predĺžením doby, počas ktorej vlastné účinné agens, **niklozamid (3.-18)**, interaguje s relevantným biologickým cieľom.

Deriváty, ktoré vzniknú zamenou 4'-NO<sub>2</sub>-skupiny za elektrónakceptornú acetoylovú, benzoylovú, amidovú alebo sulfonylovú skupinu, sú však iba slabými inhibítormi. Molekuly, ktoré sú vytvorené klasickými bioizostérickými monovalentnými zamenami „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-CF<sub>3</sub>“ a „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-Cl“, si zachovávajú podobnú inhibičnú aktivitu ako **niklozamid (3.-18)**. Regioizoméry odlišujúce sa pozíciou CF<sub>3</sub>-zoskupenia, resp. Cl-atómu na aromatickom jadre, sú však menej efektívnymi inhibítormi (Mook Jr. et al., 2015),

### iii) Niklozamid (3.-18) – účinný inhibítor *in vitro* prevodníka signálu a aktivátora transkripcie 3

Prevodník signálu a aktivátor transkripcie 3, tzv. STAT3-signalna dráha (z *angl.* signal transduction and activation of transcription-3 alebo aj signal transducers and activators of transcription-3), plní *mimoriadne* dôležité úlohy v regulácii *klúčových* biologických procesov vrátane rastu buniek, ich proliferácie, diferenciácie a prežívania (Yu & Jove, 2004).

STAT3 – proteín obsahujúci 770 AMK a 6 domén, ktoré sú funkčne konzervatívne – je členom rodiny 7 proteínov (STAT1 – 4, 5a, 5b a 6), ktoré môžu byť aktivované rôznymi rastovými faktormi a cytokínmi; tieto proteíny sú potom translokované do jadra a regulujú génovú transkripciu.

Perzistentná (aberantná) aktivácia STAT3-signalnej dráhy, resp. hyperaktivácia príslušného STAT3-proteínu stimuluje angiogézu tumoru, uľahčí „únik“ tumoru pred aktivitou

komponentov IS, je jednou z príčin vzniku metastáz a dokonca sa podieľa na rezistencii voči apoptóze, ktorá je indukovaná konvenčnými protinádorovými terapeutikami. STAT3-Signálna dráha je preto *mimoriadne* atraktívnym biologickým cieľom v liečbe rôznych typov rakoviny (Wu et al., 2020; Zou et al., 2020).

**Niklozamid (3.-18)** efektívne inhibuje aktiváciu aj transkripčnú funkciu STAT3-sig-nálnej dráhy, a takto indukuje inhibíciu rastu NB, naruší ich bunkový cyklus a indukuje apoptózu (Ren et al., 2010; Wu et al., 2020).

Simultánne realizované bioizostérické monovalentné zámény „2-OH × 2-H“, „4-H × 4-Cl“, „5-Cl × 5-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>“, „2'-Cl × 2'-H“ a „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>“ v štruktúre **niklozami-du (3.-18)** potencionujú inhibíciu STAT3-sig-nálnej dráhy v porovnaní s inhibičnou aktivitou „materského“ liečiva (Wang et al., 2021).

#### □ Antivirotické pôsobenie niklozamid (3.-18) a jeho derivátov

**Niklozamid (3.-18)** môže byť považovaný za širokospektrálne antivirotikum (Xu et al., 2020c), ktoré účinkuje proti koronavírusom, flavivírusom (ZIKV, niekoľkým sérotypom vírusu spôsobujúcemu hemoragickú horúčku Dengue, vírusu západonílskej horúčky, vírusu žltej zimnice, vírusu japonskej encefalitídy alebo HCV), niektorým filovírusom (napríklad proti EBOV), rinovírusom ľudí, HAAdV, CHIKV alebo EBV.

#### i) Aktivita niklozamid (3.-18) a jeho derivátov proti koronavírusom

Koronavírusy sú zástupcami dvoch podčeladi, *Coronavirinae* a *Torovirinae*, patriacich do čeľade *Coronaviridae* a radu *Nidovirales*. Podčeľaď *Coronavirinae* je rozdelená na štyri hlavné rody –  $\alpha$ -koronavírusy ( $\alpha$ -*Coronavirus*),  $\beta$ -koronavírusy ( $\beta$ -*Coronavirus*),  $\gamma$ -koronavírusy ( $\gamma$ -*Coronavirus*) a  $\delta$ -koronavírusy ( $\delta$ -*Coronavirus*).

Zoonotický druh SARS-CoV-2 je zástupcom rodu  $\beta$ -koronavírusov, v ktorom sú zaradené aj iné zoonotické vírusy, napríklad SARS-CoV-1 alebo koronavírus, spôsobujúci stredový-chodný respiračný syndróm (z *angl.* Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus; MERS-CoV).

SARS-CoV-2 spôsobuje nižšiu smrtnosť ako agresívny SARS-CoV-1, ktorý sa prvýkrát objavil v čínskej provincii Kuang-Tung v r. 2002, alebo MERS-CoV, ktorého prvotný výskyt sa spája s mestom Džidda v Saudskej Arábii v r. 2012 (Forni et al., 2017; Yan et al., 2020).

SARS-CoV-2 je oválny obalený vírus obsahujúci nesegmentovaný lineárny (+)ssRNA-ge-nóm. Priemer vírusovej častice je približne 60 – 140 nm, povrch pripomína pri vizualizácii pod mikroskopom korunu. Koronavírusy majú zo všetkých RNA-vírusov najväčší genóm, jeho veľkosť je od 27 kD do 32 kD (Li, 2016).

**Niklozamid (3.-18)** je niekoľkonásobne efektívnejším inhibítorom SARS-CoV-2 *in vitro* ako **chlorochín (2.-4)** alebo **remdezivir** (Jeon et al., 2020). Klasická bioizostérická monovalentná zámena „5-Cl × 5-Br“ v štruktúre liečiva (3.-18) zvýši inhibičnú aktivitu *in vitro* takto modi-fikovaného analógu (Shamim et al., 2021).

Simultánne klasické bioizostérické monovalentné zámény „2'-Cl × 2'-H“ a „3'-H × 3'-Cl“ (*de facto* „posun“ substituenta na aromatickom jadre: 2'-Cl → 3'-Cl) v **anilidovej** časti molekuly (3.-18) niekoľkonásobne zvýšia anti-SARS-CoV-2-aktivitu *in vitro* vytvoreného



bioizostérického liečiva. Eventuálna aditívna zámena „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-H“ sa na inhibičnom pôsobení *in vitro* negatívne neprejaví. Všetky uvedené modifikácie („2'-Cl × 2'-H“ a „3'-H × 3'-Cl“ v prvom prípade, „2'-Cl × 2'-H“, „3'-H × 3'-Cl“ a tzv. aditívna „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-H“ v druhom prípade) zvýšia stabilitu projektovaných perspektívnych antivirových nielen v plazme, ale aj voči pôsobeniu hepatálnych enzýmov *in vitro*, a teda indikujú zlepšenie ich biologickej dostupnosti po podaní *per os* (Juang et al., 2022).

Ak by však tzv. aditívna zámena spočívala v modifikácii „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-F“, rezultujúci bioizostér by bol proti SARS-CoV-2 neefektívny (Juang et al., 2022).

## ii) Aktivita niklozamid (3.-18) a jeho derivátov proti vírusu Zika

ZIKV patrí do čeľade *Flaviridae*, v ktorej sú zaradené obalené RNA-vírusy obsahujúce (+)ssRNA-genóm. Veľkosť genómu ZIKV je približne 10,8 kb a kóduje jediný polyproteínový prekursor. Multifunkčný neštruktúrny (z *angl.* nonstructural; NS) proteín 3 (NS3) spolu s transmembránovým kofaktorom NS2B, ktorý stabilizuje správnu orientáciu proteínov tzv. jadrovej štruktúry a je súčasťou vrečka pre väzbu substrátu, vytvoria serínovú proteázu NS3 – NS2B podobnú chymotrypsínu. Táto proteáza plní *klúčovú* úlohu v replikačnom cykle vírusu (Zhu et al., 2019).

**Niklozamid (3.-18)** sa podľa dokovacej analýzy (Li et al., 2017) *pravdepodobne* viaže na rozhraní medzi NS3 – NS2B vo vnútornom dobre definovanom hydrofóbnom vrečku, ktoré je lokalizované v susedstve vysokopolárnej oblasti. Táto interferencia molekuly (3.-18) s NS3 – NS2B zapríčini akumuláciu nefunkčného polyproteínového prekursora vírusu.

Štruktúrny motív **kyseliny salicylovej** v liečive (3.-18) je „fitovaný“ do tohto vrečka a vytvorí hydrofóbne a aromatické  $\pi$ - $\pi$ -interakcie s rezíduami okolitých AMK. 2-OH-Skupina vytvorí VVM s O-atómom relevantnej AMK (Arg24) v tzv. skelete NS3-proteínu ZIKV, 5-Cl-substituent smeruje „dole“ a vytvorí halogénové interakcie vo vnútri väzbového hydrofóbného vrečka. Obidve interakcie sú *klúčové* (Shamim et al., 2021) z pohľadu väzbovej afinity a aktivity **niklozamid (3.-18)**.

**Anilidový** štruktúrny motív smeruje von z tohto vrečka do oblasti „vystavenej rozpušťaďu“ a 4'-NO<sub>2</sub>-skupina vytvorí solný mostík s príslušnými AMK (Arg28 a Arg59).

Predpokladá sa, že analógy, ktoré sú diskutované v ďalšej časti textu, získajú vo väzbovom mieste rovnakú väzbovú konformáciu ako zlúčenina (3.-18).

### a) Modifikácia salicylovej časti molekuly niklozamid (3.-18)

Aromatický systém **salicylového** štruktúrneho motívu je lokalizovaný v hlbokom hydrofóbnom vrečku. Stericky relatívne objemnejšie substituenty sú *zrejme* priestorovou prekážkou a ich viazanie potom limituje účinnosť (Shamim et al., 2021).

2-OH-Skupina **salicylového** fragmentu je pre pôsobenie **niklozamid (3.-18)** proti ZIKV *klúčová*; zámena tejto skupiny za lineárne 2-OC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>- alebo cyklické 2-O-piperidín-4-ylové zoskupenie eliminuje aktivitu. Klasická bioizostérická monovalentná zámena „5-Cl × 5-F“ a ani „5-Cl × 5-Br“ nezníži účinok; 5-Br-substituovaný derivát sa vyznačuje aj relatívne výhodnými farmakokinetickými parametrami.

Určitá zmena pozície 5-Cl-substituenta sa zdá byť v kontexte antivirotickej aktivity príslušného polohového izoméru akceptovateľná – je to modifikácia v zmysle „posunu“ substituenta na aromatickom systéme: 5-Cl → 4-Cl.

Elektrónodonná OCH<sub>3</sub>-skupina v 4-pozícii (súčasne s „5-Cl × 5-H“) alebo v 5-pozícii („5-Cl × 5-OCH<sub>3</sub>“) významne zníži účinnosť. 5-CH<sub>3</sub>-Substitúcia iba mierne redukuje antivirotické pôsobenie, z farmakodynamického aj farmakokinetického aspektu je však výhodnejšia 2,6-diOH-substitúcia (súčasne s „5-Cl × 5-H“).

Elektrónakceptorná 5-NO<sub>2</sub>-skupina („5-Cl × 5-NO<sub>2</sub>“) *de facto* eliminuje pôsobenie takto projektovaného bioizostéru proti ZIKV (Shamim et al., 2021). Zmena pozície tohto zoskupenia (5-NO<sub>2</sub> → 3-NO<sub>2</sub>; v 5-pozícii je viazaný H-atóm) však zvýši inhibičný vplyv na vytvorenie interakcie NS3 – NS2B, a takto efektívnejšie inhibuje funkcie proteázy vírusu. Zmiený derivát sa vyznačuje aj zlepšenými farmakokinetickými ukazovateľmi (Li et al., 2020) v porovnaní s liečivom (3.-18),

#### **b) Modifikácia anilidovej časti molekuly niklozamidú (3.-18)**

Zámena 4'-NO<sub>2</sub>-skupiny za substituent s vhodnými elektrónovými vlastnosťami môže zlepšiť farmakokinetické, resp. fyzikálno-chemické vlastnosti príslušných derivátov a analógov **niklozamidú** (3.-18). Klasická bioizostérická monovalentná záměna „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-H“ síce zníži aktivitu, ale takto substituovaný derivát je lepšie rozpustný vo vodnom prostredí a má zlepšenú schopnosť prechádzať biologickými membránami.

Klasická bioizostérická monovalentná záměna, ktorá zvýši aktivitu relevantných analógov proti ZIKV, je napríklad „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-CN“ alebo „4'-NO<sub>2</sub> × 4'-CF<sub>3</sub>“ (spolu s 2'-H- alebo 2'-Cl-substituentom).

Substituenty v 4'-pozícii, ktoré nevytvoria VVM s rezíduom príslušnej AMK (Arg28), však významne znížia antivirotické pôsobenie. Derivát, ktorý je neúčinný proti ZIKV, vznikne aj redukciou 4'-NO<sub>2</sub>-skupiny.

2',6'-diCl-Substitúcia (pri zachovaní 4'-NO<sub>2</sub>-skupiny) priaznivo ovplyvní farmakokinetiku, a iba mierne zníži účinnosť. Určitá zmena pozície Cl-substituenta na aromatickom jadre (2'-Cl → 3'-Cl) je z pohľadu farmakodynamiky aj farmakokinetiky tolerovaná.

Klasická bioizostérická monovalentná záměna „2'-Cl × 2'-OCH<sub>3</sub>“ sa priaznivo odzrkadlí na antivirotickom pôsobení aj farmakokinetických ukazovateľoch takéhoto analógu (Shamim et al., 2021).

#### **iii) Aktivita niklozamidú (3.-18) a jeho derivátov proti adenovírusom ľuďí**

HAdV sú neobalené vírusy obsahujúce lineárny dsDNA-genóm s veľkosťou okolo 36 kb, ktorý kóduje približne 35 génov. Tieto vírusy zahŕňajú najmenej 70 rôznych sérotypov, ktoré sú rozdelené do siedmich druhov (A – G). Druhy A – G patria do rodu *Mastadenovirus* z čeľade *Adenoviridae* (Robinson et al., 2013).

Infekcie spôsobené HAdV sú najčastejšie liečené **cidofovirom**, acyklickým nukleozidovým fosfonátovým analógom **cytozínu**, ktorý inhibuje replikáciu vírusovej DNA a je tzv. terminátorom predlžovania reťazca tejto nukleovej kyseliny. **Cidofovir** však nemá uspokojivú

biologickú dostupnosť, vyznačuje sa pomerne dlhým plazmatickým polčasom a významnou nefrotoxicitou (Cundy et al., 1996; Wachsmann et al., 1996).

**Brincidofovir** je lipidovým konjugátom **cidofoviru**, ktorý je charakterizovaný zvýšenou biologickou dostupnosťou po podaní *per os*, zníženou cytotoxicitou a zvýšenou anti-HAdV-účinnosťou v porovnaní s **cidofoviom** (Hostetler, 2009). Dlhodobá liečba **brincidofvirom** však vyvolá NÚ, napríklad na GIT (Alvarez-Cardona et al., 2020).

**Niklozamid (3.-18)** významne inhibuje progresiu infekcií spôsobených HAdV (Marrugal-Lorenzo et al., 2019), problém však spočíva v jeho nie úplne priaznivých toxikologických vlastnostiach, relatívne úzkom bezpečnostnom okne a nízkej hodnote *SI*.

Hodnota *SI* zlúčeniny (3.-18) a ďalších molekúl, ktoré sú diskutované v tejto časti textu, je vyjadrená pomerom medzi stanovenými hodnotami „biologických“ deskriptorov  $CC_{50}$  (koncentrácia zlúčeniny, ktorá pôsobí cytotoxicky na 50 % buniek) a  $IC_{50}$  (50% hodnota z maximálnej inhibičnej koncentrácie).

Klasická bioizostérická monovalentná zámena „2-OH  $\times$  2-H“ významne zredukuje účinnosť.

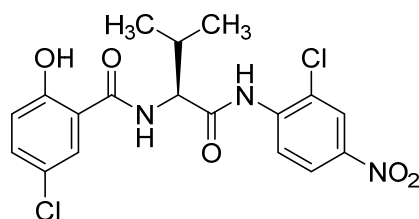
Zmena pozície 2'-Cl-atómu na aromatickom jadre (2'-Cl  $\rightarrow$  3'-Cl) neznižuje anti-HAdV-pôsobenie tohto regioizoméru, a ani jeho toxicitu. Klasická bioizostérická monovalentná zámena „2'-Cl  $\times$  2'-F“ zvýši aktivitu, zvýši hodnotu *SI*, potencie však toxicitu.

Zvýšenie antivirotického pôsobenia aj *selektívnosti* možno dosiahnuť napríklad klasickou bioizostérickou monovalentnou modifikáciou „2'-Cl  $\times$  2'-H“.

Potenciáciu anti-HAdV-účinnosti aj významné zvýšenie hodnoty parametra *SI* možno docieľiť nahradením 2'-Cl-4'-NO<sub>2</sub>-fenylového zoskupenia za 3'-F-5'-CF<sub>3</sub>-fenylovú skupinu alebo modifikáciou amidovej časti, ktorá spočíva v inkorporácii fragmentu vhodnej AMK, napríklad L-valínu.

Táto zmena v spojovacej časti, t. j. štruktúrna variácia reťazca medzi dvoma aromatickými jadrami (Xu et al., 2020a), zvýši flexibilitu projektovanej molekuly (3.-42) a zlepši aj jej farmakokinetické ukazovatele.

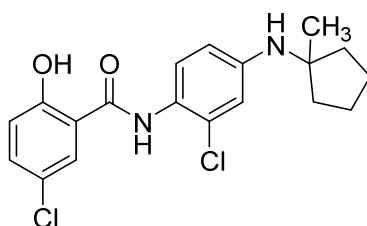
Ak derivát **niklozamid** (3.-18) obsahuje 3'-F-5'-CF<sub>3</sub>-fenylové zoskupenie, modifikácia „5-Cl  $\times$  5-CH<sub>3</sub>“ v **salicylovej** časti významne zníži anti-HAdV-účinnosť. Zmena pozície 5-Cl-atómu na aromatickom jadre (5-Cl  $\rightarrow$  4-Cl) zachová antivirotické pôsobenie projektovaného regioizoméru, zvýši však jeho cytotoxicitu a zníži hodnotu *SI* (Xu et al., 2020a).



