

## РЕЦЕНЗИЯ

от чл.-кор. дхн инж. **Владимир Божинов Божинов** – професор в ХТМУ  
на дисертационен труд за присъждане на научна степен 'доктор на науките'  
в област на висше образование „Природни науки, математика и информатика“  
професионално направление 4.2. Химически науки (Органична химия)

Автор: доц. д-р **Георги Милчев Добриков**  
Институт по Органична Химия с Център по Фитохимия  
при Българска Академия на Науките (ИОХЦФ-БАН)

**Тема: НОВИ СЪЕДИНЕНИЯ С ОБЕЩАВАЩА АНТИТУБЕРКУЛОЗНА И  
АНТИВИРУСНА АКТИВНОСТ**

### 1. Предмет на рецензиране

Представеният от доц. Георги Милчев Добриков комплект материали е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на ИОХЦФ, и отговаря на критериите на ИОХЦФ-БАН за придобиване на научната степен „доктор на науките“. Дисертантът е приложил дисертационен труд (на английски език) и автореферат (на български и английски език), както и копия на 8 броя публикации по темата на дисертационния труд и 25 броя резюмета от участия в научни форуми. Освен необходимите списъци на публикациите и участията в конференции, доц. Добриков е представил и списък с 8 научни проекта, свързани с дисертационния труд, на 4 от които той е бил ръководител. От представените 8 научни труда, всички в списания с висок импакт фактор, 4 са публикации в списания с ранг Q1 (100 т.), а останалите 4 публикации са в списания с ранг Q2 (80 т.). Общият брой точки по показател Г е 180 т., което надхвърля минималния праг от 150 т. Представен е и списък с 303 броя цитирания на научните трудове на доц. Добриков, които не повтарят представените в процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор“. Сумарният брой точки по този показател (Д) е 606, което значително надхвърля необходимия по Правилника на ИОХЦФ-БАН минимум от 200 т.

### 2. Кратки биографични данни

Георги Милчев Добриков е роден на 28.04.1974 г. в гр. Смолян. Средното си образование завършва през 1993 г. в Техникум по строителство, геодезия и картография – гр. Смолян. Висшето си образование завършва с отличен успех през 1998 г. в Химическия факултет на СУ “Св. Климент Охридски” по специалността “Органична и аналитична химия”. През периода 1998-1999 г. работи в Института по полимери при БАН, а от 1999 до 2001 г. в Националния център по опазване на общественото здраве. От октомври 2001 г. до 2004 г. е редовен докторант в Института по органична химия с център по фитохимия при БАН по научната специалност 01.05.03. “Органична химия” с научен ръководител проф. дхн инж. Владимир Димитров. От 2004 г. до 2006 г. е асистент в секция “Органичен синтез и стереохимия” към ИОХЦФ-БАН. През 2006 г. получава образователната и научна степен „доктор“ след успешна защита на дисертационен труд „Получаване на хирални фероценови производни – абсолютна конфигурация и приложение в асиметричния синтез“. От 2007 г. до 2016 г. работи като главен асистент, а от 2016 г. до сега е доцент в Лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на Института по органична химия с център по фитохимия при БАН.

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

Дисертационният труд е изложен на 175 страници, включва 34 фигури, 28 таблици и 29 схеми. Използвани са 340 литературни източника.

Цел на дисертационния труд е синтезът на нови съединения в качеството им на *in vitro/in vivo* противотуберкулозни и антивирусни средства с понижена цитотоксичност и подобрени фармакологични свойства.

