

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Кудрявцева К.В.

«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).

Одной из приоритетных направлений улучшения качества жизни и снижения потерь от социально значимых заболеваний человека (и животных) является разработка и внедрение эффективных, безопасных и доступных фармацевтических субстанций.

Разработка новой субстанции – будто «конструирование» нового химического (базового) соединения *de novo* или повторное открытие среди известных соединений - является трудоемким и дорогостоящим процессом.

В настоящее время для ускорения и удешевления создания лекарственных средств широко используются теоретические методы конструирования лекарств и оценки их биологической активности с применением компьютерных и постгеномных технологий. В поисковых исследованиях, в частности, используют концепцию «привилегированные структуры». «Привилегированные структуры», как готовые «кирпичики», характеризуются присущими им трехмерными размерами, картами распределения электронной плотности, электростатическими и вандерваальсовыми полями, геометрическими и стереохимическими параметрами, априори заложенными в них фундаментальной физической и химической природой атомов, и входят в состав многочисленных эндогенных и экзогенных лигандов биомишеней.

В этом плане рассматриваемая диссертационная работа Кудрявцева К.В. «НОВАЯ ПРИВИЛЕГИРОВАННАЯ СТРУКТУРА 5-АРИЛПИРРОЛИДИН-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННОМ ДИЗАЙНЕ И СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ» представляется весьма актуальной и практически полезной.

В поддержку выдвинутой соискателем гипотезы о привилегированности ранее не относимого к привилегированным структурам молекулярного фрагмента, имеющего строение 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты, хотелось бы отметить следующее. 5-Арилпирролидин-2-карбоновую кислоту можно представить как производную пирролидин-2-карбоновой кислоты (аминокислоты L-пролина), превалирующей в составе основного белка соединительной ткани – коллагена, который также содержит остатки 4-

гидроксипролина. Остатки производных пролина входят в состав гормона гипоталамуса – трипептида тиреолиберина (2-пирролидон-5-карбоновая кислота и амид пирролидин-5-карбоновой кислоты), а пролина - антибиотика-декапептида *Gramacidin S (Bacillus brevis)* и многих других природных соединений.

Внедрение фенильной группы в положение 5 молекулы пролина дает новый синтетический остов (5-арилпирролидин-2-карбоновая кислота). Автором диссертации синтезирован ряд соединений с таким структурным остовом. Синтезированные соединения идентифицированы современными аналитическими методами. Проведены теоретические и экспериментальные исследования влияния полученных соединений на ферменты, клетки, органы, организм. Установлены ингибирующие действия таких соединений на ферментативные активности сортазы А золотистого стаффилококка *S. aureus*, тромбина, и другие важные активности. Выводы в полной мере отражают суть диссертации (по автореферату) и являются лаконичными.

Полученные в рамках диссертации результаты могут служить базой для дальнейшего развития темы настоящей диссертации в направлении вплоть до фармацевтической разработки.

В качестве пожеланий хотелось бы отметить, что, было бы не плохо, если бы была информация об уровне токсичности соединений из ряда 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты.

Таким образом, представленную диссертацию Кудрявцева К.В. на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям медицинская химия и органическая химия на тему: «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений» можно считать законченной работой, а автор заслуживает присвоения ученой степени доктора химических наук по специальностям медицинская химия и органическая химия.

профессор кафедры паразитологии и ветеринарно-санитарной экспертизы
ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологий – МВА имени К.И. Скрябина»,

член-корреспондент МАО, кандидат химических наук

Джафаров М.Х.

Подпись

Джафарова

заверяю Начальник администрации

Демидова Е.Е.

" 08 " февраля 2012

