

Рецензия

по конкурс за *доцент* по научната специалност „Фармацевтична химия”, шифър 030203, за специалност „Фин органичен синтез”, обявен в ДВ бр.32/27.04.2010 г. от ХТМУ

Рецензент: доц. д-р Бистра Стамболийска, Институт по органична химия - БАН

Единствен кандидат в обявения конкурс е гл. ас. д-р Анелия Ценова Маврова-Попиванова. Тя завършва висше образование във ВХТИ/ХТМУ/, специалност „Технология на органичния синтез и каучук” през 1970 г., една година след което е зачислена като редовен докторант. Успешно защитава дисертация на тема „Синтез на диастереоизомерни тиениламиноалкохоли като структурни аналози на алкалоида ефедрин” за придобиване на научната и образователна степен „доктор” през 1979. През 1985 г. постъпва като химик в НИС – ВХТИ, а през следващата година е избрана за н.с. II ст. От 1987 е главен асистент в катедра „Органичен синтез”. Специализирала е в научни лаборатории в Холандия, Белгия и Ирландия.

В конкурса д-р Анелия Маврова представя 22 научни статии, всички по научната специалност, по която е обявен конкурсът. 12 от трудовете са публикувани в специализирани международни списания, като пет от тях са в European Journal of Medicinal Chemistry с импакт фактор 3.26, две са в Bioorganic & Medicinal Chemistry с импакт фактор 2.82 и пет са в Problems of Infectious and Parasitic Diseases, а 10 – в специализирани български списания. Изнесла е 5 доклада и е участвала с 14 постера на международни и национални научни форуми. Съавтор е на 6 авторски свидетелства. Трудовете и са цитирани над 100 пъти в литературата, като голяма част от цитиранията са забелязани след обявяването на конкурса. Автор е на учебника – „Приложни реакции в органичния синтез” за студенти бакалаври от ХТМУ.

Научните изследвания на д-р Маврова са по същество в една научна област - дизайн, синтез и охарактеризиране на органични съединения с потенциално фармацевтично приложение. С цел установяване на оптималните параметри за получаване на изследваните биологично активни вещества са варираны условията на вече известни от литературата синтетични методи или са създадени нови

такива. Съчетанието на съвременни експериментални методи (диференциално сканираща калориметрия, ЯМР, ИЧ, Мас-спектроскопия) и квантовохимични изчисления е позволило да се получи надеждна информация за молекулните структури и да се направят изводи за връзката между структура и биологична активност. Широкият спектър на фармакологична активност е доказан при използвани различни *in vitro* и *in vivo* техники. Тук следва да се подчертае голямата прецизност на проведените експерименти и задълбочената им интерпретация чрез комбинираното използване на съвременни спектрални и теоретични методи.

По-голяма част от трудовете на кандидатката са посветени на синтезирането и изследването на нови бензимидазолови производни с широк спектър на фармакологична активност, в това число антипаразитна, антихелминтна, антипротозойна, противоракова и антибактериална активност. При изследването на 26 пиперазинови производни е установено, че значителна част от тях притежават по-висока активност срещу *Trichenella spiralis* *in vitro* в сравнение с използвания в медицината албендазол, при сравнима с него хепатотоксичност. Повечето от тези активни съединения са показали и над 60% активност при *in vivo* изследванията върху лабораторни мишки. Изяснена е ролята на заместителите в бензимидазоловия пръстен и тези в пиперазиновия цикъл за биологичната активност на съединенията, което ще играе съществена роля при планиран бъдещ целенасочен синтез за получаването на нови ефективни бензимидазолови противопаразитни препарати.

Детайлното изследване на 2-амино-производните на бензимидазола е показало, че въвеждането на втори бензимидазолов цикъл е причината за високата антипаразитна активност на синтезираните бис(бензимидазол-2-ил)амини. При *in vitro* и *in vivo* скрининга тези съединения са показали както антипаразитна активност, превишаваща многократно тази на албендазола при значително по-ниска концентрация, така и висока антипротозойна активност. За 11 от изследваните съединения е установено, че притежават значителна цитотоксичност спрямо раковите клетки и ниска спрямо нормалните далачни клетки, което е от решаващо значение при създаването на противоракови средства. Проведен е

презицен анализ на възможните тавтомери въз основа на теоретично изследване на потенциално-енергетичната повърхност на молекулите чрез приложение на теорията на плътностния функционал (DFT) и данните от ЯМР. Конформационното равновесие и стабилността на съответните форми представлява особен научен интерес. Тези въпроси са пряко свързани с изясняване на активната конформация на лекарствения препарат в човешкия организъм, а познаването на активната конформация е необходима предпоставка за проучване на количествената връзка между структура и биологична активност.

