



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych

ul. Grunwaldzka 6
60-780 Poznań

tel.: 61 854-66-30

fax: 61 854-66-39

e-mail: syntezy@ump.edu.pl

Poznań, dnia 28 sierpnia 2020 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej

Tytuł pracy: „**Synthesis and characterization of novel multifunctional ligands aiming at symptoms and causes of Alzheimer's disease**”

Imię i nazwisko: **mgr Tomasz Wichur**

Miejsce realizacji pracy doktorskiej: **Katedra Chemii Farmaceutycznej, Zakład Fizykochemicznej Analizy Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum**

Promotor: **dr hab. Anna Więckowska**

Pan mgr Tomasz Wichur w ramach pracy doktorskiej podjął się **syntezy i charakterystyki nowych ligandów wielofunkcyjnych ukierunkowanych na objawy i przyczyny choroby Alzheimera**. Realizacja tego tematu jest niezwykle ważna, gdyż choroba Alzheimera jest wciąż niestety nieuleczalna, a jej terapia stanowi poważne wyzwanie medyczne, społeczne oraz ekonomiczne. Presja społeczna związana z szybkim znalezieniem skutecznych i bezpiecznych leków na tę chorobę jest olbrzymia, tymczasem badania opierają się nadal na hipotezach i intuicji badawczej z uwagi na nie do końca poznany patomechanizm choroby. Prace prowadzone w tym zakresie są wciąż aktualne i bardzo doceniane przez społeczność naukową, stały się podstawą przyznania Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w 2000 r. dla trzech uczonych prowadzących badania w zakresie przykazywania sygnałów w układzie nerwowym, w tym Paula Greengarda. Należy podkreślić, że sam Paul Greengard wiele lat swojej aktywności naukowej poświęcił molekularnym podstawom choroby Alzheimera i określaniu roli fosforylacji białek przy tworzeniu się beta-amyloidu. Ten trudny i multidyscyplinarny temat jest rozwijany od wielu lat z bardzo interesującymi rezultatami w Katedrze Chemii Farmaceutycznej pod kierunkiem promotora niniejszej pracy, Pani dr hab. Anny Więckowskiej oraz Pani prof. dr hab. Barbary Malawskiej.

W dysertacji doktorskiej Pan mgr Tomasz Wichur dotyka z jednej strony zagadnień czysto poznawczych, zmierzających do opracowania i zbadania nowych związków - ligandów wielofunkcyjnych, działających na określone enzymy i receptory. Z drugiej strony Jego badania stwarzają perspektywy bardzo praktyczne, które mogą przyczynić się do odkrycia substancji aktywnych farmaceutycznie dla zastosowań w leczeniu choroby Alzheimera. Wynikiem prac może być wiedza przydatna do rozwikłania problemu znalezienia skutecznego leku, z którym boryka się od lat neurofarmakologia. Koncepcja zaplanowanych przez Doktoranta i przeprowadzonych badań jest zgodna z tezami dotyczącymi leczenia chorób neurodegeneracyjnych z wykorzystaniem leków o wielokierunkowym działaniu, której podstawy dał m.in. Andrea Cavalli i wsp.

w doskonałym artykule opublikowanym w *Journal of Medicinal Chemistry* (51, 2008, 347-372) pt. „*Multi-target-Directed Ligands To Combat Neurodegenerative Diseases*”. Wydaje się, że opracowywanie nowych leków o wielokierunkowym działaniu w chorobie Alzheimera pozwoli wzmocnić efekt terapeutyczny oraz zminimalizować działania uboczne. Z tego względu podjęcie tego tematu przez Pana mgr Tomasza Wichura jest jak najbardziej uzasadnione.

