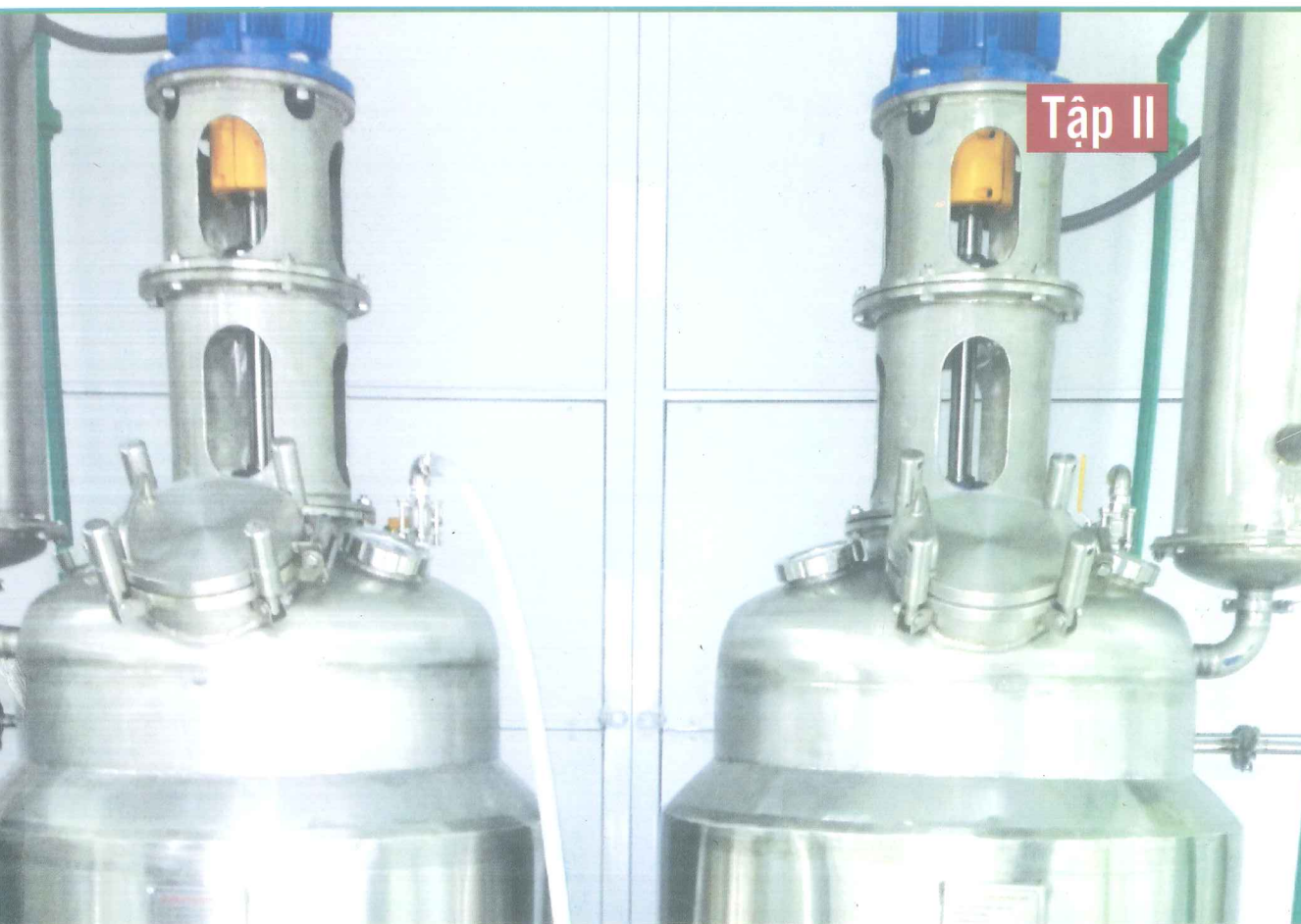


DH2.75

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC

KỸ THUẬT HÓA DƯỢC



Tập II



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC

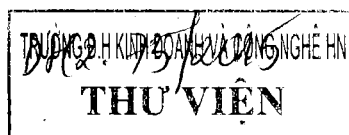
KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC

Tập II

KỸ THUẬT SẢN XUẤT CÁC HOÁ DƯỢC HỮU CƠ

Sách đào tạo dược sĩ đại học

Chủ biên: PGS. TS. NGUYỄN ĐÌNH LUYỆN



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2014

CHỦ BIÊN:

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

TS. Nguyễn Văn Hải

ThS. Nguyễn Văn Giang

Bản quyền © Trường Đại học Dược Hà Nội

Biên mục trên xuất bản phẩm của Thư viện Quốc gia Việt Nam

Nguyễn Đình Luyện

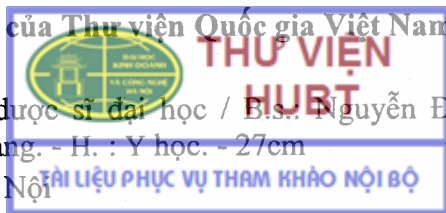
Kỹ thuật hoá dược: Sách đào tạo dược sĩ đại học / B.S.: Nguyễn Đình Luyện (ch.b.), Nguyễn Văn Hải, Nguyễn Văn Giang. - H. : Y học. - 27cm

ĐTTS ghi: Trường đại học Dược Hà Nội

T.2: Kỹ thuật sản xuất các hoá dược hữu cơ. - 2014. - 320tr.

1. Hoá dược 2. Kỹ thuật 3. Thuốc hữu cơ 4. Giáo trình

615.3 - dc23



YHK0005p-CIP

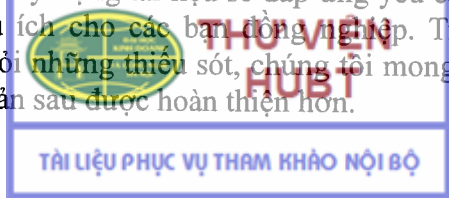
LỜI NÓI ĐẦU

Kỹ thuật hoá dược là môn học nghiên cứu các quá trình kỹ thuật, các phương pháp tổng hợp để sản xuất ra các hợp chất dùng làm thuốc. Kỹ thuật hoá dược có liên quan chặt chẽ với công nghệ hoá học, kỹ thuật tổng hợp hữu cơ và phát triển dựa trên cơ sở của các ngành khoa học này. Ngoài ra, kỹ thuật hoá dược còn có quan hệ với nhiều môn khoa học khác như sinh học, dược lý, bệnh học, dược lâm sàng, bào chế... Nó tạo nguồn nguyên liệu cho công nghệ bào chế để sản xuất ra các thuốc dùng để điều trị bệnh.

Các thuốc được dùng trong điều trị hiện nay chủ yếu là các sản phẩm của kỹ thuật hóa dược. Phương pháp sản xuất các thuốc hoá dược liên tục được thay đổi và tối ưu hóa, bên cạnh đó các hoá dược mới cũng liên tục xuất hiện trên thị trường. Vì vậy, môn học này được quan tâm rất nhiều trong chương trình đào tạo ở các Trường Đại học Dược và các trường đại học có liên quan đến thuốc trên thế giới. Kỹ thuật hoá dược cung cấp những kiến thức cơ bản về các phản ứng, các loại tác nhân, các dung môi... thường dùng trong tổng hợp hoá dược, các quy trình kỹ thuật, các phương pháp tổng hợp thuốc ở qui mô phòng thí nghiệm và qui mô công nghiệp. Môn học này đã được bộ môn Công nghiệp Dược giảng cho sinh viên chuyên ngành Công nghiệp Dược của Trường Đại học Dược Hà Nội trong nhiều năm.

Giáo trình “Kỹ thuật hoá dược” xuất bản lần đầu tiên do GS. Lê Quang Toàn viết và được Nhà xuất bản Y học in năm 1971. Đến nay, kỹ thuật hoá dược đã có những bước tiến đáng kể, cùng với sự phát triển không ngừng của kỹ thuật tổng hợp hữu cơ và của khoa học và công nghệ Dược phẩm trên thế giới. Năm 2007, Trường Đại học Dược Hà Nội mở lại chuyên ngành Công nghiệp Dược, chúng tôi biên soạn lại cuốn “Kỹ thuật hoá dược” để có tài liệu học tập cho sinh viên chuyên ngành này. Trong đó nhiều phần được viết mới, nhiều kiến thức và kỹ thuật mới được bổ sung cho phù hợp với tình hình phát triển của khoa học kỹ thuật và chương trình đào tạo hiện nay. Giáo trình gồm 3 phần và được chia làm 2 tập: tập 1 trình bày chủ yếu về các quá trình hoá học cơ bản của kỹ thuật hoá dược và phương pháp sản xuất một số hoá dược vô cơ, tập 2 trình bày về kỹ thuật sản xuất các hoá dược hữu cơ. Sách được Trường Đại học Dược Hà Nội xuất bản năm 2009 (tập 1) và năm 2010 (tập 2). Lần xuất bản này, nhiều lỗi đã được sửa chữa, một số chương được bổ sung và cập nhật kiến thức mới.

Chúng tôi hy vọng tài liệu sẽ đáp ứng yêu cầu học tập của sinh viên và là tài liệu tham khảo hữu ích cho các bạn đồng nghiệp. Trong quá trình biên soạn, chắc chắn không tránh khỏi những thiếu sót, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của bạn đọc để lần tái bản sau được hoàn thiện hơn.



Các tác giả



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC

Lời nói đầu 3	3
Chương 1: Thuốc ngủ và an thần	13
<i>ThS. Nguyễn Văn Giang</i>	
1. Đại cương	13
2. Các thuốc ngủ, an thần	13
2.1. Các thuốc nhóm aldehyd	13
2.2. Các thuốc nhóm barbiturat	15
2.3. Các dẫn chất benzodiazepin	18
Chương 2: Thuốc chống động kinh	22
<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang</i>	
1. Đại cương	22
2. Các thuốc chống động kinh	23
2.1. Các barbiturat	23
2.2. Các dẫn chất hydantoin	24
2.3. Các dẫn chất oxazolidindion	26
2.4. Các dẫn chất succinimid	27
2.5. Các dẫn chất acyl-carbamid	28
2.6. Các dẫn chất khác	29
Chương 3: Các thuốc giảm đau opioid	32
<i>ThS. Nguyễn Văn Giang</i>	
1. Đại cương	32
2. Phân loại các thuốc giảm đau opioid	32
2.1. Morphin và các dẫn chất	32
2.2. Thebain và nhóm oripavin	34
2.3. Morphinan và các dẫn chất benzomorphan	35
2.4. Các dẫn chất của phenyl-piperidin	36
2.5. Các dẫn chất phenyl-propyl-amin	37
3. Các thuốc giảm đau opioid	38
3.1. Morphin	38

3.2. Pethidin HCl (Meperidin - 24)	40
3.3. Methadon HCl	41
3.4. Fentanyl	42
Chương 4: Các thuốc gây tê	43
	<i>ThS. Nguyễn Văn Giang</i>
1. Đại cương	43
2. Các thuốc gây tê	47
2.1. Cocain	47
2.2. Benzocain	47
2.3. Procain HCl	47
3.4. Lidocain	49
Chương 5: Các thuốc hạ nhiệt, giảm đau, chống viêm không steroid	50
	<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện</i>
1. Đại cương	50
2. Các thuốc điển hình	51
2.1. Nhóm acid salicylic và dẫn chất	51
2.2. Nhóm các dẫn chất của anilin	52
2.3. Nhóm dẫn chất pyrazolon	54
2.4. Dẫn chất indol	56
2.5. Dẫn chất của acid phenyl-propionic	57
2.6. Dẫn chất của acid anthranilic	58
2.7. Dẫn chất của acid aryl-acetic	59
2.8. Các oxycam	61
2.9. Các dẫn chất khác	62
Chương 6: Các thuốc điều trị bệnh tim mạch	63
	<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải</i>
1. Thuốc trợ tim	63
1.1. Glycozid trợ tim	63
1.2. Một số thuốc trợ tim khác	65
2. Thuốc điều trị loạn nhịp tim	66



2.1. Quinidin	66
2.2. Amiodaron	66
2.3. Lidocain HCl	67
3. Thuốc chống đau thắt ngực	68
3.1. Các nitrat hữu cơ	68
3.2. Thuốc phong bế kênh calci	69
3.3. Một số thuốc khác	71
4. Thuốc điều trị tăng huyết áp	72
4.1. Thuốc phong bế kênh calci	72
4.2. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin	73
4.3. Các thuốc hạ huyết áp khác	77
5. Thuốc hạ lipid máu	80
5.1. Đại cương	80
5.2. Các thuốc hạ lipid máu	81
Chương 7: Thuốc chống dị ứng	86

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

1. Đại cương	86
2. Các thuốc chống dị ứng	86
2.1. Clopheniramin	87
2.2. Promethazin	88
2.3. Trimeprazin	89
2.4. Cyproheptadin	89
2.5. Loratadin	90

Chương 8: Thuốc giảm ho và long đờm	92
--	-----------

TS. Nguyễn Văn Hải

1. Đại cương	92
2. Các thuốc giảm ho	92
2.1. Codein	92
2.2. Dextromethorphan	93
2.3. Trimeprazin	94
3. Các thuốc long đờm	94



3.1. Bromhexin	94
3.2. Ambroxol	95
3.3. Terpin hydrat	96
3.4. N-acetyl-L-cystein	97
3.5. Natri benzoat	97
Chương 9: Thuốc chống sốt rét	98
<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải</i>	
1. Đại cương	98
2. Các thuốc điều trị sốt rét điển hình	99
2.1. Nhóm quinin và dẫn xuất của quinolin	99
2.2. Các thuốc sốt rét nhóm guanidin và pyrimidin	108
2.3. Các thuốc sốt rét nhóm artemisinin	109
2.4. Các thuốc sốt rét nhóm sulfamid và kháng sinh	111
Chương 10: Thuốc trị giun sán	112
<i>TS. Nguyễn Văn Hải</i>	
1. Đại cương	112
2. Các thuốc trị giun sán	112
2.1. Piperazin	112
2.2. Levamisol	113
2.3. Mebendazol	115
2.4. Praziquantel	117
2.5. Diethyl carbamazin	119
2.6. Albendazol	120
2.7. Niclosamid	121
Chương 11: Thuốc chữa lỵ amip	122
<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải</i>	
1. Đại cương	122
2. Các thuốc chữa lỵ amip	123
2.1. Nhóm emetin và dẫn xuất	123
2.2. Các thuốc chữa lỵ nhóm 8-hydroxy-quinolin	126
2.3. Các thuốc chữa lỵ nhóm 4-amino-quinolin	127



2.4. Các thuốc chữa lỵ nhóm dicloacetamid	128
2.5. Các thuốc chữa lỵ nhóm nitro-imidazol	128
2.6. Nhóm các kháng sinh chữa lỵ amip	130
Chương 12: Thuốc điều trị bệnh dạ dày, ruột	131

TS. Nguyễn Văn Hải

1. Thuốc chữa viêm loét dạ dày	131
1.1. Các thuốc kháng acid	131
1.2. Các thuốc làm giảm bài tiết acid và pepsin của dạ dày	132
1.3. Các thuốc bảo vệ niêm mạc	138
2. Thuốc điều chỉnh chức năng vận động và bài tiết đường tiêu hoá	140
2.1. Thuốc nhuận tràng	140
2.2. Thuốc điều trị ỉa chảy	140

Chương 13: Thuốc điều trị bệnh lao và phong	142
--	------------

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

1. Các thuốc chống lao	142
1.1. Các thuốc chống lao tổng hợp	142
1.2. Các kháng sinh chống lao	146
2. Các thuốc điều trị bệnh phong	147
2.1. Dapson	147
2.2. Clofazimin	148

Chương 14: Các thuốc chống nấm	149
---------------------------------------	------------

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

1. Đại cương	149
2. Các thuốc chống nấm	149
2.1. Các thuốc nhóm azol	149
2.2. Các thuốc có cấu trúc hoá học đặc biệt	153
2.3. Các kháng sinh chống nấm	156

Chương 15: Các thuốc sulfamid	160
--------------------------------------	------------

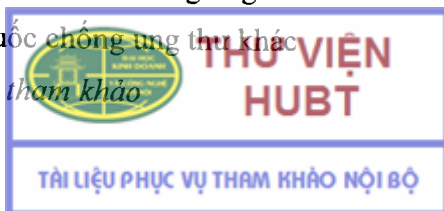
PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

1. Đại cương	160
2. Sulfamid kháng khuẩn	161

2.1. Đại cương	161
2.2. Phương pháp tổng hợp	165
2.3. Các sulfamid kháng khuẩn điển hình	167
3. Các sulfamid lợi tiểu	174
3.1. Các sulfamid lợi tiểu nhóm 1,3,4-thiadiazol	174
3.2. Các sulfamid lợi tiểu nhóm disulfonamid	175
3.3. Các sulfamid lợi tiểu nhóm dẫn xuất acid benzoic	177
4. Các sulfamid hạ đường huyết	179
Chương 16: Các kháng sinh bán tổng hợp và tổng hợp toàn phần	182
	<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện</i>
1. Đại cương	182
2. Các kháng sinh nhóm β -lactam	183
2.1. Bán tổng hợp và tổng hợp các penicillin	184
2.2. Bán tổng hợp và tổng hợp các cephalosporin	192
3. Bán tổng hợp các tetracyclin	204
3.1. Bán tổng hợp Rolitetracyclin	205
3.2. Bán tổng hợp Metacyclin và Doxycyclin	205
3.3. Bán tổng hợp Minocyclin	206
4. Tổng hợp cloramphenicol	207
Chương 17: Các quinolon kháng khuẩn	209
	<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải</i>
1. Đại cương	209
2. Phương pháp tổng hợp	211
2.1. Phương pháp Gould-Jacob	211
2.2. Phương pháp đóng vòng Dieckmann	218
2.3. Phương pháp đóng vòng enamin ester	219
Chương 18: Các thuốc hormon	221
	<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện</i>
1. Đại cương	221
2. Các thuốc hormon	222
2.1. Hormon tuyến giáp	222



2.2. Thuốc kháng giáp trạng	226
2.3. Hormon vỏ thượng thận	228
2.4. Hormon sinh dục	238
Chương 19: Các vitamin	246
	<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện</i>
1. Đại cương	246
2. Các vitamin	247
2.1. Các vitamin tan trong dầu	247
2.2. Các vitamin tan trong nước	265
Chương 20: Thuốc kháng virus	286
	<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải</i>
1. Đại cương	286
2. Các thuốc kháng virus	286
2.1. Các dẫn chất kiểu nucleosid	286
2.2. Các dẫn chất guanin	295
2.3. Các dẫn chất adamantan	298
2.4. Các dẫn chất khác	299
Chương 21: Các thuốc chống ung thư	301
	<i>PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải</i>
1. Đại cương	301
2. Các thuốc chống ung thư	302
2.1. Nhóm alkyl hoá	302
2.2. Nhóm kháng chuyển hoá	307
2.3. Nhóm kháng sinh chống ung thư	310
2.4. Các alcaloid chống ung thư	313
2.5. Thuốc chống ung thư khác	314
<i>Tài liệu tham khảo</i>	316
<i>Index</i>	317





**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 1

THUỐC NGỦ VÀ AN THẦN

ThS. Nguyễn Văn Giang

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được công dụng và phương pháp sản xuất cloral hydrat.
2. Viết được tên khoa học, công dụng và mô tả được phương pháp tổng hợp các thuốc ngủ, an thần nhóm barbiturat.
3. Viết được tên khoa học, công dụng và trình bày được phương pháp tổng hợp diazepam.

1. ĐẠI CƯƠNG

Thuốc ngủ và an thần là nhóm thuốc có tác dụng làm giảm căng thẳng đối với hệ thần kinh trung ương. Đây là nhóm các thuốc có tác dụng ức chế thần kinh trung ương, làm mất các trạng thái hoảng hốt, lo âu, căng thẳng. Thuốc ngủ dùng để tạo ra giấc ngủ khi người bệnh mất ngủ do thần kinh căng thẳng, do bệnh tật hoặc tuổi già... Một thuốc ngủ tốt phải tạo ra được giấc ngủ bình thường, không gây kích thích trước khi ngủ, đau đầu, chóng mặt, mệt mỏi khi tỉnh giấc. Các thuốc ngủ được chia làm các nhóm sau:

- Các aldehyd
- Các urethan, ureid
- Các barbiturat
- Các dẫn chất benzodiazepine.

