

Posudek disertační práce

Autor: **Mgr. Ján Kozic**

Název práce: **Syntéza a design potenciálně antimikrobiálně aktivních sloučenin**

Oponent: **prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.**

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze, Heyrovského 1203, Hradec Králové, 500 05

Předložená disertační práce je napsána ve slovenském jazyce. Je přehledně členěna do 9 kapitol, jedná se celkem 118 stran textu.

Cílem disertační práce bylo pokračování dlouhodobého projektu hledání nových struktur typu benzanilidů a jeho analogů účinných proti tuberkulózním kmenům, popř. zjistit jejich schopnost inhibovat isocitrát-lyasu – jako cílového enzymu. V úvodní části autor obecně pojednává o významu tuberkulózy, o schopnosti původců těchto chorob reagovat na antibakteriální léčbu. Autor sestavil přehled antituberkulotik, a dále vypracoval přehled biologicky aktivních benzylanilidů a thiobenzanilidů, věnoval se i stereochemickým aspektům těchto sloučenin. To vše na přibližně 36 stranách.

Těžiště této dizertační práce tvoří experimentální část, cca 40 stran textu. Práce dokumentuje přípravu a výsledky biologického testování (in vitro antimykobakteriální, inhibice enzymu, hodnocení cytotoxicity) cca 100, z toho 92 nových sloučenin odvozených od zmíněných modelových látek.

Práce je uzavřena kvalitní a rozsáhlou diskusí nad výsledky studia SAR dokumentovanou přehlednými tabulkami. Z tabulek 1 až 9 lze vyčíst přínosy jednotlivých strukturních fragmentů pro antimykobakteriální. Autor studoval podrobně i stereochemické vlastnosti derivátů 2-methoxy-2'-hydroxythiobenzanilidu.

Práce je ukončena stručným závěrem, přílohou s ukázkovými spektry sloučeniny **11i** a seznamem použité literatury.

Autor prokázal schopnost definovat vědecký cíl práce a následně díky systematické experimentální činnosti zadaný cíl splnil. **Díky tomu, že své výsledky průběžně publikoval v kvalitních časopisech a jeho práce prošly vědeckou recenzí, byla moje pozice recenzenta usnadněna** tím, že jsem nemusel v publikovaných výsledcích vyhledávat a kontrolovat jednotlivá data. K disertační práci mám jen několik připomínek a dotazů, většinou se nejedná o připomínky zásadní, rovněž dotazy jsou motivovány snahou objasnit další možnosti výzkumu v této oblasti v nejbližším období, tak jak to ze svého pohledu může posoudit doktorand.

Dotazy a připomínky:

- v „Prohlášení“ chybí povinná zmínka, že „Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu“.
- V celé disertační práci je chybný formát označení kmene *M. tuberculosis* H37Rv – číslice 37 nemá být v dolním indexu.
- Předpokládám, že i ve slovenštině by se v chemické nomenklatuře esterů a solí měl používat spojovník, pokud tomu tak není, mělo by to být v této kvalifikační práci používáno jednotně (a správně) – adenosin-trifosfát, guanosin-difosfát atd.
- v cíli disertace (str. 12) autor zmiňuje návaznost na svoji diplomovou práci, proč tuto kvalifikační práci necitoval v seznamu použité literatury? V prohlášení se k tomu zavázal...
- V cíli práce je zmíněna snaha připravit i thioanalogy – jaký byl důvod pro přípravu zrovna takových derivátů?

- str. 16 a dále – jaké je rozdělení antituberkulotik podle jejich chemické struktury? V použitém dělení je to dosti nepřehledné dělení, nevychází ani z MÚČ, ani z chemické struktury, doktorand by k literárním zdrojům měl přistupovat kriticky, zejména pokud je absolventem naší fakulty (a má příslušné znalosti z FCH a FKL)
- Na stranách 21 a dále postrádám údaje o nejnovějších zavedených antituberkuloticky účinných léčivech (bedachilin, delamanid aj.)
- jaký je správný překlad do slovenštiny „guinejské prasa“
- str. 28, 29 – je žádoucí, aby potenciální léčivo vykazovalo tak široké spektrum farmakologických účinků?
- v úvodu děkujete p. Hronové za provedení elementárních analýz, ale na str. 37 máte chybně označený přístroj, resp. výrobce jedná se EA 1110 CHNS Analyzer (Carlo Erba, Itálie)
- K čemu lze použít Lawesonovo činidlo? Mohl byste jej použít i Vy?
- Co se týká designu/projektování nových sloučenin – viz název práce, mohl by autor nyní při obhajobě zobecnit cílovou strukturu, ke které při designu dospěl? Mohl by na základě dosažených výsledků formulovat návrh nové, potenciálně zajímavé struktury?
- zamýšlel jste se nad možným mechanismem účinku nově připravených sloučenin?
- Lze na základě dosažených výsledků biologického hodnocení (anti-tbc, antibakt.) uvažovat o strukturně specifickém či o strukturně nespecifickém účinku?
- V disertaci zmiňujete pozitivní výsledky sledování inhibice specifického enzymu mykobakteriální stěny vašimi deriváty, neuvažoval jste o dockingu nejúčinnějších sloučenin? Jedná se o dnes velmi často využívaný prostředek při optimalizaci vůdčích struktur.
- K seznamu literatury (seznam 131 odkazů na původní literaturu) mám zásadní připomínku a zároveň i dotaz: existuje nějaká závazná norma pro zpracování bibliografického záznamu určená pro tento typ kvalifikační práce? Pokud ano, proč se autor takovou normou neřídil? Rovněž doktorandem sestavený seznam jeho publikačních výstupů dokazuje, že dosud nepochopil, k čemu slouží a jak má správně vypadat bibliografická citace.

Závěr:

Přes uvedené připomínky hodnotím disertační práci jako nadprůměrnou. Předložená disertační práce splňuje po formální i obsahové stránce všechny požadavky kladené na tento typ kvalifikační práce. Je velmi dobře dokumentována odkazy na původní a aktuální odbornou literaturu a svědčí o invenci autora i o jeho schopnosti vědecky analyzovat a rozvíjet zadanou problematiku. Z tohoto důvodu **doporučuji práci přijmout k obhajobě** a po její řádné obhajobě autorovi udělit příslušnou vědeckou hodnost.

V Hradci Králové, 15. května 2013

prof. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.