Основният акцент на дисертационния труд е поставен върху дизайна и синтеза на широка гама от нови производни на 2-аминобутанола (*N*-ацилни, *N*-алкил/арилни, хетероциклични, уреи, тиюреи и ацилтиуреи), (-)-фенхона (амиди, цинамамиди) и (+)-камфора (амино- и амидоалкохоли), както и поредица от аналози на диарилетера на (2-(3,4-дихлорофенокси)-5-нитробензонитрил (MDL-860). Независимо от интензивната работа в световен мащаб и създадените голям брой противотуберкулозни и антивирусни препарати, наблюдаваната лекарствена резистентност и недостатъчните достижения при антивирусната химиотерапия са сериозно предизвикателство към научната общност за търсене на нови, по-ефективни средства, в това число и чрез принципа на случайния скрининг. Затова, изследванията на доц. Добриков могат да се определят като актуални и иновативни с фундаментален и научно-приложен характер.

### 4. Познаване на проблема

Прегледът на литературата е представен стегнато и информативно и кореспондира пряко с поставената цел като акцентира главно върху щетите, които са нанасяли и продължават да нанасят на човечеството туберкулозата и вирусните инфекции, както и върху историята и настоящето на противотуберкулозната и антивирусна химиотерапия.

Аналитично са дискутирани характеристиките, които трябва да притежават противотуберкулозните лекарствени средства, тяхното разнообразие, съвременните тенденции при тяхното разработване и насоките на СЗО за употребата им в схеми на лечение. Дискутирани са също и съвременните тенденции за създаване на лекарства за туберкулоза и е обосновано значението на случайния скрининг като ефективен изследователски подход.

Задълбочено са обсъдени проблемите, свързани с ниската ефективност на антивирусните препарати, както и причините за ниската им *in vivo* активност. Представени са в цялото им многообразие основните класове химични съединения, на чиято основа са разработени антивирусни препарати (WIN-съединения, пиридазини, изоксазоли, имидазолидинони, алкил-арил етери, халкони и флаваноиди, гуанидини и бензимидазоли, диарил етери), като акцентът е поставен върху аналозите на диарилетера и разнообразието от методи за тяхното получаване.

Литературният преглед по категоричен начин демонстрира високата компетентност на доц. Добриков в областта на антибактериалната и антивирусна химиотерапии, които са отправна точка в научните му изследвания. Цитирани са 104 източника от общо 340 в дисертационния труд.

### 5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване в дисертационния труд на доц. Добриков се основава на дизайн и синтез на широка гама нови фармакофорни молекули и тяхното изследване за противотуберкулозна и антивирусна активност чрез технологията на случайния скрининг и там където е било възможно, с подкрепата на QSAR анализ.

Избраната методика на изследване трябва да се възприеме като подходяща, за което свидетелстват получените обнадеждаващи резултати при изпълнение на поставената цел и решаването на формулираните в дисертационния труд задачи.

## 6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и неговите научни приноси

Постигнатите в дисертационния труд резултати, свързани с усилията за синтез на голям брой нови съединения с разнообразен структурен произход и изследването на тяхната антибактериална и антивирусна активност са изложени ясно и са коментирани критично. Синтезирани са общо 296 нови съединения, от които 159 с очаквана противотуберкулозна активност и 137 с очаквана антивирусна активност. Синтезираните съединения са напълно охарактеризирани и доказани с най-добрите методи за структурен анализ в т.ч. маспектрометрия, ЯМР спектроскопия в нейните разновидности, рентгено-структурен и елементарен анализ.

В съответствие на научния профил на доц. Добриков, акцентът на неговия дисертационен труд е поставен върху синтеза и характеризирането на нови съединения от различни класове с предполагаема противотуберкулозна/антибактериална и антивирусна активност. За реализиране на поставената цел, изследванията са проведени в две основни направления – разработване на нови съединения с противотуберкулозна и с антивирусна активност. Научните достижения в дисертационния труд и неговите научни приноси могат да бъдат групирани в две основни направления:

### 1) Разработване на нови съединения с очаквана противотуберкулозна и/или антибактериална активност

1.1. Синтезирани са 50 нови *N*-ацилирани, *N*-алкилирани и *N*-арилирани производни на търговски енантиомерно чист (*R*)-2-амино-1-бутанол, както и 22 нови уреи, тиоуреи и ацилтиоуреи, включващи (*R*)-2-амино-1-бутанолов фрагмент, които могат да се разглеждат като нов подклас аналози на класическото противотуберкулозно лекарство етамбутол и е изследвана тяхната антимикубактериална, антибактериална и противогъбична активност.