Przedstawiona do mojej oceny rozprawa doktorska stanowi spójne tematycznie 250 stronicowe opracowanie, które zostało napisane bardzo poprawnym naukowym językiem angielskim. Doktorant na początku dysertacji zawarł informację dotyczącą sposobu finansowania badań. Dowiadujemy się więc, że przedstawione badania zostały zrealizowane w ramach funduszy uzyskanych od Narodowego Centrum Nauki i działania COST. Praca doktorska zawiera wszystkie wymagane rozdziały oraz szereg informacji uzupełniających tj. streszczenia w języku angielskim i polskim, wykaz stosowanych skrótów, wprowadzenie, zdefiniowany cel pracy, wyniki wraz z dyskusją oraz wnioskami w odniesieniu do artykułu opublikowanego w *European Journal of Medicinal Chemistry* (187, 2000, 111916), wyniki wraz z dyskusją i wnioskami w odniesieniu do ligandów będących równocześnie antagonistami receptora 5-HT₆ i inhibitorami aktywności cholinesterazy, podsumowanie ogólne wyników badań objętych rozprawą doktorską, część doświadczalną, listę publikacji i materiałów konferencyjnych, piśmiennictwo oraz załączony wspomniany powyżej już opublikowany artykuł. Kolejność rozdziałów w rozprawie i cytowane piśmiennictwo nie budzą zastrzeżeń recenzenta. Rozprawa zawiera starannie przygotowane: 44 rysunki, 16 wykresów i 16 tabel, które znacznie ułatwiają zrozumienie omawianych wyników. Piśmiennictwo liczy 241 odnośników literaturowych, które zostały odpowiednio dobrane i odnoszą się do stanu wiedzy w większości z ostatnich 10-20 lat.

Doktorant dokonał właściwego wyboru tematyki do około 30 stronicowego **wprowadzenia**, w którym bardzo umiejętnie, nakreślił problematykę epidemiologii i patofizjologii choroby Alzheimera. Zwrócił uwagę na koncepcje leczenia choroby Alzheimera związane zarówno z obniżoną aktywnością acetylotransferazy cholinowej w neuronach cholinergicznym - hipoteza cholinergiczna, jak i zaobserwowanym odkładaniem się β -amyloidu (A β) w komórkach nerwowych - hipoteza amyloidowa oraz tworzeniem się spletek neurofibrylarnych hiperfosforylowanego białka tau wewnątrz komórek nerwowych mózgu. Analizując złożony patomechanizm choroby, wskazał różne punkty uchwytu dla substancji aktywnych farmaceutycznie. Podkreślił znaczenie inhibitorów AChE i BuChE, a także ligandów receptorów serotonergicznym, w tym agonistów receptora 5-HT₄ i antagonistów receptora 5-HT₆. Następnie szczegółowo omówił strategię ligandów wielofunkcyjnym, tłumacząc jej koncepcję i założenia. Dalej dokonał przeglądu szeregu ligandów wielofunkcyjnym, które poza aktywnością w zakresie blokowania acetylocholinoesteraz, wykazują także działanie na inne cele ważne dla terapii choroby Alzheimera: agonistyczne na receptory kannabinoidowe, agonistyczne na receptor σ , inhibitorowe na kinazy syntazy glikogenowej 3, antagonistyczne na receptor NMDA, blokujące kanały wapniowe, inhibitorów monoaminoooksydaz, inhibitorów fosfodiesteraz, agonistyczne na receptory 5-HT₄ i antagonistyczne na 5-HT₆. Należy w tym miejscu podkreślić duży wkład wcześniejszym prac Pani prof. dr hab. Barbary Malawskiej oraz Pani dr hab. Anny Więckowskiej do badań z zakresu blokowania acetylocholinoesteraz

i antagonistów 5-HT₆. Wprowadzenie stanowi zwarte oraz bardzo kompletne kompendium, które sprawia, że podjęte w dalszych częściach pracy zagadnienia, zdefiniowany cel, badania własne i ich omówienie oraz podsumowanie wydają się naturalnie wpisywać w poruszane problemy. Zaplanowane w **celu** pracy badania miały dotyczyć zaprojektowania i przeprowadzenia syntezy, oceny parametrów fizykochemicznych oraz aktywności biologicznej szeregu ligandów wielofunkcyjnych o aktywności ukierunkowanej na chorobę Alzheimera. Jako cel badań wybrano β -sekretazę, AChE i/lub BuChE, beta amyloid i białko tau, a także receptory 5-HT₆. Z myślą o tych celach terapeutycznych zaproponowano syntezy dwóch grup ligandów: (i) inhibitorów enzymatycznych β -sekretyzy oraz AChE i/lub BuChE, wyposażonych we właściwości antyagregacyjne względem A β i białka tau, (ii) antagonistów receptora 5-HT₆ z aktywnością hamującą cholinesterazy. Związki te miały zostać poddane charakterystyce fizykochemicznej, a następnie użyte w badaniach obliczeniowych i biologicznych. Szczególnie szeroko postanowiono przebadać aktywność biologiczną, posługując się testem Ellmana do oceny hamownia cholinesteraz, zbadać hamowanie beta-sekretyzy, przeprowadzić badania *in vitro* i *in cellulo* w zakresie agregacji A β i białka tau, a także wykonać testy oceniające właściwości przeciwutleniające FRAP i ABTS.

