

Veterinární a farmaceutická univerzita Brno

Farmaceutická fakulta

Ústav chemických léčiv



**Syntetické přístupy k přípravě biologicky aktivních
heterocyklů a jejich isosterů**

Habilitační práce

(komentář souboru publikovaných článků)

Habilitační práce byla předložena k habilitačnímu řízení na
Farmaceutické fakultě Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Ing. Pavel Bobál, CSc.

Název vědního oboru:

Farmaceutická chemie

Brno 2018

Prohlašuji, že jsem předkládanou habilitační práci „Syntetické přístupy k přípravě biologicky aktivních heterocyklů a jejich isosterů“ vypracoval samostatně s použitím literárních zdrojů uvedených v seznamu literatury.

V Brně 10.12.2018

Ing. Pavel Bobál, CSc.

Na tomto místě bych rád poděkoval všem svým kolegům a spoluautorům předložených publikací, kteří se podíleli na řešení jednotlivých výzkumných úkolů a bez kterých by tato práce nemohla vzniknout. Děkuji též všem současným i minulým studentům za ochotu a nadšení realizovat experimentální práce.

Za podnětné diskuze bych rád poděkoval svému bývalému studentovi, dnes již kolegovi, PharmDr. Janu Otevřelovi, Ph.D. Představoval pro mě velký zdroj inspirace a názorný příklad obdivuhodné vůle dosáhnout vytyčeného cíle.

Mé poděkování patří také spolupracovníkům z externích pracovišť, kteří prováděli nezbytná měření a hodnocení, jejichž jména jsou uvedena ve vzniklých publikacích.

Dík patří rovněž všem pracovníkům Ústavu chemických léčiv FaF VFU Brno, především pak paní přednostce ústavu, doc. PharmDr. Ing. Radce Opatřilové, Ph.D. MBA, za vytvoření podmínek pro vědeckou práci a velmi příjemného pracovního prostředí.

Nakonec bych chtěl za morální podporu, toleranci a pochopení poděkovat mé rodině.

Obsah

1. Úvod	2
1.1. Heterocyklické sloučeniny – paleta biologicky aktivních látek	2
1.2. Tuberkulóza a antituberkulotiká	4
1.2.1. Tuberkulóza	4
1.2.2. Terapie tuberkulózy.....	5
1.2.3. Nové antituberkulotiká.....	6
1.3. Lineární oligopyrroly.....	14
1.4. Biologicky významné deriváty furanů a tetrahydrofuranu	21
2. Komentář k publikovaným pracím	22
3. Závěr	30
4. Použitá literatura	31
5. Seznam komentovaných publikací	40

1. Úvod

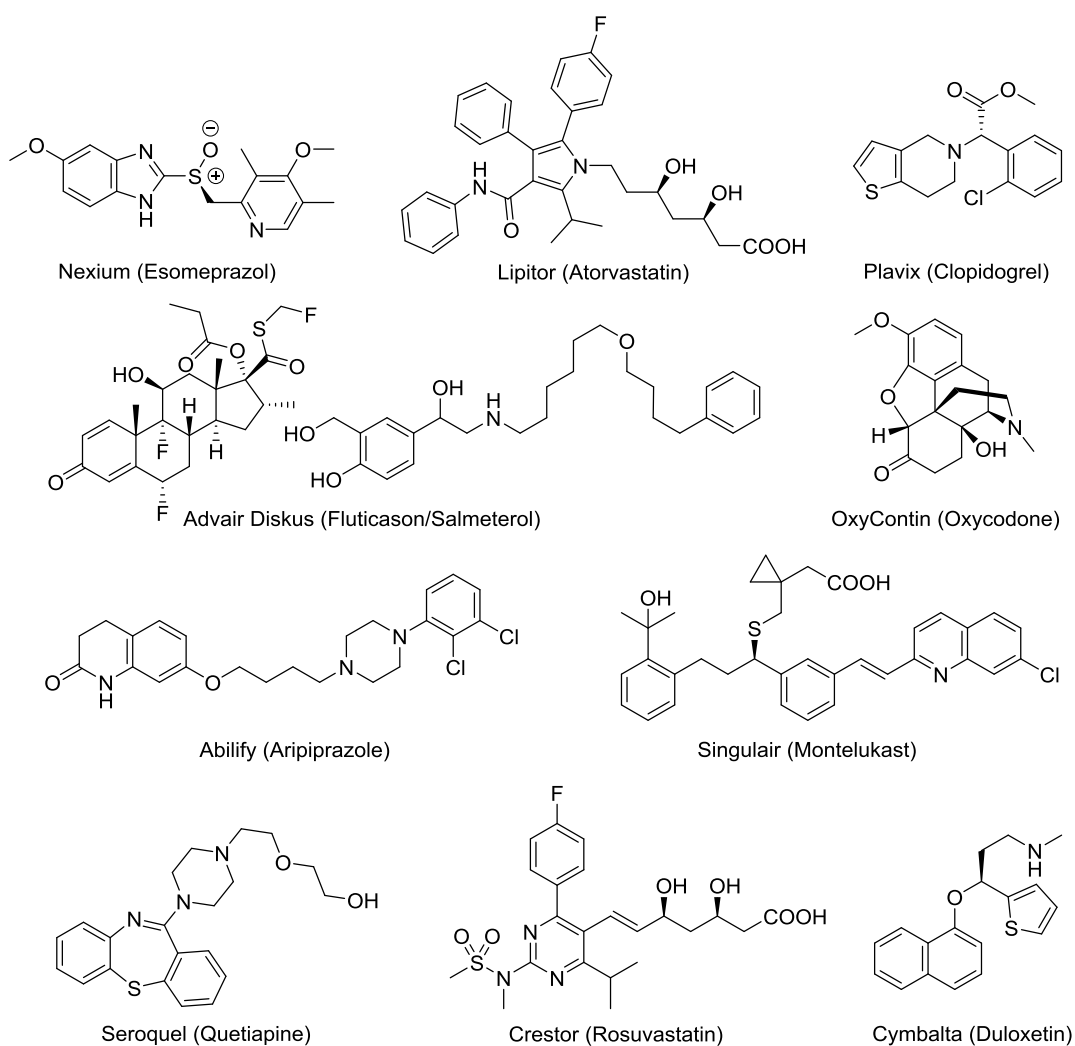
1.1. Heterocyklické sloučeniny – paleta biologicky aktivních látek

Heterocyklické sloučeniny jsou cyklické organické sloučeniny, které obsahují alespoň jeden heteroatom. Nejběžnějšími heteroatomy jsou dusík, kyslík a síra, ale také známé jsou heterocykly obsahující jiné heteroatomy, například P, Si, B, Se. Heterocyklické sloučeniny jsou značně rozšířeny v přírodě. Nejvíce se vyskytují pěti- a šestičlenné heterocykly, které jsou nejstabilnější. Jsou životně důležité, protože hrají zásadní roli v metabolismu všech živých buněk. Například k heterocyklickým sloučeninám patří: pyrimidinové a purinové báze, jsou složkami nukleových kyselin (DNA a RNA), esenciální aminokyseliny prolin, histidin a tryptofan, vitaminy jako thiamin, riboflavin, pyridoxin, kyselina listová, biotin; vitamíny B₁₂ a E, koenzymy, pro fotosyntézu nevyhnutný pigment chlorofyl, kyslík přenášející krevní pigment hemoglobin a jeho rozkladné produkty tj. žlučové pigmenty, hormony serotonin, histamin, kinetin, heteroauxin, a také většina sacharidů.¹ Sekundární metabolity rostlin, alkaloidy jako atropin, morfin, papaverin, vinblastin, ellipticin, reserpin, kardioaktivní glykosidy, antibiotika atd. jsou také životně důležité heterocyklické sloučeniny. Když opomeneme jejich přítomnost v přírodních materiálech, heterocyklické sloučeniny nacházejí použití v našem každodenním životě v různých formách, od potravinových dochucovadel a stabilizátorů, barviv, pesticidů až po průmyslové aplikace jako například: fotostabilizátorů a antioxidantů pro plasty, urychlovačů vulkanizace při výrobě gumárenských produktů, v polygrafii, elektronice a mnoha dalších odvětvích. Mnohé jsou také cennými meziproducty v syntéze dalších látek. Heterocykly, jejich příprava, reakce a vlastnosti jsou nepochybně základním kamenem organické chemie a jsou podrobně popsány v mnoha přehledných článcích, knižních sériích a monografiích (viz např. citace¹⁻⁷).

Existuje velké množství farmakologicky aktivních heterocyklických sloučenin, z nichž mnohé se používají v klinické praxi. Léčiva používaná v humánní medicíně⁸ jsou svou strukturou značně různorodá, avšak většinou jsou to malé heterocyklické molekuly nebo alespoň jejich část obsahuje heterocyklickou strukturní složku, můžeme tedy říci, že heterocykly jsou v molekulách léčiv téměř všudypřítomné. Příkladem mohou být heterocyklické alkaloidy, které byly aktivními přísadami v mnoha přírodních léčivých přípravcích ještě před vývojem moderní chemie a některé jsou až dodnes používány.⁵ Možná nejmarkantnějším příkladem výskytu heterocyklů v léčivech může být fakt, že z top 10 nejprodávanějších nízkomolekulových léků (na předpis) podle maloobchodních tržeb v roce 2010 devět obsahovalo minimálně jeden heterocyklický fragment.⁹ (Obr. 1)

Jeden důvod pro tak vysokou prevalenci heterocyklů v molekulách léčiv je zřejmý. Výzkumný proces, který vede k identifikaci účinné terapeutické léčby, je do značné míry založen na napodobování přírody tím, že částečně pozmění strukturu látky, přičemž účinek takto vzniklé sloučeniny je podobný originální látce. Některé z vlastností léčivých látek, které mohou být modulovány strategickým začleněním heterocyklické části do molekuly, zahrnují: účinnost a selektivitu přes tzv. biososterní záměny, lipofilita, polarita nebo i rozpustnost látek ve vodě. I když je zřejmé, že konkrétní biososterní záměna nepovede vždy k požadovanému farmakologickému účinku, všeobecně platí, že heterocykly rozmanitých struktur a velikostí s různými elektronovými a fyzikálně-chemickými vlastnostmi poskytují nepřehledné možnosti pro optimalizaci potenciálních kandidátů na léčiva.^{10,11} Farmakologické výhody použití heterocyklů pro lepší účinnost a specifčnost mohou být v mnoha případech vysvětleny jejich schopností podílet se na vodíkové vazbě s cílovým proteinem.

Heterocykly ve své rigidní struktuře obsahují donory vodíkových vazeb jako v nasycených *N*-heterocyklech a akceptory vodíkových vazeb jako u heteroaromatických sloučenin, a proto mohou účinně interagovat s cílovými enzymy a receptory prostřednictvím těchto interakcí. Ve stejném kontextu může být schopnost heterocyklů chelatovat ionty kovů také využita při vývoji účinného léčiva.¹² Heterocykly mohou modulovat lipofilitu molekul léčiva, čímž mění jeho farmakokinetické a jiné vlastnosti.¹³ Polarita molekuly, je dalším molekulárním deskriptorem určujícím vlastnosti léku. Zatímco v mnoha případech se heterocykly používají ke zvýšení polarity méně polárních sloučenin, mohou také snížit jejich polaritu, když se používají jako náhrada polárnějších skupin. Rozpustnost látek ve vodě je další důležitou vlastností léčiva určující její perorální biologickou dostupnost. Řada aromatických a hlavně nearomatických heterocyklů vykazuje signifikantně lepší rozpustnost ve vodě než jejich uhlíkové analogy, což je vysvětleno vytvářením vodíkových vazeb.¹² Například zavedením dusíkatých heterocyklů do molekuly často dochází k zvýšení rozpustnosti ve vodě, jak je demonstrováno u mnoha léčiv. Heterocykly mohou také sloužit jako funkční skupiny tzv. proléčiv.^{14,15}



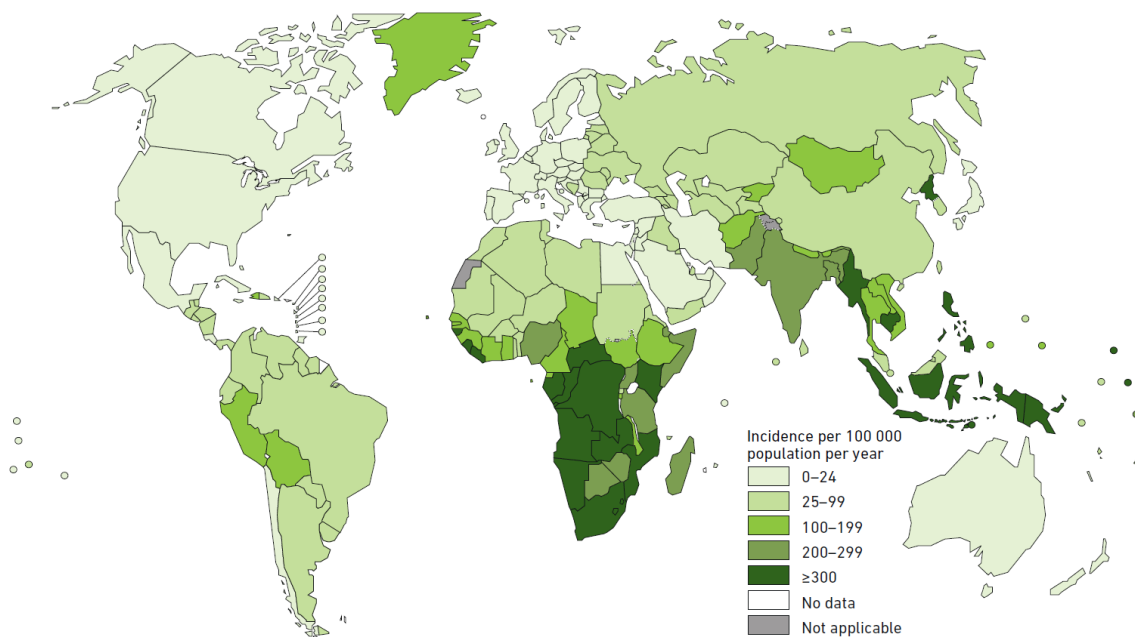
Obr. 1. Deset (v maloobchodě) nejprodávanějších původních nízkomolekulových léků v roce 2010.⁹

1.2. Tuberkulóza a antituberkulotiká

1.2.1. Tuberkulóza

Tuberkulóza (TB) představuje celkové infekční onemocnění s rozmanitými lokalizacemi patologických změn a pestrými klinickými projevy. Tuberkulóza může postihnout jakýkoliv tělesný orgán, nejčastěji však postihuje plíce. Je to jedno z nejobtížněji léčitelných onemocnění způsobené bakteriemi. Původcem onemocnění je *Mycobacterium tuberculosis*, podle svého objevitele nazývané také *Kochův bacil*. *M. tuberculosis* se řadí mezi aerobní bakterie s extrémně pomalou dobou dělení v porovnání s jinými bakteriemi. Jedná se o malou tyčkovitou bakterii (bacil) s buněčnou stěnou hydrofobního charakteru v důsledku vysokého obsahu lipidů.¹⁶ Ačkoliv je možná vakcinace BCG-vakcínou a existuje účinná léčba velkým množstvím chemoterapeutik, tuberkulóza je nadále považována za jednu z nejnebezpečnějších onemocnění na světě.¹⁷ Celá jedna třetina světové populace byla infikována tuberkulózou, u které probíhá tzv. latentní forma tohoto onemocnění. Jen asi u 10 % těchto lidí dochází k rozvoji aktivní formy tuberkulózy. Toto číslo narůstá v případě lidí se sníženou imunitou, jako jsou HIV-pozitivní lidé, pacienti po chemoterapii, po léčbě imunosupresívou, diabetici atd.^{18,19} Všechny identifikované případy tuberkulózy a jiných mykobakterií v České republice musí být hlášeny do registru tuberkulózy na MZ ČR.²⁰

Celosvětově je TB jednou z deseti nejčastějších příčin úmrtí. Každý rok touto nemocí onemocní miliony lidí. V roce 2017 tuberkulóza způsobila u HIV-negativních lidí 1,3 milionu úmrtí a u HIV-pozitivních osob bylo pozorováno dalších 300 000 úmrtí na TB. V celosvětovém měřítku to bylo odhadem asi z 10,0 milionů lidí, u kterých se v roce 2017 onemocnění TB vyvinulo, 5,8 milionů mužů, 3,2 milionů žen a 1,0 milion dětí. Očekává se, že asi 1,7 miliardy lidí, tj. 23 % světové populace, má latentní infekci TB a je tedy v průběhu jejich života vystavena riziku vývoje aktivní tuberkulózy.^{18,19}

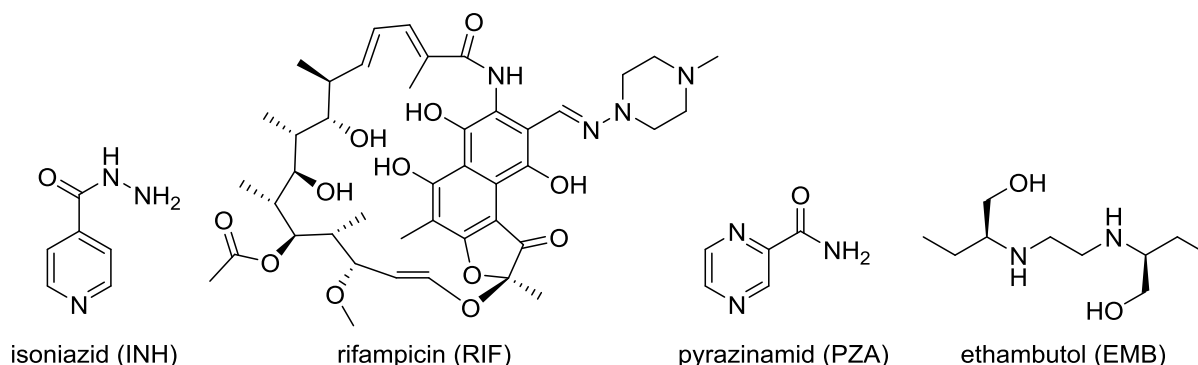


Obr. 2. Odhadovaná míra výskytu tuberkulózy ve světě v roce 2017.¹⁸

Z obrázku 2 by se dalo předpokládat, že výskyt tuberkulózy ve vyspělých krajinách není nijak významný. Opak je však pravdou. Zejména v Evropě vzrůstá počet nemocných z řad HIV-pozitivních osob.¹⁸ K zvýšenému výskytu TB v Evropě a Severní Americe přispívá cestování lidí z vyspělých krajin do zemí „třetího“ světa. Rizikový je především příchod mnoha tisíců uprchlíků z bývalých republik SSSR, z Asie a zejména ze subsaharské Afriky. Mnoho těchto migrantů je současně HIV-pozitivních. V rozvinutých zemích s vyspělým zdravotnickým systémem jsou největším problémem multilékově rezistentní (MDR) kmeny a extenzivně rezistentní (XDR) kmeny mykobakterií. MDR kmeny jsou rezistentní k isoniazidu (INH) a rifampicinu (RIF), což jsou dva neúčinnější léky první linie. XDR kmeny jsou rezistentní také k neefektivnějším antituberkulotikům druhé linie. Světová zdravotnická organizace (WHO) odhaduje, že v roce 2017 bylo registrováno 558 000 nových případů s rezistencí na rifampicin – neúčinnější léčivo první linie – z toho 82 % mělo MDR formu TB. Asi 8,5 % případů MDR-TB mělo v tomto roce extenzivně rezistentní (XDR) formu TB.¹⁹

1.2.2. Terapie tuberkulózy

Současnou terapii tuberkulózy můžeme rozdělit do dvou kategorií. První kategorií je terapie kmenů mykobakterií citlivých na léky první linie, tj. isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamid (PZA) a ethambutol (EMB). Doporučený postup léčby zahrnuje intenzivní dvoutříměsíční podávání čtyřkombinace INH, RIF, PZA a EMB následované čtyřměsíčním podáváním jenom INH a RIF.²¹ Struktury léčiv první linie jsou zobrazeny na obr. 3. V předchozích pokynech Světové zdravotnické organizace z roku 2011 byla volba léčiv založená na účinnosti a toxicitě a byla vybírána od skupiny 1 do skupiny 5. Skupina 1 zahrnovala léky první linie a do skupiny 2 až 5 patřily léky druhé řady. Skupina 5 obsahovala léky s potenciálně omezenou účinností nebo omezenými klinickými důkazy.²²



Obr. 3. Struktury antituberkulotik INH, RIF, PZA a EMB.

Podle nové klasifikace WHO pro léčiva z roku 2016 vyžadují pacienti s rezistencí na rifampicin nebo MDR-TB režim s nejméně pěti účinnými antituberkulotiky během intenzivní fáze: pyrazinamid a čtyři základní antituberkulotika druhé řady (viz tabulka č. 1), po jednom ze skupiny **A** a skupiny **B**, a nejméně dva ze skupiny **C**. Pokud minimální počet účinných léků na tuberkulózu nemůže dosáhnout počtu 5, měl by být přidán přípravek ze skupiny **D2** a další látky z **D3** tak, aby se celková hodnota zvýšila na pět. Pokud se pyrazinamid nemůže použít, léčebný režim lze zesílit lékem ze skupiny **C** nebo **D** (přednostně **D2**, a pokud ne, z **D3**). Přípravky ze skupiny **D1** se přidávají, pokud jsou považovány za přínosné (např. vysoká dávka isoniazidu u pacientů bez rezistence na isoniazid na vysoké dávce).

