

**Резюмета на рецензираните публикации на
гл.ас. д-р Никола Томов Бурджиев на български език и на един от
езиците, които традиционно се ползват в съответната научна област**

(английски език)

**НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ - ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД
(Група от показатели В)**

1. **“Synthesis, structure, spectral and coordination properties of a crown ether derivative of 1,3-indandione. A new structural evidence for the versatile reactivity of 2-acetyl-1,3-indandione”**; Ahmedova, A., **Burdzhev, N.**, Ciattini, S., Stanoeva, E., Mitewa, M. *Comptes Rendus Chimie*, 2010, 13 (10), 1269-1277.

The current study describes the synthesis of a new 1,3-indandione derivative with conjugated *N*-phenylaza-15-crown-5 moiety (**4**). The crystal structure of compound **4** was solved and its optical properties were studied in various solvents and in presence of alkaline and alkaline-earth metal ions. Quantum chemical (DFT) methods were employed to describe the structure and the optical properties of the studied compound and its complexes. The obtained results indicated that the synthesis of compound **4** using acidcatalyzed aldol reaction between 2-acetyl-1,3-indandione and the corresponding aldehyde is accompanied with an unexpected deacetylation step. In this way, the *N*-phenylaza-15-crown-5 moiety is directly conjugated with the 1,3-indandione fragment, known as a very strong electron acceptor. Therefore, the absorption spectra of **4** are only slightly influenced by complexation with Ba²⁺ and Sr²⁺ ions.

Настоящото проучване описва синтеза на ново производно на 1,3-индандион със спрегнат *N*-фенилаза-15-корона-5 фрагмент (**4**). Кристалната структура на съединение **4** беше решена и неговите оптични свойства бяха изследвани в различни разтворители и в присъствие на алкални и алкалоземни метални йони. Квантово химични (DFT) методи са използвани за описване на структурата и оптичните свойства на изследваното съединение и неговите комплекси. Получените резултати показват, че синтезът на съединение **4** с помощта на киселинна катализирана алдолна реакция между 2-ацетил-1,3-индандион и съответния алдехид е придружен с неочакван етап на деацетилиране. По този начин частта от *N*-фенилаза-15-корона-5 е директно спрегнат с 1,3-индандионния фрагмент, който е много силен електронен акцептор. Поради тази причина, абсорбционните спектри на **4** са слабо повлияни от комплексобразуването с Ba²⁺ и Sr²⁺ йони.

2. “Synthesis and transformations of polysubstituted diastereomeric 5-oxomorpholin-2-carboxylic acids”; Burdzhiev, N., Stanoeva, E., Shivachev, B., Nikolova, R. *Comptes Rendus Chimie*, 2014, 17 (5), 420-430.

A series of trans- and cis-3,4-disubstituted 5-oxomorpholine-2-carboxylic acids **5** were prepared by a cyclocondensation between diglycolic anhydride **3** and arylideneamines **4**. Transformations of the carboxylic group leading to a peptide bond in the side chain to the morpholinone ring were effected. The relative configurations and the preferred conformations of the substituents at the morpholinone ring in some of the newly prepared derivatives were determined by means of ¹H NMR and X-ray analysis.

Серия от *транс*- и *цис*-3,4-дизаместени 5-оксоморфолин-2-карбоксилни киселини **5** бяха получени чрез циклокондензация между дигликолов анхидрид **3** и арилиденамините **4**. Беше осъществена трансформация на карбоксилната група, водеща до пептидна връзка в страничната верига към морфолиноновият пръстен. Относителните конфигурации и предпочитани конформации на заместителите в морфолиноновия пръстен в някои от новосинтезираните производни бяха определени чрез ¹H ЯМР и рентгеноструктурен анализ.

3. “Synthesis of novel 13a-(o-aminoalkyl)-8-oxoberbines by means of reaction of homophthalic anhydride with 1-substituted 3,4-dihydroisoquinolines. An unexpected formation of a pyrrolo[3,4-*i*]berbindione”; Stanoeva, E., Georgieva, A., Avramova, S., Burdzhiev, N., Lázár, L. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2015, 52 (1), 130-135.

