

АВТОРСКА СПРАВКА ЗА ПРИНОСНИЯ ХАРАКТЕР НА ТРУДОВЕТЕ

на гл. ас. д-р Мариана Стефанова Герова

Катедра Фармацевтична и приложна органична химия,
Факултет по химия и фармация, СУ "Св. Климент Охридски",
за участие в конкурс за "Доцент" по професионално направление 7.3. Фармация
(Фармацевтична химия), обявен в ДВ, бр. 23 от 17.03.2017 г.

Авторската справка е направена върху 21 научни публикации на кандидата (20 отпечатани и 1 под печат), от които 15 са в реферирани и индексирани списания с общ импакт фактор (IF) 20.366, 4 са в реферирани списания без импакт фактор, и 2 – в нереферирани от Scopus списания. Три от публикациите [6,9,10]* са използвани за придобиване на образователната и научна степен "доктор". Включването им в настоящата справка се обосновава от продължаването на изследванията в съответната тематика и след защита на дисертационния труд. Към момента на подаване на документите са забелязани общо 121 цитата (104 по Scopus) с h-индекс 5. Част от получените резултати са включени в 10 дипломни работи и са представени на 17 международни и национални конференции.

Представените трудове са в областта на медицинската химия, обединяваща различни изследователски направления като синтетична органична химия, фармацевтична химия и фармакология. Основната част от научната работа е свързана с насочен синтез на биологично активни съединения и изследване на техните фармакологични ефекти. Чрез съчетаване два и повече фармакофорни фрагмента в една молекула са получени серии бензозол-съдържащи стилбени, халкони и бензофенони като потенциални противоракови агенти, както и съединения с противогъбични и антиоксидантни свойства.

Научните приноси на кандидата могат да се групират тематично в две основни направления:

- I. Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на стилбени и халкони [1,4,9,10,11,12,14,15,16,18,20]
- II. Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на бензозолови и други хетероциклени производни [2,3,5,6,7,8,13,17,19,21]

* Номерацията на публикациите съответства на списъка с научни трудове на кандидата

I. Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на стилбени и халкони ^[1,4,9,10,11,12,14,15,16,18,20]

1. По модифициран метод на реакцията на Витиг са синтезирани нов клас хетероциклени *E*- и *Z*-стилбени като потенциални противоракови средства [14,20]. Съединенията съдържат 3,4,5-триметокси-, 3,4-диметокси-, 3,5-диметокси- или 4-метоксистирилов фрагмент, въведен в четирите възможни позиции на бензоксазолонов пръстен (позиции 4, 5, 6 или 7). Получените серии стирилбензоксазолони се разглеждат като близки структурни аналози на природния *цис*-стилбен комбретастатин А-4 (СА-4), отличаващ се като мощен инхибитор на тубулиновата полимеризация и обещаващ противораков агент. Проведените *in vitro* изследвания показват, че синтезираните съединения проявяват изразен цитотоксичен ефект спрямо туморни клетъчни линии от различен произход със стойности на IC₅₀ в ниски микромолярни (и дори наномолярни) концентрации. Установено е, че метоксизаместените стирилбензоксазолони инхибират полимеризацията на тубулин и блокират клетъчния цикъл в раковите клетки във фаза G2/M, подобно на комбретастатин А-4 [14]. Посредством реакция на деметилиране, проведена с част от метоксизаместените производни, са получени съответните хидроксистирил-2(3*H*)-бензоксазолони като аналози на *транс*-стилбена ресвератрол, открит в повече от 70 растителни вида. Съединенията са тествани върху три клетъчни линии (HL-60, MGF-7 и MDA-MB-321) и някои от тях проявяват добър цитотоксичен потенциал [20]. Възможните структурни модификации в молекулите на природните стилбени, водещи до получаването на синтетични аналози с потенциално противотуморно действие са обобщени в обзорната статия [11] (на български език).
2. Предложен е нов вариант за синтез на комбретастатин А-4, базиран на реакцията на Витиг. В сравнение с класическата процедура, изискваща работа със силни бази /напр. *n*-BuLi/ в инертна атмосфера и сухи разтворители, използването на калиев карбонат като база в условията на междуфазов катализ дава възможност за получаването на природния *цис*-стилбен и неговия *транс*-изомер в по-меки реакционни условия [9]. По аналогичен път са получени и нитрокомбретастатините (*E*)- и (*Z*)-5-(4-метокси-3-нитростирил)-1,2,3-

триметоксибензен [15]. Тези съединения са важни прекурсори в синтеза на аминостилбените AC7739 и AVE8062, достигнали до клинични проучвания като антивакуларни противоракови агенти. Структурите на *E*- и *Z*-нитрокомбрета-статините са доказани чрез рентгеноструктурен анализ. Изследвана е и тяхната цитотоксичност върху две клетъчни линии.