Celkový počet léčivých přípravků pro léčbu tuberkulózy musí být zvolen vzhledem na vyvážený poměr očekávaného přínosu k riziku léčby.^{22,23}

Celková délka terapie by měla trvat až 20 měsíců, přičemž první intenzivní fáze by neměla být kratší než 8 měsíců. Výjimka může nastat v případě, že pacient nebyl léčen antituberkulotiky druhé volby a mykobakterie nejsou rezistentní vůči léčivům skupiny A a B.²³

Z důvodu neustálého nárůstu multilékově rezistentních (MDR) a extenzivně rezistentních (XDR) kmenů mykobakterií je vysoce žádoucí zacílit vývoj léčiv do této oblasti a najít účinná antituberkulotika zejména působící jiným mechanismem než doposud známá léčiva.

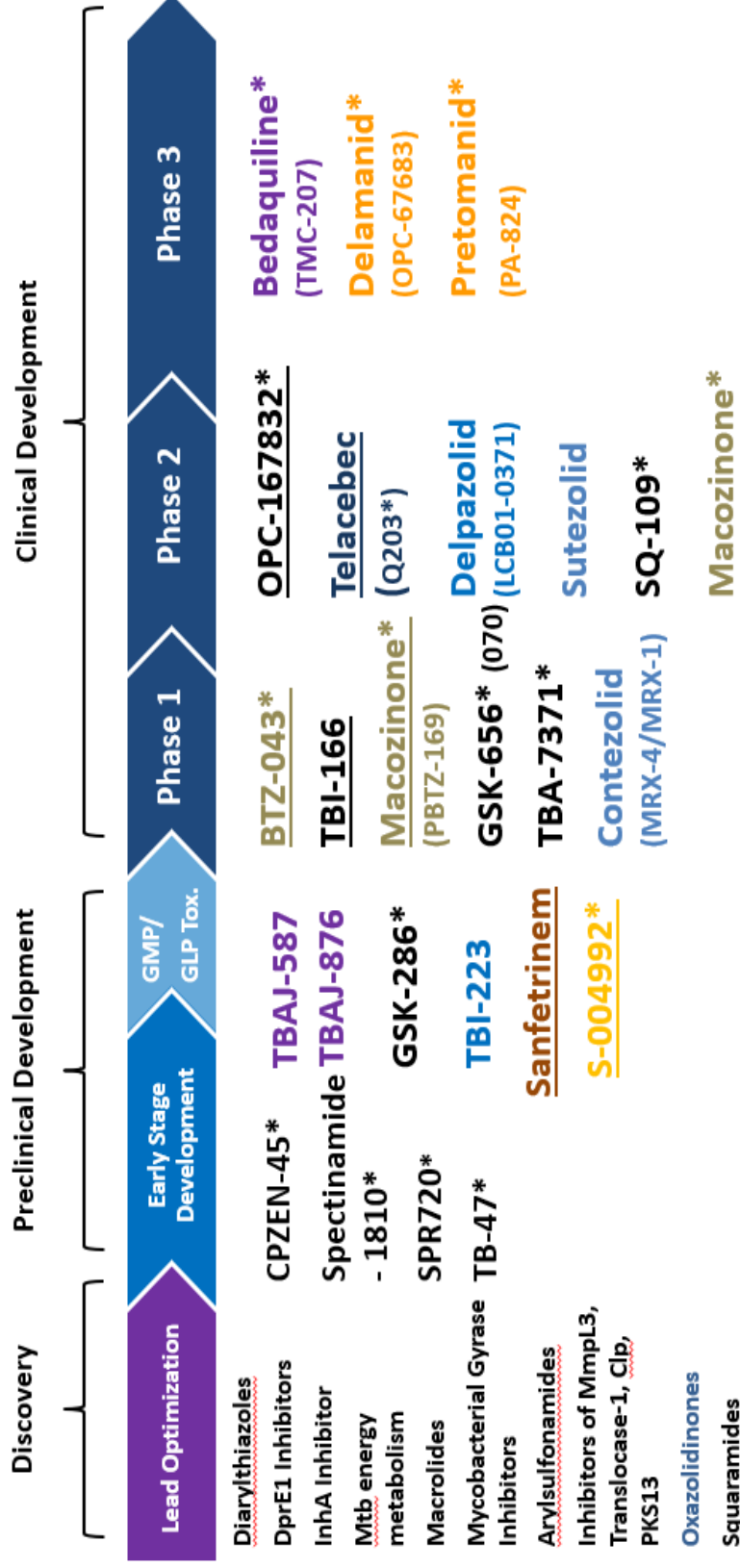
Tabulka č. 1. Nová klasifikace antituberkulotik pro léčbu MDR a XDR TB.²³

Skupina	Podskupina	Zástupci
A Fluorochinolony		levofloxacin moxifloxacin gatifloxacin
B Injekční antituberkulotika druhé linie		kanamycin amikacin capreomycin
C Další základní antituberkulotika druhé linie		ethionamid / prothionamid cycloserin / terizidon linezolid clofazimin
D Přídavná antituberkulotika	D1	pyrazinamid ethambutol vysoké dávky isoniazidu
	D2	bedaquilin delamanid
	D3	kyselina <i>p</i> -aminosalicylová imipenem – cilastatin meropenem amoxicillin – klavulanát thioacetazon

1.2.3. Nové antituberkulotiká

Účinné farmakoterapii nemocí způsobenými *Mycobacterium tuberculosis* je věnováno mnoho nejnovějších literárních zdrojů, knih, odborných a přehledných článků.²⁴⁻²⁷ Nejvíce literárních informací se týká vývoje, hodnocení a použití nových antituberkulotik. Tato práce pro ilustraci cituje pouze několik z nich.^{24,28-35} Vývoj v oblasti nových antituberkulotik v posledních letech značně pokročil. Tři léčiva jsou momentálně ve 3. stádiu klinických zkoušek, z nichž dvě látky **bedaquilin** a **delamanid** již byly výjimečně schváleny pro léčbu zvláště závažných multilékově rezistentních forem tuberkulózy. Přehled vyvíjených antituberkulotik v různých fázích vývoje uvádí obrázek 4.³⁶

2018 Global New TB Drug Pipeline ¹



Underline = new to Phase since March 2018

*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: **fluoroquinolone**, **rifamycin**, **oxazolidinone**, **nitroimidazole**, **diarylquinoline**, **benzothiazinone**, **imidazopyridine amide**, **beta-lactam**.

¹New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

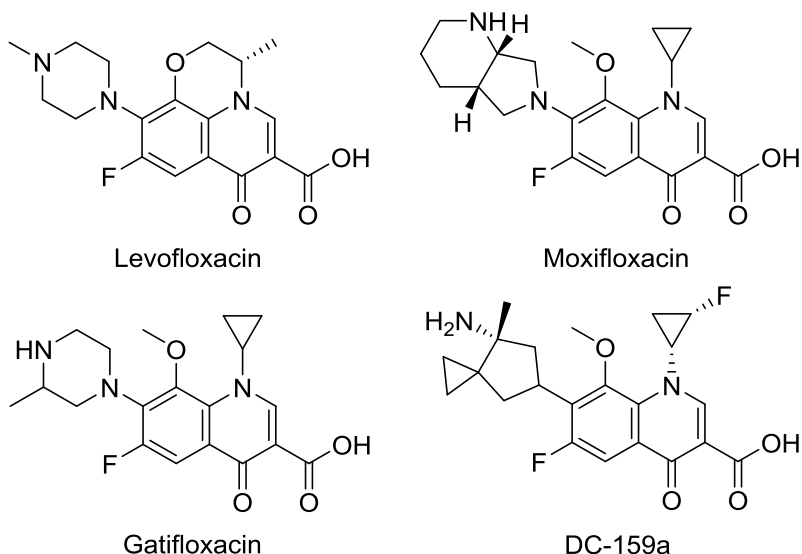
Ongoing projects without a lead compound series identified: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>



Updated: October 2018

Obř. 4. Přeřled vyvíjených antituberkulotik v řuzných fázích vývoje. Přeřvzato z Working group on new TB drugs³⁶

Fluorochinolony jsou chemoterapeutika, která se svým účinkem zaměřují na DNA gyrasu A (a topoizomerasu IV) bakterií a jsou součástí druhé linie léčiv pro léčbu tuberkulózy způsobené kmeny citlivými na tyto léky. Pro léčbu infekcí způsobené *M. tuberculosis* se využívají v dnešní době pouze nejúčinnější fluorochinolony. (Obr. 5) Světová zdravotnická organizace (WHO) dneska doporučuje fluorochinolony pouze pro osoby s předpokládanou tuberkulózou citlivou na tyto léky. Tzn. pro nemocné, kteří nemohou užívat standardní léky první linie³⁷ Nejúčinnějším fluorochinolonom z uvedené série je nový 8-methoxy derivát s kódovým označením **DC-159a**.³³

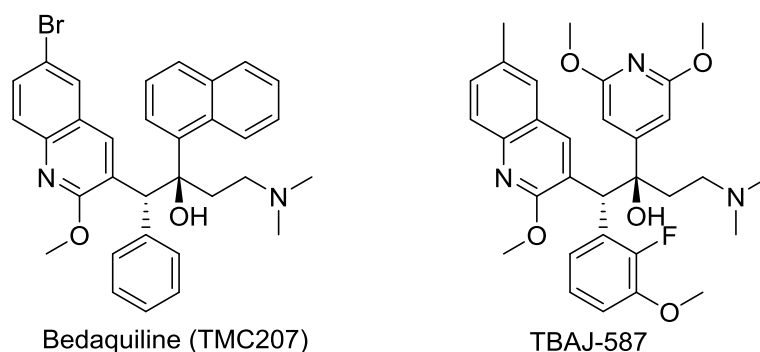


Obr. 5. Inhibitory DNA gyrasu A

Podle struktury můžeme nové antituberkulotika rozdělit do několika skupin. Látky s úplně novým mechanismem účinku jsou označeny hvězdičkou.^{30,38}

1. Diarylchinoliny

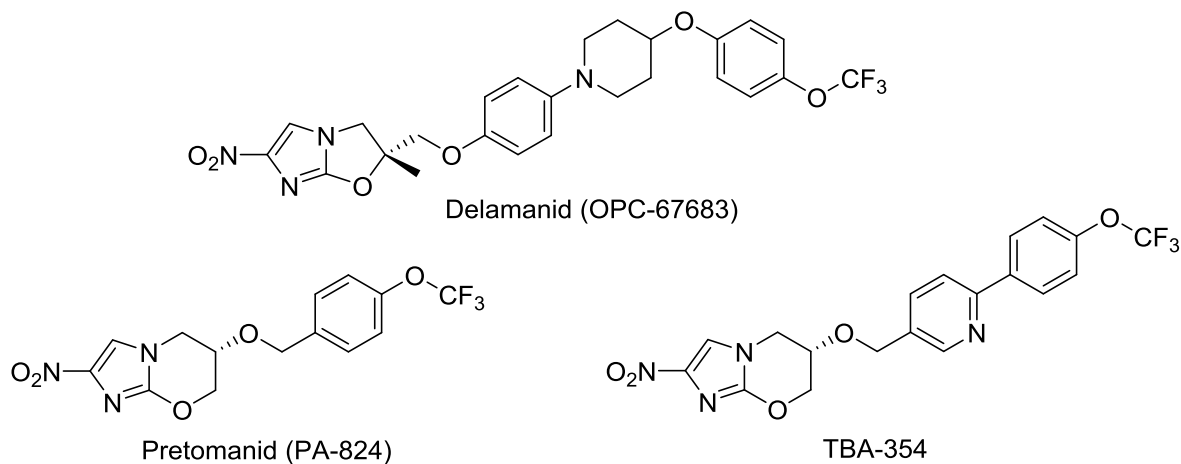
Prvním představitelem této skupiny je **bedaquiline*** (TMC-207), který se vyznačuje tím, že je prvním antituberkulotikem nové třídy, která má být schválena FDA po více než 40 letech. Mechanismus účinku bedaquilinu se diametrálně liší od dosud známých antituberkulotik, a tím předurčuje jeho účinnost vůči multilékově rezistentním (MDR) kmenům. Mykobakteriální enzym ATP-syntasa se liší ve třech aminokyselinách od lidského enzymu, což vede k jeho odlišné konformaci. Mohlo by to vysvětlit vysokou selektivitu **bedaquiline**, který specificky inhibuje mykobakteriální ATP-synthasu, což má za následek snížení hladiny ATP a nerovnováhu pH v organismu bakterie.^{32,39} Vedle **bedaquilinu** je v současné době další diarylchinolin, jmenovitě **TBAJ-587***, hodnocen v rámci předklinických zkoušek firmou Janssen Pharmaceuticals a TB Alliance. Tato nová generace diarylchinolinů byla navržena s cílem zlepšit vlastnosti **bedaquilinu**.³⁸ (Obr. 6)



Obr. 6. Struktury **bedaquilinu** a novějšího analogu **TBAJ-587***.

2. Nitroimidazoly

Další významnou skupinou vyvíjených antituberkulotik jsou nitroimidazoly, ve 3. fázi klinického vývoje reprezentovaní látkami **delamanid*** (OPC-67683) a **pretomanid*** (PA-824). Vývoj další látky z této skupiny, **TBA-354*** byl zastaven. V laboratořích firmy Shionogi se nachází ve stádiu předklinických zkoušek zatím neznámá struktura s označením **S-004992***. **Delamanid** i **pretomanid** jsou na MDR kmeny mykobakterií vysoce účinné. Působí tím, že inhibují biosyntézu mykolových kyselin tvořících stěny bakteriálních buněk.^{40,41} (Obr. 7)

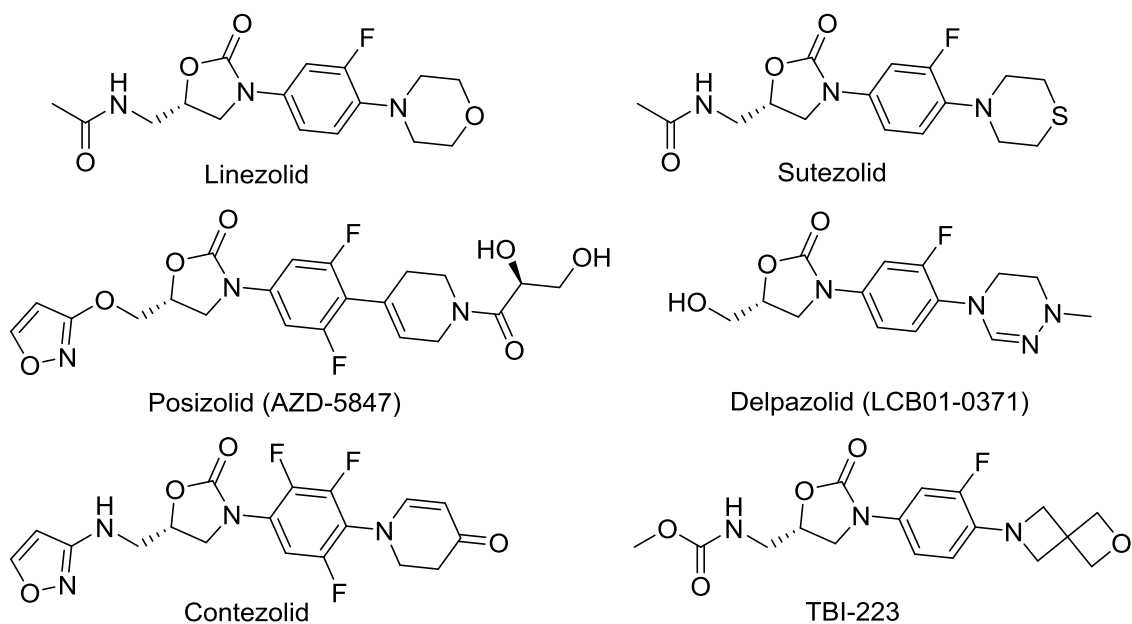


Obr. 7. Struktury nitroimidazolových antituberkulotik **delamanidu***, **pretomanidu*** a **TBA-354***.

3. Oxazolidinony

Základním představitelem této skupiny je již v terapii bakteriálních infekcí dobře známý **linezolid**. Mechanismus účinku všech oxazolidinonů spočívá v inhibici proteosyntézy. Váží se na 50-S ribozomální podjednotku a narušují tvorbu iniciačního komplexu 70S a tím zastavují růst a reprodukci bakterií. **Linezolid** dnes nacházíme v mnoha vyvíjených kombinačních terapiích. Jeho analog **posizolid** ukončil 2. fázi klinických zkoušek již v roce 2013, ale AstraZeneca oznámila přerušení vývoje této substance. Další účinnější látky z této skupiny **sutezolid** a **delpazolid** jsou

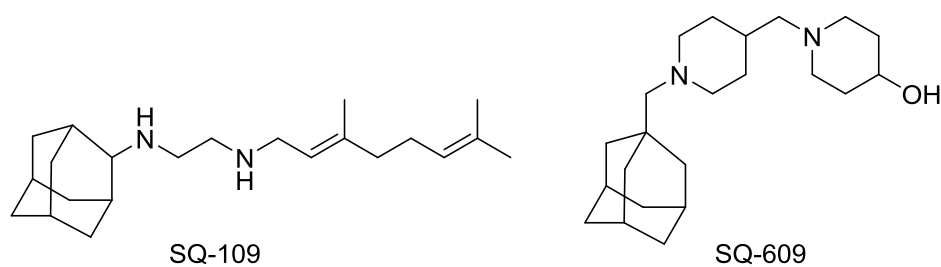
v 2. fázi a **contezolid** v 1. fázi klinických zkoušek. Sloučenina **TBI-223** je ve fázi předklinického hodnocení.³³ (Obr. 8)



Obr. 8. Příklady hodnocených oxazolidinových antituberkulotik.

4. 1,2-Ethylendiaminy

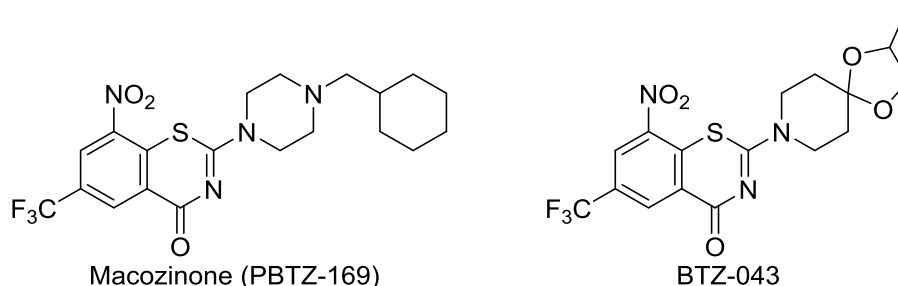
1,2-Ethylendiaminy ovlivňují tzv. transmembránový transportér MmpL3.⁴² MmpL3 je vnitřní membránový transportér *Mycobacterium tuberculosis*, který je zodpovědný za přenos trehalózomonomykolátu, prekursoru mykobakteriální komponenty vnější membrány trehalózodimykolátu a kyseliny mykolové vázané na arabinogalaktan.⁴³ MmpL3 představuje nově objevený cíl pro vývoj nových antituberkulotik. Nejvýznamnějším představitelem skupiny inhibitorů MmpL3 je ethylendiaminový derivát **SQ-109***, který vykazuje vynikající aktivitu vůči citlivým MDR a XDR formám tuberkulózy a jeho účinek se potencuje s účinkem INH, RIF nebo bedaquilinu. **SQ-109** je v současné době ve 2. fázi klinického vývoje.^{44,45} Do této kategorie můžeme zařadit také **SQ-609***, který nepatří explicitně k 1,2-ethylendiaminům, ale můžeme říci, že se jedná o isoster **SQ-109** s větší vzdáleností obou dusíků.⁴⁶ **SQ-609** ovlivňuje tvorbu buněčné stěny, ale přesný mechanismus účinku není objasněn.⁴⁷ (Obr. 9)



Obr. 9. Struktury látek **SQ-109*** a **SQ-609***.

5. Benzothiazinony

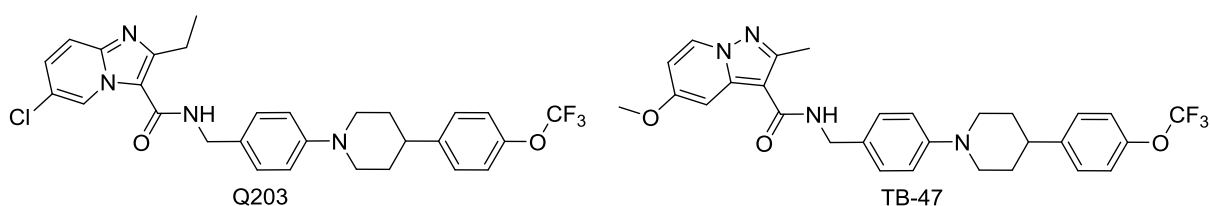
1,3-Benzothiazin-4-ony jsou nové sloučeniny, které se zaměřují na podjednotku DprE1 enzymu dekaprenylfosforyl- β -D-ribóza-2'-epimerasy, který katalyzuje první část epimerace ribózy na arabinózu a inhibují syntézu základních složek (arabinogalaktan) mykobakteriální buněčné stěny.⁴⁸ Pro zachování účinku benzothiazinonů je nevyhnutná přítomnost nitroskupiny. Ta se v mykobakterii aktivuje redukcí na nitroso derivát, který se váže na cysteinový zbytek dekaprenylfosforyl- β -D-ribóza-2'-oxidasy (DprE1). Základními představiteli 1,3-benzothiazin-4-onů jsou **macozinone*** (**PBTZ-169**) a **BTZ-043***, které jsou ve druhé fázi klinických zkoušek.³³ (Obr. 10)



Obr. 10. 1,3-Benzothiazin-4-ony **Macozinone*** (**PBTZ-169**) a **BTZ-043***.

