

АННОТАЦИЯ РАБОЧЕЙ ПРОГРАММЫ ДИСЦИПЛИНЫ «ПРОБЛЕМЫ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

1. Планируемые результаты обучения по дисциплине.

В результате освоения дисциплины у студента должны быть сформированы следующие компетенции:

ОК-2 готовностью действовать в нестандартных ситуациях, нести социальную и этическую ответственность за принятые решения;

ОПК-3 способностью реализовать нормы техники безопасности в лабораторных и технологических условиях;

ПК-6 способностью определять и анализировать проблемы, планировать стратегию их решения, брать на себя ответственность за результат деятельности.

В результате освоения дисциплины обучающийся должен:

• Знать:

- фундаментальные основы теоретической органической химии, являющиеся базисом для изучения строения и реакционной способности органических соединений;
- важнейшие продукты органического синтеза и их практическое применение;
- взаимное влияние атомов в молекулах органических соединений;
- связь пространственного строения с биологической активностью;
- методы исследования органических соединений;
- важнейшие классы органических соединений, способы получения, основные и специфические реакции.

• Уметь:

- идентифицировать основные классы органических соединений;
- дать оценку основных химических свойств каждого класса соединений;
- установить взаимосвязь важнейших классов органических соединений;
- дать практические рекомендации по применению определенного соединения;
- - освоить приемы ведения сложного эксперимента - сборка прибора, выполнения синтеза, выделения и очистка полученного препарат;
- - самостоятельно работать с учебной, научной и справочной литературой; вести поиск и делать обобщающие выводы;
- применить приобретенные навыки и умения в дальнейшей профессиональной деятельности по избранной специальности

• Знать и уметь:

- все имеющиеся данные по реакционной способности определенного класса соединений и практически применить для каждого конкретного вещества;
- определять в смесях индивидуальное органическое соединение, основываясь на его качественных реакциях функциональных групп;
- применить полученные навыки экспериментальной органической химии при получении, изучении новых органических соединений

2. Место дисциплины в структуре ОПОП.

Б1.В.ДВ.1.2 Вариативная часть. Обязательные дисциплины. Дисциплины по выбору.

Предмет «Проблемы синтеза лекарственных средств» тесно связан с такими дисциплинами как неорганическая и органическая химия, фармакология, биология, медицина и требует начальных знаний в этих областях.

3. Содержание дисциплины:

Общая часть. Основные определения, история предмета и методология создания новых лекарственных средств. Введение Необходимость предмета «Синтез лекарственных веществ» - политический, социальный и медицинский аспекты. Понятия «лекарство», «субстанция», «лекарственная форма». Место предмета в системе естественных наук: взаимосвязь с неорганической и органической химией, биологией, физиологией, рецепторологией, фармакологией, медицинской химией и медициной.

Краткая история создания лекарственных препаратов (основные этапы) Донаучная стадия – случайное нахождение лекарственных веществ. Конец 19 – первые годы 20 века – начало эры синтетических лекарств – хлороформ, эфир, нитроглицерин, аспирин. Синтез адреналина и открытие природы нервного возбуждения. Синтез барбитуратов. 20-е годы – инсулин, открытие медиаторной роли ацетилхолина. 30-е годы – синтез сульфаниламидов – начало химиотерапии бактериальных инфекций. 40-е годы – открытие антибиотиков. Пенициллин. 50-е годы – введение в медицинскую практику психотропных веществ. 60-е годы – бензодиазепиновые транквилизаторы. Открытие роли простагландинов. 70-е годы – открытие и синтез энкефалинов и эндорфинов. 80-е – 90-е годы – фторхинолоны – новый класс антибактериальных лекарственных препаратов.

Современные принципы создания лекарственных веществ Скрининг и его разновидности (экстенсивный, случайный, высокопроизводительный, машинный). Модификация уже известных лекарств. Биоизостеризм. Введение фармакофорных групп.

Принцип молекулярного моделирования – использование данных о взаимодействии лекарственного вещества с рецептором. Концепция антиметаболитов.

Стратегия пролекарств.

