



## Oponentský posudek disertační práce „Návrh a příprava nových inhibitorů viru chřipky“

Náplň předložené disertační práce, vedoucím práce je Ing. Aleš Machara, Ph.D., spadá do oblasti medicíně chemie a je zaměřena na přípravu nových inhibitorů viru chřipky. Podle odhadů pandemie Španělské chřipky zabila 17 až 50 miliónů lidí. Lze očekávat, že pandemie viru chřipky se vrátí, a proto je vývoj nových antivirotik vysoce žádoucí. Disertační práce je členěna standardním způsobem a obsahuje Úvod, Cíle práce, Výsledky a diskuse, Závěr, Experimentální část, Seznam zkratk a Použitá literatura v celkovém rozsahu 216 číslovaných stránek. Úvodní část disertační práce má 40 stran a detailně popisuje životní cyklus viru chřipky, včetně složení viru chřipky a mechanismech účinku nejběžnějších antivirotik. Cíle disertační práce jsou jasně formulovány na straně 45 a zahrnují návrh a přípravu inhibitorů endonukleasově aktivní PA-N domény viru chřipky; návrh a přípravu inhibitorů endonukleasové aktivity L-proteinu virů; návrh a přípravu inhibitorů čepičky-vázací domény PB2 podjednotky.

Po přečtení celé disertační práce jsem nabyl dojmu, že aspirant odvedl ohromné množství syntetické práce, které bylo korunováno stanovením biologické aktivity připravených inhibitorů. Disertační práce, včetně části Diskuze výsledků, je napsána v českém jazyce bez výrazných chyb. Na druhou stranu je nutné zmínit, že nepsaným standardem se pomalu stávají disertační práce v anglickém jazyce, což eliminuje používání anglicismů. Celá kapitola Diskuze výsledků je rozdělena na podkapitoly, související se strukturou inhibitorů. Každá podkapitola začíná stručným představením látek, jež byly předmětem syntetického úsilí. Potom následuje diskuse jejich přípravy a stanovení inhibiční aktivity. Získané experimentální poznatky jsou uspořádány a popsány podle standardů typických pro obor práce. Zároveň oceňuji fakt, že disertační práce obsahuje rozbor mechanismů reakcí, které jsou používány během syntézy inhibitorů. To výrazným způsobem usnadňuje pochopení celého textu a zároveň omezuje množství otázek od oponenta.

Na druhou stranu je nutné poznamenat, že celé disertační práci by neškodila zvýšená pozornost během finálních úprav textu. Například v popisu Schéma 7 je uvedeno, že reakční doba pro Suzukiho reakce je 3 h–48 d. Zde předpokládám, že jde o časový údaj 48 hodin a nikoli 48 dní. Při kontrole prezentovaných výsledků jsem zjistil, že některé výsledky v části Výsledky a diskuse se výrazným způsobem liší od výsledků uvedených v Experimentální části. Například sloučenina **54e** má uvedený výtěžek 57 %, ale v Experimentální části je uvedeno 53 %. U látky **61b** je rozdíl markantní 46 % versus 77 % v Experimentální části. Na podobné nejasnosti jsem narazil i u látek **66**, **62d**, **78c**, **79a**, **79d**, **86c**, **90**, **98**, **104**, **116**, **127**, **144**, **150k**. V Experimentální části na straně 182 a 183 jsem našel stejné číslo **165e** pro dvě odlišné struktury. Orientaci v disertační práci, respektive v Experimentální části také komplikuje skutečnost, že autor řadil sloučeniny podle pořadí, ve kterém jsou uvedeny v části Výsledky a diskuse.



V disertační práci jsem našel další překlepy, jejichž stručný výčet je uveden zde:

–Na straně 112 je látka **58** pojmenována jako 6-bromisatin, což je chybný název.

Na straně 54 je uvedeno „tetrazolu **61c** (Schéma 9).“, má být „tetrazolu **61c** (Schéma 10).“

V popisu u schématu 13 je uvedeno „2 5 °C“, má být „25 °C“

Na straně 76 je uvedeno „Syntéza tohoto amidu byla začala“, má být „Syntéza tohoto amidu začala“.

Výtěžek látky **132** ve schématu 34 je 82 %, ale v textu je uvedeno 85 %.

#### K disertační práci mám následující otázky, které je nutné chápat jako výchozí bod do diskuse:

- V disertační práci jsou vysvětleny nízké výtěžky látek **61d** a **61e** (23 %, respektive 21%) citlivostí flavonoidů s polyfenolickou strukturou na bazické prostředí. Na druhou stranu je nutné podotknout, že podobná látka **61f** byla získána v 71% izolovaném výtěžku. Reakce se liší reakční dobou, což je diskutováno v disertační práci. Přesto bych se zeptal, jestli je možné přičíst nízké výtěžky látek **61d** a **61e** ztrátám při jejich izolaci? Byl stanoven například NMR výtěžek produktů **61d** a **61e**? Byla zkoušena přeměna kyseliny **61f** na látky **61d** a **61e** amidickým couplingem?
- U většiny cross-coupling reakcí byly použity dva katalytické systémy – Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> nebo SPhos Pd G2. Běžně se používají navážky 5 mol %. Proč byly navážky katalyzátorů nestandardních 10 mol %? Bylo u připravených látek, před testováním jejich biologické aktivity, stanoveno množství zbytkového palladia, které by mohlo ovlivnit biologickou aktivitu testovaných sloučenin?
- Není mi jasné, jak jste si představoval, že bude probíhat Mannichova reakce látek **74** a **75** za vzniku C-8 a C-9 derivátů (Tabulka 4). Prosím o načrtnutí jednoduchého mechanismu pro zamýšlenou reakci.
- Proč je u látky **86a** 16 hodinová reakční doba, ale pro přípravu látek **86b**, **86c** a **86d** byla pouze hodinová reakční doba? Byl v tomto případě pozorován rozklad produktu **86a** nebo výchozí látky **85a**?
- Není mi zcela jasné na základě čeho, byly voleny substituenty do SAR studií. Například při přípravě thiochromenů byl připraven derivát **54c**, který umožní vyhodnotit vliv heteroatomu (O versus S). U ostatních derivátů **54** mi není jasné, proč nebyly připraveny sloučeniny s heterocyklickými substituenty místo benzenového skeletu?

Na závěr svého posudku konstatuji, že RNDr. Róbert Reiberger je autorem/spoluautorem jedné publikace a čtyř publikací, které jsou v recenzním řízení. Proto na základě předložených výsledků doporučuji disertační práci k obhajobě.

V Praze 4.12. 2024

Doc. Ing. Tomáš Tobrman, Ph.D.