

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова  
Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ

И.о.декана химического факультета,  
Чл.-корр. РАН, профессор



/С.Н. Калмыков/

«30» августа 2019 г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)**

**Методы органической и медицинской химии в оптимизации структурных прототипов лекарств**

**Уровень высшего образования:**  
Магистратура

---

**Направление подготовки (специальность):**  
04.04.01 Химия

**Направленность (профиль) ОПОП:**  
Медицинская химия

**Форма обучения:**  
очная

---

Рабочая программа рассмотрена и одобрена  
Учебно-методической комиссией факультета  
(протокол №3 от 13.05.2019)

Москва 2019

Рабочая программа дисциплины (модуля) разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования по направлению подготовки 04.04.01 «Химия» (программа магистратуры) в редакции приказа МГУ от 30 августа 2019 г., №1033.

Год (годы) приема на обучение 2019/2020, 2020/2021

1. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП, блок В-ПД

2. Планируемые результаты обучения по практике, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников). Соответствие результатов обучения по данному элементу ОПОП результатам освоения ОПОП (в форме компетенция – индикатор достижения - ЗУВ) указано в Общей характеристике ОПОП.

Компетенция	Индикаторы достижения	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
<p><b>СПК-1.М</b> Способен использовать современные методы синтетической органической и элементоорганической химии для получения физиологически активных соединений</p>	<p><b>СПК-1.М.1</b> Предлагает синтетические подходы для получения основных классов лекарственных веществ</p>	<p><b>Знать:</b> базовую стратегию создания лекарственных веществ в современном мире и ее принципиальное отличие от традиционного поиска лекарственных средств  <b>Знать:</b> принципы получения аналогов соединений-лидеров с противовирусной, противораковой, противоопухолевой, анальгетической, антигистаминной, антибактериальной и гормоноподобной активностью  <b>Знать:</b> рациональные подходы к созданию лекарственных веществ, действующих как ингибиторы ферментов, агонистов или антагонистов различных рецепторных систем, интеркаляторов в ДНК и ДНК-алкилирующих агентов  <b>Уметь:</b> выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера  <b>Владеть:</b> представлениями о базовых принципах дизайна структур лекарственных веществ</p>
	<p><b>СПК-1.М.2</b> Реализовывает синтетические подходы для получения основных классов лекарственных веществ</p>	<p><b>Владеть:</b> подходами направленной модификации соединения-лидера для создания соединений с заданной активностью</p>
<p><b>СПК-2.М</b> Способен выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера в зависимости от наличия информации о его молекулярной мишени действия в организме.</p>	<p><b>СПК-2.М.1</b> Грамотно анализирует взаимосвязь структуры лекарства и его биологической мишени</p>	<p><b>Знать:</b> основные приемы анализа закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера  <b>Уметь:</b> ориентироваться в многообразии биологических мишеней  <b>Уметь:</b> устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью  <b>Владеть:</b> основными теоретическими положениями о взаимо-</p>

		связи структуры лекарства и его биологической мишени
<b>СПК-3.М</b> Способен выбирать обоснованные подходы к анализу связи структуры и активности и конструированию структур с заданной физиологической активностью с учетом доступной информации об их действии в организме	<b>СПК-3.М.1</b> Грамотно устанавливает корреляции «структура – активность» лекарственных препаратов	<b>Знать:</b> основные приемы анализа закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера <b>Уметь:</b> ориентироваться в многообразии биологических мишеней <b>Уметь:</b> устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью <b>Владеть:</b> основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени

3. Объем дисциплины (модуля) составляет **4** зачетных единиц, всего **144** часа, из которых **82** часа составляет контактная работа студента с преподавателем (**38** часов - занятия лекционного типа, **38** часов - занятия семинарского типа, **2** часа – групповые консультации, **4** часа - мероприятия текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации), **62** часа составляет самостоятельная работа учащегося.

4. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия.

Обучающийся должен

- **знать** основные естественнонаучные дисциплины в рамках образовательной программы бакалавра; изучение дисциплин данного модуля опирается, главным образом, на теоретических знаниях в области органической химии, неорганической химии и аналитической химии, а также на практических навыках в области аналитической и органической химии
- **уметь** пользоваться химической литературой и современными интернет-ресурсами
- **владеть** базовыми навыками работы с компьютерными программами.

5. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам.

Наименование и краткое со-	Всего	В том числе
----------------------------	-------	-------------

<p>держание разделов и тем дисциплины (модуля), форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)</p>	(з.е. / часы)	<p>Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы из них</p>					<p>Самостоятельная работа обучающегося, часы из них</p>			
		<p>Занятия лекционного типа</p>	<p>Занятия семинарского типа, в т.ч., лабораторные и практические работы</p>	<p>Групповые консультации</p>	<p>Индивидуальные консультации</p>	<p>Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости коллоквиумы, практические контрольные занятия и др.)*</p>	<p>Всего</p>	<p>Выполнение домашних заданий, подготовка к лабораторным занятиям</p>	<p>Подготовка докладов, рефератов и т.п.</p>	<p>Всего</p>
<p>Раздел 1. Комбинаторный синтез аналогов соединения-лидера. Комбинаторные библиотеки и принципы их формирования.</p>	<p><b>24</b></p>	<p>8</p>	<p>8</p>			<p>2</p>	<p><b>18</b></p>	<p>6</p>		<p>6</p>
<p>Раздел 2. Общие подходы к созданию аналогов соединения-лидера. Направленная модификация его структуры на основе эмпирической структурной аналогии</p>	<p><b>40</b></p>	<p>16</p>	<p>14</p>			<p>2</p>	<p><b>32</b></p>	<p>8</p>		<p>8</p>
<p>Раздел 3. Особые случаи создания аналогов соединения-</p>	<p><b>24</b></p>	<p>8</p>	<p>10</p>				<p><b>18</b></p>	<p>6</p>		<p>6</p>

лидера										
Раздел 4. Стереохимические аспекты в дизайне лекарственных веществ	20	6	6				12	8		8
<b>Промежуточная аттестация</b>	<b>36</b>						2			34
<b>Итого</b>	<b>144</b>	<b>38</b>	<b>38</b>	<b>2</b>	<b>-</b>	<b>4</b>	<b>82</b>	<b>28</b>		<b>62</b>

### *Лекции.*

#### ***Раздел 1. Комбинаторный синтез аналогов соединения-лидера. Комбинаторные библиотеки и принципы их формирования.***

1. Комбинаторные библиотеки, принципы их формирования.
2. Твердофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Примеры применения в аналоговом синтезе.
3. Жидкофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Примеры применения в аналоговом синтезе.
4. Устный опрос по тематике раздела.

#### ***Раздел 2. Общие подходы к созданию аналогов соединения-лидера. Направленная модификация его структуры на основе эмпирической структурной аналогии.***

1. Эмпирические правила биоизостерической замены. Классические и неклассические биоизостеры.
2. Гомологические серии. Биологическая активность в гомологических сериях.
3. Серии винилогов и этинологов. Винилология как ретранслятор химических свойств модифицируемых функциональных групп.
4. Серии бензологов и азабензологов.
5. Трансформация колец. Циклические и «открытые» аналоги. Реорганизация циклических систем.
6. Методы ограничения конформационной подвижности молекулы. Гидрофобный коллапс.
7. Лекционная контрольная работа.

#### ***Раздел 3. Особые случаи создания аналогов соединения-лидера.***

1. Стратегии создания пептидомиметиков.
2. Пролекарства и биопредшественники. Группировки-носители в пролекарствах и их направленная модификация.

3. Двойные лекарства и лекарства двойного действия и методы их дизайна.

#### **Раздел 4. Стереохимические аспекты в дизайне лекарственных веществ.**

1. Оптическая изомерия и физиологическая активность. Эудесмическое соотношение, правило Пфайффера.
2. Подходы, направленные на удаление хиральных центров в структурах лекарственных веществ.
3. Выполнение домашнего задания. Литературная конференция с дискуссией.

#### **Семинарские занятия.**

Семинарские занятия проводятся традиционным образом и имеют основной целью выработку у обучающихся навыков дизайна и разработки схем синтеза аналогов соединения-лидера.

Семинар 1-2. Изучение некоторых методов изостерической и биоизостерической модификации групп в структурах органических соединений.