Последовательность поиска лекарственного средства. Понятия: мишень действия Принцип функциональной геномики и протеомики физиологически-активного вещества (target), активное вещество (hitcompound), соединение-лидер (leadcompound), ФАВ-кандидат (drug-candidat), лекарственное соединение (clinical-candidat), лекарство.

Комбинаторная химия – новая методология органического синтеза в получении лекарственных веществ. Основные понятия комбинаторного синтеза: определение, цели. Комбинаторные библиотеки. Жидкофазный и твёрдофазный комбинаторный синтез. Преимущества и недостатки каждого. Основы твёрдофазного синтеза. Понятия «полимерная подложка», «линкер». Примеры синтезов на полимерной подложке: получение библиотек полипептидов и бензодиазепинов. Методы параллельного синтеза: процедура

“teabags” (чайные пакетики Хоугтона), автоматический синтез, фотолитография. Планирование комбинаторного синтеза. Понятия «Скаффолд» (Scaffold), «виртуальная библиотека». Дизайн комбинаторной библиотеки. «Хорошие» и «плохие» скаффолды. Правила Липински. Выбор заместителей для придания веществу (базовому фрагменту) нужных фармако-кинетических свойств – водорастворимости, липофильности, сродства к определённым рецепторам, пролонгированности действия (примеры).

Молекулярный дизайн лекарственных средств.

Привилегированные структуры – новый подход к открытию биологически активных соединений. Определение, происхождение термина, причины существования. Полезность применения концепции привилегированных структур. Типы привилегированных молекулярных структур и препараты на их основе: ряды бифенила, арилпиперидина, дигидропиперидина, оксопиримидина, орилпиперазина, индола, бензофурана, бензотиофена, бензимидазола, пурина, бензопирана, изохинолинахиназолинона 1,4-Бензодиазепина.

Модификация соединения-лидера Вариации структуры в сериях гомологов - влияние длины полиметиленовой цепочки на биоактивность. Виды кривых зависимости активности от длины углеводородной цепи. Молекулярные вариации структуры путём изостерической замены. Понятия изостеризма – определения Алена, Лэнгмюра, Эрленмейера. Современные представления об изостеризме и биоизостеризме. Наиболее встречающиеся изостерические модификации - замена одно-, двух-, и трёхвалентных атомов или групп, замена колец, обмен групп с одинаковой полярностью, инверсия функциональных групп. Причины эффективности биоизостерических замен – их связь со структурными и электронными параметрами и параметрами растворимости. Молекулярные вариации структуры, основанные на трансформации цикла. Аналоговый, разъединительный и соединительный подходы (примеры). Идентичные и неидентичные двойные лекарства (Twindrugs) – определения и примеры. Стратегия молекулярного дизайна. Правила минимальной модификации, биологической логики, структурной логики, выбора заместителей, лёгкого органического синтеза, минимизации количества хиральных центров, фармакологической логики

Синтез современных лекарственных препаратов. Классификация лекарственных веществ. Основные болезни человека и ведущие группы лекарств на современном фармацевтическом рынке.

Алифатические соединения (*Алкилгалогениды* – средства для наркоза. Производные азотистых ипритов – противораковые вещества. Циклофосфан и трофосфамид. *Аминоспирты*. Ацетилхолин и холиномиметики. Механизм передачи нервного импульса. *Альдегиды и карбоновые кислоты*. Формальдегид и уротропин. Витамин F. Простагландины. *Аминокислоты*. Синтезы глицина, метионина и витамина U, D,L-глутаминовой кислоты. γ-Аминомасляная кислота и её производные. Синтез пантогама. *Полипептиды*: грамицидин, энкефалины и эндорфины – эндогенные агонисты опиатных рецепторов. *Алициклические соединения*. Циклопропан. Промышленный синтез

витамина А. Стероидные гормоны. Синтез эстрогена. Противовирусные препараты ряда адамантана – мидантан и ремантадин.