2. CÁC THUỐC NGỦ, AN THẦN

2.1. Các thuốc nhóm aldehyd

- Cloral hydrat (1):

- Công thức:



- Tên khoa học: *Trichloroacetaldehyd monohydrat (1)*.

- Tính chất:

- Dạng tinh thể to, không màu, mùi đặc biệt. Vị cay và đắng.

- Nhiệt độ nóng chảy: 57-58°C.
- Dễ tan trong nước, ether, alcol. Khó tan trong benzen.
- Để ra không khí dễ hút ẩm và bay hơi. Đun sôi (96-97°C) phân huỷ thành nước và cloral. Sản phẩm được dụng có hàm lượng 98%.

- Công dụng:

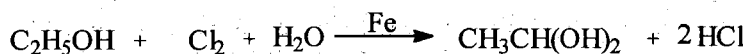
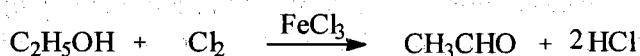
Thuốc có tác dụng ức chế thần kinh trung ương như thuốc mê, nhưng liều gây mê rất gần liều gây liệt thở nên không được dùng làm thuốc mê. Uống 1-2 g thì chỉ sau 15 phút đã có tác dụng an thần, sau 1 giờ tạo giấc ngủ sâu và kéo dài 5-8 giờ. Liều thường dùng gây ngủ là 0,5-1g. Cloral hydrat rất dễ hút ẩm, dạng dùng thường là siro.

- Phương pháp sản xuất:

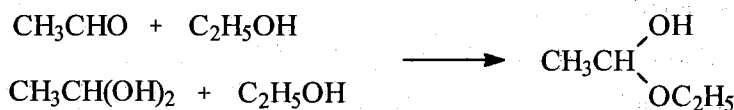
Cloral hydrat được sản xuất bằng phương pháp clor hoá ethanol. Quá trình này xảy ra qua ba giai đoạn chính:

- Clor hoá ethanol:

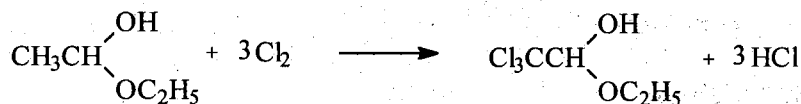
Nếu dùng ethanol tuyệt đối, xúc tác sử dụng là FeCl₃, còn dùng ethanol 96°, xúc tác là Fe. Sản phẩm acetaldehyd tạo thành theo sơ đồ phản ứng sau:



- Aldehyd phản ứng với ethanol tạo thành *semi-acetal*:

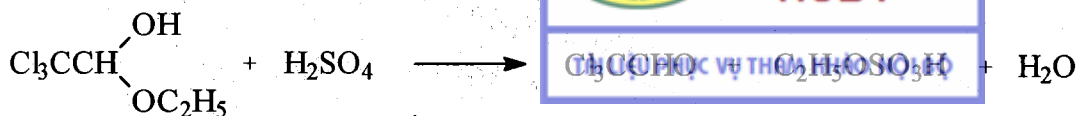


- *Semi-acetal* được clor hoá tiếp thành tricolor-*semi-acetal*:



- Thủy phân tạo cloral:

Hồi lưu tricolor-*semi-acetal* với acid sulfuric đặc thu được cloral:



- Hydrat hoá cloral:

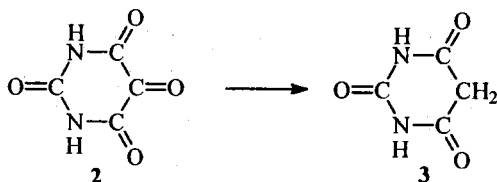
Cloral được hydrat hoá với nước trong dung môi dicloroethan thu được cloral hydrat:



2.2. Các thuốc nhóm barbiturat

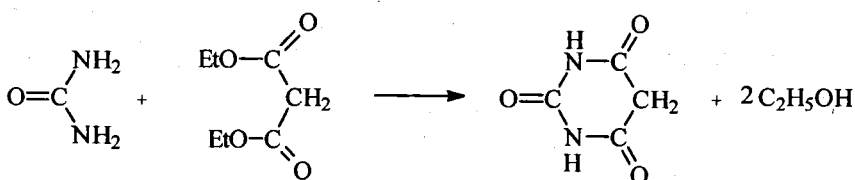
Các thuốc an thần, gây ngủ nhóm barbiturat được đưa vào sử dụng từ những năm đầu thế kỉ XX (Veronal - 1903, Phenobarbital - 1912)...

Acid barbituric (2,4,6-trioxo-pyrimidin) (3) được A. Baeyer khử hoá từ Alloxan (2) vào năm 1863:



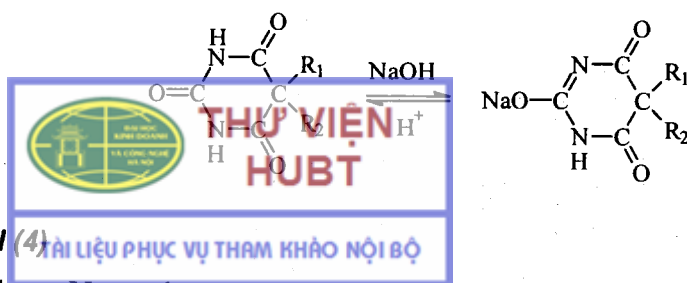
Sau đó, acid barbituric và các dẫn chất của nó được tổng hợp chủ yếu bằng phản ứng ngưng tụ của carbamid và diethyl (di)alkyl-malonat.

Phương pháp này được thực hiện bởi các tác giả Conrad, Guthzeit và E. Fischer.



Bản thân acid barbituric không có tác dụng dược lí. Dẫn chất một lần thế của nó cũng không có tác dụng trên hệ thần kinh trung ương. Tuy nhiên, các dẫn chất thế hai lần trên C5 đều là những thuốc ngủ. Các nhóm thế này có thể là mạch thẳng, vòng hoặc nhân thơm. Vì vậy có thể tạo được nhiều dẫn chất barbiturat.

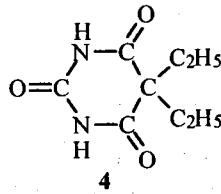
Khi đã bị thế trên C5, các barbiturat chỉ còn tính acid yếu do H của nhóm NH ở dạng enol:



2.2.1. Barbital (4)

- Biệt dược: Veronal.
- Tên khoa học: 5,5-Diethylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion hoặc 5,5-diethyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion.

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng. Nhiệt độ nóng chảy 189-191°C. Tan ít trong nước lạnh, tan tốt trong nước sôi. Dễ tan trong ethanol, ether và dung dịch kiềm.

- Tác dụng: veronal gây giấc ngủ yên tĩnh sau khi uống khoảng 30 phút. Được dùng trong các trường hợp mất ngủ do thần kinh căng thẳng. Giấc ngủ kéo dài khoảng 7 giờ và không có ảnh hưởng ức chế đến hệ tuần hoàn và hô hấp. Dùng liên tục có thể bị quen thuốc.

Veronal còn có tác dụng an thần đối với các trường hợp thần kinh bị kích thích, trạng thái co giật của trẻ em và chứng động kinh.

- Liều dùng: 0,25-0,5g (liều tối đa cho người lớn 0,5g/lần, 1,5g/ngày).

Dùng quá liều gây ngộ độc (liều chết gấp 2-5 lần liều tối đa). Triệu chứng ngộ độc: buồn ngủ, mất dần phản xạ, rối loạn thị giác, hôn mê và chết do ngừng tim.

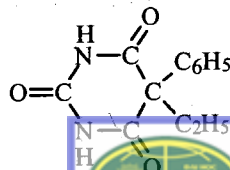
- Phương pháp tổng hợp (Xem tập 1, chương 5: Alkyl hoá).

2.2.2. Phenobarbital (5)

- Biệt dược: Barbiphenyl, Gardenal, Luminal.

- Tên khoa học: *5-Ethyl-5-phenyl-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion.*

- Công thức:



- Tính chất: bột tinh thể trắng, vị hơi đắng, không mùi. Nhiệt độ nóng chảy 174-178°C.

Tan trong 40 phần nước sôi, rất ít tan trong nước lạnh (1g/L). Tan trong ethanol, cloroform, ether, aceton. Tan trong các dung dịch kiềm và carbonat kiềm.

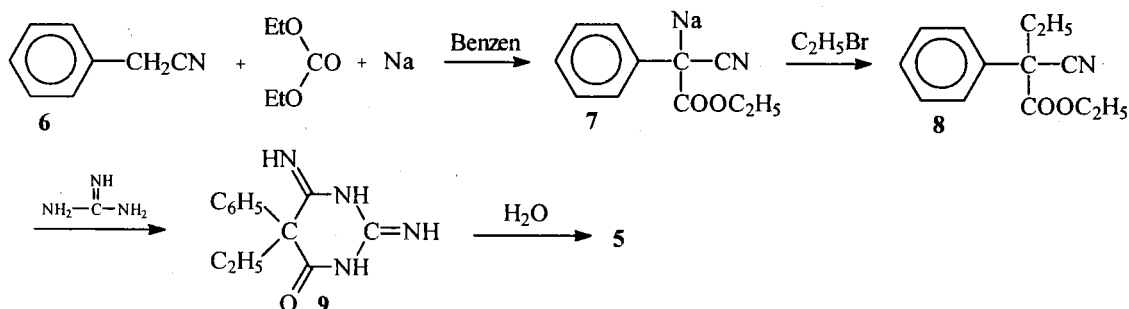
- Tác dụng: phenobarbital có tác dụng gây ngủ mạnh gấp 3 lần veronal. Ngoài tác dụng gây ngủ, nó còn hạ huyết áp và ngăn các cơn động kinh.

- Liều dùng: người lớn 0,2-0,3g/ngày. Trẻ em 0,01-0,02g/ngày cho mỗi tuổi.

- Phương pháp tổng hợp:

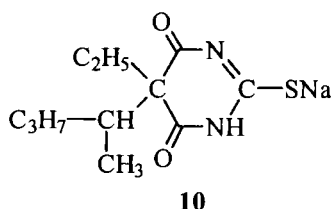
Phenobarbital không tổng hợp được theo phương pháp tổng hợp các barbiturat thông thường. Nguyên liệu đầu có thể đi từ benzyl-cyanid hoặc từ phenyl-cyan ester. Quá trình tổng hợp được thực hiện như sau:

Benzyl-cyanid (6) phản ứng với diethyl-carbonat và Na trong dung môi benzen thu được muối Na của ethyl α -phenyl- α -cyan-acetat (7). Alkyl hoá 7 với ethylbromid trong benzen khan thu được dẫn chất 8 với hiệu suất 81%. Ngưng tụ 8 với guanidin base trong methanol tuyệt đối thu được acid 2,6-diimino-5-phenyl-5-ethyl-barbituric (9). Thủy phân 9 bằng cách hồi lưu trong dung dịch nước-acid, sau đó làm lạnh, phenobarbital (5) sẽ kết tinh. Lọc sản phẩm và tinh chế bằng cách kết tinh lại trong ethanol.



2.2.3. Thiopental natri (10)

- Biệt dược: Nesdonal natri, Pentotal natri, Trapanal.
- Tên khoa học: muối natri của 5-ethyl-dihydro-5-(1-methylbutyl)-2-thioxo-4,6(1H,5H)-pyrimidindion.
- Công thức:



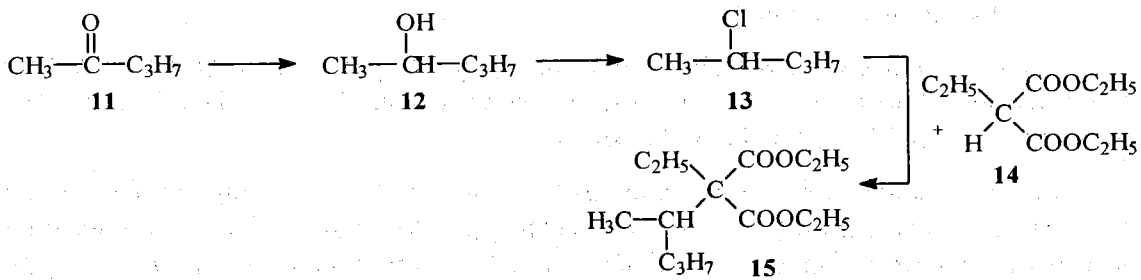
- Tính chất: bột kết tinh vàng nhạt, hút ẩm mạnh, mùi khó chịu. Tan trong nước, ethanol. Không tan trong ether, benzen, ether dầu hoả.

- Tác dụng: thiopental có tác dụng nhanh, ngắn. Được dùng làm thuốc tiền mê trong phẫu thuật.

- Phương pháp tổng hợp:

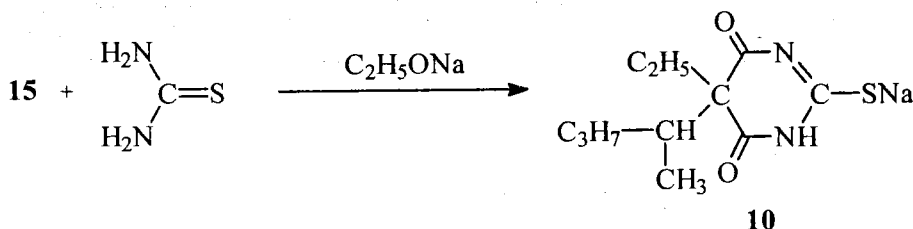
*Giai đoạn 1: tổng hợp diethyl ethyl-((1-methyl)-butyl)-malonat (15):

Khử hoá pentan-2-on (11) thành 2-pentanol (12), thế nhóm -OH bằng -Cl thu được dẫn chất clor 13. Alkyl hoá diethyl ethyl-malonat (14) với tác nhân 13 thu được diethyl ethyl-((1-methyl)-butyl)-malonat (15). Sơ đồ các giai đoạn tổng hợp như sau:



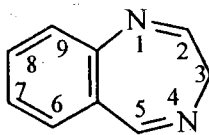
***Giai đoạn 2: ngưng tụ tạo thiopental (10):**

Ngưng tụ **15** với thioure trong ethanol, xúc tác Na-ethanolat thu được thiopental natri (**10**).



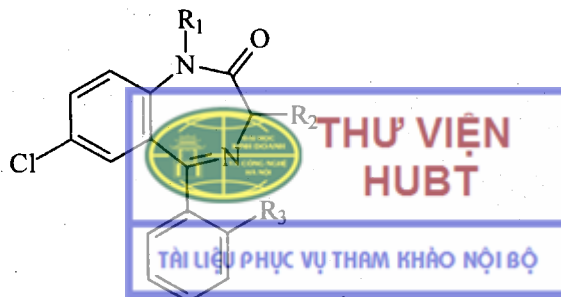
2.3. Các dẫn chất benzodiazepin

Các thuốc an thần, gây ngủ nhóm này có cấu trúc chung đều là dẫn chất của 1,4-benzodiazepin:




Một số chế phẩm quan trọng:

- Các dẫn chất 7-clor:

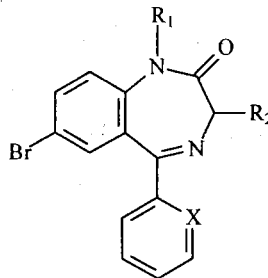


2H-1,4-benzodiazepin-2-on

Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	Năm SX
Clorazepat (16)*	H	COOK	H	1968
Diazepam (17)	CH ₃	H	H	1961
Flurazepam (18)	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	H	F	1964
Halazepam (19)	CH ₂ CF ₃	H	H	1969
Lorazepam (20)	H	OH	Cl	1964
Oxazepam (21)	H	OH	H	1962
Prazepam (22)	CH ₂ - 	H	H	1965
Quazepam (23)*	CH ₂ CF ₃	H	F	1971
Temazepam (24)	CH ₃	OH	H	1962

Ghi chú: * - ở vị trí 2 nhóm C=O có thay đổi với: 16: CH-OH; 23: C=S.

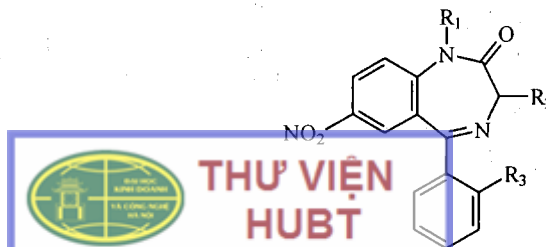
- Các dẫn chất 7-brom:



Tên thuốc	R ₁	R ₂	X	Năm SX
Bromazepam (25)	H	H	N	1962
Metaclozepam (26)*	CH ₃	H	CH-Cl	1974

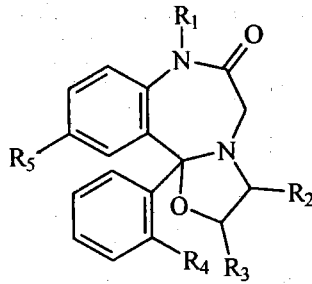
Ghi chú: * - ở vị trí 2 nhóm C=O thay bằng CH-CH₂-OCH₃.

- Các dẫn chất 7-nitro:



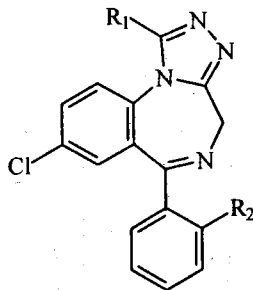
Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	Năm SX
Clonazepam (27)	H	H	Cl	1963
Flunitrazepam (28)	CH ₃	H	F	1963
Nitrazepam (29)	H	H	H	1963

– Các dẫn chất Oxazolo-benzodiazepin:



Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Năm SX
Cloxazolam (30)	H	H	H	Cl	Cl	1969
Flutazolam (31)	(CH ₂) ₂ OH	H	H	F	Cl	1969
Haloxazolam (32)	H	H	H	F	Br	1971
Mexazolam (33)	H	CH ₃	H	Cl	Cl	1967
Oxazolam (34)	H	H	CH ₃	H	Cl	1969

– Các dẫn chất Triazolo-benzodiazepin:



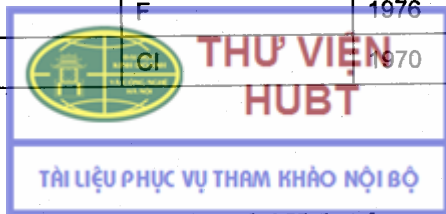
Tên thuốc	R ₁	R ₂	Năm SX
Alprazolam (35)	CH ₃	H	1970
Estazolam (36)	H	H	1970
Midazolam (37)	CH ₃	F	1976
Triazolam (38)	CH ₃	Cl	1970

Diazepam (17):

– Biệt dược: Valium, Seduxen...

– Tên khoa học: 7-clor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on hoặc 7-clor-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on.

