

РОБОЧИЙ ЗОШИТ
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ
(аудиторної та позааудиторної)

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

ВСТУП

Робочий зошит для самостійної аудиторної та позааудиторної роботи студентів 3 курсу спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» з вибіркового компоненту «Теоретичні основи синтезу і зв'язок між структурою і дією лікарських засобів» – структурована методична розробка, що містить основну інформацію для успішного засвоєння навчального матеріалу кожної з тем дисципліни та підготовки до практичних занять.

Головною метою використання робочого зошиту є оптимізація та підвищення ефективності навчально-пізнавальної діяльності студентів шляхом оволодіння способами самостійного набуття, активного засвоєння та застосування знань щодо сучасних підходів до створення лікарських засобів та біологічно активних сполук; стратегії синтезу і модифікації нових органічних молекул з урахуванням особливостей хімічної будови молекули та наявності фармакофорних угруповання у її складі; механізму впливу фармакофорних угруповань на напрямок біологічної дії нової хімічної сполуки, комплексу ключових факторів та критеріїв визначення взаємовпливу хімічної будови молекули та її біологічної активності, підходів до аналізу взаємозв'язку структура активність в межах певної хімічної групи органічних речовин з урахуванням їх фізичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей та особливості хімічної структури.

Особливості запропонованих завдань

Запропоновані завдання для аудиторної та позааудиторної роботи спрямовані на розвиток абстрактного мислення, аналізу та синтезу, вміння працювати в команді та формування здатності застосовувати знання у практичних ситуаціях.

Порядок виконання завдань для самостійної роботи

Завдання для самостійної позааудиторної підготовки мають бути виконані до проведення практичного заняття з даної теми.

Завдання для аудиторної самостійної роботи виконуються під час проведення практичного заняття.

Під час самостійної роботи студенту необхідно у робочому зошиті зазначити свої відповіді на поставлені завдання.

Критерії оцінювання

При оцінюванні виконання самостійної роботи приділяється перевага стандартизованим методам контролю: тестовим та структурованим письмовим завданням.

Оцінка **відмінно «5»** – студент (студентка) дає не менше 90% правильних відповідей на стандартизовані тестові завдання, без помилок відповідає на письмові завдання.

Оцінка *добре «4»* – студент (студентка) дає не менше 75% правильних відповідей на стандартизовані тестові завдання, має незначні помилки у відповідях на письмові завдання.

Оцінка *задовільно «3»* – студент (студентка) дає не менше 60% правильних відповідей на стандартизовані тестові завдання, має значні помилки у відповідях на письмові завдання.

Оцінка *незадовільно «2»* – студент (студентка) дає менше 60% правильних відповідей на стандартизовані тестові завдання, має грубі помилки у відповідях на письмові завдання або не дає відповідей на них.

Правила ведення робочого зошита: послідовно, письмово та охайно.

Обов'язкове дотримання академічної доброчесності студентами, а саме:

- ✓ самостійне виконання всіх видів робіт, завдань, форм контролю, передбачених робочою програмою даної навчальної дисципліни;
- ✓ посилення на джерела інформації у разі використання ідей, розробок, тверджень, відомостей;
- ✓ дотримання норм законодавства про авторське право і суміжні права;
- ✓ надання достовірної інформації про результати власної навчальної (наукової, творчої) діяльності, використанні методики досліджень і джерела інформації.

Тема 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).

Мета: здатність до 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.

Студент повинен:

- ✓ знати базові поняття, стратегію і тактику окреслення структури цільової молекули для синтезу;
- ✓ вміти запропонувати можливі схеми синтезу та підібрати реагенти;
- ✓ оцінювати можливість утворення побічних продуктів реакції;
- ✓ знати методи очистки та аналізу синтезованих продуктів,
- ✓ інтерпретувати результати синтезу.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Органічний синтез</i>	розділ органічної хімії та технології, який вивчає різні аспекти (способи, методики, ідентифікація, апаратура та ін.), одержання органічних сполук, матеріалів та виробів, а також сам процес одержання речовин
<i>Тонкий органічний синтез</i>	складність об'єктів синтезу, багатостадійність отримання цільових речовин, необхідність ретельного очищення, порівняно невеликі обсяги їх виробництва, великий асортимент і висока вартість продуктів синтезу
<i>Однореакторний синтез (one-pot synthesis)</i>	органічний синтез, який відбувається у одній ємності, без виділення проміжних продуктів
<i>Комп'ютерний синтез</i>	область хемоінформатики, яка охоплює методи, алгоритми та комп'ютерні програми, що їх реалізують, і які допомагають хіміку у планування синтезу органічних сполук, прогнозуванні результатів та дизайні нових типів органічних реакцій на основі узагальнення даних про відомі синтетичні перетворення

<i>Регіоселективність</i>	переважне протікання реакції по одному з декількох можливих реакційних центрів молекули
<i>Енантіоселективність</i>	переважне утворення в процесі реакції одного енантіомеру
<i>Концепція клік-хімії</i>	описує спосіб синтезу цільових молекул із менших одиниць, подібно до того, що робить природа

Рекомендована література:

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 «ХПІ», 2019, стор. 6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPIPress/46857>

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.

Інформаційні ресурси

1. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
3. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))

Питання для теоретичного опрацювання:

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.

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. У синтезі органічних речовин використовують реакцію нуклеофільного заміщення. Вкажіть характерну особливість нуклеофільного реагенту:
 - A. наявність неподіленої пари електронів
 - B. ефект гіперкон'югації
 - C. мезомерний ефект
 - D. наявність неспареного електрону
2. Радикальні реакції супроводжуються гомолітичним розривом ковалентних зв'язків. Як називається активний реагент у реакціях радикального заміщення?
 - A. катіон
 - B. нейтральна молекула
 - C. радикал
 - D. аніон
3. «Молекулярність» реакції вказує на кількість молекул, в яких відбуваються зміни ковалентних зв'язків. Як називають реакцію, під час якої приймає участь одна молекула у стадії, що лімітує швидкість реакції?
 - A. мономолекулярна
 - B. бімолекулярна
 - C. полімолекулярна
 - D. тримолекулярна
4. При взаємодії алкоголяту з алкілгалогенідом (реакція Вільямсона) утворюється продукт реакції. Як він називається ?

- A. естер
- B. спирт
- C. етер
- D. карбонова кислота

5. Назвіть продукт гідролізу ізонітрилу:

- A. амін
- B. нітросполука
- C. амід карбонової кислоти
- D. алкан

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. Для виконання перегонки рідкої органічної речовини з метою її очистки використовують прилад для дистиляції. Вкажіть хімічний посуд, який необхідно використати для збору приладу (рис.1):



Рисунок 1.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. Для виконання якої хімічної процедури використовують цей прилад? Вкажіть хімічний посуд (рис.2):



Рисунок 2.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунках 3 та 4 представлено два прилади для виконання хімічної процедури. Назвіть призначення цих приладів, вкажіть різницю використання приладів.

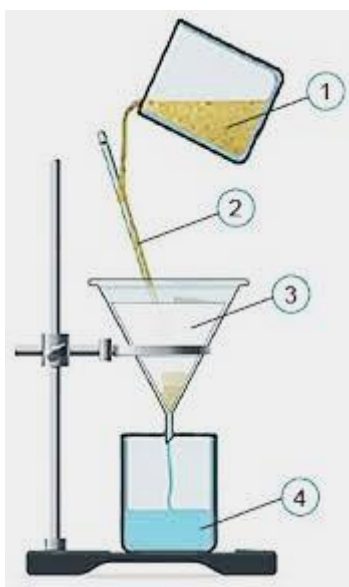


Рисунок 3.



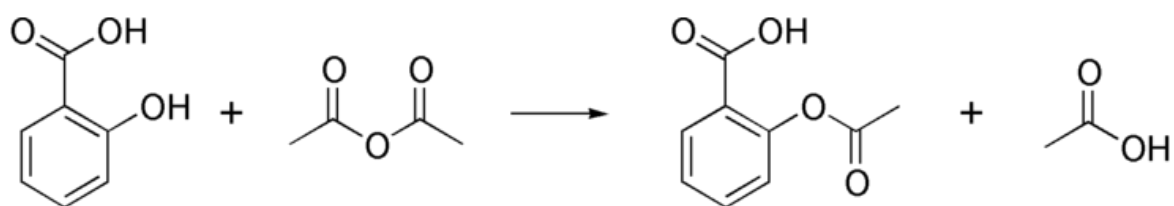
Рисунок 4.

Відповідь та її обґрунтування

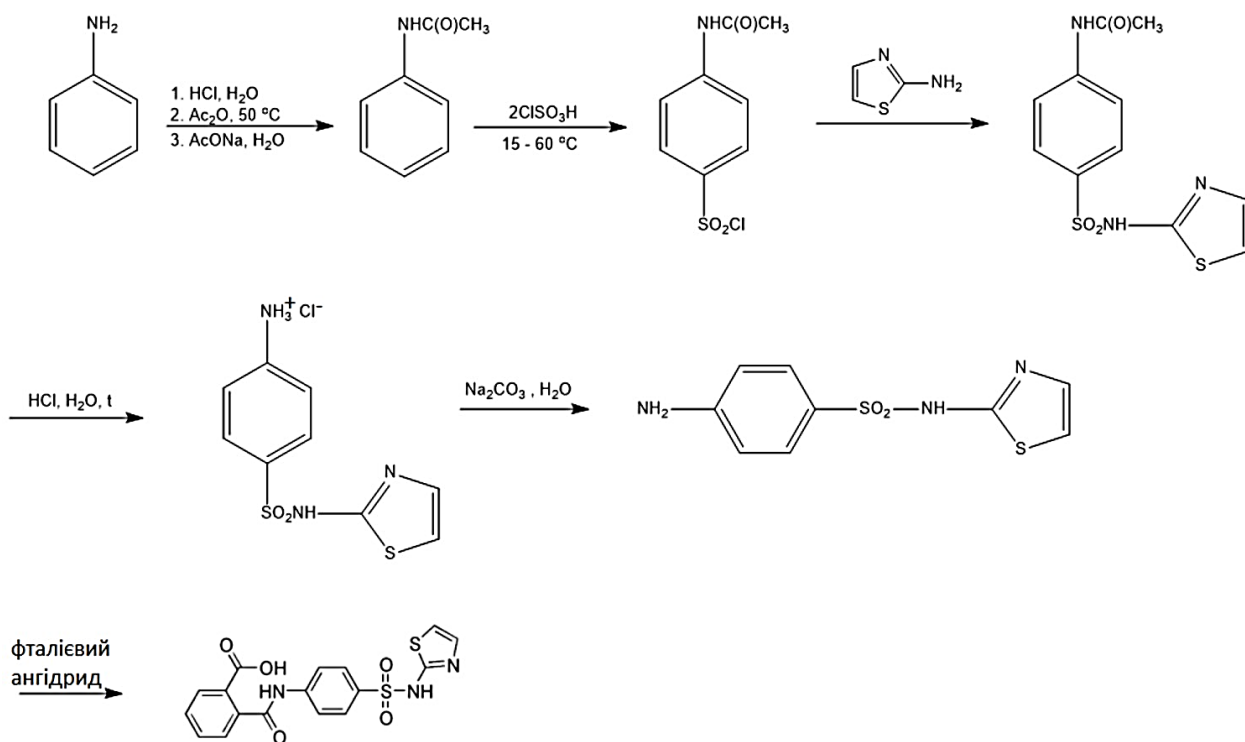
Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Які із вказаних реакцій відносяться до однореакторного синтезу? Назвіть реагенти та продукти реакцій.

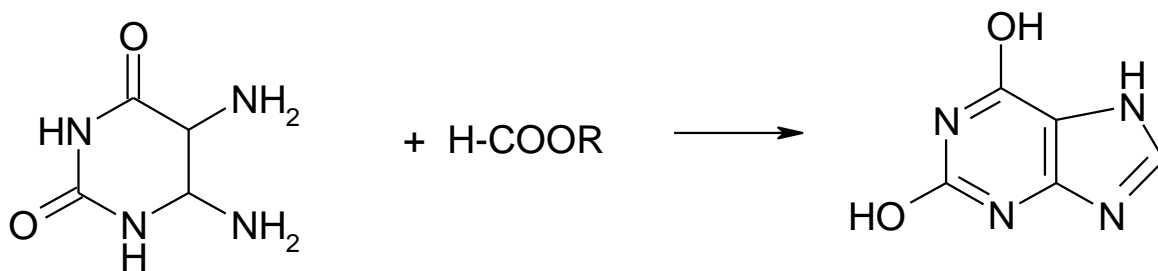
1.



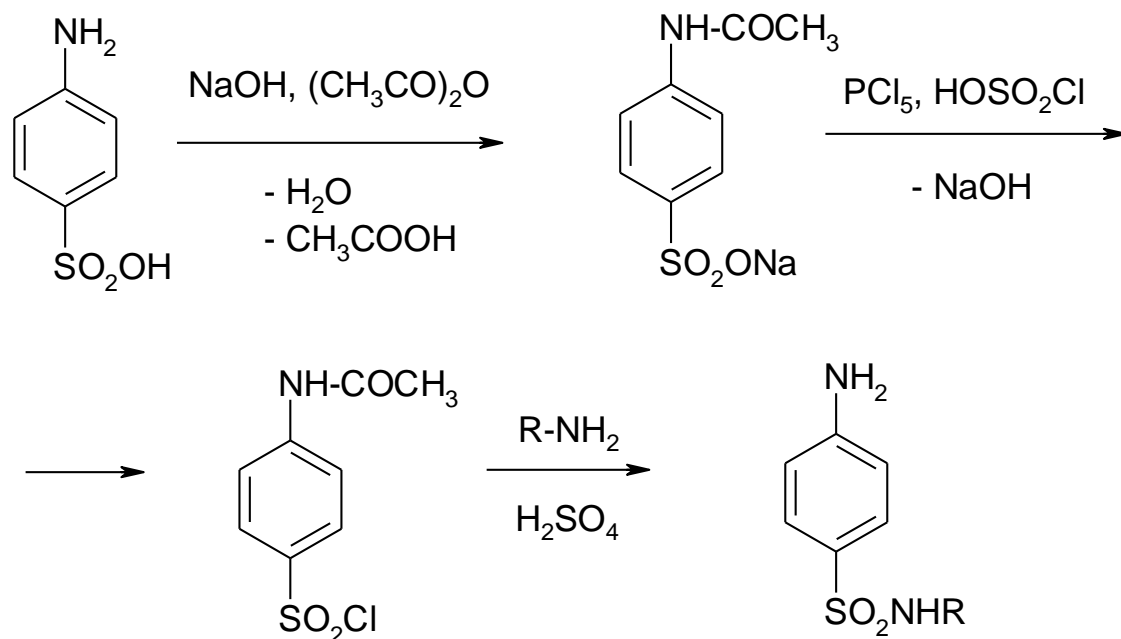
2.



3.



Приклад завдання з еталоном відповіді:



Еталон відповіді

На схемі представлено реакції багатостадійного синтезу похідних амідів сульфанілової кислоти. Вихідною сполукою є сульфанілова кислота.

На I стадії реакції проводять ацетилювання сульфанілової кислоти за допомогою ацетатного ангідриду із паралельним захистом $-\text{OH}$ групи реакцією з натрію гідроксидом.

На II стадії виконують заміщення атому Натрію на Хлор реакцією з фосфором п'ятихлористим.

На III стадії реакції виконують заміщення атому Хлору на алкіламіно-групу та звільнення від захисної ацето групи аміно-групи гідролізом.

Реакції проводять з виділенням полупродуктів реакцій, тому синтез не відноситься до однореакторного синтезу.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

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.

