

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra Farmaceutické chemie a kontroly léčiv

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Oponent/ka: **PharmDr. Jan Zitko, Ph.D.**

Rok obhajoby: 2016

Autor/ka práce: **Michaela Jarošová**

Název práce:

Syntéza a biologické hodnocení nových takrin-tryptofanových derivátů

Rozsah práce: počet stran: 90, počet grafů: 0, počet obrázků: 10,

počet tabulek: 2, počet citací: 70, počet příloh: 0

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

Případné poznámky k hodnocení: Předložená práce popisuje syntézu a biologické hodnocení 21 nových sloučenin - hybridních molekul kombinujících derivát takrinu (inhibitor acetylcholinesterasy) a L-tryptofan. Práce má obvyklé členění. V teoretické části se studentka věnuje popisu Alzheimerovy choroby (AD) z hlediska její epidemiologie, patofyziologie a současné terapie. V souladu se zaměřením práce se studentka dále věnuje cholinergní teorii AD a podrobně popisuje strukturu lidské acetylcholinesterasy (AChE), která je místem zásahu předkládaných nových sloučenin. V teoretickém úvodu oceňuji popis strategie užití multipotentních léčiv (MTDLs; multi-target-direct ligands) a přehled studií zabývajících se kombinací různých farmakoforů za vzniku heterodimerních látek s vícečetným mechanismem účinku na AD.

V experimentální části je uveden popis syntézy a čištění cílových sloučenin, jejich charakterizace a metodika měření cholinesterasové aktivity. Výsledky měření jsou zpracovány tabelárně a řádně diskutovány.

Dotazy a připomínky:

- Finální sloučeniny nejsou charakterizovány co do čistoty (není HRMS ani elementární analýza). K případné další publikaci je toto nutné doplnit.
- str. 29 - Kondenzace k přípravě akridinového prekursoru je dle podmínek dvoustupňová (v prvním kroku odstupuje voda, ve druhém ethanol). Můžete uvést příslušný meziprodukt vznikající po prvním kondenzačním kroku?
- Vysvětlíte prosím, co je to silikagel upravený triethylaminem a proč jste tuto úpravu používali.

- Finální produkty 48-68 jsou uvedeny jako dihydrochloridy. Lze ze znalostí o bazicitě jednotlivých dusíkových atomů určit, které části molekuly jsou protonizovány? Mimochodem, s jakou jistotou lze tvrdit, že se jedná o soli? Teploty tání jsou poměrně nízké. Elementární analýza není k dispozici. A pokud se skutečně jedná o soli, proč jste se rozhodli testovat na biologickou aktivitu dihydrochloridy a nikoliv volné baze?
- str. 35 - Upřesněte tvrzení „Reakční směs byla následně extrahována ve směsi ethylacetát:voda (1:1).“ Jak toto bylo prováděno?
- V obecném experimentálu uvádíte, že přiřazení chemických posunů vychází ze standardních NMR experimentů (1H, 13C, 1H-1H COSY, 1H-13C HSQC, HMBC, DEPT). V interpretacích spekter však žádné přiřazení není.
- U sloučeniny 64 na str. 73 uvádíte, že se jedná o „šedý olej“, ale máte určenu teplotu tání.
- str. 78, sekce 3.2.1, řádek 4 - „hydrolyze acetylcholinu/butyrylcholinu“, správně má být acetylthiocholinu/butyrylthiocholinu
- V diskusi, tabulce 2, teoretickém úvodu a na jiných místech by měly být správně desetinné čárky, nikoliv tečky.
- Schéma 3 na str. 25 - ve struktuře melatoninu chybí indolový dusíkový atom.
- Promluvte prosím krátce k předpokládané úloze tryptofanové části ve vašich derivátech.
- V experimentální práci určujete selektivitu inhibitorů cholinesteras vůči AChE a BuChE. Z textu DP však přímo nevyplývá, zda je pro látky uvažované jako potenciální léčiva AD selektivita důležitá a pokud ano, ke kterému enzymu.

Přes uvedené drobné nedostatky konstatuji, že práce je dobře zpracována a doporučuji ji k obhajobě.

Celkové hodnocení: výborně, k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové dne 24.5. 2016

.....
podpis oponentky / oponenta