

## KONAZOLY

DIANA LEGÁTHOVÁ<sup>a</sup>, NATÁLIA ROZMAN ANTOLÍKOVÁ<sup>a</sup>, MARCEL FALIS<sup>a</sup>, KAREL ŠMEJKAL<sup>b</sup>  
a VLADIMÍR PETROVIČ<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Katedra farmakológie a toxikológie, Komenského 73, 041 81 Košice, Slovenská republika, <sup>b</sup> Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta, Palackého třída 1946/1, 612 00 Brno, Česká republika natalia.antolikova@uvlf.sk

Došlo 17.5.23, prepracované 3.7.24, prijaté 22.7.24.

Konazoly patria do skupiny fungicídov a farmaceutických prípravkov na báze azolov, ktoré sa široko používajú v poľnohospodárstve na ochranu plodín a v humánnej a veterinárnej medicíne na liečbu orofaryngeálnych a urogenitálnych mykotických infekcií. Spôsob antifungálneho účinku spočíva v inhibícii určitých enzýmov cytochróm *c*-oxidázy, čo vedie k narušeniu metabolickej dráhy ergosterolu, ktorá zohráva podobnú úlohu pri syntéze cholesterolu u cicavcov. Niektoré konazoly majú hepatotoxické vlastnosti, niektoré sú mutagénne a karcinogénne, niektoré sú len karcinogénne a niektoré nemajú tieto negatívne účinky. Okrem toho ich potenciál kumulatívnej expozície a depozície rezíduí v ľudskom tele by mohol prispievať k zvýšenému riziku niektorých ochorení a nepriaznivých zdravotných stavov, najmä v štádiu vývinu plodu. Z týchto dôvodov si hodnotenie rizika používania konazolov v humánnej medicíne a ochrane rastlín vyžaduje harmonizáciu a ďalší výskum.

Kľúčové slová: konazoly, syntéza, farmakobiochémia, toxicita

## Obsah

1. Úvod
2. Chemická štruktúra
3. Syntéza významných konazolov
4. Biochemické vlastnosti
5. Farmakokinetický a toxikologický profil
6. Záver

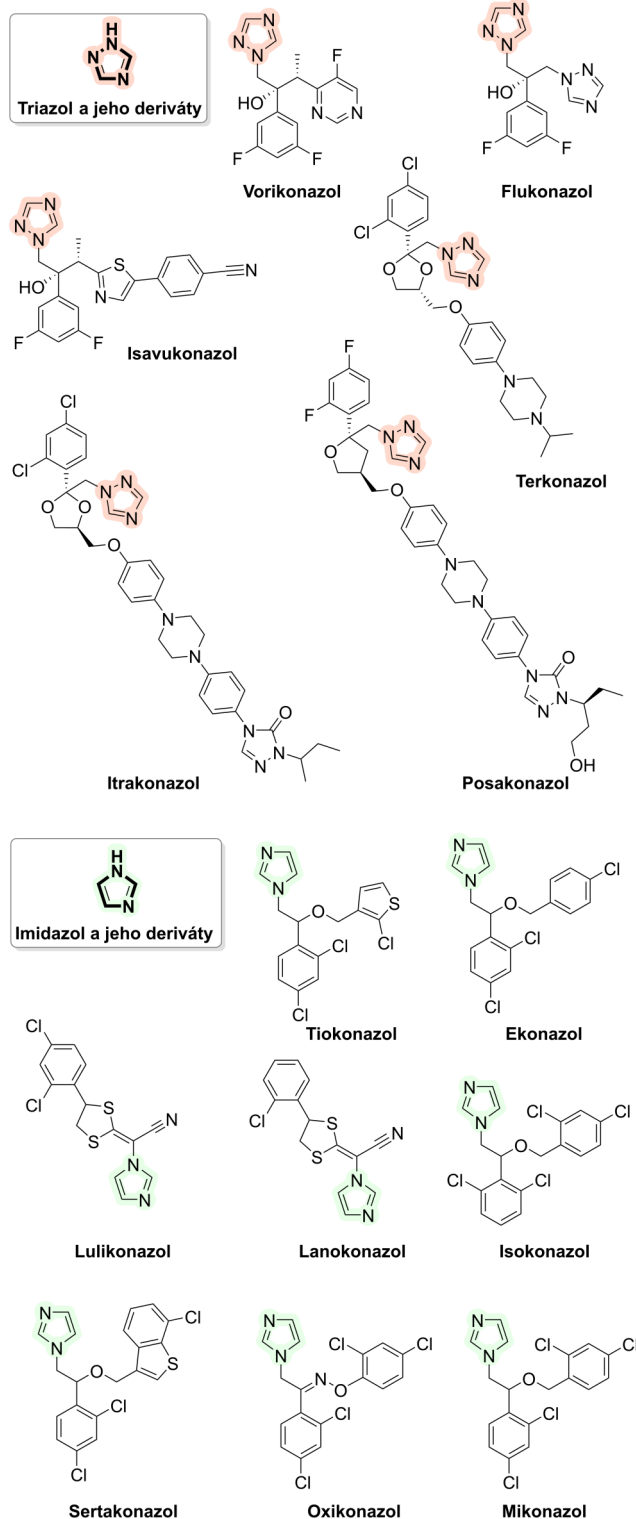
## 1. Úvod

Mykotické ochorenia a kvasinkové infekcie spôsobené patogénnymi plesňami, kvasinkami a nižšími hubami sú charakteristické pre živočíšnu, ako aj rastlinnú ríšu. V poľnohospodárskom priemysle a v ovocinárstve spôsobujú tieto ochorenia obrovské ekonomické straty, kým v humánnej medicíne sa odhaduje vyše milión ľudí nakazených nejakou formou mykotického ochorenia<sup>1</sup>. U hospodárskych, spoločenských a divo žijúcich zvierat sa dá predpokladať epidemiologická situácia ešte alarmujúcejšia. Z týchto dôvodov má v súčasnosti používanie látok s fungicídnymi a antimykotickými vlastnosťami svoje opodstatnenie.

