

Міністерство охорони здоров'я України
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

до практичних занять

Вибіркова дисципліна «Теоретичні основи синтезу і зв'язок між структурою і дією лікарських засобів»

Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація»

Спеціалізація 226.01 «Фармація»

Форма навчання Денна

Кафедра хімії ліків та лікарської токсикології

Затверджено на засіданні кафедри від «30» серпня 2024 р., протокол № 14

Зав кафедри хімії ліків та лікарської токсикології
д.м.н., професор

Ніженковська І.В.

Розглянуто та затверджено: ЦМК зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» від «30» серпня 2024 р., протокол № 1

Тема заняття №1. Реалізація основних етапів органічного синтезу: окреслення структури цільової молекули, розгляд можливих схем синтезу, підбір продуктів, проведення хімічних реакцій, виділення проміжних і цільових продуктів, їх аналіз та очистку. Однореакторний синтез поліфункціональних похідних біологічно активних речовин (лікарських засобів).

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недобросовісності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проєктів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефаківців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформулювати систематизовані засади наукових знань щодо реалізації основних етапів органічного синтезу (однореакторного синтезу): окреслення структури цільової молекули, розгляд можливих схем синтезу, підбір продуктів, проведення хімічних реакцій, виділення проміжних і цільових продуктів, їх аналіз та очистку; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, калькулятор, набір лабораторного посуду - прилади для дистиляції та синтезу.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	20 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>

2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.1-2. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Допоміжна

1. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Data for: Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. QsarDB repository, QDB.259. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.259>
2. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.
3. Hartmuth C. Kolb, M. G. Finn, K. Barry Sharpless: Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, Band 40, S. 2004; *DOI:10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5*.
4. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Intrinsic aqueous solubility: mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. QsarDB repository, QDB.257. **2022**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.257>

Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
2. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
3. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com
4. Pharmacopoeia USP. www.usp.org.
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>
7. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
8. Journal of Medicinal Chemistry (*J. Med. Chem.*)
9. QSAR & Combinatorial Science (*QSAR Comb. Sci.*)
10. Quantitative Structure-Activity Relationships (*Quant. Struct.-Act. Relat.*)
11. Journal of Chemometrics (*J. Chemom.*)
12. Journal of Chemical Information and Modeling (*J. Chem. Inf. Model.*)
13. *QSAR Research Unit* of the *University of Insubria*

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Дайте характеристику органічному синтезу. Його мета та завдання.
2. Однореакторний синтез. Його переваги.
3. Назвіть типи реакцій за механізмом: радикальні, електрофільні, нуклеофільні. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
4. Реакції приєднання-відщеплення. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
5. Реакції конденсації. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
6. Реакції циклізації. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.

7. Реакції перегрупування. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
8. Реакції ароматизації. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
9. В чому суть «клік»-синтезу. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
10. Назвіть джерела сировини для органічного синтезу. Реакції циклізації. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ і вкажіть джерел сировини.
11. Реактиви та розчинники у синтезі. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ і вкажіть, які реактиви та розчинники використовують в цих реакціях.
12. Електронні ефекти в молекулі. Наведіть хімічні формули біологічно активних сполук та ЛЗ. Вкажіть, які електронні ефекти діють в цій молекулі. Як це впливає на її реакційну здатність.
13. Функціональні групи. Наведіть хімічні формули біологічно активних сполук та ЛЗ. Вкажіть, які функціональні групи присутні в цій молекулі. Як вони впливають на її реакційну здатність.
14. Методи очистки хімічних речовин (фільтрування, перекристалізація, екстракція, перегонка). Дайте характеристику методам.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема №2. Фармакофорні угруповання. Варіабельність молекул на основі біоізостерної заміни. Пептидний і подвійний зв'язок; альдегідні та імінні групи, SH, NH₂, CH₃, OH-групи, S, NH, CH₂O-лінкери. QSAR, SAR аналіз.

