

Программа утверждена на заседании
Ученого Совета химического факультета
Протокол № 4 от 29 мая 2014 г.

Рабочая программа дисциплины (модуля)

1. Наименование дисциплины (модуля): **Методы синтеза физиологически активных веществ с гетероциклическими фрагментами**

Цели освоения дисциплины: формирование углубленных представлений о методах синтеза физиологически активных веществ, содержащих гетероциклические фрагменты.

Задачи освоения дисциплины:

- 1) Формирование представлений об основных подходах к синтезу физиологически активных веществ, содержащих разнообразные гетероциклические фрагменты, методах их модификации.
- 2) Формирование представлений о базовых приемах оптимизации соединения-лидера с учетом того, что одни и те же фармакологические эффекты можно получить с помощью нескольких лекарственных препаратов, содержащих абсолютно разные гетероциклические фрагменты и имеющие различные механизмы действия.

2. Уровень высшего образования аспирантура.

3. Направление подготовки: 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) 02.00.16 Медицинская химия.

4. Место дисциплины (модуля) в структуре ООП: вариативная часть ООП, блок «Дисциплины (модули)»

5. Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников)

Формируемые компетенции (код компетенции)	Планируемые результаты обучения по дисциплине (модулю)
УК-1 способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерированию новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	З1 (УК-1) ЗНАТЬ: методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении исследовательских и

	<p>практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.</p> <p>В2 (УК-1) ВЛАДЕТЬ: навыками критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.</p>
УК-2 способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки	З1(УК-2) ЗНАТЬ: методы научно-исследовательской деятельности.
ОПК-1 способность самостоятельно осуществлять научно-исследовательскую деятельность в соответствующей профессиональной области с использованием современных методов исследования и информационно-коммуникационных технологий	У1 (ОПК-1) УМЕТЬ: выбирать и применять в профессиональной деятельности экспериментальные и расчетно-теоретические методы исследования.
ПК-14 способность к самостоятельному проведению научно-исследовательской работы и получению научных результатов, удовлетворяющих установленным требованиям к содержанию диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук по направленности (научной специальности) 02.00.16 Медицинская химия	<p>З1 (ПК-14) Знать современные подходы к стереоселективному синтезу физиологически активных веществ с гетероциклическим фрагментом</p> <p>У1 (ПК-14) Уметь разрабатывать стратегии получения аналогов веществ-бестселлеров, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, содержащих различные гетероциклические фрагменты</p> <p>В1 (ПК-14) Владеть навыками создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент</p>

6. Объем дисциплины (модуля) в зачетных единицах с указанием количества академических или астрономических часов, выделенных на контактную работу обучающихся с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающихся:

Объем дисциплины (модуля) составляет 3 зачетных единицы, всего 108 часов, из которых 68 часов составляет контактная работа студента с преподавателем (36 часов занятия лекционного типа, 18 часов занятия семинарского типа, 10 часов групповых и индивидуальных консультаций, 4 часа - мероприятий текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации), 40 часов составляет самостоятельная работа учащегося.

7. Входные требования для освоения дисциплины (модуля), предварительные условия.
Для того чтобы формирование данной компетенции было возможно, обучающийся должен
Знать: общий курс органической химии

8. 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 из них						Самостоятельная работа обучающегося, часы 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 рефератов.п.	Всего
Современные методы синтеза физиологически активных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент, классификации лекарственных веществ, в состав молекул которых входят гетероатомы (по природе и количеству гетеро-	6	2	0				2			4

атомов, по химической структуре, по типу (механизму) действия в организме, по типам заболеваний (нозологическим группам)										
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре пятичленные ароматические гетероциклические фрагменты с одним гетероатомом.	16	8	4				12			4
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре насыщенные пятичленные гетероциклические фрагменты.	6	2	0				2			4
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре пятичленные ароматические гетероциклические фрагменты с двумя и более гетероатомами.	8	2	2				4			4
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре шестичленные ароматические гетероциклические фрагменты с одним гетероатомом.	16	8	4				12			4
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре шестичленные арома-	14	8	2				10			4

тические гетероциклические фрагменты с двумя и более гетероатомами.										
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре насыщенные шеститчленные и семичленные гетроциклические фрагменты.	8	2	2				4			4
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре насыщенные сочлененные гетероциклические фрагменты.	12	4	4				8			4
Промежуточная аттестация, <i>зачет</i>	22						4			18
Итого	108	36	18	4	6	4	68			40

8. Образовательные технологии.