Objav azolových zlúčenín súvisí s hľadaním menej toxických prípravkov než amfotericín B, ktorý od 50. rokov minulého tisícročia tvoril základ liečby mykotických

infekcií. Jeho použitie bolo však spojené s mnohými vedľajšími účinkami, hlavne s nefrotoxicitou závislou na podanej dávke. O niekoľko desaťročí neskôr bol ako prvá azolová zlúčenina syntetizovaný imidazol a neskôr jeho derivát chlórimidazol. Až objavenie mikonazolu dalo základ pre vytvorenie konazolov prvej generácie. Na začiatku 80. rokov minulého storočia sa stal imidazolový derivát ketokonazol prvou látkou indikovanou pre orálnu aplikáciu pre liečbu systémových plesňových infekcií. Nasledujúce desaťročie bol ketokonazol prvou líniou liečby mykóz<sup>2</sup>, čo okamžite spôsobilo revolúciu vo farmaceutickom priemysle. Intenzívny výskum v tejto oblasti za nasledujúce roky viedol k objavom 1,2,4-triazolových a imidazolových derivátov s fungicídnymi a antimykotickými vlastnosťami, čím sa vytvorila veľká skupina látok nesúcich generickú príponu – konazol (konazoly druhej a tretej generácie). Konazoly našli okamžite široké uplatnenie v humánnej a veterinárnej medicíne (obr. 1), ale aj v rastlinolekárstve (obr. 2).

Flukonazol bol prvým orálnym antimykotickým konazolom na báze 1,2,4-triazolu a itrakonazol mal ako prvý antimykotický prípravok indikáciu aj pre intravenóznú aplikáciu. Konazoly druhej generácie (napr.: flukonazol a itrakonazol) vykazovali širšie spektrum antimykotickej aktivity ako mikonazol a ketokonazol. Navyše, v porovnaní s amfotericínom B boli aj výrazne menej toxické. Napriek ich okamžitému rozsiahlemu používaniu bolo zistených množstvo klinicky dôležitých obmedzení, v zmysle:



Obr. 1. Imidazolové a 1,2,4-triazolové deriváty používané v medicíne a chemické vzorce konazolov

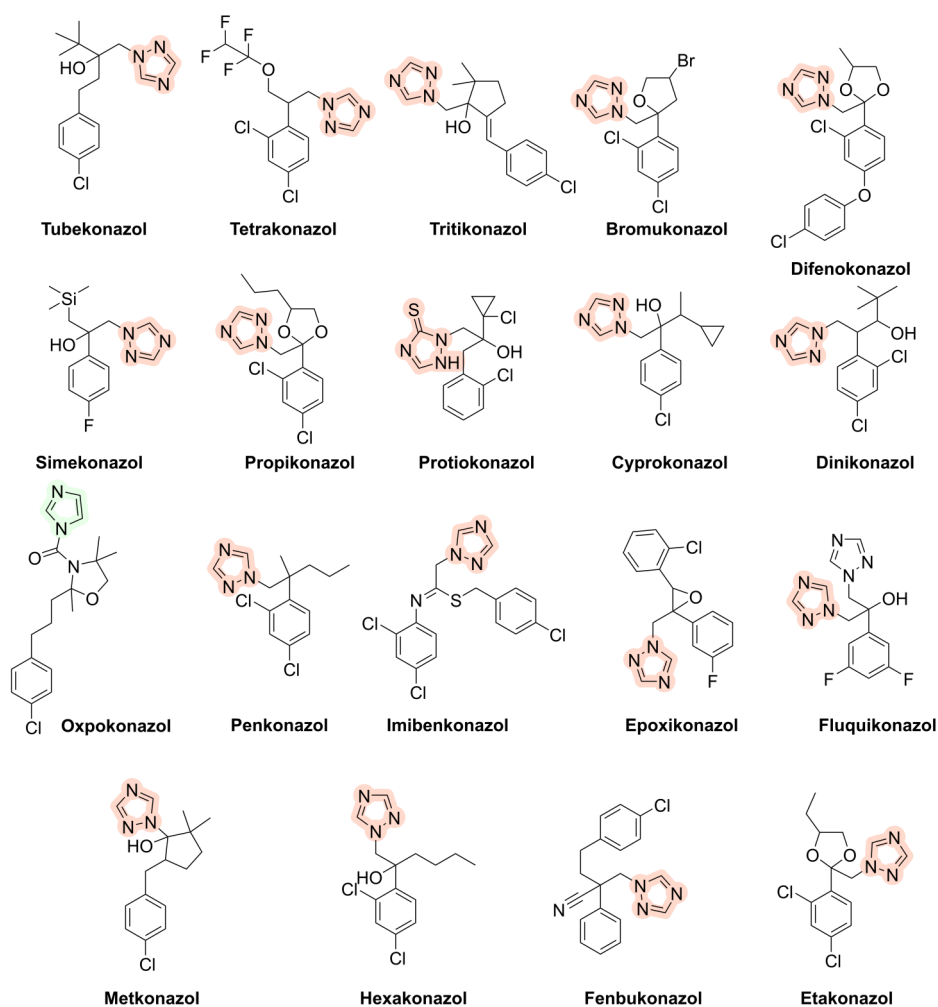
a) optimálneho spektra účinku; b) vzniku rezistencie; c) indukcie množstva nežiaducich liekových interakcií; d) stále značne rizikového farmakotoxického profilu<sup>3</sup>. Z toho dôvodu boli vyvinuté konazoly tretej generácie (ako vorikonazol, posakonazol, ravukonazol a iné), ktoré majú vyššiu účinnosť voči rezistentným plesňovým patogénom. Konazoly tretej generácie majú bezpečnejší farmakotoxikologický profil a väčší terapeutický index v porovnaní s konazolmi druhej generácie<sup>4</sup>. V súčasnosti je už známa chemická podstata konazolov 4. generácie tzv. tetrazolov (quilsekonazolu a otesekonazolu). Vo svojej chemickej štruktúre obsahujú 1,2,3,4-tetrazolové jadro so slabšou schopnosťou viazať atóm železa v cytochróm-c-oxidáze (CYP) a nižším reakčným potenciálom bočných reťazcov<sup>5</sup>. Pre nedostatok ekotoxikologických a klinických štúdií nie sú tieto látky zatiaľ aplikované v praxi ako fungicídne alebo antimykotické prípravky.

