



POSUDEK OPONENTA DISERTAČNÍ PRÁCE

Autor práce: Mgr. Zuzana Rania Brožová

Název práce: Nové deriváty chinazolinu s biologickou aktivitou

Pracoviště: Katedra organické a bioorganické chemie, Farmaceutická fakulty v Hradci Králové, Karlova Univerzita

Rok odevzdání: 2023

Školitel: Prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.

Předložená disertační práce spadá do oblasti medicínální chemie, přičemž navazuje na předchozí výzkum pracoviště. Zahrnuje dva projekty: (i) vývoj látek s bronchodilatační aktivitou, (ii) vývoj ligandů jaderného androstanového receptoru (CAR). V rámci prvního projektu autorka připravila sérii substituovaných analogů dříve studovaného chinazolinového derivátu, kterou následně podrobila biologickému testování a hodnocení vztahu mezi strukturou a bronchodilatační aktivitou. Nejúčinnější deriváty zde dosahovaly tří- až desetinásobně vyšších účinků než sloučeniny z předchozího výzkumu, a to při velmi nízké toxicitě. *In vitro* data jsou zde dále doplněna *in vivo* experimenty z testování na živých morčatech a také je provedeno studium mechanismu účinku, které ukazuje na alosterickou inhibici muskarinového receptoru. V druhém projektu se autorka zaměřila na přípravu substituovaných analogů chinazolinového ligandu CAR. Připravené látky prokázaly aktivitu vůči CAR, byť afinita nedosahovala očekávaných hodnot ve srovnání s předchozími deriváty. Zajímavým zjištěním byl duální efekt některých ligandů na CAR a pregnanový X receptor (PXR). Kromě syntézy na bázi známých přístupů se v rámci tohoto projektu autorka pokusila i o vývoj originálního přístupu pro přípravu 2-substituovaných chinazolinů na bázi přímé C-arylace.

Z důvodu zahrnutí dvou dílčích projektů je spis členěn na dva tematicky samonosné oddíly, které vždy obsahují teoretický úvod k dané oblasti a specifikaci/racionalizaci cílů. Následuje diskuze nad dosaženými výsledky, experimentální procedury a data. Seznam použité literatury obsahuje 184 referencí v jednotném formátu. Z formálního pohledu tedy práce obsahuje všechny náležitosti, dle mého názoru je psána srozumitelně a čtivě, se zanedbatelným množstvím formálních chyb.

Co se odborné stránky týče, domnívám se, že autorka odvedla úctyhodné množství experimentální práce a dosáhla velmi zajímavých výsledků. Oceňuji multidisciplinaritu projektu, který zahrnoval syntézu i hodnocení látek. Byť autorka zřejmě neprováděla veškeré biologické experimenty sama, prokázala schopnost pracovat s naměřenými daty, dávat výsledky do vzájemných souvislostí a tyto kriticky hodnotit, což považuji za zásadní. Přestože to v práci není explicitně uvedeno, podařilo se mi inspekci literatury zjistit, že část práce věnovaná chinazolinovým ligandům CAR byla publikována ve vysoce renomovaném časopise z kategorie medicínální chemie (Brožová a kolektiv, *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 259, 115631), což dokumentuje význam dosažených výsledků. Vzhledem ke komplexním a zajímavým datům obsaženým v části práce věnované bronchodilatačním chinazolinům jsem přesvědčen, že další kvalitní výstupy budou brzy následovat a stanou se užitečným podkladem pro navazující výzkum odborné komunity působící v dané oblasti.



S přihlédnutím ke všem výše zjištěným okolnostem prohlašuji, že dle mého názoru předložená disertační práce splňuje veškerá kritéria kladená na tento typ kvalifikačních prací. Hodnotím ji velmi pozitivně a doporučuji její přijetí k obhajobě za účelem udělení titulu Ph.D.

Dotazy a náměty k diskuzi:

- 1) Str. 49, schéma 20: vzhledem k množství dostupných substitučních derivátů anthranilové kyseliny mi není zcela jasné, podle jakého klíče byly vybrány zrovna uvedené typy substituentů a proč nebyla substituována např. i poloha č. 3 a 5. Prosím o komentář.
- 2) Str. 68, Tab. 8: čím si vysvětlujete odlehlou hodnotu produktu **10p.HCl**, který vykazuje dramaticky vyšší aktivitu (2.7 $\mu\text{mol/l}$) než všechny ostatní deriváty z této série? Nabízí se odvážná úvaha: srovnáme-li aktivitu látky **10n.HCl** s templátem **2h'** (str. 45, Tab. 1), je vidět, že přítomnost $-\text{OH}$ ca 10x snižuje aktivitu. Pokud by tedy byl připraven analog **10p.HCl** postrádající OH , mohlo by – čistě teoreticky - u vzniklého derivátu dojít ke zvýšení aktivity na submikromolární úroveň. Jaký je Váš názor?
- 3) Deriváty s β -hydroxylovou skupinou byly připraveny kvůli potenciálně vyšší rozpustnosti, nicméně vzhledem k tomu, že všechny cílové chinazoliny bylo možné převést na ve vodě rozpustné hydrochloridy (což se nakonec stalo i v případě hydroxyderivátů), zdá se býti snaha o zvýšení rozpustnosti molekuly zaváděním další polární skupiny irelevantní. Prosím o vysvětlení.
- 4) Na straně 79 se uvádí, že u sirných derivátů je zvýšená toxicita způsobená přítomností atomu síry vázaném na chinazolinový skelet. Existují v literatuře nějaké další příklady demonstrující tento obecný efekt?
- 5) Na straně 23 se uvádí, že preferovaným tautomerem 3,4-dihydrochinazolin-4-onu je laktamový isomer. V podobném duchu jsou pak v diskuzní části práce zobrazovány sirná analoga **6a,c-k** a **6b** (str. 107, 108, 113), nicméně v experimentální části (str.118-122) jsou tyto sirné deriváty zobrazovány jako thioly. O kterou tautomerní formu se tedy ve skutečnosti jedná a na základě jakých konkrétních dat je možné to tvrdit?
- 6) Na str. 171, Tab. 15: v celé sérii je přítomen pouze jeden R^2 substituent (6-Cl). Proč zrovna tento?

V Olomouci dne 5. 10. 2023

.....
doc. RNDr. Miroslav Soral, Ph.D.

Katedra organické chemie

PřF UP Olomouc