

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Росица Димитрова Николова,
катедра Органична химия и фармакогнозия,
Факултет по химия и фармация на СУ „Св. Климент Охридски“
член на научно жури съгласно
Заповед на Директора на ИОХЦФ–БАН РД 09-102/04.07.2023 г.

на дисертационен труд за присъждане на научна степен „доктор на науките“ в област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика,
професионално направление 4.2 Химически науки,
научна специалност „Органична химия“

Автор: доц. д-р Георги Милчев Добриков,
Институт по органична химия с Център по фитохимия, БАН (ИОХЦФ-БАН)

Тема: *Нови съединения с обещаваща антитуберкулозна и антивирусна активност*

1. Предмет на рецензиране

Представеният от доц. д-р Георги Добриков комплект материали е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ-БАН и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за придобиване на научната степен „доктор на науките“. Приложени са: автобиография по европейски образец, дисертация (на английски език), автореферат (на български и английски език), справка за съответствие с минималните критерии за придобиване на научната степен „доктор на науките“, копие от дипломата за ОНС „доктор“, списък с публикации в реферирани научни списания по конкурса и копие от 8 публикации, списък с участия в научни конференции и копие от 26 резюмета на представените резултати, списък с цитати (303 на брой) и информация за проекти, свързани с тематиката на дисертацията (7 национални и 1 по оперативна програма). От представените материали се вижда, че доц. д-р Добриков не само удовлетворява, но и в определени категории надвишава минималните изисквания за придобиване на научната степен „доктор на науките“, посочени в закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагането му и Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ-БАН. Получените резултати по дисертацията са публикувани в 8 научни публикации (4 от тях в Q1 и 4 в Q2) и до предаването на документите са цитирани 33 в изследвания на други автори.

2. Кратки биографични данни

Доц. д-р Георги Добриков е завършил Химическия факултет на Софийския университет „Св. Климент Охридски“ през 1998 год. като магистър. В същата година постъпва на работа като химик в Института по полимери, БАН, а от 1999 г. на същата позиция в Националния център по обществено здраве и анализи. От 2001 г. е редовен докторант в ИОХЦФ-БАН с научен ръководител проф. д-р Владимир Димитров. Докторската му дисертация на тема “Получаване на хирални фероценови производни – абсолютна конфигурация и приложение в асиметричния синтез” е защитена успешно през 2006 г. През 2004 г. след конкурсен изпит е назначен като асистент, през 2007 г. е повишен в главен асистент, а от 2016 г. е доцент по Органична химия в ИОХЦФ-БАН.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертационният труд на доц. д-р Георги Добриков е насочен към получаването на нови съединения с противотуберкулозна активност и нови съединения с антивирусна активност. В хода на установяване на биологичната им активност са изследвани и други свойства като цитотоксичност, генетика и др. Въз основа на направения QSAR-анализ на синтезираните съединения са потърсени и допълнителни възможности за модифицирането

им с цел да се получат по-активни аналози. Изследването има мултидисциплинарен характер и включва актуални насоки в областта на органичния синтез, спектралните и изчислителни техники, както и доказване на биологична активност. Резултатите от изследванията са свързани с подобряване качеството на живот по отношение на разработване на антивирусните препарати и укрепване на човешкото здраве – туберкулозата е смъртоносна болест и до днес. Всичко това ми дава основание да определя изследванията по дисертацията като социално значими, актуални и със съществен принос за научната общност. Използвани са адекватни, съвременни и надеждни методи за постигане на поставените цели.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор на дисертационния труд представя задълбочен и аналитичен преглед на състоянието на изследванията върху противотуморни и антиентеровирусни препарати и демонстрира добро познаване на тематиката. Подробно са разгледани използваните до момента лекарствени средства с акцент върху химичната им структура и предимствата и недостатъците на фармакологичното им поведение. С оглед целите на дисертационния труд е отделено внимание и върху методите за синтез на диарилови етери като антивирусни препарати.