6. Imidazopyridiny a pyrazolopyridiny

Telacebac* (**Q203**) je amid imidazopyridinu, který je inhibitorem komplexu dýchacího cytochromu bc1 (QcrB). Komplex cytochromu bc1 je nezbytnou složkou tzv. dýchacího řetězce a podílí se tedy na vytváření protonového gradientu napříč membránou, jenž umožňuje následně syntézu ATP v mykobakteriích.⁴⁹ **TB-47*** vyvinutý Institutem biomedicíny a zdraví v Guangzhou, je strukturně podobný **Q203** s jediným rozdílem reprezentovaným substitucí imidazopyridinového kruhu se substituovaným pyrazolopyridinem. V současné době je v raném stádiu vývoje.^{38,50}



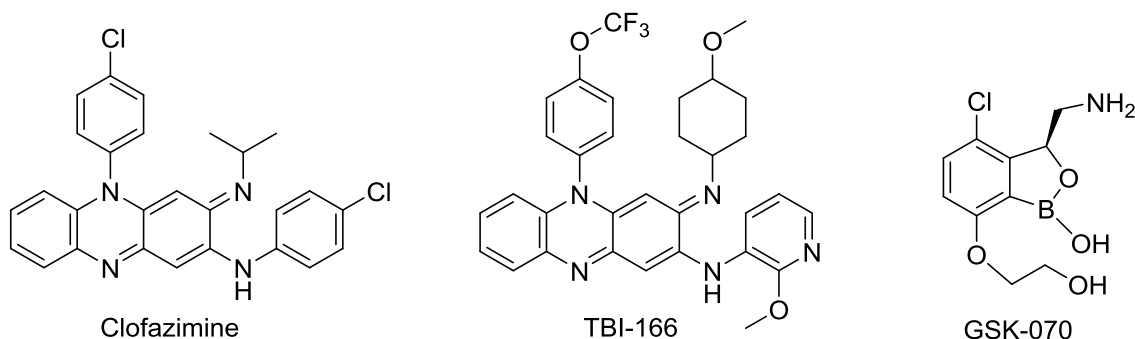
Obr. 11. Příklady vyvíjených imidazopyridinů a pyrazolopyridinů.

7. Riminofenaziny

Clofazimin patří do třídy riminofenazinových antibiotik, je lipofilné barvivo zavedené v roce 1960 pro léčení lepy spolu s dapsonem. S jeho použitím se počítá hlavně v případech MDR forem tuberkulózy. Další derivát **TBI-166** byl získán pomocí optimalizace v projektu navrženém k identifikaci sloučenin s podobnou účinností jako **clofazimin**, ale bez jeho nežádoucích vlastností. Tyto deriváty riminofenazinu narušují produkci ATP.⁵¹ (Obr. 12)

8. Benzoxaboroly

Benzoxaboroly jsou sloučeniny schopné selektivně inhibovat mykobakteriální enzym leucyl-tRNA syntetasu (LeuRS) a tím zabránit růstu mykobakterií. Základní představitel této skupiny **GSK-070*** je v první fázi klinického vývoje.⁵² (Obr. 12)

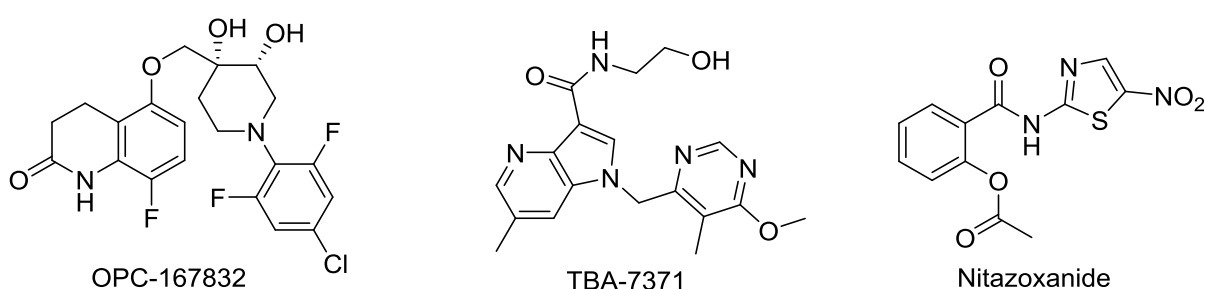


Obr. 12. Struktury riminofenazinů **clofaziminu**, **TBI-166** a oxaborolu **GSK-070***.

9. Další nová antituberkulotika

Do této skupiny látek můžeme zařadit mnoho sloučenin s různorodou strukturou. Pro ilustraci je několik z nich uvedeno níže.

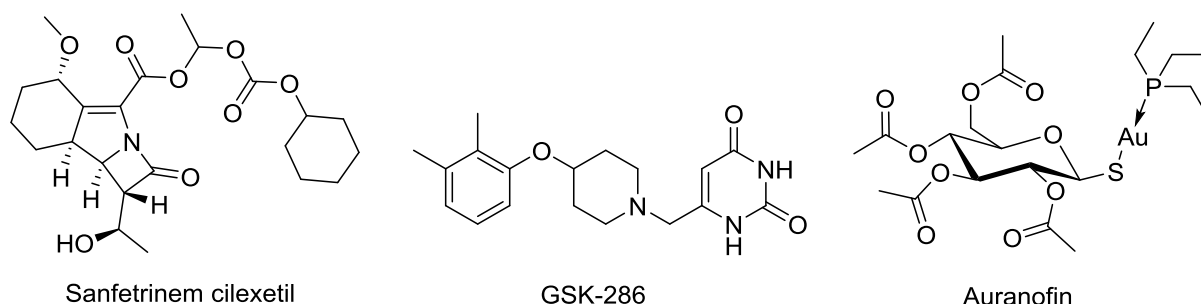
Ačkoliv látky **OPC-167832*** a **TBA-7371*** mají rozdílnou strukturu, oba jsou inhibitory mykobakteriální dekaprenylfosforyl- β -D-ribose-2'-oxidasy (DprE1) stejné jako **benzothiazinony**. Enzym DprE1 se podílí na syntéze arabinanů, které jsou podstatnou součástí mykobakteriálních buněčných stěn.^{53,54} **Nitazoxanid** je širokospektrální antiparazitikum a širokospektrální antivirotikum, které se používá k léčbě různých helmintických, protozoálních a virových infekcí. Nitazoxanid vykazoval slibnou baktericidní účinnost proti laboratornímu kmeni H37Rv.⁵⁵ (Obr. 11)



Obr. 11. Inhibitory DprE1 - **OPC-167832*** a **TBA-7371***, a **Nitazoxanid**.

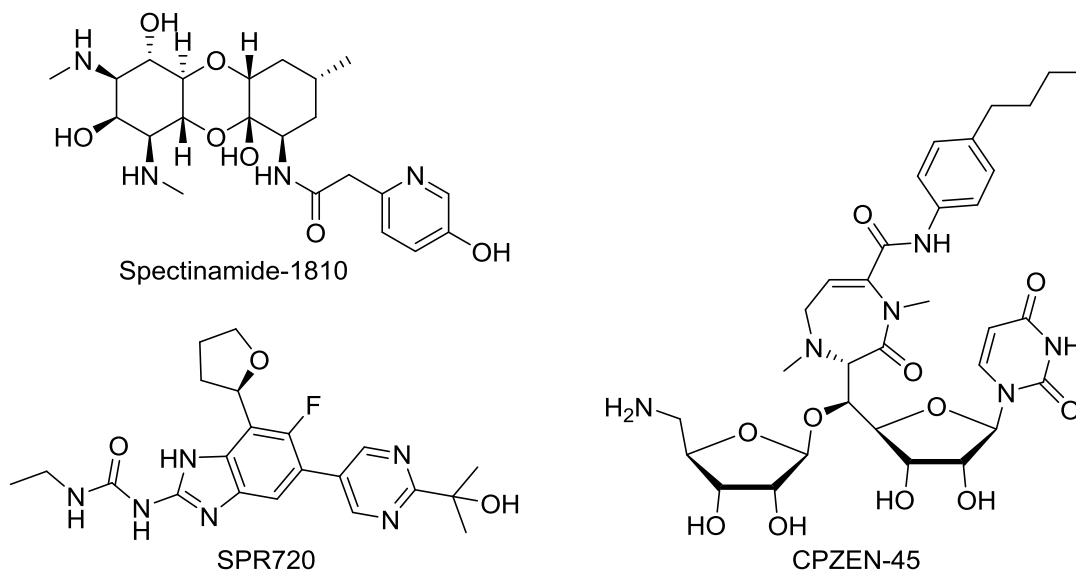
Betalaktamové antibiotikum **sanfetrinem** nebo jeho lipofilní proléčivo sanfetrinem cilexetil patří do skupiny kabapenemů, které vykazují antimykobakteriální aktivitu a v současnosti je podrobena předklinickým zkouškám.⁵⁶ Sloučenina **GSK-286*** od firmy GlaxoSmithKline, ovlivňuje katabolismus cholesterolu a tím inhibuje růst intracelulárních mykobakterií.¹⁷ Bylo zjištěno, že **auranofin**, perorálně biologicky dostupný antirevmatický přípravek schválený FDA, má silné baktericidní účinky proti

kmenům *M. tuberculosis*. **Auranofin** inhibuje enzym, thioredoxin-reduktasu, na který nepůsobí jiná antibiotika, a tak si zachovává účinnost proti mnoha klinicky významným rezistentním kmenům.⁵⁷ (Obr. 12)



Obr. 12. Struktury **sanfetrinem cilexetil**, **GSK-286*** a **auranofin**.

Spectinamide-1810* patří mezi nová semisyntetická analoga spectinomycinu se selektivní inhibicí ribozomů mykobakterií.^{58,59} Látka s kódovým označením **SPR720*** se řadí mezi inhibitory GyrB a ukázala svou účinnost na modelu chronické infekce u myši způsobenou *M. tuberculosis*. Další studia jsou potřebná pro ověření, zda může tato látka a její deriváty nahradit chinolony v režimech léčby MDR, resp. XDR kmeny.^{30,60} **CPZEN-45*** je nové polosyntetické antibiotikum založeném na struktuře caprazamycinu, které inhibuje dekaprenylfosfat-GlcNAc-1-fosfat transferasu mykobakterií, enzym odpovědný za zahájení syntézy buněčné stěny.⁶¹

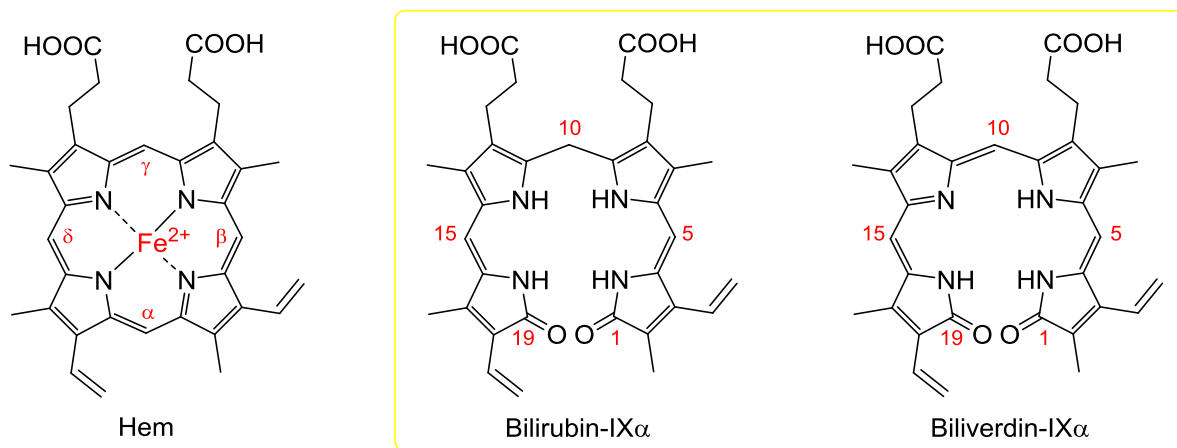


Obr. 13. Antituberkulotika různých struktur: **Spectinamide-1810***, **SPR720***, **CPZEN-45***.

Plný výčet nových strukturálních druhů antituberkulotik zařazených do 38 kategorií a obsahujících 368 struktur uvádí práce *Jaina*.⁶² Z tohoto výčtu je zřejmé, že mnohdy relativně jednoduché molekuly vykazovali poměrně vysokou aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis*.

1.3. Lineární oligopyrroly

Největší a nejznámější skupinou lineárních oligopyrrolů jsou tzv. žlučové pigmenty nebo barviva, zejména bilirubin a biliverdin a jejich analogy, kterých struktury jsou naznačeny na obrázku 14.⁶³ Ve skutečnosti by se měli tyto dvě sloučeniny podle nomenklatury přesně označovat jako bilirubin-IX α a biliverdin-IX α , ale pro zjednodušení se budou dále uvádět jen jako bilirubin a biliverdin.⁶⁴



Obr. 14. Struktury přírodních žlučových pigmentů a hemu.

Žlučové pigmenty, které nazýváme taky bilany nebo biliny, jsou tetrapyrrolové sloučeniny s otevřeným řetězcem, které jsou odvozeny od hemu a v přírodě vznikají oxidačním odbouráváním a otevřením kruhů prostetických skupin hemoproteinů. Hem jako prostetická skupina je strukturně porfyrin s koordinačně navázaným atomem železa (Fe²⁺) ve středu tetrapyrrolového jádra. Červené zbarvení hemu je způsobeno konjugovaným systémem dvojných vazeb porfyrinu. Kromě hemoglobinu je hem obsažen ještě v dalších biologicky významných látkách, jako jsou myoglobin, cytochrom P450, některé oxidoreduktasy a cytochromy dýchacího řetězce. Základem biosyntézy hemu je sukcinylkoenzym A (sukcinylS-CoA), který je součástí citrátového cyklu a aminokyselina glycin. V mitochondriích vlivem na pyridoxal-5'-fosfatu závislém enzymu δ -ALA synthasy z nich vzniká kyselina δ -aminolevulová, která přechází do cytoplazmy a ze které dehydratací (ze dvou molekul) vlivem enzymu porfobilinogen synthasy (PBGs), jinak známé i jako δ -ALA dehydratasy, se vytváří monopyrrol porfobilinogen (PBG). Čtyři molekuly PBG působením enzymu hydroxymethylbilan syntasy poskytnou hydroxymethylbilan, první lineární tetrapyrrol. Uroporfyrinogen III kosynthasou katalyzovaným procesem eliminace, makrocyclizace a přesmyku hydroxymethylbilanu vzniká uroporfyrinogen III, který je prekursorem téměř všech porfyrinů.^{64,65} (Schéma 1)

Dekarboxylací čtyř karboxylových skupin z uroporfyrinogenu III vlivem uroporfyrinogen dekarboxylasy se vytváří koproporfyrinogen III, který účinkem koproporfyrinogen oxidasy přechází na protoporfyrinogen IX a ten přechází na protoporfyrin IX. Protoporfyrin IX je na rozdíl od bezbarvého protoporfyrinogenu IX již barevný. K inkorporaci železa dochází vlivem ferochelatasy.^{64,65} (Schéma 2)

Takto vytvořený hem je součástí hemoglobinu, který zabezpečuje přenos krevních plynů, především kyslíku z plic do periferních tkání a oxidu uhličitého opačným směrem.

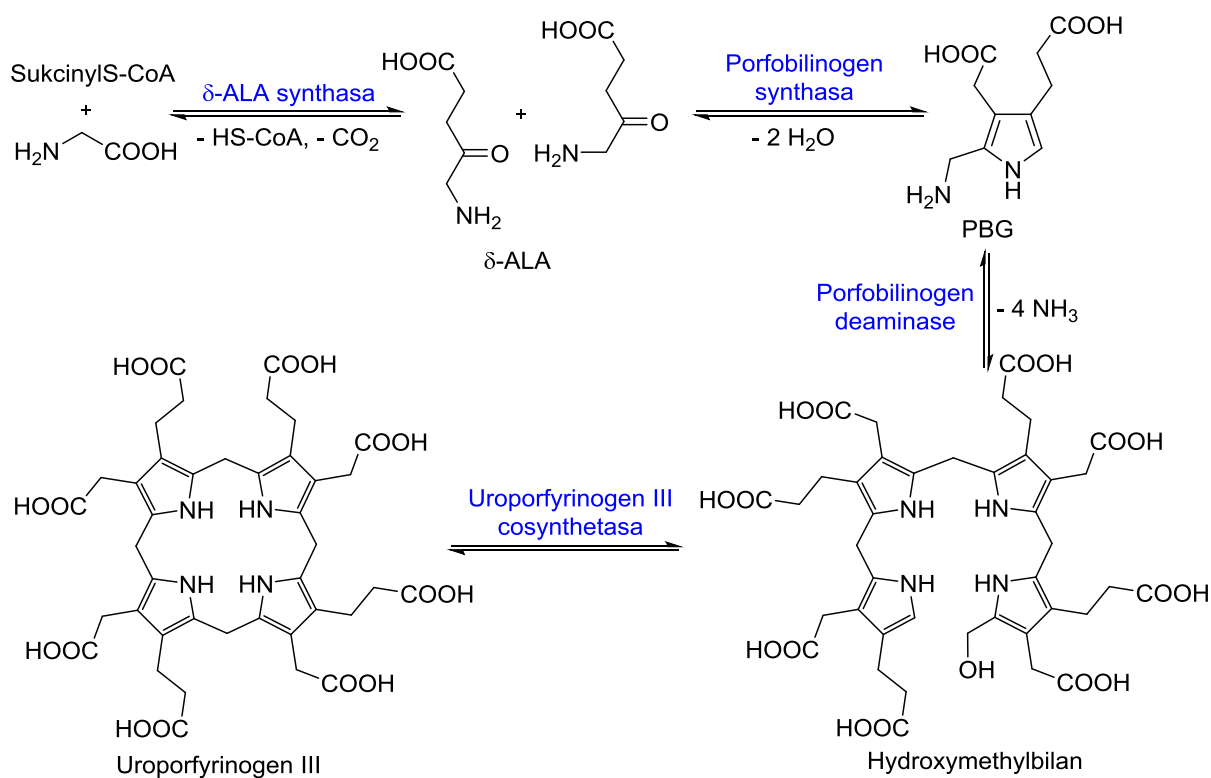


Schéma 1. Biosyntéza uroporphyrinogenu III.

Jak již bylo řečeno, žlučové pigmenty bilirubin a biliverdin vznikají během enzymatické degradace hemu. Samotný hem se uvolní z hemoglobinu a protein globin se využije pro syntézu dalších proteinů. Železo z hemoglobinu se zpětně uchovává pro syntézu nového hemu. Hem je po odstranění železa degradován převážně v retikuloendoteliárním systému jater, sleziny nebo kostní dřeně. Katabolismus hemu je zprostředkován mikrozomálním enzymatickým systémem hem oxygenas. V tomto několikastupňovém procesu vzniká biliverdin a odpadní oxid uhelnatý. (Schéma 3)

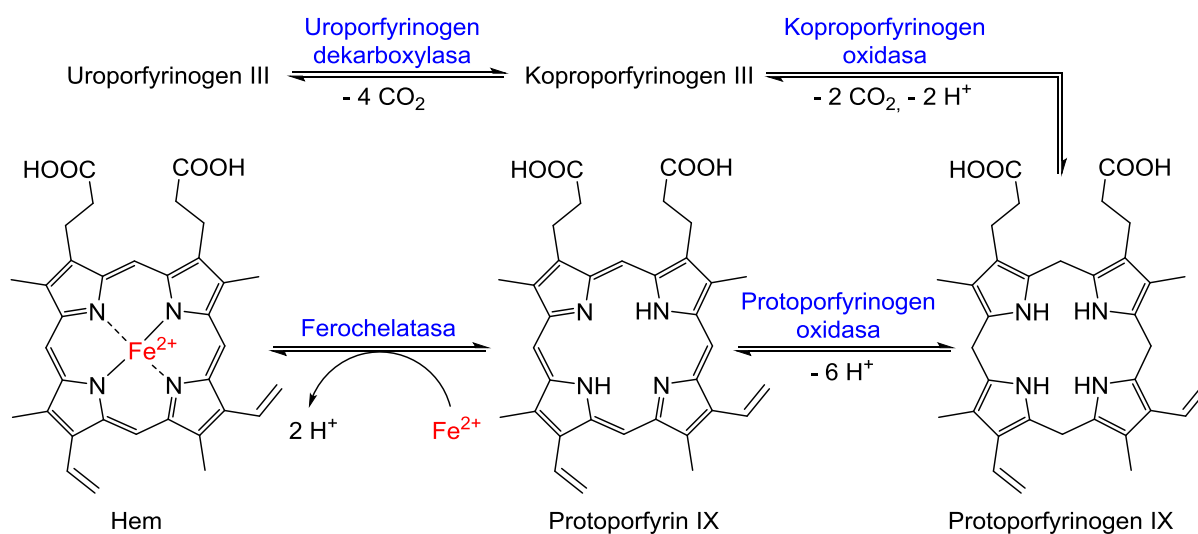


Schéma 2. Biosyntéza hemu z uroporphyrinogenu III.

