



# Академик Николай С. Зефирин

*Заслуженный профессор МГУ.*

*Академик Международной Академии Математической Химии.*



Заведующий кафедрой  
органической химии,  
**Химфак МГУ**



Научный руководитель,  
Институт Физиологически  
Активных Веществ  
Российской Академии  
Наук

# 75

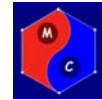




# Академик Николай С. Зефирин

Заслуженный профессор МГУ.

Академик Международной Академии Математической Химии.



Заведующий кафедрой органической химии, Химфак МГУ

1935, Ярославль



1953



1961

К.х.н.

1966

Д.х.н.

Член-корреспондент РАН 1981

Академик РАН 1987

Директор ИФАВ РАН 1989

“Я родился, рос, кормили соскою, жил, работал, стал староват... Вот и жизнь пройдет, как прошли Азорские острова.” *Вл. Маяковский*

? 2010

75



Научный руководитель, Институт Физиологически Активных Веществ Российской Академии Наук



ИФАВ РАН

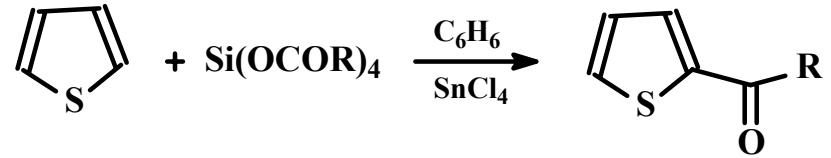
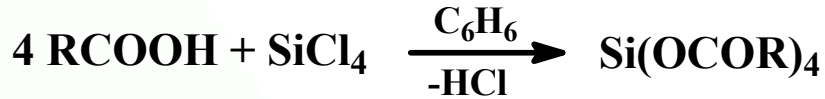


МГУ Химфак

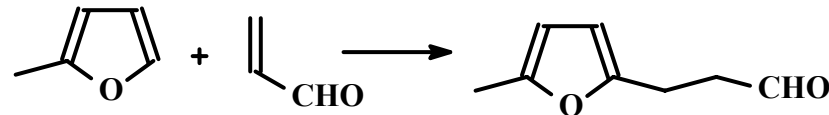
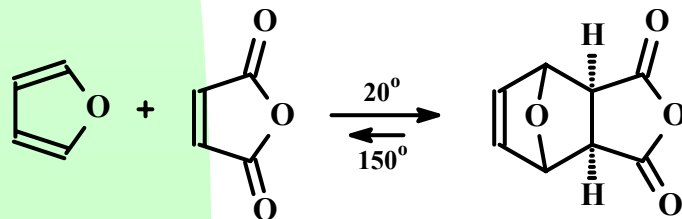
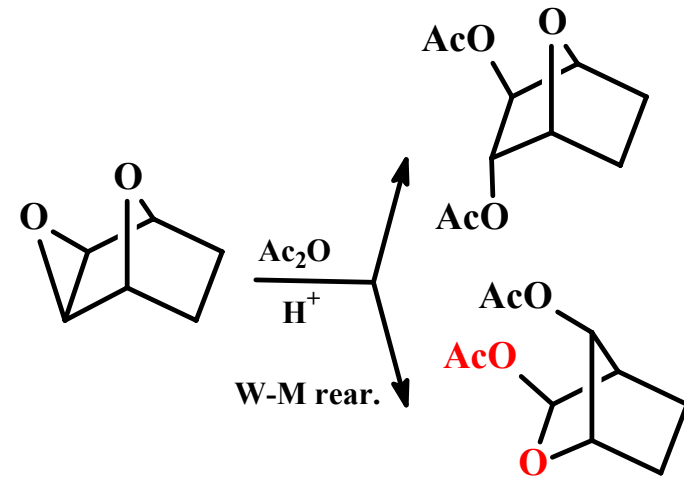
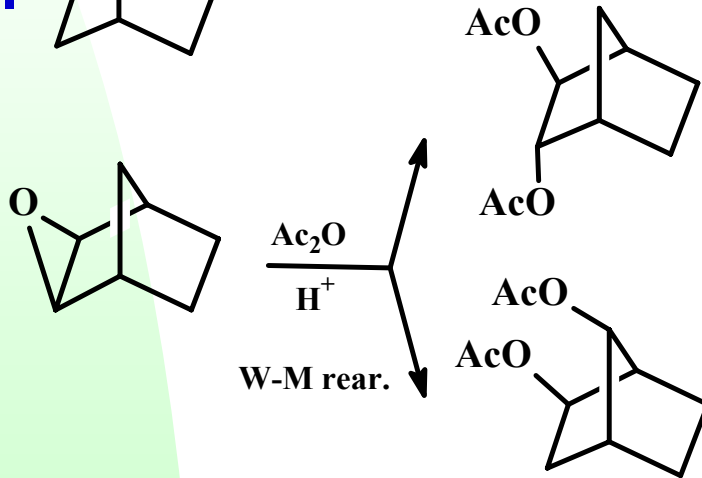


# Химическое детство и взросление

Ю.К.Юрьев, Г.Б.Еляков, Н.С.Зефирова, ЖОХ, 26, 3341 (1956); ЖОХ, 27, 3264 (1957);

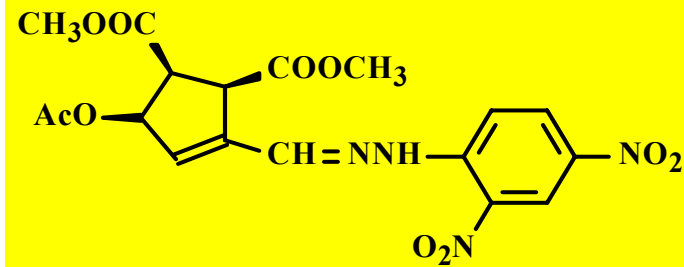
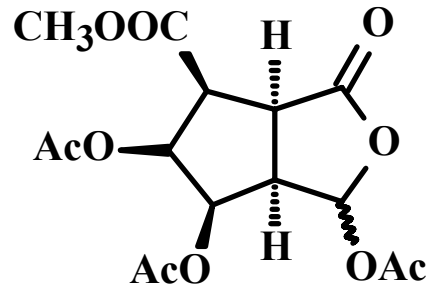
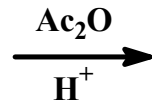
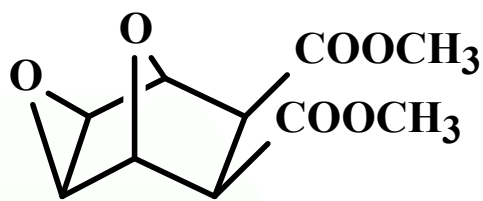


химия без ЯМР!

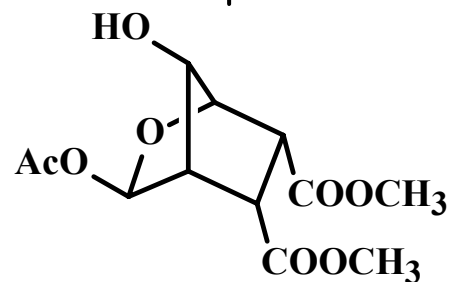
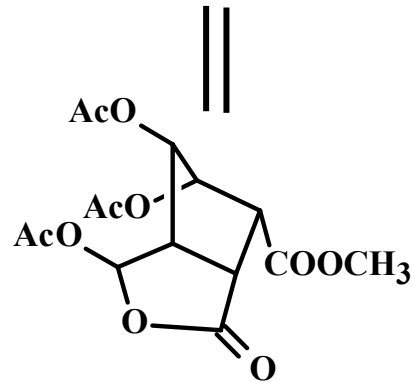
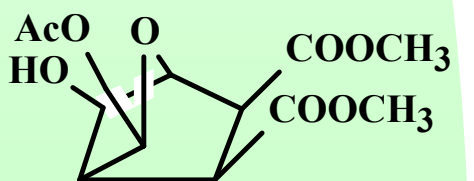
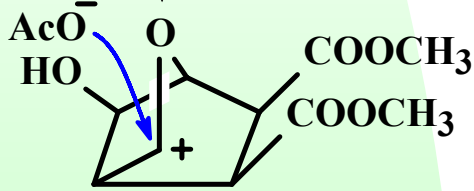
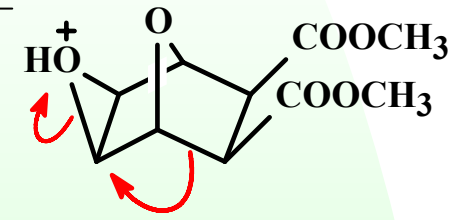
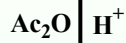




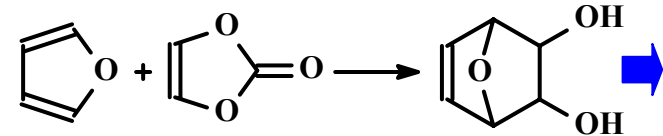
# Химическое детство и взросление(2)



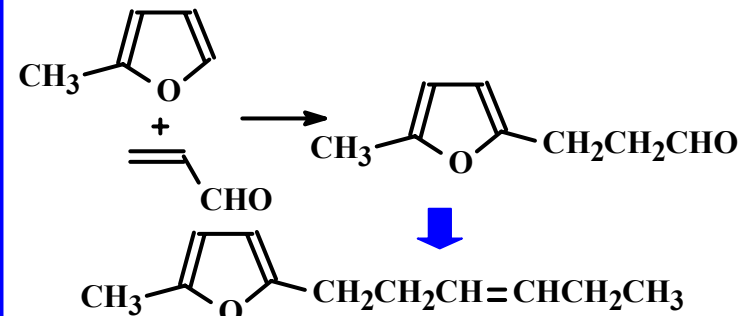
химия без ЯМР!



**Подход к циклитам:**



**Синтез транс-жасмона:**

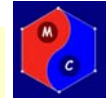




# Академик Николай С. Зефирин

Заслуженный профессор МГУ.

Академик Международной Академии Математической Химии.



Заведующий кафедрой  
органической химии,  
Химфак МГУ



Научный руководитель,  
Институт Физиологически  
Активных Веществ  
Российской Академии  
Наук

- Синтетическая органическая химия
- Физическая органическая химия, МО
- Стереохимия и конформационный анализ
- Математическая и компьютерная химия
- Медицинская химия





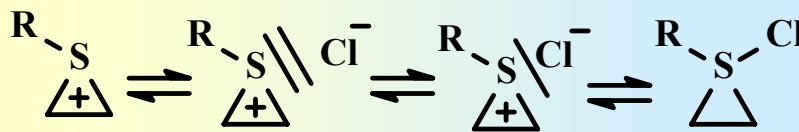
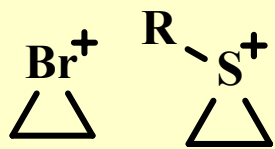
# Синтетическая органическая химия

- ◆ Новые подходы в  $Ad_E$  реакциях: (а) “допинг-присоединение”, (b)  $SO_3$ -опосредованное присоединение.
- ◆ Нуклеофильные свойства нуклеофугных анионов. Синтез органических перхлоратов, трифлатов, фторсульфатов и тд. (Открытие № 293,1984. Госпремия СССР, 1989).
- ◆ Новые реакции и реагенты. Новые гипервалентные  $I^{+3}$ ,  $Xe^{+2}$ ,  $Se^{+4}$ ,  $Te^{+4}$  реагенты.
- ◆ Каркасные структуры: (а) гетероадамантаны, (b) бицикло[3.3.1]нонаны, (с) скелетные перегруппировки.
- ◆ Циклопропаны, триангуланы и родственные полициклы. Высокоэнергетические соединения.
- ◆ Полинитросоединения. Синтезы на основе  $C(NO_2)_4$ .
- ◆ Синтезы гетероциклов различных типов.
- ◆ Фотохимические реакции: (а) синтезы на основе гексахлорциклопентадиена, синтез of  $\lambda^5$ -фосфинолинов из фосфоний-иодониевых илидов.

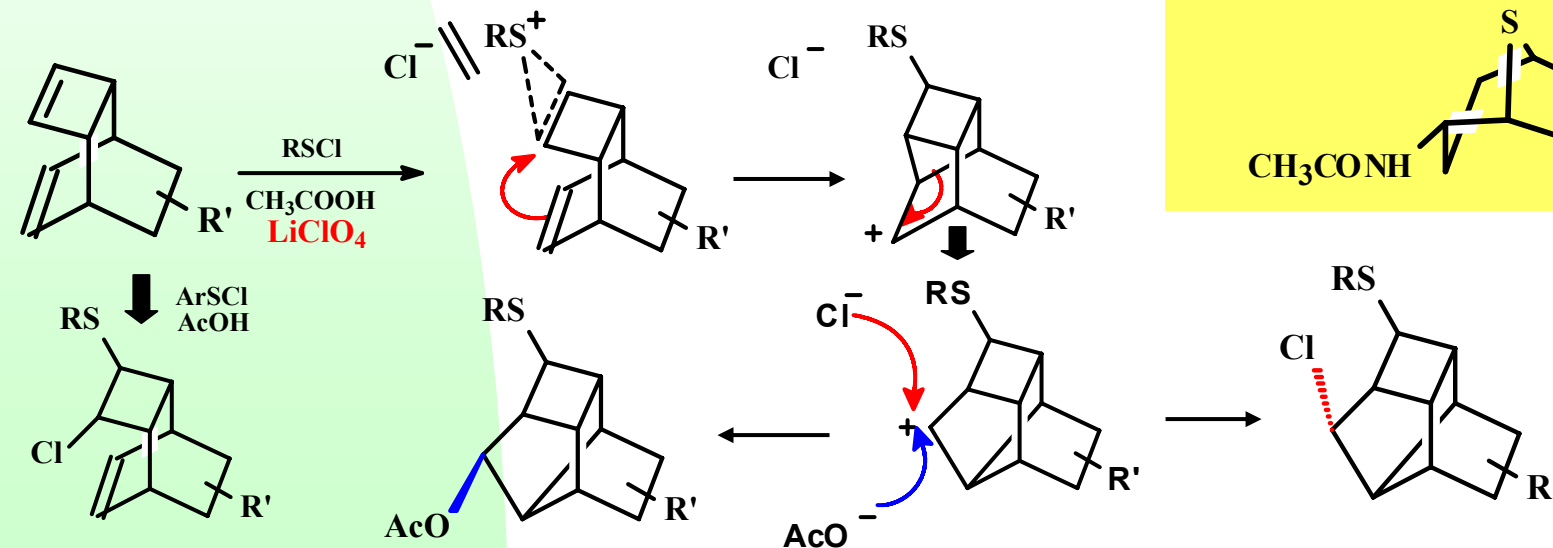
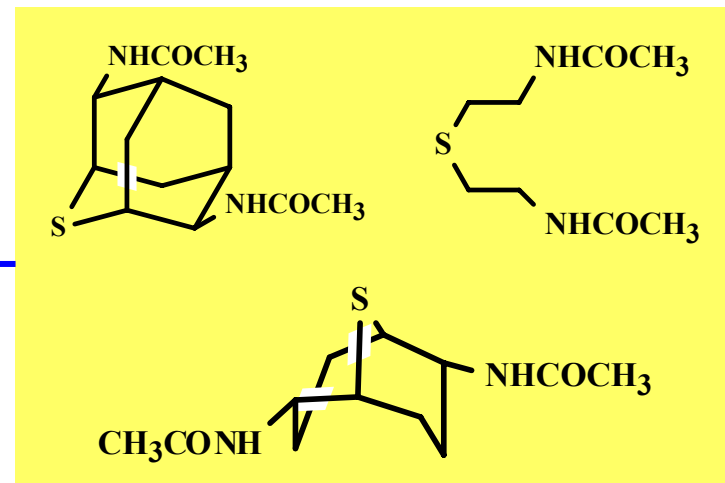
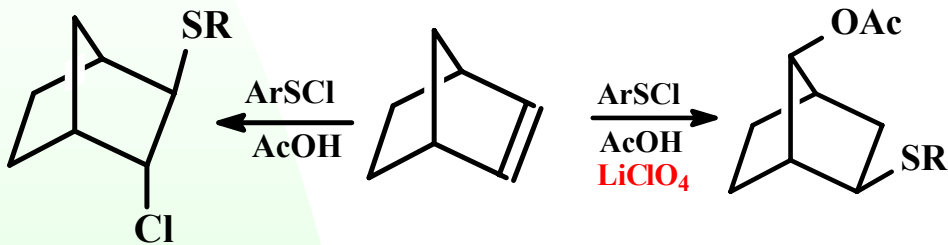
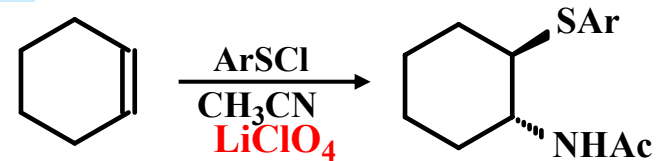
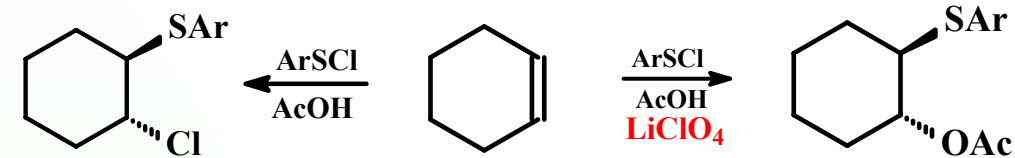




