

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Zdeněk Mašek**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.

Konzultant/ka: -

Oponent/ka: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Název práce: **Studium vztahu mezi strukturou a antimykobakteriální aktivitou v sérii dinitrofenyl-substituovaných heterocyklů**

Rozsah práce: 56 stran, 27 (+ 16 schémat) obrázků, 6 tabulek, 54 citací

Hodnocení práce:

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Student Zdeněk Mašek se ve své diplomové práci zabýval přípravou a výsledky biologického hodnocení nových heterocyklických derivátů nesoucích nitro skupinu, a to analog dříve připravených antimykobakteriálních sloučenin za účelem rozšíření znalostí o vztazích mezi strukturou a biologickou aktivitou (SAR; rozvětvení spojovacího můstku - dvě série, náhrada jedné nitro skupiny za halogen - jedna inkompletní série). S ohledem na nárůst rezistence a celosvětovou epidemickou situaci stan tuberkulózy a atypických mykobakterióz jde o téma aktuální a velmi potřebné.

DP byla vypracována pod vedením doc. Roha na KOBCH, organicky zapadá do výzkumu v jeho skupině a také využívá předchozí výsledky (včetně sloučenin). Členění je klasické: úvod, teoretická část zabývající se tuberkulózou a antituberkulotiky (1. a 2. linie, nadějně molekuly ve vývoji, dinitrované deriváty), velmi pěkně vymezený cíl práce, experimentální část (obecné postupy a instrumentace, příprava a charakterizace tří sérií, ačkoli poslední se nepodařilo dokončit úplně), spojené výsledky a diskuse (chemie + neúplné biologické hodnocení), závěr, použitá literatura, seznam zkratk, obrázků, schémat a tabulek.

Teoretická část je sepsána na solidní úrovni a výstižně, abstrakt by mohl více akcentovat dosažené výsledky (např. hodnoty MIC a zjištěné SAR). Experimentální část je popsána rámcově správně u chemie, ohledně biologické aktivity mi chybí aspoň zmínka o metodice a též základní údaje o kmenech. Připravené sloučeniny byly většinou charakterizovány pomocí teploty tání a NMR spekter, čistota byla ověřena pomocí EA (dále viz poznámky níže). Výsledky a diskuse jsou adekvátní v chemické části, v biologické je diskuse součástí závěru, výsledky jsou pak prezentovány pomocí tabulek, a to včetně komparace s předlohovými strukturami. Práce vychází z řady zdrojů (většinou anglickojazyčných), mnoho (profily léčiv) jich je z portálů Medscape, Drug Bank Online a webu Working Group on New TB Drugs.

Dotazy a připomínky:

V práci se poměrně často vyskytují chyby jazykového (interpunkce, skloňování apod.) a formálního charakteru – psaní násobků v textu, překlepy (salicilová, Pseudomonas aeruginosa, terizidion, M. kansasii, 3,5-dinitrobenzylový, Oxadiazolá, TCL místo TLC aj.), malá písmena na začátku vět, nejednotné používání desetinných teček a čárek apod. Tento trend se v práci postupně bohužel prohlubuje. Nalezneme i chyby v názvosloví – deskriptor para se píše kursivou (p-aminosalicylová), anglikanismus bedaquilin (většinou je ale uveden správně), nepoužívání hranatých a složených závorek. Některé tyto nedostatky jsou dány pochopitelnou nezkušeností s tvorbou odborného textu.

Další připomínky:

