



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Katedra i Zakład Chemii Leków
dr hab. Piotr Świątek prof. uczelni

10.05.2023

OCENA

rozprawy doktorskiej mgr farm. Wojciecha Lewandowskiego pt. „Asymetryczna metoda wytwarzania nowego inhibitora mdm2” wykonanej pod kierunkiem dr hab. n. farm. Macieja Dawidowskiego oraz dr inż. Iwony Kalinowskiej (promotor pomocniczy)

W przedstawionej do oceny rozprawie doktorskiej mgr Wojciech Lewandowski podjął tematykę opracowania asymetrycznej metody otrzymywania nowego, małowcząsteczkowego inhibitora interakcji białek p53 i mdm2 o symbolu AD-021.32. Związek ten w chwili obecnej znajduje się w fazie badań przedklinicznych, które mają na celu określenie jego potencjału przeciwnowotworowego. Ze względu na to, że nowotwory są na świecie drugą po chorobach układu krążenia, przyczyną śmierci, należy podkreślić, iż poruszona przez Doktoranta tematyka badawcza, związana z poszukiwaniem kandydatów na nowe leki przeciwnowotworowe jest niezwykle istotna i aktualna, szczególnie biorąc pod uwagę niejednokrotnie niską skuteczność, a także szereg działań niepożądanych substancji stosowanych obecnie w leczeniu nowotworów.

Oceniana dysertacja ma formę obszernej, 384 stronicowej monografii, w skład której wchodzi następujące rozdziały: Wprowadzenie, Przegląd piśmiennictwa, Założenia i cel pracy, Synteza asymetryczna AD-021.32 – część badawcza oraz część eksperymentalna a także Bibliografia. Rozprawę uzupełniają: streszczenie w języku polskim i angielskim, spis zastosowanych skrótów i symboli oraz tabel.

W części teoretycznej dysertacji Doktorant zamieścił kolejno informacje, dotyczące roli białka p53 w zapobieganiu procesom nowotworzenia, zaburzeń funkcjonowania systemów naprawczych związanych z tym białkiem oraz możliwości przywrócenia prawidłowego działania mechanizmów regulatorowych związanych z białkiem p53. Autor

wspomniął również o badaniach rozwijanych w Adamed Pharma S.A., które doprowadziły do otrzymania szeregu inhibitorów interakcji białek p53 i mdm2, wśród pochodnych 1,5-dihydropirol-2-onu oraz 1,1',2,5'-tetrahydrospiro[indolo-3,2'-pirolo]-2,5'-dionu, w tym najbardziej obiecującego związku AD-021.32. Na szczególną uwagę zasługuje fragment dotyczący przeglądu substancji, które wykorzystują różnorodne mechanizmy reaktywacji białka p53 oraz ten, który przedstawia aktualny przegląd badań klinicznych małowcząsteczkowych inhibitorów mdm2 jako potencjalnych leków przeciwnowotworowych. Bardzo interesujące są również kolejne dwa podrozdziały dotyczące metod asymetrycznej syntezy pochodnych 3-aminooksindoli oraz spirocyklicznych oksindolo- γ -laktamów, które stanowią doskonały wstęp do części zasadniczej pracy, omawiającej nowe metody syntezy związku AD-021.32. Uważam, że zebrane dane zawarte w części teoretycznej pracy zdecydowanie ułatwiły zaplanowanie koncepcji badań oraz sformułowanie celu pracy. Należy podkreślić, że zebrany przez Doktoranta materiał wskazuje na bardzo dobre rozeznanie oraz wystarczającą wiedzę w tematyce poszukiwania nowych, chiralnych, aktywnych farmakologicznie związków, w szczególności, przeciwnowotworowych. Do tej części pracy, mam jedną, drobną uwagę. Niektóre informacje, szczególnie, dotyczące wcześniejszych badań prowadzonych w Adamed Pharma S.A. oraz badań przedklinicznych związku AD-021.32, mogłyby z powodzeniem znaleźć się w rozdziale dotyczącym celu pracy.

Rozdział pt. „Założenia i cel pracy”, mimo, że krótki w pełni nakreśla zadania jakie postawił sobie Pan mgr Wojciech Lewandowski przystępując do realizacji swoich badań. Na uwagę zasługuje fakt, że Doktorant oprócz opracowania pierwszej, kompletnej metody syntezy asymetrycznej związku AD.021-32, jako pracownik firmy farmaceutycznej, postawił sobie dodatkowy cel, mianowicie próbę opracowania takiej metody syntezy, która może mieć potencjał komercyjny i może być wykorzystana na skalę przemysłową. Tego typu podejście jest rzadko spotykane w rozprawach doktorskich.