# Синтетическая органическая химия: ион-парный механизм Ad<sub>E</sub>-реакций и “допинг-присоединение”



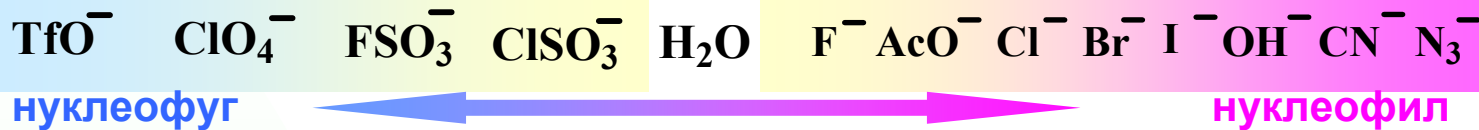
## Реакция тиамидирования





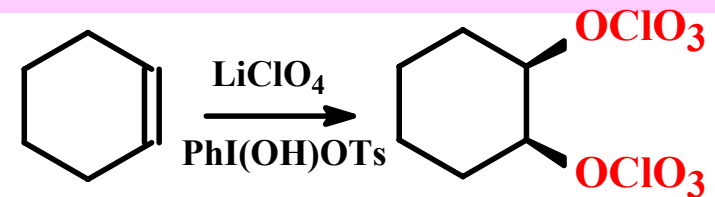
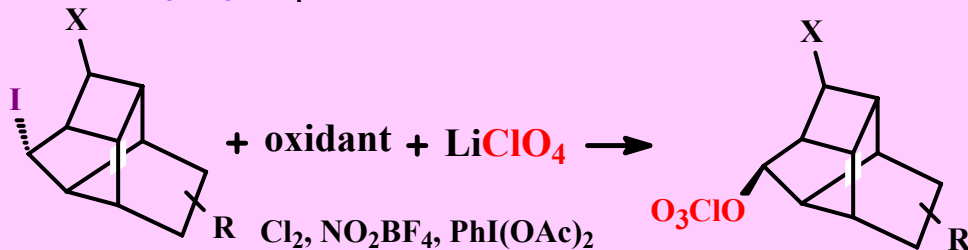
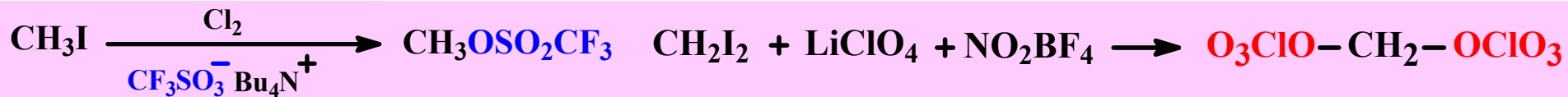
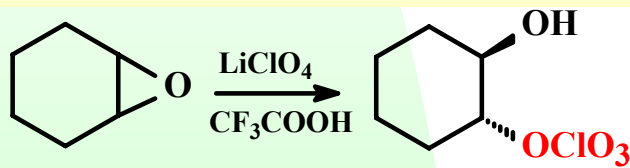
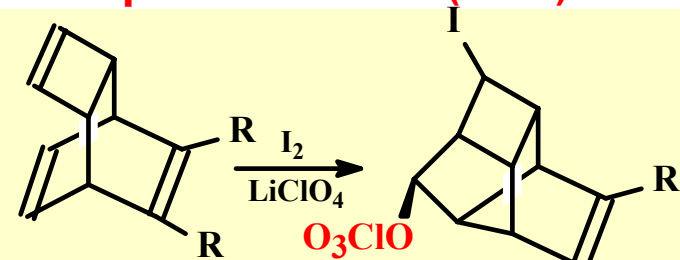
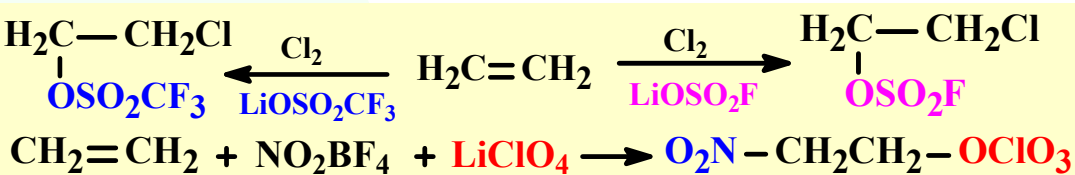
# Синтетическая органическая химия: нуклеофильные свойства нуклеофугных анионов

Общая схема нуклеофильного замещения:  $R-X \xrightarrow{Y^-} R-Y$   $R-X \xrightarrow{Z^-} R-Z$   $R-Y/R-Z = ?$



Конкурентное ковалентное связывание “нуклеофугных” анионов – общее явление для большой серии реакций карбокатионного типа.

Открытие № 293 (1984)



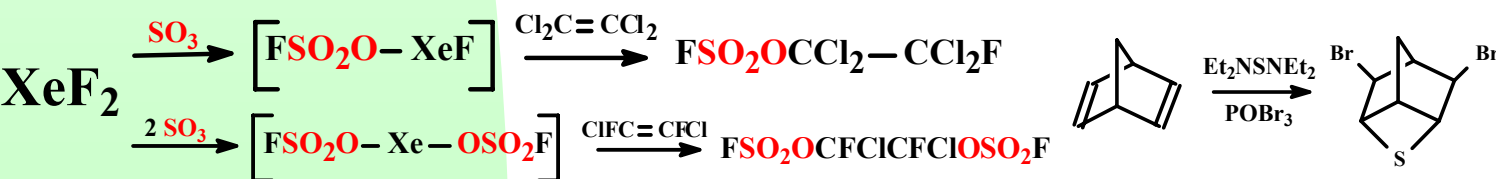
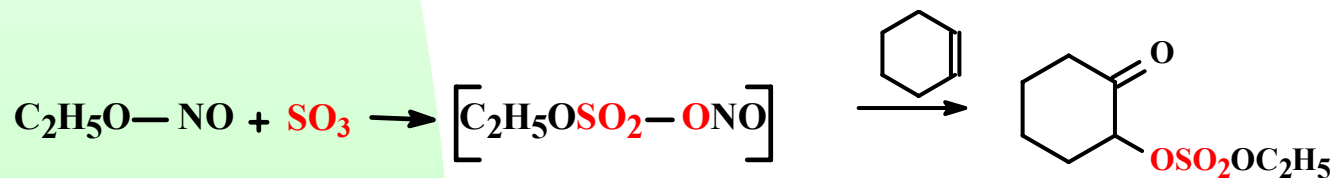
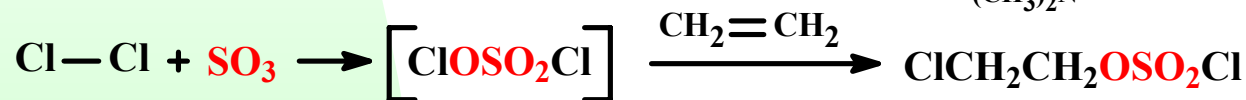
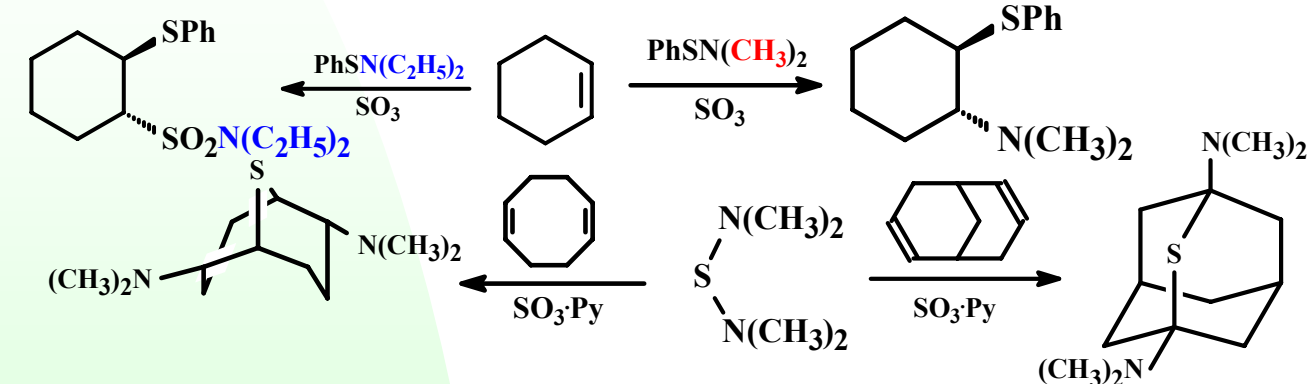
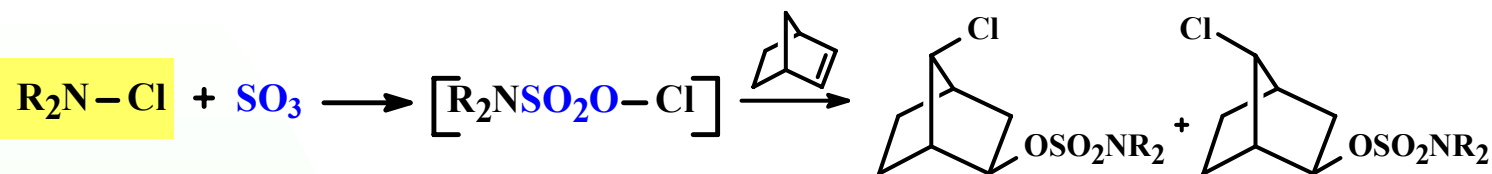
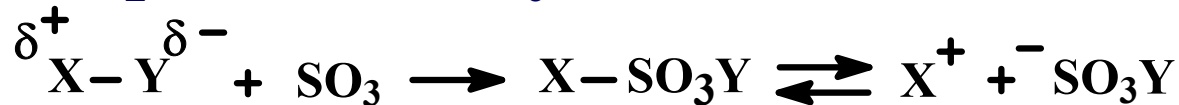
Госпремия СССР (1989)

N.S.Zefirov et al., *Chem.Scripts*, 1983, 22, 195; *J.Org.Chem.*, 1985, 50, 1872; *Acc.Chem. Res.*, 1985, 18, 154; *Usp.Khim.*, 1988, 57, 1815.





# Синтетическая органическая химия: SO<sub>3</sub>-опосредствованные Ad<sub>E</sub>-реакции (POX<sub>3</sub>)



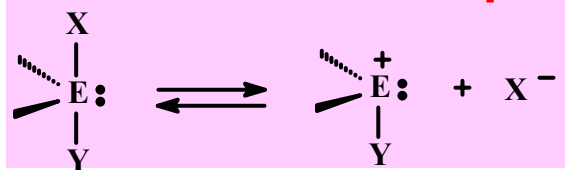
R <sub>2</sub> N-Cl	R <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> OCl
RO-Cl	ROSO <sub>2</sub> OCl
Cl-Cl	ClSO <sub>2</sub> OCl
RS-Cl	RSOSO <sub>2</sub> Cl
O <sub>2</sub> NOR	O <sub>2</sub> NOSO <sub>2</sub> OR
ON-OR	ONOSO <sub>2</sub> OR
RS-NR <sub>2</sub>	RSOSO <sub>2</sub> NR <sub>2</sub>
R <sub>2</sub> NSNR <sub>2</sub>	S(OSO <sub>2</sub> NR <sub>2</sub> )
RS-SR'	RSOSO <sub>2</sub> SR'
RS-OR'	RSOSO <sub>2</sub> OR'
RSe-OR'	RSeOSO <sub>2</sub> OR'
RSe-NR <sub>2</sub>	RSeOSO <sub>2</sub> NR <sub>2</sub>
F-Xe-F	FXeOSO <sub>2</sub> F
FO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> XeOSO <sub>2</sub> OR	
RCO-F	RCOOSO <sub>2</sub> F



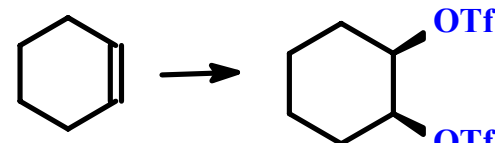
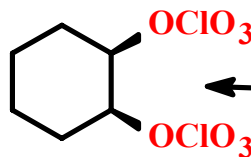
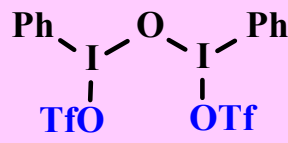
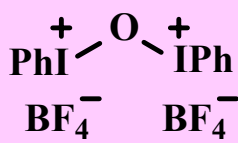
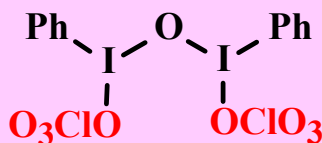
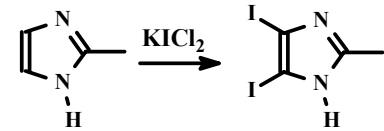
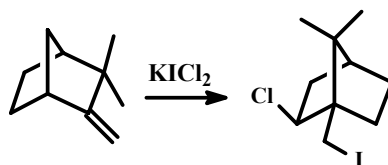
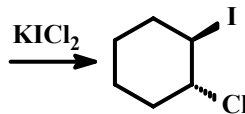
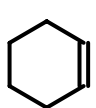
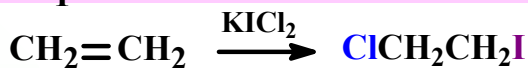


