

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

УТВЕРЖДАЮ

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



/С.Н. Калмыков/

«30» августа 2019 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)

Методы органической и медицинской химии в оптимизации структурных прототипов лекарств

Уровень высшего образования:
Магистратура

Направление подготовки (специальность):
04.04.01 Химия

Направленность (профиль) ОПОП:
Медицинская химия

Форма обучения:
очная

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

Москва 2019

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

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

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

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

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

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

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

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

Обучающийся должен

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

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

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

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

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

Лекции.

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

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

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

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

Раздел 3. Особые случаи создания аналогов соединения-лидера.

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

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

Раздел 4. Стереохимические аспекты в дизайне лекарственных веществ.

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

Семинарские занятия.

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

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

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

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

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

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

Семинар 11-12. Изучение различных способов синтеза пролекарств.

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

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

Семинар 18-19. Итоговая контрольная работа.

6. Образовательные технологии:

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

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

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

Примерный перечень видов работ, проводимых самостоятельно:

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

8. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

Основная литература

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

Дополнительная литература

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

Периодическая литература

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

Интернет-ресурсы

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

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

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

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

Промежуточный контроль успеваемости (вопросы к экзамену)

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

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

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

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

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

Общие подходы к созданию аналогов соединения-лидера.

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

Особые случаи создания аналогов соединения-лидера.

- Стратегии создания пептидомиметиков (примеры). Пептоиды.

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

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

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

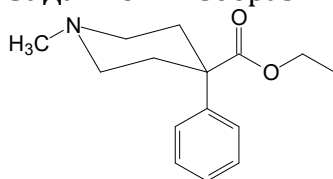
Текущей контроль успеваемости

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

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

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

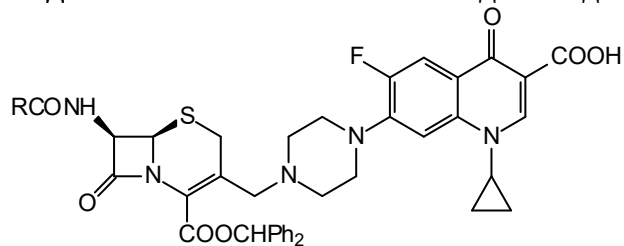
Задание 1. Изобразите структуры 1) винилога, 2) азавинилога, 3) бензолага для меперидина. Ответ поясните.



меперидин

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

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



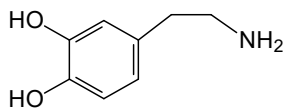
Ответ поясните.

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

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

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

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



Приведите примеры возможных пролекарств дофамина. Какова цель их создания?

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

Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения

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

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

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

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

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

Уметь: ориентироваться в многообразии биологических мишеней

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

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