- první věta abstraktu - „Tuberkulóza je infekční onemocnění se stále vyšší roční incidencí.“ - Je to pravda s ohledem na ČR i svět?
- str. 11 – uvádíte, že: „Další metodou v pořadí je poté radiogram, který definitivně určí, zdali má pacient skutečně latentní formu TB.“ Jakým způsobem se pomocí radiogramu diagnostikuje latentní TB?
- str. 11 – asi je lépe mluvit o fixních kombinacích než fixních dávkách; dávkování mj. závisí na hmotnosti pacienta (ovšem v ČR nejsou fixní kombinace registrovány). Jak si vysvětlujete, že tento přístup snižuje nežádoucí účinky, jak uvádíte?
- str. 14 – uvádíte, že rifampicin se používá ke léčbě infekcí způsobených P. aeruginosa – prosím, upřesněte/doplňte toto tvrzení,
- str. 15 – teorie, které zmiňujete o MÚ pyrazinamidu, byly postupně všechny vyvráceny – podle současného stavu poznání interferuje s CoA, a to inhibicí aspartát dekarboxylasy,
- zařazení delamanidu a pretomanidu mezi léčiva čekající na schválení je nesprávné, neboť již schválena byla a klinicky se používají, což je ostatně i uvedeno na obr. 12,
- str. 22 – methyl je také lipofilní substituent,
- v části přístroje a chemikálie by měli být uvedeni i dodavatelé (název, město, stát),
- str. 25 – je asi lépe důsledně hovořit o roztoku BH3 v THF, např. kontextu, že bylo „přikapáno BH3“; u TLC není uvedena mobilní fáze (i jinde v práci),
- str. 26 – indikují hodnoty EA dostatečnou čistotu alkoholu? Týká se i dalších látek, např. 2, 3 či 6, kde je to ještě více evidentní. Zajímavé v tomto kontextu je, že dané sloučeniny mají úzké intervaly teploty tání – podobně kyselina 20, o které je přímo konstatováno, že nebyla čistá, ale má mp v rozmezí 2 °C.
- u kapalin je zvykem také udávat objem, nejen gramáž a látkové množství,
- Byla změřena i IR spektra? Proč u některých látek nejsou uvedena 13C spektra a také výsledky EA? Dále je zvykem u známých sloučenin udávat odkaz na literaturu, že již byly připraveny (chybí mj. u kyseliny 19).
- používání chemické hantýrky je lépe se vyhnout – např. str. 30: „proextrahována“, „daná do lednice“ (lépe: skladována 24 hodin při 8 °C); str. 32 – „byla reakční směs prolita“; „zahřátí pod refluxem“ aj., jinde se setkáme s nevhodnou formulací typu „roztok NaNO₂ (...)

rozpuštěný v 80 ml H₂O“, „filtrát byl extrahován v 2 × 30 ml“ či „[krystalický produkt] byl následně přefiltrován na Büchnerově nálevce“.

- str. 34 – chybně uvedená navážka KOH; uvádíte, že do reakční směsi „bylo přikapáno HCl“ – jak?

- U sloučeniny 19 je zmíněno, že z důvodu kvality produktu byla použita bez dalšího čištění. Jak to bylo ověřeno, když v práci není kromě mp uvedena žádná jiná charakteristika?

- str. 39 – opravdu byla po esterifikaci zpětně získána kyselina 19, tj. aminokyselina?

- str. 46 – není možno porovnávat přímo hodnoty MIC pro standardy získané za různých experimentálních podmínek a jinými metodikami (zde u ethambutolu),

- str. 46–48 – chybí mi informace, v jakém rozsahu koncentrací byly sloučeniny testovány (např. proto, zda je hodnota MIC 1 μM „definitivní“, nebo zda se jednalo o nejnižší aplikovanou koncentraci).

K obhajobě pak vznáším následující dotazy k diskusi:

1. Stručně, prosím, shrňte význam nitro skupiny v léčivech – vliv na fyzikálně chemické vlastnosti molekul, její možné přínosy a nevýhody.

2. Na str. 17 uvádíte vzorec terizidonu. Jak je to s jeho optickou aktivitou? Pokud je opticky aktivní, používá se směs isomerů? Podobně se, prosím, vyjádřete i ke struktuře BTZ-043.

3. Proč nebyly zvoleny stejné substituenty benzenového jádra v rámci sérií I a II? Jaký význam mělo studium dvou halogenů v rámci série I?

4. Čím si vysvětlujete poměrně nízké výtěžky série III? Proč byla pro přípravu 3-chlor-5-nitrobenzoové kyseliny použita odlišná metoda než v případě bromovaného isosteru?

I přes uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Zdeňka Maška pozitivně a konstatuji, že odpovídá požadavkům kladeným na daný typ práce a doporučuji ji k obhajobě.

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

19. září 2022

podpis oponenta/ky