## 2. Chemická štruktúra konazolov

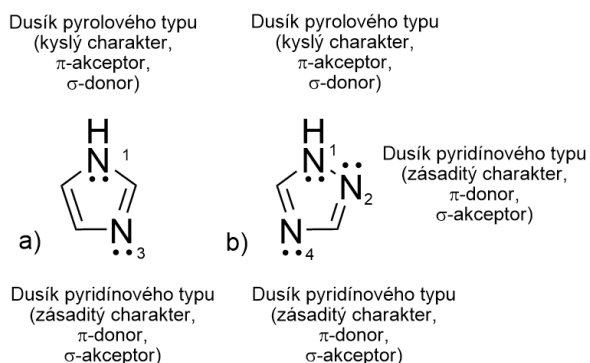
Medzi konazoly radíme imidazolové a 1,2,4-triazolové deriváty, ktoré majú vo svojom päťčlennom heterocykle naviazané rozmanité substituenty. Konazoly s imidazolovým päťčlenným aromatickým jadrom obsahujú dva atómy dusíka, z toho jeden sa správa ako dusík pyrolového typu a druhý vykazuje blízkosť podobnosť s dusíkom pyridínového typu (obr. 3a). Tento fenomén umožňuje imidazolu správať sa ako amfotérna zlúčenina. Voľný elektrónový pár na dusíku pyridínového typu je na hybridizovanom  $sp^2$  orbitále, ktorý sa neprekrýva s  $p$  orbitálmi aromatického kruhu. Naopak, dusík pyrolového typu má voľný pár elektrónov na hybridizovanom  $sp^2$  orbitále prekrývajúcimi sa s  $p$  orbitálmi kruhu, čo prispieva k aromatickému charakteru molekuly. Z toho dôvodu je pyridínový dusík mierne zásaditého typu a dominantným miestom pre vznik koordinačného komplexu<sup>6</sup>.

Konazoly s 1,2,4-triazolovým jadrom obsahujú päťčlenný aromatický heterocyklus s tromi atómami dusíka v polohách 1, 2 a 4, pričom sú všetky hybridizované  $sp^2$ . Dva dusíky pyridínového typu majú svoje osamelé  $\pi$  elektrónové páry nad rovinu aromatického kruhu (obr. 3b), čomu zodpovedá ich silnejší aromatický a amfotérny charakter.

Ako už bolo spomenuté, intenzívny výskum konazolov počas posledných dekád viedol k publikácii množstva prác zaoberajúcich sa syntézou rozmanitých imidazolových a triazolových derivátov v snahe vytvoriť zlúčeninu s čo najsilnejšími fungicídnymi a antimykotickými účinkami. Charakter imidazolového a triazolového jadra je ideálnou matricou pre väzbu rôznych substituentov, z ktorých sa arylová (halogenizovaná fenylová) skupina vyskytuje najčastejšie.



Obr. 2. Imidazolové a 1,2,4-triazolové deriváty používané v rastlinolekárstve a chemické vzorce konazolov



Obr. 3. Amfoterný charakter aromatického kruhu imidazolu (a) a 1,2,4-triazolu (b)

Najvýznamnejšou podskupinou konazolov sú 1,2,4-triazolové alkoholy, z ktorých flukonazol (2-(2,4-difluorfenyl)-1,3-bis(1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol) bol prvým klinicky používaným antimykotickým prípravkom. K triazolovým alkoholom patrí aj vorikonazol, unikonazol, tubekonazol, hexakonazol a iné. Kým v medicíne majú uplatnenie prevažne imidazolové deriváty konazolov, v rastlinolekárstve sú široko využívané fungicídne 1,2,4-triazoly. Nie všetky imidazolové a 1,2,4-triazolové deriváty s fungicídnyimi a antimykotickými vlastnosťami majú generickú príponu „konazol“ (napr.: bifonazol, climbazol, clotrimazol).

Pre zaujímavosť, zlúčeniny s 1,2,3-triazolovým jadrom (symetrické konazoly) nemajú v praxi uplatnenie ako fungicidy a antimykotiká napriek tomu, že ovplyvňujú rast húb, plesní a kvasiniek<sup>8,9</sup>. V medicíne používané deriváty 1,2,3-triazolu evidujeme rufinamid (antikonvulzívny prípravok), cefatrizín (širokospektrálne cefalosporínové anti-

biotikum), karboxamidotriazol (protinádorové liečivo), tazobaktám ( $\beta$ -laktámové antibiotikum)<sup>10</sup>.

### 3. Syntéza významných konazolov

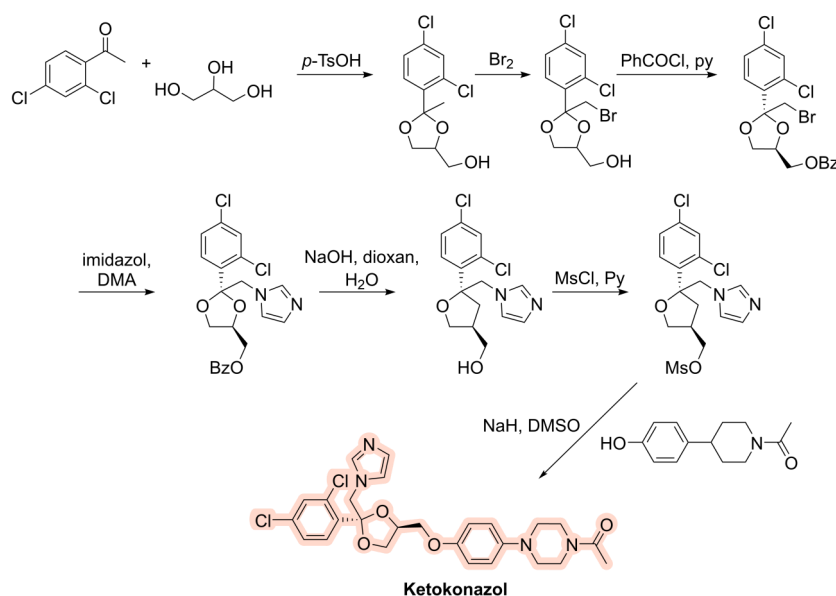
Vzhľadom na obrovský ekonomický význam konazolových prípravkov existuje veľa syntetických postupov patentovo chránených, preto popisujeme iba základnú chemickú podstatu týchto reakcií (napr. ketokonazol, flukonazol, vorikonazol, posakonazol).

