

Posudek oponenta na disertační práci

Mgr. Zuzana Rania Brožová: Nové deriváty chinazolinu s biologickou aktivitou.

Oponent: doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.

Mgr. Zuzana Rania Brožová předložila k posouzení svou disertační práci týkající se syntézy derivátů chinazolinu a hodnocení jejich biologických účinků. Práce je rozdělena do dvou částí, protože autorka syntetizovala a testovala deriváty chinazolinu s bronchodilatačními účinky a agonisty konstitutivního androstanového receptoru.

Ve společném úvodu studentka uvádí stručnou rešerši syntéz derivátů chinazolinu a především 3,4-chinazolin-4-onu a jejich chemických vlastností, dále se pak věnuje odděleně výše uvedeným dvěma tématům.

V úvodu části A se zabývá problematikou astma bronchiale jakožto hlavní indikace bronchodilatačních látek, dále pak uvádí rešerši syntetických přístupů k získání požadovaných chinazolinových derivátů. V té souvislosti popisuje i možnosti použití předlohových přírodních látek (vasicinu a vasicinonu) i jako katalyzátorů chemických reakcí. Krátce pak shrnuje možnosti obměny uvedených alkaloidů, směřující ke zvýšení jejich bronchodilatační aktivity.

Po teoretickém úvodu a rešerši následuje část uvádějící výsledky syntetických prací, zahrnující v zásadě 2 typy modifikací, N3-alkylované a C4-S-alkylované produkty a od nich odvozeného derivátu s kvartérní amoniovou skupinou a látek s hydroxylovou skupinou ve spojovacím řetězci. Poté jsou uvedeny i výsledky hodnocení biologické (bronchodilatační) aktivity, cytotoxicity a vyhodnocení vztahů struktury a aktivity v rámci skupiny připravených sloučenin. Vzhledem k tomu, že byly nalezeny významně účinné látky, je část práce věnována i nalezení pravděpodobného mechanismu účinku. Následuje Experimentální část, kde jsou podrobně uvedeny jednotlivé použité chemické postupy a charakterizace připravených sloučenin obvyklými metodami.

Část B se v úvodu zabývá problematikou funkce, exprese a aktivace konstitutivního androstanového receptoru, jeho vlivu na metabolismus a karcinogenezi. Dále je uvedena syntéza série 2-substituovaných chinazolin-4-olů, resp. 3,4-dihydrochinazolin-4-onů několika přístupy. Následuje biologické hodnocení, tedy zkoumání interakce připravených sloučenin s cílovými receptory několika metodami. Na rozdíl od látek skupiny A měly připravené sloučeniny ale jen nízkou biologickou aktivitu a nepodařilo se tudíž odvodit vztahy mezi strukturou a aktivitou. Podobně jako v části A následuje i zde Experimentální část, kde jsou podrobně uvedeny jednotlivé použité chemické postupy a charakterizace připravených sloučenin obvyklými metodami.

Každá z obou částí práce obsahuje samostatnou podkapitolu Závěr, shrnující provedené práce, úspěchy i neúspěchy a z nich vyplývající možnosti.

Součástí textu je i 47 obrázků, 67 schémat reakcí, 38 grafů (výsledky biologických studií) a dále 21 tabulek (biologické aktivity a přehledy substituentů na obecných strukturách sloučenin).

Práci uzavírá kapitola Literatura.

Formální náležitosti předložené práce jsou vesměs v pořádku. V práci jsem narazil jen na několik drobných nepřesností či překlepů.

K práci mám následující připomínky a dotazy:

Seznam použitých zkratk používá vysvětlení u některých v češtině, u jiných v angličtině, bylo by vhodnější jednotně, případně obojí (jeden jazyk v závorce) tam, kde je to třeba pro porozumění zkratce.

V průběhu celé práce autorka používá ve strukturních vzorcích nejednotně vyznačení methylových, methoxylových a podobných skupin – někde např. -OMe, jinde OCH₃, případně jen vazbou. Je to sice vše v zásadě správně a srozumitelné, ale v rámci jedné práce by bylo vhodnější uvádět jednotně.

