

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

## **МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

**до лекцій**

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

**Галузь знань** 22 Охорона здоров'я

**Спеціальність** 226 «Фармація, промислова фармація»

**Спеціалізація** 226.01 «Фармація»

**Форма навчання** Денна

**Кафедра** хімії ліків та лікарської токсикології

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

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

Ніженковська І.В.

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

**Тема №1.** Основні сучасні стратегії пошуку нових лікарських засобів. Використання сучасних технологій у пошуку нових лікарських засобів. Методологія «drug design» (конструювання лікарських засобів). Подвійні-, гібридні-, про-ліки.

**Вид лекції:** традиційна (інформаційна)

**Компетентності:**

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

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

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

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

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

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

➤ **фахові:**

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

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

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

**Мета:** сформувані систематизовані засади наукових знань щодо основних сучасних стратегій пошуку нових лікарських засобів, використання сучасних технологій у пошуку нових лікарських засобів, методології «drug design» (конструювання лікарських засобів), подвійних та гібридних структур, про-ліквів; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

**Обладнання лекції:** ноутбук, мультимедійний проектор, дошка аудиторна.

**Завдання лекції:**

*студент повинен знати*

- основи органічного синтезу;
- особливості проведення та прилади для лабораторного синтезу;
- шляхи моделювання біологічно активних молекул;
- принципи стратегії і тактики органічного синтезу біологічно активних

речовин (БАР) та лікарських засобів (ЛЗ);

- класифікацію БАР органічного та неорганічного походження;
- методи виділення та очистки хімічних речовин – продуктів реакцій та методи їх аналізу за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів;

### План лекції

Назва етапу лекції	Зміст етапів	Освітня мета етапу	Час
Вступна частина	Оголошення теми лекції, плану лекції, визначення мети лекції, коротка характеристика проблем, які пропонується розглянути під час лекції, коротка характеристика літератури	Активізація отриманих раніше наукових знань студентів з інших дисциплін та закладення наукової основи для засвоєння матеріалу лекції.	10 хвилин
Основна частина	1. Вибіркова дисципліна «Теоретичні основи синтезу і зв'язок між структурою і дією лікарських засобів». Мета і завдання: розкрити зміст, мету та завдання вибіркової дисципліни. 2. Органічний синтез як основний інструмент створення біологічно активних речовин (БАР) та лікарських засобів (ЛЗ): розкрити основні прийоми органічного синтезу, ознайомити з хімічним посудом та правилами складання приладу. 3. Стратегія і тактика органічного синтезу БАР та ЛЗ: підкреслити основні прийоми у розробці нових біологічно активних речовин, перерахувати сучасні стратегії і тактики органічного синтезу.	Оволодіти знаннями щодо науки створення нових біологічно активних молекул та взаємозв'язку їх хімічної структури та біологічною активністю. Оволодіти знаннями щодо методів створення нових біологічно активних молекул, прийомів їх синтезу з урахуванням взаємозв'язку їх хімічної структури та біологічною активністю. Ознайомитися з стратегією і тактикою органічного синтезу нових БАР і ЛЗ.	65 хвилин
Заклучна частина	Узагальнення в коротких формулюваннях основних ідей лекції, логічно завершуючи її як цілісний витвір; спрямування подальшої самостійної роботи студентів; закладення наукової основи для наступних лекцій.	Засвоєння фактичного матеріалу лекції, основних теоретичних положень за допомогою логічних вузлів – основних питань лекції.	15 хвилин

