

ÚSTAV ORGANICKÉ CHEMIE A BIOCHEMIE  
AKADEMIE VĚD ČESKÉ REPUBLIKY, v.v.i  
166 10 Praha 6, Flemingovo n. 2

**Posudek školitele na disertační práci Mgr. Radima Nencky  
„Carbocyclic analogues of nucleosides and nonnucleoside inhibitors of thymidine  
phosphorylase“**

Předložená disertační práce byla vypracována na Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky, v.v.i. ve výzkumném týmu prof. RNDr. Antonína Holého, Dr.Sc., Dr.h.c.mult. v rámci programu vývoje nových látek s virostatickým nebo kancerostatickým účinkem.

Zadáním této práce byla syntéza cyklohexanových karbocyklických C-nukleosidů jako potenciálních virostatik nebo cytostatik. Autor nejprve otestoval postup spočívající v postupné výstavbě heterocyklické báze. Protože tento syntetický přístup se vyznačoval nízkými výtěžky a obtížnou separací meziproductů, vypracoval syntetické přístupy založené na přímém spojení cyklohexanového skeletu s bází. Připravil tak řadu analogů karbocyklických C-nukleosidů. Syntetizoval rovněž několik karbocyklických analogů hydantocidinu. Žádná z těchto připravených látek však nevykazovala významnější protivirovou a cytostatickou aktivitu. Při řešení optimálních syntetických přístupů ke karbocyklickým C-nukleosidům autor připravil několik 5,6-substituovaných uracilových derivátů, které vykazovaly nezanedbatelnou inhibiční aktivitu vůči thymidinofosforylase. Syntéza dalších uracilových derivátů s potenciálním inhibičním účinkem se stala novým prioritním cílem disertační práce. Mgr. Nencka syntetizoval velkou serii těchto derivátů. Při hledání optimálních postupů pro přípravu jak uracilových derivátů, tak i karbocyklických analogů se autor soustředil zejména na účelné využití organokovových derivátů 2,4-dimethoxypyrimidinů. Převážná většina připravených uracilových derivátů vykazovala inhibiční aktivitu vůči thymidinofosforylase, a některé z nich významnou. Na základě vyhodnocení získaných výsledků učinil disertant závěry o vztahu mezi substitucí uracilového cyklu a inhibiční aktivitou. Výsledky práce byly prezentovány na dvou mezinárodních konferencích a byly předmětem dvou článků v renomovaných zahraničních časopisech.

Mgr. Radim Nencka prokázal, vedle perfektně odvedené experimentální práce, schopnost výtečně prezentovat výsledky své práce, což dokumentuje nejen předložená disertační práce, ale i článek v prestižním Journal of Medicinal Chemistry a cena za nejlepší prezentaci na mezinárodní konferenci Chemistry of Nucleic Acid Components (Český Krumlov, 8. – 13. června 2008). **Proto doporučuji předloženou disertační práci přijmout jako podklad pro řízení podle §47, odst.4 Zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách) k udělení titulu PhD.**

V Praze dne 24. listopadu 2008.

Ing. Hubert Hřebabecký, CSc.