

СТАНОВИЩЕ

От доц д-р АНЕЛИЯ ЦЕНОВА МАВРОВА

Химикотехнологичен и металургичен университет – София
член на научно жури
по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“

Тема на дисертационния труд:

„ДИЗАЙН, СТРУКТУРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ НА ХЕТЕРОАРИЛ СЪДЪРЖАЩИ ТИЕНОПИРИМИДИНОНИ“

Дисертант: инж. **Стефан Марчев Димов**, редовен докторант към катедра „Органичен синтез и горива“ при Химикотехнологичния и металургичен университет - София

Професионално направление: **7.3. Фармация (Фармацевтична химия)**

Научни ръководители: доц. д-р **Анелия Маврова (ХТМУ)** и проф. д-н **Владимир Божинов (ХТМУ)**

1. Кратки биографични данни за дисертанта: Стефан Димов Марчев завършва ПСОУ „Проф. Никола Маринов“, Технологичен профил (Информационни технологии и Английски език) през 2008 година в Търговище. Същата година постъпва като студент в ХТМУ по специалността „Фин органичен синтез“ и през 2012 година придобива бакалавърска степен по специалността Фин органичен синтез с отличен успех. През 2013 г. придобива образователната степен магистър по Фин органичен синтез в ХТМУ също с отличен успех. От 1 март 2014 г. е зачислен като редовен докторант по професионално направление 7.3 Фармация (Фармацевтична химия) към катедра Органичен синтез и горива. На 1-ви март 2017 година е отчислен с право на защита.

2. Номенклатура по специалността: Инж. Стефан Димов е положил изпитите по научната специалност „Фармацевтична химия“ и „Фармакология и токсикология“ с отличен успех показвайки задълбочени познания и в двете области. Докторантският минимум по английски

език е с оценка много добър, а изпитът по „Съвременни методи в теоретичната химия“ е отличен. Трябва да се отбележи, че постигнатите научни резултати и приносите на дисертационния труд, както и произтичащите от тях публикации, напълно съответстват на професионално направление 7.3. Фармация (Фармацевтична химия). Направения литературен обзор, резултатите и дискусиата, както и тълкуването на получените резултати от биологичните изследвания показват задълбочените познания на докторанта в областта на фармацевтичната химия.

3. Обсъждане в научното звено: Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен катедрен съвет на катедра „Органичен синтез и горива“ при Химикотехнологичен и металургичен университет на 07. 03. 2017 г.

4. Характеристика на резултатите и оценка на приносите: Дисертационният труд на инж. Стефан Димов представлява изследване върху синтеза на тиено[2,3-*d*]пиримидини, съдържащи хетероарилни фрагменти като заместители и установяване на антитуморните и антипаразитни им свойства и XO и DNase I инхибиращата им активност. Изборът на този вид съединения е обусловен от факта, че те представляват биоизостери на хиназолоните и на основните пиримидинови бази. Използването на биоизостеризма като е един от успешните подходи за рационално проектиране на биоактивни съединения. Наред с това, създаването на съединения, съдържащи два фармакофора е от особен интерес, поради възможността всяка част от молекулата да се свързва самостоятелно с две различни биологични мишени или да действа синергично. В резултат на изпълнението на поставените цели и задачи са синтезирани общо 100 съединения, обособени в 5 групи, като 60 от тях са нови, неописани в литературата, при използването на различни синтетични методи като реакция на Гевалд, присъединяване по Микаел, твърдо-течен междуфазов катализ и многообразие от реакции за създаването на тиенопиримидиновия цикъл, циклокондензация в кисела среда при използването на нитрили като прекурсори и в алкална при използването на изотиоцианати. Съединенията са изолирани и охарактеризирани структурно и спектрално чрез използване на съвременните спектрални методи, сред които ИЧ и ЯМР-спектроскопия. Изследвана е фотостабилността и възможността за фотоиндуциран електронен трансфер и е установено, че наличието на последния не е задължителен за фотостабилността на изследваните тиенопиримидини, съдържащи в структурата си тиосемикарбазиден остатък, различно заместен 1,3,4-тиадиазолов пръстен респ. хетероарили като заместители във втора позиция.

Като отправна точка за фармакологично изследване на антитрихинелозната активност на серия тиенопиримидини са послужили изследвания върху биоизостеризма на хиназолина и тиенопиримидина, демонстриращи че замяната на ароматния пръстен с тиофенов хетероцикъл, води до повишаване на антипаразитната активност. При проведенния скрийнинг е установено, че някои от изследваните тиенопиримидини проявяват значително по-висока *in vitro* активност в сравнение с *albendazole* и *ivermectin*, което ги прави подходящи кандидати за по-нататъшни токсикологични изследвания *in vivo*.

Проведено е изследване за цитотоксичност на две серии тиенопиримидини спрямо 4 вида човешки клетъчни линии на колоректален рак *HT-29*, рак на гърдата *MDA-MB-231*, цервикални ракови клетки *HeLa*, чернодробен карцином *HepG2*, а така също и спрямо нормални диплоидни *Lep3* клетки, при което е установено, че всички изследвани тиено[2,3-*d*]пиримидини проявяват висока цитотоксичност срещу посочените клетъчни линии, като по-голяма част от тях са нетоксични по отношение на нормалните клетки.

Изследвана е инхибиращата активност на други две групи синтезирани съединения спрямо ензима XO и DNase I. На кратко казано, получени са перспективни биологично активни съединения.

Въз основа на проведенния SAR анализ на изследваните съединения, докторантът изяснява някои зависимости между структура и биологична активност, които могат да послужат като основа за по-нататъшен целенасочен синтез на нови тиено[2,3-*d*]пиримидини с антинеопластични и антипаразитни респективно с инхибиращи DNase I свойства.

Направените **изводи** пълно и точно отразяват получените резултати.

Изведените **приноси** са обективни и коректно формулирани

Публикации по дисертацията: Част от изследванията в дисертацията са намерили отражение в 2 публикации едната в *European Journal of Medicinal Chemistry* 123 (2016) 69-79; (*Impact Factor: 3.902*), а другата е доклад от международна конференция: International Scientific and Practical Conference "WORLD SCIENCE" 2(6) (2016) 13-15, ISSN 2413-1032;

По първата статия са забелязани 3 цитата в реномирани международни списания. Част от резултатите са представени 3 постер-доклада на национални научни форуми с международно участие.

Авторефератът е изготвен по модела на дисертацията и напълно отговаря на изискванията на правилника на ХТМУ. В него докторантът отразява вярно съдържанието на дисертационния труд и представя точно получените резултати и изведените приноси.

7. Заключение: Дисертационният труд на Стефан Димов представлява задълбочено изследване както за създаването на подходящи реакционни методи за синтез на тиенопиримидини, изолиране и пречистване, така и в областта на генериране на нови бифармакофорни системи, проявяващи висока антинеопластична и антигрихinelозна активност. Извършената огромна по обем експериментална работа, в хода на която докторантът е придобил знания и умения върху синтеза на амбидентни хетероциклени съединения, прецизният анализ на данните от биологичните изследвания, SAR и докинг анализа, научно-приложните приноси и изпълнението на образователните цели на дисертационния труд и наукометричните показатели ми дават основание да дам положителна оценка на дисертационния труд и убедено да препоръчам на членовете на Научното жури да гласуват „за“ присъждането на образователната и научна степен „Доктор“ на инж.Стефан Марчев Димов.

София, 27. 05 .2017 г.

Подпис: 
/ доц. д-р Анелия Маврова/