

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования

«Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Химический факультет

УТВЕРЖДАЮ

Декан Химического  
факультета, академик  
РАН, профессор



*С.Н. Калмыков*

«30» августа 2022 г.

## ***РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ***

***направленной на подготовку к сдаче кандидатского экзамена по специальности***

***Медицинская химия***

***Medicinal chemistry***

**Уровень высшего образования:**

Программа подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре  
(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.) и паспортом научной специальности

#### **1.4.16 "Медицинская химия"**

1. Краткая аннотация:

Название дисциплины – Медицинская химия (Medicinal chemistry)

**Цель изучения дисциплины** – подготовка высококвалифицированных специалистов, обладающих сформированными представлениями о возможных путях рационального дизайна структур лекарственных веществ и модификации структур разнообразных природных веществ в рамках дизайна лекарств.

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: Дисциплины (модули), направленные на подготовку к кандидатским экзаменам - курс по специальности (для сдачи канд. минимума), может быть прослушана аспирантами в качестве факультативного курса

5. Объем дисциплины (модуля) составляет 3 зачетные единицы, всего 108 часов, из которых 80 часов составляет контактная работа аспиранта с преподавателем (72 часа занятия лекционного типа, 6 часов групповые консультации, 2 часа мероприятия промежуточной аттестации, 28 часов составляет самостоятельная работа обучающегося.

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

На предыдущих уровнях высшего образования должны быть освоены общие курсы:

1. Органическая химия.
2. Химические основы биологических процессов (или аналогичный курс биохимической направленности).
3. Физическая химия.
4. Аналитическая химия

Обучающийся по данной дисциплине должен владеть навыками свободного чтения научной литературы на английском языке и оперирования базовыми компьютерными технологиями; желательно владение навыками реализации простейших схем синтеза органических соединений.

## 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 (во взаимодействии с преподавателем), часы из них						Самостоятельная работа, часы из них		
		Занятия лекционного типа	Занятия семинарского типа	Групповые консультации	Индивидуальные консультации	Занятия, направленные на проведение текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации	Всего	Выполнение домашних заданий	Подготовка к коллоквиумам	Всего
Тема 1. Взаимосвязь структуры лекарства и структуры его биологической мишени. Структурный прототип лекарства (соединение-лидер) и его поиск (п.1, 2, 7, 8 Паспорта специальности)	22	18					18		4	4
Тема 2. Базовые приемы медицинской химии для оптимизации соединения- лидера: их цели и возможности (п. 1, 7, 8 Паспорта специальности)	26	18			2		20		6	6
Тема 3. Специфические приемы медицинской химии для оптимизации соединения- лидера: их цели и возможности (п.3, 4, 8 Паспорта специальности)	12	8					8		4	4
Тема 4. Модификация природных соединений в рамках дизайна лекарств (п.1, 3, 4 Паспорта специальности).	32	22					22	4	6	10
Тема 5. Конкретные примеры дизайна лекарственных веществ: от структурного прототипа к лекарству (п.2, 3, 4, 5, 6 Паспорта специальности)	14	6		4			10	4		4
Промежуточная аттестация - зачет	2			2			2			
<b>ИТОГО:</b>	<b>108</b>	<b>72</b>		<b>6</b>	<b>2</b>		<b>80</b>	<b>8</b>	<b>20</b>	<b>28</b>

## **Тема 1. Взаимосвязь структуры лекарства и структуры его биологической мишени. Структурный прототип лекарства (соединение-лидер) и его поиск**

Основные этапы конструирования лекарственных препаратов. Понятие о молекулярной мишени действия лекарства. Взаимосвязь структуры лекарства и структуры его биологической мишени. Особенности химической структуры и механизм действия ионофоров и каналобразующих соединений. Синтетические аналоги природных ионофоров. Подходы к созданию синтетических аналогов природных каналобразующих соединений. Представления о дизайне местных анестетиков и детергентоподобных веществ.

Рациональные подходы к созданию структур, взаимодействующих с ДНК. Примеры дизайна интеркаляторов в двойную и тройную спирали ДНК. 8-Метоксипсоралены. Принципы создания структур алкилирующих агентов (механизм алкилирования). Комбинированные варианты. Примеры соединений, связывающихся с бороздками ДНК, с G-квадруплексом.