Мета: здатність до оперування основними поняттями 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) та використання отриманих знань на практиці, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ за допомогою QSAR, SAR аналізу.

Студент повинен:

✓ знати базові концепції – 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);

✓ вміти виявляти та пропонувати схеми створення фармакофорних угруповань;

✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі біоізостерної заміни;

✓ знати правила роботи з програмами комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ (QSAR, SAR, SwissTargetPredictio).

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Фармакофор</i>	це абстрактний опис молекулярних особливостей, необхідних для молекулярного розпізнавання ліганду біологічною макромолекулою. IUPAC визначає фармакофор як «сукупність стеричних та електронних властивостей, необхідних для забезпечення оптимальної супрамолекулярної взаємодії з конкретною біологічною мішенню та для запуску (або блокування) її біологічної реакції»
<i>Біоізостер</i>	це хімічні замісники або групи з подібними фізичними або хімічними властивостями, які створюють подібні біологічні властивості в тій самій хімічній сполуці
<i>Лінкер</i>	це групи атомів (фрагменти молекули), які з'єднують функціональну (біо)молекулу з молекулярною міткою для утворення кон'югату
<i>Докінг</i>	це техніка молекулярного моделювання, яка використовується для прогнозування того, як білок (фермент) взаємодіє з малими молекулами

	(лігандами)
<i>Молекулярний докінг</i>	це дослідження процесу поєднання двох або більше молекулярних структур (ліки та фермент або білок)
<i>QSAR</i> (quantitative structure-activity relationship)	кількісний зв'язок структура-активність
<i>SAR</i> (structure-activity relationship)	зв'язок структура-активність
<i>CADD</i> (Computer-aided drug design)	автоматизоване проектування ліків

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/KhPIPress/46857>

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.

Інформаційні ресурси

1. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
3. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))

Питання для теоретичного опрацювання:

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 сульфаніламідів, бензодіазепінів, барбітуратів, фенантренизохінолінів тощо.
6. Скаффолди. Наведіть приклади скаффолдів в молекулах активних діючих речовин – представників класів лікарських засобів.

7. Завдання біоізостерної 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.

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Абстрактний опис молекулярних особливостей, необхідних для молекулярного розпізнавання ліганду біологічною макромолекулою. Це визначення застосовують до поняття:
 - A. фармакофор
 - B. хімічна структура
 - C. таутомер
 - D. енантіомер
2. Яку роль виконує скаффолд?
 - A. катіон
 - B. основна структура- каркас молекули
 - C. радикал
 - D. алкільний радикал
3. Що таке лінкери?
 - A. кратні зв'язки
 - B. циклічні фрагменти
 - C. δ-зв'язки
 - D. групи атомів (фрагменти молекули), які з'єднують функціональну (біо)молекулу з молекулярною міткою для утворення кон'югату
4. Що називають біоізостерами?
 - A. це хімічні замісники або групи з подібними фізичними або хімічними властивостями
 - B. це групи атомів (фрагменти молекули), які з'єднують функціональну (біо)молекулу з молекулярною міткою для утворення кон'югату
 - C. основи структур сполук або серії сполук
 - D. біомішень
5. Процес пошуку нових ліків на основі знання біологічної мішені називають:
 - A. органічним синтезом
 - B. раціональним дизайном ліків
 - C. SAR аналізом
 - D. ПМР аналізом

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена схема формування скаффолдів для синтезу біологічно активних сполук (БАР та ЛЗ). Виходячи із запропонованих прикладів формування скаффолдів від ступеню 1 до ступеню 4, напишіть схеми утворення скаффолдів під час синтезу активних діючих речовин лікарських засобів:

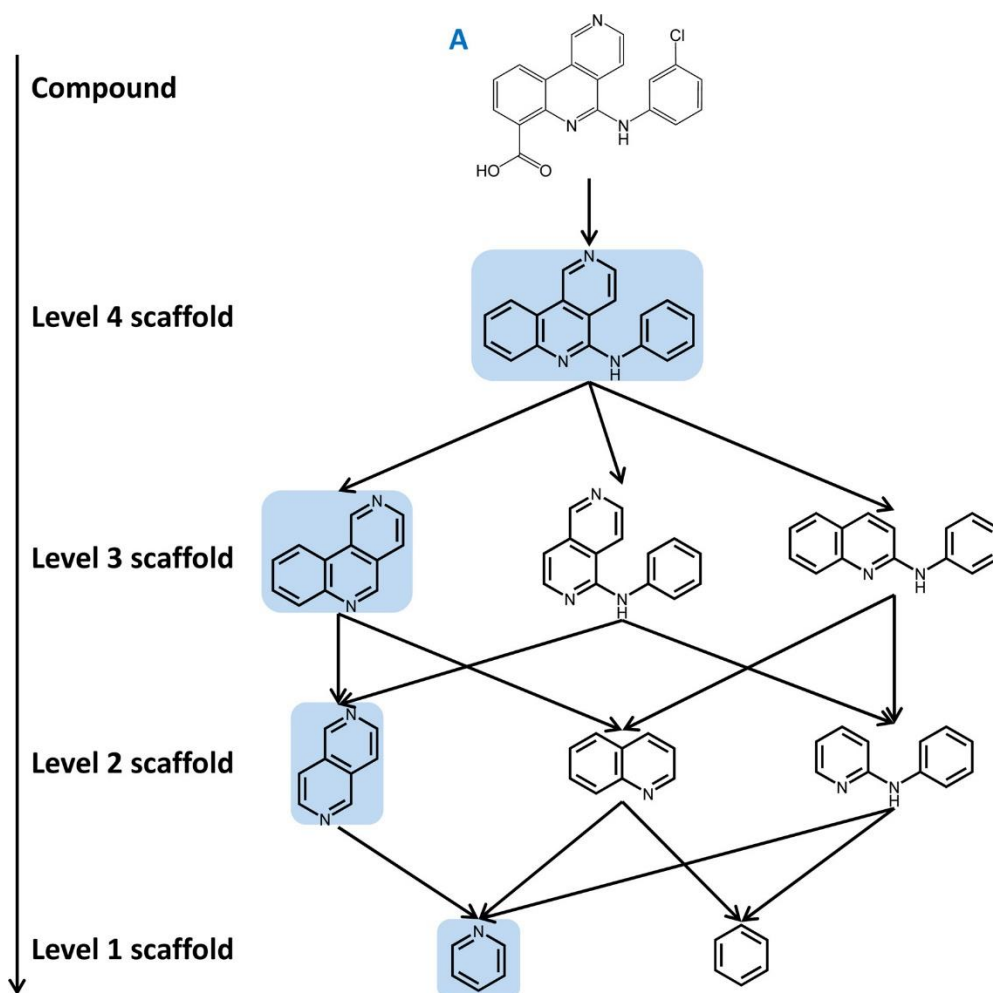


Рисунок 1.

- Новокаїнамід
- Натрію диклофенак
- Фталазол

- Натрію метамізолу
- Тіотриазоліну
- Діетиламіді нікотинової кислоти
- Ацеклідину
- Барбітурату
- Триметоприму

Наведіть свої приклади.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. На рисунку 2 зображено хімічні формули органічних сполук з виділеними (червоним кольором) важливими компонентами для дизайну структури:

- Циклічна система
- Лінкери
- Бічні ланцюги
- Основний каркас
- Мінесо каркас
- Графічний каркас

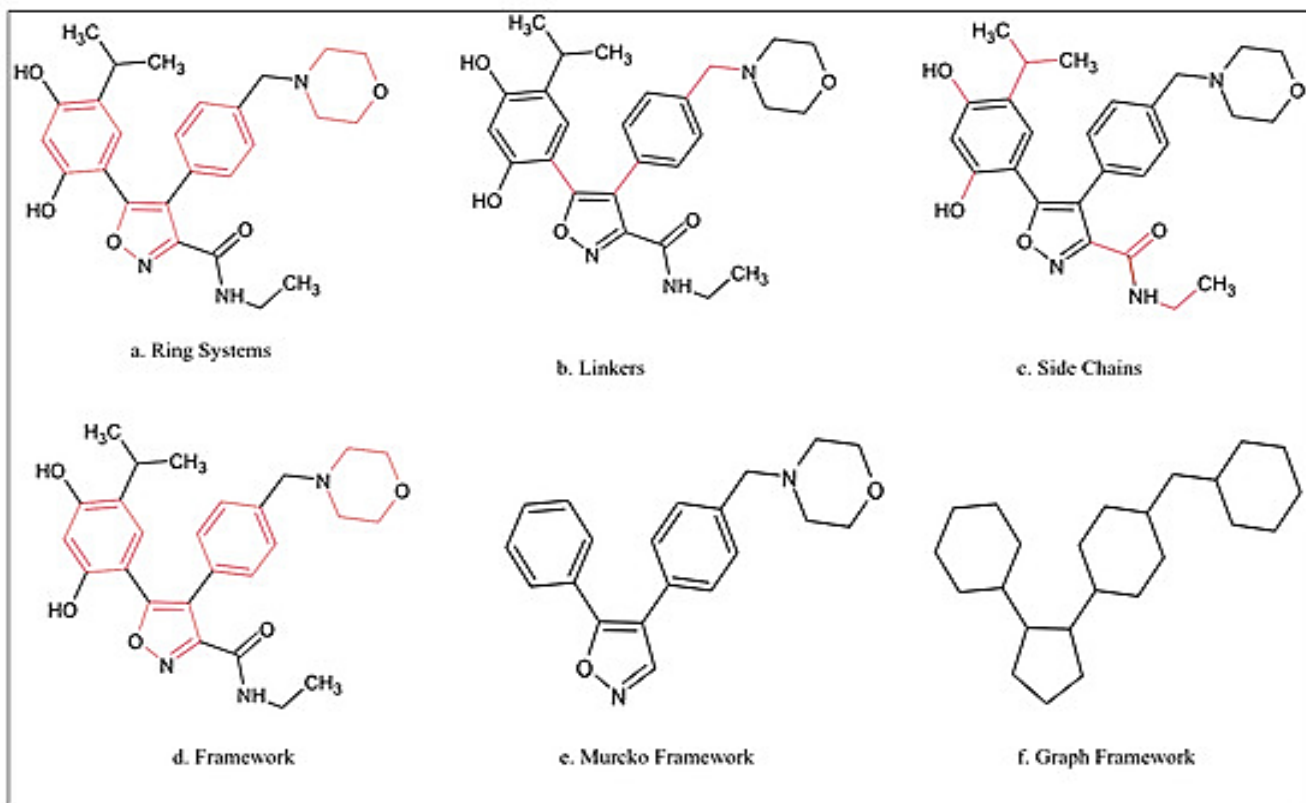
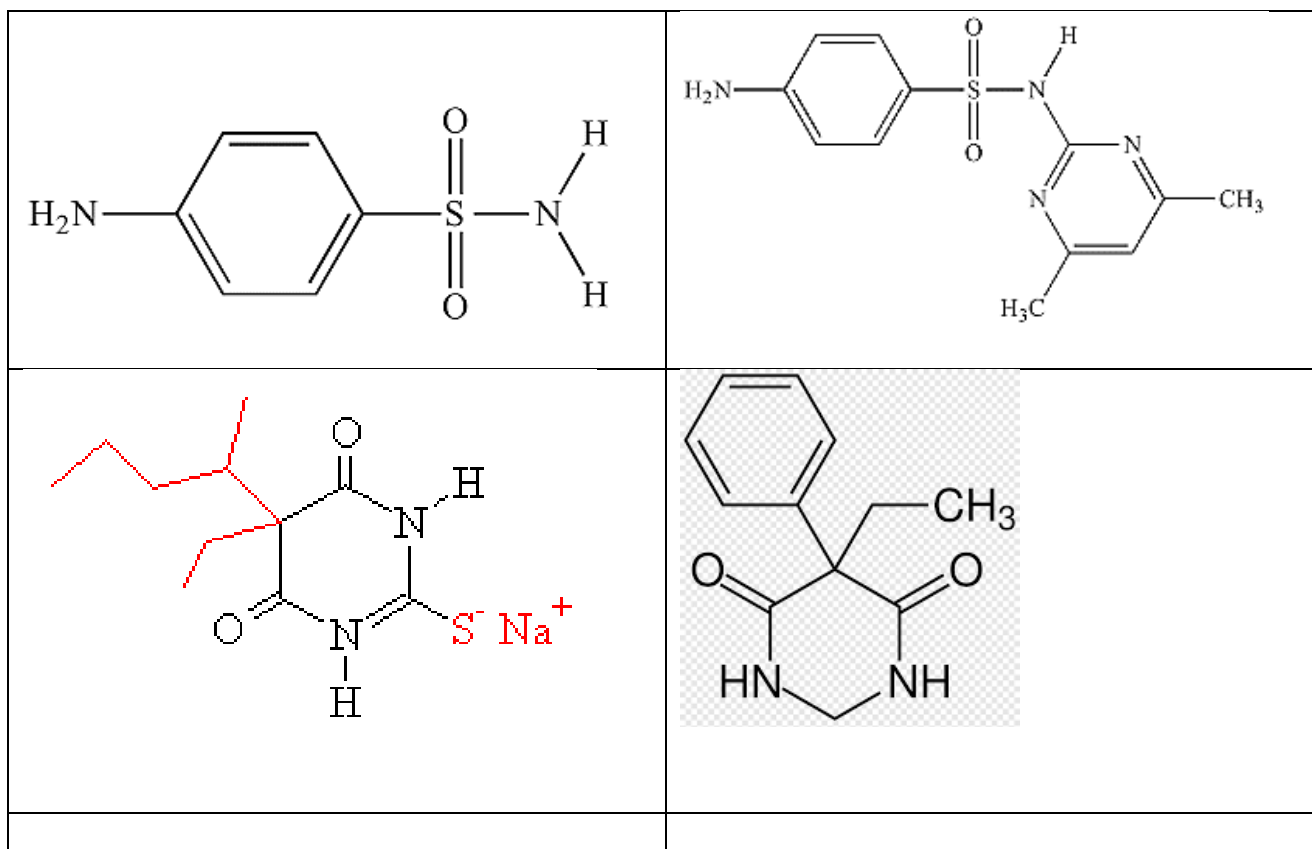
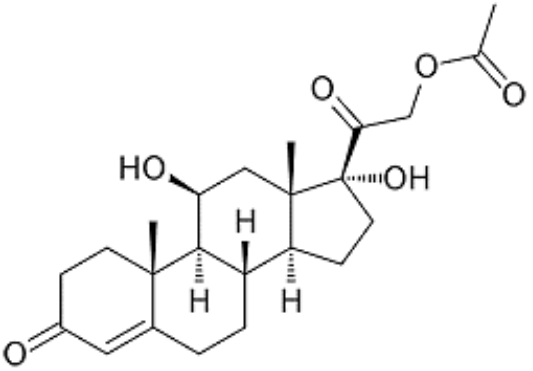
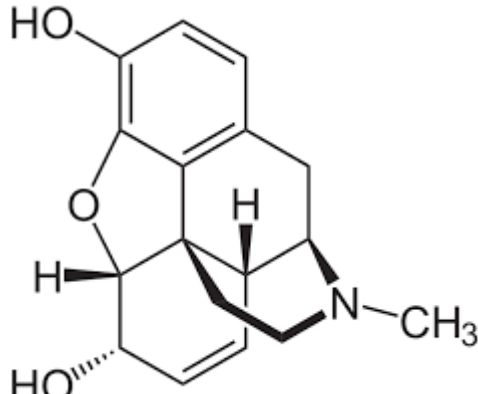
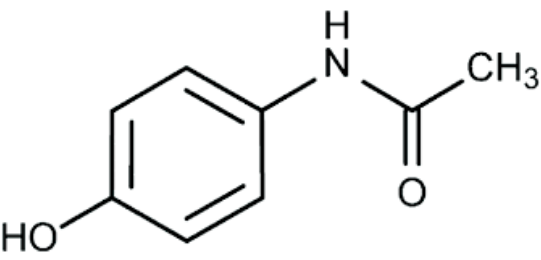
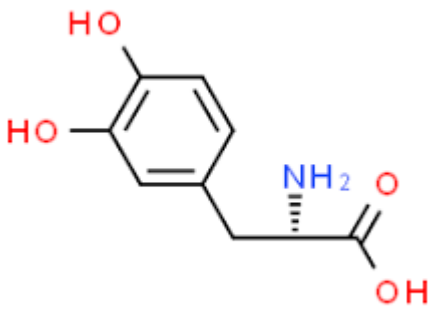
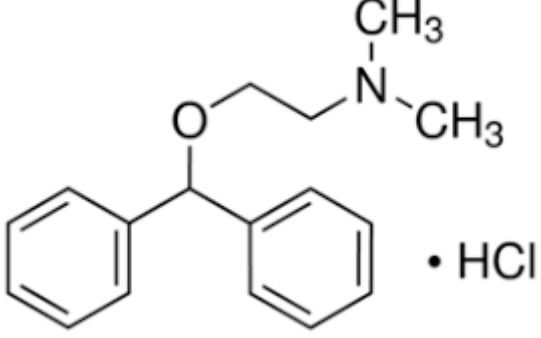
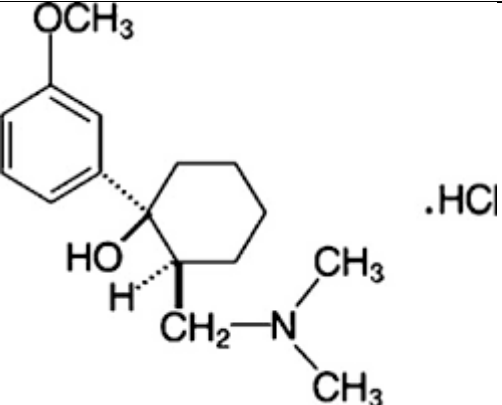
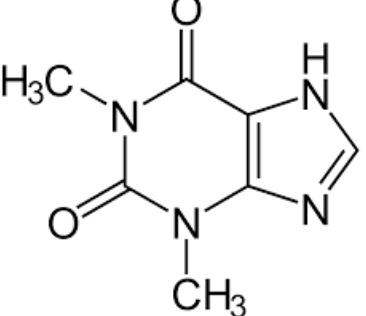
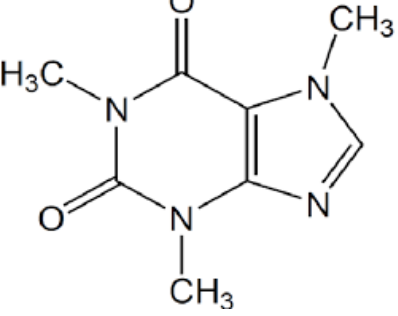