The reaction of 1-[ω-(*N*-acylated amino)alkyl]-3,4-dihydroisoquinolines (**7a-e**) with homophthalic anhydride (**1**) leads to the formation of 8-oxo-13a-[(*N*-acylated amino)alkyl]-8H-dibenzo[*a,g*]quinolizine-13-carboxylic acids (**8a-e**) with predomination of *cis* diastereomers, together with small amount of *trans*-**8a**. *cis*-13a-[(*N*-Cbzaminomethyl)]-8-oxo-dibenzoquinolizine-13-carboxylic acid (**8a**) cyclized to the unknown dibenzo[*a,g*]pyrrolo[3,4-*i*]quinolizinedione (**10**) upon moderate heating in methanol.

Реакцията на 1-[ω-(*N*-ацилиран amino)алкил]-3,4-дихидроизохинолини (**7a-e**) с хомофталов анхидрид (**1**) води до образуването на 13a-[(*N*-ацилиран amino)алкил]-8-оксо-8H-добензо[*a,g*]хинолизин-13-карбоксилни киселини (**8a-e**) с преобладаване на *цис*-диастереомери, заедно с малко количество *транс*-**8a**. При умерено нагриване в метанол *цис*-13a-[(*N*-Cbzaminomethyl)]-8-оксодибензохинолизин-13-карбоксилна киселина (**8a**) циклизира до неизвестен добензо[*a,g*]пироло[3,4-*i*]хинолизиндион (**10**).

4. “Synthesis of bioactive aminoacid derivatives of *trans*-5-aminomethyl-1-benzyl-6-phenylpiperidin-2-one“; Baramov, T.I., Burdzhiev, N.T., Pandova, B.T., Todorova, V.Z., Yanev, S.G., Stanoeva, E.R., Chanev, C.D.
Bulgarian Chemical Communications, 2017, 49(B), 55-63.

trans-5-Aminomethyl-1-benzyl-6-phenylpiperidin-2-one (2) was prepared in high yield via Mitsunobu methodology and acylated by means of *N*-protected α -amino acids glycine, L-tryptophan, L-phenylalanine and L-alanine to give new piperidinones with a peptide bond in the side chain to the piperidinone cycle. *N*-Deprotection was carried out and the side chain of the tryptophan derivative **4** was elongated to yield products containing two peptide bonds in it. Mass spectra (EI and/or ESI) of most of the derivatives were taken and some fragmentation patterns were suggested. Tryptophan derivatives **3-5** have been described in a previous paper to possess antihistamine activity. In the present study four peptide derivatives have been tested for ACE inhibitory activity and compounds **13a,b** and **14** have shown a weak ACE inhibitory activity.

Транс-5-аминометил-1-бензил-6-фенилпиперидин-2-он (2) е синтезиран с висок добив по метода на Мицунобу и ацилиран под действието на *N*-защитените α -аминокиселини глицин, L-триптофан, L-фенилаланин и L-аланин до нови пиперидинони с пептидна връзка в страничната верига към пиперидиноновия пръстен. Проведено е отстраняване на *N*-защитните групи, като страничната верига в производното на триптофана **4** е удължена с оглед получаване на съединения съдържащи две пептидни връзки. Снети са мас-спектри (EI и/или ESI) на повечето съединения и са предложени схеми на фрагментация. В предишно съобщение е описана антихистаминовата активност на производните на триптофана **3-5**. В настоящето съобщение е изследвана ACE инхибиторната активност на четири пептидни производни. Съединенията **13a,b** и **14** показват слаба ACE инхибиторна активност.

5. “Synthesis of novel *trans*-4-(phthalimidomethyl)- and 4-(imidazol-1-ylmethyl)-3-indolyl-tetrahydroisoquinolinones as possible aromatase inhibitors“; Burdzhiev, N.T., Baramov, T.I., Stanoeva, E.R., Yanev, S.G., Stoyanova, T.D., Dimitrova, D.H., Kostadinova, K.A.
Chemical Papers, 2019, 73 (5), 1263-1277.

The reaction of homophthalic anhydride with 1*H*-indol-3-carbaldimines was used for the preparation of *trans*- and *cis*-2-alkyl-3-indolyl-1-oxotetrahydroisoquinolin-4-carboxylic acids **3a-d**. The stereochemistry of the reaction was investigated by means of ¹H NMR spectroscopy. The carboxylic group of *trans*-**3a-d** was transformed stereoselectively via 4-hydroxymethyltetrahydroisoquinolin-1-ones into 4-(phthalimidomethyl)-derivatives *trans*-**6a,b** and 4-(imidazolylmethyl)-derivatives *trans*-**8b-d**. Compounds *trans*-**6a,b** and **8b-d** were tested for antiaromatase activity, and the preliminary results showed that the

phthalimidomethylisoquinolinone *trans*-**6b** at 50 μM concentration decreased the aromatase enzyme activity with 40%.