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

загальні:

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

фахові:

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проєктів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформулювати систематизовані засади наукових знань щодо основних концепцій теми – фармакофорні угруповання, варіабельність молекул на основі біоізостерної заміни (пептидний і подвійний зв'язок; альдегідні та імінні групи, SH, NH₂, CH₃, OH-групи, S, NH, CH₂O-лінкери), комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ за допомогою QSAR, SAR аналізу; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка	Ознайомлення	5 хв.

	присутності студентів)		
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	20 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>

2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.1-25. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Допоміжна

1. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.

2. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Intrinsic aqueous solubility:

mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. QsarDB repository, QDB.257. 2022. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.257>

Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
2. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
3. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com
4. Pharmacopoeia USP. www.usp.org.
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>
7. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
8. Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))
9. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))
10. Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
11. Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
12. Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Що таке CADD? В чому позитивні риси автоматизованого проектування дизайну ліків?
2. QSAR, SAR аналіз та їх роль у прогнозуванні активності БАР.
3. Які методи «дизайну ліків» є актуальними на сьогодні?
4. Дайте характеристику поняттю «молекулярний докінг».
5. Фармакофори. Дайте характеристику. Вкажіть фармакофори в структурах молекул – активних діючих речовин сульфаниламідів, бензодіазепінів, барбітуратів. Фенантренохінолінів тощо.
6. Скаффолди. Наведіть приклади скаффолдів в молекулах активних діючих речовин – представників класів лікарських засобів.
7. Завдання біоізомерної заміни.
8. Лінкери. Наведіть приклади лінкерів: пептидний та подвійний зв'язок; альдегідні та імінні групи, SH, NH₂, CH₃, OH-групи, S, NH, CH₂O-лінкери в молекулах активних діючих речовин – представників класів лікарських засобів.
9. Дизайн de novo. Основні завдання.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема №3. Способи покращення ADME/Tox параметрів біологічно-активних сполук: модифікації по гідрокси-, меркапто-, карбокси-, карбалкокси- і карбонільних, аміно групах.

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проєктів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформувані систематизовані засади наукових знань щодо основних способів покращення ADME/Tox параметрів біологічно-активних сполук: модифікації по гідрокси-, меркапто-, карбокси-, карбалкокси і карбонільних, аміно групах; сформувані систематизовані засади наукових знань щодо основних синтетичних методів отримання подвійних-, двійних-, гібридних-молекул як біологічно-активних сполук, методи синтезу про-лікв та захисні групи в органічному синтезі; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	20 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-150. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>
2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. iScience 24, 103052, 2021, p.30-55. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Допоміжна

1. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.
2. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Intrinsic aqueous solubility: mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. QsarDB repository, QDB.257. 2022. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.257>

Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
2. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
3. The British Pharmacopoeia 2020. London. 2020: I-1298. www.webofpharma.com
4. Pharmacopoea USP. www.usp.org.
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyu/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>
7. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
8. Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))
9. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))
10. Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
11. Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
12. Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. ADME, роль та завдання.
2. Дайте характеристику процесам: абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення.
3. Назвіть шляхи виведення речовин.
4. Програми SwissADME і protox-II та їх мета.
5. Як впливає хімічна структура речовин на параметри ADME?
6. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по гідрокси групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
7. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по меркапто групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
8. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по карбоксильній групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
9. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по карбалкокси групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.

10. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по карбонільній (альдегідна та кето-) групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
11. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по аміно групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема №4. Синтетичні методи отримання подвійних-, двійних-, гібридних-молекул як біологічно-активних сполук, методи синтезу про-ліків. Захисні групи в органічному синтезі. *Контрольна робота 1.*

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проєктів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформулювати систематизовані засади наукових знань щодо основних способів покращення ADME/Tox параметрів біологічно-активних сполук: модифікації по гідрокси-, меркапто-, карбокси-, карбалкокси і карбонільних, аміно групах; сформулювати систематизовані засади наукових знань щодо основних синтетичних методів отримання подвійних-, двійних-, гібридних-молекул як біологічно-активних сполук, методи синтезу про-ліків та захисні групи в органічному синтезі; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	20 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-150. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>
2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. iScience 24, 103052, 2021, p.30-55. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Допоміжна

1. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.
2. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Intrinsic aqueous solubility: mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. QsarDB repository, QDB.257. 2022. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.257>

Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
2. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
3. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com
4. Pharmacopoea USP. www.usp.org.
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyu/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>
7. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
8. Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))
9. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))
10. Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
11. Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
12. Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Поняття про багатостадійні синтези. Наведіть приклади багатостадійного синтезу лікарського засобу.
2. Поняття про цільову молекулу (ТМ).
3. «Потужні реакції» синтезу та їх приклади.
4. Білдинг-блок. Наведіть приклади білдинг-блоку у синтезі лікарського засобу.
5. Основні типи стратегічних зв'язків.
6. Принципи побудови Карбон-Карбонового зв'язку. Наведіть приклади побудови С-С зв'язку при синтезі лікарського засобу.

Контрольна робота за темами № 1-4.

Перелік питань до контрольної роботи № 1.

1. Дайте характеристику органічному синтезу. Його мета та завдання.
2. Однореакторний синтез. Його переваги.

3. Назвіть типи реакцій за механізмом: радикальні, електрофільні, нуклеофільні. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
4. Реакції приєднання-відщеплення. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
5. Реакції конденсації. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
6. Реакції циклізації. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
7. Реакції перегрупування. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
8. Реакції ароматизації. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
9. В чому суть «клік»-синтезу. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ.
10. Назвіть джерела сировини для органічного синтезу. Реакції циклізації. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ і вкажіть джерел сировини.
11. Реактиви та розчинники у синтезі. Наведіть приклади таких реакцій у синтезі біологічно активних сполук та ЛЗ і вкажіть, які реактиви та розчинники використовують в цих реакціях.
12. Електронні ефекти в молекулі. Наведіть хімічні формули біологічно активних сполук та ЛЗ. Вкажіть, які електронні ефекти діють в цій молекулі. Як це впливає на її реакційну здатність.
13. Функціональні групи. Наведіть хімічні формули біологічно активних сполук та ЛЗ. Вкажіть, які функціональні групи присутні в цій молекулі. Як вони впливають на її реакційну здатність.
14. Методи очистки хімічних речовин (фільтрування, перекристалізація, екстракція, перегонка). Дайте характеристику методам.
15. Що таке CADD? В чому позитивні риси автоматизованого проектування дизайну ліків?
16. QSAR, SAR аналіз та їх роль у прогнозуванні активності БАР.
17. Які методи «дизайну ліків» є актуальними на сьогодні?
18. Дайте характеристику поняттю «молекулярний докінг».
19. Фармакофори. Дайте характеристику. Вкажіть фармакофори в структурах молекул – активних діючих речовин сульфаніламідів, бензодіазепінів, барбітуратів, фенантренохінолінів тощо.
20. Скаффолди. Наведіть приклади скаффолдів в молекулах активних діючих речовин – представників класів лікарських засобів.
21. Завдання біоізомерної заміни.
22. Лінкери. Наведіть приклади лінкерів: пептидний та подвійний зв'язок; альдегідні та імінні групи, SH, NH₂, CH₃, OH-групи, S, NH, CH₂O-лінкери в молекулах активних діючих речовин – представників класів лікарських засобів.
23. Дизайн de novo. Основні завдання.
24. Що означає абревіатура ADME?

