

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra KOBCH

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Apolena Koklarová**
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D.
Konzultant/ka: Mgr. Václav Pflégr
Oponent/ka: prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.
Název práce: **Syntéza a hodnocení potenciálních antimykobakteriálních látek odvozených od hydrazinu**

Rozsah práce: 83 stran, 38 obrázků, 5 tabulek, 104 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|--------------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | výborná |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | vyberte zhodnocení |
| 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 se zabývá syntézou dvou typů sloučenin hydrazid-hydrazonů, odvozených od isoniazidu a série se zavedeným 3,5-dinitrofenylem místo pyridinové části molekuly. Diplomantka připravila celkem čtrnáct nových sloučenin a dva jejich prekursorsy, které jsou plně charakterizovány fyzikálními parametry, spektry (IR, NMR) a elementární analýzou. Chemickou část doplňuje biologické hodnocení všech sloučenin vůči *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* a *M. kansasii*, u nejučinnějších z nich rovněž vůči MDR a XDR kmenům. Je třeba vyzdvihnout vynikající aktivity některých sloučenin, jejichž MIC = 0.03-0.06 μ M, dále z druhé série halogenderiváty B4-B7, které vykazaly aktivitu vůči rezistentním kmenům.

V teoretické části je prezentován obsáhlý přehled nových sloučenin, které jsou v preklinickém nebo klinickém stadiu testování. Tato část vyžadovala značnou práci s literaturou, celkem je odkazováno 104 citací a je velmi přehledná a čtivá. Syntézy jsou podány publikační formou, a jako takové mohou být i využity. Kapitola diskuze, zahrnuje vysvětlení designu, hodnotí procesy syntéz a biologické vztahy mezi strukturou a aktivitou.

Krátký závěr potom sumarizuje, čeho bylo dosaženo a otevírá možnost dalšího pokračování v dané oblasti výzkumu.

Dotazy a připomínky:

Proč je podtržena vysvětlená zkratka EDC.HCl. Vysvětlete co znamená koncentrace 0006 μmol (str 18). Proč jsou vysvětlovány některé zkratky také v průběžném textu pod čarou, když jsou uvedeny v seznamu zkratek. Některá souvětí jsou příliš dlouhá, vědecký jazyk většinou používá kratší věty. Např. na str 17 a další. Názvy by měly být jednotné, buď česky nebo anglicky, př v textu "ribofuranosa-2'-epimeráza". Místo prospektivní sloučenina by mělo být perspektivní. Věta "Základní kostrou kaprazemycinu je (+)kaprazol, složený z N alkylovaného z α -5'-(β -1-O-aminoribosyl)uridinyglycinu zacykleného do sedmičlenného diazepanonu..." (str. 26) vyžaduje úpravu. Česká nomenklatura nepoužívá pro chlor předponu chloro. (str.27) Na str. 48 "Vzniklý 3,5-dinitrobenzohydrazid (obr. 35, II.) se upravil, zfiltraval a usušil..." Jak se upravil? Na str. 66 Krom sloučenin se mi nelíbí slovo krom a kdo podrobil sloučeniny testování, ženy?, v textu je uvedeno podrobily.

Všechny připravené látky budou testovány na cytotoxicitu, u série zejména vůči hepatocytům s ohledem na podobnost k INH. Patrně chybí série A.

Další drobné jazykové nedostatky nebudu komentovat.

Jak si vysvětlujete rozdíl v T.t. u látek připravených v lit. 88 a vámi změřených. Rozdíl je více než 50 °C. Pokud sloučenina taje za rozkladu, jak měříme její T.t.?

Na str. 61 je uvedeno M. kansasii 235/80, což je jiný kmen než v úvodu a tabulce, kde je Mycobacterium kansasii 6509/96, jaký kmen byl tedy používán?

Jaký je český ekvivalent pro "scaffold"?

Na jakém principu ze založen coupling s N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimid-hydrochloridem (EDC.HCl)?

I přes výše uvedené drobné nedostatky, hodnotím diplomovou práci pozitivně, s ohledem na ucelenost, přehlednost a výsledky, které budou publikačně využity. Práci plně doporučuji k obhajobě.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

16. září 2022

podpis oponenta/ky

