

## Návrh tématu pro dizertační práci v doktorském studijním programu na Farmaceutické fakultě MU

Specifikace formy studia: prezenční

Přesný a plný název programu: Farmaceutická chemie

Pracoviště: Ústav chemických léčiv

Vedoucí pracoviště: doc. PharmDr. Ing. Radka Opatřilová, Ph.D., MBA

Počet stipendijních míst: 1

### Téma dizertační práce

Design, syntéza a screening antimikrobiální a cytotoxické aktivity nových derivátů (thio)semikarbazidů a jejich cyklických analogů

### Anotace

Velký potenciál ve vývoji nových antimikrobiálních látek mají deriváty (thio)semikarbazidů a v poslední době často syntetizovaná cyklická analoga – deriváty thiadiazolu. Především 1,3,4-thiadiazoly vykazují široké spektrum aktivit (antibakteriální, antituberkulotický, antimykotický účinek), pravděpodobně díky N=C-S- strukturnímu fragmentu. Zároveň lze thiadiazolový kruh využít jako bioisosterní náhradu thiazolu, oxadiazolu, oxazolu, pyrimidinu či benzenu. Substituce těchto heterocyklů thiadiazolem obvykle vede ke zvýšení aktivity, protože atom síry zvyšuje liposolubilitu připravené sloučeniny a přítomnost mezoionického systému umožňuje thiadiazolům procházet přes buněčnou membránu, kde interagují s biologickými cíli [1]. Nejčastěji uváděným mechanismem působení těchto thiadiazolových derivátů je přímá inhibice enzymu enoyl-acyl-carrier protein reductasy [2]. Nejznámějšími thiadiazolovými deriváty s antimikrobiální aktivitou, které našly využití v léčebné praxi, jsou cefalosporinová antibiotika cefazolin, ceftazol, cefazedon a antiprotozoikum megalol. Kromě antimikrobiální aktivity vykazují deriváty těchto heterocyklů i účinky antivirové, antidepressivní, antihypertenzní, protizánětlivé, protinádorové, insekticidní, antikonvulzivní, analgetické a antioxidační působení [3]. V odborné literatuře je popsáno mnoho způsobů přípravy 1,3,4-thiadiazolů, nejčastěji je používána kysele katalyzovaná cyklodehydratace acylthiosemikarbazidů nebo oxidační cyklizace thiosemikarbazonů [4].

1) HAIDER, S. et al. 1,3,4-Thiadiazoles: A potent multi targeted pharmacological scaffold. Eur. J. Med.

**Masarykova univerzita, Farmaceutická fakulta**

Palackého třída 1946/1, 612 00 Brno, Česká republika

T: +420 541 562 801, E: info@pharm.muni.cz, www.pharm.muni.cz

Bankovní spojení: KB Brno-město, ČÚ: 85636621/0100, IČ: 00216224, DIČ: CZ00216224

V odpovědi, prosím, uvádějte naše číslo jednací.

Chem. 2015, 92, 156-177. 2) ŠINK, R. et al. Design, Synthesis, and Evaluation of New Thiadiazole-Based Direct Inhibitors of Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (InhA) for the Treatment of Tuberculosis. J. Med. Chem. 2015, 58 (2), 613-624. 3) JAIN, A.K. et al. 1,3,4-thiadiazole and its derivatives: a review on recent progress in biological activities. Chem. Biol. Drug Des. 2013, 81 (5), 557-576. 4) HU, Y. et al. 1,3,4-Thiadiazole: Synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry. Chem. Rev. 2014, 114 (10), 5572-5610.

## Předběžné cíle

1) optimalizace struktury nově navržených derivátů (thio)semikarbazidů a jejich cyklických analogů pomocí molekulově modelovacích studií; 2) vyvinutí efektivního syntetického postupu pro přípravu těchto derivátů; 3) strukturní analýza a stanovení základních fyzikálně-chemických vlastností připravených sloučenin; 4) in vitro testování jejich antimikrobiální aktivity a cytotoxicity; 5) QSAR studie ze získaných dat a případná následná optimalizace struktury

## Návaznost na projektovou podporu

- informace o napojení na grantový projekt: V současnosti je nový grantový projekt s touto tématikou připravován k podání.
- informace o dostupnosti úvazku nebo projektového financování (nad rámec stipendia MU): Finance nad rámec stipendia MU je možné získat z programu specifického výzkumu podáním studentského výzkumného projektu Grantové agentury Masarykovy univerzity (GAMU).

## Stručné požadavky na studenta dle stávajících požadavků oborové rady

- publikační aktivita: Zkušenosti s publikováním odborných textů a předchozí aktivní účast na konferencích jsou vítány. Student musí být před dokončením studia autorem minimálně 2 prací v časopisu s impakt faktorem (z toho minimálně 1krát prvoautorem práce v časopisu s impakt faktorem).
- informace o povinné zahraniční stáži: Zahraniční stáž je vyžadována v souhrnné době alespoň jeden měsíc. Místo a termín zahraniční stáže budou upřesněny na začátku studia při tvorbě individuálního studijního plánu studenta. Možnosti zahraničního pobytu viz v informacích o školiteli – mezinárodní spolupráce.
- míra zapojení do výuky na fakultě: podíl na praktické výuce pregraduálních studentů u předmětů vyučovaných na ÚCHL (např. cvičení z Organické chemie, cvičení z Farmaceutické chemie II)

- znalost Aj (specifikovat dané nároky): Znalost AJ slovem i písmem je vyžadována (Student se musí umět orientovat v odborné literatuře v AJ).

## Informace o školiteli

Jméno a příjmení s tituly: Mgr. Petr Mokřý, Ph.D.

- publikační aktivita školitele: počet publikací ve Web of Science: 18, h-index: 6
- úspěšnost v projektových soutěžích (řešené grantové projekty): 3x řešitel, 1x spoluřešitel grantů IGA VFU Brno (IGA VFU č. IG335041-41/2003/FaF, IGA VFU č. IG355028-28/05, IGA VFU č. 164/2008/FaF, IGA VFU Brno č. 75/2012/FaF); 3x garant projektů IMA VFU Brno (IMA VFU-2014-FaF-07, IMA VFU-2015-FaF-13; IMA VFU-2015-FaF-16); člen řešitelského týmu projektu MUNI/A/1682/2020
- mezinárodní spolupráce (event. s možností stáže studenta): Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Slovenia; Salamanca Institute for Biomedical Research (IBSAL), University of Salamanca, Spain; Institute of Chemistry, Faculty of Science and Technology, University of Silesia in Katowice, Poland; Faculty of Pharmacy, Comenius University in Bratislava, Slovakia
- počet aktuálně vedených doktorských studentů školitele: 0
- počet úspěšných absolventů školitele a jejich následné působení: 3 absolventi; 2x odborný asistent na FaF MU; 1x – manager fyzikálně chemických laboratoří kontroly a jistění jakosti ve farmaceutické firmě