

## Hodnocení disertační práce Mgr. Juany Monreal Férriz

### „Development of new potential antimycobacterial active agents based on the group of salicylanilides“

Mgr. Juana Monreal Férriz předložila jako disertační práci soubor šesti publikací s komentářem. Z těchto prací byly tři již publikovány, jedna byla přijata k tisku a dvě zatím procházejí recenzním řízením.

Publikace č. I „Prodrug design of phenolic drugs“ není zařazena jako příloha, ale použita jako součást komentáře. Tato práce je připravena pro časopis *Current Pharmaceutical Desing*. Přestože již byla odeslána do redakce, domnívám se, že by bylo třeba podrobit ji jazykové revizi a odstranit také některé další nedostatky a nepřesnosti. Opravy překlepů a jiných drobných chyb jsem vyznačila přímo v textu. Za stylisticky nevhodné považují používání příliš dlouhých souvětí. Prefixy, předložky a spojky psané jedním písmenem by neměly být ponechány na koncích řádků, prefixy označují prvky v chemických názvech (O-, S-, N-).

Dále je třeba opravit tyto chyby:

- Str. 7 – je chybně uvedený vzorec DKP
- Str. 10 – pro pentylentetrazol by měl být použit jeho mezinárodní nechráněný název *pentetrazol*.
- Str. 11 – sloučenina **14** není ester propofolu s prolinem.
- Str. 11 – reference 56, 57 a 58 jsou dvanáct a více let staré, což lze při současné rychlosti vývoje vědy těžko považovat za *recent past*.
- Str. 11 a 12 – Fig. 6 nevyjadřuje *first-past metabolism of paracetamol*. Paracetamol **17** je stejná sloučenina jako acetaminophen uvedený na str. 30 pod číslem **62**. INN je paracetamol a tento název by měl být používán přednostně. Nejznámějším a v některých zemích prakticky používaným profarmakem paracetamolu je *benorylát* (ester s kyselinou acetylsalicylovou). V disertační práci však není uveden. Není uveden ani *propacetamol* (ester paracetamolu s *N,N*-diethylglycinem), který je ve formě hydrochloridu zařazen v Evropském lékopisu 6.5. Proléčiva 19, 20 a 21 jsou sice zajímavá z teoretického hlediska, ale patrně nenajdou širší uplatnění, protože sice snižují hepatotoxicitu paracetamolu, ale je nutné předpokládat, že budou v těle uvolňovat hepatotoxickou trifluoroctovou kyselinu. Struktury uvedené doktorandkou navíc neodpovídají jejich názvům v textu. Kyselina trifluoroctová je v nich na koncovou aminoskupinu dipeptidu vázána amidovou vazbou, avšak z novějších prací (Santos, C. et al.: *Bioorg. Med. Chem Lett.* **2005**, *15*, 1595-1598) vyplývá, že se jedná o její soli. Ve vzorci **19** je navíc chybně uvedena část odpovídající fenylalaninu.
- Str. 13 – Hydrolýza alkalickými fosfatasami není *spontaneous chemical hydrolysis*.
- Str. 14 – Sloučeninu **23** schválila v letošním roce FDA jako přípravek LUSEDRA (fospropofol disodium). Výrobcem je Eisai Corporation of North America.
- Str. 14 a 15 – Správný název sloučeniny **25** je combretastatin A4 a názvy rostlin mají být psány kurzívou.

Poměrně hodně chyb obsahuje také seznam používaných zkratek, např.

- Pro *benzyloxycarbonyl* je uvedena zkratka Cbz, ale v příloze č. VI je používána zkratka Cbo.

- Pro *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide je uvedena zkratka DCC, ale v příloze č. VI je používána zkratka DCI.
- DKP jsou sice chemicky piperazin-2,5-diony, ale zkratka sama zastupuje výraz diketopiperaziny
- vysvětlení zkratk  $HD_{50}$  a  $LD_{50}$  není přesné
- zkratka NANAOCAM neznamena *N-alkyloxycarbonylaminomethyl*, ale *N-alkyl-N-alkyloxycarbonylaminomethyl*.
- Zkratka pro *prodrug monotherapy* je PMT (nikoliv PTM)
- zkratka pro rychlostní konstantu je  $k$  (nikoliv  $k_{obs}$ )
- je-li uvedena zkratka pro *valin*, bylo by logické uvést zkratky i pro ostatní aminokyseliny.

Cíl práce mohl být definován přesněji, protože studium neočekávaných vedlejších produktů pravděpodobně zamýšleným cílem nebylo.

V částech 4. a 5. komentáře jsou stručně shrnuty dosažené výsledky. V názvech sloučenin uvedených v části 5 by kromě kulatých závorek měly být použity i závorky hranaté. Sloučeniny uvedené v Tabulce 1 na str. 33 sice vykazují aktivitu proti netuberkulózním kmenům mykobakterií, ale oproti výchozím salicylanilidům **1**, nevykázaly v testech *in vitro* lepší účinnost. Pravděpodobnost, že při jejich aktivaci *in vivo* bude docházet k tvorbě metabolitů neznámé struktury a toxicity, je činí nevhodnými pro další studium a praktické uplatnění. Alkylkarbamáty uvedené v Tabulkách 3. a 4. se zdají být výhodnější jako potenciální profarmaka salicylanilidů. Zjistit, zda se jejich na účinku podílí i karbamátová složka by nemělo být nijak zvlášť obtížné. Kromě toho by bylo zajímavé zjistit jejich účinek vůči cholinesterasám. Byly již nějaké takové pokusy provedeny?

Seznam literatury je zpracován pečlivě a přizpůsoben požadavkům časopisu *Current Pharmaceutical Desing*. Pokyny pro autory tohoto časopisu však neuvádějí vzor citace z elektronických zdrojů, takže by bylo vhodné, aby se autorka řídila platnou normou ČSN ISO 690.

V publikaci č. V byly na žádost recenzenta doplněny údaje elementární analýzy. Není však uvedeno, na jakém přístroji byla tato data stanovena.

K práci mám ještě dva další dotazy:

- Znáte nějaká novější proléčiva kvercetinu?
- Proč nebyla při antimykobakteriálním hodnocení salicylanilidů použita jako pozitivní kontrola kyselina *p*-aminosalicylová, která je jim strukturálně nejbližší, a proč nebyly studovány také salicylanilidy odvozené od této kyseliny?

Disertační práce Mgr. Juany Monreal Ferriz je cenným příspěvkem k chemii proléčiv zaměřených na zlepšení farmakokinetických vlastností sloučenin fenolického charakteru. Svým rozsahem splňuje požadavky kladené na disertační práce a doporučuji ji k obhajobě.