(3.-42)

Zvýšenie anti-HAdV-účinku, významné zníženie cytotoxicity *in vitro* a nízku cytotoxicitu *in vivo* (hodnotenú na experimentálnych animálnych modeloch) možno dosiahnuť

inkorporovaním vhodného 4'-cykloalkylaminosubstituenta (Xu et al., 2020b) – tieto charakteristiky sú spojené s derivátom (3.-43).



(3.-43)

Klasická bioizostérická monovalentná zámena  $\text{CH}_3$ -skupiny viazanej na 5-článkovom cyklickom zoskupení zlúčeniny (3.-43) za  $\text{H}$ -atóm, t. j. „ $\text{CH}_3 \times \text{H}$ “, však zníži anti-HAdV-aktivitu vzniknutého analógu, zvýši jeho toxicitu a zároveň zníži hodnotu  $SI$  (Xu et al., 2020b).

Zámena cykloalkylového substituenta za relatívne krátky lineárny alebo rozvetvený alkyl ( $\text{C}_2\text{H}_5$ -,  $\text{C}_3\text{H}_7$ -,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ - alebo  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -skupina) takisto nie je priaznivá – zmienené modifikácie znížia aktivitu, zvýšia cytotoxicitu a znížia hodnotu  $SI$  (Xu et al., 2020b).

### 3.4.6 Makrocyclické laktóny

- **Avermektíny**

- **Všeobecná charakteristika avermektínov s dôrazom na ivermektín**

Tieto zlúčeniny sú vytvorené zo štyroch častí (Martin et al., 2021) – obsahujú:

- i) disacharidovú zložku,
- ii) benzofuránové zoskupenie,
- iii) laktónový cyklus,
- iv) spiroketalovú skupinu.

Prirodzene sa vyskytujúce **avermektíny** sú získané fermentačnými procesmi z aktinomycéty *S. avermitilis*. Tieto molekuly pôsobia **anthelminticky**, akaricídne aj insekticídne. Fermentáciou bolo získaných 8 rozdielnych **avermektínov**, ktoré vytvárajú štyri páry homológov. Každý pár obsahuje majoritný komponent (**a**-komponent) aj minoritný komponent (**b**-komponent) – sú zvyčajne produkované v pomere od 80 : 20 do 90 : 10.

Súčasťou farmakofóru týchto liečiv je 16-článkový makrocyclický laktónový kruh viazaný s tetrahydrofuránovým, spiroketalovým a disacharidovým zoskupením. Interakcia s iónovými kanálmi v transmembránovej oblasti si vyžaduje „redukovaný benzofuránový“ fragment, spiroketalová skupina interaguje s M1-transmembránovým  $\alpha$ -helixom a disacharidová jednotka zostane mimo kanála. Sterické vlastnosti (rôzne substituovaného) spiroketalového zoskupenia analógov **ivermektínu** ovplyvňujú ich schopnosť interagovať s kanálmi, pretože priestor väzbového vrečka biologického cieľa je limitovaný.

**Ivermektín**, semisyntetický 22,23-dihydroderivát **avermektínu**, je zmesou **ivermektínu B<sub>1a</sub>** (3.-21) a **ivermektínu B<sub>1b</sub>** (3.-22); tieto molekuly sa odlišujú  $R$ -substituentom a obsahujú dve „jednotky“ L-oleandrózy. **Ivermektín** je tzv. *endektocidom* – pôsobí efektívne proti ektoparazitom aj endoparazitom.

**Doramektín (3.-24)**, **eprinomektín (3.-25)** a **selamektín (3.-26)** sú liečivá štruktúrne podobné s **ivermektínom**; molekula (3.-26) však obsahuje iba jednu „jednotku“ L-oleandrózy.

5-OH-Skupina (v „susedstve“ 4-CH<sub>3</sub>-zoskupenia) na bicyklickom systéme **avermektínov** je pre ich aktivitu *klúčová*; aj relatívne menej významná modifikácia tohto zoskupenia je spojená so stratou účinnosti (Zhang et al., 2019).

L-Oleandróza v štruktúre prirodzene sa vyskytujúcich **avermektínov** nie je v C2''-pozícii funkcionalizovaná a kvôli blízkosti *anomérneho centra* nie je derivatizácia v tejto polohe (na C2''-atóme) absolútne typická štruktúrna modifikácia – nie je však vylúčená.

„Aminosubstituent“ v C4''-pozícii L-oleandrózy s vhodnými stereochemickými a stérickými vlastnosťami významne moduluje biologické aktivity **avermektínov** (Pitterna et al., 2009).

#### □ **Tenvermektín – štruktúra ovplyvní aj toxikologické vlastnosti**

**Tenvermektín A** aj **tenvermektín B** pôsobia veľmi efektívne proti *Tetranychus cinnabarinus*, *Bursaphelenchus xylophilus*, *Caenorhabditis elegans* aj *Mythimna separata*. Tieto insekticídne účinné molekuly nevykazujú skríženú rezistenciu voči **chlorantraniliprolu**, **spinosadu** a ani **avermektínu**, a aj preto sú vhodnými kandidátmi pre projekciu liečiv s uplatnením vo veterinárnom lekárstve, resp. v projekcii biologicky účinných molekúl, ktoré by mohli byť využiteľné v poľnohospodárstve. **Tenvermektín B** je proti *T. cinnabarinus* aj *B. xylophilus* účinnejší ako **tenvermektín A** (Wan et al., 2017; Zhu et al., 2021).

Akútna toxicita **tenvermektínu A** je významne nižšia ako akútna toxicita **tenvermektínu** (zmes **tenvermektínu A** a **tenvermektínu B**), čo indikuje, že dĺžka substituenta R v pozícii C25 (postranný reťazec) výrazne ovplyvní toxikologické vlastnosti (Fei et al., 2018).

Projekcia **anthelminticky** efektívnych molekúl je spojená s niekoľkými *výzvami*, ktoré súvisia napríklad s nemožnosťou dlhodobého zachovania klinicky relevantných štádií v podmienkach *in vitro* alebo, v prípade **helmintov** parazitujúcich na ľuďoch, realizácie adekvátnych štúdií *in vivo* na experimentálnych animálnych modeloch. Iniciálne fázy procesu objavovania **anthelmintík** si vyžadujú použitie nástrojov a zdrojov, ktoré sú významne optimalizované nielen pre ľudský organizmus, ale aj „populárne modelové“ organizmy. *C. elegans* medzi tieto organizmy rozhodne patrí.

Väčšina doterajších štúdií fokusovaných na *C. elegans* využíva geneticky vysoko homogénnu populáciu – táto populácia však nemusí byť definovaná takými dôležitými biologickými charakteristikami, ktoré sú spoločné medzi rôznymi druhmi parazitov. Nové platformy umožňujúce konsolidované štatistické a genomické štúdie sú *mimoriadne* vítané, pretože získané výstupy môžu poukázať na spojitosť s ochoreniami u ľudí (Cook et al., 2017).

#### □ **Doramektín (3.-24) – liečivo z tretej generácie avermektínov s optimalizovanou lipofilitou**

**Doramektín (3.-24)**, liečivo patriace do *tretej generácie avermektínov*, má zásluhou cyklohexylového zoskupenia na C25 optimálnejšie lipofilné vlastnosti ako iní zástupcovia z tejto skupiny. Optimalizácia lipofility sa odzrkadlí v jeho vyššej endoparazitickej (proti *Nematodes*) aj ekto parazitickej, resp. insekticídnej aktivite (Eddi et al., 1993; Jones et al., 1993).

„Cyklopropylkarbamátový“ analóg, ktorý vznikne modifikáciou voľnej OH-skupiny na C4''-atóme **doramektínu (3.-24)** tak, že namiesto tohto hydrofilného zoskupenia je viazaný

OC(O)N(H)-cyklopropyl, je významne efektívnejším insekticídom ako zlúčenina (3.-24). Potenciácia účinnosti súvisí s vytvorením silných VVM s rezíduami AMK receptora pre GABA.

Modifikácia substituenta na C25 (Zhang et al., 2019) sa na insekticídnej aktivite – pôsobení *in vitro* proti *Mythimna sepatara*, *Plutella xylostella* a *Ostrinia nubilalis* – odzrkadlí takto:

- i) karbamátové zoskupenie, ktoré je súčasťou tohto substituenta, je pre účinok výhodnejšie ako esterová skupina,
- ii) kratšie alkyly sú výhodnejšie ako relatívne dlhšie alkylové skupiny. Lineárne alkylové zoskupenia sú výhodnejšie ako rozvetvené alkylové skupiny,
- iii) (substituované) aromatické skupiny významne znížia aktivitu v porovnaní s pôsobením C25-alkylderivátov,
- iv) derivát obsahujúci OC(O)N(H)-cyklopropylové zoskupenie na C25 je efektívnejším insekticídom ako molekula, ktorá má v tejto pozícii viazaný lipofilnejší a stéricky objemnejší OC(O)N(H)-cyklohexyl.

#### □ Moxidektín (3.-27) má redukovanú toxicitu

**Moxidektín (3.-27)** neobsahuje disacharidový fragment a substituent viazaný na spiroketalovom zoskupení je stéricky relatívne objemnejší. Toto liečivo teda menej ovplyvňuje receptory pre glutamát hostiteľa a má redukovanú toxicitu (Martin et al., 2021).

### 3.4.7 Pyrazinoizochinolóny

#### • Oxamnichín (3.-29)

#### □ Projekcia oxamnichínu (3.-29)

**Oxamnichín (3.-29)** bol projektovaný ešte v 60-tych rokoch minulého storočia podľa štruktúrne flexibilného **mirasanu**, ktorý obsahoval postranný  $\beta$ -aminoethylaminoreťazec. Počet možných konformácií derivátov **mirasanu** bol limitovaný *rigidifikáciou* viazaného reťazca.

Výber vhodného elektrónacceptorného zoskupenia na aromatickom jadre potencieuje aktivitu; klasická bioizostérická monovalentná zámena „NO<sub>2</sub> × Cl“ zníži účinnosť. V tomto kontexte je dôležitý vplyv susedného aromatického kruhu na bázičné vlastnosti N-atómu inkorporovaného v cykle. Výrazne elektróndeficientný aromatický kruh (zásluhou NO<sub>2</sub>-substitúcie) „vtiahne“ voľný elektrónový pár N-atómu, ktorého bázičnosť sa potom zníži. Zmienovaný faktor ovplyvní hodnotu acidobázickej pK<sub>a</sub>-konštanty – liečivo je menej ionizované, a teda môže efektívnejšie prechádzať membránami buniek čreva a cieľových buniek (Patrick, 2013).

Sekundárny N-atóm postranného reťazca je optimálnou voľbou; zlúčeniny obsahujúce primárny alebo terciárny dusík sú účinné menej.

Dlhší alkylový reťazec(-ce) alebo acylové skupiny na N-atóme znížia antischistozomiálne pôsobenie kvôli nevhodným stérickým vlastnostiam. Rozvetvenie alkyly na dusíku súčasne so zvýšením lipofility zvýši účinnosť zásluhou efektívnejších van der Waalsových interakcií medzi príslušným ligandom a hydrofóbnou oblasťou väzbového miesta.

Predĺženie alebo rozvetvenie uhľovodíkového reťazca medzi cyklickým systémom a *N*-atómom eliminuje aktivitu (Patrick, 2013).

#### □ Interakcie oxamnichínu (3.-29) so sulfotransferázou v *Schistosoma mansoni*

Obidva **enantioméry** *proliečiva* (3.-29) interagujú v centrálnej kavite SmSULT parazita podobne. Priestorová orientácia piperidinozskupenia a „jeho“ postrannej CH<sub>2</sub>N(H)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-skupiny v štruktúre obidvoch **enantiomérov** môže byť variabilná zásluhou stereogénneho centra – C-atómu. Terminálne CH<sub>3</sub>-zoskupenie týchto opticky aktívnych zlúčenín je orientované rovnakým smerom.

Pozícia CH<sub>2</sub>OH-skupiny, ktorá interaguje s enzýmom, je pomerne konzervatívna, táto časť je cieľovým miestom sulfonácie (obrázok 3.-1). Pozície rezíduí AMK, ktoré v centrálnej kavite obklopujú **oxamnichín** (3.-29), sa významne neodlišujú.

Molekula vody sa nachádza v takej vzdialenosti od *N*-atómu piperidinofragmentu (**R**)-(-)-**enantioméru** *liečiva* (3.-29), ktorá je vhodná pre vytvorenie VVM. Priestorová orientácia (**S**)-(+)-**enantioméru** však limituje možnosť, aby bola molekula vody lokalizovaná rovnako ako pri jej interakcii s (**R**)-(-)-**enantiomérom**. V blízkosti (**S**)-(+)-**enantioméru** sú však dve molekuly vody, ktoré môžu vytvoriť van der Waalove interakcie (Taylor et al., 2015).

CH<sub>2</sub>N(H)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Reťazec v štruktúre obidvoch **enantiomérov** vytvorí s rezíduom príslušnej AMK proteínu „podobné“ VVM. NO<sub>2</sub>-Skupina (**S**)-(+)-**enantioméru** vytvorí VVM s relevantným rezíduom AMK v SmSULT, NO<sub>2</sub>-zoskupenie (**R**)-(-)-**enantioméru** je však orientované rozdielne zásluhou významnej rotácie v priestore (vzhľadom na orientáciu NO<sub>2</sub>-skupiny (**S**)-(+)-**enantioméru**) a je preto logické, že vytvorená VVM bude slabšia.

(**S**)-(+)-**Enantiomér**, vyznačujúci sa výhodnejšími („lepšími“) stérickými parametrami pre interakciu v centrálnej kavite SmSULT, má vyššiu afinitu k tomuto proteínu ako (**R**)-(-)-**enantiomér**. Ak je parazit vystavený pôsobeniu **racemátu**, tento aktivujúci enzým potom preferenčne interaguje s CH<sub>2</sub>OH-skupinou (**S**)-(+)-**enantioméru** (Taylor et al., 2015).

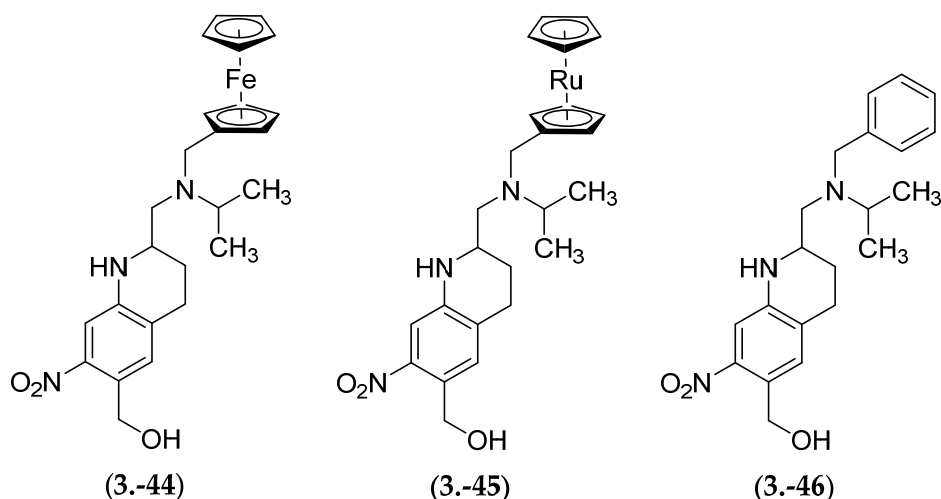
Zámena CH<sub>2</sub>OH-reťazca za CHO-zoskupenie (projekcia **6-formyloxamnichínu**) nie je dysterapeutická modifikácia, pretože aldehydová skupina je redukovaná *in vivo* aktivitou reduktáz človeka alebo *S. mansoni* (de Almeida et al., 2008).

Modifikácia CH<sub>2</sub>N(H)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-reťazca nemusí nevyhnutne znížiť aktivitu pri vhodnej inkorporácii *N*-atómu do jeho štruktúry; zmeny v tejto časti molekuly však môžu zhoršiť nielen farmakokinetické ukazovatele, ale aj zvýšiť toxicitu pripravených analógov a derivátov (Barberato Filho et al., 2002).

#### □ Deriváty oxamnichínu (3.-29) – perspektívne anthelmintiká

Rezistencia *S. mansoni* aj iných motolíc voči pôsobeniu *liečiva* (3.-29) je založená na jednobodovej alebo viacbodových mutáciách (Chevalier et al., 2016) v aktívnom mieste SmSULT, resp. v aktívnych miestach analogických enzýmov, ktoré zabránia sulfonácii molekuly (3.-29).

**Ferocenylový** (3.-44), **rutenocenylový** (3.-45) aj **benzylový** (3.-46) derivát **oxamnichínu** (3.-29) je účinný *in vitro* proti rôznym vývojovým štádiám *S. mansoni* aj *S. haematobium*. Zlúčeniny (3.-44) – (3.-46) sa nachádzajú v príslušných fázach predklinického hodnotenia (Buchter et al., 2020).



### 3.4.8 Deriváty aminoacetonitrilu

- Monepantel (3.-35)

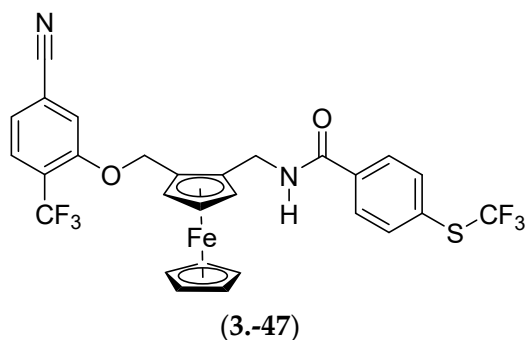
- Stereochémia ovplyvní anthelmintickú účinnosť monepantelu (3.-35)

V štruktúre **monepantelu** (3.-35) sa nachádza stereogénne centrum – C-atóm. (**S**)-**Enantiomér** je **anthelminticky** efektívnejší v porovnaní s pôsobením **racemátu**, aktivita (**R**)-**enantioméru** je *de facto* minimálna. Regioizomér obsahujúci 4-CN-skupinu je menej účinný. Klasická bioizostérická monovalentná zámena „SCF<sub>3</sub> × CF<sub>3</sub>“ alebo „SCF<sub>3</sub> × OCF<sub>3</sub>“ zníži pôsobenie príslušných bioizostérických zlúčenín (Kaminsky et al., 2008).

