

## Резюмета на публикувани статии, доклади и авторски свидетелства на д-р Анелия Ценова Маврова

1. Mavrova A., K. Anichina, D. Vutchev, Y.Tsenov et al; *Synthesis and antitrichinellosis activity of some 5,6-(un)substituted-[1,3]thiazolo[2,3-a]benzimidazol-3(2H)-ones*, *Biorg & Med Chem.* 13(19), (2005), pp 5550-5559;

Синтезирани са нови тиазоло[3,2-а]бензимидазолонови производни посредством два метода. 1,3-Тиазоло[3,2-а]бензимидазол-3(2H)-они са получени при нагряване на съответните (бензимидазол-2-илтио)оцетни киселини и оцетен анхидрид в пиридинова среда. Кондензацията между получените тиазолобензимидазолони и 1,3-бензодиоксол-5-карбалдехид и индол-3-карбалдехид в присъствието на пиридин като катализатор води до получаването на съответните 2-заместени-1,3-тиазоло[3,2-а]бензимидазол-3(2H)-они. При вторият метод, представляващ „one-pot” синтеза циклокондензацията (Кновенагел кондензация с последваща циклизация) между бензимидазол-2-тиол, хлороцетна киселина, ароматен или хетероароматен алдехид, оцетен анхидрид и ледена оцетна киселина в присъствието на натриев ацетат (пиперидин) като катализатор дава съответните 2-заместени-1,3-тиазоло[3,2-а]бензимидазол-3(2H)-они с добри добиви. Структурата на синтезираните съединения е потвърдена чрез ИЧ- 1H-ЯМР- и масспектрални данни. Извършени са Ab initio изчисления с цел да се определи електронната структура и геометрията на изследваните съединения и да се сравни с тази на албендазола.

Проведени са биологични експерименти in vitro и in vivo за да се установи ефикасност-та на новосинтезираните тиазолобензимидазолони спрямо *Trichinella spiralis*. Установено бе, че ефективността на 2-заместените с 1,3-бензодиоксолметилени респективно с 3-индолиденов остатък както и 2-(индол-илметилени)-6(7)-метил[1,3]тиазоло[3,2-а]бензимидазол-3(2H)-он 3 в чревна фаза на трихинелоза е 100%, а във мускулна фаза съответно 88 и 80% в концентрация 100 mg/kg м.т за съединения 2-(1,3-бензодиоксол-5-илметилени)[1,3]тиазоло[3,2-а]бензимидазол-3(2H)-он и 2-(индолилметилени)-6(7)-метил[1,3]тиазоло[3,2-а]бензимидазол-3(2H)-он. Резултатите от извършения хепатотоксичен тест показват, че някои от съединенията притежават хепатотоксичност сравнима с тази на албендазола.

2. Mavrova A., K. Anichina, D. Vutchev, Y.Tsenov et al. *Antihelminthic activity of some newly synthesized 5(6)-(un)substituted-1H-benzimidazol-2-ylthioacetyl piperazine derivatives* *J. Eur. Med. Chem.* 41 (2006) 1412-1422.

Синтезирани са пиперазинови производни на 5(6)-заместени-(1H-бензимидазол-2-илтио)оцетни киселини при използването на два метода и е изследвана тяхната антихелминтна активност. В базични условия кондензирания тиазолинонов цикъл търпи отваряне на пръстена. Поради това из между методите за синтез на (бензимидазол-2-тио)ацетамиди ние избрахме реакцията между 1,3-тиазоло[3,2-а]бензимидазол-3(2H)-они и амини. Тази нетрадиционна реакция дава възможност чрез въвеждането на различни заместители в 5(6)-позиция на бензимидазоловия пръстен да се синтезират голям брой съединения посредством лесна процедура. Някои от (бензимидазол-2-тио)ацетамидите бяха синтезирани чрез директна кондензация на съответните 5(6)-(не)заместени -(1H-бензимидазол-2-илтио)оцетни киселини и N-заместени в присъствието на DCC в пиридинова среда.

