



Posudek na habilitační práci PharmDr. Jaroslava Roha, Ph.D.:

Příprava a studium antituberkuloticky účinných látek ze skupiny dusíkatých heterocyklů

Předložená habilitační práce uchazeče představuje soubor 21 publikovaných prací a je zaměřena na syntézu nových heterocyklických sloučenin a sledování jejich antituberkulotických vlastností.

Práce je uvedena nejprve obecným popisem tuberkulózy jako nemoci, která stále a v poslední době velmi intenzivně ohrožuje obyvatelstvo i Střední Evropy, které bylo již minulosti považováno za imunizované vůči této chorobě. Zabývá se také přehledem současné terapie choroby a poukazuje na některé nově vyvinuté preparáty a směr, kterým se vývoj posouvá.

V další, nejpodstatnější části práce, se pak autor zabývá přehledem svého dosud vykonaného výzkumu v oblasti syntézy nových sloučenin, které by měly sloužit jako nová antituberkulotika.

Přehled pak ukončuje souhrnem svých výsledků, vyvozováním závěrů z vlastních pozorování a naznačuje směry, kterými by se další výzkum a vývoj měly ubírat.

Následná část představuje seznam literárních odkazů jak svých prací, tak jiných autorů a zabývá se scientimetrickou analýzou svých prací.

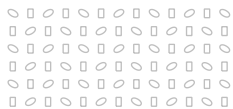
Závěrečnou část předložené práce pak představují chronologicky uspořádané kopie publikovaných prací.

Jak již bylo řečeno, práce kandidáta jsou výrazně zaměřené na syntézu heterocyklických sloučenin s potenciálním využitím jako léčivé či jinak biologicky aktivní sloučeniny. Je třeba zde zmínit, že k syntéze jsou používány moderní metody organické syntézy, zejména reakce s iniciací mikrovlnným zářením, které poskytují vysoké výtěžky a to v podstatně zkrácené reakční době. Tak byly připravovány prostřednictvím „click“ reakcí sloučeniny bohaté dusíkem - substituované 2H-tetrazoly. Při přípravě substituovaných alkylovaných či arylovaných tetrazolů jinými metodami než z azidu, metodami kondenzačních reakcí, se autor setkával s problematikou regiosektivity, kterou zahrnul poté do svého výzkumu. Rovněž potřeba přípravy halogenovaných tetrazolů, které by byly vhodnými substráty pro alkylační reakce, byly dalším tématem výzkumu a cestou k dalším výsledkům a odpovídající publikaci.

Ve snaze připravit nové biologicky účinné deriváty tetrazolu v analogii se sloučeninami majícími v molekule alkylsulfanyl, zaměřil se dr. Roha na syntézu sloučenin obsahujících selenovou substituci a připravoval substituované 5-alkylselenyl-1H-tetrazoly a to metodou *one pot synthesis*, přičemž se při reakcích setkával s novými neočekávanými produkty, které také izoloval a identifikoval.

Velmi cenné jsou především syntetické práce, které přinášejí současně i výsledky účinnosti nově syntetizovaných látek testováním jejich biologické aktivity. Práce byly tedy doplňovány biologickým testováním připravených látek. Habilitant tak získává bezprostřední odezvu na svou snahu o přípravu účinných látek. Tak se podařilo připravit a otestovat novou třídu sloučenin založených na skeletu 1-substituovaného-5-[(3,5-dinitrobenzyl)sulfanyl]-1H-tetrazolu a jeho *oxa* a





selenyl analogů, které vykazaly velmi dobré a selektivní tuberkulostatické vlastnosti a je možné je považovat za novou třídu účinných látek.

Přítomnost nitroskupiny v léčivých sloučeninách se ukázala jako velmi účinný fragment podporující účinnost látek. Proto také několik prací v předloženém souboru se zabývá regioselektivitou a vlivem předmětné skupiny ve zkoumaných látkách na účinnost event. toxicitu připravených nových sloučenin. Zde je namístě zmínit spolupráci s pracovišti jako je Ústav národního zdraví, Ostrava, Univerzita obrany, Hradec Králové a také s některými ústavu v zahraničí jako École Polytechnique Fédérale de Lausanne, Global Health Institute, Švýcarsko, Biochemický ústav, Fakulty přírodních věd, UK Bratislava v testování, které jasně ukázalo na vhodné zaměření výzkumu vedoucího k aktivním sloučeninám. V této zmiňované oblasti se objevují také pokusy o přípravu účinných látek, které by byly rozpustné ve vodném prostředí a tak se lépe dostávaly do interního prostředí organismu. Již známé aktivní sloučeniny jsou upravovány zavedením terciárních aminoskupin, které pak v kyselém prostředí byly převedeny a izolovány ve formě amonium chloridů a porovnávána je jejich vzájemná aktivita. Ukázalo se, že i tak jejich aktivita zůstává vysoká, zejména při porovnání s klasickými standardy.

Mezi prezentované práce uchazeč zařadil nakonec *mikroreview*, ve kterém se zrcadlí přehledně uspořádaná činnost v oblasti syntézy biologicky účinných 5-substituovaných tetrazolů.

Při posuzování odborné činnosti uchazeče nelze opomenout také publikační výstupy do oblasti patentové literatury. Tak společně se spolupracovníky z Ústavu patentoval v letech 2014 – 2017 celkem 8 patentů, ve kterých zúročil svou cílenou syntetickou práci.

V práci se odráží rovněž zkušenosti získané již během stáže na Sankt-Petěrburgském Technologickém Institutu.

Protože práce byly publikovány v renomovaných evropských časopisech v anglickém jazyce a byly podrobeny tvrdému recenznímu řízení, nepřísluší mně a ani nemohu v pracích nalézat nějaké chyby hodné opravy, ale musím naopak konstatovat, že jsou to články vysoké vědecké hodnoty odpovídající hodnotám Impakt faktoru pohybujícím se v rozmezí 2,6 – 6,3.

Ve zdroji Web of Science jsem našel, že autor publikoval celkem 30 publikací, byl citován celkem 360 x (citace bez autocitací) a křivka počtu následných citací strmě roste od roku 2014. Jeho aktivita je tak hodnocena h-indexem = 10.

Vzhledem k tomu, že kandidát počtem svých publikací dosáhl dostatečného počtu publikací a vzhledem k tomu, že se žadatel zabývá velmi aktuální problematikou, přinášející vynikající výsledky pro aplikaci, které rovněž přihlásil ve formě 8 patentů na syntetizované aktivní sloučeniny, že publikuje v anglickém jazyce v časopisech, které se svým významem pohybují v *Quartilech* Q1- Q2 a přináší výsledky, o které je velký zájem, jak ukazuje strmá rostoucí křivka citací, je nutné konstatovat, že splňuje kritéria, která se požadují od nositelů titulu docent a proto doporučuji habilitační komisi přijetí předložené práce jako práce habilitační a na základě její úspěšné obhajoby doporučuji uchazeči udělit vědecko-pedagogický titul docent.

V Brně 13.11.2017

Prof. RNDr. Milan Potáček, CSc.