## Рекомендована література:

### Базова

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

### Допоміжна

1. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Data for: Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. QsarDB repository, QDB.259. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.259>
2. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. *Chemosphere* **2024**, 347, 140671. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.140671>
3. Kotli, M.; Piir, G.; Maran, U. Data for: Pesticide effect on earthworm lethality via interpretable machine learning. QsarDB repository, QDB.258. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.258>
4. Kotli, M.; Piir, G.; Maran, U. Pesticide effect on earthworm lethality via interpretable machine learning. *Journal of Hazardous Materials*. **2024**. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.132577>
5. 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>
6. Oja, M.; Sild, S.; Piir, G.; Maran, U. Intrinsic aqueous solubility: mechanistically transparent data-driven modeling of drug substances. *Pharmaceutics* **2022**, 14, 2248. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics14102248>
7. Lowe, C. N.; Charest, N.; Ramsland, C.; Chang, D. T.; Martin, T. M.; Williams, A. J. Transparency in Modeling through Careful Application of OECD's QSAR/QSPR Principles via a Curated Water Solubility Data Set. *Chem. Res. Toxicol.*, **2023**, 36, 465–478. [DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00379](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00379)
8. Sosnowska, A.; Bulawska, N.; Kowalska, D.; Puzyn, T. Towards Higher Scientific Validity and Regulatory Acceptance of Predictive Models for PFAS. *Green Chem.*, **2023**, 25, 1261–1275. [DOI: 10.1039/d2gc04341f](https://doi.org/10.1039/d2gc04341f)
9. Gousiadou, C.; Doganis, P.; Sarimveis, H. Development of Artificial Neural Network Models to Predict the PAMPA Effective Permeability of New, Orally

Administered Drugs Active against the Coronavirus SARS-CoV-2. Netw. Model. Anal. Health Inform. Bioinform., **2023**, 12. DOI: [10.1007/s13721-023-00410-9](https://doi.org/10.1007/s13721-023-00410-9)

10. Király, P.; Kiss, R.; Kovács, D.; Ballaj, A.; Tóth, G. The Relevance of Goodness-of-fit, Robustness and Prediction Validation Categories of OECD-QSAR Principles with Respect to Sample Size and Model Type. Mol. Inform., **2022**, 41, 2200072. DOI: [10.1002/minf.202200072](https://doi.org/10.1002/minf.202200072)

### Інформаційні ресурси

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

### Питання для самопідготовки студента до лекції:

1. Органічний синтез як основний інструмент практичного створення БАР і ЛЗ.
2. Методи очищення хімічних речовин.
3. Лабораторний посуд та прилади для синтезу органічних речовин.
4. В чому полягає завдання тонкого органічного синтезу?
5. Суть «зеленої» хімії.
6. Комп'ютерний (розрахунковий) скринінг. Його мета та завдання. Поняття «дескриптори» у комп'ютерному прогнозуванні структури та властивостей БАР і ЛЗ.
7. Програми QSAR-аналіз, SAR-аналіз. Мета та завдання.
8. Основні принципи стратегії та тактики створення БАР і ЛЗ.
9. Принцип «копіювання відомих фармакологічно-активних речовин».
10. Принцип «хімічної модифікації структури відомих синтетичних та природних БАР і ЛЗ».

11. Принцип «фармакофорного введення та модифікації».
12. Стратегія про-ліки.
13. Концепція «антогоністи природних метаболітів».

**Методична розробка складена:** професором кафедри, д.фарм.н.  
Вельчинською О.В., доцентом, к.пед.н. Головченко О.І.

**Тема №2.** Вивчення закономірностей залежності структура - активність похідних барбітурової кислоти як лікарських засобів та біологічно активних сполук на різних етапах дослідження. Синтетичні підходи до отримання барбітуратів від класичних до сучасних методів синтезу.

