

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор Федерального государственного
автономного учреждения высшего
образования «Казанский
(Приволжский) федеральный университет».

Д. К. Нургалиев/



О Т З Ы В

ведущей организации ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» о диссертационной работе Константина Викторовича Кудрявцева «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Медицинская химия, которая с начала 60-тых годов интенсивно и успешно развивается в мире, относительно недавно получила статус новой для научной общестственности России дисциплины, и наконец-то становится предметом серьезных исследований и в нашей стране. Это наука, лежащая на стыке биологии, биохимии, фармакологии, органической химии, математической химии и др., посвящена всем аспектам конструирования и создания лекарственных веществ. Определяющими здесь являются знания о мишени, на которую направлено действие лекарственного вещества, и в соответствии с ними осмысленное конструирование структур и синтез соединений, обладающих целенаправленным действием, высокой эффективностью и безопасностью.

Несмотря на то, что именно скрининг органических соединений позволяет выйти на новые биологические мишени, более актуальными являются методы медицинской химии, основанные на известных валидированных мишенях, поскольку они существенно снижают материальные расходы на последующее превращение найденных соединений-лидеров в потенциальные лекарственные средства. Среди современных методов конструирования лекарственных соединений, которые предоставляет в наше распоряжение медицинская химия, особенно выделяются следующие. Это – метод, основанный на использовании так называемых «фрагментов» – молекул с небольшой молекулярной массой, имеющих молекулярный остов потенциальных кандидатов в лекарства, и методы, направленные на получение максимального разнообразия сфокусированных библиотек соединений из соответствующим образом модифицированного молекулярного каркаса. В представленной диссертационной работе автором был предложено и осуществлено взаимосвязанное теоретическое и экспериментальное исследование по новой привилегированной структуре – 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоте.

В этом отношении **цель работы**, сформулированная автором как «создание теоретически обоснованной стратегии направленного получения новых органических соединений, обладающих приемлемым профилем физико-химических характеристик и биологической активности, и в последующая экспериментальная разработка на основе указанной стратегии мишень-ориентированных потенциальных кандидатов в лекарства для терапии социально значимых заболеваний» представляется значимой и **актуальной**. В рамках сформулированной цели диссертант выдвинул для решения взаимосвязанные задачи, которые представлены как «(1) идентификация новой привилегированной структуры для последующего дизайна новых биологически активных веществ, (2) разработка синтетических методов получения и модификации молекулярного каркаса привилегированной структуры 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты как основы получения сфокусированных библиотек органических соединений различного строения, имеющих высокий индекс молекулярного разнообразия и занимающих различные области биологически значимого химического пространства, (3) установление соотношений «структура–активность» для синтезированных органических соединений при изучении биологической активности по отношению к соответствующим биомакромолекулярным мишеням, участвующим в патогенезе заболеваний бактериального, сердечно-сосудистого, пищеварительного, онкологического профиля». Задачи исследования логично отражают и конкретизируют сформулированную цель и полностью выполнены в рамках представленной работы.

Диссертация К.В.Кудрявцева изложена на 480 страницах, включает 79 таблиц, большинство из которых содержит дополнительные схемы и формулы, 114 рисунков и 37 схем, хотя число схем значительно больше, поскольку они входят и в таблицы. Работа состоит из 11 глав, заключения и списка литературы с библиографией 360 ссылок. Глава 1 представляет собой краткий обзор литературы (35 стр., 50 ссылок), который рассматривает понятие «привилегированная структура» в медицинской химии, впервые введенное В.Еванс в 1988 г. на примере бензодиазепинового каркаса, анализирует критерии, лежащие в основе понятия «привилегированная структура», с использованием методов биоинформатики. Рассмотрены такие интенсивно развиваемые методологические подходы в медицинской химии, как Diversity-Oriented Synthesis (*Синтез, ориентированный на разнообразие остова органической молекулы*), Fragment-Based Drug Discovery (*Открытие лекарств, основанное на «фрагментах» – малых молекулах*). В этой же главе анализируются предпосылки выбора 5-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты как привилегированной структуры, основанные на разнообразной активности описанных в литературе ее различных производных. Глава логично завершается обоснованием важности структуры 5-фенилпирролидин-2-карбоновой кислоты для поиска биологически активных веществ и перспективности создания на ее основе новых органических производных с потенциальной биологической активностью. Для получения достаточно большой и разнообразной библиотеки соединений автором вполне обоснованно выбрана методология 1,3-диполярного циклоприсоединения по Хьюсгену, единичные примеры использования которой в синтезе высокоактивных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты имелись в литературе. Поэтому не случайно глава 2 начинается с небольшого литературного обзора, посвященного «Механистическим и структурным аспектам реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения» (26 стр., 35 ссылок). Конечно, в таком кратком обзоре сложно претендовать на полноту анализа выбранной темы, а сам автор не ограничивает данный обзор какими-либо рамками, кроме утверждения о том, что будут «...

