

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra KOBCH

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2021

Autor/ka práce: **Kateřina Kučerová**

Vedoucí práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.

Konzultant/ka:

Oponent/ka: prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.

Název práce: **Syntéza a hodnocení potenciálních antituberkulotik odvozených od isoniazidu**

Rozsah práce: 64 stran, 42 obrázků, 4 tabulek, 70 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: | výborné |
| 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:

Diplomová práce je zaměřena na syntézu nových analog isoniazidu na bázi jeho hydrazonu s kyselinou glyoxalovou. Takto substituovaná 2-(2-isonikotinoylhydrazono)octová kyselina byla převedena na 16 amidů reakcí se substituovanými aniliny za využití aktivace karbodiimidem v uspokojivých výtěžcích. Patnáct připravených amidů jsou látky původní, potvrzené spektrálními metodami a charakterizované fyzikálními parametry. Všechny látky byly testovány na antimykobakteriální aktivitu, která se zvyšovala s prodlužujícím se alkylovým řetězcem po butyl a potom mírně klesala. Hodnoty biologické aktivity jsou povzbudivé. Pozitivně hodnotím ucelenost práce, která byla věnována přípravám nových derivátů a přináší současně i biologické hodnoty a vztahy mezi strukturou a aktivitou. To svědčí o časově delšímu horizontu a náročnosti, která musela být vynaložena. Současně bych chtěla zdůraznit i využití získaných výsledků, které se stanou součástí vědecké publikace.

Práce je sepsána pečlivě, takřka bez formálních chyb. Je členěna klasickým způsobem na úvod, teoretickou část, v níž je nastíněna diagnostika onemocnění tuberkulózy, strategie léčby na běžné kmeny a rezistentní kmeny, bakteriální rezistence a nejčastější modifikace

hydrazidové části molekuly isoniazidu, které přehledně sumarizují dosud provedené obměny. Sepsáním této části ukázala diplomantka své schopnosti práce s odbornou literaturou. Kapitola je přínosem a inspirací pro studium dalších obměn. Prezentovaný cíl práce byl splněn. V experimentální části jsou uvedeny syntézy jednotlivých sloučenin, jejich charakterizace a biologická stať s výsledky hodnocení antimykobakteriální aktivity. Následuje diskuze, zaměřená na obě oblasti - chemickou i biologickou a závěr, který shrnuje všechny získané poznatky. V práci je použito 70 literárních citací, jejichž forma odpovídá normě. Dále je uveden seznam zkratk, obrázků a tabulek, tak jak vyžaduje předpis.

Dotazy a připomínky:

V prohlášení chybí datum.

Vysvětlete, prosím, mechanismus aktivace karboxylové skupiny při přípravě amidů.

Ethambutol má dvě centra chiralit s absolutní konfigurací 2S a 2'S. Jsou i jiné formy aktivní? Jaká je absolutní konfigurace na chirálním centru u delamanidu?

Jak přeložíte anglický termín noncompliance pacienta do češtiny? V české verzi diplomové práce by se neměly používat anglické výrazy.

Je citace 59 u derivátů furoxanu správná? Naše výzkumná skupina se těmito deriváty nezabývala. Stejně potom citace 60 u předchozí skupiny našich sloučenin vzniklých reakcí s pyrohroznovou kyselinou. Citace 60 je nesprávně použita rovněž v cíli práce. U INH-azolových hybridů píšete, že uvedená sloučenina vykazovala lepší aktivitu než INH, co si pod pojmem lepší máme představit. Asi by bylo přehlednější uvést porovnání hodnot MIC. Stejně i v dalších tvrzení jako dobrá aktivita atd.

Na str. 25 je jednou N-alkyl proloženě (*italic*) následně není proloženě. Jak by mělo být správně

U schéma reakcí by měly být indexy R1 a R2 s číslicemi v horním indexu?

Vysvětlete, prosím, pojem "me-too" derivát.

Závěrem mohu konstatovat, že se jedná experimentální práci, která rozšiřuje portfolio sloučenin studovaných vedoucím diplomové práce doc. PharmDr. Mgr. Martinem Krátkým, Ph.D. Získané výsledky se stanou součástí vědecké publikace a je tedy přínosným dílem vědeckého výzkumu. Práci doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

13. září 2021

podpis oponenta/ky