**Вид лекції:** традиційна (інформаційна)

**Компетенції:**

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

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

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

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

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

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

➤ **фахові:**

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

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

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

**Мета:** сформувані систематизовані засади наукових знань щодо основних сучасних стратегій пошуку та вивчення закономірностей залежності структура - активність похідних барбітурової кислоти як лікарських засобів та біологічно активних сполук на різних етапах дослідження, синтетичних підходів до отримання барбітуратів від класичних до сучасних методів синтезу; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

**Обладнання лекції:** ноутбук, мультимедійний проектор, дошка аудиторна.

**Завдання лекції:**

*студент повинен знати*

- основи органічного синтезу похідних барбітурової кислоти;
- закономірності залежності структура - активність похідних барбітурової кислоти як лікарських засобів та біологічно активних сполук, виходячи

- із особливостей хімічної структури;
- шляхи модифікації молекул похідних барбітурової кислоти;
  - стратегія про-ліки в ряду синтезованих барбітуратів;
  - класичні та сучасні методи синтезу похідних барбітурової кислоти;

### План лекції

Назва етапу лекції	Зміст етапів	Освітня мета етапу	Час
Вступна частина	Оголошення теми лекції, плану лекції, визначення мети лекції, коротка характеристика проблем, які пропонується розглянути під час лекції, коротка характеристика літератури.	Активізація отриманих раніше наукових знань студентів з інших дисциплін та закладення наукової основи для засвоєння матеріалу лекції.	10 хвилин
Основна частина	<p>1. Особливості хімічної будови похідних барбітурової кислоти як представників класу піримідинових препаратів: розкрити особливості хімічної будови піримідинів.</p> <p>2. Вивчення закономірностей залежності «структура – біологічна активність» похідних барбітурової кислоти: розкрити особливості взаємозв'язку «структура – біологічна активність» барбітуратів як похідних піримідинів.</p> <p>3. Синтетичні підходи до отримання похідних барбітурової кислоти: розглянути класичні та сучасні методи синтезу барбітуратів.</p>	<p>Оволодіти знаннями щодо особливостей хімічної будови піримідинів та можливостей модифікації їх хімічної будови, розглянути особливості взаємозв'язку їх хімічної структури та біологічною активністю.</p> <p>Оволодіти знаннями щодо особливостей хімічної будови барбітурової кислоти та її похідних, можливостей модифікації їх хімічної будови, розглянути особливості взаємозв'язку їх хімічної структури та біологічною активністю.</p> <p>Ознайомитися з стратегією і тактикою органічного синтезу нових похідних барбітурової кислоти та піримідинів.</p>	65 хвилин
Заклучна частина	Узагальнення в коротких формулюваннях основних ідей лекції, логічно завершуючи її як цілісний витвір; спрямування подальшої самостійної роботи студентів; закладення наукової	Засвоєння фактичного матеріалу лекції, основних теоретичних положень за допомогою логічних вузлів – основних питань лекції.	15 хвилин



## Рекомендована література:

### Базова

1. Основи тонкого органічного синтезу: навчальний посібник/С.В. Жирнова, Т.О. Овсяннікова, І.В. Сінкевич, Т.В. Школьнікова, А.Г. Тульська. Харків: НТУ «ХП», 2019, стор.6-115. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>
2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.1-2. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
3. Marianne H. Paulsen, Magnus Engqvist, Dominik Ausbacher, Trude Anderssen, et al. Amphipathic Barbiturates as Mimics of Antimicrobial Peptides and the Marine Natural Products Eusynstyelamides with Activity against Multi-resistant Clinical Isolates. *J. Med. Chem.* 2021, 64, 15, 11395–11417. Publication Date: July 27, 2021 <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00734>

### Допоміжна

1. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Data for: Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. QsarDB repository, QDB.259. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.259>
2. 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>
3. Lowe, C. N.; Charest, N.; Ramsland, C.; Chang, D. T.; Martin, T. M.; Williams, A. J. Transparency in Modeling through Careful Application of OECD's QSAR/QSPR Principles via a Curated Water Solubility Data Set. *Chem. Res. Toxicol.*, **2023**, 36, 465–478. [DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00379](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00379)

### Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- [pheur.edqm.eu](http://pheur.edqm.eu)
2. The British Pharmacopoeia 2021 - [www.pharmacopoeia.com](http://www.pharmacopoeia.com)
3. The British Pharmacopoeia 2020. London. 2020: I-1298. [www.webofpharma.com](http://www.webofpharma.com)
4. Pharmacopoeia USP. [www.usp.org](http://www.usp.org).
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyuu/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR\_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>

- 7.Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
8. Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))
9. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))
10. Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
11. Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
12. Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

#### **Питання для самопідготовки студента до лекції:**

1. Органічний синтез як основний інструмент синтезу похідних барбітурової кислоти.
2. Закономірності залежності структура - активність похідних барбітурової кислоти як лікарських засобів та біологічно активних сполук, виходячи із особливостей хімічної структури.
3. Модифікації молекул похідних барбітурової кислоти.
4. Про-ліки в ряду синтезованих барбітуратів.
5. Методи синтезу похідних барбітурової кислоти.
6. Принцип «копіювання відомих фармакологічно-активних речовин» у синтезі похідних барбітурової кислоти.
7. Принцип «фармакофорного введення та модифікації» у синтезі похідних барбітурової кислоти.
8. Стратегія про-ліки у синтезі похідних барбітурової кислоти.

**Методична розробка складена:** професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доцентом, к.пед.н. Головченко О.І.

**Тема №3.** Похідні піридину як приклад «привілейованих структур» у синтезі нових лікарських засобів. Вивчення закономірностей залежності структура - активність похідних піридину та споріднених гетероциклічних систем.

**Вид лекції:** традиційна (інформаційна)

**Компетенції:**

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

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

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

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

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

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

➤ **фахові:**

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

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

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

**Мета:** сформувати систематизовані засади наукових знань щодо основних сучасних стратегій пошуку нових похідних піридину як прикладу «привілейованих структур» у синтезі нових лікарських засобів, вивчення закономірностей залежності структура - активність похідних піридину та споріднених гетероциклічних систем; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

**Обладнання лекції:** ноутбук, мультимедійний проектор, дошка аудиторна.

**Завдання лекції:**

*студент повинен знати*

- основи органічного синтезу похідних піридину;
- закономірності залежності структура - активність похідних піридину як лікарських засобів та біологічно активних сполук, виходячи із особливостей хімічної структури;
- шляхи модифікації молекул похідних піридину;

- стратегія про-ліки в ряду синтезованих похідних піридину;
- класичні та сучасні методи синтезу похідних піридину;

### План лекції

Назва етапу лекції	Зміст етапів	Освітня мета етапу	Час
Вступна частина	Оголошення теми лекції, плану лекції, визначення мети лекції, коротка характеристика проблем, які пропонується розглянути під час лекції, коротка характеристика літератури	Активізація отриманих раніше наукових знань студентів з інших дисциплін та закладення наукової основи для засвоєння матеріалу лекції.	10 хвилин
Основна частина	<p>1. Особливості хімічної будови похідних піридину «привілейованих» структур у синтезі лікарських речовин: розкрити особливості хімічної будови піридинів.</p> <p>2. Вивчення закономірностей залежності «структура – біологічна активність» похідних піридину: розкрити особливості взаємозв'язку «структура – біологічна активність» похідних піридину – ЛЗ та БАР.</p> <p>3. Синтетичні підходи до отримання похідних піридину: розглянути класичні та сучасні методи синтезу біологічно активних похідних піридину.</p>	<p>Оволодіти знаннями щодо особливостей хімічної будови піридину та його похідних, можливостей модифікації їх хімічної будови, розглянути особливості взаємозв'язку їх хімічної структури та біологічною активністю.</p> <p>Оволодіти знаннями щодо особливостей хімічної будови похідних піридину – ЛЗ, можливостей модифікації їх хімічної будови, розглянути особливості взаємозв'язку їх хімічної структури та біологічною активністю.</p> <p>Ознайомитися з стратегією і тактикою органічного синтезу нових похідних піридину.</p>	65 хвилин
Заклучна частина	Узагальнення в коротких формулюваннях основних ідей лекції, логічно завершуючи її як цілісний витвір; спрямування подальшої самостійної роботи студентів; закладення наукової основи для наступних лекцій.	Засвоєння фактичного матеріалу лекції, основних теоретичних положень за допомогою логічних вузлів – основних питань лекції.	15 хвилин

