

OPONENTSKÝ POSUDEK

na habilitační práci Ing. Pavla Bobál'a, CSc. „Syntetické přístupy k přípravě biologicky aktivních heterocyklů a jejich isosterů“

Habilitační práce Ing. Pavla Bobál'a, CSc. shrnuje vědecko-výzkumnou práci jmenovaného přibližně od r. 1992 (nejstarší publikovaná práce v COLLECTION OF CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS) až do současnosti. Tvoří ji na třiceti stranách obecný úvod o významu heterocyklů pro biologicky aktivní sloučeniny, stručný souhrn o tuberkulóze a léčivech používaných a vyvíjených k terapii této choroby, přehled lineárních oligopyrrolů jako strukturního základu biologicky aktivních sloučenin, shrnutí biologicky aktivních furanů a tetrahydrofuranů. Těžištěm je pak komentář k souhrnu publikovaných prací na 8 stranách uzavřený citacemi z daných oblastí, a to v počtu 150. Následují kopie vědeckých prací Ing. Pavla Bobál'a, CSc. představované dvaceti třemi přílohami.

Všechny publikace uvedené v přílohách byly zveřejněny v časopisech s IF, práce č. 18 má nejvyšší IF (4,519, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY z r. 2017). Na deseti publikacích je uveden Ing. Bobál' buďto jako první (6×), nebo jako korespondující autor (4×). Dále je třeba u řady publikací vyzdvihnout mezinárodní charakter autorského kolektivu. Dle letmé kontroly na WoS je habilitant autorem minimálně dalších deseti publikací v impaktovaných časopisech, které se však tématicky liší od tématu předložené habilitační práce a habilitant je logicky do svého výběru nezařadil. Ze scientometrické analýzy na WoS lze dále vyčíst jeho h-index (9) a počet citací bez autocitací (více než 200). Z hlediska odborného zaměření převládají práce z oblasti organické chemie, multidisciplinární chemie, molekulární biologie či medicínální chemie.

K habilitační práci a k vědecko-výzkumné práci Ing. Pavla Bobál'a, CSc. nemám zásadnějších připomínek. Osobně bych se přikláněl k větší koncentraci na konkrétní problémy, a to jak ze strukturálních hledisek, tak i z pohledu biologické aktivity zkoumaných sloučenin. Publikace č. 1 popisuje 2 sloučeniny (*N*-cykloheptylcholin-2-karboxamid, *N*-(2-fenylethyl)chinolin-2-karboxamid) s MIC okolo 100 mikromolů proti *M. tbc*. V publikaci č. 4 už máte hodnoty MIC 14-28 mikromolů (*N*-(3- nebo 4-fluorfenyl)-1-hydroxynaftalen-2-karboxamid), postrádám alespoň pokus o studium vztahů mezi strukturou a účinkem, popř. odkaz na disertační práci Jiřího Kose, pokud se tomuto blíže tématu věnoval. Zvláště výběr zkoumání dalších biologických aktivit (*M. marinum*, *M. smegmatis*) nebyl příliš cílený a spíše poukazuje na snahu zkusit jakoukoliv účinnost tam, kde byly dostupné vhodné metody. Na druhou stranu může být i takový přístup přínosem, protože je z hlediska nalezení biologických aktivit důležitější, než se dlouhodobě pohybovat v oblasti neperspektivní, nebo dokonce nově připravené sloučeniny nezkoumat z hlediska jejich případného farmakologického působení vůbec, protože jak pravil klasik, „náhoda přeje připraveným“.

Univerzita Karlova	6451
Přijato: 10.05.2019 v 09:27:16	Odbor
Č.j.: UKFaF/127593/2019	
Č.dop.:	Zprac.
Listů: 2 Příloh: 0	
Druh: písemné	



U K F A F 1 0 0 0 9 9 3 3 6 7

Menší množství gramatických chyb v úvodní, česky psané části habilitační práce je ovlivněno slovenštinou. Dalšími formálními chybami jsou použité INN názvy léčiv (vycházející z anglické transkripce), v češtině (ale i ve slovenštině, němčině atd.) je doporučeno Názvoslovnou komisí WHO názvy léčiv (INN názvy) počesťovat („poslovenšťovat“, poněmčovat atd.) v psané formě kvůli jejich snadnější výslovnosti, např. capreomycin, cycloserin, clofazimin, bedaquiline, contezolid, macozinon, telacebac, spectinamide, caprazamycin, obatoclax, nonactin atd.; v češtině má být správně kapreomycin, cykloserin, klofazimin, bedachilin, kontezolid, makozinon, telacebak, spektinamid, kaprazamycin, obatoklax, nonaktin atd.