3. Разработен е оригинален метод за синтез на комбрета-статин А-4 от бензофеноновия аналог фенстатин чрез прегрупировка на Колвин до диарилалкин [10]. Висока *Z*-стереоселективност е постигната чрез парциална редукция на диарилалкина с водород върху катализатор на Линдлар. Приложимостта на метода е потвърдена със синтеза на най-активните стирилбензоксазолони (непубликувани резултати).
4. Синтезирани са нови хетероциклени халкони чрез базично катализирана кондензация на Клайзен-Шмид между 6-ацетил-2(3*H*)-бензокса(тия)золони и ароматни алдехиди или между заместени ацетофенони и 3-метил-2(3*H*)-бензокса(тия)зolon-6-карбалдехиди [1,16,18]. Някои от новополучените съединения показват изразен цитотоксичен ефект в микромолярни концентрации спрямо клетъчна линия SKW-3 [16]. Наличието на фенолна хидроксилна група в бензозол-съдържащите халкони води до съединения с антиоксидантни свойства [12].
5. Разработен е ефективен метод за синтез на халкони чрез киселинно-катализирана алдолна кондензация в присъствието на $\text{SOCl}_2/\text{EtOH}$ [4]. Под действие на *in situ* генерирания хлороводород, взаимодействията между ацетофенони и ароматни алдехиди протичат с високи добиви. Методът е приложим за получаването на различно заместени халкони [4,18], включително и такива, съдържащи хидроксилна група [16].

II. Синтез, структурно охарактеризиране и биологична активност на бензозолови и други хетероциклени производни ^[2,3,5,6,7,8,13,17,19,21]

1. Като аналози на противогъбичния препарат *bifonazole* са получени серия бензозолови производни, съдържащи имидазол [7] или триазолов фрагмент [17]. Проведеното микробиологично изследване показва, че синтезираните съединения са неактивни срещу *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* и *Candida krusli*. Слаба антимикробна активност срещу патогенни гъбички и бактерии е наблюдавана и при някои карбамоилни производни, съдържащи бензокса(тия)золонов пръстен [3].
2. Разработен е метод за синтез на серия метокси- и хидроксизаместени 5-бензоил-2(3*H*)-бензотиазолони чрез ацилиране на съответните метоксибензени с 3-нитро-4-хлорбензоилхлорид, последващо изграждане на тиазолоновия пръстен и деметилиране на метоксигрупите в последния етап. Установено е, че някои от съединенията могат да бъдат използвани като средства за цитопротекция поради високия им антиоксидантен потенциал и ниска цитотоксичност [6]. Предложен е и метод за получаването на 4-ацетил-2(3*H*)-бензотиазолон като серен биоизостер на бензоксазолоновите алелохимикали. Съединението е синтезирано в 12 етапа от евтиния и достъпен *o*-толуидин с 23% тотален добив, а структурата му е еднозначно доказана чрез рентгеноструктурен анализ [21]. Получената структурна информация за бензокса(тия)золонови производни [8,21] е от значение за бъдещи докинг проучвания и моделиране на нови биоактивни съединения.
3. Подобрена е процедура за получаване на 3-(2-оксопропил)-2(3*H*)-бензоксазолони [2], използвани като ключови реагенти при синтеза на нов клас хетероциклени системи. Под действието на нуклеофили като първични амини, съединенията претърпяват пръстенна трансформация, водеща до съответните 1-(2-хидроксифенил)-4-метил-1,3-дихидро-2*H*-имидазол-2-они, от които в три стадия са получени трициклични имидазо[1,5-*d*][1,5]бензоксазепини [19]. Предстоят рентгеноструктурни и фармакологични изследвания на съединенията.

4. Разработен е метод за синтез на противораковия агент *scriptaid*, принадлежащ към нов клас терапевтични съединения, наречени инхибитори на хистоновите деацетилази. Препаратът е получен в два стадия от достъпни изходни реагенти с 56% тотален добив [13]. Методът дава възможност за синтез на различно заместени хидроксамови киселини като потенциални инхибитори на хистоновите деацетилази. По предложената методология са синтезирани голям брой съединения, съдържащи бензозолов, имидазолов, бензофенонов или стилбенев фрагмент (непубликувани резултати). Фармакологичния скрининг на продуктите е обект на бъдещи изследвания.

5. Получена е серия повърхностно активни вещества чрез реакция на *N*-ацилиране на пролин и други аминокиселини с палмитоилхлорид. Изследвани са физикохимичните характеристики на агрегатите, образувани от натриевите соли на съединения във воден разтвор. Не е наблюдавана значителна разлика в стойностите на критичната концентрация на агрегация на чистите енантиомери и рацемичните смеси [5].