

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

Современные знания в области естественных наук и уровень развития экспериментальных и теоретических исследований позволяют разрабатывать новые лекарственные средства не только с использованием метода «черного ящика», но и методов, учитывающих особенности биологических мишеней. Имеется целый спектр таких подходов, отличающихся степенью акцентирования на теоретические или экспериментальные исследования. Их трудно ранжировать по эффективности из-за наличия большого количества объективных и субъективных факторов. В итоге все будет решать практика, а для этого необходимо накопить достаточный объем качественного исследовательского материала. Кроме того, решение стратегических задач, поставленных в госпрограмме Фарма-2020, также предполагает развитие подходов к разработке новых лекарственных средств, основанных на данных молекулярной биологии. С учетом изложенного диссертационная работа Кудрявцева К.В., посвященная созданию теоретически обоснованной стратегии направленного получения новых органических соединений, потенциальных кандидатов в лекарства для терапии социально значимых заболеваний, представляется актуальной задачей.

Научная новизна работы заключается в том, что автором в рамках фрагментационных методов впервые в качестве привилегированной структуры рассмотрена 5-арилпирролидин-2-карбоновая кислота. На ее основе по специально разработанной синтетической методологии получена сфокусированная библиотека соединений. Проведено теоретическое

моделирование взаимодействия синтезированных соединений и ряда биомишеней; определены соотношения «структура–активность». Предложены новые соединения, производные 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, обладающие профилактическим и терапевтическим действиями против ряда социально значимых болезней.

Практическая значимость работы заключается в разработке и апробации методологии создания потенциальных лекарственных средств, основанной на концепции привилегированных структур. В качестве последней впервые предложена 5-арилпирролидин-2-карбоновая кислота. На ее основе синтезирована сфокусированная библиотека соединений. Выявлены новые органические соединения, ингибирующие ферментативную активность сортазы *A. S. aureus*, синтезированы новые ингибиторы прокоагулянтной активности тромбоцитов и сериновых протеаз коагуляционного каскада, тромбина и фактора Ха, получены новые соединения, обладающие профилактическим и терапевтическим действием по отношению к язвенным поражениям слизистой оболочки желудка; синтезированы новые соединения, замедляющие пролиферацию и вызывающие апоптоз клеток гормонорезистентного рака простаты.

В целом работа оставляет очень хорошее впечатление и носит в какой-то мере концептуальный характер. Имеется ряд мелких замечаний и вопросов.

1. При выборе стратегии исследований автор остановился на фрагментационных методах (стр. 3). Несколько предложений о причинах, обусловивших этот выбор, значительно облегчили бы восприятие текста. Также не совсем ясно, как выявлялась впервые предложенная автором привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты из большого массива экспериментальных данных. Использовались ли при этом программы типа SARD-21?

2. Встречаются не совсем удачные или не совсем понятные выражения, затрудняющие восприятие и так непростого текста. Например, «индекс молекулярного разнообразия» (стр. 4), может быть, имеется ввиду «индекс молекулярной сложности»? Или «биологическое значимое **химическое пространство**» (там же и на стр. 38).
3. Для генерации азометиновых илидов в одних случаях используется LiBr/Et₃N, далее AgOAc/ Et₃N (стр. 8). Имеет ли это принципиальное значение?
4. Почему в однореакторном синтезе используются цеолиты с размером пор именно 4A? (стр. 10)?
5. Рассматривались ли ПМР спектры и чистых соединений **169** и **170** (стр. 15) или изучались только их смеси?
6. При обсуждении результатов квантово-механических расчетов (стр. 16) и расчетов методом молекулярной динамики (стр. 18) необходимо указывать конкретный метод расчета.
7. Утверждение, что энантиомеры имеют «близкие или совпадающие физико-химические характеристики» излишне, так как известно, что эти характеристики идентичны в пределах погрешности измерений (стр. 17 и 20).

Считаю, что диссертационная работа актуальна, обладает несомненной научной новизной и практической полезностью, основные результаты исследования опубликованы в российских и зарубежных научных журналах и апробированы на международных и всероссийских конференциях.

Работа соответствует паспорту специальностей 02.00.16 – Медицинская химия, в том числе пунктам 1 – «Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомиметики или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического

тестирования широкого разнообразия химических соединений», 2 – «Использование фундаментальных методов математической химии (компьютерного молекулярного моделирования и QSAR) с целью прогнозирования возможности взаимодействия определенных химических соединений с предполагаемой биологической мишенью, а также для выявления взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью», 3 – «Оптимизация структуры соединения-лидера с целью повышения его активности и селективности и использование для этих целей таких приемов, как изменение конформационной подвижности исходной молекулы, биоизостерическая замена, создание аналогов по принципу трехмерного фармакофорного подобия и др.», 4 – «Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Использование для этих целей таких приемов, как изменение баланса липофильных и гидрофильных групп в структуре соединения-лидера, создание пептидомиметиков, создание пролекарств, введение/устранение метаболизируемых групп, создание модифицированных систем доставки и др.», 6 – «Биологическое и физиологическое (*in vitro* и *in vivo*) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями организма»

и 02.00.03 – Органическая химия, в том числе пунктам 1 – «Выделение и очистка новых соединений», 7- «Выявление закономерностей типа структура-свойство», 8 – «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ» и 9 – «Поиск новых молекулярных систем с высокоспецифическими взаимодействиями между молекулами».

На основании вышеизложенного считаю, что работа удовлетворяет требованиям ВАК Минобрнауки РФ, п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а соискатель Кудрявцев Константин Викторович заслуживает присуждения ученой

степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 –
Медицинская химия и 02.00.03-Органическая химия.

Зав. кафедрой органической
и биоорганической химии Башкирского
государственного университета, проф.

д.х.н. (02.00.03)

Талипов Рифкат Фаатович

450076, Уфа, ул. З. Валиди, 32

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»

talipovrf@mail.ru



Подпись: *Талипов Р.Ф.*
Серия: ученый секретарь БашГУ
Талипов Р.Ф.
16 » сентября 2017 г.