

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ

Декан химического факультета, Акад. РАН,

профессор



*(С.Н.Калмыков)*

«30» августа 2022 г.

## РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

Методы синтеза физиологически активных веществ с гетероциклическими фрагментами

*(General methods for synthesis of physiologically active compounds with heterocyclic moieties)*

**Уровень высшего образования:**

Программа подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре

Медицинская химия (104-01-00-1416-хн)

Москва 2022

Рабочая программа дисциплины разработана в соответствии с Требованиями к основным программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, самостоятельно устанавливаемыми Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова (приказ №1216 от 24 ноября 2021 г.)

1. Краткая аннотация дисциплины:

**Название дисциплины - Методы синтеза физиологически активных веществ с гетероциклическими фрагментами (General methods for synthesis of physiologically active compounds with heterocyclic moieties)**

**Цель** изучения дисциплины – знакомство слушателей с основными методами синтеза физиологически активных соединений, содержащих в своей структуре гетероциклический фрагмент, изучение химических свойств основных классов гетероциклических структур, которые наиболее часто используются в процессе создания новых лекарственных средств. Наличие гетероатома в цикле вносит неповторимое своеобразие в химические свойства и определяет специфику методов синтеза, которые осуществляются с использованием методов синтетической органической, неорганической и металлоорганической химии, а основной акцент курса сделан на рассмотрение взаимосвязи между химической структурой физиологически активных соединений и строением их биологических мишеней. В ходе занятий слушатели приобретают опыт использования свободно распространяемого программного обеспечения: программы ISIS/Draw и ISIS/Base, позволяющие слушателям использовать графический интерфейс для регистрации новых соединений в корпоративных базах данных и поиска в этих базах данных по структуре или части структуры, хранения относительно небольшого количества структур с соответствующими данными для личного использования независимо от корпоративных систем. Структуры соединений из программы ISIS/Draw могут быть включены в другие документы, например, с использованием программного обеспечения текстового процессора, что позволяет использовать эти программы для подготовки отчетов и научных публикаций.

2. Уровень высшего образования – подготовка кадров высшей квалификации

3. Научная специальность: **1.4.16 Медицинская химия**, область науки: 1. Естественные науки.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре Программы аспирантуры: дисциплина по выбору

5. *Объем дисциплины (модуля) составляет 2 зачетные единицы, всего 72 часа, из которых 58 часов составляет контактная работа аспиранта с преподавателем (54 часа занятий лекционного типа и 4 часа мероприятия промежуточной аттестации), 14 часов составляет самостоятельная работа учащегося.*

6. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия. На предыдущих уровнях высшего образования должны быть освоены общие курсы:

1. «Математический анализ»,
2. «Физика»,
3. «Неорганическая химия»,
4. «Информатика»,
5. «Физическая химия»,
6. «Органическая химия»
7. «Медицинская химия»

7. Содержание дисциплины (модуля), структурированное по темам

| Наименование и краткое содержание разделов и тем дисциплины (модуля), форма промежуточной аттестации по дисциплине (модулю)   | Всего (часы) | В том числе   |                           |                        |                             |  |   |                             |                           |       |
|---|--------------|---|---------------------------|------------------------|-----------------------------|--|---|-----------------------------|---------------------------|-------|
|   |              | Контактная работа (работа во взаимодействии с преподавателем), часы<br>из них |                           |                        |                             |  | Самостоятельная работа обучающегося, часы<br>из них |                             |                           |       |
|   |              | Занятия лекционного типа  | Занятия семинарского типа | Групповые консультации | Индивидуальные консультации | Учебные занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации | Всего   | Выполнение домашних заданий | Подготовка к коллоквиумам | Всего |
| Тема 1. Основные подходы к созданию физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре пятичленные гетероциклические фрагменты содним, двумя и более гетероатомами. Современные методы конструирования органических лигандов, основанных на требованиях медицинской химии. | 18           | 14  |                           |                        |                             |  | 14  | 4                           |                           | 4     |

|  |    |    |  |  |  |  |    |   |  |   |
|--|----|----|--|--|--|--|----|---|--|---|
| <p>Тема 2. Основные подходы к созданию физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре шестичленные гетероциклические фрагменты с одним, двумя и более гетероатомами. Современные методы конструирования органических лигандов, основанных на требованиях медицинской химии.</p>     | 16 | 14 |  |  |  |  | 14 | 2 |  | 2 |
| <p>Тема 3. Каскадные реакции, темплатный синтез, тандемные и домино-реакции, молекулярные перегруппировки в синтезе неароматических, полициклических, полифункциональных гетероциклических соединений, обладающих различной физиологической активностью. Планирование многостадийных синтезов.</p> | 16 | 14 |  |  |  |  | 14 | 2 |  | 2 |
| <p>Тема 4. Молекулярный дизайн гетероциклических физиологически активных соединений. Особенности защиты интеллектуальной собственности и актуальные регуляторные требования в России, США и Евросоюзе. Интерпретация результатов, работа с базами данных.</p>                                      | 14 | 12 |  |  |  |  | 12 | 2 |  | 2 |