U savců je zelený biliverdin působením cytoplazmatické biliverdin reduktasy zredukovaný na žlutý bilirubin. Ačkoliv bilirubin obsahuje ve své struktuře několik polárních skupin, je to látka značně lipofilní a nerozpustná ve vodě. Jakmile se vytvoří v určité tkáni, musí být transportován plazmou do jater s použitím albuminu, ke kterému se extrémně účinně váže. V hepatocytech je esterifikován na mono- nebo diglukuronidy s jedním až dvěma sacharidovými zbytky, které činí lipofilní molekulu bilirubinu rozpustnou ve vodě. Takto modifikovaný bilirubin označujeme jako konjugovaný a z hepatocytů přechází do žluče, odkud postupuje do tenkého střeva. Chemický osud konjugovaného bilirubinu ve střevě, dokud se jeho produkty rozkladu nevyučují ve stolici, je poměrně komplikovaný a pro zjednodušení se o něm v této práci nebudu detailněji zmiňovat.⁶⁴⁻⁶⁶

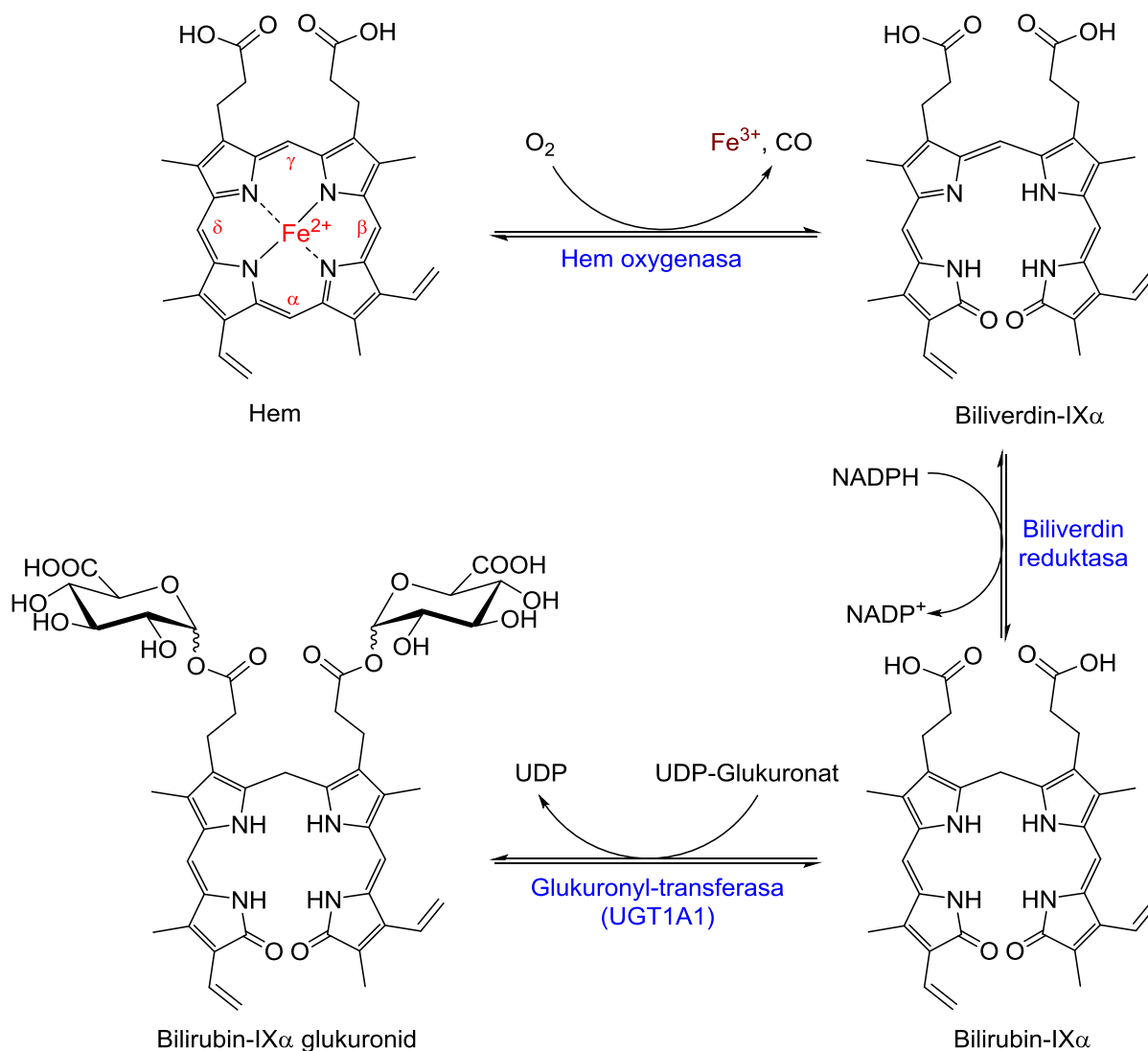


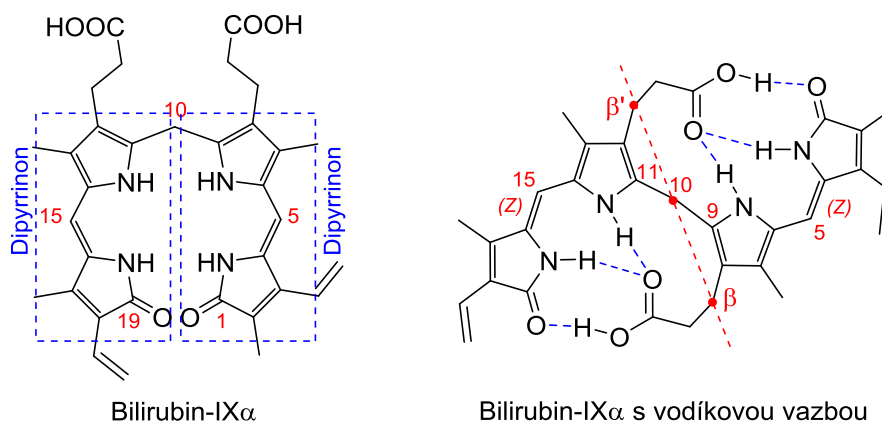
Schéma 3. Ilustrace *in vivo* metabolismu hemu až po bilirubin-IX α glukuronid.

Jak již bylo zmíněno, bilirubin je látka výrazně lipofilní a ve vodě nerozpustná. Tato vlastnost se vysvětluje stereochemií molekuly bilirubinu. Základem pro stereochemii molekuly bilirubinu jsou tři aspekty, které mají dohromady dominantní vliv na jeho prostorové uspořádání v roztoku:

1. Exocyklické dvojitě vazby C=C mají na uhlících C-4 a C-15 (Z)-konfiguraci a jsou nejvíce stabilní v *syn*-konformaci.

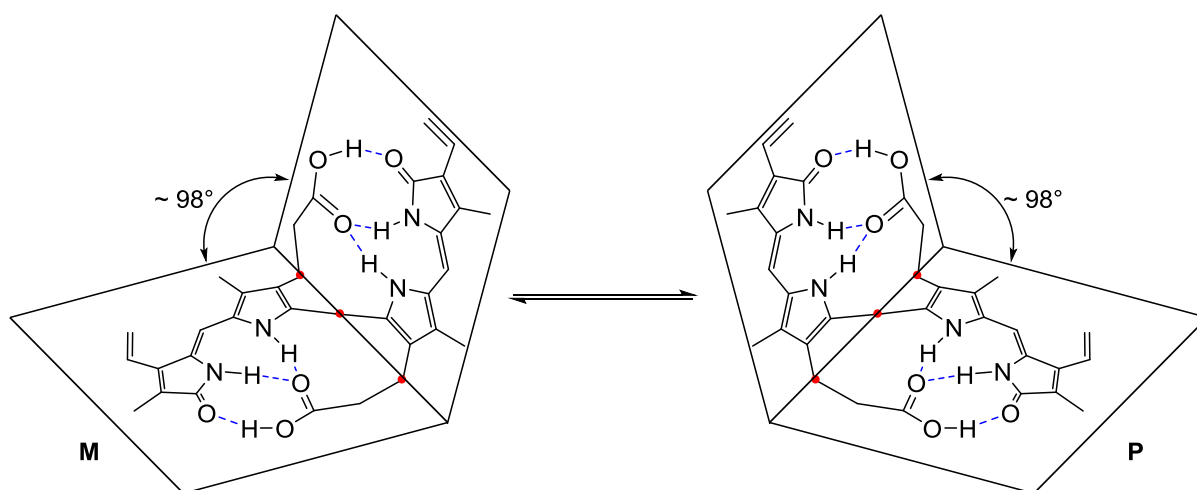
2. Centrální sp^3 hybridizovaný C-10 atom neumožňuje ohýbání molekuly ve středu, ale dovoluje, aby se oba planární dipyrinony nezávisle otáčely kolem jednoduchých vazeb C-9 – C-10 a C-10 – C-11.

3. Obě karboxylové funkční skupiny kyseliny propanové v poloze C-8 a C-12 dipyrinonů jsou schopny vytvářet s NH vodíky a C=O kyslíkem dipyrinonů vodíkovou vazbu. Zapojení těchto vodíkových vazeb výrazně stabilizuje prostorové uspořádání molekuly bilirubinu do tzv. „bridge-tile“ konformaci. (Obr. 15)



Obr. 15. Stereochemie bilirubinu.

Při studiích chiralit bilirubinu se ukázalo, že pigment se nachází v krystalu v tzv. „bridge-tile“ konformaci.⁶⁷ Z tohoto důvodu bylo snadné zjistit, že taková konformace se blíží C_2 -symetrii a měla by tedy existovat ve dvou enantiomerních formách. Oba enantiomery byly skutečně přítomny v krystalu bilirubinu. Dostupné důkazy naznačují, že velmi podobné konformace přetrvávají i v nepolárních rozpouštědlech, což znamená, že bilirubin se nachází v roztoku jako racemická směs dvou enantiomerů, které jsou schopny vzájemné konverze.⁶⁸



Obr. 16. „Bridge-tile“ konformace bilirubinu. Převzaté a překreslené z literatury.⁶⁸

Ačkoliv je v literatuře popsáno mnoho různých syntéz bilirubinu, pro názornost byla vybrána jenom jedna. Totální syntézu ^{14}C značeného přírodního bilirubinu-IX α popisuje například práce *Hanse Plieninger*.⁶⁹ Syntéza samotného bilirubinu vychází z dvou methylesterů dipyrinonů, přičemž jeden z nich má vodík v α -poloze pyrrolového jádra a druhý je *Mannichovou* bází. V přítomnosti dimethyl-

acetylendikarboxylátu dochází ke kondenzaci za vzniku dimethylesteru bilirubinu-IX α . (Schéma 4) Vedlejším produktem této reakce byl také vznik symetrického bilirubinu vlivem autokondenzace dvou molekul *Mannichovi báze*.

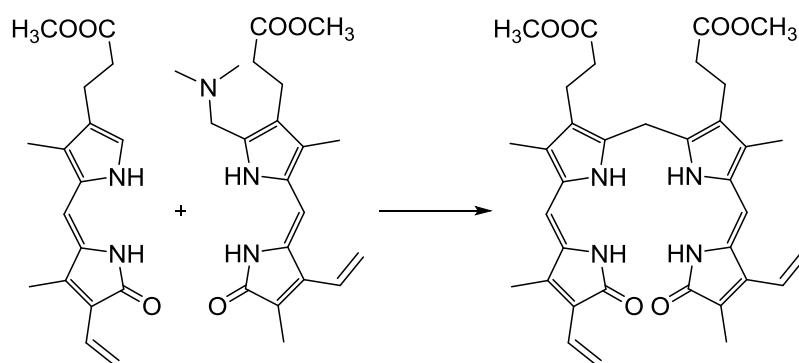


Schéma 4. Náčrt syntézy ^{14}C značeného bilirubinu-IX α .

Chemii, stereochemii, studiem různorodých vlastností a biologickými účinky žlučových pigmentů se zabývá mnoho monografií a přehledných článků.^{64,65,68,70-72}

Žlučové pigmenty bilirubin a biliverdin jsou přirozeně se vyskytující sloučeniny, které se vytvářejí v lidském těle. Tyto pigmenty jsou intenzivně zbarvené a mohou se objevit v kůži během žloutenky (bilirubin). Barva podlitin je způsobená zeleným (biliverdin) a žlutým (bilirubin) barvivem. Přibližně u 60 % normálních novorozenců se během prvního týdne života objeví žloutenka. Po porodu dochází k rychlému nárůstu koncentrace bilirubinu v krvi. Tato nekonjugovaná hyperbilirubinemie se vyskytuje v důsledku nadměrné tvorby bilirubinu, a protože játra novorozenců nedokážou dostatečně rychle eliminovat bilirubin z krve. Ačkoliv většina novorozenců se žloutenkou je jinak zdravá, je třeba je sledovat, protože bilirubin je potenciálně toxický pro centrální nervový systém. Vysoké hladiny bilirubinu mohou vést k bilirubinové encefalopatii a následně k trvalým vývojovým vadám. Základem dnešní léčby novorozenecké žloutenky je fototerapie. Fototerapie se prakticky provádí tak, že se kůže novorozence ozařuje modrým světlem s vlnovou délkou 460 – 490 nm. Tímto procesem se převádí lipofilní bilirubin, který je přítomen v povrchových kapilárách, kůži a podkožních tkáních na ve vodě rozpustné izomery, které se vylučují bez nutnosti dalšího metabolismu játry. Molekuly bilirubinu v kůži vystavené světlu podléhají poměrně rychlým fotochemickým reakcím. Patří mezi ně hlavně konfigurační izomerace, strukturální izomerace nebo fotooxidace. Právě konfigurační izomerizace je nejrychlejším procesem. Tyto isomery mají jiný tvar molekuly než přirozený isomer, jsou polárnější a tím mohou být lépe vylučovány z těla dítěte.^{68,73} (Schéma 5)

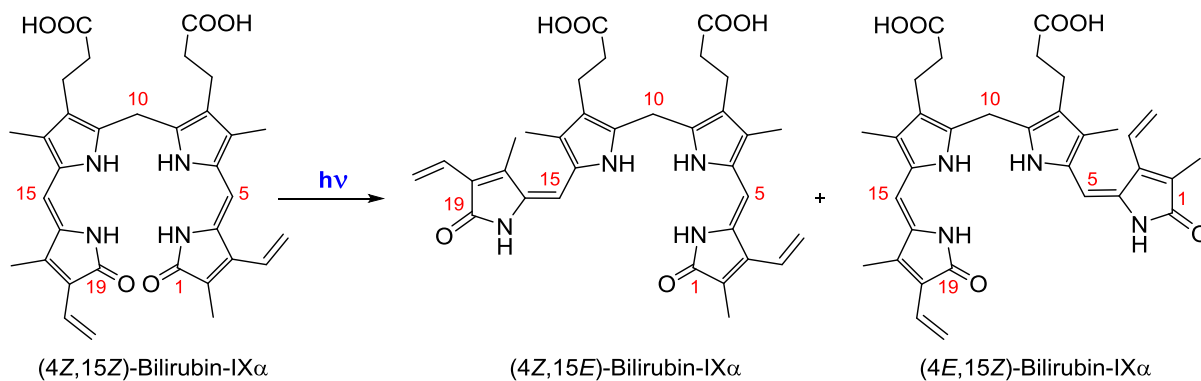
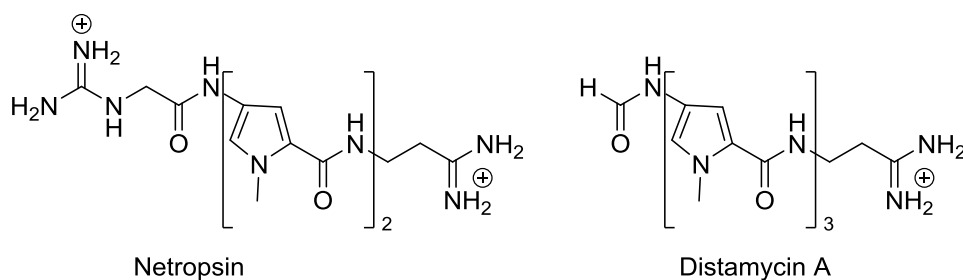


Schéma 5. Příklad fotoizomerace bilirubinu.

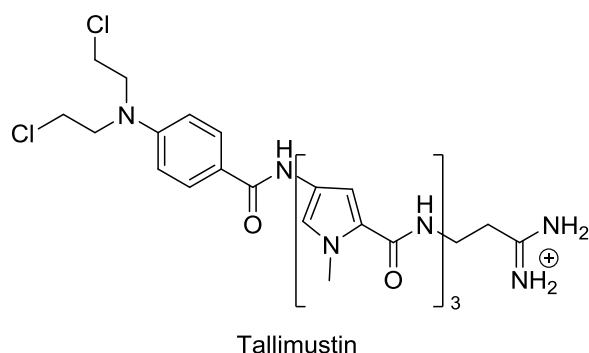
V minulosti byly žlučové pigmenty považovány za zbytečné nebo dokonce škodlivé sloučeniny, protože žloutenka je spojena s onemocněním a vysoké hladiny bilirubinu mohou být toxické. V posledních letech však rostoucí počet výzkumných skupin zkoumal možné příznivé účinky žlučových pigmentů na lidský organismus. První studie ukázaly, že žlučové pigmenty jsou účinnými antioxidanty, čímž chrání lidské tělo před volnými radikály.⁷⁴⁻⁷⁶ Další klinické studie naznačují, že mírné stavy hyperbilirubinémie mohou být přínosné při ochraně proti kardiovaskulárním onemocněním u dospělých. Farmakologická aplikace bilirubinu nebo jeho prekursoru biliverdinu poskytla terapeutický přínos na několika zvířecích modelech kardiovaskulárních a plicních onemocnění. Několik možných mechanismů bylo navrženo pro potvrzení účinku jako antioxidantů, regulátorů zánětlivých procesů, apoptózy, proliferace buněk, atd.⁷⁷⁻⁸² V literatuře se objevili zmínky o efektivitě bilirubinu a biliverdinu jako inhibitorů HIV-1 proteasy, nebo jako látky snižujících nežádoucí účinky těchto inhibitorů.^{83,84}

Kromě žlučových pigmentů můžeme mezi lineární oligopyrroly zařadit také některá antibiotika jako například **netropsin** nebo **distamycin** a jejich syntetické analogy, které byly testovány na jejich schopnost inhibovat růst buněk.^{85,86} (Obr. 17)



Obr. 17. Struktury **netropsinu** a **distamycinu A**.

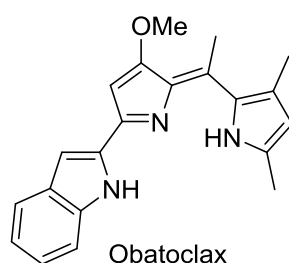
Distamycin A je antibiotikum charakterizované oligopeptidovým pyrrolokarbamoylovým skeletem zakončeným amidinovou skupinou, která se reverzibilně váže na malý žlábek DNA s vysokou selektivitou pro sekvenci bohatou na TA a vykazuje antivirovou a antiprotozoální aktivitu.⁸⁷ Distamycin byl použit jako DNA sekvenci selekční vektor alkylačních funkcí, což vedlo k podstatnému zvýšení cytotoxicity ve srovnání s velmi slabým samotným distamycinem. **Tallimustin** a jeho analoga – deriváty desformyldistamycinu A byly vybrány jako nové antineoplasticky účinné sloučeniny z hlediska jejich silné aktivity proti sérii experimentálních nádorů. **Tallimustin** a jeho analoga představují důležitou třídu alkylačních činidel malého žlábků získaných z distamycinu A.⁸⁸ (Obr. 18)



Obr. 18. Struktura **tallimustinu** – derivátu desformyl-distamycinu A.

Jinou skupinou lineárních oligopyrrolů, která byla hodnocena na antimalarickou aktivitu byla skupina přírodních a syntetických **prodigininů**.⁸⁹

Dalším představitelem lineárních oligopyrrolů, které nepatří do skupiny žlučových pigmentů je **obatoclast** (GX15-070) a jeho analogy.⁹⁰⁻⁹² (Obr. 19) Jedná se o látky určené pro antineoplastickou terapii. Jejich cílem je rodina proteinů anti-apoptotických B-buněk lymfomu-2 (Bcl-2, Bcl-X_L, Mcl-1, ...), které se vážou na pro-apoptotické proteiny domény BH3 a inaktivují je.⁹³⁻⁹⁵ Cílení na anti-apoptotickou rodinu proteinů Bcl-2 může zvýšit míru apoptózy a tím překonat rezistenci léku na chemoterapii nádorového onemocnění. Dále bylo zjištěno, že **obatoclast** působí synergicky s mnoha klinicky používanými léky. Příkladem mohou být aplikace kombinace obatoclastu s cisplatinou, topotecanem, cytarabinem, lapatinibem, bortezomibem, entinostatem a jinými léčivy, kde se tento synergismus projevil.⁹⁶⁻¹⁰¹



Obr. 19. Struktura **obatoclastu**.