Реакцията на хомофталов анхидрид с 1*H*-индол-3-карбалдимини се използва за получаването на *транс*- и *цис*-2-алкил-3-индолил-1-оксотетрахидроизохинолин-4-карбоксилни киселини **3a-d**. Стереохимията на реакцията беше изследвана с помощта на ^1H ЯМР спектроскопия. Карбоксилната група на *транс*-**3a-d** беше трансформирана стереоселективно през 4-хидроксиметилтетрахидроизохинолин-1-он в 4-фталимидометилловите производните *транс*-**6a,b** и 4-имидазолилметилловите производни *транс*-**8b-d**. Съединенията *транс*-**6a,b** и **8b-d** бяха тествани за антиароматазна активност и предварителните резултати показаха, че фталимидометилизохинолинона *транс*-**6b** при концентрация 50 μM намалява активността на ароматазата с 40%.

6. “One-step route to tricyclic fused 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline systems via the Castagnoli–Cushman protocol”; Pashev, A., Burdzhiev, N., Stanoeva, E. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2020, 16, 1456-1464

The Castagnoli–Cushman reaction of 3,4-dihydroisoquinolines with glutaric anhydride, its oxygen and sulfur analogues was investigated as a one-step approach to the benzo[*a*]quinolizidine system and its heterocyclic analogs. An extension towards the pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline system was achieved with the use of succinic anhydride. The results are evidence of an unexplored method for the access of the aforementioned tricyclic annelated systems incorporating a bridgehead nitrogen atom. The structures and relative configurations of the new compounds were established by means of 1D and 2D NMR techniques. The reactions between 1-methyldihydroisoquinoline and glutaric, diglycolic and succinic anhydrides yielded unexpected isoquinoline derivatives containing an exocyclic double bond. The compounds prepared bear the potential to become building blocks for future synthetic bioactive molecules.

Изследвана е реакцията на Кастаньоли-Къшман между 3,4-дихидроизохинолини с глутаров анхидрид, неговите кислородни и серни аналози като едностадийен метод за синтез на бензо[*a*]хинолизидиновата система и нейните хетероциклични аналози. Употребата на янтарен анхидрид води до разширяване на метода за синтез на пироло[2,1-*a*]изохинолиновата система. Резултатите са доказателство за неизследван метод водещ до гореспоменатите трициклични анелирани системи, включващи азотен атом в главата на моста. Структурите и относителните конфигурации на новите съединения са установени с помощта на 1D и 2D ЯМР техники. Реакциите между 1-метилдихидроизохинолин и глутаров, дигликолов и янтарен анхидриди дават неочаквани изохинолинови производни, съдържащи екзоциклична двойна връзка. Пригответените съединения носят потенциала да станат градивни елементи за бъдещи синтетични биоактивни молекули.

НАУЧНА ПУБЛИКАЦИЯ - ИЗВЪН ХАБИЛИТАЦИОННИЯ ТРУД (Група от показатели Г)

7. “Synthesis of new polysubstituted pyrrolidinones with potential biological activity”;
Burdzhiev, N.T., Stanoeva, E.R.
Zeitschrift fur Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences, 2008, 63 (3), 313-320.

The reaction of succinic anhydride and N-benzylidene-benzylamine gave rise to the corresponding substituted *trans*-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acid, which was transformed stereoselectively into two series of compounds. The first one consists of carboxamides, and the second one includes aminomethyl derivatives. The compounds prepared incorporate both a pyrrolidinone part and other nitrogen containing heterocyclic fragments of pharmacological interest.

Реакцията на янтарен анхидрид и *N*-бензилиденбензиламин води до получаването на съответната заместена *транс*-5-оксопирролидин-3-карбоксилна киселина, която се трансформира стереоселективно в две серии съединения. Първата се състои от карбоксамиди, а втората включва аминометилнови производни. Пригответените съединения включват, както пирролидинонова част, така и други азотсъдържащи хетероциклени фрагменти с фармакологичен интерес.

8. “Tautocrowns: Aza-15-crown moiety conjugated to a tautomeric schiff base”;
Deneva, V., Burdzhiev, N., Stanoeva, E., Antonov, L.
Spectroscopy Letters, 2010, 43 (1), 22-27.

