

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Martina Čečetková**

Vedoucí/školicitel/ka práce: PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.

Rok obhajoby: 2018

Konzultant/ka práce:

Oponent/ka práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Název práce:

Deriváty pyrazinamidu jako potenciální antimikrobní látky

Rozsah práce: počet stran: 87, počet obrázků: 32, počet tabulek: 12, počet citací: 66

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: výborné
- d) Popis metod: velmi dobrý
- e) Prezentace výsledků: výborná
- f) Diskuse, závěry: výborné
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Studentka Martina Čečetková se ve své diplomové práci zabývala syntézou derivátů N-(4-fenylthiazol-2-yl)pyrazin-2-karboxamidu substituovaných jednak na pyrazinovém jádře v poloze 6 alkyaminoskupinou a dále na benzen atomem/atomy fluoru.

Nejprve popsala v teoretické části velmi detailně tuberkulózu z klinického pohledu. Shrnuje etiologii, epidemiologii a diagnostiku tuberkulózy a dále uvedla antituberkulotická léčiva a okolnosti vakcinace proti tuberkulóze v ČR. Teoretická část je velmi přehledná a poměrně rozsáhlá.

Experimentální část začala dokováním racionálně vytipované série čtrnácti sloučenin, které se lišily substitucí v poloze 6 pyrazinového jádra (chlor-, amino- nebo alkylaminosubstituce) a dále počtem fluorů na benzenovém jádře (4-fluor- nebo 3,4-difluorsubstituce) do aktivního místa modelu enzymu FabH jako potenciálního cíle v mykobakteriích.

Studentka připravila v rámci experimentální práce ve třech syntetických krocích dvě výchozí látky 6-chlor-N-(4-(4-fluorfenyl)thiazol-2-yl)pyrazin-2-karboxamid a dále 6-chlor-N-(4-(3,4-difluorfenyl)thiazol-2-yl)pyrazin-2-karboxamid pro kondenzační reakce s primárními alifickými aminy. Bylo připraveno celkem sedm nových, dosud nepopsaných amidů, bohužel testování in vitro na mykobakteriích nepotvrdilo předpoklad vysoké účinnosti jako tomu bylo u derivátu s chlorem v poloze 6 pyrazinového jádra (zde - první výchozí látka) publikovaném v práci školitele (Med. Chem. Commun. 2018).

V diskuzi je mj. prezentována závislost vypočítané lipofility v homologické řadě derivátů a dále závislost experimentální teploty tání v homologické řadě derivátů. Dále je uvedeno porovnání výsledků molekulového modelování s molekulovou hmotností sloučenin a

porovnání výsledků antimykobakteriálního hodnocení na *Mycobacterium tuberculosis* s výsledky molekulového modelování.

Dotazy a připomínky:

Na str. 12 v obr. 2 a 3 bych doporučila spíše psaní R = H, F pod vzorcem než navázání fluoru v závorce ve vzorci.

Na str. 27 používáte zkratky WHO i SZO, asi bych doporučila používat jenom jednu zkratku v celém textu, ikdyž je máte obě vysvětleny v seznamu.

Na str. 32 je u enzymu DNA-dependentní RNA-polymeráza a dále na str. 38 u gyráz použita jiná koncovka než ve zbytku textu. Mělo by to být psáno jednotně (-asa).

Na str. 37 uvádíte název metabolitu pyrazinamidu kyselinu pyrazinovou. Vhodnější označení by bylo kyselina pyrazin-2-karboxylová.

Na str. 60 je uveden deuterovaný chloroform jako CDCl₃ s číslem v horním indexu. U NMR spekter není nutné psát přístroj Varian Mercury VX-BB 300, když spektra byla měřena pouze na Varian VNMR S500.

Dotazy:

1. Na str. 23 je použita zkratka D-Glu. Co znamená?

2. Na téže straně píšete, že mykolové kyseliny jsou nejmasitější částí buněčné stěny mykobakterií. Jaké jiné synonymum byste použila pro slovo nejmasitější?

3. Jak byly zajištěny bezvodé podmínky pro syntézu chloridu 6-chlorpyrazinkarboxylové kyseliny (str. 50)?

4. Na str. 50/51 u syntézy výchozí látky 1 (amidu) uvádíte, že po přidání chloridu kyseliny reakce změnila barvu, začal vypadávat produkt a reakce probíhala ještě několik hodin. Při jaké teplotě byla směs v této fázi udržována? Při téže reakci jste používala bezvodý aceton. Byl v této kvalitě i použitý pyridin?

5. V obecném postupu syntézy konečných látek je uvedena teplota 70-120°C a reakční čas několika hodin (str. 53 nahoře). Z hlediska interpretace výsledků by bylo dobré to blíže specifikovat.

6. Budou v budoucnu syntetizovány sloučeniny s nejlepším skóre uvedené v přehledu výsledků z molekulového dokování na str. 66? Zkoušeli jste dokovat do FabH také známý inhibitor enzymu uvedený na str. 43?

Diplomová práce je sepsána velmi pečlivě, s minimem překlepů a výsledky jsou důkladně interpretovány v různých porovnáních. Práce Marty Čečetkové splňuje veškeré nároky kladené na práce tohoto typu.

Celkové hodnocení, práce je: výborná, k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 28. 5. 2018

.....
podpis oponentky / oponenta