Соединение-лидер (структурный прототип лекарства) и стратегии его поиска. Терапевтические копии. Скрининг комбинаторных библиотек. Твердофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Полимерные носители (примеры). Выбор полимерного носителя и защитных групп. Пример получения комбинаторной библиотеки с использованием четырехкомпонентной реакции (реакции Уги). Жидкофазный параллельный синтез, его особенности, достоинства и недостатки. Приемы «рационального» дизайна соединения-лидера. Фрагментно-обоснованный дизайн. Дизайн *de novo* (структурно-обоснованный дизайн), виртуальный скрининг.

Различные типы взаимодействий лекарственного соединения с белками. Агонисты, частичные агонисты и антагонисты рецепторных систем. Понятие о фармакофоре и получении фармакофорной модели.

## **Тема 2. Базовые приемы медицинской химии для оптимизации соединения-лидера: их цели и возможности**

Общее представление об оптимизации соединения-лидера. SAR. Методология QSAR. Представление о молекулярном моделировании. Эмпирические подходы к созданию аналогов соединения-лидера. Эмпирические правила *биоизостерической замены*. Классический и неклассический изостеризм. Биоизостеры галогенов, карбоксильной группы, гидроксильной группы и т.д. Циклические фрагменты в изостерической замене. Примеры неклассической изостерической замены. Подходы в определении подобия темплатов. Примеры подходов к синтезу изостерических аналогов соединения-лидера.

Биологическая активность в гомологических сериях. *Серии винилогов и бензологов*, цели их создания. Недостатки винилогов. Примеры различных способов синтеза винилогов, бензологов, этинологов и азавинилогов. *Трансформация колец*. Циклические и «открытые» аналоги. Реорганизация циклических систем (расширение и сужение циклов). Примеры синтетических подходов для расширения и сужения циклов. Метод *ограничения конформационной подвижности* молекулы. Примеры синтетических схем для получения аналогов соединений-лидеров с различными типами конформационных ограничений в структуре. Umbrella-эффект. Примеры структурных вариаций для «взаимопревращений» агонист – антагонист. Стереохимические аспекты в дизайне лекарств. Понятия эутомер, дистомер, эудесмическое соотношение, правило Пфайффера. Стереоселективный синтез аналогов соединения-лидера. Способы «избежать» введения хирального центра в структуру разрабатываемого лекарства.

Примеры конструирования агонистов и антагонистов ацетилхолиновых и серотониновых рецепторов различных подтипов. Рецепторы глутаминовой кислоты. Классификация, механизм передачи сигнала, области связывания лигандов, принципы конструирования агонистов, антагонистов и модуляторов различных подтипов и сайтов. АМПАкины. Примеры дизайна агонистов и антагонистов метаболитных глутаматных

рецепторов. Терапевтическое применение лигандовглутаматных рецепторов и проблемы в их создании.

Классификация дофаминовых и адреналиновых рецепторов. Структурные особенности, подходы к конструированию и клиническое применение лигандов, взаимодействующих с различными подтипами дофаминовых и адренорецепторов.

Антагонисты различных подтипов гистаминовых рецепторов, принципы конструирования, клиническое использование. Побочное действие антигистаминовых препаратов первого поколения и пути преодоления этого действия с помощью структурных модификаций.

Опиоидные рецепторы: дизайн лигандов, направленный на устранение наркотических свойств. Рецепторы гамма-аминомасляной кислоты: особенности строения и примеры создания структур лигандов различных подтипов этих рецепторов.

Рациональные подходы к созданию ингибиторов ферментов. Подходы к конструированию структурингибиторов – аналогов переходного состояния, необратимых ингибиторов; суицидных субстратов. Понятие "moleculartool".

Гормональные рецепторы. Примеры конструирования лигандовмелатониновых рецепторов, рецепторовтиреоидных гормонов, эстрогеновых и андрогеновых рецепторов. Современные тенденции в дизайне лигандов гормональных рецепторов.