Рисунок 2.

Користуючись прикладом, вкажіть ці важливі компоненти молекули, які використовують для дизайну її структури в наступних молекулах:



Назвіть наведені хімічні сполуки. Активними діючими речовинами яких лікарських засобів вони є?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. Вкажіть у наведених хімічних формулах фармакофорні угруповання, електронні ефекти, функціональні групи:

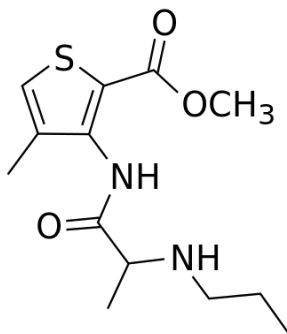


Рисунок 3. Артикаїн

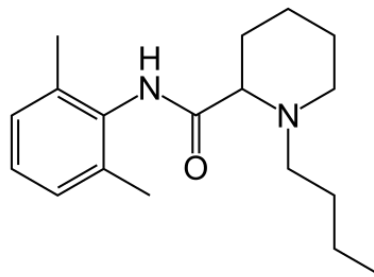
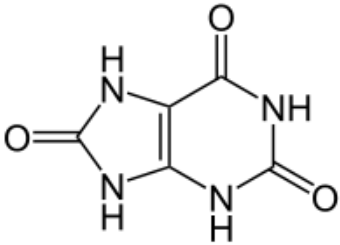
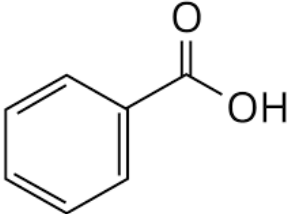
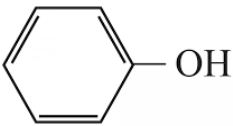
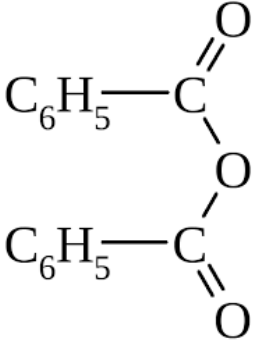
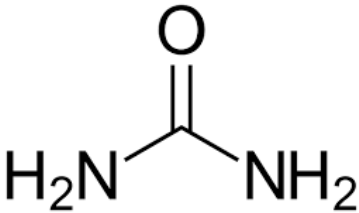
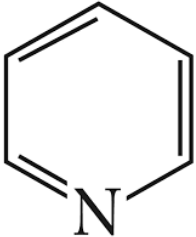
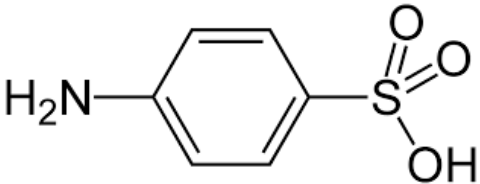
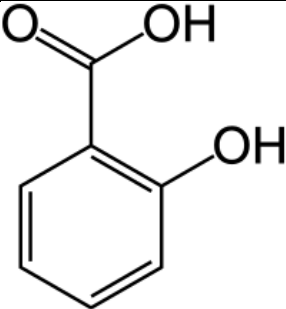


Рисунок 4. Бупівакаїн

Відповідь та її обґрунтування

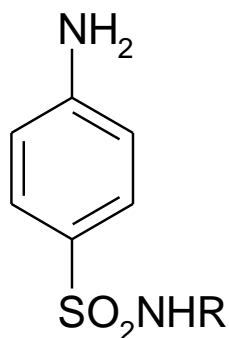
Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Які із вказаних молекул (як вихідних сполук), хімічні структури яких представлено використовують для створення (синтезу) біологічно активних речовин? Напишіть формули БАР та ЛЗ, які містять ці структурні компоненти:

Приклад завдання з еталоном відповіді:

Охарактеризуйте особливості хімічної структури молекули заміщеного аміду сульфанілової кислоти.



Еталон відповіді

- амфотерна молекула: основні властивості зумовлені наявністю ароматичної NH₂-групи, кислотні властивості – наявністю атому водню в сульфамідній -SO₂NHR групі
- +M ефект з боку аміно-групи
- -I, -M ефекти з боку сульфо-групи
- ароматичне кільце, ненасичена ароматична система – три подвійні зв'язки
- наявність спряженої системи
- атоми Карбону ароматичного кільця в стані sp²-гібридизації
- атом Нітрогену у складі аміно-групи має неподілену пару електронів, в спряженні приймає участь
- висока стабільність «ароматичності» циклу
- значна енергія циклічної делокалізації.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема 3. Способи покращення ADME/Tox параметрів біологічно-активних сполук: модифікації по гідрокси-, меркапто-, карбокси-, карбалкокси- і карбонільних, аміно-групах

Мета: здатність до оперування основними поняттями теми – *ADME*, *ADME-Tox* або *ADMET*, ксенобіотики, модифікації функціональних груп та використання отриманих знань на практиці, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ.

Студент повинен:

- ✓ знати базові концепції – *ADME*, *ADME-Tox* або *ADMET*, ксенобіотики, модифікації функціональних груп;
- ✓ вміти виявляти та пропонувати реакції модифікацій функціональних груп;
- ✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі хімічної модифікації.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>ADME</i>	абсорбція, розподіл, метаболізм та виведення (фармакокінетика та фармакології)
<i>ADME-Tox (ADMET)</i>	потенційна чи реальна токсичність сполуки
<i>Ксенобіотики</i>	чужорідні речовини в організмі
<i>LD 50</i>	<i>середня летальна доза</i>
<i>Абсорбція</i>	процес вибіркового поглинання речовини з газового чи рідкого середовища усім об'ємом сорбенту - твердої речовини або рідини
<i>Метаболізм</i>	сукупність хімічних реакцій в організмі під впливом ферментативної системи, в результаті яких утворюються продукти цих реакцій - метаболіти
<i>Токсичність</i>	властивість деяких хімічних елементів, сполук, біогенних речовин, згідно із їх гранично допустимою концентрацією, негативно впливати на живий організм

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/KhPIPress/46857>

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.

Інформаційні ресурси

1. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
3. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Що означає абревіатура ADME?
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.

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Яку інформацію надає ADME (absorption, distribution, metabolism, excretion)?

А. про розташування фармацевтичного з'єднання в організмі з моменту його потрапляння до моменту виведення

- В. про рівень токсичності ксенобіотика
 - С. про шляхи метаболізму ксенобіотика
 - Д. про фармацевтичні властивості ксенобіотика
2. Який із факторів впливає на розподіл ксенобіотику в організмі?
- А. хімічна структура молекули ксенобіотику
 - В. хімічні властивості ксенобіотику
 - С. токсичність ксенобіотику
 - Д. швидкість регіонарного кровотоку
3. Яка речовина називається ксенобіотиком?
- А. ліпофільна хімічна речовина
 - В. токсична хімічна речовина
 - С. хімічна сполука з кратними зв'язками у своїй структурі
 - Д. чужорідна хімічна сполука для організму, яка не синтезується в організмі та не використовується у процесах будівництва клітин, виробленні енергії та інших процесах забезпечення життєдіяльності організму
4. Де переважно відбувається в організмі біотрансформація ксенобіотиків?
- А. в шлунково-кишковому тракті
 - В. в печінці
 - С. у щитовидній залозі
 - Д. в крові
5. З якою метою виконують хімічні модифікації функціональних груп молекул активних діючих речовин лікарських засобів?
- А. для покращення проникності та поглинання ліків
 - В. для розширення кола хімічних властивостей сполук
 - С. для ускладнення хімічної структури молекул
 - Д. для розробки методів їх фармацевтичного аналізу

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена схема реакції глюкози (в молекулі 6 функціональних груп) з ацетатним ангідридом. Вкажіть, які функціональні групи молекули глюкози підлягають в цій реакції захисту? З якою метою? Напишіть схему наступної реакції із залученням незахищеної функціональної групи. Яким чином можна звільнити функціональні групи від захисних груп?

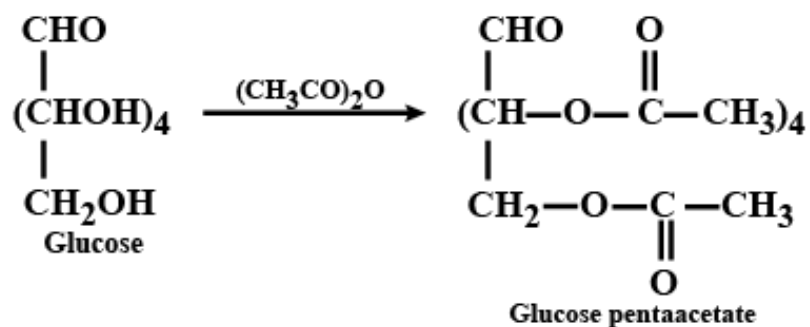


Рисунок 1.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Делікатні органічні сполуки часто містять специфічні частини або групи, які не можуть витримати вплив хімічних реагентів, або вступають у небажані під час дослідження реакції. Ці частини або групи повинні бути захищені. Наприклад, LiAlH_4 є високоактивним, здатним відновлювати естери до спиртів. Він буде реагувати і з проміжними продуктами реакції по карбонільним групам. Якщо необхідно провести відновлення естеру в присутності LiAlH_4 , слід запобігти його атаці на карбонільну групу. Карбонільну групу захищають – перетворюють на ацеталь, який не реагує з гідрідами. Ацетальна група називається захисною групою для карбонільної групи. Після завершення етапу реакції з LiAlH_4 , ацетальна група видаляється шляхом взаємодії з водним розчином кислоти), повертаючи вихідну групу карбонільну. Ця процедура називається *зняттям захисту*.

Завдання 1. На рисунку 2 зображено схеми реакцій, під час яких виконують захист функціональної групи, а потім – зняття захисту. Вкажіть стадії реакцій, на яких виконують захист функціональної групи, зняття захисту функціональної групи. За допомогою яких реагентів виконують ці процедури?

Яка функціональна група підлягає захисту? На якому етапі реакції не виконують захист функціональної групи?

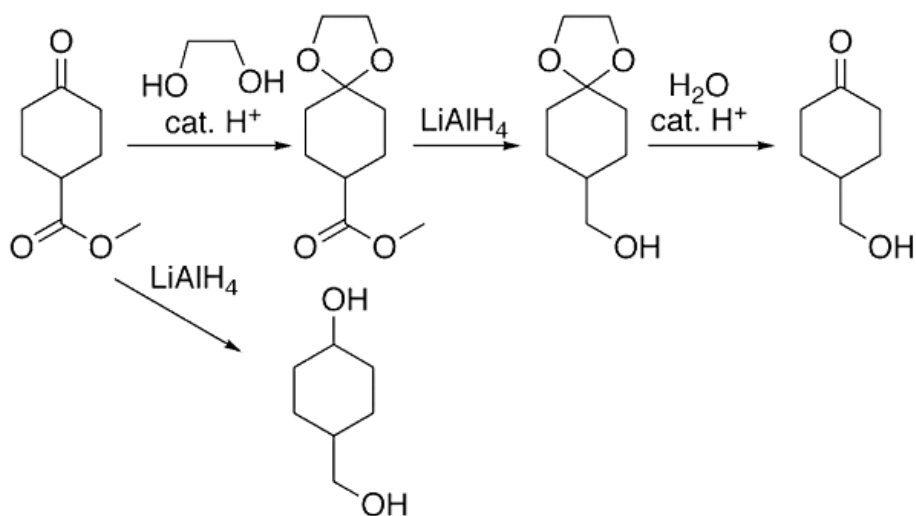


Рисунок 2.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунку 3 зображена схема реакції захисту функціональної групи (в схемі гетероцикл називається тетрагідропіраніл). За допомогою якого реагенту виконують цю процедуру? Яка функціональна група підлягає захисту?

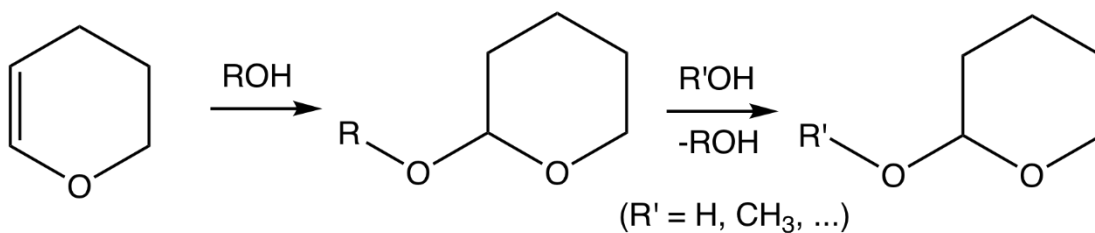


Рисунок 3.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Відомо, що захист аміно-групи виконують за допомогою:

- Карбобензилокси-групи (Cbz) – видаляється шляхом гідрогенолізу
- трет-бутилоксикарбоніл-групи (BOC) – видаляється концентрованою сильною кислотою (наприклад, HCl або CF₃COOH)
- ацетил-групи (Ac) – видаляється обробкою основою, водним або газоподібним амонієм або метиламіном
- бензоїл-групи (Bz) – видаляється обробкою основою, водним або газоподібним амонієм або метиламіном
- бензил-групи (Bn) – видаляється шляхом гідрогенолізу
- *n*-метоксибензил-групи (PMB) – видаляється шляхом гідрогенолізу
- 3,4-диметоксибензил-групи (DMPM) – видаляється шляхом гідрогенолізу тощо.

