

**UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
Katedra KOBCH**

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Dominik Miffek**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D

Konzultant/ka:

Oponent/ka: prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.

Název práce: **Syntéza a hodnocení duálně působících potenciálních léčiv neurodegenetativních chorob**

Rozsah práce: 79 stran, 32 obrázků, 1 tabulek, 59 citací

**Hodnocení práce:**

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Diplomová práce obsahuje poměrně rozsáhlou teoretickou část, ve které je vysvětlena úloha sympatiku a parasympatiku, acetylcholinu jako neuromediátoru a jeho role při přenosu vzruchu a mechanismus účinku. Dále jsou popsány jednotlivé receptory v CNS. Kapitola "Cholinomimetika" přináší výčet jednotlivých přímých či nepřímých parasympatomimetik, reverzibilních i ireverzibilních. Další kapitola "Cholinolytika" uvádí přehled parasympatolytik s terciárním a kvarterním dusíkem. Inhibitory monoaminoxidázy jsou rozebrány z hlediska jejich mechanismu účinku, selektivity a reverzibilitnosti. Pozornost je dále věnována Alzheimerově chorobě a Parkinsonově chorobě z hlediska jejich vzniku a využití konkrétních léčiv k potlačování a zpomalování progresu z důvodu cílení na nová potenciální léčiva. Cílem experimentální práce byla příprava hydrazidů a hydrazonů nesoucích část molekuly isoniazidu, fenelzinu a isokarboxazidu. Patnáct finálních sloučenin bylo charakterizováno fyzikálními konstantami, spektrálními metodami a biologickým hodnocením na AChE a BuChE. Předpokládá se rovněž MAO inhibice, která zatím změřena nebyla.

Dotazy a připomínky:

Práce je poměrně rozsáhlá (má 79 stran), proto se při sepisování autor nevyhnul chybám. Na některé z obrázků chybí v textu odkazy, např. u obr. 3 chybí jakékoliv vysvětlení či vztah v textu, stejně tak obr. 15. Mnohé další také nemají odkazy v textu (obr. 14, 16, 28....a další vzorce). Na obrázku 13 jsou struktury léčiv obráceně.

V Abstraktu je chybně napsáno, že se jednalo o reakci hydrazinu s karbonylovými sloučeninami za vzniku hydrazidů. Takto lze připravit pouze hydrazony.

V textu je uvedena celá řada léčiv, jejich názvy jsou zvýrazněné nebo nezvýrazněné, ne všechny mají uvedené vzorce. Podle jakého kritéria vybíral autor, pro který název léčiva vzorec nakreslil? Podle mého názoru by vzorce měly být uvedeny u všech léčiv, která jsou psána tučně, chybí např. vareniklin, rotigotin, selegin, safinamid atd.

Na str. 22 dole prosím vysvětlit poslední větu.

Psaní koncovek enzymů asa nebo áza by mělo být jednotné v celém textu

Na str. 31 vysvětlíte co to je "sýrový efekt"

K syntetické části mám také několik připomínek. 4.2.1: Syntéza DM-1 v závorce 44 , jedná se o číslo citace? Proč tedy není uvedena T.t. v literatuře?

Překvapila mne vysoce rozdílná T.t. u sloučeniny DM2 a DM4. Jedná se o izomer s nitro skupinou v poloze 3 nebo 4. U 3-nitroderivátu je T.t. nad 300 °C a u 4-nitro 90-92 °C. Dá se to vysvětlit? Nešlo o sůl v případě DM-4?

Z jakého důvodu se přidává u syntéz octan sodný?

U sloučeniny DM-3 píšete, že nebylo změřeno IR z důvodu nedostatku produktu, to opravdu nezbyl jeden krystal látky, když byla změřena i CHN analýza?

Čím vysvětlíte velkou rozdílnost vaší T.t. u DM-7 (252-253 °C) oproti literární 174-175 °C?

U sloučeniny DM-12 je to podobné, vaše T.t. je o 10 °C nižší než literární.

U redukovaných forem DM-16 a DM-17 vznikala olejovitá kapalina. Vy jste ji filtroval? viz text, str. 59,60.

Na str. 61 píšete ...za vzniku žlutého produktu 5-thio-2-nitrobenzoátu,...ve schématu na obr. 29 je 2-nitro-5-sulfanylbenzoová kyselina, co je tedy správně?

Závěrem mohu konstatovat, že i přes některé formální nedostatky oceňuji ucelenost práce, která demonstruje práci s literaturou, teoretické znalosti, syntézu 15 sloučenin, které obohatí portfolio sloučenin studovaných školitelem doc. Krátkým, a také biologické hodnocení všech připravených sloučenin.

**hodnocení, práce je: velmi dobrá**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

23. května 2023

podpis oponenta/ky