Hybridná zlúčenina (3.-47) vznikne inkorporáciou **ferrocenylového** fragmentu do štruktúry liečiva (3.-35). Spojovacia štruktúrna jednotka „pôvodného“ **morantelu** (3.-35) bola nahradená / modifikovaná zmienou organometalickou skupinou so zámerom zabezpečiť o. i. taký mechanizmus pôsobenia, ktorý je „typický“ pre organometalické zlúčeniny – výhodné redoxné vlastnosti Fe<sup>2+</sup>-jadra **ferrocenyly** potencujú generovanie toxických ROS *via* reakciu Fentonovho typu.

V procese projekcie molekuly (3.-47) sa takisto predpokladalo, že funkčné skupiny viazané na aromatických systémoch budú vhodne modulovať farmakodynamiku, lipofilitu, farmakokinetické vlastnosti aj toxicitu.

Derivát (3.-47) účinkuje proti *Dirofilaria immitis* podobne mierne ako **ivermektín**. Platí však, že proti *H. contortus* a *T. colubriformis* je zlúčenina (3.-47) menej účinná ako **monepantel** (3.-35), jej však spočíva v *selektívnejšom anthelmintickom* pôsobení (Hess et al., 2016).





### 3.4.9 Organofosfáty

- **Trichlorfon (3.-36)**

- **Trichlorfon (3.-36) je proliečivom účinného, ale toxického dichlorvosu**

**Trichlorfon (3.-36)** je *proliečivom dichlorvosu* – pri fyziologických podmienkach (vo vodnom prostredí) podlieha molekula (3.-36) oxidatívnej dehalogenácii / preusporiadaniu. C(OH)HCCl<sub>3</sub>-Skupina *proliečiva (3.-36)* je konvertovaná na OC(H)=CCl<sub>2</sub>-zoskupenie.

**Dichlorvos** je *de facto* organofosfátovým pesticídum používaným proti rôznym druhom škodcov. Táto zlúčenina sa využíva(la) napríklad v poľnohospodárstve, domácnostiach, v chove rýb alebo dokonca ako zmäkčovadlo a spomaľovač horenia (!) v priemysle. V mitochondriách experimentálnych animálnych modelov (experimenty *in vivo*) sa však aktivitou **dichlorvosu** zníži množstvo GSH a významne sa zvýši množstvo ROS (Şişman, 2010; Wani et al., 2014).

### 3.4.10 Zlúčeniny s inou štruktúrou

- **Prazikvantel (3.-37)**

- **Vhodná introdukcia S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-skupiny alebo hybridizácia môže potenciovať anthelmintickú účinnosť**

Efektívne **anthelmintikum (3.-37)** obsahuje stereogénne centrum – C11b-atóm; eutomérom je **(R)-enantiomér** tejto molekuly. **Pyrazino[2,1-*a*]izochinolínové** jadro sa podieľa na vytvorení farmakofóru.

**Prazikvantel (3.-37)** však nemá úplne optimálne organoleptické, a ani farmakokinetické vlastnosti, a preto je otázka projekcie a syntézy nových antischizostomálne účinných liečiv stále *mimoriadne* aktuálna.

V súčasnosti sa pri hľadaní efektívne pôsobiacich terapeutík proti motoliciam uplatňujú tri stratégie (Ribeiro da Silva et al., 2017):

i) syntéza analógov **prazikvantelu (3.-37)**,

ii) projekcia nových farmakofórových modelov **anthelminticky** účinných zlúčenín

Molekulové modelovanie je v projekcii ligandov – tzv. *malých molekúl* využívané veľmi aktívne, pretože príslušnými metódami možno simulovať a predikovať komplexné chemické aj biologické fenomény vrátane rozpoznania molekuly ligandu relevantným biologickým cieľom, (**anthelmintickej**) aktivity *in vitro* aj *in vivo* alebo farmakokinetických profilov (Xiang et al., 2012),

iii) objav nových zlúčenín rezultujúci zo skrínigových programov s relatívne veľkým rozsahom.

Niektoré základné aspekty z hodnotenia vzťahov štruktúra – aktivita v kontexte pôsobenia **prazikvantelu (3.-37)** a jeho derivátov proti *S. mansoni* a *S. japonicum* sú vyjadrené na obrázku 3.-3 vo forme tzv. *molekulovej aktivitnej mapy* (str. 187). Špecifiká vplyvu konkrétnych štruktúrnych zmien na účinok projektovaných derivátov proti *S. mansoni* alebo *S. japonicum* sú v tejto mape uvedené explicitne (Ribeiro da Silva et al., 2017).

Molekulová aktivitná mapa (obrázok 3.-3) však ponúka mierne simplifikovaný pohľad na hodnotenie vzťahov štruktúra – aktivita proti týmto motoliciam. Cyklohexylový systém nie je podmienkou efektívneho pôsobenia proti *S. mansoni*, ak sa uvažuje o *inovatívnom* mechanizme inhibičného pôsobenia novoprojektovaných zlúčenín.

Zámena C(O)-cyklohexylového zoskupenia na N2-atóme za vhodnú X-S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-skupinu (X = laterálny reťazec, ktorý obsahuje vhodne včlenené aromatické jadrá a heteroatómy vrátane Se) potencieje antischistozomiálnu aktivitu. Projektované molekuly obsahujúce primárnu S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-skupinu efektívne inhibujú nový biologický cieľ v *S. mansoni* – CA-enzým (SmCA).

Toto zoskupenie interaguje „klasicky“ s iónmi Zn<sup>2+</sup> interakčným módom, ktorý je typický pre efektívne inhibítory CA, z aktívneho miesta enzýmu vytesní molekulu vody a vytvorí aj stabilizujúce VVM s rezíduami príslušných AMK – O-atóm v S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>-skupine je akceptorom VVM.

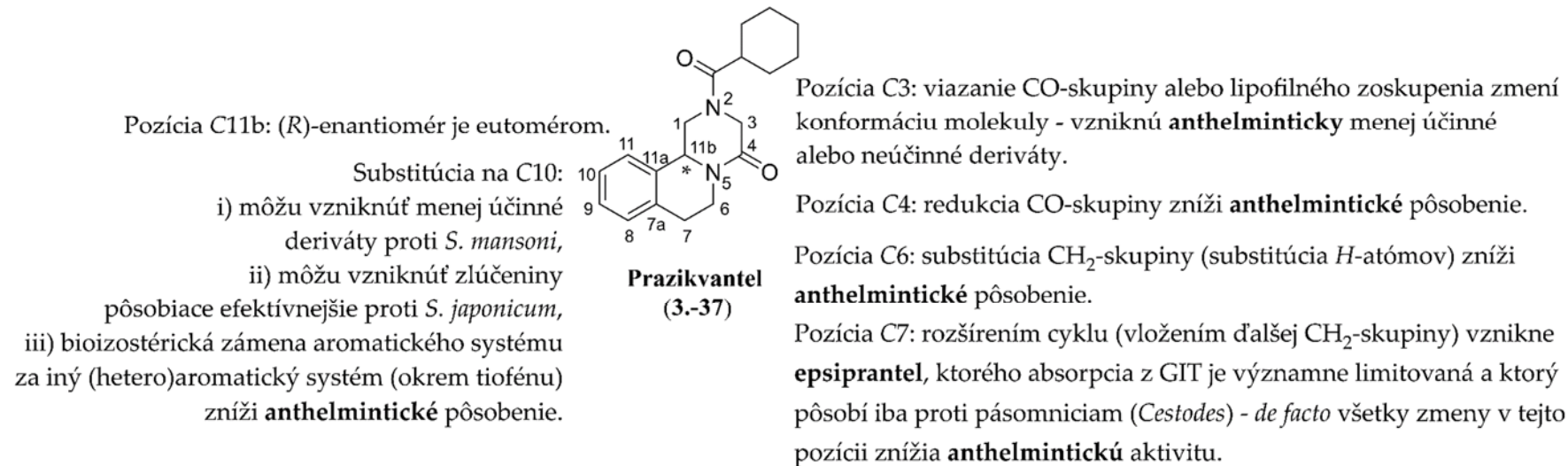
Aromatické jadrá, ktoré sú vhodne inkorporované v X-substituent, vytvoria hydrofóbne interakcie s aromatickými systémami rezíduí AMK v enzýme.

Zreteľná výzva v projekcii ligandov tohto typu spočíva v získaní molekúl, ktoré by sa vyznačovali excelentnou (alebo aspoň dobrou) *selektívnosťou*, a teda by inhibovali CA parazita, a nie CA II ľudí (Angeli et al., 2022).

Potenciáciu aktivity *in vivo* proti tzv. mladým aj dospelým formám *S. japonicum* možno docieľiť projekciou vhodných hybridných zlúčenín (Dong et al., 2014) – napríklad kovalentným spojením OH-skupiny v terminálnom COOH-zoskupení **kyseliny artesunovej** (kapitola 2) a atómu C10 v aromatickom fragmente **prazikvantelu** (3.-37; vznikne kovalentné premostenie C(O)O-C10).

Pozícia N2 - modifikácie substituenta viazaného na N2-atóme a ich vplyv na **anthelmintickú** aktivitu:

- i) redukcia CO-skupiny - vzniknú *de facto* neaktívne deriváty,
- ii) menej účinné zlúčeniny vzniknú aj predĺžením vzdialenosti medzi N-atómom a cyklohexylom,
- iii) zvýšenie počtu CH<sub>2</sub>-jednotiek v cykle prispieva k potenciácii aktivity. Pôsobenie klesá vtedy, ak príslušný derivát obsahuje: cyklohexyl > cyklopentyl > cyklobutyl > cyklopropyl,
- iv) vloženie heteroatómov do cyklohexylového zoskupenia nepotenciuje aktivitu,
- v) zámena cyklohexylu za alifatický substituent alebo aromatický systém - vzniknú menej účinné zlúčeniny,
- vi) zámena cyklohexylskupiny za CH<sub>2</sub>Cl-reťazec - vznikne efektívnejšie **anthelmintikum** ako **prazikvantel (3.-37)**,
- vii) viazanie CO-skupiny v 4-pozícii cyklohexylového kruhu - vzniknú efektívnejšie **anthelmintiká** ako **prazikvantel (3.-37)**, pretože sa limituje možnosť vytvorenia hlavných metabolitov tohto liečiva.

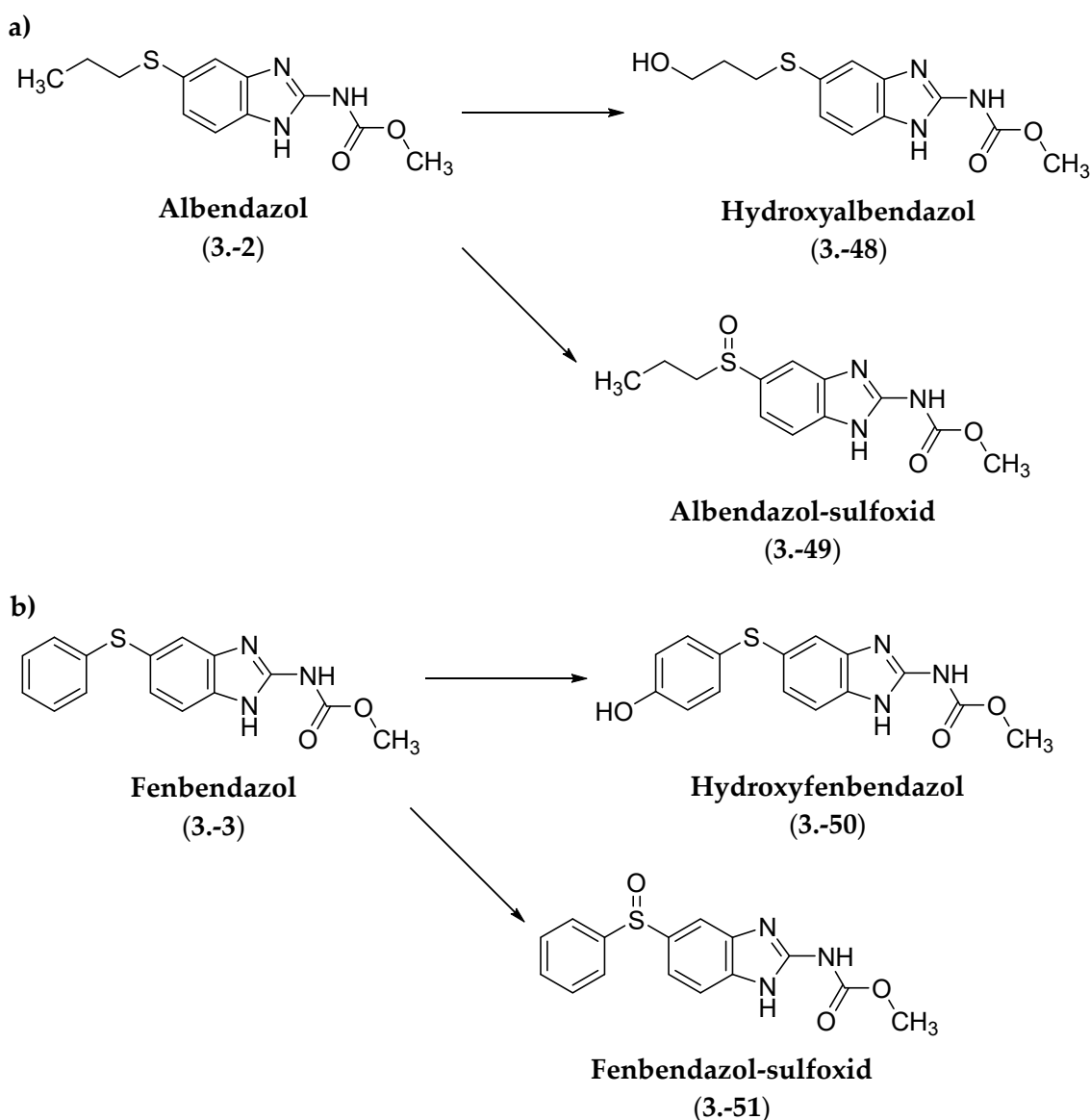


**Obrázok 3.-3** Znázornenie niektorých vzťahov štruktúra – antischizostomálna aktivita (Ribeiro da Silva et al., 2017) pre **prazikvantel (3.-37)**.

### 3.5 BIOTRANSFORMÁCIA VYBRANÝCH ANTHELMINTICKY PÔSOBIACICH LIEČIV

- **Albendazol (3.-2) a fenbendazol (3.-3)**

**Albendazol (3.-2)** a **fenbendazol (3.-3)** patria medzi **anthelminticky širokospektrálne účinné** liečivá, ktoré podliehajú extenzívnej biotransformácii *in vitro* aj *in vivo* – oxidáciou vznikne paleta metabolitov vrátane príslušných sulfoxidov. **Hydroxymetabolit (3.-48)** aj **sulfoxid (3.-49) albendazolu (3.-2)** sú vytvorené aktivitou izoenzýmu CYP2J2 v podmienkach *in vitro*, štruktúry týchto metabolitov sú uvedené na obrázku 3.-4a).



Obrázok 3.-4 Hlavné metabolity biotransformácie a) albendazolu (3.-2) a b) fenbendazolu (3.-3).

V molekule **albendazol-sulfoxidu (3.-49)** sa nachádza stereogénne centrum – S-atóm, a preto vznikne (–)-**albendazol-sulfoxid** aj (+)-**albendazol-sulfoxid**. Tieto **enantioméry** majú odlišné farmakokinetické vlastnosti. Izoenzýmový systém CYP ľudí a prežúvavcov preferenčne biotransformuje (–)-**albendazol-sulfoxid** na **albendazol-sulfón**; koncentrácia

(-)-enantioméru je teda nižšia ako koncentrácia (+)-albendazol-sulfoxidu. Eutomér (+)-albendazol-sulfoxid zostane v systémovej cirkulácii dlhšie a vo vyššej koncentrácii, ovplyvní cieľové biologické miesto a je hlavnou mierou zodpovedný za **anthelmintickú** aktivitu (Capece et al., 2000).

Biotransformačné procesy v parazitoch spočívajú najmä v redukcii a hydrolyze. Vzhľadom k faktu, že u nich dominuje sulforedukčný mechanizmus, zistená bola relatívne vysoká koncentrácia **albendazolu (3.-2)**. **Anthelmintická** účinnosť liečiva (3.-2) je vyššia (Solana et al., 2001) ako pôsobenie **albendazol-sulfoxidu (3.-49)**.

**Fenbendazol (3.-3)** je pôsobením izoenzýmov CYP2J2 a CYP2C19 *in vitro* oxidatívne hydroxylovaný na **hydroxyfenbendazol (3.-50)**; ďalší metabolit, **fenbendazol-sulfoxid (3.-51)**, je generovaný *in vitro* aktivitou izoenzýmu CYP3A4 (Wu et al., 2013). Štruktúry týchto metabolitov sú znázornené na obrázku **3.-4b**.

- **Levamisol (3.-13)**

**Levamisol (3.-13)** je biotransformovaný *in vivo* pomerne extenzívne; štruktúry vybraných metabolitov (3.-52) – (3.-65) sú znázornené na obrázku **3.-5** (Wolford et al., 2012).

- **Pyrantel (3.-14)**

Biotransformácia **pyrantelu (3.-14)** *in vivo* bola po prvýkrát v centre pozornosti výskumníkov už pred niekoľkými dekadami. Toto liečivo je u rôznych živočíšnych druhov (ovce, ošípané, teľatá, psy a potkany) biotransformované nielen na pomerne veľký počet metabolitov, ale variabilné percento z podanej dávky je vylučované v nezmenenej forme. Lipofilné aromatické 2-tienylové jadro zlúčeniny (3.-14) nie je metabolicky intaktné, je nestabilné a podlieha oxidatívnej hydroxylácii v 5-pozícii. Vo vodnom prostredí (v organizme zvierat) sa potom väzba medzi C5 a S-atómom rozštiepi a kruh sa otvorí.