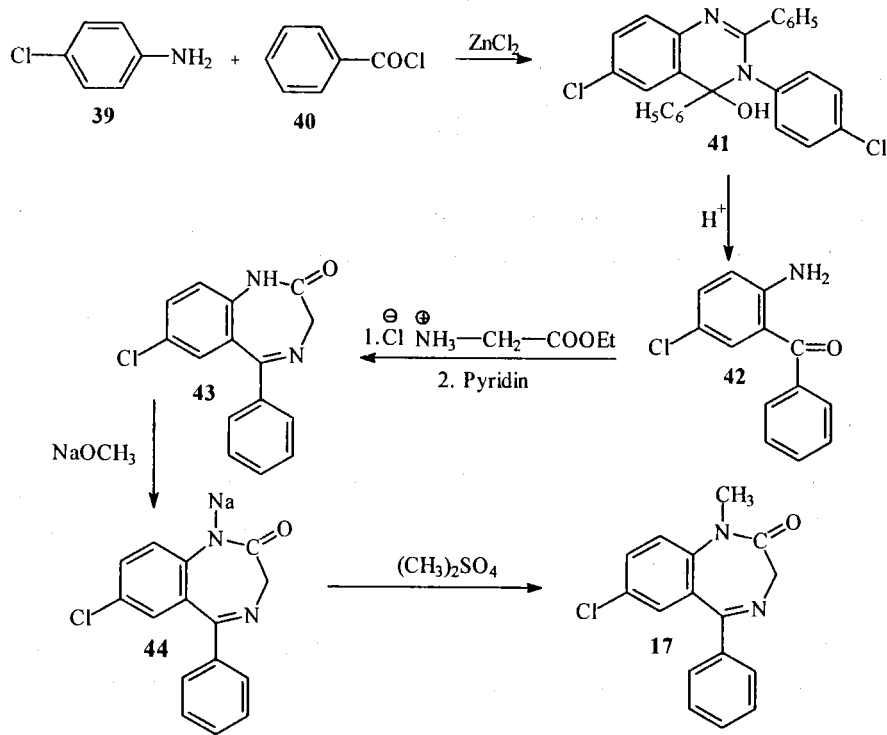
– Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi. Nhiệt độ nóng chảy 125-126°C. Dễ tan trong các dung môi hữu cơ, khó tan trong nước.



- Tác dụng: an thần, gây ngủ. Được dùng trong các trường hợp lo âu, căng thẳng mất ngủ.

- Liều dùng: người lớn 2-10mg/lần x 2-4 lần/ngày. Trẻ em trên 6 tuổi uống 1-2,5mg/lần. Tiêm tĩnh mạch 2-2,5mg/lần.

- Phương pháp tổng hợp (Gedeon Richter):



Ngưng tụ 4-clor-anilin (39) với benzoyl-clorid (40), xúc tác $ZnCl_2$ (phản ứng Friedel-Crafts) thu được quinazolin 41. Thủy phân 41 trong môi trường acid tạo thành 2-amino-5-clor-benzophenon (42). Ngưng tụ 42 với ethyl glycinate hydroclorid, sau đó xử lý với pyridin thu được dẫn chất 43.

Tạo muối Na của 43 bằng cách xử lý với natri methylat, sau đó methyl hoá với dimethyl-sulfat để tạo nhóm methyl ở vị trí 1 thu được diazepam (17).



Chương 2

THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, ThS. Nguyễn Văn Giang

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được khái niệm về bệnh động kinh và cách phân loại các thuốc chống động kinh.
2. Viết được tên khoa học, công dụng và mô tả được phương pháp tổng hợp các thuốc chống động kinh nhóm barbiturat, hydantoin, oxazolidindion, succinimid, acyl-carbamid và dẫn chất khác.

1. ĐẠI CƯƠNG

Thuốc chữa động kinh là nhóm thuốc có khả năng loại trừ hoặc làm giảm tần số, mức độ của các cơn động kinh gây ra do những tổn thương ở vỏ não. Ngoài ra, nhóm thuốc này còn làm giảm các triệu chứng tâm thần kèm theo bệnh động kinh mà không gây ngủ.

Hiện nay, cơ chế tác dụng của các thuốc chữa động kinh vẫn chưa được giải thích một cách đầy đủ do cấu trúc hoá học của chúng rất khác nhau. Nhưng nói chung, các thuốc này có tác dụng làm tăng ngưỡng kích thích của các tế bào thần kinh ở quanh vùng gây ra các cơn động kinh, ngăn cản sự lan truyền các xung tác gây ra các cơn co giật hay làm giảm sự phóng điện của các tế bào ở vùng bị tổn thương.

Các thuốc chống động kinh hiện nay đang được sử dụng đều là thuốc chữa triệu chứng. Mục đích dùng thuốc là để kiểm soát được các cơn động kinh, giúp cho người bệnh có một đời sống bình thường. Thuốc được dùng lâu dài và cần phải kiểm soát nghiêm ngặt.

Theo cấu trúc hoá học, các thuốc chống động kinh được phân làm các nhóm sau:

- Các barbiturat.
- Các dẫn chất hydantoin.
- Các dẫn chất oxazolidindion.
- Các dẫn chất succinimid.
- Các acyl-carbamid.
- Các dẫn chất khác.



2. CÁC THUỐC CHỐNG ĐỘNG KINH

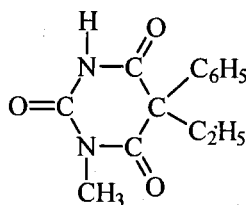
2.1. Các barbiturat

Các dẫn chất barbiturat đã được đề cập đến trong chương các thuốc an thần. Trong đó, các hợp chất có nhóm phenyl ở C5 thường có tác dụng chống co giật. Một số thuốc đại diện của nhóm này gồm:

- Phenobarbital.
- Mephobarbital (1).
- Primidon (2).

2.1.1. Mephobarbital (1)

- Biệt dược: Prominal, Mebaral.
- Tên khoa học: *5-Ethyl-1-methyl-5-phenyl-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion*.
- Công thức:



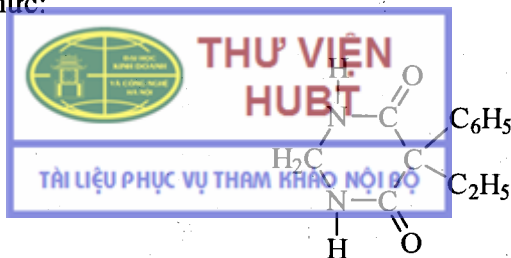
1

- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi vị. Tan ít trong nước lạnh, tan tốt trong nước nóng và trong alcol. Điểm chảy 176°C.

- Công dụng: dùng điều trị các chứng động kinh toàn bộ và cục bộ. Liều dùng cho người lớn và trẻ em trên 6 tuổi: 900mg/3lần/ngày. Trẻ em 2-6 tuổi 600mg/3lần/ngày.

2.1.2. Primidon (2)

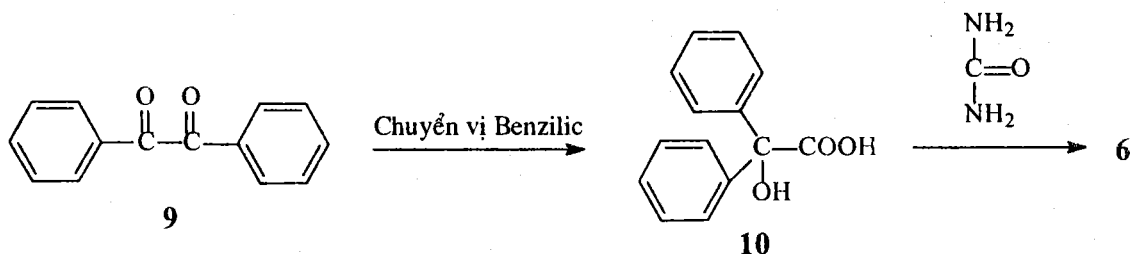
- Biệt dược: Mysolin, Sertan, Mylepsin.
- Tên khoa học: *5-Ethyl-5-phenylhexahydropyrimidin-4,6-dion* hoặc *5-ethyl-dihydro-5-phenyl-4,6(1H,5H)-pyrimidindion*.
- Công thức:



2

2.2.1. Phenytoin (6)

- Biệt dược: Diphedan, Zentropil, Dilantin.
- Tên khoa học: *5,5-diphenyl-hydantoin*.
- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng. Nhiệt độ nóng chảy 295-298°C. Rất ít tan trong nước, tan trong ethanol, ether. Tan trong các dung dịch kiềm.
- Tác dụng: có tác dụng chống cơn động kinh nhưng không gây ức chế toàn bộ hệ thần kinh trung ương. Tác dụng chống co giật giống phenobarbital nhưng không gây ngủ.
- Liều dùng: uống 150-300mg/ngày, có thể tăng tới 600mg/ngày. Tiêm tĩnh mạch 150-250mg. Tiêm bắp 100-200mg, cách 6-8 giờ tiêm 1 lần.
- Phương pháp tổng hợp:



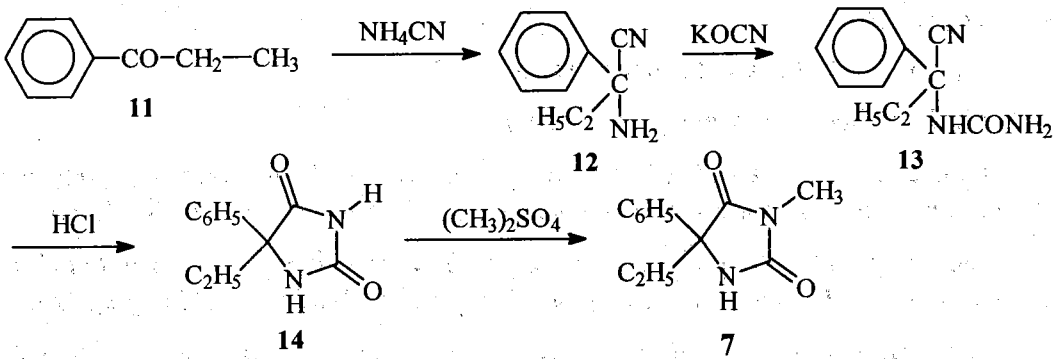
Từ dẫn chất diphenyl-diceton (**benzil**, 9) thực hiện phản ứng chuyển vị benzilic trong môi trường kiềm đặc thu được acid benzilic (10). Ngưng tụ 10 với carbamid trong ethanol thu được phenytoin (6).

2.2.2. Mephenytoin (7)

- Biệt dược: Insulton, Mesantoin, Sedantoinal.
- Tên khoa học: *5-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-hydantoin*.
- Tính chất: bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, tan trong ethanol, cloroform. Dễ tan trong các dung dịch kiềm.
- Tác dụng: chữa cơn động kinh giống phenytoin.
- Dùng đường uống: liều bắt đầu 50-100mg/ngày. Tăng dần liều hàng tuần 50mg cho tới khi đạt 200-600mg/ngày với người lớn và 100-400mg/ngày với trẻ em.
- Phương pháp tổng hợp:

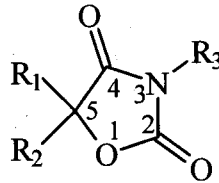
Mephenytoin được tổng hợp từ propiophenon (11), bằng cách xử lí với amonium-cyanid thu được amino-ethyl-phenyl-acetonitril (12). Phản ứng của 12 với kali-cyanat thu được ethyl-phenyl-ureido-acetonitril (13). Thủy phân và đóng vòng dẫn chất 13 thu được ethyl-phenyl-hydantoin (14).

Dẫn chất 14 cũng được sử dụng điều trị bệnh động kinh (biệt dược *Nirvanol*). Cuối cùng là methyl hoá 14 thu được Mephenytoin (7).



2.3. Các dẫn chất oxazolidindion

Về mặt hoá học, các dẫn chất oxazolidinon có cấu trúc gần giống nhóm hydantoin, trong đó một N của vòng imidazolidin được thay bằng O:



	R ₁	R ₂	R ₃	Năm SX
Trimethadion (15)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1944
Paramethadion (16)	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	1951
Dimethadion (17)	CH ₃	CH ₃	H	1880
Ethadion (18)	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	1949
Aloxidon (19)	H	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	1949

2.3.1. Trimethadion (15)

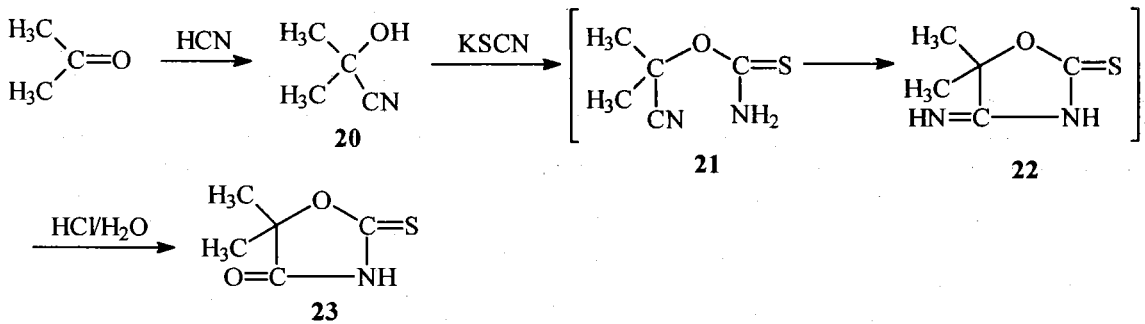
- Biệt dược: Absentol, Epidion, Petidon, Ptimal, Tridion.
- Tên khoa học: 3,5,5-Trimethyl-2,4-oxazolidindion.
- Tính chất: bột kết tinh trắng, vị đắng, ít tan trong nước, tan trong ethanol, cloroform, ether.
- Công dụng: dùng điều trị dạng động kinh thể nhẹ. Hiện nay ít được dùng vì độc tính khá cao và khó xác định nồng độ trong huyết tương. Chỉ dùng với các dạng động kinh mà các thuốc khác không đáp ứng.
- Liều dùng: 300mg x 3 lần/ngày.

Thuốc có độc tính cao, gây nhiều tai biến: sợ ánh sáng, quáng gà, buồn nôn, đau bụng, đau nửa đầu, các tai biến về máu (giảm bạch cầu, thiếu máu), viêm gan...

– Phương pháp tổng hợp:

Trimethadion được Spielman tổng hợp năm 1944, quá trình tổng hợp qua 3 giai đoạn:

a. Tổng hợp 5,5-dimethyl-4-oxo-2-thioxo-oxazolidin (23):

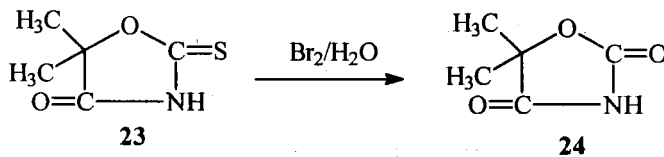


Các giai đoạn tổng hợp trên được tiến hành như sau:

Nghiền KCN và KSCN trong nước. Thêm aceton, khuấy kỹ và cho dần từng giọt HCl đặc vào khối phản ứng. Sau khi để ở nhiệt độ phòng 24 giờ thì chiết khối phản ứng bằng benzen hoặc ether. cất loại dung môi, cặn thu được là 5,5-dimethyl-4-oxo-2-thioxo-oxazolidin (23), được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong nước.

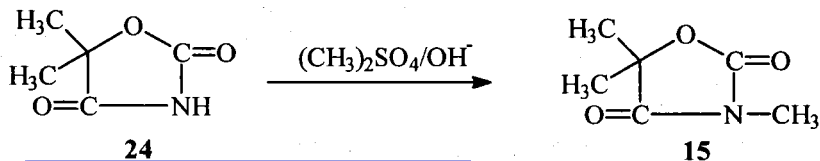
b. Tổng hợp 5,5-dimethyl-oxazolidin-2,4-dion (24):

Xử lí 23 với dung dịch nước brom thu được oxazolidin-dion 24.



c. Methyl hoá tạo trimethadion (15):

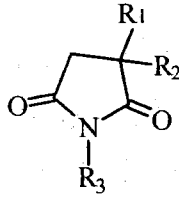
– Methyl hoá 24 với dimethylsulfat trong môi trường kiềm (NaOH) thu được sản phẩm 15. Kết tinh lại trong MeOH thu được trimethadion tinh khiết.



2.4. Các dẫn chất succinimide

Nhóm các dẫn chất succinimide được Miller tổng hợp và nghiên cứu một cách hệ thống vào năm 1951. Một số dẫn chất được dùng làm thuốc điều trị động kinh có công thức như sau:

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	Năm SX
Ethosuximid (25)	CH ₃	C ₂ H ₅	H	1927
Mesuximid (26)	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	1951
Phensuximid (27)	H	C ₆ H ₅	CH ₃	1951
Morsuximid (28)	CH ₃	C ₆ H ₅		1962

2.5. Các dẫn chất acyl-carbamid

Các barbiturat và hydantoin đều là các dẫn chất vòng của carbamid. Từ những tác dụng của nhóm này, năm 1948 Spielman đã kiểm tra tác dụng của hơn 50 acyl-carbamid khác nhau. Kết quả thu được hai hợp chất có tác dụng chữa động kinh là phenacetyl-carbamid (29) và 2-phenyl-butyryl-carbamid (31).

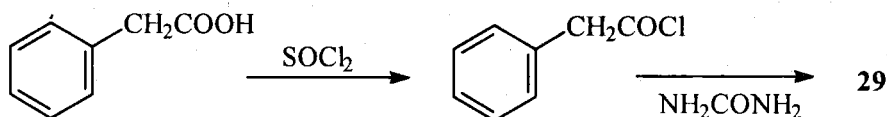
Sau đây là một số dẫn chất của nhóm này:

	R	Năm SX
Phenacemid (29)	H	1933
Clorphenacemid (30)	Cl	1956
Ethylphenacemid (31)	C ₂ H ₅	1912

Phenacemid (29):

- Biệt dược: Epiclase, Phacetur, Phenuron, Phetylureum.
- Tên khoa học: *N*-(Aminocarbonyl)benzenacetamid hoặc (phenylacetyl)urea.
- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi. Rất khó tan trong nước, alcol, ether, cloroform. Kết tinh từ ethanol có nhiệt độ nóng chảy 212-216°C.
- Công dụng: dùng điều trị các thể động kinh cục bộ phức tạp. Vì thuốc có độc tính cao nên chỉ dùng cho người bệnh không đáp ứng với các thuốc khác.
- Liều dùng: người lớn 0,5g/lần x 3 lần/ngày. Trẻ em 0,25g/lần x 3 lần/ngày. Dạng viên nén 250mg.

- Phương pháp tổng hợp:

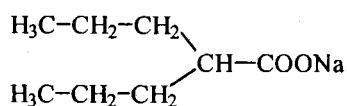


2.6. Các dẫn chất khác

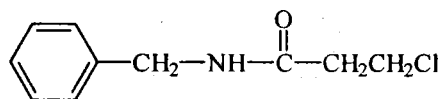
2.6.1. Dẫn chất của acid carboxylic

Năm 1941 Putnam và Merritt nhận thấy rằng một số dẫn chất của acid carboxylic có tác dụng chống co giật (acetyl-acetic, diphenyl-acetic, tarttric).

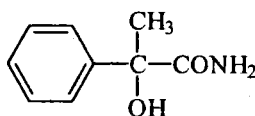
Acid 2-propyl-valeric (acid valproic) được biết từ 1896, nhưng đến 1963 người ta mới biết tác dụng chống động kinh của nó. Hiện nay, nó được dùng trong lâm sàng dưới dạng muối natri (32). Một số amid của acid carboxylic cũng được sử dụng điều trị như: Beclamid (N-benzyl-3-clor-propion-amid) (33) được tổng hợp năm 1951. Atrolactamid (34) trước đây có sử dụng, nhưng do độc tính nên hiện nay đã không được dùng.



32



33



34

Natri valproat (32)

- Biệt dược: *Depacon (Abbott)*, *Epilim (Sanofi-Aventis)*, *Depakin (Sanofi-Synthelabo)*.
- Tên khoa học: *Natri 2-propyl-pentanoat*.

- Tính chất: bột tinh thể màu trắng, không mùi, hút ẩm. Rất dễ tan trong nước (1g/0,4 ml). Tan tốt trong nước ethanol và methanol. Hầu như không tan trong các dung môi hữu cơ khác.

