

Oponentský posudek diplomové práce

Syntéza biologicky aktivních sulfonamidových derivátů jako potenciálních léčiv Alzheimerovy nemoci

Autorka práce: Bc. Marie Nevyhoštěná

Diplomová práce Bc. Marie Nevyhoštěné se zabývá syntézou, testováním rychlosti uvolňování a aktivity sulfonamidových derivátů jako potenciálních léčiv Alzheimerovy nemoci.

Po stručném úvodu následuje teoretická část práce obsahující informace o sulfonamidech a jejich biologických vlastnostech, metodách testování disoluce pevných lékových forem a jejich matematickém vyhodnocení. Obsahová náplň této kapitoly je čtivě napsaná a obsahuje pouze minimum typografických chyb či nepřesností.

Experimentální část je věnována nejprve popisu syntézy celkem dvaceti látek, z nichž většina jsou požadované sulfonamidy a zbytek meziprodukty jejich syntézy. Z těchto dvaceti látek je jedenáct dosud nepopsaných. Látky jsou charakterizovány pomocí ^1H , ^{13}C , ^{19}F NMR spektroskopie, bodem tání a elementární analýzou. Tato část je zpracována přehledně a ukazuje, že všechny látky byly připraveny v čisté formě. Za drobnou výtku lze považovat, že popis experimentů je svým stylem popisu spíše kombinací experimentální a diskusní části. V experimentální části bych očekával pouze úzce zaměřený popis experimentů bez dalších komentářů. Drobné výtky patří i k použitému popisu (např. kap 3.1.6.) „Pro syntézu této látky byla použita již připravená výchozí kyselina (2), která se skládá z (D)-valinu a 4-methylbensensulfonylchloridu“ nedává smysl. Kyselina se skládá z podjednotek .. a .., či kyselina připravená reakcí ... s Místo ethylacetát raději ethyl-acetát. Dále je podrobně a přehledně popsána metodika disolučních testů, testování biologické aktivity a určení typu inhibice.

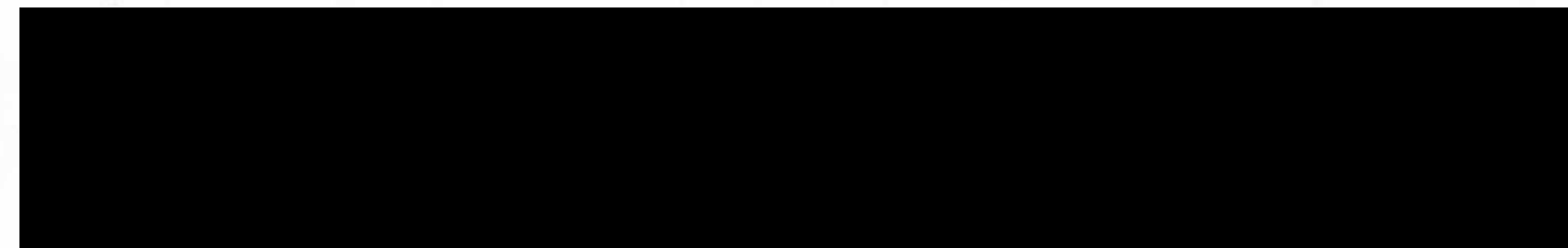
Finální kapitola práce shrnuje a rozebírá výsledky všech tří experimentálních částí. I tato kapitola je zpracována přehledně a lze vytknout pouze drobnosti jako používání laboratorní hantýrky „mizerná výtěžnost“.

Při čtení práce vyvstává několik otázek:

1. Podle jakého klíče byly voleny syntetizované sulfonamidy?
2. Jaká je skutečná struktura rozkladného produktu (Schéma 35)?
3. Proč syntéza hydrochloridů trvala tak dlouho (1 den)? Reakce musí proběhnout téměř okamžitě.
4. Není mi zcela zřejmý popsání principu gelovatění tablety opakující se v cyklech (gel-odmytí-gel-odmytí-..) – nejedná se spíše o kontinuální proces?
5. Je opravdu jisté, že zvlhlý střed tablety po jejím rozpadu ukazuje na uvolnění veškeré účinné látky (Str. 70 dole)? Nelze to určit exaktnější metodou?
6. Proč je první měření při disolučních testech (Graf 11) až po 10 minutách? V tomto případě by byly vhodnější kratší intervaly.
7. Jaký význam má uvádění absolutní sumy čtverců?
8. Jakým způsobem byly přiřazeny signály protonů v ^1H NMR spektrech i u strukturně komplikovanějších látek jako je 4e?
9. Poslední otázka je spíše filozofická. Má význam studovat disoluce z pevných lékových forem u látek, které nemají velkou biologickou účinnost?

Lze říci, že autorka splnila zadání práce. Dokázala přehledně zpracovat rešeršní část, vyvinout syntézu sulfonamidů, látky charakterizovat a u vybraných kandidátů provést požadované diluční testy a stanovit biologickou aktivitu. Po stránce rozsahu a kvality zpracování tak lze celou práci hodnotit jako zdařilou. Proto diplomovou práci Bc. Marie Nevyhoštěné doporučuji k obhajobě a hodnotím jí známkou:

výborně (A)



V Pardubicích dne 20. 5. 2022

doc. Ing. Jiří Váňa, Ph.D.
Ústav organické chemie a technologie
Fakulta chemicko-technologická
Univerzita Pardubice