## 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. 6-120. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>
2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.1-2. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
3. Xi-Jie Dai, Paul Krolikowski, James I. Murray, Carolyn S. Wei et al. Synthesis of Substituted Pyridines via Formal (3+3) Cycloaddition of Enamines with Unsaturated Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* 2022, 87, 13, 8437–8444. Publication Date: June 9, 2022 <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00576>

### 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. 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>
3. Lowe, C. N.; Charest, N.; Ramsland, C.; Chang, D. T.; Martin, T. M.; Williams, A. J. Transparency in Modeling through Careful Application of OECD's QSAR/QSPR Principles via a Curated Water Solubility Data Set. *Chem. Res. Toxicol.*, 2023, 36, 465–478. [DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00379](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00379)
4. Sosnowska, A.; Bulawska, N.; Kowalska, D.; Puzyn, T. Towards Higher Scientific Validity and Regulatory Acceptance of Predictive Models for PFAS. *Green Chem.*, 2023, 25, 1261–1275. [DOI: 10.1039/d2gc04341f](https://doi.org/10.1039/d2gc04341f)

### Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- [pheur.edqm.eu](http://pheur.edqm.eu)
2. The British Pharmacopoeia 2021 - [www.pharmacopoeia.com](http://www.pharmacopoeia.com)
3. The British Pharmacopoeia 2020. London. 2020: I-1298. [www.webofpharma.com](http://www.webofpharma.com)
4. Pharmacopoeia USP. [www.usp.org](http://www.usp.org).
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoj-byologicheskoj-y-toksykologicheskoj-hymyuy/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR\_NMU <https://likar.nmu.kiev.ua/>

- 7.Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
8. Journal of Medicinal Chemistry ([J. Med. Chem.](#))
9. QSAR & Combinatorial Science ([QSAR Comb. Sci.](#))
10. Quantitative Structure-Activity Relationships ([Quant. Struct.-Act. Relat.](#))
11. Journal of Chemometrics ([J. Chemom.](#))
12. Journal of Chemical Information and Modeling ([J. Chem. Inf. Model.](#))
13. [QSAR Research Unit](#) of the [University of Insubria](#)

**Питання для самопідготовки студента до лекції:**

1. Органічний синтез як основний інструмент синтезу похідних піридину.
2. Закономірності залежності структура - активність похідних піридину як лікарських засобів та біологічно активних сполук, виходячи із особливостей хімічної структури.
3. Модифікації молекул похідних піридину.
4. Про-ліки в ряду синтезованих піридину.
5. Методи синтезу похідних піридину.
6. Принцип «копіювання відомих фармакологічно-активних речовин» у синтезі похідних піридину.
7. Принцип «фармакофорного введення та модифікації» у синтезі похідних піридину.
8. Стратегія про-ліки у синтезі похідних піридину.

**Методична розробка складена:** професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доцентом, к.пед.н. Головченко О.І.

**Тема №4.** Використання сульфаніламідного скаффолду у синтезі біологічно-активних сполук. Вивчення залежності структура - активність сполук, що вміщують сульфаніламідний фрагмент (протимікробні сульфаніламідни, протизапальні засоби, діуретини тощо).