K přehlednosti práce nepřispívají různé kódy látek.

Obecně k terminologii strukturálního základu syntetizovaných sloučenin: v textu je autorka často uvádí jako deriváty vasicinu či vasicinonu. Nicméně jejich struktura neobsahuje prvek typický pro tyto přírodní látky (pětičlenný kruh) a jsou to čistě deriváty chinazolinu.

Str. 27, obr. 15: Chyba ve vzorci methylprednisonu. resp. z hlediska praktického použití je vzorec správně a název látky v textu špatně, častěji se používá právě methylprednisolon.

Str. 40 a 41, text a schémata 15 a 16: V textu se píše o vasicinu, ve schématech je vasicinon – co je správně?

Str. 51, schéma 23 a příslušný text - dotaz: Nezkoušela jste, nebo nebylo by zajímavé připravit i sirmé analogy látek řady 8, resp. kyslíkaté analogy látek řady 9?

Názvosloví, resp. názvy a vzorce kyslíkatých a sirmých derivátů chinoxalinu: V práci jsou užívány vzorce i názvy jak ve tvaru -ol, tak i -on. Obojí je správně podle tautomerní formy, ale názvy a vzorce jsou používány často smíšeně (tedy např. ve schématu je oxo- forma a v popisu je -ol), bylo by vhodné v rámci jednoho odstavce/podkapitoly používat relevantní označení. Na str.107, podkapitoly 6.3.4. a 6.3.5. a str. 108, 6.3.6.2. označení není správně.

Str 68, Tabulka 8 a doprovodný text: Látka 10p je vysoce účinná, ostatní látky spíše neúčinné, resp. málo účinné. Pokud to není chyba měření, bylo by vhodnější vyzkoušet enantiomery právě u té neaktivnější sloučeniny daného typu. V případě málo aktivních může být i vliv prostorového pořádku nevýznamný jen proto, že se tak jako tak špatně váží na cílové místo/receptor.

Str. 73 (a Závěr str. 97), vztahy struktury a účinku: Jako aktivnější se ukázaly látky řady se sírou a halogeny. Budou pravděpodobně lipofilnější, nezkoušeli jste porovnat účinnost s alespoň vypočítanými hodnotami logP?

Str. 82-83, graf 16 a 17: Text ke vztahům struktury a účinku nekomentuje hodnoty v grafech, kde je účinnost nižší koncentrace někdy vyšší než nižší koncentrace (VN045a po 1 h, VN122b celkově). Jak se to vysvětluje?

Str. 109, postup 6.3.8., poslední odstavec: Refluxem v acetonu za normálního tlaku nedosáhnete 65 °C.

Str. 192, postup 11.3.2.: Byl produkt pevný nebo v rozpouštědlech? Pokud byl pevný, proč byla rozpouštěla odpařena?

Obecně k práci: Které experimenty prováděla autorka osobně?

Přes rozvoj metod využívajících různé způsoby molekulového modelování (*in silico* přístupy) zůstávají významnými i „klasické“ metody výzkumu nových léčiv, jako např. zde použité metody obměny předlohové molekuly. Z těchto důvodů jdou dosažené a v předložené disertační práci uvedené výsledky významným přínosem pro rozvoj poznatků v oblasti farmaceutické chemie v dané oblasti.

Celkově práce zahrnuje syntézu a charakterizaci řady molekul, obměňujících různým způsobem struktury předlohových látek. Z popisu zkoušených metod a postupů syntéz je zřejmé, že cesta k finálním strukturám vyžadovala poměrně značné množství práce v laboratoři. Podařilo se nalézt i několik látek se zajímavou biologickou aktivitou, z nichž je možné vycházet při dalším výzkumu.

Závěr:

Předložený text svým obsahem a rozsahem splňuje kritéria pro práce tohoto charakteru, doporučuji ji k dalšímu řízení a v případě úspěšného průběhu obhajoby doporučuji, aby Mgr. Zuzaně Ranie Brožové byl udělen titul Ph.D.

V Hradci Králové, 19.10.2023

Doc. PharmDr. Miroslav Miletín, Ph.D.