UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Téma diplomové práce	**Deriváty pyrazinu jako potenciální léčiva III.**
Jméno studenta, studentky	**Anna Hošťálková**
Jméno oponenta	**Mgr. Kamil Kopecký, Ph.D.**

II. Posudek oponenta

Diplomová práce Anny Hošťálkové je sepsána na 43 stranách a obsahuje 20 citací. V úvodu práce podává krátký přehled o onemocnění tuberkulózou, na který navazuje rešeržní část věnovaná antituberkulotickým léčivům, a to jak používaným, tak testovaným v klinických studiích. Větší prostor je věnován pyrazinamidu a jeho farmakologickým vlastnostem jako předlohové struktuře, kterou studentka modifikovala. Dále pokračuje krátkou teoretickou částí věnovanou reaktivitě pyrazinového jádra a tvorbě amidické vazby. Na experimentální část navazuje kapitola výsledky a dále pak diskuze.

K předložené práci nám několik připomínek a dotazů:

Připomínky:

Literatura je psána velice nejednotně, někdy ve zkrácené formě, jindy celá jména i názvy časopisů.

Některé uvedené vzorce jsou prakticky nečitelné, bylo by vhodné použít editor chemických struktur a nejenom používat obrázky z cizích zdrojů.

V češtině se názvy enzymů tvoří příponou -asa, nikoliv -áza.

Na str. 23 máte uvedeno, že látka TMC207 byla testována na guinejských prasátkách, tady se pravděpodobně jedná o chybný překlad výrazu "guinea-pig", česky morče.

Dotazy:

Postup přípravy je psán celkem nejednoznačně, především v závěru. Zajímalo by mě, kdy bylo provedeno TLC, z textu vyplývá, že až po ukončení reakce a dále pak, kdy byla měřena teplota tání produktu. Z textu se čtenář může domnívat, že to bylo provedeno s nevyčištěným produktem.

U sloučeniny MD473 je uveden celkem nízký výtěžek, pokusila jste se modifikovat postup?

V kapitole 5.2 nejprve uvádíte, že byly vypočítány a o pár vět později, že byly změřeny hodnoty logK. O těchto hodnotách pak již nikde není ani zmínka. Zajímalo by mě, jak a kde byly naměřeny, a co z těchto hodnot vyplývá.

Ve stejné kapitole dále uvádíte, že hodnoty logP byly vypočteny pomocí softwaru CS ChemOffice Ultra verze 11.0, kdežto v úvodu experimentální práce zmiňujete verzi 7.0. Která verze byla použita? A zároveň, jaký je rozdíl mezi veličinami logP a ClogP?

Jak a kde probíhalo antifungální testování Vámi připravených látek?

Na str. 40 uvádíte, že výtěžky reakcí byly v rozmezí 11,5 - 79,4% v závislosti na reaktivitě anilinu. S tímto tvrzením nemohu souhlasit. Výtěžky reakcí v závislosti na anilinu uvádíte v rozmezí 30,5 - 79,4% pro 3-ethynylanilin a 11,5 - 73,5% pro 3-aminofenyl-1-karbonitril. Důvod rozdílných výtěžků bych tedy hledal někde jinde než v reaktivitě anilinů.

Jak byly dočišťovány sloučeniny po krystalizaci? Byla to opravdu HPLC?

V diskuzi uvádíte, že byly zjištěny hodnoty lipofility logP a ClogP. Jak byly měřeny, v předchozím textu jsem se o tomto měření nic nedočetl, uvádíte pouze, že byly vypočteny

.

Přes výše uvedené připomínky doporučuji diplomovou práci k obhajobě.

Navrhovaná klasifikace **Velmi dobře**

V Hradci Králové dne 26. 5. 2009

Podpis oponenta diplomové práce