

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Jakub Delong**
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.
Konzultant/ka: RNDr. Mgr. Václav Pflégr, Ph.D.
Oponent/ka: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.
Název práce: **Syntéza a hodnocení potenciálních antituberkulotik na bázi nitrovaných aromátů**

Rozsah práce: 72 stran, 60 obrázků, 2 tabulek, 34 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| 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: | velmi dobré |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Práce Jakuba Delonga je členěna standardním způsobem. V teoretické části je popsána tuberkulóza, včetně diagnostiky, léčebných režimů a mechanismu působení antituberkulotik první linie. Dále jsou velmi přehledně popsány antibakteriální, antimykobakteriální, ale i antifungální účinky nitrovaných imidazolů, furanů, thiofenů, benzothiazinonů a derivátů benzenu, ať už se jedná klinicky používané látky nebo sloučeniny ve stádiu výzkumu.

Syntetická část navazuje na dříve publikovanou sérii derivátů isoniazidu s antimykobakteriálním účinkem, v nichž je zde 4-pyridyl nahrazen mono- nebo dinitrofenylem. Nejprve byly připraveny methyl-estery kyseliny 3,5-dinitrobenzoové nebo 3-nitro-5-trifluormethylbenzoové, následně jejich hydrazidy, které byly posléze kondenzovány s kyselinou pyrohroznovou. Z výchozích subst. benzoylhydrazinylidenpropanových kyselin bylo reakcí se substituovanými aniliny připraveno celkem dvacet dva amidů. Některé látky vyžadovaly purifikaci kolonovou chromatografií nebo rekrystalizací, což by bývalo bylo vhodnější uvést v experimentální části, nikoli v kapitole Výsledky a diskuse. Produkty byly popsány teplotou tání, ¹H a ¹³C NMR spektry a IR spektry. Elementární analyzátor Vario

MICRO Cube Element Analyzer analyzuje prvky C, H, N a S. Zároveň není možné na něm analyzovat fluorované látky, takže není jasné, jak byly měřeny analýzy fluorovaných látek.

Následně byly produkty testovány v rámci spolupráce na inhibici růstu *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii* a jejich aktivita byla porovnána s aktivitou isoniazidu a výchozích hydrazidů. Výsledky jsou řádně komentovány v kapitole Výsledky a diskuze a shrnuty v Závěru.

Dotazy a připomínky:

Abstrakt diplomové práce je vždy také odevzdáván jako samostatný soubor, proto by bylo vhodné napsat ho názvem práce a ev. hlavičkou se jménem studenta, školitele, konzultanta atd.

Doporučovala bych místo slova "nasyntetizovat" (str. 16, 17), což je laboratorní hantýrka, používat termíny připravit nebo syntetizovat. Stejně tak při komentování biologické aktivity není vhodný termín "nejlepší hodnoty MIC" (str. 61), ale spíše nejvyšší aktivita nebo nejnižší hodnoty MIC.

Domnívám se, že struktury registrovaných léčiv, které jste pravděpodobně vkládal do textového souboru z ChemDraw nemusíte v popisu dokládat citací (obr. 8, 12, 13, 14, ad.).

V popisu obr. 60 (str. 57) je chybně uveden název látky, k čemuž patrně došlo kopírováním.

Tabulky se popisují nad tabulkou (str. 12 a 61).

Připomínky k názvosloví: Prefix pro pojmenování thioetheru je sulfanyl (struktury na obr. 24 na str. 24, obr. 33 na str. 29), u struktury na obr. 25 (str. 25) mají být substituenty podle české abecedy obráceně: ..(fenyl)(4-chlorfenyl)...stejně tak u systematických názvů produktů (JD-M-Cl na str. 37 a JD-P-Cl na str. 38).

V popisech postupů bych doporučila užívat trpný rod, protože uvedení "organická fáze se oddělila", znamená, že se ustavilo rozhraní mezi hydrofilní a lipofilní fází a nikoli, že někdo aktivně otočil kohoutem dělicí nálevky. Další nevhodná spojení: rozpouštědlo se odpařilo do sucha, produkt se přečistil krystalizací atd.

V popisu postupu biologického testování, ikdyž ho student neprováděl, chybí údaje o původu kmenů *M. tuberculosis* a *M. avium*, způsobu inkubace kmenů s látkami a způsobu detekce biologické aktivity.

Připomínky k citacím: pokud je za větou více citací (str. 11), je obvyklé psát je do jedné závorky, nikoli odděleně, např. [1,3] nebo [1–3]; u citací časopisů není nutné psát nakladatelství (ref. 3, 10, 12,13); u citací knih (ref. 7 a 9) je obvyklé psát autory nebo editory, místo vydání, počet stran a ISBN; u časopisecké citace 22 jsou uvedeni jen autoři, název a rok (DOI: 10.1016/s0065-308x(08)60410-8).

V práci se vyskytuje minimum překlepů: leishaminóze (str. 17), *Mycobacterium* (st. 58).

Prosím odpovězte následující dotazy:

1. Zajímalo by mě, zda u hybridních látek kombinujících metronidazol a chinolin (str. 17) došlo ke zvýšení antileishmaniosní aktivity v porovnání s původními látkami. V Teoretické části práce to není uvedeno.
2. Na obrázku 16 jsou uvedeny optické isomery pretonamidu (str. 20). Jaký byl rozdíl v jejich biologické aktivitě? Názvoslovná poznámka: prefixy R/S by se měly psát kurzivou.
3. V jakém stádiu vývoje je látka megazol (str. 21)?
4. Jakým způsobem byly identifikovány připravené prekurzory? Chybí k nim jakákoli data. Jak byl určen typ geometrického izomeru prekurzorů a následně i produktů? (Pouze u látky JD-M-Br není ve strukturním vzorci určen typ isomeru, nicméně v názvu je prefix (E)-.

5. Byla teplota tání u všech látek tak ostrá, že roztály při jedné konkrétní hodnotě, nebo se jednalo o teplotní intervaly?

6. Dokážete vysvětlit, proč není v ^1H NMR spektru látky JD-M-Cl (str. 37) patrný signál vodíku navázaný na dusíku hydrazidu.

7. Jak často je využíván v designu léčiv jodovaný fenyl? Hrozí u takových látek nějaké riziko?

Kontrola podobnosti Theses vygenerovala celkovou 24% podobnost s 11 dokumenty (maximální jednotlivá shoda 16 % s DP Kateřiny Kučerové, nicméně vyznačené úseky výsledků práce J. Delonga nejsou v práci K. Kučerové dohledatelné). Turnitin vyhodnotil celkovou 26% podobnost s 81 dokumenty (maximální jednotlivá shoda 6 %, což je irelevantní). Shoda se obecně týká podobnosti ve formálních náležitostech a metodické podobnosti identifikačních metod a biologických testů. Připravené sloučeniny a jejich design jsou originální.

Práce Jakuba Delonga přinesla kromě aktivních sloučenin množství poznatků a nepochybně přispěla nezanedbatelným dílem do mozaiky vztahů chemické struktury a biologické aktivity příslušné širší série sloučenin.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

3. června 2024

podpis oponenta/ky