рассмотрены теоретические и экспериментальные литературные данные по реакциям 1,3-диполярного циклоприсоединения ... по синтезу пирролидинсодержащих соединений». Но даже при такой формулировке желательно было бы видеть в числе ссылок следующие: (1) Б.И.Бузыкин. *Обзорн. ж. хим.* 2013, 3(3), 228-261; J.Adrio, J.C. Carrettero, *Chem. Commun.* 2014, 50(83), 12434-12446; J.Randjelovic, M.Simic, G.Tasic, S. Husinec, V.Savic. *Curr. Org. Chem.* 2014, 18(9), 1073-1096; R.Narayan, M.Potowski, Z.-J.Jia, A.P.Antonchick, H.Waldmann, *Acc. Chem. Res.* 2014, 47(4), 1296-1310; M.M. Heravi, M.Tamimi, H.Yahyavi, T.Hosseinejad. *Curr. Org. Chem.* 2016, 20(15), 1591-1647; M.S.Singh, S.Chowdhury, S.Koley. *Tetrahedron.* 2016, 72(13), 1603-1644.

В следующих двух подразделах 2 главы рассмотрены собственные результаты по «получению рацемических и энантиомерно чистых мономерных пирролидинсодержащих соединений при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения». Третья глава посвящена «стереоселективным рацемическим и асимметрическим методам синтеза новых пирролидиновых олигомерных соединений с использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов». В главе 4 представлены результаты по исследованию «модификации функциональных групп в синтезированных соединениях, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты». И наконец, в пятой главе проанализированы «синтетические превращения полифункциональных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, приводящие к усложнению молекулярного каркаса и получению новых классов насыщенных гетерополициклических соединений».

Следующие главы (6-10) демонстрируют биологические свойства полученных структур. Так, глава 6 посвящена оценке ингибирующей активности и моделированию взаимодействий с ферментом *сортаза A S. Aureus* соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты. В седьмой главе приводятся данные по «ингибированию прокоагулянтной активности тромбоцитов под действием электронодефицитных ненасыщенных соединений». В главе 8 рассмотрены «сериновые протеазы коагуляционного каскада как мишени для создания антикоагулянтных препаратов», а также «низкоосновные ингибиторы тромбина и фактора Ха на основе молекулярного каркаса 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот». В девятой главе проанализирована биологическая активность низкомолекулярных антиоксидантов, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, оценено их влияние на окислительный стресс *ex vivo* и противовоспалительное действие *in vivo*, а также дано сопоставление с биологической активностью амидов 2-((2-гидроксифенил)тио)уксусной кислоты. В главе 10 рассмотрен «механизм антипролиферативного действия мономерных и олигомерных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот и их ароматических структурных аналогов» на клеточных линиях гормонорезистентного рака простаты. В одиннадцатой главе представлен огромный экспериментальный материал с подробным описанием различных спектральных данных. В большинстве случаев приведены либо данные масс-спектрометрии высокого разрешения (ЭСИ), либо данные элементного анализа, либо и то и другое. В качестве небольших замечаний к экспериментальной главе следует отметить, что практически во всех случаях автор пишет о спектрах ЯМР ^{13}C , тогда как представлены данные спектров ЯМР ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$, что не одно и то же. По-русски следует писать «спектр ЯМР ^1H , ^{19}F », а не так, как это делает автор (« ^1H , ^{19}F ЯМР»). И наконец, когда диссертант приводит интегральную интенсивность для углеродных спектров, не лишней, в силу известных причин, была бы более подробная информация об условиях получения таких спектров, поскольку они отличаются от условий регистра-

ции обычных углеродных спектров. Не следует без необходимости употреблять англоязычную аббревиатуру HRMS (ESI) вместо имеющейся версии на русском языке.

