

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2024

Autorka práce: **Daniela Tošnerová**
Vedoucí práce: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.
Konzultantka: Ing. Barbora Svobodová, Ph.D. (v SIS neuvedena)
Oponent: PharmDr. Petr Matouš, Ph.D.
Název práce: **Syntéza nových derivátů chinazolinu jako potenciálních multipotentních terapeutik pro léčbu Alzheimerovy nemoci**

Rozsah práce: 88 stran, 19 obrázků, 5 tabulek, 179 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | velmi dobré |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | velmi dobrá |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | velmi dobré |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi dobrá |
| 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): | velmi dobrá |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | velmi dobrá |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Daniela Tošnerová se ve své diplomové práci, vypracované pod vedením školitelky Ing. Galiny Karabanovich, PhD. a Ing. Barbory Svobodové, Ph.D. (uvedena jako školitel specialista/konzultant v textu diplomové práce, ve studijním systému však ne), zabývala syntézou nových derivátů chinazolinů jako potenciálních léčiv Alzheimerovy choroby s multipotentním účinkem.

Předložená diplomová práce je strukturována způsobem obvyklým pro práce z oblasti medicínální chemie. V teoretické části se diplomantka velmi detailně věnuje patofyziologii Alzheimerovy nemoci a léčivům používaným při její terapii. Cíle práce jsou jasně definovány. V kapitole Výsledky a diskuze je nejprve komentován design zamýšlených sloučenin kombinující dvě základní farmakoforové jednotky (4-aminochinazolin a *N*-methylpropargylamin), následuje popis provedených *in silico* experimentů a postup syntézy sloučenin. Druhá polovina této kapitoly je věnována výsledkům biologického testování, které bylo provedeno na spolupracujících pracovištích (UO, CBV). Závěr práce je sepsán adekvátním způsobem.

V experimentální části je uvedena charakterizace připravených látek (název, výtěžek, vzhled, body tání, zápis NMR a HR-MS spekter). Použité literární zdroje jsou aktuální, v rozsahu dokonce tak velkém, jako je běžné u prací disertačních. Proto je lehké s podivem, že není uveden odkaz na publikaci, na které je diplomantka spoluautorkou (Svobodová, B. a kol. *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24, 9124) a s níž dle systému Turnitin vykazuje tato diplomová práce 21% shodu (výsledky biologického testování a charakterizace sloučenin). Součástí práce je i seznam použitých zkratk, obrázků a tabulek.

Oceňuji množství odvedené práce při syntéze sloučenin, bez nichž by biologické hodnocení nemohlo přinést zajímavé výsledky s potenciálem dalšího rozvoje výzkumu. Konceptně však působí tato práce jako celek velmi nevyváženě, a to zejména s ohledem na hlavní cíl práce, jímž byla syntéza sloučenin. Větší důraz je v práci kladen spíše na biologicko-biochemickou část výzkumu a vlastní chemická (syntetická) oblast je upozaděna.

Dotazy a připomínky:

Text diplomové práce obsahuje množství překlepů, gramatických či stylistických chyb (str. 20 – Tau je ve vodě rozpustný protein; str. 21 – diabetes mellitus (nevyskloňován); str. 26 – skupin, nesou(cí)ch pojmenování; str. 26 – odvozena od...isoxazolpropionová kyselina; str. 45 – deriváty nebyly směsi...; str. 47 – k inhibice MAO-B přispívají; str. 52 –...ostatních šest látek byly izolovány...; str. 54 – u sloučenin se uvádí jejich charakterizace, ne charakteristika; str. 63 – žlutá krystalický prášek), v celém textu je používáno hovorových ne odborných výrazů „zacyklený“, „nezacyklený“ apod. V práci lze nalézt i chyby typografické (předložky na koncích řádků, nejednotné použití proloženého písma (v části práce je správně používáno, ale na mnoha místech se označení heteroatomů a stereodeskriptorů /E, Z, N-, .../ uvádí nesprávně). V zápisu spektrálních dat je pro lepší čitelnost vhodnější psát desetinné tečky a ne čárky; stereodeskriptory D a L se správně píší kapitálkami (ne velkými písmeny). Obrázky 4, 7 a 17 by bylo vhodnější označit jako schémata.

Str. 8–10: δ a J nejsou zkratky, ale symboly veličin; do seznamu zkratk nepatří.

Str. 36: Výraz „T pomocných 1 buněk“ dle mého názoru vznikl nesprávným překladem do češtiny. Běžněji se setkáme např. s pojmem T_H1 lymfocyty apod.

Str. 41: U navržených chinazolinových derivátů v tabulce 1 postrádám přehled výsledků *in silico* predikce farmakokinetických a fyzikálně-chemických vlastností látek (alespoň stručně). V doprovodném textu je zmíněno, které deriváty jsou vhodné dle těchto výpočtů pro syntézu a biologické hodnocení, avšak tento fakt není v práci podložen žádnými daty.