5. Методика на изследването

Методиката на изследването включва синтез на серии от структурно различни съединения, включващи (*R*)- и (*S*)-2-амино-1-бутанолов остатък като *N*-ацилирани, алкилирани и арилирани производни на енантиомерно чистите аминокиселини; уреи, тиюреи и ацилтиоуреи, съдържащи (*R*)-2-амино-1-бутанолов остатък; *N*-ацилни и цинамамидни производни на (-)-фенхона, арилметиленкетони и пиримидини с камфоров скелет. Използваните синтетични процедури са описани в литературата, както и част от новополучените вещества. Всички съединения са пречистени чрез прекристализация или колонна хроматография до чистота 99% и са охарактеризирани със спектрални и аналитични методи. За доказване структурата на по-сложни системи е използван и рентгеноструктурен анализ.

Изследвана е антимикуробактериалната им активност, като е предвидено и сравнение на двойки енантиомери на заместените 2-амино-1-бутаноли по отношение на тяхната активност. За представители показали добра активност е направена оценка и на цитотоксичността им. Направена е качествена оценка на антибактериалната и противогъбичната активност.

За антивирусна активност са изследвани серии от нови аналози на диариловия етер MDL-860 като получаването и охарактеризирането им е по описаната методика. Всички съединения са тествани спрямо ентеровируси, а определени образци спрямо човешки корона вирус, херпес и човешки аденовирус. Извършен е QSAR анализ, за да се установят по-активни аналози за продължаващи изследвания.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертацията е написана на английски език и включва 177 страници, 28 таблици, 34 фигури, 29 схеми и 340 литературни източника.

Във Въведението са разгледани съвременните тенденции при разработването на противотуберкулозни и антиентеровирусни препарати, както и на най-обещаващите препарати в процес на клинични изследвания, и служи като една много добра отправна точка при поставяне на целите и задачите на дисертационния труд.

В Цели и задачи са представени трите основни изследователски проблема и са планирани основните задачи за решаването им.

В глава Резултати и обсъждане (обхваща 61 страници) са представени обстойно сериите нови съединения с потенциална антитуморна и антивирусна активност. Тъй като

синтеза на новите вещества се извършва по познати процедури, те са представени накратко, акцентът е поставен върху *in vitro/in vivo* изследванията на отделните серии. В първата част са разгледани възможностите за синтез на нови противотуберкулозни препарати. Получени са серии от нови аналози на етамбутола като при планиране са отчетени механизма на неговото действие и изследванията върху връзка структура/активност. Също така е отчетен факта, че няма достатъчно изследвания върху производни на (R)-2-амино-1-бутанол и усилията са насочени в тази посока. Получени са серии от N-ацилирани, алкилирани и арилирани производни на енантиомерно чист (R)-2-амино-1-бутанол (50 представители); уреи, тиюреи и ацилтиoureи, съдържащи (R)-2-амино-1-бутанолов остатък (22 представители). Тестовите за *in vitro* активност срещу референтен щам *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv показва много добри резултати – 5 от съединенията са показали висока активност, съчетана с ниска цитотоксичност.

В сериите от (-)-фенхонови амиди и цианамиди с фенханов скелет също са отчетени представители с умерена активност и ниска цитотоксичност. Интересни резултати са получени и при сериите от арилметиленди кетони и пиримидини с камфанов скелет. Две от изследваните съединения са показали много добра противотуберкуозна активност и метаболитна стабилност. При *in vitro* тестване на антибактериалната и антигъбичната активност на тези серии от съединения е установено, че едно от тях има качествата на широкоспектърен антибиотик.

Отлична антитуберкуозна активност показват и 3 от серията от 6 нови нитрофураноиламиди. За един от представителите е осъществена и *in vitro* мутагенеза и са доказани мутации в 6 гена.

