



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

Oponentský posudek doktorské disertační práce

Autor: **Mgr. Jan Korábečný**

Název práce: **Syntéza tetrahydroakridinových inhibitorů acetylcholinesterasy**

Studijní program: Farmacie

Studijní obor: Farmaceutická chemie

Oponent: **prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.**

Katedra anorganické a organické chemie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, 500 05 – Hradec Králové

Předložená disertace Mgr. Jana Korábečného je komentovaným souborem 11 příložených publikací, z nichž 7 již vyšlo tiskem a 4 jsou v oponentském nebo publikačním řízení. Vzhledem k velkému počtu spoluautorů (až 15 autorů), by mělo být uvedeno u každé publikace, čím se konkrétně doktorand podílel.

Práce je rozdělena obvyklým způsobem. V úvodu přináší fakta o historii Alzheimerovy choroby, současném stavu a léčbě s přehledem klinicky používaných derivátů. V cíli práce jsou naznačeny dílčí kroky od přehledu nových typů sloučenin, výběru skupiny derivátů 7-MEOTA, kterou se doktorand synteticky zabýval, přes molekulové modelování *in silico*, hodnocení vůči amyloidním proteinům a několika dalším enzymům. Na 37 stránkách jsou komentáře k jednotlivým přílohám, tedy již k vyšlým nebo podaným publikacím. Závěr shrnuje dosažené výsledky, z nichž vyplývá, že dvě nejúspěšnější sloučeniny postoupily do fáze *in vivo* testů, s výsledky patrně budeme seznámeni při obhajobě. Obě sloučeniny bohužel nejsou v závěru ani pojmenovány, předpokládala bych uvedení vzorců a aktivit, aby je čtenář nemusel hledat a znovu procházet celou práci. Na konci elaborátu je znovu uveden přehled publikací, tentokrát s úctyhodným počtem 17 a 32 posterových presentací, jichž byl doktorand autorem nebo spoluautorem. Komentář doplňuje 164 literárních citací, z nichž pouze jedna je z r. 2012, což mne dost překvapuje, vzhledem k aktuálnosti dané tematiky.

Připomínky k práci:

I když je práce je sepsána pečlivě, doplněna dnes velmi atraktivními *in-silico* modely, obsahuje řadu drobných formálních nedostatků. Z celkového náhledu na lidskou AChE a BChE (obr. 2,3) není bohužel patrné aktivní místo, kam se musí molekula dostat, aby se mohla spustit reakce. Podle mého laického pohledu není na obr. 8 Rivastigmin ((S)-3-[1-(dimethylamino)ethyl]fenyl-N-ethyl-N-methylkarbamát), u modelu postrádám karbamátovou část molekuly. U indexu selektivity by mělo být vysvětleno, o jaký poměr se jedná, stejně jako je např. u IC₅₀ (viz. přehled zkratk, čtenář se dočte první definici až na str. 48). Takrindihydropyridiny (str. 29) nejsou látky připravené spojením takrinu a 1,4-dihydropyridinu, ale mají ve své molekule strukturální znaky obou dvou. Obr 15 má špatný název sloučeniny, nejedná se o 7-karbonitril! Jaké je správné číslování? Obr. 19 u takrin-huperzinových derivátů a huprinů chybí bicyklická část molekuly, jinak by se asi nedaly takto pojmenovat.

Na str. 36 by mělo být použito místo takrin-NO donátorů označení donorů, jestliže něco přinášejí. Opravdu přinášejí skupinu NO, i když se jedná o estery kyseliny dusičné?

Schéma na str. 42 má chyby v názvech. Ethyl-acetát (str. 43) by se měl psát jednotně, podle českých názvoslovných pravidel, je-li práce v češtině. Často jsou převzaty anglické názvy, např. bromosubstituent, acridine, celá řada vzorců je pojmenována anglicky (viz např. str. 45,47).

Obr. 27 - dá se opravdu definovat jako niacin, když má v poloze 6-hydrazinovou skupinu? U obr 28 nerozumím náhradě za X posledním dvěma vyjádřením (CH)₃, (CH)₄.

Tak jako jsou průběžně číslovány obrázky, tak by také měly být číslovány i sloučeniny v průběhu celé práce.

Dotazy:

- Co je periferní anionické místo (str. 37) a co se myslí pod pojmem N-receptory.
- Co znamená propidium na str. 38?
- U syntézy *N*-(brombut-3-en-2-yl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroakridin-9-aminu vzhledem k velmi nízkému výtěžku (pouze 2%), by mne zajímalo, co bylo hlavním produktem této reakce. Bylo získané množství 20 mg dostatečné k charakterizaci a všem *in-vitro* testům?
- Jaký je nejvýhodnější spojovací článek pro zdvojené molekuly vzhledem k velikosti molekul, je rozdíl mezi lichým a sudým počtem?
- Proč se modelovalo jednou na AChE z *Mus musculus*, jindy na lidské AChE nebo AChE z *Torpedo Californica*? Nepřináší to rozdílné výsledky? Na str. 74 píšete, že rozdíl aktivity je dán pravděpodobně v jiné sekvenci aminokyselin na testovaném enzymu (lidská AChE vs. AChE z *Electrophorus electricus*).
- Jak jste docílil koncentrace 0.057 μM, 4.08 μM (str. 82)?

Závěrem musím konstatovat, že disertační práce Mgr. Jana Korábečného přináší celou řadu zajímavých výsledků, je publikačně velmi bohatá, stala se obsahem mnoha prezentací v České republice i v zahraničí a naprosto splňuje požadavky na disertační práce kladené, dle § 47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách.

Z těchto důvodů práci doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové, 17. 5. 2012

prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.