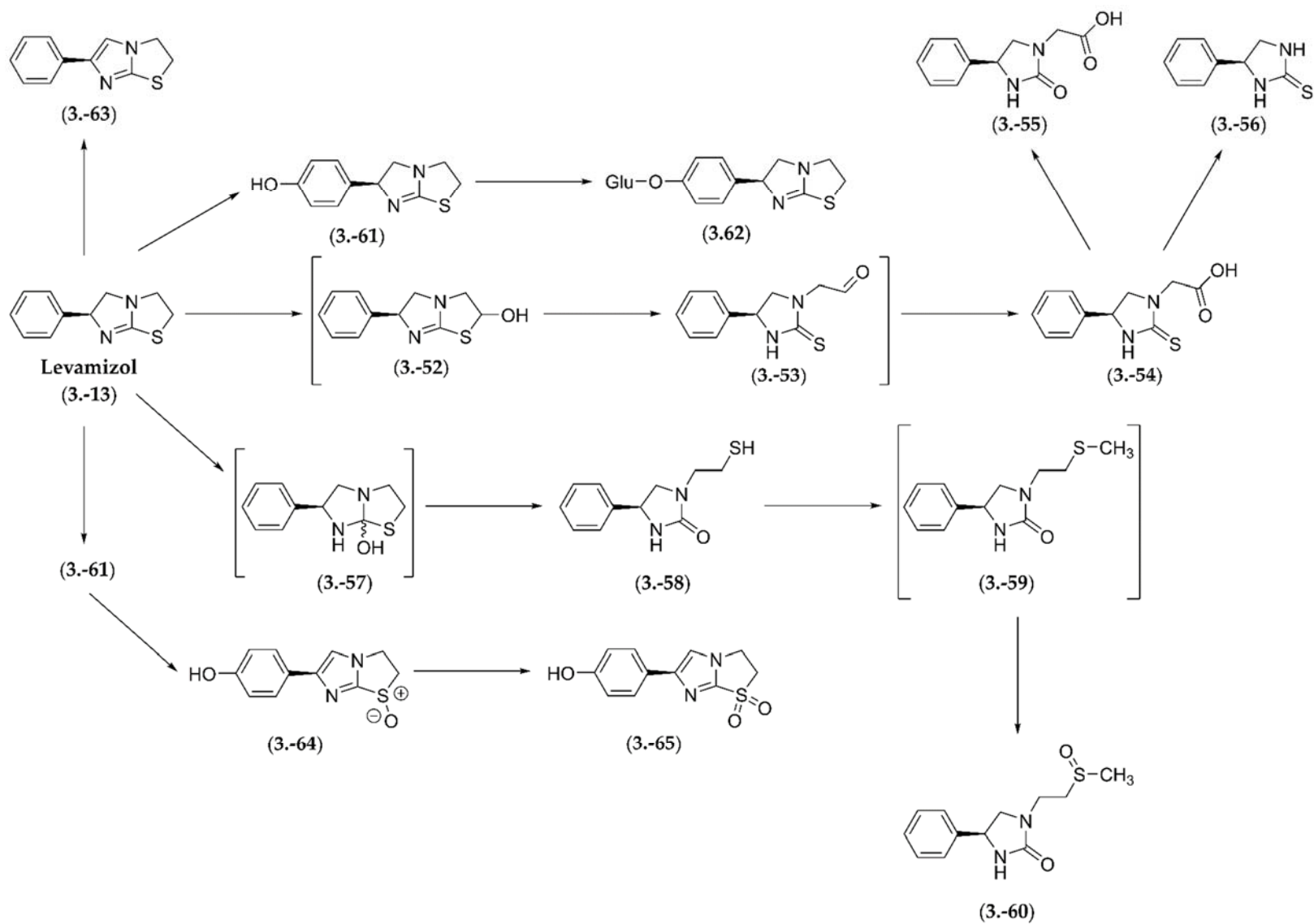
(Cyklická) amidínová funkčná skupina je „zodpovedná“ za výrazné bázické vlastnosti **pyrantelu (3.-14)** a umožní vytvorenie tzv. **monobázických solí**. Zriedené vodné roztoky **solí** zlúčeniny (3.-14) sú však na svetle nestabilné a fotoizomerizáciou vznikne **cis-izomér** tohto liečiva. N-CH<sub>3</sub>-Propán-1,3-diaminofragment v tetrahydropyrimidínovom cykle je relatívne rezistentný voči pôsobeniu biotransformujúcich enzýmov / vody (Faulkner et al., 1972).

- **Soli morantelu (3.-15)**

Tieto zlúčeniny sú eliminované z organizmu väčšinou v nezmenenej forme (Sheehan et al., 2016).

- **Soli oxantelu (3.-16)**

**Oxantel-pamoát** je v podmienkach *in vitro* biotransformačne stabilný (Palmeirim et al., 2021).



Obrázok 3-5 Vybrané metabolity (3-52) – (3-65) z biotransformácie levamizolu (3-13). Glu, glukuronid.

- **Klozantel (3.-17)**

**Halogenované salicylanilidy** nie sú extenzívne biotransformované, vylučujú sa najmä v nezmenenej forme. Neznamená to však, že tieto liečivá vôbec nepodliehajú biotransformačným procesom.

Veľmi zaujímavé metabolity vzniknú napríklad biotransformáciou zlúčeniny (3.-17) u oviec. Táto molekula je monodejódovaná v 5- a 3-pozícii – vznikne **3-monojódklozantel** a **5-monojódklozantel**.

Identická biotransformačná cesta však nie je zistená napríklad u hovädzieho dobytká (Michiels et al., 1987). Amidové zoskupenie v štruktúre **klozantelu (3.-17)** nie je hydrolyticky štiepené *in vivo*.

- **Niklozamid (3.-18)**

Biotransformáciou **niklozamidu (3.-18)** *in vitro* vzniknú dva hlavné metabolity – **3-hydroxyniklozamid**, generovaný oxidatívnou hydroxyláciou v 3-pozícii aromatického systému **salicylového** fragmentu liečiva (3.-18), a **niklozamid-2-O-glukuronid**, produkt kondenzácie s kyselinou glukurónovou vo fáze II biotransformácie. Amidová väzba liečiva (3.-18) nie je hydrolyticky štiepená *in vivo* kvôli sterickým limitáciám, resp. intramolekulovej VVM vytvorenej substituentmi v 1- a 2-pozícii aromatického jadra (Lu et al., 2016).

- **Rafoxanid (3.-19)**

Hovadzi dobytok biotransformuje **rafoxanid (3.-19)** vo výrazne obmedzenej miere (1 – 2,5 %) – hydrolyzou amidovej väzby vznikne **kyselina 3,5-dijódsalicylová** (Dedek et al., 1978).

Zistilo sa, že **halogenované salicylanilidy** nie sú biotransformované kondenzáciou s GSH kvôli sterickým limitáciám a stabilite týchto liečiv (Douch, P.G. & Buchanan, L.L., 1978).

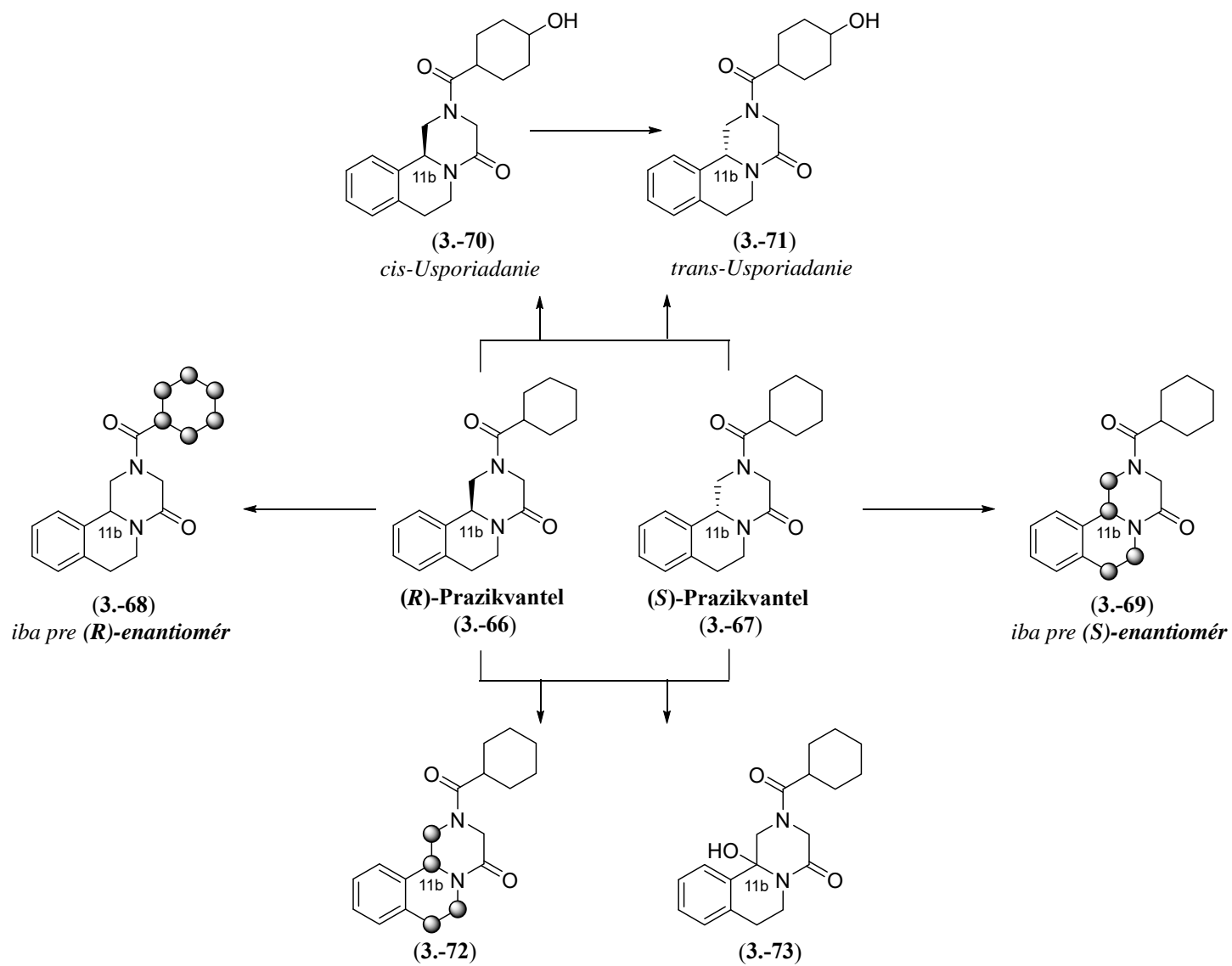
- **Monepantel (3.-35)**

**Monepantel-sulfón** je hlavným metabolitom *in vivo* **monepantelu (3.-35)**; Karadzovska et al., 2009).

- **Prazikvantel (3.-37)**

Biotransformácia **prazikvantelu (3.-37)** *in vitro* je podmienená jeho stereochemickými aspektmi – (*R*)-**enantiomér (3.-66)** je biotransformovaný rozdielne ako (*S*)-**enantiomér (3.-67)**. Ak exaktné miesto oxidácie v štruktúre obidvoch **enantiomérov** nie je jednoznačne verifikované, potom je indikované plným sivým krúžkom (Vendrell-Navarro et al., 2020) – obrázok 3.-6.

Obidva **enantioméry** sú biotransformované na **cis-4'-hydroxyprazikvantel (3.-70)**, **trans-4'-hydroxyprazikvantel (3.-71)**, metabolit (3.-72) aj (3.-73). Enantioselektívna biotransformácia je reprezentovaná metabolitom (3.-68), resp. (3.-69). Alternatíva konverzie **cis-izoméru (3.-70)** na **trans-izomér (3.-71)** v podmienkach *in vitro* je znázornená na obrázku 3.-6.



Obrázok 3.-6 Biotransformácia prazikvantelu (3.-37) *in vitro*. Plné sivé krúžky indikujú, že exaktné miesto oxidácie nie je jednoznačne verifikované.



**Prazikvantel (3.-37)** podlieha po absorpcii extenzívnemu first-pass-efektu v pečeni, a teda jeho biologická dostupnosť môže byť zvýšená, ak je podaný spolu s jedlom (Castro et al., 2000).

Hlavnými metabolitmi *in vivo* sú **cis-4'-hydroxyprazikvantel (3.-70)** a **trans-4'-hydroxyprazikvantel (3.-71)**; ich aktivita proti *S. mansoni* je približne 4- – 10-násobne nižšia ako pôsobenie molekuly (3.-37).

### 3.6 ZOZNAM POUŽITEJ A ODPORÚČANEJ LITERATÚRY

Abdoli, A. Helminths and COVID-19 co-infections: A neglected critical challenge. *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* **2020**, *3*, 1039 – 1041, doi: 10.1021/acspsci.0c00141

• Abo Elmaaty, A.; Darwish, Kh.M.; Chrouda, A.; Boseila, A.A.; Tantawy, M.A.; Elhady, S.S.; Shaik, A.B.; Mustafa, M.; & Al-karmalawy, A.A. *In silico* and *in vitro* studies for benzimidazole anthelmintics repurposing as VEGFR-2 antagonists: Novel mebendazole-loaded mixed micelles with enhanced dissolution and anticancer activity. *ACS Omega* **2022**, *7*, 875 – 899, doi: 10.1021/acsomega.1c05519

Aguayo-Ortiz, R.; Méndez-Lucio, O.; Medina-Franco, J.L.; Castillo, R.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F.; & Hernández-Campos, A. Towards the identification of the binding site of benzimidazoles to  $\beta$ -tubulin of *Trichinella spiralis*: Insights from computational and experimental data. *J. Mol. Graph. Model.* **2013**, *41*, 12 – 19, doi: 10.1016/j.jmglm.2013.01.007

Alvarez-Cardona, J.J.; Whited, L.K.; & Chemaly, R.F. Brincidofovir: understanding its unique profile and potential role against adenovirus and other viral infections. *Future Microbiol.* **2020**, *15*, 389 – 400, doi: 10.2217/fmb-2019-0288

Amery, W.K.P.; & Bruynseels, J.P.J.M. Levamisole, the story and the lessons. *Int. J. Immunopharmacol.* **1992**, *14*, 481 – 486, doi: 10.1016/0192-0561(92)90179-o

Angeli, A.; Ferraroni, M.; Carta, F.; Häberli, C.; Keiser, J.; Costantino, G.; & Supuran, C.T. Development of praziquantel sulphonamide derivatives as antischistosomal drugs. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, *37*, 1479 – 1494, doi: 10.1080/14756366.2022.2078970

Bansal, Y; Kaur, M.; & Bansal, G. Antimicrobial potential of benzimidazole derived molecules. *Mini Rev. Med. Chem.* **2019**, *19*, 624 – 646, doi 10.2174/1389557517666171101104024

• Bansal, Y; & Silakari, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208 – 6236, doi: 10.1016/j.bmc.2012.09.013

Barberato Filho, S.; Gargioni, C.; Silva Pinto, P.L.; Chiodelli, S.G.; Amaral Gurgel Velloso, S.; da Silva, R.M.; & Barata da Silveira, M.A. Synthesis and evaluation of new oxamniquine derivatives. *Int. J. Pharm.* **2002**, *233*, 35 – 41, doi: 10.1016/s0378-5173(01)00917-6

Baugh, S.D.; Morrice, J.R.; Reitz, A.B.; Shaw, Ch.A.; Gregory-Evans, Ch.-Y. Levamisole derivatives as immune modulators for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Future Med. Chem.* **2023**, *15*, 651–659, doi: 10.4155/fmc-2023-0028

• Beno, B.R.; Yeung, K.-S.; Bartberger, M.D.; Pennington, L.D.; & Meanwell, N.A. A survey of the role of noncovalent sulfur interactions in drug design. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4383 – 4438, doi: 10.1021/jm501853m

Boehm, H.J.; Boehringer, M.; Bur, D.; Gmuender, H.; Huber, W.; Klaus, W.; Kostrewa, D.; Kuehne, H.; Luebbers, T.; Meunier-Keller, N.; & Mueller, F. Novel inhibitors of DNA gyrase: 3D structure based biased needle screening, hit validation by biophysical methods, and 3D guided optimization. A promising alternative to random screening. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2664 – 2674, doi: 10.1021/jm000017s