Ketokonazol sa syntetizuje reakciou 2,4-dichlórfenacylbromidu a glycerolu, čím sa získava *cis*-2-(2,4-dichlórfenyl)-2-brómetyl-4-hydroxymetyl-1,3-dioxolán. Následnou acyláciou hydroxylovej skupiny benzoylchloridom a alkyláciou výslednej zlúčeniny imidazolom získame derivát, z ktorého sa alkalickou hydrolyzou odstráni benzoylová skupina. Reakciou s metánsulfonylchloridom vzniká mezylát, ktorého alkylácia s 1-acetyl-4-(4-hydroxy-

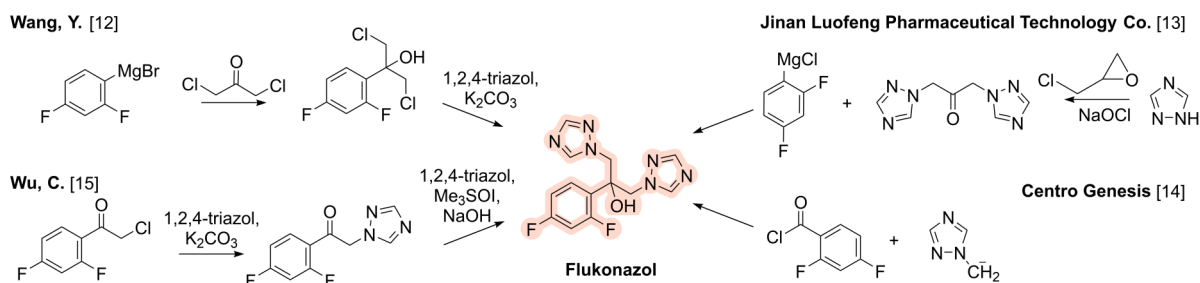
fenyl)piperazínom vedie k vytvoreniu ketokonazolu<sup>11</sup> (obr. 4).

Flukonazol sa dá pripraviť vložением 1,3-dichlóracetónu do aryl Grinardového činidla s následnou dvojitou alkyláciou s 1,2,4-triazolomými jadrami<sup>12</sup>, kým podobný princíp syntézy s obrátenou postupnosťou krokov bol použitý Jinan Luofeng Pharmaceutical Tech. Co.<sup>13</sup> (obr. 5). Iný syntetický postup využíva reakciu deprotonovaného metyl-1,2,4-triazolu s 2,4-difluórbenzoylchloridom, čím vzniká flukonazol<sup>14</sup>. Jeho syntéza je možné aj epoxidáciou ketónu *in situ* s následným otvorením vzniknutého epoxidu pomocou 1,2,4-triazolového jadra<sup>15</sup>.

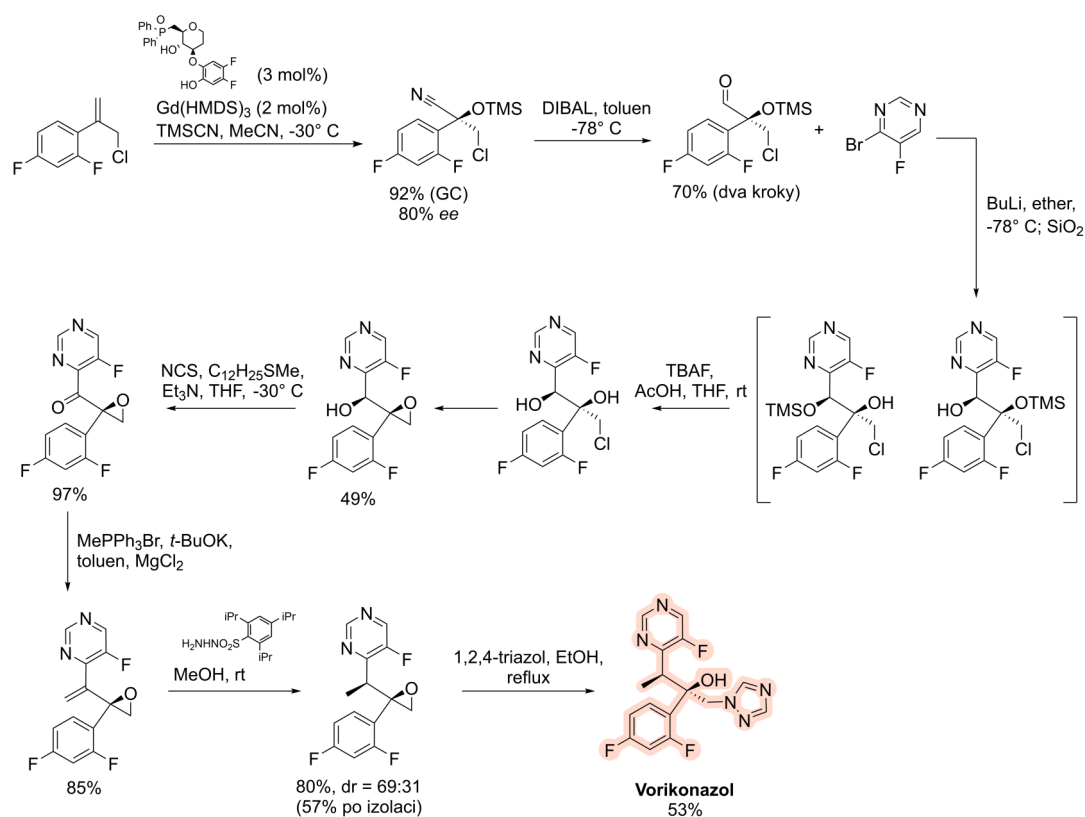
Vorikonazol je štruktúrne veľmi podobný svojmu predchodcovi, a teda flukonazolu, so spoločným 2,4-difluórbenzénom, 1,2,4-triazolom a polohou terciárneho alkoholu. Počiatočná asymetrická kyanosilylácia katalizovaná Gd(HMDS)<sub>3</sub> za prítomnosti chirálneho ligandu na báze sacharidu je kľúčovým krokom vedúcim k vytvoreniu stereogénneho centra vorikonazolu<sup>16</sup> (obr. 6). Nahradenie jednej z dvoch 1,2,4-triazolových skupín vo flukona-



Obr. 4. Syntéza ketokonazolu<sup>11</sup>



Obr. 5. Syntéza flukonazolu



Obr. 6. Syntéza vorikonazolu

zole fluórpyrimidínovým jadrom narušilo symetriu zlúčeniny a pridaná metylová skupina vytvorila v molekule vorikonazolu stereogénne centrum<sup>17</sup>.

