

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. маг. фарм. Калин Валентинов Иванов, дф  
Катедра "Фармакогнозия и фармацевтична химия"  
Фармацевтичен факултет, Медицински университет - Пловдив

на дисертационен труд на тема:

**„Дизайн, синтез и биологична активност на бензо[*b*]имидазо[1,5-*d*]  
[1,4]оксазепин-1,4(2*H*,5*H*)-диони. Нова хетероциклена система“**

представен от ас. Десислава Василева Маринова

за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”

в професионално направление: 7.3 Фармация

по докторска програма: „Фармацевтична химия и фармацевтичен анализ“

Представените от докторант ас. Десислава Василева Маринова дисертационен труд, автореферат и документи на електронен и хартиен носител отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“ и включват: 1. Заявление до ръководителя на първичното звено; 2 Копие от Заповед на Ректора за зачисляване в докторантура; 3. Копие от Заповед на Ректора за отчисляване с право на защита; 4. Автобиография; 5-6 Диплома за висше образование Бакалавър и Магистър с приложението; 7. Дисертационен труд; 8. Автореферат на български и английски език; 9. Удостоверение за положени изпити от индивидуалния план; 10. Справка за научните публикации по темата на дисертацията; 11. Справка за съответствие с националните минимални изисквания за ОНС доктор по група показатели Г, Съгласно Таблицы 1 и 2 от Област 7. Здравеопазване и спорт в Приложение към чл. 1а, ал. 1, от Правилника за прилагане на ЗРАСБ; 12. Декларация за авторство; 13. Доклад за сходство от системата на СУ за плагиатство. Всички документи са добре оформени и систематизирани.

### 1. Представяне на докторанта

През 2012 г. ас. Десислава Маринова придобива бакалавърска степен по специалност „Химия“ във Факултет по химия и фармация на СУ “Св. Климент Охридски”, след което продължава обучението си в магистърска специалност „Медицинска химия“, която успешно завършва през 2014 г. От 2015 г. до момента,

Десислава Маринова заема академична длъжност асистент по Фармацевтична химия към катедра ФПОХ. Със заповед No РД 20-1006/29.05.2024 г. (считано от 01.07.2024 г.) е зачислена като докторант на самостоятелна форма на подготовка по професионално направление 7.3. Фармация към катедра ФПОХ, Факултет по химия и фармация на СУ “Св. Климент Охридски“ с научен ръководител проф. д-р Огнян Петров. Отчислена е предсрочно с право на защита със заповед No РД 20-539/04.03.2025 г. (считано от 07.02.2025г.).

## **2. Обща информация за дисертационния труд**

Представеният ми за рецензия дисертационен труд на тема „Дизайн, синтез и биологична активност на бензо[*b*]имидазо[1,5-*d*][1,4]оксазепин-1,4(2*H*,5*H*)-диони. нова хетероциклена система“ е написан на български език и обхваща 150 страници, от които 2 са заглавна страница и благодарности, 4 съдържание, 1 списък на използваните съкращения, 2 увод, 41 литературен обзор, 42 резултати и обсъждания, 41 експериментална част, 2 изводи, 1 приноси на дисертационния труд, 9 цитирания на литературни източници, 1 списък с научни публикации, 2 списък с участия на научни форуми и семинари, 1 списък с участия в научни проекти по темата на дисертацията. Цитирани са общо 159 литературни източника. Фактическият материал е богато онагледен с 15 таблици и 54 фигури и 59 схеми. Илюстрациите и таблиците спомагат за прегледното представяне на получените данни за изследваните съединения.

Към дисертационния труд са предоставени два автореферата, на български (56 стр.) и английски език (50 стр.), в които коректно и пълно са отразени основните резултати и приноси на дисертационния труд.

## **3. Цели и задачи на дисертационния труд**

Основната цел на дисертационния труд е получаване, структурно охарактеризиране и изследване на биологичната активност на нова хетероциклена система, съдържаща 1,5-бензоксазепинов скелет с анелиран имидазолонов пръстен. Като второ направление в дисертационния труд се откроява синтеза, охарактеризирането и изследване на биологичната активност на нов клас хидроксамови киселини. За изпълнението на поставените цели коректно са формулирани четири научни задачи: 1) Синтез на целевите N,O-хетеропръстенни системи, изпълнявайки следните стъпки: получаване на подходящо заместени производни на 2(3*H*)-бензоксазолони; осъществяване на пръстенна трансформация на 3-(2-оксопропил/фенетил)-2(3*H*)-бензоксазолони с N-съдържащи нуклеофилни реагенти; допълнително модифициране на продуктите от пръстенната трансформация и синтез на 1,5-бензоксазепини с анелиран имидазолонов цикъл; 2) Синтез и биологична активност на бензилиденови производни на новополучените 1,5-бензоксазепини; 3) Използване на продуктите от пръстенната трансформация за синтез на нов клас хидроксамови киселини и оценка на биологичната им активност, като потенциални хистондеацетилазни инхибитори; 4) Синтез на нов клас хидроксамови киселини като аналози на хербицида 2,4-D (2,4-дихлорофеноксоцетна киселина) и оценка на растеж регулиращата им способност.

