

Doc. Ing. Jan Světlík, DrSc.

Katedra farmaceutickej analýzy a nukleárnej farmácie

Farmaceutická fakulta Univerzity Komenského

Odbojárov 10, SK-832 32 Bratislava

Oponentský posudek
na habilitační práci PharmDr. Jaroslava Roha, Ph.D.
„Příprava a studium antituberkuloticky účinných
látek ze skupiny dusíkatých heterocyklů“

Předložená habilitační práce PharmDr. Jaroslava Roha pokrývá vědecko-výzkumnou činnost autora v oblasti farmaceutické chemie orientované na hledání nových tříd antituberkulotik zejména na poli dusíkatých heterocyklů jako jsou tetrazoly a oxadiazoly. Těžištěm habilitační práce zpracované na 435 stranách je soubor 12 původních publikací a 1 přehledového článku, vesměs publikovaných v renomovaných zahraničních časopisech. K tomu nutno dále přičíst 8 patentů či patentových přihlášek.

Práce je koncipovaná logicky, vychází ze základních dosud v odborné literatuře popsaných nejvýznamnějších poznatků. Výzkumná orientace práce je vysoce aktuální a to nejen s ohledem na potřeby v této terapeutické oblasti, nýbrž bere v potaz i multilékovou rezistenci mykobakteriálních kmenů představujících v současnosti vážnou hrozbu pro člověka. Úvodní kapitola o přehledu současného stavu problematiky podává dobrou informaci o problémech spojených s TBC, její léčbou, členění a volbě používaných antituberkulotik, jakož i o vývoji, požadavcích a trendech v této oblasti. Je poukázáno i na nejnověji odhalené látky v různých stupních klinického vývoje a jejich farmakologické aspekty. Racionálně zdůvodňuje zaměření vykonaného farmaceutického studia v řadě tetrazolové a oxadiazolové. V další kapitole habilitant přehledně popisuje obecnou přípravu a derivatizaci zmiňovaných heterocyklických sloučenin a zároveň komentuje vlastní dosažené výsledky. Velmi detailně a zasvěceně se věnuje analýze vztahu struktura-antimykobakteriální aktivita nitrosubstituovaných předmětných azolů na základě získaných účinností. Starostlivým výběrem a modifikací substituentů, rozvážnou obměnou a pečlivou kombinací funkcionalit v různých polohách heterocyklického kruhu rozvíjí rozsah výzkumu, čímž dospěl k vícero pozoruhodným reprezentativním skupinám sloučenin vykazujících vynikající charakteristiky. Mezi nimi se

vyskytují mnohé vysoce účinné a selektivně působící látky s nízkou toxicitou a fungující i vůči multilékově rezistentním a extenzivně rezistentním kmenům mykobakterií. Nelze ani opomenout praktickou úpravu těchto nadějných kandidátů na preparáty ve vodě rozpustné. Je tedy zřejmé, že získané výsledky a odhalené struktury byly dosaženy cílevědomou činností autora, za čím se skrývá však i obrovské pensum laboratorní práce. Současně dosažené poznatky představují inspirující platformu dalšího výzkumu, jak se ostatně samotný autor v závěru zmiňuje o jeho dalším ubírání .

Vzhledem k tomu, že předložené práce byly již uveřejněny, akceptuji je jako takové a tudíž nemám žádných připomínek. Vymíňuji si však možnost položit několik poznámek a dotazů:

- 1) byl učiněn aspoň orientační pokus o reakci vybraného nitrilu s azoimidem?
- 2) jisté typy 5-substituovaných a 1,5-disubstituovaných 1H-tetrazolů podléhají přesmyku. Jak se tento přesmyk nazývá a jaký je jeho princip?
- 3) co se týče přehledového článku a diskuse o možném mechanismu reakce azidů za kyselých katalýz, dovoluji si upozornit, že kvalifikované vyjádření k 1,3-dipolárním cykloadicím může přinést kinetické sledování reakce. Cykloadiční reakce většiny 1,3-dipólů s C=C, C=X, X=Y dvojitou vazbou obecně se vyznačují vysokými zápornými hodnotami aktivační entropie, neboť tyto čtyřcentrové reakce coby součinné procesy vyžadují vysokou míru uspořádání v přechodovém stavu. Dalším kritériem je závislost rychlosti reakce od polarity rozpouštědla. Solvent efekt při cykloadicích je poměrně malý vzhledem k reakcím, které jsou spojeny s růstem separace nábojů nebo vznikem zwitterionových mezistupňů v rychlost určujícím kroku. Přibližná hodnota tohoto parametru pro 1,3-dipolární cykloadice obnáší $k_{\text{pol}}/k_{\text{nepol}} \sim 10$.
- 4) ačkoliv předložený habilitační spis je výsledkem náročného farmaceutického výzkumu, nemohu si nepovšimnout i autorův článek o vinylaci tetrazolu, který mne coby organického chemika zaujal nejvíce ze všech prezentovaných publikací.

Na základě předložené habilitační práce a přínosu k vědecko-pedagogické oblasti doporučuji, aby po úspěšné obhajobě ve smyslu § 72 odst. 8 zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách byl PharmDr. Jaroslavu Rohovi, Ph.D. přiznán vědecko-pedagogický titul docent ve vědním oboru farmaceutická chemie.

Bratislava, 13. 11. 2017