Антипаразитния скрининг показва, че изследваните съединения притежават по-висока активност срещу *Trichinella spiralis* in vitro в сравнение с албендазол. Най- 2-({2-[4-(4-хлорохенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоетил}тио)-1H-бензимидазол, 2-{{2-око-2-

(4-бензхидрилпиперазин-1-ил)етилтио}-5(6)-метил-1(Н)-бензимидазол и 2-({2-[4-(4-хлорофенил)пиперазин-1-ил]-2-оксоетил}-тио)-5(6)-метил-1(Н)-бензимидазол с ефективност съответно 96 %, 98 % и 100%. Изследваните съединения притежават по-малка активност от албендазола спрямо *Syphacia obvelata* in vivo, но демонстрират същата активност както пиперазина, но в два пъти по-ниски концентрации. Бензимидазолът, съдържащ 4-метилпиперазинов фрагмент показват по-ниска хепатотоксичност от албендазола, докато повечето от активните съединения показват хепатотоксичност, сравнима с тази на албендазола.

3. A. Ts. Mavrova, P. Denkova, Y. Tsenov, K. Anichina, D. Vutchev *Synthesis and antitrichinellosis activity of some bis(benzimidazol-2-yl)amines*; *Biorg&Med Chem.* 15 (18), 2007, p.6291-6297.

Синтезирани са нови бис(бензимидазол-2-ил)амини при използването на два метода и са изследвани за антитрихинелозна активност. Първият включва синтез на 2-меркапто-бензимидазоли, последващо окисление до бензимидазол-2-сулфонови киселини и взаимодействието на сулфоокиселините с 1-(не)заместени-2-амино-бензимидазоли под налягане. При втория метод синтезираните бензимидазол-2-тиоли взаимодействат при висока температура със съответните с 1-(не)заместени-2-амино-бензимидазоли. Проведени са DFT пресмятания с цел да се определи геометрията на молекулата. Всички изследвани производни на 2-аминобензимидазола показват по-висока активност in vitro срещу ларви на *Trichinella spiralis*, нещо повече съединенията съдържащи в 1-позиция на бензимидазоловите пръстени две етилови, етилова и пропилова или две пропилови групи превишават пет пъти активността на албендазола. Скринингът in vivo показва, че посочените съединения притежават 100 % ефективност срещу интестинална фаза на *T. Spiralis* в дози както от 50 и така и 100 mg/kg м.т., докато албендазола притежава 100 % ефективност само в доза от 100 mg/kg.

4. A. Ts. Mavrova, D. Wesselinova, Y. Tsenov, P. Denkova; *Synthesis, cytotoxicity and effects on immunocompetent cells of novel 1,2,4-triazoles and 1,3,4-thiadiazoles*; *J. Eur. Med. Chem.* 2009, 44(1), 63-69.

Синтезирани са нови производни на 4,5-дизаместени-1,2,3-триазол-5-илтиони и 2,5-дизаместени-1,3,4-тиадиазоли и е изследвана тяхната цитотоксичност. Взаимодействието на 3-хлоро-акриалалдехиди **1-3** в пиридинова среда в присъствието на триетиламин води до етил тиофен-2-карбоксилати **4-6**, които взаимодействат с хидразин хидрат до съответните хидразиди 7-9, представляващи прекурсори за синтеза на съответните тиосемикарбазиди **10-12** както и за получаването на арилкарбонил-хидразинкарбодитионати **18-19**. N-етил хидразинкарботиоамидите 10-12 при кипене в алкална среда циклизират до 4-етил-5-арил-1,2,4-триазол-3-тиони 13-15, а в кисела среда до N-етил-5-заместени-1,3,4-тиадиазол-2-амини **16-17**. При циклизация на калиевите соли на хидразинкарбодитионатите с хидразин хидрат са синтезирани съответно 4-амин-1,2,4-триазол-3-ил-тиони **20-21**.