### **Тема 3. Специфические приемы медицинской химии для оптимизации соединения-лидера: их цели и возможности**

Модификация структуры соединения-лидера, направленная на улучшение фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Понятие биодоступности и времени полувыведения лекарства. Основные фармакокинетические характеристики. Количественные характеристики липофильности вещества, представление об их измерении и вычислении. Важность соблюдения баланса липофильности – гидрофильности, приемы модификации структуры с целью изменения этого баланса. Основные метаболические реакции в организме. Различные типы структурных модификаций для создания метаболически более (менее) стабильных аналогов соединения-лидера. Структурные вариации с целью преодоления фосфолипидоза. Понятия soft-drug, hard-drug, пролекарство. Стратегия создания «мягких» лекарств. Гематоэнцефалический барьер и способы его «преодоления» химическими веществами.

Понятие о «лекарствоводобии» (drug-likeness). Попытки предсказания возможности «доведения» активного соединения до лекарства. Правила Липински. Основные структурные шаблоны, относящиеся к «лекарственному типу».

Пептидомиметики и стратегии их создания (с примерами). Примеры подходов к синтезу пептидомиметиков.

*Пролекарства и биопредшественники.* Цели и принципы создания пролекарств. Группировки-носители в пролекарствах и их направленная модификация. Примеры модификации по различным функциональным группам. Биопредшественники.

Токсичность. Структурные фрагменты, «придающие токсичность». Примеры структур соединений, дающих ложные «положительные результаты» в ходе биотестирования.

*Двойные лекарства (twin-drugs).* Цели создания двойных лекарств. Идентичные и неидентичные двойные лекарства. Примеры гибридных физиологически активных соединений. Подходы к синтезу двойных лекарств. Соединения «двойного действия».

### **Тема 4. Модификация природных соединений в рамках дизайна лекарств**

Терпеновые структуры в медицинской химии. Приемы модификации и функционализации стероидного скелета в ходе создания гормональных препаратов и соединений с противоопухолевой активностью. Таксаны. Подходы к функционализации и модификации основного скелета таксола.

Лигнаны и полифенолы. Подходы к функционализации подофиллотоксина. Подходы к функционализации и модификации основного скелета комбретастина А-4. Варианты решения проблемы изомеризации комбретастина А-4.

Алкалоиды в медицинской химии. Примеры модификации и функционализация алкалоидов морфинановой группы. Примеры модификации и функционализации алкалоидов аймалина, эпibatидина, кокаина, атропина. Подходы к функционализации и модификации основного скелета винбластина и лигандов винбластинного домена. Подходы к функционализации и модификации основного скелета колхицина и носкапина.

Особенности модификации углеводов, жирных кислот и аминокислот для целей медицинской химии. Примеры модификации пептидных фрагментов и витаминов для целей медицинской химии.

### **Тема 5. Конкретные примеры дизайна лекарственных веществ: от структурного прототипа к лекарству**

Принципы создания антибактериальных препаратов. Мишени действия сульфамидов, фторхинолонов, нитрофуранов, пенициллинов и примеры модификации их структур с целью оптимизации физиологической активности и преодоления бактериальной резистентности. Новые мишени действия антибактериальных агентов и примеры структур их лигандов.

Принципы создания противовирусных препаратов. Структурные особенности лигандов различных биологических мишеней на примере жизненного цикла вириона, вызывающего СПИД.

Примеры клинически используемых анальгетиков ненаркотического действия и их аналогов, полученных в ходе современных исследований. Новые мишени для создания анальгетиков, примеры структур их лигандов.

Биологические мишени и основные принципы создания структур противораковых препаратов. Особенности создания ингибиторов клеточных киназ.

Конкретные примеры разработки лекарственных веществ: от соединения-лидера до клинически используемого препарата.

## 8. Образовательные технологии.

Преподавание включает в себя как проведение традиционных лекций с использованием доски для записи мелом или маркером, так и проведение семинаров и некоторых лекций с использованием мультимедийных презентаций, а также оригинальных семинаров-дискуссий по материалам новейших статей из ведущих мировых журналов по медицинской химии (в том числе подготовленных аспирантами в рамках выполнения домашнего задания по курсу). Дисциплина преподается в форме авторского курса по программе, составленной на основе результатов исследований научных школ МГУ, институтов РАН и мировых научных школ.

9. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы по дисциплине (модулю): аспирантам предоставляется программа курса, план занятий и задания для самостоятельной работы, презентации к некоторым занятиям.