Много добра биологична активност е установена и за синтезираните тиазоло-бензимидазоли. Резултатите, получени при *in vitro* експериментите върху изолирани трихинелни ларви показват, че изследваните съединения проявяват антихелминтен ефект чрез потискане на моторната активност на *Trichinella spiralis* и ефективност, по-висока от тази на бензимидазола. За някои от новосинтезираните съединения при *in vivo* скрининга е установена 100% ефективност в чревна фаза и над 80% в мускулна фаза на трихинелозата, докато албендазолът показва само 65% активност при 10 дневен курс на лечение.

Доказано е, че въвеждането на бензимидазолов пръстен в страничната верига на тиенопиримидинина засилва неговото антипротозойно действие.

Като особено значим намирам и научният принос в областта на синтеза на разгледаните бензимидазолови производни, тъй като използването в практиката на нови аналози от тази група представлява особен интерес от страна на паразитологичната и общомедицинска практика. Разработени са:

- Нов метод за синтез на 1(H)-бензимидазол-2-тиоли.
- Два метода за получаване на (1H-бензимидазол-2-илтио)ацетил-пиперазин
- Метод за синтез на 2-аминобензимидазоли, основаващ се на взаимодействие на бензимидазол-2-сулфоновы киселини с амониев хидроксид.
- Създадена е едноетапна (one-pot) синтеза, представляваща циклокондензация (Кновенагел кондензация и последваща циклизация) на бензимидазол-2-тиоли, хлороцетна киселина, ароматен алдехид в среда от оцетен анхидрид и ледена оцетна киселина, в присъствието на натриев ацетат респ. пиперидин до 2-заместени-тиазолобензимидазолони с добри добиви.

- Изследвана е възможността за синтез на бис(бензимидазол-2-ин)амини при използването на 1-(не)заместени-2-метилтио-бензимидазоли.

Обект на научен интерес в творчеството на д-р Маврова са и синтеза, стереохимичните изследвания и биологичната активност на тιοфенови производни. За първи път са синтезирани β -хидрокси естери на тιοфенкарбоксилни киселини по оптимизиран метод. Оптимизирани са параметрите на реакцията за получаване на диастереоизомерни хидразиди, което е довело до получаване на високи добиви (98%). Подбрани са условията за разделяне на диастереоизомерните форми и с помощта на ЯМР-спектроскопия са установени относителната конфигурация и предпочетената конформация. Разработен е метод за синтез на оксазолидинони от диастереоизомерни хидразиди по реакцията на Курциус. Създаден е метод за синтез на тиениламино алкохоли.

Установено е, че 5-заместените в тιοфеновия пръстен хидразиди са среднотоксични вещества, притежаващи аналгетично действие спрямо химически предизвикана болка и са вещества с централна депресивна активност. Въвеждането на алкилов заместител в 5-то положение на тιοфеновия пръстен при оксазолидиноните пък води до промяна в посоката на действие от възбудено до депресивно. Много от новосинтезираните оксазолидинони притежават централно възбуждащо и аналгетично действие и ниска токсичност и могат да намерят приложение като активни субстанции в лекарствени средства. Данните показват, че между тιοфен съдържащите аминокалкохоли могат да се намерят както добри аналгетици, така и добри психостимулатори с действие различно както от анфетаминоподобните такива, така и от действието на кофеина.