The spectral properties of a tautomeric Schiff base containing aza-15-crown-5 moiety, namely *N*-((4-methylnaphthalen-1-yl)methylene)-4-(1,4,7,10-tetraoxa-13-azacyclopentadecan-13-yl)aniline on addition of alkali and alkaline earth metal ions were investigated. The newly synthesized ligand exhibited very interesting color changes in presence of metal ions: from yellow (free ligand) via colorlessness (enol tautomer complex) to yellow–orange (keto tautomer complex). These changes result from 2 stepwise processes: complex formation and shift of the tautomeric equilibrium between the tautomers after addition of the metal ions.

Изследвани са спектралните свойства на тавтомерни Шифови бази, съдържащи аза-15-краун-5 етерен фрагмент, а именно *N*-((4-метилнафтален-1-ил)метилен)-4-(1,4,7,10-тетраокса-13-азациклопентадекан-13-ил)анилин, при добавяне на йони на алкални и алкалоземни метали. Новосинтезираният лиганд показва много интересни промени в цвета в присъствие на метални йони: от жълт (свободен лиганд) през безцветен (енолен тавтомерен комплекс) до жълто-оранжев (кето тавтомерен комплекс). Тези промени са резултат от два последователни процеса: образуване на

комплекса и изместване на тавтомерното равновесие между тавтомерите след добавяне на металните йони.

9. “Synthesis of piperidinones incorporating an amino acid moiety as potential SP antagonists”; **Burdzhiev, N., Stanoeva, E.**
Comptes Rendus Chimie, 2010, 13 (12), 1443-1449

Substituted (\pm)-*trans*-1-benzyl-6-oxo-2-phenylpiperidine-3-carboxamides (type I) and the acylated derivatives of (\pm)-*trans*-5-amino-1-benzyl-6-phenylpiperidin-2-one (type II) were prepared by the reaction of (\pm)-*trans*-1-benzyl-6-oxo-2-phenylpiperidine-3-carboxylic acid and some common reagents to provide the products in satisfactory yields. Newly synthesized compounds share the same moiety with common SP antagonists and thus similar activities might be expected.

Чрез реакция на (\pm)-*транс*-1-бензил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоксилната киселина и някои често срещани реагенти са синтезирани серии от заместени (\pm)-*транс*-1-бензил-6-оксо-2-фенилпиперидин-3-карбоксамиди (тип I) и ацилирани производни на (\pm)-*транс*-5-амино-1-бензил-6-фенилпиперидин-2-он (тип II) с задоволителни добиви. Новосинтезираните съединения споделят един и същи структурен фрагмент с често срещани антагонисти на субстанция P и по този начин може да се очаква подобна активност.

10. “Smooth-muscle effects of newly synthesized amino-methyl piperidinones”;
Mateeva, P., Burdzhiev, N., Stanoeva, E., Baramov, T., Zamfirova, R.
Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences, 2010, 63 (11), 1675-1680.

Here, we report the results of the investigation of antihistaminic and anti-SP activity of new 5-aminomethylpiperidinones **2-6**. According to the structural requirements for antihistamine and anti-SP activity, the compounds investigated incorporate an amino-group as part of a piperazino substituent (**2,3**) or as peptide bond to a tryptophan moiety (**4-6**). Experiments have been performed on guinea-pig smooth-muscle preparations. The effects of the new compounds on smooth-muscle contractility and their influence on histamine-induced contractions (on ileum segments) and anti-SP activity (on trachea) were tested. All compounds studied (in concentrations 10^{-6} M, 10^{-5} M, and 10^{-4} M) have shown a well-expressed concentration-dependent inhibitory effect on HA-induced ileal contractions, but did not affect the SP-evoked tracheal responses.

Тук докладваме резултатите от изследването на антихистаминовата и анти-SP активност на новите 5-аминометилпиперидинони **2-6**. Съгласно структурните изисквания за антихистаминова и анти-SP активност, изследваните съединения включват аминокгрупа като част от пиперазиновия заместител (**2,3**) или като част от пептидна връзка с аминокиселината триптофан (**4-6**). Експериментите са проведени с гладкомускулни препарати от морски свинчета. Тествани са ефектите на новите

съединения върху гладко-мускулните съкращения и тяхното влияние върху предизвиканите от хистамин контракции (върху илеумните сегменти) и анти-SP активността (върху трахея). Всички изследвани съединения (в концентрации 10^{-6} М, 10^{-5} М и 10^{-4} М) показват добре изразен концентрационно-зависим инхибиторен ефект върху НА-индуцирани контракции на илеум, но не засягат предизвиканите от SP трахейни реакции.