10. Ресурсное обеспечение:

### Основная литература:

1. Конспект лекции .
2. G. Patrick. An introduction to medicinal chemistry. Oxford, Oxford University Press, 1 st ed. 1995, 336 с.; 3 rd ed. 2004.
3. Органическая химия: Учеб. для вузов: в 2 кн./В.Л. Белобородов, С.Э. Зурабян, А.П. Лузин, Н.А. Тюкавкина; под ред. Н.А. Тюкавкиной . – М.: Дрофа, 2002.
4. G.A. Patani, E.J. LaVoie. Bioisosterism: A rational approach in drug design. Chemical Reviews. 1996, vol. 96, N 8, P. 3147–3176.
5. О.Н. Зефирова. Основные понятия и термины медицинской химии (под ред. акад. Н.С. Зефирова). Методическое пособие. М., Цифровичок, 2013.
6. Н.А. Зефиров, О.Н. Зефирова. 2-Метоксиэстрадиол и его аналоги: синтез и соотношения «структура – антипролиферативная активность». Журнал органической химии. 2015, 51, № 9, 1231–1240.
7. Журналы «Journal of medicinal Chemistry», «ACS Journal of medicinal chemistry», «Bioorganic and medicinal chemistry letters».

### Дополнительная литература:

1. The practice of medicinal chemistry (ed. C.G. Wermuth). L., Elsevier (2nd ed. 2003), 768 с.
2. Yi-Min Liu, Hsiao-Ling Chen, Hsueh-Yun Lee & Jing-Ping Liou. Tubulin inhibitors: a patent review. Expert Opin. Ther. Patents. 2014. 24, 69–88.
3. Drug Discovery from Natural Products, Royal Society of Chemistry, 2012.

### Информационные справочные системы:

— База данных белковых структур (PDB) <https://www.rcsb.org/>

### Материально-техническая база:

Занятия проводятся в аудитории, оснащенной доской для записи мелом или маркером, некоторые занятия проводятся в аудитории, оснащенной мультимедийным экраном.

11. Язык преподавания – русский

12. Преподаватели:

*Доктор химических наук, профессор Зефирова Ольга Николаевна, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, e-mail: [olgaz@med.chem.msu.ru](mailto:olgaz@med.chem.msu.ru)*

*Кандидат химических наук, ассистент Зефилов Николай Алексеевич, кафедра  
медицинской химии и тонкого органического синтеза МГУ имени М.В. Ломоносова, e-mail:  
kolaz92@med.chem.msu.ru*

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

1. Образцы домашних заданий

а) Образец вопросов домашнего задания для лекции-дискуссии:

1. Чем аналоги Рипостатина с укороченным и насыщенным ациклическим монотерпеноидным фрагментом могут быть лучше с точки зрения лекарственных свойств?
2. Предложите способ введения метокси- или этокси- группы в положение 2 эстрадиола.
3. Предложите способ введения гидроксильной группы в кольцо С стероидного фрагмента, используемого для получения конъюгата эстрадиола с таксолом.
4. В чем заключалась идея создания молекулы бис-подофиллотоксина с дисульфидным мостиком?

б) Образец итогового домашнего задания:

Аспирант готовит и представляет доклад о создании конкретного лекарственного препарата, выпущенного на рынок в последние 20 лет. В докладе особый акцент делается на рациональности использованных приемов поиска и оптимизации структурного прототипа.

2. Вопросы для промежуточной аттестации – зачета

***Теоретические вопросы:***

1. Основные этапы конструирования лекарственных препаратов. Соединение- лидер и стратегии его поиска.
2. Фармакофор и фармакофорная модель.
3. Понятие об агонистах и антагонистах рецепторных белков и общие подходы к созданию их структур. Примеры модификации структуры любого нейромедиатора с целью создания структуры агониста или антагониста соответствующих рецепторов.
4. Особенности химической структуры и механизм действия ионофоров и каналобразующих соединений. Синтетические аналоги природных ионофоров.
5. Рациональные подходы к созданию структур лекарственных веществ, взаимодействующих с ДНК: интеркаляторы и алкилирующие агенты.
6. Изменение структуры разрабатываемого вещества с целью улучшения его фармакокинетических характеристик.
7. Изменение структуры разрабатываемого вещества с целью уменьшения его токсикологического профиля.
8. Принципы создания структур веществ с противовирусной активностью.
9. Биологические мишени и принципы создания структур противораковых препаратов.
10. Биологические мишени и принципы создания структур антибактериальных препаратов.
11. Биологические мишени и принципы создания структур анальгетических препаратов.
12. Биологические мишени и принципы создания структур гормоноподобных препаратов.
13. Принципы создания структур антигистаминных препаратов.
14. Твердофазный и жидкофазный параллельный синтез. Примеры применения в аналоговом синтезе.
15. Гомологические серии. Биологическая активность в гомологических сериях.
16. Серии винилогов и бензологов. Синтетические методы введения групп- винилогов.