Биологичните изследвания показват, че 4-етил-5-(4,5,6,7-тетрахидробензотиен-2-ил)-2,4-дихидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион, N-етил-5-(4,5,6,7-тетрахидробензотиен-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, 4-амино-5-(4,5,6,7-тетрахидробензотиен-2-ил)-2,4-дихидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион и 4-амино-5-(5-фенилтиен-2-ил)-2,4-дихидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тион притежават висока цитотоксичност in vitro спрямо тимоцити. Съответните IC50 стойности са както следва 0.46 mM,  $5.2 \times 10^{-6}$  mM, 0.012 mM and  $1.0 \times 10^{-6}$  mM. Изследваните съединения притежават стимулиращ върху В-клетъчния отговор ефект.

5. K. Anichina, D. Vutchev, A. Mavrova, "Antihelminthic activity of new piperazine containing benzimidazole"; *Probl. Inf. Parasit. Dis.*, Vol 34, (1), 19, 2006.

Синтезирани са нови производни на бензимидазол с пиперазин хекса хидрат и 1-(4-метилфенил)-пиперазин. Бензимидазоловата молекула както и тази на пиперазина участват като фармакофори в структурата на редица използвани понастоящем препарати като албендазол, мебендазол, диетилкарбазин и др. Проведените експериментите със заразяване със *Syphacia obvelata* бели мишки показват над 50% интензификация (IE) на съединенията. Този резултат е обещаващ, поради което са необходими по-нататъшни разширени изследвания.

6. D. Vutchev, K. Anichina, A. Mavrova, "Antiprotozoal effect of some novel bisbenzimidazoles – an experimental study", *Probl. Inf. Parasit. Dis.*, Vol 34, (1), 20, 2006.

Синтезирани са нови бис(бензимидазол-2-ил)амини с потвърдена вече при хелминтози активност. Проведени са експериментални изследвания *in vitro* върху *Paramaecium caudatum*. Проведен бе хемотерапевтичен тест *in vivo* с най-активните бис-бензимидазоламини върху бели мишки, заразявани *Lamblia muris*. Резултатите от изследването след лечението показват 100 % ефективност. При изследванията с *Lamblia trophozoites* се наблюдават цисти в две от мишките на първа група животни. Това дава основания синтезираните съединения да бъдат изследвани и за други паразитни заболявания.

7. I. Marinova-Haimova, K. Anichina, D. Vutchev, A. Mavrova; "Anticestodal activity of new benzimidazole derivatives"; *Probl. Inf. Parasit. Dis.*, Vol 34, (2), 14-15, 2006.

Изследваните съединения са селектирани из между структурните аналози на синтезираните от нас тиазолобензимидазолони с доказана антипаразитна ефикасност върху интестинални и тъканни нематози. Съединенията са изследвани *in vitro* върху изолирани *Echinococcus granulosus scolices* в, разтворени в DMSO в различни концентрации- 5, 10, 20, 40, 80, 160, 320 mg/ml и върху опитни животни – бели мишки, инфектирани с *Hymenolepis nana* в доза от 20 mg/ml. Едно от съединенията показва изключителна активност и е предмет на допълнителни изследвания.

8. Vutchev, D., K. Eneva, K. Anichina, A. Mavrova, *Clinical therapy and chemoprophylaxis of Trichinosis with benzimidazoles, Problems of Infections and Parasitic Diseases*, 2008, 36(2), 31-32.

Етиологичното третиране на трихинелозата бе възможно през последните декади в резултат на синтезирането и въвеждането в паразитологичната практика на бензимидазоловите производни. Последователно бяха въведени в клиниката Тиабендазол, мебендазол, флубендазол и албендазол. Натрупаните данни показват, че мебендазол и флубендазол са ефективни в интестиналния стадий на трихинелоза. Албендазол е ефективен в интестиналната фаза и до известна степен в тъканната фаза. Тиабендазолът не се използва вече във фармакологичната практика вследствие на значителните му вредни странични реакции. Разгледани са отделните препарати, механизма на тяхното действие както и техните странични ефекти.

