

## Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova universita

Přírodovědecká fakulta

Uchazeč: Mgr. Kamil Paruch, PhD.

Pracoviště uchazeče: Přírodovědecká fakulta MU

Název habilitační práce: *New organic compounds with targeted biological activity*

Oponent: Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.

Pracoviště oponenta: Zentiva, k.s.; VŠCHT v Praze

### Text posudku:

Mgr. Kamil Paruch předložil jako podklad pro habilitační řízení práci s názvem "*New organic compounds with targeted biological activity*". Předložená práce je stručným shrnutím 13 vesměs velmi kvalitních prací publikovaných v renomovaných časopisech a 1 patentové přihlášky. Obsah všech prací je v souladu s názvem habilitace. Habilitant je u všech prací spoluautorem (v 1 případě prvním autorem). Z celkového rozsahu habilitační práce 375 stran zabírají přetisknuté publikace celých 355 stran. Citované rukopisy byly publikovány v letech 2007-2015 a zahrnují práce habilitanta prováděné jak během jeho pobytu u firmy Schering Plough, tak po návratu do České republiky.

Předložená habilitační práce je rozdělena do 5 tematicky částečně nesouvisejících částí a ve stejném pořadí habilitant uvádí čtenáře do problematiky. V úvodní části jsou představena k tématu relevantní používaná léčiva. V části týkající se skupiny inhibitorů proteinových kinas v Tabulce 1 uvádí struktury a hlavní charakteristiky většiny schválených léčiv této skupiny. Nejsou uvedeny například cobimetinib schválený v USA v listopadu 2015, ani léčiva schválená mimo USA a EU – např. radotinib (KR), icotinib (CN), alectinib (JP). Látky jsou uvedeny v abecedním pořadí – logičtější by mne přišlo uvádět je buď v pořadí zavedení do terapie, nebo podle jednotlivých podskupin inhibitorů. Místo vzorce afatinibu je uveden jeho geometrický Z isomer. V části věnované novým nukleosidovým analogům jsou na obr. 2 uvedeny vzorce nejdůležitějších léčiv této skupiny. Výběr je dle mého názoru reprezentativní, jen u vzorce sofosbuviru není vyznačena chiralita na P.

Co se týká komentářů k přiloženým publikacím, jsou logické a věcné. V poněkud stručném úvodu jsou přehledně popsány strategie vývoje jednotlivých skupin léčiv, konkrétní syntetické přístupy typické pro medicínskou chemii jsou pak většinou uvedeny v příslušných publikacích. V části 1 je popsán vývoj cyklin-dependentních kinasových (CDK) inhibitorů s pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinovým skeletem, jehož výsledkem bylo objevení dinaciclibu (v současnosti ve fázi III klinického hodnocení). V části 2 jsou pak shrnuty výsledky látek se stejným centrálním skeletem, které vykazaly významnou aktivitu proti kinasám CHK1 a PIM. Vybraná látka SCH900776 (inhibitor CHK1) je zřejmě ve fázi II klinického hodnocení. V části 3 jsou pak popsány snahy o náhradu pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinového skeletu vedoucí k látkám s furo[3,2-*b*]pyridinovým skeletem. Část 4 je zaměřena na syntézu a biologickou aktivitu nových nukleosidových analogů, mimo jiné C-nukleosidů. V poslední části 5 se habilitant zabývá skupinou karbocyklických analogů inhibitoru DNA polymerasy  $\alpha$  dehydroaltenuosinu, který samotný nemohl být pro nízkou stabilitu ani detailněji studován.

Jak již bylo konstatováno, habilitační práce je dokumentována 13 publikacemi. Bohužel hlavně u prací z částí 1 a 2 vytvořených u firmy Schering Plough není zřejmý podíl

habilitanta. Vzhledem k tomu, že medicínální chemie je ve své vrcholné formě oborem značně interdisciplinárním, odpovídá tomu i počet spoluautorů, který je u článků 1a-d a 2a-d v průměru 19,75. Bylo by tedy dle mého názoru vhodné v úvodu podíl habilitanta čtenáři poněkud přiblížit.

Vzhledem k tomu, že docent je titulem vědecko-pedagogickým, měl by být habilitant také autorem nebo alespoň spoluautorem zásadních přehledných článků v prestižních časopisech, čímž by nezpochybnitelně prokázal svou snahu o širší náhled na studovanou problematiku a také potenciál pedagogického růstu. V případě Mrg. Parucha tomu jistě nebrání jazykové problémy. Také mne překvapuje, že habilitant není autorem nebo spoluautorem žádných učebních textů (skript, knih, ...).

Oponent si není vědom žádné skutečnosti, jež by bránila přijmout předloženou práci jako podklad habilitačního řízení. Vložené materiály po obsahové stránce představují významný přínos k současnému stavu vědomostí v dané oblasti medicínální chemie, úvodní komentář je ale na můj vkus poněkud minimalistický. Práce je psána v jazyce anglickém a aniž bych si chtěl přisvojovat schopnosti jazykového redaktora, jeví se mi úvodní část dobře strukturovaná, čtivá a jazykově na velmi dobré úrovni. Odborná úroveň a terminologie habilitační práce ukazuje autorovu znalost dané problematiky. Jelikož přiložené publikace prošly vzhledem k úrovni časopisů důkladným recenzním řízením, není na místě formální úroveň prací hodnotit.

V úvodní části práce je explicitně formulován cíl práce. Bohužel mi v práci chybí další záměry habilitanta v oblasti, kterou v současné době studuje.

#### **Závěr:**

Celkově lze konstatovat, že habilitační práce demonstruje uchazečovu schopnost vědecky pracovat na zvoleném tématu a odpovídající formou prezentovat dosažené výsledky. Vzhledem k výše uvedeným faktům konstatuji, že habilitační práce Mgr. Kamila Parucha, PhD „*New organic compounds with targeted biological activity*“ splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Organická chemie.

V Praze dne 10. května 2016

Doc. Ing. Stanislav Rádl, CSc.

### Dotazy a habilitanta:

1. Prosím o konkretizaci podílu na jednotlivých publikacích od firmy Schering Plough a to jak podíl na inventivním obsahu, tak na konkrétní syntéze. Uvědomuji si, že je to relativní, ale při tak velkém počtu autorů to vzbuzuje podobné otázky.
2. Opravdu jste se nepodílel na vytvoření žádného učebního textu? Máte nějaký konkrétní záměr v tomto směru?
3. U syntézy pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidinů jste často využívali reakce  $\beta$ -ketoesterů s deriváty 3-aminopyrazolu v prostředí kyseliny octové, nebo zahříváním v toluenu. Jak je to se selektivitou této reakce? Závisí na podmínkách?
4. Vysvětlíte roli 8-hydroxychinolinu (chninolin-8-olu) při oxidativní cyklizaci *ortho*-vinylnolů na benzofurany (u vás pro azaanaloga např. v Part 3B).