



Posudek oponenta na disertační práci Mgr. Ondřeje Štěpánka s názvem „Příprava biologicky aktivních látek s chinazolinovým skeletem“

Disertační práce Ondřeje Štěpánka je příspěvkem do oblasti vývoje nových léčiv a to metodou strukturní variace. Na základě otestování knihovny cca 70 000 sloučenin ve spolupracující laboratoři v Heidelbergu byla vybrána jako perspektivní struktura 2-arylchinazolinů, které by mohly být inhibitory skládání kapsidy viru HIV-1. Cílem práce bylo nalézt deriváty, které by byly dostatečně rozpustné ve vodě a současně byly dostatečně aktivní. Ve výsledku připravil disertant několik desítek nových sloučenin; zaměřil se na derivatizaci chinazolinového skeletu, arylu připojeného do polohy 2 a aminoskupiny v poloze 4. Poslední typ sloučenin byl odvozen i od pyramidového skeletu. Připravené sloučeniny byly hned testovány na svoji aktivitu a podle výsledků testů a dosažené rozpustnosti buď syntetická práce v dané řadě pokračovala, nebo se disertant věnoval jiným modifikacím. Disertace je tak typickou vyhledávací studií běžnou v medicíně chemii. Z hlediska rozvoje organické chemie nepřináší omračující nové reakce nebo nové postupy, ale je poctivě odvedenou syntetickou prací. I když se nepodařilo připravit dostatečně aktivní inhibitor cílového enzymu a také zvýšení rozpustnosti nebylo příliš úspěšné, považuji předloženou disertační práci za dostatečně kvalitní, aby Mgr. Štěpánek mohl postoupit k její obhajobě.

Po formální stránce splňuje disertace všechny nároky na ni kladené. Teoretická část se mi velice líbila, poskytla kvalifikované, logicky utříděné informace o současném stavu výzkumu ve studované oblasti. Tato část disertace jednoznačně dokládá, že disertant výborně analyzoval údaje z literatury a uspořádal je do čtivého odborného textu. Kapitola Výsledky a diskuse je uspořádána poměrně přehledně, text je doprovázen přiměřeným počtem schémat v dobré grafické úpravě. Obsáhlá Experimentální část je zpracována pečlivě a jednotlivé sloučeniny jsou charakterizovány a identifikovány způsobem obvyklým.

Nicméně se neubráním drobným připomínkám. Šipka ve schématu 7 (s. 40) se používá pro rovnováhy a ne pro rezonanční struktury, formulace „látky nesoucí v poloze 2 fenolovou skupinu“ na s. 77 není nejšikovnější podobně jako „dusík v poloze 4“ na s. 83. I když jsou látky číslovány postupně v celé práci, jsou místa, která překvapí. Např. po látce 31 se na začátku další kapitoly objeví v textu látky 90 - 102 s odkazem na kapitolu, která o nich pojednává. Chápu, že je to dáno tím, že se syntéza řídila výsledky biologických testů, ale napomohl by vložený seznam připravených látek se vzorci a čísly.

V diskusi prosím o odpovědi na následující otázky:

Jaká vlastně byla aktivita látky **XV**, která byla strukturním modelem pro celou práci?

Je známá struktura aktivního místa CTD CA proteinu a strukturní požadavky pro malé molekuly a jejich účinnou interakci s proteinem?

Závěr

Mgr. Ondřej Štěpánek prokázal, že je schopen samostatné vědecké práce a jeho publikační aktivita je na požadované výši, proto podle §47, odst. 4, zákona č. 111/1998 Sb. o vysokých školách jednoznačně doporučuji přijmout jeho disertační práci k obhajobě.

V Praze dne 19.1.2016

Prof. Ing. Jitka Moravcová, CSc.