Научная новизна и значимость результатов работы состоит, прежде всего, в разработке оптимальных методов и условий синтеза большого числа разнообразных органических производных, включающих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, содержащих несколько хиральных центров. Получила мощное развитие синтетическая методология 1,3-диполярного циклоприсоединения азометинных илидов к амидам и эфирам акриловой кислоты, акрилонитрилу, производным малеиновой и фумаровой кислот, дивинилсульфону, α -бромвинилфенилсульфону, N-метилмалеинимида, хиральным диполярофилам с использованием хиральных катализаторов.

Кроме целевых производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, автором были разработаны подходы к синтезу производных 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот, бициклических пирролизидинов, пирроло[3,4-с]пирролов и 1,3-диоксогексагидро-1*H*-фуоро[3,4-с]пирролов, подтверждена гипотеза об органокаталитическом действии α -аминокислот на 1,3-диполярное циклоприсоединение азометинилидов, предложены удобные трехкомпонентные варианты получения производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты исходя из соответствующей аминокислоты, ароматического альдегида и R-N-малеинимида. Было обнаружено, что последний вариант проведения реакций с использованием глутамин сопровождается образованием трициклических структур, содержащих пятичленное лактамное кольцо.

Безусловным синтетическим достижением работы является разработанный автором метод *циклоприсоединительной олигомеризации*, позволяющей получать рацемические и энантиомерно чистые β -пролиновые олигомеры упорядоченного строения, основанный на 1,3-диполярном циклоприсоединении азометинилидов и эфиров N-акрилоил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. Так, на основе ментилсодержащих альтернированных β -пролиновых димеров обоих зеркальных рядов были на основе цикло-присоединительной олигомеризации удалось получить альтернированные поли- β -пролины с длиной цепи до *шести* пирролидиновых звеньев включительно. Эта трудоемкая часть работы потребовала детального анализа спектров ЯМР, в том числе двумерных, при проведении которого автор также проявил самую высокую квалификацию.

Разработано большое число методик алкилирования, ацилирования, сульфонилирования, введения дополнительных гетероциклических остатков и др. модификаций производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот, имеющих самостоятельную синтетическую ценность.

Имея большой набор производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот, содержащих различные функциональные заместители, способные к различным внутримолекулярным реакциям сочетания, автором предложен новый метод синтеза 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов, основанный на взаимодействии метоксикарбонильной группы, находящейся во втором положении пирроллидинового кольца, с карбамоильной группой, расположенной в четвертом положении при каталитическом действии солей меди. Высокоэффективным оказалось и сочетание карбоксильных функциональных групп, расположенных во 2-ом и 3-ем положениях пирролидинового кольца 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот, происходящее с участием ангидридов пирролидин-2,3,4-трикарбоновых кислот (фуоропирролидинов) и приводящее под действием аминов и амидов к производным октагидропирроло-[3,4-*b*]пирролов. При до-

полнительном введении в исходную молекулу фуropyрролидина этиленметоксикарбонильной группы происходило образование необычной трициклической аннелированной структуры октагидро-2,5a-дизаациклопента[с]пенталена.

На примере важного бактериального фермента сортазной транспептидазы SrtA *Staphylococcus aureus* (*S. aureus* SrtA, Сортаза А) установлено высокое ингибирующее влияние рацемических пирролидинилвинилсульфонов при низких миллимолярных концентрациях, определены кажущиеся константы скорости второго порядка $K_{inact}^{app}/K_I^{app}$, более корректно характеризующие эффективность данных ковалентных ингибиторов. Необратимый характер дезактивации *S. aureus* SrtA рацемическими пирролидинилвинилсульфонами, как установлено автором, включает ковалентную модификацию сульфгидрильной группы аминокислотного остатка Cys184 в активном сайте фермента, что подтверждено методом масс-спектрометрии. Полученный вывод подтвержден также молекулярным докинггом пирролидинилвинилсульфонов в структуре активного сайта *S. aureus* SrtA, по результатам которого автор обоснованно заключает, что молекулярный каркас (2*S*,4*S*,5*S*)-4-винилсульфонил-5-Аг-2-пирролидинкарбоновой кислоты является возможным начальным структурным фрагментом для дизайна новых ингибиторов *S. aureus* SrtA.