Занятия проводятся как с помощью традиционных образовательных технологий, так и с применением современных компьютерных программ.

9. Учебно-методические материалы для самостоятельной работы по дисциплине (модулю): презентации к лекционным занятиям.

10. Ресурсное обеспечение:

- Перечень основной и вспомогательной учебной литературы ко всему курсу

Основная литература

1. Конспект лекций.
2. J. Li. Heterocyclic chemistry in drug discovery, Wiley, 2013, 615 pp

3. T. Triggle. Comprehensive Medicinal Chemistry II, Wiley, 2006
4. B. Block. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Wiley, 2010
5. D.Blass. Basic Principles of Drug Discovery and Development, Wiley, 2015
6. C. Corey, C.Kurti. Molecules and Medicine, Wiley, 2007
7. D. Ward - Handbook of medicinal chemistry principles and practice, Wiley, 2015
8. Y.Hock. Drug Discovery and Evaluation Pharmacological Assays, Wiley, 2016
9. V. Maas, H.Mayer. Drug Discovery and Evaluation Safety and Pharmacokinetic Assays, Wiley, 2013
10. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений М, Мир, 2004. - 728 с.
11. Т. Джилкрист. Химия гетероциклических соединений. М "Мир" 1996г, 464 с.
12. Р.Кан, О.Дермер. Введение в химическую номенклатуру. М. "Химия", 1983.
13. О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин. Органическая химия. М.: Бином, лаборатория базовых знаний, 2004, ч.1-4.
14. А.Ф. Пожарский. Теоретические основы химии гетероциклов. М.: Химия, 1985, 280 с.
15. Д. Бартон, Д. Оллис. Общая органическая химия. - М. Химия, 1985, тт. 8,9
16. М.Дж. Нил. Наглядная фармакология: М.: ГЭОТАР–Медиа. 2008. 104 с
17. 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.

Дополнительная литература

1. T.L. Lemke, D.A. Williams. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6th edition, 2007, US: Lippincott, Williams & Wilkins, 1400 pp.
2. A.Kar. Medicinal Chemistry, Wiley, 2007
3. G.F. King - Venoms to drugs, Wiley, 2015
4. L. Krogsgaard, M.Stromgaard. Textbook of drug design and discovery, Wiley, 2010
5. U. Nielsch, U. Fuhrmann, S. Jaroch. New Approaches to Drug Discovery, Berlin : Springer New York LLC, 2016. - ISBN 978-3-319-28912-0.
6. B.G. Katzung, S.B. Masters, A.J. Trevor. Basic and Clinical Pharmacology, Wiley, 2011.

Периодическая литература

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

6. Angewandte Chemie International Edition
7. Journal of Organic Chemistry
8. Chemistry - A European Journal
9. Chemical Communications
10. Chemical Science
11. Organic Letters
12. Nature Chemistry

Для всех перечисленных изданий открыт доступ с сервера химического факультета МГУ

- Перечень используемых информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса, включая программное обеспечение, информационные справочные системы (при необходимости):

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

1. Сайт с презентациями лекций и семинаров ведущих ученых «Henry Stewart Talks Online Collections». Раздел «Drug discovery»:
2. http://hstalks.com/main/browse_series.php?j=763&c=252
3. <http://eu.wiley.com/WileyCDA/>
4. <http://www.sdf.org.uk/user-involvement/our-approach-peer-research-model/>
5. <https://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=3523>
6. <http://www.organic-chemistry.org/Highlights/>

- Описание материально-технической базы.

Занятия проводятся в учебной аудитории, оборудованной доской, компьютером, проектором. Домашние задания выполняются с использованием персональных компьютеров студентов.

11. Язык преподавания – русский

12. Преподаватели:

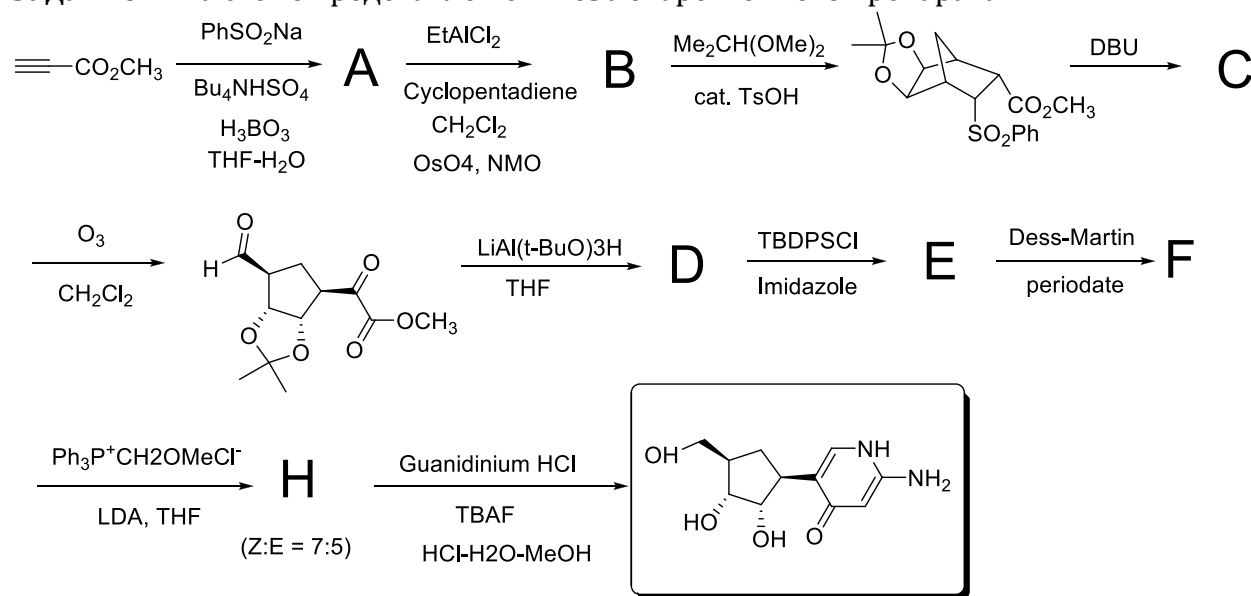
Кандидат химических наук, доцент Куркин Александр Витальевич, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru, телефоны (495)-939-22-88, (495)-939-17-14

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

1. Планируемые результаты обучения для формирования компетенций п.5 и соответствующие им критерии оценивания приведены в Приложении 1.
2. Материалы к текущей (контрольные работы, вопросы к коллоквиумам и пр.), промежуточной аттестации (вопросы к зачету)

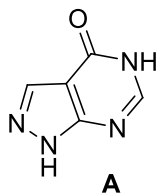
1. Образец лекционной контрольной работы.

Задание 1. На схеме представлен синтез лекарственного препарата.

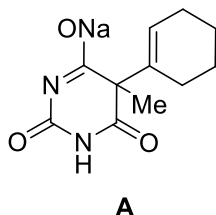


Приведите структуры соединений **A-F** (50 баллов).

Задание 2. Предложите синтез лекарственного препарата **A**. Используйте для его синтеза этиловый эфир 2-циано-3-этоксиакриловой кислоты, формамид и другие необходимые реагенты (20 баллов).



Задание 3. Предложите синтез лекарственного препарата **A**. Используйте для его синтеза циклогексанон, мочевины, цианоуксусный эфир другие необходимые реагенты (20 баллов).



Задание 4. При взаимодействии имидазо[1,5-а]пиридина с водным раствором азотистой кислоты образуется 3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол. Какой механизм этого процесса? Что образуется при взаимодействии индолизина с азотистой кислотой? (10 баллов)

2. Образец домашнего задания по разделу «Конкретные примеры приемов дизайна лекарственных веществ».

Аспирант готовит и представляет на семинаре сообщение о статье из ведущего мирового журнала, например Nature Chemistry, о синтезе нового физиологически активного вещества с гетероциклическими фрагментами. В докладе требуется описать: 1) молекулярную мишень действия создаваемого вещества, 2) происхождение структуры прототипа, 3) детальный синтез молекулы и конкретные приемы его модификации, 4) результаты биотестирования и их сравнение с известными лекарственными препаратами. Необходимо дать собственную оценку проведенному исследованию.

3. Образец домашнего задания по разделу «Конкретные примеры дизайна лекарственных веществ: от структурного прототипа к лекарству».

Аспирант готовит и представляет на семинаре доклад о создании конкретного лекарственного препарата, выпущенного на рынок в 2015-2016 годах. В докладе особый акцент делается на рациональности использованных приемов синтеза этого физиологически активного вещества с гетероциклическими фрагментом.

4. Вопросы для зачета.