Вкажіть, який із вказаних реагентів для захисту зображено на рисунку 4?

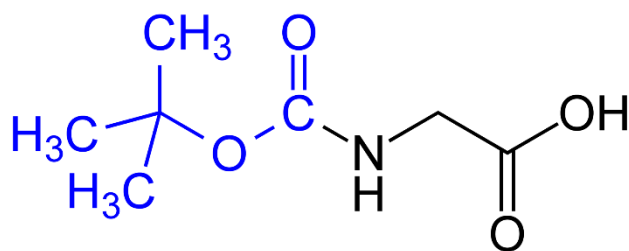


Рисунок 4.

Приклад завдання з еталоном відповіді:

Назвіть функціональні групи в молекулі тирозину, які захищені за допомогою хімічних реагентів під час ортогонального захисту цієї молекули:

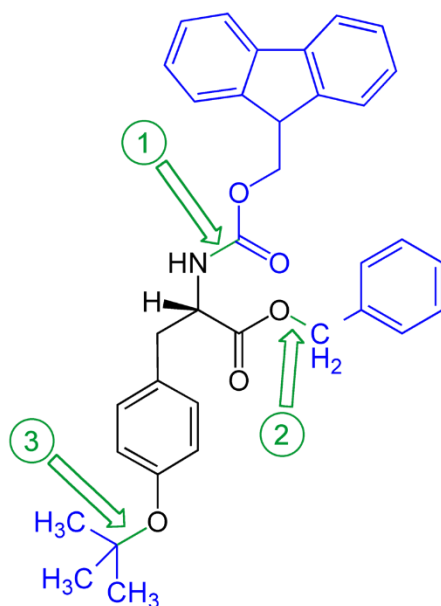


Рисунок 5. Захисні групи позначені синім кольором.

Еталон відповіді

Ортогональний захист — це стратегія, яка дозволяє зняти захист однієї захисної групи в багатозахищеній структурі, не впливаючи на інші. В молекулі амінокислоти тирозин можна захистити аміно-групу ((1) Fmoc-захищена) – флуоренілметилєноксикарбаматом (Fmoc), карбоксильну групу – бензиловим естером (2), фенольний гідроксил (3) – трет-бутиловий естером. Бензиловий естер можна видалити за допомогою гідрогенолізу, флуоренілметилєноксигрупу (Fmoc) основами (піперидин), а фенольний трет-бутиловий етер розщеплюють кислотами (трифторацетатною кислотою).

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

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.

Мета: здатність до оперування знаннями щодо синтетичних методів отримання подвійних, гібридних біологічно активних молекул, про-ліків та використання прийомів захисту функціональних груп під час синтезу біологічно активних молекул, використання отриманих знань на практиці, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ.

Студент повинен:

- ✓ знати базові та сучасні методи синтезу біологічно активних молекул та про-ліків;
- ✓ вміти виявляти та пропонувати реакції модифікацій функціональних груп;
- ✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі хімічної модифікації.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Багатостадійний синтез</i>	або конвергентний синтез цільових олігомерів або макромолекулярних сполук, який відбувається в дві або більше стадій хімічних перетворень, з утворенням «остову» молекули та її дендримеру з великою кількістю розгалужень (дендрон – відгалуження)
<i>Цільова молекула (ТМ, target molecule)</i>	молекула сполуки, яку планують синтезувати
<i>Синтетичний трансформ</i>	хімічне перетворення, під час якого відбувається максимальне спрощення структури цільової молекули
<i>«Потужні» реакції синтезу</i>	реакції в одну стадію, під час якої відбувається значне ускладнення молекули
<i>Білдінг-блок</i>	сполука, що містить в своїй молекулі одну або кілька функціональних груп, які дозволяють легко вбудовувати структурний фрагмент цієї молекули у молекули інших сполук
<i>Стратегія синтезу</i>	побудова молекулярного скелету цільової молекули з необхідною послідовністю необхідної кількості атомів Карбону із запланованим розташуванням функціональних груп в молекулі кінцевого продукту

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/KhPIPress/46857>

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.

Інформаційні ресурси

1. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>

2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>

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

Питання для теоретичного опрацювання:

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.

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Що називають конвергентним синтезом?
 - А. полімеризацію
 - В. багатостадійний синтез
 - С. внутрішньомолекулярну конденсацію
 - Д. реакцію циклізації

2. Під час синтезу цільової молекули створюють дендримери. Що називають дендримерами?

- A. утворений подвійний зв'язок
- B. утворений потрійний зв'язок
- C. C-C відгалуження
- D. перегрупування атомів

3. Яке хімічне перетворення називають синтетичним трансформом?

A. під час якого відбувається максимальне спрощення структури цільової молекули

- B. під час якого відбувається окислення гідрокси-групи
- C. під час якого відбувається відновлення карбонільної групи
- D. під час якого відбувається полімеризація

4. Що таке білдінг-блок у органічному синтезі?

A. сполука, що містить в своїй молекулі одну або кілька функціональних груп, які дозволяють легко вбудовувати структурний фрагмент цієї молекули у молекули інших сполук

B. хімічна сполука з кратними зв'язками у своїй структурі

C. чужорідна хімічна сполука для організму, яка не синтезується в організмі та не використовується у процесах будівництва клітин, виробленні енергії та інших процесах забезпечення життєдіяльності організму

D. хімічна сполука з ароматичним фрагментом у своїй структурі

5. Яке хімічне перетворення відбувається у реакції Робінсона?

- A. анелювання
- B. конденсація
- C. парціальне відновлення
- D. ацилювання

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена схема реакції, яку називають «потужною» реакцією у синтезі. Дайте характеристику реакції та її назву.

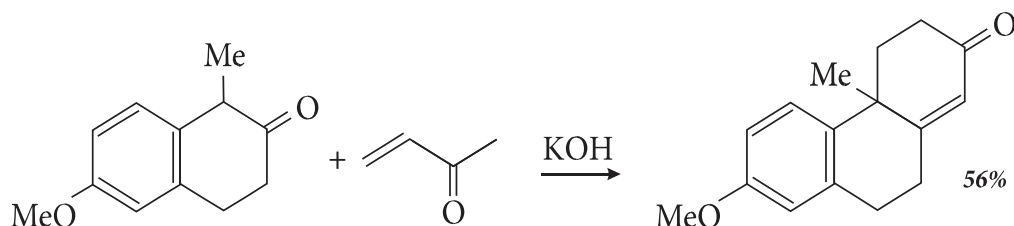


Рисунок 1.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. До «потужних» реакцій синтезу відносяться реакції конденсації: альдольна конденсація, ацилоїнова конденсація, конденсація Манніха. Реакції відбуваються за загальною схемою (рис. 2):

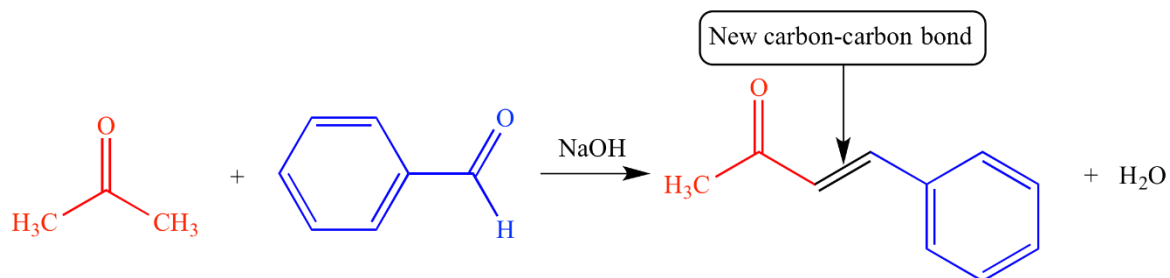


Рисунок 2.

Напишіть схеми реакцій.

Вкажіть, чим відрізняються ці реакції конденсації та які продукти утворюються.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунку 3 зображено схеми реакцій за Дільсом-Альдером. Дайте характеристику цим реакціям. Які реагенти використовують в реакції за Дільсом-Альдером? До якого класу органічних сполук відносяться продукти реакцій?

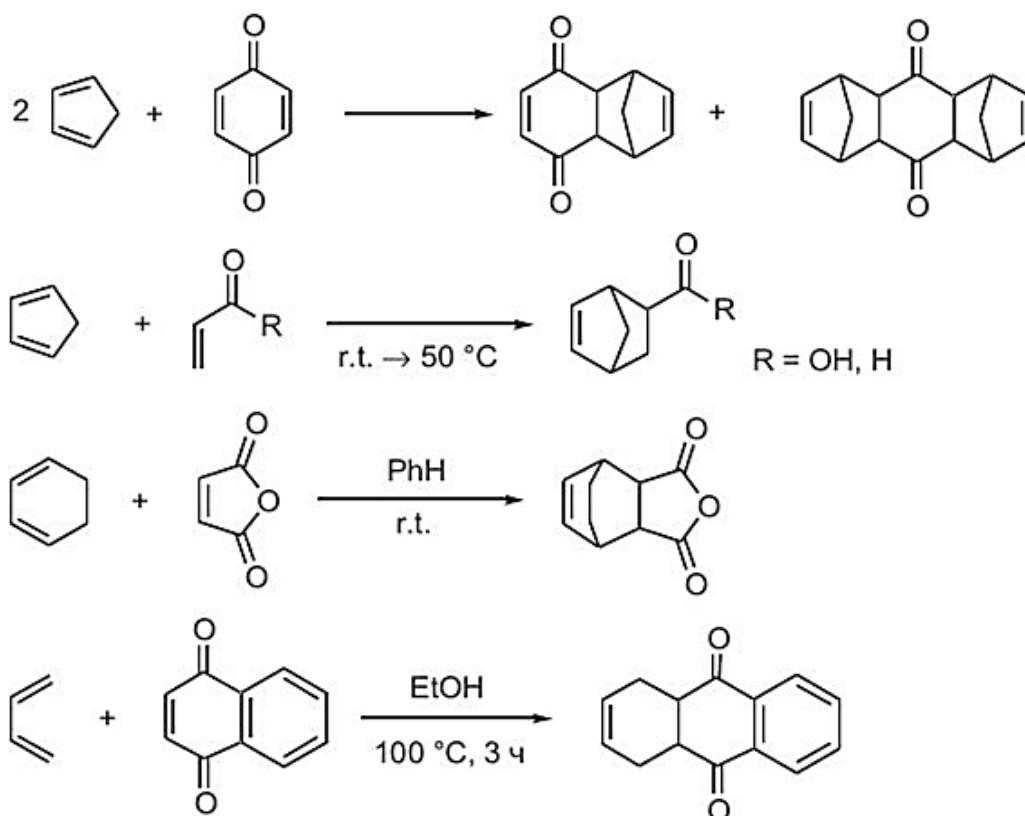


Рисунок 3.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. На рисунку 4 зображено схему реакції внутрішньомолекулярної радикальної π -циклізації. Поясніть, чому цю реакцію називають π -циклізацією,

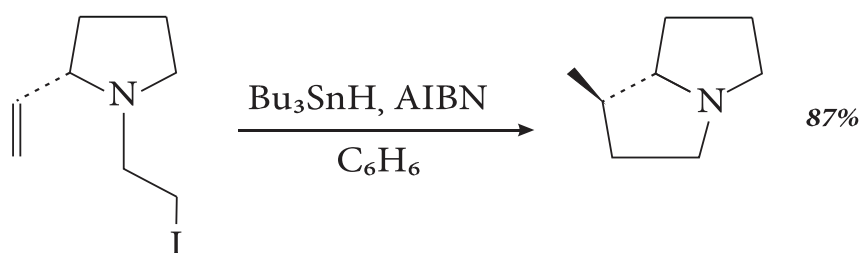


Рисунок 4.

Приклад завдання з еталоном відповіді:

В чому полягає реакція Манніха, яку використовують у синтезі нових біологічно активних сполук?

Еталон відповіді

Реакція амінометилування сполук за допомогою формальдегіду та аміну (або амонію)– це реакція Манніха. Сполука (частіше, це кетон, здатний до енолізації), яка вступає в реакцію Манніха, повинна містити активний (рухливий) атом Гідрогену біля атому Карбону (рис. 5).

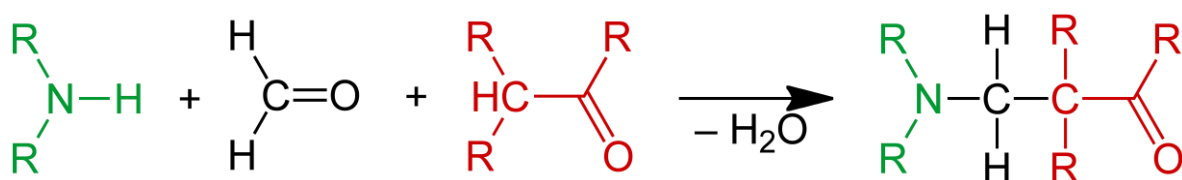


Рисунок 5. Схема реакції Манніха.

Реакція Манніха дозволяє отримувати органічні сполуки із збільшеним ланцюгом атомів Карбону на одну метиленову групу $-\text{CH}_2-$ та двома функціональними групами – кето- та аміно- групами.

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, фенантренизохінолінів тощо.
20. Скаффолди. Наведіть приклади скаффолдів в молекулах активних діючих речовин – представників класів лікарських засобів.
21. Завдання біоізостерної 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 аббревіатура 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 карбоксихільній 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: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема 5. Похідні феніл(гетерил)етиламінів, як біогенні аміни та лікарські засоби, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність.

Мета: здатність до планування та реалізації методів синтезу або модифікації похідних феніл(гетерил)етиламінів, аналізу взаємовпливу їх особливостей хімічної структури та біологічної активності, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ.

Студент повинен:

- ✓ знати базові та сучасні методи синтезу біологічно активних похідних феніл(гетерил)етиламінів;
- ✓ вміти виявляти та пропонувати реакції модифікацій функціональних груп біологічно активних похідних феніл(гетерил)етиламінів;
- ✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі хімічної модифікації.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Феніл(гетерил)етиламіни</i>	етиламіни, які містять у хімічній структурі феніл-радикали та гетероциклічні фрагменти
<i>Місцеві анестетики</i>	лікарські засоби, які знижують, або повністю пригнічують збудливість нервових волокон, блокують проведення імпульсів до ЦНС
<i>Ліпофільна група молекули феніл(гетерил)етиламіну</i>	ароматичне кільце
<i>«Проміжний» ланцюг молекули феніл(гетерил)етиламіну</i>	фрагмент молекули з естерним або амідним зв'язком
<i>Термінальна функціональна група молекули феніл(гетерил)етиламіну</i>	аміно-група третинна або четверинна

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>

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.

Інформаційні ресурси

1. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
3. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))

Питання для теоретичного опрацювання:

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.