- 11. “Synthetic Approaches toward the Benzo[a]quinolizidine System. A Review”;**
Pashev, A.S., Burdzhiev, N.T., Stanoeva, E.R.
***Organic Preparations and Procedures International*, 2016, 48 (6), 425-467.**

Over the recent years, the benzo[a]quinolizidine ring system has become of great significance since it was found to be a key subunit in numerous natural and synthetic molecules possessing a variety of physiological activities or being promising candidates for such activity. The present review summarizes the ring construction and the synthetic transformations of the benzo[a]quinolizidine ring system within the framework of the notable total synthesis of alkaloids and potential drugs created from 1990 up to 2015. Older publications are also discussed in view of historical development of the problem, the improvement of older classic methods via the application of new reagents, or synthesis of some products of medicinal importance.

През последните години бензо[а]хинолизидиновата пръстенна система придоби голямо значение, тъй като беше установено, че е ключова структура в множество природни и синтетични молекули, притежаващи разнообразни физиологични дейности или обещаващи кандидати за такава дейност. Настоящият обзор обобщава методите за изграждане на пръстенната структура и синтетичните трансформации на бензо[а]хинолизидиновата пръстенна система в рамките на забележителни тотални синтези на алкалоиди и потенциални лекарства, създадени от 1990 до 2015 г. По-стари публикации също са обсъдени с оглед на историческия им принос, усъвършенстване на по-стари класически методи чрез прилагане на нови реактиви или синтез на съединения с медицинско значение.

- 12. “3-(2-Hydroxyethyl)-2-methylbenzothiazolium bromide”;**
Minkovska, S., Gadjev, N., Burdzhiev, N., Alexiev, A., Deligeorgiev, T.
***MolBank*, 2016, 2016 (4), art. no. M920.**

A novel method for the preparation of 3-(2-hydroxyethyl)-2-methylbenzothiazolium bromide was developed. It consists of heating of 2-methylbenzothiazole, 2-bromoethanol and ethoxyethanol for 2 h. On the next day the precipitate was filtered and air dried.

Разработен е нов метод за получаване на 2-метил-3-(2-хидроксиетил)бензотиазолиев бромид. Той се състои от нагряване на 2-метил-

бензотиазол, 2-бромоетанол и етоксietанол в продължение на 2 часа. На следващия ден утайката се филтрува и изсушава на въздух.

13. **“Synthesis, physico-chemical investigation, DFT calculations and cytotoxic activity of palladium complexes with 3'-amino-4-thio-1H-tetrahydropyranspiro-5'-hydantoin“;**
E. Cherneva, R. T. Buyukliev, N. Burdzhiev, R. Michailova, A. G. Bakalova
Bulgarian Chemical Communications, 2017, 49(D), 164 – 170.

A new organic compound - 3'-amino-4-thio-1H-tetrahydropyranspiro-5'-hydantoin and two new Pd(II) and Pd(IV) complexes were prepared and investigated by elemental analyses, IR and NMR spectral analyses. The structure geometries of the ligand and its palladium complexes were obtained using the hybrid DFT method. 6-311++G** set was used for the optimization of the geometry of the ligand, while for the Pd(II) and Pd(IV) complexes LANL2DZ basis set was utilized. According to the calculations data the geometry of the Pd(II) complex is square planar and of the Pd(IV) complex is distorted octahedral. The complexes were tested for cytotoxicity *in vitro* on five human tumor cell lines. The compounds tested exerted concentration dependent cytotoxic effects against the human tumor cell lines.

Синтезирани и изследвани са едно ново органично съединение - 3'-амино-4-тио-1H-тетрахидропиранспиро-5'-хидантоин и два нови комплекса на Pd(II) и Pd(IV) чрез елементарен анализ, ИЧ и ЯМР спектрални методи. Геометрията на лиганда и на неговите паладиеви комплекси е изследвана с помощта на хибриден DFT метод. Използван е 6-311++G** базисен сет за оптимизиране геометрията на лиганда, докато за комплексите на Pd(II) и Pd(IV) е използван LANL2DZ базисен сет. Според изчислените данни, геометрията на комплекса на Pd(II) е квадратно планарна, а на комплекса на Pd(IV) е деформиран октаедър. Комплексите бяха тествани *in vitro* за цитотоксичност върху пет човешки туморни клетъчни линии. Новосинтезираните съединения проявяват концентрационно зависима цитотоксична активност върху изследваните човешки туморни клетъчни линии.