25. Дайте характеристику процесам: абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення.
26. Назвіть шляхи виведення речовин.
27. Програми SwissADME і protox-II та їх мета.
28. Як впливає хімічна структура речовин на параметри ADME?
29. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по гідрокси групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
30. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по меркапто групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
31. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по карбоксильній групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
32. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по карбалкокси групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
33. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по карбонільній (альдегідна та кето) групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
34. За допомогою яких методів та реакцій виконують модифікацію по аміно групі? Наведіть приклади. Напишіть схеми реакцій.
35. Поняття про багатостадійні синтези. Наведіть приклади багатостадійного синтезу лікарського засобу.
36. Поняття про цільову молекулу (ТМ).
37. «Потужні реакції» синтезу та їх приклади.
38. Білдінг-блок. Наведіть приклади білдінг-блоку у синтезі лікарського засобу.
39. Основні типи стратегічних зв'язків.
40. Принципи побудови Карбон-Карбонового зв'язку. Наведіть приклади побудови С-С зв'язку при синтезі лікарського засобу.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема № 5. Похідні феніл(гетерил)етиламінів, як біогенні аміни та лікарські засоби, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність.

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проєктів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформувані систематизовані засади наукових знань щодо основних методів синтезу та модифікації молекул похідних феніл(гетерил)етиламінів, як біогенних амінів та ЛЗ, і взаємозв'язок їх структури-активності; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.

	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	20 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Шкільнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>

2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.30-55. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Допоміжна

1. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.

2. Lowe, C. N.; Charest, N.; Ramsland, C.; Chang, D. T.; Martin, T. M.; Williams, A. J. Transparency in Modeling through Careful Application of OECD's QSAR/QSPR Principles via a Curated Water Solubility Data Set. *Chem. Res. Toxicol.*, **2023**, 36, 465–478. DOI: [10.1021/acs.chemrestox.2c00379](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00379).

Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
2. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
3. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com
4. Pharmacopoeia USP. www.usp.org.
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>
7. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
8. Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))
9. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))
10. Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
11. Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
12. Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Методи синтезу похідних феніл(гетерил)етиламінів.
2. Особливості хімічної будови молекул діючих активних речовин місцевоанестезуючих засобів.
3. Класифікації місцевоанестезуючих засобів.
4. Механізм дії місцевоанестезуючих засобів.
5. Вплив хімічної структури молекул на розчинність місцевоанестезуючих засобів.
6. Функціональні групи у складі молекул діючих активних речовин місцевоанестезуючих засобів.
7. Взаємозв'язок структура – активність молекул діючих активних речовин місцевоанестезуючих засобів.
8. Залежність структура – активність засобів, що впливають на серотонінергічну систему.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема заняття № 6. Місцево-анестезуючі агенти, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність. Встановлення фармакофорного угруповання.

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проєктів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформулювати систематизовані засади наукових знань щодо місцево-анестезуючих агентів та сульфаніламідів, методів їх синтезу та модифікації, взаємозв'язку структура-активність, встановлення фармакофорного угруповання; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, калькулятор, програма комп'ютерного прогнозування властивостей БАР.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.

	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	20 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Шкільнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>
2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.30-55. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Допоміжна

1. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Data for: Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. *QsarDB repository*, QDB.259. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.259>
2. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.
3. Hartmuth C. Kolb, M. G. Finn, K. Barry Sharpless: *Click Chemistry: Diverse*

Chemical Function from a Few Good Reactions. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, Band 40, S. 2004; [DOI:10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).

4. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Intrinsic aqueous solubility: mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. QsarDB repository, QDB.257. **2022**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.257>

5. Peng Wu, Joachim Demaerel, Deshen Kong, Ding Ma, Carsten Bolm. Copper-Catalyzed, Aerobic Synthesis of NH-Sulfonimidamides from Primary Sulfinamides and Secondary Amines. *Organic Letters* **2022**, 24 (38) , 6988-6992. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02804>

6. Matthew A. Sguazzin, Jarrod W. Johnson, Jakob Magolan. Hexafluoroisopropyl Sulfamate: A Useful Reagent for the Synthesis of Sulfamates and Sulfamides. *Organic Letters* **2021**, 23 (9) , 3373-3378. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00855>

7. Thomas Q. Davies, Michael J. Tilby, David Skolc, Adrian Hall, Michael C. Willis. Primary Sulfonamide Synthesis Using the Sulfinylamine Reagent N-Sulfinyl-O-(tert-butyl)hydroxylamine, t-BuONSO. *Organic Letters* **2020**, 22 (24), 9495-9499. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03505>

Інформаційні ресурси

1.Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu

2.The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com

3.The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com

4.Pharmacopoea USP. www.usp.org.