1. Современные стратегии синтеза физиологически активного вещества, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты с одним гетероатомом. Концепция «мишени». Стратегия синтеза библиотеки малых молекул, поиск соединений-лидеров.
2. Основные подходы к синтезу физиологически активного вещества, содержащих один гетероатом: синтез Кнорра, синтез пирролов по Ганчу и фуранов по Фейсту-Бенари, синтез пирролов из кетоксимов и ацетиленов (реакция Трофимова), мультикомпонентный синтез аминотиофенов по Гевальду).
3. Основные пути модификации пятичленных гетероциклов, возможности введения в молекулу различных органических лигандов, в том числе фармакологически активных, а также лигандов – нейтральных молекул фармпрепаратов органической природы.
4. Указать подходы к созданию структур различных органических лигандов, содержащих индольный фрагмент (конденсированные пятичленные гетероциклические соединения): синтез оксиндолов из гидразидов кислот под действием оксида кальция (синтез Бруннера), синтез индолов по Неницеску, кислотно-катализируемая циклизация α -(ариламино)кетонов (синтез Бишлера), внутримолекулярная циклизация *o*-алкилациланилинов (синтез Маделунга), синтез Фишера.
5. Приведите возможные химические модификации лекарственных средств, содержащих индольный фрагмент, используемые в медицинской химии, с целью обеспечить доставку препарата к биологической мишени, увеличение растворимости, повышение устойчивости по отношению к гидролизу и др.), типы механизмов биологического действия лекарственных средств, содержащих пятичленный гетероциклический фрагмент с одним гетероатомом.
6. Конструирование молекул пятичленных гетероциклических структур, содержащих два и более гетероатома: синтез оксазолов из гидроксикарбонильных соединений и формамида; синтез тиазолов из α -галогенкарбонильных соединений и тиоамидов или тиомочевин; синтезы имидазолов из хлораля, аммиака и формамида; конденсацией α -аминокарбонильных соединений с тиоцианат-анионом; динитрильная конденсация в синтезе имидазолов.
7. Химические методы модификации 1,2- и 1,3-азолов – реакции с алкилирующими и ацилирующими агентами; использование *N*-ацилимидазолов в качестве ацилирующих агентов, катализ имидазолами эфиров и других ацильных производных карбоновых кислот. Особенности химической модификации имидазолов – депротонирование положения 2 в катионах имидазолия и реакции образующихся илидов с электрофильными агентами, реакции нуклеофильного замещения в производных имидазола, раскрытие имидазольного цикла.

8. Конструирование молекул шестичленных гетероциклических структур, содержащих один гетероатом: синтез из 1,3-дикарбонильных и β -енаминокрбонильных соединений, синтез пиридонов-2 по реакции Гуареши, трансформация 5-нитропиримидина под действием нитрилов, использование в синтезе лекарственных препаратов, содержащих пиридиновый фрагмент, реакции Дильса-Альдера.

9. Синтезы хинолинов: синтез Фридендера, синтез Пфитцингера, конденсация о-нитроарилбензилсульфонов с эфирами малеиновой и фумаровой кислот, синтез исходных сульфонов по реакции викариозного нуклеофильного замещения.

10. Синтезы изохинолинов: синтез Пикте-Шпенглера, циклизация ацилированных фенилэтиламина, циклизация нитрильных солей, синтезы Скраупа и Дебнера-Миллера, реакция Комба, синтез Конрада-Лимпах-Кнорра.

11. Синтезы витамина В6 – пиридоксина. Синтез пиридинового ядра по Ганчу. Методы ароматизации 1,4-дигидропиридонов. Методы модификации пиридинового фрагмента: реакции нуклеофильного замещения, окисление и восстановление, нуклеофильные трансформации пиридинового ядра, реакция Коста-Сагитуллина.

12. Конструирование молекул шестичленных гетероциклических структур, содержащих два и более гетероатома: циклизация 5-аминоимидазол-4-карбоксамидов с муравьиной кислотой или производными карбодиимида, взаимодействие 5-аминоимидазол-4-карбонитрила с тиоимидами, циклизация 5-аминоимидазол-4-карбоксамидов с имидазилхлоридом угольной кислоты, синтез Траубе, циклизация 2,5,6-аминопиримидин-2-она под действием муравьиной кислоты, циклизация диаминопиримидин-2,4-диона с мочевиной, взаимодействие диаминопиримидин-2-она с сероуглеродом.

13. Основные методы модификации препаратов, содержащих шестичленные гетероциклические фрагменты с двумя и более гетероатомами: реакции электрофильного замещения в молекуле урацила, нуклеофильное замещение в пиримидинах, реакции, идущие по ANRORC-механизму, перегруппировка Димрота.