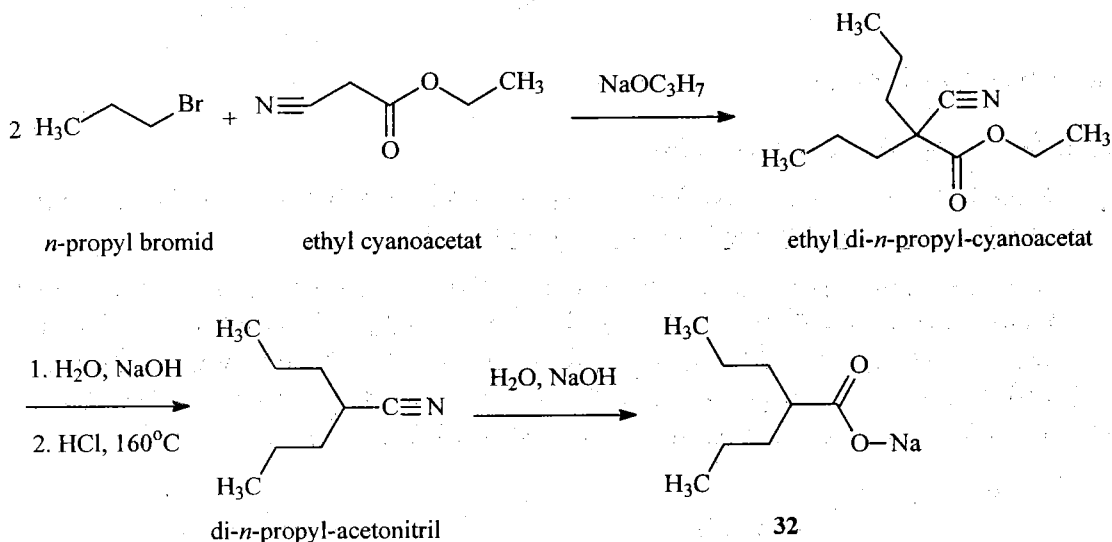
- Công dụng: thuốc được chỉ định cho cơn động kinh co giật toàn bộ, động kinh cục bộ, cơn mất trương lực, động kinh cơn vắng, cơn rung giật cơ và hưng cảm cấp. Không được nhai viên nang mà phải nuốt. Uống thuốc cùng bữa ăn. Nếu dùng liều trên 250 mg/ngày thì phải uống làm nhiều lần.

- Dạng thuốc: nang mềm 250 mg, viên bao tan trong ruột 150 mg, 200 mg, 300 mg, 500 mg; siro 250 mg/5 ml (lọ 50 ml).

- Phương pháp tổng hợp:

Thực hiện phản ứng dialkyl hóa ethyl cyanoacetat với *n*-propyl bromid, xúc tác natri *n*-propylat trong *n*-propanol khan (hồi lưu 3,5 giờ). Sản phẩm ester thô ethyl di-*n*-propyl-cyanoacetat được tiến hành thủy phân trong NaOH ở 60-70°C. Khối phân

ứng sau đó được cất loại alcol và acid hóa bằng HCl đặc; thu được acid di-*n*-propyl-cyanoacetic dưới dạng dầu trong toluen. Chất này được thực hiện phản ứng decarboxyl hóa ở 160-190°C trong 2 giờ, sản phẩm là di-*n*-propylacetonitril. Xử lí di-*n*-propyl-acetonitril với dung dịch nước NaOH thu được **32**.

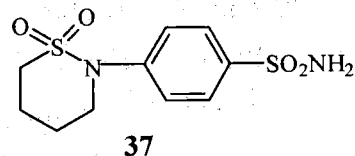
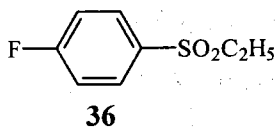
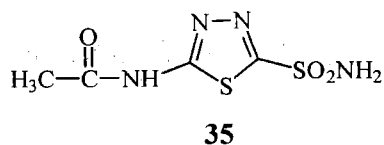


2.6.2. Dẫn chất sulfonamid

Năm 1941, Cohen và Cobb nhận thấy sulfonamid có tác dụng chống co giật.

Năm 1950, acetazolamid (**35**) được dùng làm thuốc chống động kinh.

Năm 1959, hai sulfonamid là fluoreson (**36**) và sulthiamin (**37**) được đưa vào điều trị:



2.6.3. Dẫn chất dibenzoazepin

Carbamazepin (**38**)



– Biệt dược: Tegretol (Novartis), Telesmin (Mitsubishi).

– Tên khoa học: 5*H*-Dibenz[*b,f*]azepin-5-carboxamid hoặc 5-carbamoyl-5*H*-dibenz[*b,f*]azepin.

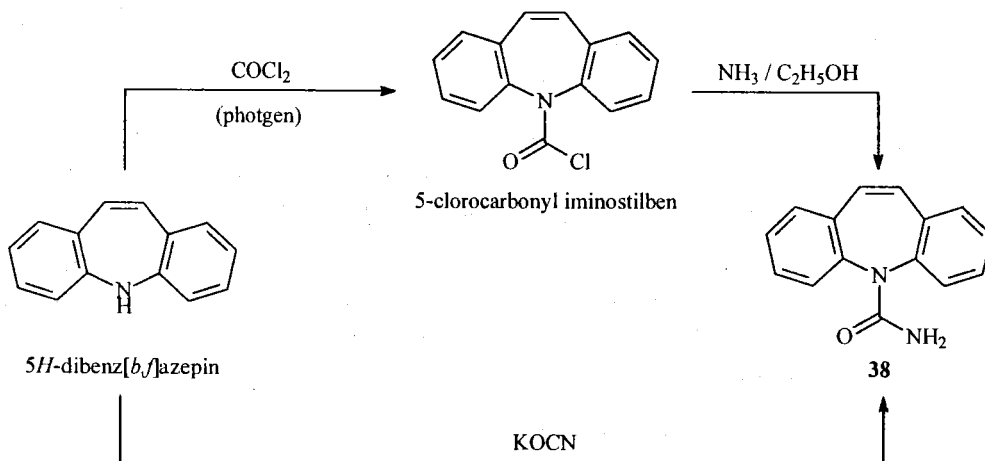
- Tính chất: tinh thể tan trong alcol, aceton, propylen glycol, hầu như không tan trong nước.

- Công dụng: dùng trị bệnh động kinh cục bộ có triệu chứng phức tạp, động kinh lớn (co giật cứng toàn bộ) hoặc dạng hỗn hợp. Ngoài ra carbamazepin còn được dùng trong đau dây thần kinh tam thoa, hội chứng cai rượu và dự phòng hưng-trầm cảm.

- Dạng thuốc: viên nén: 200 mg. Viên nhai: 100 mg; 200 mg. Viên giải phóng chậm: 100 mg; 200 mg; 400 mg. Hỗn dịch uống: 100 mg/5 ml. Đạn trực tràng 125 mg, 250 mg.

- Phương pháp tổng hợp:

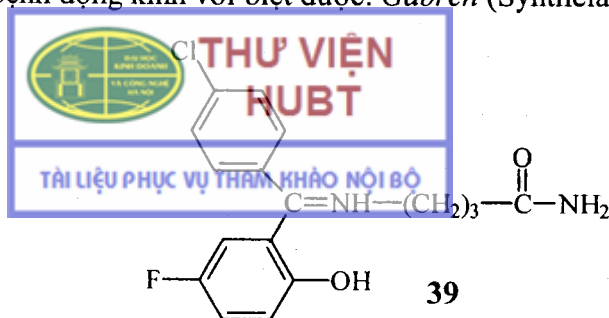
Carbamazepin (**38**) được Schindler tổng hợp lần đầu vào năm 1960 từ 5H-dibenz[b,f]azepin (iminostilben) qua 2 giai đoạn. Sau đó, năm 1977 Muller đưa ra phương pháp điều chế trực tiếp **38** từ iminostilben bằng cách sử dụng kali cyanat. Sơ đồ các tổng hợp này như sau:



Hỗn hợp gồm 5H-dibenz[b,f]azepin (iminostilben) phosgen và toluen được đun hồi lưu cho đến khi giải phóng hết khí HCl. Làm lạnh khối phản ứng, sản phẩm 5-chlorocarbonyl iminostilben sẽ kết tinh. Chất này được xử lý với ethanol tuyệt đối và khí ammoniac trong 3 giờ ở nhiệt độ sôi của ethanol. Làm lạnh, lọc thu tủa **38**, rửa tủa bằng nước để loại NH_4Cl . Sản phẩm **38** được kết tinh lại trong ethanol tuyệt đối, sau đó trong benzen. **38** tinh khiết có nhiệt độ nóng chảy $204-206^\circ\text{C}$.

2.6.4. Dẫn chất Gamma-aminobutyric acid (GABA)

- Progabid (**39**) được Kaplan tổng hợp năm 1977, đến năm 1987 được dùng làm thuốc điều trị bệnh động kinh với biệt dược: Gabren (Synthelabo):



Chương 3

CÁC THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID

ThS. Nguyễn Văn Giang

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc giảm đau opioid.
2. Viết được tên khoa học, công dụng và mô tả được phương pháp sản xuất các thuốc giảm đau: morphin, pethidin, methadon và fentanyl.

1. ĐẠI CƯƠNG

Đau là một cơ chế bảo vệ cơ thể. Cảm giác đau xuất hiện tại một vị trí nào đó khi bị tổn thương sẽ tạo nên một đáp ứng nhằm loại trừ tác nhân gây đau.

Đau là do các ngọn dây thần kinh cảm giác bị kích thích quá độ bởi một tác nhân vật lý hay hoá học (nhiệt, cơ, điện, acid, base...). Dưới ảnh hưởng của các kích thích đau, cơ thể giải phóng ra các chất gây đau như histamin, các chất chuyển hoá acid, các kinin huyết tương (bradykinin, kallidin...).

Các thuốc giảm đau được chia làm 2 nhóm:

- Các thuốc giảm đau gây nghiện.
- Các thuốc giảm đau, hạ sốt, chống viêm.

Chương này chỉ nghiên cứu các thuốc giảm đau gây nghiện. Còn các thuốc giảm đau, hạ sốt sẽ được nghiên cứu ở chương 4.

2. PHÂN LOẠI CÁC THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID

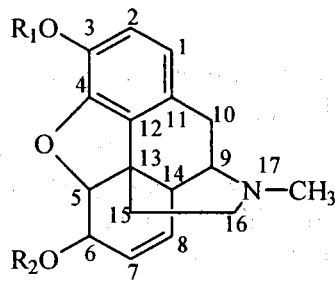
2.1. Morphin và dẫn chất

Morphin là alkaloid chính của cây thuốc phiện, được F.W.Serturner phân lập dưới dạng tinh khiết vào năm 1805. Cấu trúc phân tử của nó được xác định bởi Gullan và Robinson (1923). Năm 1952, Gates và Tschudi đã tổng hợp được morphin.

Các dẫn chất của morphin bao gồm các nhóm sau:

2.1.1. Morphin và các dẫn chất thế trên nguyên tử Oxy

Morphin là thuốc giảm đau rất tốt, nhưng nhược điểm lớn nhất của nó là gây nghiện. Những thay đổi đầu tiên là thế các nguyên tử H trên các nhóm -OH của morphin, người ta thu được một số dẫn chất sau:

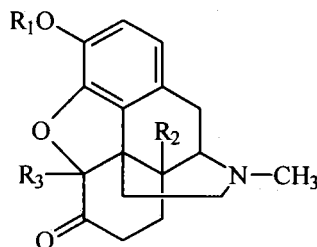


Tên thuốc	R ₁	R ₂
Morphin (1)	H	H
Codein (2)	CH ₃	H
Ethomorphin (3)	C ₂ H ₅	H
Pholcodin (4)		H
Diacetylmorphin (5)	COCH ₃	COCH ₃

- Codein chủ yếu dùng điều trị ho, không gây nghiện và ít độc hơn morphin.
- Ethylmorphin (Dionin) cũng được dùng trị ho nhưng độc hơn codein.
- Pholcodin (Colydin) được dùng điều trị ho.
- Diacetylmorphin có tác dụng giảm đau gấp 3 lần morphin, nhưng tính gây nghiện rất mạnh nên hiện nay không được sử dụng làm thuốc.

2.1.2. Các dẫn chất dihydro-morphinon

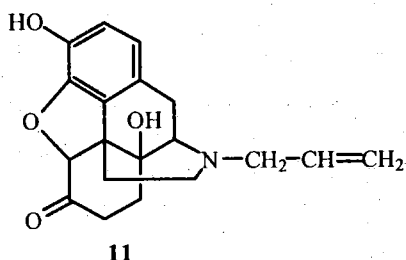
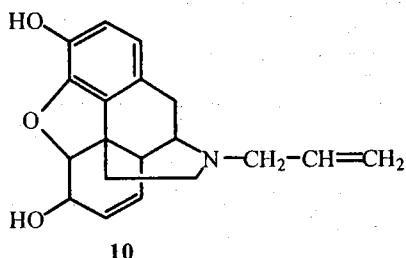
- Công thức chung:



Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃
Hydromorphon (6)	H	H	H
Hydrocordon (7)	CH ₃	H	H
Oxycordon (8)	CH ₃	OH	H
Metopon (9)	H	H	CH ₃

2.1.3. Các dẫn chất N-allyl

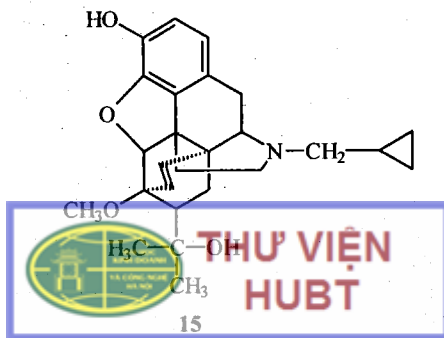
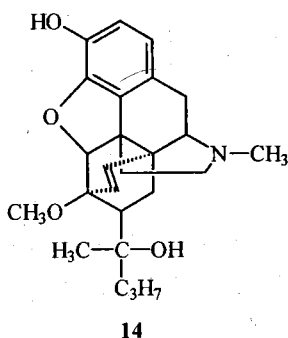
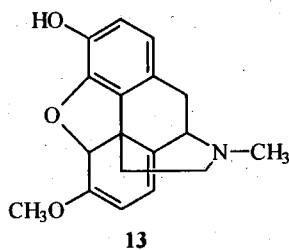
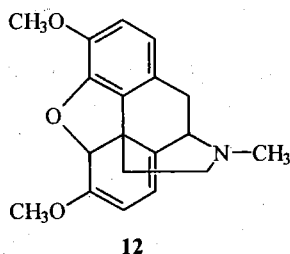
Đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của nhóm thế trên nguyên tử N của morphin. Năm 1914, Pohl thấy rằng N-allyl-norcodein có tác dụng đối kháng tính ức chế hô hấp của morphin. Tiếp tục theo hướng này, năm 1942 Weulard và Erickson đã tổng hợp được N-allyl-normorphin (Nalorphin-10). Nalorphin có tác dụng đối kháng morphin, không gây lệ thuộc thuốc như morphin. Hiện nay, người ta đã tổng hợp được dẫn chất đối kháng hoàn toàn với morphin là naloxon (11), được dùng khi ngộ độc morphin.



2.2. Thebain và nhóm oripavin

Thebain (12) có khoảng 0,3-1,5% trong nhựa thuốc phiện. Có tác dụng giảm đau nhẹ, nhưng gây co giật, vì vậy nó không được sử dụng trong lâm sàng.

Oripavin (13) là dẫn chất demethyl-thebain, được chiết từ cây *Papaver orientale*.



Trong khoảng những năm 1963-1971, tác giả Bentley và Hardy đã tổng hợp được một số dẫn chất của thebain và oripavin. Những dẫn chất này đã thu hút được sự quan tâm rất lớn của các nhà khoa học về tác dụng giảm đau của nó.

Ví dụ: Etorphin (14) khi thử trên chuột, nó có tác dụng giảm đau gấp 1700 lần morphin. Diprenorphin (15) có tác dụng gấp hàng trăm lần nalorphin. Tuy nhiên, do có nhiều tác dụng phụ và độc tính nên hiện nay vẫn chưa được đưa vào sử dụng.

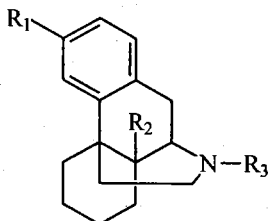
2.3. Morphinan và các dẫn chất benzomorphan

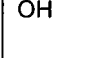
Về mặt cấu trúc, morphin chính là dẫn chất epoxy của morphinan (16). Vì vậy, một cách đơn giản là xây dựng những phân tử mới, hy vọng có tác dụng giảm đau dựa trên bộ khung morphinan.

Theo hướng này, người ta đã tổng hợp được hai nhóm sau:

2.3.1. Các dẫn chất morphinan

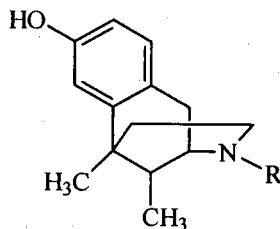
– Công thức chung:





Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	Tác dụng giảm đau (morphin=1)
Morphinan (16)	H	H	H	0
N-methyl-morphinan (17)	H	H	CH ₃	0,2
Racemorphan (18)	OH	H	CH ₃	> 1
Butorphanol (19)	OH	OH	CH ₂ — 	10

2.3.2. Các dẫn chất benzo-morphan

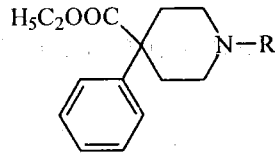
– Công thức chung:

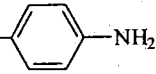




Tên thuốc	R	Năm SX	Tác dụng giảm đau (morphin=1)
Methazocin (20)	CH ₃	1957	0,7
Phenazocin (21)	CH ₂ -CH ₂ - 	1959	3
Pentazocin (22)	CH ₂ -CH=C CH ₃	1962	0,3
Cyclazocin (23)	CH ₂ — 	1962	40

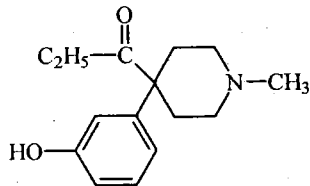
2.4. Các dẫn chất của phenyl-piperidin

2.4.1. Các dẫn chất Pethidin



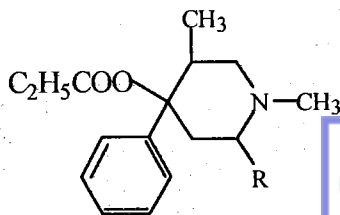
Tên thuốc	R	Năm SX	Tác dụng giảm đau (morphin=1)
Pethidin (24)	CH ₃	1930	0,1
Anileridin (25)	CH ₂ -CH ₂ - 	1956	0,2
Piminodin (26)	(CH ₂) ₃ -HN- 	1959	0,2
Phenoperidin (27)	(CH ₂) ₂ -CH(OH)- 	1960	0,2

2.4.2. Ketobemidon (28)



1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon

2.4.3. Các prodin

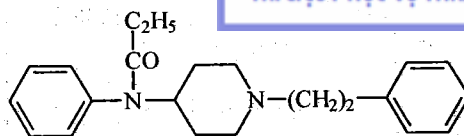


R = H: Prodin (29)

R = CH₃ Promedon (30)



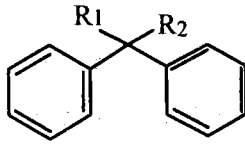
2.4.4. Fentanyl (31)



31

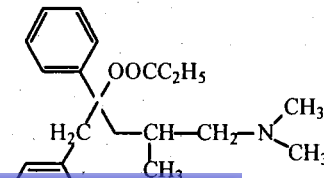
2.5. Các dẫn chất phenyl-propyl-amin

2.5.1. Methadon và các hợp chất tương tự

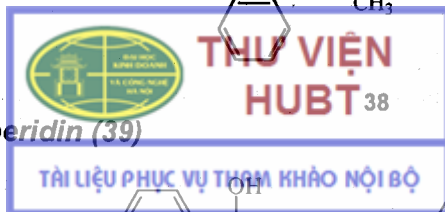
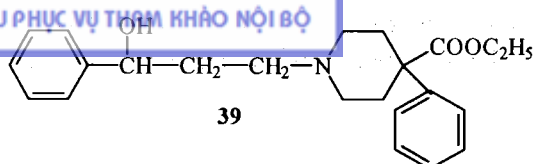


Tên thuốc	R ₁	R ₂	Tác dụng giảm đau (morphin=1)
Methadon (32)	COC ₂ H ₅		2
Phenadoxon (33)	COC ₂ H ₅		2
Dipipanon (34)	COC ₂ H ₅		2
Isomethadon (35)	COC ₂ H ₅		1
Dimephetamol (36)			1,5
Dextromoramid (37)			2

2.5.2. D-propoxyphen (38)



2.5.3. Phenoperidin (39)



3. CÁC THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID

3.1. Morphin (1)

– Biệt dược: Duromorph,

Dạng muối HCl: Epimor, Morphitec, M.O.S, Theba-Intran...