17. Трансформация колец. Циклические и «открытые» аналоги. Реорганизация циклических систем (расширение и сужение циклов).
18. Методы ограничения конформационной подвижности молекулы. Примеры.
19. Эмпирические правила биоизостерической замены.
20. Пептидомиметики и стратегии их создания.
21. Пролекарства и биопредшественники. Группировки-носители в пролекарствах.
22. Двойные лекарства. Подходы к их созданию. Примеры.
23. Оптическая изомерия и физиологическая активность
24. Примеры использования терпенов для целей медицинской химии.
25. Приемы модификации и функционализации стероидного скелета в ходе создания гормональных препаратов и соединений с противоопухолевой активностью.
26. Подходы к функционализации подофиллотоксина.
27. Подходы к функционализации и модификации основного скелета комбретастина А-4. Варианты решения проблемы изомеризации комбретастина А-4.
28. Подходы к функционализации и модификации основного скелета таксола.
29. Примеры модификации и функционализации алкалоидов морфинановой группы. Примеры модификации и функционализации алкалоидов аймалина, эпibatидина, кокаина, атропина.
30. Подходы к функционализации и модификации основного скелета винбластина и лигандов винбластинного домена. Подходы к функционализации и модификации основного скелета колхицина и носкапина.
31. Особенности модификации углеводов, жирных кислот и аминокислот для целей медицинской химии.
32. Примеры модификации пептидных фрагментов и витаминов для целей медицинской химии.

**Задача:**

Аспирант продумывает варианты модификации заданной преподавателем структуры соединения-лидера для улучшения его свойств как потенциального лекарства, а также синтетическую схему получения одного из предложенных аналогов (или его фрагмента).

**Методические материалы  
для проведения процедур оценивания результатов обучения**

Зачет проходит письменно и включает в себя два теоретических вопроса и одну задачу. Уровень знаний аспиранта по каждому вопросу оценивается на «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно». В случае если на все вопросы был дан ответ, оцененный не ниже, чем «удовлетворительно», и при условии выполнения всех домашних заданий, аспирант получает общую оценку «зачтено».

<b>ШКАЛА И КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)</b>				
<b>Оценка Результат</b>	<b>Незачёт (2)</b>	<b>Зачёт (3)</b>	<b>Зачёт (4)</b>	<b>Зачёт (5)</b>
<b>Знания</b>	Отсутствие базовых знаний о приемах молекулярного дизайна лекарственных веществ	Общие, но неглубокие знания о приемах молекулярного дизайна лекарственных веществ, содержащие пробелы	Общие, но не структурированные знания о приемах молекулярного дизайна лекарственных веществ	Сформированные систематические знания о приемах молекулярного дизайна лекарственных веществ
<b>Умения</b>	Отсутствие умения применять приемы молекулярного дизайна лекарственных веществ для решения научных задач	В целом успешное, но не систематическое умение применять приемы молекулярного дизайна лекарственных веществ для решения научных задач	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение применять приемы молекулярного дизайна лекарственных веществ для решения научных задач (допускает неточности принципиального характера)	Успешное и систематическое умение применять приемы молекулярного дизайна лекарственных веществ для решения научных задач
<b>Навыки (владения)</b>	Отсутствие навыков прогнозирования путей оптимизации структур соединений-лидеров	Наличие навыков оптимизации структур соединений лидеров, не всегда верно используемых	В целом, сформированные навыки оптимизации структур соединений-лидеров, но не в активной форме	Сформированные навыки прогнозирования путей оптимизации структур соединений-лидеров, применяемые при решении задач