Семинар 3-4. Изучение различных способов синтеза гомологов, винилогов, бензологов, этинологов и азавинилогов.

Семинар 5-6. Разработка синтетических схем для получения аналогов соединений-лидеров с различными типами конформационных ограничений в структуре.

Семинар 7-8. Рассмотрение подходов к синтезу аналогов соединений-лидеров с различными типами модификаций кольцевых систем.

Семинар 9-10. Рассмотрение подходов к синтезу различных структурных фрагментов пептидомиметиков.

Семинар 11-12. Изучение различных способов синтеза пролекарств.

Семинар 13-15. Разработка синтетических схем получения идентичных и неидентичных двойных лекарств.

Семинар 16-17. Изучение некоторых методов стереоселективного синтеза (на примере аналогов соединений-лидеров, содержащих хиральные центры).

Семинар 18-19. Итоговая контрольная работа.

#### **6. Образовательные технологии:**

- применение компьютерных симуляторов, обработка данных на компьютерах, использование компьютерных программ, управляющих приборами;
- использование средств дистанционного сопровождения учебного процесса;
- преподавание дисциплин в форме авторских курсов по программам, составленным на основе результатов исследований научных школ МГУ.

#### **7. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы по дисциплине (модулю):**

Самостоятельная работа студентов состоит в проработке лекционного материала, подготовке к контрольным работам, выполнению домашних заданий, подготовке к лекционному докладу, а также подготовке к экзамену.

**Примерный перечень видов работ, проводимых самостоятельно:**

- Работа с лекционным материалом по теме: «Комбинаторный синтез аналогов соединения-лидера. Комбинаторные библиотеки и принципы их формирования».
- Подготовка к устному опросу.
- Работа с лекционным материалом и материалом семинаров по теме: «Общие подходы к созданию аналогов соединения-лидера. Направленная модификация его структуры на основе эмпирической структурной аналогии».
- Подготовка к лекционной контрольной работе.
- Работа с лекционным материалом и материалом семинаров по темам: «Особые случаи создания аналогов соединения-лидера».
- Выполнение домашних заданий в рамках подготовки к Литературной конференции с дискуссией (доклад о проведенном аналитическом исследовании аналогового синтеза из статьи из Journal of Medicinal Chemistry).
- Работа с лекционным материалом и материалом семинаров по теме «Стереохимические аспекты в дизайне лекарственных веществ».
- Подготовка к итоговой контрольной работе.
- Подготовка к экзамену

**8. Ресурсное обеспечение:**

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

**Основная литература**

1. The Practice of Medicinal Chemistry (eds. C. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan) 4th Edition. 2015, Academic Press, 902 pp.
2. О.Н. Зефирова. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М., Цифровичок, 2013.
3. G.A. Patani, E.J. LaVoie. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews. 1996, vol. 96, N 8, P. 3147–3176.
4. Chemical Reviews, 1997, Vol. 97, No 2 (номер журнала посвящен комбинаторной химии, на стр. 347–348 – вводная статья).
5. K. Stromgaard, P. Krosggaard-Larsen, U. Madsen. Textbook of Drug Design and Discovery, 4<sup>th</sup> edition, US: Boca Raton, FL, CRC Press/Taylor & Francis. 2010, 476 pp.
6. Medicinal Chemistry eds. T.Gareth 2th Edition, 2007, JohnWiley, 646 pp.

**Дополнительная литература**

1. Thomas L. Lemke, David A. Williams. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6<sup>th</sup> edition, 2007, US: Lippincott, Williams & Wilkins, 1400 pp.
2. О.Н. Зефирова. Об истории возникновения и развития концепции изостеризма. Вестник Моск. Ун-та. 2002, т. 43, № 4. С 251–256

#### **Периодическая литература**

1. Journal of Medicinal Chemistry
2. Journal of Medicinal Chemistry Letters
3. Bioorganic and Medicinal Chemistry
4. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters

#### **Интернет-ресурсы**

Сайт с презентациями лекций и семинаров ведущих ученых «Henry Stewart Talks Online Collections». Раздел «Drug discovery»:  
[http://hstalks.com/main/browse\\_series.php?j=763&c=252](http://hstalks.com/main/browse_series.php?j=763&c=252)

9. Язык преподавания – русский
10. Преподаватели: доцент, д.х.н. Зефирова О.Н., м.н.с. Зефилов Н.А.