**Вид лекції:** традиційна (інформаційна)

**Компетенції:**

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

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

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

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

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

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

➤ **фахові:**

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

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

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

**Мета:** сформувані систематизовані засади наукових знань щодо основних сучасних стратегій пошуку нових сульфаніламідів, використання сульфаніламідного скаффолду у синтезі біологічно-активних сполук, вивчення залежності структура - активність сполук, що вміщують сульфаніламідний фрагмент; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

**Обладнання лекції:** ноутбук, мультимедійний проектор, дошка аудиторна.

**Завдання лекції:**

*студент повинен знати*

- основи органічного синтезу сульфаніламідів;
- закономірності залежності структура - активність сульфаніламідів як

лікарських засобів та біологічно активних сполук, виходячи із особливостей хімічної структури;

- шляхи модифікації молекул сульфаніламідів;
- стратегія про-ліки в ряду синтезованих сульфаніламідів;
- класичні та сучасні методи синтезу сульфаніламідів;

### План лекції

Назва етапу лекції	Зміст етапів	Освітня мета етапу	Час
Вступна частина	Оголошення теми лекції, плану лекції, визначення мети лекції, коротка характеристика проблем, які пропонується розглянути під час лекції, коротка характеристика літератури	Активізація отриманих раніше наукових знань студентів з інших дисциплін та закладення наукової основи для засвоєння матеріалу лекції.	10 хвилин
Основна частина	<p>1. Особливості скаффолд орієнтованого синтезу біологічно-активних сполук – сульфаніламідів: розкрити особливості хімічної будови сульфаніламідів.</p> <p>2. Вивчення закономірностей залежності «хімічна структура – біологічна активність» сульфаніламідів: розкрити особливості взаємозв'язку «структура – біологічна активність» сульфаніламідів – ЛЗ та БАР.</p> <p>3. Синтетичні підходи до отримання похідних амідів сульфанілової кислоти: розглянути класичні та сучасні методи синтезу біологічно активних похідних сульфанілової кислоти.</p>	<p>Оволодіти знаннями щодо особливостей хімічної будови сульфанілової кислоти та її похідних, можливостей модифікації скаффолду, розглянути особливості взаємозв'язку її хімічної структури та біологічною активністю.</p> <p>Оволодіти знаннями щодо особливостей хімічної будови похідних сульфанілової кислоти - ЛЗ, можливостей модифікації їх хімічної будови, розглянути особливості взаємозв'язку їх хімічної структури та біологічною активністю.</p> <p>Ознайомитися з стратегією і тактикою органічного синтезу нових похідних сульфанілової кислоти.</p>	65 хвилин
Заключна частина	Узагальнення в коротких формулюваннях основних ідей лекції, логічно завершуючи її як	Засвоєння фактичного матеріалу лекції, основних теоретичних положень за	15 хвилин



	цілісний витвір; спрямування подальшої самостійної роботи студентів; закладення наукової основи для наступних лекцій.	ДОПОМОГОЮ ЛОГІЧНИХ ВУЗЛІВ – ОСНОВНИХ ПИТАНЬ ЛЕКЦІЇ.	
--	---	---	--

### 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. 6-120. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>
2. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li et al. Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* 24, 103052, 2021, p.1-2. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

#### Допоміжна

1. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Data for: Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. *QsarDB repository*, QDB.259. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.259>
2. 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>
3. Lowe, C. N.; Charest, N.; Ramsland, C.; Chang, D. T.; Martin, T. M.; Williams, A. J. Transparency in Modeling through Careful Application of OECD's QSAR/QSPR Principles via a Curated Water Solubility Data Set. *Chem. Res. Toxicol.*, **2023**, 36, 465–478. [DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00379](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00379)
4. Sosnowska, A.; Bulawska, N.; Kowalska, D.; Puzyn, T. Towards Higher Scientific Validity and Regulatory Acceptance of Predictive Models for PFAS. *Green Chem.*, **2023**, 25, 1261–1275. [DOI: 10.1039/d2gc04341f](https://doi.org/10.1039/d2gc04341f)
5. Ovung A, Bhattacharyya J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. *Biophys Rev.* 2021 Mar 29;13(2):259-272. doi: 10.1007/s12551-021-00795-9. PMID: 33936318; PMCID: PMC8046889.

#### Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- [pheur.edqm.eu](http://pheur.edqm.eu)
2. The British Pharmacopoeia 2021 - [www.pharmacopoeia.com](http://www.pharmacopoeia.com)
3. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. [www.webofpharma.com](http://www.webofpharma.com)
4. Pharmacopoeia USP. [www.usp.org](http://www.usp.org).
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О.

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

6. Платформа дистанційного навчання LIKAR\_NMU

<https://likar.nmu.kiev.ua/>

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

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

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

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

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

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

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

### **Питання для самопідготовки студента до лекції:**

1. Органічний синтез як основний інструмент синтезу сульфаніламідів.

2. Закономірності залежності структура - активність сульфаніламідів як лікарських засобів та біологічно активних сполук, виходячи із особливостей хімічної структури.

3. Модифікації молекул сульфаніламідів.

4. Про-ліки в ряду синтезованих сульфаніламідів.

5. Методи синтезу сульфаніламідів.

6. Принцип «копіювання відомих фармакологічно-активних речовин» у синтезі сульфаніламідів.

7. Принцип «фармакофорного введення та модифікації» у синтезі сульфаніламідів.

8. Стратегія про-ліки у синтезі сульфаніламідів.

**Методична розробка складена:** професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доцентом, к.пед.н. Головченко О.І.

**Тема №5.** Вивчення закономірностей залежності структура - активність похідних пурину як лікарських засобів та біологічно активних сполук на різних етапах дослідження. Синтетичні підходи до отримання та модифікації ксантинів та споріднених гетероциклічних сполук.

**Вид лекції:** традиційна (інформаційна)

**Компетенції:**

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

➤ **загальні:**

ЗК01. Здатність до абстрактного мислення, аналізу та синтезу.

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

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

ЗК05. Здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

ЗК06. Здатність працювати в команді.

ЗК09. Здатність використовувати інформаційні та комунікаційні технології.

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

➤ **фахові:**

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

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

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

**Мета:** сформувані систематизовані засади наукових знань щодо основних сучасних стратегій пошуку та вивчення закономірностей залежності структура - активність похідних пурину як лікарських засобів та біологічно активних сполук на різних етапах дослідження, синтетичних підходів до отримання та модифікації ксантинів та споріднених гетероциклічних сполук; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

**Обладнання лекції:** ноутбук, мультимедійний проектор, дошка аудиторна.

**Завдання лекції:**

*студент повинен знати*

- основи органічного синтезу похідних пурину;
- закономірності залежності структура - активність похідних пурину як лікарських засобів та біологічно активних сполук, виходячи із особливостей хімічної структури;

- шляхи модифікації молекул похідних пурину;
- стратегія про-ліки в ряду синтезованих похідних пурину;
- класичні та сучасні методи синтезу похідних пурину;

### План лекції

Назва етапу лекції	Зміст етапів	Освітня мета етапу	Час
Вступна частина	Оголошення теми лекції, плану лекції, визначення мети лекції, коротка характеристика проблем, які пропонується розглянути під час лекції, коротка характеристика літератури	Активізація отриманих раніше наукових знань студентів з інших дисциплін та закладення наукової основи для засвоєння матеріалу лекції.	10 хвилин
Основна частина	<p>1. Особливості хімічної будови пурину та його біологічно активних похідних: розкрити особливості хімічної будови пурину та його похідних.</p> <p>2. Закономірності залежності «хімічна структура – біологічна активність» похідних пурину як лікарських засобів (ЛЗ) та біологічно активних речовин (БАР): розкрити особливості взаємозв'язку «структура – біологічна активність» похідних пурину – ЛЗ та БАР.</p> <p>3. Синтетичні підходи до отримання та модифікації ксантинів та споріднених гетероциклічних сполук: розглянути класичні та сучасні методи синтезу біологічно активних похідних пурину та споріднених гетероциклів.</p>	<p>Оволодіти знаннями щодо особливостей хімічної будови пурину та його похідних, можливостей модифікації скаффолду, розглянути особливості взаємозв'язку хімічної структури та біологічною активністю.</p> <p>Оволодіти знаннями щодо особливостей хімічної будови похідних пурину - ЛЗ, можливостей модифікації їх хімічної будови, розглянути особливості взаємозв'язку їх хімічної структури та біологічною активністю.</p> <p>Ознайомитися з стратегією і тактикою органічного синтезу нових біологічно активних похідних пурину та споріднених гетероциклів.</p>	65 хвилин
Заклучна частина	Узагальнення в коротких формулюваннях основних ідей лекції, логічно завершуючи її як цілісний витвір; спрямування подальшої самостійної роботи	Засвоєння фактичного матеріалу лекції, основних теоретичних положень за допомогою логічних вузлів – основних питань лекції.	15 хвилин

