

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кудрявцева Константина Викторовича на тему «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

Создание инновационных лекарственных препаратов представляет собой крайне сложный, длительный и весьма дорогостоящий процесс. Одна из особенностей этого процесса – его низкая производительность: из многих сотен тысяч новых соединений до постели больного доходят единицы. Одним из рациональных подходов для повышения эффективности этого процесса и снижения рисков и затрат на этапах разработки инновационных лекарственных средств является использование новых направлений и методов, развиваемых в медицинской химии. Среди таких направлений выделяются фрагментационные методы, идентифицирующие подходящий молекулярный каркас потенциального кандидата, и методы, направленные на генерирование максимального разнообразия сфокусированных библиотек соединений из должным образом модифицированного молекулярного каркаса. Концепция «привилегированных структур» – новое направление в медицинской химии, которое путем вычленения общего фрагмента из молекулярной структуры известных биологически активных веществ и последующего получения на основе этого структурного фрагмента новых соединений, обеспечивает целенаправленное создание соединений с прогнозируемой биологической активностью.

В связи с этим целью диссертационной работы К.В.Кудрявцева – создание теоретически обоснованной стратегии направленного получения новых органических соединений, обладающих приемлемым профилем физико-химических характеристик и биологической активности, с последующей экспериментальной разработкой на основе указанной стратегии мишень-ориентированных потенциальных молекул-кандидатов на разработку лекарственных средств для терапии социально значимых заболеваний – следует считать актуальной и обоснованной.

В процессе выполнения работы подтверждена гипотеза о привилегированности ранее не относимого к привилегированным структурам молекулярного фрагмента, имеющего строение 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, что является несомненной научной и практической значимостью диссертационной работы. Разработанные синтетические методы получения и структурных модификаций новых соединений, содержащих фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, обладают новизной и практической применимостью, о чем свидетельствует ряд патентов, полученных автором диссертации.

Особую ценность для фармакологов, работающих в области разработки новых лекарственных средств, представляют разделы диссертации, содержащие экспериментальные доказательства фармакологической активности новых соединений. Так, автором приведены убедительные доказательства рациональности использования 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты для направленного дизайна ингибиторов сериновых протеаз системы гемостаза и получены новые низкомолекулярные соединения,

ингибирующие ферментативную активность тромбина и фактора Ха. Разработан новый класс противоязвенных соединений – N-((2-гидроксифенил)тио)ацетильных производных  $\alpha$ -аминокислот, выявивших высокую активность в профилактике и терапии язвенной болезни желудка на разных экспериментальных моделях. Наконец, автор внес вклад в разработку новых противоопухолевых средств, вызывающих блокирование клеточного цикла и апоптоз раковых клеток, которые могут быть перспективными для лечения гормонорезистентного рака простаты.

Таким образом, диссертационная работа Кудрявцева Константина Викторовича на тему «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений» по актуальности темы, методическому уровню, научной новизне, объему выполненных исследований и однозначности выводов полностью соответствует требованиям п.п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, а Кудрявцев К.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.

Плотников Марк Борисович,

заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом фармакологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, доктор биологических наук (специальность – фармакология), профессор

Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина 3, НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д.Гольдберга» Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

Тел. 8(3822) 418373 E-mail: [mbp2001@mail.ru](mailto:mbp2001@mail.ru)

«27» марта 2017 г.

Подпись М.Б.Плотникова заверяю:

Ученый секретарь НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, д.м.н., профессор РАН  
Г.Н.Зюзьков

