

Oponentský posudek disertační práce Mgr. Jana Zitka: Deriváty pyrazinkarboxylové kyseliny jako potenciální antituberkulotika (příprava a studium biologických vlastností)

Předložená disertace Mgr. Jana Zitka je komentovaným souborem 4 publikací, které již vyšly v tisku, jedné práce, poslané k recenzi a přílohou experimentů, které budou do publikační podoby teprve zpracovány. U publikací by měl být uveden podíl jeho vlastní práce. Práce je rozdělena obvyklým způsobem na úvod, nazvaný „Formulace problematiky a způsob řešení“, cíl práce, u něhož postrádám výběr a důvod výběru substituentů R^3 a R^4 , přehled současného stavu řešené problematiky, metodickou část, týkající se především popisu hodnocení biologických aktivit, komentář dosažených výsledků a jejich diskuze, závěr a seznam literatury.

K práci mám několik výtek a připomínek:

Proč je cíl práce napsán v budoucím čase? Co se myslí „povzbudivou antimykobakteriální aktivitou“, ve vědecké práci by měly být uvedeny konkrétní údaje, např. na str. 25 u DC-159a – co si má čtenář představit pod pojmem dobrá antimykobakteriální aktivita? Cennějším údajem je hodnota minimální inhibiční koncentrace (MIC), stejně tak na str. 44 „POA je velice účinná“. Je hodnota MIC pro PZA $\geq 2048 \mu\text{g/ml}$ v pořádku? Jinde je $6,25\text{--}12,5 \mu\text{g/ml}$ viz str. 78.

Práce obsahuje celou řadu překlepů a výrazů, které do vědeckého jazyka nepatří, ten by měl být věcný a stručný. Např. na str. 8 mix látek, str. 24- ozřejmeno, 25 - obsoletní snad obsolentní, dále hantýrka odpařit, refluxovat... Str 11 a další: baktérie, mykobaktérie, bariéra, na str. 46 cituji „důvěru v tyto deriváty pak autoři projevili zřízením patentu“, str 29 z toho lze dovozovat, str. 31 za vzniku vícero intermediátů, str. 31 potencionální!!! snad potenciální (potenciál + koncovka -> potenciální), skupina pyrrolů obsahujících motiv isoniazidu (str. 31) a celá řada dalších překlepů, jejichž výčet by zbytečně plnil řádky posudku. Je vidět, že sepisování bylo úspěšné a chyby, které jsou při volbě jazyka automaticky podtrženy, mohly být při pečlivějším přečtení odstraněny.

Na str. 12 v textu chybí odkaz na obrázek č. 1, proč je uvedena právě methoxymykolová kyselina, má nějaký specifický význam? Dále v textu chybí odkazy na obrázky 2 a 4, a vysvětlení co z uvedených grafů vyplývá. Obr 6 (str. 36) také není v textu zmíněn.

Na str. 22 – zkratky *inhA*, *mabA* pokud se jedná o geny jak je z textu patrné, by měly být psány italikem, stejně tak na str. 36 gen *pncA* a další.

Str. 27- Proč začíná stať o fluorochinolonech dvěma stejným větami jako na str. 25? Vzorce PA-824 a OPC-67683 na str. 30 jsou konkrétní struktury, jejich názvy nemohou končit oxazinový nebo oxazolový skelet.

Mrzí mne, že autor necituje také náš přehledný článek: Krátký M., Vinšová J. Pokroky ve vývoji antituberkulotik působících na multilékově resistantní kmeny. *Chemické Listy* **2010**, *104*, 998-1005, který shrnuje poznatky o všech typech sloučenin studovaných jako antituberkulotika působící na MDR-TB. Je on-line dostupný a vyšel v českém jazyce.

Na str. 28 je uveden vzorec eperezolidu, o kterém v textu není zmínka.

Str. 36 – běžná zkratka pro dicyklohexylkarbodiimid je DCC, prosím vysvětlit větu: cíl POA sice existuje, ale je natolik důležitým systémem, že jeho mutace vede k životu neschopným jedincům.

Str. 39 – Písmeno M ve zkratce ADME neznámá metalismus, ale metabolismus!

Sloučenina **15** není *N*-hexadecylpyrazin 2-karboxamidem, jak je uvedeno na str. 46.

Sloučenina **21** neobsahuje karboxylovou funkci, jak je napsáno na str 47, ale ethyloxykarbonylovou.

Amidová vazba u fenylypyrazin-2-karboxamidů není typicky „peptidová“ vazba, jak autor píše na str. 58.

K práci mám dále několik drobných dotazů:

1. Jak disertant docílil svolení WHO, že může převzít jejich obrázky (2-4)?
2. Čím si vysvětlujete, že elektrondonorové substituenty v poloze 4 aromatického jádra a elektronakceptorové v poloze 3 zvyšují aktivitu?
3. Na str. 48 je napsáno, že se nejlepším ukázal methylenový můstek, na obrázku je však zařazen mezi neúčinné, prosím o vysvětlení.
4. Vzhledem k faktu, že bylo již dříve připraveno a publikováno více než 100 anilidů substituovaných na pyrazinovém či fenylovém cyklu, předpokládala bych, že budou více diskutovány vztahy mezi strukturou a aktivitou a výběr substituentů. V práci jsou pouze diskutovány vlivy substituentů v publikaci Srirama¹³⁶. Pokud je těmto vztahům věnována zmiňovaná kapitola v knize, (publikace P7), která v práci není v příloze uvedena, prosím o shrnutí při obhajobě.
5. Jaká je prognóza dalšího vývoje pyrazinkarboxamidových derivátů?

Závěrem musím konstatovat, že i přes všechny mé připomínky považuji předloženou disertační práci Mgr. Jana Zitka za vysoce kvalitní. Práce přináší cenné poznatky, několik aktivních sloučenin a čtyři hodnotné publikace o celkovém impakt faktoru 11,228, a proto ji **doporučuji k obhajobě.**