

Отзыв на автореферат диссертации

**Кудрявцева Константина Викторовича «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, 02.00.03 – органическая химия**

Диссертационная работа Кудрявцева К.В. выполнена во всемирно известной школе органической и медицинской химии академика Н.С. Зефирова и посвящена решению **актуальной задачи** – созданию теоретически обоснованной стратегии направленного получения новых органических соединений, обладающих приемлемым профилем физико-химических характеристик и биологической активности, и последующей экспериментальной разработке на основе указанной стратегии мишень-ориентированных потенциальных кандидатов в лекарства для терапии социально значимых заболеваний.

Полученные автором результаты, несомненно, обладают **научной новизной, теоретической и практической значимостью**. Среди наиболее интересных результатов можно выделить следующие. **Впервые** проведено теоретическое и экспериментальное изучение влияния представительного набора органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, на ферменты, клетки, органы и организмы. Определены биологические мишени и сигнальные пути в патогенезе сердечно-сосудистых, онкологических, пищеварительных, бактериальных заболеваний, подвергающиеся воздействию новых низкомолекулярных агентов, содержащих привилегированную структуру 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, и функциональных аналогов другого строения. Кудрявцевым К.В. с использованием синтетической методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов разработаны **новые методы синтеза** коротких β -пролиновых пептидов упорядоченного строения, в том числе энантиомерно чистых, а также эффективные методы синтеза **новых** полициклических насыщенных азагетероциклов, в том числе мостиковых и аннелированных, из производных 5-арил-пирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. **Впервые** в качестве диполярофилов в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов автором изучены α -бромвинилфенилсульфон, рацемические и энантиомерно чистые диэфиры N-акрилоил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. Для дивинилсульфона и малеинового ангидрида, как диполярофилов в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов, разработаны условия эффективного синтеза соответствующих **новых** пирролидиновых циклоаддуктов. Построены и оптимизированы компьютерные модели тромбина, трипси-на, фактора Ха, сортазы *A. S. aureus*, простагландиновых рецепторов, киназы Аврора А, позволяющие ранжировать известные ингибиторы, антагонисты и агонисты по экспериментальной биологической активности и предсказывающие способы взаимодействия новых соединений с перечисленными белковыми мишенями. Диссертантом разработаны экспериментальные методы синтетических модификаций молекулярного каркаса 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, позволяющие получать **новые** рацемические и энантиомерно чистые гетероциклические соединения, в том числе относящиеся к неизвестным ранее классам 3,5,6,7-замещённых 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов, 2,5,6а-замещённых октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот, функционализированных поли- β -пролинов. Получены **новые** органические соединения, ингибирующие ферментативную активность сортазы *A. S. aureus*, что может быть использовано для снижения вирулентности этого высокопатогенного микроорганизма; синтезированы **новые** низкомолекулярные ингибиторы прокоагулянтной активности тромбоцитов и сериновых проте-

аз коагуляционного каскада, тромбина и фактора Ха для потенциального использования в терапии тромботических явлений; получены **новые** низкомолекулярные агенты, обладающие доказанным профилактическим и терапевтическим действием *in vivo* по отношению к язвенным поражениям слизистой оболочки желудка различной этиологии; синтезированы **новые** органические соединения, замедляющие пролиферацию и вызывающие апоптоз клеток гормонорезистентного рака простаты различного происхождения путём воздействия на важные ферменты и сигнальные пути злокачественных клеток.

Об **актуальности и значимости** выполненного исследования свидетельствует его поддержка программами Российского фонда фундаментальных исследований, Министерства образования и науки РФ, Российской академии наук.

Автором выполнен огромный объем работы, нашедшей отражение в **57 публикациях, среди которых 28 статей** в периодических научных изданиях из списка ВАК, 5 статей в сборниках научных работ и научных журналах, **5 патентов РФ на изобретение**, результаты исследований прекрасно апробированы на 19 конференциях, симпозиумах и съездах российского и международного уровня.

Кудрявцевым К.В. внесен **крупный вклад в медицинскую и органическую химию**, заключающийся в идентификации новой привилегированной структуры – 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты – для последующего дизайна новых биологически активных веществ; разработке синтетических методов получения и модификации молекулярного каркаса привилегированной структуры, позволяющих синтезировать сфокусированные библиотеки органических соединений различного строения, имеющих высокий индекс молекулярного разнообразия и занимающих различные области биологически значимого химического пространства; установлении соотношений «структура–активность» для синтезированных органических соединений при изучении биологической активности по отношению к релевантным биомолекулярным мишеням, участвующим в патогенезе заболеваний бактериального, сердечно-сосудистого, пищеварительного, онкологического профиля. **Достоверность** результатов и **обоснованность** сделанных на их основе выводов определяется богатым экспериментальным и расчетным материалом и высоким теоретическим уровнем его обсуждения.

Считаю, что диссертационная работа соответствует пункту 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, **Кудрявцев Константин Викторович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия, 02.00.03 – органическая химия.**

Профессор кафедры физической химии
Химического института им. А.М. Бутлерова
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
доктор химических наук (специальность 02.00.04 – физическая химия), профессор

Верецагина Яна Александровна

24.03.2017 г.

КФУ, ул. Кремлевская, 18, г. Казань, 420008. Тел. (843) 2337786; e-mail: jveresch@kpfu.ru

