

СТАНОВИЩЕ

От доц д-р Елена Рангелова Станоева

Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Факултет по химия и фармация

член на научно жури по процедура за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, съгласно заповед № НД-20-59 от 25.04.2017 г. на Ректора на ХТМУ

Тема на дисертационния труд:

ДИЗАЙН, СТРУКТУРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ И БИОЛОГИЧНА АКТИВНОСТ НА ХЕТЕРОАРИЛ СЪДЪРЖАЩИ ТИЕНОПИРИМИДИНОНИ

Дисертант: инж. Стефан Марчев Димов, редовен докторант към Катедрата по органичен синтез и горива, Факултет по химични технологии, ХТМУ, професионално направление: 7.3. Фармация (Фармацевтична химия)

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

1. Кратки биографични данни за дисертанта инж. магистър Стефан Марчев Димов.

Инж. Стефан Марчев Димов е роден през 1989 г. в гр. Търговище. Завършва ХТМУ през 2012 г. като бакалавър по специалността „Фин органичен синтез“ с професионална квалификация „Инженер - химик“. През 2013 г. става магистър по „Фин органичен синтез“, отново в ХТМУ. От 01.03.2014 г. е зачислен като редовен докторант в катедра „Органичен синтез и горива“, ХТМУ, по научната специалност 7.3. Фармация (Фармацевтична химия), с научни ръководители доц. д-р Анелия Маврова и проф. дхн Владимир Божинов. Отчислен е с право на защита от 01.03.2017 г. По време на докторантурата инж. Димов е положил изискуемите докторантски изпити по научната специалност „Фармацевтична химия“, и по английски език.

Дисертацията е обсъдена на разширен катедрен съвет на катедра „Органичен синтез и горива“ при ХТМУ на 07.03.2017 г. и е насочена към процедура за защита.

2. Преглед на дисертационния труд и анализ на резултатите и приносите.

Дисертацията на инж. Стефан Димов за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ е структурирана според утвърдената практика и съдържа Въведение; Литературен обзор и заключение към него; Цели и задачи; Експериментална част; Резултати и обсъждане; Изводи; Приноси; Списък на цитираната литература с 360 литературни източника. Освен това са включени благодарности и списък на използваните съкращения.

Дисертацията съчетава синтез на тиено[2,3-d]пиримидин-4-они и 4-амини и изследване на тяхната биоактивност. Съединенията съдържат в позиция 2 разнообразни заместители - хетероциклени като тиадиазолов, бензимидазолов, пиридилов; също алкилови, арилови и бензилови заместители, заместени тию групи и ациклен тиосемикарбазиден. Въведен е фталимиден заместител в позиция 4, както и остатък на глицина при С-2 на пиримидиновия пръстен. Така синтезираните

полизаместени тиенопиримидини обединяват в структурата си фармакофорните ефекти на пиримидиновия фрагмент и на заместителите към него. Литературният обзор е посветен на методите за синтез на тиенопиримидини и изследване на техните свойства и показва добрата подготовка на докторанта по тематиката на дисертацията.

Докторантът е провел значителна по обем синтетична работа. Изходните 2-аминотиофен-3-карбоксилни производни (етилов естер, нитрил), които са познати съединения, са получени чрез многокомпонентната реакция на Гевалд за синтез на тиофени. Аминотиофените са подложени на циклизация за изграждане на кондензирания пиримидинов пръстен, до тиено[2,3-d]пиримидини. Въвеждането на разнообразните заместители е извършено или в хода на изграждане на пиримидиновия пръстен, или чрез допълнителни трансформации на подходящи заместители в позиции 2, 3 и 4. Така са синтезирани около 60 нови съединения, а заедно с подготовката на изходните съединения – около 100. Дисертацията е добре онагледена с реакционни схеми на извършените синтези. В таблиците към тези схеми обаче липсват добивите, което до голяма степен затруднява читателя.

Подборът на заместителите почива на данни от литературата – напр. структурно сходство с алопуринол при изследване на инхибирането на ксантиноксидазата; тиосемикарбазидни и тиадиазолови фрагменти – при изследване на антитуморни свойства и цитотоксичност, и др. Съединенията са охарактеризирани с ИЧ-, ЯМР-, а някои и с УВ спектри. В приложение са показани ИЧ- и ЯМР-спектрите на съединенията. Проведени са доста разностранни изследвания на свойствата на съединенията, и предвид на обширния експериментален материал, ще се спра само на част от резултатите и приносите на дисертацията.

