



**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Farmaceutická fakulta**  
**v Hradci Králové**

**Oponentský posudek na disertační práci**

Autor práce: **PharmDr. Martin Juhás**

Název práce: **Príprava derivátov pyrazínamidu jako potenciálních antiinfektív  
(Štúdium vzťahov medzi chemickou štruktúrou a biologickou aktivitou)**

Rok: 2023

Oponent: prof. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D.

Předložená práce PharmDr. Martina Juháse se zaměřuje na syntézu i počítačové metody návrhu potenciálních antimikrobních látek se zaměřením na aktivitu proti *Mycobacterium tuberculosis* a také na vztahy mezi strukturou a účinkem připravených látek.

Práce je koncipována jako komentovaný soubor osmi prací, u nichž je Dr. Juhás prvním autorem či spoluautorem. Nejprve jsou definovány cíle práce, které jsou na můj vkus poněkud stručné a obecné; zde se čtenář dozví pouze to, co je již zřejmé z názvu dizertace. Teoretická část práce pak představuje současné problémy s infekčními onemocněními a rezistencí na současná léčiva, pyrazinamid a jeho strukturní obměny a metody počítačem podporovaného návrhu léčiv. Tato kapitola se mi velmi líbila, oceňuji vyvážený (tedy i kritický) komentář k jednotlivým metodám.

Následuje komentář k metodické části publikovaných prací. Syntézy zahrnovaly standardní metody přípravy amidů karboxylových kyselin (či ureidů), které chápu tak, že pokud bylo získáno dost produktu pro hodnocení, nebyla syntéza nijak optimalizována, což je u tohoto typu práce pochopitelné. Nicméně naprosto souhlasím se sebekritickým tvrzením ze s. 31, že použití stejných esterů by bylo pro porovnání účinnosti látek poněkud lepší. Počítačové metody zahrnovaly docking, kvantově-mechanické výpočty a molekulovou dynamiku. V této kapitole jsou přiblíženy také metodiky biologického testování. Další části pak komentují výsledky jednotlivých prací, ať už obměny pyrazinu, které by se daly nazvat screeningem, dále pak design a syntézu látek, které by měly specificky ovlivňovat dané biologické cíle a pak počítačové studie. K této části mám řadu dotazů, viz níže. Co se týče diskutovaných aktivit, spíše bych preferovala molární koncentrace. Z formálního hlediska je práce psána dobře, většinou velmi čtivě s minimem překlepů.

Práce je dále doplněna seznamem publikací autora s jasně definovaným podílem na jejich vzniku, pečlivě vypracovaným seznamem literatury a originály komentovaných prací. Trochu mě zarazilo, že kromě rešeršně-výpočtové práce v *J. Med. Chem* jsou všechny ostatní studie publikovány ve vydavatelství mdpi – zkoušeli jste i jiná vydavatelství nebo mdpi byla Vaše první volba?

K práci mám následující dotazy:

1. S. 22 uprostřed – uvádíte, že použití MW může zvýšit výtěžek reakce – porovnávali jste konvenční a mikrovlnný ohřev?
2. S. 23 dole – vznikla směs mono a diacylovaných derivátů a diacyl jste pak převáděl zpět na monoacylderivát. Bylo nutné je předtím oddělit nebo se to dalo udělat s nečištěnou reakční směsí? Bylo by výhodné (z hlediska ceny, času a aktivity) najít jiné řešení?
3. Pub. 2, s. 7 – deriváty Pro a His byly rozpustné ve vodě, tak jste je nebyli schopní vyčistit – zkoušeli jste chromatografii na reverzní fázi? Stálo by za to je v budoucnu připravit (dá se podle výsledků ostatních derivátů čekat zajímavá aktivita)?
4. S. 30 – jak jste přišli na to, že by tyto látky mohly ovlivňovat syntézu rutinu?
5. S. 31 – čím si vysvětlujete účinnost L-izomerů a neúčinnost D?
6. S. 35 – slabá korelace mezi enzymovou inhibicí a antimykobakteriální aktivitou – čím to mohlo být způsobeno a jak by se dala zvýšit?
7. Co se týče počítačového návrhu struktur pro syntézu – zkoušeli jste připravit i negativní kontrolu, tedy látku, kterou počítač vyloučí jako nevhodnou a potvrdit, zda její aktivita bude opravdu mizivá?
8. Oceňuji obrázek na s. 47, který pěkně shrnuje práci. Jaké struktury nebo směry byste označil jako nejlepší kandidáty pro další práci?

Tyto připomínky nijak nesnižují kvalitu předložené práce, kterou hodnotím jako velmi dobrou, což je také vidět na množství prací publikovaných v časopisech s dobrými impakt faktory. Oceňuji propojení syntetické chemie s počítačovými metodami návrhů léčiv, které PharmDr. Martin Juhás zvládl a využil.

Práce plně splňuje kritéria kladená na disertační práce, a tudíž ji bezvýhradně **doporučuji k obhajobě**.

v Hradci Králové dne 1. dubna 2023

prof. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D.

Univerzita Karlova,  
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové,  
Katedra organické a bioorganické chemie