# Синтетическая органическая химия: новые гипервалентные

## I<sup>+3</sup>, Xe<sup>+2</sup>, Se<sup>+4</sup>, Te<sup>+4</sup> реагенты.



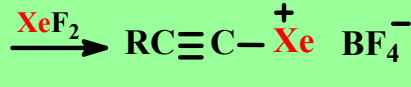
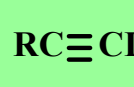
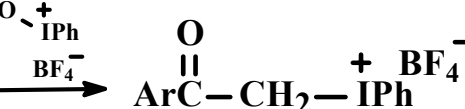
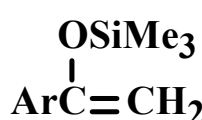
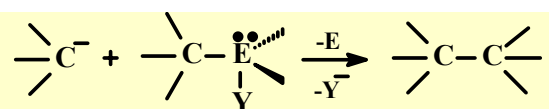
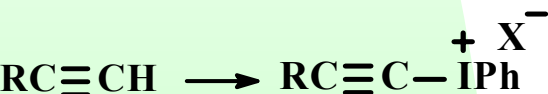
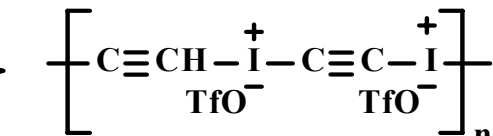
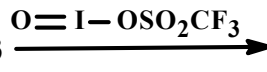
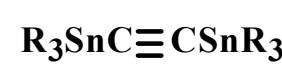
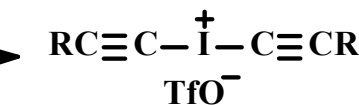
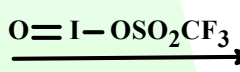
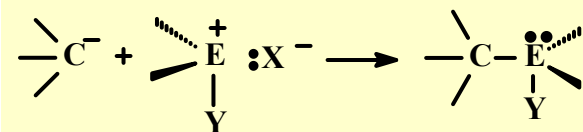
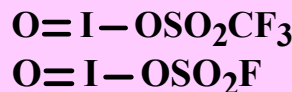
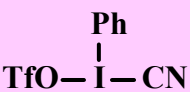
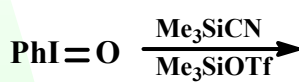
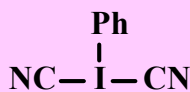
KICl<sub>2</sub>



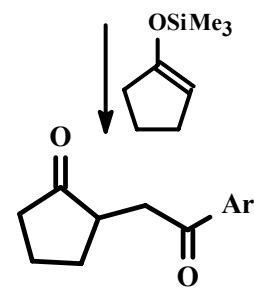
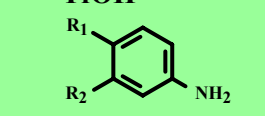
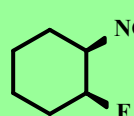
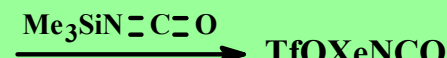
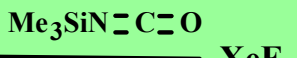
*Tetr. Lett.*, 1986, 3971; *Synlett.*, 1993, 193;  
*Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1992, 31, 274;

Zefirov's reagent

*J. Org. Chem.*, 1992, 57, 6496; *Tetr.*, 1992, 7149  
*J. Org. Chem.*, 1999, 64, 1630;



<sup>128</sup>Xe NMR :  
δ -1898 ppm from XeF<sub>2</sub>

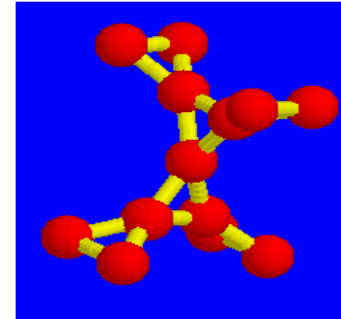




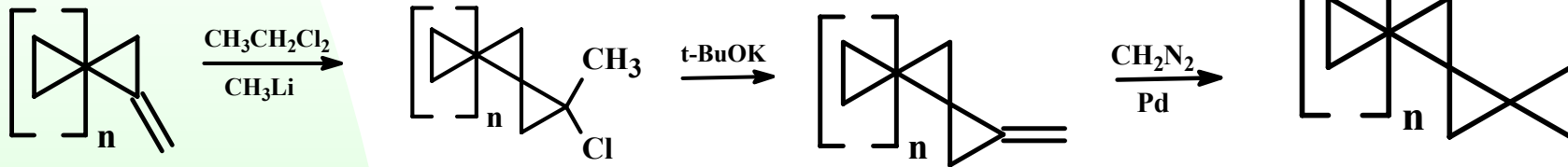


# Синтетическая органическая химия: триангуланы.

- Триангуланы – класс углеводородов, чей скелет сконструирован из *спиро-сочлененных* циклопропановых колец.
- Триангуланы – обладают большим разнообразием структур и сложной стереохимией.
- Триангуланы – обладают необычными физическими (*напр. напряжение*) и химическими свойствами.

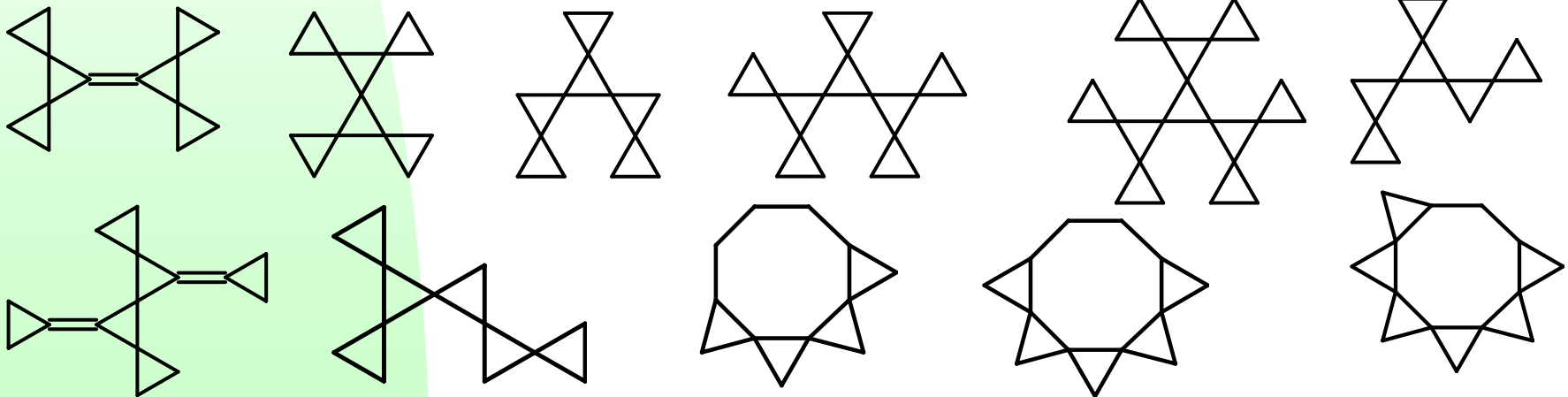


## Последовательный синтез цепных триангуланов



*Первая стадия:* гомологизация метиленициклопропанового фрагмента

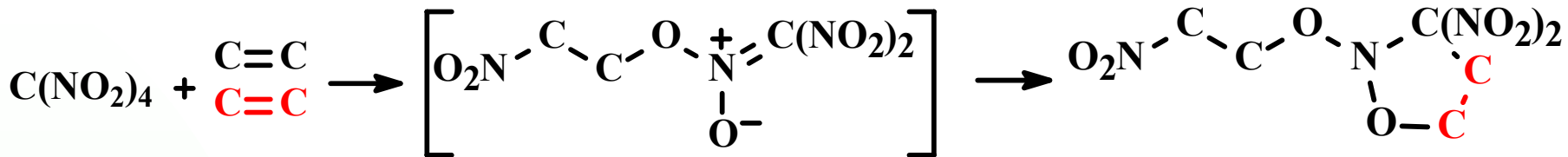
*Вторая стадия:* циклопропанирование



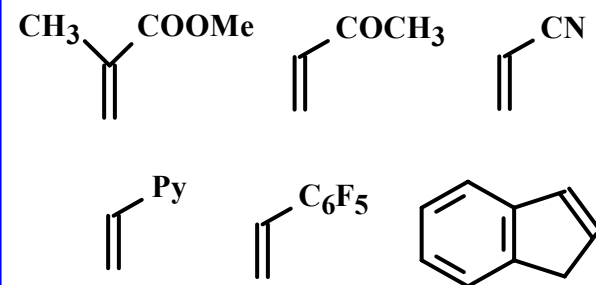
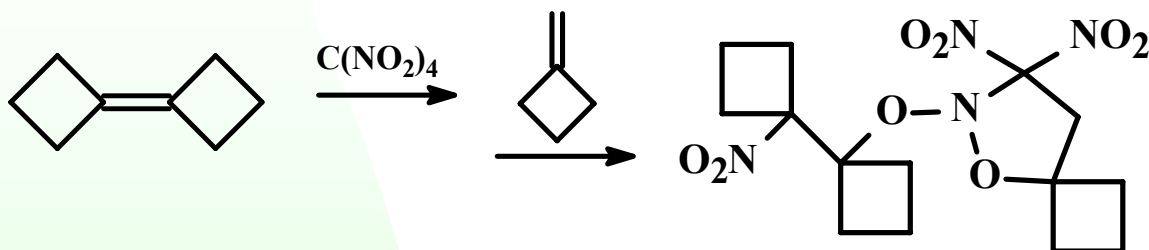


# Синтетическая органическая химия: синтезы на основе $C(NO_2)_4$

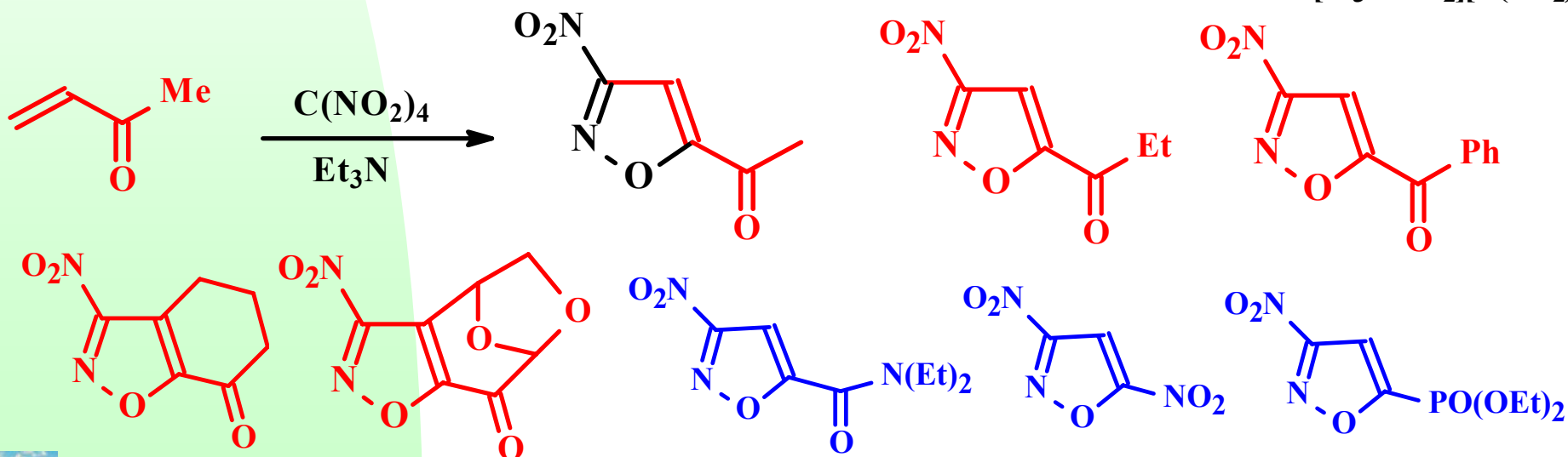
Общая схема реакции олефинов с  $C(NO_2)_4$ :



Ступенчатая реакция  $C(NO_2)_4$  с различными олефинами



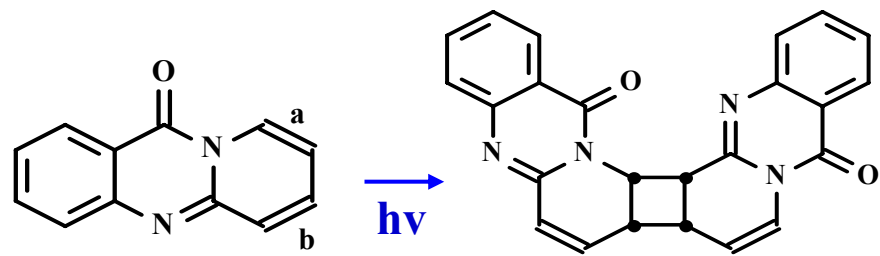
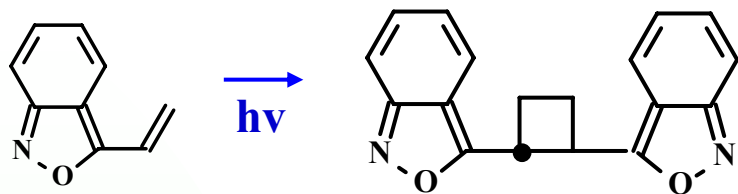
Необычная реакция  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов с  $C(NO_2)_4 \cdot Et_3N$ :



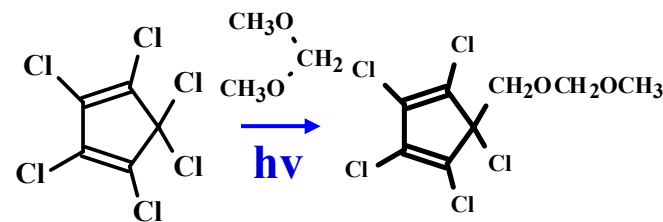
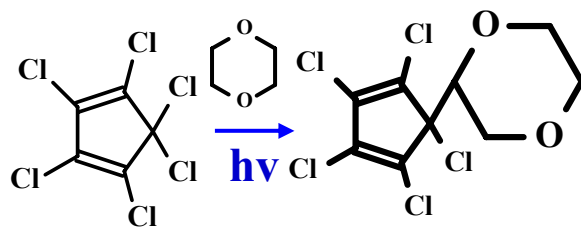
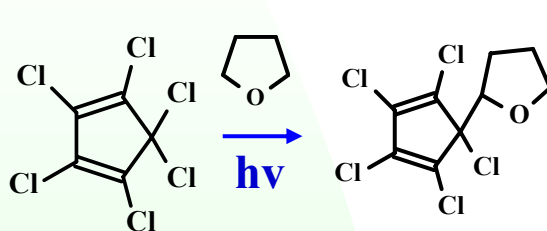