#### 4. Biochemické vlastnosti konazolov

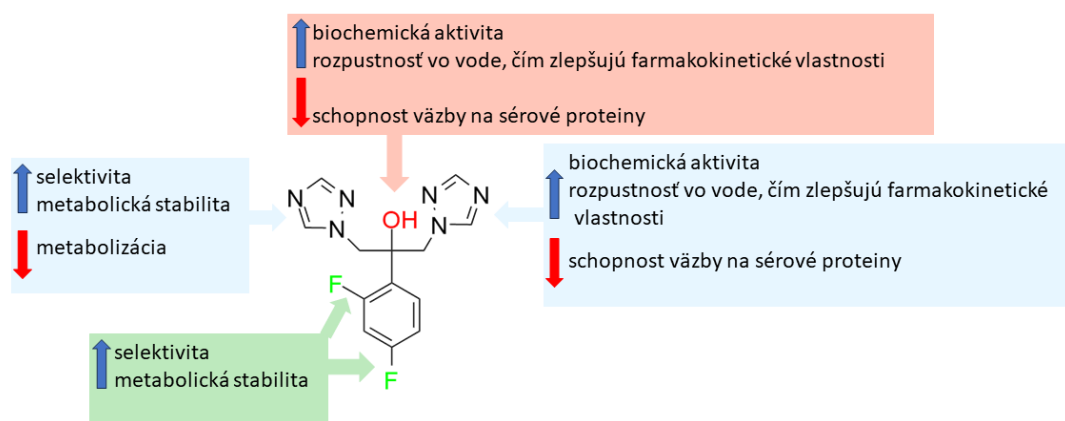
Rovnako ako u iných liečiv by sa dalo očakávať, že biologickú aktivitu konazolov výrazne ovplyvňuje ich fyzikálno-chemická štruktúra. Paradoxne ale ich stereoizoméry s minimálnymi štruktúrnymi odlišnosťami môžu mať značne rozdielnou biologickú aktivitu<sup>18</sup>. Chirálné zlúčeniny, ako konazol, sú v pesticídnych a antimykotických prípravkoch často prítomné v zmesi enantiomérov. V organizme sa biotransformujú, kým v prostredí sa degradujú na rôzne stereoizoméry pôsobením biotických a abiotických faktorov. Vo forme reziduí je ich možné detekovať v orgánoch, potravinách, krmivách, vode a pôde<sup>19</sup>. Aj z týchto dôvodov pribúdajú hlasy volajúce po riešení otázky stereoselektivity resp. enantioselektivity pri hodnotení rizika chirálnych zlúčenín – konazolov.

Nedávno, He a spol.<sup>20</sup> identifikovali 4 stereoizoméry cyprokonazolu ((2*R*,3*R*)-(+)-, (2*R*,3*S*)-(+)-, (2*S*,3*S*)-(-)- a (2*S*,3*R*)-(-)-cyprokonazol). Navyše zistili, že ich enantioselektivita je veľká, pričom (2*S*,3*R*)-(-)-cyprokonazol je

z nich najstabilnejší a perzistuje v prostredí najdlhšie. Podobne, enantioméry *R*-(+)-protiokonazol-destio a *S*-(-)-protiokonazol-destio sú biologicky aktívnejšie než *R*-(-)-protiokonazol a *S*-(+)-protiokonazol<sup>21</sup>. Protiokonazol-destio vykazuje vyššiu toxicitu v porovnaní s protiokonazolom<sup>22</sup>. Na základe minimálnej inhibičnej koncentrácie je enantiomér (-)-vorikonazolu vyše 500krát účinnejší než (+)-enantiomér<sup>23</sup>.

Všeobecne platí, že konazol, ktorý je polárny a oproti iným konazolom aj dobre rozpustný vo vode a je metabolicky značne stabilný. Môžeme predpokladať, že hydrofilita flukonazolu, ako aj jeho nízka afinita k plazmatickým proteínom<sup>24</sup> je zapríčinená prítomnosťou hydroxylovej funkčnej skupiny so symetrickým usporiadaním molekuly. Achiralita flukonazolu je v skupine konazolových zlúčenín jedinečným javom. Obr. 7 prezentuje vplyv jednotlivých biologicky aktívnych skupín „farmakofór“ na farmakobiochemický charakter molekuly flukonazolu.

Za metabolizáciu xenobiótik v pečeni zodpovedá cytochróm-c-oxidázový systém, ktorého enzýmy s oxidoreduktázovou aktivitou sú vo svojej podstate lipofilné,



Obr. 7. Predpokladaný vplyv farmakofór na farmakobiochemické vlastnosti achirálny molekuly flukonazolu<sup>60</sup>

a preto sú predilekčným miestom pre väzbu veľkých, lipofilných a flexibilných molekúl schopných vytvárať vodíkové väzby<sup>26</sup>, akými sú aj konazoly.

Rozpustnosť konazolov sa dá ovplyvniť ich zlúčením z dikarboxylovými kyselinami za vzniku solí. Väzba kyseliny oxalovej na ketokonazol vedie k prenosu protónu z hydroxylového O-atómu kyseliny šťaveľovej na imidazolový N-atóm molekuly ketokonazolu. Ionizované ketokonazolové a oxalátové skupiny sú spojené cez N(1)-H(1A)···O(4A) vodíkovú väzbu, čím sa mení charakter molekuly a rozpustnosť môže stúpnuť až 100 násobne<sup>27</sup>.

Látky stabilné v životnom prostredí schopné bioakumulácii v živých systémoch podliehajú biotransformácii, distribúcii a eliminácii, často už vo forme rozmanitých metabolitov<sup>28</sup>. Napríklad, predpokladaný polčas rozpadu tebukonazolu v prostredí je stanovený na 75 dní (cit.<sup>29</sup>). Za aeróbnych aj anaeróbnych podmienok pri vysokom obsahu organického uhlíka v pôde sa *S*-(+)-tebukonazol degraduje rýchlejšie ako *R*-(-)-tebukonazol. Autori Urzúa a spol.<sup>30</sup> naznačujú, že pH, textúra pôdy a obsah organickej zložky sú hlavnými abiotickými faktormi vplyvujúcimi na degradáciu konazolov v ekosystéme s následnou tvorbou aromatických medziproduktov, alifatických karboxylových kyselín a halogénových aniónov.

Epoxikonazol je veľmi perzistentný v prírodných podmienkach s polčasom rozpadu dlhším ako dva roky pri 10 °C v porovnaní so stredne perzistentným propikonazolom s polčasom rozpadu približne 200 dní pri rovnakej teplote. Predpokladá sa, že rýchlosť degradácie sa môže zvýšiť až 3násobne, keď sa teplota prostredia zvýši na 18 °C. Na druhej strane, vplyv pôdnej vlhkosti na degradáciu je iba nepatrný<sup>31</sup>. Polčas rozpadu pre difenokonazol bol stanovený v rozmedzí 177 až 315 dní (cit.<sup>32</sup>). Štúdiá zaoberajúca sa stereoselektívnou degradáciou hexakonazolu a tebukonazolu publikovaná Zhang a spol.<sup>33</sup> uvádza, že degradácia vo vodnom sedimente bola rýchlejšia (86–94 dní) pre hexakonazol a približne 136–151 dní pre

tebukonazol, pričom (-)-enantioméry sa odbúravali ľahšie ako (+)-enantioméry.