Ароматические соединения. *Арилалкиламины* – психостимуляторы, антибиотики и гормоны. Синтезы фепранона, эфедрина, левомецитина адреналина и норадреналина. Препараты ряда *диарилметана*. «Магическая» фармакофорная группа. Антиаллергические средства – димедрол и терфенидин. Метадон – анальгетик и антидот героина. Антипаркинсонический препарат циклодол. Производные *салициловой кислоты*. Аспирин. *п-Аминосалициловая кислота* (ПАСК). *Аминофенолы*. Парацетамол. Ряд *п-аминобензойной кислоты*. Новокаин и дикаин. Производные *п-аминобензолсульфокислоты* (*сульфаниламиды*). Механизм действия и методы синтеза на примере сульфодимезина и норсульфазола. Производные *нафталина*. Синтез противогрибкового препарата ламизила

Гетероциклические соединения. Роль гетероциклов в организме и значение среди лекарственных средств Трёхчленные гетероциклы. *Азиридины и оксираны* – алкилирующие противораковые агенты: третамин и тероксирон. Четырёхчленные гетероциклы (*β -лактамы антибиотиков*). Пенициллины. История пенициллина – открытие, установление структуры, синтез и механизм действия. Цефалоспорины. Отличие от пенициллинов. Примеры препаратов. Пятичленные гетероциклы. Антибактериальные *нитрофураны* – синтез на примере фурациллина. Противоязвенный препарат ранитидин (зантак). *Имидазольные* и *тиазольные* аналоги зантак – циметидин и фамотидин как пример биоизостеризма. Производные *пиррола* и их биологическое значение. Ноотропные препараты ряда *пирролидона* – пирацетам, этирацетам. Поли-*N*-винилпирролидон – синтез и применение в медицине. Антигипертензивные препараты каптоприл и эналаприл. Производные *индола*. Серотонин и его роль в организме. Производные серотонина мексамин и мелатонин – синтез из триптофана. Получение индометацина. Индольные алкалоиды. **LSD** и его синтетические аналоги. Производные *пиразолина*, их историческая роль в синтезе лекарственных препаратов. Получение анальгина. Ряд *имидазола*. Гистамин и его роль в организме. Антипротозойный препарат метронидазол. Клофелин. Дибазол. Производное *тиазола* тиамин (витамин В₁). Шестичленные гетероциклы. Производные *1-бензопирана*. Витамины группы Е (токоферолы). Антикоагулянт варфарин. Соединения ряда *пиридина*, их фармакологическое значение. Никотиновая кислота (витамин В₅). Кардиамин. Противотуберкулёзные препараты изониазид и фтивазид. Противоязвенный препарат омепразол (лосек). Анальгетики и транквилизаторы *пиперидинового* ряда. Принцип упрощения структуры морфина. Правило Беккета – Кейси. Синтезы промедола и фентанила. 4-Гидрокси-4-арилпиперидины как транквилизаторы. Галоперидол и родственные соединения. Производные *хинолина* – антималярийные препараты. 1,4-Дигидропиридины как антигипертензивные препараты. Фелодипин и нифедипин. Хинин и хлорохин. 6-*Фторхинолоны* – новый класс антимикробных веществ. Синтез на примерах

норфлоксацина и ципролета. *Изохинолины* - спазмолитики папаверин и но-шпа. Производные *пиримидина*.

Барбитураты – фенobarбитал и бензонал. Фторурацил и фторафур – противораковые агенты. Препараты против СПИДа – производные тимидина. Ряд *бензотиазина* – протривоопухолевый препарат пироксикам. Производные *фенотиазина* как нейролептики. Синтез на примере аминазина

Семичленные гетероциклы. *Дибензазепины* как антидепрессанты. Общая схема синтеза. Структура amitриптилина как пример биоизостеризма. *1,4-Бензодиазепины*. Структурные фрагменты, обуславливающие их биологическую активность. Синтез элениума как пример случайного открытия нового класса физиологически активных веществ. Общий метод синтеза 1,4-бензодиазепинов на примере получения феназепама

Заключение. Перспективы получения новых лекарственных веществ – выявление причин болезней, идентификация молекулярных мишеней и направленный синтез физиологически активных препаратов. Использование комплексного подхода к нахождению и получению лекарств

4. Объем дисциплины: 6 зачетных единиц.

5. Форма промежуточной аттестации: экзамен.

6. Разработчик: д.х.н., профессор кафедры органической химии В.Т. Абаев