Втората част е посветена на разработването и изследването на нови съединения с антивирусна активност. Синтезирани са няколко серии от нови аналози на диарилетера MDL-860 (137 съединения). Всички съединения са тествани спрямо ентеровирусите Coxsackie 1 и 3 и полиовирус. Избрани представители са тествани и спрямо човешки корона вирус OC43, херпес симплекс вирус тип 1 и човешки аденовирус С серотип 5. Над 10 структури проявяват много добра активност и са нетоксични при *in vitro* експерименти. При *in vivo* експериментите някои от тях са показали висок процент оцелели животни. Извършен е QSAR анализ, за да се установят по-активни аналози за продължаващи изследвания.

Представените данни в Експерименталната част обстойно и точно представят синтетичните процедури и спектралните и аналитични данни за новополучените вещества, като и методите за изследване на антитуморна и антибактериална активност.

В Заключение и приноси коректно са представени оригиналните научни резултати от дисертационния труд.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Дисертационният труд на доц. д-р Георги Добриков представлява задълбочено и обширно изследване върху възможностите за получаване на нови противотуморни и антивирусни препарати, в които са обхванати както синтеза, така и *in vitro* и *in vivo* изследвания на получените съединения. Получените резултати имат интердисциплинарен характер и макар, че са строго фундаментални имат добър потенциал за практическо приложение. Като най-съществени приноси мога да посоча:

- Синтезирани са няколко нови класове съединения с обещаваща противотуберкуозна активност:
 - голям брой аналози на противотуберкуозното лекарство етамбутол, някои от които показват по-висока активност и по-ниска токсичност от него;
 - съединения с фенханов скелет, някои от които проявяват умерена антитуберкуозна активност;
 - съединения с камфанов скелет, показващи висока противотуберкуозна и антибактериална активност;

- нови нитрофураноиламиди, чийто възможен механизъм на висока противотуберкулозна активност е изследван с помощта на *in vitro* мутагенеза.
- Синтезирани са нови аналози на диарилетера MDL-860, представители от които показват по-добра активност спрямо б вируса.
- Установен е механизма на действие на MDL-860.
- В резултат от изследванията са открити голям брой обещаващи биоактивни съединения във всяка от сериите, подходящи за разработване на лекарства.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд и личното участие на автора

Общият брой на публикациите, представени по конкурса е 8. Всички са публикувани в реферирани международни издания, като 4 от тях в Q1 и 4 в Q2 и до предаването на документите са цитирани 33 в изследвания на други автори. В 5 от тях доц. д-р Георги Добриков е кореспондиращ/първи автор.

9. Автореферат

Авторефератът (на български и английски) точно следва дисертационния труд и отразява коректно резултатите от научните изследвания. Изготвен е в съответствие с изискванията на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени в ИОХЦФ–БАН.

10. Критични бележки

Нямам критични бележки към материалите по конкурса и към проведените изследвания, които са публикувани в реферирани и реномирани списания за съответната област.

11. Лични впечатления

Познавам доц. д-р Георги Добриков като отговорен и сериозен учен, който през годините показва възможности за развитие, желание да работи с млади колеги и да предава знанията и уменията си.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на доц. д-р Георги Добриков представя научни резултати, които представляват оригинален научен принос и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Резултатите от научните изследвания, публикационната активност и представените материали напълно съответстват и на специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ–БАН за приложение на ЗРАСРБ.

Представените резултати и дисертационния труд показват доц. д-р Георги Добриков като изграден учен с ясен профил, задълбочени теоретични познания и професионални умения и доказано присъствие в областта на научната специалност „Органична химия“. В дисертационния труд ясно са очертани и насоки за развитието му и възможности за получаване на нови оригинални и значими научни резултати.

Всичко казано до тук ми дава основание да дам положителна оценка на представения за рецензиране дисертационен труд, постигнатите резултати и научни приноси. С убеденост предлагам на почитаемото научно жури да присъди научната степен „доктор на науките“ на доц. д-р Георги Милчев Добриков в област на висше образование 4. *Природни науки, математика и информатика*, професионално направление 4.2 *Химически науки*, научна специалност „Органична химия“.

29.09.2023 г.

Рецензент:

(проф. д-р Росица Николова)