

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

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Jarmila Boháčová**  
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Jan Zítka, Ph.D.  
Konzultant/ka: PharmDr. Priam-Amedeo Hougbedji  
Oponent/ka: doc. PharmDr. Veronika Nováková, Ph.D.  
Název práce: **Návrh, syntéza a biologické hodnocení derivátů pyrazinamidu obsahujících 1,2,3-triazolový linker I**  
Rozsah práce: 78 stran, 37 obrázků, 11 tabulek, 73 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:                | velmi dobrá |
| 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): | výborná     |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Diplomová práce popisuje přípravu a biologické hodnocení série pyrazinamidů, které mají přes triazolový linker připojen další aromatický cyklus. Práce obsahuje abstrakt ve slovenském a anglickém jazyce, seznam použitých zkratk, přehled tabulek, obrázků a schémat. Následuje přehledné shrnutí cílů diplomové práce. V Teoretické části se autorka stručně věnuje obecně triazolům a následně detailně jejich roli v léčivech. I když je uvedena struktura několika sloučenin, převážně z oblasti výzkumu, je škoda že zde nejsou i struktury molekul v praxi používaných léčiv, které jsou pouze zmíněny v textu. Následuje podkapitola zabývající se reakcemi souhrnně označovanými jako "click reakce", po které se autorka vrací zpět k problematice antibiotik. Pro plynulost textu by podle mého názoru bylo lepší prohodit pořadí těchto dvou kapitol. Teoretická část je zakončena vysvětlením návrhu struktur připravovaných v rámci diplomové práce. V kapitole Experimentální část je uveden obecný postup reakcí, které byly prováděny - tedy zavedení terminální alkynylové skupiny na pyrazinové jádro, příprava aromatických azidů, a 1,3-dipolární azido-alkynová Huisgenova cykloadice. Bohužel zde chybí postup čištění finálních sloučenin. Pokud byl pro každou sloučeninu jiný, měl být uveden u jednotlivých produktů. V kapitole Výsledky a diskuze je popsán znovu postup reakcí s tím, že se autorka více zaměřuje na vlastnosti používaných

reaktantů (barva, konzistence, apod.), případně zmiňuje možné alternativní reaktanty. Mechanismy reakcí jsou sice naznačeny ve schématech, ale nejsou vůbec diskutovány v textu. Dále studentka detailně popisuje biologickou aktivitu připravených sloučenin a snaží se vyvodit vztahy mezi strukturou a účinkem. Práce je zakončena kapitolou Závěr, která přehledně shrnuje výsledky získané při řešení této diplomové práce, a Seznamem použité literatury. Kromě reference 30, která se zdá neúplná, mají reference jednotný styl a odpovídají požadavkům.

Diplomová práce je psaná ve slovenském jazyce, gramatickou úroveň tedy nejsem schopna posoudit. Po obsahové i formální stránce je na výborné úrovni. V práci je minimum překlepů (např. na str 60 „Môže to byť spôsobené nečistotou východzích "anilínov", ktoré nie je možné úplne vyčistiť“ – má být pravděpodobně "azidů"). Systémy pro kontrolu podobnosti neodhalily významnou podobnost s jinými dokumenty (Theses 7%, Turnitin 17%), většinou se jedná jen o obecné formulace přítomné v kvalifikačních pracích.

Dotazy a připomínky:

"Terc" by mělo být kurzívou, u zkratk vytvořených z anglického jazyka by měl být zmíněn daný termín v angličtině (např. u TLC, SAR), zkratka ESKAPE chybí v seznamu zkratk. Některá schémata jsou nekvalitní (např. Schema 1 a 4, Obr. 3) - bylo by vhodnější je překreliť v ChemDraw. Dále by bylo vhodné sjednotit chemické struktury napříč celou prací (jednotný styl a velikost struktur). Pokud je pyrazinamid bez substituce, stačí X umazat (např. Obr. 17 vpravo).

1. Opakovaně v práci uvádíte, že triazol zvyšuje permeabilitu do buňky a vazbu na cíl (str. 18, 30). Na jakém principu se to děje?

2) Jaké má triazol acidobazické vlastnosti?

3) Uvádíte že teixobaktin je depsipeptid. Můžete nám tento termín vysvětlit a ukázat tuto modifikaci na jeho struktuře?

4) Struktury znázorněné na Obr. 14 neodpovídají popisu v textu. Kde je zmiňovaný methylenový můstek a fenyl?

5) V postupu k obecnému Schématu 8 uvádíte navážky a molární množství vychozí látky. To ale pravděpodobně nebude stejné pro všechny použité karboxylové kyseliny. Mohla byste nám tento postup detailněji vysvětlit? Byla reakce prováděna v inertním prostředí? Jak byla monitorována teplota reakce?

6) Azidy jste vůbec nečistili z důvodu "rizika ztrát při čištění, šetření času a rozpouštědel". Nemohou vám reaktanty použité v nadbytku negativně ovlivnit další reakční krok? Jak si můžete být jistí, že dáváte do další reakce 1.12 mmol azidu (viz postup na str. 36)?

7) V experimentální práci úplně chybí postup čištění finálních produktů. Popsaný postup proto není reprodukovatelný. Jak jste produkty čistili?

8) Podle čeho jste zvolili podmínky na click reakci (CuSO<sub>4</sub>, kys. askorbová, vodné prostředí)? Existují i jiné možnosti pro 1,3-dipolární azido-alkynovou Huisgenovu cykloadici?

9) V práci jste vypočítala logP, ale nijak hodnoty nediskutujete. Lze najít nějaké vztahy mezi hodnotami logP a stanovenou biologickou aktivitou?

**hodnocení, práce je: výborná**

**k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové

5. září 2024

podpis oponenta/ky