Изучена антикоагуляционная активность эфиров *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот на примере действия на сериновые протеазы коагуляционного каскада (тромбин и фактор Ха). Методами *in vitro* установлена высокая ингибирующая активность ряда полученных соединений по отношению к тромбину, т.е. антикоагулянтное действие. При помощи молекулярного моделирования показано, что *N*-(2-(4-хлорфенилтио)ацетил)-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоксилаты могут быть использованы в качестве стартовой точки для создания селективных низкоосновных ингибиторов фактора IIa. В результате проведенного цикла исследований автором был выявлен новый класс потенциальных антикоагулянтных агентов – 2-ариллоктагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновые кислоты, модифицированные 2-(4-хлор-бензамидо)тиазольным фрагментом, ингибирующие ферментативную активность тромбина как в буферном растворе, так и в плазме крови.

Автором проведено сопоставление взаимосвязи окислительно-восстановительных процессов, протекающих в клетках, с патологиями организма, в частности с язвенной болезнью желудка. Установлена значительная антиоксидантная активность бициклических пирролидинов. Полученные результаты указывают на активацию защитных механизмов СОЖ у крыс под действием производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот. В исследованиях *in vivo* выявлена высокая эффективность рацемического винилсульфонилпирролидина и 2-((2-гидроксифенил)тио)ацетамидов в снижении повреждений слизистой оболочки желудка, индуцированных различными факторами, и установлено лечебное действие соединений этих соединений на сформированные язвенные повреждения слизистой оболочки желудка лабораторных животных.

Выявлена высокая антипролиферативная активность ряда рацемических производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот по отношению к клеточной линии гормонорезистентного рака простаты РС-3; показано, что к целевой активности приводит модификация структуры 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты 2,6-дихлорпуриновым фрагментом по 4-ому положению молекулярного каркаса с наилучшим показателем концентрации GI₅₀ 3.9 мМ, замедляющей пролиферацию на 50%. Это связано, как было установлено в работе, с ингибированием киназы Аврора А. Выявлена также высокая антипролиферативная активность ряда β-пролиновых олигоме-

ров, блокирующих развитие клеточного цикла в G1 фазе. Они также активируют каспазу-8 и каспазу-9 – две инициаторных каспазы внешних и внутренних сигнальных путей апоптоза, а также активируют эффекторную каспазу-3.

В целом диссертантом выполнено большое многоплановое исследование, основанное на тщательно осуществленных экспериментальных синтетических работах, в ходе которых проведен тщательный анализ спектральных данных, а также проведен цикл биологических исследований, подтвердивших выдвинутую автором концепцию 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты как привилегированной структуры, сделан анализ и обобщение литературных результатов в виде нескольких обзоров. Все это еще раз подтверждает, что диссертант является высококвалифицированным специалистом, достигшим уровня доктора наук, работы которого известны научной общественности.

Практическая значимость работы состоит, прежде всего, в разработке новых эффективных методов синтеза различных производных 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, в том числе 3,5,6,7-замещённых производных 3,6-диазабицикло[3.2.1]-октанов и 2,5,6а-замещённых производных октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот, проявляющих высокую биологическую активность, на основе методологии реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения по Хьюсгену с использованием азометиновых илидов и эфиров, амидов и нитрилов акриловой кислоты и ее аналогов, а также каталитических трехкомпонентных реакций. Практически важными являются разработанные методы синтеза новых рацемических и оптически активных β-пролиновых олигомеров альтернированного строения, которые основаны на 1,3-диполярном циклоприсоединении.

При использовании α-бромвинилфенилсульфона в реакциях с азометинидами, генерированными из иминоглицинатов с использованием системы AgOAc/диазабициклоундецен, разработан новый однореакторный метод синтеза биологически активных эфиров 5-арилпиррол-2-карбоновых кислот.

