



# **Құрамында азот атомы бар препараттардың стереохимиясы**

**Дәріскер: х.ғ.к., доцент**

**Дюсебаева Мөлдір Әкімжанқызы**



Құрамында гетероциклді фрагменттер бар заттар дәрілік заттардың жалпы арсеналында сандық түрде бірінші орында (60% - дан астам), олардың көпшілігінде хиральды құрылымдық фрагменттер бар. Мұндай молекулалар гетероатомдардың жаңартылмаған электронды жұбы және олардың электртерістігі арқылы үлкен полярлыққа ие, бұл гетероциклді препараттардың ылғалдануы мен суда ерігіштігін жақсартады, олардың "өз" рецепторларын тану дәрежесін арттырады, сутегі байланыстарының пайда болуына әкеледі, олардың донорлық-акцепторлық өзара әрекеттесуін күшейтеді және дәрілік заттардың жасуша мембраналары арқылы өтуіне ықпал етеді.

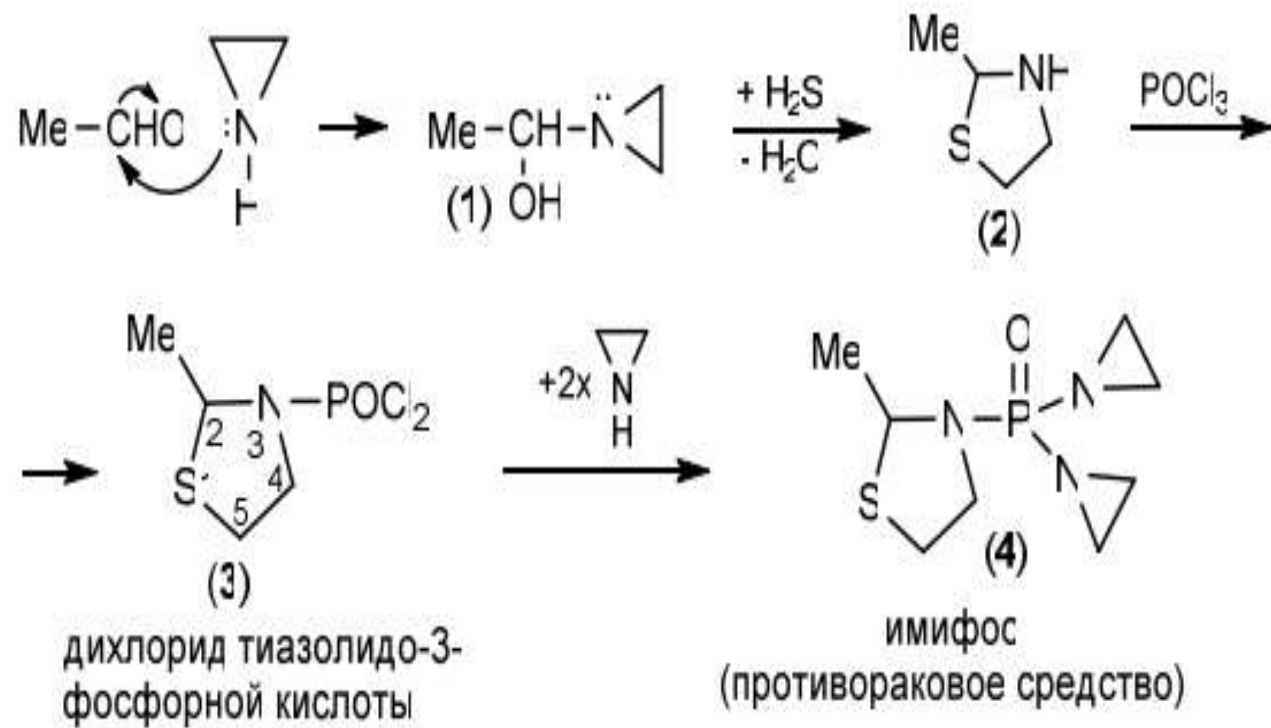


## **Триномиалды гетероциклдердің хиральды туындылары - азиридин және оксиран**

Азотты (қыша) қыша құрамындағы дихлордиэтиламин тобы сулы ерітінділерде азиридиний (немесе этилениммоний) ионына айналатыны анықталғаннан кейін алкилдейтін ісікке қарсы дәрілік заттардың екінші тобы - азиридин немесе этиленимин тобы құрылды. Бұл препараттар сонымен қатар цитотоксикалық әсерге ие, рак клеткаларының өсуін тежейді ДНҚ алкилденуі негізінен гуанин арқылы, осы пурин негізінің бөлінуі және нуклеин қышқылының молекулаларының өзара байланысы.

