

**Posudek Ph.D. Thesis Radima Nencky**  
**Carbocyclic analogues of nucleosides and nonnucleoside inhibitors**  
**of thymidine phosphorylase**

Disertační práce Radima Nencky se zabývá dvěma tématy především z oblasti chemie různě substituovaných pyrimidinových a imidazolových heterocyklů s cílem připravit inhibitory thymidinfosforylasy (TP).

První téma se týká vypracování nových syntetických postupů pro přípravu dosud nepopsaných bis(hydroxymethyl)cyklohexanových derivátů heterocyklů jako výrazně modifikovaných karbocyklických C-glykosidů, resp. nukleosidů. Druhé téma je věnováno přípravě halogeny, alkyly a aryly substituovaných derivátů uracilu, a bylo zvoleno na základě dřívějších informací, že některé deriváty 5-chloruracilu substituované v poloze 6 (viz citace 117b) jsou účinnými inhibitory TP. Rozsáhlý přehled literatury s více než 200 citacemi, který je součástí disertace a dokonce přesahuje její tématický rámec, svědčí o aktuálnosti výzkumu modifikovaných nukleosidů - o velké mezinárodní konkurenci v něm - a také o autorově dobré orientaci v dané oblasti chemie. .

Disertační práce prezentuje v rozsáhlé experimentální části přípravu několika desítek nových sloučenin, u nichž byla předpokládána inhibice TP. V rámci prvního tématu disertace byly syntetizovány cyklohexanové a cyklohexenové deriváty heterocyklů (pyrimidinu a imidazolu) geminálně substituované hydroxymethylovými skupinami v alicyklické části molekuly. Syntéza těchto pseudonukleosidů (mezi nimi spironukleosidů) byla řešena pečlivě vypracovanými originálními postupy. Okolnost, že připravené sloučeniny nevykazují inhibiční aktivitu, nesnižuje přínos experimentální práce pro chemii.

Druhé téma disertační práce bylo úspěšně ukončeno přípravou série inhibitorů TP na bázi uracilu substituovaného jednak v poloze 5 chlorem nebo bromem a v poloze 6 řadou cyklických aminů, jednak v poloze 6 halogenem a v poloze 5 alkyly nebo aryly. Při jejich přípravě autor obratně využil snadno přístupný 6-chloruracil i selektivní reaktivitu 5,6-dichloruracilu a metodiku odpovídající současné praxi. Relativně velký počet získaných sloučenin umožnil přijatelné zhodnocení vztahu mezi jejich strukturou a biologickou aktivitou, jak je u vedeno v závěru disertační práce. Struktury vesměs všech popsáných sloučenin jsou přesvědčivě charakterizovány.

Disertační práce je sepsána až na výjimky celkem přehledně a srozumitelně v anglickém jazyce. Výrazně přispívá k rozvoji chemie uracilu a karbocyklických nukleosidů. Výsledky biologických testů naznačují další možný vývoj účinných inhibitorů thymidinfosforylasy. Část disertace byla již se spolupracovníky uveřejněna ve dvou publikacích v časopise *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2006) a *J. Med. Chem.* (2007).

*Připomínky a dotazy*

1. Str. 35 a 48: konfigurační symbol D nebo L se má psát tzv. kapitálkou.
2. Str. 49 Obr. 16: Mezi A a B není vidět rozdíl, u C jen velmi nezřetelně.
3. Str. 59, poslední věta Vysvětlení rozdílné reaktivity není přesvědčující a jediné, lze uvažovat i o jiném.
4. Str.61: Jaká je představa o mechanismu reakce sloučeniny 346 se sloučeninou 340 v přítomnosti  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  ?
5. Str. 64: Schéma 49: Látka 377 není produkt oxidativní degradace, ale oxidace. Tato oxidace není nijak překvapující za daných podmínek ve schématu.
6. Problém při pokusu o odchránění sl. 360 bylo možno očekávat i co se týká produktů.
7. Jsou sloučeniny 392 a 394 v literatuře popsány?

## *Závěr*

Disertační práce Radima Nencky má požadovanou formální i odbornou úroveň. Přináší nové poznatky zvláště z oblasti modifikovaných nukleosidů a jejich inhibičních účinků, a její část byla již publikována v mezinárodních časopisech. Autor disertace prokázal schopnost a připravenost k samostatné vědecké činnosti. Na základě výše uvedených důvodů doporučuji přijetí předložené disertační práce k obhajobě podle par. 47, odst. 4 zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách a dle Studijního řádu PřF UK v Praze.

V Praze dne 8. listopadu 2008

Prof. RNDr. Miloslav Černý, DrSc.