- *N*-ацилираните производни са получени чрез ацилиране с киселинни хлориди, естери, алдехиди и анхидриди на алифатни и ароматни дикарбоксилкови киселини при стандартни условия или чрез подобрени синтетични стратегии в присъствие или отсъствие на разтворител. Синтезирани са и няколко нови хетероциклични амидни производни на 2-амино-1-бутанола чрез кондензацията му с хомофталова и антранилова киселини или (+)-камфор.
- Моно- и ди-*N*-алкилираните и *N*-арилираните производни на 2-амино-1-бутанола са получени чрез стандартна процедура при реакция с алкил- и арилхалогениди в присъствие или отсъствие на разтворител, докато серията от заместени аминокалкохоли от бензилов тип е синтезирана чрез редуктивно аминиране на алдехиди.
- Производните на карбамида, съдържащи (*R*)-2-амино-1-бутанолов фрагмент са получени с високи добиви и чистота чрез реакции на 2-амино-1-бутанол с моно- и бис-изоцианати в среда на сух органичен разтворител, при взаимодействие с карбамид в безводна среда или чрез стандартно ацилиране.
- Тиоуреите съдържащи (*R*)-2-амино-1-бутанолов фрагмент са получени с високи добиви по аналогичен начин, но при взаимодействие с изотиоцианати.
- Ацетилтиоуреите са получени с умерени добиви по известна процедура, включваща реакция на ацилхалогениди с амониев тиоцианат в присъствие на полиетилен гликол (400) и по-нататъшно взаимодействие с 2-амино-1-бутанол.
- Изследваната *in vitro* антитуберкулозна активност на синтезираните *N*-ацилирани, *N*-алкилирани и *N*-арилирани производни е показала отлична активност при ниска цитотоксичност за 4 от съединенията, докато тестовете за *in vitro* антибактериална активност на повечето съединения спрямо 13 патогенни бактерии и гъбички са показали широка антибиотична активност на 3 съединения от тази серия.
- Изследванията за *in vitro* противотуберкулозна активност на синтезираните уреи, тиоуреи и ацилтиоуреи са показали, че едно от съединенията демонстрира висока активност при ниска цитотоксичност.

Основният научен принос, който може да се изведе от разработването на тази група съединения, се състои в създаване на нов подклас аналози на класическото противотуберкулозно лекарство етамбутол, като някои от тези производни проявяват значително по-висока активност от етамбутола при по-ниска цитотоксичност.

1.2. Синтезирани са 50 нови бициклични съединения с фенханов скелет, съдържащи N-заместен  $\gamma$ -аминоалкохол, с очаквана подобрена противотуберкуозна активност като резултат от присъствието в техните структури на липофилния (-)-фенхон. Получени са 17 енантиомерно чисти амиди и 33 производни на канелената киселина и нейни аналози, съдържащи кондензирани, заместени арилови и хетероарилови части. Изходният за всички синтези енантиомерно чист аминокиселин с фенханов скелет е синтезиран като част от докторската дисертация на доц. Добриков.