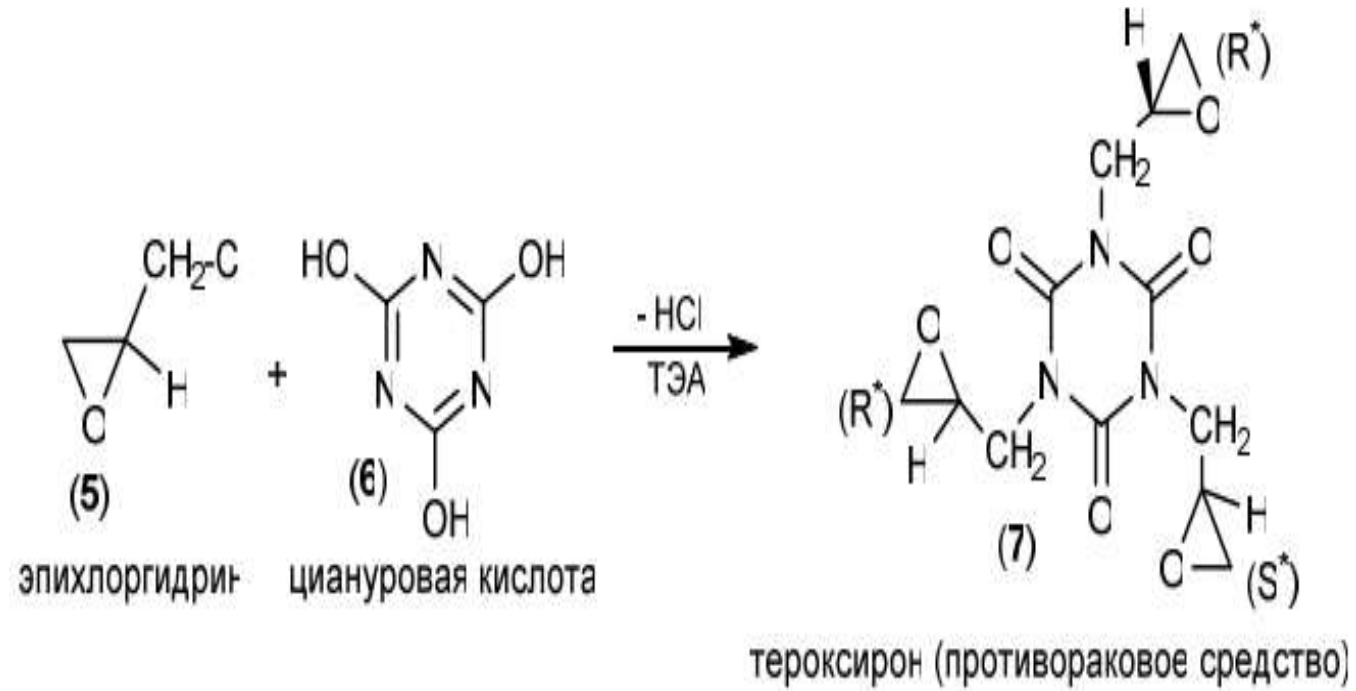


Азиридин мен фосфор қышқылының туындыларына сүйене отырып, қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерін емдеуде клиникалық қолдануды тапқан көптеген амидтер алынды. Рацемиялық ими́фос (4) Тиазолидинмен (2) дихлорамидке (3) дейін РОСІЗ моно амидациясы негізінде жасалады, содан кейін ол азиридинмен өңделеді. Тиазолидин синтоны (2) рацемиялық гидроксидэтилазиридин (1) арқылы азиридинді этаналмен электрофильді алкилдеу арқылы алынады, ол күкіртсутектің әсерінен судың бөлінуімен және бес мүшелі циклдің пайда болуымен қайта өңделеді:





Тероксирон (7) - ДНҚ негіздерімен коваленттік байланыстар түзу арқылы генетикалық материалды өзгертетін антинеопластикалық дәрілік зат. Бұл агент көршілес екі ДНҚ тізбегін тігу, Қос спиральдың өрілуін тоқтату және осылайша ДНҚ репликациясының алдын алу қабілетінің арқасында өте тиімді екенін дәлелдеді. Тероксирон триэтиламиннің қатысуымен 2 - хлорметилоксиранның (эпихлоргидрин,5) 2,4,6- тригидрокситриазинмен (цианур қышқылы, 6) өзара әрекеттесуі арқылы рацемиялық қоспа (\*R,S, \*R, S және \*S, R) түрінде алынады:

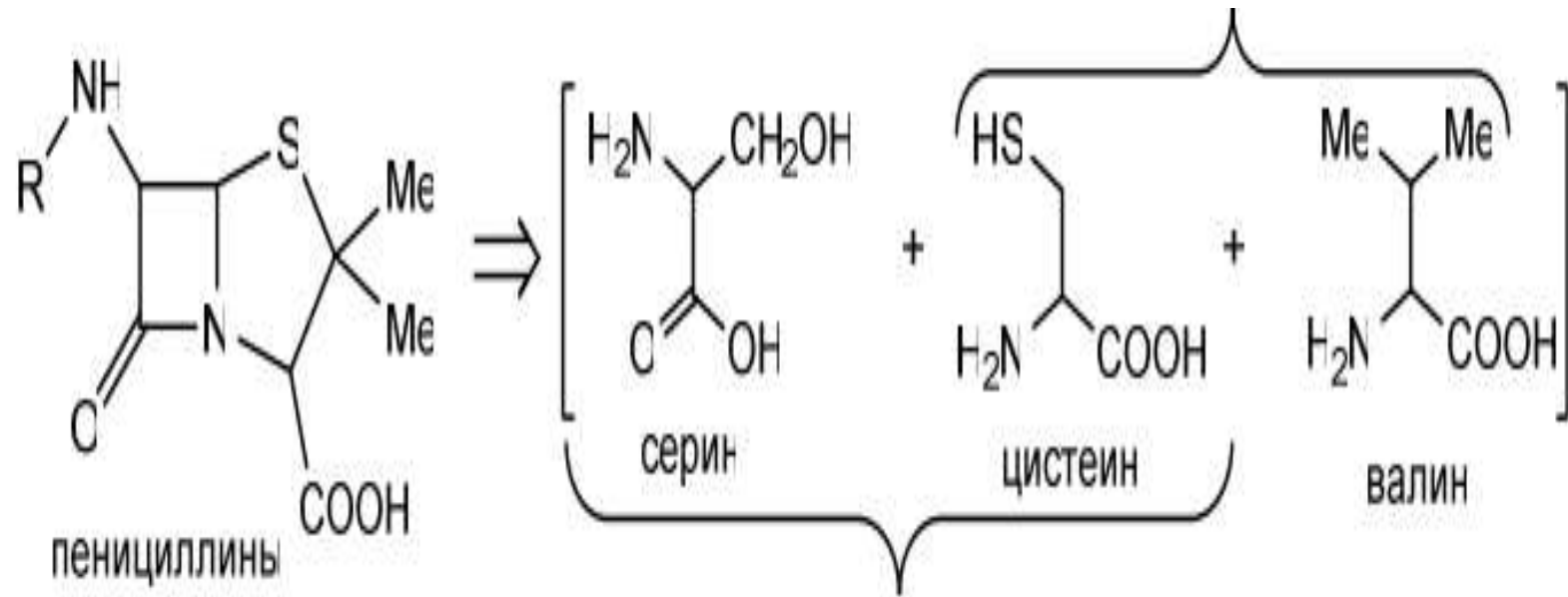




## Пенициллиндер

Барлық табиғи және синтетикалық пенициллиндердің (6) құрылымы  $\beta$ -аминопенициллан қышқылына (29) негізделген, оның ішінде екі конденсацияланған гетероцикл – азетидин ( $\beta$ лактам) және тиазолидин, олар жалпы (түйіндік) азот атомына ие. Пенициллиндер  $\beta$ -амин тобындағы радикалдардың құрылымымен