

Posudek disertační práce

Autor: **Mgr. Jan Doležal**

Název práce: **Deriváty thiazolu jako potenciální léčiva**

Oponent: **prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.**

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, Hradec Králové, 500 05

Předložená disertační práce Mgr. Jana Doležela je přehledně členěna do 9 kapitol, má 162 stran textu, obsahuje 33 tabulek, 21 schémat, 17 grafů a 252 odkazů na původní literaturu.

V úvodu autor charakterizuje z obecného hlediska význam mikroorganismů pro lidské zdraví. Cílem disertační práce bylo připravit a vyhodnotit biologické vlastnosti kondenzačních produktů rhodaninu s aromatickými a heteroaromatickými aldehydy jako pokračování dlouhodobého projektu hledání nových sloučenin účinných proti tuberkulózním kmenům, popř. zjistit jejich další biologické vlastnosti (antimikrobiální, antifungální, herbicidní). V teoretické části autor podrobně pojednává taxonomii hub, bakterií a mykobakterií, dále o schopnosti původců vážných chorob reagovat na antimikrobní léčbu (23 stran). Autor představuje přehled biologických (antifungální, antibakteriální, antimykobakteriální, antivirové, antidiabetické, protizánětlivé, herbicidní) vlastností derivátů thiazolu (18 stran).

V metodické části se autor zabývá metodami přípravy výchozích látek odvozených od pyrazinu (substituovaný pyrazinkarbonitril, acetylpyrazin, pyrazinkarbaldehyd), dále popisuje vhodné metody pro přípravu arylalkylidenrhodaninů, thiosemikarbazonů a rovněž podává stručný přehled možných cyklizací thiosemikarbazonů.

Těžiště této disertační práce tvoří experimentální část, cca 40 stran textu. Práce dokumentuje přípravu a výsledky biologického testování 67 sloučenin, z toho bylo 31 originálních. Na dalších 30 stranách uvádí výsledky biologického hodnocení zpracované do přehledných tabulek (antifungálně nejaktivnější byly sloučeniny uvedené v tabulce 15; některé zajímavé antibakteriální sloučeniny jsou prezentovány v tabulce 16; významná antimykobakteriální aktivita nebyla zjištěna, zajímavá herbicidní aktivita byla zjištěna u několika málo sloučenin). Autor se rovněž pokusil o korelaci zjištěných biologických aktivit s hodnotami $\log k$, výsledky zpracoval do 17 grafů.

Práce obsahuje kvalitní a rozsáhlou diskusi výsledků dosažených během doktorandského studia, včetně vyhodnocení SAR studia dokumentovaného přehlednými schémata a tabulkami. Autor diskutoval podrobně i důvody poklesu antifungální aktivity způsobené ztrátou schopnosti vázat železo (schémata 19 a 20) u studovaných thiosemikarbazonů. Práce je ukončena stručným závěrem a vzorně připraveným seznamem použité literatury.

Autor prokázal schopnost definovat vědecký cíl práce a následně díky systematické experimentální činnosti zadaný cíl splnil. **Díky tomu, že své experimentální výsledky průběžně publikoval v odborných časopisech a tyto texty prošly důkladnou vědeckou revizí, byla moje pozice recenzenta poněkud usnadněna.** K disertační práci mám jen několik připomínek a dotazů, většinou se nejedná o připomínky zásadní, rovněž dotazy jsou motivovány snahou objasnit další možnosti výzkumu v této oblasti v nejbližším období, tak jak to ze svého pohledu může posoudit doktorand.

Dotazy a připomínky:

- v práci je minimum překlepů, nepřesné interpunkce či formulací, vyskytuje se nejednotné psaní názvů léčiv (methicilin vs. meticillin), v seznamu zkratk některé v textu použité zkratky nejsou uvedeny (RmIA, RmIB, MT-4,...), bylo by vhodné

zavést zkratku i pro hojně užívané *Mycobacterium tuberculosis*, v celé práci se nejednotně používá prefix *terc*-butyl vs. *t*-butyl, jak to má být správně? str. 57 „*disitan* čeřítý“? tamtéž - zápis na odkaz by měl být 159-166, nikoli vypsat všechna čísla, str. 58 methylmagnesiumjodid – jak to má být správně? str. 66 a dále nejednotně se vyskytuje ethyl-acetát vs. ethylacetát, ether vs. diethylether

- Cíl práce je koncipován velmi podrobně, obsahuje 5 tabulek s výčtem připravených sloučenin, předpokládám však, že na počátku experimentální práce autor ještě nevěděl, jaké konkrétní sloučeniny bude syntetizovat, předpokládám rovněž, že některé zamýšlené typy se mu možná ani nepodařilo úspěšně připravit, v kapitole Cíl práce by měl být spíše obecný vzorec zamýšlených struktur, zatímco tabulky s konkrétně připravenými sloučeninami by bylo dobré umístit do kapitoly Diskuse či Závěr. Ovšem nepopírám, že při čtení disertační práce je výhodou, že čtenářovi byly finální struktury vyzrazeny již na úvodních stránkách....
- v kapitole věnované tuberkulóze postrádám zmínku o TDR TB, o co se jedná?
- na str. 15, tabulky 3-4 jsou substituenty opatřeny čísly – měly by být v horním indexu
- str. 45 – nepřesná formulace „deriváty se substitucí dimethylem“ – co je to dimethyl?
- v teoretické části postrádám informace o chemických vlastnostech thiazolu, převládají zde informace mikrobiologického charakteru
- str. 52 „rosiglitazon byl pro zvýšený výskyt *srdečních záchvatů* stažen z trhu“ – prosím o přesnější formulaci
- str. 66 postrádám citace na původní literaturu, popř. i hodnoty t.t. u methylesteru pyrazinkarboxylové kyseliny a u dalších popisovaných meziproductů, prosím o doplnění těchto údajů
- str. 70 bodotávek „Start“ – má být zřejmě „Stuart“
- lze hodnotit dosažené výsledky biologického testování bez ohledu na potenciální toxicitu studovaných sloučenin – konkrétně sloučeniny **5a** až **5l** by bylo vhodné podrobit dalšímu studiu, abychom zjistili jejich případnou toxicitu.
- zajímavá je antibakteriální aktivita **1a** až **1z** (s halogeny a nitroskupinou na aromatickém jádře) – a to z pohledu rozdílného G- a G+ spektra účinku, máte pro tento efekt nějaké vysvětlení
- byla zjištěna optimální hodnota log *P*, resp. logaritmus kapacitního faktoru log *k* v jednotlivých sériích studovaných sloučenin?

Závěr:

Přes uvedené připomínky hodnotím předloženou disertační práci jako nadprůměrnou. Disertační práce splňuje po formální i obsahové stránce všechny požadavky kladené na tento typ kvalifikační práce. Je velmi dobře dokumentována odkazy na původní a aktuální odbornou literaturu a svědčí o invenci autora i o jeho schopnosti vědecky analyzovat a rozvíjet zadanou problematiku. Z tohoto důvodu **doporučuji práci přijmout k obhajobě** a po její řádné obhajobě udělit Mgr. Janu Doležalovi vědeckou hodnost Ph.D.

V Hradci Králové, 7. června 2013

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.