

Łódź, 6 września 2015 r.

**Ocena całokształtu dorobku oraz osiągnięcia naukowego pt. „Zastosowanie wielokomponentowej reakcji Ugi jako kluczowego etapu syntezy nowych pochodnych 2,6-diketopiperazyny o wysokiej aktywności przeciwdrgawkowej w zwierzęcych modelach epilepsji” przedstawionego przez doktora nauk farmaceutycznych Macieja Dawidowskiego ubiegającego się o stopień doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych**

## **I Informacje ogólne**

Dr n. farm. Maciej Dawidowski jest absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Akademii Medycznej w Warszawie. W 2005 roku uzyskał z wyróżnieniem dyplom magistra farmacji, a stopień doktora nauk farmaceutycznych uzyskał także z wyróżnieniem w 2010 roku na podstawie rozprawy „Synteza, struktura oraz potencjalne właściwości przeciwdrgawkowe nowych, chiralnych pochodnych 2,6-diketopiperazyny”.

Dr n. farm. Maciej Dawidowski pracę naukową rozpoczął w 2005 r. na etacie asystenta w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, a od 2010 roku do chwili obecnej jest adiunktem w tej Katedrze. Ponadto od 2013 r. pracuje w Instytucie Biologii Strukturalnej w Monachium oraz na Wydziale Chemii Politechniki w Monachium.

## **II Ocena dorobku naukowego**

Dorobek naukowy Pana doktora Macieja Dawidowskiego oceniam wysoko. Analiza bibliometryczna wskazuje, że jest on współautorem 19 oryginalnych publikacji naukowych o sumarycznym IF, zgodnie z rokiem opublikowania, wynoszącym 43,136. Liczba cytowań bez autocytowań wynosi 32, a indeks Hirsha 5.

Dr Maciej Dawidowski już w trakcie studiów rozpoczął pracę naukową w kole naukowym przy Katedrze i Zakładzie Technologii Środków Leczniczych Akademii Medycznej w Warszawie pod kierunkiem naukowym prof. dr hab. Franciszka Herolda.

Zajmował się wtedy syntezą nowych pochodnych tropanu o potencjalnym atypowym działaniu przeciwpsychotycznym.

W roku 2005 uzyskał etat asystenta w Katedrze i Zakładzie Technologii Środków Leczniczych Akademii Medycznej w Warszawie. Jego zainteresowania naukowe dotyczyły syntezy nowych ligandów receptorów serotoninowych 5-HT<sub>1A</sub> i transportera serotoniny (SERT), o potencjalnym działaniu przeciwdepresyjnym.

Jednocześnie dr Maciej Dawidowski zajmował się technikami wysokosprawnej chromatografii cieczowej i ich zastosowaniem w analizie pierwiastków śladowych oraz metabolitów wtórnych wytwarzanych przez grzybnie *Lentinula edodes* (Berk.) oraz *Streptomyces tsukubaensis*.

W 2010 r. Habilitant uzyskał stopień doktora nauk farmaceutycznych i kontynuował pracę naukową w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zachęcony wysoką aktywnością przeciwdrgawkową pochodnych 2,6-diketopiperazyny, oraz wyzwaniem syntetycznymi kontynuował ten kierunek badań. Efekty tych prac są szczegółowo przedstawione w cyklu prac będących podstawą wniosku o nadanie stopnia doktora habilitowanego.

Dr Maciej Dawidowski wykazywał dużą aktywność naukową przed uzyskaniem stopnia doktora, był współautorem 5 publikacji o łącznym IF=11,764 (MNiSW=138), brał też aktywny udział w konferencjach naukowych. Po uzyskaniu stopnia doktora był współautorem 14 publikacji o łącznym IF=31,32 (MNiSW=370).

W skład pracy habilitacyjnej wchodzi 6 publikacji i wszystkie znajdują się w bazie JCR.

### **III Ocena rozprawy habilitacyjnej**

W skład pracy habilitacyjnej wchodzi 6 publikacji i wszystkie znajdują się w bazie JCR.

Tematyka badawcza Habilitanta dotyczy poszukiwania nowych pochodnych 2,6-diketopiperazyny o aktywności przeciwdrgawkowej metodami chemii medycznej, w tym przypadku wykorzystano reakcje wielokomponentowe, stereochemię i analizę SAR.

Punktem wyjścia prowadzonych przez Habilitanta badań był związek modelowy - (4*S*,8*aS*)-4-fenylperhydropirol[1,2-*a*]pirazyno-1,3-dion oznaczony symbolem ADD408003). Związek ten otrzymano wcześniej w Katedrze i Zakładzie Technologii Leków i Biotechnologii Farmaceutycznej, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Związek ten w testach przedklinicznych przeprowadzonych w ramach programu *Anticonvulsant Screening Program* wykazał wysoką aktywność przeciwdrgawkową.