|  |    |    |  |  |  |   |    |    |  |    |
|--|----|----|--|--|--|---|----|----|--|----|
| Промежуточная аттестация<br><i>зачет</i> | 8  |    |  |  |  | 4 | 4  |    |  | 4  |
| <b>Итого</b>                             | 72 | 54 |  |  |  | 4 | 58 | 10 |  | 14 |

Содержание тем:

**Тема 1.** Основные подходы к созданию физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре пятичленные гетероциклические фрагменты с одним, двумя и более гетероатомами. Современные методы конструирования органических лигандов, основанных на требованиях медицинской химии.

Мишени действия лекарственных веществ, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент с одним, двумя и более гетероатомами, в организме. Применение пятичленных гетероциклических соединений в диагностике. Подходы к созданию структур веществ, в состав молекул которых входит пятичленный гетероциклический фрагмент с одним, двумя и более гетероатомами, физико-химические свойства. 3. Типы механизмов биологического действия. Роль строения гетероциклического фрагмента и органического лиганда. Стабильность различных пятичленных гетероциклических соединений в клетке. Специфические подходы к созданию органических лигандов, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент с одним, двумя и более гетероатомами, для получения физиологически активных соединений. Изучение современных подходов и механизмов образования пятичленных гетероциклических соединений.

**Тема 2.** Основные подходы к созданию физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре шестичленные гетероциклические фрагменты с одним, двумя и более гетероатомами. Современные методы конструирования органических лигандов, основанных на требованиях медицинской химии.

Мишени действия лекарственных веществ, содержащих шестичленный гетероциклический фрагмент с одним, двумя и более гетероатомами, в организме. Применение шестичленных гетероциклических соединений в диагностике. Подходы к созданию структур веществ, в состав молекул которых входит шестичленный гетероциклический фрагмент с одним, двумя и более гетероатомами. Подходы к созданию органических лигандов, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент с одним, двумя и более гетероатомами, для получения физиологически активных соединений. Изучение современных подходов синтеза нуклеиновых кислот, нуклеозидов, нуклеотидов. Особенности промышленных методов получения лекарственных веществ, содержащих шестичленный гетероциклический фрагмент.

**Тема 3.** Каскадные реакции, темплатный синтез, тандемные и домино-реакции, молекулярные перегруппировки в синтезе неароматических, полициклических, полифункциональных гетероциклических соединений, обладающих различной физиологической активностью. Планирование многостадийных синтезов.

Планирование многостадийных синтезов. Понятие о темплатном синтезе, тандемных и домино-реакциях. Молекулярные перегруппировки в синтезе неароматических полициклических молекул. [3,3]-Сигматропные перегруппировки Коупа, Кляйзена. Стереоселективность реакций.

Эпокси́дирование алкенов. Эпокси́дирование в присутствии комплекса ванадия. Энантиселективное эпокси́дирование по Ши и реакция Байера-Виллигера в синтезе физиологически активных веществ с мостиковыми и каркасными фрагментами. Конкуренция реакций Байера-Виллигера и эпокси́дирования в случае кетонов, содержащих связь двойную-связь углерод-углерод. Использование металлоорганических соединений в синтезе лекарственных веществ содержащих ароматические и неароматические циклы. Реакция карбокуприрования. Проблема диастереоселективности в реакциях присоединения по карбонильной группе: модель Фелкина-Ана. Хелатная модель Крама. Методы создания двойной связи в лекарственных веществах с каркасными гетероциклическими фрагментами: региоселективное элиминирование по Коупу, Чугаеву, Кори-Уинтеру и Шапиро; реакция Виттига. [2+2]-Циклоприсоединение. Псевдовращение Берри. Постулат Хэммонда. Образование цис- и транс-алкенов как результат кинетического контроля реакции Виттига. Реакции аннелирования в синтезе физиологически активных веществ с ароматическими неароматическими гетероциклами, мостиковыми и каркасными фрагментами. лекар. Аннелирование с образованием пятичленного цикла, аннелирование с образованием шестичленного цикла. Spiro-аннелирование. Реакция Кори-Чайковского и метод Троста-Богдановича.

