

СТАНОВИЩЕ

за дисертацията на Кирил Николов Чучков

на тема „Аналози на противовирусни препарати – синтез и биологична активност”

за присъждане на образователната и научна степен „доктор” по научната специалност

„Органична химия”

от доц. д-р Даниела Бътовска, член на научното жури

Дисертационният труд на Кирил Чучков е съвременно и перспективно изследване в областта на биоорганичната химия. Насочен е към синтез на нови нуклеозидни аналози като ефективни антивирусни препарати. Използваният подход се основава на модифицирането на известни противохерпесни и противогрипни медикаменти с цел понижаване на тяхната цитотоксичност, подобряване на селективността им и възможност за третиране на резистентни щамове.

Избраните за модификация лекарствени препарати с противохерпесно действие са ацикловир, ганцикловир и пенцикловир, а тези с противогрипно – оселтамивир и две адамантанови производни (амантидин и римантидин). Медикаментите от първата група са трансформирани в естери на холева, дезоксихолева и хенодезоксихолева киселини; D- и L-изомерите на аминокиселината 4-F-фенилаланин, които проявяват широк антивирусен спектър, и на 2 моделни пептида. По-голям брой и по разнообразни производни са получени по отношение на лекарствените препарати от втората група. Всички те са естерифицирани с 4-F-фенилаланин (D- и L-). Оселтамивир е модифициран до естер на холевите киселини и до амид на амантидин и римантидин. В същото време, адамантановите производни (амантидин и рамантидин) са амидирани с пептидни миметици (защитени тиазол- и дитиазолсъдържащи аминокиселини) и са получени техни гуанидинови производни. Реакциите за формирането на естерните и пептидни връзки са проведени в подходящ разтворител в присъствието на 4-диметиламинопиридин като катализатор през активиране на карбоксилните групи с

карбодиимиди. В случаите на образуване на пептидна връзка, първичната аминокгрупа в използваните изходни киселини е предварително защитена като трет-бутоксикарбонилна (BOC) или флуоренилметилоксикарбонилна (FMOC) групи. В крайните продукти BOC-защитата е свалена чрез реакция с трифлуороцетна киселина, а FMOC с пиперидин в диметилформаид. Гуанидирането на адамантановите производни е проведено в меки условия и в присъствието на 1H-пиразол-1-карбоксамидин като гуанидиращ агент и на диетиламин като база. Ходът на химичните реакции е следен чрез тънкослойна хроматография, а крайните продукти са получени в добри добиви и са пречистени чрез колонна хроматография върху силикагел или чрез прекристализирани из подходящ разтворител. Структурата на всички получени съединения е доказана чрез съвременни физични методи – маспестрометрия и ¹H- и ¹³C-ЯМР.

Модифицираните лекарствени препарати от двете групи, общо 33 на брой, са изследвани *in vitro* за установяване на промяна в съответната им антивирусна активност. Анализът на резултатите показва, че трансформирането на всички препарати в естери на неприродни аминокиселини не повлиява тяхната активност. Благоприятно е естерифицирането на ацикловир с холеви киселини, което подобрява неговата антихерпесна активност (Epstein Barr virus). По отношение на препаратите с противогрипно действие, най-добър ефект е получен при гуанидирането на адамантановите производни, особено на римантидин, като съответните аналози са силно активни срещу сезонния щам на грипен вирус A/Aichi/H3N2. Спрямо същия вирус, амидите на оселтамивир с амантидин и римантидин също проявяват добра инхибираща активност. Най-активните съединения в цялото изследване са и най-активни при рН стойността на гастроинтестиналния тракт. Това позволява да се предположи възможността, че те действат като предлекарства.

Получените резултати са включени в 7 научни публикации и са представени на 8 научни форума. Във връзка със публикациите са забелязани общо 19 цитата.

В заключение, представеният от Кирил Чучков дисертационен труд представлява съвременно изследване с оригинални приноси в областта на биоорганичната химия, което напълно отговаря на изискванията за получаване на научната и образователна степен „доктор”. Кандидатът е усърден и перспективен млад учен, който умее да провежда самостоятелно сериозни научни изследвания. По тези

причини най-убедено предлагам на уважаемото жури да присъди на Кирил Николов Чучков научната и образователна степен „доктор”.

София, 18.08.2016 г.

доц. д-р Даниела Бътовска

/Институт по органична химия с Център по
фитохимия, БАН/