

## 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 и 02.00.03 – органическая химия

Диссертация Кудрявцева К.В. посвящена созданию стратегии целенаправленного синтеза новых органических соединений, обладающих приемлемым набором физико-химических свойств и биологической активности, и создание на основе этой стратегии мишень-ориентированных кандидатов в лекарства на основе ранее не относимого к привилегированным структурам, 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, для терапии социально значимых заболеваний сердечно-сосудистого, пищеварительного, онкологического и бактериального характера. На основе этой цели автором методологически точно и предельно лаконично сформулированы три общие задачи диссертационной работы, которые сбалансированно формируют направления исследований по органической и медицинской химии соответственно, и определяют в дальнейшем ее научную и практическую новизну.

Среди новых важных научных результатов *в органической химии* (главы 2-6) следует отметить разработку новых методов синтеза коротких  $\beta$ -пролиновых пептидов упорядоченного строения, в том числе энантиомерно чистых и новых полициклических насыщенных азагетероциклов, в том числе мостиковых и аннелированных, из производных 5-арил-пирролидин-2,4-дикарбоновых кислот, с использованием синтетической методологии 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов. Автор впервые в качестве диполярофилов в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов использовал  $\alpha$ -бромвинилфенилсульфон, рацемические и энантиомерно чистые диэферы *N*-акрилоил-5-арилпирролидин-2,4-дикарбоновых кислот. В случае дивинилсульфона и малеинового ангидрида, как диполярофилов в 1,3-диполярном циклоприсоединении азометиновых илидов, автором найдены условия эффективного синтеза соответствующих новых пирролидиновых циклоаддуктов. Разработан новый структурный подход в управлении стереоселективностью 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых

илидов путём введения трифторметильного заместителя в структуры диполярофила и азометинового илида.

Среди новых научных результатов *в медицинской химии*, полученных автором, (главы 7-10) можно выделить установление биологических мишеней и сигнальных путей в патогенезе сердечно-сосудистых, онкологических, пищеварительных, бактериальных заболеваний, подвергающихся воздействию новых низкомолекулярных агентов, содержащих привилегированную структуру 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, и функциональных аналогов другого строения. Данные результаты были получены автором в результате всесторонних и обширных экспериментальных исследований влияния представительного набора органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, на ферменты, клетки, органы и организмы, выполненные в специализированных российских и зарубежных организациях. Весьма обнадеживающими являются результаты исследования лекарственного лечения гормонорезистентного рака простаты РС-3 имидазолилтиазолами, особенно с трифторметильной группой, а также результаты фенотипического скрининга рацемических поли- $\beta$ -пролинов, содержащих структурный фрагмент акриламида, и последующего вестерн-блоттинга различных протеинов в клетках РС-3 и пролиферацию злокачественных клеточных линий РС-3 и DU145 соединениями-лидерами. Полученные данные свидетельствуют о высокой научной новизне диссертационной работы.

Практическая значимость работы также охватывает аспекты медицинской и органической химии. Автором построены и оптимизированы компьютерные модели тромбина, трипсина, фактора Ха, простагландиновых рецепторов, киназы Аврора А, позволяющие решать ряд важных задач медицинской химии: ранжирование веществ по экспериментальной биологической активности, механизмы связывания и другие. Работа является ярким примером целенаправленного синтеза новых веществ с практически полезными свойствами, в которой главным является достижение необходимых свойств новых веществ, а не синтез ради синтеза. Безусловно, что именно такой подход придает работе несомненную практическую значимость и новизну. Результатом явилось получение трех патентов на лечение язвенной болезни желудка различной этиологии и двух патентов на соединения с антиоксидантной активностью.

В работе просматривается эволюция подходов, методов и концепций создания лекарственных препаратов, начиная от фрагментарного подхода к открытию лекарств (ФПОЛ) и заканчивая концепцией привилегированных структур (ПС), положенной в основу диссертационной работы. Причем каждый из подходов вполне логично и успешно использован на конкретных примерах (например ФПОЛ, стр. 28) и других.

Замечаний по автореферату нет.

*Диссертационная работа Кудрявцева К.В. выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, прошла серьезную апробацию и отвечает всем требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям ВАК РФ «п.п. 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.», а Кудрявцев Константин Викторович заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальностям: 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия.*

Зам. директора по НИР, заведующий  
кафедрой "Химия, технология и  
оборудование химических  
производств", доктор химических  
наук, профессор, Волжского  
политехнического института  
(филиал) ВолГТУ

химических  
химических  
Волжского  
института



Бутов Г.М.

25.03.2017 г.

Подпись: Г.М. Бутова  
Зав. канцелярией ВПИ (филиал) ВолГТУ

Бутов Геннадий Михайлович, зам. директора по НИР, заведующий кафедрой "Химия, технология и оборудование химических производств", доктор химических наук, профессор, Волжский политехнический институт (филиал) федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» 404121, Волгоградская область, г. Волжский, ул. Энгельса, 42а.

(+7 8443) 25-99-92, [butov@volpi.ru](mailto:butov@volpi.ru)

Специальность: 05.17.04. «Технология продуктов тяжелого (или основного) органического синтеза»