14. **“Rapid synthesis of (3-bromopropyl)triphenylphosphonium bromide or iodide”;**
Minkovska, S.I., Burdzhiev, N.T., Alexiev, A.A., Deligeorgiev, T.G.
Bulgarian Chemical Communications, 2018, 50(H), 209-212.

A novel rapid method for the preparation of (3-bromopropyl)triphenylphosphonium bromide was developed. The synthesis was accomplished by microwave irradiation of 1,3-dibromopropane with triphenylphosphine at a ratio of 1:1 for 2 minutes in xylene or toluene or without any solvent. The target compound was isolated in good yield (81–93%) and high purity.

Разработен е нов бърз метод за получаване на (3-бромопропил)трифенилфосфониев бромид. Синтезът се извършва чрез MW облъчване на

1,3-дибромпропан с трифенилфосфин в съотношение 1:1 за 2 минути в ксилен или толуен или без разтворител. Основното съединение се получава с добър добив (81–93%) и с висока чистота.

15. **“A novel fast green method for the preparation of the squaraine dye 3-oxo-4[(1,3,3-trimethyl-3H-indol-1-ium-2-yl)methylene]-2-[(1,3,3-trimethylindolin-2-ylidene)methyl]-cyclobut-1-enolate, inner salt”**; Minkovska, S., Burdzhiev, N., Alexiev, A., Deligeorgiev, T. *Chemical Papers*, 2018, 72 (6), 1549-1552.

A novel green method was developed for the preparation of a squaraine dye, on an 8-mmol scale, by microwave irradiation of two equivalents of 1,3,3-trimethyl-2-methyleneindoline with one equivalent squaric acid in the green solvent, ethyl L-lactate. The time required for this green synthesis is only 4 min. The target squaraine dye was isolated in excellent yield (81%) and with high purity.

Разработен е нов „зелен“ метод за синтез на скуаринови багрила, в 8 mmol скала, чрез микровълново облъчване на два еквивалента на 1,3,3-триметил-2-метилениндолин с един еквивалент квадратна киселина в „зеления“ разтворител, етил L-лактат. Времето, необходимо за този “зелен” синтез, е само 4 минути. Целевото скуариново багрило беше изолирано с отличен добив (81%) и с висока чистота.

16. **“Copper radiopharmaceuticals for theranostic applications”**; Ahmedova, A., Todorov, B., Burdzhiev, N., Goze, C. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 157, 1406-1425.

The growing advancement in nuclear medicine challenges researchers from several different fields to integrate imaging and therapeutic modalities in a theranostic radiopharmaceutical, which can be defined as a molecular entity with readily replaceable radioisotope to provide easy switch between diagnostic and therapeutic applications for efficient and patient-friendly treatment of diseases. For such a reason, the diagnostic and therapeutic potential of all five medical radionuclides of copper have thoroughly been investigated as they boost the hope for development of successful radiotheranostics. To facilitate the mutual understanding between all different specialists working on this multidisciplinary field, we summarized the recent updates in copper-based nuclear medicine, with specific attention to the potential theranostic applications. Thereby, this review paper is focused on the current achievements in the copper-related complementary fields, such as synthetic and nuclear chemistry, biological assessment of radiopharmaceuticals, design and development of nanomaterials for multimodal theranostic implications. This work includes: i) description of available copper radionuclide production methods; ii) analyses of the synthetic strategies for development of improved copper radiopharmaceuticals; iii) summary of reported clinical data and recent preclinical studies from the last five years on biological applicability of copper radiopharmaceuticals; and iv) illustration of some sophisticated

multimodal nanotheranostic agents that comprise several imaging and therapeutic modalities. Significant advancement can be seen in the synthetic procedures, which enables the broader implication of pretargeting approaches via bioorthogonal click reactions, as well as in the nanotechnology methods for biomimetic construction of biocompatible multimodal copper theranostics. All this gives the hope that personalized treatment of various diseases can be achieved by copper theranostics in the near future.