5.Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyuy/>

6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>

7.Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>

8.Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))

9.QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))

10.Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))

11.Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))

12.Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Дайте характеристику особливостям хімічної будови молекул діючих речовин місцево-анестезуючих агентів: ліпофільна та гідрофільна частини, проміжний ланцюг.
2. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» в молекулі Артикаїну.
3. Артикаїн. Особливості метаболізму. Які активні метаболіти утворюються? Які особливості хімічної структури мають активні метаболіти?
4. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» в молекулі Бупівакаїну.
5. Бупівакаїн. Особливості метаболізму. Які активні метаболіти утворюються? Які особливості хімічної структури мають активні метаболіти?
6. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» в молекулі Лідокаїну.
7. Лідокаїн. Особливості метаболізму. Які активні метаболіти утворюються? Які особливості хімічної структури мають активні метаболіти?
8. Дайте характеристику основним закономірностям впливу «структура-активність» місцево-анестезуючих агентів – Аміноестерів.
9. Дайте характеристику основним закономірностям впливу «структура-активність» місцево-анестезуючих агентів – Аміноамідів.
10. Дайте характеристику основним закономірностям впливу «структура-активність» місцево-анестезуючих агентів – Аміноетерів.
11. Дайте характеристику основним закономірностям впливу «структура-активність» місцево-анестезуючих агентів – Амінокетонів.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема заняття № 7. Сульфаніламід, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність.

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проєктів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефаківців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо місцево-анестезуючих агентів та сульфаніламідів, методів їх синтезу та модифікації, взаємозв'язку структура-активність, встановлення фармакофорного угруповання; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, калькулятор, програма комп'ютерного прогнозування властивостей БАР.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня	Репродуктивний	20 хв.

	підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи		
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>

2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.30-55. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Допоміжна

1. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Data for: Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. QsarDB repository, QDB.259. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.259>

2. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.

3. Hartmuth C. Kolb, M. G. Finn, K. Barry Sharpless: Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001,

Band 40, S. 2004; [DOI:10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5).

4. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Intrinsic aqueous solubility: mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. QsarDB repository, QDB.257. **2022**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.257>

5. Peng Wu, Joachim Demaerel, Deshen Kong, Ding Ma, Carsten Bolm. Copper-Catalyzed, Aerobic Synthesis of NH-Sulfonimidamides from Primary Sulfinamides and Secondary Amines. *Organic Letters* **2022**, 24 (38) , 6988-6992. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02804>

6. Matthew A. Sguazzin, Jarrod W. Johnson, Jakob Magolan. Hexafluoroisopropyl Sulfamate: A Useful Reagent for the Synthesis of Sulfamates and Sulfamides. *Organic Letters* **2021**, 23 (9) , 3373-3378. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00855>

7. Thomas Q. Davies, Michael J. Tilby, David Skolc, Adrian Hall, Michael C. Willis. Primary Sulfonamide Synthesis Using the Sulfinylamine Reagent N-Sulfinyl-O-(tert-butyl)hydroxylamine, t-BuONSO. *Organic Letters* **2020**, 22 (24), 9495-9499. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03505>

8. Ovung A, Bhattacharyya J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophys Rev*. 2021 Mar 29;13(2):259-272. doi: 10.1007/s12551-021-00795-9. PMID: 33936318; PMCID: PMC8046889.

Інформаційні ресурси

1.Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu

2.The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com

3.The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com

4.Pharmacopoea USP. www.usp.org.