- Част от N-ацилираните производни (12) са получени с високи добиви след ацилиране на изходния аминокиселин с фенханов скелет с търговски киселинни хлориди при стандартни условия в сух метилен хлорид или чрез проста аминолиза на аминокиселина с естери на структурно различни карбоксилни киселини в отсъствие на разтворител.
- Три аминокиселини са синтезирани чрез реакция на амидно свързване между изходния аминокиселин и различни ароматни или хетероциклически карбоксилни киселини в присъствие на активиращ пептиден синтез агент. Синтезирани са още две производни на изходния фенханов аминокиселин чрез реакции с търговски етилформиат и 1,3-бис(бензилоксикарбонил)-2-метил-изотиокарбамид.
- Производните на канелената киселина, съдържащи фенханов фрагмент (33) са получени чрез стандартно ацилиране на изходния аминокиселин с халоген съдържащи цинамоил хлориди или чрез пептиден синтез с различно заместени канелени киселини и нейни аналози в присъствие на активиращ агент и база.
- Изследванията за *in vitro* антиотуберкуозна активност на синтезираните (-)-фенхонови амиди са показали, че като цяло, съединенията имат умерено ниво на антиотуберкуозна активност, която за повечето от тях тя варира между 30 и 70 % от тази на етамбутола. Най-активният антиотуберкуозен агент от тази серия (канелен сулфонамид), поради добрата си селективност е от особен интерес като добър кандидат за ефективно химиотерапевтично средство.
- Изследванията за *in vitro* антиотуберкуозна активност на синтезираните цинамамиди с фенханов скелет са показали аналогични резултати – умерено ниво на антиотуберкуозна активност между 30 и 70 % от тази на етамбутола. Предполага се, че модифицираният фенханов скелет е отговорен основно за антиотуберкуозната активност, докато приносът на цинамоиловите остатъци в това отношение е незначителен. Все пак, поради високата си селективност и ниска цитотоксичност, едно от съединенията от тази серия е перспективна структура за по-нататъшна оптимизация.

Основният научен принос от разработването на тази група съединения е създаване на нов клас синтетични противотуберкуозни съединения с фенханов скелет, притежаващи умерена антиотуберкуозна активност.

1.3. Синтезирани са 35 нови производни на (+)-камфор с очаквана антиотуберкуозна активност, включващи в молекулите си пиримидинови и арилиденови остатъци. Структурите на всички съединения са проектирани след задълбочено литературно проучване. Получени са 20 арилметилен кетони и 15 пиримидини с камфанови скелети.

- Спрегнатите кетони са синтезирани чрез реакция на енантиомерно чист (+)-камфор с различно заместени ароматни, хетероциклически и фероценови алдехиди в инертна среда в присъствие на база. Част от необходимите алдехиди, които не са търговски продукти, са синтезирани целево по разработени технологии.

- Арил заместените 2-аминопиримидини са синтезирани с високи добиви чрез значително подобрена двуетапна синтетична методология при кондензация на получените арилиден кетони с излишък от гуанидин хидрохлорид. Демонстрирана е и възможността за получаване на *N*-ацилни производни на арил заместените 2-аминопиримидини чрез ацилиране с киселинни хлориди.
- Доказано е, че всички реакции протичат без промяна в конфигурацията на камфановия скелет. Получаването на енантиомерно чисти продукти е потвърдено допълнително и с рентгено-структурен анализ.
- Изследванията за *in vitro* антитуберкуозна активност на тази серия съединения спрямо 11 мултирезистентни щамове на *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb.*) са показали, че два арилметилен кетони с камфанов скелет притежават много добра противотуберкуозна активност и метаболитна стабилност. Установено е още, че 2-аминопиримидиновите производни са напълно неактивни и не са подходящи противотуберкуозни средства.
- Проведените тестове за *in vitro* антибактериалната и антигъбична активност на всички съединения спрямо 4 вида гъбички и патогенни бактерии са показали, че едно съединение от серията (2-аминопиридиново производно с триметоксиарилостатък) демонстрира отлични качества на активен срещу всички изследвани бактерии и гъбички широкоспектърен антибиотик в сравнение с референтния гентамицин, а други 10 и повече съединения притежават висока селективна активност спрямо специфични видове бактерии.

Основният научен принос от разработването на тази група съединения е създаване на нов клас синтетични противотуберкуозни съединения с камфанов скелет, притежаващи висока противотуберкуозна и антимикробна активност.

