

Приложение 2
к приказу ФИЦ КазНЦ РАН
от 05.12.2023 № 64-А

Разработано и рекомендовано к утверждению
Ученым советом ИОФХ им. А.Е. Арбузова -
обособленного структурного подразделения
ФИЦ КазНЦ РАН

«15» ноября 2023 г., протокол № 10

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

**«Современные методы органической химии в синтезе
физиологически активных веществ»**

Уровень высшего образования
Подготовка кадров высшей квалификации

СОДЕРЖАНИЕ

1. Виды учебной деятельности, способ и формы ее проведения, трудоемкость дисциплины.
2. Перечень планируемых результатов обучения.
3. Место дисциплины в структуре образовательной программы.
4. Содержание дисциплины.
5. Учебно-тематический план занятий.
6. Формы текущего контроля, критерии оценки.
7. Перечень учебной литературы и ресурсов сети "Интернет", необходимых для освоения дисциплины.
8. Описание материально-технической базы, необходимой для освоения дисциплины.

1. ВИДЫ УЧЕБНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ, СПОСОБ И ФОРМЫ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ, ТРУДОЕМКОСТЬ ДИСЦИПЛИНЫ

Виды учебной деятельности: аудиторные занятия – 27 часов, самостоятельная работа – 92 часа, зачет - 1 час, всего – 120 часов.

Форма проведения аудиторных занятий – лекции, семинары и консультации.

В рамках часов самостоятельной работы по указанию преподавателя аспиранты прорабатывают темы и осваивают теоретические вопросы, излагаемые в лекционном курсе, а также самостоятельно изучают другие вопросы программы.

Формой итогового контроля является зачет.

2. ПЕРЕЧЕНЬ ПЛАНИРУЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОБУЧЕНИЯ

В результате освоения дисциплины выпускник должен

Знать:

- Основные химические реакции, лежащие в основе синтеза лекарственных веществ.
- Наиболее важные типы и механизмы органических реакций, и основные перегруппировки в органических соединениях.
- Методы введения и удаления защитных групп.
- Современные концепции, лежащие в основе создания малых молекул и их химических библиотек, полезных для открытия лекарств.
- Основные подходы к аналоговому синтезу (в том числе стереоселективному, комбинаторному, DOS) физиологически активных веществ, включая пептидомиметики, пролекарства и двойные лекарства.

Владеть:

- Навыками подбора правильных условий для данной химической реакции.
- Методикой синтеза и подходами к получению новых органических соединений с заданными свойствами.
- Базовыми навыками дизайна структур лекарственных веществ.

- Теоретическими приемами, касающимися создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ.
- Навыками поиска, критического анализа, обобщения и систематизации научной информации, постановки целей исследования и выбора оптимальных путей и методов синтеза лекарственных препаратов.

Уметь:

- Реализовывать схемы синтеза потенциальных физиологически активных веществ.
- Ориентироваться в многообразии реагентов, применяемых для осуществления конкретного превращения.
- Выбирать подходящие защитные группы для осуществления запланированного синтеза.
- Проводить обработку экспериментальных данных, обобщать полученные результаты.
- Разрабатывать стратегии получения аналогов соединения-лидера комбинаторными методами и на основе эмпирической структурной аналогии, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, пептидомиметиков и двойных лекарств.
- Анализировать научную литературу с целью выбора направления и методов синтеза, применяемых в исследовании по теме выпускной квалификационной работы, самостоятельно составлять план исследования

3. МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ

Дисциплина «Современные методы органической химии в синтезе физиологически активных веществ» является элективной и/или факультативной дисциплиной и включена в Блок «Образовательная компонента» основных профессиональных образовательных программ высшего образования – программ подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по научным специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия, 1.4.9. Биоорганическая химия. Обучение планируется на втором и/или третьем курсе (определяется индивидуальным учебным планом аспиранта).

Данная дисциплина базируется на знаниях и умениях, выработанных при прохождении общих профессиональных курсов «Органическая химия», «Неорганическая химия» в рамках магистерской программы образования или специалитета.

4. СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

Основу дисциплины составляют описание способов осуществления различных химических превращений, используемых в современном органическом синтезе в создании лекарственных веществ, в том числе прототипов лекарственных веществ – соединений лидеров. Слушатели знакомятся с разнообразными подходами к аналоговому синтезу физиологически активных веществ -

стереоселективному, комбинаторному, DOS. Важный раздел составляет описание базовых приемов оптимизации соединения-лидера. Заключительное итоговое занятие будет посвящено обсуждению на основе презентации и краткого доклада обзора литературы по статьям за последние 2-3 года из новейших номеров журналов по медицинской химии в соответствии с темой научного исследования аспиранта с выполнением дополнительных заданий по выбору оптимальных путей синтеза, анализу закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера. **Цели и задачи освоения дисциплины** - формирование представлений об основных современных подходах с использованием методов органической химии к созданию новых лекарственных веществ.

5. УЧЕБНО-ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН ЗАНЯТИЙ

№ п/п	Наименование темы	Аудит. занятия	Самост. работа	Всего часов
1	Введение. Стратегическая и практическая роль органического синтеза в медицинской химии. Современные концепции, лежащие в основе создания малых молекул и их химических библиотек, полезных для открытия лекарств. Структурные особенности и классификация малых молекул.	1	3	4
2	Основные понятия органической химии. Основные химические реакции, лежащие в основе синтеза лекарственных веществ. Оптимизация классических и разработка новых синтетических методов.	2	4	6
3	Защита функциональных групп. Защита ОН-группы, NH ₂ -группы, С-Н связей в алкинах, карбонильной и карбоксильной группы. Способы удаления защитных групп. Принципы ортогональной стабильности и модулированной лабильности.	2	6	8
4	Реакции кросс-сочетания. Кросс-сочетания, опосредованные палладием: применение в DOS и в комбинаторном синтезе. Другие металлоопосредованные реакции кросс-сочетания и их применение. Метатезис олефинов. Реакции, катализируемые Ni, Cu, Fe, Au.	2	8	10

5	Реакции циклоприсоединения. Реакции [2+2], [3+2], [4+2], [5+2] цикло-присоединения, внутримолекулярные примеры реакции циклоприсоединения; реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в синтезе четырех-, шести-, пятичленным гетероциклам. Достижения в области твердофазных реакций циклоприсоединения для синтеза гетероциклических соединений. Сигматропные перегруппировки. Перегруппировки Коупа, Кляйзена и Виттига. Электроциклические реакции.	2	10	12
6	Многокомпонентные реакции (MCR) синтезе биоактивных соединений. Основные характеристики. Многокомпонентные реакции на основе изоцианидов (IMCR) и многокомпонентные реакции без изоцианидов (NIMCR). Принципы "зеленой химии" в сочетании с многокомпонентными реакциями. Примеры синтеза.	2	8	10
7	Активация С-Н связи. Реакции функционализации С-Н связи, катализируемые переходными металлами. Реакционные многообразия и общие управляемые принципы селективности. Реакции замещенного ароматического кольца по связи С-Н с заместителем. Принципы функционализация поздней стадии (Late-stage functionalizations - LSF) в дизайне лекарственных соединений.	2	8	10
8	Реакции гомолитического алкилирования. Сдваивание биологически активных центров фармакофоров метиленовыми и открытыми полиметиленовыми цепочками.	2	5	7
9	Фотохимические реакции в синтезе биоактивных соединений. Фотоокислительный катализ.	2	6	8
10	Основные подходы к синтезу металлосодержащих лекарственных препаратов. Методы синтеза лекарственных препаратов, в состав которых входит атом металла.	2	8	10

