

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: **Rozálie Bártová**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Jan Zítka, Ph.D.

Konzultant/ka: PharmDr. Martin Juhás, Ph.D.

Oponent/ka: PharmDr. Jiří Demuth, Ph.D.

Název práce: **Návrh, syntéza a biologické hodnocení derivátů aminothiazolu a aminooxazolu jako antimikrobních látek**

Rozsah práce: 60 stran, 18 obrázků, 4 tabulek, 64 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | velmi 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: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Předkládaná práce se zabývá návrhem a syntézou sloučenin ze skupin 2-aminothiazolu a 2-aminooxazolu s potenciálním antimykobakteriálním účinkem. Celkově bylo připraveno 11 nových finálních molekul, které navazují na práci Juhás et al. (2022) ve výzkumné skupině soustředěné okolo prof. PharmDr. Martina Doležala, Ph.D. Samotná práce má klasické členění. V teoretické části pisatelka srozumitelně popisuje onemocnění tuberkulóza a jak ovlivňuje antimikrobiální rezistence její léčbu. Poté popisuje využití aminothiazolu a jeho izosteru aminooxazolu v syntéze léčiv a jakým mechanismem by mohla účinkovat antimykobakteriální léčiva od nich odvozená. Dále je popsána příprava zamýšlených heterocyklických systémů. V syntetické části popisuje přípravu dvou intermediátů, ze kterých následně vznikaly finální sloučeniny, obecnou syntézu finálních molekul a jejich charakterizaci. Následuje souhrn připravených sloučenin a popis jejich biologického testování. Nicméně popis syntetických postupů je zvláštní/nepřehledný a obsahuje faktické chyby. V kapitole 5 Výsledky a diskuse pisatelka velmi stručně komentuje syntézu a následně hodnotí biologickou aktivitu a vztah mezi strukturou a účinkem i v návaznosti na již publikované práce. Kontrola plagiátorství neodhalila žádná pochybení. Předkládanou diplomovou práci doporučuji k obhajobě.

Dotazy a připomínky:

Připomínky, na které není třeba reagovat:

Str. 19: Nekonzistentní velikost vzorců v obrázcích.

Str. 22: Obrázek 12. Bylo by vhodné uvést koncentrace ve stejných jednotkách v rámci jednoho obrázku. Zvláště, když naznačujete mezi dvěma strukturami, že dochází k aktivaci proléčiva.

Str. 26: Kapitola 3.6 by bylo vhodnější pojmenovat Metodická část než Syntetická část

Str. 32: Obrázek 17 u CH₃ OCH₃ by měly být používány dolní indexy – opakuje se vícekrát v textu.

Str. 34: Označování stejné sloučeniny jako produkt 25 a pak zase jako RB₂.NH₂

Str. 55: Výraz „nejvyšší naměřená hodnota MIC“ u neaktivnější látky je zavádějící, protože ve skutečnosti komentujete nejnižší MIC.

Dotazy:

Str. 14: U rizikových faktorů pro tuberkulózu uvádíte užívání tabáku – spadá sem tedy i žvýkáci tabák?

Str. 22. Sloučeniny z publikace Magalhaes, et al. byly testovány na SAT izolované ze Salmonella typhimurium. Byla u nich stanovena i antimykobakteriální účinnost → to že inhibují daný enzym nemusí ukazovat, že budou i i antimykobakteriálně účinné.

Str. 29: Schéma 5 obsahuje chyby na straně produktů reakce. Opravdu R zde symbolizuje acyl?

Str. 31: Odkud pochází přístroj Jeol JNM-ECZ600R? Uvedené posuny zbytkových rozpouštědel se mírně liší od hodnot uváděných běžně v literatuře.

Str 32/33: Kapitola 4.3.1. Friedlova-Craftsova acylace – dle toho jak máte popsanou tuto reakci, tak rozhodně nemůžete určit výtěžnost reakce. Tzn. opravdu byl poslední krok odpaření rozpouštědla z reakční směsi nebo následovalo ještě nějaké zpracování?

Str. 33: Kapitola 4.3.2. Bromace pomocí CuBr₂ – v této reakci vycházíte z navážky, která odpovídá 100% výtěžku minulé reakce – jsou uvedeny špatně hodnoty nebo reakci popsanou v kapitole 4.3.1 jste opakovala vícekrát?

Str. 33: Opravdu neprobíhalo čištění a charakterizace sloučeniny 25?

Str. 35: Kapitola 4.4.1. Příprava ethylesteru 2-(3-chlorobenzamido)oxazol-4-karboxylové kyseliny – je nutné přidávat mít v reakci jak pyridin jako bazi, tak DMAP (taky baze+katalyzátor) nestačilo by tedy dát do reakce jen DMAP (ale více)? Výtěžnost reakce je opět nesmysl.

Str. 35: Kapitola 4.4.2. Hydrolýza ethyl esteru pomocí NaOH – nesedí ekvivalenty roztoku NaOH. Opravdu se Vám z reakční směsi o složení voda/etanol po odstavení v lednici vysrážela volná karboxylová kyselina jako produkt?

Str. 37: Charakterizace produktů – opravdu byla u finálních produktů stanovena čistota dle HPLC a pak až následně provedeny ostatní analýzy? Kdo prováděl jednotlivé analýzy – vypadá to divně, když je uveden je doc. Kuneš u NMR.

Str. 56: Na základě Vaší DP byste byla schopna navrhnout směr/molekulu, kterým by mělo směřovat zkoumání derivátů 2-AMT či 2-AMO jako antimykobakteriálních léčiv?

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

5. září 2024

podpis oponenta/ky