

Název rigorózní práce	<b>Deriváty pyrazinu jako potenciální léčiva</b>
Uchazeč	<b>Mgr. Marie Molnárová</b>
Oponent	<b>doc. PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.</b>

### **Posudek oponenta rigorózní práce**

Předložená rigorózní práce má 87 stran, obsahuje 6 obrázků (nepočítaje strukturní vzorce), 1 reakční schéma, a 4 tabulky. Práce cituje celkem 42 zdrojů, přibližně ze 2/3 se jedná o články v odborných zahraničních časopisech.

Členění práce odpovídá požadavkům na experimentální práce farmaceuticko-chemického zaměření. V teoretickém úvodu uchazečka popisuje tuberkulózu, její epidemiologii, etiologii a snad až příliš podrobně se věnuje praktickým aspektům jako je klinický obraz probíhající tuberkulózy či její laboratorní diagnostika. To jsou sice zajímavé informace, ale ne přímo z oblasti farmaceutické chemie. Naopak více pozornosti mělo být věnováno popisu některých antituberkulotik – u některých je popis jejich mechanismu účinku neúplný či zastaralý (nejvýznačnějším příkladem je zde stať o para-aminosalicylové kyselině, kde uchazečka ignoruje novější poznatky o jejím mechanismu účinku prostřednictvím zásahu do folátové cesty mykobaktérií). Tato opomenutí jsou způsobena nedostatečnou rešerší, kdy se uchazečka často spoléhá na jediný zdroj, často zastaralý (farmakologická učebnice Katzung a kol. z roku 1995). Rovněž v části popisující nová léčiva v různých fázích klinického vývoje se uchazečka spoléhá (až na výjimky) na jediný zdroj, kterým je WHO Global Tuberculosis Report 2020. V této části bych rovněž ocenil, kdyby byla nová léčiva řazena do skupin dle jejich struktury, což by byl správný farmaceuticko-chemický přístup.

V experimentální části práce uchazečka připravila celkem 10 derivátů *N*-benzylpyrazinaminu. Prováděná reakce bohužel není popsána tak, aby byla zajištěna opakovatelnost experimentu. Nevíme, jaký byl objem použitého rozpouštědla (MeOH) a především nevíme nic o použitém poměru reaktantů. Připravené sloučeniny byly testovány na *in vitro* antimykobakteriální, antibakteriální a antifungální aktivitu. Výsledky jsou okomentovány a srovnány s literaturou, i když diskuse mohla být podrobnější. V závěru práce uchazečka správně uzavírá, že připravené deriváty se pro svoji nízkou účinnost nejeví jako vhodní kandidáti pro další vývoj. Vyhodnocení podobnosti práce: Systém Theses nenašel žádný podobný dokument. Systém Turnitin reportuje celkovou shodu 18 %, po prozkoumání protokolu konstatují, že shody jsou náhodné či nevýznamné.

Drobné a typografické chyby:

- Obr. 5 není v textu citován a je v nízkém rozlišení
- rozmezí hodnot – mezera mezi číslem a spojovníkem – opakovaně

- Některé obrázky – chemické struktury na straně 49 a 51 jsou vykresleny s černým pozadím a nejsou tedy čitelné. Je to chyba, která obvykle souvisí s průhledným pozadím obrázku a dochází k ní při konverzi DOCX souboru do PDF.
- Schéma na str. 54 – struktury nemají správné vazebné úhly
- nevhodná terminologie/překlady: pevný základ (místo stacionární fáze, str. 55)
- Na str. 54 - u použitých specifických přístrojů je obvyklé kromě názvu přístroje uvádět také jeho výrobce (město, stát)

#### Poznámky:

- Citace literárních zdrojů - zdroj Homolka, J. (2016). *Tuberkulóza*. ProQuest Ebook Central je nesprávně citován, chybí povinné údaje. U nestránkovaných článků – chybí údaj „číslo článku“. Je ale uvedeno DOI, takže je dohledatelné.
- Úplně chybí popis přístrojů pro IČ, NMR
- Celá str. 69 je slovním popisem výsledků antibakteriální aktivity. Tento popis je duplicitní, vše potřebné již postihuje tabulka 2. Podobně text na str. 72 duplikuje údaje uvedené v Tab. 3 – výsledky antifungálního testování. Vědecký text má být stručný, takovéto duplicity jsou vnímány negativně (např. v odborných časopisech).
- V diskusi (str. 75 dole) uvádíte, že (Doležal et al., 2008) „zjistili, že obecně zvyšující se lipofilita daných látek může vést ke snížení antimykobakteriální aktivity.“ To je správná interpretace, ovšem příliš úzký pohled. V mnoha jiných pracích stejného autorského kolektivu autoři naopak konstatují, že v jiných sériích zvýšení lipofility vede ke zvýšení antimykobakteriální aktivity in vitro.

#### Otázky:

1. Na str. 55 uvádíte, že „Podmínkou (reakcí v mikrovlnném reaktoru) je ale použití polárních rozpouštědel“. Proč jsou polární rozpouštědla výhodná? Za jakým účelem lze naopak při mikrovlnném ohřevu používat rozpouštědla nepolární?
2. Jaký je rozdíl mezi relativní molekulovou hmotností a molekulovou (molární hmotností)? Jaké jednotky má molární hmotnost? V práci nejsou uvedeny.
3. U látky OJ-MB6 (R = CF<sub>3</sub>) nevychází elementární analýza (rozdíl přibližně 4 % u C i N). Je známo, že elementární analýza fluorovaných derivátů je problematická. Můžete popsat další metody, které se běžně užívají k průkazu čistoty chemických sloučenin?
4. Můžete (např. na základě experimentálních hodnot pK<sub>a</sub> dohledaných v databázích) srovnat bazicitu benzylaminu a pyridinu? Jaké implikace má vzájemná relativní bazicita pro vámi navrhované vychytávání HCl v reakci?
5. Popište prosím chybějící experimentální detaily pro vámi prováděnou reakci – především poměr reaktantů.
6. V souvislosti s otázkou výše – Jak vysvětlíte nízké výtěžky vámi prováděné reakce? Pozorovala jste po ukončení reakce na TLC nezreagované výchozí látky? Jak by mohly být změněny podmínky za účelem zvýšení výtěžků (diskutujte vliv teploty, rozpouštědla, sílu použité baze).

Přes výše uvedené nedostatky je možno konstatovat, že uchazečka splnila zadání práce, kterou tímto doporučuji k obhajobě.