

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra KOBCH

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2024

Autor/ka práce: **Eva Foltýnová**
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Mgr. Martin Krátký, Ph.D
Konzultant/ka: Mgr. Enikő Šikorová
Oponent/ka: prof. RNDr. Jarmila Vinšová, CSc.
Název práce: **Syntéza a hodnocení potenciálních léčiv neurodegenerativních chorob**

Rozsah práce: 75 stran, 43 obrázků, 4 tabulek, 43 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:

Předložená diplomová práce řeší syntézu substituovaných derivátů 1,2,4- a 1,3,4-oxadiazolů a jejich prekurzorů s cílem připravit účinné inhibitory cholin esteráz a s možností využití i v oblasti antibakteriálně a antifungálně aktivních molekul. Práce ve svém úvodu shrnuje poznatky o Alzheimerově chorobě, její diagnóze a současné možnosti léčby. Tato část se mi líbila, zahrnuje patofyziologii, rizikové faktory onemocnění, průběh, diagnostický postup a terapii AD. Další kapitola přináší přehled současných inhibitorů cholin esteráz a dotýká se okrajově tzv. „multi target“ inhibitorů, např. MAO. Na čtyřech stránkách je stručný úvod k oxadiazolům a jejich farmaceutický význam, protože cílem DP byla příprava derivátů 1,3,4 a 1,2,4 diazolů. Celkem bylo připraveno 22 derivátů s různou výtěžností a biologickou aktivitou, charakterizovaných teplotami tání, ¹H- a ¹³C-NMR spektry, CHN analýzou a R_f hodnotami. Vzhledem k prognóze vzrůstajícího počtu doposud nevléčitelného onemocnění Alzheimerovou chorobou je řešení této problematiky aktuální a žádoucí. Práce je čtivá, odráží spousty laboratorní práce, nejenom co se týče počtu připravených sloučenin, ale také chromatografického čištění surových produktů a pečlivého zpracování do konečné podoby. Obsahuje vše, co by měla diplomová práce obsahovat, navíc je většina sloučenin rovněž biologicky otestována, a tedy připravena k publikačnímu využití.

Dotazy a připomínky:

Práce se mi líbila, s chutí jsem si ji přečetla a nemám k ní žádné výhrady. Dovolím si pouze několik drobných otázek či poznámek.

Do názvu diplomové práce se vloudila chybička, předpokládám, že se jedná o neurodegenerativní choroby ne neurodegenerativní.

Na str. 10 píšete, že „Mezi hlavní rizikové faktory patří mimo jiné i ženské pohlaví“... znamená to, že je více postižených žen než mužů? Čím to vysvětlíte.

Zkratka PAS pro periferní aniontové místo u mě silně evokuje para-aminobenzoovou kyselinu, pro kterou je běžně používána. Nedala by se použít jiná zkratka?

Na str. 19 jsou uvedeny 4 možné izomery oxadiazolů. Uvádíte, že 1,2,3-oxadiazoly jsou velmi nestabilní. Mohla byste, prosím vysvětlit jejich nestabilitu.

Při syntézách prekurzorů 1,3,4-oxadiazolů používáte 2 ekvivalenty uhličitanu draselného. Mohla byste, prosím, vysvětlit úlohu uhličitanu v reakci.

Vysvětlíte na příkladu mechanismus reakce v metodě 2 na str. 26. Proč používáte dvojnásobný přebytek výchozí kyseliny a pouze 1,1 ekvivalentu 1-hydroxybenzotriazolu.

Je rozdíl mezi destilovanou a demineralizovanou vodou?

Čím si vysvětlujete deseti stupňový rozdíl teploty tání u 2-(4-nitrofenyl)-5-(pyridin-3-yl)-1,3,4-oxadiazolu oproti literatuře (vaše je 212,8-215,3 °C a lit. 32 uvádí 222-224 °C). Ještě větší jsou rozdíly u sloučenin EF07, EE1.

Ze závěru nevyplývá, kolik Vámi připravených sloučenin je původních, prosím o doplnění.

Závěrem mohu konstatovat, že se jedná o zdařilou 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

1. června 2024

podpis oponenta/ky