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Молекула діючої речовини місцевого анестетика містить ліпофільну групу. Як вона називається?
 - A. ароматичне кільце
 - B. карбонільна група
 - C. гідрокси-група
 - D. кратний зв'язок
2. Проміжний ланцюг молекули діючої речовини місцевого анестетика повинен мати специфічний зв'язок. Як він називається?
 - A. подвійний зв'язок
 - B. потрійний зв'язок
 - C. естерний зв'язок
 - D. водневий зв'язок
3. Хімічна структура проміжного ланцюгу в молекулі діючої речовини місцевого анестетика визначає її:
 - A. спосіб та швидкість біотрансформації
 - B. хімічні властивості

- C. значення рН
- D. ліпофільність

4. Лікарський засіб Прокаїн (2-диетиламіно)етил-4-амінобензоат) містить проміжний ланцюг із специфічним зв'язком. Як він називається?

- A. естерний
- B. водневий
- C. амідний
- D. пептидний

5. Як називається аміно-група, яка міститься в молекулі Тетракаїну?

- A. діетиламіно
- B. диметиламіно
- C. аміно
- D. метилетиламіно

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена структурна формула діючої речовини лікарського засобу Бупівакаїну. Назвіть функціональні групи в молекулі Бупівакаїну.

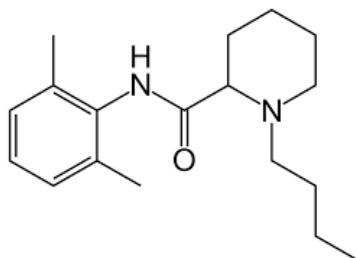


Рисунок 1.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. На рисунку 2 зображена схема синтезу Бупівакаїну.

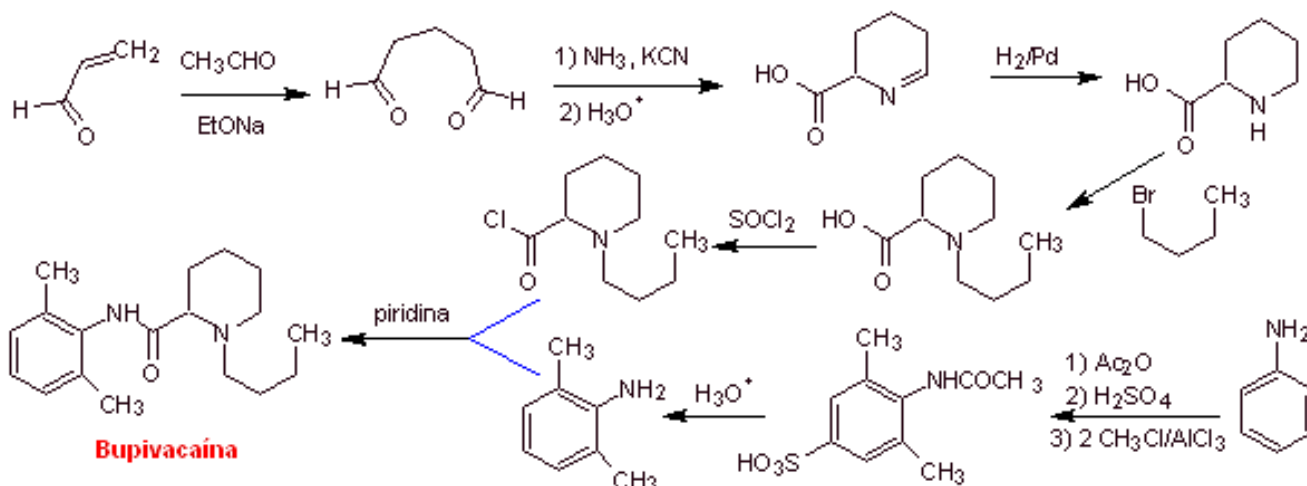


Рисунок 2.

Вкажіть стадії синтезу, на яких відбуваються реакції циклізації, відновлення, галогенування, сульфування. Напишіть схеми цих реакцій. Вкажіть хімічні реагенти, які використовують для синтезу Бупівакаїну.

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунку 3 зображена схема синтезу Прілокаїну.

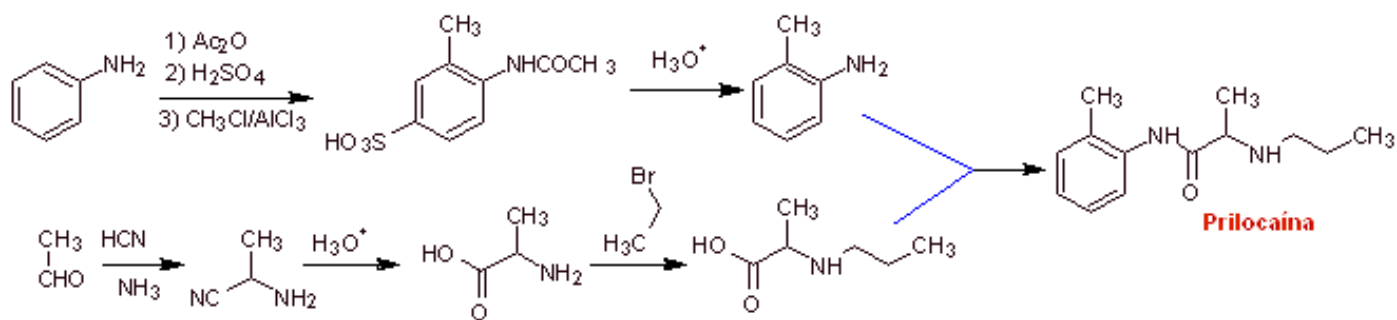


Рисунок 3.

Назвіть вихідну сполуку для синтезу Прілокаїну. Вкажіть стадії синтезу, на яких відбуваються реакції сульфування, ацетилювання. Напишіть схеми цих реакцій. Вкажіть хімічні реагенти, які використовують для синтезу Прілокаїну. На якій із стадій виконують захист функціональної групи? Назвіть функціональну групу.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. На рисунку 4 та рисунку 5 зображено схеми синтезу Артикаїну та Лідокаїну. Назвіть вихідні сполуки та хімічні реагенти для їх синтезу. Скільки стадій має синтез Артикаїну та Лідокаїну? Зробіть порівняльний аналіз реакцій, які виконують під час обох синтезів.

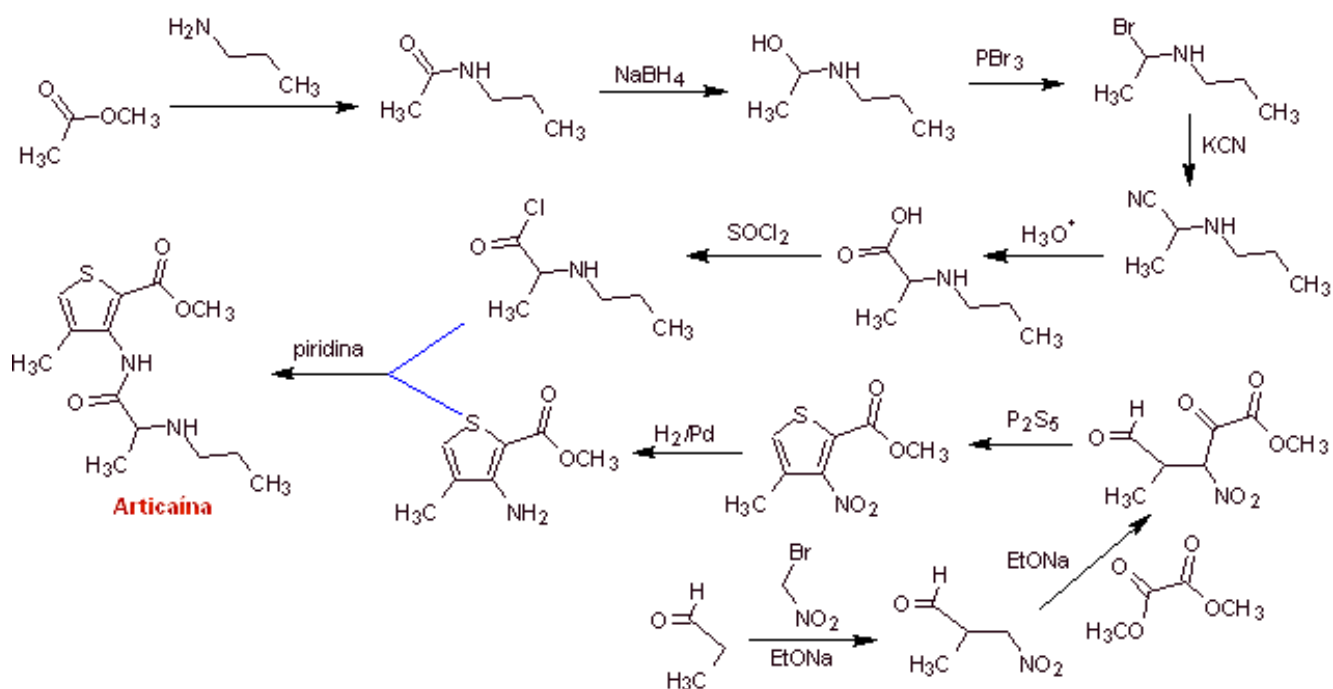


Рисунок 4. Синтез Артикаїну.

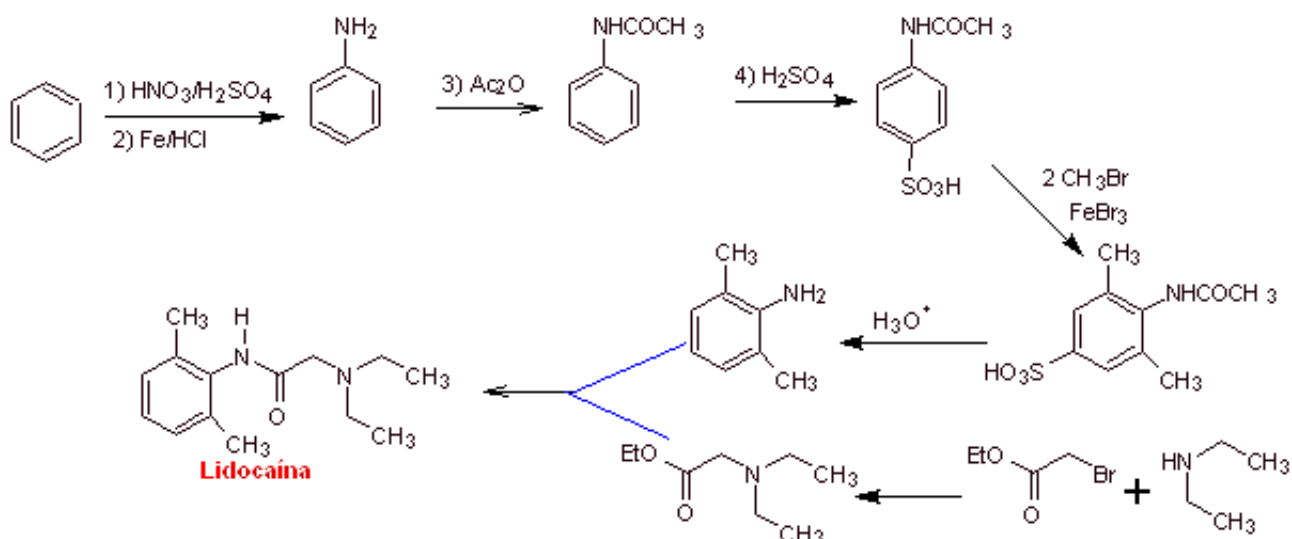


Рисунок 5. Схема синтезу Лідокаїну.

Приклад завдання з еталоном відповіді:

Дайте характеристику синтезу Тетракаїну.

Еталон відповіді

Добування Тетракаїну реалізують за допомогою двохстадійного синтезу. Вихідною сполукою є 4-бутиламінобензойна кислота. На першій стадії синтезу виконується реакція естерифікації у кислому середовищі під дією етанолу. На другій стадії синтезу в умовах лужного каталізу натрію етилатом виконується переестерифікація етилового естеру 4-бутиламінобензойної кислоти при кип'ятінні із надлишком 2-метиламіноетанолом (рис. 6).

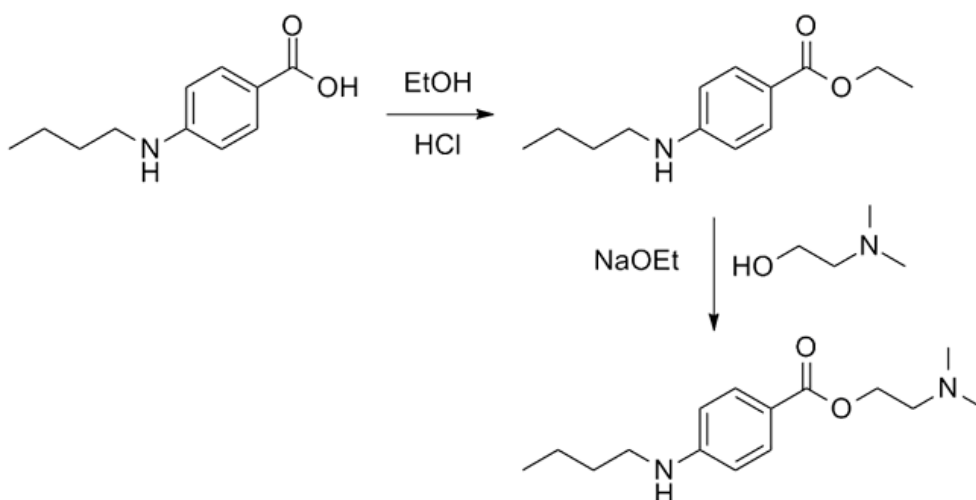


Рисунок 6. Схема синтезу Тетракаїну.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема 6. Місцево-анестезуючі агенти, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність. Встановлення фармакофорного угруповання.

Мета: здатність до планування та реалізації методів синтезу або модифікації молекул активних діючих речовин місцево-анестезуючих агентів, аналізу взаємовпливу їх особливостей хімічної структури та біологічної активності, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ (SwissTargetPrediction, Swiss).

Студент повинен:

- ✓ знати базові та сучасні методи синтезу активних діючих речовин місцево-анестезуючих агентів;
- ✓ вміти виявляти та пропонувати реакції модифікацій функціональних груп в молекулах активних діючих речовин місцево-анестезуючих агентів;
- ✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі хімічної модифікації.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Місцеві анестетики</i>	лікарські засоби, які знижують, або повністю пригнічують збудливість нервових волокон, блокують проведення імпульсів до ЦНС
<i>Ліпофільна група молекули діючої речовини місцевого анестетика</i>	ароматичне кільце
<i>«Проміжний» ланцюг молекули діючої речовини місцевого анестетика</i>	фрагмент молекули з естерним або амідним зв'язком
<i>Гідрофільна група молекули діючої речовини місцевого анестетика</i>	аміно-група заміщена або незаміщена

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>

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. 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>
4. 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>
5. 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. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevtycheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
3. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](http://www.qsarcomb.com))

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Особливості хімічної будови молекул діючих речовин місцево-анестезуючих агентів: ліпофільна та гідрофільна частини, проміжний ланцюг.
2. Артикаїн. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
3. Бупівакаїн. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
4. Лідокаїн. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність». Особливості метаболізму.
5. Аміноестери. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність».
6. Аміноаміди. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність».
7. Аміноестери. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність».
8. Амінокетони. Характеристика взаємозв'язку «структура-активність».