Дисертационният труд включва изследователски материал на актуална тема в областта на дизайна на нови биологично активни съединения с потенциална противотуморна активност. Доказаната биологична активност на хетероцикленни съединения от семейството на бензоксазепините стои в основата на непрекъснатото търсене на нови техни аналози, каквито могат да са окажат новосинтезираните 1,5-бензоксазепини с анелиран имидазолонов пръстен. Възможността за допълнително модифициране може да окаже положително влияние върху очакваната биологична активност. Актуалността на тематиката на дисертацията се потвърждава и от факта, че проведените изследвания представляват част от дейностите по три научни проекта, финансирани от СУ и МОН.

В съответствие с целта и задачите на дисертационния труд, литературният обзор е разделен на три части в които достатъчно кратко, но същевременно компетентно, е направен преглед на публикуваните данни относно реакционната способност на използваните, като изходни съединения 2(3*H*)-бензоксазолони (2.1), методите за синтез и приложението на бензоксазепините (2.2), както и получаването, реакционната способност и приложение на хидроксамовите киселини (2.3). Използвани са литературни източници включват както класически трудове от началото и средата на миналия век, така и голям брой научни публикации от последните години. Въпреки този голям период, болшинството от цитираната литература е около и след 2010 г, което показва актуалността и интереса в тази област.

Вторият раздел на дисертационния труд, озаглавен “Резултати и обсъждане”, естествено представлява най-голям интерес. Той е разделен в две части. Първата разглежда изграждането на новата хетероциклена система и възможностите за нейното модифициране, чрез получаване на бензилиденови производни. Проведени са серия синтетични експерименти, целящи избора на оптимални условия за получаването на целевите съединения. Структурата на новополучените съединения е еднозначно доказана със спектрални методи, а на едно от бензилиденовите съединения е проведено и NOE спектрално изследване с цел определяне на конфигурацията на екзоцикличната двойна връзка. Лидерно съединение 7.1а е подложено на серия от биологични изследвания с цел определяне на цитотоксичната му активност и вероятен механизъм на предизвикване на клетъчна смърт у туморни клетъчни линии. В голяма част от тези изследвания тестовото съединение проявява по-добри резултати в сравнение с използвания референт SJ-172550.

Добро впечатление прави, че на базата на изложените факти и литературни източници докторантът предлага вероятен механизъм на пръстенната трансформация на *N*-ацетонилни производни на 2(3*H*)-бензокса(тия)золони, както и на алдолната кондензация с участие на триметилсилилилхлорид, водеща до получаването на бензилиденовите производни.

Втората част от раздел “Резултати и обсъждане” е посветен на хидроксамовите киселини. Тук докторанта отново залага на два подхода за синтез на целевите съединения, като дълговерижните киселини са получени по смесено-анхидридният метод, изхождайки

от съответните карбоксилни киселини. Проведен е първоначален скрининг за определяне на цитотоксичната активност на серията новосинтезирани съединения.

За получаването на късоверижните хидроксамови киселини е предпочетен друг синтетичен подход, а именно превръщането на етиловите естери на карбоксилни киселини, директно в техните хидроксамови аналози с помощта на разтвор хидроксиламин. Така получените нови хидроксамови киселини са подложени на тестове за определяна на растеж-регулираща активност, което е интересно допълнение с определена практическа насоченост.

#### 4. Наукометрични показатели

Част от резултатите от дисертационния труд на докторант Десислава Маринова са обобщени в две научни публикации, публикувани в индексирани и реферирани списания – Heterocyclic Communications и Current Bioactive Compounds. Към момента на написване на рецензията са забелязани общо 7 цитата. Резултатите от дисертационния труд са представени на шест научни форума, както национални, така и международни, с устни доклади или постерни съобщения. Научните резултати на докторанта напълно покриват минималните изисквания по брой точки по група показатели за ОНС “Доктор“ в съответното професионално направление, като Десислава Маринова събира 35 при минимално изискуеми 30 точки.

#### 5. Въпроси, препоръки и забележки

- Допуснатата е грешка в описанието на Схема 49 от глава „Резултати и обсъждане“, където вместо N-ацетонилни производни на 2(3H)-бензокса(тия)золони е записано N-алкилови производни.
- При коментирането на конфигурацията на екзоцикличната двойна връзка у бензилиденовите производни е добре да се направи аналогия и с халконите, които са  $\alpha,\beta$ -ненаситени съединения и структурно повече се доближават до изследваните съединения, в сравнение с посочения комбретастатин А4.
- Тъй като дизайна на дълговерижните хидроксамови киселини е насочен към получаване на нов клас хистондеацетилазни инхибитори, то добре би било биологичните изследвания да бъдат продължени именно в тази посока.

#### 6. Заключение

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на **всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в СУ „Св. Климент Охридски“. Представените материали и дисертационни резултати съответстват на

специфичните изисквания, приети в Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“ за приложение на ЗРАСРБ. Дисертационният труд показва, че докторантката **ас. Десислава Василева Маринова** притежава задълбочени теоретични познания по научна специалност Фармацевтична химия, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’* на **ас. Десислава Василева Маринова** в докторска програма по Фармацевтична химия.

14.04.2025 г.

Рецензент: .....

Доц. маг. фарм. Калин Иванов, дф