9. Vutchev, D., I. Marinova, R. Harisanov, V. Blagoeva, A. Masarlieva, K. Anichina, A. Mavrova: *Combined Treatment of Hydatidosis with Albendazole and an Immuno-stimulator Isoprinosin, Problems of Infections and Parasitic Diseases*, 2008, 36(2), 21-22;

Имуносупресията съпровожда хидантидозата при хората. Проведено бе изследване с неспецифичния имуностимулатор Isoprinosine и албендазол върху три групи от пациенти. Натрупаните и обобщени резултати в продължение на 2-5 години

позволяват да се заключи, че комбинираното третиране на Echinococcosis /Hydatidosis папе с албендазол и инопринозин дава бърз ефект (средно в продължение на 6 месеца). Този проблем е предмет на обсъждане и в изнесения на международен симпозиум доклад: 24. D. Vutchev, I. Marinova, R. Harizanov, V. Blagoeva, A. Massarlieva, K. Anichina, A. Mavrova, *Combined Treatment of Human Hydatidosis with Albendazole - Isoprinosine, X European Multicolloquium of Parasitology – EMOP, Paris (France), August 24-29, 2008*; 163-166; Editors: Jean Dupouy-Camet, Eduardo Del-Cas;

10. Anelia Ts. Mavrova, Dimitar Vutchev, Kameliya Anichina, Nikolay Vassilev; "Synthesis, antitrichinellosis and antiprotozoal activity of some novel thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-ones containing benzimidazole cycle"; *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (2010) 5856-5861;

Синтезирани са нови тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-они, съдържащи бензимидазол-2-ил-тиоетилов или бензимидазол-2-ил-метилтиоетилов заместител във второ положение на пиримидиновия хетероцикл с цел определянето на антитрихинелозните и антипротозойните им свойства. 2-(2-хлоретил)-тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-они са получени чрез пропускане на струя сух газ хлороводород през разтвор на съответния 2-амино-3-етоксикарбонилтиофен и 3-хлор-пропанонитрил. Нуклеофилната субституция между тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-они и съответните бензимидазол-2-илтиоли се провежда в присъствие на натриева основа. Антипаразитния скрининг показва, че бензимидазоловите производни на тиено[2,3-d]пиримидиноните притежават по-висока активност срещу *Trichinella spiralis* in vitro в сравнение с албендазола. Най-активното съединение 2-[2-(5-нитро-1H-бензимидазол-1-ил)етил]-5,6,7,8-тетрахидро[1]бензо-тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он притежава 95% активност в доза 5 mg/kg м.т. след 24 часа, докато съединения 2-{2-[(1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)тио]етил}-5,6,7,8-тетрахидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он и 2-{2-[(1-пропил-1H-бензимидазол-2-ил)тио]етил}-5,6,7,8-тетрахидро[1]бензо-тиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он демон-стрират ефикасност 90 % след 48 часа. Съединение 2-{2-[(5(6)-нитро -1H-бензимидазол-2-ил)тио]етил}-5,6,7,8-тетрахидро[1]бензотиено[2,3-d]пиримидин-4(3H)-он показва 90 % активност след 24 часа. При фармако-терапевтичното изследване in vivo върху заразени с *Lambliа muris* бели мишки изследваните съединения показва 100 % ефективност след пет дневно лечение.

11. A. Mavrova, D. Wesselinowa; *Synthesis of some 7-substituted purines and their effect on immunocompetent cells; Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, Tome, 57, N 2, 67, 2004*;

Докладван е синтеза на пуринови производни, съдържащи amino-алкилова група в 7 положение по 4 различни метода. Изследван е ефектът на пуриновите производни върху имунокомпетентни клетки, лимфоцити, далачни клетки, както и върху периферни кръвни клетки както и тяхната цитотоксичност спрямо тези клетки. Използвани са две процедури за синтез на 7-(2-хлоретил)-1,3-диметил-пурин: реакция на 1,3-диметил-пурин с 1,2-дихалоетан и реакция на 1,3-диметилпурин с алкилхалогенид с високи добиви, 77% респективно 91%. Установени са оптимални условия за синтеза на amino-производните.