- Borges, B.S.; de Paula Bueno, G.; Tomiotto-Pellissier, F.; Borges Figueiredo, F.; & Soares Medeiros, L.C. *In vitro* anti-*Leishmania* activity of triclabendazole and its synergic effect with amphotericin B. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2023**, *12*, art. no. 1044665 (14 s.), doi: 10.3389/fcimb.2022.1044665
- Buchter, V.; Ong, Y.Ch.; Mouvet, F.; Ladaycia, A.; Lepeltier, E.; Rothlisberger, U.; Keiser, J.; & Gasser, G. Multidisciplinary preclinical investigations on three oxamniquine analogues as new drug candidates for schistosomiasis. *Chemistry* **2020**, *26*, 15232 – 15241, doi: 10.1002/chem.202002856
- Capece, B.P.; Alfonso, S.M.S.; Lazáro, R.; Harun, M.; Godoy, C.; Castells, G.; & Cristòfol, C. Effect of age and gender in the pharmacokinetics of albendazole and albendazole sulphoxide enantiomers in goats. *Res. Vet. Sci.* **2009**, *86*, 498 – 502, doi: 10.1016/j.rvsc.2008.08.002
- Capece, B.P.; Castells, G.; Pérez, F.; Arboix, M.; & Cristòfol, C. Pharmacokinetic behaviour of albendazole sulphoxide enantiomers in male and female sheep. *Vet. Res. Commun.* **2000**, *24*, 339 – 348, doi: 10.1023/a:1006496122684
- Carmeliet, P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* **2005**, *438*, 932 – 936, doi: 10.1038/nature04478
- Castro, N.; Medina, R.; Sotelo, J.; & Jung, H. Bioavailability of praziquantel increases with concomitant administration of food. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2000**, *44*, 2903 – 2904, doi: 10.1128/aac.44.10.2903-2904.2000
- Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J.S.; & Politzer, P. Halogen bonding: the  $\sigma$ -hole. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291 – 296, doi: 10.1007/s00894-006-0130-2
- Cook, D.E.; Zdraljevic, S.; Roberts, J.P.; & Andersen, E.C. CeNDR, the *Caenorhabditis elegans* natural diversity resource. *Nucleic Acids Res.* **2017**, *45*(D1), D650 – D657, doi: 10.1093/nar/gkw893
- Cundy, K.C.; Li, Z.H.; Hitchcock, M.J.; & Lee, W.A. Pharmacokinetics of cidofovir in monkeys. Evidence for a prolonged elimination phase representing phosphorylated drug. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, *24*, 738 – 744
- Da Silva, V.B.R.; Campos, B.R.K.L.; de Oliveira, J.F.; Decout, J.-L.; & do Carmo Alves de Lima, M. Medicinal chemistry of antischistosomal drugs: Praziquantel and oxamniquine. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3259 – 3277, doi: 10.1016/j.bmc.2017.04.031
- Dedek, W.; Grahl, R.; Schwarz, H.; & Ludwig, P. Metabolismus Rückstände und Ausscheidung des Anthelminthikums <sup>131</sup>J-Rafoxanid in Blut Milch, Fleisch und Urin am laktierenden Rind. *Archiv für experimentelle Veterinärmedizin* **1978**, *32*, 951 – 955
- De Almeida, A.E.; Ribeiro de Souza, A.L.; Marques Allegretti, S.; Ferraz Frezza, T.; Pinto, M.C.; Gilberto Ferreira, A.; & Chung, M.Ch. Synthesis and biological activity of 6-formyl-oxamniquine derivative. *Rev. Bras. Cienc. Farm.* **2008**, *44*, 749 – 754, doi: 10.1590/S1516-93322008000400022
- De Oliveira, H.C.; & Rodrigues, M.L. Repurposing benzimidazoles to fight *Cryptococcus*. *Fungal Biol. Rev.* **2021**, *37*, 27 – 40, doi: 10.1016/j.fbr.2021.04.002
- Dich, J.; Zahm, S.H.; Hanberg, A.; & Adami, H.O. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* **1997**, *8*, 420 – 430, doi: 10.1023/A:1018413522959
- Dong, L.; Duan, W.; Chen, J.; Sun, H.; Qiao, Ch.; & Xia, Ch.-m. An artemisinin derivative of praziquantel as an orally active antischistosomal agent. *PLoS One* **2014**, *9*, art. no. e112163 (7 s.), doi: 10.1371/journal.pone.0112163
- Douch, P.G.; & Buchanan, L.L. Glutathione conjugation of some xenobiotics by *Ascaris suum* and *Moniezia expansa*. *Xenobiotica* **1978**, *8*, 171 – 176, doi: 10.3109/0049825780906039
- Eddi, C.; Bianchin, I.; Honer, M.R.; Muniz, R.A.; Caracostantogolo, J.; & do Nascimento, Y.A. Efficacy of doramectin against field nematode infections of cattle in Latin America. *Vet. Parasitol.* **1993**, *49*, 39 – 44, doi: 10.1016/0304-4017(93)90221-8

- Elguero, J. Polymorphism and desmotropy in heterocyclic crystal structures. *Cryst. Growth Des.* **2011**, *11*, 4731 – 4738, doi: 10.1021/cg200970t
- Epe, Ch.; & Kaminsky, R. New advancement in anthelmintic drugs in veterinary medicine. *Trends Parasitol.* **2013**, *29*, 129 – 134, doi: 10.1016/j.pt.2013.01.001
- Esumi, H.; Lu, J.; Kurashima, Y.; & Hanaoka, T. Antitumor activity of pyrvinium pamoate, 6-(dimethylamino)-2-[2-(2,5-dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)ethenyl]-1-methyl-quinolinium pamoate salt, showing preferential cytotoxicity during glucose starvation. *Cancer Sci.* **2004**, *95*, 685 – 690, doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03330.x
- 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. Methods for drug discovery: Development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235 – 2246, doi: 10.1021/jm00120a002
- Ezquerro-Aznárez, J.M.; Degiacomi, G.; Gašparovič, H.; Stelitano, G.; Sammartino, J.C.; Korduláková, J.; Governa, P.; Manetti, F.; Pasca, M.R.; Chiarelli, L.R.; & Ramón-García, S. The veterinary anti-Parasitic selamectin is a novel inhibitor of the *Mycobacterium tuberculosis* DprE1 enzyme. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, art. no. 771 (14 s.), doi: 10.3390/ijms23020771
- Fang, L.; Nikfarjam, N.; Gharagozlou, M.; Huang, T.; Song, Y.; Islambulchilar, Z.; Esmaeilzadeh, A.; Jafari, D.; & Athari, S.Sh. Pulmonary delivery of levamisole nanoparticles as an immunomodulator affecting Th and a potential ADAM10 inhibitor to ameliorate severe allergic asthma. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2022**, *8*, 4566 – 4576, doi: 10.1021/acsbomaterials.2c00843
- Faulkner, J.K.; Figdor, S.K.; Monro, A.M.; Schach von Wittenau, M.; Stopher, D.A.; & Wood, B.A. The comparative metabolism of pyrantel in five species. *J. Sci. Food Agric.* **1972**, *23*, 79 – 91, doi: 10.1002/jsfa.2740230111
- Fei, Ch.; She, R.; Li, G.; Zhang, L.; Fan, W.; Xia, S.; & Xue, F. Safety and clinical efficacy of tenvermectin, a novel antiparasitic 16-membered macrocyclic lactone antibiotics. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, *117*, 154 – 160, doi: 10.1016/j.ejps.2018.02.010
- Ferraroni, M.; Angeli, A.; Carradori, S.; & Supuran, C.T. Inhibition of *Schistosoma mansoni* carbonic anhydrase by the antiparasitic drug clorsulon: X-ray crystallographic and *in vitro* studies. *Acta Crystallogr. D Struct. Biol.* **2022**, *78* (Pt 3), 321 – 327, doi: 10.1107/S2059798322000079
- Florio, R.; Carradori, S.; Veschi, S.; Brocco, D.; Di Genni, T.; Cirilli, R.; Casulli, A.; Cama, A.; & De Lellis, L. Screening of benzimidazole-based anthelmintics and their enantiomers as repurposed drug candidates in cancer therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* **2021**, *14*, art. no. 372 (16 s.), doi: 10.3390/ph14040372
- Florio, R.; Veschi, S.; di Giacomo, V.; Pagotto, S.; Carradori, S.; Verginelli, F.; Cirilli, R.; Casulli, A.; Grassadonia, A.; Tinari, N.; Cataldi, A.; Amoroso, R.; Cama, A.; & De Lellis, L. The benzimidazole-based anthelmintic parbendazole: A repurposed drug candidate that synergizes with gemcitabine in pancreatic cancer. *Cancers (Basel)* **2019**, *11*, art. no. 2042 (17 s.), doi: 10.3390/cancers11122042
- Fomovska, A.; Wood, R.D.; Mui, E.; Dubey, J.P.; Ferriera, L.R.; Hickman, M.R.; Lee, P.J.; Leed, S.E.; Auschwitz, J.M.; Welsh, W.J.; Sommerville, C.; Woods, S.; Roberts, C.; & McLeod, R. Salicylanilide inhibitors of *Toxoplasma gondii*. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8375 – 8391, doi: 10.1021/jm3007596
- Forni, D.; Cagliani, R.; Clerici, M.; & Sironi, M. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol.* **2017**, *25*, 35 – 48, doi: 10.1016/j.tim.2016.09.001
- Fukushige, M.; Chase-Topping, M.; Woolhouse, M.E.J.; & Mutapi, F. Efficacy of praziquantel has been maintained over four decades (from 1977 to 2018): A systematic review and meta-analysis of factors influence its efficacy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2021**, *15*, art. no. e0009189 (19 s.), doi: 10.1371/journal.pntd.0009189.

- Gaba, M.; & Mohan, Ch. Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 173 – 210, doi: 10.1007/s00044-015-1495-5
- Gavezzotti, A. A solid-state chemist's view of the crystal polymorphism of organic compounds. *J. Pharm. Sci.* **2007**, *96*, 2232 – 2241, doi: 10.1002/jps.20870
- Geary, T.G.; Woo, K.; McCarthy, J.S.; Mackenzie, Ch.D.; Horton, J.; Prichard, R.K.; de Silva, N.R.; Olliaro, P.L.; Lazdins-Helds, J.K.; Engels, D.A.; & Bundy, D.A. Unresolved issues in anthelmintic pharmacology for helminthiasis of humans. *Int. J. Parasitol.* **2010**, *40*, 1 – 13, doi: 10.1016/j.ijpara.2009.11.001
- Gohda, K.; Iguchi, Y.; Masuda, A.; Fujimori, K.; Yamashita, Y.; & Teno, N. Design and identification of a new farnesoid X receptor (FXR) partial agonist by computational structure–activity relationship analysis: Ligand-induced H8 helix fluctuation in the ligand-binding domain of FXR may lead to partial agonism. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *41*, art. no. 128026 (7 s.), doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128026
- Grimmett, M.R. Product class 4: Benzimidazoles. In: Hetarenes and Related Ring Systems. Five-Membered Hetarenes with Two Nitrogen or Phosphorus Atoms, Science of Synthesis (Neier, R., Ed.); Georg Thieme Verlag: Stuttgart, SRN, **2002**; 529 – 612, doi: 10.1002/chin.200345235
- Hansen, A.N.; Bendiksen, Ch.D.; Sylvest, L.; Friis, T.; Staerk, D.; Steen Jørgensen, F.; Olsen, Ch.A.; & Houen, G. Synthesis and antiangiogenic activity of N-alkylated levamisole derivatives. *PLoS One* **2012**, *7*, art. no. e45405 (10 s.), doi: 10.1371/journal.pone.0045405
- Harder, A.; Holden-Dye, L.; Walker, R.; & Wunderlich, F. Mechanisms of action of emodepside. *Parasitol. Res.* **2005**, *Suppl. 1*, S1 – S10, doi: 10.1007/s00436-005-1438-
- Harnett, W. The anthelmintic action of praziquantel. *Parasitol. Today* **1988**, *4*, 144 – 146, doi: 10.1016/0169-4758(88)90192-5
- Hayashi, K.; Ogawa, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y.; & Nagao, Y. Intramolecular nonbonded S…N interaction in rabeprazole. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 802 – 806, doi: 10.1248/cpb.56.802
- Hess, J.; Patra, M.; Pierroz, V.; Spingler, B.; Jabbar, A.; Ferrari, S.; Gasser, R.B.; & Gasse, G. Synthesis, characterization, and biological activity of ferrocenyl analogues of the anthelmintic drug monepantel. *Organometallics* **2016**, *35*, 3369 – 3377, doi: 10.1021/acs.organomet.6b00577
- Holden-Dye, L.; & Walker, R.J. Anthelmintic drugs and nematicides: Studies in *Caenorhabditis elegans*. *WormBook* **2014**, 1 – 29, doi: 10.1895/wormbook.1.143.2
- Hostetler, K.Y. Alkoxyalkyl prodrugs of acyclic nucleoside phosphonates enhance oral antiviral activity and reduce toxicity: Current state of the art. *Antiviral Res.* **2009**, *82*, A84 – A98, doi: 10.1016/j.antiviral.2009.01.005
- Hotez, P.J. Human parasitology and parasitic diseases: Heading towards 2050. *Adv. Parasitol.* **2018**, *100*, 29 – 38, doi: 10.1016/bs.apar.2018.03.002
- Huang, W.; Wu, X.; Qi, J.; Zhu, Q.; Wu, W.; Lu, Y.; & Chen, Zh. Ionic liquids: green and tailor-made solvents in drug delivery. *Drug Discov. Today* **2020**, *25*, 901 – 908, doi: 10.1016/j.drudis.2019.09.018
- Charlier, J.; Rinaldi, L.; Musella, V.; Ploeger, H.W.; Chartier, C.; Rose Vineer, H.; Hinney, B.; von Samson-Himmelstjerna, G.; Băcescu, B.; Mickiewicz, M.; Mateus, T.L.; Martinez-Valladares, M.; Quealy, S.; Azaizeh, H.; Sekovska, B.; Akkari, H.; Petkevicius, S.; Hektoen, L.; Höglund, J.; Morgan, E.R.; Bartley, D.J.; & Claerebout, E. Initial assessment of the economic burden of major parasitic helminth infections to the ruminant livestock industry in Europe. *Prev. Vet. Med.* **2020**, *182*, art. no. 105103 (12 s.), doi: 10.1016/j.prevetmed.2020.105103

Chattah, A.K.; Zhang, R.; Mroue, K.H.; Pfund, L.Y.; Longhi, M.R.; Ramamoorthy, A.; & Garnero, C. Investigating albendazole desmotropes by solid-state NMR spectroscopy. *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 731 – 741, doi: 10.1021/mp500539g

Chen, W.; Mook Jr., R.A.; Premont, R.T.; & Wang, J. Niclosamide: Beyond an antihelminthic drug. *Cell. Signal.* **2018**, *41*, 89 – 96, doi: 10.1016/j.cellsig.2017.04.001

Chen, H.; Yang, Zh.; Ding, Ch.; Chu, L.; Zhang, Y.; Terry, K.; Liu, H.; Shen, Q.; & Zhou, J. Discovery of O-alkylamino tethered niclosamide derivatives as potent and orally bioavailable anticancer agents. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 180 – 185, doi: 10.1021/ml3003082

Chevalier, F.D.; Le Clec'h, W.; Eng, N.; Rugel, A.R.; de Assis, R.R.; Oliveira, G.; Holloway, S.P.; Cao, X.; Hart, P.J.; LoVerde, Ph.T.; & Anderson, T.J.C. Independent origins of loss-of-function mutations conferring oxamniquine resistance in a Brazilian schistosome population. *Int. J. Parasitol.* **2016**, *46*, 417 – 424, doi: 10.1016/j.ijpara.2016.03.006

Jankowski, R. Viruses and viral epidemics in the metabolic theory of evolution. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* **2020**, *137*, 297 – 301, doi: 10.1016/j.anorl.2020.05.014

Jeon, S.; Ko, M.; Lee, J.; Choi, I.; Young Byun, S.; Park, S.; Shum, D.; & Kim, S. Identification of antiviral drug candidates against SARS-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2020**, *64*, art. no. e00819-20 (9 s.), doi: 10.1128/AAC.00819-20

Jones, R.M.; Logan, N.B.; Weatherley, A.J.; Little, A.S.; & Smothers, C.D. Activity of doramectin against nematode endoparasites of cattle. *Vet. Parasitol.* **1993**, *49*, 27 – 37, doi: 10.1016/0304-4017(93)90220-h

Juang, Y.-P.; Chou, Y.-T.; Lin, R.-X.; Ma, H.-H.; Chao, T.-L.; Jan, J.-T.; Chang, S.-Y.; & Liang, P.-H. Design, synthesis and biological evaluations of niclosamide analogues against SARS-CoV-2. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *235*, art. no. 114295 (14 s.), doi: 10.1016/j.ejmech.2022

Kaminsky, R.; Gauvry, N.; Schorderet Weber, S.; Skripsky, T.; Bouvier, J.; Wenger, A.; Schroeder, F.; Desaulles, Y.; Hotz, R.; Goebel, T.; Hosking, B.C.; Pautrat, F.; Wieland-Berghausen, S.; & Ducray, P. Identification of the amino-acetonitrile derivative monepantel (AAD 1566) as a new anthelmintic drug development candidate. *Parasitol. Res.* **2008**, *103*, 931 – 939, doi: 10.1007/s00436-008-1080-7

Kanwal, A.; Ahmad, M.; Aslam, S.; Naqvi, S.A.R.; & Saif, M.J. Recent advances in antiviral benzimidazole derivatives: A mini review. *Pharm. Chem. J.* **2019**, *53*, 179 – 187, doi: 10.1007/s11094-019-01976-3

Karadzovska, D.; Seewald, W.; Browning, A.; Smal, M.; Bouvier, J.; & Giraudel, J.M. Pharmacokinetics of monepantel and its sulfone metabolite, monepantel sulfone, after intravenous and oral administration in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* **2009**, *32*, 359 – 367, doi: 10.1111/j.1365-2885.2008.01052.x

• Keri, R.S.; Hiremathad, A.; Budagumpi, S.; & Mallanna Nagaraja, B. Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry. *Chem. Biol. Drug Des.* **2015**, *86*, 19 – 65, doi: 10.1111/cbdd.12462

Kompaníková, J.; Nováková, E.; & Neuschlová, M. Mikrobiológia nielen pre medikov – 2. upravené a doplnené vydanie. Multimediálna podpora výučby klinických a zdravotníckych disciplín, portál Jesseniovej lekárskej fakulty Univerzity Komenského [online]; Vydavateľstvo: Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Bratislava, SR, **2019**; 333 s., ISBN 978-80-8187-069-9, EAN 9788081870699

Köhler, P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. *Int. J. Parasitol.* **2001**, *31*, 336 – 345, doi: 10.1016/s0020-7519(01)00131-x

Krücken, J.; Holden-Dye, L.; Keiser, J.; Prichard, R.K.; Townson, S.; Makepeace, B.L.; Hübner, M.P.; Hahnel, S.R.; Scandale, I.; Harder, A.; & Kulke, D. Development of emodepside as a possible adulticidal

treatment for human onchocerciasis – The fruit of a successful industrial–academic collaboration. *PLoS Pathog.* **2021**, *17*, art. no. e1009682 (21 s.), doi: 0.1371/journal.ppat.1009682

Lago, E.M.; Xavier, R.P.; Teixeira, Th.R.; Silva, L.M.; da Silva Filho, A.A.; & de Moraes, J. Antischistosomal agents: state of art and perspectives. *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 89 – 120, doi: 10.4155/fmc-2017-0112

Lamb, J.; Elliott, T.; Chambers, M.; & Chick, B. Broad spectrum anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus* in Northern NSW of Australia. *Vet. Parasitol.* **2017**, *241*, 48 – 51, doi: 10.1016/j.vetpar.2017.05.008

