

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Andrea Bachtíková**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Jan Zítka, Ph.D.

Konzultant/ka: PharmDr. Martin Juhás

Oponent/ka: PharmDr. Jiří Demuth, Ph.D.

Název práce: **Návrh, syntéza a hodnocení derivátů pyridinu jako potenciálních antimikrobních sloučenin**

Rozsah práce: 69 stran, 6 obrázků, 13 tabulek, 77 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka Andrea Bachtíková se ve své práci zabývala syntézou aminoaxazol/aminothiazol derivátů pyridin karboxylových sloučenin, které jsou následně hodnoceny z hlediska antimykobakteriálního, antibakteriálního a antifungálního. Diplomová práce je klasicky členěna: nejprve je popsána problematika tuberkulózy a její léčby, dále jsou psané vlastnosti amionothiazolu/aminoaxolu a jejich syntéza. V experimentální části studentka popisuje syntézu cílových struktur jedнокrokovými syntézami a následně je popsáno biologické hodnocení finálních sloučenin. V kapitole Výsledky a diskuze je popsána biologická aktivita a vyvozeny vztahy mezi strukturou a účinkem. Diplomovou práci ukončuje Závěr a Seznam použité literatury. Bohužel je v práci špatně zmíněno rozdělení činností prezentovaných v práci – celou podkapitolu "3.7 Biologické hodnocení sloučenin" neprováděla studentka Bachtíková, ale kolegové z Katedry biologických a lékařských věd, což v Experimentální sekci není uvedeno. Sloučeniny nasyntetizované v rámci této práce jsou součástí publikace v časopisu Pharmaceutics. Systémy na kontrolu plagiátorství neodhalily žádné významné shody s databází dokumentů.

Dotazy a připomínky:

Připomínky, na které není třeba reagovat.

- a) strana 11 - nejsou zavedeny zkratky pro HIV a AIDS, ale v seznamu zkratek jsou uvedeny.
- b) V dokumentu se vyskytují místa, kde jsou 2 věty po sobě citovány stejnou citací, což je zbytečné (např. str. 11, 13)
- c) Při citování by více odkazů měly být citace řazeny vzestupně (str. 12) či pokud je uvedeno více citací v řadě za sebou je lepší využít rozsah a ne všechny vypisovat.
- d) v rešeršní části dokumentu se vyskytují příklady minimálních inhibičních koncentrací (MIC), kdy se nahodile střídají jednotky koncentrace ($\mu\text{g/ml}$ a μM), což stěžuje porovnání aktivit.
- e) V publikaci je jako nejnižší MIC uvedena hodnota $1,25 \mu\text{M}$ a ne Vámi uváděných $0,8 \mu\text{M}$.
- f) U citací v popisících obrázků by bylo lepší uvést jméno prvního autora "a kol" a následně až číslo citace.
- g) V obecné části experimentální práce jsou vždy uvedena sídla mateřských firem, u VWR je české sídlo a u Jeol NMR není uvedené sídlo žádné.
- h) Praktické výtěžky by měly být uváděny v celých miligramech a v celých procentech.
- i) U sloučenin AB20 a AB1 jsou prohozeny vzorce.
- j) Na Tabulky 1, 2, 3, 4 a 9 není v textu odkaz.
- k) Internetový odkaz na příručku "Global tuberculosis report 2021" odkazuje na jinou příručku.

Dotazy:

- 1) str. 12 - "Celosvětový počet úmrtí oficiálně klasifikovaných jako způsobené TBC v roce 2020 byl 1,3 milionu, tedy téměř dvojnásobný než v roce 2015." Prosím o nalezení této informace o srovnání počtu úmrtí ve zdrojové literatuře číslo jedna.
- 2) str. 13: "Dramatický nárůst celosvětového výskytu tuberkulózy a vznik rezistence Mtb na léčiva představuje významnou výzvu pro léčbu tuberkulózy." Když dáte do kontextu tuto větu se informacemi ze zdroje 1, tak není pravdivá (nárůst dramatický není).
- 3) str. 16: Vzorec 6 je bez dalších informací zavádějící, protože v textu mluvíte od derivátech 4-(pyridin-2-yl)thiazol-2-aminového skeletu, jak by to mělo být správně.
- 4) Proč napříč prací označujete někdy ukázkovou rovnici jako obrázek a jindy zase jako schéma?
- 5) str. 27, řádek 7 - proč se zpravidla využívá terciální amin a nikoliv amin sekundární popřípadě anorganická báze (např. uhličitán draselný)?
- 6) str. 27 kapitola 2.5.3.3 - Vysvětlete větu: "Díky imidazolu, uvolňujícímu se během reakce, není třeba další báze k zabránění tvorby hydrochloridové soli." a kde se bere chloridový aniont?
- 7) str. 32, kapitola 3.3.1 - Tvzení o uvolňujícím se oxidu uhličitým je nepřesné – jaké všechny plyny vznikají při reakci karboxylové kyseliny s oxalyl/thionylchloridy?
- 8) str. 36. AKTIVAEC V PEVNÉ FÁZI – byl užíván fén nebo horkovzdušná pistole (podstatný rozdíl v teplotách)? Kolik mililitrů znamená výraz "pár mililitrů bezvodého THF"?
- 9) str. 36, kapitola 3.5 - co znamená výraz "vysušení organické vrstvy nad bezvodým síranem sodným"? Předložka "nad" mi přijde nadbytečná.

10) v přehledu připravených sloučenin uvádíte hodnoty Clog P a log P – jaký je mezi nimi rozdíl?

11) V práci je zmiňováno stanovení čistoty připravených sloučenin, ale nikde není už napsáno, jaká byla tedy jejich čistota. Prosím, uveďte.

12) str. 58, druhý odstavec – Uvádíte, že nejlepší aktivitu mají substituenty na pyridylovém zbytku v poloze 3 vůči karboxamidu, ale žádné další polohy jste netestovali - prosím o vysvětlení tvrzení. Označování poloh substituentů v tomto odstavci je matoucí protože jednou číslujete z pohledu pyridinového jádra a jednou zase z pohledu karboxamidové skupiny.

Mnou uvedené dotazy a připomínky nesnižují kvalitu práce, kterou doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

8. září 2022

podpis oponenta/ky