Бързият напредък в ядрената медицина предизвиква изследователи от няколко различни области да интегрират образната диагностика и терапевтична практика в един радиофармацевтик, който може да бъде определен като молекулна единица с лесно заменяем радиоизотоп, за да осигури лесно превключване между диагностични и терапевтични приложения, за ефективно и удобно за пациента лечение на заболявания. Поради тази причина диагностичният и терапевтичен потенциал на всичките пет медицински радиоизотопа на медта са подробно проучени, тъй като те засилват надеждата за развитие на успешна радиотерапия. За да улесним взаимното разбирателство между всички различни специалисти, работещи в тази мултидисциплинарна област, обобщихме актуалните постижения в ядрената медицина на медна основа, като обърнахме специално внимание на потенциалните терапевтични приложения. По този начин настоящият обзор е фокусиран върху текущите постижения в свързаните с мед допълващи се области, като синтетична и ядрена химия, биологична оценка на радиофармацевтичните препарати, проектиране и разработване на наноматериали за многоцелеви терапевтично-диагностични цели. Тази работа включва: i) описание на наличните методи за производство на медни радиоизотопи; ii) анализ на синтетичните стратегии за разработване на подобрени медни радиофармацевтични продукти; iii) обобщение на докладваните клинични данни и скорошни предклинични проучвания от последните пет години относно биологичните приложения на медните радиофармацевтици; и iv) илюстрация на някои усъвършенствани многоцелеви нанотерапевтични и диагностични агенти. Значителен напредък може да се види в синтетичните процедури, които позволяват по-широкото въздействие на подходите за предварително насочване чрез биоортогнални „клик“ реакции, както и в нанотехнологичните методи за синтез на биосъвместими полифункционални медни терапевтици. Всичко това дава надеждата, че персонализираното лечение на различни заболявания може да бъде постигнато чрез медна терапия в близко бъдеще.

17. **“Analytically confirmed synthetic cannabinoid 5F-ADB sprayed on “herbal mixture””; Ivanov, I.D., Stoykova, S.S., Burdzhiev, N.T., Pantcheva, I.N., Atanasov, V.N. *Bulgarian Chemical Communications*, 2019, 51(D), 32-35.**

Synthetic cannabinoids (SCs) are new psychoactive substances, called “legal” alternative to cannabis. Their structures differ from that of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), but mimic its biological effect. On the “black” market, SCs appear sprayed on “herbal

mixtures" intended for smoking. It is well known that SCs are more potent cannabinoid receptors (CB1/CB2) agonists in human body than THC and possess wide and severe toxicity pattern. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity profile of most of SCs are not well studied although it is already known that they may pose a risk to human health. In the present study we report five cases of seized "herbal mixtures" containing synthetic cannabinoid 5F-ADB (5F-MDMB-PINACA) which was identified by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and confirmed by nuclear magnetic resonance (NMR).

Синтетичните канабиноиди (СК) са нови психоактивни вещества, наречени „законна“ алтернатива на канабиса. Техните структури се различават от тези на Δ^9 -тетраhydroканабинол (ТХК), но имитират неговата биологична активност. На „черния“ пазар СК се пръскат върху „билкови смеси“, предназначени за пушене. Добре известно е, че СК са по-мощни агонисти на канабиноидните рецептори (CB1/CB2) в човешкото тяло, отколкото ТХК и притежават широк спектър на токсичност. Фармакокинетиката, фармакодинамиката и профилът на токсичност на повечето СК не са добре проучени, въпреки че вече е известно, че те могат да представляват риск за човешкото здраве. В настоящото проучване докладваме пет случая на иззети „билкови смеси“, съдържащи синтетичния канабиноид 5F-ADB (5F-MDMB-PINACA), който е идентифициран чрез газова хроматография-маспектрометрия (ГХ-МС) и потвърден чрез ядрено магнитен резонанс (ЯМР) .

- 18. “A case of 5F-ADB / FUB-AMB abuse: Drug-induced or drug-related death?”;
Ivanov, I.D., Stoykova, S., Ivanova, E., Vlahova, A., Burdzhiev, N., Pantcheva, I.,
Atanasov, V.N.
Forensic Science International, 2019, 297, 372-377.**

Synthetic cannabinoids (SCs) belong to the group of new psychoactive substances (NPS) which appear sprayed on herbal mixtures on the “street” drug market and are intended for smoking like marijuana. In the present report we discuss a fatal case of 18-years-old boy, who had smoked SCs since several months and an overuse of SCs during last 48 hours of his life has been appraised. The autopsy findings revealed acute respiratory distress syndrome (ARDS). Both toxicological analysis of deceased blood and urine samples and chemical analysis of the herbal mixture seized revealed presence of two SCs - 5F-ADB and FUB-AMB. The amount of 5F-ADB in blood was found to be 3.7 ng/mL by standard addition method. Severe and irreversible morphology changes in lung specimen, leading to ischemic damage of all internal organs and tissues, were observed during histological examination. The present case can be discussed as an example of both drug-induced and drug-related death resulting from acute intoxication with 5F-ADB and FUB-AMB as well as from systematic use of both synthetic cannabinoids.

