

Posudek disertační práce

Autor: Mgr. Jan Doležel

Název práce: Deriváty thiazolu jako potenciální léčiva

Oponent: doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.

Katedra chemie, Přírodovědecká fakulta, Univerzita Hradec Králové
Rokitanského 62, 500 03 Hradec Králové

Mgr. Jan Doležel předložil k obhajobě disertační práci s tématem „Deriváty thiazolu jako potenciální léčiva.“

Práce je psána v českém jazyce a má 162 stran v obvyklém členění. Autor práci přehledně rozdělil na teoretickou část (38 stran), metodickou část (8 stran) a experimentální část (65 stran). Autor vytvořil diskusi k experimentálním výsledkům práce a v závěru celkový přehled o připravených a testovaných sloučeninách. Autor cituje 252 literárních zdrojů.

Cíle práce týkající se přípravy nových sloučenin, jejich následného testování a určení vztahů mezi strukturou a aktivitou (SAR) připravených molekul byly autorem jasně stanoveny.

V teoretické části se autor soustředil na vybrané infekční onemocnění vyvolané vybranými patogenními fungálními, bakteriálními a mykobakteriálními kmeny. Dále přehledně rešeršoval použití derivátů thiazolu a jejich biologické vlastnosti při výzkumu léčiv. Metodická část přehledně popisuje metodiku a mechanismy příprav, které autor použil v části experimentální.

Ve vlastní experimentální části se autor zabýval přípravou nových sloučenin (67 připravených, z toho 31 v literatuře dosud nepopsaných). Tyto sloučeniny následně poskytl pro testování antifungální, antibakteriální, antimykobakteriální a herbicidní aktivity. U připravených sloučenin byly také experimentálně stanoveny hodnoty lipofility ($\log K$). Experimentální výsledky autor přehledně zpracoval a diskutoval. Autor vytvořil studie SAR v případech, kdy mu to experimentální výsledky umožnily.

Autor připravil několik molekul, které se z pohledu biologického testování *in vitro*/SAR zdají být zajímavé vzhledem k jejich antibakteriální aktivitě proti *Staphylococcus aureus* resp. methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* a dále vzhledem k antifungální aktivitě proti některým kmenům. Tyto výsledky dávají naději pro další vývoj problematiky. Autor bohužel experimentální práci nepodložil výčtem publikovaných prací resp. kopiemi publikovaných prací.

K práci mám níže uvedené připomínky:

1. Ačkoli se slovo „látka“ běžně používá v laboratorním slangu, patří tento termín spíše do textilního prostředí. V disertační práci by mělo být lépe použito slovo sloučenina (abstrakt a dále). Podobně v odborné angličtině je lépe nepoužívat slovo „substance“ (angl. abstrakt).
2. Str. 6 – spojení „or heterocyclic aldehydes“.
3. Str. 13 – Některé věty/slovní spojení z Cíle práce patří dle mého názoru spíše do diskuse/závěru práce např. „Látky odvozené od ketonů však nejevily výraznější antifungální, ani antimykobakteriální aktivitu.“.
4. Str. 29 – Špatné skloňování slova substance ve 2 odstavci.
5. Str. 39 – Spojení „sloučeniny nesly fluor“.
6. Str. 52 – V rámci rešeršní části mohly být uvedeny také struktury zmiňovaných sloučenin G1262570, JTT-501 a MCC-555, pokud jsou známy.
7. Str. 55 – Ve druhém odstavci se dvakrát vyskytuje slovo „patentovány“.
8. Str. 59 – Odkazy na literaturu 174-176 nejsou odděleny čárkami. Schéma 8 je v textu chybně označeno jako Schéma 4.
9. Str. 60 a dále – Není správně uveden český název sloučeniny NaBH_4 .
10. Str. 63 – V posledním odstavci je patrně navíc písmeno δ .
11. Str. 66 – Spojení „oddestilován na vakuové odparce“ je standardně v literatuře uváděno jako destilace za sníženého tlaku.

12. Str. 145 a dále – Ocenil bych citace literatury dle normy ISO 690 (minimálně výčet autorů), ačkoli chápu, že uvedený formát citování se v chemické literatuře běžně používá.
13. Postrádám seznam publikovaných/in press/submitted prací autora disertační práce resp. jejich plné znění zařazené v disertační práci.

A otázky:

1. Str. 37/130 – Jaká je správná koncovka dle IUPAC pro glykolipid trehalóza a sacharid sacharóza?
2. Str. 57 – Mohl byste přiblížit pojem „přímá amooxidace“?
3. Str. 67 – Jakou metodou byla zjištěna úprava pH na hodnotu 9?
4. Str. 68 – Jakým způsobem byl roztok chloracetátu sodného v 6 ml vody přidáván k vroucí 6 M kyselině chlorovodíkové?
5. Str. 127 a dále – Pro zjištění antimykobakteriální aktivity (MIC) byly použity roztoky o koncentraci 6,5 µg/ml. Bylo by možné použít jinou/vhodnější metodiku?
6. Str. 135 a dále – Má autor nějakou hypotézu pro vyšší antibakteriální účinnost halogenovaných a nitro-sloučenin (typ **1**) proti SA a MRSA?
7. Str. 141 – Jaké jsou experimentální/vypočítané hodnoty logP sloučenin použitých jako standardy v případě určení antifungální a antibakteriální aktivity? Bylo by možné navrhnout na základě těchto dat potenciálně více aktivní molekuly za použití vypočítaných hodnot?
8. Diskuse – Jaké strukturální úpravy v předložených molekulách by autor navrhl pro další výzkum za účelem možného zvýšení antifungální a antibakteriální aktivity?

Závěr:

Předložená disertační práce je uceleným přehledem o problematice řešené autorem. Oceňuji formu jejího zpracování, ačkoli je zde možné najít některá drobná pochybení a překlepy, které je ovšem možné nalézt v každé práci obdobného typu. Autor vytvořil několik molekul, které se z pohledu biologického testování/SAR zdají být zajímavé vzhledem k jejich antifungální a antibakteriální aktivitě. Disertační práci v předložené podobě doporučuji k obhajobě.

V Hradci Králové 15. června 2013

doc. PharmDr. Kamil Musílek, Ph.D.