Antimykotický prípravok vorikonazol je slabá zásada s lipofilnými vlastnosťami (logP 1,65), slabá rozpustná vo vode (0,5 mg ml<sup>-1</sup> destilovanej vody)<sup>34</sup>. Na druhej strane flukonazol, matrica pre syntézu vorikonazolu, je dobre rozpustný vo vode okolo 8 mg ml<sup>-1</sup> pri 37 °C, ľahko prechádza do moču a synoviálnej tekutiny, preto je prípravkom prvej voľby pre liečbu mykotických močových a meningeálnych infekcií. Itrakonazol je slabá zásada s nízkou rozpustnosťou vo vode (menej než 1 ng ml<sup>-1</sup>), s lipofilným charakterom (logP > 5) a vysokou schopnosťou prechádzať cez biologické membrány<sup>35</sup>. Posakonazol má dlhý polčas eliminácie z organizmu na rozdiel od vorikonazolu (8 h), čo sa vysvetľuje minimálnou metabolizáciou cytochróm-c-oxidázovým systémom a vysokou afinitou k plazmatickým bielkovinám<sup>36</sup>.

## 5. Farmakokinetický a toxikologický profil

Treba zdôrazniť, že hlavne päťčlenné aromatické (imidazolové a 1,2,4-triazolové) jadrá zohrávajú kľúčovú úlohu vo fungicídnom a antimykotickom pôsobení na plesne a kvasinky, ako aj v toxickom účinku konazolov na zvieratá a človeka. Je známe, že molekula dusíka pyridínového typu imidazolového kruhu, ako aj v polohe 4 triazolového kruhu sa viaže koordinačnou kovalentnou väzbou s atómom železa v protoporfyrínovej podjednotke, ktorá je súčasťou aktívneho miesta izoenzýmu 51 cytochróm-c-oxidázy (tzv. lanosterol-14 $\alpha$ -demetylázy) u kvasiniek a plesní. Týmto mechanizmom sa obmedzí prístup kyslíka ku centrálnemu atómu železa na aktívnom mieste enzýmu a zablokuje sa aktivácia väzbového miesta pre substrát, ktorým je lanosterol (tetracyklický triterpenoid)<sup>37,38</sup>. Okrem toho, dichlórfenylová skupina pripojená k stereocentru konazolu je v kontakte so zvyškami aminokyselín izoenzýmu prostredníctvom vodíkových väzieb a van der



Waalsových interakcií (nekovalentných  $\pi$ - $\pi$ ,  $\pi$ -alkyl a  $\pi$ -katión prvků)<sup>39,40</sup> a hydrofóbných síl<sup>3</sup>.

Cicavčí izoenzým 51 cytochróm-c-oxidáza je asi na 40 % identický s enzymatickým oxido-redukčným systémom nižších eukaryotických organizmov<sup>41</sup>. Toxické pôsobenie niektorých konazolov sa vysvetľuje inhibíciou cicavčieho izoenzýmu 51 cytochróm-c-oxidázy, čo vedie k narušeniu endokrinného systému (ED – endokrinná disrupcia). Okrem biologicky aktívnej molekuly dusíka pyridínového typu boli identifikované ešte ďalšie farmakofóry v zlúčeninách konazolov, ktoré môžu prispievať k ich toxicite: halogenizovaná fenylová skupina<sup>42</sup>, atóm kyslíka spojený s C2 (cit.<sup>43,44</sup>) a metylová skupina spojená s C3 (cit.<sup>45</sup>). Ako už bolo spomenuté, halogénovaný fenylový kruh, ktorý je najbežnejším substituentom v molekule konazolov, môže vytvárať  $\pi$ - $\pi$  interakcie s niektorými aromatickými kruhmi prítomným na cytochróm-c-oxidázach. Okrem toho, veľmi dlhé postranné reťazce v molekule itraconazolu a ketokonazolu presahujú aktívne miesto enzýmu cytochróm-c-oxidázy a viažu sa na funkčné skupiny tvoriace prístupový kanál pre substrát, čím blokujú jeho väzbu<sup>46</sup>.

Po *per os* prijme je biologická dostupnosť flukonazolu, itraconazolu a vorikonazolu približne rovnako vysoká, až 90 % podanej dávky a maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje okolo 2. hodiny po prijme. Následne po absorpcii je iba 14 % podaného flukonazolu, 58 % vorikonazolu a až 96 % itraconazolu viazaného na plazmatické bielkoviny<sup>47</sup>.

Okrem vplyvu antimykotických konazolových liečiv na človeka a zvieratá sa stretávame aj s expozíciou konazolmi s fungicídnyimi vlastnosťami používanými v rastlinolekárstve. Stúpajúci trend používania konazolových fungicídov má za následok, že ich rezíduá sú bežne stanovované v ovoci a zelenine, ale aj v pôde, povrchových a odpadových vodách. Na základe akútnych ekotoxikologických experimentov zameraných na hodnotenie rizík sú konazoly zaradené do skupiny mierne toxických látok, ale z pohľadu chronickej toxicity by mohli predstavovať značné riziko pre živočíchy a zdravie človeka. Aj keď sú súčasne poznatky o škodlivom pôsobení konazolov iba čiastočne vysvetlené, mnohé experimentálne práce naznačujú ich negatívne účinky na endokrinný systém živočíchov a človeka, alebo odhaľujú mutagénny, karcinogénny a teratogénny potenciál niektorých konazolov.

V súčasnosti EÚ zaviedla špecifické legislatívne opatrenia eliminácie látok s účinkom ED zo životného prostredia. Chemické látky pôsobiace ako ED menia rôznymi mechanizmami hormonálnu rovnováhu v organizme, čo vedie najčastejšie k poruchám reprodukčného a neurologického zdravia zvierat a človeka. Okrem negatívneho vplyvu konazolov na expresiu génov a aktivitu enzýmov cytochróm-c-oxidázového systému, pribúdajú štúdie o narušení rovnováhy hormónov štítnej žľazy u zvierat<sup>48</sup>. Ako už bolo spomenuté izoenzým 51 cytochróm-c-oxidázy kvasiniek a plesní je značne podobný cicavčiemu, a to hlavne v jeho aktívnom mieste<sup>49</sup>. Tento enzým u cicavcov zabezpečuje syntézu pohlavných stero-

idných hormónov z cholesterolu a konazoly tento mechanizmus inhibujú<sup>50</sup>, to vedie k endokrinným poruchám, abnormalitám vo vývoji pohlavných orgánov a poruchám plodnosti<sup>51</sup>.

