

СТАНОВИЩЕ

от д-р Петко Недялков Денев – професор в ИОХЦФ-БАН

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. Общо представяне на процедурата и дисертанта

Със заповед № РД-09-102/04.07.2023 г. на Директора на ИОХЦФ-БАН съм определен за член на научното жури по процедура за защита на дисертационен труд на тема „Нови съединения с обещаваща антитуберкулозна и антивирусна активност“ с автор доц. д-р Георги Милчев Добриков от лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на ИОХЦФ-БАН. Представеният от доц. 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, автореферати на български и английски език, осем броя научни публикации в реферирани издания и списък с 303 цитирания, които не са включени в процедурата за придобиване на образователната и научна степен „доктор“.

2. Кратки биографични данни

Доц. Добриков придобива магистърска степен от Факултета по химия и фармация на Софийски университет „Св. Кл. Охридски“ през 1998 г. В периода 1999-2001 г. работи като „химик“ в Институт по полимери-БАН и като асистент в Националния център по обществено здраве и анализи. В периода 2001-2004 г. изработва своята докторска дисертация в ИОХЦФ-БАН на тема „Получаване на хирални фероценови производни – абсолютна конфигурация и приложение в асиметричния синтез“. След това заема последователно академичните длъжности „асистент“ и „главен асистент“ в ИОХЦФ-БАН до хабилитирането си като доцент през 2016 г. И понастоящем д-р Добриков заема академичната длъжност „доцент“ в лаборатория ОСС на ИОХЦФ-БАН. Научните интереси на доц. Добриков може да се причислят към органичния и енантиоселективен синтез, а резултатите от неговата научна дейност са публикувани в 41 научни публикации, реферирани в базата данни Scopus, цитирани общо 289 пъти с H-index 10. Участвал е в изпълнението на 15 научно-изследователски проекти, включително и като ръководител на пет проекта от конкурсите за финансиране на фундаментални изследвания и двустранно сътрудничество на ФНИ. Участвал е също в проекти с фирмите Janssen, Johnson & Johnson, 2005-2008 и IPSEN.

3. Актуалност на тематиката

Представеният дисертационен труд представлява едно задълбочено изследване върху синтеза и охарактеризирането на нови химични съединения с потенциално приложение като противотуберкулозни и антивирусни средства. Туберкулозата е хронично инфекциозно заболяване, което се предава по въздушно-капков път и засяга главно дихателните органи. Тя е сред най-старите известни смъртоносни болести, като и понастоящем ежегодно засяга милиони хора по целия свят. От друга страна, ентеровирусите са голямо семейство вируси, причиняващи тежки а понякога и животозастрашаващи

заболявания като менингит, енцефалит, миокардит, полиомиелит и др. Предвид честите мутации на тези вируси, ефективните химиотерапевтици използвани в клиничната практика са много малко, а търсенето на нови съединения с *in vivo* антивирусно действие, насочено към инхибиране на клетъчната репликация е един от подходите за справяне с вирусната резистентност. Ето защо, намирането на нови синтетични, полусинтетични или природни противотуберкулозни и противовирусни средства е проблем с голяма социална значимост. Всичко това определя тематиката на дисертацията като актуална, значима и интересна.

4. Познаване на проблема

Във въведението на своя дисертационен труд, доц. Добриков успява кратко и ясно да запознае читателя със значението и разпространение на болестта туберкулоза и да представи класическите подходи и съвременните тенденции в разработването на противотуберкулозни и антиентеровирусни лекарства. Също така представя основните класове антиентеровирусни лекарства и методите за синтез на диарил етери. Прави добро впечатление, че дисертантът успява да обоснове много добре нуждата от разработване на нови противотуберкулозни и антиентеровирусни средства, а по този начин и необходимостта от изследване на поставените проблеми. Всичко това показва отлично познаване на проблематиката. Също така добро впечатление прави и факта, че целта е кратко и ясно формулирана, въпреки че думата „мощни“ не звучи добре и би следвало да се замени напр. с „ефективни“, не само в целта, но и в целия автореферат на български език.