14. Сигматропные перегруппировки их роль в синтезе физиологически активного вещества, содержащих ацилированные гетероциклические фрагменты.

Методические материалы для проведения процедур оценивания результатов обучения

Зачет проводится по билетам. В ходе сдачи зачета проверяется, в первую очередь, формирование «знаниевой» компоненты компетенций, перечисленных в п.5, а также сформированность перечисленных в п.5 умений. 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», аспирант получает общую оценку «зачтено». Ведомость приема зачета подписывается членами комиссии.

Приложение 1.

Оценочные средства для промежуточной аттестации по дисциплине «Методы синтеза физиологически активных веществ с гетероциклическими фрагментами» на основе карт компетенций выпускников

РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю)	КРИТЕРИИ ОЦЕНИВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТА ОБУЧЕНИЯ по дисциплине (модулю) и ШКАЛА оценивания					ПРОЦЕДУРЫ ОЦЕНИВАНИЯ*
	1	2	3	4	5	
З1 (УК-1) ЗНАТЬ: методы критического анализа и оценки современных научных достижений, а также методы генерирования новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях	Отсутствие знаний в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Фрагментарные знания в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Неполные знания в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Сформированные систематические знания в области теоретического описания и предсказания скоростей химических реакций в жидкой и твердой фазе.	Зачет в форме индивидуального собеседования
В2 (УК-1) ВЛАДЕТЬ: навыками	Отсутствие навыков	Фрагментарные навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по реше-	Неполные навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению исследовательских и практиче-	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы навыки	Сформированные устойчивые навыки критического анализа и оценки современных научных достижений и результатов деятельности по решению иссле-	Зачет в форме индивидуального собеседования

		нию исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.	ских задач, в том числе в междисциплинарных областях.		довательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях.	
31(УК-2) ЗНАТЬ: методы научно-исследовательской деятельности.	Отсутствие знаний о методах научно-исследовательской деятельности.	Фрагментарные знания о методах научно-исследовательской деятельности.	Неполные знания о методах научно-исследовательской деятельности.	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания о методах научно-исследовательской деятельности.	Сформированные систематические знания о методах научно-исследовательской деятельности.	Зачет в форме индивидуального собеседования
У1 (ОПК-1) УМЕТЬ: выбирать и применять в профессиональной деятельности экспериментальные и расчетно-теоретические методы исследования.	Отсутствие умений	Частично освоенное умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования	В целом успешное, но не систематическое умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования	Успешное и систематическое умение в выборе и применении экспериментальных и расчетно-теоретических методов исследования	Письменное решение задач
31 (ПК-14) ЗНАТЬ: современные подходы к стереоселективному синтезу физиологически активных веществ с гетероциклическим фрагмен-	Отсутствие знаний	Фрагментарные знания о современных подходах к стереоселективному синтезу физиологически активных	Неполные знания о современных подходах к стереоселективному синтезу физиологически активных веществ с гетероциклическим	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы знания о современных подходах к стереоселективному синтезу физиологи-	Сформированные систематические знания о современных подходах к стереоселективному синтезу физиологически	Зачет в форме индивидуального собеседования

том		веществ с гетероциклическим фрагментом	фрагментом	чески активных веществ с гетероциклическим фрагментом	активных веществ с гетероциклическим фрагментом	
У1 (ПК-14) УМЕТЬ: разрабатывать стратегии получения аналогов веществ-бестселлеров, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, содержащих различные гетероциклические фрагменты	Отсутствие умений	Частично освоенное умение разрабатывать стратегии получения аналогов веществ-бестселлеров и пролекарств с гетероциклическими фрагментами	В целом успешное, но не систематическое умение разрабатывать стратегии получения аналогов веществ-бестселлеров и пролекарств с гетероциклическими фрагментами	В целом успешное, но содержащее отдельные пробелы умение разрабатывать стратегии получения аналогов веществ-бестселлеров и пролекарств с гетероциклическими фрагментами	Успешное и систематическое умение разрабатывать стратегии получения аналогов веществ-бестселлеров и пролекарств с гетероциклическими фрагментами	ПКЗ
В1 (ПК-14) ВЛАДЕТЬ: навыками создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент	Отсутствие навыков	Фрагментарные навыки создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент обла-стях.	Неполные навыки создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент	Сформированные, но содержащие отдельные пробелы навыки создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент	Сформированные устойчивые навыки создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент	Зачет в форме индивидуального собеседования