Lane, J.; Jubb, T.; Shephard, R.; Webb-Ware, J.; & Fordyce, G. Priority List of Endemic Diseases for the Red Meat Industries. Project Report; Meat & Livestock Australia Limited: Sydney, Australia, **2015**; 282 s., ISBN 9781741918946

Lanusse, C.E.; Alvarez, L.I.; & Lifschitz, A.L. Gaining insights into the pharmacology of anthelmintics using *Haemonchus contortus* as a model nematode. *Adv. Parasitol.* **2016**, *93*, 465 – 518, doi: 10.1016/bs.apar.2016.02.014

Lau, N.; & Pluth, M.D. Reactive sulfur species (RSS): Persulfides, polysulfides, potential, and problems. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, *49*, 1 – 8, doi: 10.1016/j.cbpa.2018.08.012

Li, F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu. Rev. Virol.* **2016**, *3*, 237 – 261, doi: 10.1146/annurev-virology-110615-042301

Li, Zh.; Brecher, M.; Deng, Y.-Q.; Zhang, J.; Sakamuru, S.; Liu, B.; Huang, R.; Koetzner, Ch.A.; Allen, Ch.A.; Jones, S.A.; Chen, H.; Zhang, N.-N.; Tian, M.; Gao, F.; Lin, Q.; Banavali, N.; Zhou, J.; Boles, N.; Xia, M.; Kramer, L.D.; Qin, Ch.-F.; & Li, H. Existing drugs as broad-spectrum and potent inhibitors for Zika virus by targeting NS2B–NS3 interaction. *Cell Res.* **2017**, *27*, 1046 – 1064, doi: 10.1038/cr.2017.88

Li, Q.; Sun, M.; Wang, M.; Feng, M.; Yang, F.; Li, L.; Zhao, J.; Chang, C.; Dong, H.; Xie, T.; & Chen, J. Dysregulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling by protein kinases in hepatocellular carcinoma and its therapeutic application. *Cancer Sci.* **2021**, *112*, 1695 – 1706, doi: 10.1111/cas.14861

Li, Zh.; Xu, J.; Lang, Y.; Fan, X.; Kuo, L.; D'Brant, L.; Hu, S.; Samrat, S.K.; Trudeau, N.; Tharappel, A.M.; Rugenstein, N.; Koetzner, Ch.A.; Zhang, J.; Chen, H.; Kramer, L.D.; Butler, D.; Zhang, Q.-Y.; Zhou, J.; & Li, H. JMX0207, a niclosamide derivative with improved pharmacokinetics, suppresses Zika virus infection both *in vitro* and *in vivo*. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6*, 2616 – 2628, doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00217

Liu, M.; Kumar Panda, S.; & Luyten, W. Plant-based natural products for the discovery and development of novel anthelmintics against *Nematodes*. *Biomolecules* **2020**, *10*, art. no. 426 (22 s.), doi: 10.3390/biom10030426

Liu, Ch.; Lou, W.; Zhu, Y.; Nadiminty, N.; Schwartz, Ch.T.; Evans, Ch.P.; & Gao, A.C. Niclosamide inhibits androgen receptor variants expression and overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer. Res.* **2014**, *20*, 3198 – 3210, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3296

Lu, D.; Ma, Zh.; Zhang, T.; Zhang, X.; & Wu, B. Metabolism of the anthelmintic drug niclosamide by cytochrome P450 enzymes and UDP-glucuronosyltransferases: metabolite elucidation and main contributions from CYP1A2 and UGT1A1. *Xenobiotica* **2016**, *46*, 1 – 13, doi: 10.3109/00498254.2015.1047812

Mahdy, H.A.; Ibrahim, M.K.; Metwaly, A.M.; Belal, A.; Mehany, A.B.M.; El-Gamal, K.M.A.; El-Sharkawy, A.; Elhendawy, M.A.; Radwan, M.M.; Elsohly, M.A.; & Eissa, I.H. Design, synthesis, molecular modeling, *in vivo* studies and anticancer evaluation of quinazolin-4(3H)-one derivatives as potential VEGFR-2 inhibitors and apoptosis inducers. *Bioorg. Chem.* **2020**, *94*, art. no. 103422 (25 s.), doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103422

Maizels, R.M.; & Denham, D.A. Diethylcarbamazine (DEC): Immunopharmacological interactions of an anti-filarial drug. *Parasitol.* **1992**, *105* (Suppl.), S49 – S60, doi: 10.1017/s0031182000075351

Marcos, L.; Maco, V.; & Terashima, A. Triclabendazole for the treatment of human fascioliasis and the threat of treatment failures. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* **2021**, *19*, 817 – 823, doi: 10.1080/14787210.2021.1858798

Marrugal-Lorenzo, J.A.; Serna-Gallego, A.; Berastegui-Cabrera, J.; Pachón, J.; & Sánchez-Céspedes, J. Repositioning salicylanilide anthelmintic drugs to treat adenovirus infections. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, art. no. 17 (10 s.), doi: 10.1038/s41598-018-37290-3

Martin, J.R. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet. J.* **1997**, *154*, 11 – 34, doi: 10.1016/s1090-0233(05)80005-x

Martin, R.J.; Robertson, A.P.; & Choudhary, Sh. Ivermectin: An anthelmintic, an insecticide, and much more. *Trends Parasitol.* **2021**, *37*, 48 – 64, doi: 10.1016/j.pt.2020.10.005

Michiels, M.; Meuldermans, W.; & Heykans, J. The metabolism and fate of closantel (Flukiver) in sheep and cattle. *Drug Metab. Rev.* **1987**, *18*, 235 – 251, doi: 10.3109/03602538708998307

Momtazi-borojeni, A.A.; Abdollahi, E.; Ghasemi, F.; Caraglia, M.; & Sahebkar, A. The novel role of pyrvinium in cancer therapy. *J. Cell. Physiol.* **2018**, *233*, 2871 – 2881, doi: 10.1002/jcp.26006

Montresor, A.; Mupfasoni, D.; Mikhailov, A.; Mwinzi, P.; Lucianez, A.; Jamsheed, M.; Gasimov, E.; Warusavithana, S.; Yajima, A.; Bisoffi, Z.; Buonfrate, D.; Steinmann, P.; Utzinger, J.; Levecke, B.; Vlaminc, J.; Cools, P.; Vercruyse, J.; Cringoli, G.; Rinaldi, L.; Blouin, B.; & Gyorkos, Th.W. The global progress of soil-transmitted helminthiasis control in 2020 and World Health Organization targets for 2030. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2020**, *14*, art. no. e0008505 (17 s.), doi: 10.1371/journal.pntd.0008505

Mook Jr., R.A.; Chen, M.; Lu, J.; Barak, L.S.; Lyerly, H.K.; & Chen, W. Small molecule modulators of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2187 – 2191, doi: 10.1016/j.bmcl.2013.01.101

Mook Jr., R.A.; Wang, J.; Ren, X.-R.; Chen, M.; Spasojevic, I.; Barak, L.S.; Lyerly, H.K.; & Chen, W. Structure–activity studies of Wnt/ $\beta$ -catenin inhibition in the niclosamide chemotype: Identification of derivatives with improved drug exposure. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5829 – 5838, doi: 10.1016/j.bmc.2015.07.001

Morgan, R.S.; Tatsch, C.E.; Gushard, R.H.; McAdon, J.M.; & Warme, P.K. Chains of alternating sulfur and  $\pi$ -bonded atoms in eight small proteins. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1978**, *11*, 209 – 217, doi: 10.1111/j.1399-3011.1978.tb02841.x

Mourad, A.; & Perfect, J.R. Present and future therapy of *Cryptococcus* infections. *J. Fungi (Basel)* **2018**, *4*, art. no. 79 (10 s.), doi: 10.3390/jof4030079

Musumeci, F.; Radi, M.; Brullo, Ch.; & Schenone, S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors: drugs and new inhibitors. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10797 – 10822, doi: 10.1021/jm301085w

Mühlig, A.K.; Lee, J.Y.; Kemper, M.J.; Kronbichler, A.; Yang, J.W.; Lee, J.M.; Shin, J.I.; & Oh, J. Levamisole in children with idiopathic nephrotic syndrome: Clinical efficacy and pathophysiological aspects. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, art. no. 860 (16 s.), doi: 10.3390/jcm8060860

Nageshwari, B.; & Merugu, R. Effect of levamisole on expression of CD138 and interleukin-6 in human multiple myeloma cell lines. *Indian J. Cancer* **2017**, *54*, 566 – 571, doi: 10.4103/ijc.IJC\_349\_17

• Nath, J.; Paul, R.; Ghosh, S.K.; Paul, J.; Singha, B.; & Debnath, N. Drug repurposing and relabeling for cancer therapy: Emerging benzimidazole antihelminthics with potent anticancer effects. *Life Sci.* **2020**, *258*, art. no. 118189 (16 s.), doi: 10.1016/j.lfs.2020.118189

Oae, Sh.; & Doi, T. Organic Sulfur Chemistry: Structure and Mechanism (Takahashi Doi, J., Ed.); CRC Press, Taylor & Francis Group: Boca Raton, USA, **1991**; 443 s., ISBN 13 978-1-315-89617-5 (hbk), ISBN 13 978-1-351-07527-5 (ebk), doi: 10.1201/9781351075275

Palmeirim, M.S.; Specht, S.; Scandale, I.; Gander-Meisterernst, I.; Chabicovsky, M.; & Keiser, J. Preclinical and clinical characteristics of the trichuricidal drug oxantel pamoate and clinical development plans: A review. *Drugs* **2021**, *81*, 907 – 921, doi: 10.1007/s40265-021-01505-1

• Patrick, G.L. Part C – Drug discovery, design, and development. Case study 4: The design of oxamniquine. *In: An Introduction to Medicinal Chemistry*, 5. Vyd. (Patrick, G.L., Ed.); Oxford University Press: Oxford, Veľká Británie, **2013**; 305 – 310, ISBN-10 9780199697397, ISBN-13 978-0199697397

Pennington, L.D.; Bartberger, M.D.; Croghan, M.D.; Andrews, K.L.; Ashton, K.S.; Bourbeau, M.P.; Chen, J.; Chmait, S.; Cupples, R.; Fotsch, Ch.; Helmering, J.; Hong, F.-T.; Hungate, R.W.; Jordan, S.R.; Kong, K.; Liu, L.; Michelsen, K.; Moyer, C.; Nishimura, N.; Norman, M.H.; Reichelt, A.; Siegmund, A.C.; Sivits, G.; Tadesse, S.; Tegley, Ch.M.; Van, G.; Yang, K.C.; Yao, G.; Zhang, J.; Lloyd, D.J.; Hale, C.; & St. Jean Jr., D.J. Discovery and structure-guided optimization of diarylmethanesulfonamide disrupters of glucokinase-glucokinase regulatory protein (GK-GKRP) binding: Strategic use of a N → S ( $n_N \rightarrow \sigma^*_{S-X}$ ) interaction for conformational constraint. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9663 – 9679, doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b01367

Pica-Mattoccia, L.; Carlini, D.; Guidi, A.; Cimica, V.; Vigorosi, F.; & Cioli, D. The schistosome enzyme that activates oxamniquine has the characteristics of a sulfotransferase. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2006**, *101* (Suppl. 1), 307 – 312, doi: 10.1590/s0074-02762006000900048

Piessens, W.F.; & Beldekas, M. Diethylcarbamazine enhances antibody-mediated cellular adherence to *Brugia malayi* microfilariae. *Nature* **1979**, *282*, 845 – 847, doi: 10.1038/282845a0

Pitterna, Th.; Cassayre, J.; Hüter, O.F.; Jung, P.M.J.; Maienfisch, P.; Murphy Kessabi, F.; Quaranta, L.; & Tobler, H. New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4085 – 4095, doi: 10.1016/j.bmc.2008.12.069

Politzer, P.; Murray, J.S.; & Concha, M.C. Halogen bonding and the design of new materials: organic bromides, chlorides and perhaps even fluorides as donors. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 643 – 650, doi: 10.1007/s00894-007-0176-9

Pranzo, M.B.; Cruickshank, D.; Coruzzi, M.; Caira, M.R.; & Bettini, R. Enantiotropically related albendazole polymorphs. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *3731* – 3742, doi: 10.1002/jps.22072

Pullan, R.L.; Smith, J.L.; Jasarasaria, R.; & Brooker, S.J. Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasit. Vectors* **2014**, *7*, art. no. 37 (19 s.), doi: 10.1186/1756-3305-7-37

Ren, X.; Duan, L.; He, Q.; Zhang, Zh.; Zhou, Y.; Wu, D.; Pan, J.; Pei, D.; & Ding, K. Identification of niclosamide as a new small-molecule inhibitor of the STAT3 signaling pathway. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 454 – 459, doi: 10.1021/ml100146z

• Ribeiro da Silva, V.B.; Leiva Campos, B.R.K.; Ferreira de Oliveira, J.; Decout, J.-L.; & do Carmo Alves de Lima, M. Medicinal chemistry of antischistosomal drugs: Praziquantel and oxamniquine. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3259 – 3277, doi: 10.1016/j.bmc.2017.04.031

Riel, M.A.; Kyle, D.E.; Bhattacharjee, A.K.; & Milhous, W.K. Efficacy of proton pump inhibitor drugs against *Plasmodium falciparum* *in vitro* and their probable pharmacophores. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 2627 – 2632, doi: 10.1128/AAC.46.8.2627-2632.2002

Robinson, Ch.M.; Singh, G.; Lee, J.Y.; Dehghan, Sh.; Rajaiya, J.; Liu, E.B.; Yousuf, M.A.; Betensky, R.A.; Jones, M.S.; Dyer, D.W.; Seto, D.; & Chodosh, J. Molecular evolution of human adenoviruses. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, art. no. 1812 (7 s.), doi: 10.1038/srep01812



Rufener, L.; Keiser, J.; Kaminsky, R.; Mäser, P.; & Nilsson, D. Phylogenomics of ligand-gated ion channels predicts monepantel effect. *PLoS Pathog.* **2010**, *6*, art. no. e1001091 (11 s.), doi: 10.1371/journal.ppat.1001091

Sawant, R.; & Kawade, D. Synthesis and biological evaluation of some novel 2-phenyl benzimidazole-1-acetamide derivatives as potential anthelmintic agents. *Acta Pharm.* **2011**, *61*, 353 – 361, doi: 10.2478/v10007-011-0029-z

• Scott, K.A.; & Njardarson, J.T. Analysis of US FDA-approved drugs containing sulfur atoms. *Top. Curr. Chem. (Cham.)* **2018**, *376*, art. no. 5 (34 s.), doi: 10.1007/s41061-018-0184-5

Scott, I.; Pomroy, W.E.; Kenyon, P.R.; Smith, G.; Adlington, B.; & Moss, A. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet. Parasitol.* **2013**, *198*, 166 – 171, doi: 10.1016/j.vetpar.2013.07.037

Shamim, Kh.; Xu, M.; Hu, X.; Lee, E.M.; Lu, X.; Huang, R.; Shah, P.; Xu, X.; Chen, C.Z.; Shen, M.; Guo, H.; Chen, L.; Itkin, Z.; Eastman, R.T.; Shinn, P.; Klumpp-Thomas, C.; Michael, S.; Simeonov, A.; Lo, D.C.; Ming, G.-L.; Song, H.; Tang, H.; Zheng, W.; & Huang, W. Application of niclosamide and analogs as small molecule inhibitors of Zika virus and SARS-CoV-2 infection. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *40*, art. no. 127906 (12 s.), doi: 10.1016/j.bmcl.2021.127906

Sharma, S. Treatment of filariasis – diethylcarbamazine and its congeners. *Pharm. Res.* **1986**, *3*, 75 – 80, doi: 10.1023/A:1016385118265

Sheehan, D.J.; Sheehan, S.M.; & Marchiondo, A.A. Discovery and chemistry of pyrantel, morantel and oxantel. *In: Pyrantel Parasiticide Therapy in Humans and Domestic Animals* (Marchiondo, A.A., Ed.); Elsevier Academic Press: Londýn, Velká Británie, **2016**; 1 – 9, doi: 10.1016/B978-0-12-801449-3.00012-0

Solana, H.D.; Rodriguez, J.A.; & Lanusse, C.E. Comparative metabolism of albendazole and albendazole sulphoxide by different helminth parasite. *Parasitol. Res.* **2001**, *87*, 275 – 280, doi: 10.1007/pl00008578

Solvago, I.; & Bond, A. Expanding the structural landscape of niclosamide: a high *Z'* polymorph, two new solvates and monohydrate *HA*. *Acta Crystallogr. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 394 – 401, doi: 10.1107/S2053229615005847

Sturm, P.; Cory, M.; & Henry, D.W. Antifilarial agents. 3-Aminopyrrolidine and 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane derivatives as analogues of diethylcarbamazine. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1333 – 1337, doi: 10.1021/jm00220a021

Surur, A.Sh.; Schulig, L.; & Link, A. Interconnection of sulfides and sulfoxides in medicinal chemistry. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci. (Weinheim)* **2019**, *352*, art. no. e1800248 (11 s.), doi: 10.1002/ardp.201800248

Sutar, Y.; Fulton, S.R.; Paul, S.; Altamirano, S.; Mhatre, S.; Saeed, H.; Patel, P.; Mallick, S.; Bhat, R.; Patravale, V.B.; Chauhan, H.; Nielsen, K.; & Date, A.A. Docusate-based ionic liquids of anthelmintic benzimidazoles show improved pharmaceutical processability, lipid solubility, and *in vitro* activity against *Cryptococcus neoformans*. *ACS Infect. Dis.* **2021**, *7*, 2637 – 2649, doi: 10.1021/acsinfecdis.1c00063

Şişman, T. Dichlorvos-induced developmental toxicity in zebrafish. *Toxicol. Ind. Health* **2010**, *26*, 567 – 573, doi: 10.1177/0748233710373089

Tang, Zh.; Muñoz Acuña, U.; Freitas Fernandes, N.; Chettiar, S.; Li, P.-K.; & Carcache de Blanco, E. Structure–activity relationship of niclosamide derivatives. *Anticancer Res.* **2017**, *37*, 2839 – 2843, doi: 10.21873/anticancer.11635

