



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

500 05 Hradec Králové, Heyrovského 1203, Česká republika, <http://www.faf.cuni.cz>  
tel. +420495067111, fax +420495518002

---

Posudek disertační práce Mgr. Lukáše Paleka:

***Deriváty pyrazinamidu jako potenciální antituberkulotika***

Disertační práce Mgr. L. Paleka, předložená převážně v českém jazyce, je formálně členěna tak, jak to předpokládají Pravidla pro organizaci studia na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové v odst. 2 čl. 20 Státní doktorská zkouška; disertační práce a její obhajoba. Samostatnou kapitolu (8.) tvoří čtyři práce v angličtině, jichž je doktorand spoluautorem (prvním autorem v případě práce uvedené sub c). Na předloženou disertaci lze tedy také nahlížet jako na disertační práci podle odst. 3 čl. 20 cit. Pravidel (soubor publikací s rozhodujícím podílem doktoranda) a z tohoto úhlu pohledu vycházím dále ve svém posudku.

Jádro disertace tvoří čtyři práce, uvedené *in extenso*, z nichž tři byly publikovány v „impaktových“ časopisech:

a) DOLEZAL, M.; PALEK, L.; VINSOVA, J. *et al.* Substituted pyrazinecarboxamides: synthesis and biological evaluation. *Molecules*. 2006, vol. 11, no. 4, s. 242-256.

V této práci z roku 2006 bylo syntetizováno 30 vesměs nových analogů pyrazinamidu - (het)arylamidů kyselin 6-chlor-, 5-*terc*-butyl-, 5-*terc*-butyl-6-chlorpyrazinkarboxylové a popř. i nesubstituované kyseliny pyrazinkarboxylové. U látek byla hodnocena lipofilita, antimykobakteriální a i jiné biologické aktivity.

b) DOLEZAL, M.; CMEDLOVA, P.; PALEK, L. *et al.* Synthesis and antimycobacterial evaluation of substituted pyrazinecarboxamides. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, vol. 43, no. 5, s. 1105-1113.

V navazující práci z r. 2008 byly syntetizovány čtyři série analogů pyrazinamidu připravené od stejných kyselin jako v předchozí práci reakcí jejich chloridů s pěti substituovanými aniliny. U dvou látek byla zjištěna zajímavá antimykobakteriální aktivita (MIC  $\leq$  6,25 mg/ml). Také u těchto látek byla hodnocena lipofilita i jiné biologické aktivity než vůči *M. tuberculosis*.

c) PALEK, L.; DVOŘÁK, J.; SVOBODOVÁ, M. *et al.* Synthesis, antimycobacterial and antifungal evaluation of 3-arylamino-pyrazine-2,5-dicarbonitriles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2008 vol. 341, no. 1, s. 61-65.

V další práci z roku 2008 bylo syntetizováno osm 3-(subst.fenylamino)pyrazin-2,5-karbonitrilů. Jedna látka dosáhla v koncentraci 6,25 mg/ml 94% inhibice růstu *M. tuberculosis*. Rovněž v této práci byla hodnocena i lipofilita a antifungální aktivita připravených látek. Z hlediska své struktury se připravené látky liší od předešlých zjednodušením spojovacího řetězce mezi oběma jádry.

d) JAMPÍLEK, J.; DOLEŽAL, M.; PALEK, L. *et al.* Antifungal properties of some arylsulfanylpyrazine-2-carboxylic acid derivatives. *Folia Pharm. Univ. Carol.* 2006 (ne 2005!), vol. 33, s. 23-29.

Modifikací spojovacího řetězce se vyznačují i látky obsažené v další práci, která vzhledem ke chronologickému řazení je první prací zařazenou do 8. kapitoly. Z názvu práce však je patrné, že

se netýká antimykobakteriální účinnosti. Předpokládám, že důvody pro její zařazení do disertace uvede doktorand při obhajobě.

Doktorandův komentář k těmto pracím je obsahem 6. kapitoly. V její první části se věnuje provádění *flash* chromatografie, v dalších úsecích rekapituluje přípravu a zejména výsledky biologického testování látek jednotlivých strukturních typů a poslední část má být diskusí těchto výsledků z hlediska vztahů mezi strukturou a biologickými aktivitami.

Disertační práce tak obsahuje původní a uveřejněné výsledky, čímž je splněn požadavek poslední věty čl. 2 odst. 5 Studijního a zkušebního řádu UK. Práce prošly kvalifikovaným oponentním řízením; přinejmenším to platí o prvních třech (sub a)-c) čili v disertaci posledních třech), což oponentovi usnadňuje jeho úlohu.

Při rešerši ohledně připravených látek jsem si povšiml, že zatímco v práci DOLEZAL 2006 je u jediné už známé látky uveden odkaz na původní literaturu (shodou okolností je jí prioritní práce Kushnerova z r. 1952), v práci DOLEZAL 2008 dvě již dříve připravené látky takto identifikovány nejsou.

Co se doktorandova komentáře týče, diskuse vztahů struktura-aktivita je pouze formální, neboť data, která jsou k dispozici, sotva umožňují se dobrat nějakých hlubších závěrů. Z formálního hlediska se doktorand nenamáhal, až na řídké výjimky, používat u svých sloučenin korektních chemických názvů. Pokud vůbec bylo účelné uvádět vzorce „nejúspěšnějších látek“ v části 6.2-6.4, pak by neměla chybět informace, o jakou aktivitu se jedná. Konečně, *Chlorella vulgaris* není špenát, ale řasa.

Podle odst. 3 čl. 20 cit. Pravidel má být soubor publikací s rozhodujícím podílem doktoranda opatřen úvodem zahrnujícím a) *formulaci problematiky a způsob řešení* a b) *přehled současného stavu řešené problematiky* (a souhrny v českém a anglickém jazyce). Kapitoly s takovými názvy se v disertaci sice nalézají (kap. 3. a 4.), jejich obsahem je však téměř monografické zpracování farmakoterapie tuberkulózy a vyvíjených antituberkulotik (ca na 40 s. textu). Funkci úvodu do problematiky disertace má tak až kap. 5. Ačkoli se její první úsek nazývá *Již publikovaná fakta*, obsahuje fakticky pouze jeden odkaz, a to na práci z roku 1990 (cit. 139). Je pravda, že jisté informace byly již uvedeny v předcházejícím úseku 4.1.3; s výjimkou starších citací k morfazinamidu spadají do období po roce 1995. Na starší práce mohlo být upozorněno alespoň prostřednictvím přehledů, které jsou dostupné v českém písemnictví.

Práci uzavírají seznam publikovaných prací, souhrny v českém a anglickém jazyce a seznam použité literatury, který obsahuje 207 citací (nejsoy uváděny ročníky!).

Pokud jde o jazykovou stránku, práce obsahuje řadu zbytečných překlepů a chyb v interpunkci. Autor v řadě případů rezignoval na skloňování, nevyhnul se vyšínutím z vazby a jiným stylistickým prohřeškům. Nápadná je různá velikost písma v seznamu literatury.

Závěrem nicméně konstatuji, že předložená disertační práce splňuje zákonné požadavky a požadavky vnitřních předpisů fakultních i univerzitních, a mohu ji doporučit k obhajobě a poté i k udělení titulu Ph.D.

V Hradci Králové 1. 4. 2009

  
doc. PharmDr. Miloš Macháček, CSc.