Трябва да се отбележи, че при въздействието на съединенията in vivo се наблюдава значителна активация на периферните лимфоцити, докато най-голяма активност при проведения LIF-тест (leucocyte migration test) показва 1,3-диметил-пуринът, съдържащ в 7-мо положение 3,4,5-триметоксибензиламино група. Най-голямо влияние изследваните съединения оказват върху далачните лимфоцити и най-

слаб ефект върху периферните кръвни лимфоцити. Съединенията показват относително ниска директна цитотоксичност (5-20%).

12. К. Аничина, А. Маврова, Д. Вучев; *Бензимидазолови производни с антипаразитна активност; Медицина & Фармация*, 7-8, IV, 24, **2004**.

В статията се прави преглед на възможностите, които предоставя химиотерапията на хелминтозите с бензимидазоли. Антихелминтните препарати производни на бензимидазола притежават висок терапевтичен индекс, поливалентно действие и ниска токсичност. Дискутиран е механизма на действие на бензимидазоловите производни - дезинтеграция и блокада на микротубулния комплекс в паразитните клетки на нематоди, цестоди, трематоди. Представени са методите за синтез на бензимидазолови производни, намерили най-широко приложение в практиката на органичния синтез. Разгледани са най-известните препарати, техният спектър на действие и приложение.

13. К. Аничина, А. Маврова, Д. Вучев; *Структурни особености на бензимидазоловите антихелминтици; Медицина & Фармация*, 9-10, (37) IV, 22, **2004**

Направен е сравнителен преглед на структурните особености на бензимидазоловите производни с антихелминтна активност. Въз основа на общи структурни фрагменти са класирани в три групи: 2-арил- и 2-хетероарилбензимидазоли и 2-меркаптобензимидазоли. Отбелязва се, че естеството на заместителите в позиция 2 и 5 на бензимидазоловата ядро е от съществено значение за антипаразитната им активност. По всяка вероятност заместителят във втора позиция е отговорен за спектъра на антихелминтното действие. Бензимидазолите, съдържащи 2-алкилкарбаматна, 2-хетероарилна или 2-арилна група са активни срещу нематоди и цестоди, докато производните на 2-меркапто-бензимидазола са по-активни срещу тъканни хелинтози. Тези данни трябва да се има предвид при целенасочения синтез на нови бензимидазоли.

14. A. Mavrova, D. Wesselinova; *Synthesis and cytotoxicity of new diastereoisomeric 1-(2-thienyl)-2-(1,2,4-triazol-3-yl)-alkanols; Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences*, Tome 55, No7, 59. **2003**.

Докладвани са синтеза, спектралните характеристики и относителната конфигурация на нови диастереомерни 1-(2-тиенил)-алкохоли, съдържащи във втора позиция 4(Н)-1,2,4-триазоли и тяхната цитотоксичност. Като прекурсори са използвани еритро и трео-хидразиди на съответните 2-(2-тиенил-2)-1-метил-2-хидрокси и 2-(2-тиенил-2)-1-етил-2-хидрокси-пропанови киселини. За синтеза на триазоловите производни е използвана реакцията на хидразиди с въглероден дисулфид и етанолна калиева основа или взаимодействието им с етилизиотиоцианат до дитиокарбазати респективно до дитиосемикарбазиди. Циклизацията на калиевите дитиокарбазатите с хидразин хидрат води до образуването на съответните 5-меркаптотриазолови производни, а циклизацията на тиосемикарбазидите в алкална среда дава до съответните 4-етил-заместени триазоли. Определена е относителната конфигурация на синтезираните съединения. Изследвана е цитотоксичността на 3-меркапто- и 4-етил-триазоловите производни както и на съответните тиосемикарбазиди върху туморни клетки, изолирани от миелоиден тумор причинен от вирус на Graffi и далачни клетки. Разгледани са някои аспекти на зависимостта структура-активност. Изследваните съединения показват много по-висока цитотоксичност спрямо туморните клетки в сравнение с тази спрямо далачните клетки.