**Тема 4.** Молекулярный дизайн гетероциклических физиологически активных соединений. Особенности защиты интеллектуальной собственности и актуальные регуляторные требования в России, США и Евросоюзе. Интерпретация результатов, работа с базами данных.

Примеры реальных проектов российских и международных фармацевтических компаний по разработке физиологически активных гетероциклических соединений, постановка задачи, ключевые этапы разработки, "классические" ошибки, характерные для каждого из этапов разработки. Особенности защиты интеллектуальной собственности и актуальные регуляторные требования в России, США и Евросоюзе. Интерпретация результатов, работа с базами данных.

## 8. Образовательные технологии.

Традиционные лекции с презентациями, интерактивные лекции с демонстрацией решения задач и повторением этих решений студентами на персональных компьютерах.

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

Аспирантам предоставляется программа курса, план занятий, перечень домашних заданий и лекционные материалы. По теме каждой лекции указывается материал в источниках из списков основной и вспомогательной литературы.

## 10. 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. F.A. Carey, R.J. Sundberg. Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms, 5th edition, Springer, 2007 1199 pp
3. L. Kurti, B. Czako. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Elsevier Academic Press, 2005, 864 pp
4. T.W. Greene, P.G.M. Wuts. Protective Groups in Organic Synthesis, 3th Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999, 747 pp
5. J.A. Joule, K. Mills, Heterocyclic Chemistry, Edition, 4th John Wiley & Sons, Inc., 2010, 718 pp
6. Л. Титце, Г. Браше, К. Герикею Домино-реакции в органическом синтезе. 2010. 672 с.

### Дополнительная литература

1. K. Stromgaard, P. Krogsgaard-Larsen, U. Madsen. Textbook of Drug Design and Discovery, 4th edition, US: Boca Raton, FL, CRC Press/Taylor & Francis. 2010, 476 pp.
2. М.Дж. Нил. Наглядная фармакология: пер. с англ. под ред. Р.Н. Аляутдина. М., ГЭОТАР–Медиа. 2008. 104 с.
3. K.C. Nicolaou. Classics in Total Synthesis : Targets, Strategies, Methods, Wiley-VCH Verlag GmbH, 1996, 821 pp
4. S.D. Burke, R.L. Danheiser. Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and Reducing Agents, John Wiley & Sons, Inc., 1999, 564 pp

- Перечень используемых информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы (при необходимости):
  - Программы пакета ISIS, программы ChemDraw для Windows.
  - Описания перечисленных программ.
- Описание материально-технической базы.  
Занятия проводятся в компьютерном классе

## 11. Язык преподавания – русский

## 12. Преподаватели:

к.х.н., доцент Куркин Александр Витальевич, [kurkin@direction.chem.msu.ru](mailto:kurkin@direction.chem.msu.ru)

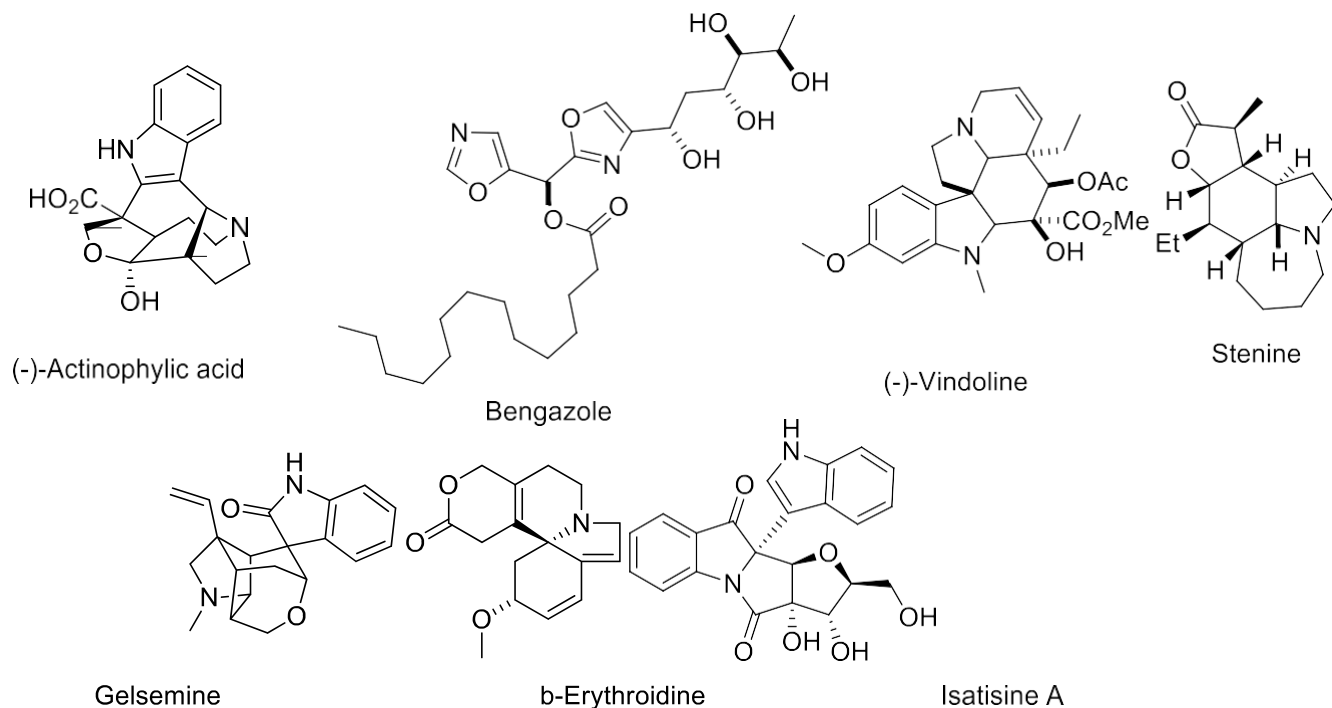
## Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