Omówienie otrzymanych przez siebie wyników badań Doktorant rozpoczął od przedstawienia ścieżki syntezy związku AD-021.32 opracowanej wcześniej. Jej końcowym etapem jest rozdział racematu przy użyciu kolumny chromatograficznej ze złożem chiralnym. Uważam, że to dobry pomysł, który pozwala czytelnikowi dalszej części rozprawy zauważyć na czym polega różnica w podejściu Autora pracy do otrzymania izomeru *S* substancji AD-021.32. Biorąc pod uwagę informacje z piśmiennictwa, dotyczące asymetrycznej syntezy pochodnych 3-aminooksindoli oraz oksindolo- γ -laktamów Pan mgr Lewandowski zaproponował początkowo 12 podstawowych wariantów syntezy związku AD-021.32, które w trakcie prac eksperymentalnych ze względu napotkane trudności, rozszerzył do 47

możliwych opcji. 42 z nich zostały zweryfikowane eksperymentalnie. Rezultatem przeprowadzonych prac badawczych było otrzymanie racematu związku AD.021.32 trzema drogami. Były to: ścieżka S4V11, w której wykorzystano reakcję enancjoselektywnego aminowania [REDACTED], ścieżka S6V1, oparta na reakcji enancjoselektywnego aminowania [REDACTED] oraz ścieżka S12V4, w której kluczową reakcją było enancjoselektywne azydowanie oksindolu. Spośród nich Doktorant wybrał do dalszej optymalizacji ścieżkę S6V1, która spełniała większość kryteriów stawianym skutecznym i wydajnym metodom syntezy produktu finalnego. Wariant syntezy S6V1 składa się, co należy podkreślić, tylko z 6 etapów oraz pozwala na otrzymanie produktu z wysokim nadmiarem enancjomerycznym dlatego też został on wybrany do finalnej optymalizacji. Proces optymalizacji dotyczył wszystkich najważniejszych etapów ścieżki S6V1 tj. kondensacji, bromowania (alternatywnie chlorowania), [REDACTED] oraz cyklizacji intramolekularnej. Efektem optymalizacji było opracowanie ścieżki wykorzystującej [REDACTED]. Ta metoda umożliwiła otrzymanie związku AD.021.32 o czystości 98.5% (UPLCMS) z nadmiarem enancjomerycznym 89% *ee* i wydajnością całkowitą syntezy na poziomie 20%. Osiągnięcie takich wyników nie byłoby możliwe bez ogromnego nakładu pracy włożonego przez Doktoranta w proces syntezy (ponad 1200 eksperymentów) oraz analizy otrzymanych produktów. Rozdział ten kończy krótkie podsumowanie wyników, które w sposób syntetyczny i spójny charakteryzuje całość prac eksperymentalnych wykonanych w ramach zrealizowanego projektu. Łatwo zauważyć, że cele jakie stawiał sobie Pan mgr Lewandowski zostały osiągnięte praktycznie w całości co nie zdarza się często.

Czytając tą część rozprawy nasunęły mi się dwie uwagi. Pierwsza z nich dotyczy zawartych w niej schematów. Moim zdaniem można było je uprościć i tam gdzie to możliwe pominąć związki i etapy syntezy, które wcześniej zostały już zaprezentowane (np. na schematach 66 i 67). Druga kwestia dotyczy nierozwijanych ścieżek syntezy. Biorąc pod uwagę ilość przeprowadzonych eksperymentów i bardzo duże skomplikowanie wykonanych badań, uważam, że można było bez uszczerbku dla przedstawionego do oceny osiągnięcia zrezygnować z opisu prac, które nie zostały zrealizowane.

Rozdział 5, w którym Doktorant przedstawił szczegółowe dane eksperymentalne, dotyczące przeprowadzonych przez siebie badań jest kompletny i nie budzi żadnych wątpliwości. Chciałbym podkreślić w tym miejscu, że czytając tą część, nikt chyba nie będzie miał wątpliwości, że Pan mgr Lewandowski w stopniu bardzo dobrym opanował technikę

syntezy stereoselektywnej a ponadto posiada bardzo dobry warsztat analityczny i umiejętność interpretacji uzyskanych wyników.

Podsumowując, chciałbym podkreślić, że oceniana rozprawa doktorska Pana mgr Wojciecha Lewandowskiego prezentuje wysoki poziom naukowy. Jest opracowaniem oryginalnym i wartościowym. Poszerza wiedzę na temat poszukiwania kandydatów na leki w grupie spirocyklicznych oksindolo- γ -laktamów. Doktorant w ramach prac eksperymentalnych w pełni zrealizował postawione sobie cele. Analizując kolejne etapy opisanych badań, mogę stwierdzić, że Doktorant wykazał się dużą wiedzą, pracowitością i w pełni opanował techniki syntetyczne. Badania zaplanował logicznie i konsekwentnie je zrealizował co świadczy o Jego dojrzałości naukowej.

Reasumując, stwierdzam, że przedłożona do oceny rozprawa doktorska mgr Wojciecha Lewandowskiego spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim zgodnie z art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2022 poz. 574 ze zm.), w związku z czym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o nadanie mgr Wojciechowi Lewandowskiemu stopnia doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk farmaceutycznych.

Dokument zweryfikowano:

pod kątem ujawnienia informacji merytorycznych i zgodności z polityką ochrony własności przemysłowej Adamed Pharma S.A. zweryfikował rzecznik patentowy - Daniel Sulikowski

pod kątem zgodności z wewnętrzną procedurą ochrony bezpieczeństwa informacji Adamed Pharma S.A. zweryfikował Kierownik Działu Bezpieczeństwa Informacji - Daniel Grudzień

pod kątem zgodności z obowiązkami partnera, wynikającymi z umowy trójstronnej dla Adamed Pharma S.A. zweryfikowała Dyrektor Badań i Rozwoju - Anna Terlecka