W rozdziale **badania własne** Doktorant przedstawił syntezę, charakterystykę fizykochemiczną, analizę biologiczną *in vitro* dwóch grup związków o wielokierunkowym mechanizmie działania.

W pierwszej części badań własnych, która stała się przedmiotem artykułu oryginalnego w *Eur. J. Med. Chem.* w 2020 r., skupił się na opracowaniu pochodnych 1-benzylpiperolidyno-3-aminy, będących inhibitorami beta-sekretyzy i cholinesteraz o właściwościach antyagregacyjnych wobec beta amyloidu i białka tau. Znając aktywność związku referencyjnego AWJ89 podjął się początkowo opracowania pochodnych o wzmocnionej aktywności względem BACE1 i BuChE, proponując trzy kierunki modyfikacji struktury tego związku. Pan mgr Tomasz Wichur przedstawił najpierw projektowanie nowych związków, oparte o wcześniejsze doświadczenia Zespołu, a także studia w zakresie dokowania ligandów w miejscu aktywnym BACE1, a następnie ich syntezę i charakterystykę fizykochemiczną. Następnie omówił kilka dróg syntetycznych prowadzących do otrzymania pożądanego pochodnego 1-benzylpiperolidyno-3-aminy z motywami 1,4-dipodstawionej piperazyny lub 1,4-/1,3-dipodstawionej piperydyny. Związki pośrednie o charakterze amidowym zostały uzyskane w oparciu o dwie ścieżki syntetyczne oparte na reakcjach sprzężenia wcześniej przygotowanych syntonów: (i) karboksyloalkilo funkcjonalizowanych piperazyn lub 4-piperydyn i 1-benzylpiperolidyno-3-amin oraz (ii) N-(1-benzylpiperolidyn-3-ylo)-2-bromoacetamidu i odpowiedniej aminy. Powyższe związki pośrednie w kolejnym etapie poddał reakcjom redukcji do pożądanego docelowego związku z ugrupowaniami aminowymi. Z kolei pochodne z ugrupowaniem 3-piperydynowym zostały otrzymane z odpowiednich syntonów karboksyloalkilo funkcjonalizowanych piperydyn i 1-benzylpiperolidyno-3-amin, które podobnie jak poprzednio poddano reakcji redukcji do docelowych amin.

Aktywność biologiczna wspomnianych powyżej związków została oceniona w kilku testach. Hamowanie cholinesteraz oceniono spektrofotometrycznym testem Ellmana. Z kolei hamowanie beta-sekretyzy oceniono testem opartym na zjawisku FRET. Testem tioflawinowym T/S *in vitro* i *in cellulo* oceniono

agregację A β ₄₂ i białka tau. Testy FRAP i ABTS posłużyły do oceny właściwości przeciwutleniających. Ponadto zbadano zdolność do chelatowania jonów metali z użyciem testu spektrofotometrycznego. Wnikliwa analiza biologiczna pozwoliła na wytypowanie dwóch kandydatów z grupy 3-podstawionych piperydyn z motywem aminowym w strukturze i oznaczonych jako 24b i 25b, które wykazały się wysokimi parametrami przy hamowaniu agregacji A β ₄₂ i białka tau na poziomie 44.9% i 49.2% oraz hamowania agregacji białka tau na poziomie 53,5% i 54,3% przy stężeniu 10 μ M, a także jednoczesnym hamowaniu butyrylocholinoesterazy na poziomie IC₅₀ 2,39 μ M i 1,94 μ M. Wartością dodaną stwierdzonej aktywności tych związków okazało się zaobserwowanie ich potencjału przy usuwaniu wolnych rodników, aktywności przeciwutleniającej oraz zdolności do chelatowania jonów miedzi(II) dzięki obecności etylenodiaminowego motywu chelatującego w strukturze. *Przy okazji lektury tej części pracy chciałbym prosić Doktoranta o przygotowanie wypowiedzi na publicznej obronie na następujący temat. Wiemy, że jony miedzi stanowią ważny składnik wielu metaloenzymów. Zastanawiam się, czy stwierdzonej zdolności związków do chelatowania jonów miedzi nie dałoby się powiązać z możliwą regulacją poziomu aktywności enzymów, głównie z grupy oksydaz, a tym samym regulacją stresu oksydacyjnego i aktywności układu immunologicznego?* Warto też dodać, że dla badanych związków przeprowadzono analizę z użyciem narzędzia obliczeniowego SwissADME, co pozwoliło na potwierdzenie zgodności związków z regułami Lipińskiego i Vebera, a także możliwości przekraczania bariery krew-mózg.