5.Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymy/>

6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>

7.Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>

8.Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](http://www.jmedchem.com))

9.QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](http://www.qsarcomb.com))

10. Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
11. Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
12. Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Особливості хімічної будови молекул сульфаніламідів.
2. Класифікації сульфаніламідних лікарських засобів.
3. Механізм дії, фармакокінетика, показання, побічні ефекти.
4. Хімічні формули сульфаніламідів та особливості синтезу/модифікації їх молекул, біоізостерні заміни, скаффолд.
5. Сульфацетамід, Сульфацил натрій. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
6. Сульфаметоксазол. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
7. Фталазол. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
8. Основні закономірності взаємовпливу хімічної будови та біологічної активності сульфаніламідів.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема заняття № 8. Піридиновий цикл як приклад «привілейованих структур», методи синтезу/модифікації похідних піридину. Взаємозв'язок структура-активність.

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проєктів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефаківців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо піридинових сполук як прикладу «привілейованих структур», методів синтезу та модифікації похідних піридину, взаємозв'язку структура-активність; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, калькулятор, програма комп'ютерного прогнозування властивостей БАР.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.

	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	20 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Шкільнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>

2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.30-70. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Допоміжна

1. Islam MB, Islam MI, Nath N, Emran TB, Rahman MR, Sharma R, Matin MM. Recent Advances in Pyridine Scaffold: Focus on Chemistry, Synthesis, and Antibacterial Activities. *Biomed Res Int.* 2023 May 18; 2023: 9967591. [doi: 10.1155/2023/9967591](https://doi.org/10.1155/2023/9967591). PMID: 37250749; PMCID: PMC10212683.

2. Eletmany, Mohamed & Albalawi, Marzough & Al-Harbi, Reem & Elamary, Rokaia & Harb, Abd & Selim, Moghraby & Abdelgeliel, Asmaa & Hassan, Entesar & Abdellah, Islam. (2023). Novel Arylazo Nicotinate Derivatives as Effective Antibacterial Agents: Green Synthesis, Molecular Modeling, and Structure-Activity Relationship Studies. *Journal of Saudi Chemical Society*. 10.1016/j.jscs.2023.101647.

3. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.

4. Esraa Ali Mohamed, Nasser S. M. Ismail, Mohamed Hagraas and Hanan Refaat. Medicinal attributes of pyridine scaffold as anticancer targeting agents. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* (2021) 7:24 <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00165-4>

Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu

2. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com

3. The British Pharmacopoeia 2020. London, 2020: I-1298. www.webofpharma.com

4. Pharmacopoea USP. www.usp.org.

5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyuu/>

6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>

7. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>

8. *Journal of Medicinal Chemistry (J. Med. Chem.)*

9. *QSAR & Combinatorial Science (QSAR Comb. Sci.)*

10. *Quantitative Structure-Activity Relationships (Quant. Struct.-Act. Relat.)*

11. *Journal of Chemometrics (J. Chemom.)*

12. *Journal of Chemical Information and Modeling (J. Chem. Inf. Model.)*

13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Напишіть хімічні формули похідних піридину, які відносяться до біологічно активних речовин природного та синтетичного походження.

2. Яка структура виконує роль скаффолду при створенні нових молекул біологічно активних похідних піридину?

3. Назвіть вітаміни, які містять у своєму складі похідні піридину.

4. Чим відрізняється хімічна структура Піридоксину, Піридоксалу та Піридоксаміну? З якою метою використовують ці сполуки в фармацевтичній та медичній практиках?

5. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Фтивазиду. Які активні метаболіти утворюються?
6. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Нікотинової кислоти та Нікотинаміду.
7. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Кордіаміну.
8. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Піридітолу.
9. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Ізоніазиду.
10. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Мексидолу.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема заняття № 9. Похідні піримідину (барбітурати) як лікарські засоби та біологічно-активні сполуки, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність. *Контрольна робота № 2.*

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проектів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо особливостей структури, методів синтезу та модифікації похідних піримідину (барбітуратів), взаємозв'язку структура-активність; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, калькулятор, програма комп'ютерного прогнозування властивостей БАР.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.