#### **Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения**

Образцы оценочных средств для текущего контроля усвоения материала и промежуточной аттестации - зачета. На зачете проверяется достижение промежуточных индикаторов компетенций, перечисленных в п.2.

#### **Промежуточный контроль успеваемости (вопросы к экзамену)**

**Комбинаторный синтез аналогов соединения-лидера. Комбинаторные библиотеки и принципы их формирования.** Разнообразие и подобие структур. Стратегия создания фокусированных библиотек.

Твердофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Полимерные носители (примеры). Методы, используемые в твердофазном синтезе («mix and split» и другие).

Жидкофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Использование полимерных реагентов, ловушек и «очистителей» в жидкофазном параллельном синтезе.

**Общие подходы к созданию аналогов соединения-лидера. Направленная модификация его структуры на основе эмпирической структурной аналогии.**

- *Заместители.* Специфическое влияние заместителей и их взаимозаменяемость.
- *Гомологические серии.* Моноалкилирование. Циклополиметилирование. Сдваивание биологически-активных центров – фармакофоров метиленовыми и открытыми полиметиленовыми цепочками (симметричные и несимметричные соединения). Биологическая активность в гомологических сериях.
- *Серии винилогов и бензологов.* Винилология как ретранслятор химических свойств модифицируемых функциональных групп (C=C и C=N-связи, ароматические кольца, ароматические гетероциклические кольца). Синтетические методы введения групп-винилогов.
- *Трансформация колец.* Циклические и “открытые” аналоги. Реорганизация циклических систем (расширение и сужение циклов).

**Общие подходы к созданию аналогов соединения-лидера.**

- *Методы ограничения конформационной подвижности* молекулы (примеры). Конформационные ограничения, стерические затруднения, гидрофобный коллапс.
- *Эмпирические правила биоизостерической замены.* Классический и неклассический биоизостеризм. Биоизостеры галогенов, карбокси, гидрокси-групп и т.д. Темплаты. Подходы в определении подобия темплатов.

**Особые случаи создания аналогов соединения-лидера.**

- *Стратегии создания пептидомиметиков* (примеры). Пептоиды.

*Пролекарства и биопредшественники.* Цели и принципы создания пролекарств. Группировки-носители в пролекарствах и их направленная модификация (примеры модификации по гидроксиг-, карбоксиг-, карбалкокси-, амино-, имино- и амидной группам). Циклизация биопредшественников в активное вещество. Подход Бодор.

- *Двойные лекарства* (twin-drugs). Цели создания, особенности строения биомиметов. Идентичные и неидентичные двойные лекарства. Примеры гибридных физиологически активных соединений.

**Сtereoхимические аспекты в дизайне лекарств.** Оптическая изомерия и физиологическая активность. Понятия эутомер, дистомер, эудесмическое соотношение (примеры). Правило Пфайффера. Примеры стереоселективного синтеза аналога соединения-лидера. Способы «избежать» введения хирального центра в структуру разрабатываемого лекарства.

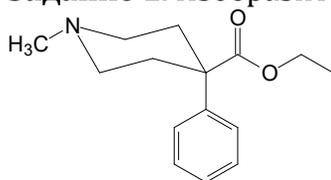
## Текущей контроль успеваемости

**1. Примеры вопросов, задаваемых во время Опроса по разделу «Основы комбинаторной химии. Комбинаторный синтез аналогов соединения-лидера».**

1. Что такое комбинаторная библиотека? Какова роль комбинаторного синтеза в создании лекарственных веществ?
2. В чем заключается сущность метода Меррифилда?
3. В чем состоят преимущества и недостатки жидкофазного и твердофазного комбинаторного синтеза аналогов соединения-лидера?

**2. Образец лекционной контрольной** по темам: «Направленная модификация структуры лидирующего соединения на основе эмпирической структурной аналогии. Общие подходы к созданию аналогов соединения-лидера. Особые случаи создания его аналогов».