W drugiej części badań własnych, Doktorant skupił się na uzyskaniu związków wykazujących aktywność antagonistyczną wobec receptora 5-HT₆ i hamującą cholinoesterazy. W budowie związków zawarł motywy strukturalne indolu, występujące w ligandach receptora 5-HT₆, a także ugrupowań N-benzyloaminowych i tetrahydroakrydynowych, pojawiające się w inhibitorach cholinoesteraz, jak donepezil i takryna. Punktem wyjścia do zaprojektowanej biblioteki szeregu analogów był wcześniej uzyskany w macierzystej Jednostce związek z motywem strukturalnym 1-(fenylosulfonylo)-4-(piperazyn-1-ylo)-1*H*-indolu i takryny o potwierdzonym wielokierunkowym mechanizmie działania na receptory 5-HT₆ i hamującym cholinoesterazę. Motywem przewodnim prowadzenia dalszych prac rozwojowych w zakresie analogów tego związku były znane właściwości fizykochemiczne związku wyjściowego i fakt, że nie spełnia reguł Lipińskiego i Vebera. Pan mgr Tomasz Wichur skrupulatnie zaproponował i przeprowadził syntezę kilku serii analogów związku modelowego, dokonując modyfikacji w jego strukturze: (i) seria I - zastąpił piperazyne linkerem oksyetylenowym, (ii) seria II – na bazie modyfikacji serii I zastąpił takrynę grupą benzyloaminową, którą w ramach kolejnych modyfikacji w obrębie tej serii została jeszcze zmodyfikowana dodatkowymi podstawnikami, (iii) seria III – bazowała na modyfikacjach z poprzedniej grupy, z tym że dokonano dalszych podstawień grupy benzyloaminowej, (iv) seria IV – dokonano zamiany grupy benzyloaminowej na inne bioizostery w oparciu o badania obliczeniowe i dane krystalograficzne, (v) serie V-X – objęły modyfikacje fragmentu fenylosulfonylowego przy grupie indolowej i polegały m.in. na częściowej redukcji pierścienia indolowego, podstawieniu grupy fenylosulfonylowej grupą benzylową. W syntezie pochodnych serii I i II zastosowano przekształcenia komercyjnie dostępnego 4-benzylloksyindolu do pochodnych sfunkcjonalizowanych grupami aminowymi, które następnie poddano

reakcjom kondensacji, alkilowaniu lub aminowaniu przez redukcję z 1,2,3,4-tetrahydroakrydyną, benzaldehydem i jego pochodnymi. *Przy okazji lektury tej części pracy chciałbym prosić Doktoranta o przygotowanie wypowiedzi na publicznej obronie na następujący temat. Zastanawiam się, dlaczego w pokazanej na Schemacie 4 transformacji zdecydowano się na sekwencję reakcji polegających na alkilowaniu 4-hydroksyindolu z użyciem 1,2-dibromoetanu, a następnie uzyskanym bromoalkiloarylowym związkiem dokonano alkilowania ftalimidku potasowego? Czy brano pod uwagę otrzymanie bromoetanoftaloimidu, aby ten użyć do alkilowania 4-hydroksyindolu? Zastosowana koncepcja zaowocowała wysokimi wydajnościami, a Doktorant nie wspominał o tworzeniu się związków ubocznych. Czy ten etap był optymalizowany? W syntezie pochodnych serii III-X wykorzystano bibliotekę syntonów z ugrupowaniami aminowymi, które wykorzystano w reakcjach aminowania przez redukcję z serią zróżnicowanych strukturalnie aldehydów, a następnie wybrane związki poddano dalszym transformacjom m.in. w reakcjach alkilowania. Chciałbym w tym miejscu podkreślić dużą pracowitość Doktoranta, który bardzo starannie optymalizował wszystkie reakcje, co daje się zauważyć po doborze reagentów do syntezy, rozpuszczalników, czasu i temperatur reakcji. Zwracam uwagę, że zastosowana konwencja przedstawiania struktur chemicznych na Schemacie 11 w strukturach związków np. 31, 84, nie do końca oddaje charakter nasyconego/nienasyconego wiązania w pierścieniu indolu. Zainteresowała mnie natomiast kwestia zastosowania DABCO w miejsce kwasu octowego w reakcji kondensacji związków 75-77 i 83 do 126-137. Biorąc pod uwagę zróżnicowanie związków 75-77, 83 trudno znaleźć wytłumaczenie dla tego typu zamiany opierając się na analizie możliwości lub braku występowania form izomerycznych w pierścieniu, które mogły wywierać wpływ na reaktywność. Czy problem w przeprowadzeniu reakcji tworzenia zasady Schiffa z użyciem kwasu octowego nie wynikał przypadkiem z niskiej rozpuszczalności substratów? Pytam się o to, gdyż reakcję kondensacji z kwasem octowym prowadzono w metanolu, a reakcję z DABCO w układzie rozpuszczalników metanol/tetrahydrofuran?*