	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	20 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (контрольна робота - аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>
2. Segovia C, Lebrêne A, Levacher V, Oudeyer S, Brière J-F. Enantioselective Catalytic Transformations of Barbituric Acid Derivatives. *Catalysts*. 2019; 9(2):131. <https://doi.org/10.3390/catal9020131>

Допоміжна

1. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.
2. Hartmuth C. Kolb, M. G. Finn, K. Barry Sharpless: Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001,

Band 40, S. 2004; DOI:10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.

3. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Intrinsic aqueous solubility: mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. QsarDB repository, QDB.257. 2022. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.257>

Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
2. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
3. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com
4. Pharmacopoea USP. www.usp.org.
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyu/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>
7. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
8. Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))
9. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))
10. Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
11. Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
12. Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Охарактеризуйте особливості хімічної структури барбітурової кислоти.
2. Як впливає наявність у молекулі барбітурової кислоти основних центрів та явище таутомерії на її хімічні властивості? Наведіть приклади реакцій.
3. Які біологічно активні похідні піримідину використовують в медичній та фармацевтичній практиках? Наведіть їхні структурні формули.
4. Які види таутомерії характерні для барбітуратів? Наведіть схеми таутомерного перетворення на прикладі Фенобарбіталу.
5. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Барбіталу.
6. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Фенобарбіталу.
7. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Бензоналу.
8. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Етаміналу-натрію.
9. Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Тіопенталу-натрію.

10. Як залежить токсичність у ряду похідних барбітурової кислоти від модифікацій їх структури?

Контрольна робота за темами № 5-9.

Перелік питань до контрольної роботи № 2.

1. Методи синтезу похідних феніл(гетерил)етиламінів.
2. Особливості хімічної будови молекул діючих активних речовин місцевих анестетиків.
3. Класифікації місцевих анестетиків.
4. Механізм дії місцевих анестетиків.
5. Вплив хімічної структури молекул на розчинність місцевих анестетиків.
6. Функціональні групи у складі молекул діючих активних речовин місцевих анестетиків.
7. Взаємозв'язок структура – активність молекул діючих активних речовин місцевих анестетиків.
8. Особливості хімічної будови молекул діючих речовин місцево-анестезуючих агентів: ліпофільна та гідрофільна частини, проміжний ланцюг.
9. Артикаїн. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
10. Бупівакаїн. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
11. Лідокаїн. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
12. Аміноестери. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність».
13. Аміноаміди. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність».
14. Аміноетери. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність».
15. Амінокетони. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність».
16. Особливості хімічної будови молекул сульфаніламідів.
17. Класифікації сульфаніламідних лікарських засобів.
18. Механізм дії, фармакокінетика, показання, побічні ефекти.
19. Хімічні формули сульфаніламідів та особливості синтезу/модифікації їх молекул, біоізостерні заміни, скаффолд.
20. Сульфацетамід, Сульфацил натрій. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
21. Сульфаметоксазол. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
22. Фталазол. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
23. Основні закономірності взаємовпливу хімічної будови та біологічної активності сульфаніламідів.
24. Особливості хімічної будови молекули піридину та його похідних.

- 25.Методи синтезу піридину та його похідних.
- 26.Речовини природного походження – похідні піридину. Алкалоїди.
- 27.Токсичність піридину.
- 28.Метаболізм піридину.
- 29.Хімічні модифікації молекули піридину.
- 30.Лікарські засоби, які містять скаффолд – піридиновий цикл.
- 31.Лікарські засоби – похідні піридину. Синтез, особливості хімічної будови та біологічна активність.
- 32.Основні закономірності взаємовпливу хімічної будови та біологічної активності похідних піридину.
- 33.Особливості хімічної будови молекул барбітурової кислоти та її похідних.
- 34.Методи синтезу барбітурової кислоти та її похідних та їх хімічні модифікації. Скаффолд.
- 35.Токсичність барбітурової кислоти та її похідних.
- 36.Метаболізм барбітурової кислоти та її похідних.
- 37.Лікарські засоби, які містять скаффолд – піримідиновий цикл.
- 38.Лікарські засоби – похідні барбітурової кислоти. Особливості хімічної будови та біологічна активність.
- 39.Основні закономірності взаємовпливу хімічної будови та біологічної активності барбітуратів.