Созданы и оптимизированы компьютерные модели таких ферментов, как тромбин, трипсин, фактор Ха, сортаза *A. S. aureus*, простагландиновые рецепторы, киназа *Аврора А*, позволяющие классифицировать как известные антагонисты и агонисты по экспериментальной биологической активности, а также новые соединения, в том числе синтезированные в рассматриваемой работе.

Важное значение имеет разработка новых структур, ингибирующих фермент сортазу *A. S. aureus*, что может найти применение для снижения вирулентности этого высокопатогенного микроорганизма. Получены новые низкомолекулярные ингибиторы прокоагулянтной активности тромбоцитов и сериновых протеаз коагуляционного каскада, тромбина и фактора Ха, которые являются потенциальными антикоагулянтными веществами при образовании тромбов. Созданы новые низкомолекулярные агенты, обладающие доказанным профилактическим и терапевтическим действием *in vivo* по отношению к язвенным поражениям слизистой оболочки желудка различной этиологии. Получены новые органические соединения, замедляющие пролиферацию и вызывающие апоптоз клеток гормонорезистентного рака простаты различного происхождения.

С работой следует ознакомить ученых, работающих в области медицинской химии и органической химии биологически активных веществ в Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Ин-

ституте элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН, Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Новосибирском институте органической химии им. Н.Н.Ворожцова Сибирского отделения (СО) РАН, Санкт-Петербургском государственном университете, Российском химико-технологическом университете им. Д.И.Менделеева, Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (техническом университете), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН, Институте технической химии Уральского отделения РАН (г. Пермь), Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, Новосибирском институте органической химии СО РАН, Институте физиологически активных веществ РАН, Новосибирском государственном университете и в других заинтересованных организациях.

К работе нет принципиальных замечаний. В диссертации логично продумана последовательность изложения полученных данных, сама она изложена четко и доказательно, написана хорошим литературным языком, очень хорошо и уместно иллюстрирована рисунками, схемами и таблицами высокого качества, часто в цветном изображении. Это облегчает анализ довольно большого объема информации (480 стр.). Тем не менее, несмотря на большой объем изложенных данных, можно было бы уделить некоторое внимание и строению прекурсоров азиметинилидов - исходных иминов, полученных на основе различных аминокислот, как соединений, способных к различным прототропным изомеризациям, в том числе и к проявлению цис-транс-изомерии при связи C=N. Вполне возможно, что это могло отразиться на их способности генерировать азиметинилиды, выходы которых не всегда высокие.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов.

Диссертация К.В.Кудрявцева представляет собой завершенную научно-исследовательскую многоплановую работу на актуальную тему, посвященную разработке стратегии направленного синтеза новых привилегированных структур на основе 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, как мишень-ориентированных потенциальных кандидатов в лекарства (цинк-зависимые металлопротеазы, интегрины, вирусные РНК-зависимые РНК полимеразы, ионотропные глутаматные рецепторы, сериновые протеазы и др.) для лечения социально-значимых заболеваний, в том числе сердечно-сосудистого и противоопухолевого действия.

Работа соответствует паспортам заявленных специальностей **02.00.16 – медицинская химия** в области исследований: «1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомишени или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений. 6. Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями организма. 8. Физико-химические исследования лиганд-рецепторных взаимодействий с целью выявления фармакологической пригодности соединений. Использование методов докинга, рентгеноструктурного анализа, ЯМР спектроскопии, микрокалориметрии, поверхностного плазмонного резонанса для установления структурно-функциональных взаимоотношений потенциальных лекарственных средств», **02.00.03 – органическая химия** в области исследований: «1. Выделение и очистка новых соединений. 2. Развитие рациональных путей

синтеза сложных молекул. 8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

Научные результаты, полученные диссертантом, имеют важное значение как в плане разработки новых методов получения сложных органических соединений с множеством хиральных центров, так и в плане направленного создания мишень-ориентированных лекарственных веществ для лечения социально-значимых заболеваний.