Otrzymane 74 ligandy serii I-X analizowano pod względem poprawy parametrów fizykochemicznych, jak i biologicznych. Aktywność biologiczną związków oceniono testem Ellmana, a także w badaniach radioreceptorowych związanych z powinowactwem do receptora 5-HT₆. Wybrane związki zbadano w testach tioflawinowych T i S zarówno *in vitro*, jak i *in cellulo*. Szerokie badania pozwoliły na zidentyfikowanie związków o aktywności względem proponowanych celów biologicznych. Pomędzy poszczególnymi seriami dały się zauważyć bardzo interesujące zależności struktury chemicznej od aktywności. Zaobserwowano także interesujące różnicowanie aktywności badanych związków względem badanych cholinoesteraz, np. związki serii III nie były aktywne względem AChE, a wykazały aktywność na BuChE. Bardzo interesujące parametry obniżenia eqBuChE odnotowano dla związków serii III-X, a w szczególności dla związku oznaczonego 124. To właśnie związki 124 oraz 115, wykazały się ostatecznie zrównoważonym profilem aktywności wobec BuChE i receptora 5-HT₆. Dla związku 115 stwierdzono wartości IC₅₀ i K_i na poziomie odpowiednio 89,9 nM i 4,8 nM, a dla 124 wartości IC₅₀ i K_i określono na poziomie odpowiednio 5,8 nM i 6,0 nM. Związki poszczególnych serii poddano także ocenie w kierunku hamowania agregacji Aβ₄₂ i białka tau. Bardzo ciekawe właściwości odnotowano także dla związku 62, który wykazał się potencjałem

hamującym względem BuChE z wartością IC_{50} na poziomie 454.5 nM. Okazał się ponadto bardzo dobrym antagonistą receptora 5-HT₆ z wartością K_i równą 15,0 nM. Dodatkowo hamował agregację A β na poziomie 68,1% w teście *in vitro* i białka tau na poziomie 79,4% w teście *in cellulo* przy stężeniu 10 μ M. W dalszej części tego rozdziału Pan mgr Tomasz Wichur omówił trendy w badaniach właściwości fizykochemicznych substancji czynnych i ich znaczenie w procesie rozwoju substancji czynnej dla celów farmaceutycznych. Ten fragment stanowi bardzo dobre wprowadzenie do podjętych dalej badań i analiz przedstawionych w dysertacji. Obszerna analiza pozwoliła Doktorantowi na wytypowanie związku 115 z grupą cykloheksylową, wchodzącego do IV serii. Związek ten wykazał się bardzo dobrymi parametrami fizykochemicznymi, spełniając reguły Lipińskiego i Vebera podczas fizykochemicznej oceny, a ponadto odznaczał się wspomnianymi już powyżej bardzo korzystnymi parametrami IC_{50} i K_i względem BuChE oraz receptora 5-HT₆.

W rozdziale **podsumowanie wyników badań objętych rozprawą doktorską** Pan Magister dokonał skrupulatnej dyskusji najważniejszych wyników, które i tak zostały bardzo dobrze przedyskutowane i podsumowane pod koniec obu części badań własnych. W **części doświadczalnej** zawarł informacje ogólne dotyczące stosowanych metod syntetycznych i preparatywnych oraz preparatykę związków niepublikowanych. *W tej części nieco zabrakło krótkiego przedstawienia metodyki badań fizykochemicznych i biologicznych. Niemniej jednak większość tych informacji zawiera publikacja w European Journal of Medicinal Chemistry 187 (2000) 111916 włączona w formie rozdziału 12 - Artykuł I do dysertacji. Zwracam także uwagę na drobną kwestię, która pojawiła się w części doświadczalnej – Przy przedstawianiu danych NMR, sugerowałbym podawanie stałej J po zaokrągleniu do najbliższej wartości 0,5 celem uniknięcia rozbieżności w odczycie stałych J z widm na poziomie znacznie przekraczającym błąd ostatniej cyfry znaczącej.*