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.

Тема заняття № 10. Похідні пурину як лікарські засоби та біологічно-активні сполуки, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність. Диференційований залік.

Компетентності:

інтегральна: здатність розв'язувати задачі дослідницького та/або інноваційного характеру у сфері фармації та у галузі промислового виробництва лікарських засобів.

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

ЗК02. Знання та розуміння предметної області; розуміння професійної діяльності.

ЗК03. Здатність спілкуватися державною мовою як усно, так і письмово.

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

ЗК10. Здатність ухвалювати рішення та діяти, дотримуючись принципу неприпустимості корупції та будь-яких інших проявів недоброчесності.

➤ **фахові:**

ФК02. Здатність збирати, інтерпретувати та застосувати дані, необхідні для професійної діяльності, здійснення досліджень та реалізації інноваційних проектів у сфері фармації.

ФК03. Здатність розв'язувати проблеми фармації у нових або незнайомих середовищах за наявності неповної або обмеженої інформації з урахуванням аспектів соціальної та етичної відповідальності.

ФК04. Здатність зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та аргументацію у сфері фармації до фахівців і нефахівців, зокрема до осіб, які навчаються.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо особливості хімічної структури похідних пурину, методів їх синтезу та модифікації, взаємозв'язку структура-активність; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, розрахункові задачі, ситуаційні задачі), робочий зошит, калькулятор, програма комп'ютерного прогнозування властивостей БАР.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування,	Репродуктивний	20 хв.

	перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи		
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	15 хв.
	Розв'язування розрахункових та ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	25 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	10 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування розрахункових та ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	10 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>

2. M. V. Tarasca, C. J. Tomlinson, P. Gris, G. K. Murphy. *One-Step, Gram-Scale Synthesis of Caffeine-d₉ from Xanthine and CD₃I*. *Synthesis* **2022**, DOI: [10.1055/a-1972-3819](https://doi.org/10.1055/a-1972-3819)

Допоміжна

1. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Data for: Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. QsarDB repository, QDB.259. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.259>

2. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.

3. Hartmuth C. Kolb, M. G. Finn, K. Barry Sharpless: Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. In: *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, Band 40, S. 2004; DOI: [10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2004::AID-](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-)

ANIE2004>3.0.CO;2-5.

4. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Intrinsic aqueous solubility: mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. QsarDB repository, QDB.257. 2022. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.257>

Інформаційні ресурси

- 1.Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
- 2.The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
- 3.The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com
- 4.Pharmacopoea USP. www.usp.org.
- 5.Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyu/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>
- 7.Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
- 8.Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))
- 9.QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))
- 10.Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
- 11.Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
- 12.Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
- 13.[QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Як класифікують похідні пурину?
2. Охарактеризуйте особливості хімічної будови метильованих пуринів – ксантинів. Доведіть амфотерні властивості ксантинів за допомогою хімічних рівнянь.
- 3.Які алкалоїди – похідні пурину використовують в медичній та фармацевтичній практиках? Наведіть їхні структурні формули.
- 4.Дайте характеристику особливостям хімічної структури Кофеїну, Теофіліну та Теоброміну. Чим відрізняються їх молекули?
- 5.Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Ацикловіру.
- 6.Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Меркаптопурину.
- 7.Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Кислоти Аденозинтрифосфорної (АТФ).
- 8.Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Рибоксину.
- 9.Дайте характеристику взаємозв'язку «структура-активність» та особливостям метаболізму Дипрофіліну.

10. Як залежить токсичність у ряду похідних пурину від модифікацій їх структури?

Методична розробка складена: професоркою кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доценткою, к.пед.н. Головченко О.І.