Str. 43–44: V textu práce není nikde konkretizován reakční čas u jednotlivých syntéz látek **I-III/5a–5h** a **I-III/6a–6h** (v diskuzi je pouze uvedeno rozmezí časů pro celou skupinu sloučenin).

Str. 45–51: Hodnoty látkových koncentrací jsou nesprávně uváděny společně se zkratkou „mikromolární“ (μM) – zejména ve výrazech jako např. $\text{IC}_{50} = 0,05 \mu\text{M}$; správně by měla být uváděna jednotka $\mu\text{mol l}^{-1}$ apod. Bohužel se tento nešvar vyskytuje v mnoha odborných publikacích s medicíně-chemickou tematikou a je tak dále přejímán odbornou komunitou.

Str. 45–54: Ve výsledcích biologického hodnocení jsou uváděny i hodnoty pro „látku“ **III-6a**, která je však dle experimentální části směsí dvou různých sloučenin.

Od str. 54: V experimentální části je u jednotlivých sloučenin pro větší přehlednost a srozumitelnost vhodné uvádět i jejich strukturu, sumární vzorec, příp. molekulovou hmotnost.

Od str. 54: Systematické názvy sloučenin ne zcela odpovídají pravidlům nomenklatury dle IUPAC; např. u halogenderivátů se správně uvádí předpona chlor- (ne chloro-); správně je butyl (ne buthyl), stereodeskriptory (*E*, *Z*) se píšou kurzivou; bývá zvykem, že série sloučenin se pojmenovávají podle jednoho vzoru, v této práci tomu tak není (**I-6a**: chinazolin-5-imin vs. **I-6b**: chinazolin-5-ylidenmethanamin; názvy tricyklických produktů nesprávně obsahují 4 vyčtené vodíky místo použití předpony ~hydro-).

Str. 61–62: U zápisu ¹³C-NMR spektra sloučeniny **I-6g** je uvedeno 15 signálů, ačkoli by dle struktury měla sloučenina obsahovat 14 ekvivalentních uhlíků. Na druhou stranu u sloučeniny **II-6d** signál jednoho uhlíku není uveden.

Další doplňující dotazy k diskusi:

1. Na str. 39 se pojednává o vhodných modifikacích 4-aminochinazolinového skeletu. Jako jedna z možností je uváděna „substituce halogenu na primární amin v poloze 4 základního skeletu“ a dále je zmiňováno „... se mohou místo substituovaného chloru na aminoskupině v pozici 4 chinazolinového skeletu připojit krátké alifatické řetězce...“. Prosím o vysvětlení principu těchto modifikací 4-aminochinazolinu.

2. Byly *in silico* výpočty farmakokinetických a fyzikálně-chemických vlastností provedeny zpětně i pro neočekávané produkty cyklizace (imidazochinazolinu)? Z textu práce toto není zřejmé. Kým byly *in silico* experimenty provedeny?

3. Bylo určitě v reakční směsi docíleno při syntéze sloučenin **I-III/6a–6h** teploty 130 °C?

4. Můžete navrhnout mechanismus intramolekulární cyklizace *N*-methylpropargylaminochinazolinu na příslušný imidazochinazolin?

5. Jak byla prokázána tvorba produktů **I-5g**, **I-5h**, **II-5g** a **III-5f** a jakým způsobem byl určen výtěžek příslušných reakcí? V experimentální části je pouze uvedeno, že tyto sloučeniny byly přímo použity pro další krok syntézy a není doložena jejich charakterizace.

6. U sloučeniny **I-6e**, jejíž struktura byla potvrzena 2D NMR experimenty, je uvedena *E*-konfigurace na iminové skupině. Uvedený vzorec však zobrazuje *Z*-izomer této látky. Jaká je tedy správná konfigurace? Jakým způsobem byla určena konfigurace u této sloučeniny a jak u ostatních iminových derivátů?

7. U sloučenin **II-6b**, **II-6f**, **III-6b**, **III-6d** a **III-6e** jsou uvedeny informace, že tyto látky byly izolovány společně s výchozí látkou, příp. vedlejším produktem reakce. Není však uveden poměr sloučenin v izolované směsi. Čemu tedy odpovídají prezentované výtěžky?

8. Považujete metodu LC-UV jako dostatečnou pro určení čistoty sloučenin?

I přes výše uvedené připomínky hodnotím předloženou diplomovou práci Daniely Tošnarové kladně a v případě adekvátně zodpovězených dotazů doporučuji práci k dalšímu řízení.

hodnocení, práce je: velmi dobrá

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

3. června 2024

podpis oponenta/ky