# Синтетическая органическая химия: фотохимические реакции

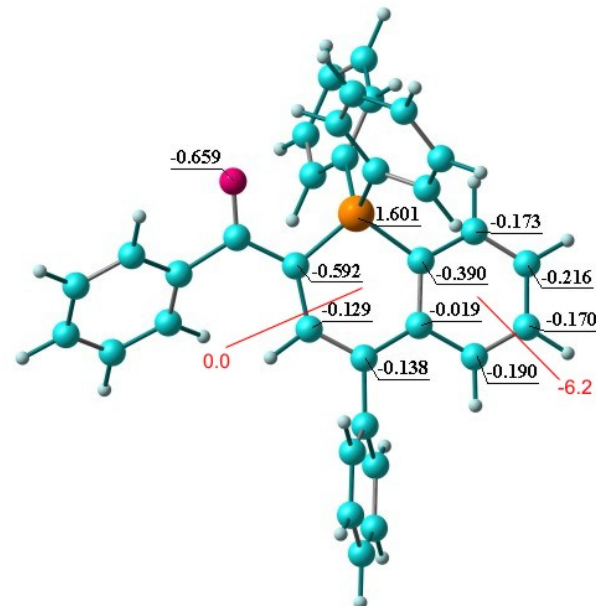
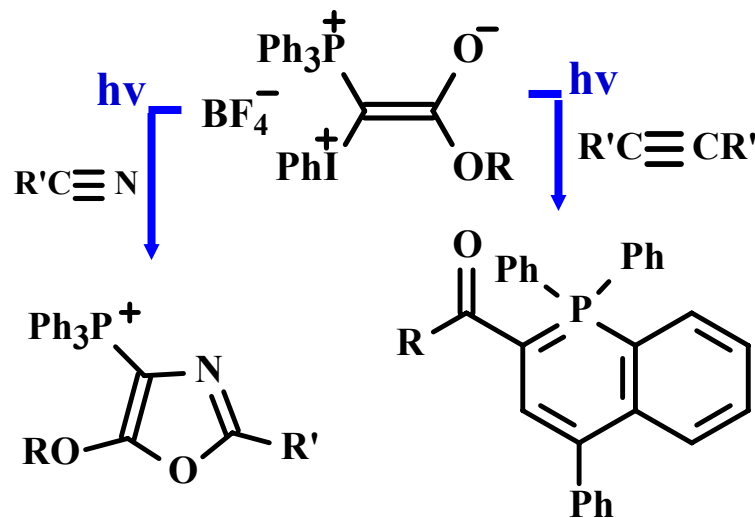
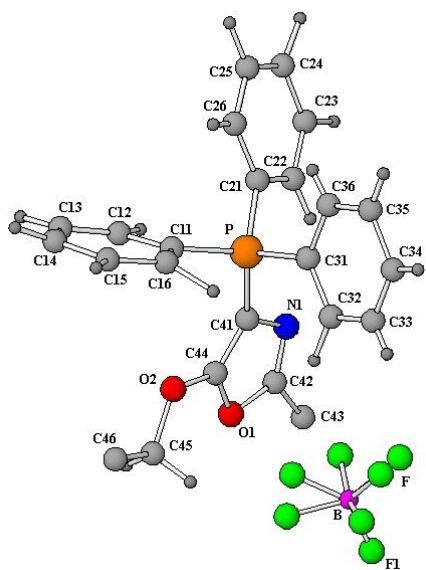
## [2+2]-Циклоприсоединение



## Синтезы на основе гексахлорциклопентадиена



## Синтез оксазолов и λ<sup>5</sup>-фосфинолинов из фосфоний-иодониевых илидов.





# Физическая органическая химия, МО

Кинетика и механизм некоторых  $Ad_E$  реакций (напр. оксимеркурирование, сульфенилирование, нитрозохлорирование и тд). Скелетные перегруппировки в  $Ad_E$  реакциях.

Механизм и скелетные перегруппировки в карбеноидных превращениях.

МО предсказание структур новых типов.

Расчет зарядов на атомах – расчетные схемы с учетом выравнивания атомных электроотрицательностей

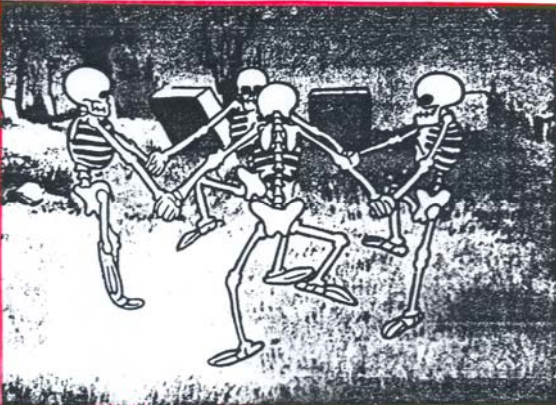
(“заряды Зефирова”: Zefirov N.S., et. al., *Dokl. Akad.Sci. USSR.*, 1987, 296, 883;

1989, 304, 887. **Новая зарядная схема:** Oliferenko A.A., Palyulin V.A., Zefirov

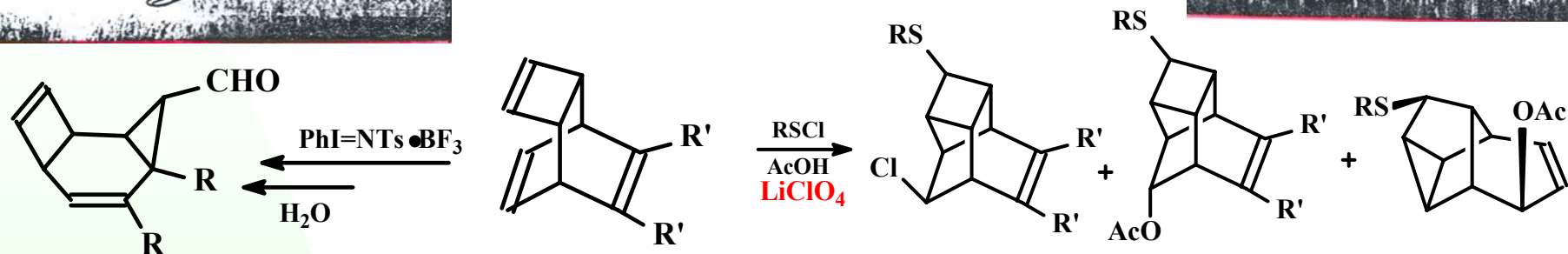
N.S., *J.Phys. Org. Chem.*, 2001, 14, 355 ; *SAR, QSAR Env. Res.*, 2002, 13, 297, *Adv. Quntum Chem.*,

2006, 51, 139.)

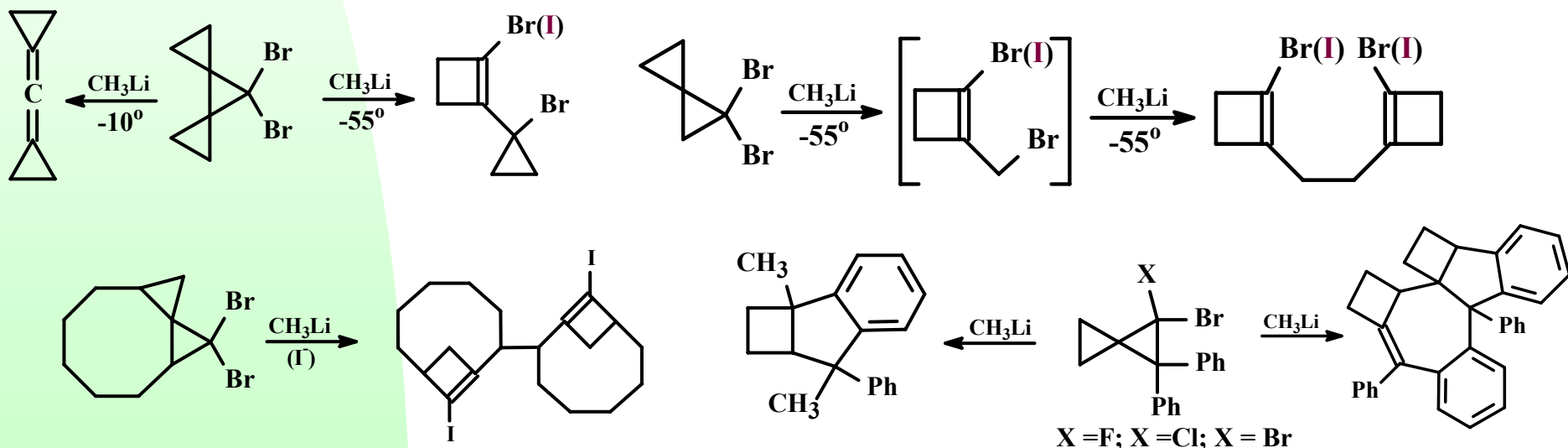




# Физическая органическая химия : скелетные перегруппировки.



## Карбеноидная дигалотриангулановая перегруппировка - мистерия механизмов.



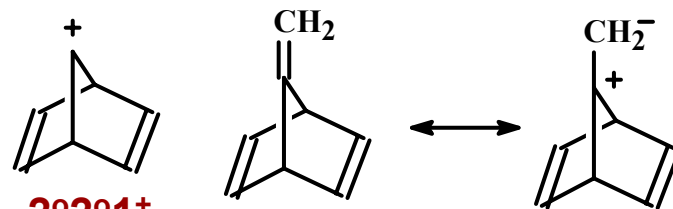
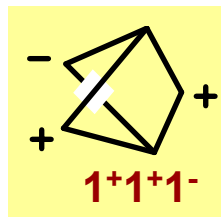
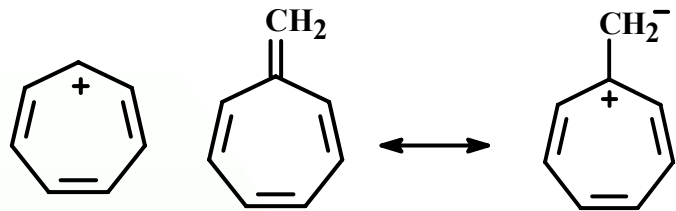


# Физическая органическая химия, МО

## МО предсказание структур новых типов.

Определение разных типов сопряжения

M. Goldstein, R. Hoffmann, *J. A. C. S.*, **1971**, 93, 6193



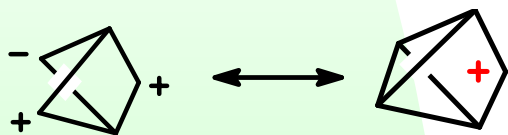
Перициклическое сопряжение

Лонгициклическое сопряжение

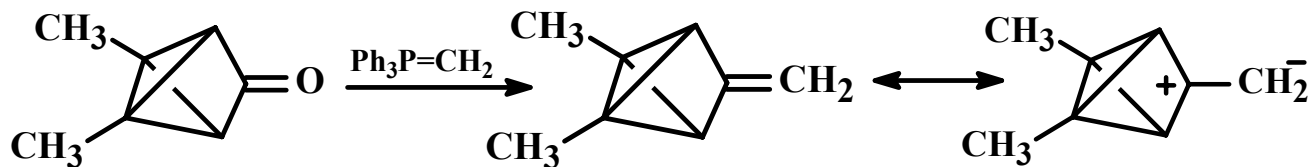


W. Stohrer, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 1661

Лонгициклическое сопряжение в метиленгомотетраэдре

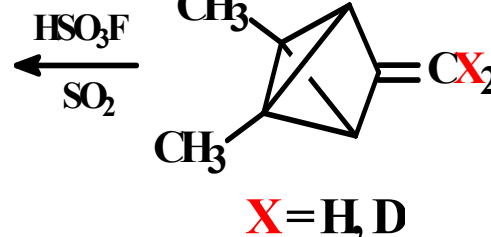
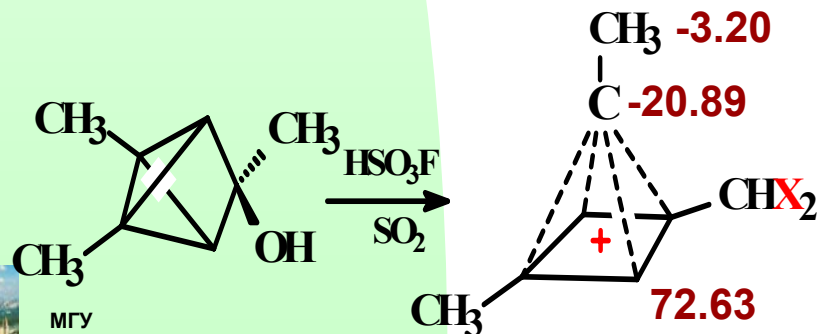


Н.С. Зефилов, R. Hoffmann, В.И. Минкин, et. al., *ЖОрХ.*, **1980**, 16, 241



Три-Ме-С<sub>5</sub>H<sub>2</sub> пирамидальный катион

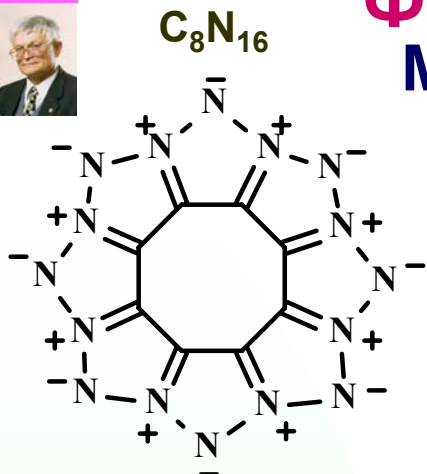
В.И. Минкин, Н.С. Зефилов, et. al., *ЖОрх.*, **1981**, 17, 2616





# Физическая органическая химия, МО

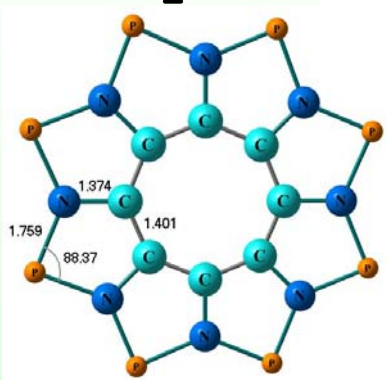
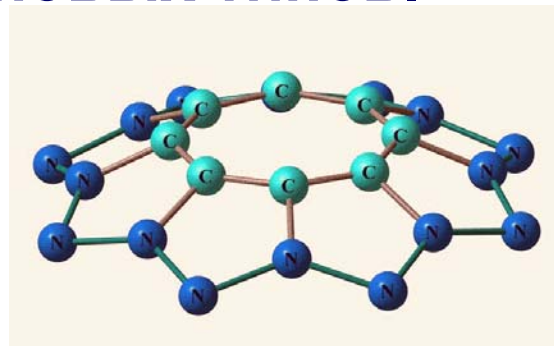
## МО предсказание структур новых типов.



