

Oponentský posudek doktorské disertační práce
Mgr. Ondřeje ŠTĚPÁNKA
„Příprava biologicky aktivních látek s chinazolinovým skeletem“

AIDS představuje vážný zdravotní problém lidstva a hledání látek, které by byly schopny průběh této choroby ovlivnit, je dlouhodobě jednou z výzev pro výzkum. Je známa pestrá škála strukturních typů látek, které tím nebo oním mechanismem interagují s virem HIV.

V disertační práci Mgr. Ondřej Štěpánek vycházel z předchozích výsledků pracoviště, kde byl jako nadějná látka identifikován 2,4- disubstituovaný chinazolin vzorce **XV**, který působí tím, že zabraňuje výstavbě kapsidy viru HIV-1. Cílem práce bylo jednak zlepšení účinnosti chinazolinů pomocí variace substituce shora uvedené látky, 2-pyridyl-4-arylaminochinazolinu, jednak zvýšení rozpustnosti připravovaných sloučenin. Jedná se tedy v zásadě o klasický scénář studie v medicíně: na základě biologického skríningu připravených látek autor upravoval substituci v další sérii připravovaných sloučenin, a tento postup několikrát opakoval.

Práce má standardní členění do kapitol. Přehledně zpracovaná literární část jednak podává přehled stavu bádání v zápasu s AIDS, jednak uvádí přehled informací o chinazolinech. Jsou popsány vlastnosti chinazolinů, jejich reaktivita, je podán přehled biologicky aktivních chinazolinů zahrnující jak alkaloidy tak i syntetická léčiva. Přehledně jsou rovněž popsány a zhodnoceny syntetické přístupy vedoucí k chinazolinům. Následuje přehledně členěná kapitola s výsledky, experimentální část, shrnutí a seznam citované literatury.

Vzhledem ke strategii syntetické práce, tj. opakované syntéze sérií chinazolinů s variující substitucí autor zvolil známé syntetické postupy spočívající v přípravě 4-chlorchinazolinů jako klíčových intermediátů. Tyto sloučeniny připravil postupy přes chinazolony buď z amidů antranilových kyselin reakcí s acylchloridy a následnou bazickou cyklokondenzací, nebo z esterů antranilových kyselin reakcí s nitrily v přítomnosti HCl. Reakcí chlorderivátů s aminy potom získal všechny sloučeniny pro biologické testování. Látku **102** autor připravil s vynikajícím výsledkem aplikací Buchwaldovy - Hartwigovy aminace, což otvírá efektivní cestu k přípravě dalších derivátů. V těch případech, kdy výchozí látky nebyly komerčně dostupné, je musel sám syntetizovat. Autor připravil rovněž příslušné pyrimidiny s analogickou substitucí a se zachovanou účinností. Byly rovněž nalezeny látky, které pravděpodobně účinkují jiným mechanismem, než je vazba na CA-CTD.

Mgr. Štěpánek připravil celkem 71 cílových molekul a velké množství potřebných intermediátů. Byl identifikován pravděpodobný farmakofor, 4-(arylamino)-2-arylchinazolin. To, že se vznešené zadání (vysoká účinnost i rozpustnost) nepodařilo zcela naplnit nepovažuji za selhání autora, spíše za běžnou

situaci v medicínálním vývoji, při níž se nicméně vygeneruje množství užitečných informací využitelných v dalším výzkumu.

Mgr. Štěpánek prokázal, že je pracovitý, že zvládl pestrou škálu experimentálních technik a fyzikálně chemických metod, a že je schopen samostatné tvořivé práce. Ačkoliv to autor výslovně neuvádí, citace 9 odkazuje na článek v *J. Med. Chem.* (nyní ahead of print), který zahrnuje i některé výsledky autora. Nahlédnutí do SciFinderu ukazuje, že tématu disertace se týkají i 3 patentové přihlášky (PCT WO a EPA), jichž je spoluautorem, a že se podílel i na přehledovém referátu a třech původních sděleních v dobrých impaktovaných časopisech.

Autor sepsal práci téměř bez chyb, zjevně s velkou pečlivostí. O tom svědčí skutečnost, že rukopis neobsahuje téměř žádné překlepy (vsvětlit/str. 64, připravená/str. 78), a že schémata (42), obrázky (9) a vzorce jsou prezentovány vícebarevně, což zvyšuje přehlednost. Naproti tomu v autoreferátu je překlepů více, viz např. str. 6 dole: „bylo připraveno sedm sérií a jednu sérii“, „fotoafitních“; obdobně str. 7 nahoře „rozpust“.

K práci mám několik poznámek/dotazů:

- 1) Proč nejsou v práci diskutovány i 2-(4-pyridyl)-chinazoliny uvedené ve zmíněném článku v *J. Med. Chem.*? Připravoval je někdo jiný?
- 2) K názvosloví: proč se vyhýbáte názvu pyridyl? Nebylo by vhodnější nazývat připravené chinazoliny alternativním způsobem, např. u **61** 4-fenylamino-2-(3-pyridyl)chinazolin místo *N*-fenyl-2-(pyridin-3-yl)chinazolin-4-amin? Doporučoval bych psát spíše antranilová bez h; na str. 49 je „antranilamidů“ i „antranilamidu“.
- 3) Nevznikl při syntéze látky **68** i isomerní produkt?
- 4) Proč nebyly některé látky, které se jevíly nadějně v AlphaScreen testu, testovány rovněž v tkáňových kulturách? Jedná se o chinazoliny **82, 94, 95, 117-119**, a pyrimidiny **134 a 135**.

Závěrem shrnuji, že disertační práce zahrnuje množství původních výsledků, které již byly (pravděpodobně částečně) publikovány. Disertační práce Mgr. Štěpánka splňuje požadavky na tyto práce kladené, a doporučuji ji proto bez výhrad jako podklad k dalšímu řízení k udělení vědecké hodnosti Ph.D.

Doc. Ing. Josef Hájíček, CSc.



Nehvizdy, 30. prosince 2015