

Téma diplomové práce	Deriváty pyrazinu jako potenciální léčiva II.
Jméno studenta, studentky	Jaroslava Pagáčová
Jméno oponenta	PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.

II. Posudek oponenta

Diplomová práce studentky Jaroslavy Pagáčové je sepsána standartním způsobem na celkem 58 stranách. Je členěnan na několik částí. V úvodní části se studentka zabývá tuberkolózou z několika hledisek. Je zde popsána patogeneze, diagnostika, prevence i léčba tohoto infekčního onemocnění. Dále jsou zmíněna léčiva používaná v současné době k terapii TBC i nová léčiva nacházející se teprve ve stadiu klinických zkoušek. Z tohoto pohledu je úvodní rešeršní práce velice komplexní a nelze jí, až na maličkosti (viz níže), prakticky nic vytknout. V teoretické části studentka rozebírá vlastnosti pyrazinu, přípravu jeho N-oxidů a syntézu funkčních derivátů pyrazinkarboxylové kyseliny, jež byly hlavní náplní experimentální práce. Experimentální část je zaměřena na syntézu série na aromatickém jádře substituovaných anilidů pyrazinkarboxylové kys., případně některých jejích N-oxidů. Na závěr práce jsou vypočítány hodnoty logP pomocí dvou softwarových programů a jsou zmíněny výsledky biologických testů. Práce obsahuje 25 odkazů na původní literaturu. Práce je celkově psána velice jasně, cíle i výsledky jsou srozumitelně formulovány a podány. Mám k předložené práci následující poznámky a otázky:

- na str 4 píšete, že dle WHO je infikována cca 1/3 populace, o odstavec níže ale, že do roku 2020 vzroste počet infikovaných na 100 mil. Můžete tyto výrazné nesrovnalosti nějak vysvětlit?
- Str. 15 – „kyselé pH je nezbytné pro aktivitu PZA – usnadňuje vytváření protonizované formy pyrazinkarboxylové kys. a její průnik přes membránu“ Vysvětlete, prosím, nesrovnalosti v této větě.
- Str 19. isoxyl není derivátem diacylthiomočoviny, nejsou tam acyly. O jaký derivát thiomočoviny se jedná?
- Na str. 30 a 31 je odkazováno u t.t. uvedenou v literatuře, odkazy ovšem chybí.
- U IČ spekter je uváděna charakteristická vibrace v oblasti cca 1580 cm⁻¹ pro fenyl. Jste si opravdu jistá, že ta vibrace patří fenylu? Zde se již můžou objevovat vibrace i jiných skupin a charakterizace může být obtížná.
- V experimentální práci není zmíněno, jakým způsobem byla stanovena uváděná čistota – většinou přes 99,5%. V některých případech se docela rozcházejí data pro čistotu s daty z elementární analýzy (např. str. 35, 36 a zejména str. 43). Můžete tyto rozdíly vysvětlit?
- U látky na str. 45 se dá očekávat v IČ spektrech i typická vibrace pro keton. Byla ve spektrech nalezena?

- V diskuzi uvádíte hodnoty „kapacitního faktoru K“ z HPLC a jeho výpočet. Není ovšem jasné, k čemu ta hodnota sloužila nebo co charakterizovala.
- Dále jen otázka do diskuze – jaká je stabilita připravených N-xidů, zaměřeno na N-oxid. Za jakých podmínek dochází k jeho odstranění za uvolnění původního derivátu pyrazinu? Je možné, že by došlo k odstranění i za podmínek prováděných reakcí?

Zmíněné připomínky ovšem nesnižují kvalitu a práce, a proto ji doporučuji k obhajobě.

Navrhovaná klasifikace

V Hradci Králové dne 23.5.2007

Podpis oponenta diplomové práce