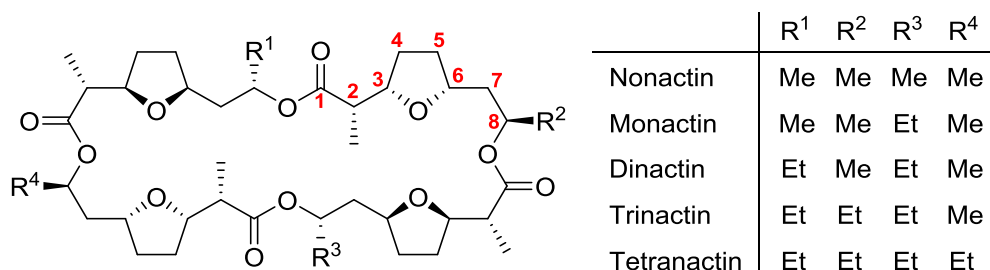
Lineární nebo i cyklické oligopyrroly nacházejí uplatnění v mnoha aplikacích v nových materiálech, chemosensorech apod.^{102,103}

1.4. Biologicky významné deriváty furanů a tetrahydrofuranu

Furanové a tetrahydrofuranové kruhy jsou přítomny jako významné konstrukční prvky v mnoha přírodních produktech. Rovněž byly použity jako základní stavební prvky při konstrukci důležitých syntetických cílů.¹⁰⁴ Syntéza furanů přitahuje ohromný zájem už více než sto let¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, čímž odráží nejenom důležitost těchto heterocyklů v přírodních a syntetických látkách^{108,109}, ale i požadavek na selektivnější a všestrannější přístupy pro jejich syntézu. Zejména důležitým cílem zůstává vývoj metod, které umožňují snadnou syntézu substituovaných furanů za mírných podmínek z jednoduchých snadno dostupných výchozích látek.¹¹⁰ Tyto kritéria splňuje například nedávno publikovaná metoda přípravy benzofuranů z dostupného biologického materiálu.¹¹¹

Furanové a benzofuranové systémy se nacházejí v řadě významných farmaceutických sloučenin. Jedním z nejúspěšnějších farmaceutických sloučenin na bázi furanů je ranitidin. Z dalších je možné zmínit například furosemid, prazosin, nitrofurantoin, cefuroxim, dantrolen, lapatinib, dronedaron, saprisartan a jiné.¹⁵ Výčet biologicky významných derivátů furanu, benzofuranu a tetrahydrofuranu by byl moc obsáhlý, proto se zmíním jen o jedné zajímavé sloučenině obsahující tetrahydrofuranové jádro a tím je **nonactin**.

Nonactin izolovaný z kultur druhu *Streptomyces*¹¹² je členem rodiny přirozeně se vyskytujících cyklických neutrálních ionoforů známých jako makrotetrolidová antibiotika.¹¹³ K těmto antibiotikům dále patří monactin, dinactin, trinactin a tetranactin. (Obr. 20) Strukturně se nonactin skládá ze čtyř molekul kyseliny nonactinové kondenzovaných atypicky do molekuly s S_4 symetrií, což nasvědčuje, že se jedná o mesosloučeninu. Je zvláštností, že tato mesosloučenina je tvořena čtyřmi opticky čistými chirálními prekurzory. Specifikem nonactinu je jeho schopnost vázat kationty alkalických kovů, zejména draslík.^{114,115} Má schopnost transportovat kationty přes umělé a biologické membrány, takže je používán pro přípravu iontově selektivních elektrod a senzorů.^{116,117} Přestože nonactin nemá zatím žádné známé lékařské použití, vykazuje zajímavou biologickou aktivitu. V literatuře je popsána jeho antibakteriální^{115,118,119} a antineoplastická aktivita.^{118,120} Vzhledem k tomu, že nonactin potenciálně inhibuje intracelulární glykosylaci, autoři na základě *in vivo* testů předpokládají, že nonactin se může stát slibným modelem pro vývoj nových antivirotik proti HIV.¹²¹ Stereoselektivní syntéza nonactinu je popsána, ale její výtěžky jsou nízké a proto nenachází uplatnění v praktické přípravě tohoto ionoforu.¹²²⁻¹²⁴

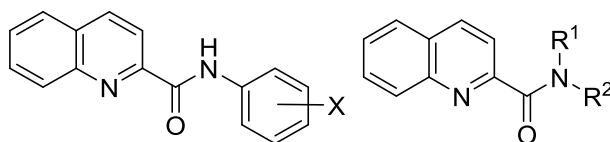


Obr. 20. Chemické struktury makrotetrolidů.

2. Komentář k publikovaným pracím

Předkládaný přehled publikací zahrnutých do habilitační práce lze rozdělit do čtyř, resp. pěti tematických okruhů podle obsahu a zaměření jednotlivých prací.

Společným článkem první skupiny publikací je syntéza derivátů chinolinů a jeho isosterů – derivátů naftalenu, a jejich biologické hodnocení jako látek s antimykobateriálním účinkem (**publikace č. 1 – 7**).¹²⁵⁻¹³¹ V **publikaci č. 1** bylo připraveno a charakterizováno 35 substituovaných chinolin-2-karboxamidů a 33 substituovaných naftalen-2-karboxamidů.¹²⁵ (obr. 21 a tabulka č. 2) Pro syntézu byly použity standardní dvoustupňové metody přípravy amidů zahrnující aktivaci karboxylové funkce a následnou kondenzaci. U vybraných derivátů substituovaných chinolin-2-karboxamidů a naftalen-2-karboxamidů byla hodnocena jejich antimykobateriální aktivita. Z testovaných derivátů *N*-cykloheptylchinolin-2-karboxamid a *N*-cyklohexylchinolin-2-karboxamid vykazoval relativně vysokou aktivitu vůči *Mycobacterium tuberculosis* a *N*-(2-naftoyl)pyrrolidin a 2-(pyrrolidin-1-ylkarbonyl)-chinolin vysokou aktivitu proti *M. kansasii* a *M. avium paratuberculosis*. Tyto sloučeniny měly aktivitu srovnatelnou nebo vyšší než použité standardy: izoniazid nebo pyrazinamid. Nejúčinnější antimykobateriální sloučeniny byly testovány na *in vitro* cytotoxicitu na buňkových liniích THP-1. Podle vypočteného indexu selektivity vybraných sloučenin lze usoudit, že diskutované amidy mohou být považovány za slibné látky pro následnou modifikaci struktury a vývoj nových sloučenin s antimykobateriálním účinkem. Všechny připravené sloučeniny byly také testovány na jejich schopnost inhibovat fotosyntetický elektronový transport (PET) v chloroplastech špenátu (*Spinacia oleracea* L.). Dvě sloučeniny, *N*-benzylnaftalen-2-karboxamid a *N*-(2-hydroxyfenyl)chinolin-2-karboxamid vykazovaly relativně vysokou inhibici PET.



Obr. 21. Obecné struktury syntetizovaných a studovaných derivátů chinolinu a naftalenu.

Tabulka č. 2. Přehled syntetizovaných sloučenin v publikaci č. 1 a 2.

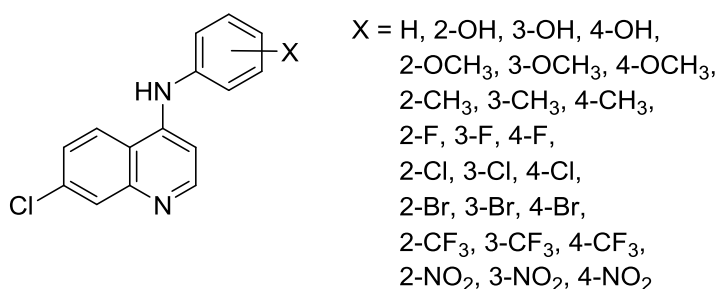
X	R ¹	R ²
H	<i>i</i> -Pr	H
2-OH, 3-OH, 4-OH	C ₁₂ H ₂₅	H
2-OCH ₃ , 3-OCH ₃ , 4-OCH ₃		-(CH ₂) ₄ -
2-CH ₃ , 3-CH ₃ , 4-CH ₃		-(CH ₂) ₅ -
2-F, 3-F, 4-F	<i>c</i> -Pn	H
2-Cl, 3-Cl, 4-Cl	<i>c</i> -Hx	H
2-Br, 3-Br, 4-Br	<i>c</i> -Hp	H
2-CF ₃ , 3-CF ₃ , 4-CF ₃	<i>c</i> -Oc	H
2-NO ₂ , 3-NO ₂ , 4-NO ₂	Bn	H
	CH ₂ CH ₂ Ph	H

Publikace č. 2 se zabývá využitím alternativního mikrovlnného záření pro syntézu substituovaných anilidů kyseliny chinolin-2-karboxylové,¹²⁶ které byly použity pro výše popsané metody testování.

Fenyl-chinolin-2-karboxylát byl použit jako substrát pro jednostupňovou přímou reakci se substituovanými aniliny.

Antimykobakterální aktivitu 66 (3 × 22) substituovaných anilidů 1-hydroxy-, 6-hydroxy- a 3-hydroxy-naftalen-2-karboxylových kyselin studují publikace č. 3 – 5.¹²⁷⁻¹²⁹ Hodnocené sloučeniny byly připraveny mikrovlnou syntézou z příslušných karboxylových kyselin, anilinů a chloridu fosforitého. V publikaci č. 4 byl proveden také MTT test vybraných nejefektivnějších sloučenin, který poukazuje na pokles mykobakteriálního buněčného metabolismu. Na rozdíl od prvních dvou publikací v publikaci č. 5 byla hodnocena také antibakteriální aktivita proti *Staphylococcus aureus* a methicilin-rezistentním *Staphylococcus aureus* kmenům. V porovnání se standardem – selektivním herbicidem 3-(3,4-dichlorfenyl)-1,1-dimethylmočovinou, DCMU (Diuron®) – byly testovány na schopnost inhibovat fotosyntetický elektronový transport (PET) v chloroplastech špenátu (*Spinacia oleracea* L.) rovněž všechny syntetizované deriváty 1-hydroxy- a 3-hydroxynaftalen-2-karboxamidů.^{127,129} Detailní výsledky jsou uvedeny v příložených člácích.

Syntézou a antimykobakteriální aktivitou látek se zabývá také publikace č. 6, kde se základní struktura připravených látek od předcházejících struktur vycházejících z amidu chinolin- a naftalen-2-karboxylových kyselin liší.¹³⁰ Byly syntetizovány a charakterizovány substituované 4-arylamino-7-chlorchinoliny všeobecného vzorce uvedeného na obr. 22. Látky byly připraveny selektivní substitucí atomu chloru substituovaným anilinem z 4,7-dichlorchinolinu.



Obr. 22. Obecná struktura syntetizovaných substituovaných 4-arylamino-7-chlorchinolinů.

Všech 25 připravených látek bylo podrobena testování na antimykobakteriální aktivitu proti *Mycobacterium marinum*, *M. kansasii*, *M. smegmatis* a *M. avium paratuberculosis* a na herbicidní aktivitu vyjádřenou jako schopnost inhibovat fotosyntetický elektronový transport (PET) v chloroplastech špenátu (*Spinacia oleracea* L.). Ne všechny látky bylo možné hodnotit z důvodu jejich nízké rozpustnosti a následné precipitaci během testování. Z testovaných látek 4-(2-bromfenylamino)-7-chlorchinolin vykazoval srovnatelně dobrou biologickou účinnost proti *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. smegmatis* a 7-chlor-4-(2-methylfenylamino)chinolin vykazoval poměrně dobrou biologickou účinnost proti *M. smegmatis* a *M. avium paratuberculosis*. Obě sloučeniny měly srovnatelnou nebo vyšší aktivitu než standardní izoniazid. Žádná z testovaných sloučenin nebyla cytotoxická v nejvyšší dostupné koncentraci použité v těchto testech cytotoxicity (LD₅₀ > 20 μmol.l⁻¹).

Předmětem publikace č. 7 je také syntéza anilidů, testování reakčních podmínek, ale hlavně syntéza kondenzačního činidla využitelného pro ekologickou přípravu amidů.¹³¹ Tím kondenzačním činidlem je 2,4,6-tripropyl substituovaný trioxatřifosfinan-2,4,6-trioxid (Schéma 6) neboli anhydrid propylfosfonové kyseliny (T3P®). Tento anhydrid propylfosfonové kyseliny byl připraven v čistém

stavu reakcí propylfosfonové kyseliny s acetanhydridem s následnou destilací vzniklého oligomeru za vakua při 300 °C.

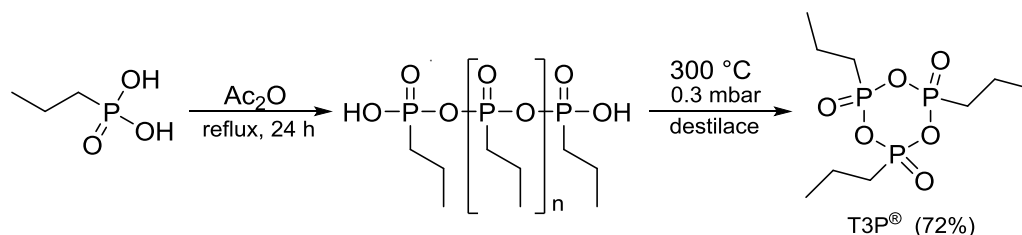
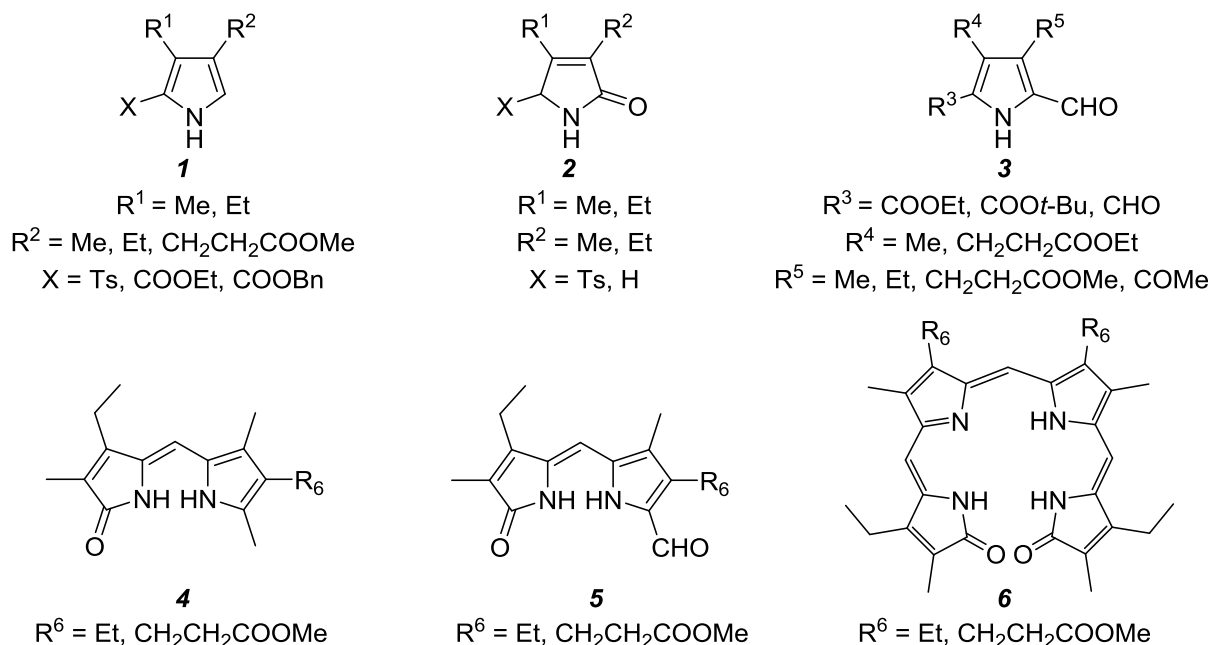


Schéma 6. Příprava anhydridu propylfosfonové kyseliny (T3P®).¹³¹

V dalších experimentech byla prokázána účinnost T3P® připraveného tímto způsobem pro syntézu vybraných heterocyklických anilidů a tento způsob byl srovnán s tradičními postupy. Výsledky byly porovnány s výsledky citovanými v literatuře a bylo zjištěno, že anilidy připravené s použitím tohoto protokolu byly získány ve srovnatelných nebo lepších výtěžcích a čistotách.

Syntézy důležitých synthonů pro přípravu lineárních oligopyrrolů a jejich optimalizace jsou popsány v druhé skupině prací, v publikacích č 8 – 10.¹³²⁻¹³⁴ (Obr. 23) Reakce vzniku trisubstituovaných derivátů pyrrolu **1** zdokonalenou Bartonovu – Zardovou reakcí s pomocí levného katalyzátoru a vyloučením organických bází typu TMG nebo DBU popisuje článek.¹³⁴ Vyvinutá metoda také usnadňuje izolaci produktu a obvykle nevyžaduje purifikační procesy.



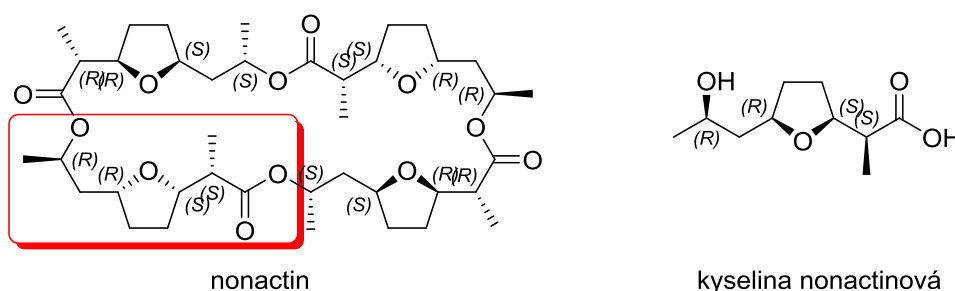
Obr. 23. Připravované deriváty pyrrolů a oligopyrrolů.

Rovněž byla ověřena přímá metoda oxidace peroxidem vodíku u vybraných derivátů **1** na 5-(4-methylbenzenesulfonyl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-ony **2**. V předchozích studiích se 2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-2-ony **2** připravovaly dvoustupňovou metodou ze sloučenin **1** bromací za použití bromu¹³⁵ nebo fenyltrimethylamonium-tribromidu¹³⁶ s následnou hydrolýzou s kyselinou trifluoroctovou a vodou, čímž se získávaly tosylpyrroliny **2**. Tímto postupem se syntéza substituovaných dihydro-1*H*-pyrrol-2-onů **2** výrazně urychlí a zjednoduší. Obsahem dalšího článku je syntéza derivátů 2-

formylpyrrolů **3** z 2-methylpyrrolů přímou oxidací.¹³³ Oxidačním činidlem je dusičnan ceričito-amonný (CAN), který se používá pouze v 10% množství oproti teoretickému. Regeneraci dusičnanu ceričito-amonného zabezpečuje přídavek bromičnanu draselného. Poslední práce z této oblasti se zabývá přípravou 9-methyldipyrinonů **4** a zejména 9-formyldipyrinonů **5** opět přímou oxidací s pomocí 2,3-dichlor-5,6-dikyano-1,4-benzochinonu (DDQ) v přítomnosti kyseliny trifluoroctové.¹³² Tímto postupem je možné obejít použití standardně používaného octanu olovičitého. Vedlejšími produkty této reakce při vyšší teplotě jsou biliverdiny obecné struktury **6**. (Obr. 23)

Další skupinu publikací tvoří články, které popisují syntézy a reaktivitu derivátů furanu nebo tetrahydrofuranu.^{104,137-142} Tuto skupinu možno rozčlenit na podskupinu uvádějící syntézu prekursorů nonactinu (**publikace č. 11 – 13**)^{104,137,138}, chemo-enzymatickou syntézu prekursoru feromonu chalcogranu (**publikace č. 14**)¹⁴² a podskupinu, která je věnována chemickým vlastnostem a reaktivitě derivátů furanu (**publikace č. 15 – 17**).¹³⁹⁻¹⁴¹

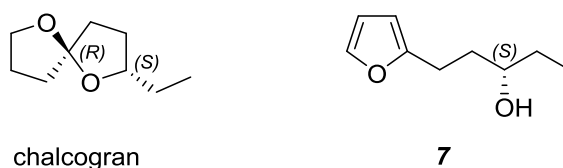
V první práci (**publikace č. 11**) týkající se syntézy prekursorů nonactinu byla studována několikastupňová syntéza 2,5-disubstituovaných furanů obsahujících hydroxylovou a karboxylovou funkci. Řetězec obsahující alkoholickou funkci byl zaveden v jednom nebo dvou krocích. Pro zavedení druhého řetězce s esterovou funkcí byly testovány dvě různé metody. Tyto intermediáty byly v závěru redukovány katalytickou hydrogenací na příslušné substituované tetrahydrofurany.¹⁰⁴ (Obr. 24)



Obr. 24. Struktura nonactinu a kyseliny nonactinové.

V dalších dvou člancích (**publikace č. 12 a 13**) byly studovány procesy malonylace a dekarbathoxylace za různých reakčních podmínek. Po ověření nejvhodnější metody a její optimalizaci byla úspěšně připravena sada prekursorů analogů kyseliny nonactinové s vysokým výtěžkem a pouze s použitím jedné chromatografické separace.^{137,138}

Publikace č. 14 řeší problém enzymatické přípravy opticky čistého 1-(furan-2-yl)-3-pentanolu jako prekursoru syntézy feromonu chalcogranu, který je hlavní složkou agregačního feromonu kůrovce *Pityogenes chalcographus*.¹⁴² (Obr. 25) Jelikož jediným aktivním enantiomerem je (2*S*,5*R*), bylo nutné získat intermediát **7** ve vysoké optické čistotě.



Obr. 25. Struktury chalcogranu a jeho opticky čistého intermediátu **7**.

