

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации К.В. 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.

Диссертация К.В. Кудрявцева "Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений", посвящена одной из актуальных проблем современной медицинской химии – разработке подходов к рациональному дизайну новых низкомолекулярных потенциальных терапевтических агентов с применением методов, позволяющих идентифицировать подходящий молекулярный каркас будущего лекарства, модифицировать его и генерировать максимальное разнообразие сфокусированных библиотек практически значимых соединений. Актуальность работы: создания стратегии направленного поиска, получения и исследования новых мишень-ориентированных органических соединений, обусловлена необходимостью применения их как потенциальных кандидатов в лекарства, которые обладают эффективным терапевтическим действием для ряда социально-значимых заболеваний. В основе концепции, разработанной автором, лежат целенаправленный синтез и установление фундаментальных закономерностей влияния строения ряда новых органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, на их биологическую активность, с целью дальнейшего их применения в качестве лекарственных кандидатов для клинических исследований. В этой связи выбор диссертантом направления исследований, сформулированные цель и задачи работы представляются целесообразными.

Представленная К.В. Кудрявцевым диссертационная работа, согласно автореферату, состоит из введения, литературного обзора (глава 1), глав обсуждения результатов (2-10), экспериментальной части и сопроводительных материалов (глава 11), а также - выводов и списка цитируемой литературы. Рукопись изложена на 480 страницах, содержит 114 рисунков, 79 таблиц и 37 схем.

Оригинальными главами диссертационной работы являются главы 1-10, которые посвящены развитию *концепции привилегированных структур*: всестороннему исследованию закономерностей образования и физико-химических характеристик низкомолекулярных органических соединений, содержащих структурный фрагмент 5-арил-пирролидин-2-карбоновой кислоты (5-Аг-2-ПКК), и их биомакромолекулярных мишеней, определяющих биоактивность. В главах 2-5 выполнен широкий спектр синтетических исследований: обсуждаются результаты, связанные с применением обоснованно выбранной для функционализации реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азометиновых илидов, для синтеза новых рацемических и энантимерно чистых производных 5-Аг-2-ПКК; разработан одностадийный метод получения гомологов 5-Аг-2-ПКК для исследования соотношений «структура–активность»; детально рассмотрен метод циклоприсоединительной олигомеризации, позволяющей получать рацемические и энантимерно чистые β-пролиновые олигомеры упорядоченного строения; рассмотрены в порядке нумерации атомов в пирролидиновом кольце 5-Аг-2-ПКК реакции алкилирования/ацилирования вторичной аминогруппы (1-ое положение), восстановления и последующей модификации сложпоэфирной

группы при 2-ом углеродном атоме и трансформации электроноакцепторной группы при 4-ом стереогенном центре, в результате проведения которых получены разнообразные органические соединения, содержащие структурный фрагмент ПС 5-Ar-2-ПКК; рассмотрены методы усложнения молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК, основанные на реакциях внутримолекулярного сочетания входящих в его состав функциональных групп. Фактически, этот материал представлен автором как первый пример полного цикла интенсивно развивающейся в последние годы инновационной стратегии по получению и идентификации перспективных биологически активных соединений - диверсифицированно-ориентированного синтеза. Результаты, представленные в Главе 2, могут быть классифицированы как «build»-этап, в Главе 4 приведены «couple»-методы преобразования полученных структурных блоков 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, а в главе 5 рассмотрены примеры «pair»-этапа.

К существенным оригинальным результатам, полученным в ходе исследований, следует также отнести развитие концепции привилегированных структур, представленных автором в 6-10 главах:

- Показано, что молекулярный каркас (2S,4S,5S)-4-винилсульфонил-5-Ar-2-ПКК является возможным начальным структурным фрагментом для дизайна новых ингибиторов бактериального фермента - сортазной транспептидазы (*SrtA Staphylococcus aureus*): подтверждено масс-спектрометрическим исследованием и молекулярным докинггом низкомолекулярных лигандов в структуру фермента, что необратимый характер дезактивации *S. aureus SrtA* ряда пирролидинилвинил-сульфонов (соединения 85, 87 и 88) включает ковалентную модификацию сульфгидрильной группы аминокислотного остатка Cys184 в активном сайте фермента.
- Изучено влияние синтезированных в работе ряда пирролидинилвинилсульфонов и их стросния на ингибирование цистеиновых протеаз и выявлено соединение-лидер (255) - ингибитор активации тромбоцитов. Показана применимость молекулярного каркаса 5-Ar-2-ПКК для конструирования новых ингибиторов тромбина (фактор fIIa): (соединения 260-265).
- Проведено экспериментальное исследование ПОЛ в гомогенатах мозга крыс, индуцированное экзогенными окислителями и продемонстрирована значительная антиоксидантная активность бициклических пирролидинов 125-131.
- Установлено лечебное действие соединений (-)-372 и (-)-373 на сформированные язвенные повреждения *in vivo*.
- Изучена антипролиферативная активность ряда производных 5-Ar-2-ПКК по отношению к клеточной линии гормонорезистентного рака простаты PC-3 и DU145. Выявлено соединение, относящееся к новому структурному типу ингибиторов киназы Аврора-А, что позволяет рассматривать его в качестве соединения-хита для разработки более эффективных ингибиторов этой биологической мишени при помощи методов молекулярного моделирования. Установлено, что акриламиды 171, 172 и 176 блокируют развитие клеточного цикла в G1 фазе. При помощи вестерн-блоттинга исследовано влияние их на экспрессию различных протеинов в клетках PC-3. Установлено, что энантимерно чистый димерный акриламид (+)-172 ингибирует фосфорилирование референсных аминокислотных остатков всех киназ сигнального пути PI3K/Akt/mTOR. Т.о., созданы антипролиферативные агенты, вызывающие блокирование клеточного цикла и гибель раковых клеток по механизму апоптоза.

Данная работа потребовала от автора высокой квалификации. Полученные в диссертации экспериментальные результаты и их всесторонний анализ, несомненно, представляют собой важный вклад в разработку и понимание закономерностей образования, функционирования и дальнейшего дизайна новых органических соединений, содержащих 5-арилпирролидин-2-карбоновую кислоту как новую привилегированную структуру в мишень-ориентированном дизайне. Результаты исследований опубликованы автором в ведущих отечественных и зарубежных журналах, представлены на многочисленных конференциях и в виде патентов, что свидетельствует об их достоверности и их известности научной общественности. Работа интересна и основательна и, безусловно, заслуживает положительной оценки.

В целом, по объему проведенных исследований, их новизне, тщательному и всестороннему анализу полученного массива теоретических и экспериментальных данных и сделанных К.В. Кудрявцевым выводов, представленная работа удовлетворяет критериям, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему искомой ученой степени.

Санина Наталия Алексеевна,  
доктор химических наук, профессор

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем химической физики Российской академии наук (ИПХФ РАН)

заведующий отдела Строения вещества

142432, Россия, г. Черноголовка,

проспект академика Семенова, д. 1

телефон: +7 (496) 5221168

e-mail: sanina@icp.ac.ru

Подпись Н.А.Саниной удостоверяю  
д.х.н., Ученый секретарь ИПХФ РАН



Н.А. Санина

Б.Л. Психа