Taylor, A.B.; Pica-Mattoccia, L.; Polcaro, Ch.M.; Donati, E.; Cao, X.; Basso, A.; Guidi, A.; Rugel, A.R.; Holloway, S.P.; Anderson, T.J.C.; Hart, P.J.; Cioli, D.; & LoVerde, Ph.T. Structural and functional

characterization of the enantiomers of the antischistosomal drug oxamniquine. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2015**, *9*, art. no. e0004132 (13 s.), doi: 10.1371/journal.pntd.0004132

Tyagi, R.; Reddy Maddirala, A.; Elfawal, M.; Fischer, Ch.; Bulman, Ch.A.; Rosa, B.A.; Gao, X.; Chugani, R.; Zhou, M.; Helander, J.; Brindley, P.J.; Tseng, Ch.-Ch.; Greig, I.R.; Sakanari, J.; Wildman, S.A.; Aroian, R.; Janetka, J.W.; & Mitreva, M. Small molecule inhibitors of metabolic enzymes repurposed as a new class of anthelmintics. *ACS Infect. Dis.* **2018**, *4*, 1130 – 1145, doi: 10.1021/acsinfectdis.8b00090

Valentim, C.L.L.; Cioli, D.; Chevalier, F.D.; Cao, X.; Taylor, A.B.; Holloway, S.P.; Pica-Mattocchia, L.; Guidi, A.; Basso, A.; Tsai, I.J.; Berriman, M.; Carvalho-Queiroz, C.; Almeida, M.; Aguilar, H.; Frantz, D.E.; Hart, J.P.; LoVerde, Ph.T.; & Anderson, T.J.C. Genetic and molecular basis of drug resistance and species-specific drug action in schistosome parasites. *Science* **2013**, *342*, 1385 – 1389, doi: 10.1126/science.1243106

• Vasava, M.S.; Bhoi, M.N.; Rathwa, S.K.; Jethava, D.J.; Acharya, P.T.; Patel, Dh.P.; & Patel, H.D. Benzimidazole: A milestone in the field of medicinal chemistry. *Mini Rev. Med. Chem.* **2020**, *20*, 532 – 565, doi: 10.2174/1389557519666191122125453

Veerasamy, R.; Roy, A.; Karunakaran, R.; & Rajak, H. Structure–activity relationship analysis of benzimidazoles as emerging anti-inflammatory agents: An overview. *Pharmaceuticals (Basel)* **2021**, *14*, art. no. 663 (31 s.), doi: 10.3390/ph14070663

Velík, J.; Balihaorová, V.; Fink-Gremmels, J.; Bull, S.; Lamka, J.; & Skálová, L. Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. *Res. Vet. Sci.* **2004**, *76*, 95 – 108, doi: 10.1016/j.rvsc.2003.08.005

Vendrell-Navarro, G.; Scheible, H.; Lignet, F.; Burt, H.; Luepfert, Ch.; Marx, A.; Abila, N.; Swart, P.; & Perrin, D. Insights into praziquantel metabolism and potential enantiomeric cytochrome P450-mediated drug–drug interaction. *Drug Metab. Dispos.* **2020**, *48*, 481 – 490, doi: 10.1124/dmd.119.089888

Vural, G.; Yardimci, M.; Kocak, M.; Yasar, T.Ö.; Kurt, A.; Harem, I.S.; Carradori, S.; Sciamanna, I.; Siles-Lucas, M.; Fabiani, M.; Hemphill, A.; Lundström-Stadelmann, B.; Cirilli, R.; & Casulli, A. Efficacy of novel albendazole salt formulations against secondary cystic echinococcosis in experimentally infected mice. *Parasitology* **2020**, *147*, 1425 – 1432, doi: 10.1017/S0031182020001225

Waechter, A.; Cezanne, B.; Maillard, D.; Sun, R.; Wang, S.; Wang, J.; & Harder, A. Praziquantel – 50 years of research. *ChemMedChem.* **2023**, *18*, art. no. e202300154 (11 s.), doi: 10.1002/cmdc.202300154

Wachsman, M.; Petty, B.G.; Cundy, K.C.; Jaffe, H.S.; Fisher, P.E.; Pastelak, A.; & Lietman, P.S. Pharmacokinetics, safety and bioavailability of HPMPC (cidofovir) in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antiviral Res.* **1996**, *29*, 153 – 161, doi: 10.1016/0166-3542(95)00829-2

Wan, X.; Zhang, S.-Y.; Zhang, H.; Zhai, J.; Huang, J.; Chen, A.-l.; & Wang, J.-d. New tenvermectin analogs obtained by microbial conversion with *Saccharopolyspora erythraea*. *J. Antibiot.* **2017**, *70*, 190 – 192, doi: 10.1038/ja.2016.91

Wang, T.; Stevens, J.S.; Vetter, T.; Whitehead, G.F.S.; Vitorica-Yrezabal, I.J.; Hao, H.; & Cruz-Cabeza, A.J. Salts, cocrystals, and ionic cocrystals of a „simple“ tautomeric compound. *Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 6973 – 6983, doi: 10.1021/acs.cgd.8b01159

Wang, X.; Wu, K.; Fang, L.; Yang, X.; Zheng, N.; Du, Z.; Lu, Y.; Xie, Z.; Liu, Zh.; Zuo, Zh.; & Ye, F. Discovery of *N*-substituted sulfamoylbenzamide derivatives as novel inhibitors of STAT3 signaling pathway based on niclosamide. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *218*, art. no. 113362 (15 s.), doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113362

Wani, W.Y.; Sunkaria, A.; Sharma, D.R.; Kandimalla, R.J.L.; Kaushal, A.; Gerace, E.; Chiarugi, A.; & Gill, K.D. Caspase inhibition augments dichlorvos-induced dopaminergic neuronal cell death by

increasing ROS production and PARP1 activation. *Neuroscience* **2014**, *258*, 1 – 15, doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.004

Wei, W.; Cherukupalli, S.; Jing, L.; Liu, X.; & Zhan, P. Fsp3: A new parameter for drug-likeness. *Drug Discov. Today* **2020**, *25*, 1839 – 1845, doi: 10.1016/j.drudis.2020.07.017

Wolford, A.; McDonald, Th.S.; Eng, H.; Hansel, S.; Chen, Y.; Bauman, J.; Sharma, R.; & Kalgutkar, A.S. Immune-mediated agranulocytosis caused by the cocaine adulterant levamisole: a case for reactive metabolite(s) involvement. *Drug Metab. Dispos.* **2012**, *40*, 1067 – 1075, doi: 10.1124/dmd.112.045021

Woods, D.J.; Maeder, S.J.; Robertson, A.P.; Martin, R.J.; Geary, T.G.; Thompson, D.P.; Johnson, S.S.; & Conder, G.A. Discovery, mode of action, and commercialization of derquantel. In: *Parasitic Helminths: Targets, Screens, Drugs, and Vaccines* (Caffery, C.R.; & Selzner, P.M., Eds.); Wiley & Blackwell: Weinheim, SRN, **2012**; 297 – 307, doi: 10.1002/9783527652969.ch18

Wu, Zh.; Lee, D.; Joo, J.; Shin, J.-H.; Kang, W.; Oh, S.; Lee, D.Y.; Lee, S.-J.; Yea, S.S.; Lee, H.S.; Lee, T.; & Li, K.-H. CYP2J2 and CYP2C19 are the major enzymes responsible for metabolism of albendazole and fenbendazole in human liver microsomes and recombinant P450 assay systems. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 5448 – 5456, doi: 10.1128/AAC.00843-13

Wu, M.M.; Zhang, Z.; Tong, Ch.W.S.; Yan, V.W.; Cho, W.C.S.; & To, K.K.W. Repurposing of niclosamide as a STAT3 inhibitor to enhance the anticancer effect of chemotherapeutic drugs in treating colorectal cancer. *Life Sci.* **2020**, *262*, art. no. 118522 (12 s.), doi: 10.1016/j.lfs.2020.118522

Xiang, M.; Cao, Y.; Fan, W.; Chen, L.; & Mo, Y. Computer-aided drug design: lead discovery and optimization. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* **2012**, *15*, 328 – 337, doi: 10.2174/138620712799361825

Xu, J.; Berastegui-Cabrera, J.; Chen, H.; Pachón, J.; Zhou, J.; & Sánchez-Céspedes, J. Structure–activity relationship studies on diversified salicylamide derivatives as potent inhibitors of human adenovirus infection. *J. Med. Chem.* **2020a**, *63*, 3142 – 3160, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01950

Xu, J.; Berastegui-Cabrera, J.; Ye, N.; Carretero-Ledesma, M.; Pachón-Díaz, J.; Chen, H.; Pachón-Ibáñez, M.E.; Sánchez-Céspedes, J.; & Zhou, J. Discovery of novel substituted *N*-(4-amino-2-chlorophenyl)-5-chloro-2-hydroxybenzamide analogues as potent human adenovirus inhibitors. *J. Med. Chem.* **2020b**, *63*, 12830 – 12852, doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01226

Xu, J.; Shi, P.-Y.; Li, H.; & Zhou, J. Broad spectrum antiviral agent niclosamide and its therapeutic potential. *ACS Infect. Dis.* **2020c**, *6*, 909 – 915, doi: 10.1021/acsinfecdis.0c00052

• Yadav, G.; & Ganguly, S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 419 – 443, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.11.053

Yan, Y.; Shin, W.I.; Pang, Y.X.; Meng, Y.; Lai, J.; You, C.; Zhao, H.; Lester, E.; Wu, T.; & Pang, Ch.H. The first 75 days of novel coronavirus (SARS-CoV-2) outbreak: Recent advances, prevention, and treatment. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, art. no. E2323 (23 s.), doi: 10.3390/ijerph17072323

Yu, H.; & Jove, R. The STATs of cancer – new molecular targets come of age. *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4*, 97 – 105, doi: 10.1038/nrc1275

Yu, F.; Yu, Ch.; Li, F.; Zuo, Y.; Wang, Y.; Yao, L.; Wu, Ch.; Wang, Ch.; & Ye, L. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in cancers and targeted therapies. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2021**, *6*, art. no. 307 (24 s.), doi: 10.1038/s41392-021-00701-5

Zajíčková, M.; Nguyen, L.Th.; Skálová, L.; Raisová Stuchlíková, L.; & Matoušková, P. Anthelmintics in the future: current trends in the discovery and development of new drugs against gastrointestinal nematodes. *Drug Discov. Today* **2020**, *25*, 430 – 437, doi: 10.1016/j.drudis.2019.12.007

Zhang, Q.; Bai, P.; Zheng, Ch.; Cheng, Y.; Wang, T.; & Lu, X. Design, synthesis, insecticidal activity and molecular docking of doramectin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2387 – 2396, doi: 10.1016/j.bmc.2018.12.040

Zhang, Zh.-Q.; Njus, J.M.; Sandman, D.J.; Guo, Ch.; Foxman, B.M.; Erk, P.; & van Gelder, R. Diiminoisoindoline: tautomerism, conformations, and polymorphism. *Chem. Commun. (Camb.)* **2004**, *7*, 886 – 887, doi: 10.1039/b400111g

• Zhang, H.; Xu, H.; Ashby Jr., Ch.R.; Assaraf, Y.G.; Chen, Zh.-Sh.; & Liu, H.-M. Chemical molecular-based approach to overcome multidrug resistance in cancer by targeting P-glycoprotein (P-gp). *Med. Res. Rev.* **2021**, *41*, 525 – 555, doi: 10.1002/med.21739

• Zhao, H.; & Dietrich, J. Privileged scaffolds in lead generation. *Expert Opin. Drug Discov.* **2015**, *10*, 781 – 790, doi: 10.1517/17460441.2015.1041496

Zhu, S.; Zhang, Ch.; Huang, L.S.; Zhang, X.-Q.; Xu, Y.; Fang, X.; Zhou, J.; Wu, M.; Schooley, R.T.; Huang, Z.; & An, J. Discovery and computational analyses of novel small molecule Zika virus inhibitors. *Molecules* **2019**, *24*, art. no. 1465 (18 s.), doi: 10.3390/molecules24081465

Zhu, L.; Zhang, Sh.; Lu, F.; Zhang, K.; Han, Q.; Ying, Q.; Zhang, X.; Zhang, C.; Zhou, Sh.; & Chen, A. Cross-resistance, fitness costs, and biochemical mechanism of laboratory selected resistance to tenvermectin A in *Plutella xylostella*. *Pest. Manage. Sci.* **2021**, *77*, 2826 – 2835, doi: 10.1002/ps.6317

Zou, S.; Tong, Q.; Liu, B.; Huang, W.; Tian, Y.; & Fu, X. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy. *Mol. Cancer* **2020**, *19*, art. no. 145 (19 s.), doi: 10.1186/s12943-020-01258-7

Zouré, H.G.M.; Wanji, S.; Noma, M.; Amazigo, U.V.; Diggle, P.J.; Tekle, A.H.; & Remme, J.H.F. The geographic distribution of *Loa loa* in Africa: results of large-scale implementation of the Rapid Assessment Procedure for Loiasis (RAPLOA). *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2011**, *5*, art. no. e1210 (11 s.), doi: 10.1371/journal.pntd.0001210

## 4 PRÍLOHA

**Príloha 1 – tabuľka P1** Klasifikácia vybraných parazitov (negatívne) ovplyvňujúcich orgánové systémy / orgány v organizme (Mohan, A.; & Bhargav, K.M. Host–parasite relationship and clinical manifestations. *In: Textbook of Parasitic Zoonoses. Microbial Zoonoses* (Parija, S.Ch.; & Chaudhury, A., Eds.); Springer Nature Singapore: Singapur, 2022; 11 – 19, doi: 10.1007/978-981-16-7204-0\_2; literatúra je uvedená v kapitole 1.6)

Systém v organizme	Protozoa	Nematodes	Cestodes	Trematodes
Gastrointestinálny trakt	<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia</i> , <i>Balantidium coli</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Isospora</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Enterobius vermicularis</i> , pôvodcovia ankylostomózy, <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Capillaria</i> , <i>Trichostrongylus</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i>	<i>Diphyllobothrium latum</i> , <i>Taenia saginata</i> a <i>T. solium</i> , <i>Hymenolepis nana</i>	<i>Fasciolopsis buski</i> , <i>Schistosoma mansoni</i> a <i>S. japonicum</i>
Respiračný systém	<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Cryptosporidium</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> , <i>Dirofilaria</i> spp., <i>Toxocara</i> spp., pôvodcovia filariázy	<i>Echinococcus granulosus</i>	<i>Paragonimus westermani</i> , <i>Schistosoma</i> spp.
Centrálny nervový systém	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> a <i>T. cruzi</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Leishmania</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Gnathostoma</i> , <i>Angiostrongylus</i> , <i>Toxocara</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Baylisascaris</i> , <i>Dracunculus</i> , <i>Onchocerca volvulus</i>	<i>Taenia solium</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Sparganum larva</i>	<i>Schistosoma</i> , <i>Paragonimus</i>
Oko	<i>Acanthamoeba</i> , <i>Giardia</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Angiostrongylus</i> , <i>Trichinella</i> , <i>Brugia</i> , <i>Dirofilaria</i> , <i>Loa loa</i> , <i>Onchocerca</i> , <i>Toxocara</i>	<i>Taenia solium</i> , <i>Echinococcus</i>	<i>Schistosoma</i> , <i>Fasciola</i>

**Príloha 1 – tabuľka P1 Pokračovanie**

<b>Systém v organizme</b>	<b>Protozoa</b>	<b>Nematodes</b>	<b>Cestodes</b>	<b>Trematodes</b>
Oko (pokračovanie)	<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Thelazia, Baylisascaris, Wuchereria bancrofti</i>	–	–
Obehový systém, lymfatický systém	<i>Plasmodium spp., Babesia, Toxoplasma, Leishmania spp., Trypanosoma cruzi a T. brucei</i>	<i>Wuchereria bancrofti, Brugia spp., Mansonella spp.</i>	–	<i>Schistosoma</i>
Kardiovaskulárny systém	<i>Trypanosoma cruzi a T. brucei, Entamoeba histolytica, Toxoplasma gondii, Naegleria fowleri, Sarcocystis spp.</i>	<i>Trichinella spp., Dirofilaria spp.,</i>	<i>Echinococcus granulosus, Taenia solium</i>	–
Pečeň, žlčové cesty	<i>Entamoeba histolytica, Plasmodium, Babesia, Trypanosoma cruzi a T. brucei, Leishmania, Toxoplasma gondii, Cryptosporidium, Cystoisospora</i>	<i>Toxocara, Capillaria, Strongyloides, Ascaris</i>	<i>Echinococcus</i>	<i>Schistosoma, Fasciola, Opisthorchis, Clonorchis</i>
Genitourinárny systém	–	<i>Wuchereria bancrofti, Onchocerca volvulus, Dioctophyme renale</i>	<i>Echinococcus, Taenia solium</i>	<i>Schistosoma</i>
Koža, mäkké tkanivá, svaly	<i>Trypanosoma brucei a T. cruzi, Leishmania, Entamoeba histolytica</i>	<i>Gnathostoma, pôvodcovia ankylostomózy, Trichinella, Dirofilaria, Onchocerca, Loa loa, Mansonella</i>	<i>Echinococcus, Taenia solium, Sparganum larva</i>	<i>Schistosoma</i>