ерекшеленеді. Пенициллин молекуласының циклдік бөлігі формальды түрде  $\alpha$ -аминқышқылдары – серин мен цистеин немесе цистеин мен валиннен тұратын дипептидпен ұсынылуы мүмкін:



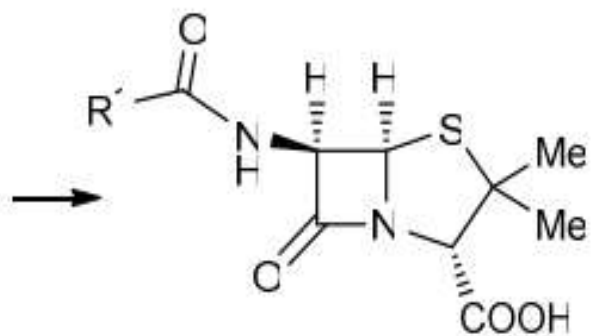
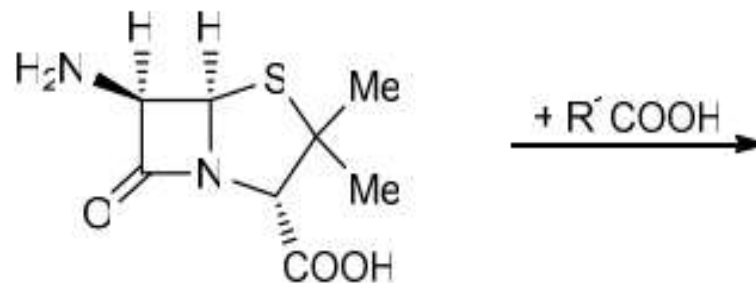
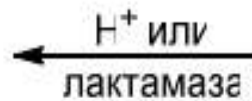
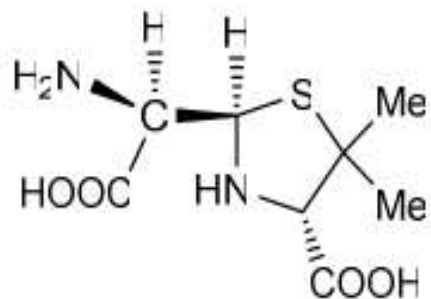
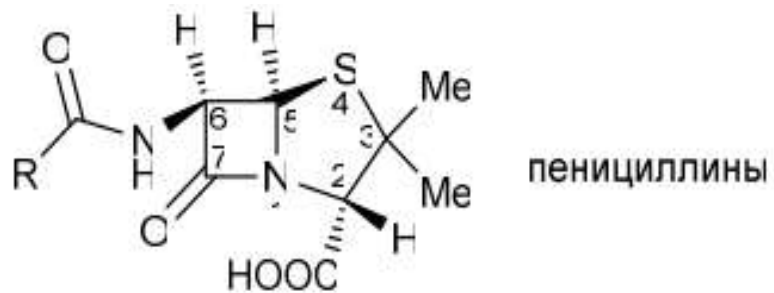