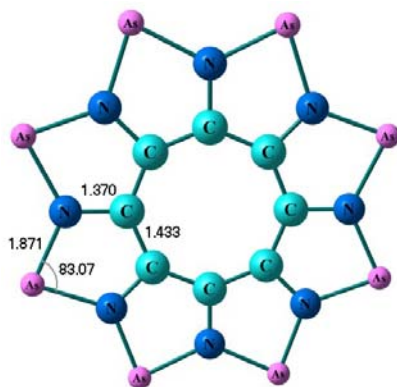
Результаты DFT B3LYP/6-311G\*

Форма чаши, плоский C8 цикл,  $C_{8v}$ ,  
 чаша  $\rightleftharpoons$  чаша  $>150$  kcal/mol

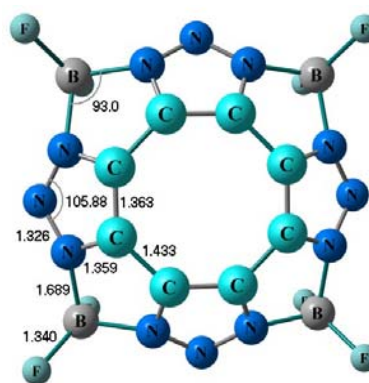
NICS(0) индекс в центре  
 8- членного цикла – 3.3



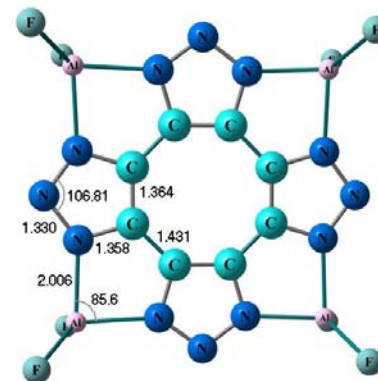
P



As

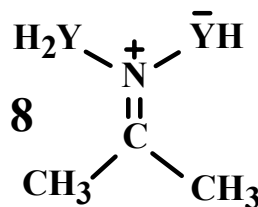
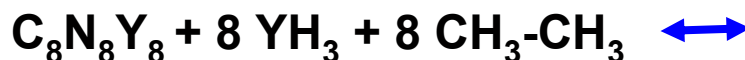


BF<sub>2</sub>



AlF<sub>2</sub>

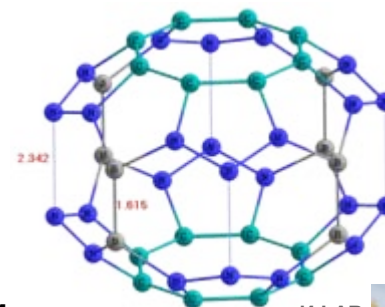
Гомодесмотическая реакция:



$\Delta E_{arom}$  : Y = N 87.2 kcal/mol;

Y = P 268.9 kcal/mol; Y = As 246.4 kcal/mol

Каркасные производные



T.Gribanova, N.S.Zefirov, V.I.Minkin, *Dokl. Chem.*,  
 2009, 426, 105; *Pure & Appl. Chem.*, 2010, 82, 1011.



# Сtereoхимия и конформационный анализ

- Stereoхимия некоторых  $Ad_E$  реакций (напр. оксимеркурирование, сульфенилирование, нитрозохлорирование и тд).
- Проблема конформационных эффектов. Аномерный эффект. “Гош-” и эффект “хоккейных клюшек”. Поиск новых конформационных эффектов и аномалий (напр. в бицикло[3.3.1]нонанах). (Премия РАН им. А.М.Бутлерова, 1994)
- Описание формы циклов. “Puckering”- координаты складчатости. Компьютерные алгоритмы, программы, комплексы для решения стереохимических проблем.
- Реакционная способность конформационно-подвижных систем.
- Конформационно-регулируемые краун-эфиры. (Гос-премия России 2000 года).
- Абстрактные конфигурации и хиральность – алгебраический подход.

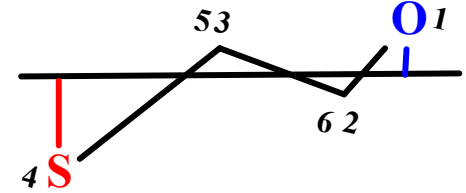
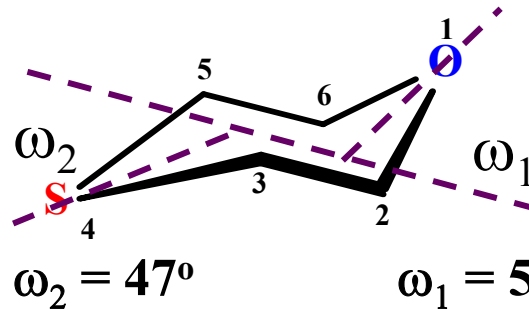
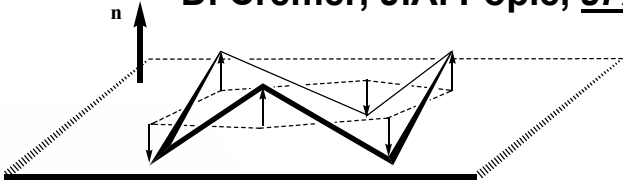






# Стереохимия и конформационный анализ: описание формы циклов и координаты складчатости.

D. Cremer, J.A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1354



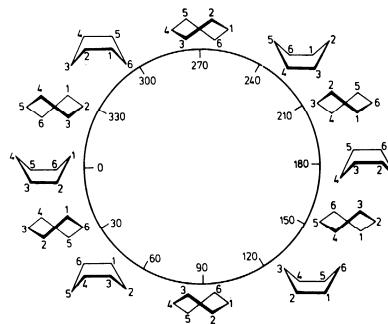
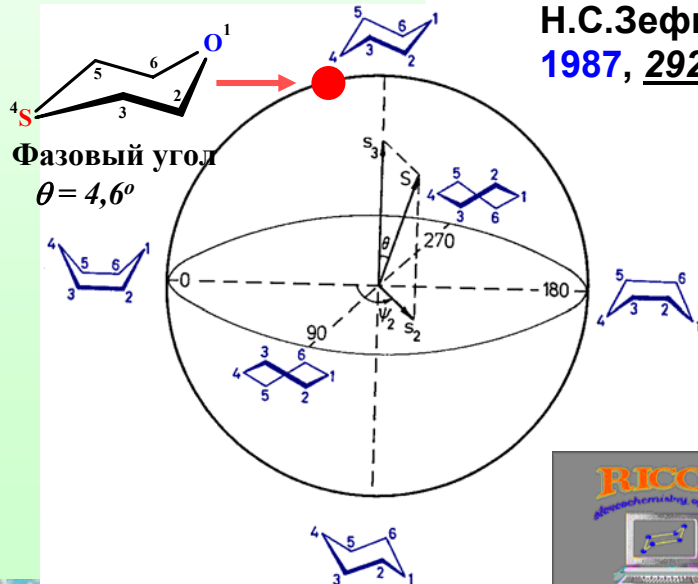
**Метод Кремера – Попла:**

- (1) две амплитуды складчатости  $q_2$  и  $q_3$
- (2) фазовый угол  $\varphi_2$

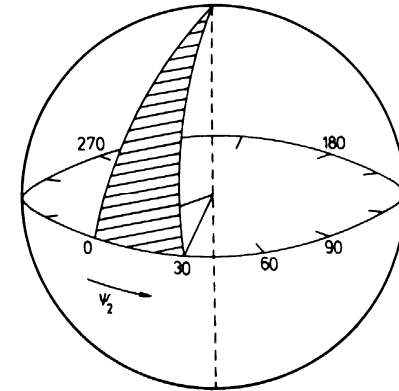
**Метод Кремера – Попла:**  $C_6O_1C_2$  - уплощен

## Метод Зефирова-Палюлина - расчет параметров складчатости ( $\sin \varphi/2$ )

Н.С.Зефиров, В.А.Палюлин, et. al., *ДАН СССР*, **1980**, 252, 111; *ДАН СССР*, **1987**, 292, 1380; *J.Phys.Org.Chem.*, **1990**, 3, 147.



Срез сферы по экватору



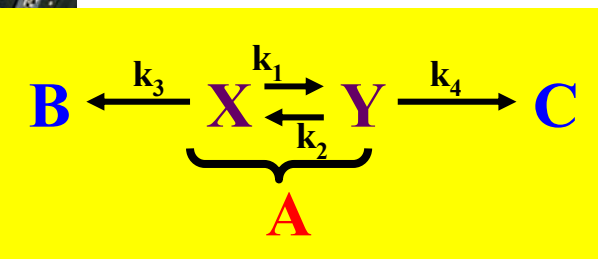
Минимальная область изменения параметров складчатости. Учет перенумерации и выбор энантиомера – сведение в границы узкого сектора.

Сфера, построенная в координатах складчатости.





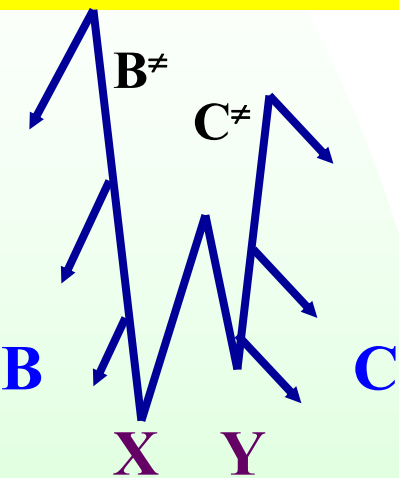
# Стереохимия и конформационный анализ: реакции в конформационно-подвижных системах



$$K_{eq} = k_1/k_2 = [Y]_0/[X]_0 \quad P_{\infty} = [C]_{\infty}/[B]_{\infty} \quad ?$$

1. Условие  $k_4, k_3 \gg k_1, k_2$  (Кертин-Гамметт)

$$P_{\infty} = [C]_{\infty}/[B]_{\infty} = e^{(G_{B^{\ddagger}} - G_{C^{\ddagger}})/RT} = K_{eq} \cdot k_4/k_3$$



**принцип Кертина - Гамметта :**

“относительное протекание реакции через переходные состояния  $B^{\ddagger}$  и  $C^{\ddagger}$  **НЕ ЗАВИСЯТ** от относительной доли конформаций  $X$  и  $Y$  в основном состоянии; количества продуктов зависят только от разницы свободных энергий переходных состояний  $B^{\ddagger}$  и  $C^{\ddagger}$  “

2. Конформационный контроль :  $k_4, k_3 \ll k_1, k_2$

$$P_{\infty} = K_{eq}$$

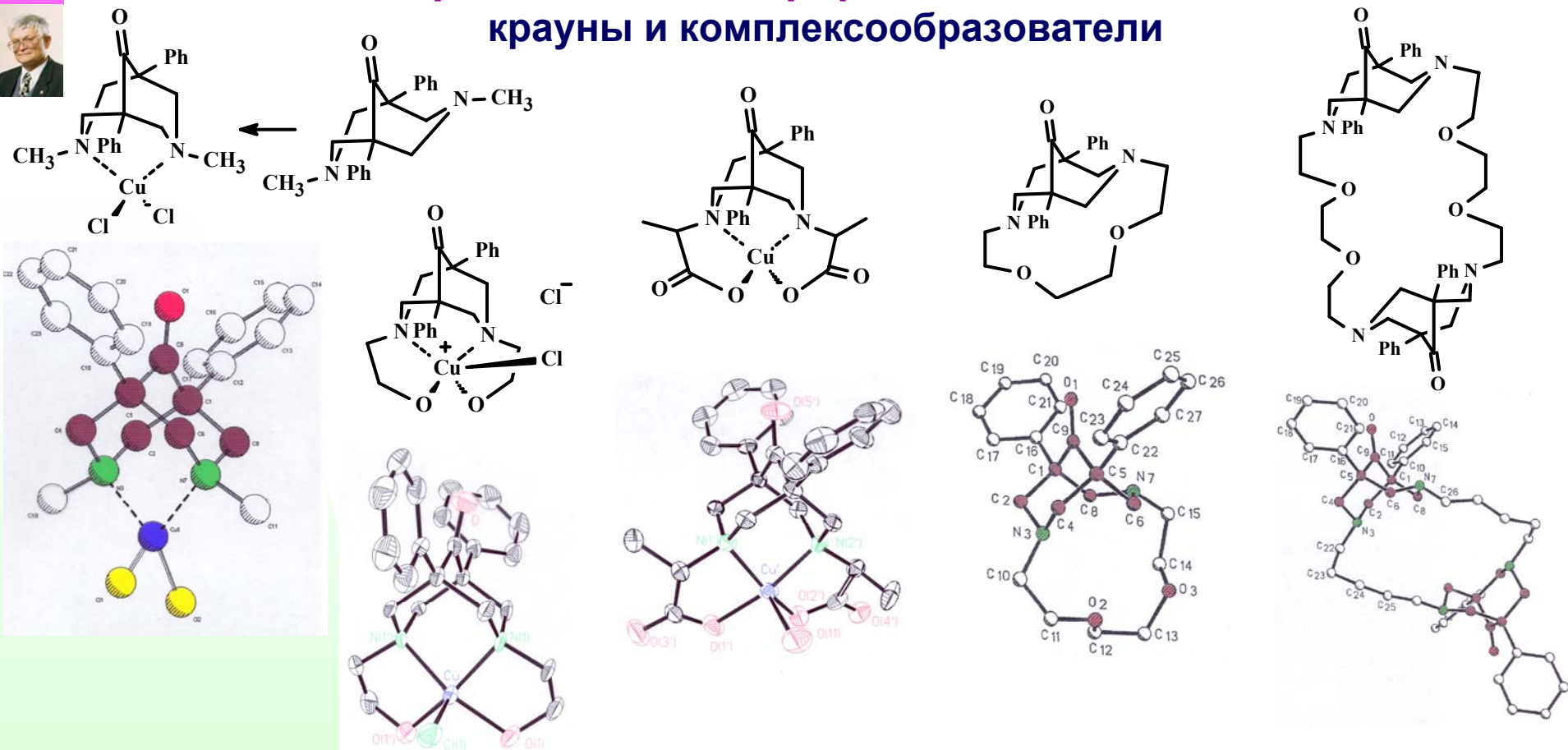
3. Общий случай: любые  $k_4, k_3, k_2, k_1$  :

$$P_{\infty} = [C]_{\infty}/[B]_{\infty} = K_{eq} \cdot k_4(k_1+k_2+k_3)/k_3(k_1+k_2+k_4)$$

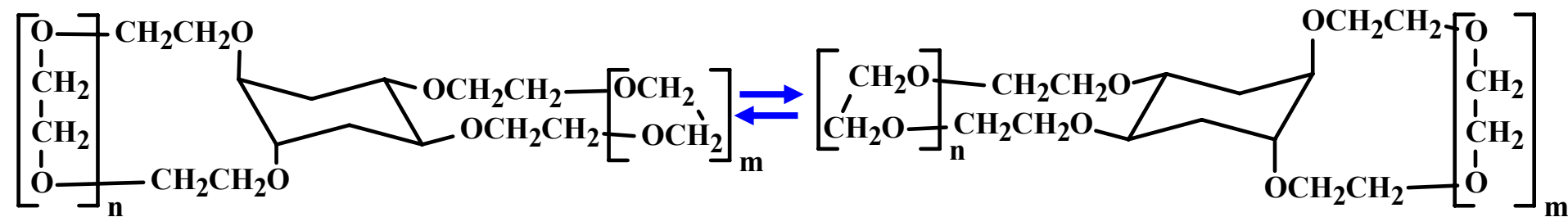




# Стереохимия и конформационный анализ: крауны и комплексообразователи



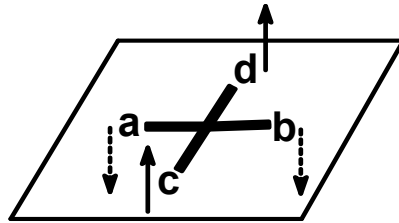
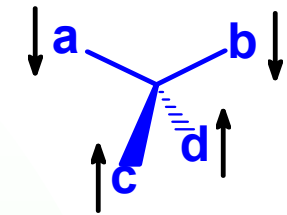
## Конформационно-переключаемые крауны:



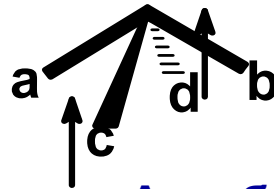
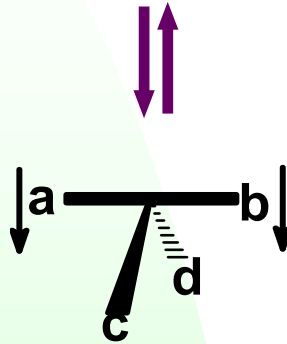
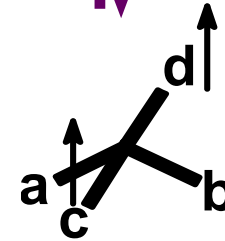
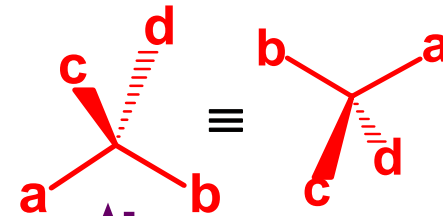


# Стереохимия и конформационный анализ: конфигурация

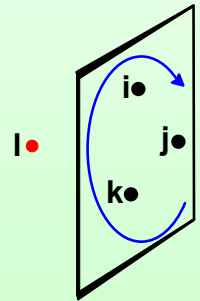
## R-конфигурация



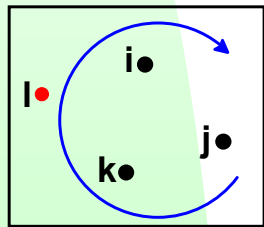
## S-конфигурация



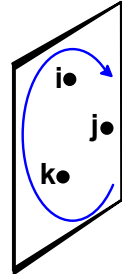
## Точечные 3D-конфигурации



$$\psi [i,j,k,l] = -1$$



$$\psi [i,j,k,l] = 0$$



$$\psi [i,j,k,l] = +1$$

$$\psi [i,j,k,l] = -\psi [i,k,j,l]$$

## Алгебраический критерий хиральности

■ Для любой функции  $\psi [i,j,k,l]$  существует уникальная антиподная функция  $\psi$ :  $\psi [i,j,k,l] = -\psi [i,k,j,l]$ . Они могут принадлежать или к **одному** или к **разным** классам эквивалентности.