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Молекула діючої речовини місцевого анестетика містить гідрофільну групу. Як вона називається?
 - A. ароматичне кільце
 - B. карбонільна група
 - C. гідрокси-група
 - D. аміно-група
2. Як впливає аміно-група на властивості молекули?
 - A. покращує розчинність у воді
 - B. підвищує ліпофільність
 - C. нейтралізує молекулу
 - D. активує хімічні властивості
3. Як впливає ліпофільне ароматичне кільце молекули місцевого анестетика на його активність?
 - A. підвищує фармакологічну дію
 - B. гальмує фармакологічну дію
 - C. має нейтральний вплив
 - D. підвищує розчинність
4. Лікарський засіб Артикаїн містить в молекулі діючої речовини гетероциклічний фрагмент. Як він називається?
 - A. тіофен
 - B. фуран
 - C. піридин
 - D. піперидин
5. Лікарський засіб Бупівакаїн містить в молекулі діючої речовини гетероциклічний фрагмент? Як він називається?
 - A. піперидин
 - B. пурин
 - C. піримідин
 - D. пірол

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена структурна формула діючої речовини лікарського засобу Лідокаїну. Назвіть функціональні групи в молекулі Лідокаїну.

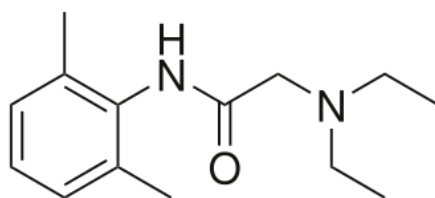
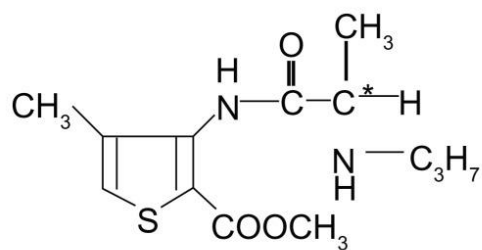


Рисунок 1.

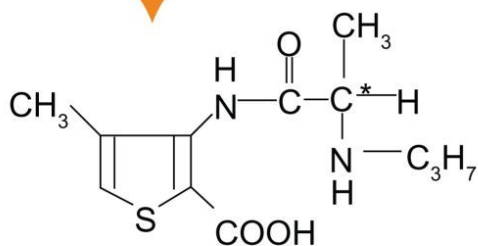
Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. На рисунку 2 зображена схема метаболізму Артикаїну.



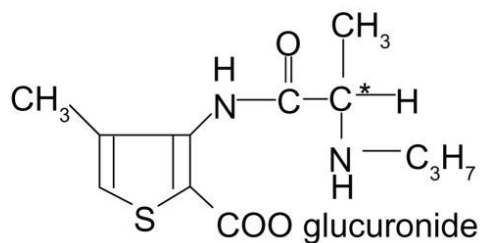
(±) Articaïne



(±) Articaïnïc acid



Kidney



(±) Articaïnïc acid glucuronide (urine)

Рисунок 2.

Охарактеризуйте хімічні реакції метаболізму молекули Артикаїну на кожній стадії. Що відбувається з молекулами? Під впливом яких ферментів відбуваються перетворення? На яких стадіях метаболізму відбуваються перетворення?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунку 3 зображена схема побудови молекули місцевого анестетика, який відноситься за хімічною структурою до аміноестерів.

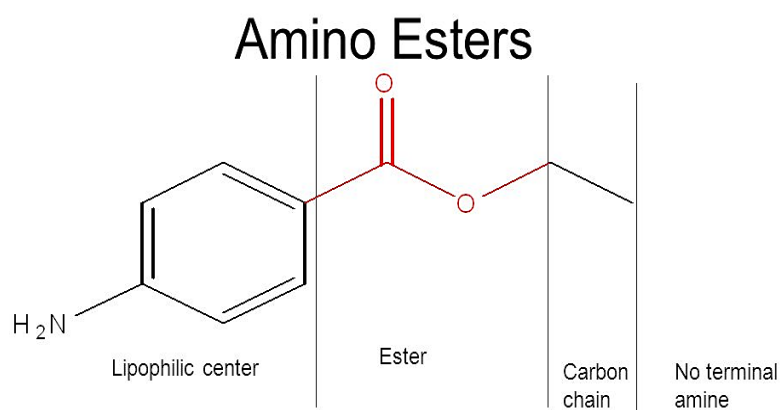


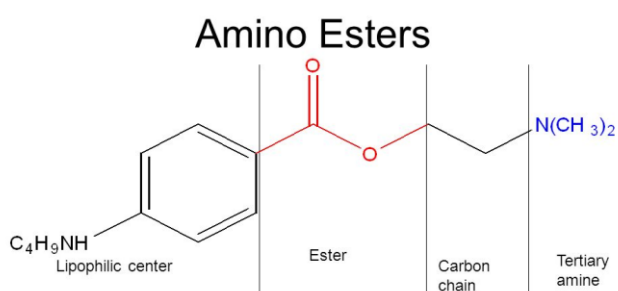
Рисунок 3.

Назвіть лікарський засіб, хімічна структура якого відповідає цій схемі. Назвіть функціональні групи, які містяться в молекулі.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

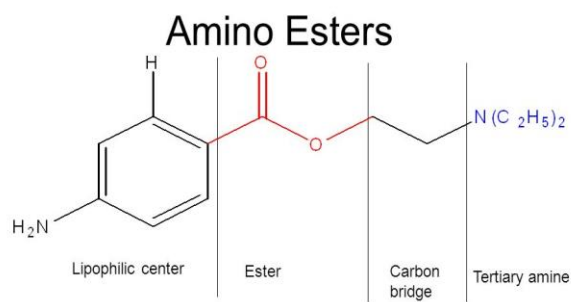
Завдання 1. На рисунку 4 та рисунку 5 зображено схеми побудови молекул Тетракаїну і Прокаїну. Назвіть відмінності у структурах. Вкажіть замісники в орто- і пара-положеннях. Як вони впливають на фармакологічну активність?



Tetracaine (pontocaine, Amethocaine, Prax)

In *para* position of the lipophilic center there is an alkylamino group

Рисунок 4. Тетракаїн.



Procaine (Novocain)

In the *ortho* position there is a hydrogen and in the *para* position there is an amino

Рисунок 5. Прокаїн.

За допомогою комп'ютерної програми SwissPredictioTarget (Swiss) провести аналіз біомішеней, фармакологічної активності структурних аналогів Тетракаїну, Прокаїну, Прілакаїну, Мепівакаїну (запропонуйте свої приклади).

Приклад завдання з еталоном відповіді:

Молекула Лідокаїну містить два алкільних радикала $-CH_3$. Яку роль виконують алкіл-радикали (рис.6)?

Еталон відповіді

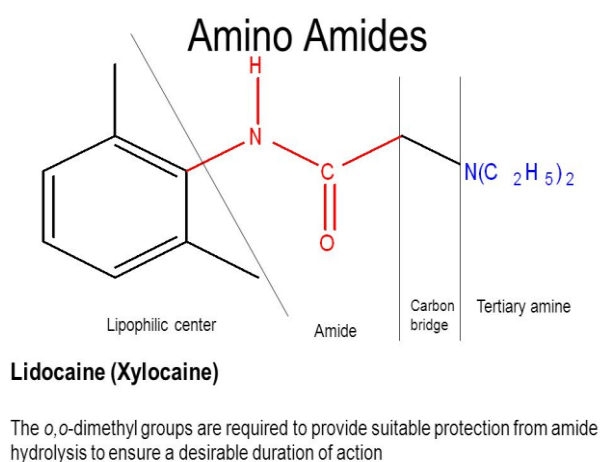


Рисунок 6. Лідокаїн.

Лідокаїн (Ксилокаїн) відноситься за хімічною будовою до аміноамідів. Молекула містить *o,o*-диметил-групи, які є електродонорними. Відомо, що електродонорні замісники в *орто*- або *пара*-положеннях ароматичного кільця підвищують місцеву анестетичну дію. Крім того, алкіл-радикали в *орто*-положеннях ароматичного кільця необхідні для забезпечення захисту від гідролізу амідів для забезпечення бажаної тривалості дії.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема 7. Сульфаніламід, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність.

Мета: здатність до планування та реалізації методів синтезу або модифікації молекул активних діючих речовин похідних сульфанілової кислоти, аналізу взаємовпливу їх особливостей хімічної структури та біологічної активності, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ (SwissTargetPrediction, Swiss).

Студент повинен:

- ✓ знати базові та сучасні методи синтезу активних діючих речовин сульфаніламідів;
- ✓ вміти виявляти та пропонувати реакції модифікацій функціональних груп в молекулах похідних сульфанілової кислоти;
- ✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі хімічної модифікації.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Сульфанілова кислота</i>	<i>пара-сульфоанілін</i>
<i>Ліпофільна група молекули діючої речовини сульфаніламиду</i>	<i>ароматичне кільце</i>
<i>– SO₂NH₂; – SO₂NHR;</i> <i>– SO₂NR₂</i>	<i>первинна, вторинна і третинна сульфамідні групи</i>
<i>– SO₂NHAr; – SO₂NAr₂</i>	<i>заміна R на Ar підвищує токсичність</i>

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/KhPIPress/46857>

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. 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>
- 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>
 - 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>
 - 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

- <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevtycheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
- <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
- QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))

Питання для теоретичного опрацювання:

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

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Молекула діючої речовини сульфаніламід містить ліпофільну групу. Як вона називається?

- A. ароматичне кільце
- B. карбонільна група
- C. гідрокси-група
- D. аміно-група

2. Як впливає метил-група в *para*-положенні ароматичного кільця молекули сульфаніламід на її властивості?

- A. підвищує біологічну активність
- B. підвищує ліпофільність
- C. нейтралізує молекулу
- D. активує хімічні властивості

3. Яку природу має метил-радикал у *para*-положенні ароматичного кільця молекули сульфаніламід?

- A. гідрофобну
- B. ліпофільну
- C. гідрофільну
- D. нейтральну

4. При заміні гідрофобної групи – метил на більш об'ємний радикал – ізопропіл відбуваються зміни властивостей молекули сульфаніламід. Що спостерігається?

- A. підвищення токсичності
- B. підвищення ліпофільності
- C. зникає фармакологічна активність
- D. дезактивація всіх властивостей

5. Лікарський засіб Фталазол містить в молекулі діючої речовини гетероциклічний фрагмент? Як він називається?

- A. тiazол
- B. пурин
- C. піримідин
- D. пірол

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена структурна формула діючої речовини лікарського засобу Фталазолу. Назвіть функціональні групи в молекулі Фталазолу.

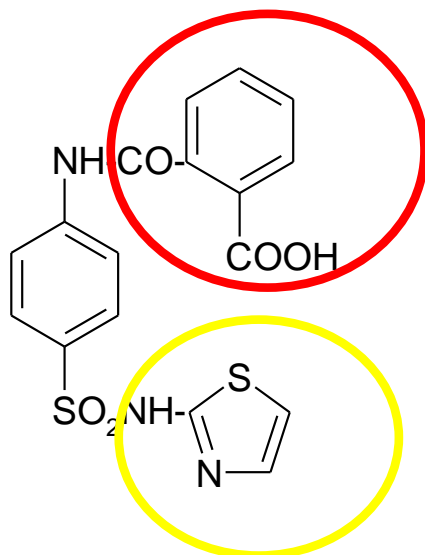


Рисунок 1.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. На рисунку 2 зображена схема синтезу сульфаніламідів із сульфанілової кислоти.

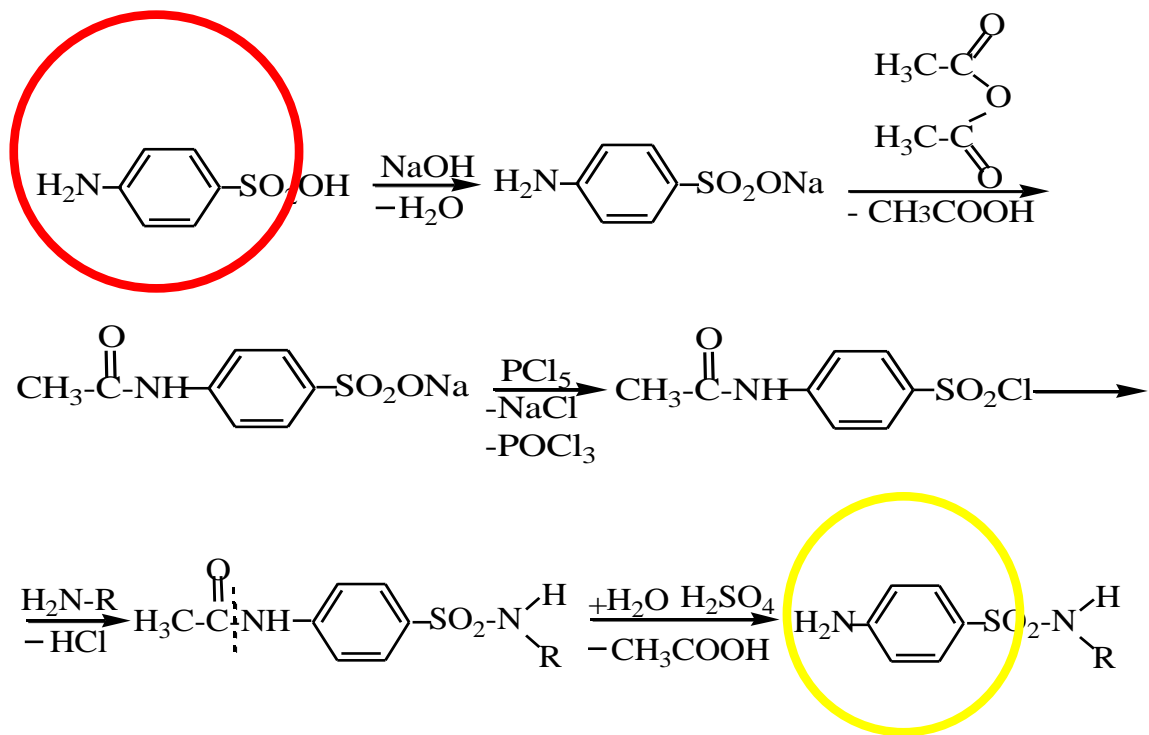


Рисунок 2.

Охарактеризуйте хімічні реакції синтезу сульфаніламідів на кожній стадії. Які реагенти використовують? Чи використовують в реакціях прийом захисту функціональної групи? Чи відноситься синтез сульфаніламідів із сульфанілової кислоти до однореакторних синтезів?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунку 3 зображена схема побудови хімічно модифікованої молекули сульфаніламіду.

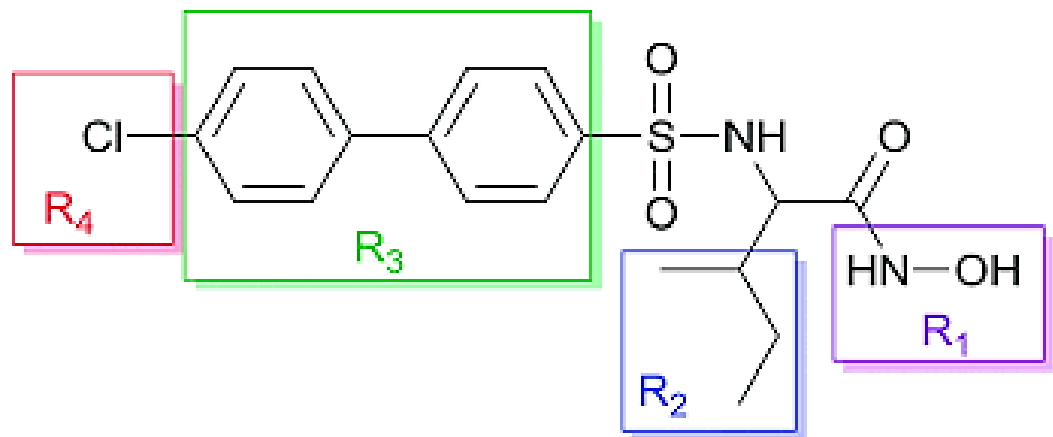


Рисунок 3.

