

Masarykova univerzita

Fakulta Přírodovědecká fakulta MU
Habilitační obor Organická chemie

Uchazeč Mgr. Kamil Paruch, Ph.D.
Pracoviště Přírodovědecká fakulta MU
Habilitační práce New organic compounds with targeted biological activity

Oponent Prof. RNDr. Milan Pour, PhD.
Pracoviště Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta

Text posudku (rozsah dle zvážení oponenta)

Jednotlícím prvkem předložené habilitační práce je příprava nových, specificky substituovaných heterocyklů a studium jejich biologické aktivity. Hlavní část je věnována *ortho*-kondenzovaným heterocyklům jako inhibitorům kináz, dále se kandidát zaměřil na nová analoga nukleosidů a dehydroaltenusinu. Motivace autora k tomuto výzkumu vyplývá ze schopnosti zmíněných látek interagovat s enzymy, které hrají nezastupitelné role v buněčném dělení. Látky, které tyto enzymy ovlivňují, tak mohou být využitelné v medicíně, především v protinádorové terapii.

Habilitační práce, napsaná v anglickém jazyce, je založena na 12 publikacích v impaktovaných časopisech (z toho jedna zasláná k posouzení) a jednom mezinárodním patentu. Její hlavní částí je popis cílů a obsahu práce na ca 20 stránkách (kapitola Aims and scope of the work). Autor nejprve stručně shrnuje stav poznání se zaměřením na vlastnosti kináz a výčet klinicky využívaných látek, a dále se věnuje shrnutí vlastního přínosu, který je rozdělen do pěti částí. První tři části jsou zaměřeny na *ortho*-kondenzované heterocykly, inhibující vybrané typy kináz, založené na pyrazolopyrimidinu a furopyridinu, čtvrtá část pojednává o nových nukleosidových analozích a v poslední, páté části, je zmíněna příprava analog fungálního metabolitu inhibujícího DNA polymerázu α , dehydroaltenusinu. Úvodní kapitolu následují zmíněné kapitoly 1-5 s detailním popisem výsledků, jedná se o přetištěné kopie výše zmíněných původních prací.

Je nepochybné, že specificky substituované heterocykly byly a zřejmě i do budoucna budou neustálým zdrojem nových látek s biologickou aktivitou. Není proto divu, že v dnešní době, ve které je slovo aplikace skloňováno ve všech pádech, je výzkum v této oblasti široce praktikovaný. Další pobídkou k práci v této oblasti jsou katalytické vlastnosti komplexů, především tranzitních kovů, které umožňují efektivní přístup k celé řadě látek se substitucemi, obtížně dostupnými či nedostupnými metodami klasické organické chemie. Lze tak konstatovat, že Dr. Paruch si zvolil aktuální tematiku pro další práci, byť je nutné současně i říci, že zájem o pyrazolopyrimidiny byl určen jeho působením ve výzkumu farmaceutické firmy. Na druhou stranu, publikace z několika posledních let přesvědčivě dokazují, že ve své současné pozici nastoupil na samostatnou dráhu.

Po věcné stránce je u tohoto typu prací obvykle zvykem konstatovat, že výsledky již prošly kvalifikovaným recenzním řízením. Protože nemám důvod o tom pochybovat, budu komentovat pouze ty výsledky, které si, podle mého názoru, zasluhují zvláštní pozornost. Jako první stojí za zmínku deriváty pyrazolopyrimidinu, kde ladění substituce umožnilo přípravu dinaciklibu, látky s fantastickou *in vitro* aktivitou (1 nM) proti kináze CDK2, která je v současnosti ve fázi III klinických zloušek proti chronické lymfatické leukémii. Vzhledem k podobnosti ve struktuře jednotlivých kináz umožnila další variace substituce na stejném skeletu i vývoj látek s aktivitami v řádech jednotek nM proti kinázám CHK1 a PIM1. Dále bych vyzdvihl vyvinutou strategii pro přípravu karbocyklických C-nukleosidů s různými typy

substituce pomocí funkcionalizace dvojných vazeb norbornadienu. Obecně předložená habilitační práce shrnuje značné množství výsledků, které i přes jednotící prvek biologicky aktivních heterocyklů působí lehce nesourodým dojmem. Podle mého názoru není nutné v rámci habilitační práce komentovat takové množství publikací, postačila by volba 5-7 prací, úžeji sjednocených např. problematikou substituce pyrazolopyrimidinového skeletu a jejího vztahu k biologické aktivitě. K této tématice se vztahuje 8 publikací, což je více než dostačující.

Po formální stránce je práce napsána relativně srozumitelně, s přehledným členěním. Čtenáři je zřejmé, jaké byly cíle a východiska autora a jakým směrem se ubíral při hledání odpovědí na položené otázky. Přece jen si ale neodpustím konstatování, že 375 stran expanduje práci do (alespoň pro recenzenta) odstrašujících rozměrů. Jednotlivé části habilitační práce označené jako Part 1-5 jsou přitom vlastně kopie původních prací, převedených do stejného formátu, v jakém je napsána kapitola Aims and scope, včetně experimentálních částí. Kandidát by ušetřil dost místa i času, kdyby jednoduše použil kopie původních prací v publikované podobě, která je daleko kondenzovanější. Za nejpodstatnější část tak jako tak považuji dvacetistránkovou úvodní kapitolu (Aims and scope), ve které je nejprve shrnut stav řešené problematiky a dále uvedeny nejdůležitější výsledky předkládaných prací s přínosem uchazeče. Považoval bych proto za vhodnější rozčlenit tuto část na Úvod (stav problematiky, formulace cílů) a Výsledky s komentářem (stručné shrnutí vkladu kandidáta, omezené na nejdůležitější výsledky a jejich diskusi). V tomto smyslu mohl být komentář kandidáta o něco širší; značně by to usnadnilo práci recenzentů, neboť přečíst detaily dvanácti původních prací a jednoho patentu vyžaduje neúměrné časové náklady.

Další formální poznámka:

1. Table 1 na str. 72 a Table 2 na str. 75 jsou identické, Table 1 tak neodpovídá textu na str. 73.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce (počet dotazů dle zvážení oponenta)

1. Vzhledem k velkému počtu spoluautorů na některých publikacích by bylo vhodné krátce komentovat vlastní podíl. Týká se to především publikací, kde kandidát není prvním ani korespondujícím autorem.
2. Je-li to možné, určitě by bylo zajímavé se více dozvědět o původu knihovny pyrazolopyrimidinů. Do jaké míry tato práce navazovala či byla inspirována publikací Williamsona a kol. (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 863)?
3. V duchu předchozího dotazu, jakým způsobem uchazeč dospěl k furopyridinům?

Závěr

Habilitační práce Kamila Parucha „New organic compounds with targeted biological activity“ *splňuje* požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Organická chemie.

Hradec Králové, dne 6. června 2016

Milan Pour