11	Стратегии создания пептидомиметиков. Темплатный подход. Особенности дизайна библиотеки пептидомиметиков.	2	7	9
12	Оптимизация лекарств: расширение структуры и вариация размера кольца. Оптимизация гидрофильных и гидрофобных свойств. Маскировка полярных функциональных групп для уменьшения полярности. Варьирование гидрофобных заместителей. Изменение N-алкильных заместителей, ароматических заместителей для изменения рКа	2	6	8
13	Пролекарства. Сложные эфиры в качестве пролекарств. N-метилованные Группировки-носители в пролекарствах и их направленная модификация (примеры модификации по гидроксид-, карбоксид-, карбамид-, амино-, имино- и амидной группам). Циклизация биопрекурсоров в активное вещество. Подход Бодор. Направленность действия лекарственных препаратов (адресность доставки к мишени).	2	7	9
14	Биоизостеры галогенов, гидроксидов, карбоксильной группы и др. Темплаты. Подходы в определении подобия темплатов.	2	6	8
	ЗАЧЕТ	1	-	1
ВСЕГО		28	92	120

6. ФОРМЫ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ, КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

6.1. Итоговый контроль: формой итогового контроля по дисциплине является Зачет.

Зачет включает обсуждение на основе презентации и краткого доклада обзора литературы по статьям за последние 2-3 года из новейших номеров журналов по медицинской химии в соответствии с темой научного исследования аспиранта с выполнением дополнительных заданий по выбору оптимальных путей синтеза, определению основных типов органических реакций из представленного доклада, анализу закономерностей «структура – активность» в рядах аналогов соединения-лидера.

6.2. Критерии оценки итогового контроля:

Оценка	Требования к знаниям и критерии выставления оценок:
зачтено	Аспирант при ответе демонстрирует знание тем учебной дисциплины, владеет основными понятиями и терминами, знает особенности развития соответствующей области науки, имеет представление о специфике объектов исследований. Информирован о современных направлениях работ, ознакомлен с содержанием основных литературных источников, способен делать анализ проблем и наметить пути их решения.
не зачтено	Аспирант демонстрирует плохое знание большей части основного материала в соответствующей области науки. Не информирован или слабо разбирается в проблемах, и не в состоянии наметить пути их решения.

При выборе аспирантом дисциплины «Современные методы органической химии в синтезе физиологически активных веществ» в качестве элективной, зачет по дисциплине является допуском к промежуточной аттестации – кандидатскому экзамену по специальной дисциплине.

7. УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

7.1. Литература

1. Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. Медицинская химия (medicinal chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов. Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. - 2000. - Т. 41, № 2. - С. 103-108. <http://www.chem.msu.ru/rus/vmgu/001/43.pdf>
2. Зефирова О.Н., Балакин К.В., Красавин М.Ю., Палюлин В.А., Поройков В.В., Радченко Е.В., Салахутдинов Н.Ф., Спасов А.А., Фисенко В.П., Бачурин С.О. Глоссарий русскоязычных терминов в медицинской химии. Известия АН. Сер. Хим. 2019. - №12. - С. 2381.
3. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: МЕДпресс-информ, 2008.- 616с.
4. Смит В.А., Дильман А.Д. Основы современного органического синтеза. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2020. - 750 с.
5. Милаева Е.Р. Неорганическая медицинская химия. – М.: Издательский Дом МГУ, 2020. 224 с.
6. Травень В.Ф. Органическая химия. учеб. пособие для вузов: в 3-х т.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.
7. Илиел Э., Вайлен С., Дойл М. Основы органической стереохимии: учебное издание, пер. с англ. З. А. Бредихиной; под ред. А. А. Бредихина. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. - 703 с.

8. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. под ред. М. А. Юровской. - М. : Мир, 2012. - 728 с.
9. Юровская М.А. Химия ароматических гетероциклических соединений. - М. : Бином. Лаб. знаний, 2015. - 208 с.
10. Тюкавкина Н.А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. Биоорганическая химия. - М : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 416 с.
11. Galloway W., Isidro-Llobet A., Spring D. Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. Nat. Commun. – 2010. – Vol. 80. <https://doi.org/10.1038/ncomms1081>.
12. Curti C., Battistini L., Sartori A., Zanardi F. New Developments of the. Principle of Vinylogy as Applied to π Extended Enolate-Type Donor Systems. Chem. Rev. – 2020. – Vol.120. - P. 2448–2612. <https://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00481>
13. Wuts P.G.M. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition. John Wiley & Sons. 2014.
14. Wermuth C.G. Chapter 14 - Molecular Variations in Homologous Series: Vinylogues and Benzologues. The Practice of Medicinal Chemistry (Third Edition). 2008. – P. 273. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374194-3.00014-7>
15. Graebin C.S., Ribeiro F.V., Rogerio K.R., Kummerle A.E. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review. Curr Org Synth. 2019. - Vol.16 (6). P. – 855. DOI: 10.2174/1570179416666190718153703.
16. Younus H., Hameed A., Uroos M., Salar U., Rana S., Khan K.M. Multicomponent reactions (MCR) in medicinal chemistry: a patent review (2010-2020). Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2021. - Vol. 31. P. 267. DOI: 10.1080/13543776.2021.1858797
17. Cernak T., Dykstra K.D., Tyagarajan S., Vachal P., Krskab S.W. The medicinal chemist's toolbox for late-stage functionalization of drug-like molecule. Chem. Soc. Rev. 2016. – Vol.45. – P. 546-576. <https://doi.org/10.1039/C5CS00628G>

7.2. Дополнительная литература

1. Corey E. J., Kürti L., Czakó B. Molecules and Medicine. New York: Wiley, 2007. – 272 p.
2. Граник В.Г. Основы медицинской химии. М.: Вузовская книга, 2001. – 384 с.
3. The Practice of Medicinal Chemistry. 3rd Edition. Ed. Wermuth C. London: Academic Press, 2008. – 941 p.
4. Ли Дж.Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. Москва. «БИНOM». 2006.
5. Титце Л., Браше Г., Герике К. Домино-реакции в органическом синтезе. пер. с англ. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2010. – 671 с.
6. Смит М., Органическая химия Марча. Реакции, механизмы, строение: в 4 т. М. : Лаборатория знаний, 2020.

7. Maclean D., Baldwin J.J., Ivanov V.T., Kato Y., Shaw A., Schneider P., Gordon E.M. Glossary of terms used in combinatorial chemistry. IUPAC, Pure Appl. Chem. 1999. Vol. 71, P. 2349. <http://publications.iupac.org/pac/1999/pdf/7112x2349.pdf>
8. Wallace T. Drug Discovery https://www.stereolectronics.org/webDD/DD_home.html
9. Nicolaou K. C. Advancing the Drug Discovery and Development Process. Angew. Chem. 2014, 126, 9280 – 9292. DOI: 10.1002/ange.201404761

7.3. Электронные ресурсы

- Электронная платформа издательства American Chemical Society - <http://www.pubs.acs.org>
- <https://pubs.acs.org/journal/jmcmar> - Journal of Medicinal Chemistry
- Электронная платформа издательства Taylor&Francis - <http://www.informaworld.com>
- Электронная платформа издательства - [http:// www.scitation.aip.org](http://www.scitation.aip.org)
- Электронная платформа издательства Royal Society of Chemistry - <http://www.rsc.org>
- Электронная платформа издательства WILEY-BLACWALL - <http://www.interscience.wiley.com>
- Электронная платформа издательства SPRINGER - <http://www.springerlink.com>
- Платформа научной электронной библиотеки e-Library.ru - <http://www.elibrary.ru>
- CAS SciFinder <https://www.cas.org/products/scifinder>
- Электронная платформа издательства Elsevier - <http://www.sciencedirect.com>
- Organic Chemistry Portal - <https://www.organic-chemistry.org>

8. ОПИСАНИЕ МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ БАЗЫ, НЕОБХОДИМОЙ ДЛЯ ОСВОЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Аудиторные занятия, самостоятельная работа по освоению дисциплины и подготовка к сдаче зачета и кандидатского экзамена проводятся в специальных помещениях (читальный зал научной библиотеки, лабораторные комнаты), оборудованных мебелью (столы, стулья), компьютерами с доступом к сети Интернет, демонстрационным оборудованием.