

Název rigorózní práce **Příprava derivátů fenyلكarbamoylpyrazin-2-karboxylové kyseliny jako potenciálních antituberkulotik**

Uchazeč **Mgr. Petr Janošcová**

Oponent **Doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.**

### **Posudek oponenta rigorózní práce**

Rigorózní práce Mgr. Janošcové svou náplní navazuje na dlouhodobě studovanou tematiku na školícím pracovišti. Náplní práce byla syntéza anilidů pyrazin-2,3-dikarboxylové kyseliny acylací řady anilinů a následná esterifikace volné karboxylové kyseliny methanolem. V rámci své práce uchazečka připravila těmito jednoduchými reakce velkou řadu derivátů, z nichž se podařilo všechny plně charakterizovat (až na několik mých výhrad k čistotě některých produktů, viz níže) a nechat otestovat na antituberkulotickou, antifungální a antibakteriální aktivitu na několika kmenech mykobakterií, hub a bakterií. Bohužel, ani jeden z produktů nebyl aktivní v žádných testech.

Rigorózní práce se kromě experimentální části zabývá v rešeršní části problémem tuberkulózy obecně a způsoby její léčby. V práci je proveden přehledný výčet v současnosti využívaných antituberkulotik s naznačenými mechanismy účinku a jsou zmíněny i nejnovější látky zavedené do terapie v posledních letech. Logicky v návaznosti na syntetizované deriváty v experimentální části je nejvíce prostoru věnováno pyrazinamidu, jehož mechanismy účinku jsou rozebrány detailněji. Práce celkově působí uceleným dojmem, je psána srozumitelně bez závažnějších chyb. Doporučil bych pouze uvádět titulky k obrázkům pod příslušné obrázky (ne nad jak je to v práci), obrázky citovat v textu (řada z nich v textu citována není) a sjednotit psaní velkých písmen v názvech časopisů v odkazech na literaturu (nebo ještě lépe používat zkratky časopisů). K práci mám pár následujících dotazů a komentářů:

1. Jakým způsobem může strukturní podobnost isoniazidu s pyridoxinem vést k jeho deficitu (str. 19)?
2. Základ struktury delamanidu není "nitroimidazol-oxazol". Jak je správně název tohoto heterocyklu?
3. Na obr. 6 a 7 nejsou estery kyseliny skořicové. O jaké deriváty se ve skutečnosti jedná?
4. Proč se přidával hydrogenuhličitan sodný do reakcí (str. 43)? V tomto případě bych očekával tvorbu sodné soli substituované pyrazin-2-karboxylové kyseliny, nebylo tomu tak? Proč bylo pH 6 optimální?
5. U některých látek je neuspokojivá CHN analýza. Např. u látek s kódovým označením LSPJ2 LSPJ5, LSPJ9, LSPJ15 (většinou o víc než 3 %), u látky LSPJ14 je rozdíl v uhlíku dokonce o 16 %. Toto nelze považovat za čisté látky vhodné pro biologické testování.
6. V rámci diskuze navrhněte syntézu další série esterů s delšími řetězci za účelem zvýšení lipofility. Vzhledem k prakticky nulové aktivitě všech testovaných látek si myslím, že toto zřejmě nepovede ke kýženému úspěchu. Problém zřejmě nebude v lipofilitě, nýbrž spíše ve struktuře. Z jakého důvodu přisuzujete lipofilitě vašich produktů tak velký význam? Klinicky používaná antituberkulotika jsou překvapivě naopak velice často silně hydrofilní látky (pyrazinamid, ethambutol, isoniazid, aminoglykosidy, polypeptidy, p-aminosalicylová kyselina, cykloserin).

Závěrem lze říct, že i přes výše uvedené komentáře lze práci jednoznačně doporučit k obhajobě v rámci rigorózního řízení.