Синтетичните канабиноиди (СК) принадлежат към групата на новите психоактивни вещества, които се пръскат върху билкови смеси на „черния“ пазар на

наркотици и са предназначени за пушене като марихуана. В настоящата статия ние разглеждаме случая на 18-годишно момче, което е пушило СК от няколко месеца и е установено прекомерно използване на СК през последните 48 часа от живота му. Находките от аутопсията разкриват наличието на остър респираторен дистрес синдром. Токсикологичният анализ на проби от кръвта и урината на починалия и химичният анализ на иззетата билкова смес разкриха наличие на две СК 5F-ADB и FUB-AMB. Установено е, че количеството на 5F-ADB в кръвта е 3,7 ng/mL. По време на хистологично изследване са наблюдавани тежки и необратими морфологични промени в белодробния образец, водещи до исхемично увреждане на всички вътрешни органи и тъкани. Настоящият случай може да бъде приет като пример, както за индуцирана от наркотици, така и за свързана с наркотици смърт в резултат на остра интоксикация с 5F-ADB и FUB-AMB, както и от системна употреба на двата синтетични канабиноида.

- 19. “Solubilization of itraconazole by surfactants and phospholipid-surfactant mixtures: interplay of amphiphile structure, pH and electrostatic interactions”;**
Vinarov, Z., Gancheva, G., Burdzhiev, N., Tcholakova, S.
Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2020, 57, art. no. 101688.

Although surfactants are frequently used in enabling formulations of poorly water-soluble drugs, the link between their structure and drug solubilization capacity is still unclear. We studied the solubilization of the “brickdust” molecule itraconazole by 16 surfactants and 3 phospholipid:surfactant mixtures. NMR spectroscopy was used to study in more details the drug-surfactant interactions. Very high solubility of itraconazole (up to 3.6 g/L) was measured in anionic surfactant micelles at pH = 3, due to electrostatic attraction between the oppositely charged (at this pH) drug and surfactant molecules. ¹H NMR spectroscopy showed that itraconazole is ionized at two sites (2+ charge) at these conditions: in the phenoxy-linked piperazine nitrogen and in the dioxolane-linked triazole ring. The increase of amphiphile hydrophobic chain length had a markedly different effect, depending on the amphiphile type: the solubilization capacity of single-chain surfactants increased, whereas a decrease was observed for double-chained surfactants (phosphatidylglycerols). The excellent correlation between the chain melting temperatures of phosphatidylglycerols and itraconazole solubilization illustrated the importance of hydrophobic chain mobility. This study provides rules for selection of itraconazole solubilizers among classical single-chain surfactants and phospholipids. The basic physics underpinning the described effects suggests that these rules should be transferrable to other “brick-dust” molecules.

Въпреки че повърхностноактивните вещества често се използват при формулировки на лошо разтворими във вода лекарства, връзката между тяхната структура и способността за разтваряне на лекарства все още е неясна. Изследвахме разтворимостта на итраконазол, молекулата от типа „тухлен прах“, от 16 повърхностноактивни вещества и 3 смеси фосфолипид/повърхностноактивно

вещество. Използвана е ЯМР спектроскопия за по-подробно изследване на взаимодействията лекарство-сърфактант. Много висока разтворимост на итраконазол (до 3,6 g/L) е измерена в анионни мицели с повърхностно активно вещество при рН=3, поради електростатичното привличане между противоположно зареденото (при това рН) лекарство и молекули ПАВ. ¹H ЯМР спектроскопия показва, че итраконазолът се йонизира на две места (2+ заряд) при тези условия: в азотния атом на пиперазина, свързан с феноксидния фрагмент и в триазолния пръстен, свързан с диоксолана. Увеличението на дължината на амфифилната хидрофобна верига има забележително различен ефект, в зависимост от типа на амфифила: способността за разтваряне на едноверижните повърхностноактивни вещества се увеличи, докато при двойно верижни повърхностноактивни вещества (фосфатидилглицероли) се наблюдава намаление. Отличната корелация между температурите на топене на веригата на фосфатидилглицеролите и солубилизацията на итраконазол илюстрира значението на хидрофобната подвижност на веригата. Това проучване предоставя правила за избор на итраконазолови разтворители сред класически едноверижни повърхностноактивни вещества и фосфолипиди. Базовата физика, която лежи в основата на описаните ефекти, предполага, че тези правила могат да бъдат прехвърлени и към други молекули от типа "тухлен прах".

София,
27.01.2021 г.