

Oponentský posudek na disertační práci Mgr. Václava Zimy: „Příprava inhibitorů chřipkové neuraminidasy a polymerasy“.

Ve své doktorské disertační práci se Mgr. Zima zabýval novými potenciálními inhibitory chřipkové neuraminidasy a RNA-dependentní RNA polymerasy, studiem struktura vs biologická aktivita flavonoidů jako inhibitorů polymerasy a zejména přípravou peptidomimetik s oligobenzamidovým strukturním motivem jako inhibitorů PA-PB1 protein-proteinové interakce.

Disertační práce začíná rešeršní částí, ve které autor na 40 stranách představuje jednotlivá dílčí témata nutná k pochopení disertační práce, konkrétně životní cyklus viru, protein neuraminidasu, oseltamivir jako antivirotikum sloužící k inspiraci v první části disertační práce, mechanismus jeho účinku, RNA-dependentní RNA polymerasu a s poslední částí práce související peptidomimetika. Úvodní část je doplněna přehledem metod pro screening inhibitorů vyvinutých na školícím pracovišti UOCHB AV. V teoretické části je citováno 119 odkazů, vesměs přehledných prací.

Následuje část výsledky a diskuse, která je rozdělena na tři hlavní podkapitoly, které jsou jasně vymezené již v kapitole cíle práce a následně v úvodu ke kapitole Výsledky a diskuse. První podkapitola pojednává o C-5 modifikacích oseltamiviru. Zde doktorand přispěl zejména syntézou příslušných terminálních alkyňů pro CuAAC dipolární cykloadice, které následně provedl s azidoderivátem oseltamiviru. V práci je následně shrnuté vyhodnocení biologické účinnosti připravených derivátů a jejich porovnání s paralelně připravenými látkami ve skupině školitele. V rámci druhé podkapitoly doktorand připravil sérii flavonoidů s různým počtem methylových skupin a produktů jejich přesmyku. Velmi dobrou účinnost dle IC50 vykazoval především luteolin. Aktivity jednotlivých látek byly naměřeny kolegy ze skupiny, doktorand diskutuje ve své práci dostatečně vztah struktura vs aktivita. Nejrozsáhlejší je třetí část, ve které se doktorand věnoval syntéze celé řady nízkomolekulárních inhibitorů PA-PB1, dále připravoval pro stejný účel řadu hexapeptidů a dekaeptidů. Na tomto místě oceňuji řadu pokusů o optimalizaci struktury peptidů i s využitím cyklizačních reakcí. Účinnost připravených látek byla následně srovnávána s favipiravirem, který je využíván v lékařské praxi.

Následuje velmi dobře zpracovaná experimentální část. Veškeré syntetizované látky jsou charakterizované pomocí NMR technik, hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením. U pevných látek postrádám body tání, jejichž absence je zvláštní hlavně u látek čištěných krystalizací, jako například u příslušných substituovaných močovín. Látky jsou v experimentální části řazené dle čísel, což s ohledem na jejich velké množství a různorodost považuji za vhodné, stejně jako doplnění často složitých (a správných) systematických názvů příslušnými vzorci.

Celkově práci hodnotím jako komplexní dílo zahrnující jak design a přípravu, tak výsledky testování série nových biologicky aktivních látek. Spektrum látek je velmi široké od jednoduchých intermediátů či produktů po dekapeptidy vyžadující zvláštní syntetický přístup. Práce je na dobré grafické úrovni, obrázky jsou přehledné a snesou nejpřísnější kritéria požadavků časopisů z oblasti medicínální a organické chemie. Práce je napsána dobrou angličtinou, velmi pečlivě a přehledně a bez závažných chyb a překlepů.

K doktorské práci mám následující připomínky, které však rozhodně nesnižují její kvalitu:

1. K otázce nomenklatury mám dvě připomínky, na straně 43 nesprávné zařazení lokantů v názvech cyklického sulfonu **25** a 2-hydroxymethylpropan-1,3-diolu (platí i pro angličtinu). Skupina „*tert*-butoxy“ není složený substituent a neměl by být v závorkách jako v řadě názvů v experimentální části.
2. U látky **103** je zmíněn výskyt dvou rotamerů při měření NMR spektra. ¹H NMR spektrum prezentované v práci však obsahuje pouze jednu sadu signálů.
3. V popisku schématu 12 chybí síra u podmínek pro reakci ad (v).

Následující dotazy jsou podkladem pro zahájení diskuse:

4. Na straně 48 autor tvrdí, že provedl pouze tetra a penta-methylaci látky **18**. Látky však byly izolovány pouze ve výtěžcích 9 % a 6 %, což svědčí o tom, že za reakčních podmínek vznikala směs methylderivátů a dva zmíněné deriváty **75** a **76** se zrovna podařilo izolovat. Autor uvádí, že v literatuře selektivní methylace zatím nebyla popsána. Bylo by možné navrhnout a otestovat vhodnou selektivní metodu, např. volbou vhodné báze?
5. Plánuje se v oblasti flavonů a jejich derivátů nějaké pokračování screeningu?
6. Jaký je mechanismus deprotektce 4-hydroxybenzylové částice znázorněný na obrázku 36 pro konkrétní situaci v molekule **209**. Nebyla uvažována při syntéze látky **209** jiná než „*boc*“ chránící skupina, která by pro odchránění nevyžadovala kyselé prostředí?

Závěrem konstatuji, že předkládaná práce představuje komplexní dílo, které přináší významné výsledky z oblasti medicínální a organické chemie a splňuje veškeré požadavky na doktorské práce. Výsledky práce jsou zatím obsažené ve dvou publikacích v impaktovaných časopisech, v obou je doktorand prvním autorem. Ten v práci jednoznačně prokázal schopnost samostatné vědecké činnosti. Rád proto konstatuji, že práce představuje kvalitní podklad pro další řízení k získání titulu Ph.D

a práci **doporučuji** k obhajobě.

V Praze 12. 4. 2021

Prof. Ing. Radek Cibulka, Ph.D.
Vysoká škola chemicko-technologická v Praze