

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra organické a bioorganické chemie

Studijní program: Farmacie

Posudek oponenta diplomové práce

Rok obhajoby: 2022

Autor/ka práce: **Sara Merdita**
Vedoucí práce: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.
Konzultant/ka: PharmDr. Lukáš Górecki, Ph.D.; doc. PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.
Oponent/ka: Ing. Galina Karabanovich, Ph.D.
Název práce: **Synthesis of protein-kinase inhibitors as a potential treatment for cancer**

Rozsah práce: 62 stran, 13 obrázků, 2 tabulek, 46 citací

Hodnocení práce:

- | | |
|--|-------------|
| a) Odborná úroveň a zpracování teoretické části: | výborná |
| b) Náročnost použitých metod: | velmi dobrá |
| c) Zpracování metodické části (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| d) Kvalita získaných experimentálních dat: | výborná |
| e) Zpracování výsledků (přehlednost, srozumitelnost): | výborné |
| f) Hodnocení výsledků včetně statistické analýzy: | výborné |
| g) Myšlenková úroveň a rozsah diskuse výsledků: | velmi dobrá |
| h) Srozumitelnost, výstižnost a adekvátnost závěrů: | velmi dobrá |
| i) Splnění cílů práce: | výborné |
| j) Množství a aktuálnost literárních odkazů: | výborné |
| k) Jazyková úroveň (stylistická a gramatická úroveň): | výborná |
| l) Formální úroveň práce (členění textu, grafické zpracování): | výborná |

Doporučuji diplomovou práci k uznání jako práci rigorózní

Případné poznámky k hodnocení:

Rakovina je vážné a často smrtelné onemocnění. Při použití radioterapie nebo chemoterapie v léčbě nádorů jsou velmi často ovlivněny funkce i normálních (zdravých) buněk. Proto je velice žádoucí vývoj léků se selektivním působením na rakovinné buňky. Jako atraktivní směr výzkumu se jeví vývoj inhibitorů proteinkináz (ATRi), které zpomalují růst nádorových buněk tím, že omezují jejich schopnost opravovat poškozenou DNA.

Diplomová práce Sary Merdity je zaměřena na syntézu sloučenin na základě 7-azaindolu a 2,7-diazaindolu a studium vztahů mezi jejich strukturou a protinádorovou aktivitou. V rámci práce se podařilo připravit 15 finálních látek, které byly rozděleny do čtyř skupin: 2- nebo 3-substituované methylsulfonylfenyl 7-azaindoly; 2-substituované isopropylsulfonylfenyl 7-azaindoly a 3-substituovaný methylsulfonyl 2,7-diazaindol. Karboxamidy vystupovaly jako substituenty.

V rámci práce proto bylo možné prozkoumat jaký vliv má substituent a jeho poloha na 7-azaindolu na aktivitu sloučenin, zjistit jak záměna 7-azaindolu za 2,7-diazaindol může ovlivnit účinnost zkoumaných látek a taky prozkoumat jak alkylsulfonylfenyllový fragment přispívá k celkové cytotoxicitě látek.

Finální látky byly připravené pomocí dvou nebo tři-krokové syntézy. Výchozí karboxylové kyseliny byly syntetizovány pomocí Suzukiho reakce se současnou nebo následující hydrolyzou methyl esterů ve vysokém výtěžku (56-96 %). Tvorba amidové vazby přes aktivaci karboxylových kyseliny pomocí reakce s EDC.HCl a HOBt.H₂O v přítomnosti DIPEA vedla k cílovým sloučeninám ve výtěžcích 20-73 %. Všechny látky byly charakterizovány pomocí NMR a HRMS spektroskopii.

V spolupráci s Lékařskou fakultou v Hradci Králové byla stanovena cytotoxicita připravených látek na 9 rakovinných buněčných liniích a jedné nenádorové buněčné linie. Ukázalo se, že jedná látka ze série 3-substituovaných methylsulfonylphenyl 7-azaindolů vykazuje vysokou cytotoxicitu vůči rakovinným buňkám a neovlivňuje proliferaci nenádorových buněk.

Diplomová práce je psána jasně a srozumitelně, je graficky hezky zpracovaná. Členění diplomové práce je standardní, obsahuje veškeré nezbytné kapitoly.

Dotazy a připomínky:

K předložené práci mám několik připomínek a dotazů:

1. Jaká je úspěšnost léčby rakoviny plic, jednoho z nejčastěji diagnostikovaných nádorových onemocnění?

2. Při popisu ATR inhibitoru (str. 20) uvádíte, že vývoj selektivních ATR inhibitorů může být problematickým z důvodu velké shody ATR s jinými kinázami DDR. Poskytují uvedené inhibitory (benzosertib, ceralasertib, elimusertib a gartisertib) selektivní mechanismus účinku?

3. Popis syntézy látek 6-9 (str. 40):

Místo „under Ar“ doporučovala bych psát „under inert atmosphere“ nebo „under argon atmosphere“; věta „3M solution of Na₂CO₃ in Ar treated H₂O“ by chtěla lépe formulovat. Jaký je důvod extrakce vodné fáze ethyl-acetátem (3 ×) a následně dichlormethanem (3 ×)? Jak bylo zjištěno a potvrzeno, že látky 6 a 7 jsou hydrochloridy?

4. Proč látka 9 (str. 42) nebyla charakterizována pomocí ¹³C NMR?

5. Popis syntézy látek 14-28 (str. 43):

Jako rozpouštědlo pro reakce používáte THF a v popisu zpracování píšete: „...(reaction) mixture was diluted by H₂O, the organic phase was removed, and water phase was extracted with EA“. THF je mísitelný s vodou. Jak se podařilo oddělit organickou fází? Nerozumím, jak byl přečištěn produkt v případě kdy methanol byl rovnou přidán pro vysrážení produktu po odpaření rozpouštědla?

6. Chtěla bych se zeptat na rozpustnost karboxylových kyselin 6, 7, 9 a 10, HOBt.H₂O, EDC.HCl a krystalických aminů v THF, protože uvádíte, že pro syntézy finálních látek bylo použito 5 mL rozpouštědla, a to i v případě, když navážka krystalických reaktantů byla 170 mg nebo 270 mg.

7. Jaká je role HOBt.H₂O při syntéze finálních amidů?

8. Při čištění finálních produktů pomocí sloupcové chromatografii používáte NH₄OH. Nebylo by vhodnější použít Et₃N?

9. Jaký je důvod nízkých výtěžků látek 15, 18-21, 27 a 28?

10. V ¹³C NMR spektrech látek 14, 15, 16, 19 a 23 chybí jeden signál pro alkylový uhlík, u látek 18 a 21 - jeden signál pro aromatický uhlík, u látky 26 - tři signály pro aromatické uhlíky. Jsou signály překryty s signály jiných uhlíků? V tomto případě by bylo vhodné to zmínit.

11. ¹H NMR spektrum látky 23 neodpovídá uvedené struktuře. Je potřeba ho zkontrolovat.

12. V kapitole Conclusion (str. 38) uvádíte: „Although the latter step and its work-up methods were problematic, we were able to optimize reaction processing up to good yields > 60 %“. Můžete okomentovat o jaké optimalizace se jedná. V případě jakých látek se povedlo zvýšit

výtěžnost reakce? Protože práce je věnována syntéze, tato kapitola by zasloužila více informace o provedených reakcích.

hodnocení, práce je: výborná

k obhajobě: doporučuji

V Hradci Králové

27. května 2022

podpis oponenta/ky