Част от трудовете на кандидатката обхващат синтез на вещества с потенциална противоракова активност. При 1,2,4-триазоли е установена висока цитотоксичност спрямо миелоидния тумор, причинен от вируса на Graffi, като при това е показано, че трео-изомерите, съдържащи аминок група в 4-то положение, притежават по-висока токсичност и по-ниска цитотоксичност от еритро-изомерите, с което отново е доказано значението на стереоспецифичността за активността. При проведените тестове е намерено, че тези съединения проявяват стимулиращ ефект върху Б-клетъчния отговор. Известна цитотоксичност спрямо тимокити и

лимфоцити, както и Б- клетъчен отговор е установена и при синтезираните, отново по нов метод 7-заместени пурини.

Съществена част в продукцията на д-р Маврова заема научно-приложната дейност. Тя е съавтор на 6 авторски свидетелства, в които са описани 5-заместени - 2-оксазолидинони и метод за тяхното получаване; метод за получаване на диаизомерни хидразиди с аналгетично действие; метод за синтез на 5-заместени-3-бензхидрилпиперазинометил-2-оксазолидинани и аналгетичното им действие; метод за синтез на алкилтиениламиноалкохоли с аналгетично действие.

За участие в конкурса за доцент д-р Маврова представя досатъчна по обем научна продукция, отпечатана в голямата си част в авторитетни международни списания. Общият импакт фактор е 17. В тези трудове са описани нови методи за синтез и са оптимизирани реакционните условия за получаването на голям брой биологично активни вещества, намерили широк отзвук в научната литература. Получени са интересни резултати от фармакологичните изследвания, които са интерпретирани убедително чрез намиране на зависимости между структурата и биологичната активност и могат да бъдат добра изходна база за бъдещи проучвания. За научната стойност и актуалността на проведените изследвания свидетелства и значителния брой цитати от чуждестранни учени (над 100) в специализирани списания с много висок импакт фактор. Една от нейните статии, публикувана през 2005 (Bioorg. Med. Chem., 13, 2005, 5550), вече е цитирана 20 пъти, а друга (Eur. J. Med.Chem., 44, 2009, 63) е на 4-място в класацията на ТОП-25 на Hottest Articles за март-януари 2009 г. Приносът на кандидатката в проведените изследвания и оформянето на представените в конкурса научни трудове е безспорно - в 13 от тях гл. ас. Маврова е първи автор, а в 6 – втори.

Гл. ас. Маврова има значителен опит в преподавателската работа. От 1997 до 2002 тя чете лекции като титулярен преподавател по дисциплините – „Анализ и контрол на лекарствени средства” и „Приложни органични реакции”, а в момента по дисциплините – „Приложни реакции в органичния синтез”, „Анализ и контрол на органични продукти”, „Актуални физиологично активни вещества”, „Фармацевтични препарати от растителен и животински произход”, „Лекарствени и козметични форми, контрол и стандартизация”, с общ хорариум над 147 часа,

ръководи упражнения и семинари както към изброените курсове, така и по дисциплината „Биологично активни вещества“, както и производствени стажове и практики. През последните 10 години средно годишното и натоварване е 550-600 часа. Ръководител е на 87 дипломанти, 16 КНИР и консултант при изработването на една докторска дисертация.

Както беше вече отбелязано, кандидатката е автор на учебник, в обем 214 стр., като голяма част от него е посветен на закономерностите при протичане на реакции, които намират приложение в синтеза на синтетични и полусинтетични лекарствени средства. Написан е на достъпен език. Издържан е от методологична гледна точка. Ръководител е на 8 научно-изследователски проекта, финансирани по линията на НИС от ХТМУ и фонда „Научни изследвания“. Участвала е в други 2 национални и 1 международен проект.

Заклучение

В обявения конкурс кандидатката представя научни трудове, представляващи съществен научен интерес. Големият брой цитирания са еднозначно доказателство за актуалността на проведените изследвания и използването им от научната общественост. Кандидатката е изграден специалист, който с успех може да решава самостоятелно разнообразни научни проблеми в областта на фармацевтичната химия. Тя има значителен преподавателски опит и е утвърден научен ръководител.

Имайки предвид всичко това, аз считам, че като активен преподавател и научен работник гл. ас. Анелия Маврова отговаря на всички изисквания към академичната длъжност **доцент** по специалността „Фармацевтична химия“.

София, 30.05.2011г.

Рецензент:

(доц. Б. Стамболийска)