■ Существует **ДВЕ** группы автоморфизмов:

- “Нормальная” группа  $Aut(\psi)$  состоящая из (+)-автоморфизмов, что превращает функцию в себя и
- расширенная группа  $Aut[\psi]$ , содержащая также (-)-автоморфизмы, превращающие функцию  $\psi$  в антиподную функцию  $\psi$ .

■ Если  $Aut(\psi) = Aut[\psi]$  функции  $\psi$  и  $\psi$  принадлежат **разным классам эквивалентности** и **данные конфигурации хиральны**.





# Математическая и компьютерная химия

“... Любая попытка применить математические методы при изучении химических проблем должна рассматриваться как исключительно иррациональная и **противоречащая самому духу химической науки.**”

*Auguste Comte, 1830*

- Создание «формально-логического подхода» как основы для (а) классификации органических реакций, (b) поиска новых реакций и реакционного дизайна, (с) неэмпирического компьютерного синтеза.

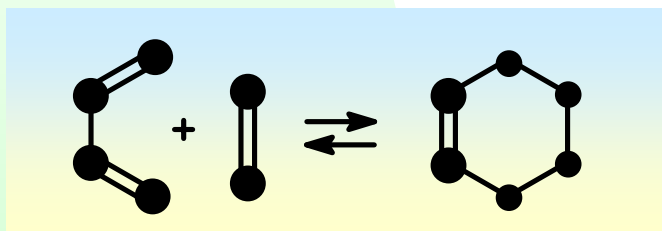
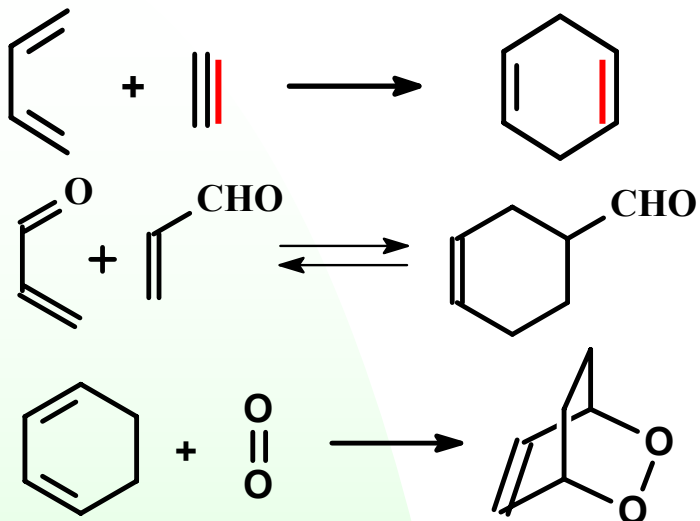
**Ломоносовская премия 1983г (МГУ)**

- QSAR. Обратная проблема в QSAR. Проблемы топологического описания молекул. Топологические и фрагментные индексы. Теория графов в применении к химическим проблемам. Структурный дизайн, структурные генераторы. Нейронные сети.
- Создание новых компьютерных алгоритмов и программных комплексов для решения химических проблем.



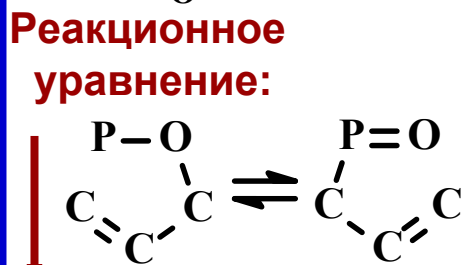
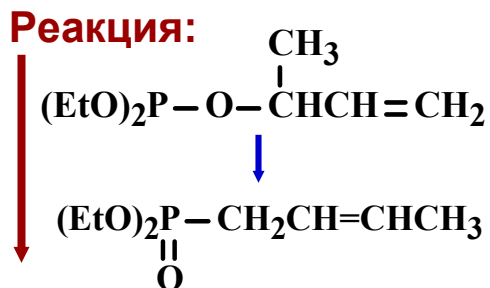
# Математическая и компьютерная химия: Формально-логический подход (ЖОрХ, 1982, 18, 1561)

Символическое уравнение:

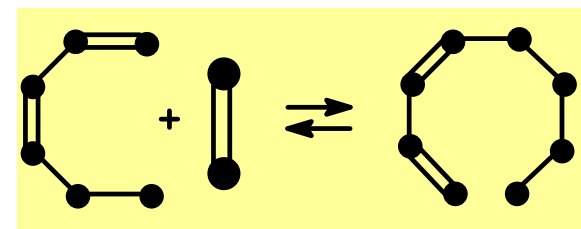
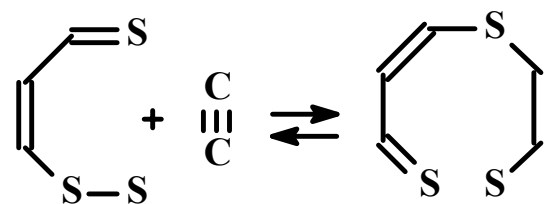
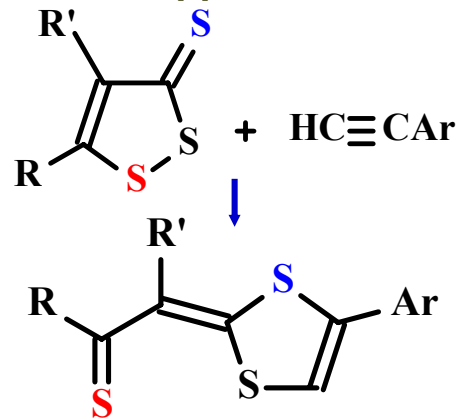


Сколько символических уравнений существует во всей органической химии?

Извлечение символических уравнений из экспериментальных данных



Сигматропная перегруппировка



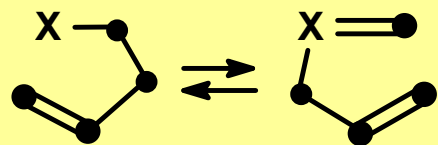
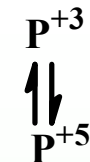
[2+(1.5)]-сигматропное присоединение

**SYMBEQ:** N.S. Zefirov, I.I. Baskin, V.A. Palyulin, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1994, 34, 994. **ARGENT:** N.S. Zefirov, S.S. Tratch, M.S. Molchanova, *MATCH*, 2002, 46, 253, 275; *J. Phys. Org. Chem.*, 2003, 16, 463.

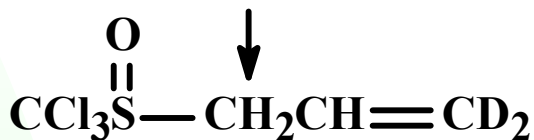
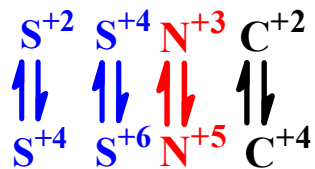




Символическое уравнение:



Формально-логический подход

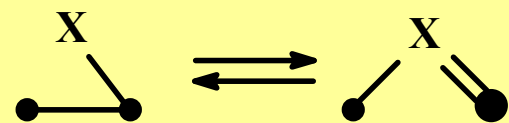


Mislow K. *JACS*, **90**, 4861 (1968)

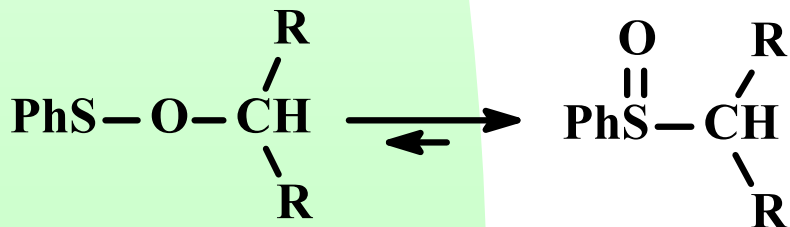
Braverman S. *Israel J.Chem.* **5**, 125 (1967)

Зефиоров Н.С. et. al. *Вест.МГУ*, **135** (1969);

*ЖОрХ.*, **7**, 947 (1971)

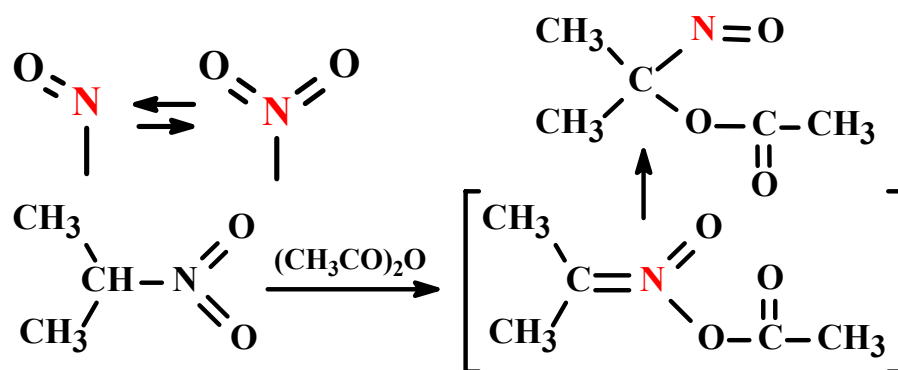


Зефиоров Н.С. et. al. *ЖОрХ.*, **8**, 433 (1972)



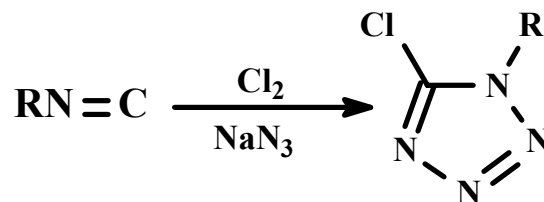
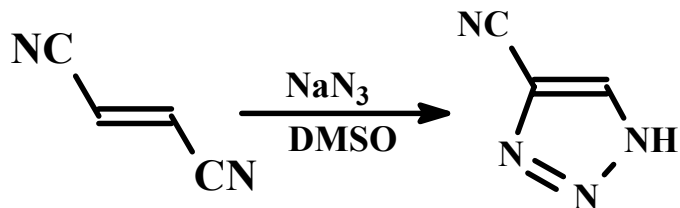
R = Ph, cyclo-C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>

Meisenheimer (1919)



Зефиоров Н.С., et. al. *ЖОрХ.*, **38**, 1484 (2002)

*ЖОрХ.*, **4**, 722, 1300 (1968); **6**, 2596 (1970); **8**, 1335, (1972); *J.C.S., Chem. Comm.*, (1971), 1001.





# Математическая и компьютерная химия: QSAR (Quantitative Structure-Activity) и QSPR

1. Набор соединений с известной активностью подразделяется на **тренировочную** и **контрольную** выборки.
2. Выбор набора **дескрипторов**, адекватных характеризующему свойству.
3. Проводится **корреляция** выбранных дескрипторов со свойством на примере **тренировочной выборки** с использованием методов статистики.
4. **Предсказательная способность** QSAR-модели проверяется на **контрольной выборке** соединений с известным свойством.

**Топологические индексы:** Станкевич И.В., Станкевич М.И., Зефилов Н.С. *Усп.Хим.*, 1988, 57, 337

Индексы связности [Randic,  $\chi$ ; Kier-Hall,  $\kappa$ ], индекс Винера [W], расширенный индекс Винера (Трач-Станкевич-Зефилов), индексы Балабана и Гутмана, индекс Хосойа, индекс Меррифилда, сольватационный индекс (Зефилов-Палюлин), информационные индексы.

**Физико-химические:** Oliferenko A.A., Palyulin V.V., Zefirov N.S., *J.Phys. Org. Chem.*, 2001, 14, 355 ; *SAR, QSAR Env. Res.*, 2002, 13, 297

Индексы на основе электроотрицательностей, электротопологии, атомные заряды (например заряды Гастайгера и заряды Зефилова), вандерваальсовы объемы и поверхности, дескрипторы водородной связи, липофильность

**Квантово-химические** A.R.Katritzky et al., *Chem. Rev.*, 1996, 96, 1027

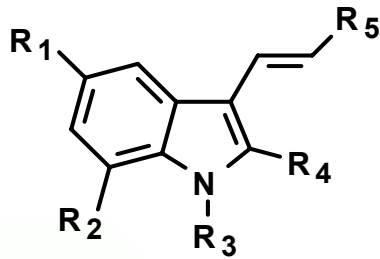
Заряды, HOMO-LUMO-энергии, суперделокализуемость, атом-атомные и молекулярные потенциалы, орбитальные и электронные плотности, дипольные моменты и полярные индексы

**Фрагментные (подграфовые) дескрипторы** Жохова Н.И., Зефилов А.Н., Палюлин В.А., Зефилов Н.С. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2002, 41, 1112 (); *Изв. РАН*, 2003, 1005





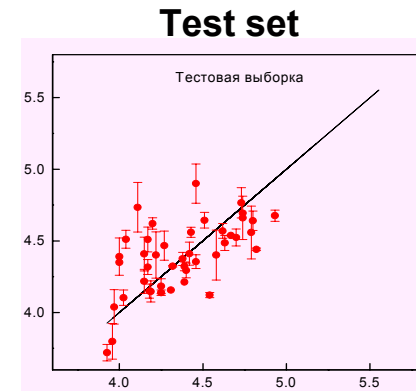
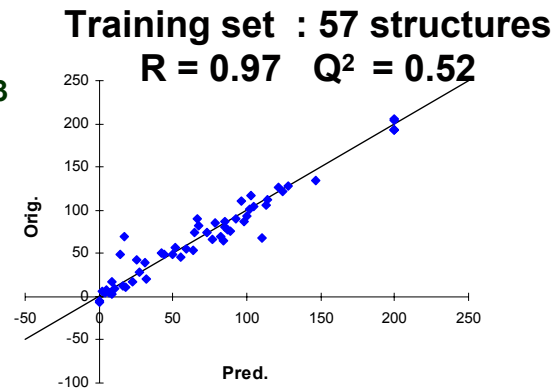
# QSAR: ингибирование входа $\text{Ca}^{2+}$ индолами



$R = \text{CH}_3, \text{Et}$   
 $R_1 = \text{Hal}, \text{CH}_3, \text{OCH}_3$   
 $R_2 = \text{CH}_3, \text{Et}$

**Modeled activity** -  $(K_4 - K_3) / (K_2 - K_1)$   
 $^{45}\text{Ca}^{2+}$  uptake inhibition in synaptosomes:

$K_1 = \text{Ca}^{2+}$        $K_2 = \text{Glu} + \text{Ca}^{2+}$   
 $K_3 = \text{test compound} + \text{Ca}^{2+}$   
 $K_4 = \text{test compound} + \text{Glu} + \text{Ca}^{2+}$



**NT-1515**

- 1. QSAR-модели:** (1) т.кип.; (2) т.вспышки; (3) т.пл.; (4) хромат.индексы удерживания; (5) рКа; (6) растворимость; (7) теплоты сольватации; (8) теплоты образования; (9) энтальпии сублимации; (10) магнитная восприимчивость; (11) поляризуемость; (12) липофильность; (13) константы скорости гомолиза нитросоединений; (14) сродство красителей к ткани; (15) мутагенность; (16) токсичность; (17) диффузия в резине; (18) рефракция (19) нейросетевые модели расчета констант Гаммета и Тафта; (20) ингибирование сериновых эстераз; (21) октановое число итд.