Habilitant zaproponował i pięcioetapowy harmonogram badań, na który składały się: zmiany strukturalne poprawiające właściwości farmakologiczne, zaprojektowanie metod otrzymywania nowych związków, optymalizacja tych metod, synteza nowych związków w ilościach do badań biologicznych, synteza wyselekcjonowanych połączeń a największej aktywności farmakologicznej.

Opracowana wcześniej metoda syntezy struktury wiodącej ADD408003 nie była możliwa do zastosowania dla wszystkich zaprojektowanych pochodnych, dlatego też Habilitant poszukiwał alternatywnej metody co doprowadziło do zastosowania reakcji wielokomponentowej Ugi w wariacie U-5C-4CR :*Ugi-five-center-four-component reaction*.

W publikacji **H-1** przedstawił zastosowanie U-5C-4CR do syntezy pochodnych ADD408003. W pracy tej opisano szczegółowo wpływ różnych parametrów na wydajność i stereoselektywność reakcji, co jest kluczowym osiągnięciem umożliwiającym uzyskanie zaprojektowanych związków. Kolejne dwie publikacje stanowiące fragment pracy habilitacyjnej opisują syntezę pochodnych ADD408003 mono-podstawionych w pozycji C-4, oraz wyniki ich badań *in vivo* w zwierzęcych modelach epilepsji .

W kolejnej publikacji opisano wprowadzenie do struktury wiodącej atomu fluoru w celu zwiększenia lipofolowości otrzymanych połączeń, założenie to było słuszne – otrzymano związki o większej aktywności przeciwdrgawkowej.

W kolejnej pracy opisano monocykliczne analogi ADD408003, jednak związki te nie wykazywały istotnie znaczącej aktywności farmakologicznej.

Na uwagę zasługuje fakt, że w kolejnej publikacji ( **H-5** )dr Maciej Dawidowski po raz pierwszy opisał zastosowanie aminokwasów drugorzędowych wraz z ketonami jako komponenty kondensacji U-5C-4CR.

Sekwencję reakcji opracowaną w tej publikacji, Habilitant zastosował do otrzymania dipodstawionych przy atomie węgla analogów C-4 ADD408003, co opisano w pracy **H-6**.

W wyniku przeprowadzonych badań dr n. farm. Maciej Dawidowski wyselekcjonował (4*S*,8*aS*)-4-(3-trifluorometoksyfenylo)-perhydropirololo[1,2-*a*]pirazyno-1,3-dion, który wykazuje na modelach zwierzęcych bardzo wysoką, aktywność przeciwdrgawkową. Habilitant wykazał, że w opracowanej metodzie syntezy, na żadnym etapie nie ma konieczności oczyszczanie produktów pośrednich i dlatego istnieją duże możliwości przemysłowego zastosowania tej metody.

#### **IV Dorobek dydaktyczny**

W latach 2005-2013 dr Maciej Dawidowski prowadził dla studentów kierunku farmacja ćwiczenia z syntezy i technologii środków leczniczych, z przemysłowej technologii leków oraz biotechnologii farmaceutycznej.

W latach 2005-2013 sprawował opiekę naukową w ramach Studenckiego Koła Naukowego Syntezy i Technologii Leków „Synthesis” (łącznie 18 studentów).

W latach 2005-2013 był opiekunem prac magisterskich.

W 2009 r. opiekował się studentami zagranicznymi w ramach wymiany wakacyjnej International Pharmaceutical Students' Federation (łącznie 3 studentów z Portugalii).

Ponadto dr Maciej Dawidowski w 2014 roku był opiekunem pracy licencjackiej na Wydziale Chemii Politechniki w Monachium

#### **V Inne rodzaje działalności**

Habilitant bierze czynny udział w rządowym programie USA Anticonvulsant Screening Program (ASP). Od roku 2008 prowadzi wspólne badania w zakresie poszukiwań innowacyjnych leków przeciwpadaczkowych.

Udział w klastrze naukowym Center for Integrated Protein Science Munich (CIPSM). Jest to klaster finansowany przez Rząd Niemiec oraz Deutsches Forschungsgemeinschaft (DFG), w ramach German Universities Excellence Initiative. Od roku 2013 dr Maciej Dawidowski zajmuje się poszukiwaniem nowych inhibitorów interakcji międzybiałkowych jako potencjalnych nowych leków przeciwpierwotniakowych i przeciwnowotworowych.

Dr Maciej Dawidowski był kierownikiem oraz głównym wykonawcą licznych projektów naukowych.

Habilitant odbył wiele staży krajowych i zagranicznych, był także recenzentem licznych publikacji w czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

#### **V. Wniosek**

Działalność naukową, organizacyjną oraz dydaktyczną doktora nauk farmaceutycznych Macieja Dawidowskiego oceniam wysoko. W mojej opinii jego dorobek spełnia wszystkie kryteria zawarte w Ustawie Prawo o Szkolnictwie Wyższym i dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o nadanie doktorowi nauk farmaceutycznych Maciejowi Dawidowskiemu stopnia doktora habilitowanego nauk farmaceutycznych.