

Téma diplomové práce	Syntéza salicylanilidových proléčiv
Jméno studenta, studentky	Martin Krátký
Jméno oponenta	Ing. Aleš Imramovský, Ph.D.

II. Posudek oponenta

Předkládaná diplomová práce autora Martina Krátkého je zpracována na celkem 75 stranách. Formálně je rozdělena do devíti částí (Úvod, Teoretická část, Cíl práce a jeho teoretická východiska, Přehled biologické aktivity a použití salicylanilidů, Experimentální část, Biologické hodnocení vybraných syntetizovaných derivátů salicylanilidu, Diskuze a závěru, Seznamu použitých zkratk a použité literatury) a dvou příloh obsahující ^1H a ^{13}C NMR spektra některých připravených látek.

V úvodu a teoretické části se autor zaměřil na stručný popis biologické aktivity salicylanilidů (*N*-fenyl-2-hydroxybenzamidů) a významu výzkumu nových antimikrobiálních látek. Popisuje přípravu proléčiv jako jednu z možností modifikace současných eventuelně potenciálních léčiv s cílem optimalizace fyzikálně-chemických vlastností těchto látek. Pozornost je zaměřena na jednotlivé typy prekursorů a příkladů proléčiv antibakteriálně účinných látek.

V kapitole Cíl práce a jeho teoretická východiska, je popsán teoretický základ modifikace salicylanilidů za účelem zlepšení jejich fyzikálně-chemických vlastností. Touto modifikací byla zvolena esterifikace aminokyselin vybranými salicylanilidy. Cílem práce byla příprava salicylanilidových proléčiv na bázi esterifikace s aminokyselinami.

V kapitole Přehled biologické aktivity a použití salicylanilidů autor na deseti stranách přehledně popisuje používané deriváty v klinické praxi, jejich aktivitu, toxicitu a shrnuje poznatky o mechanismu jejich účinku, včetně nejnovějších poznatků týkající se inhibice receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR). Tyto poznatky rozšiřují možnost potenciálního použití salicylanilidů a jejich derivátů pro léčbu maligního bujení, psoriázy, restenózy apod.

Experimentální část navazuje na dlouhodobý systematický přístup výzkumné skupiny Doc. RNDr. Jarmily Vinšové, CSc. ve zvolené oblasti. Cílem experimentů byla příprava esteru kyseliny octové a zvolených neutrálních aminokyselin neočekávaného produktu vznikajícího při esterifikaci aminokyselin vybranými salicylanilidy – nazvaných jako „diamidy“. Příprava tohoto produktu byla realizována podle dostupné literatury ve čtyřech krocích vždy spojených s izolací meziprojektu (odkaz v DP č. 14 a 15). Pátým krokem pak byla esterifikace kyseliny octové ve vodném prostředí (metoda převzata z literatury s odkazem 16) nebo esterifikace *N*-chráněné aminokyseliny metodou převzatou z peptidové chemie využívající *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimid. Pro esterifikaci byl zvolen glycin a

fenylalanin chráněný na dusíku benzyloxykarbonylem. Následovala deprotektce chránící skupiny, izolace hydrobromidové soli a uvolnění volné aminoskupiny přidavkem triethylaminu, s následným přesmykem a vzniku látky obsahující tři amidické skupiny – „triamidy“. Následná izolace a identifikace produktu měla potvrdit obecný průběh přesmyku.

Autor se též věnuje biologickému hodnocení vybraných syntetizovaných derivátů salicylanilidu, kde hodnocení bylo provedeno v Národní referenční laboratoři pro *Mycobacterium kansasii* Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě, proti kmenům *M. tuberculosis* 331/88, *M. Avium* 330/88, a dvěma kmenům *M. Kansasii* 235/80 a 6509/96. Látky prokazují dobrou účinnost proti isoniazid rezistentním kmenům *M. Avium*, *M. Kansasii*.

V diskuzi a závěru autor přibližuje komplikace, se kterými se setkal v průběhu syntézy. Diskutuje také možný mechanismus průběhu přesmyku po uvolnění aminoskupiny z hydrobromidové soli triethylaminem. Shrnuje též biologickou aktivitu připravených látek a porovnává ji s výchozím salicylanilidem.

V práci se vyskytují drobné formální chyby (např. str. 22 a 31) a nedostatky jako například odlišný formát některých obrázků (např. 2.3, 2.4, 4.1, 4.4 a 4.5). V odstavci 5.3 Jednotlivé syntézy, autor uvádí u každé syntézy hodnotu retenčních faktorů pro jednotlivé mobilní fáze, nespecifikuje však jaký typ TLC destiček použil (V kapitole 5 uvádí použití dvou typů komerčních TLC Desek od firem Kavalier a Merk). U charakterizace připravených látek (týká se připravených triamidů) se autor dosti odvážně vyjadřuje o mechanismu vzniku uvedených produktů, bez dle mého nutných spektroskopických podkladů, i když v rámci diskuze a na základě známých skutečností je tato predikce přípustná. Výše zmíněné nepřesnosti nijak nesnižují kvalitu předkládané diplomové práce a mají charakter doporučení.

K práci se též vztahují následující dotazy: Autor většinu připravených produktů charakterizuje jako bezbarvé krystalické látky, je tomu skutečně tak? Z názvů jednotlivých sloučenin, je zřejmé, že se absolutní konfigurace některých připravených sloučenin nemění. Z čeho tak autor usuzuje, případně byla-li měřena otáčivost z jakého důvodu to není uvedeno v charakterizaci jednotlivých sloučenin.

Předkládaná Diplomová práce Martina Krátkého vyhovuje formálním i věcným požadavkům, doporučuji ji k obhajobě.

Navrhovaná klasifikace: výborně

V Hradci Králové dne

Podpis oponenta diplomové práce