Результаты работы были получены с широким использованием современного арсенала химических методов выделения веществ (различные варианты хроматографии), физических методов исследования структуры (рентгеноструктурный анализ, спектроскопия ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , масс-спектрометрия высокого разрешения, квантово-химические расчеты методом DFT и др.). Для исследования взаимодействия лиганд-фермент (белок) использованы программы молекулярного докинга, проведен виртуальный скрининг ряда классов полученных соединений. Для определения биологической активности использованы современные биохимические и биологические методы оценки активности различных ферментов, методики ингибирования активности тромбоцитов, перекисного окисления липидов и т.д. Биологические испытания проведены как на культурах клеток, так и лабораторных животных для выявления противовоспалительного действия, антипролиферативной активности и т.д.

Полученные результаты являются достоверными, а выводы – обоснованными. Работа хорошо апробирована на конференциях и симпозиумах самого высокого уровня, по материалам диссертации опубликовано 30 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, являющихся ведущими в области органической и медицинской химии, в том числе с очень высоким импакт-фактором (*Angewandte Chemie International Edition*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *Acta Crystallographica*, *Tetrahedron*, *Tetrahedron – Asymmetry*, *Organic Letters*, *Chemistry – An Asian Journal*, *Journal of Biomedical Science*, *Известия АН. Серия химическая*, *Журнал органической химии* и др.), получено 5 патентов РФ. Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Заключение.

В целом проведено большое по объему, трудоемкое по экспериментальной работе многоплановое исследование, включающее разработку методов синтеза и изучение реакционной способности широкого круга производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот как привилегированных структур для медицинской химии, являющихся базовыми лигандами для фармакологически важных биомишеней, воздействие на которые лежит в основе лечения ряда социально значимых заболеваний. Диссертантом разработан ряд эффективных соединений противовоспалительного и противоопухолевого действия, созданы важные методологические основы использования производных 5-арилпирролидин-2-карбоновых кислот в качестве лигандов для таких мишеней как цинк-зависимые металлопротеазы, интегрины, вирусные РНК полимеразы, ионотропные глутаматные рецепторы, сериновые протеазы, эффекторы сигнальных путей Wnt, Hedgehog, PI3K/Akt/mTOR. На основании изложенного можно заключить, что представленная работа полностью удовлетворяет требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям в соответствии с «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842, а её автор, Константин Викторович Кудрявцев, заслужи-

вает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.016 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Профессор кафедры органической химии, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Республики Татарстан

 Миронов Владимир Фёдорович

Отзыв обсужден и одобрен на заседании расширенного научного семинара кафедры органической химии с привлечением сотрудников Института фундаментальной биологии и медицины КФУ 27 января 2017 года, протокол № 10.

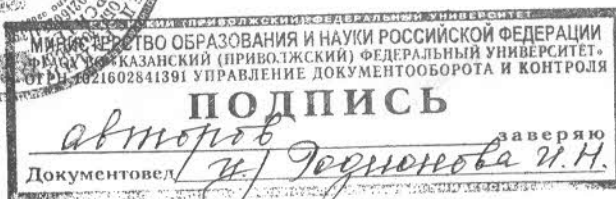
Заведующий кафедрой органической химии Казанского федерального университета, д.х.н., член-корреспондент РАН

 И.С. Антипин

Секретарь заседания, к.х.н., доц.

 М.А. Казымова

Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Химический институт им. А.М.Бутлерова
Адрес: 420008 г. Казань, ул. Кремлевская, д. 29/1.
Телефон: (843) 233-74-16. Факс: (843) 238-79-01.
E-mail: dekanat7@kpfu.ru





Министерство образования и науки Российской Федерации
Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Кремлевская ул., д.18, Казань, 420008
тел. (843) 2926977, факс (843) 2924448
email: public.mail@kpfu.ru
ОКПО 02066730, ОГРН 1021602841391,
ИНН/КПП 1655018018/165501001

29.03.2017 № 03-10/114

На № _____ от _____

О согласии

Декану химического факультета
ФГБОУ ВО «МГУ
им. М.В. Ломоносова»
В.В. Лунину

Диссертационный совет
Д 501.001.69

Уважаемый Валерий Васильевич!

В ответ на Ваше обращение (исх. МГУ от 25.01.2017 № 489/17/104-03) подтверждаю согласие Казанского (Приволжского) федерального университета выступить ведущей организацией по диссертации Кудрявцева Константина Викторовича на тему: «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», представленной к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия и 02.00.16 – медицинская химия, и направляю сведения о Казанском федеральном университете как ведущей организации, а также сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации на данную диссертацию.