Назвіть структурні компоненти молекули. Вкажіть їх хімічну природу: гідрофільність, гідрофобність, ліпофільність.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. На рисунку 4 та рисунку 5 зображено хімічні формули молекул Сульфаметоксазолу і Натрію сульфацилу. Назвіть відмінності у структурах. Вкажіть замісники в *para*-положеннях ароматичного кільця. Як вони впливають на фармакологічну активність?

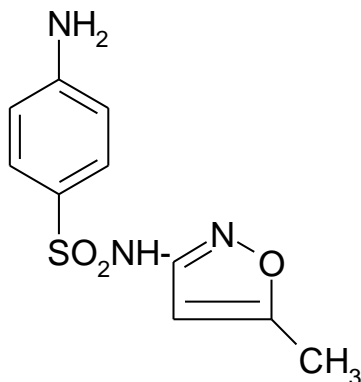


Рисунок 4. Сульфаметоксазол.

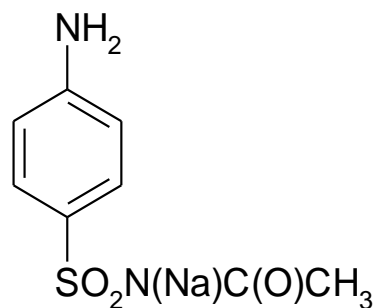


Рисунок 5. Натрію сульфацил.

За допомогою комп'ютерної програми SwissPredictioTarget (Swiss) провести аналіз біомішеней, фармакологічної активності структурних аналогів Сульфаметоксазолу, Сульфаметролу, Сульфатіазолу, Сульфаклорпіридазину (запропонуйте свої приклади).

Приклад завдання з еталоном відповіді:

Основні закономірності взаємовпливу хімічної будови та біологічної активності сульфаніламідів.

Еталон відповіді

1. Сполука біологічно активна при наявності сульфанільного замісника. Ця частина молекули сульфаніламідів є основою для отримання фармакологічного ефекту.
2. Сполука біологічно *не* активна, якщо аміно-група знаходиться в положенні 4 або атоми Гідрогену аміно-групи замінені на замісники, при яких в організмі не можливе утворення знову вільної ароматичної аміно-групи (не відбувається гідроліз по заміщеній аміно-групі).
3. Переміщення аміногрупи з положення 4 в положення 2 або 3 бензенового ядра призводить до повної втрати фармакологічної активності.

4. Введення в бензенове ядро додаткових замісників призводить до знищення або значного зменшення фармакологічної активності.

5. Заміщення атому Гідрогену у складі сульфамідної групи на замісники різної хімічної будови призводить, у залежності від будови замісника, до зменшення або збільшення фармакологічної активності (рис.6).

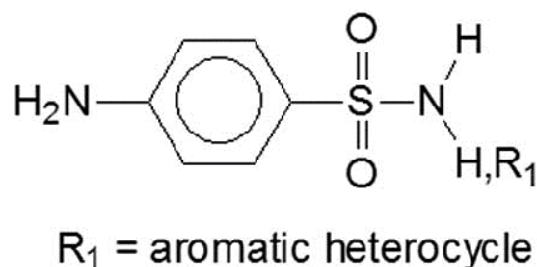


Рисунок 6. Загальна хімічна формула сульфаніламідів.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема 8. Піридиновий цикл як приклад «привілейованих структур», методи синтезу/модифікації похідних піридину. Взаємозв'язок структура-активність.

Мета: здатність до планування та реалізації методів синтезу або модифікації молекул біологічно активних похідних піридину, аналізу взаємовпливу їх особливостей хімічної структури та біологічної активності, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ (SwissTargetPrediction, Swiss).

Студент повинен:

- ✓ знати базові та сучасні методи синтезу біологічно активних похідних піридину;
- ✓ вміти виявляти та пропонувати реакції модифікацій функціональних груп в молекулах біологічно активних похідних піридину;

✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі хімічної модифікації.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Піридин</i>	шестичленний гетероцикл з одним гетероатомом Нітрогену та ненасиченою системою
<i>Піперидин</i>	гідрована форма піридину
<i>Ліпофільна група молекули діючої речовини похідного піридину</i>	ненасичене гетероциклічне кільце
<i>Метод синтезу Ганча</i>	метод синтезу піридину та його похідних взаємодією β -кетокислоти (ацетоацетату), альдегіду та амонію
<i>Перегрупування Ціамікіана-Деннштедта</i>	реакція перегрупування циклу піролу до циклу піридину (збільшення циклу)

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/KhPIPress/46857>

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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37250749/); [PMCID: PMC10212683](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/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 Hagra 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. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
3. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Особливості хімічної будови молекули піридину та його похідних.
2. Методи синтезу піридину та його похідних.
3. Речовини природного походження – похідні піридину. Алкалоїди.
4. Токсичність піридину.
5. Метаболізм піридину.
6. Хімічні модифікації молекули піридину.
7. Лікарські засоби, які містять скаффолд – піридиновий цикл.
8. Лікарські засоби – похідні піридину. Синтез, особливості хімічної будови та біологічна активність.
9. Основні закономірності взаємовпливу хімічної будови та біологічної активності похідних піридину.

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Молекула діючої речовини лікарського засобу – похідного піридину містить ліпофільну групу. Як вона називається?
 - A. ароматичне кільце
 - B. карбонільна група
 - C. гідрокси-група
 - D. гетероциклічне кільце
2. Як називається гідрована форма молекули піридину?
 - A. пірол
 - B. піримідин
 - C. піразол
 - D. піперидин
3. Яка реакція лежить в основі синтезу методом циклізації Боннемана?
 - A. окиснення
 - B. тримеризація
 - C. відновлення
 - D. перегрупування
4. Який із вказаних алкалоїдів відноситься до похідних піридину?
 - A. теofilin

- В. стрихнін
- С. рицин
- Д. нікотин

5. Присутність якого фармакофорного угруповання в молекулі лікарського засобу – похідного піридину впливає на його високу протитуберкульозну активність?

- А. ароматичне кільце
- В. гідрокси-група
- С. карбоксильна група незаміщена
- Д. гіdraзино-феніл-група

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена структурна формула діючої речовини лікарського засобу Піридітолу. Назвіть функціональні групи в молекулі Піридітолу.

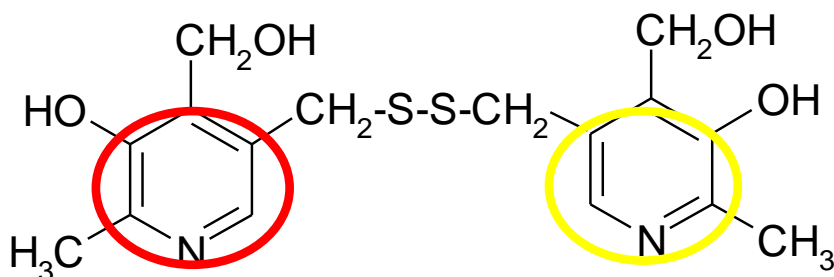


Рисунок 1.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. На рисунку 2 зображена схема синтезу похідного піридину за методом Ганча.

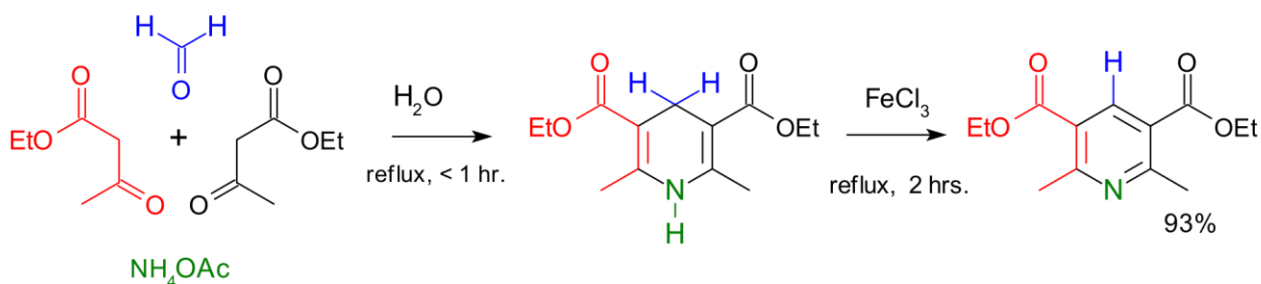


Рисунок 2.

Охарактеризуйте хімічні реакції синтезу похідного піридину на кожній стадії. Які реагенти використовують? Чи використовують в реакціях прийом захисту функціональної групи?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунку 3 зображено три хімічні формули похідних піридину.

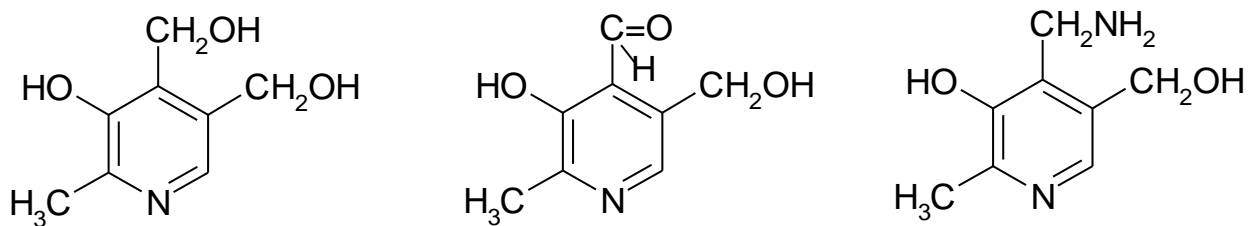


Рисунок 3.

Назвіть ці речовини та назвіть область їх застосування. Вкажіть функціональні групи, за якими молекули відрізняються.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. На рисунку 4 зображена хімічна формула молекули Мексидолу. Вкажіть замісники та функціональні групи ароматичного кільця. Як вони впливають на фармакологічну активність?

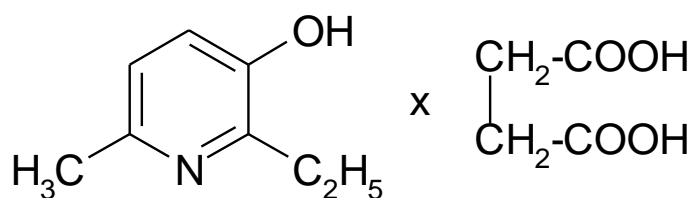


Рисунок 4. Мексидол.

За допомогою комп'ютерної програми SwissPredictioTarget (Swiss) провести аналіз біомішеней, фармакологічної або токсикологічної активності структурних аналогів Анабазину, Нікотину, Озеноксацину, Ізоніазиду, Піридоксину (запропонуйте свої приклади).

Приклад завдання з еталоном відповіді:

Хімічні модифікації молекули піридину за допомогою реакцій нуклеофільного заміщення.

Еталон відповіді

Піридин активно вступає в реакції нуклеофільного заміщення. Причиною цього є менша електронна щільність атомів Карбону гетероциклічного кільця. Ці реакції включають заміщення з елімінуванням іона Карбону та елімінування-приєднання з утворенням проміжної аринової конфігурації та зазвичай протікають у 2- або 4-положенні (рис.6).

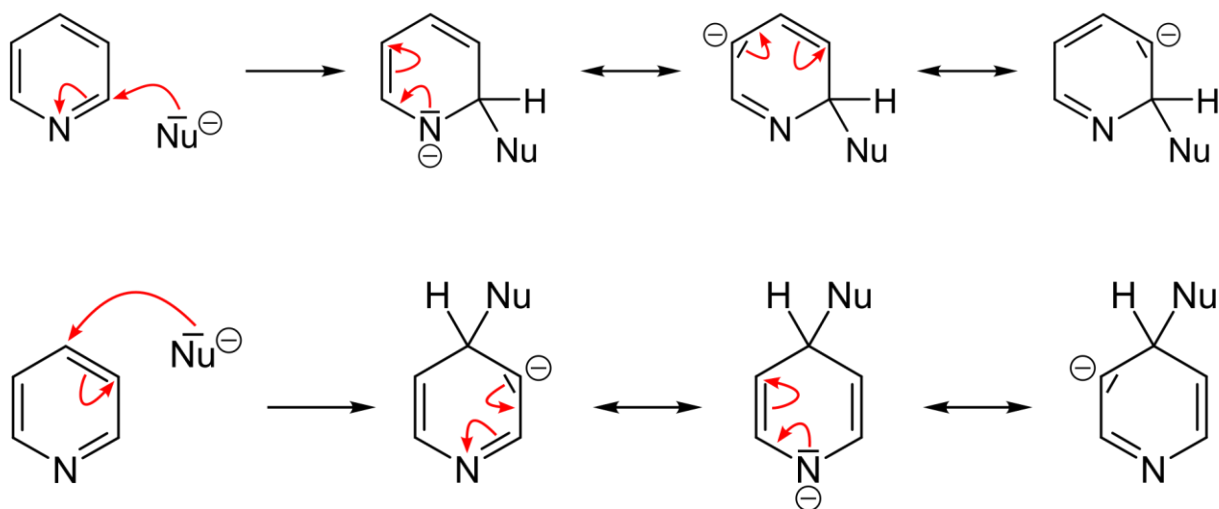


Рисунок 6. Схеми реакцій нуклеофільного заміщення піридину.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

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

Мета: здатність до планування та реалізації методів синтезу або модифікації молекул біологічно активних похідних піримідину, аналізу взаємовпливу їх особливостей хімічної структури та біологічної активності, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ (SwissTargetPrediction, Swiss).

Студент повинен:

- ✓ знати базові та сучасні методи синтезу біологічно активних похідних піримідину;
- ✓ вміти виявляти та пропонувати реакції модифікацій функціональних груп в молекулах біологічно активних похідних піримідину;
- ✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі хімічної модифікації.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Піримідин</i>	шестичленний гетероцикл з двома гетероатомами Нітрогену та ненасиченою системою
<i>Барбітурова кислота</i>	2,4,6-тригідроксипіримідин
<i>Ліпофільна група молекули діючої речовини похідного піримідину</i>	ненасичене гетероциклічне кільце

Піримідинові основи	урацил, цитозин, тімін
Скаффолд для синтезу барбітуратів	молекула барбітурової кислоти

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/KhPIPress/46857>

Допоміжна

1. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.
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>
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. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
3. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](http://www.qsar.comb.org/))

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Особливості хімічної будови молекул барбітурової кислоти та її похідних.
2. Методи синтезу барбітурової кислоти та її похідних та їх хімічні модифікації. Скаффолд.
3. Токсичність барбітурової кислоти та її похідних.
4. Метаболізм барбітурової кислоти та її похідних.
5. Лікарські засоби, які містять скаффолд – піримідиновий цикл.
6. Лікарські засоби – похідні барбітурової кислоти. Особливості хімічної будови та біологічна активність.

7. Основні закономірності взаємовпливу хімічної будови та біологічної активності барбітуратів.

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Молекула діючої речовини лікарського засобу – похідного піримідину містить ліпофільну групу. Як вона називається?
 - A. ароматичне кільце
 - B. карбонільна група
 - C. гідрокси-група
 - D. гетероциклічне кільце
2. Який гетероцикл складає основу молекули барбітурової кислоти?
 - A. пірол
 - B. піримідин
 - C. піразол
 - D. піперидин
3. Як називається за хімічною номенклатурою молекула Фенобарбиталу?
 - A. 5,5'-діаліл барбітурова кислота
 - B. 5,5'-діетил барбітурова кислота
 - C. 5,5'-диметил барбітурова кислота
 - D. 5-етил,5'-феніл барбітурова кислота
4. Який із вказаних лікарських засобів містить в молекулі цикл піримідину?
 - A. тегафур
 - B. парацетамол
 - C. фенацетин
 - D. аспірин
5. У якому положенні гетероциклічного кільця знаходиться тіо-група в молекулі натрію тіопенталу?
 - A. положення 2
 - B. положення 1
 - C. положення 5
 - D. положення 3

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена структурна формула діючої речовини лікарського засобу Натрію тіопенталу. Назвіть функціональні групи в молекулі Натрію тіопенталу.