V *in vivo* a *in vitro* experimentoch, Hester a spol.<sup>52</sup> odhaľujú hepatokarcinogénne pôsobenie a naznačujú možný ED potenciál troch konazolových fungicídov (cyprokonazolu, epoxikonazolu a propikonazolu). Tubekonazol je nemutagénny, ale má karcinogénne pôsobenie, čo sa vysvetľuje mechanizmom účinku fenobarbitalu, ktorý je známy karcinogén, ale nie je mutagén. Predpokladá sa, že karcinogénne a nemutagénne pôsobenie je spôsobené zmenou aktivity určitých enzýmov cytochróm-c-oxidázy<sup>51–54</sup>, ako aj schopnosťou niektorých konazolov negatívne zasahovať do expresie génov tohoto oxido-redukčného systému<sup>55–57</sup>.

Štúdia publikovaná Lewisom a spol.<sup>58</sup> sumarizuje doterajšie poznatky o pôsobení 4 farmakologicky významných konazolov (flukonazolu, itraconazolu, posakonazolu a vorikonazolu) na cytochróm-c-oxidázový systém. Flukonazol aj vorikonazol pôsobia ako inhibitory CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4, ale vorikonazol je silný inhibítor CYP2C19. Itraconazol a posakonazol vyvolávajú silnú inhibíciu CYP3A4, pričom itraconazol iba slabšie inhibuje CYP2C9. Okrem toho, itraconazol inhibuje aj glykoproteín P, ktorý je pravdepodobne zodpovedný za kontrolu sekrečnej aktivity endokrinných orgánov<sup>59</sup>. Tento mechanizmus účinku určitých konazolov by mohol prispieť k vysvetleniu ED v organizme zvierat a ľudí.

## 6. Záver

Stúpajúci trend využívania prípravkov na báze konazolov v humánnej a veterinárnej medicíne, ako aj v rastlinolekárstve vedie k zvýšeniu rizika, ktoré môžu tieto látky predstavovať pre zdravie človeka a zvierat. Komplexnosť vplyvu konazolov na živý organizmus nie je plne objasnená, navyše aj už známe farmakotoxické mechanizmy týchto látok, stále vyžadujú hlbšie skúmanie. Pribúdajú štúdie naznačujúce hepatotoxicitu, karcinogenitu, mutagenitu, fetotoxicitu alebo poruchy endokrinného systému, ktoré sú vyvolané ich pôsobením na necieľové organizmy (človeka a zvieratá). Aj z toho dôvodu obsahuje platná legislatíva EÚ maximálne prípustné limity konazolov používaných v rastlinolekárstve, kým riziko antimykotických liečiv na báze azolov môže byť značne podceňované.

### Zoznam použitých skratiek

CYP2C19, CYP2C9 a CYP3A4	enzýmy cytochróm-c-oxidázového systému
EU	Európska únia
ED	endokrinná disrupcia

