

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

УТВЕРЖДАЮ

Декан химического факультета,
акад. РАН, профессор



/В.В. Лунин/

«30» мая 2014 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ (МОДУЛЯ)

Методы синтеза физиологически активных веществ с гетероциклическими фрагментами

Уровень высшего образования:
Подготовка кадров высшей квалификации

Направление подготовки (специальность):

04.06.01 Химические науки

Направленность (профиль) ОПОП:

Медицинская химия

Форма обучения:

очная

Рабочая программа рассмотрена и одобрена
Учебно-методической комиссией факультета
(протокол №4 от 29.05.2014)

Москва 2014

Рабочая программа дисциплины разработана в соответствии с самостоятельно установленным МГУ образовательным стандартом (ОС МГУ) для реализуемых основных профессиональных образовательных программ высшего образования по направлению подготовки 04.06.01 «Химические науки» на основе Образовательного стандарта, самостоятельно установленного МГУ имени М.В.Ломоносова (далее – ОС МГУ), утвержденного Приказом № 552 от 23.06.2014 г. по МГУ с учетом изменений в ОС МГУ, внесенных Приказом №831 по МГУ от 31.08.2015 г..

Год (годы) приема на обучение 2014/2015, 2015/2016, 2016/2017, 2017/2018,
2018/2019, 2019/ 2020

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)
СПК-3. Способность оптимизировать химические вещества и соединения-лидеры для улучшения их функциональных характеристик	Знать современные подходы к стереоселективному синтезу физиологически активных веществ с гетероциклическим фрагментом Уметь разрабатывать стратегии получения аналогов веществ-бестселлеров, а также разрабатывать стратегии создания пролекарств, содержащих различные гетероциклические фрагменты Владеть навыками создания аналогов структурных прототипов лекарственных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент

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 индивиду-

альных 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 и т.п.	Всего
Современные методы синтеза фи-	6	2	0				2			4

<p>зиологически активных веществ, содержащих гетероциклический фрагмент, классификации лекарственных веществ, в состав молекул которых входят гетероатомы (по природе и количеству гетероатомов, по химической структуре, по типу (механизму) действия в организме, по типам заболеваний (нозологическим группам))</p>										
<p>Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре пятичленные ароматические гетероциклические фрагменты с одним гетероатомом</p>	18	8	4				12			4
<p>Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре насыщенные пятичленные гетероциклические фрагменты</p>	6	2	0				2			4
<p>Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре пятичленные ароматические гетероциклические фрагменты с двумя и более гетероатомами</p>	8	2	2				4			4
<p>Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей</p>	16	8	4				12			4

структуре шестичленные ароматические гетероциклические фрагменты с одним гетероатомом										
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре шестичленные ароматические гетероциклические фрагменты с двумя и более гетероатомами	14	8	2				10			4
Синтез физиологически активных веществ, содержащих в своей структуре насыщенные шестичленные и семичленные гетероциклические 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, зачет	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

1. 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:

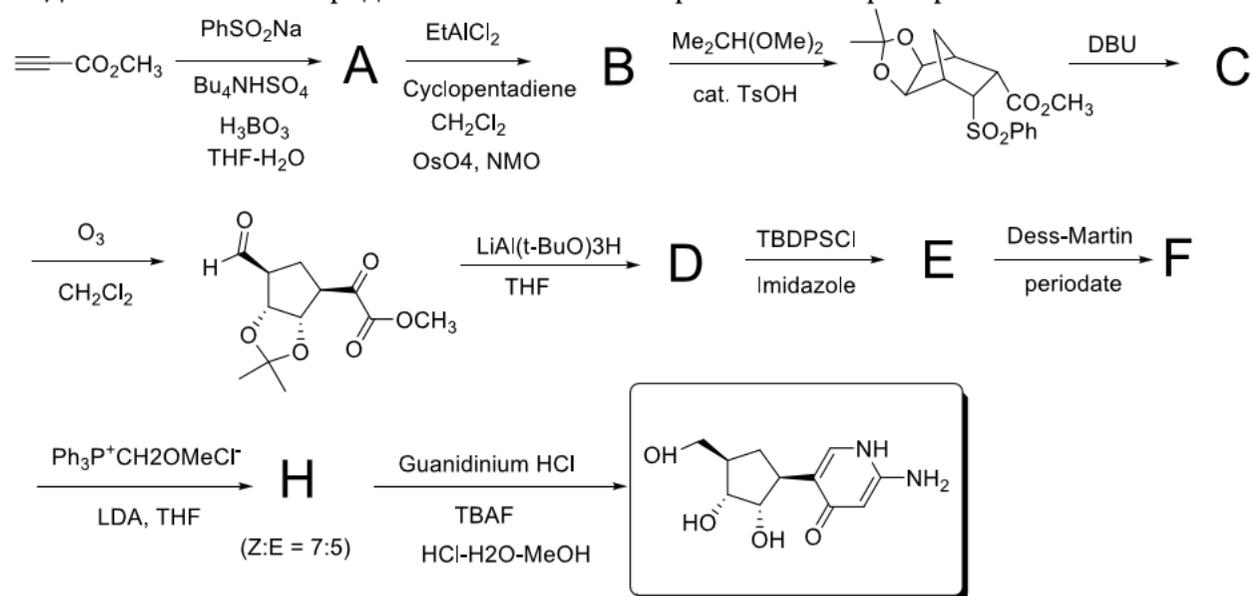
Кандидат химических наук, доцент Куркин Александр Витальевич, кафедра медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова, e-mail: kurkin@direction.chem.msu.ru, телефоны (495)-939-22-88, (495)-939-17-14

Фонды оценочных средств, необходимые для оценки результатов обучения

1. Планируемые результаты обучения приведены в п.5.
2. Материалы к текущей (контрольные работы, вопросы к коллоквиумам и пр.), промежуточной аттестации (вопросы к зачету)

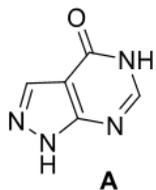
1. Образец лекционной контрольной работы.

Задание 1. На схеме представлен синтез лекарственного препарата.

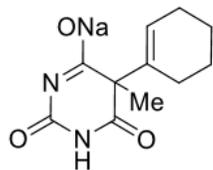


Приведите структуры соединений **A-F** (50 баллов).

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).



A

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 пир-

ролов по Ганчу и фуранов по Фейсту-Бенари, синтез пирролов из кетоксимов и ацетилен (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 о-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 Нацилимидазолов 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 -енаминокарбонильных 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 Фридлендера, 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 фенилэтиламинов, 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-дигидропиридинов. 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 имидоилхлоридом 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 анилин-подобные 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».

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