– Tên khoa học: (5 α ,6 α)-7,8-Didehydro-4,5-epoxy-17-methylmorphinan-3,6-diol.

– Tính chất: dạng monohydrat là tinh thể lãng trụ, không màu, vị đắng. Kết tinh từ anisol thu được dạng khan, $[\alpha]_D = -124^\circ$ (HCl), -134° (dung dịch 1% trong EtOH). Dạng muối HCl là bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước. $[\alpha]_D = -110^\circ -115^\circ$ (dung dịch 0,5g/25ml nước).

– Công dụng: morphin là thuốc giảm đau mạnh do làm tăng ngưỡng nhận cảm giác đau, thuốc còn làm giảm các đáp ứng phản xạ với đau. Được dùng làm thuốc giảm đau trong các trường hợp sỏi thận, sỏi mật, ung thư, nhồi máu cơ tim hoặc phẫu thuật.

– Liều thường dùng: 5-20mg/4 giờ. Trường hợp đau nhiều hoặc quen thuốc có thể tăng lên 30, 60, 100mg/ngày. Không dùng cho trẻ em dưới 5 tuổi, người bị tổn thương ở đầu và mô sọ, giảm chức năng hô hấp, hen phế quản, phù phổi, các bệnh về gan, thận.

– Phương pháp sản xuất:

Morphin được chiết từ nhựa thuốc phiện. Cây này có ở nhiều nơi trên thế giới với hàm lượng morphin khác nhau. Ví dụ: thuốc phiện vùng Tiểu Á chứa 13%, Ấn Độ 7-8%, thuốc phiện ở nước ta có 9% morphin.

Do lợi ích về kinh tế, nên đã có rất nhiều công trình nghiên cứu chiết morphin được thực hiện trong khoảng những năm cuối thế kỷ 19, đầu thế kỷ 20. Sau đây là các phương pháp chính:

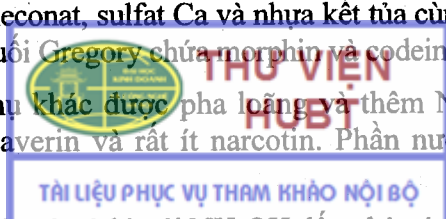
– Phương pháp Robertson-Gregory:

Thuốc phiện được thái nhỏ, chiết bằng nước nóng. Dịch chiết chứa hầu hết các alcaloid dưới dạng muối meconat và sulfat. Trong bã còn lại phần lớn narcotin ở dạng không tan, được chiết với HCl loãng và thu lại narcotin bằng cách kiềm hoá.

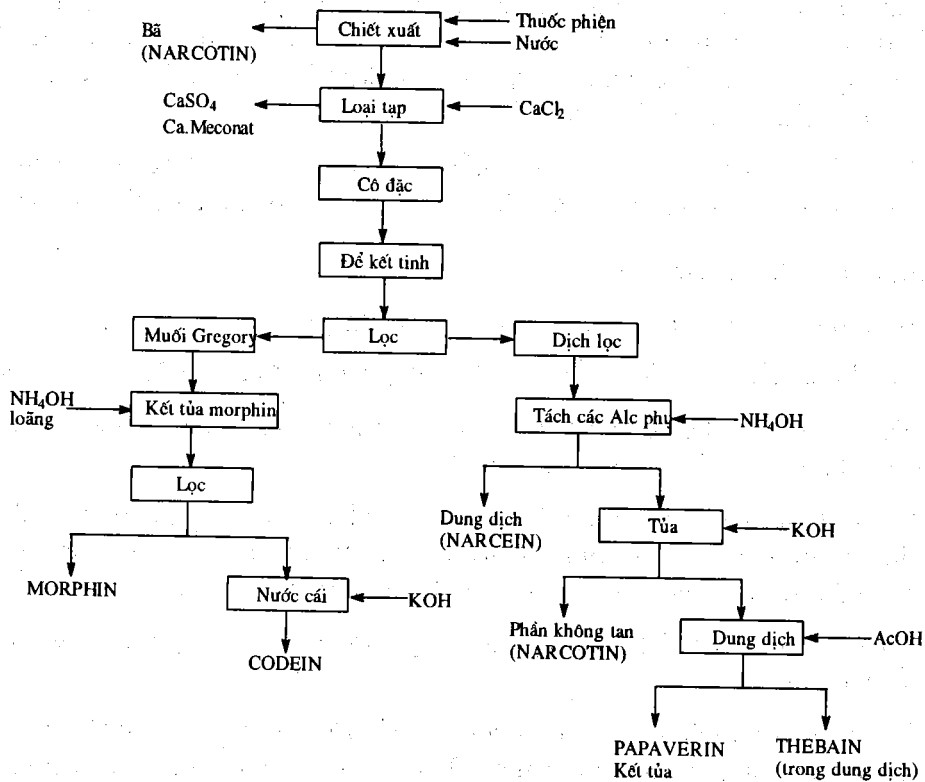
Dịch chiết được đun nóng 60-65°C và xử lý với CaCl₂ để chuyển các alcaloid thành dạng muối hydroclorid. Lọc bỏ các muối meconat, sulfat Ca và nhựa kết tủa cùng. Dịch lọc được cô đặc và để kết tinh, lọc, thu được muối Gregory chứa morphin và codein.

Phần nước cái chứa các alcaloid phụ khác được pha loãng và thêm NH₄OH quá thừa, lọc thu phần tủa chứa thebain, papaverin và rất ít narcotin. Phần nước amoniac chứa chủ yếu narcein.

Muối Gregory được hoà tan trong nước và xử lý với NH₄OH đến phản ứng kiềm nhẹ, morphin kết tủa được lọc riêng và đem tinh chế. Dịch lọc thêm KOH để kết tủa codein.

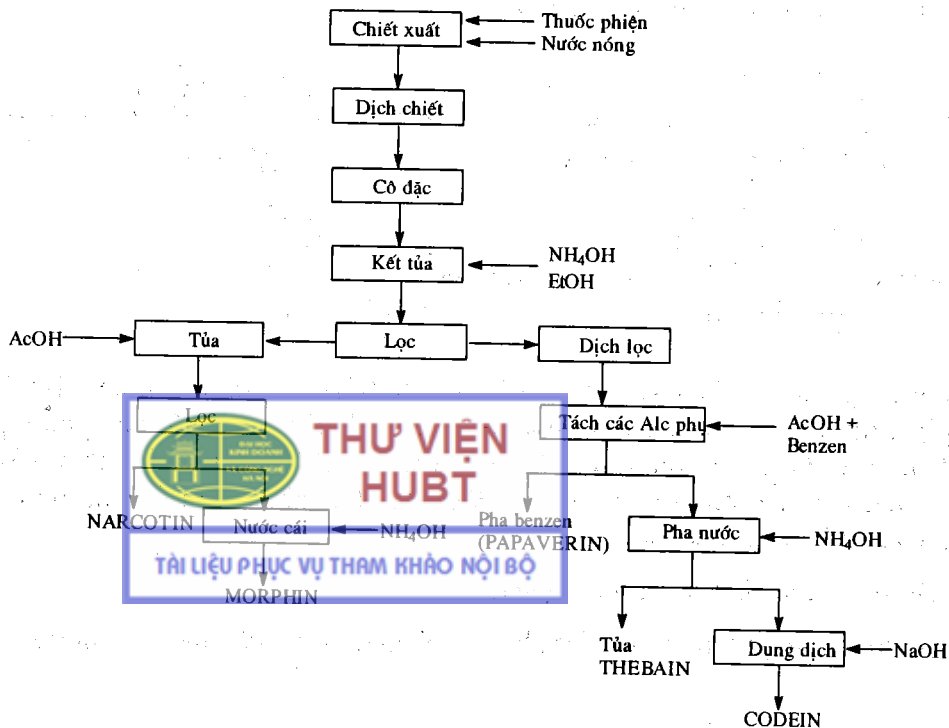


Sơ đồ các giai đoạn chiết như sau:



- Phương pháp Canepskaia-Kliaskin:

Sơ đồ chiết như sau:



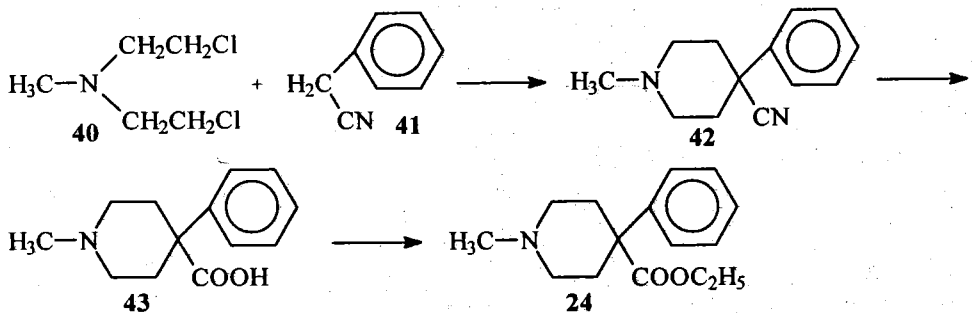
Thuốc phiện được chiết nhiều lần bằng nước nóng. Dịch chiết được cô đặc trong chân không. Sau đó được pha loãng bằng cồn và xử lý với NH_4OH đến $\text{pH}=10$ để kết tủa alcaloid base (morphin và narcotin). Nghiền tủa này trong acid acetic, lọc loại narcotin không tan. Dịch lọc chứa morphin được kiềm hoá bằng NH_4OH đến $\text{pH}=10$, lọc lấy morphin base và đem tinh chế.

Phần dịch lọc ở trên được lắc với hỗn hợp benzen + acid acetic. Papaverin tan trong benzen được gạn riêng. Pha nước được kiềm hoá để phân riêng thebain và codein.

3.2. Pethidin HCl (Meperidin-24)

- Biệt dược: Dolantin, Dolestin, Dolosal, Dolargan...
- Tên khoa học: *Ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidin-4-carboxylat hydrochlorid*.
- Tính chất: bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước, trong ethanol. Ít tan trong ether, benzen. Nhiệt độ nóng chảy $187-189^\circ\text{C}$.
- Công dụng: tác dụng giảm đau yếu hơn, nhưng tác dụng chống co thắt mạnh hơn morphin 3 lần. Được dùng trong các trường hợp cần giảm đau như morphin: đau do ung thư, sỏi thận, sỏi mật. Ngoài ra còn được dùng giảm đau khi đẻ.
- Thuốc gây nghiện. Thận trọng khi dùng cho người già, bệnh đường niệu, tuyến tiền liệt, bệnh tuyến giáp.
- Dạng dùng và liều dùng: ống tiêm 25, 50, 75, 100 mg/ml. Thuốc đạn 100 mg. Dùng uống hay đặt hậu môn 25-50mg/lần x 1-3 lần/ngày. Tiêm bắp 0,1g/lần, 0,25 g/24 giờ.
- Phương pháp tổng hợp:

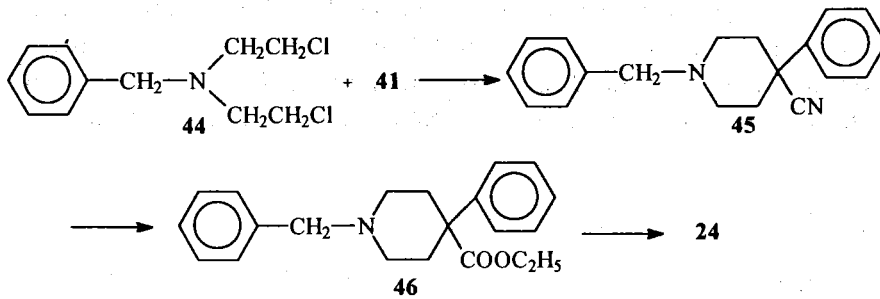
a. Từ di (2-cloethyl)-methylamin (40)



Ngưng tụ 40 với benzyl-cyanid có mặt NaNH_2 thu được 1-methyl-4-cyan-4-phenyl-piperidin (42). Thủy phân 42 thu được acid 43. Ester hoá 43 theo phương pháp truyền thống thu được pethidin (24). Nhược điểm lớn nhất của phương pháp này là sử dụng dẫn chất ban đầu 40 là một chất rất độc. Để khắc phục, người ta đã thay thế 40 bằng dẫn chất N-benzyl ít độc hơn.

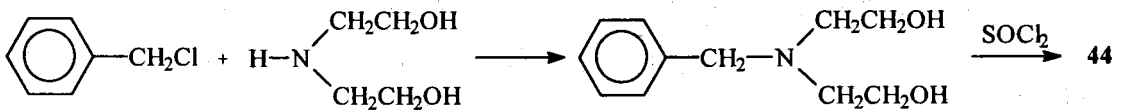
b. Từ di (2-cloethyl)-benzylamin (44)

Quá trình ngưng tụ tương tự như phương pháp trên. Sơ đồ phản ứng như sau:



Giai đoạn cuối cùng, việc loại nhóm benzyl được thực hiện nhờ phản ứng khử hoá. Nếu có mặt formaldehyd trong môi trường phản ứng khử, thì việc tạo nhóm N-methyl sẽ xảy ra đồng thời, kết quả thu được hợp chất 24.

Nguyên liệu ban đầu 44 được tổng hợp theo phản ứng sau:



3.3. Methadon HCl (32)

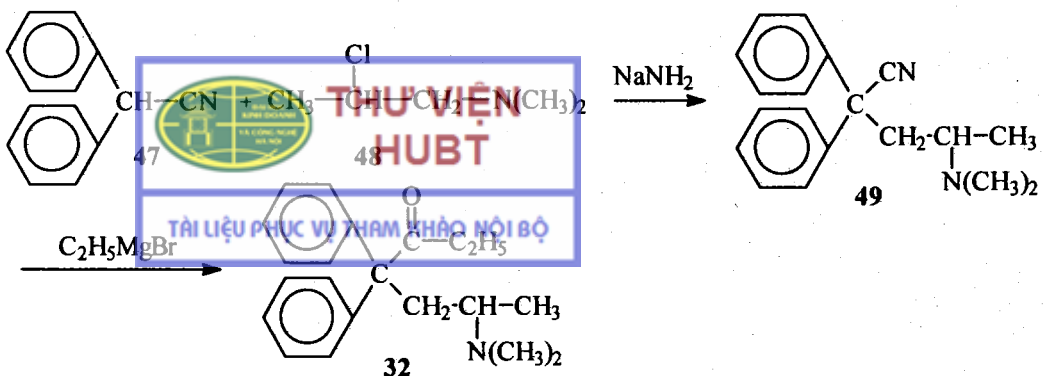
- Biệt dược: Dolophin, Methadose, Physeptol, ...
- Tên khoa học: *6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon hydroclorid.*
- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng, dễ tan trong nước, trong ethanol. Không tan trong ether, glycerin. Nhiệt độ nóng chảy 235°C.
- Công dụng: tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 5 lần. Còn có tác dụng an thần, giảm ho.

Được dùng trong các trường hợp cần giảm đau do ung thư, sau phẫu thuật hoặc nhồi máu cơ tim.

Hiện được dùng làm thuốc cai nghiện ma tuý.

- Dạng dùng và liều dùng: viên nén 2,5mg, 10mg. Ống tiêm 5mg, 10mg. Thuốc đạn 5mg. Người lớn uống 2,5-5mg/ngày. Tiêm bắp 5mg/ngày. Liều uống tối đa 10mg/lần x 3lần/ngày.

Phương pháp tổng hợp:



Ngưng tụ diphenyl-acetonitril (47) với 2-clor-1-dimethylamino-propan (48) với sự có mặt của natri-amid thu được 2,2-diphenyl-4-dimethylamino-valeronitril (49). Phản ứng của 49 với thuốc thử Grignard thu được methadon (32). Ngoài sản phẩm chính là methadon, còn thu được sản phẩm phụ izo-methadon do sự chuyển vị của Cl trong hợp chất 48.

3.4. Fentanyl (31)

- Biệt dược (muối citrat): Duragesic, Fentanest, Leptanal, Pentanyl, Sublimaze...
- Tên khoa học: *N*-(1-phenethyl-4-piperidyl) propionanilid
- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng, 1g tan trong 40ml nước, tan trong methanol. Khó tan trong ether, cloroform. Nhiệt độ nóng chảy 149-151°C. Dạng base nóng chảy ở 83-84°C.

- Công dụng: tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 100 lần nhưng ngắn hơn.

Được dùng làm thuốc giảm đau trong phẫu thuật, làm thuốc tiền mê do làm tăng tác dụng của thuốc mê.

- Dạng dùng và liều dùng: dùng dạng muối citrat.

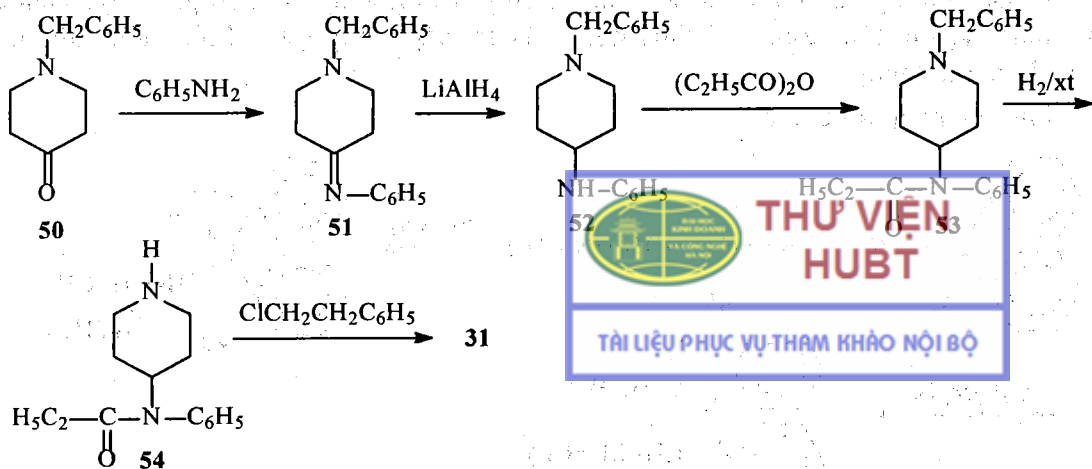
Ống tiêm 0,05mg/ml: 2ml và 10ml.

Tiêm bắp 0,05-0,1mg trước khi mổ 30-60 phút hoặc sau khi mổ.

- Phương pháp tổng hợp:

Ngưng tụ 1-benzyl-4-piperidon (50) với anilin thu được hydrazone 51. Khử hoá 51 với tác nhân khử LiAlH_4 tạo thành phenylamin 52. Ngưng tụ 52 với anhydrid propionic thu được amid 53. Loại nhóm benzyl của 53 bằng phản ứng hydro hoá xúc tác thu được *N*-(4-piperidyl)-propionanilid (54). Cuối cùng là ngưng tụ 54 với β -phenylethyl-clorid bằng cách hồi lưu trong dung môi 4-methyl-2-pentanon, xúc tác Na_2CO_3 thu được fentanyl (31). Sản phẩm được tạo muối với acid citric thu được fentanyl citrat.

Sơ đồ tổng hợp như sau:



Chương 4

CÁC THUỐC GÂY TÊ

ThS. Nguyễn Văn Giang

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được khái niệm về các thuốc gây tê và cách phân loại các thuốc gây tê theo cấu trúc hoá học.
2. Viết được tên khoa học, công dụng của các thuốc gây tê và mô tả được phương pháp sản xuất các thuốc gây tê cocain, benzocain, procain và lidocain.