15. A. Mavrova, K. Anichina, D. Vuchev; *Synthesis, structure and antihelminthic activity of some novel derivatives of thiazolo[3,2-a]benzimidazole-3(2H)-one*; *Journal of UCTM*, XXXVIII, 2 (2003), 251-256.

Синтезът на 2-арилиден-тиазоло[3,2-а]бензимидазол-3(2H)-они включва три стадия, започвайки с циклизацията на (не)заместени-1,2-диамино-бензени до получаването на 2-меркапто-бензимидазоли. ИЧ и <sup>1</sup>H-ЯМР-данните потвърждават химическата структура на новите съединения. Синтезираните тиазолобензимидазолови производни са подложени на биологичен скрийнинг за антипаразитна активност спрямо *Trichinella spiralis* in vitro, а така също in vivo на експериментално заразени бели мишки.

16. K. Anichina, A. Mavrova; *Synthesis of azomethines of N-alkyl-2-aminobenzimidazoles as potential antimicrobial products*; *Jour. of UCTM*, XXXVIII, 1. (2003), 125-130.

Серия от N-[(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-1H-бензимидазол-2-амини и N-[(5-нитро-тиенил-2)]-1H-бензимидазол-2-амини са синтезирани при взаимодействието на N-алкил-2-амино-бензимидазоли с 1,3-бензодиоксол и 5-нитро-тидфен-2-карбалдехид. Литературното проучване потвърждава фармакологичния интерес към този клас съединения като потенциални антибактериални агенти. Съответните N-алкил-2-амино-бензимидазоли са синтезирани при използването на 1-алкилирани-бензимидазол-2-сулфонове киселини и амониев хидроксид под налягане. Спектралните данни потвърждават химическата структура на съединенията.

17. A. Маврова, Л. Натова, К. Аничина; „Синтез на 1,3-диоксани“; *Farmatsiya (Sofia)*, XLVII, (3-4), 3-6, 2000.

Изследвани са условията за синтез на 1,3-диоксани по реакцията на Prins. Доказано е, че взаимодействието между ненаситени мастни кетони или естери на ненаситени карбоксилни киселини и формалдехид протича с високи добиви при използването на катализатор диетилов етер-хлороводород в апротонен разтворител. Установено е, че реакционното време и температурата за провеждането на процеса с цел получаването на 4-арил-1,3-диоксани могат да се понижат, ако като катализатор се използва борен трифлуорид-етерат.

18. A. Маврова, Д. Веселинова; „Синтез на тиаофенсъдържащи N,N'- диацилхидразини като потенциални биологично активни вещества“ *Farmatsiya (Sofia)*, XLVII, (3-4), 3-6, 2000.

По реакцията на Шотен-Бауман са синтезирани пет нови N-бензоил-N<sup>1</sup>-[2-алкил-3-(тиенил-2)-3-хидроксипропаноил]-хидразини, четири от които представляват диастереоизомери. При формиране по Вилсмайер е получен 1-формил-2-хлор-циклохексен-1, който с етилтиогликолат циклизира до 2-етоксикарбонил-4,5,6,7-тетрахидробензо-[b]тиофен. Чрез ацилиране на получения от него 4,5,6,7-тетрахидро-бензо[b]теноил-2-хидразид са синтезирани два нови N,N'- диацилхидразини както по Шотен-Бауман така и по варианта на Айнхорн. Установени са оптималните условия за протичането на реакцията. Съединенията са синтезирани като потенциални биологични вещества.