V přehledu nových antituberkulotik uvádíte nitroimidazoly, benzothiazinony či nitazoxanid, *jakou roli podle Vás hraje nitroskupina u těchto uvedených léčiv?*

Do kapitoly 1.3 by bylo možno zařadit mj. i chlorofyl, vitamin B12, popř. léčiva používaná pro fotodynamickou terapii. *Jaké porfyriny se používají ve fototerapii, např. u kožních nádorů?*

Skutečnost, že jde o habilitační práci tvořenou komentářem již publikovaných prací vesměs v prestižních časopisech, které prošly velmi přísným recenzním řízením, na jedné straně usnadňuje posuzovateli značně jeho úkol, na straně druhé by však teoreticky neměla umožňovat recenzentovi najít obsahové či formální chyby.

Přesto mám několik dotazů a poznámek:

V publikacích č. 1 (Molecules, 2012), č. 3 (Bioorg. Med. Chem., 2013), č. 4 (Bioorg. Med. Chem., 2015), č. 5-6 (2× Molecules, 2013) máte velmi odvážně navržené vztahy mezi PET inhibicí a vypočítanou lipofilitou (zejména u grafu (c) na str. 51!), většina bodů (sloučenin) je zcela mimo navržené křivky. Takové grafy dle mého názoru postrádají smysl. Mám otázku obecného charakteru, *jaký má vůbec význam experimentální stanovení, či výpočet hodnot log P u potenciálních léčiv?*

V publikaci č. 2 popisujete krystalografickou studii *N*-(4-bromfenyl)chinolin-2-karboxamidu. *Pokoušeli jste se i o docking, když jste získali cenné informace o 3D struktuře studované sloučeniny?* Publikace č. 2 se dále zabývá využitím mikrovlnného záření v organické syntéze. *Používali jste fokusované pole? Mělo použití mikrovln nějaký přínos? Jaký je dle vás princip působení mikrovln v organické syntéze?*

V publikaci č. 7 jste prokázali přínos kondenzačního činidla anhydridu propylfosfonové kyseliny při přípravě anilidů (vyšší výtěžky, vyšší čistota produktů). V publikaci uvádíte přípravu činidla ve čtyřech krocích s výtěžkem 51 %, v habilitační práci na str. 24 však uvádíte hodnotu 72 %. *Které číslo se blíží pravdě?*

V publikaci č. 12 autor popisuje se svými švýcarskými kolegy přípravu opticky čistého intermediátu za použití biokatalyzátoru. Jedná se o moderní postup, často využívaný i v průmyslovém měřítku při výrobě API, *jaká byla cena konkrétního biokatalyzátoru tehdy v r. 2007 a jaká je jeho cena dnes?*

U publikace č. 18 s nejvyšším IF je celkem 19 autorů, *jaká byla Vaše konkrétní role, jaký byl Váš podíl na práci jako spoluautora článku?*

K seznamu použité literatury mám jen drobnou připomínku k citování internetových stránek (URL) - vzhledem k tomu, že obsah internetových stránek se může průběžně měnit, je třeba v citaci uvést datum, kdy byla dotyčná informace stažena.

Závěr:

Předložená habilitační práce pana ing. Pavla Bobáľa, CSc. je poměrně rozsáhlým souborem jeho vlastních prací se spolupracovníky, přičemž rozhodující podíl habilitanta je zřetelný z pořadí autorů v předložených publikacích, které tvoří vlastní část habilitačního spisu. Rovněž citovanost prací autora je přiměřená požadovaným kritériím na práce tohoto druhu. Vzhledem k dosavadní pedagogické a vědecko-výzkumné práci není pochyb o tom, že ing. Pavel Bobáľ, CSc. splňuje kritéria pro habilitační konání a předložená habilitační práce je toho důkazem.

Na základě uvedených skutečností jednoznačně doporučuji habilitační práci přijmout a po úspěšné obhajobě udělit ing. Pavlu Bobáľovi, CSc. titul *docenta farmaceutické chemie*.

Hradec Králové 10. 5. 2019



prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova,
Akademika Heyrovského 1203
500 05 Hradec Králové



e-mail: martin.dolezal@faf.cuni.cz
tel.: +420495067389