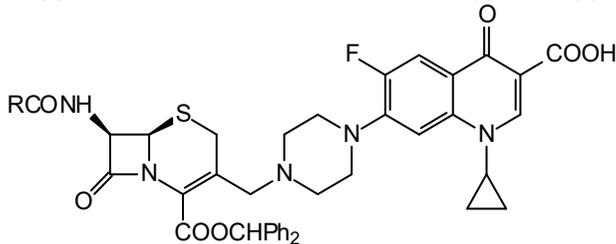
**Задание 1.** Изобразите структуры 1) винилога, 2) азавинилога, 3) бензолага для меперидина. Ответ поясните.



*меперидин*

**Задание 2.** Приведите примеры N=N винилогов, полученных в аналоговом синтезе. Какой физиологической активностью они обладают? Каковы цели и перспективы их создания?

**Задание 3.** В чем заключается идея создания двойного лекарства, изображенного на рисунке?



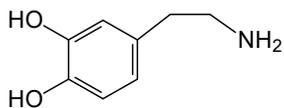
Ответ поясните.

**Задание 4.** Как Вы считаете, могут ли пептидомиметики одновременно являться пролекарствами? Если нет, то почему? Если да, то приведите гипотетический пример.

**3. Образец домашнего задания** по темам: «Общие подходы к созданию аналогов соединения-лидера. Особые случаи создания его аналогов. Stereoхимические аспекты в синтезе лекарственных веществ».

**Задание 1.** Изобразите структуру любого тетрапептида и предложите для него структуры самых разнообразных пептидомиметиков.

**Задание 2.** Приведите примеры возможных конформационно ограниченных аналогов нейромедиатора дофамина (см. рис.).



Приведите примеры возможных пролекарств дофамина. Какова цель их создания?

**Задание 3.** Среди структур лекарственных препаратов, вошедших в клиническую практику найдите один-два примера модификации структуры его прототипа (соединения-лидера), который модифицировали с целью избежать введения хирального центра.

### Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения

Шкала оценивания знаний, умений и навыков является единой для всех дисциплин (приведена в таблице ниже)

ШКАЛА И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)				
Оценка \ Результат	2	3	4	5
Знания	Отсутствие знаний	Фрагментарные знания	Общие, но не структурированные знания	Сформированные систематические знания
Умения	Отсутствие умений	В целом успешное, но не систематическое умение	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение (до-	Успешное и систематическое умение

			пускает неточности непринципиального характера)	
Навыки (владения)	Отсутствие навыков	Наличие отдельных навыков	В целом, сформированные навыки, но не в активной форме	Сформированные навыки, применяемые при решении задач

<b>РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)</b>	<b>ФОРМА ОЦЕНИВАНИЯ</b>
<p>Знать: базовую стратегию создания лекарственных веществ в современном мире и ее принципиальное отличие от традиционного поиска лекарственных средств</p> <p>Знать: принципы получения аналогов соединений-лидеров с противовирусной, противораковой, противоопухолевой, анальгетической, антигистаминной, антибактериальной и гормоноподобной активностью</p> <p>Знать: рациональные подходы к созданию лекарственных веществ, действующих как ингибиторы ферментов, агонистов или антагонистов различных рецепторных систем, интеркаляторов в ДНК и ДНК-алкилирующих агентов</p> <p>Знать: основные приемы анализа закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера</p>	<p>мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на экзамене</p>
<p>Уметь: выдвигать концепции направленной структурной модификации соединения-лидера</p> <p>Уметь: ориентироваться в многообразии биологических мишеней</p> <p>Уметь: устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью</p>	<p>мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на экзамене</p>
<p>Владеть: представлениями о базовых принципах дизайна структур лекарственных веществ</p> <p>Владеть: подходами направленной модификации соединения-лидера для создания соединений с заданной активностью</p> <p>Владеть: основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени</p>	<p>мероприятия текущего контроля успеваемости, устный опрос на экзамене</p>

Знать: основные приемы анализа закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера

Уметь: ориентироваться в многообразии биологических мишеней

Уметь: устанавливать взаимосвязь между химической структурой лекарственного препарата и его биологической мишенью

Владеть: основными теоретическими положениями о взаимосвязи структуры лекарства и его биологической мишени