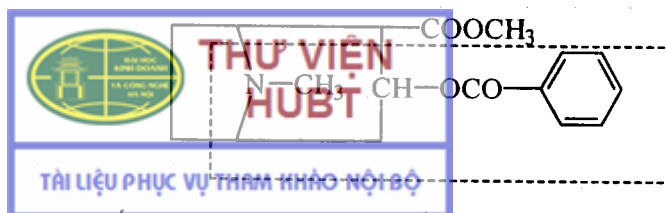
1. ĐẠI CƯƠNG

Thuốc gây tê là những thuốc có tác dụng phong bế các dẫn truyền thần kinh ngoại vi, làm mất cảm giác tạm thời ở một vùng nhất định của cơ thể. Thuốc được dùng trong các trường hợp phẫu thuật nhỏ. Một thuốc gây tê tốt cần đạt các tiêu chuẩn sau:

- Ngăn cản hoàn toàn và đặc hiệu sự dẫn truyền cảm giác.
- Sau khi sử dụng, chức phận thần kinh được phục hồi hoàn toàn.
- Khởi tê ngắn, thời gian tác dụng hợp lí (thường khoảng 60 phút).
- Không độc, không gây dị ứng.
- Tan tốt trong nước, bền vững.

Tuỳ thuộc kỹ thuật sử dụng, thuốc tê được chia làm hai loại: Gây tê bề mặt và gây tê đường tiêm.

Trước đây, để gây tê người ta dùng cách làm lạnh (cloroethyl) hoặc dùng hoá chất để phá huỷ một dây thần kinh nhất định đến một mức độ nào đó (As_2O_3 hoặc phenol trong điều trị đau răng). Từ khi phát hiện ra cocain (1) và xác định được cấu trúc hoá học của nó, con người đã tổng hợp được nhiều dẫn chất gây tê rất tốt dựa trên phần cấu trúc có tác dụng của phân tử này.



Theo Lofgren, cấu trúc của một hợp chất gây tê gồm ba phần: cực ưa mỡ, chuỗi trung gian và cực ưa nước.

- Cực ưa mỡ: thường là nhân thơm, có ảnh hưởng đến sự khuếch tán của thuốc và hiệu lực gây tê. Tính ưa mỡ làm tăng ái lực của thuốc với receptor nên có tác dụng

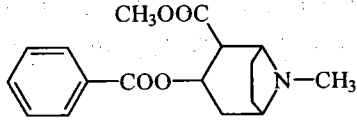
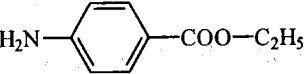
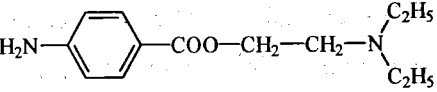
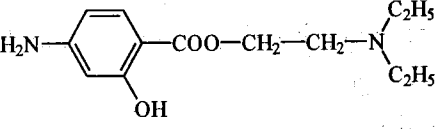
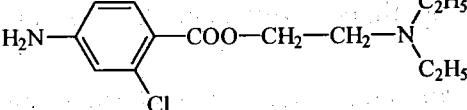
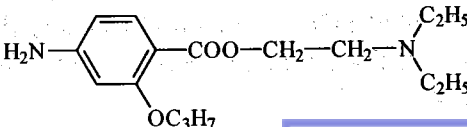
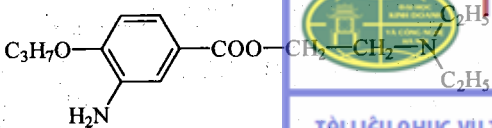
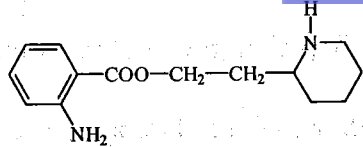
tăng cường độ tê. Mặt khác, nó còn làm chậm sự thủy phân của các esterase nên kéo dài thời gian tê.

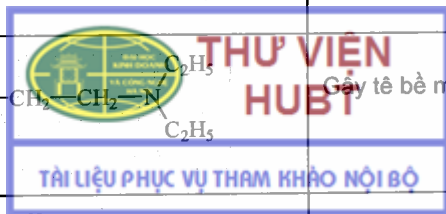
- Chuỗi trung gian: thường có 4-6 nguyên tử (dài 6-9 nm). Nó gây ảnh hưởng đến độc tính, sự chuyển hoá và thời gian tác dụng của thuốc. Chuỗi trung gian có thể là các nhóm ester hoặc amid. Cấu trúc ester kém bền hơn do bị men esterase thủy phân.

- Cục ưa nước: là nhóm amin bậc 2 hoặc bậc 3. Nhóm này quyết định đến tính tan của thuốc do dễ tạo muối.

Về cấu trúc hoá học, người ta có thể chia các thuốc gây tê thành các nhóm sau:

- Các thuốc gây tê có cấu trúc amino ester:

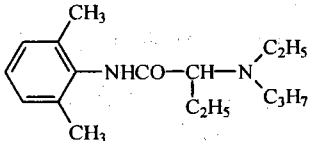
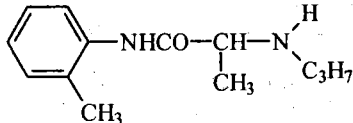
Tên thuốc	Công thức	Cách dùng
Cocain (1)		Gây tê bề mặt
Benzocain (2)		Gây tê bề mặt
Procain (3)		Gây tê đường tiêm
Hydroxyprocain (4)		Gây tê đường tiêm
Cloroprocain (5)		Gây tê đường tiêm
Propoxycain (6)		Gây tê đường tiêm
Proxymetacain (7)		Gây tê bề mặt
Pyridocain (8)		Gây tê tủy sống



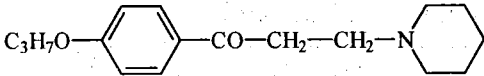
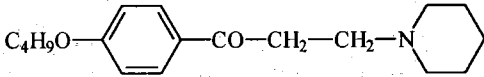
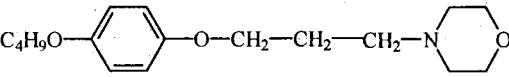
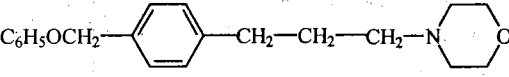
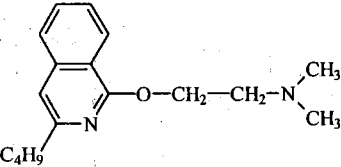
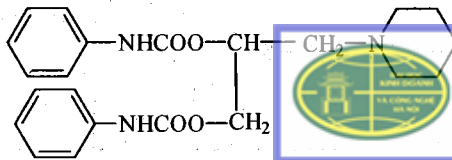
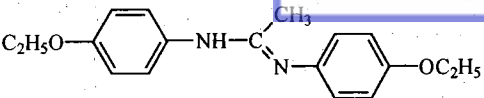
Butacain (9)		Gây tê bề mặt
Hexylcain (10)		Gây tê bề mặt và đường tiêm
Piperocain (11)		Gây tê bề mặt và đường tiêm
Tetracain (12)		Gây tê bề mặt và đường tiêm

– Các thuốc gây tê có cấu trúc amino amid:

Tên thuốc	Công thức	Cách dùng
Cinchocain (13)		Gây tê bề mặt, đường tiêm và tuỷ sống
Lidocain (14)		Gây tê bề mặt và đường tiêm
Gravocain (15)		Gây tê đường tiêm
Lutanilicain (16)		Gây tê đường tiêm
Bupivacain (17)		Gây tê đường tiêm

Endocain (18)		Gây tê đường tiêm
Prilocain (19)		Gây tê đường tiêm

– Các thuốc gây tê có cấu trúc ceton, ether, urethan và amidin:

Tên thuốc	Công thức	Cách dùng
Propiocain (20)		Gây tê bề mặt và đường tiêm
Dyclonin (21)		Gây tê bề mặt
Pramocain (22)		Gây tê bề mặt
Fomocain (23)		Gây tê bề mặt
Quinisocain (24)		Gây tê bề mặt
Diperodon (25)		Gây tê bề mặt và đường tiêm
Phenacain (26)		Gây tê bề mặt

2. CÁC THUỐC GÂY TÊ

2.1. Cocain (1)

- Tên khoa học: *Methyl 3-(benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylat*.
- Tính chất: dạng base là tinh thể hình phiến, nhiệt độ nóng chảy 98°C. Dễ thăng hoa (90°C). Dạng muối hydroclorid là bột tinh thể, vị đắng nhẹ. Nhiệt độ nóng chảy 195°C, $[\alpha]_D = -72,3^\circ$ (c = 2 trong nước). Dễ tan trong nước. Không tan trong cồn tuyệt đối và ether.

Cocain là alkaloid chính của lá cây coca (*Erythroxylon coca Lamarck*). Cây này mọc hoang ở Peru và được di thực trồng ở Indonesia. Cocain được sản xuất chủ yếu bằng cách chiết từ lá cây coca. Ngoài ra nó còn được bán tổng hợp từ ecgonin (cũng là một alkaloid của lá cây coca).

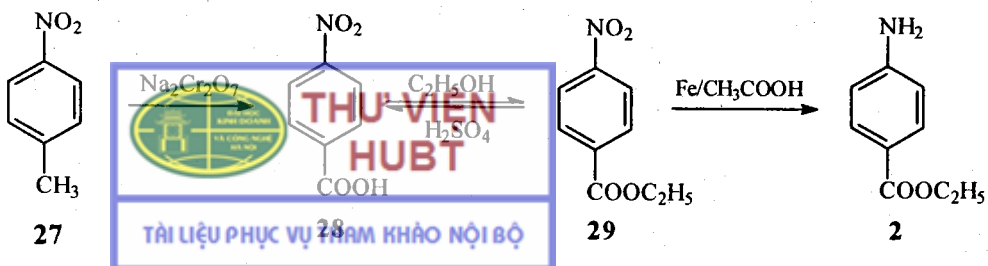
Cocain là thuốc gây tê đầu tiên, được dùng trong lâm sàng làm thuốc gây tê bề mặt. Tuy nhiên, do gây nghiện nên hiện nay không được sử dụng.

2.2. Benzocain (2)

- Biệt dược: Anesthezin, Flavamed, Americaine.
- Tên khoa học: *Ethyl 4-aminobenzoat*.
- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi, vị hơi đắng. Điểm chảy 89-91°C. Rất khó tan trong nước, tan trong cồn tuyệt đối và ether.
- Công dụng: benzocain gây tê nhanh và kéo dài, không kích ứng các mô. Có thể rắc trực tiếp lên vết thương, vết bỏng để tiến hành phẫu thuật.
- Phương pháp tổng hợp:

Benzocain (2) được tổng hợp từ para nitro-toluen theo sơ đồ phản ứng sau:

Oxy hoá para nitro-toluen (27) bằng bicromat thu được acid 28. Ester hoá acid này bằng cách hồi lưu với một lượng quá thừa ethanol, xúc tác acid sulfuric đặc thu được ester 29. Cuối cùng là khử hoá nhóm nitro thành amin với tác nhân khử là Fe trong acid acetic để tránh thủy phân nhóm ester. Sản phẩm benzocain (2) được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong ethanol.



2.3. Procain hydroclorid (3)

- Biệt dược: Anestil, Neocain, Novocain...
- Tên khoa học: *2-(Diethylamino)ethyl 4-aminobenzoat hydroclorid*.

- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng. Điểm chảy 154-156°C. Dễ tan trong nước, tan trong ethanol, không tan trong ether. Dung dịch thuốc tiêm trong nước có thể khử trùng ở 100°C trong 30 phút.

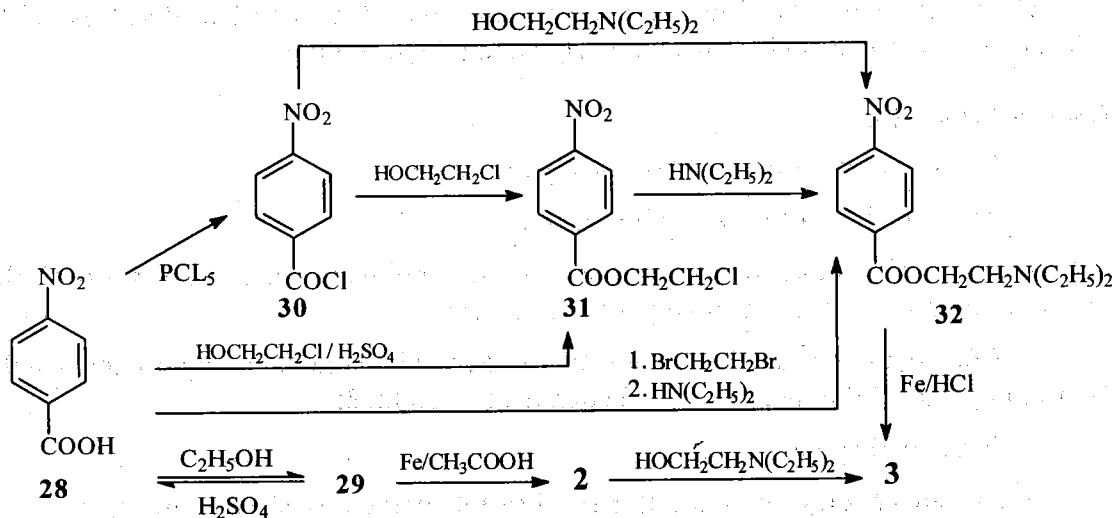
Dạng base là tinh thể không màu, nhiệt độ nóng chảy 58-60°C.

- Công dụng: là thuốc gây tê đường tiêm. Novocain gây giãn mạch nên khuếch tán nhanh, tác dụng gây tê tại chỗ ngắn. Để khắc phục, người ta thường pha thêm adrenalin gây co mạch (1 giọt adrenalin 1/1000 trong 10 ml novocain).

Tác dụng gây tê bề mặt yếu. Có thể dùng gây tê tuỷ sống.

- Phương pháp tổng hợp:

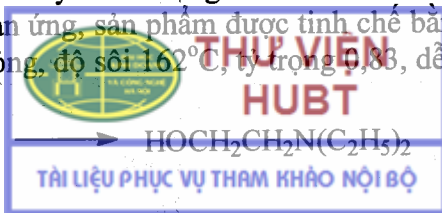
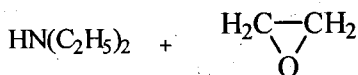
Có nhiều phương pháp tổng hợp procain đi từ nguyên liệu ban đầu là para nitro-toluen (27). Sơ đồ các phương pháp tổng hợp như sau:



Trong các phương pháp trên, phương pháp đi qua trung gian benzocain (2) là thích hợp nhất với sản xuất công nghiệp. Phương pháp này được thực hiện qua hai giai đoạn chính như sau:

- Tổng hợp diethylamino-ethanol:

Sục khí ethylenoxyd vào dung dịch diethylamin trong methanol ở 30°C. Phản ứng được khuấy trộn và làm lạnh. Kết thúc phản ứng, sản phẩm được tinh chế bằng cách cất phân đoạn. Diethylamino-ethanol là chất lỏng, độ sôi 162°C, tỷ trọng 0,83, dễ hút nước.



- Ngưng tụ tạo procain:

Phản ứng ngưng tụ benzocain (2) với diethylamino-ethanol được thực hiện ở 70-80°C với xúc tác natri diethylamino-ethanolat (~1% so với benzocain). Ethanol tạo thành

được cất liên tục trong quá trình phản ứng. Sản phẩm được tinh chế bằng cách kết tinh trong isopropanol và tạo muối với acid hydroclorid.

2.4. Lidocain (14)

- Biệt dược: Lidesthesin, Xylocain, Xylocitin, Licain.
- Tên khoa học: *2-(Diethylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl) acetamid*.
- Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, mùi đặc biệt, vị đắng. Điểm chảy 65-69°C. Không tan trong nước, tan trong ethanol, ether, benzen, cloroform, dầu thực vật.

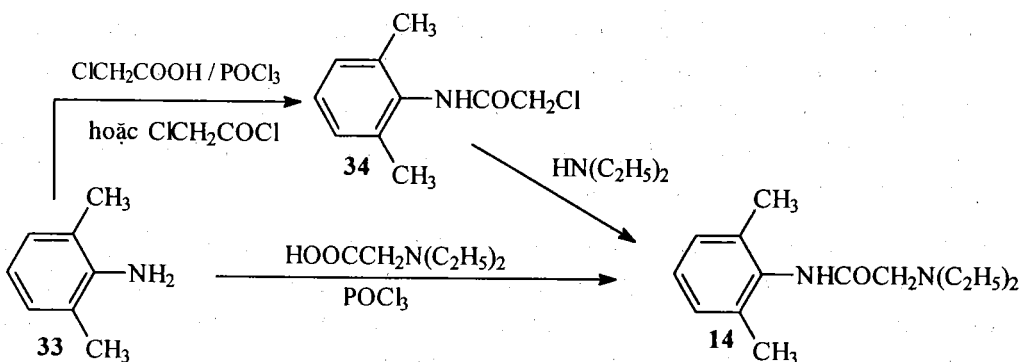
Dạng hydroclorid là bột tinh thể trắng, không mùi, nhiệt độ nóng chảy 76-78°C. Tan tốt trong nước, tan trong alcol, không tan trong ether.

- Công dụng: là thuốc gây tê bề mặt và gây tê dẫn truyền tốt. Tác dụng gây tê mạnh hơn novocain 3 lần, nhưng độc hơn 2 lần. Thuốc tác dụng nhanh và kéo dài do chuyển hoá chậm. Có thể dùng gây tê tuỷ sống thay novocain. Lidocain còn được dùng trong khoa tim mạch làm thuốc chống loạn nhịp.

Liều dùng: tiêm 0,25-0,35 g tùy mục đích gây tê. Dung dịch tiêm có nồng độ 0,5-1,5%. Gây tê bề mặt dùng dung dịch 2-5%.

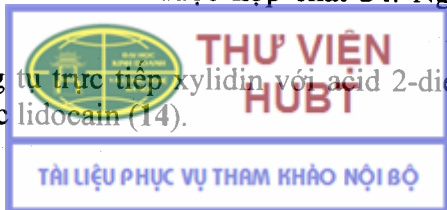
- Phương pháp tổng hợp:

Lidocain được tổng hợp từ xylicidin (33) bằng nhiều phương pháp khác nhau. Sơ đồ các phương pháp tổng hợp như sau:



a. Tạo amid giữa xylicidin (33) và acid cloracetic với xúc tác oxyclorid-phospho hoặc cloracetyl-clorid thu được hợp chất 34. Ngưng tụ 34 với diethylamin tạo thành lidocain (14).

b. Ngưng tụ trực tiếp xylicidin với acid 2-diethylamino-acetic có mặt POCl_3 hoặc SOCl_2 thu được lidocain (14).



Chương 5

CÁC THUỐC HẠ NHIỆT, GIẢM ĐAU, CHỐNG VIÊM KHÔNG STEROID

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc hạ nhiệt, giảm đau, chống viêm không steroid theo cấu trúc hóa học.
2. Nêu được phương pháp tổng hợp, công dụng của các thuốc hạ nhiệt, giảm đau, chống viêm nhóm acid salicylic, nhóm anilin, nhóm pyrazolon, indol, nhóm phenyl-propionic, nhóm acid anthranilic, nhóm aryl-acetic, nhóm oxycam và các nhóm khác.

1. ĐẠI CƯƠNG

Các thuốc nhóm này có cấu trúc hoá học rất khác nhau, tất cả các thuốc đều có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau, kháng viêm (trừ nhóm dẫn xuất anilin) ở mức độ khác nhau. Trong nhóm này, không có thuốc nào có cấu trúc steroid, vì vậy chúng được gọi là các thuốc chống viêm không steroid (*Nonsteroidal Anti Inflammatory Drug: NSAID*) để phân biệt với các thuốc chống viêm steroid. Cơ chế tác dụng là do ức chế enzym cyclooxygenase (COX). Enzym này xúc tác cho quá trình sinh tổng hợp prostaglandin là chất gây ra các phản ứng sốt, đau và viêm.

Nhóm này chỉ có tác dụng với các chứng đau nhẹ, khu trú. Tác dụng tốt với các chứng đau do viêm như: đau khớp, viêm cơ, viêm dây thần kinh, đau răng. Khác với morphin, nhóm này không có tác dụng giảm đau nội tạng, không gây nghiện. Tác dụng hạ nhiệt do tác dụng lên trung tâm điều nhiệt ở não, làm giãn mạch ngoại vi, tăng tiết mồ hôi. Thuốc chỉ có tác dụng chữa triệu chứng. Tác dụng kháng viêm ngoài ức chế sinh tổng hợp PG, còn làm bền vững màng lysosom, ngăn cản sự giải phóng các enzym gây viêm.