19. A. Маврова-Попиванова, Л. Желязков; „Заместени в ядрото производни на 3-(тиенил-2)-алкенкарбоксилни киселини с централна депресивна активност“; *Farmatsiya (Sofia)*, 1988, 38, 1;

Предмет на изследването е синтеза на хидразиди на заместени тиаофен карбоксилни киселини като прекурсори за синтез на 2-оксазолидинони с цел да се сравни биологичното им действие с това на съответните незаместени в тиаофеновия пръстен аналози. Преди всичко интерес представляваше влиянието на заместителя в 5-

то място на тιοфеновото ядро. Получени са ихидразидите на съответните ненаситени тιοфен карбоксилни киселини. Проведеният неврофармакологичен скрининг показва, че хидразидите са с централни депресивни ефекти като най-активен е 2-метил-3-(5-бромниенил-2)пропаноил хидразида. Въвеждането на метилов радикал в тιοфеновото ядро довежда до промяна посоката на действие на синтезираните 2-оксазолидинони от възбудно при незаместените в тιοфеновото ядро производни до депресивно.

20. А. Маврова-Попиванова, Л. Желязков; ЯМР- спектри, относителна конфигурация, предпочетена конформация и физиологично действие на 1-(тиенил-2)-2-алкиламино-алкохоли-1", *Farmatsiya (Sofia)*, 36(5), 1-5, **1986**;

С цел изясняване на някои аспекти на зависимостта структура-биологична активност е определена относителната конфигурация и предпочетена конформация на синтезирани като структурни аналози на ефедрина и норефедрина диастереоизомерни тиенил-алкиламиноалкохоли при използване на получените данни от <sup>1</sup>H-ЯМР спектроскопия.

Тиениламиноалкохолите са разгледани като 1,1,2,2-тетразаместени етани с вицинални Н<sub>A</sub> и Н<sub>B</sub> протони. Високите стойности на  $J^3$  константата предполага, че доминираща конформация е тази с антиперипланарно разположение на Н-протоните и две синклинални несвързани групови взаимодействия. При еритро-формите преобладават конформациите със синклинално разположение на протоните. Коментирани са някои данни за симпатикомиметичното действие на синтезираните амини от двата стерео-реда и връзката структура-активност. Данните показват, че между тιοфен съдържащите аминокиселини могат да се намерят както добри аналгетици, така и добри психостимулатори.

21. Anelia Ts. Mavrova, Pavletta S. Denkova, Jordan A. Tsenov; *Synthesis, configuration and properties of some new 3,4,5-substituted oxazolidin-2-ones*; *European Journal of Chemistry* 2 (1) (2011) 18-24;

Чрез реакция на Маних са синтезирани 8 нови 3,4,5-заместени-оксазолидин-2-они, съдържащи в молекулата си пиперазинов, 1-(4-хлорфенил)-пиперазинов, бензхидрил-пиперазинов, морфаринов и пиперидинов пръстен. Стериоизомерията на *syn* и *anti*-изомерите бе определена при използване на наблюдаваните разлики в химическите отмествания на протоните от оксазолидиноновия пръстен и стойностите на константите на спин-спиново взаимодействие ( $3J$ ) между двата протона в оксазолидиноновия цикъл. За всички съединения са измерени NOE (Nuclear Overhauser Effect) спектрите за допълнително потвърждаване на положението на заместителите в оксазолидиноновия пръстен.

Определени са някои физични, стерични и електронни свойства на съединенията с цел да се установи подобие (druglikeness) между синтезираните оксазолидинони и референтните съединения. При проведените пресмятания бе установено, че *anti*-изомерите притежават по-ниска електронна енергия в сравнение с тази на *syn*-диастереомерите. Ядрено-ядрената репулсивна енергия (NRE) и енергиите на най-високо населените молекулни орбитали (HOMO) на *anti*-изомерите са по-високи от HOMO и NRE енергиите на *syn*-съединенията. Стеричните параметри SAS (Connolly Solvent Accessible Surface Area) и MS (Connolly Molecular Surface Area) на *anti*-производните са по-ниски от тези на *syn*-изомерите. Същите закономерности се наблюдават и при референтните съединения. Вероятно разликата в тези електронни и стерични свойства е отговорна не само за по-високата LD<sub>50</sub> стойност на референтното

*anti*-съединение, но може да допринесе и за по-висока токсичност на синтезираните *anti*-манихови бази в сравнение с токсичността на *syn*-изомерите.