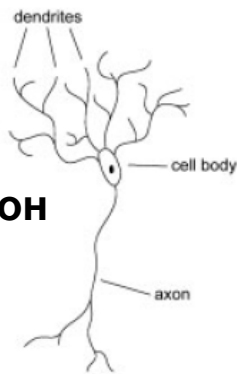
- 2. Схемы расчета частичных атомных зарядов для воспроизведения молекулярного электростатического потенциала.**

- 3. Нейронные сети и "support vector machine".**

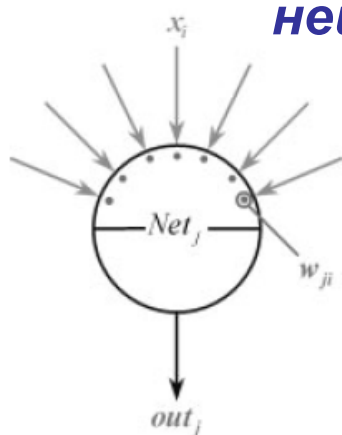




# Математическая и компьютерная химия: нейронные сети в химии

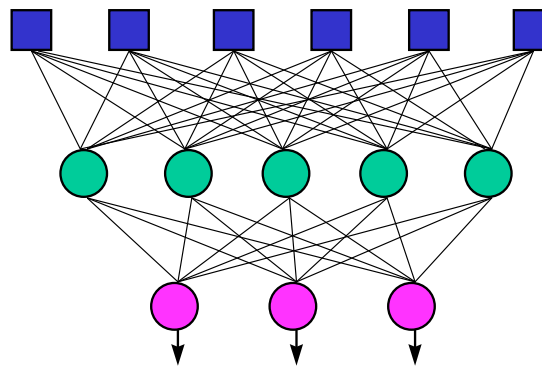


Нейрон



Искусственный нейрон

Нейронная сеть с двумя слоями активных нейронов.

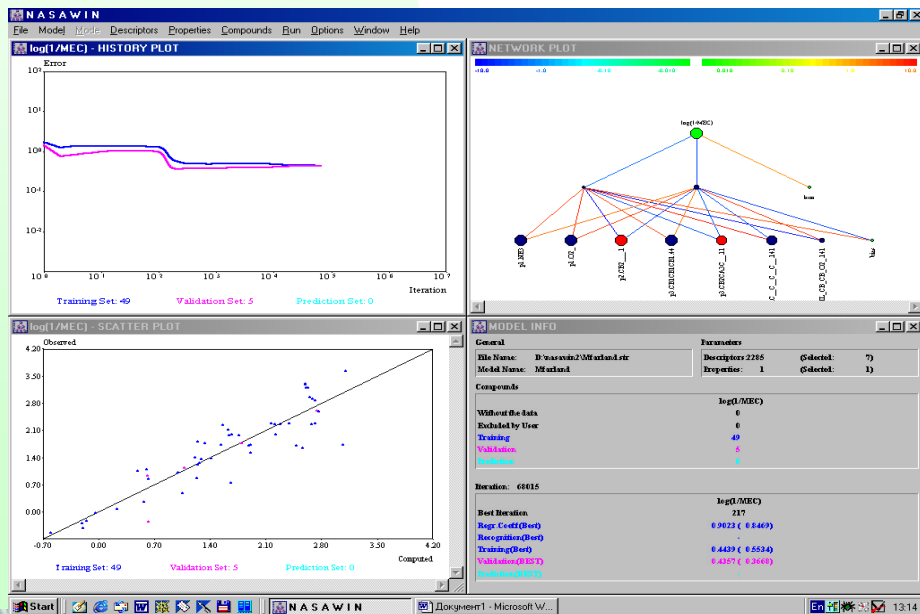


Входной слой

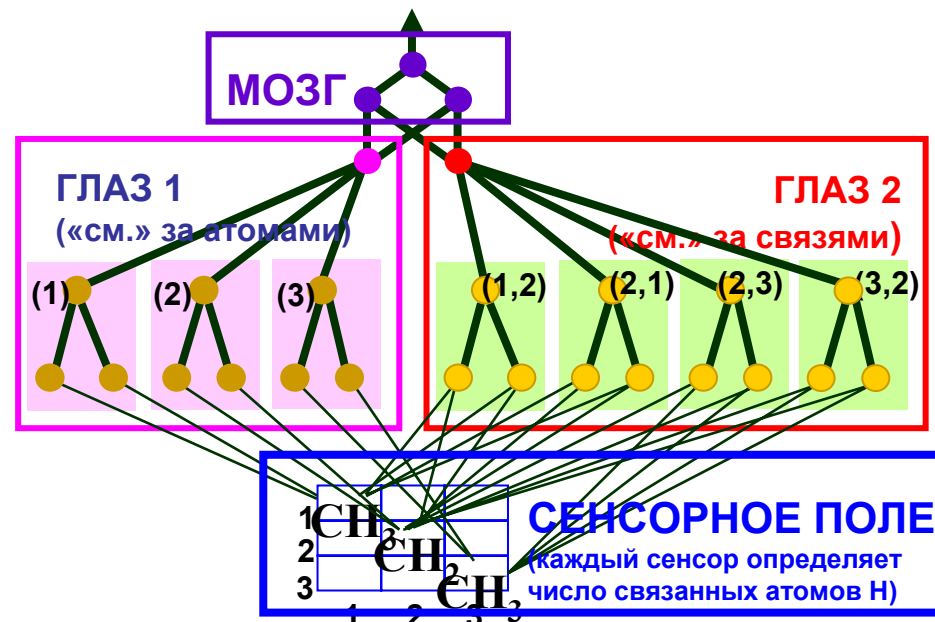
Скрытый слой

Выходной слой

Программный комплекс **NASAWIN**:  
антикокоцидная активность триазинов



Архитектура нейронного устройства для  
прямого QSAR (в применени к молекуле пропана) :



Baskin, I. I.; Palyulin, V. A.; Zefirov, N. S. et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 1997, 37, 715; *SAR QSAR Env. Res.*, 2001, 12, 401; 2002, 13, 35; *Usp.Khim.*, 2003, 72, 706.





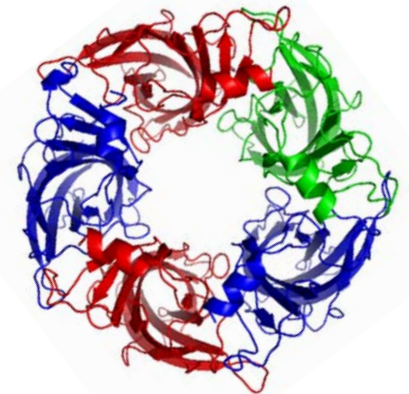
# Медицинская химия

Фермент, рецептор, ионный канал, и т.п. биологические структуры, функция которых в патологическом состоянии отлична от таковой в здоровом состоянии. *Лекарство* - вещество, избирательно связывающееся с определенной **биомишенью**.

**“БИОМИШЕНЬ”**

- QSAR, дизайн лекарств и структурное моделирование.
- Создание новых компьютерных алгоритмов, программ и комплексов для эффективного предсказания, структурного поиска и селекции физиологически активных веществ.
- Моделирование рецепторов.
- Противоопухолевые, нейро- и кардиопротекторные вещества.

Связывающий центр  
GABA<sub>A</sub> рецептора:



# Медицинская химия: проблема нейропротекторов и когнитивных усилителей. Болезнь Альцгеймера (БА)



Auguste D., 1906  
(первый пациент)



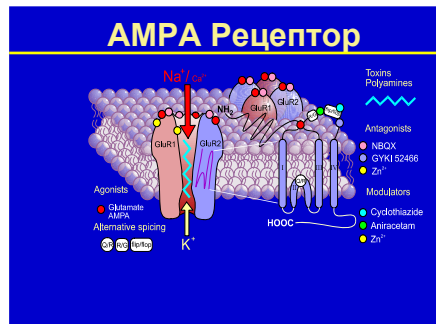
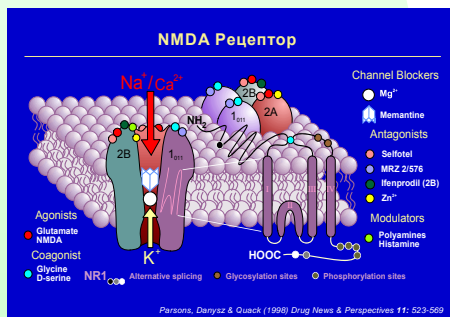
R. Reagan, 1990  
(самый известный пациент)

Болезнь затрагивает 4% населения в возрасте 65 и 30-35% или более в возрасте свыше 85. В настоящее время БА затрагивает примерно 20 миллионов людей во всем мире и является экономическим бременем в размере приблизительно 100 000 000 000\$.

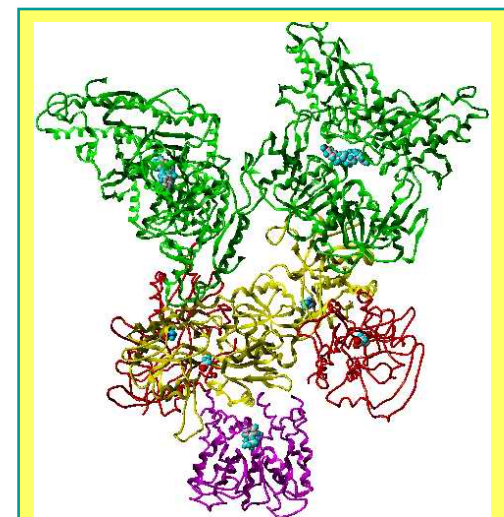
Бачурин С.О., Зефиоров Н.С., et.al., *Ann. NY Acad. Sci.*, 2001, 939; Rus. Pat. № 2140417 (1999)

Глутаматные рецепторы ЦНС играют ключевую роль в обеспечении пластичности нейрона и процессах консолидации памяти (в условиях нормы).

Гиперактивация NMDA-подтипа этих рецепторов приводит к развитию нейротоксичности. Одновременная **блокада** NMDA-рецепторов и **активация** AMPA-рецепторов.



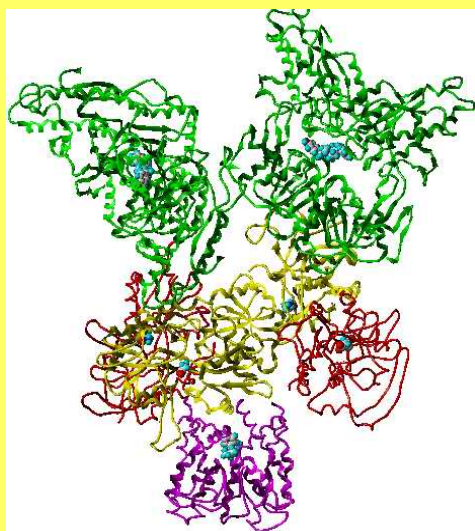
Компьютерные молекулярные модели двух ионотропных (NMDA и AMPA) и всех метаботропных глутаматных рецепторов



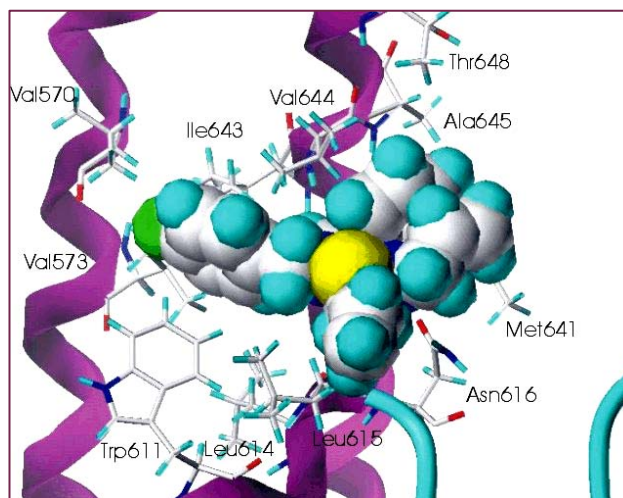
модель NMDA-рецептора



# Молекулярные модели NMDA и AMPA рецепторов. “Докинг” антагонистов и блокаторов ионного канала. Направленный дизайн мультицелевых глутаматэргических препаратов



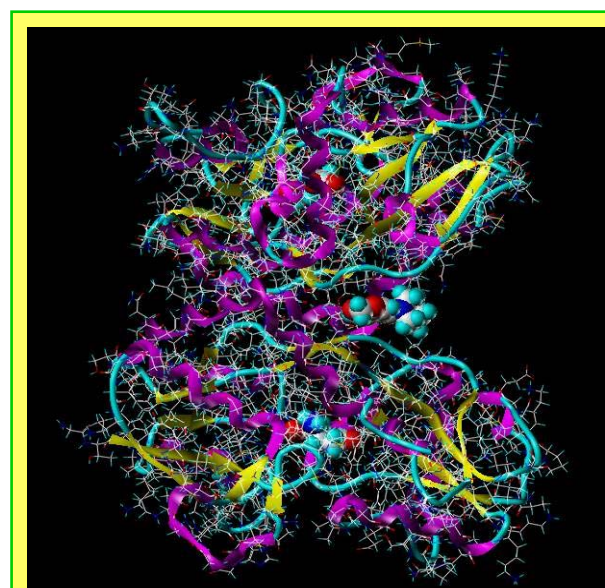
модель NMDA-рецептора



Виртуальный скрининг баз данных (NMDA-рецептор):

Размер базы данных более 300000 структур

Отобранных и синтезированных соединений: около 600

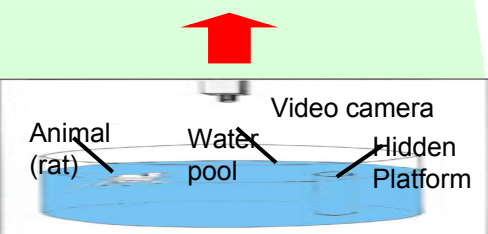


модель AMPA-рецептора и “докинг”

Виртуальный скрининг баз данных (AMPA-рецептор):

Размер базы данных более 300000 структур

Передано на доклинические испытания - 4



Биотест

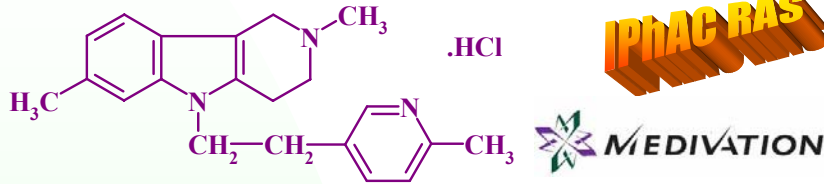
Tikhonova, Baskin, Palyulin, Zefirov *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1609.  
Зефи́ров, Н.С.; Палю́лин, В.А.; et. al., *ДАН.*, 2004, 397, 549.