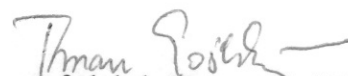
Podsumowując, treść rozprawy doktorskiej Pana mgr Tomasza Wichura jest zgodna z tezą postawioną w tytule. Podjęty cel pracy został poprawnie zrealizowany w części eksperymentalnej, przedstawiony w wynikach i ich omówieniu, a także podsumowany we wnioskach oraz streszczeniu. Hipoteza zawarta na początku badań dotycząca w szerokiej perspektywie znalezienia nowych ligandów wielofunkcyjnych ukierunkowanych na objawy i przyczyny choroby Alzheimera na styku stosowania zaawansowanych metod chemii medycznej, chemii organicznej i chemii fizycznej, wydawała się bardzo racjonalna. W miarę postępu prac badawczych została pozytywnie zweryfikowana i doprowadziła do bardzo interesujących wniosków. Warto dodać, że wielodyscyplinarne badania nabierały coraz większego tempa, a Doktorant w trakcie realizacji pracy stawiał sobie nowe cele, widać to było szczególnie w postaci kolejnych serii związków, które urosły do sporej biblioteki. Dane eksperymentalne uzyskane w badaniach biologicznych zostały krytycznie omówione w kontekście światowego piśmiennictwa. Uzyskane wyniki i ich dyskusja mają więc duże znaczenie aplikacyjne i poznawcze, wnosząc tym samym ważne przesłanki do projektowania nowych leków dzięki bardzo skrupulatnej, zawartej w dysertacji analizie SAR. Dobrze jeżeli eksperymenty prowadzone w pracy doktorskiej nie zamykają, ale otwierają kolejne możliwości i obszary badań. Tak jest i w tym

przypadku, gdyż badania mają dużą wartość poznawczą i z pewnością są dobrym punktem wyjścia do planowania dalszych prac.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska posiada trzy płaszczyzny pozwalające ją analizować jako nowatorską: (i) podjęcie zagadnień bardzo aktualnych naukowo, społecznie, ale i ekonomicznie, poprzez włączenie się w nurt poszukiwania nowych i skuteczniejszych leków na choroby neurologiczne, (ii) zastosowany bardzo nowoczesny i rozbudowany warsztat badawczy, zarówno pod względem doboru reakcji i reagentów, technik syntetycznych, obliczeniowych, charakterystyki fizykochemicznej, jak i metodyki weryfikacji aktywności biologicznej oraz (iii) duży potencjał poznawczy i aplikacyjny przeprowadzonych badań związany z opracowaniem wzorcowej biblioteki wielofunkcyjnych ligandów ukierunkowanych na objawy i przyczyny choroby Alzheimera. Chciałbym podkreślić, że Pan mgr Tomasz Wichur posiada znakomity dorobek naukowy, jest współautorem ośmiu publikacji naukowych w czasopismach takich jak trzykrotnie *Eur. J. Med. Chem.*, dwukrotnie *ACS Chem. Neurosci.*, *Future Med. Chem.*, *Molecules* oraz *Postepy Hig. Med. Dosw.* Ponadto jest współautorem ośmiu artykułów popularyzujących naukę i dydaktycznych. Warto dodać, że wyniki badań zaprezentował w formie dziewięciu komunikatów ustnych i posterowych na konferencjach krajowych i zagranicznych.

Reasumując uważam, że Pan mgr Tomasz Wichur doskonale zmierzył się z postawionym w temacie pracy problemem, wykazał się znajomością zagadnień teoretycznych i przygotowaniem warsztatowym. Moja wysoka ocena wartości merytorycznej przedstawionej dysertacji wynika z umiejętnego i kompleksowego zastosowania przez Doktoranta wiedzy z zakresu chemii medycznej i syntezy organicznej. Przekazana do recenzji rozprawa doktorska w pełni spełnia wymogi stawiane tego typu pracom, dlatego też wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie Pana magistra Tomasza Wichura do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z uwagi na wysoką merytoryczną wartość przedłożonej do recenzji dysertacji, zwracam się do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego z wnioskiem o wyróżnienie przedmiotowej pracy doktorskiej.


prof. dr hab. Tomasz Gośliński