

UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Autor/ka práce: **Markéta Kerhartová**

Vedoucí/školitel/ka práce: PharmDr. Marta Kučerová, Ph.D.

Rok obhajoby: 2017

Konzultant/ka práce: PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.

Oponent/ka práce: doc. RNDr. Veronika Opletalová, Ph.D.

Název práce:

Syntéza nových hybridních molekul M1 agonisty s inhibitory acetylcholinesterasy

Rozsah práce: počet stran: 58, počet obrázků: 6, počet tabulek: 1, počet citací: 60

Práce je: experimentální

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

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení: Podle názvu práce byla úkolem diplomantky syntéza hybridních molekul M1 agonisty s inhibitory acetylcholinesterasy. Ve skutečnosti však nebyl použit M1 agonista, ale pozitivní alosterický modulátor (PAM) M1 receptorů - sloučenina BQCA.

Teoretická část je věnována Alzheimerově chorobě, její patofyziologii a možnostem léčby a nemám k ní zásadní připomínky, pouze na str. 12 je chybně uvedeno, že "v mozku pacientů trpících AD dochází ke zřetelnému snížení exprese inzulinu". Kapitola 2.5 je věnována modulaci M1 receptorů a jejímu potenciálu v terapii AD. Jako jediný ortosterický agonista je uveden xanomelin a jediný PAMs BQCA. Znáte ještě nějaké jiné sloučeniny, které jsou v současnosti k ovlivnění M1 receptorů v CNS studovány?

Syntetický úkol byl splněn. Kromě 3 inhibitorů acetylcholinesterasy, sloučeniny BQCA a 21 meziproductů připravila diplomantka 21 finálních molekul. Některé údaje v experimentální části jsou však uvedeny nepřesně. U hmotnostní spektrometrie není uveden způsob ionizace (str. 21). Na str. 25 pak uvádíte, že "Identita a čistota takto připravených produktů byla potvrzena HRMS (v kombinaci s HPLC, nekalibrovaná čistota) a NMR. Můžete upřesnit podmínky, za kterých byla provedena HPLC a jak přibližně vycházely připravené sloučeniny čisté? Ve schématech 3 a 5 máte jako 4a-4g a 5a-5g označené sloučeniny odvozené od takrinu, ale dále v experimentální části jsou čísla 5a-5g použita pro označení derivátů 7-methoxytakrinu. Pro syntézu BQCA (str. 24) uvádíte referenci 55. Podle této práce ale probíhala pouze příprava intermediátu 8 a konečného produktu, meziproduct 7 byl podle reference 55 získán jinou metodou než Gould-Jacobsovou reakcí. Odkud jste převzala

podmínky pro syntézu meziprojektu 7? Stejně tak u syntézy finálních sloučenin není uveden žádný odkaz na literaturu. Byla tato metodika vypracována na FVZ UO nebo převzata z literatury?

U hodnocení inhibice cholinesteras postrádám pouze údaj o tom, v jakém rozpouštědle byly testované sloučeniny rozpuštěny, kolik koncentrací a v jakém koncentračním rozmezí bylo u každé sloučeniny měřeno, aby mohla být určena IC50.

Testování vlivu sloučenin na M1 receptory bylo provedeno postupem popsáním v referenci 58. Popsaný postup je však určen pro hodnocení parciálního ortosterického agonisty a nemusí být vhodný pro hodnocení pozitivního alosterického modulátoru, jehož účinek se projeví pouze v přítomnosti ortosterického agonisty. Byl nějaký ortosterický agonista při testování použit? Také výraz Ca²⁺ influx není vhodný, protože při stimulaci muskarinového acetylcholinového receptoru dochází k mobilizaci intracelulárního kalcia, nikoliv k jeho přívodu z extracelulárního prostředí. V práci uvádíte, že aktivita připravených hybridů byla srovnávána s aktivitou BQCA, avšak v tabulce 1 žádná experimentálně stanovená, ani z literatury převzatá hodnota uvedena není. Nicméně zjištění, že nově připravené sloučeniny působí na M1 receptor opačně než BQCA je cenným výchozím poznatkem pro další vývoj sloučenin ovlivňujících muskarinové receptory.

Hlavním úkolem diplomantky byla syntéza nových sloučenin. Tento úkol diplomantka zcela splnila. Vysoce také hodnotím grafickou a typografickou úroveň práce a práci doporučuji k obhajobě.

Celkové hodnocení, práce je: výborně k obhajobě: doporučuji

V Hradci králové dne 22. 5. 2017

.....
podpis oponentky / oponenta