Theo cấu trúc hóa học có thể phân loại như sau:

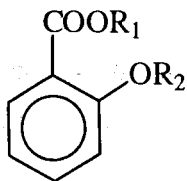
- Nhóm acid salicylic và dẫn chất.
- Nhóm các dẫn chất của anilin.
- Nhóm dẫn chất của pyrazolon.
- Nhóm dẫn chất của indol.
- Nhóm phenyl-propionic.
- Nhóm acid anthranilic.
- Nhóm aryl-acetic.
- Nhóm oxycam.
- Các dẫn chất khác.



2. CÁC THUỐC ĐIỂN HÌNH

2.1. Nhóm acid salixylic và dẫn chất

Được đưa vào điều trị từ giữa thế kỷ XIX. Chất đầu tiên được sử dụng điều trị là acid salixylic (1). Acid salixylic được chiết từ cây *Salicilia glycozid* năm 1838, được Kolbe tổng hợp năm 1858. Do kích ứng da và niêm mạc, nên nhiều dẫn xuất của acid salixylic đã được điều chế nhằm khắc phục nhược điểm này. Đó là: natri salixylat (2), aspirin (3), kalmopyrin (4), salixylamid (5).



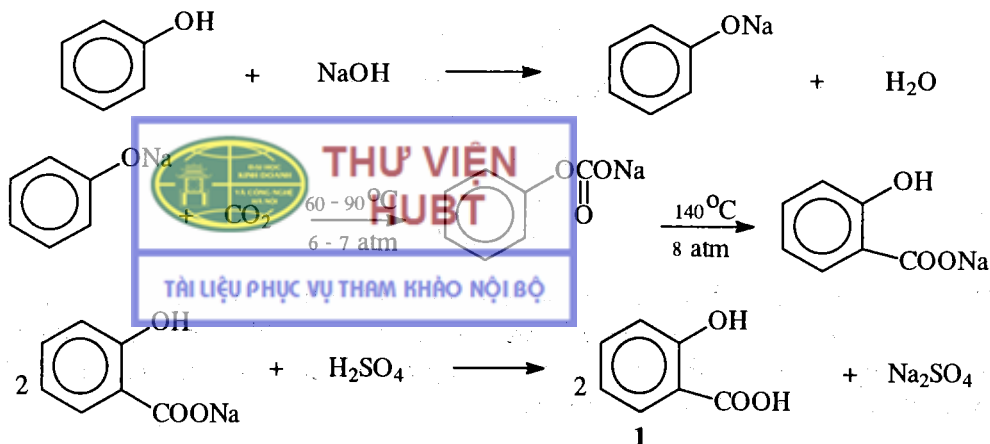
- | | |
|---------------------------|-----------------|
| 1: $R_1 = H$ | $R_2 = H,$ |
| 2: $R_1 = Na$ | $R_2 = H,$ |
| 3: $R_1 = H$ | $R_2 = COCH_3,$ |
| 4: $R_1 = \frac{1}{2} Ca$ | $R_2 = COCH_3,$ |
| 5: $OR_1 = NH_2$ | $R_2 = H$ |

Tác dụng chính của các dẫn xuất acid salixylic là hạ nhiệt, giảm đau và chống viêm. Cơ chế tác dụng hạ nhiệt, giảm đau là làm giảm các phản xạ tăng cường do các chất gây sốt gây ra tại trung tâm điều hòa nhiệt. Dưới tác dụng của chúng, mao mạch được mở rộng, làm tăng khả năng trao đổi nhiệt đồng thời gây toát mồ hôi, nhờ vậy dẫn đến hạ nhiệt độ cơ thể.

– Phương pháp tổng hợp:

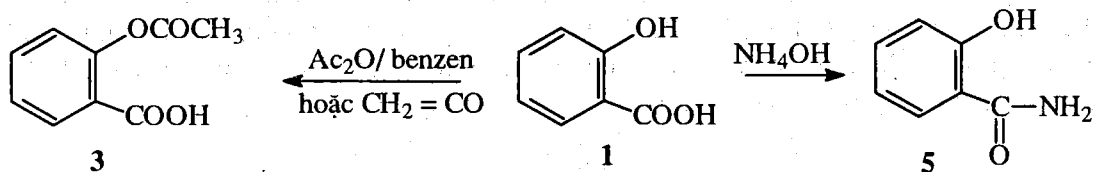
a. Điều chế acid salixylic

– Acid salixylic (1) được tổng hợp bằng phản ứng Kolbe-Schmidt từ natri phenolat và khí CO_2 dưới áp suất và nhiệt độ cao. Sơ đồ phản ứng như sau:



b. Tổng hợp các dẫn chất của acid salixylic

Acyl hoá acid salixylic với anhydrid acetic, thu được aspirin (3). Salixylamid (5) được điều chế bằng cách đun acid salixylic với amoni hydroxyd thừa. Sơ đồ tổng hợp một số dẫn chất của acid salixylic như sau:



- Tạo muối của 1 với NaHCO_3 thu được natri salixylat (2).
- Tạo muối của 3 với $\text{Ca}(\text{OH})_2$ thu được kalmopyrin (4).

* Aspirin (3):

- Biệt dược: Angettes, Aspro, Cardioaspirin, Empirin...
- Tên khoa học: *Acid 2-(acetyloxy)benzoic*
- Tính chất: tinh thể hình kim trắng, mùi acid nhẹ. Khó tan trong nước (300 phần), tan trong alcol, trong hydroxyd hay carbonat kiềm. Nhóm acetyl dễ bị thủy phân, không cho màu với sắt clorid. Nhiệt độ nóng chảy $133 - 136^\circ\text{C}$.

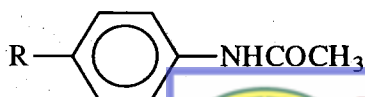
- Công dụng: Aspirin có tác dụng giảm đau ngoại vi do đối lập với bradykinin, ức chế tổng hợp prostaglandin. Dùng chữa cảm cúm, sốt, dùng giảm đau nhẹ (đau răng, đau đầu, đau dây thần kinh). Điều trị viêm khớp, viêm tắc tĩnh mạch. Hiện nay được dùng chủ yếu để chống huyết khối, phòng nhồi máu cơ tim và đột quỵ.

- Liều dùng: liều trung bình 0,5-2,0 g/ngày. Viêm khớp 3-6 g/ngày. Dạng viên nén hoặc viên bao 100, 200, 300, 500mg. Gói thuốc bột 100, 500mg.

- Chống chỉ định: viêm loét đường tiêu hóa, rối loạn đông máu, sốt xuất huyết, người bị hen, có thai, mẫn cảm với thuốc.

2.2. Nhóm các dẫn chất của anilin

Các dẫn xuất của anilin được sử dụng làm thuốc hạ nhiệt, giảm đau gồm acetanilid (6), paracetamol (7), phenacetin (8):



6: R = H

7: R = OH

8: R = OC_2H_5

Trong số các hợp chất trên, acetanilid (6) có độc tính cao, nên từ lâu đã không được sử dụng trong điều trị. Phenacetin (8) trước đây dùng khá phổ biến, nhưng khi phát hiện thấy chất chuyển hóa có tác dụng trong cơ thể của nó là paracetamol (7) thì hiện nay nó được thay thế bằng dẫn chất này.

*** Paracetamol (Acetaminophen):**

- Biệt dược: Dafalgan, Pacemol, Panadol, Tylenol, Efferalgan...

- Tên khoa học: *N*-(4-hydroxyphenyl)acetamid

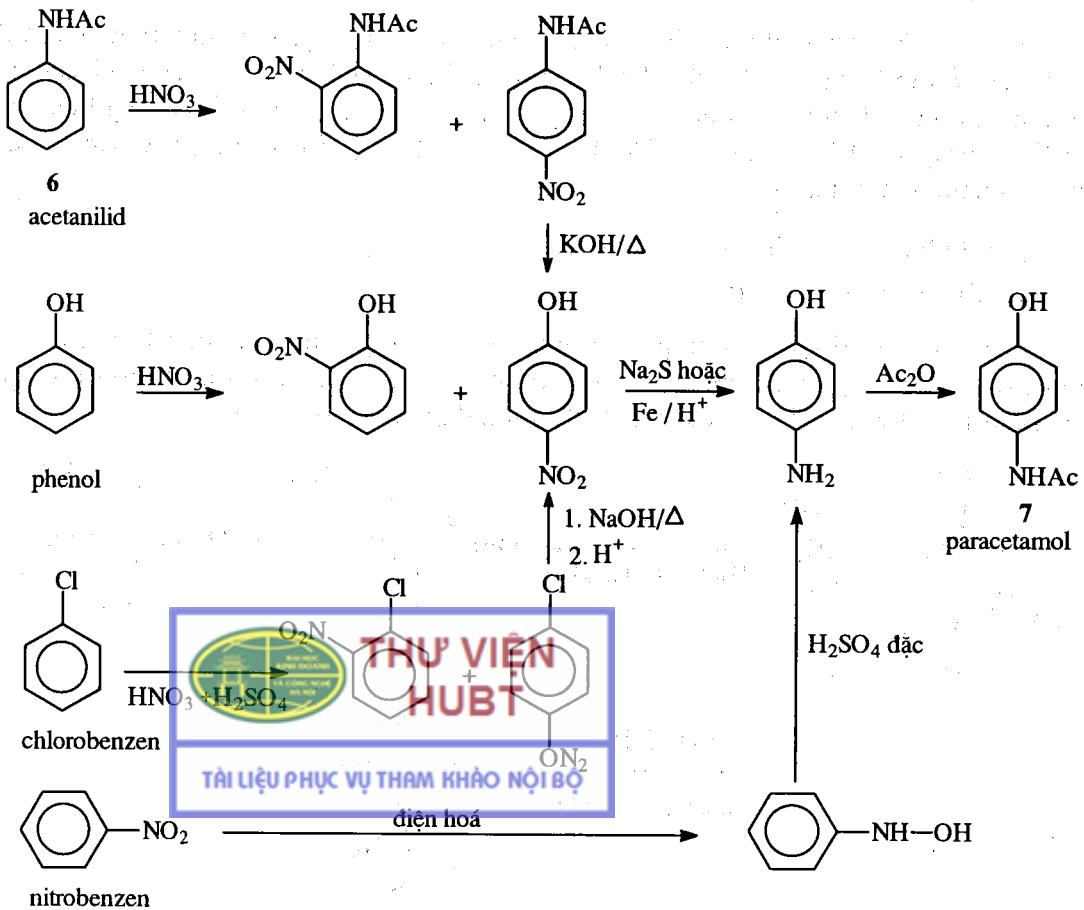
- Công dụng: so với aspirin, tác dụng hạ nhiệt của paracetamol êm dịu hơn, tác dụng giảm đau mạnh hơn và kéo dài hơn, có tác dụng giãn cơ, không gây kích ứng dạ dày. Paracetamol không có tác dụng chống viêm. Được dùng điều trị các trường hợp cảm sốt, cúm, đau dây thần kinh, nhức đầu, đau cơ, đau gân, đau răng, đau do chấn thương... Liều dùng: 0,3-0,6 g/ lần, 1 - 4 g/ 24 giờ.

- Phương pháp tổng hợp:

Paracetamol được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau, đi từ nguyên liệu ban đầu là phenol, acetanilid, nitrobenzen, clorobenzen. Hầu hết các phương pháp đều qua hợp chất trung gian là *p*-aminophenol. Sử dụng phương pháp nào, đi từ nguyên liệu ban đầu để sản xuất paracetamol phụ thuộc vào nguồn nguyên liệu sẵn có của mỗi nước.

Ngoài ra, trong phòng thí nghiệm có thể sản xuất paracetamol từ phenol qua con đường nitrozo hóa (xem tài liệu Thực tập Kỹ thuật sản xuất dược phẩm-Bộ môn Công nghiệp Dược-2009).

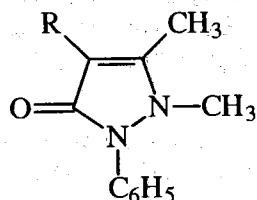
Sơ đồ các phương pháp tổng hợp paracetamol



2.3. Nhóm dẫn chất pyrazolon

Nhóm các hợp chất của pyrazolon được sử dụng làm thuốc hạ nhiệt giảm đau từ những năm giữa thế kỷ XX. Vào những năm trước thập kỷ 80 của thế kỷ trước, chúng được coi là các thuốc hạ nhiệt giảm đau chủ chốt. Ngoài ra, các pyrazolon còn có tác dụng kháng viêm nhẹ giống như các dẫn xuất của acid salixylic. Sau này do những tác dụng phụ có thể gây nguy hiểm cho cơ thể, nên việc sử dụng chúng bị hạn chế.

Hợp chất đầu của nhóm này được sử dụng trong điều trị là phenazon (9). Phenazon (*Azophen, Antipirin*) được tìm ra năm 1884, các thuốc khác đều là dẫn xuất của phenazol. Gồm có: Aminophenazon (10, *amidazophen, pyramidon*), Noramidopyrin-metansulfonat natri (11, *noramidazophen, analgin, algopyrin*).



9, R = H

10, R = N(CH₃)₂,

11, R = N(CH₃)CH₂SO₃Na

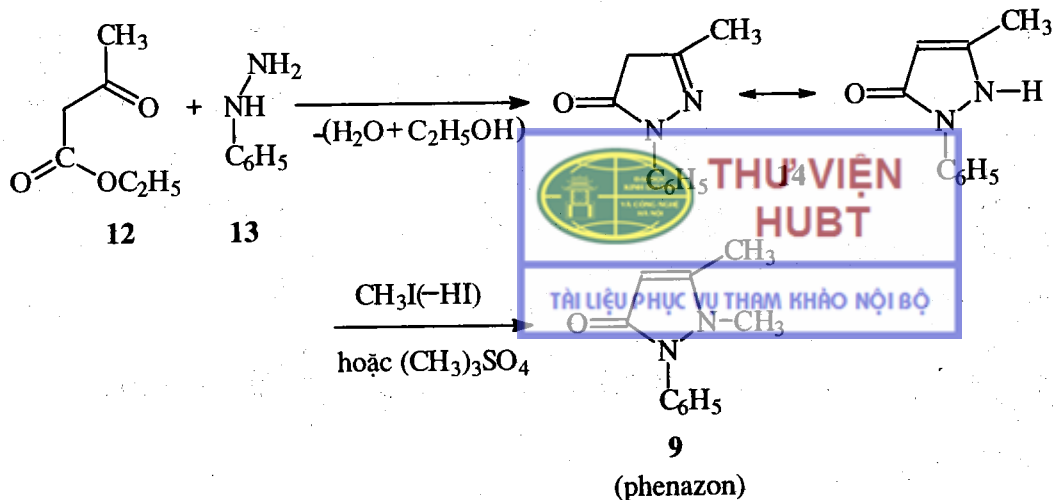
- Các tác dụng phụ:

Ngoài những triệu chứng khó chịu như buồn nôn, dị ứng, kích ứng tiêu hóa ra thì nguy hiểm chính là gây tổn hại đến hệ thống tạo máu, dẫn đến tai biến mất bạch cầu hạt. Tác dụng phụ này hiếm gặp, nhưng là tai biến nặng, khó lường trước vì không liên quan đến liều lượng và thời gian dùng. Do đó, hiện nay thường được dùng kết hợp với các thuốc hạ nhiệt giảm đau khác.

- Phương pháp tổng hợp:

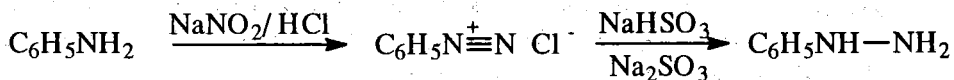
a. Tổng hợp phenazol (9)

Phenazon (9) được tổng hợp theo phương pháp của Knorr: ngưng tụ acetoacetat ethyl (12) với phenylhydrazin (13) thu được dẫn chất pyrazolon 14. Methyl hóa hợp chất 14 với methyl-iodid hoặc dimethylsulfat thu được phenazon (9):



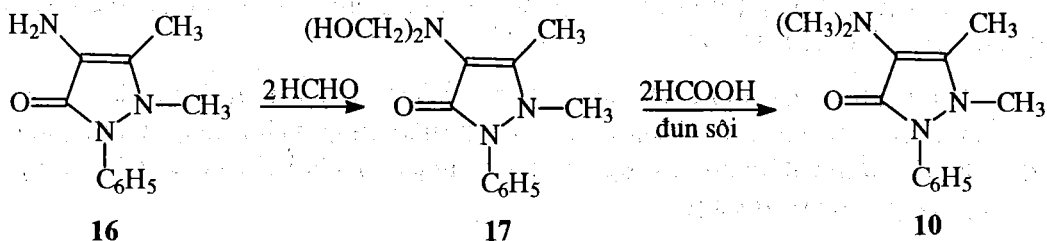
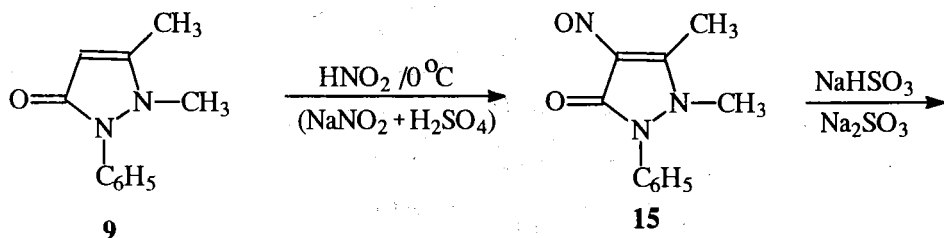
9
(phenazon)

Nguyên liệu phenylhydrazin (13) được điều chế từ anilin theo sơ đồ phản ứng sau:



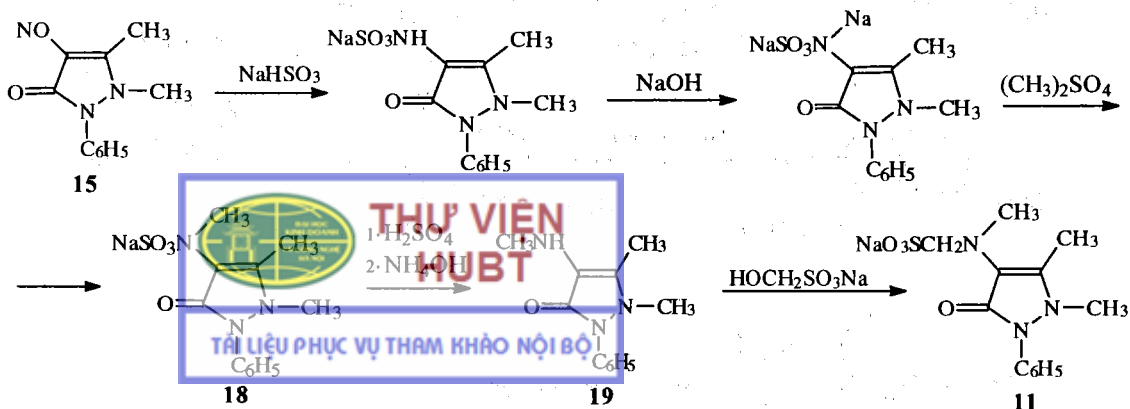
b. Tổng hợp aminophenazol (10)

Aminophenazol (10) có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau tốt hơn phenazol. Tổng hợp chất này được thực hiện bởi Stolz như sau: nitrozo hóa hợp chất 9 thu được dẫn xuất nitrozo 15. Sau đó, nhóm nitrozo của 15 được khử thành amin với NaHSO₃ thu được hợp chất amino 16. Hydroxymethyl hoá nhóm amin của dẫn chất 16 với formaldehyd tạo thành dihydroxymethyl-amino 17. Xử lý 17 với acid formic thu được aminophenazol (10).



c. Tổng hợp noramidopyrin-methansulfonat natri (11)

Noramidopyrin-methansulfonat natri (11) được tổng hợp năm 1911. Quá trình tổng hợp được bắt đầu từ 4-nitrozo-phenazol (15) qua dãy phản ứng sau:

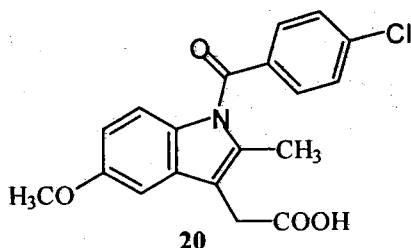


Khử hoá nhóm nitroso của **15** bằng NaHSO_3 thu được dẫn chất sulfonat. Tạo muối với NaOH , sau đó methyl hoá với dimethylsulfat tạo thành dẫn chất **18**. Thủy phân **18** loại nhóm $-\text{SO}_3\text{Na}$, sau đó cho hợp chất **19** thu được phản ứng với hydroxymethyl-sulfonat natri tạo thành analgin (**11**).