22. К. Аничина, Д. Вучев, А. Маврова: “Антихелминтна активност на нови пиперазинсъдържащи бензимидазоли”; научен доклад; 8<sup>ми</sup> Национален конгрес по инфекциозни болести, епидемиология и паразитология, Резюмета и доклади, стр. 26 – 30; Пловдив 16. 05. 2003;

Изследвано е антипаразитното действие на синтезирани от нас N-пиперазинил-бензимидазол-2-меркаптоацетамиди, съдържащи в структурата си известни фармакофорни групи, носители на противопаразитна активност, върху експериментален модел опитни животни опаразитени с нематода *Syphacia obvelata*. От проведените опити за лечение на инвазирани бели мишки е установена 61 % и 62 % интezeфективност. Установено, че изследваните съединения са активни само срещу зрели форми на нематоди.

23. К. Аничина, А. Маврова, Р. Димитров, Морфологични изследвания на тиазоло[3,2-*a*]бензимидазоли - VI Национална младежка научно-приложна конференция, 21-22.04.2008 София – Сборник доклади;

За установяване наличието на позиционни изомери на 2-арилиден заместени тиазоло[3,2-*a*]бензимидазоли, показали в предварителни изследвания изключително висока активност срещу *Trichinella spiralis*, са проведени морфологичните изследвания на кристалната им структура в поляризирана светлина и диференциално сканиращите калориметрични изследвания. Аналогични изследвания бяха проведени и на изходните продукти за синтеза им.

Проучванията показаха наличие на два вида кристални структури, което е доказателство, че продуктите са смес от два позиционни изомера. В ДСК-грамите им, за Т.т. се появяват два пика, за разлика от незаместените продукти. <sup>1</sup>H-ЯМР спектрите на (2E)-2-(1,3-бензо-диоксол-5-илметил)-6(7)-заместени[1,3]тиазоло[3,2-*a*]-бензимидазол-3(2H)-они показват, че продуктите са смес от двата позиционни изомера в съотношение 1:1. Ясно се различават фибрилна структура и радиални структури с добре изразен малтийски кръст. За съединенията, съдържащи в структурата си индолово ядро, точното отнасяне на сигналите за химичното отместване в <sup>1</sup>H-ЯМР спектрите е затруднено.

*Авторски свидетелства:*

25. А. Маврова-Попиванова, Л. Желязков, М. Николова, Д. Стефанова; „Производни на 5-заместени-2-оксазолидини и метод за тяхното получаване”, Авт. Св. № 41898 (C 07 D 263/20) 1987;

Изобретението се отнася до производни на 5-заместени-2-оксазолидини с централна депресивна активност и до метод за тяхното получаване.

26. А. Маврова-Попиванова, Л. Желязков, М. Николова, Д. Стефанова; „Производни на хидразиди и метод за тяхното получаване” Авт. св. № 42753 (C 07 D 333/20) 1988;

Изобретението де отнася до производни на хидразиди, които могат да се използват като биологично активни продукти, като продукти за синтез на 2-оксазолидини с биологична активност и метод за тяхното получаване.



27. А. Маврова, Л. Натова, Л. Желязков, Д. Стефанова; „Производни на N-заместени-2-оксазолидони и метод за получаването им” Рег. № 79928, **1988**;

Изобретението се отнася до производни на N-заместени-2-оксазолидони и метод за тяхното получаване с аналгетично и централно възбуждащо действие, които могат да намерят приложение като фармакологични средства.

28. А. Маврова, Л. Желязков, М. Николова; „Производни на алкилтиенил-аминоалкохоли и метод за получаването им” Авт. св. № 41900 (С 07 D333/20), А 61 К 31/38, **1987**;

Изобретението се отнася до производни на алкилтиенил-аминоалкохоли като структурни аналози на алкалоида ефедрин с биологична активност и метод за тяхното получаване.