1.4. Синтезирани са 6 нови нитрофуранил амиди с очаквана противотуберкуозна активност чрез класическо ацилиране на различни първични или вторични амини, съдържащи ароматни, фенхонови, нитроимидазолови и арилпиперазинови остатъци, с 5-нитрофуран-2-карбонилхлорид в сух метиленхлорид и в присъствие на излишък от триетиламин.

- Противотуберкуозната активност на синтезираните нитрофуранил амиди и възможният механизъм на тяхното действие/резистентност са изследвани чрез секвениране на целия геном на спонтанни мутанти на *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb.*). Идентифицирани са шест мутации в 6 гена. Три от съединенията демонстрират отлична антитуберкуозна активност.

Основният научен принос от разработването на тази група съединения е проектирането и получаването на нови нитрофураноилови производни и изследване на техния възможен механизъм на противотуберкуозна активност чрез използване на *in vitro* провокирана мутагенеза.

## 2) Разработване на нови съединения с очаквана антивирусна активност

Синтезирана е голяма група от 137 нови съединения с очаквана антивирусна активност, които най-общо могат да бъдат определени като аналози на диарилетера 2-(3,4-дихлорофеноксид)-5-нитробензонитрил (MDL-860):

2.1. Синтезирани са 12 нови съединения, носещи 2-циано-4-нитрофенилов остатък, свързан с различни ароматни или алифатни групи чрез O, N или S атом.

- Целевите съединения са получени с високи добиви чрез едноетапен синтез при взаимодействие на различно заместени феноли, тиофеноли или амини с 2-хлоро-5-нитробензонитрил в присъствие на база.
- Тестовете на съединенията за тяхната *in vitro* цитотоксичност и антивирусна активност срещу три ентеровируса - полиомиелит вирус 1 (PV1), коксакивируси B1 (CVB1) и B3 (CVB3) са показали, че три от съединенията са силно активно срещу PV1 и CVB1, а други две са умерено активни срещу CVB3 при ниска цитотоксичност за всички изследвани съединения.

- Анализът на проведените биологични изследвания е показал, че 2-циано-4-нитрофенокси групата е основен градивен елемент за съществуването на антивирусна активност на този клас съединения. Активните съединения съдържат два до три халогенни атома във втория ароматен пръстен, а загуба на ефективност е установена при замяна на свързващия кислород с друг хетероатом (N, S), при замяна на ариловия остатък с различни хетероцикли и при замяна на халогените с други заместители във второто ароматно ядро.

2.2. Синтезирани са други 61 нови съединения, носещи 2-циано-4-нитрофенилов остатък, свързан с различни ароматни или алифатни групи чрез O, N или S атом, с оглед търсене на подобрена антивирусна активност.

- Всички съединения са получени аналогично на първата подобна група от 12 съединения чрез прости едноетапни реакции на нуклеофилно ароматно заместване на серии от феноли, алкохоли, тиоли, амини и N-хетероцикли с 2-хлоро-5-нитробензонитрил в присъствие на основа.
- Проведените аналогични тестове за антивирусна активност на тази серия аналози на MDL-860 са показали, че едно от съединенията притежава широк спектър на действие (срещу PV1, CVB1 и CVB3). Няколко други съединения демонстрират специфична активност срещу някой от посочените вируси, докато голямата част от съединенията показват умерена активност или въобще, липса на такава. Получените резултати недвусмислено потвърждават направените изводи при първата група от 12 съединения, за връзката между структурата на тази серия съединения с антивирусната им активност.

2.3. Синтезирани са няколко серии от общо 42 нови съединения, аналози на диарилетера MDL-860, съдържащи два ароматни фрагмента, свързани с различни хетероатоми (O, N, S), с цел скрининг на тяхната *in vitro* активност срещу панел от различни вируси и разработване на QSAR модели.

