



OPONENTSKÝ POSUDEK DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Marta Hylská

Název diplomové práce: Příprava karbamátů *R*-1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-3-(methylthio)propan-1-aminu a stanovení jejich inhibičních aktivit vůči enzymům

Vedoucí práce: doc. Ing. Vladimír Pejchal, Ph.D.

Konzultant práce: Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.

Oponent: RNDr. Karel Královec, Ph.D.

Předložená diplomová práce studentky Bc. Marty Hylské se zabývá syntézou, charakterizací a biologickým hodnocením 10 nových karbamátových inhibitorů vycházejících z *R*-1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-3-(methylthio)propan-1-aminu. Biologická část práce je zaměřena na stanovení inhibičních vlastností karbamátů vůči acetylcholinesteráze a butyrylcholinesteráze, stanovení typu inhibice a rozdělovacího koeficientu *n*-oktanol/voda.

Diplomová práce má celkem 117 stran, včetně seznamu použité literatury, který čítá 115 položek, z nichž naprostou většinu tvoří publikace v zahraničních impaktovaných časopisech. Diplomová práce má víceméně standardní členění. Text práce je však členěn do 12 hlavních kapitol, což může stěžovat orientaci v textu. Cíle diplomové práce jsou součástí úvodu.

Autorka diplomové práce si vybrala neobyčejně perspektivní oblast zkoumání: přípravu nových inhibitorů cholinesteráz a stanovení jejich inhibičních aktivit vůči těmto enzymům. Vzhledem k stoupající incidenci neurodegenerativních onemocnění, zvláště pak Alzheimerovy choroby se výzkum zaměřuje na hledání nových perspektivních látek, které dokážou zásahem do aktivity acetylcholinesterázy a butyrylcholinesterázy zpomalit průběh tohoto závažného onemocnění. Teoretická část diplomové práce je poměrně obsáhlá a podává komplexní přehled nejen o karbamátech, benthiazolech a cholinesterázách, ale také o inhibitech cholinesteráz, včetně jejich klinického využití. V experimentální části jsou přehledně popsány jednotlivé pracovní postupy, což dokládá, že si autorka osvojila řadu různorodých laboratorních metod.

Dosažené experimentální výsledky jsou doloženy řadou grafů a tabulek. Výsledky diplomové práce jsou pak shrnuty v diskuzi, která je členěna na syntetickou a biologickou část.

K diplomové práci mám tyto připomínky a dotazy:

- 1 V diskuzi porovnáváte Vámi testované karbamáty s rivastigminem, což je pochopitelné, protože se jedná o běžně používaný lék, přesto by bylo vhodné doplnit porovnání také o strukturně velmi podobné karbamáty, které uvádíte v teoretické části diplomové práce.
- 2 Na s. 97 uvádíte, že „*Nejvyšší hodnoty logP mají karbamáty č. 9 (4-chlorfenyl (1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-3-(methylthio)propyl karbamát) a 10 (4-fluorfenyl (1-(6-fluorbenzthiazol-2-yl)-3-(methylthio)propyl karbamát), a proto budou dobře propustné skrz membrány a bariéry*“. V tabulce č. 14 je však uvedeno, že nejvyšší hodnotu logP (4,96) má karbamát č. 6. Můžete tuto nesrovnalost objasnit?
- 3 V diplomové práci jste stanovovala také kinetické parametry inhibované a neinhibované reakce a následně určila typ inhibice. Ke stanovení kinetických parametrů inhibované reakce jste použila inhibitor č. 6. Na základě, jakých parametrů jste vybrala právě tento inhibitor? Platí Vámi zjištěný typ inhibice (kompetitivní), také pro acetylcholinesterázu?

Závěrem konstatuji, že předložená práce Bc. Marty Hylské splňuje všechna kritéria kladená na diplomovou práci. **Vzhledem k výše uvedenému doporučuji diplomovou práci k obhajobě a hodnotím ji klasifikačním stupněm:**

B

V Pardubicích dne 19.5.2023

RNDr. Karel Královec, Ph.D.