

Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Radomíra Jůzy “Výzkum duálních ligandů ovlivňujících 5-HT₃ a D₂ receptory“

Předložená disertační práce Mgr. Jůzy se zabývá velmi aktuálním tématem vývoje nových antipsychotik, a to s využitím nejnovějších poznatků a metodologií pro návrh léčiv. Práce je pojatá jako komentář čtyř tematicky homogenních publikací, z nichž jsou dvě rešeršního charakteru a slouží jako základ pro návrh nových kandidátních struktur odvozených od molekul aripiprazolu a kariprazinu. Navržené molekuly byly připraveny, podrobeny detailnímu studiu jejich farmakoterapeutického potenciálu a prezentovány ve dvou experimentálních pracích. Všechny zmiňované práce byly publikovány v renomovaných časopisech zaměřených na medicínální chemii a je zřejmé, že podíl doktoranda na jejich tvorbě byl zásadní.

Nad rámec publikovaných výsledků jsou v práci uvedeny též sloučeniny, které vznikly jako rozšíření publikovaných výsledků (**44-59**) a v rámci zahraniční stáže autora (**70-81**). Jedná se však o dílčí výsledky a v práci je uvedena jejich syntéza a informace, že se aktuálně nachází ve fázi *in vitro* testování.

V úvodní části autor sumarizuje současné poznatky o schizofrenii a přístupech k její farmakoterapii. Vzhledem k zaměření práce však považuji kapitolu *5.1.1 Ligandy zaměřené na více cílů* za velmi stručnou a myslím že by zasloužila více rozvést a porovnat jednotlivé možnosti designu. Cíle práce jsou jasně a srozumitelně definované. Diskusní část práce věcně popisuje design cílových struktur a jsou zde komentovány jednotlivé syntetické cesty vedoucí k cílovým strukturám. Právě k této části mám nejvíce výhrad:

- Autor v celé práci zaměňuje pojem nukleofilní substituce za nukleofilní adice (str. 32, 33, 41, 42, 46, 53, 56, 58).
- Na str. 57 je formulace že „sloučenina **80** byla připravena nukleofilním atakem **98** na **102**“ – nukleofilní atak není žádný typ reakce jedná se o elementární krok nukleofilní aromatické substituce.
- Na str. 58 je uvedeno kostrbaté tvrzení že “Sloučenina **107** byla připravena nukleofilní adicí alifatického aminu **98** na 4-(3-karbonitrilpropoxy)benzoovou kyselinu (**106**), která byla nejdříve aktivována pomocí oxalychloridu“ – Vhodnější komentář by byl že kyselina **106** byla převedena na chlorid a ten byl následně podroben nukleofilní substituci aminem **98**.
- Systematický název látky **100** je chybně uveden a měl by být 3,5-dimethyl-1*H*-pyrrol-2-karbaldehyd
- V českém názvosloví nelze používat předložky chloro-, bromo-, kyano- ale pouze chlor-, brom-, kyan-
- Pojmem „acyl kyseliny **106**“ je zřejmě myšlen chlorid kyseliny **106**
- Struktury látek obsahující difluorboranylovou (BF₂) skupinu **102**, **80**, **81** by bylo vhodné vyjádřit jako borátové komplexy nesoucí záporný náboj na atomu bóru

Bez chyb není ani část experimentální, kde lze jmenovat následující připomínky:

- Postrádám uvedení retenčních faktorů připravovaných látek na tenkovrstvé chromatografii.
- Větu „za podmínek chlazení ledem“ / „za chlazení ledem“ považuji za víceznačnou a doporučil bych spíše „za chlazení na ledové lázni“

- Systematický název látky **98** je uveden v anglické formě.
- Autor neuvádí správně názvy esterů. Dle českého názvosloví je u esterů správný název s pomlčkou tedy např.: ethyl-acetát.
- Nerozumím pojmu „správně čisté frakce“
- U produktů izolovaných jako pevné látky postrádám uvedení jejich teploty tání.
- V zápisu všech HRMS spekter jsou použity pojmy „Calc“ místo vhodnějšího *Vypočteno* a „najito“ místo vhodnějšího *Nalezeno*
- Několikrát je uvedeno že (*látka*) byla vysušena nad Mg_2SO_4 – látka byla vysušena pomocí Mg_2SO_4

Závěr práce uceleně shrnuje problematiku, které se doktorand ve svém studiu věnoval.

Práce je sepsána téměř bez překlepů, avšak obsahuje značné typografické nedostatky (chybějící mezery u některých citací, zdvojení závorek a zejména pak jednoznakové předložky na koncích řádků), řadu nepřesností u klasifikace organických reakcí a chybné názvy řady organických sloučenin. Celá práce tak působí značně nevyváženým dojmem, kdy na jednu stranu obsahuje plno hodnotných vědeckých výstupů, kde je evidentní velký kus odvedené práce, ale zároveň je sepsána tak, že pro čtenáře se stává jen těžko čtivou. I přes výše zmíněné nedostatky práci Mgr. Radomíra Jůzy

d o p o r u č u j i

k obhajobě jako podklad pro udělení vědecké hodnosti Ph.D.



Ing. Jan Bartáček, Ph.D.

Ústav organické chemie a technologie

Fakulta chemicko-technologická, Univerzita Pardubice

Dotazy k obhajobě a náměty k diskusi:

- Autor tvrdí že čistota výsledných struktur je základem pro možnost jejich aplikace. Nebylo by na místě stanovení čistoty pomocí elementární analýzy? Lze vyloučit obsah stopového množství reziduálních rozpouštědel na základě kombinace NMR a HPLC/MS technik?
- Design kandidátních struktur byl založen na propojení farmakoforů. Bylo by alespoň hypoteticky možné uvažovat o jejich fúzi či spojení? Jaká je limitace pro tyto přístupy?
- Jak spolehlivý je Guptaův algoritmus ve stanovení schopnosti prostupu látek hematoencefalickou bariérou?