- Чрез реакция на търговски 2-флуоро-5-нитробензонитрил с феноли и тиофеноли, алкохоли и вторични амини в присъствие на база са получени 22 различни диарилови- или арил-алкил етери, диарилтиоетер и арил-хетероалкил амини. Други 2 съединения са получени след периферна синтетична модификация на вече синтезирани диарилетери.
- Нови 5 диарил етер-киселини са получени чрез реакция на 2-хлоро-5-нитробензоена киселина с различни дихалогенофеноли в присъствие на база. Три от синтезираните ароматни карбоксилни киселини са трансформирани в съответните амиди след реакции с етилхлорформиат и амониев хлорид в среда на тетраhydroфуран и триетиламин.
- Малка серия от 7 нови диарилетери е получена при взаимодействие на 3,4-дихлоро- или 3,4-дифлуорофеноли с халогенфеноли, съдържащи две акцепторни групи или комбинация от тях (нитро, циано, трифлуорометил) във втора и четвърта позиция на ароматното ядро. Един арил-хетероарил тиоетер е получен чрез реакция на 2-хлоро-5-нитробензонитрил с 2-меркаптобензотиазол, а други два диарилетера са синтезирани в резултат на QSAR анализ при взаимодействие на 2-хлоро-5-нитробензонитрил с хидроксибензофеноли. Синтезът на последните две съединения е мотивиран като възможност те да се разглеждат като аналози на лекарство за лечение на анормални нива на липидите в кръвта.
- Изследванията за *in vitro* антивирусна активност на тази група съединения срещу шест вируса (PV1, CVB1, CVB3, човешки аденовирус, херпес симплекс вирус тип 1 и човешки коронавирус) са показали, че всички те не са активни срещу PV1, CVB1 и CVB3, но 2 от съединенията са определени като забележително активни, едното спрямо коронавируса, а другото – спрямо аденовируса.
- Установен е механизъм на действие на диарилетера MDL-860.

Основният научен принос от разработването на тази група съединения е създаването, и с помощта на QSAR анализ, на широк кръг от разнообразни аналози на известния антивирусен агент MDL-860, както и изучаването на механизма на неговото действие. Идентифицирани са значителен брой структури като много активни и нетоксични *in vitro*, а част от активните съединения са показали и добра *in vivo* активност.

Всички приноси на дисертационния труд на доц. д-р Георги Добриков могат да се определят като научни и научно-приложни и да се отнесат към доказване с нови средства на съществени нови страни на вече съществуващи научни области и проблеми.

## 7. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Доц. Добриков е включил в дисертационния си труд за придобиване на научната степен „Доктор на науките“ **8 научни статии**, публикувани в периода между 2015 г. и 2022 г. Няма сведения за използване на тези публикации в други дисертационни трудове за придобиване на научната степен „Доктор на науките“. В същото време, поради колективния характер на публикациите на доц. Добриков и според правилника на БАН, тези научни трудове няма да могат да се използват като част от други дисертационни трудове за придобиване на научната степен „Доктор на науките“.

С удоволствие трябва да се отбележи, че всички научни статии на доц. Добриков, включени в дисертационния труд, са публикувани не просто в списания с импакт фактор, а в изключително престижни в областта международни списания, такива като *Biomedicines* (IF = 4.757), *Pharmaceuticals* (IF = 5.215), *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* (IF = 1.89), *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (IF = 2.454), *ACS Infectious Diseases* (IF = 4.325), *Bioorganic Chemistry* (IF = 4.831) и *ChemistrySelect* (2 броя, IF = 2.307). Сумарният импакт фактор на тези публикации е **28.086** или средно **3.51** на публикация, което е сериозен атестат за качеството на научната продукция на доц. Добриков. В научни списания с ранг **Q1** са публикувани 4 от статиите, а останалите 4 публикации са в списания с ранг **Q2**.

Представен е и списък с 26 участия в конференции по темата на дисертационния труд у нас и в чужбина с 6 устни и 20 постер доклада.