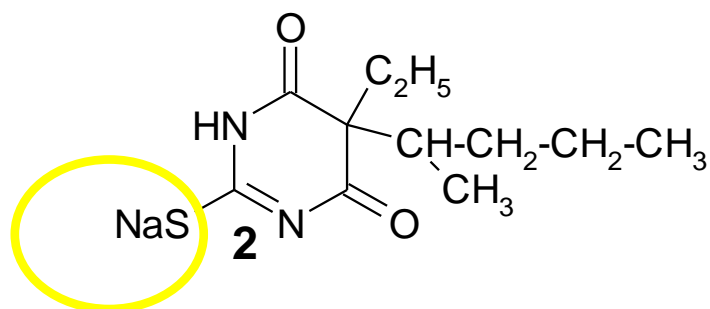


Рисунок 1.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. На рисунку 2 зображена схема синтезу Фенобарбіталу.

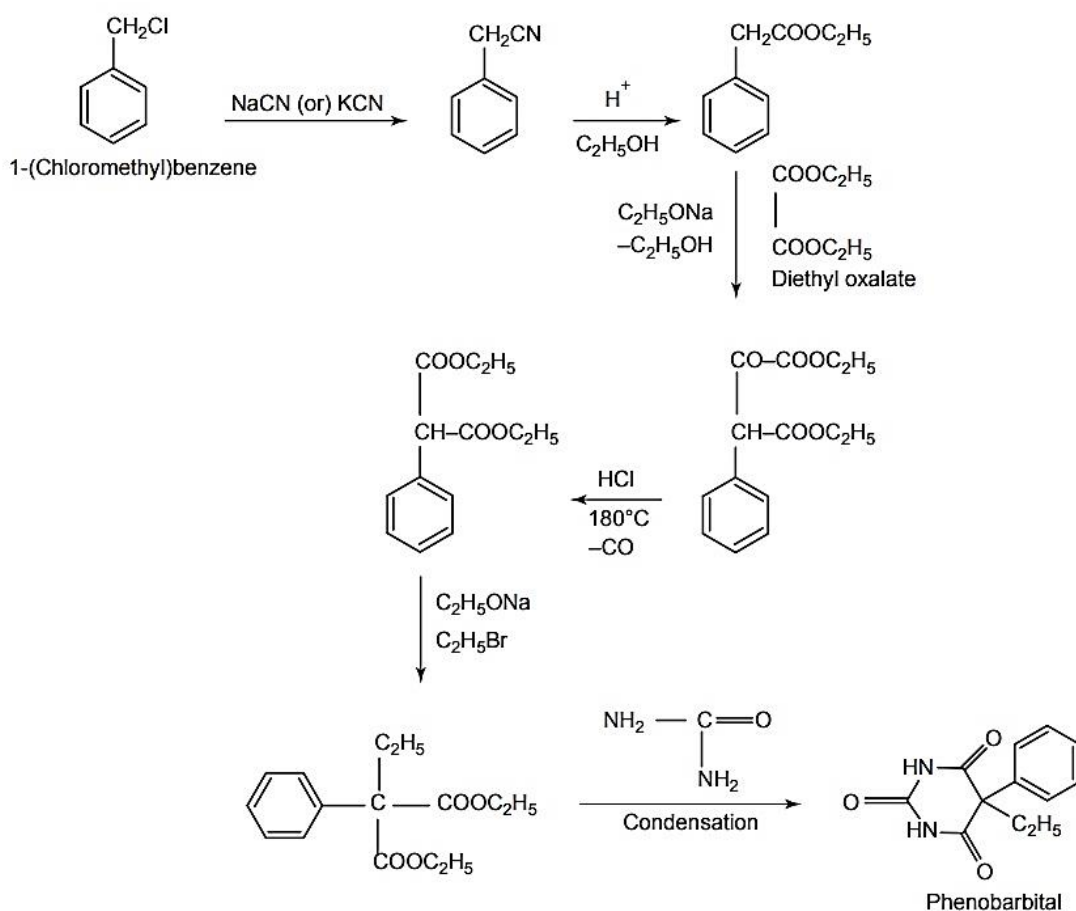


Рисунок 2.

Охарактеризуйте хімічні реакції синтезу похідного піридину на кожній стадії. Які реагенти використовують? Чи використовують в реакціях прийом захисту функціональної групи?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунку 3 зображена хімічна формула барбітурату.

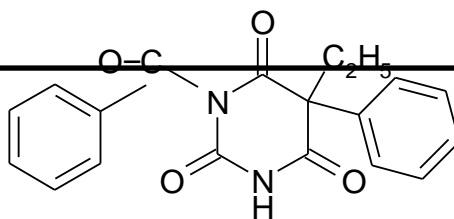


Рисунок 3.

Назвіть цей барбітурат. Вкажіть функціональні групи, які присутні у молекулі.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. На рисунку 4 зображена схема синтезу барбітурату. Вкажіть, за яким положенням (позиція у гетероциклічному кільці) відбулася реакція. Вкажіть замісники та функціональні групи ароматичного кільця. Дайте хімічну назву синтезованій молекулі барбітурату.

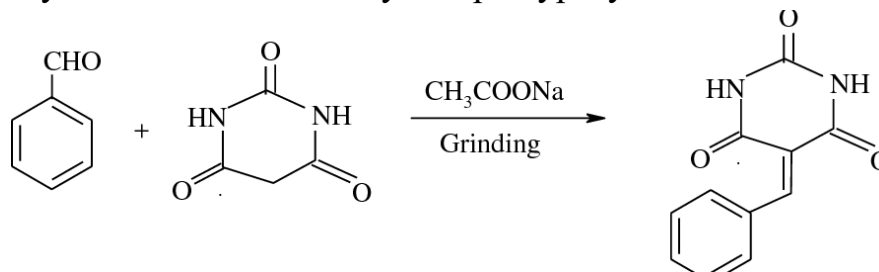


Рисунок 4. Схема синтезу барбітурату.

За допомогою комп'ютерної програми SwissPredictioTarget (Swiss) провести аналіз біомішеней, фармакологічної активності структурних аналогів Фенобарбіталу, Барбіталу, Тегафуру, Амобарбіталу, Циклобарбіталу (запропонуйте свої приклади).

Приклад завдання з еталоном відповіді:

Особливості хімічної будови молекули Барбітурової кислоти та її похідних:

Еталон відповіді

Особливості хімічної будови:

- піримідиновий цикл
- три гідрокси групи (або кето групи в таутомерних формах) в положеннях **2,4,6** гетероциклу
- гетероциклічні атоми Нітрогену в положеннях **1,3**
- найчастіші **хімічні модифікації** молекули – за положенням **5** (рис.5).

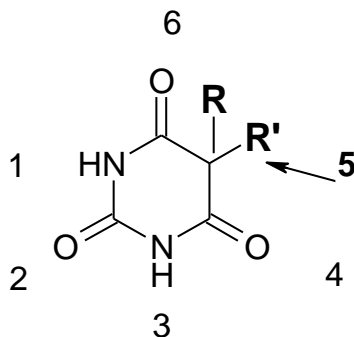


Рисунок 5. Барбітурова кислота.

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: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема 10. Похідні пурину як лікарські засоби та біологічно активні сполуки, методи синтезу/модифікації. Взаємозв'язок структура-активність. Диференційований залік.

Мета: здатність до планування та реалізації методів синтезу або модифікації молекул біологічно активних похідних пурину (ксантину), аналізу взаємовпливу їх особливостей хімічної структури та біологічної активності, здатність до виконання комп'ютерного прогнозування хімічних та біологічних властивостей БАР і ЛЗ (SwissTargetPrediction, Swiss).

Студент повинен:

- ✓ знати базові та сучасні методи синтезу біологічно активних похідних пурину (ксантину);
- ✓ вміти виявляти та пропонувати реакції модифікацій функціональних груп в молекулах біологічно активних похідних пурину (ксантину);
- ✓ оцінювати можливість варіабельності молекул на основі хімічної модифікації.

Основні поняття теми:

<i>Термін, параметр, характеристика</i>	<i>Визначення</i>
<i>Пурин</i>	імідазо[4,5-d]піримідин
<i>Ксантин</i>	метильований пурин
<i>Ліпофільна група молекули діючої речовини похідного пурину</i>	ненасичені гетероциклічні кільця піримідину та імідазолу
<i>Пуринові основи</i>	аденін, гуанін

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/KhPIPress/46857>

Допоміжна

1. *Organic Syntheses*: <http://www.orgsyn.org/>.
2. Cicero, A.F.G.; Fogacci, F.; Di Micoli, V.; Angeloni, C.; Giovannini, M.; Borghi, C. Purine Metabolism Dysfunctions: Experimental Methods of Detection and Diagnostic Potential. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 7027. <https://doi.org/10.3390/ijms24087027>
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. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoj-y-toksykologicheskoj-hymyy/>
2. <https://likar.nmuofficial.com/md/course/view.php?id=6841>
3. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))

Питання для теоретичного опрацювання:

1. Особливості хімічної будови молекул пурину (ксантину) та його похідних.
2. Природні джерела пурину та його похідних.
3. Методи синтезу пурину (ксантину) та його похідних. Скаффолд.
4. Токсичність пурину (ксантину) та його похідних.
5. Метаболізм пурину (ксантину) та його похідних.
6. Лікарські засоби, які містять скаффолд – пуриновий цикл.
7. Лікарські засоби – похідні пурину (ксантину). Особливості хімічної будови та біологічна активність.

8. Основні закономірності взаємовпливу хімічної будови та біологічної активності похідних пурину (ксантину).

Завдання для самостійного опрацювання теми:

Тестові завдання

Оберіть та обґрунтуйте правильну відповідь.

1. Молекула діючої речовини лікарського засобу – похідного пурину містить ліпофільну групу. Як вона називається?
- A. ароматичне кільце
 - B. карбонільна група
 - C. гідрокси-група
 - D. гетероциклічне кільце
2. Який гетероцикл входить до складу молекули пурину?
- A. пірол
 - B. піримідин
 - C. піразол
 - D. піперидин
3. Похідним якого ксантину є діюча речовина лікарського засобу Ксантинолу нікотинату?
- A. кофеїн
 - B. теобромін
 - C. теофілін
 - D. параксантин
4. Який із вказаних лікарських засобів містить в молекулі цикл ксантину?
- A. дипрофілін
 - B. парацетамол
 - C. фенацетин
 - D. аспірин
5. Вкажіть хімічну назву кофеїну?
- A. 1,3,7-триметилксантин
 - B. 3,7-диметилксантин
 - C. 1,3-диметилксантин
 - D. 1,3,7,9-тетраметилксантин

Вписати у клітинки ті літери, якими позначені вірні відповіді тестових питань:

1- 2- 3- 4- 5-

Письмові завдання

Завдання 1. На рисунку 1 представлена структурна формула діючої речовини лікарського засобу Фопурину. Назвіть функціональні групи в молекулі Фопурину.

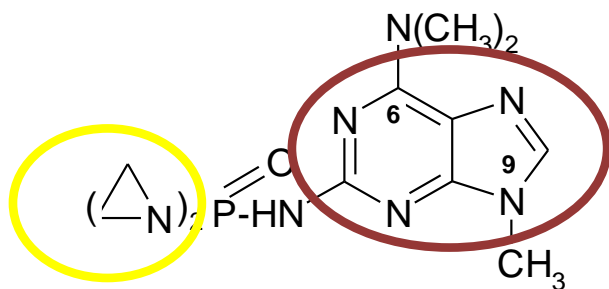


Рисунок 1.

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна колективна робота:

Завдання 1. На рисунку 2 зображена схема синтезу пурину (за Фішером).

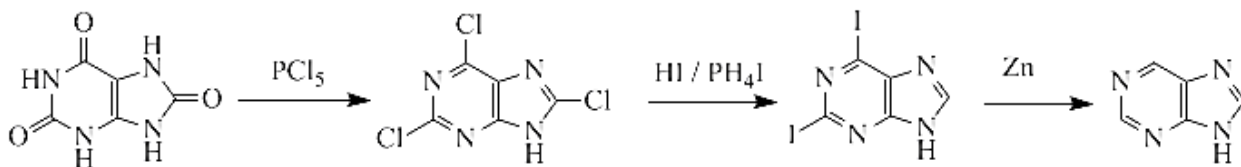


Рисунок 2.

Охарактеризуйте хімічні реакції синтезу пурину на кожній стадії. Які реагенти використовують? Чи використовують в реакціях прийом захисту функціональної групи?

Відповідь та її обґрунтування

Завдання 2. На рисунку 3 зображена схема метаболічних перетворень кофеїну.

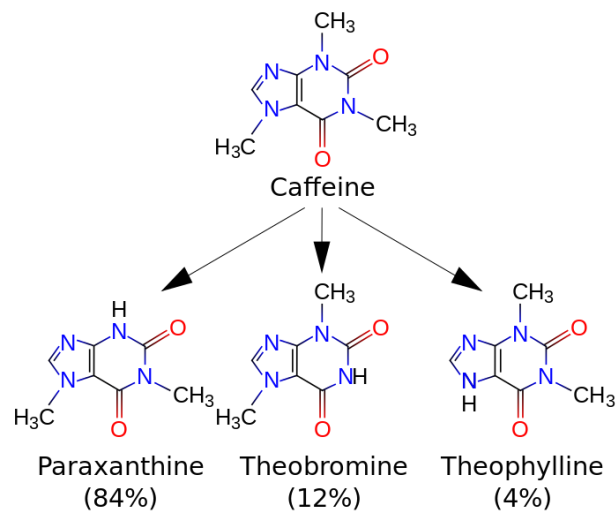


Рисунок 3.

Назвіть тип реакцій, які відбуваються. За яким положенням молекули відбуваються зміни?

Відповідь та її обґрунтування

Аудиторна самостійна робота (під курацією викладача):

Завдання 1. Проаналізував особливості хімічних структур, поясніть залежність токсичності від особливостей структури молекул наступних речовин:

ТЕОФІЛІН > ДИПРОФІЛІН > КОФЕЇН > ТЕОБРОМІН



Токсичність

За допомогою комп'ютерної програми SwissPredictioTarget (Swiss) провести аналіз біомішеней, фармакологічної активності структурних аналогів Кофеїну, Теофіліну, Параксантину, Еуфіліну, Дипрофіліну (запропонуйте свої приклади).

Приклад завдання з еталоном відповіді:

Особливості хімічної будови молекули пурину:

Еталон відповіді

Особливості хімічної будови:

- бігетероцикл
- електрондефіцитна конденсована гетероциклічна система (кільце імідазолу та кільце піримідину)
- ароматична ненасичена спряжена система
- висока стабільність «ароматичності» циклів
- значна енергія циклічної делокалізації
- амфотерні властивості
- прототропна таутомерія – 7Н- і 9Н-таутомери (рис.4).

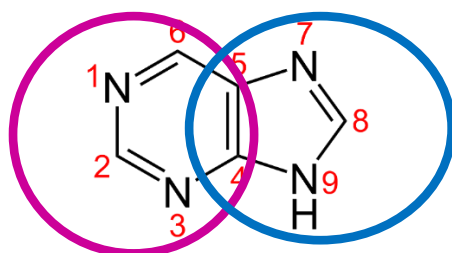


Рисунок 4. Пурин.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.