



POSUDEK OPONENTA ZÁVĚREČNÉ PRÁCE

Autor práce: Růžena Padrtová

Název práce: Studium syntézy a biologické aktivity vybraných derivátů 2-substituovaných-9-cyklopentyl-6-biarylamino-9H-purinu

Typ práce: bakalářská

Oponent: Marek Zatloukal

Formální hodnocení práce:

Kritérium hodnocení	A	B	C	D	E	F	NH
Splnění zadání závěrečné práce	x						
Interpretace získaných výsledků a jejich diskuze		x					
Popis experimentů a jejich řešení	x						
Kvalita zpracování výsledků		x					
Formální úroveň práce, včetně jazykového zpracování		x					
Množství aktuálnost a relevance použitých literárních zdrojů	x						
Formulace závěrů práce	x						

Shrnutí posudku na předloženou práci:

Předložená bakalářská práce je zaměřena na studium syntézy a biologické aktivity nových 2,6,9-trisubstituovaných purinových inhibitorů cyklin-dependentních kináz, odvozených od struktury roskovitinu. Práce je poměrně rozsáhlá a je standardně členěna. Po stručném úvodu do problematiky cyklin-dependentních kináz a s nimi spojených proliferativních onemocněních, vytýčila autorka stručně a jasně cíle bakalářské práce.

Těžiště bakalářské práce spočívá v poměrně rozsáhlé teoretické části, ve které autorka názorně shrnuje problematiku cyklin dependentních kináz z hlediska struktury, regulace a jejich vztahu k buněčnému cyklu a z toho plynoucích chorob proliferativního charakteru (nádorovým, autoimunitním, neurodegenerativním, kardiovaskulárním a dalším). Z uvedeného textu je patrná autorčina kvalitní práce s rozsáhlou a poměrně náročnou literaturou a správné pochopení studovaného textu. Obzvláště kladně hodnotím přehled dosud známých CDK inhibitorů (tab. 2, str. 25), které se nacházejí v klinickém testování. Jako pozitivní vidím rovněž rozšíření výčtu chorob souvisejících s deregulací CDK o zvláště závažná neurodegenerativní onemocnění (PD, AD).

V kapitole 3.2.1. Stručný přehled inhibitorů CDK, str. 21, je názvoslovná nepřesnost: uvedený CDK inhibitor dinaciclib je derivát pyrazolo[1,5-a] pyrimidinu, nikoliv pyrimidinový derivát.



V kapitole 3.3, str. 28, CDK inhibitory 2,6,9-trisubstituované purinové řady autorka uvádí existenci vysoce aktivních inhibitorů CDK v souvislosti s odkazem na původní článek Veselý et al., 1994, což není správná formulace (z dnešního hlediska se jedná o prakticky neúčinné molekuly).

Na str. 34 není jednotné názvosloví - bioizostery x bioisostery. U označení poloh substituentů na purinu by bylo správné uvádět horní indexy, tj. C², C⁶, N⁷, N⁹ apod.

Na str. 35, obr. 13: Struktury vybraných roskovitinových bioisosterů – ze strukturních vzorců není patrné, o jaké enantiomery se jedná. Ve většině případů v literatuře jsou totiž popsány R – enantiomery. V kapitole 3.3.1, str. 36, si dovoluji nesouhlasit s tvrzením v předposlední větě (viz otázky k obhajobě). V kapitole 3.3.2 Syntetické přístupy k 2,6,9-trisubst. purinovým derivátům, první věta pod reakčním schématem 1 také není správná. Str. 38: NMP není účinná báze, ale rozpouštědlo. Na téže stránce pod reakčním schématem 2, druhá věta „Před alkylací je nutné....“ nedává smysl. Na str. 42, kap. 4.1 je uvedena nejednotná nomenklatura: 6-brompyridin-3-amin x 6-brompyridinyl-3-amin (dále v textu). V kap. 5.2 Syntéza prekurzorů, 5.2.1 Mitsunobu alkylace 2,6-dichlorpurinu (Shum et al. 2001) chybí poznámka „modifikovaný a optimalizovaný postup.“ Uvedená syntéza totiž není pouhá reprodukce literárního postupu a autorka se tudíž zbytečně ochudila o poměrně významný praktický dílčí výsledek. Velmi kladně hodnotím syntetický přístup k syntéze prekurzorů – obtížně dostupných aminů **39** a **40**. Připravené meziprodukty i finální látky byly řádně charakterizovány (HPLC-MS, NMR, elementární analýza).

Z hlediska formálního tato práce obsahuje jen minimum chyb, které však významně nesnižují její úroveň.

Vytčené cíle bakalářské práce byly splněny. Dosažené výsledky jsou stručně a jasně formulovány a diskutovány v textu. Použitá literatura je řádně citována.

Otázky k obhajobě:

1. Na str. 17 dole: „Výzkum PD na myších modelech prokázal, že léčba 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridinem (MPTP) zvyšuje hladinu komplexu CDK5/p25 v dopaminergních neuronech, což vede k zániku neuronů (Smith et al., 2003). Vysvětlete (v souvislosti s pojmem léčba; MPTP je neurotoxická látka a likviduje dopaminergní buňky substantia nigra).
2. Vysvětlete pojem „neointimální buňky.“
3. Kap. 3.3.1, str. 36: „Vhodným zbytkem navázaným v pozici N⁹ se jeví isopropyl (Havlíček et al., 1997), který vykazuje zvýšenou CDK2 inhibiční aktivitu vzhledem k ethylové, cyklopentylové či methylové skupině (Legrauerend et al., 1999)“ – není pravdivé tvrzení. Zdůvodněte. Vysvětlete vliv povahy a objemnosti N⁹ purinového substituentu na CDK inhibiční aktivitu a cytotoxicitu.



4. Kap. 4.1, str. 42: „Látka 6-(thiofen-2-yl)pyridin-3-amin **40** byla připravena z 6-brompyridin-3-aminu **39** za podmínek Suzukiho couplingu s použitím katalyzátoru $\text{Pd}(\text{dba})_2$ a trifenyfosfinu.“ V textu není uvedena druhá výchozí látka, nesoucí thiofenovou strukturu. Uveďte její název. Jak byste ji snadno připravila v laboratorních podmínkách?
5. U látky **43b**, str. 49 a **44c**, str. 53 nesouhlasí v ^1H – NMR spektru počet alifatických protonů. Vysvětlíte.

Hodnocení ústní prezentace u obhajoby:

Předloženou práci **doporučuji** k obhajobě a hodnotím známkou **A**.

Podpis oponenta