Дисертационният труд на доц. Добриков е разработен с финансовата подкрепа и във връзка с изпълнението на 8 договора, 5 от които финансирани от Фонд Научни изследвания (ръководител на 4 от тях) и по един финансирани от COST, Националния фонд за научни изследвания на Русия и Оперативна програма за „Наука и образование за интелигентен растеж“.

Доц. Добриков е представил списък с **303** цитирания върху всички негови публикации, с изключение на цитиранията, включени в дисертационния му труд за придобиване на ОНС „Доктор“. По данни на Scopus върху всички научните трудове на доц. Добриков са забелязани общо **286** цитата (без автоцитати от всички автори) с **h index = 10**. Цитиранията само върху публикациите, включени в дисертационния труд, са **28**.

## 8. Лично участие на автора

Всички включени в дисертационния труд публикации на доц. Добриков са колективни, като голямата част от тях са със значителен брой съавтори (от 7 до 17), което очевидно се дължи главно на мултидисциплинарния характер на тяхното съдържание. Независимо от големия брой съавтори, личният принос на дисертанта за получените резултати в научните трудове с негово участие е безспорен, тъй като тематиката на голямата част от тях е своеобразно продължение на дисертационния му труд под ръководството на проф. В. Димитров. В допълнение, на 5 от всички 8 научни публикации доц. Добриков е автор за кореспонденция (2 публикации с **Q1** и три с **Q2**).

## 9. Автореферат

Авторефератът отразява правилно и коректно основните резултати, постигнати в дисертационния труд.

## 10. Критични забележки и препоръки

На много места в различните материали, процедурата по дисертацията е определена като конкурс, което смятам за неправилно. Липсва списък на използваните съкращения, което затруднява в голяма степен осмислянето на съдържанието на дисертационния труд.

След изследване на първата група от 12 аналози на диарилетера MDL-860 за антивирусна активност е направен изводът, че 2-циано-4-нитрофенокси групата е основен градивен елемент за съществуването на антивирусна активност на този клас съединения. Освен това, активните съединения съдържат два до три халогенни атома във втория ароматен пръстен, а загуба на ефективност е установена при замяна на свързващия кислород с друг хетероатом (N, S), при замяна на ариловия остатък с различни хетероцикли и при замяна на халогените с други заместители във второто ароматно ядро. Възниква въпросът, защо не малка част от синтезираните по-нататък 125 аналози на диарилетера MDL-860 не съответстват структурно на направения извод?

Не става ясно защо диарилетерът MDL-860 е избран като референтно съединение при изследване на антивирусната активност на продукти 554-607, след като не е активен към половината от вирусите в проучването. На каква база почива твърдението, че съединения 555 и 556 са забележително активни съответно към човешки корона и аденовирус?

## 11. Лични впечатления

Като рецензент на дисертационния труд на доц. Добриков за придобиване на ОНС „Доктор“ през 2006 г. съм с отлични впечатления за неговата научна активност и продуктивност. Други впечатления извън рамките на настоящата процедура нямам.

## 12. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Добре би било бъдещите усилия да се насочат главно към синтетични модификации за подобряване на водоразтворимостта на съединенията, предмет на дисертационния труд, както и да се търсят възможности за придаване на водоразтворимост с цел улесняване на мембранния транспорт, благодарение на което могат да се очакват интересни резултати от биологичните изпитания. Един подходящ подход в тази посока би бил използване на наноразмерни самоорганизиращи се мицели с помощта на добре дефинирани полимери, съдържащи хидрофобна и хидрофилна части във веригите си.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на БАН. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на Правилника на ИОХЦФ-БАН за приложение на ЗРАСРБ. Дисертационният труд показва, че дисертантът доц. Георги Добриков притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Органична химия“ като демонстрира качества и умения за провеждане на изследвания с получаване на оригинални и значими научни приноси.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **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 (Органична химия).

София, 01.09.2023 г.

Рецензент: .....  
чл.-кор. проф. дхн инж. В. Божинов