В съответствие на специалността Фармацевтична химия, е извършено изследване на биологичната активност на част от съединенията в сътрудничество с други колективи и получаване на предварителна информация за връзката структура – биологична активност. Три серии съединения са изследвани съответно за антихелминтна, противотуморна и ензимно-инхибиторна активност по отношение на ксантиноксидаза и Д-наза. Серия от 6 съединения с тиосемикарбазидни и тиадиазолови фрагменти са показали перспективни резултати по отношение на цитотоксичност и противотуморни свойства спрямо няколко туморни клетъчни линии. Същите съединения са показали и висока фотостабилност. Чрез молекулни изчисления и докинг проучване е направено предположение за механизма на антинеопластичните свойства.

Друга група от 7 тетрахидробензотиенопиримидинони с разнообразни заместители при С-2 – предимно пиридилови и арилови, проявяват антихелминтна активност, като 3 от съединенията са показали повишена антитрихинелозна активност. По отношение на инхибирането на ензими като ксантиноксидаза и Д-наза 4-аминотиенопиримидини (5 съединения) са показали активност спрямо Д-назата.

SAR анализът на съединенията с антихелминтна и антинеопластична активност е показал, че изследваните съединения отговарят на правилото на Липински. Отчетена е

ролята на липофилността на молекулите. Въз основа на данните може да се разработят нови структурни аналози на дотук изследваните тиенопиримидини с по-висока активност.

3. Оценка на съответствието между автореферата и дисертационния труд.

Представеният автореферат по същество е частта „Резултати и обсъждане“ на дисертацията. В това отношение добре отразява структурата на дисертационния труд. Изводите и справката за приносите напълно съответстват на изложените резултати.

4. Публикации на дисертанта по темата на дисертационния труд.

По дисертацията са публикувани две статии. Едната от тях е в международното списание с импакт фактор Eur. J. Med. Chem., 2016. В статията са обхванати резултатите от синтеза, антитуморната активност и цитотоксичност на 3-етил-2-заместени тиенопиримидинони и миа вече 2 цитата също в списания с импакт фактор. Втората статия, която е в материали на конференция, засяга реакцията на Михаел между акрилонитрил и бензимидазолоните. По наукометрични данни дисертацията на инж. Димов съответства на изискванията, приети в ХТМУ.

5. Критични бележки и коментари.

Към дисертационния труд имам редакционни и технически забележки.

1. В автореферата отсъстват добивите на синтезираните съединения. Ако читателят не разполага с пълния текст на дисертацията, съотв. Експериментална част, няма как да придобие представа за тази важна характеристика на всеки синтетичен метод.

Липсват добивите на 4-фталимидните производни (съединения 48 - 55). От Експерименталната част на дисертацията се вижда, че докторантът е срещнал затруднения при изолирането им от реакционните смеси и пречистването им (стр. 74 - 77). Според мен затрудненията произтичат от неподходящ метод за синтез на тази група интересни съединения.

2. В частта на дисертацията „Резултати и обсъждане (раздел II: Биологична активност и структурни изследвания)“ има смесване на литературни данни със собствените. Би трябвало всички литературни данни да бъдат поместени в частта „Литературен обзор“.

3. Приложението със спектрите - ИЧ и ЯМР, е много обемисто, напр. разтеглените спектри идват в повече. В тях липсва отнасяне на сигнали, съотв. ивици, отчитане на спин-спинови константи, т.е. носят малко информация.

Заклучение:

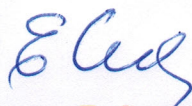
Налице е дисертабилно изследване, насочено към намиране на нови факти и създаване на нови знания в областта на синтеза и биологичната активност на полизаместените тиенопиримидини. Докторантът е проявил завидно трудолюбие и упоритост за постигане на поставените цели и задачи. От представените материали по защитата се вижда, че той е съавтор на други 3 публикации, което подкрепя отличните ми впечатления, изразени по-горе.

Получените от докторанта резултати дават основание за по-нататъшно продължаване на изследванията, с оглед осъществяване на насочен синтез на нови съединения с по-висока фармакологична активност, както и за детайлно изучаване на

връзката структура-биологична активност. В хода на експерименталната работа докторантът е придобил знания и умения върху синтеза на полифункционални хетероциклени съединения, охарактеризиране на структурата им с помощта на инструментални методи и приложението на квантово-химични подходи за изследване на биологична активност.

Въз основа на гореказаното давам положителна оценка на дисертационния труд на докторанта инж. магистър Стефан Димов Марчев и препоръчвам на членовете на почитаемото научно жури да гласуват с „Да“ докторантът да получи образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност 7.3. Фармация (Фармацевтична химия).

София, 21.06.2017 г.



Доц. д-р Е. Станоева