Образцы домашних заданий:

- Предложите метод синтеза антимикробного препарата сульфаметоксазола из ацетона, бензола и других необходимых реагентов. Препарат является антагонистом фолиевой кислоты, эффективно используется при лечении различных инфекций дыхательных путей, каков механизм действия сульфаметоксазола? Предложите пути модификации сульфаметоксазола с целью улучшения биодоступности.
- Предложите метод синтеза антигипертензивного препарата Пиндолола исходя из коммерчески доступных 2-метил-3-нитрофенола, хлорметилоксирана, изопропиламина и других необходимых реагентов. Препарат обладает внутренней симпатомиметической и мембрано-стабилизирующей активностью, тормозит центральную симпатическую импульсацию, снижает чувствительность периферических тканей, объясните механизм биологического действия препарата.
- С использованием реакции Неницеску предложите синтез антивирусного препарата Арбидола, предложите возможные химические трансформации полученного препарата, содержащего пятичленный гетероциклический фрагмент.
- Предложите метод синтеза двух антидепрессантов – Пиразидола (структура А) и Тетраиндола (структура В) из любых коммерчески доступных реагентов. Исходя из данных о механизме действия препаратов объясните, почему Тетриндол в отличие от Пиразидола не оказывает холинолитического действия..
- Предложите эффективный метод синтеза противовирусного препарата Паксловид, который используется для лечения COVID-19. Чем можно объяснить его невероятную эффективность, по сравнению с другими ативирными препаратами, рекомендованными для лечения COVID-19 (Гидроксихлорохин и Мефлохин; Калетра (комбинация Лопинавира и Ритонавира); Ремдесивир).

Вопросы для промежуточной аттестации – **зачета**:

Задание: предложите схемы синтеза нижеперечисленных природных соединений из доступных реагентов.



Алкалоид b-Erythroidine оказывает антагонистическое действие на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы в головном мозге, эффективно используется при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Предложите пути модификации b-Erythroidine с целью улучшения биодоступности.

### Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения

Зачет проходит в форме самостоятельного решения аспирантами несложных синтетических цепочек превращений, в результате которых может быть получена гетероциклическая структура, обладающая физиологически активными свойствами. В случае, если аспирант самостоятельно или с минимальной помощью преподавателя определяет и уточняет структуру, осмысленно совершая все действия, аспирант получает общую оценку «зачтено».

| <b>ШКАЛА И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)</b> |                           |   |  |                                       |
|---|---------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Оценка Результат  | Незачёт (2)               | Зачёт (3)                                       | Зачёт (4)  | Зачёт (5)                             |
| Знания  | Отсутствие базовых знаний | Общие, но неглубокие знания, содержащие пробелы | 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 (допускает неточности не принципиального характера) | Успешное систематическое умение       |

|                   |                    |   |  |   |
|-------------------|--------------------|---|--|---|
| Навыки (владения) | Отсутствие навыков | Наличие навыков, не всегда верно используемых | В целом, сформированные навыки, но не в активной форме | Сформированные навыки, применяемые при решении поставленных задач |
|-------------------|--------------------|---|--|---|