Bylo zjištěno, že Lipozyme TL IM (z *Thermomyces lanuginosus*) a Novozym 435 (lipasa B z *Candida antarctica*) jsou účinnými biokatalyzátory, které poskytují intermediát s ee > 98 % při kinetickém rozdělení tj. acetylaci racemického alkoholu vinyl-acetátem v terc-butyl(methyl)etheru. (Schéma 7)

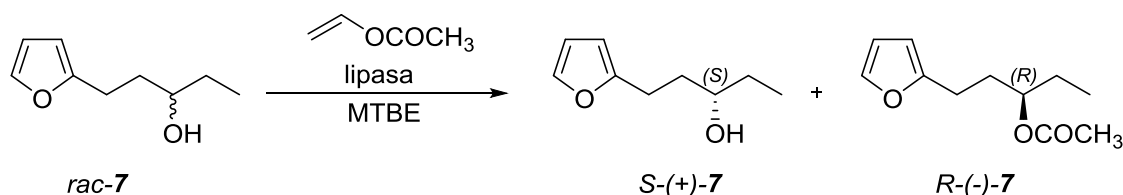
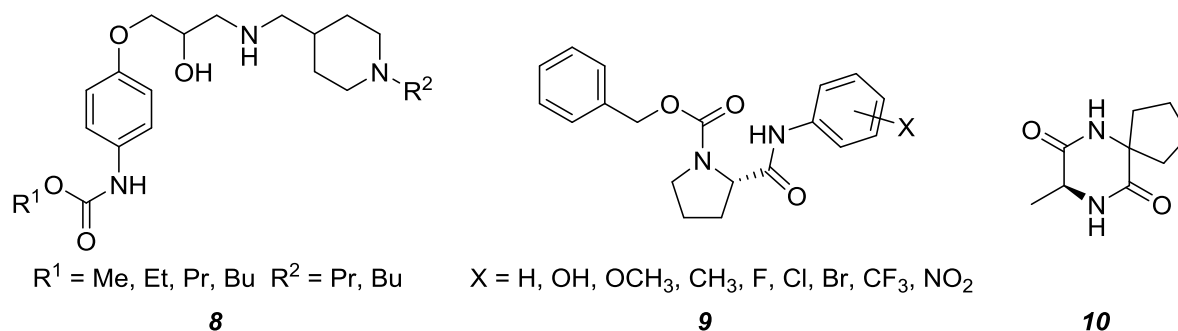


Schéma 7. Enzymatické kinetické rozdělení - syntéza žádaného S-enantiomeru **XY**.

Publikace č. 15 pojednává o vysoce selektivní redukci substituovaných 3-(furan-2-yl)-2-kyanopropenenitrilů a 3-(thiofen-2-yl)-2-kyanopropenenitrilů vlivem 2-fenylbenzimidazolinu.¹⁴¹ Přípravou a studiem stereochemie 1-(5-X-furan-2-yl)-2-methylsulfonyl-2-furoyl a -2-thenoylethylenů a jejich reakcemi s vybranými nukleofilními činidly se zabývá **publikace č. 16**.¹⁴⁰ Rovněž **publikace č. 17** řeší přípravu a reaktivitu ethyl-5-substituovaných-2-furoylmalonátů se sekundárními aminy.¹³⁹

Další skupina prací (**publikace č. 18 – 21**) pojednává o syntéze strukturálně různých heterocyklických sloučenin a testování jejich biologických účinků.¹⁴³⁻¹⁴⁵ (Obr. 26)



Obr. 26. Struktury syntetizovaných a studovaných heterocyklických sloučenin.

V první sekci bylo syntetizováno 8 nových racemických aryloxy-aminopropanolů **8**. (Obr. 26) Tyto sloučeniny byly připraveny použitím konvergentního přístupu z fragmentu **A** otevřením epoxidového kruhu **B**, jak je ukázáno na schématu 8. Produkty byly izolovány ve formě methansulfonátových solí. Představitelé první skupiny, kde $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = n\text{-Pr}$ a $R^1 = n\text{-Bu}$, $R^2 = n\text{-Bu}$ a $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = n\text{-Bu}$, byli vybráni pro strukturální virtuální screening inhibiční aktivity sfingosin kinasy 1 (SphK1) na základě strukturální podoby se známými ligandy spolu se 13 sloučeninami připravenými našimi spolupracovníky. Avšak naše sloučeniny **8**, u kterých se předpokládalo, že jsou potenciálními inhibitory SphK1 pomocí virtuálního screeningu, nevykazují aktivitu jako její inhibitory.¹⁴³ Celá skupina těchto látek byla evaluována jako potenciální blokátory vápníkových kanálů na modelu rostlinných BY-2 buněk.¹⁴⁶ Z experimentů byl zjištěn ochranný potenciál studovaných sloučenin proti programované buněčné smrti indukované peroxidem vodíku, přičemž vyšší účinek byl pozorován u méně lipofilních derivátů **8**. Byla tím také ověřena možnost aplikace kultur BY-2 buněk pro hodnocení farmakologických účinků zkoumaných sloučenin v předběžných testech.

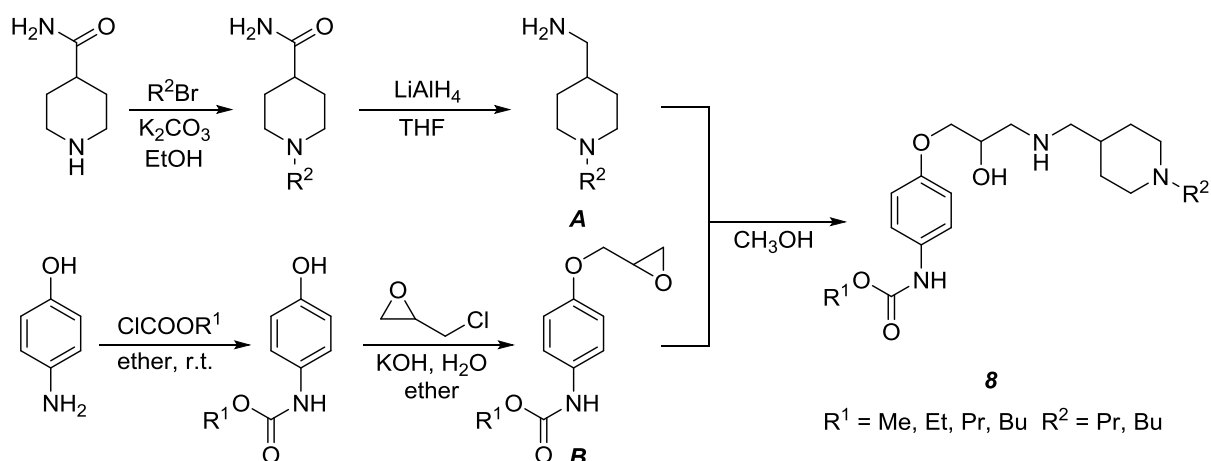
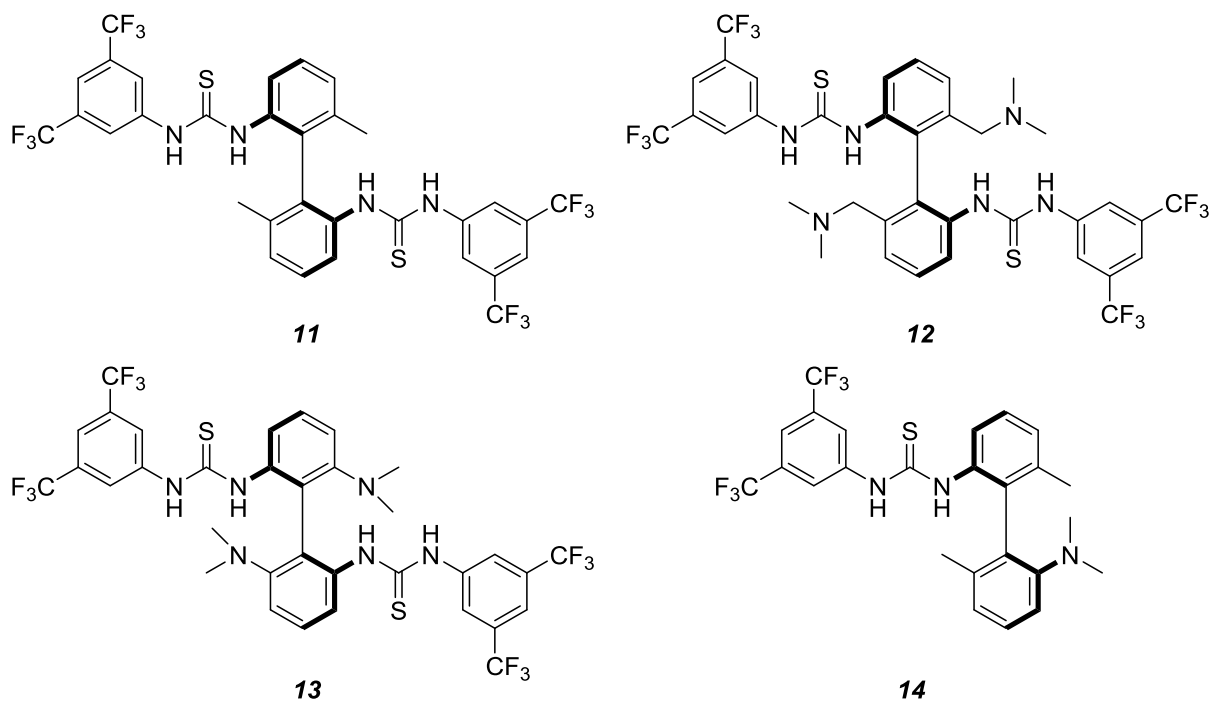


Schéma 8. Konvergentní syntéza aryloxy-aminopropanolů **8**.

V další **publikaci č. 20** byla popsána syntéza série 25 substituovaných benzyl-(2*S*)-2-(arylkarbamoyl)pyrrolidin-1-karboxylátů všeobecné struktury **9**.¹⁴⁴ (Obr. 26) Všechny sloučeniny byly testovány na schopnost *in vitro* inhibovat acetylcholinesterasu (AChE) a butyrylcholinesterasu (BChE). Byl stanoven index selektivity jednotlivých sloučenin na cholinesterasy. Všechny sloučeniny vykazovaly spíše mírný inhibiční účinek na AChE. Na druhou stranu, benzyl-(2*S*)-2-[(2-bromfenyl)- a benzyl-(2*S*)-2-[(4-bromfenyl)karbamoyl]pyrrolidin-1-karboxylaty vykazovali anti-BChE aktivitu srovnatelnou s aktivitou rivastigminu.

Publikace č. 21 z této skupiny pojednává o optimalizované čtyř-krokové syntéze (*S*)-8-methyl-6,9-diazaspiro[4.5]dekan-7,10-dionu (alaptidu) **10**. (Obr. 26) V článku byla studována jeho schopnost zvýšit permeaci acykloviru skrze kůži.¹⁴⁵

Poslední pátou skupinu **publikací č. 22 a 23** tvoří články nezařaditelné do výše uvedených kategorií.^{147,148} Jedná se o práce věnované syntézám, vývoji syntetických metod a studiu reakčních mechanismů. I když se samotné studie nezabývají explicitně chemii heterocyklů, jejich výsledky můžou najít uplatnění v syntéze heterocyklů, zejména opticky aktivních. Uvedené práce spadají do oblasti tzv. stereoselektivní organokatalýzy.¹⁴⁹ Inspirovaný prací Shi a kolektivu¹⁵⁰ týkající se asymetrické Henryho reakce jsme se zaměřili na zjednodušení chirální kostry katalyzátorů na "minimum" a představili nové organické katalyzátory na bázi C₂-symetrických bis(thiomočovín) navázaných na axiálně chirálních bifenylech.^{147,148} (Obr. 27)



Obr. 27. Struktury syntetizovaných a studovaných organokatalyzátorů.

Při vývoji organokatalyzátoru **11** pro asymetrickou Henryho reakci aromatických aldehydů s nitroalkany byl využit 2,2'-dimethylbifenyldiamin jako slibný chirální skelet. Při důkladně optimalizovaných reakčních podmínkách poskytl organokatalyzátor **11** společně s bází TMEDA, co se týče stereoselektivity, velmi dobrý výsledek. Zjistila se také silná korelace Lewisovy zásaditosti reakčních rozpouštědel s enantioselektivitou, která signalizuje důležitou roli rozpouštědla v asymetrické indukci. Tento účinek rozpouštědla může být způsoben tvorbou vodíkových vazeb thioamocoviny s rozpouštědlem, které mohou posunout rovnováhu mezi aktivním a klidovým stavem katalyzátoru. Také byl předpoklad, že tyto komplexy mohou být přímo zapojeny do procesu enantiodiskriminace. Byla dosažena dobrá až vynikající enantioselektivita (43 – 97 % ee) a vynikající chemické výtěžky (72 – 97 %) ve vhodných reakčních časech (12 – 120 hodin) s nejvyšší účinností pro *ortho*-substituovaný elektronově deficientní aromatické aldehydy. Vedle enantioselektivity, katalyzátor **11** také podporuje tvorbu *syn*-aduktů s vyššími nitroalkany v rozmezí diastereomerních poměrů 74 : 26 až 91 : 9, je to první známý příklad výrazně *syn*-selektivní organokatalyzované asymetrické nitroaldolové reakce aromatických aldehydů.¹⁴⁷ V dalším článku byly popsány syntézy katalyzátorů **12**, **13** a **14**.¹⁴⁸ Nejúčinnějším z nich byl organokatalyzátor **12**, který obsahoval kromě dvou thioamocovinových fragmentů také dvě terciální aminové skupiny v jedné molekule. (Obr. 27) Při jeho syntéze nebylo nutné použít žádné chránící skupiny. Po důkladné optimalizaci podmínek bylo dosaženo velmi vysokých výtěžků všech aduktů nitroaldolu v rozumných reakčních časech (24 – 168 hodin). Pro elektronově deficientní aromatické a heteroaromatické nitroaldoly byla dosažena vynikající enantioselektivita (85 – 96 % ee) a také dobrá diastereoselektivita. Za zmínku stojí, že u řady elektronově deficientních aromatických a heterocyklických aldehydů bylo dosaženo mimořádně dobrého katalytického účinku s nejvyššími enantiomerními přebytky, které byly zatím publikovány pro asymetrickou organokatalyzovanou Henryho reakci. Za účelem lepšího osvětlení obecného reakčního mechanismu katalyzované Henryho adice bylo provedeno několik předběžných kinetických

a spektroskopických experimentů. Z uvedených experimentů bylo možné navrhnout předběžnou hypotézu katalytického cyklu pro asymetrický proces nitroaldolizace. (Schéma 9)

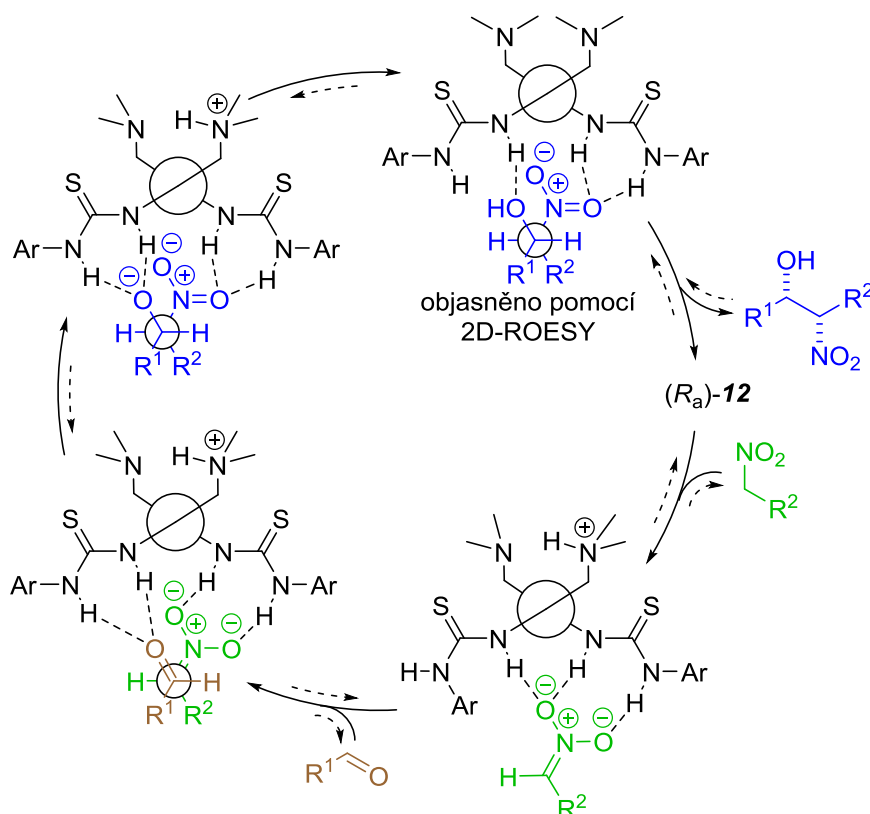
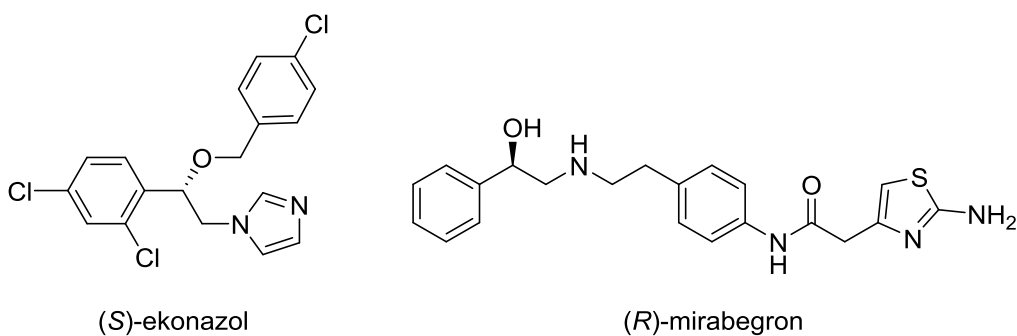


Schéma 9. Pracovní hypotéza katalytického cyklu asymetrické Henryho reakce s katalyzátorem **12**.

Vyvinutá syntetická metoda byla úspěšně aplikována na katalytickou enantioselektivní syntézu enantiomerního (*S*)-ekonazolu a opticky čistého koncového (*R*)-meziproductu léčiva mirabegronu. (Obr. 28) Tyto dvě modelové sloučeniny prokázaly robustnost vyvinuté stereoselektivní syntézy a ukázaly její aplikovatelnost pro syntézu chirálních biologicky aktivních sloučenin.



Obr. 28. Struktury (*S*)-ekonazolu a (*R*)-mirabegronu.

3. Závěr

Předkládaná habilitační práce obsahuje 23 experimentálních publikací pojednávajících převážně o syntéze heterocyklických sloučenin a studujících biologické působení připravených látek a v některých případech také reakční mechanismy. U vybraných látek jsou studovány fyzikálně-chemické vlastnosti a následné vztahy mezi strukturou a biologickou aktivitou. Musím poznamenat, že zdaleka ne všechny syntetizované látky a jejich biologické studie byly dosud zveřejněny.

Většina prezentovaných publikací je výsledkem spolupráce vícečlenné skupiny studentů a spolupracovníků Ústavu chemických léčiv Farmaceutické fakulty VFU Brno. Jejich jména figurují v příložených publikacích jako spoluautoři. Mnohé práce vznikly ve spolupráci s profesorem Jampílkem a jeho spolupracovníky jako součást širokého screeningu látek s chinolinovým a naftalenovým skeletem.

Část výsledků pochází z mého pobytu na Ústavu chemie Nevadské Univerzity v Reně v USA v laboratoři profesora Lightnera a také z působení na Ústavu chemie Univerzity v Neuchâtelu ve Švýcarsku u profesora Neiera a z našich pozdějších spoluprací. Nejstarší výsledky prezentované v této práci jsem získal během svého působení na tehdy Katedře organické chemie Chemickotechnologické fakulty Slovenské vysoké školy technické v Bratislavě.

Součástí této habilitační práce jsou také příložené publikace v plném znění bez podpůrných informací (Supporting information), které by svým rozsahem neúnosně zvětšily rozsah této práce.

4. Použitá literatura

1. Katritzky, A. R.; Potts, K. T., *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds : in 8 volumes. Pt. 4A, Five-membered rings with two or more nitrogen atoms*. Pergamon Press, Oxford, 1984.
2. Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: Five-membered rings with two heteroatoms and fused carbocyclic derivatives*, Pergamon Press, Elsevier Science, Ltd., Tarrytown, NY, 1996.
3. Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*. Elsevier, Amsterdam, 2008.
4. Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J., *Modern Heterocyclic Chemistry, 4 Volume Set*. Wiley-VCH Verlag & Co., Weinheim, 2011.
5. Joule, J. A.; Mills, K., *Heterocyclic Chemistry*; John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2013.
6. Quin, L. D.; Tyrell, J. A., *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2010.
7. Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Joule, J. A.; Zhdankin, V. V., *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Elsevier Science, Amsterdam, 2010.
8. Chackalamannil, S.; Rotella, D.; Ward, S., *Comprehensive Medicinal Chemistry III*, Elsevier Ltd., Amsterdam, 2017.
9. McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T., A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives. *J. Chem. Edu.* **2010**, *87*, (12), 1348-1349.
10. Lamberth, C.; Dinges, J., *Bioactive Heterocyclic Compound Classes: Pharmaceuticals*. Wiley-VCH Verlag & Co, Weinheim, 2012.
11. Meanwell, N. A., Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, (8), 2529-2591.
12. Gomtsyan, A., Heterocycles in drugs and drug discovery. *Chem. Heterocyclic Comp.* **2012**, *48*, (1), 7-10.
13. Lewis, D. F. V.; Jacobs, M. N.; Dickins, M., Compound lipophilicity for substrate binding to human P450s in drug metabolism. *Drug Discov. Today* **2004**, *9*, (12), 530-537.
14. Wu, Y.-J., Chapter 1 - Heterocycles and Medicine: A Survey of the Heterocyclic Drugs Approved by the U.S. FDA from 2000 to Present. In *Progress in Heterocyclic Chemistry*, Gribble, G. W.; Joule, J. A., Eds. Elsevier, Oxford, 2012; Vol. 24, pp 1-53.
15. Li, J. J., *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2013.
16. Cruz-Knight, W.; Blake-Gumbs, L., Tuberculosis: An Overview. *Prim. Care Clin. Office Pract.* **2013**, *40*, (3), 743-756.
17. Migliori, G. B.; Bothamley, G.; Duarte, R.; Rendon, A., *Tuberculosis*; European Respiratory Society, 2018.
18. World Health Organization, Global tuberculosis report 2016. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf>.
19. World Health Organization, Tuberculosis fact sheet, Reviewed November 2018. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
20. *Věstník Ministerstva zdravotnictví ČR*. Vol. 1.; Ministerstvo zdravotnictví ČR, Praha, 2017.

21. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). https://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/.
22. Tiberi, S.; Scardigli, A.; Centis, R.; D'Ambrosio, L.; Muñoz-Torrico, M.; Salazar-Lezama, M. Á.; Spanevello, A.; Visca, D.; Zumla, A.; Migliori, G. B.; Caminero Luna, J. A., Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives. *Int. J. Inf. Dis.* **2017**, *56*, 181-184.
23. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis (2016 update). <https://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>.
24. Chetty, S.; Ramesh, M.; Singh-Pillay, A.; Soliman, M. E. S., Recent advancements in the development of anti-tuberculosis drugs. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, (3), 370-386.
25. Horsburgh, C. R.; Barry, C. E.; Lange, C., Treatment of Tuberculosis. *New Engl. J. Med.* **2015**, *373*, (22), 2149-2160.
26. Crunkhorn, S., New routes to tuberculosis treatment. *Nat. Rev. Drug Dis.* **2017**, *16*, 600.
27. de Souza, M. V. N., *Tuberculosis Treatment: The Search For New Drugs*; Bentham Science Publishers, Sharjah, 2013.
28. Mishra, S. K.; Tripathi, G.; Kishore, N.; Singh, R. K.; Singh, A.; Tiwari, V. K., Drug development against tuberculosis: Impact of alkaloids. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *137*, 504-544.
29. Quan, D.; Nagalingam, G.; Payne, R.; Triccas, J. A., New tuberculosis drug leads from naturally occurring compounds. *Int. J. Inf. Dis.* **2017**, *56*, 212-220.
30. Tiberi, S.; du Plessis, N.; Walzl, G.; Vjecha, M. J.; Rao, M.; Ntoumi, F.; Mfinanga, S.; Kapata, N.; Mwaba, P.; McHugh, T. D.; Ippolito, G.; Migliori, G. B.; Maeurer, M. J.; Zumla, A., Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, *18*, (7), e183-e198.
31. Campaniço, A.; Moreira, R.; Lopes, F., Drug discovery in tuberculosis. New drug targets and antimycobacterial agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 525-545.
32. Wong, E. B.; Cohen, K. A.; Bishai, W. R., Rising to the challenge: new therapies for tuberculosis. *Trends Microbiol.* **2013**, *21*, (9), 493-501.
33. Barthod, L.; Lopez, J.-G.; Curti, C.; Bornet, C.; Roche, M.; Montana, M.; Vanelle, P., News on therapeutic management of MDR-tuberculosis: a literature review. *J. Chemother.* **2018**, *30*, (1), 1-15.
34. Kumar, D.; Negi, B.; Rawat, D. S., The anti-tuberculosis agents under development and the challenges ahead. *Fut. Med. Chem.* **2015**, *7*, (15), 1981-2003.
35. Poce, G.; Cocozza, M.; Consalvi, S.; Biava, M., SAR analysis of new anti-TB drugs currently in pre-clinical and clinical development. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 335-351.
36. Working group on new TB drugs., <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>.
37. Ziganshina, L. E.; Titarenko, A. F.; Davies, G. R., Fluoroquinolones for treating tuberculosis (presumed drug-sensitive). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD004795; JohnWiley & Sons, Ltd., 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD004795.pub4*.
38. Machado, D.; Girardini, M.; Viveiros, M.; Pieroni, M., Challenging the Drug-Likeness Dogma for New Drug Discovery in Tuberculosis. *Front. Microbiol.* **9:1367**, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.01367.
39. Diacon, A. H.; Pym, A.; Grobusch, M. P.; de los Rios, J. M.; Gotuzzo, E.; Vasilyeva, I.; Leimane, V.; Andries, K.; Bakare, N.; De Marez, T.; Haxaire-Theeuwes, M.; Lounis, N.; Meyvisch, P.; De Paepe, E.; van Heeswijk, R. P. G.; Dannemann, B., Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline. *New Engl. J. Med.* **2014**, *371*, (8), 723-732.
40. Xavier, A.; Lakshmanan, M., Delamanid: A new armor in combating drug-resistant tuberculosis. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **2014**, *5*, (3), 222-224.

41. Manjunatha, U.; Boshoff, H. I.; Barry, C. E., The mechanism of action of PA-824: Novel insights from transcriptional profiling. *Communicative Integrative Biol.* **2009**, *2*, (3), 215-218.
42. Tahlan, K.; Wilson, R.; Kastrinsky, D. B.; Arora, K.; Nair, V.; Fischer, E.; Barnes, S. W.; Walker, J. R.; Alland, D.; Barry, C. E.; Boshoff, H. I., SQ109 Targets MmpL3, a Membrane Transporter of Trehalose Monomycolate Involved in Mycolic Acid Donation to the Cell Wall Core of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, (4), 1797-1809.
43. Degiacomi, G.; Benjak, A.; Madacki, J.; Boldrin, F.; Provvedi, R.; Palù, G.; Kordulakova, J.; Cole, S. T.; Manganelli, R., Essentiality of MmpL3 and impact of its silencing on *Mycobacterium tuberculosis* gene expression. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 43495-43495.
44. Protopopova, M.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; Samala, R.; Chen, P.; Gearhart, J.; Einck, L.; Nacy, C. A., Identification of a new antitubercular drug candidate, SQ109, from a combinatorial library of 1,2-ethylenediamines. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *56*, (5), 968-974.
45. Sacksteder, K. A.; Protopopova, M.; Barry, C. E.; Andries, K.; Nacy, C. A., Discovery and development of SQ109: a new antitubercular drug with a novel mechanism of action. *Future Microbiol.* **2012**, *7*, (7), 823-837.
46. Bogatcheva, E.; Hanrahan, C.; Nikonenko, B.; de los Santos, G.; Reddy, V.; Chen, P.; Barbosa, F.; Einck, L.; Nacy, C.; Protopopova, M., Identification of SQ609 as a lead compound from a library of dipiperidines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, (18), 5353-5357.
47. Shakya, N.; Garg, G.; Agrawal, B.; Kumar, R., Chemotherapeutic Interventions Against Tuberculosis. *Pharmaceuticals* **2012**, *5*, (7), 690.
48. Makarov, V.; Manina, G.; Mikusova, K.; Möllmann, U.; Ryabova, O.; Saint-Joanis, B.; Dhar, N.; Pasca, M. R.; Buroni, S.; Lucarelli, A. P.; Milano, A.; De Rossi, E.; Belanova, M.; Bobovska, A.; Dianiskova, P.; Kordulakova, J.; Sala, C.; Fullam, E.; Schneider, P.; McKinney, J. D.; Brodin, P.; Christophe, T.; Waddell, S.; Butcher, P.; Albrethsen, J.; Rosenkrands, I.; Brosch, R.; Nandi, V.; Bharath, S.; Gaonkar, S.; Shandil, R. K.; Balasubramanian, V.; Balganes, T.; Tyagi, S.; Grosset, J.; Riccardi, G.; Cole, S. T., Benzothiazinones Kill *Mycobacterium tuberculosis* by Blocking Arabinan Synthesis. *Science* **2009**, *324*, (5928), 801-804.
49. Pethe, K.; Bifani, P.; Jang, J.; Kang, S.; Park, S.; Ahn, S.; Jiricek, J.; Jung, J.; Jeon, H. K.; Cechetto, J.; Christophe, T.; Lee, H.; Kempf, M.; Jackson, M.; Lenaerts, A. J.; Pham, H.; Jones, V.; Seo, M. J.; Kim, Y. M.; Seo, M.; Seo, J. J.; Park, D.; Ko, Y.; Choi, I.; Kim, R.; Kim, S. Y.; Lim, S.; Yim, S.-A.; Nam, J.; Kang, H.; Kwon, H.; Oh, C.-T.; Cho, Y.; Jang, Y.; Kim, J.; Chua, A.; Tan, B. H.; Nanjundappa, M. B.; Rao, S. P. S.; Barnes, W. S.; Wintjens, R.; Walker, J. R.; Alonso, S.; Lee, S.; Kim, J.; Oh, S.; Oh, T.; Nehrbass, U.; Han, S.-J.; No, Z.; Lee, J.; Brodin, P.; Cho, S.-N.; Nam, K.; Kim, J., Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis. *Nat. Med.* **2013**, *19*, 1157.
50. Tang, J.; Wang, B.; Wu, T.; Wan, J.; Tu, Z.; Njire, M.; Wan, B.; Franzblauc, S. G.; Zhang, T.; Lu, X.; Ding, K., Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxamides as Novel Antitubercular Agents. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, (7), 814-818.
51. Xu, H. B.; Jiang, R. H.; Xiao, H. P., Clofazimine in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin. Microbiol. Infect.* **2012**, *18*, (11), 1104-1110.
52. Li, X.; Hernandez, V.; Rock, F. L.; Choi, W.; Mak, Y. S. L.; Mohan, M.; Mao, W.; Zhou, Y.; Easom, E. E.; Plattner, J. J.; Zou, W.; Pérez-Herrán, E.; Giordano, I.; Mendoza-Losana, A.; Alemparte, C.; Rullas, J.; Angulo-Barturen, I.; Crouch, S.; Ortega, F.; Barros, D.; Alley, M. R. K., Discovery of a Potent and Specific M. tuberculosis Leucyl-tRNA Synthetase Inhibitor: (S)-3-(Aminomethyl)-4-chloro-7-(2-hydroxyethoxy)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (GSK656). *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, (19), 8011-8026.

53. Grover, A., *Drug Design: Principles and Applications*; Springer Nature Singapore, 2017.
54. Rahman, A.; Choudhary, M. I., *Frontiers in Anti-Infective Drug Discovery, Vol.6*; BENTHAM SCIENCE PUBLISHER, Sharjah, 2017.
55. Shigyo, K.; Ocheretina, O.; Merveille, Y. M.; Johnson, W. D.; Pape, J. W.; Nathan, C. F.; Fitzgerald, D. W., Efficacy of Nitazoxanide against Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, 57, (6), 2834-2837.
56. Jaganath, D.; Lamichhane, G.; Shah, M., Carbapenems against Mycobacterium tuberculosis: a review of the evidence. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **2016**, 20, (11), 1436-1447.
57. Harbut, M. B.; Vilchèze, C.; Luo, X.; Hensler, M. E.; Guo, H.; Yang, B.; Chatterjee, A. K.; Nizet, V.; Jacobs, W. R.; Schultz, P. G.; Wang, F., Auranofin exerts broad-spectrum bactericidal activities by targeting thiol-redox homeostasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2015**, 112, (14), 4453-4458.
58. Robertson, G. T.; Scherman, M. S.; Bruhn, D. F.; Liu, J.; Hastings, C.; McNeil, M. R.; Butler, M. M.; Bowlin, T. L.; Lee, R. B.; Lee, R. E.; Lenaerts, A. J., Spectinamides are effective partner agents for the treatment of tuberculosis in multiple mouse infection models. *J. Antimicrob. Chemother.* **2017**, 72, (3), 770-777.
59. Working group on new TB drugs,. <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compound/spectinamide-1810>.
60. Working group on new TB drugs,. <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/compound/spr720>.
61. Ishizaki, Y.; Hayashi, C.; Inoue, K.; Igarashi, M.; Takahashi, Y.; Pujari, V.; Crick, D. C.; Brennan, P. J.; Nomoto, A., Inhibition of the first step in synthesis of the mycobacterial cell wall core, catalyzed by the GlcNAc-1-phosphate transferase WecA, by the novel caprazamycin derivative CPZEN-45. *J. Biol. Chem.* **2013**, 288, (42), 30309-30319.
62. Kumar, V.; Patel, S.; Jain, R., New structural classes of antituberculosis agents. *Med. Res. Rev.* **2018**, 38, (2), 684-740.
63. Hudson, M. F.; Smith, K. M., Bile pigments. *Chem. Soc. Rev.* **1975**, 4, (3), 363-399.
64. Falk, H., *The Chemistry of Linear Oligopyrroles and Bile Pigments*; Springer-Verlag, Wien, 1989.
65. Warren, M.; Smith, A., *Tetrapyrroles: Birth, Life and Death*; Springer Science+Business Media, New York, 2009.
66. Wang, X.; Chowdhury, J. R.; Chowdhury, N. R., Bilirubin metabolism: Applied physiology. *Curr. Paediatrics* **2006**, 16, (1), 70-74.
67. Bonnett, R.; Davies, J. E.; Hursthouse, M. B., Structure of bilirubin. *Nature* **1976**, 262, 326.
68. Lightner, D. A., *Bilirubin: Jekyll and Hyde Pigment of Life: Pursuit of Its Structure Through Two World Wars to the New Millennium*; Springer-Verlag Wien, 2013.
69. Plieninger, H.; El-Barkawi, F.; Ehl, K.; Kohler, R.; McDonagh, A. F., Neue Synthese und C-Markierung von Bilirubin-IX α . *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 758, (1), 195-201.
70. Acton, Q. A., *Bile Pigments—Advances in Research and Application: 2012 Edition*. Scholarly Editions, Atlanta, Georgia, 2012.
71. Mizutani, T.; Yagi, S., Linear tetrapyrroles as functional pigments in chemistry and biology. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, 08, (03), 226-237.
72. Boiadjev, S. E.; Lightner, D. A., Optical activity and stereochemistry of linear oligopyrroles and bile pigments. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, (4), 607-655.
73. Maisels, M. J.; McDonagh, A. F., Phototherapy for Neonatal Jaundice. *New Engl. J. Med.* **2008**, 358, (9), 920-928.

74. Stocker, D. R., Antioxidant Activities of Bile Pigments. *Antioxid. Redox Sign.* **2004**, 6, (5), 841-849.
75. Stocker, R.; Yamamoto, Y.; McDonagh, A.; Glazer, A.; Ames, B., Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* **1987**, 235, (4792), 1043-1046.
76. Stocker, R.; Peterhan, E., Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. *Biochim. Biophys. Acta* **1989**, 1002, (2), 238-244.
77. Ryter, S., Bile Pigments in Pulmonary and Vascular Disease. *Front. Pharmacol.* 3:39, 2012. doi: 10.3389/fphar.2012.00039.
78. Mölzer, C.; Pflieger, B.; Putz, E.; Roßmann, A.; Schwarz, U.; Wallner, M.; Bulmer, A. C.; Wagner, K.-H., In vitro DNA-damaging effects of intestinal and related tetrapyrroles in human cancer cells. *Exp. Cell Res.* **2013**, 319, (4), 536-545.
79. Bulmer, A. C.; Ried, K.; Coombes, J. S.; Blanchfield, J. T.; Toth, I.; Wagner, K. H., The anti-mutagenic and antioxidant effects of bile pigments in the Ames Salmonella test. *Mutat. Res.* **2007**, 629, (2), 122-132.
80. Bulmer, A. C.; Ried, K.; Blanchfield, J. T.; Wagner, K. H., The anti-mutagenic properties of bile pigments. *Mutat. Res.* **2008**, 658, (1), 28-41.
81. Kapitulnik, J.; Maines, M. D., *The role of bile pigments in health and disease: effects on cell signaling, cytotoxicity and cytoprotection.* *Front. Pharmacol.* 3:136, 2012. doi:10.3389/fphar.2012.00136.
82. Boon, A.-C.; Bulmer, A. C.; Coombes, J. S.; Fassett, R. G., Circulating bilirubin and defense against kidney disease and cardiovascular mortality: mechanisms contributing to protection in clinical investigations. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2014**, 307, (2), F123-F136.
83. McPHEE, F.; CALDERA, P. S.; BEMIS, G. W.; McDONAGH, A. F.; KUNTZ, I. D.; CRAIK, C. S., Bile pigments as HIV-1 protease inhibitors and their effects on HIV-1 viral maturation and infectivity *in vitro*. *Biochem. J.* **1996**, 320, (2), 681-686.
84. Liu, X.-M.; Durante, Z. E.; Peyton, K. J.; Durante, W., Heme oxygenase-1-derived bilirubin counteracts HIV protease inhibitor-mediated endothelial cell dysfunction. *Free Radical Biol. Med.* **2016**, 94, 218-229.
85. Zhang, R.; Wu, X.; Guziec, L. J.; Guziec, F. S.; Chee, G.-L.; Yalowich, J. C.; Hasinoff, B. B., Design, synthesis and biological evaluation of a novel series of anthrapyrazoles linked with netropsin-like oligopyrrole carboxamides as anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, (11), 3974-3984.
86. Moore, M. J. B.; Cuenca, F.; Searcey, M.; Neidle, S., Synthesis of distamycin A polyamides targeting G-quadruplex DNA. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, (18), 3479-3488.
87. Cozzi, P.; Mongelli, N., Cytotoxics derived from distamycin A and congeners. *Curr. Pharm. Des.* **1998**, 4, (3), 181-201.
88. Baraldi, P. G.; Romagnoli, R.; Pavani, M. G.; Nunez, M. D.; Bingham, J. P.; Hartley, J. A., Benzoyl and cinnamoyl nitrogen mustard derivatives of benzoheterocyclic analogues of the tallimustine: Synthesis and antitumour activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, (5), 1611-1618.
89. Papireddy, K.; Smilkstein, M.; Kelly, J. X.; Shweta; Salem, S. M.; Alhamadsheh, M.; Haynes, S. W.; Challis, G. L.; Reynolds, K. A., Antimalarial Activity of Natural and Synthetic Prodiginines. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, (15), 5296-5306.
90. Su, J.-C.; Chen, K.-F.; Chen, W.-L.; Liu, C.-Y.; Huang, J.-W.; Tai, W.-T.; Chen, P.-J.; Kim, I.; Shiao, C.-W., Synthesis and biological activity of obatoclax derivatives as novel and potent SHP-1 agonists. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 56, 127-133.

91. Lin, T. S., Novel agents in chronic lymphocytic leukemia: Efficacy and tolerability of new therapies. *Clin. Lymphoma Myelom.* **2008**, *8*, S137-S143.
92. Wang, Y.; Serradell, N.; Bolos, J.; Rosa, E., Obatoclax mesilate - Bcl-2 inhibitor, apoptosis inducer, oncolytic. *Drugs Fut.* **2007**, *32*, (3), 228-233.
93. Kang, M. H.; Reynolds, C. P., Bcl-2 Inhibitors: Targeting Mitochondrial Apoptotic Pathways in Cancer Therapy. *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15*, (4), 1126-1132.
94. Montero, J.; Letai, A., Why do BCL-2 inhibitors work and where should we use them in the clinic? *Cell Death Differ.* **2017**, *25*, 56.
95. Warr, M. R.; Shore, G. C., Small-molecule Bcl-2 antagonists as targeted therapy in oncology. *Curr. Oncol.* **2008**, *15*, (6), 256-261.
96. Jóna, Á.; Khaskhely, N.; Buglio, D.; Shafer, J. A.; Derenzini, E.; Bollard, C.; Medeiros, L. J.; Illés, Á.; Ji, Y.; Younes, A., The histone deacetylase inhibitor entinostat (sndx-275) induces apoptosis in hodgkin lymphoma cells and synergizes with bcl-2 family inhibitors. *Exp. Hematol.* **2011**, *39*, (10), 1007-1017.e1.
97. Li, J.; Viallet, J.; Haura, E. B., A small molecule pan-Bcl-2 family inhibitor, GX15-070, induces apoptosis and enhances cisplatin-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *61*, (3), 525-534.
98. Martin, A. P.; Mitchell, C.; Rahmani, M.; Nephew, K. P.; Grant, S.; Dent, P., Inhibition of MCL-1 enhances lapatinib toxicity and overcomes lapatinib resistance via BAK-dependent autophagy. *Cancer Biol. Ther.* **2009**, *8*, (21), 2084-2096.
99. Paik, P. K.; Rudin, C. M.; Brown, A.; Rizvi, N. A.; Takebe, N.; Travis, W.; James, L.; Ginsberg, M. S.; Juergens, R.; Markus, S.; Tyson, L.; Subzwari, S.; Kris, M. G.; Krug, L. M., A phase i study of obatoclax mesylate, a Bcl-2 antagonist, plus topotecan in solid tumor malignancies. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2010**, *66*, (6), 1079-1085.
100. Pérez-Galán, P.; Roué, G.; López-Guerra, M.; Nguyen, M.; Villamor, N.; Montserrat, E.; Shore, G. C.; Campo, E.; Colomer, D., BCL-2 phosphorylation modulates sensitivity to the BH3 mimetic GX15-070 (Obatoclax) and reduces its synergistic interaction with bortezomib in chronic lymphocytic leukemia cells. *Leukemia* **2008**, *22*, (9), 1712-1720.
101. Witters, L. M.; Witkoski, A.; Planas-Silva, M. D.; Berger, M.; Viallet, J.; Lipton, A., Synergistic inhibition of breast cancer cell lines with a dual inhibitor of EGFR-HER-2/neu and a Bcl-2 inhibitor. *Oncol. Rep.* **2007**, *17*, (2), 465-469.
102. Takase, M., Oligopyrroles and Related Compounds. In *Organic Redox Systems: synthesis, properties, and applications* Nishinaga, T., Ed. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey, 2016; pp 463-476.
103. Rambo, B. M.; Sessler, J. L., Oligopyrrole Macrocycles: Receptors and Chemosensors for Potentially Hazardous Materials. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, (18), 4946-4959.
104. Loiseau, F.; Simone, J. M.; Carcache, D.; Bobal, P.; Neier, R., Radical couplings as key steps for the preparation of derivatives of nonactic acid. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, (2), 121-129.
105. Regitz, M.; Ando, W.; Bergsträßer, U.; Black, D. S.; Heydt, H.; König, B.; Maas, G.; Mathey, F.; Schatz, J.; Tokitoh, N.; Zeller, K. P., Category 2, Hetarenes and Related Ring Systems. In *Fully unsaturated small ring heterocycles and monocyclic five-membered hetarenes with one heteroatom*, 2001 ed.; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2001.
106. Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C., Regioselective syntheses of substituted furans. *Tetrahedron* **1998**, *54*, (10), 1955-2020.