# Димебон – новый перспективный препарат для лечения нейродегенеративных заболеваний

N.S.Zefirov, S.J.Bachurin et. al., *Russian Patent № 2106864, 1998; № 2140417, 1999; United States Patent № 6,187,785 B1, 2001; European Patent № EP 0 876 818 B1, 2002.*



**Димебон: август 2007 – “молекула месяца”**

**Сентябрь 03, 2008 Медивейшн получила FDA разрешение начать испытания димебона против болезни Хантингтона**

**Сентябрь 03, 2008 Pfizer и Medivation опубликовали соглашение о совместной коммерциализации димебона. (Medivation получает \$225 миллионов предоплаты и по выполнению следующего пункта \$ 500 миллионов**

SF BUSINESS TIMES | JUNE 17-23, 2005

## S.F. firm thinks Russian drug nothing to sneeze at

BY DANIEL S. LEVINE  
dlevine@b2journal.com

A fledgling San Francisco biopharmaceutical believes a Russian antihistamine may not only help runny noses, but halt the progression of Alzheimer's disease. Medivation obtained the rights to Dimebon, which has a more than 20-year history in Russia as an antihistamine but has indications that it might be an effective new treatment for Alzheimer's disease. The company is launching a mid-stage clinical trial in Russia to establish human proof-of-concept of Dimebon as Alzheimer's drug and is beginning animal studies in the United States to prepare for a filing with the U.S. Food and Drug Administration to begin clinical trials here.



MACHADO: Wants to diversify

The New York Times

## Antihistamine Shows Promise in Treating Alzheimer's

By ANDREW POLLACK

A drug long used as an antihistamine in Russia is showing what some scientists characterize as surprisingly strong results in treating Alzheimer's disease.

"These are the best data that a Phase 2 Alzheimer's study has ever shown," Dr. Rachelle S. Doody of Baylor College of Medicine, the lead author of the study, said in an interview. Dr. Doody is a paid adviser to the drug's developer, Medivation.

Dimebon was approved as an antihistamine in Russia in 1983, but a scientist there then found it might work for Alzheimer's. Dr. David T. Hung, an entrepreneur in San Francisco, heard about this and started Medivation in 2003. The company's stock more than quadrupled after the results from the first six months of the trial were reported in September.

Dr. Jeffrey L. Cummings, director of the Alzheimer's disease center at the University of California, Los Angeles, said the effect of Dimebon was "larger than what we're seeing with any of the existing medications and it persists longer."

**SAN FRANCISCO Business Times**

Choose Another City: San Francisco

HOME NEWS INDUSTRIES EVENTS COMMUNITY COMPANES RESOURCES LISTS & CAREERS TRAVEL

**Medivation receive US \$ 725 M**

Friday, September 19, 2008

Biotech

'Diamond in the rough' at center of Pfizer-Medivation deal

San Francisco Business Times - by Ron Leuty

**BC TV / FILM**

BLOGGERS MAGAZINE "A SINISTER CABAL OF SUPERIOR WRITERS"

Blogcritics is an online magazine, a community of writers and readers from around the globe.

Publisher: Eric Olsen

OPINION

**Boston Legal, Alzheimer's, and Dimebon**

Written by Robert T DeMarco  
Published December 04, 2008

I am a fan of the show *Boston Legal*. For years the show has alluded to the mild cognitive impairment of Denny Crane (William Shatner) by referring to it as "mad cow,"

**Forbes**

U.S. | EUROPE | ASIA

Jump | Free Trial Issue

Select Section

HOME PAGE FOR THE WORLD'S BUSINESS

HOME BUSINESS TECHNOLOGY MARKETS WORK LISTS

Home > News & Analysis

E-mail | Comments | E-Mail Newsletters | RSS

BusinessWire

**Medivation Provides Business Update; Alzheimer's Program on Track; Team Expanded in Anticipation of Potential New Programs**

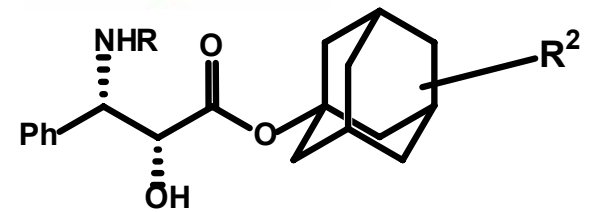
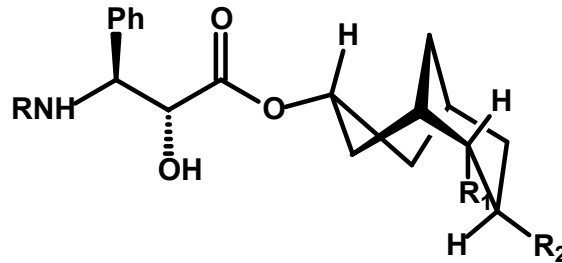
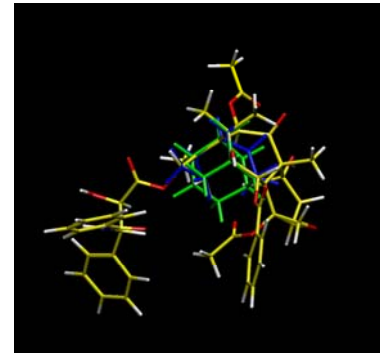
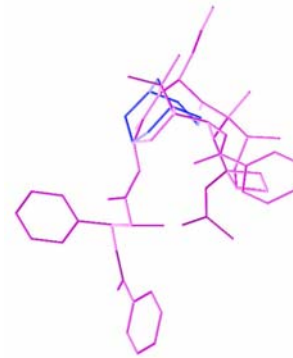
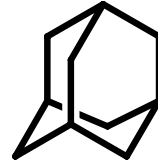
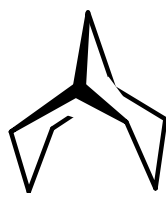
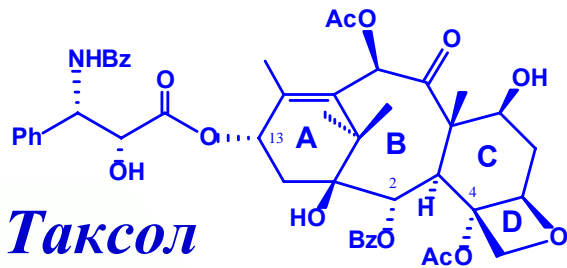
05.18.05, 4:03 AM ET

Orion Acquisition Corp. II (OTCBB:MTMR), and its wholly owned subsidiary Medivation, Inc., today announced that activities related to the Company's Phase II clinical trial of Dimebon(TM) for the treatment of Alzheimer's disease (AD) are proceeding as scheduled and that its team is expanding in anticipation of potential new programs in other important disease indications.

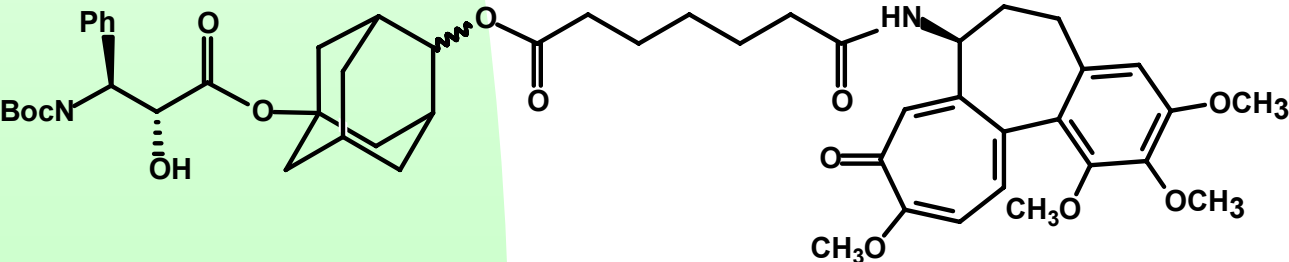
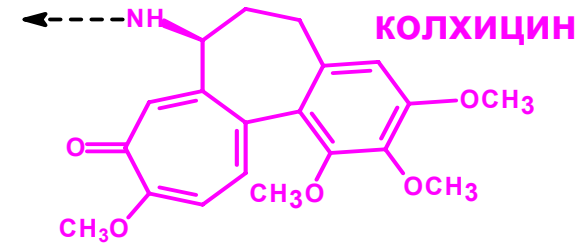
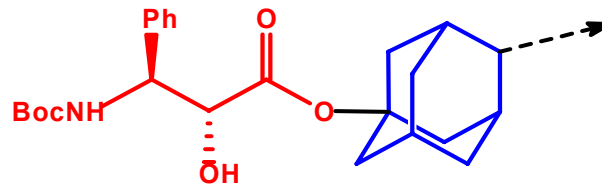
The manufacture of Dimebon drug substance under good manufacturing practices (GMP) has been completed, and finished Dimebon tablets are currently being manufactured under GMP and are on schedule to be delivered to targeted centers in Russia in July. Based on this timeline, the Phase II trial should commence in the third quarter of 2005, and is anticipated to conclude in June 2006.



# Медицинская химия: проблема противоопухолевых соединений



**Создание «двойного лекарства» (twin-drug):**



**Цитотоксичность против A 549 0.6 нМ.**  
*Двойная активность.*

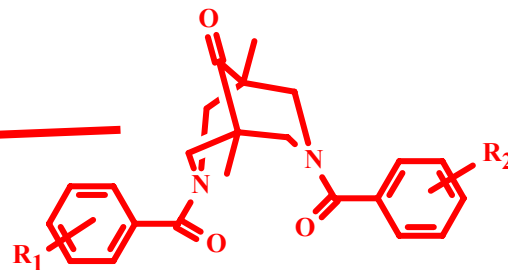
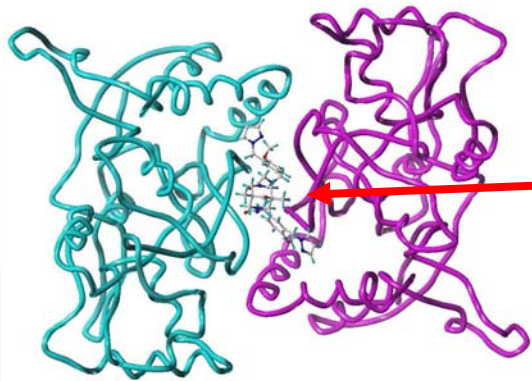
Зефирова, Зык, Зефилов, et. al., *Mend.Comm.*, 2007, 17, 332; 2008, 18, 183;  
*Bioorg.Med.Chem.Lett.*, 2008, 18, 5091.





# Медицинская химия: Создание «двойного лекарства»

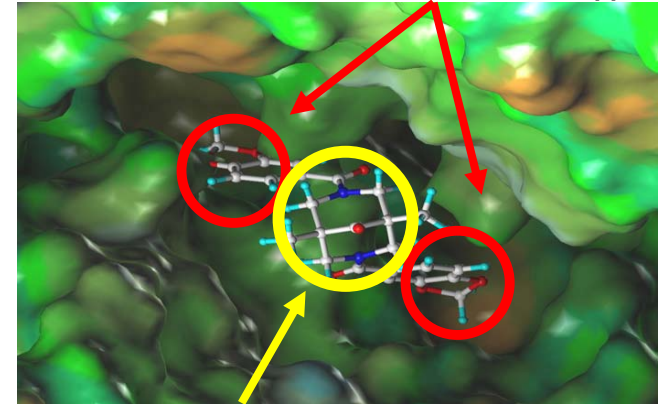
## Новые стимуляторы памяти на основе бинарных лигандов AMPA-рецепторов (МГУ, ИФВ РАН, ИНФ РАН)



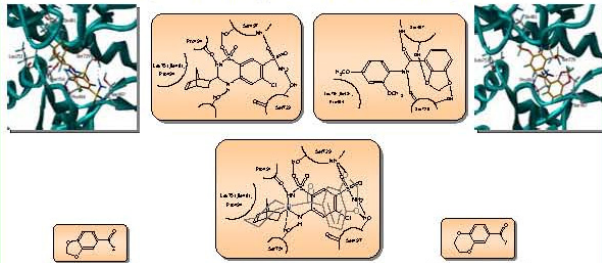
Методом молекулярного моделирования сконструирована серия молекул, наилучшим образом связывающихся с рецептором, и затем осуществлен их синтез.

Экспериментальные биологические исследования показали рекордные результаты – активность возросла в 10000 раз по сравнению со всеми известными препаратами.

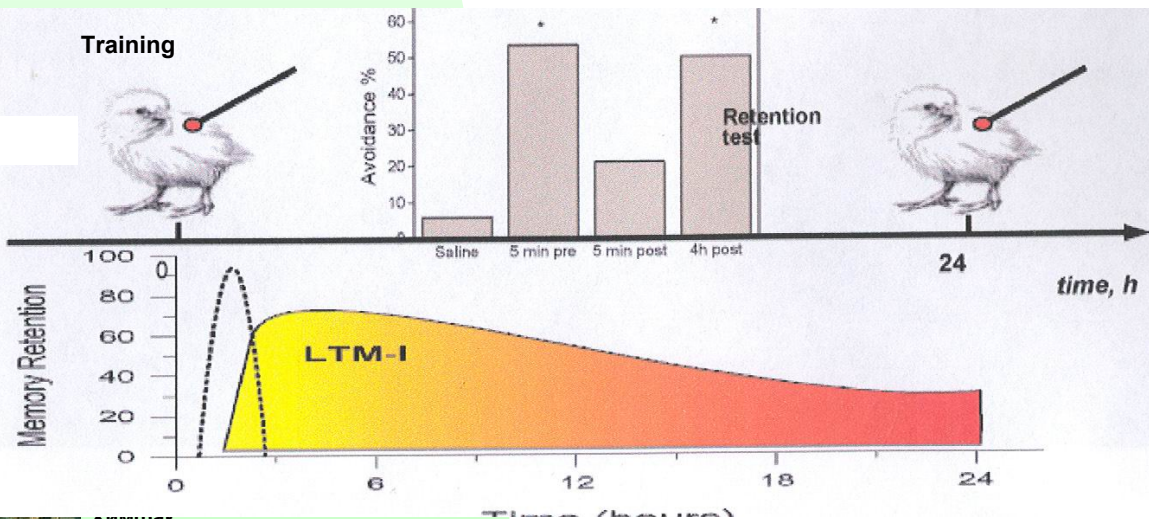
Активные моно-лиганды



Спейсер



1. Потенцируют AMPA-рецепторы при рекордно- низких пиколярных дозах
2. Обладают способностью “восстанавливать” утраченную память (ИНФ им. П.К. Анохина РАН)



Патент РФ RU 2 333 211 С1,  
Лицензионные соглашения с  
зарубежной и российской фарм.  
компаниями.





**Моя глубокая благодарность  
всем соавторам и  
участникам совместных  
работ.**

**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ**

