

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra Katedra farmaceutické chemie a farmaceutické analýzy

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2023

Autor/ka práce: **Michal Brányik**
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Jan Zítka, Ph.D.
Konzultant/ka: PharmDr. Martin Juhás, Ph.D.
Oponent/ka: PharmDr. Jiří Demuth, Ph.D.
Název práce: **Návrh, syntéza a hodnocení heterocyklických sloučenin s potenciální antimikrobní aktivitou I**

Rozsah práce: 64 stran, 4 obrázků, 6 tabulek, 62 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | výborná |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | výborná |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Předkládaná práce se zabývá návrhem a syntézou derivátů pyridin- a pyrazinkarboxyamidu s oxazolovým fragmentem. Celkově 13 nových molekul doplňuje sérii látek, která již byla nasyntetizována ve výzkumné skupině soustředěné okolo prof. PharmDr. Martina Doležala, Ph.D. Samotná práce má klasické členění. V teoretické části pisatel podrobně a srozumitelně popisuje antimikrobiální rezistenci a její výzvy pro farmaceutické chemiky. Dále rozebírá problematiku tuberkulózy (z obecného pohledu, terapie, rezistencí i finanční náročnosti léčby). Poté vysvětluje výběr aminothiazolu a hlavně jeho izosteru aminooxazolu jako součást zamýšlených cílových struktur. V experimentální části je obecně popsána syntéza (1-2 kroková) cílových struktur, kdy byly zkoušeny 3 různé postupy přípravy, dále čištění cílových sloučenin pomocí Flash chromatografie. Experimentální část završuje popis metod využitých pro biologické testování připravených molekul za přispění Katedry biologických a lékařských věd, Katedry farmakologie a toxikologie, a dále pak Fakultní nemocnice v Hradci králové. V kapitole 4 Výsledky a diskuze pisatel stručně komentuje syntézu a následně podrobně rozebírá biologickou aktivitu a vztah mezi strukturou a účinkem. Samotná práce obsahuje minimum chyb, byla zajímavá a věřím, že pro výzkumnou skupinu, kde byla vypracovávána, byla i přínosná.

Dotazy a připomínky:

Připomínky:

V seznamu zkratk jsou nejednotně psány zkratky - někde je vysvětlen i anglický původ zkratky a jinde nikoliv.

Zkratky nejsou vždy vysvětleny při jejich prvním výskytu v textu, nebo je zkratka rozepsána anglicky, ale už ne v českém překladu, opakované zavádění zkratk v textu.

str. 22 Nekonzistentní velikost molekul ve schématu.

str. 28 Chybí odkaz na obrázek 2 v textu.

str. 29 "Kapitola 2.3.4 FabH jako potenciální cíl" by se hodila spíše až do diskuze jako samostatný odstavec než součást Teoretické části.

str. 31 Správný název pro firmu Penta je Ing. Petr Švec - PENTA.

str. 37 Výraz slovo chromatografie mi přijde zbytné ve spojení "TLC chromatografie".

str. 37 Místo spojení dělicí baňka by bylo lepší použít dělicí nálevka.

str. 37 Bylo by v práci vhodné uvést mobilní fáze, které byly použity při čištění připravených sloučenin a retenční faktory produktů na TLC.

NMR zápisy sloučenin MB1, MB5-OX, MB8-OX, MB19.4 obsahují chyby

str. 52 Věta: "Tuto skutečnost ilustruje např. rozdíl aktivit u sloučenin MB 28 (meta) s MIC 0,78 µg/ml a MB 21 (ortho) s MIC 15,625 µg/ml." lepší by bylo srovnávat sloučeniny MB19.4 a MB21, kdy i stejné postavení halogenu vůči dusíku.

Dotazy:

str. 31 Odkud je výrobce přístroje Jeol JNM-ECZ 600R?

str. 34 Vzniku diacylového derivátu zabraňujete chlazením. Jaký by byl/y další způsob/y pro zamezení vzniku diacyl derivátu?

str. 34 - ve větě: ...kdy roli chloračního činidla zastupuje thionylchlorid a roli báze trimethylamin (viz Schéma 3). Došlo pravděpodobně k překlepu a použitá báze byl triethylamin?

str. 34 Dvoukroková reakce s thionylchlorodem - Bylo přidáváno bezvodé nebo normální DMF?

str. 34 Dvoukroková reakce s thionylchlorodem - Proč je použito pouze 0,9 ekv. aminooxazolu?

str. 35 Dvoukrokové provedení reakce za použití oxalychloridu - Co je podstatou plynových bublin?

str. 37 Pomocí čeho bylo upraveno pH na 8-9 a proč?

str. 37 Jakým způsobem probíhá sušení pomocí solného roztoku?

str. 37 Opravdu jste měřením teploty tání potvrzovali strukturu?

str. 38 Jaká byla čistota Vámi připravených sloučenin?

str. 38 Jaký je rozdíl mezi práškem a krystalickou látkou (např. MB1 vs MB2)?

str.46 Jaký je rozdíl mezi Alamar Blue a 0,01% roztokem resazurinu sodné soli?

str. 53 Struktura 22: Zkoušel někdo už aktivitu sloučeniny s halogenem v ortho poloze?

str. 57 Věta v Závěru: "Většina látek byla substituována chlorem, avšak aktivitu vykazují i látky nesoucí brom nebo fluor." Bromované a fluorované látky mají vyšší účinnost než

chlorované → bude zkoumána dále tato závislost, aby bylo očividné, jestli se nejednalo o ojedinělý efekt?

Kontrola plagiátorství ukázala shodu 30 % (Theses) a 26 % (Turnitin), nicméně shodné pasáže jsou pouze povinné formulace a ojedinělé slovní spojení. Tudíž lze předkládanou práci považovat za originální.

Uvedené dotazy a připomínky nesnižují kvalitu předkládané práce, kterou doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

26. května 2023

podpis oponenta/ky