

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **Mgr. Jan Zitko, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2012

Autor/ka práce: Lucie Puchnerová

Název práce:

Synthesis of NK-1 antagonists

Rozsah práce: počet stran: 40, počet grafů: 0, počet obrázků: 19 (včetně schémat),

počet tabulek: 0, počet citací: 22, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

- a) Cíl práce je: zcela splněn
- b) Jazyková a grafická úroveň: výborná
- c) Zpracování teoretické části: velmi dobré
- d) Popis metod: výborný
- e) Prezentace výsledků: velmi dobrá
- f) Diskuse, závěry: velmi dobré
- g) Teoretický či praktický přínos práce: výborný

Případné poznámky k hodnocení: Diplomová práce byla vypracována v rámci programu Erasmus na farmaceutické fakultě univerzity v Seville (Španělsko). Jazykem práce je angličtina, práce je opatřena českým souhrnem. Až na několik málo gramatických chyb a nepřesností je anglický jazyk na velmi dobré úrovni. Členění práce je obvyklé (Cíl práce, Úvod, Výsledky a diskuze, Experimentální část, Závěr, Použitá literatura). Hlavním cílem práce byla příprava nových potenciálních antagonistů NK-1 receptoru typu arylsulfinyků s centrálním 2-amino-4H-pyranovým jádrem. V úvodní části práce autorka krátce popisuje substanci P, receptor NK-1 a jejich funkce. Dále představuje teoretický farmakofor nepeptidových antagonistů NK-1 receptoru převzatý ze studie zabývající se virtuálním screeningem potenciálních antagonistů metodou dokování do homologního modelu receptoru. V úvodní části bych uvítal přehled ostatních strukturních typů vyvíjených NK-1 antagonistů - přehledové články jsou k dispozici.

Těžištěm experimentální práce byla vlastní enantioselektivní syntéza finálních produktů využívající v minulosti ověřené a publikované postupy, které byly z větší části vyvinuty autorským týmem přijímací instituce. Ačkoli se diplomátka samotná nepodílela na vývoji těchto metod, je potřeba vyzvihnout, že reakce prováděné v rámci této diplomové práce byly metodicky náročné (práce pod ochrannou atmosférou s vyloučením vlhkosti, práce za nízkých teplot, se silnými bazemi). Experimentální část práce obsahuje dostatečně podrobný popis prováděných reakcí a experimentální analytická data nově připravených sloučenin. Výsledkem této diplomové práce je tedy příprava pěti nových, v literatuře dosud nepopsaných látek, jejichž struktury umožnily částečně zhodnotit vliv substituce na atomu síry (sulfoxid, sulfon, sulfid) a volné aminoskupiny na 4-H-pyranovém jádře na NK-1 antagonistickou aktivitu látek tohoto typu. Aktivita připravených látek byla hodnocena

na pracovišti ve Francii, výsledky jsou v diplomové práci prezentovány pouze okrajově, slovně, bez konkrétních inhibičních koncentrací. Rovněž není blíže popsána metodika testování (Ipone test).

Dotazy a připomínky:

- Obrázky 2 a 3 na str. 12 jsou převzaty (tj. kopírovány) z článku Evers a kol., 2004. Tento zdroj by měl být vysloveně uveden v popisku obrázku. U obrázku 3 je toto řešeno alespoň číselným odkazem na seznam literatury, obr. 2 je zcela bez uvedení původu. Chybí svolení vlastníka autorských práv k použití obrázku.
- Na některých místech práce je nedopatřením opakovaně použita ze španělštiny odvozená zkratka RMN místo mezinárodní NMR (např. str. 28-33).
- Látka (4) na straně 29: vypočtený poměr m/e u HRMS neodpovídá fragmentu [M]⁺ jak je uvedeno, ale aduktu se sodíkem [M+Na]⁺. Podobně u látky (7) na str. 32 má být správně [M+H]⁺ namísto [M]⁺.
- V práci se vyskytují drobné nepřesnosti v interpretaci NMR spekter, nejvýrazněji u látky (7) na str. 33, kde v H spektru postrádám 4 signály, rovněž dle integrace ploch pod píky 4 vodíky chybí.
- Nepřesnosti v názvosloví, např. špatné abecední pořadí substituentů (Schéma 7 na str. 19).
- V experimentální části u popisu měření MS spekter není uvedený způsob ionizace, případně použité rozpouštědlo a výrobce měřicího systému.
- U výchozích reagentů, které byly pravděpodobně zakoupeny ((S)-menthyl-p-tolylsulfínát, fenylmethylsulfon, benzylidenmalononitril), není uveden dodavatel/původ chemikálie.

Otázky a úkoly:

1. Vysvětlíte význam zkratk "ee" a "de", které se v práci vyskytují např. ve Schématu 3 na str. 16 a v textu na str. 19. (Zkratky nejsou uvedeny v seznamu zkratk).
2. Čím si vysvětlujete 100% stereoselektivitu přeměny (S)-menthyl-p-tolylsulfínátu na (R)-methyltolylsulfoxid ve Schématu 7 na str. 19? O jaký mechanismus reakce se jedná?
3. Uvádíte, že menthyl-p-tolylsulfínát je často využívané sulfinylační činidlo. Jaký je význam toho, že součástí tohoto esteru je přes kyslík vázaný menthol, tj. alkohol s dalšími chirálními centry? Které zásadní skutečnosti (ohledně možností oddělení jednotlivých optických isomerů) z tohoto plynou?
4. Opravte si chybu v názvu sloučeniny (8) na str. 34. Stejná chyba v názvu tohoto sulfonu se opakuje i v abstraktech práce. Obdobná chyba v názvu prekurzoru také na str. 20.
5. Jak byste mohla lépe pojmenovat struktury (4), (5), (8) - dle názvosloví IUPAC, hlavní funkční skupina vyjádřená sufixem?
6. Pokud máte tyto informace k dispozici, můžete nám přiblížit metodiku testování NK-1 antagonistické aktivity? Jak byly tyto látky aktivní ve srovnání s vaší předlohovou látkou CP-96345, případně jinými antagonisty NK-1?

Celkové hodnocení: velmi dobře, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 30. 5. 2012

.....
podpis oponentky / oponenta