## LITERATÚRA

- Bongomin F., Gago S., Oladele R. O., Denning D. W.: *J. Fungi (Basel)* 3, 57 (2017).
- Maertens J. A.: *Clin. Microbiol. Infect.* 10, 1 (2004).
- Heeres J., Meepoel L., Lewi P.: *Molecules* 15, 4129 (2010).
- Bektas H., Karaali N., Sahin D., Demirbas A., Alpay K. S., Demirbas N.: *Molecules* 15, 2427 (2010).
- Shafiei M., Peyton L., Hashemzadeh M., Foroumadi A.: *Bioorg. Chem.* 104, 104240 (2020).
- Gaba M., Mohan C.: *Med. Chem. Res.* 25, 173 (2016).
- Trojer M. A., Movahedi A., Blanck H., Nydén M.: *J. Chem.* 2013, ID 946739.
- Lima-Neto R. G., Cavalcante N. N., Srivastava R. M., Mendonca Junior F. J., Wanderley A. G., Neves R. P., Dos Anjos J. V.: *Molecules* 17, 5882 (2012).
- Chen L., Zhu Y.-J., Fan Z.-J., Guo X.-F., Zhang Z.-M., Xu J.-H., Song Y.-Q., Yurievich M. Y., Belskaya N. P., Bakulev V. A.: *J. Agric. Food Chem.* 65, 745 (2017).
- Agalave S. G., Maujan S. R., Pore V. S.: *Chem. Asian J.* 6, 2696 (2011).
- Heeres J., Backx L. J. J., Mostmans J. H., Van Cutsem J.: *J. Med. Chem.* 22, 1003 (1979).
- Wang Y., Bian C.: *Asian J. Chem.* 26, 8593 (2014).
- Yang Y., Gong Z., Yang K.: Patent CN 104557747 (2015).
- Palomo Coll. Patent ES 204966315 (1994).
- Wu C., Li X., Shi X., Shi Y., Wang M.: *Zhongguo Yaowu Huaxue Zazhi* 21, 304 (2011).
- Tamura K., Furutachi M., Kumagai N., Shibasaki M.: *J. Org. Chem.* 22, 11396 (2013).
- Butters M., Pettman A. J., Harrison J. A.: WO9706160 (1997).
- European Food Safety Authority: *EFSA Journal* 13, 24 (2015).
- Bielská L., Hale S. E., Škulcová L.: *Sci. Total Environ.* 750, 141600 (2021).
- He Z., Wu F., Xia W., Li L., Hu K., Kaziem A. E., Wang M.: *Analyst* 144, 5193 (2019).
- Zhang Z., Zhang Q., Gao B., Gou G., Li L., Shi H., Wang M.: *J. Agric. Food Chem.* 65, 8241 (2017).
- Lin H. F., Dong B., Hu, J. Y.: *Environ. Monit. Assess.* 189, 236 (2017).
- Dickinson R. P., Bell A. S., Hitchcock C. A., Narayanaswami S., Ray S. J., Richardson K., Troke P. F.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6, 2031 (1996).
- Troke P. F., Andrews R. J., Pye G. W., Richardson K.: *Rev. Infect. Dis.* 12, (Supplement\_3), S276 (1990).
- Shafiei M., Toreyhi H., Firoozpour L., Akbarzadeh T., Amini M., Hosseinzadeh E., M. Hashemzadeh, Peyton L., Lotfali E., Foroumadi A.: *ACS Omega* 6, 24981 (2021).
- Beck T. C., Beck K. R., Morningstar J., Benjamin M. M., Norris R. A.: *Pharmaceuticals (Basel)* 17, 472 (2021).
- Martin F. A., Pop M. M., Borodi G., Filip X., Kacso I.: *Cryst. Growth Des.* 13, 4295 (2013).
- Mackay D., Celsie A. K. D., Powell D. E., Parnis J. M.: *Environ. Sci.: Process Impacts* 20, 72 (2018).
- Li Y., Dong F., Liu X., Xu J., Han Y., Zheng Y.: *Chemosphere* 122, 145 (2015).
- Urzúa J., González-Vargas C., Sepúlveda F., Ureta-Zañartu M. S., Salazar R.: *Chemosphere* 93, 2774 (2013).
- Bromilow R. H., Evans A. A., Nicholls P. H.: *Pestic. Sci.* 55, 1135 (1999).
- Dong F. a 11 spoluaautorov: *Environ. Sci. Technol.* 47, 3386 (2013).
- Zhang Q. Z., Zhou L., Yang Y., Hua X., Shi H., Wang M.: *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 117, 1 (2015).
- Sun X., Yu Z., Cai Z., Yu L., Lv Y.: *PloS One* 11, e0167961 (2016).
- Peeters J., Neeskens P., Tollenaere J. P., Van Remoortere P., Brewster M. E.: *J. Pharm. Sci.* 91, 1414 (2002).
- Sandherr M., Maschmeyer G.: *Eur. J. Med. Res.* 16, 139 (2011).
- Yoshida Y., Aoyama Y.: *Biochem. Pharmacol.* 36, 229 (1987).
- Sen K., Hacket J. C.: *J. Phys. Chem. B* 113, 8170 (2009).
- Hashemi S. M., Badali H., Faramarzi M. A., Samadi N., Afsarian M. H., Irannejad H., Emami S.: *Mol. Divers.* 19, 15 (2015).
- Irannejad H., Emami S., Mirzaei H., Mahdieh S., Hashemi M.: *Data in Brief.* 31, 105942 (2020).
- Debeljak N., Fink M., Rozman D.: *Arch. Biochem. Biophys.* 409, 159 (2003).
- Walker K. A. M., Hirschfeld D. R., Marx M.: *J. Med. Chem.* 21, 1335 (1978).
- Tasaka A., Kitazaki T., Tsuchimori N., Matsushita Y., Hayashi R., Okonogi K., Itoh K.: *Chem. Pharm. Bull.* 45, 321 (1997).
- Rotstein D. M., Kertesz D. J., Walker K. A. M.: *J. Med. Chem.* 35, 2818 (1992).
- Tasaka A., Tamura N., Matsushita Y., Teranishi K., Hayashi R., Okonogi K., Itoh K.: *Chem. Pharm. Bull.* 41, 1035 (1993).
- Liu T., Qian G., Wang W. T., Zang Y. G.: *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 40, 235 (2014).
- Arredondo G., Martinez-Jorda R., Calvo R., Aguirre C., Suárez E.: *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 32, 361 (1994).
- Yu L., Chen M., Liu Y., Gui W., Zhu G.: *Aquat. Toxicol.* 138, 25 (2013).
- Strömstedt M., Rozman D., Waterman M. R.: *Arch. Biochem. Biophys.* 329, 73 (1996).
- Gibbons G. F.: *Lipids* 37, 1163 (2002).
- Zam J. A., Bruschiweiler B. J., Schlatter J. R.: *Environ. Health Perspect.* 111, 255 (2003).
- Hester S., Moore T., Padgett W. T., Murphy L., Wood C. E., Nesnow S.: *Toxicol. Sci.* 127, 54 (2012).



53. Allen J.W. a 14 spoluautorov: *Toxicol. Pathol.* 34, 853 (2006).
54. Juberg D. R., Mudra D. R., Hazelton G. A., Parkinson A.: *Tox. Appl. Pharmacol.* 214, 178 (2006).
55. Tully D. B. a 12 spoluautorov: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 15, 260 (2006).
56. Nesnow S., Ward W., Moore T., Ren H., Hester S. D.: *Toxicol. Sci.* 110, 68 (2009).
57. Heise T., Schmidt F., Knebel C., Rieke S., Haider W., Pfeil R., Kneuer C., Niemann L., Marx-Stoelting P.: *Arch. Toxicol.* 89, 2105 (2014).
58. Lewis R. E.: *Mayo Clin. Proc.* 86, 805 (2011).
59. Wang E. J., Lew K., Casciano C. N., Clement R. P., Johnson W. W.: *Antimicrob. Agents Chemother.* 46, 160 (2002).
60. Kazeminejad Z., Marzi M., Shiroudi A., Kouhpayeh S. A., Farjam M., Zarenezhad E.: *BioMed Res. Int.* 2022, 4584846 (2022).

**D. Legáthová<sup>a</sup>, N. Rozman Antolík<sup>a</sup>, M. Falis<sup>a</sup>, K. Šmejkal<sup>b</sup>, and V. Petrovič<sup>a</sup>** (<sup>a</sup> *University of Veterinary Medicine and Pharmacy, Department of Pharmacology and Toxicology, Košice, Slovak Republic*, <sup>b</sup> *Masaryk University, Faculty of Pharmacy, Brno, Czech Republic*):  
**Conazoles**

Conazoles belong to the group of azole-based fungicides and pharmaceutical preparations that are widely used in agriculture for crop protection and in human and veterinary medicine for the treatment of oropharyngeal and urogenital mycotic infections. The antifungal mode of action consists in the inhibition of certain cytochrome c-oxidase enzymes leading to disruption of the ergosterol metabolic pathway, which plays a similar role in cholesterol synthesis in mammals. Some conazoles possess hepatotoxic properties, some are mutagenic and tumorigenic, some are only carcinogenic and some do not act in these negative ways. In addition, their potential for cumulative exposure and deposition of residues in the human body could contribute to an increased risk of certain diseases and adverse health conditions, particularly during the foetal development. For these reasons, the risk assessment of the use of conazoles in human medicine and plant protection requires harmonisation and further research.

**Keywords:** conazoles, synthesis, pharmacobiochemistry, toxicity



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.