5. Методика на изследването

Избраната методология включва използването на множество методи за синтез на нови аналози на етамбутола, (-)-фенхона, както и нови арилметилиден кетони и пиримидини с камфанов скелет и диарил етери, като са използвани разнообразни съвременни спектрални методи за тяхната идентификация и охарактеризиране. За определяне на биологичната активност на съединенията е заложено предимно на класически микробиологични методи за *in vitro* антибактериална и противогъбична, активност, както и *in vitro* и *in vivo* методи за противовирусна активност. Използваните методики са подбрани добре и позволяват изпълнението на поставените задачи и постигането на целта на дисертационния труд.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е написан на 175 страници на английски език и включва 34 фигури, 28 таблици, 29 схеми и 340 литературни източника. Темата на дисертацията отговаря много добре както на научната специалност, така и на тематиката, по която се работи в лаборатория „Органичен синтез и стереохимия“ на ИОХЦФ-БАН. Приносите на дисертацията могат условно да се разделят в две направления: синтез, охарактеризиране и биологична активност на нови съединения с антитуберкулозна активност и на такива с антиентеровирусна активност. Най-важните приноси по първото направление могат да се обобщат по следния начин: синтезирана е серия от 50 нови производни на етамбутол с ниска цитотоксичност, някои от които със сравнима, а други с по-висока противотуберкулозна активност от него. Синтезирана е също серия от 22 нови уреи, тиоуреи и ацилтиоуреи, производни на етамбутола, като едно от тях е перспективен противотуберкулозен агент, поради високата си активност и ниска цитотоксичност. Синтезирани са и 33 нови аналога на цинамамиди с фенханов скелет, като само един от тях демонстрира умерена активност и ниска цитотоксичност. Синтезирана е серия от 20 арилметилиден кетони (16 от които нови) и 15 нови пиримидини с камфанови скелети. Две съединения се отличават с отлична противотуберкулозна активност, а едно е перспективен широкоспектърен антибиотик срещу бактерии и гъбички. Синтезирани са и нови нитрофураноилови съединения, а чрез *in vitro* провокирана мутагенеза е изследван механизмът на тяхното противотуберкулозно действие. По второто направление са синтезирани нови аналози на известния диарилетер MDL-860, които демонстрират по-добра активност спрямо 6 вируса. Така описаните приноси са

предимно с фундаментален характер, но имат голям приложен потенциал в клиничната практика. Като авторът сам заключава, част от новосинтезираните структури са подходящи за разработване на лекарства в предклинични фази.

7. Преценка на публикациите и личния принос на дисертанта

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 8 научни статии за периода 2015–2022 г. Четири от тях са в квантил 1 (Q1), а останалите четири - в квантил 2 (Q2). В пет от тях от доц. Георги Добриков е първи и/или кореспондиращ автор, което свидетелства за личния му принос при изработване на експерименталната работа по тези публикации, анализа и интерпретацията на резултатите. Резултатите са получени при изпълнение на пет проекта, финансирани от Фонд „Научни изследвания“, включително и участие в една COST акция и са представени в 26 устни или постерни доклади на научни конференции в България и чужбина.

8. Автореферат

Авторефератът отразява добре същината на дисертационния труд, постигнатите резултати и най-важните изводи и приноси.

9. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Предвид натрупания огромен брой съединения от различните серии, препоръчвам на доц. Добриков в бъдеще да търси възможности за сътрудничества за провеждане на предклинични и клинични изследвания с тези молекули.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В резултат на проведените изследванията в дисертационният труд на доц. д-р Георги Добриков са постигнати значими резултати, които представляват оригинален принос в органичната химия и химията на лекарствените средства. Тези приноси отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагането му, като и изискванията в специфичните правилници на БАН и ИОХЦФ-БАН.

Поради гореизложеното, давам своята положителна оценка за дисертационния труд 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, научна специалност „Органична химия“.

26.09.2023 г.

Изготвил становището:

/проф. д-р Петко Денев/