

**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**  
Katedra .

Studijní program: Farmacie

**Posudek oponenta diplomové práce**

Oponent/ka: **Mgr. et PharmDr. Martin Krátký, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2013

Autor/ka práce: Rudolf Vosátka

Název práce:

**Syntéza salicylanilidových esterů působících na MDR-TB**

---

Rozsah práce: počet stran: 54, počet grafů: 0, počet obrázků: 12; 3 schémata, 8 reakcí,

počet tabulek: 3, počet citací: 13, počet příloh: 0

Práce je: experimentální

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

Případné poznámky k hodnocení: Předkládaná práce R. Vosátky je členěna klasicky - Úvod, Teoretická část (tuberkulóza, její léčba a potenciální léčiva; salicylanilidy), Cíl práce, Experimentální část, biologické hodnocení, Diskuse a závěr. Charakteristiku salicylanilidů bych spíše zařadil až za cíl práce, v teoretické části bych nejprve zmínil současná léčiva a teprve pak látky ve vývoji. Použitá literatura obsahuje 13 zdrojů, z toho 4 skripta, vyskytují se v ní drobné chyby a nejednotnosti. Wikipedii nepovažuji za adekvátní zdroj. Teoretická část práce vychází převážně ze dvou review bez zachycení nejnovějších poznatků (např. vývoj benzothiazinonů a dinitrobenzamidů, u salicylanilidů např. Lee et al., Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 144 či Garner et al., J. Med. Chem. 2011, 54, 3963). Ze syntetického pohledu autor aplikoval zavedené syntézy salicylanilidů a jejich esterů, řada syntéz byla opakována, některé produkty se však nepodařilo izolovat čisté. U popsaných sloučenin by bylo vhodné kromě poznámky, že totožnost byla potvrzena <sup>1</sup>H a <sup>13</sup>C NMR spektry, přiložit příslušná spektra, pokud ještě nebyla podrobně interpretována. Pro diplomovou práci je však zvolená možnost dle mého názoru přípustná. V názvu diplomové práce jsou zahrnuty MDR kmeny, ačkoli v biologickém hodnocení nebyly žádné takové testy provedeny, je reportována pouze in vitro aktivita vůči kmenům atypických mykobakterií, s čímž se autor v diskusi ani závěru nijak nevyrovnal. Prosím o vysvětlení.

Dotazy a připomínky:

Práce působí dojmem, že byla "šitá horkou jehlou", což se projevuje v řadě překlepů. Autor také použil řadu "šroubovaných" vět, některé postrádají smysl, sloh je osobitý, např. "...proléčivo je aktivováno v játrech s doposud neznámým mechanismem účinku aktivní formy léčiva, ..." (s. 16), "Salicylanilidy nanesené v 2% masti neměly na kůži žádný vliv, opak však nastal

při podání do kůže, ..." (str. 24), popis proléčiv atd. V práci se dále vyskytují chyby jazykové, formální a typografické, dané pochopitelnou nezkušeností autora s tvorbou odborného textu i překladem z angličtiny (např. v názvosloví, psaní závorek). Tyto chyby jsou opraveny přímo v textu práce. Nedůslednosti se vyskytují i v názvosloví (např. estery nelze označovat jako 4-bromsalicylanilidy). Na použité tabulky nejsou průběžné odkazy v textu.

Věcné poznámky, připomínky a dotazy:

- prohlášení autora neodpovídá vzoru prohlášení, jak jej požaduje fakulta,
- stručný abstrakt není zcela výstižný, je místy matoucí (vyjmenování anilinů s tím, že jde o salicylanilidy a že byly připravovány jejich estery; podobná chyba je i na str. 27),
- str. 12: nesouhlasím zcela s tím, že spektrum nyní používaných antituberkulotik je široké; dapson rozhodně není chemicky sulfonamid, ale sulfon, a má více indikací než pouze lepru,
- str. 13: p-aminosalicylová kyselina se stále klinicky používá, ačkoli ne v ČR, a klarithromycin není typické antituberkulotikum, byť se zkouší u MDR-TB a je hojně užíván v prevenci a terapii infekcí způsobených atypickými mykobakteriemi,
- str. 14: genom *M. tuberculosis* byl již rozluštěn a publikován (Cole et al., Nature 1998, 393, 537); sloučenina TMC207 byla pod názvem bedaquiline již schválena FDA do praxe,
- str. 15: linezolid se váže na ribosomy, nikoli chromosomy,
- str. 16: OPC-67683 se metabolizuje na denitro derivát, nikoli na nitro derivát, jímž sám je,
- str. 20: mechanismus účinku pyrazinamidu rozhodně nespočívá v inhibici nikotinamidasy,
- str. 23: odstavec o niklosamidu je zmatečný; nejasně je popsána "uncoupling" aktivita, při obhajobě, prosím, vysvětlete lépe mechanismus účinku salicylanilidů jakožto protonoforů,
- str. 24: u toxicity salicylanilidů bych zmínil jejich hepatotoxicitu i toho, že jsou studovány též jako potenciální anticancer drugs s řadou molekulárních cílů,
- v experimentální části není uvedeno, odkud byla používaná metodika převzata; výtěžky se obvykle uvádí v celých %; u esterifikace pomocí DCC není uvedena navážka ani látkové množství (prosím o doplnění a komentář u obhajoby); destilací se nazývá metoda určená k dělení směsí dvou a více kapalin, ne pevné látky od rozpouštědla,
- str. 43: při rozdílu v MIC do jednoho ředění se látky považují za srovnatelné; bylo by vhodné se na sloučeniny odkazovat důsledně kódy nebo lépe chemickými názvy a nepoužívat různé opisné názvy,
- antimykobakteriální aktivita látky RV6 byla již publikována (Waisser et al. Arch. Pharm. 2003, 336, 53); v průběhu řešení práce byla publikována aktivita látky RV4 na *M. tuberculosis* (Lee et al., Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 144), což samozřejmě není chybou diplomanta,
- schémata 1, 2, 3: není uvedena jakákoli substituce (ani obecná) na anilinovém kruhu,
- v diskusi není zmíněna biologická aktivita, závěr by neměl spočívat jen ve vyjmenování připravených sloučenin.

Další doplňující otázky:

- 1) Proč byly k syntéze salicylanilidů zvoleny právě 5-bromsalicylová kyselina a příslušné aniliny a proč byly k esterifikaci salicylanilidů vybrány právě kyseliny isonikotinová, pyrazin-karboxylová a imidazol-4-karboxylová?
- 2) Popište reakční mechanismus Steglichovy esterifikace v přítomnosti N,N-dimethylamino-pyridinu a bez něj.
- 3) Na str. 47 a 48 uvádíte, že při esterifikaci salicylanilidů pomocí DCC vznikají kromě esteru různé vedlejší produkty. Byly tyto produkty izolovány a jak? Jak byla určena jejich struktura?

I přes uvedené připomínky předloženou diplomovou práci doporučuji k obhajobě a oceňuji zejména snahu diplomanta i to, že se nenechal odradit syntetickými neúspěchy.

**Celkové hodnocení: velmi dobře, k obhajobě: doporučuji**

V Hradci Králové dne 25. 5. 2013

.....  
podpis oponentky / oponenta