Пенициллиндер пневмония, тамақ ауруы, туберкулез, дизентерия, жара және іріңді инфекциялар және басқа ауруларды емдеу үшін қолданылады. Қазіргі уақытта белгілі бірнеше табиғи пенициллиндердің ішінде ең арзан және аз уытты бензилпенициллин G (6) - [2S-(2- $\alpha$ ,5- $\alpha$ ,6- $\beta$ )]-3,3 - диметил-7-оксо-6-(фенилацетиламино)-4-тиа-1-азабицикло[3.2.0]гептан-2-карбон қышқылы. Барлық пенициллиндер бактерицидтік белсенділікті негізінен грам-позитивті бактерияларда көрсетеді: стрептококктар, стафилококктар, пневмококктар және т.б., олардағы жасуша қабырғалары ақуыздарының биосинтезін тежейді, әсіресе соңғы кезеңде - ақуыздардың айқаспалы байланысы. Бұл антибиотиктер оның белсенді орталығымен ковалентті байланысу арқылы ақуыздардың айқаспалы байланысын катализдейтін жасушалық транспептидазаны дезактивациялайды.



Пенициллиндердің көпшілігінің кемшілігі-олардың қышқылға төзімділігі (ішке қабылдаған кезде атом ядросының жылдам гидролизі), тар әсер ету спектрі (олар грамтеріс бактерияларды тежемейді) және патогендік бактерияларда төзімділіктің жылдам дамуы. Соңғы екі жағдай пенициллиндердің лактамдық циклін оңай ашатын, оларды б-аминопенициллан қышқылының туындыларынан (29) пенициллоин қышқылының белсенді емес туындыларына (30) айналдыратын пенициллиназа ( $\beta$ -лактамаза) ферментінің инфекциялық микроорганизмдердің қорғаныс өндірісімен түсіндіріледі:



(6)  $\text{R}' = \text{CF}_2\text{Ph}$  пенициллин G

(31)  $\text{R}' = \text{PhOCH}_2$  феноксиметилпенициллин;

(32)  $\text{R}' = \text{PhCH}(\text{NH}_2)$ , ампициллин

(33)  $\text{R}' = 4\text{-HO-C}_6\text{H}_4\text{-CH}(\text{NH}_2)$ , амоксиллин (амоксициллин)



Осы кемшіліктерді жою үшін жаңа дәрі-дәрмектерді құрудың жемісті принциптерінің бірі-белгілі табиғи қосылыстарды химиялық түрлендіру принципі қолданылды. Нәтижесінде табиғи пенициллин мен метаболит (29) негізінде көптеген жартылай синтетикалық пенициллиндер алынды, олардың арасында қышқылдар мен лактамазалардың әсеріне жеткілікті төзімді препараттар табылды, мысалы, феноксиметилпенициллин (31), ампициллин (32; құрамында D-(-)-фенилглицин қалдығы бар), амоксиллин (33; құрамында D қалдығы бар- (- )- 4-гидроксифенилглицин). Олар қазіргі уақытта кеңінен қолданылуда.



Осы кемшіліктерді жою үшін жаңа дәрі-дәрмектерді құрудың жемісті принциптерінің бірі-белгілі табиғи қосылыстарды химиялық түрлендіру принципі қолданылды. Нәтижесінде табиғи пенициллин мен метаболит (29) негізінде көптеген жартылай синтетикалық пенициллиндер алынды, олардың арасында қышқылдар мен лактамазалардың әсеріне жеткілікті төзімді препараттар табылды, мысалы, феноксиметилпенициллин (31), ампициллин (32; құрамында D-(-)-фенилглицин қалдығы бар), амоксиллин (33; құрамында D қалдығы бар- (- )- 4-гидроксифенилглицин). Олар қазіргі уақытта кеңінен қолданылуда.