107. Krasnoslobodskaya, L. D.; Ya, L. G. d., Methods of Synthesis of β -Substituted Furan Derivatives. *Russ. Chem. Rev.* **1969**, 38, (5), 389.
108. Keay, B. A.; Dibble, P. W., 2.08 - Furans and their Benzo Derivatives: Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds. Pergamon, Oxford, 1996; pp 395-436.
109. Donnelly, D. M. X.; Meegan, M. J., 3.12 - Furans and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds. Pergamon, Oxford, 1984; pp 657-712.
110. Brown, R. C. D., Developments in Furan Syntheses. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, (6), 850-852.
111. Merkushev, A. A.; Strel'nikov, V. N.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V., A simple synthesis of benzofurans by acid-catalyzed domino reaction of salicyl alcohols with N-tosylfurfurylamine. *Tetrahedron* **2017**, 73, (46), 6523-6529.
112. Zhan, Y.; Zheng, S., Efficient production of nonactin by *Streptomyces griseus* subsp. *griseus*. *Can. J. Microbiol.* **2016**, 62, (8), 711-714.
113. Corbaz, R.; Ettlinger, L.; Gäumann, E.; Keller-Schierlein, W.; Kradolfer, F.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zähner, H., Stoffwechselprodukte von Actinomyceten. 3. Mitteilung. Nonactin. *Helv. Chim. Acta* **1955**, 38, (6), 1445-1448.
114. Prestegard, J. H.; Chan, S. I., Proton Magnetic Resonance Studies of the Cation-Binding Properties of Nonactin. II. Comparison of the Sodium Ion, Potassium Ion, and Cesium Ion Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, (14), 4440-4446.
115. Kusche, B. R.; Smith, A. E.; McGuirl, M. A.; Priestley, N. D., Alternating Pattern of Stereochemistry in the Nonactin Macrocyclic Is Required for Antibacterial Activity and Efficient Ion Binding. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, (47), 17155-17165.
116. Cash, K. J.; Clark, H. A., In Vivo Histamine Optical Nanosensors. *Sensors* **2012**, 12, (9), 11922.
117. Guinovart, T.; Bandodkar, A. J.; Windmiller, J. R.; Andrade, F. J.; Wang, J., A potentiometric tattoo sensor for monitoring ammonium in sweat. *Analyst* **2013**, 138, (22), 7031-7038.
118. Zhao, P.-J.; Fan, L.-M.; Li, G.-H.; Zhu, N.; Shen, Y.-M., Antibacterial and antitumor macrolides from *Streptomyces* sp. Is9131. *Arch. Pharm. Res.* **2005**, 28, (11), 1228-1232.
119. Nefelova, M. V.; Sverdlova, A. N., Biological-activity and complex-forming properties of macrotetrolide antibiotic complex. *Antibiot. Med. Biotekhnol.* **1985**, 30, (4), 261-264.
120. BORREL, M. N.; PEREIRA, E.; FIALLO, M.; GARNIER-SUILLEROT, A., Mobile ionophores are a novel class of P-glycoprotein inhibitors. *Eur. J. Biochem.* **1994**, 223, (1), 125-133.
121. Lee, J. M.; Kim, J. G.; Kim, T. H.; Lee, D. S.; Kim, J. H.; Cho, S. K.; Riu, K. Z.; Lee, S. H., Nonactin hinders intracellular glycosylation in virus-infected baby hamster kidney cells. *Mol. Med. Rep.* **2010**, 3, (1), 115-119.
122. Lee, Y. Y.; Kim, B. H., Total synthesis of nonactin. *Tetrahedron* **1996**, 52, (2), 571-588.
123. Fleming, I.; K. Ghosh, S., Stereocontrol in organic synthesis using silicon-containing compounds. A synthesis of nonactin. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, (17), 2733-2748.
124. Fleming, I.; Ghosh, S. K., A total synthesis of nonactin. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, (19), 2287-2288.
125. Gonec, T.; Bobal, P.; Suján, J.; Pesko, M.; Guo, J. H.; Kralova, K.; Pavlacka, L.; Vesely, L.; Kreckova, E.; Kos, J.; Coffey, A.; Kollar, P.; Imramovsky, A.; Placek, L.; Jampilek, J., Investigating the Spectrum of Biological Activity of Substituted Quinoline-2-Carboxamides and Their Isosteres. *Molecules* **2012**, 17, (1), 613-644.

126. Bobal, P.; Suján, J.; Otevrel, J.; Imramovsky, A.; Padelkova, Z.; Jampilek, J., Microwave-Assisted Synthesis of New Substituted Anilides of Quinaldic Acid. *Molecules* **2012**, *17*, (2), 1292-1306.
127. Gonec, T.; Kos, J.; Zadrazilova, I.; Pesko, M.; Keltosova, S.; Tengler, J.; Bobal, P.; Kollar, P.; Cizek, A.; Kralova, K.; Jampilek, J., Antimycobacterial and herbicidal activity of ring-substituted 1-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, (21), 6531-6541.
128. Kos, J.; Nevin, E.; Soral, M.; Kushkevych, I.; Gonec, T.; Bobal, P.; Kollar, P.; Coffey, A.; O'Mahony, J.; Liptaj, T.; Kralova, K.; Jampilek, J., Synthesis and antimycobacterial properties of ring-substituted 6-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, (9), 2035-2043.
129. Kos, J.; Zadrazilova, I.; Pesko, M.; Keltosova, S.; Tengler, J.; Gonec, T.; Bobal, P.; Kauerovala, T.; Oravec, M.; Kollar, P.; Cizek, A.; Kralova, K.; Jampilek, J., Antibacterial and Herbicidal Activity of Ring-Substituted 3-Hydroxynaphthalene-2-carboxanilides. *Molecules* **2013**, *18*, (7), 7977-7997.
130. Otevrel, J.; Bobal, P.; Zadrazilova, I.; Govender, R.; Pesko, M.; Keltosova, S.; Koleckarova, P.; Marsalek, P.; Imramovsky, A.; Coffey, A.; O'Mahony, J.; Kollar, P.; Cizek, A.; Kralova, K.; Jampilek, J., Antimycobacterial and Photosynthetic Electron Transport Inhibiting Activity of Ring-Substituted 4-Arylamino-7-Chloroquinolinium Chlorides. *Molecules* **2013**, *18*, (9), 10648-10670.
131. Pizova, H.; Bobal, P., An optimized and scalable synthesis of propylphosphonic anhydride for general use. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, (15), 2014-2017.
132. Bobal, P.; Lightner, D. A., One-step conversion of 9-methyl to 9-formyldipyrinones. *Synthesis-Stuttgart* **2000**, (13), 1835-1838.
133. Bobal, P.; Lightner, D. A., An inexpensive, selective procedure for oxidizing alpha-methyl to alpha-formyl pyrroles. *J. Het. Chem.* **2001**, *38*, (5), 1219-1221.
134. Bobal, P.; Lightner, D. A., An improved coupling procedure for the Barton-Zard pyrrole synthesis. *J. Het. Chem.* **2001**, *38*, (2), 527-530.
135. Chen, Q.; Huggins, M. T.; Lightner, D. A.; Norona, W.; McDonagh, A. F., Synthesis of a 10-Oxo-Bilirubin: Effects of the Oxo Group on Conformation, Transhepatic Transport, and Glucuronidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, (40), 9253-9264.
136. Kinoshita, H.; Hayashi, Y.; Murata, Y.; Inomata, K., Convenient and Regioselective Syntheses of 3,4-Disubstituted Δ^3 -Pyrrolin-2-one Derivatives Starting from 2-Tosyl-3,4-Disubstituted Pyrroles. *Chem. Lett.* **1993**, *22*, (8), 1437-1440.
137. Simone, J. M.; Loiseau, F.; Carcache, D.; Bobal, P.; Jeanneret-Gris, J.; Neier, R., Malonylation/decarbalkoxylation of furan derivatives as key steps for the preparation of nonactic acid derivatives. Part I. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, (2), 131-139.
138. Simone, J. M.; Loiseau, F.; Carcache, D.; Bobal, P.; Jeanneret-Gris, J.; Neier, R., Malonylation/decarbalkoxylation of furan derivatives as key steps for the preparation of nonactic acid derivatives. Part II. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, (2), 141-147.
139. Kada, R.; Brunckova, J.; Bobal, P., Reaction of ethyl 5-substituted-2-furoylmalonates with secondary-amines. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1994**, *59*, (6), 1400-1407.
140. Spirkova, K.; Bobal, P.; Dandarova, M.; Alfoldi, J., Preparation and properties of chalcones of the furan series. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1992**, *57*, (10), 2157-2165.
141. Bobal, P.; Bobalova, J., An Efficient Chemoselective Reduction of Furan Series Unsaturated Dinitriles. *Molecules* **2013**, *18*, (2), 2212-2221.
142. Mastihuba, V.; Cepec, P.; Vlckova, S.; Farkasova, E.; Mastihubova, M.; Bobal, P., Enzymatic synthesis of a chiral chalcogran intermediate. *Chem. Pap.* **2014**, *68*, (6), 745-750.
143. Vettorazzi, M.; Angelina, E.; Lima, S.; Gonec, T.; Otevrel, J.; Marvanova, P.; Padrtova, T.; Mokry, P.; Bobal, P.; Acosta, L. M.; Palma, A.; Cobo, J.; Bobalova, J.; Csollei, J.; Malik, I.; Alvarez, S.;

- Spiegel, S.; Jampilek, J.; Enriz, R. D., An integrative study to identify novel scaffolds for sphingosine kinase 1 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 139, 461-481.
144. Pizova, H.; Havelkova, M.; Stepankova, S.; Bak, A.; Kauerova, T.; Kozik, V.; Oravec, M.; Imramovsky, A.; Kollar, P.; Bobal, P.; Jampilek, J., Proline-Based Carbamates as Cholinesterase Inhibitors. *Molecules* **2017**, 22, (11).
145. Cernikova, A.; Bobal, P.; Bobalova, J.; Dohnal, J.; Jampilek, J., Investigation of Permeation of Acyclovir through Skin Using Alaptide. *Acta Chromatogr.* **2018**, 30, (1), 62-65.
146. Bobal, P.; Otevrel, J.; Poborilova, Z.; Vaverkova, V.; Csollei, J.; Babula, P., Application of BY-2 cell model in evaluating an effect of newly prepared potential calcium channel blockers. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2015**, 28, (4), 1281-1293.
147. Otevrel, J.; Bobal, P., Biphenyl-Based Bis(thiourea) Organocatalyst for Asymmetric and syn-Selective Henry Reaction. *Synthesis-Stuttgart* **2017**, 49, (3), 593-603.
148. Otevrel, J.; Bobal, P., Diamine-Tethered Bis(thiourea) Organocatalyst for Asymmetric Henry Reaction. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, (16), 8342-8358.
149. Torres, R. R., *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*. John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, 2013.
150. Liu, X.-G.; Jiang, J.-J.; Shi, M., Development of axially chiral bis(arylthiourea)-based organocatalysts and their application in the enantioselective Henry reaction. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, (23), 2773-2781.

5. Seznam komentovaných publikací

Tabulka. Seznam komentovaných publikací řazených tematicky.

Č.	Publikace	Zaměření	Stránky
1.	Gonec, T., Bobal, P. , Sujan, J., Pesko, M., Guo, J. H., Kralova, K., Pavlacka, L. Vesely, L. Kreckova, E., Kos, J., Coffey, A. Kollar, P., Imramovsky, A., Placek, L., Jampilek, J. Investigating the Spectrum of Biological Activity of Substituted Quinoline-2-Carboxamides and Their Isosteres. <i>Molecules</i> , 2012, vol. 17, no. 1, pp. 613 – 644. IF₂₀₁₁ = 2,386.	Syntéza Biol. hodnocení SAR	43 – 74
2.	Bobal, P. , Sujan, J., Otevrel, J., Imramovsky, A., Padelkova, Z., Jampilek, J. Microwave-Assisted Synthesis of New Substituted Anilides of Quinaldic Acid. <i>Molecules</i> , 2012, vol. 17, no. 2, pp. 1292 – 1306. IF₂₀₁₁ = 2,386.	Syntéza	75 – 89
3.	Gonec, T., Kos, J., Zadrazilova, I., Pesko, M., Keltosova, S., Tengler, J., Bobal, P. , Kollar, P., Cizek, a., Kralova, K., Jampilek, J. Antimycobacterial and herbicidal activity of ring-substituted 1-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 2013, vol. 21, no. 21, pp. 6531 – 6541. IF₂₀₁₂ = 2,903.	Syntéza Biol. hodnocení SAR	90 – 100
4.	Kos, J., Nevin, E., Soral, M., Kushkevych, I., Gonec, T., Bobal, P. , Kollar, P., Coffey, A., O'Mahony, J., Liptaj, T., Kralova, K., Jampilek, J. Synthesis and antimycobacterial properties of ring-substituted 6-hydroxynaphthalene-2-carboxanilides. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 2015, vol. 23, no. 9, pp. 2035 – 2043. IF₂₀₁₄ = 2,793.	Syntéza Biol. hodnocení SAR	101 – 109
5.	Kos, J., Zadrazilova, I., Pesko, M., Keltosova, S., Tengler, J., Gonec, T., Bobal, P. , Kauerova, T., Oravec, M., Kollar, P., Cizek, A., Kralova, K., Jampilek, J. Antibacterial and Herbicidal Activity of Ring-Substituted 3-Hydroxynaphthalene-2-carboxanilides. <i>Molecules</i> , 2013, vol. 18, no. 7, pp. 7977 – 7997. IF₂₀₁₂ = 2,428.	Syntéza Biol. hodnocení SAR	110 – 130
6.	Otevrel, J., Bobal, P. , Zadrazilova, I., Govender, R., Pesko, M., Keltosova, S., Koleckarova, P., Marsalek, P., Imramovsky, A., Coffey, A., O'Mahony, J., Kollar, P., Cizek, A., Kralova, K., Jampilek, J. Antimycobacterial and Photosynthetic Electron Transport Inhibiting Activity of Ring-Substituted 4-Arylamino-7-Chloroquinolinium Chlorides. <i>Molecules</i> , 2013, vol. 18, no. 9, pp. 10648 – 10670. IF₂₀₁₂ = 2,428.	Syntéza Biol. hodnocení SAR	131 – 153
7.	Pizova, H., Bobal, P. An optimized and scalable synthesis of propylphosphonic anhydride for general use. <i>Tetrahedron Letters</i> , 2015, vol. 56, no. 15, pp. 2014 – 2017. IF₂₀₁₄ = 2,379.	Syntéza	154 – 157
8.	Bobal, P. , Lightner, D. A. An improved coupling procedure for the Barton-Zard pyrrole synthesis. <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> , 2001, vol. 38, no. 2, pp. 527 – 530. IF₂₀₀₀ = 0,781.	Syntéza	158 – 161
9.	Bobal, P. , Lightner, D. A. An inexpensive, selective procedure for oxidizing α -methyl to α -formyl pyrroles. <i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> , 2001, vol. 38, no. 5, pp. 1219 – 1221. IF₂₀₀₀ = 0,781.	Syntéza	162 – 164
10.	Bobal, P. , Lightner, D. A. One-step conversion of 9-methyl to 9-formyldipyrinones. <i>Synthesis-Stuttgart</i> , 2000, no. 13, pp. 1835 – 1838. IF₁₉₉₉ = 2,183.	Syntéza	165 – 168

Tabulka. Seznam komentovaných publikací (pokračování)

Č.	Publikace	Zaměření	Stránky
11.	Loiseau, F., Simone, J.-M., Carcache, D., Bobal, P. , Neier, R. Radical couplings as key steps for the preparation of derivatives of nonactic acid. <i>Monatshefte fur Chemie</i> , 2007, vol. 138, no. 2, pp. 121 – 129. IF₂₀₀₆ = 0,920.	Syntéza	169 – 177
12.	Simone, J.-M., Loiseau, F., Carcache, D., Bobal, P. , Jeanneret-Gris, J., Neier, R. Malonylation/decarbalkoxylation of furan derivatives as key steps for the preparation of nonactic acid derivatives. Part I. <i>Monatshefte fur Chemie</i> , 2007, vol. 138, no. 2, pp. 131 – 139. IF₂₀₀₆ = 0,920.	Syntéza	178 – 186
13.	Simone, J.-M., Loiseau, F., Carcache, D., Bobal, P. , Jeanneret-Gris, J., Neier, R. Malonylation/decarbalkoxylation of furan derivatives as key steps for the preparation of nonactic acid derivatives. Part II. <i>Monatshefte fur Chemie</i> , 2007, vol. 138, no. 2, pp. 141 – 149. IF₂₀₀₆ = 0,920.	Syntéza	187 – 193
14.	Mastihuba, V., Cepec, P.; Vlckova, S.; Farkasova, E.; Mastihubova, M.; Bobal, P. Enzymatic synthesis of a chiral chalcogran intermediate. <i>Chemical Papers</i> , 2014, vol. 68, no. 6, pp. 745 – 750. IF₂₀₁₃ = 1,193.	Syntéza	194 – 199
15.	Bobal, P. , Bobalova, J. An Efficient Chemoselective Reduction of Furan Series Unsaturated Dinitriles. <i>Molecules</i> , 2013, vol. 18, no. 2, pp. 2212 – 2221. IF₂₀₁₂ = 2,428.	Syntéza	200 – 209
16.	Spirkova, K., Bobal, P. , Dandarova, M., Alfoldi, J. Preparation and Properties of Chalcones of the Furan Series. <i>Collection of Czechoslovak Chemical Communications</i> , 1992, vol. 27, no. 10, pp. 2157 – 2165. IF₂₀₁₃ = 1,137.	Syntéza	210 – 218
17.	Kada, R., Brunckova, J., Bobal, P. Reaction of Ethyl 5-Substituted-2-furoylmalonates with Secondary-Amines. <i>Collection of Czechoslovak Chemical Communications</i> , 1994, vol. 59, no. 6, pp. 1400 – 1407. IF₂₀₁₃ = 1,137.	Syntéza	219 – 226
18.	Vettorazzi, M., Angelina, E., Lima, S., Gonec, T., Otevrel, J., Marvanova, P., Padrtova, T., Mokry, P., Bobal, P. , Acosta, L. M., Palma, A., Cobo, J., Bobalova, J., Csollei, J., Malik, I., Alvarez, S., Spiegel, S., Jampilek, J., Enriz, R. D. An integrative study to identify novel scaffolds for sphingosine kinase 1 inhibitors. <i>European Journal of Medicinal Chemistry</i> , 2017, vol. 139, pp. 461 – 481. IF₂₀₁₆ = 4,519.	Syntéza Biol. hodnocení SAR	227 – 247
19.	Bobal, P. , Otevrel, J., Poborilova, Z., Vaverkova, V., Csollei, J., Babula, P. Application of BY-2 cell model in evaluating an effect of newly prepared potential calcium channel blockers. <i>Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences</i> , 2015, vol. 28, no. 4, pp. 1281 – 1293. IF₂₀₁₄ = 0,682.	Syntéza Biol. hodnocení	248 – 260

Tabulka. Seznam komentovaných publikací (pokračování)

Č.	Publikace	Zaměření	Stránky
20.	Pizova, H., Havelkova, M., Stepankova, S., Bak, A., Kauerova, T., Kozik, V., Oravec, M., Imramovsky, A., Kollar, P., Bobal, P. , Jampilek, J. Proline-Based Carbamates as Cholinesterase Inhibitors. <i>Molecules</i> , 2017, vol. 22, no. 11, pp. 1969 – 1995. IF₂₀₁₆ = 2,861.	Syntéza Biol. hodnocení SAR	261 – 286
21.	Cernikova, A., Bobal, P. , Bobalova, J., Dohnal, J., Jampilek, J. Investigation of Permeation of Acyclovir through Skin Using Alaptide. <i>Acta Chromatographica</i> , 2018, vol. 30, no. 1, pp. 62 – 65. IF₂₀₁₇ = 0,773.	Syntéza Biol. hodnocení	287 – 290
22.	Otevrel, J., Bobal, P. Diamine-Tethered Bis(thiourea) Organocatalyst for Asymmetric Henry Reaction. <i>Journal of Organic Chemistry</i> , 2017, vol. 82, no. 16, pp. 8342 – 8358. IF₂₀₁₆ = 4,849.	Syntéza Studium mechanizmu org. reakcí	291 – 301
23.	Otevrel, J., Bobal, P. Biphenyl-Based Bis(thiourea) Organocatalyst for Asymmetric and syn-Selective Henry Reaction. <i>Synthesis-Stuttgart</i> , 2017, vol. 49, no. 3, pp. 593 – 603. IF₂₀₁₆ = 2,650.	Syntéza Studium mechanizmu org. reakcí	302 – 318