студентів; закладення наукової основи для наступних лекцій.		
---	--	--

### 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. 6-120. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/46857>
2. Huang, Z., Xie, N., Illes, P. *et al.* From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. *Sig Transduct Target Ther* **6**, 162 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00553-z>
3. Jiashun Mao, Javed Akhtar, Xiao Zhang, Liang Sun, Shenghui Guan, Xinyu Li *et al.* Comprehensive strategies of machine-learning-based quantitative structure-activity relationship models. *iScience* **24**, 103052, 2021, p.1-2. (Review Article). <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

#### Допоміжна

1. Piir, G.; Sild, S.; Maran, U. Data for: Interpretable machine learning for the identification of estrogen receptor agonists, antagonists, and binders. QsarDB repository, QDB.259. **2023**. <http://dx.doi.org/10.15152/QDB.259>
2. 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>
3. Lowe, C. N.; Charest, N.; Ramsland, C.; Chang, D. T.; Martin, T. M.; Williams, A. J. Transparency in Modeling through Careful Application of OECD's QSAR/QSPR Principles via a Curated Water Solubility Data Set. *Chem. Res. Toxicol.*, **2023**, *36*, 465–478. [DOI: 10.1021/acs.chemrestox.2c00379](https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.2c00379)
4. Sosnowska, A.; Bulawska, N.; Kowalska, D.; Puzyn, T. Towards Higher Scientific Validity and Regulatory Acceptance of Predictive Models for PFAS. *Green Chem.*, **2023**, *25*, 1261–1275. [DOI: 10.1039/d2gc04341f](https://doi.org/10.1039/d2gc04341f)

#### Інформаційні ресурси

1. Європейська фармакопея онлайн- [pheur.edqm.eu](http://pheur.edqm.eu)
2. The British Pharmacopoeia 2021 - [www.pharmacopoeia.com](http://www.pharmacopoeia.com)
3. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. [www.webofpharma.com](http://www.webofpharma.com)
4. Pharmacopoeia USP. [www.usp.org](http://www.usp.org).
5. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymu/>
6. Платформа дистанційного навчання LIKAR\_NMU

<https://likar.nmu.kiev.ua/>

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

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

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

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

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

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

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

### **Питання для самопідготовки студента до лекції:**

1. Органічний синтез як основний інструмент синтезу похідних пурину.
2. Закономірності залежності структура – активність похідних пурину як лікарських засобів та біологічно активних сполук, виходячи із особливостей хімічної структури.
3. Модифікації молекул похідних пурину.
4. Про-ліки в ряду синтезованих похідних пурину.
5. Методи синтезу похідних пурину.
6. Принцип «копіювання відомих фармакологічно-активних речовин» у синтезі похідних пурину.
7. Принцип «фармакофорного введення та модифікації» у синтезі похідних пурину.
8. Стратегія про-ліки у синтезі похідних пурину.

**Методична розробка складена:** професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., доцентом, к.пед.н. Головченко О.І.