- Приложение: 1. Сведения о ведущей организации – на 2 л. в 1 экз.
2. Сведения о лице, утвердившем отзыв ведущей организации - на 1 л. в 1 экз.

Проректор



Д.А.Таюрский

Исполнитель:
Зав. кафедрой органической химии И.С.Антипин
Тел.: (843) 233-74-63

00754597

Сведения о ведущей организации

по докторской диссертации К.В.Кудрявцева «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», по специальности 02.00.03 – органическая химия и 02.00.16 – медицинская химия.

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	Казанский федеральный университет, Казанский университет, КФУ
Ведомственная принадлежность организации	Министерство образования и науки Российской Федерации
Почтовый индекс, адрес	420008, г. Казань, ул. Кремлевская 18
Адрес официального сайта в сети «Интернет»	www.kpfu.ru
Телефон	+7 (843) 233-71-09
Адрес электронной почты	public.mail@kpfu.ru
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. Mironov V. Retention of a six-membered ring in the reaction of 2-dialkylaminobenzo[e]dioxaphosphinin-4-ones with pentafluorobenzaldehyde: O,N-exchange at phosphorus / V. Mironov, L. Burnaeva, G. Ivkova// Mendeleev Commun. – 2013. – V. 23. - № 3. – С. 171-173.</p> <p>2. Pugachev M.V. Bis-phosphonium salts of pyridoxine: the relationship between structure and antibacterial activity / M.V. Pugachev, N.V. Shtyrlin, S.V. Sapogonnikov, L.P. Sysoeva, A.G. Iksanova, E.V. Nikitina, R.Z. Musin, O.A. Lodochnikova, E.A. Berdnikov, Yu.G. Shtyrlin // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – V. 21, Iss. 23. - P. 7329-7341.</p> <p>3. Бурилов В. А. Бифункциональные производные (тия)каликс[4]аренов с терминальными двойными и тройными связями: синтез и применение в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения / В. А. Бурилов, Р. И. Нугманов, Е. В. Попова, И.</p>

Р. Набиуллин, С. Е. Соловьева, И. С. Антипин, А. И. Коновалов // *Macroheterocycles*. – 2014. –v.7. – pp.10-17

4. Shtyrlin N.V. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel Quaternary Ammonium Pyridoxine Derivatives / Shtyrlin N.V., Sapozhnikov S.V., Koshkin S.A., Iksanova A.G., Sabirov A.H., Kayumov A.R., Nureeva A.A., Zeldi M.I., Shtyrlin Y.G. // *Med Chem*. – 2015. – V.11(7). – P.656-665.

5. Pradipta, A. R. Uncatalyzed click reaction between phenyl azides and acrolein: 4-formyl-1,2,3-triazolines as “clicked” markers for visualizations of extracellular acrolein released from oxidatively stressed cells / A. R. Pradipta, M. Taichi, I. Nakase, E. Saigitbatalova, A. Kurbangalieva, S. Kitazume, N. Taniguchi, K. Tanaka // *ACS Sens.* – 2016. – V. 1. – № 5. – P. 623–632.

6. Mironov, V.F. Stereoselective PCO/POC-Rearrangement of P–C-Cage Phosphorane in the Reaction of 4,5-Dimethyl-2-(2-oxo-1,2-diphenyl)ethoxy-1,3,2-dioxaphospholane with Hexafluoroacetone / V.F.Mironov, M.N.Dimukhametov, S.V.Efimov, R.M.Aminova, F.Kh.Karataeva, D.B. Krivolapov, E.V.Mironova, V.V.Klochkov // *J. Org. Chem.* 2016. Vol. 81. N 14. P. 5837-5850.

Проректор



Подпись

Д.А.Таурский

Сведения о лице, утверждающем отзыв ведущей организации

Фамилия, имя, отчество	Нургалиев Данис Карлович
Ученая степень и отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация	Доктор геолого-минералогических наук по специальности 25.00.00 - Науки о Земле
Наименование организации, являющееся основным местом работы, должность	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Проректор по научной деятельности. Директор Института геологии и нефтегазовых технологий.

Проректор



Д.А.Гаюровский