## Príloha 2 – Zoznam použitej a odporúčanej literatúry pri koncipovaní kapitol *Predhovor a Úvod*

- Cai, P.; Gobert, G.N.; & McManus, D.P. MicroRNAs in parasitic helminthiasis: Current status and future perspectives. *Trends Parasitol.* **2016**, *32*, 71 – 86, doi: 10.1016/j.pt.2015.09.003
- Callejas, B.E.; Martínez-Saucedo, D.; & Terrazas, L.I. Parasites as negative regulators of cancer. *Biosci. Rep.* **2018**, *38*, art. no. BSR20180935 (8 s.), doi: 10.1042/BSR20180935
- Dunne, D.W.; & Cooke, A. A worm's eye view of the immune system: consequences for evolution of human autoimmune disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2005**, *5*, 420 – 426, doi: 10.1038/nri1601
- He, X.; Xie, J.; Zhang, D.; Su, Q.; Sai, X.; Bai, R.; Chen, Ch.; Luo, X.; Gao, G.; & Pan, W. Recombinant adeno-associated virus-mediated inhibition of microRNA-21 protects mice against the lethal schistosome infection by repressing both IL-13 and transforming growth factor beta 1 pathways. *Hepatology* **2015**, *61*, 2008 – 2017, doi: 10.1002/hep.27671
- Chellan, P.; & Sadler, P.J. Enhancing the activity of drugs by conjugation to organometallic fragments. *Chemistry* **2020**, *26*, 8676 – 8688, doi: 10.1002/chem.201904699
- Jones, R. Manure Matters: Historical, Archaeological and Ethnographic Perspectives, 1. Vyd. (Jones, R., Ed.); Ashgate Publishing Limited: Farnham, Veľká Británia, **2012**; 249 s., ISBN 9781138107625
- Ledger, M.L.; & Mitchell, P.D. Tracing zoonotic parasite infections throughout human evolution. *Int. J. Osteoarchaeol.* **2022**, *32*, 553 – 564, doi: 10.1002/oa.2786
- Mohan, A.; & Bhargav, K.M. Host–parasite relationship and clinical manifestations. In: Textbook of Parasitic Zoonoses. Microbial Zoonoses (Parija, S.Ch.; & Chaudhury, A., Eds.); Springer Nature Singapore: Singapur, **2022**; 11 – 19, doi: 10.1007/978-981-16-7204-0\_2 (literatúra je uvedená aj v kapitole 1.6)
- Moss, W.; Shah, S.N.; & Morrow, R.H. The history of malaria and its control. In: International Encyclopedia of Public Health (Quah, S.R.; & Heggenhougen, H.K., Eds.); Elsevier Academic Press (elektronická verzia) **2008**; 389 – 398, doi: 10.1016/B978-012373960-5.00374-9
- Sobotková, K.; Parker, W.; Levá, J.; Růžková, J.; Lukeš, J.; & Jirků Pomajbíková, K. Helminth therapy – from the parasite perspective. *Trends Parasitol.* **2019**, *35*, 501 – 515, doi: 10.1016/j.pt.2019.04.009
- Subash, K.R.; & Padmavathi, Sh. Chemotherapy of parasitic infections. In: Textbook of Parasitic Zoonoses. Microbial Zoonoses (Parija, S.Ch.; & Chaudhury, A., Eds.); Springer Nature Singapore: Singapur, **2022**; 75 – 82, doi: 10.1007/978-981-16-7204-0\_8
- Van Tong, H.; Brindley, P.J.; Meyer, Ch.G.; & Velavan, Th.P. Parasite infection, carcinogenesis and human malignancy. *EBioMedicine* **2017**, *15*, 12 – 23, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.11.034
- World Health Organization. The NTD road map: together towards 2030, **2019**. Dostupné na webovom sídle: <https://www.who.int/teams/control-of-neglected-tropical-diseases> (prístup: 18. november 2022)

**Príloha 3 – tabuľka P2** Zoznam abecedne usporiadaných **antiparazitárne** účinkujúcich liečiv v registrovaných liekoch pre použitie v humánnej medicíne / schválených veterinárnych prípravkoch, resp. liečiv používaných v kombinovanej terapii (ADC-číselník (PharmINFO, Bratislava, 2023), dostupné na webovom sídle: <https://www.adc.sk/> (prístup: 13. január 2023); Ústav štátnej kontroly biopreparátov a liečiv Nitra, dostupné na webovom sídle: [http://www.uskvbl.sk/?page\\_id=62](http://www.uskvbl.sk/?page_id=62) (prístup: 13. január 2023; *literatúra je uvedená v kapitole 1.6*)

---

**Liečivo; CAS**

Chemické pomenovanie

---

**Abamektín** – zmes **abamektínu B<sub>1a</sub>** a **abamektínu B<sub>1b</sub>**

**Abamektín B<sub>1a</sub>**; CAS: 65195-55-3

(1'R,2R,3S,4'S,6S,8'R,10'E,12'S,13'S,14'E,16'E,20'R,21'R,24'S)-2-[(2S)-Bután-2-yl]-21',24'-dihydroxy-12'-[(2R,4S,5S,6S)-5-[(2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-metoxo-6-metyloxán-2-yl]oxy-4-metoxo-6-metyloxán-2-yl]oxy-3,11',13',22'-tetrametylspiro[2,3-dihdropyrán-6,6'-3,7,19-trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentakoza-10,14,16,22-tetraén]-2'-ón

**Abamektín B<sub>1b</sub>**; CAS: 65195-56-4

(1'R,2R,3S,4'S,6S,8'R,10'E,12'S,13'S,14'E,16'E,20'R,21'R,24'S)-21',24'-Dihydroxy-12'-[(2R,4S,5S,6S)-5-[(2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-metoxo-6-metyloxán-2-yl]oxy-4-metoxo-6-metyloxán-2-yl]oxy-3,11',13',22'-tetrametyl-2-propán-2-ylspiro[2,3-dihdropyrán-6,6'-3,7,19-trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentakoza-10,14,16,22-tetraén]-2'-ón

---

**Albendazol**; CAS: 54965-21-8

Metyl [5-(propyltio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl]karbamát

---

**Amfotericín B**; CAS: 1397-89-3, 30652-87-0

Kyselina (1R,3S,5R,6R,9R,11R,15S,16R,17R,18S,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R,35S,36R,37S)-33-[[[(2R,3S,4S,5S,6R)-4,5-diamino-3-hydroxy-6-metyltetrahydro-2H-pyrán-2-yl]oxy]-1,3,5,6,9,11,17,37-oktahydroxy-15,16,18-trimetyl-13-oxo-14,39-dioxabicyklo[33.3.1]nonatriakonta-19,21,23,25,27,29,31-heptaén-36-karboxylová

---

**Artemisinin** (*výživový doplnok*); CAS: 63968-64-9

(3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-3,6,9-Trimetyloktahydro-3H-3,12-epoxy[1,2]dioxepino[4,3-*i*]izochromén-10(12H)-ón

---

**Atovachón**; CAS: 94015-53-9

2-[(1R,4R)-4-(4-Chlórfenyl)cyclohexyl]-3-hydroxynaftalén-1,4-dión

---

**Azitromycín** (*nie je primárne antiparazitikom; súčasť kombinovanej liečby*); CAS: 83905-01-5

(2R,4S,11R,12S,14R)-11-[[[(2S)-4-(Dimetylamino)-3-hydroxy-6-metyltetrahydro-2H-pyrán-2-yl]oxy]-5-etyl-3,4,12-trihydroxy-9-[[[(2S,5S)-5-hydroxy-4-metoxo-4,6-dimetyltetrahydro-2H-pyrán-2-yl]oxy]-1,2,4,8,10,12,14-heptametyl(aza)cyklopentadekán-7-ón

---



**Príloha 3 – tabuľka P2 Pokračovanie**

---

**Liečivo; CAS**

Chemické pomenovanie

---

**Doramektín; CAS: 117704-25-3**

(1'R,2S,4'S,5S,6R,8'R,10'E,12'R,13'S,14'E,20'R,21'R,24'S)-6-Cyklohexyl-21',24'-dihydroxy-12'-[[[(2R,4S,5S,6S)-5-[[[(2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-metoxo-6-metyloxán-2-yl]oxy]-4-metoxo-6-metyloxán-2-yl]oxy]-5,11',13',22'-tetrametyl-5,6-dihydro-3',7',19'-trioxaspiro(pyrán-2,6'-tetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentakoza)-10',14',16',22'-tetraén)-2'-ón

---

**Doxycyklín (nie je primárne antiparazitikom; súčasť kombinovanej liečby); CAS: 564-25-0**

(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aR)-4-(Dimetylamino)-1,5,10,11,12a-pentahydroxy-6-metyl-3,12-dioxo-4a,5,5a,6-tetrahydro-4H-tetracén-2-karboxamid

---

**Emodepsid; CAS: 155030-63-0**

(3S,6R,9S,12R,15S,18R,21S,24R)-4,6,10,16,18,22-Hexametyl-3,9,15,21-tetrakis(2-metylpropyl)-12,24-bis(4-morfolinobenzyl)-1,7,13,19-tetraoxo-4,10,16,22-tetra(aza)cyklotetrakozán-2,5,8,11,14,17,20,23-oktanón

---

**Eprinomektín; CAS: 123997-26-2**

N-[(2S,3R,4S,6S)-6-[(2S,3S,4S,6R)-6-[(1'R,2R,3S,4'S,6S,8'R,10'E,12'S,13'S,14'E,16'E,20'R,21'R,24'S)-2-Bután-2-yl-21',24'-dihydroxy-3,11',13',22'-tetrametyl-2'-oxospiro(2,3-dihydropyrán-6,6'-3,7,19-trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentakoza-10,14,16,22-tetraén)-12'-yl]oxy-4-metoxo-2-metyloxán-3-yl]oxy-4-metoxo-2-metyloxán-3-yl]acetamid

---

**Fenbendazol; CAS: 43210-67-9**

Metyl [5-(fenyltio)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl]karbamát

---

**Flubendazol; CAS: 31430-15-6**

Metyl [5-(4-fluórbenzoyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl]karbamát

---

**Galan bizmutitý (galan bizmutitý zásaditý); CAS: 99-26-3**

Kyselina 2,7-dihydroxy-1,3,2-benzodioxabismol-5-karboxylová; oxobismutanýlium-4-karboxy-2,6-dihydroxyfenolát

---

**Hydroxychlorochín; CAS: 118-42-3**

2-((4-[(7-Chlórchinolín-4-yl)amino]pentyl)(etyl)amino)etanol

---

**Chloramfenikol (nie je primárne antiparazitikom; súčasť kombinovanej liečby); CAS: 56-75-7**

2,2-Dichlór-N-[(1R,2R)-1,3-dihydroxy-1-(4-nitrofenyl)propán-2-yl]acetamid

---

**Príloha 3 – tabuľka P2 Pokračovanie**

---

Liečivo; CAS

Chemické pomenovanie

---

**Ivermektín** – zmes **ivermektínu B<sub>1a</sub>** a **ivermektínu B<sub>1b</sub>**

**Ivermektín B<sub>1a</sub>**; CAS: 71827-03-7

(1'R,2R,4'S,5S,6R,8'R,10'E,12'S,13'S,14'E,16'E,20'R,21'R,24'S)-6-[(2S)-Bután-2-yl]-21',24'-dihydroxy-12'-{[(2R,4S,5S,6S)-5-[(2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-metoxo-6-metyltetrahydro-2H-pyrán-2-yl]oxy]-4-metoxo-6-metyltetrahydro-2H-pyrán-2-yl]oxy}-5,11',13',22'-tetrametyl-3,4,5,6-tetrahydro-2'H-spiro[pyrán-2,6'-[3,7,19]trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentakoza-10,14,16,22-tetraén]-2'-ón

**Ivermektín B<sub>1b</sub>**; CAS: 70209-81-3

(1'R,2R,4'S,5S,6R,8'R,10'E,12'S,13'S,14'E,16'E,20'R,21'R,24'S)-21',24'-Dihydroxy-12'-{[(2R,4S,5S,6S)-5-[(2S,4S,5S,6S)-5-hydroxy-4-metoxo-6-metyltetrahydro-2H-pyrán-2-yl]oxy]-4-metoxo-6-metyltetrahydro-2H-pyrán-2-yl]oxy}-6-izopropyl-5,11',13',22'-tetrametyl-3,4,5,6-tetrahydro-2'H-spiro[pyrán-2,6'-[3,7,19]trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]pentakoza-10,14,16,22-tetraén]-2'-ón

---

**Ketokonazol**; CAS: 65277-42-1

4-[4-((2R,4S)-2-[(1H-Imidazol-1-yl)metyl]-2-(2,4-dichlórfenyl)-1,3-dioxolán-4-yl)metoxy)fenyl]piperazín-1-karboxamid

---

**Klindamycín** (nie je primárne *antiparazitikom*; súčasť kombinovanej liečby); CAS: 18323-44-9

(2S,4R)-N-[(1S,2S)-2-Chlór-1-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(metyltio)tetrahydro-2H-pyrán-2-yl]propyl]-1-metyl-4-propylpyrolidín-2-karboxamid

---

**Klorsulon**; CAS: 60200-06-8

4-Amino-6-(1,2,2-trichlóretenyl)benzén-1,3-disulfónamid

---

**Klozantel**; CAS: 57808-65-8

N-[5-Chlór-4-[(4-chlórfenyl)(kyano)metyl]-2-metylfenyl]-2-hydroxy-3,5-dijódbenzamid

---

**Mebendazol**; CAS: 31431-39-7

Metyl (5-benzoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)karbamát

---

**Metronidazol**; CAS: 443-48-1

2-(2-Metyl-5-nitro-1H-imidazolyl)etanol

---

**Príloha 3 – tabuľka P2 Pokračovanie**

---

**Liečivo; CAS**

Chemické pomenovanie

---

**Milbemycín-oxím** – zmes **etyl**derivátu a **metyl**derivátu v pomere 7 : 3

(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,10*Z*,13*R*,14*Z*,20*R*,21*Z*,24*S*)-6'-Etyl-24-hydroxy-21-hydroxyimino-5',11,13,22-tetrametylspiro[3,7,19-trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]]penta-koza-10,14,16,22-tetraén-6,2'-oxán]-2-ón (70 %)

(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*R*,8*R*,10*Z*,13*R*,14*Z*,20*R*,21*Z*,24*S*)-24-Hydroxy-21-hydroxyimino-5',6',11,13,22-pentametylspiro[3,7,19-trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]]pentako-za-10,14,16,22-tetraén-6,2'-oxán]-2-ón (30 %)

---

**Monepantel**; CAS: 887148-69-8

(*S*)-*N*-{2-Kyano-1-[5-kyano-2-(trifluórmetyl)fenoxyl]propán-2-yl}-4-[(trifluórmetyl)tio]benzamid

---

**Moxidektín**; CAS: 113507-06-5

(1*R*,4*S*,4'*E*,5'*S*,6*R*,6'*S*,8*R*,10*E*,13*R*,14*E*,16*E*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-Dihydroxy-4'-metoxyimino-5',11,13,22-tetrametyl-6'-[(*E*)-4-metyl]pent-2-én-2-yl]spiro[3,7,19-trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]]pentakoza-10,14,16,22-tetraén-6,2'-oxán]-2-ón

---

**Niklozamid**; CAS: 50-65-7

5-Chlór-*N*-(2-chlór-4-nitrofenyl)-2-hydroxybenzamid

---

**Oxibendazol**; CAS: 20559-55-1

Metyl (5-propoxy-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl)karbamát

---

**Oxytetracyklín** (*nie je primárne antiparazitikom; súčasť kombinovanej liečby*); CAS: 2058-46-0

(4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*S*,12*aR*)-4-(Dimetylamino)-1,5,6,10,11,12a-hexahydroxy-6-metyl-3,12-dioxo-4,4*a*,5,5*a*-tetrahydrotriacén-2-karboxamid

---

**Prazikvantel (prazichantel)**; CAS: 55268-74-1

2-(Cyklohexánkarbonyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-pyrazino[2,1-*a*]isochinolín-4(11*bH*)-ón

---

**Proguanil**; CAS: 500-92-5

1-[(*E*)-Amino-(4-chlórofenyl)amino]metylidén]-2-(propán-2-yl)iminometándiamín

---

**Pyrantel**; CAS: 15686-83-6

(*E*)-1-Metyl-2-[2-(tiofén-2-yl)etén-1-yl]-1,4,5,6-tetrahydropyrimidín

---

**Rafoxanid**; CAS: 22662-39-1

*N*-[3-Chlór-4-(4-chlórofenoxyl)fenyl]-2-hydroxy-3,5-dijódbenzamid

---

**Príloha 3 – tabuľka P2 Pokračovanie**

---

**Liečivo; CAS**

Chemické pomenovanie

---

**Rifampicín** (*nie je primárne antiparazitikom; súčasť kombinovanej liečby*); CAS: 13292-46-1

(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-Pentahydroxy-23-metoxo-2,4,12,16,18,20,22-heptametyl-8-*(E)*-[(4-metylpiperazín-1-yl)imino]-metyl-1,11-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxy-pentadeka[1,11,13]triénimino)nafto[2,1-*b*]furán-21-ylacetát

---

**Selamektín**; CAS: 220119-17-5

(1*R*,4*S*,5'*S*,6*R*,6'*S*,8*R*,10*E*,12*S*,13*S*,14*E*,16*E*,20*R*,21*E*,24*S*)-6'-Cyklohexyl-24-hydroxy-21-hydroxyimino-12-[(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-hydroxy-4-metoxo-6-metyloxán-2-yl]oxy-5',11,13,22-tetrametylspiro[3,7,19-trioxatetracyklo[15.6.1.1<sup>4,8</sup>.0<sup>20,24</sup>]]pentakoza-10,14,16,22-tetraén-6,2'-oxán]-2-ón

---

**Spiramycín**; CAS: 24916-50-5

2-[(4*R*,5*S*,6*S*,7*R*,9*R*,10*R*,11*E*,13*E*,16*R*)-6-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-[(2*S*,5*S*,6*S*)-4,5-Dihydroxy-4,6-dimetyloxán-2-yl]oxy]-4-(dimetylamino)-3-hydroxy-6-metyloxán-2-yl]oxy]-10-[(2*R*,5*S*,6*R*)-5-(dimetylamino)-6-metyloxán-2-yl]oxy]-4-hydroxy-5-metoxo-9,16-dimetyl-2-oxo-1-oxacyklohexadeka-11,13-dién-7-yl]etanál

---

**Tetracyklín** (*nie je primárne antiparazitikom; súčasť kombinovanej liečby*); CAS: 60-54-8

(4*S*,4*aS*,5*aS*,12*aS*)-4-(Dimetylamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-oktahydro-3,6,10,12,12*a*-pentahydroxy-6-metyl-1,11-dioxo-2-naftacénkarboxamid

---

IVAN MALÍK, FILS ANDRIAMAINTY  
**FARMACEUTICKÁ CHÉMIA ANTIPARAZITÁRNE PÔSOBIACICH LIEČIV**

Vydala Univerzita Komenského v Bratislave, 2023

Za odbornú a jazykovú stránku zodpovedajú autori.

Rozsah 213 strán, 13,75 AH, prvé vydanie,  
vyšlo ako elektronická publikácia

ISBN 978-80-223-5636-7 (online)

ISBN 978-80-223-5636-7 (online)