2.4. Dẫn chất Indol

Indomethacin (**20**):

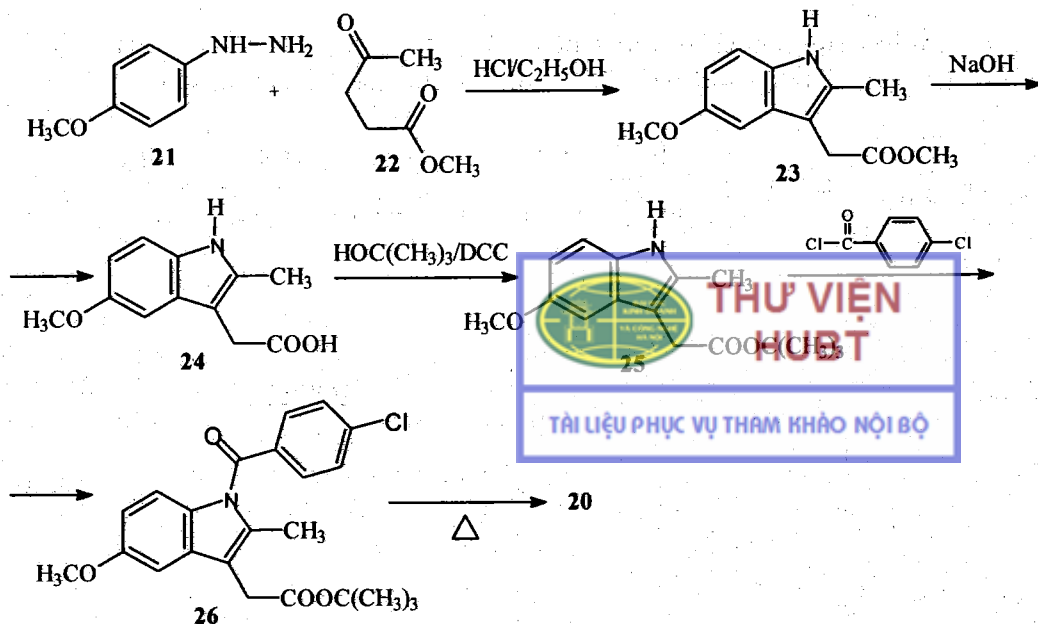
- Biệt dược: Indocin, Indoxen...
- Tên khoa học: *Acid 1-(4-clorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indol-3-acetic*
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, không tan trong nước. Tan trong aceton, ethanol. Nhiệt độ nóng chảy $158-162^\circ\text{C}$.

- Công dụng: tác dụng chống viêm mạnh hơn nhóm pyrazolon 20-80 lần, tác dụng giảm đau và hạ sốt yếu. Dùng điều trị bệnh thấp khớp, viêm khớp. Dùng giảm đau khi đau lưng, đau dây thần kinh. Liều 50-150mg/ngày chia 2-3 lần sau khi ăn. Dạng viên nén 25mg, viên đạn 50, 100mg.

- Phương pháp tổng hợp:

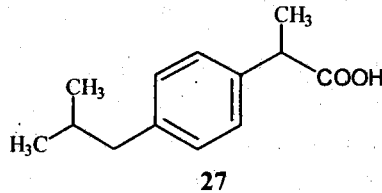


Ngưng tụ 4-methoxyphenyl-hydrazin (21) với methyl levulinat (22) trong ethanol, có mặt acid HCl tạo thành methyl 5-methoxy-2-methylindol-3-acetat (23). Thủy phân loại nhóm methyl-ester của 23 thu được acid 24. Phản ứng của 24 với *tert*-butanol có mặt tác nhân DCC thu được ester 25. Acyl hoá 25 với *p*-clor-benzoyl clorid tạo thành dẫn chất N-acyl 26. Cuối cùng là thủy phân 26 thu được indomethacin (20).

2.5. Dẫn chất của acid phenyl-propionic

2.5.1. Ibuprofen (27)

- Biệt dược: Brufen, Dolocyl, Mofen, Ibulgel...
- Tên khoa học: Acid 2-(4-isobutylphenyl)propionic
- Công thức:



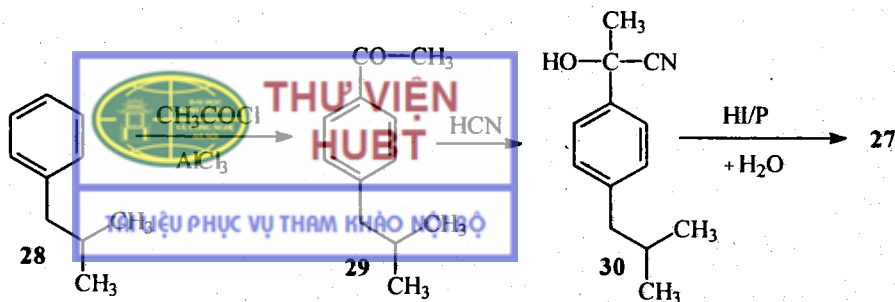
- Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, bền vững. Không tan trong nước, dễ tan trong hầu hết các dung môi hữu cơ. Nhiệt độ nóng chảy 75-77°C.

- Công dụng: tác dụng giảm đau và chống viêm tương tự aspirin, nhưng tác dụng phụ trên đường tiêu hoá ít hơn nhiều, dễ dung nạp hơn. Được dùng điều trị viêm khớp dạng thấp, thoái hoá cột sống. Dùng giảm đau nhẹ: đau răng, nhức đầu, chấn thương...
Liều dùng: 0,4-0,8g/ngày chia 2-4 lần. Dạng viên nén 200mg, dịch treo lọ 200ml (100mg/5ml).

- Phương pháp tổng hợp:

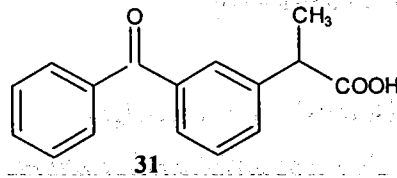
Isobutylbenzen (28) được phản ứng với acetyl clorid, xúc tác $AlCl_3$ thu được 4-isobutyl-acetophenon (29). Cho 29 cộng hợp với HCN tạo thành dẫn chất cyan 30. Loại nhóm -OH nhờ tác nhân HI/P, sau đó thủy phân nhóm -CN thu được sản phẩm ibuprofen (27).

Sơ đồ tổng hợp như sau:



2.5.2. Ketoprofen (31)

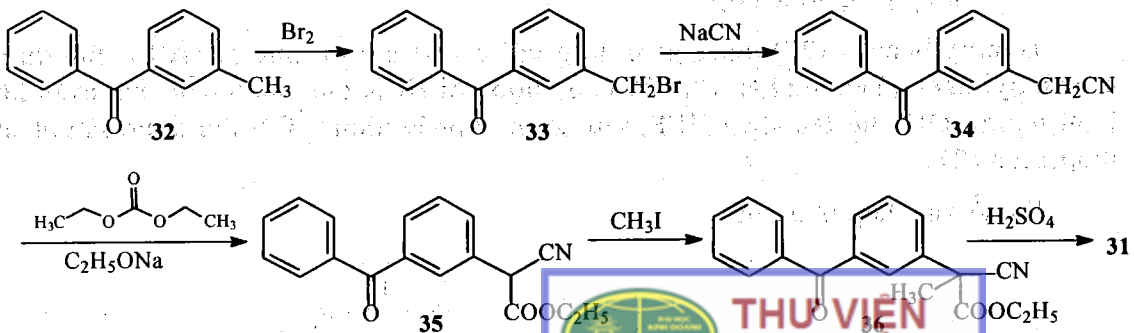
- Biệt dược: Alreumat, Fastum, Ketopron, Profenid...
- Tên khoa học: *Acid 2-(3-benzoylphenyl)propionic*
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng. Tan nhẹ trong nước, dễ tan trong aceton, alcol, ether, cloroform, DMF, ethylacetat. Nhiệt độ nóng chảy 94°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng kháng viêm, giảm đau. Được dùng trong viêm khớp, viêm xương, thoái hoá khớp... Giảm đau trong các trường hợp đau dây thần kinh, đau lưng, sau phẫu thuật, đau do ung thư... Liều dùng 50mg x 2-4 lần/ngày. Dạng viên nang 50mg, viên nén giải phóng chậm 150mg.
- Phương pháp tổng hợp:

Bromo hoá 3-methyl-benzophenon (32) thu được 3-bromomethyl-benzophenon (33). Phản ứng của 33 với NaCN thu được (3-benzoylphenyl)-acetonitril (34).

Cho dẫn chất cyan 34 phản ứng với diethylcarbonat trong ethanol, có mặt natri ethylat tạo thành ester 35. Methyl hoá 35 bằng tác nhân CH₃I, sau đó thủy phân hợp chất 36 thu được với acid sulfuric tạo thành sản phẩm ketoprofen (31).

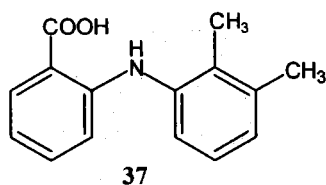


2.6. Dẫn chất của acid anthranilic

Acid mefenamic:

- Biệt dược: Mefenacid, Ponstan, Pontal...
- Tên khoa học: *Acid 2-[(2,3-dimethylphenyl)amino]benzoic*

- Công thức:

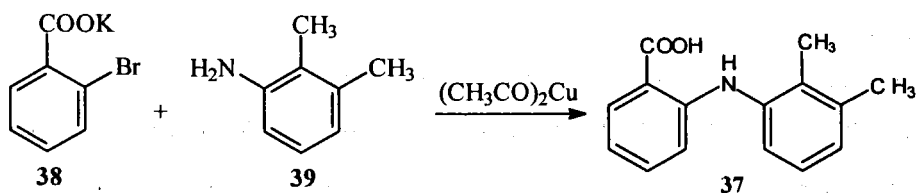


- Tính chất: bột kết tinh trắng. Tan ít trong nước, tan trong dung dịch kiềm, tan nhẹ trong aceton, alcol, ether, cloroform. Nhiệt độ nóng chảy 230-231°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng giảm đau, hạ nhiệt, chống viêm. Dùng điều trị đau khớp, đau răng, đau dây thần kinh, đau khi chấn thương hoặc sau phẫu thuật. Liều dùng người lớn 250-500mg/lần, 2-3 lần/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

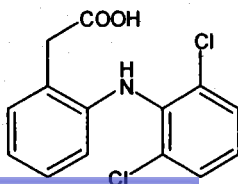
Kali 2-bromobenzoat (38) được ngưng tụ với 2,3-dimethyl-anilin (39) có mặt đồng acetat thu được acid mefenamic (37).



2.7. Dẫn chất của acid aryl-acetic

2.7.1. Diclofenac (40)

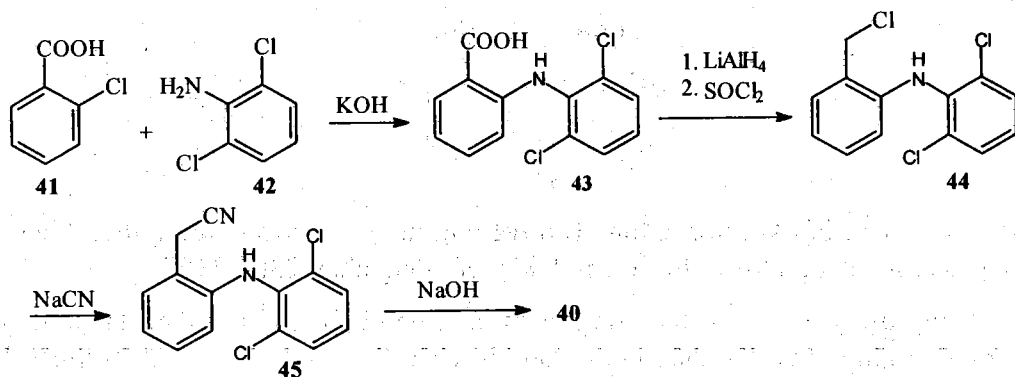
- Biệt dược: Benfofen, Dealgic, Ecofenac, Voltaren...
- Tên khoa học: Acid 2-[(2,6-diclor-phenyl)amino]benzenacetic
- Công thức:



- Tính chất: dạng muối Na là bột kết tinh trắng. Tan tốt trong nước, tan trong aceton, alcol, ít tan trong acetonitril, cyclohexan. Nhiệt độ nóng chảy 283-285°C.

- Công dụng: tác dụng chống viêm trong viêm khớp mạnh như aspirin nhưng ít tác dụng phụ. Dùng trong điều trị đau do viêm khớp, đau bụng do kinh nguyệt, đau lưng... Liều dùng 75-100mg/ngày. Tiêm bắp 75mg/lần. Dạng viên nén 25, 50, 75mg, ống tiêm 75mg.

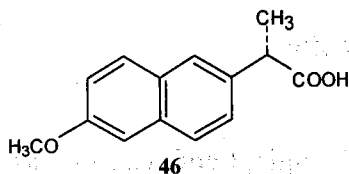
– Phương pháp tổng hợp:



Cho acid 2-clor-benzoic (41) phản ứng với 2,6-diclor-anilin (42) thu được dẫn chất diphenylamin 43. Khử hoá nhóm acid thành alcol với lithium aluminium hydrid, sau đó xử lí alcol thu được với thionylclorid tạo thành dẫn chất triclo 44. Phản ứng của 44 với NaCN thu được cyan 45. Cuối cùng là thủy phân 45 tạo thành diclofenac (40).

2.7.2. Naproxen (46)

- Biệt dược: Equiproxen, Napren, Naprosyn, Veradol...
- Tên khoa học: *Acid (S)-6-methoxy- α -methyl-2-naphthalenacetic*
- Công thức:

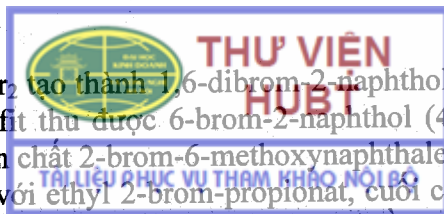


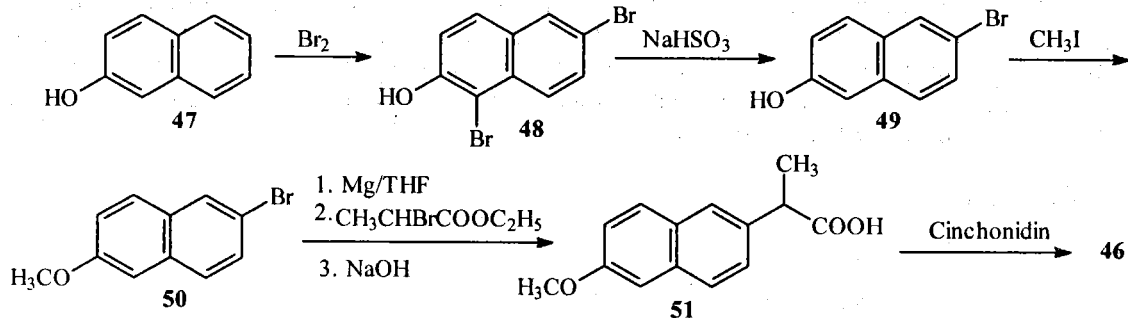
– Tính chất: bột kết tinh trắng. Không tan trong nước, tan ít trong methanol, ethanol, tan trong cloroform. Nhiệt độ nóng chảy 152-154°C.

– Công dụng: naproxen có tác dụng giảm đau, chống viêm do ức chế sinh tổng hợp prostaglandin. Được dùng điều trị viêm khớp mãn tính, viêm đa khớp, đau lưng, đau dây thần kinh. Liều 250-500mg/lần, 2 lần/ngày. Dạng dùng: viên nén 250mg, 500mg.

– Phương pháp tổng hợp:

Bromo hoá 2-naphthol (47) bằng Br₂ tạo thành 1,6-dibrom-2-naphthol (48). Khử hoá dẫn chất dibromo 48 bằng natribisulfít thu được 6-brom-2-naphthol (49). Methyl hoá 2-naphthol 49 bằng CH₃I thu được dẫn chất 2-brom-6-methoxynaphthalen (50). Tạo hợp chất cơ Mg của 50, sau đó ngưng tụ với ethyl 2-brom-propionat, cuối cùng là thủy phân thu được DL-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic (51). Tách các đồng phân quang học của 51 với tác nhân tách là cinchonidin thu đồng phân D-Naproxen (46).





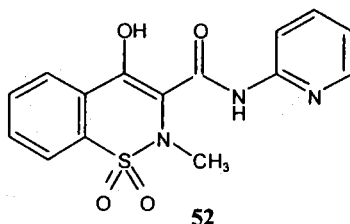
2.8. Các oxycam

Piroxicam (52):

– Biệt dược: Felden, Roxicam, Roxiden...

– Tên khoa học: *4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid*

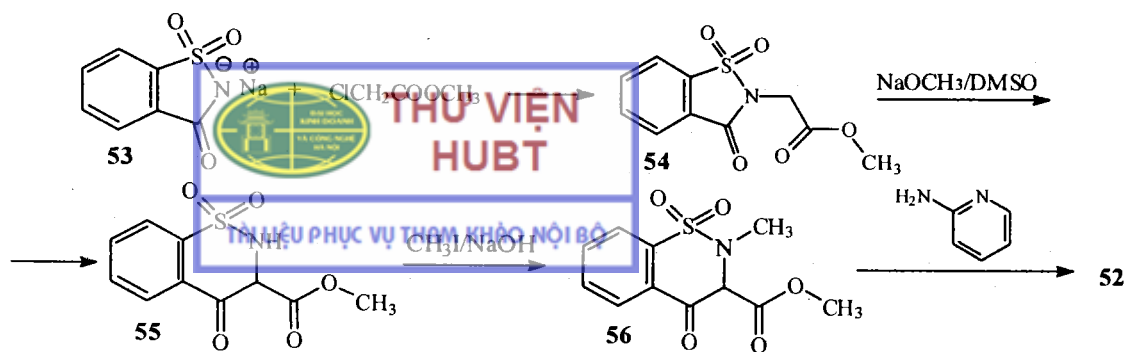
– Công thức:



– Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc vàng nhạt. Không tan trong nước, tan trong dicloromethan, ít tan trong ethanol. Nhiệt độ nóng chảy 198-200°C.

– Công dụng: thuốc có tác dụng chống viêm mạnh và thời gian bán thải dài nên chỉ cần uống 1 lần trong 24 giờ. Được dùng trong điều trị viêm khớp có thoái hoá, viêm cứng khớp. Dùng giảm đau khi chấn thương, đau do viêm khớp. Liều dùng: người lớn 10-40mg/ngày, uống vào bữa ăn. Tiêm bắp 1 ống khi đau cấp. Dạng dùng: viên nén 10mg, 20mg, ống tiêm 1ml chứa 10mg.

– Phương pháp tổng hợp:

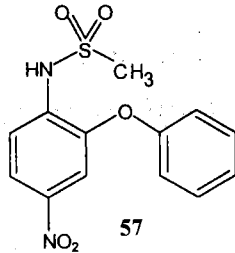


Phản ứng của natri saccarinat (**53**) với methyl monocloroacetat tạo thành dẫn chất **54**. Đun nóng **54** trong dung môi DMSO, xúc tác natri methylat thu được 3-methoxycarbonyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (**55**). Methyl hoá **55** bằng CH_3I tạo thành dẫn chất N-methyl **56**. Cuối cùng là phản ứng của **56** với 2-amino-pyridin thu được Piroxicam (**52**).

2.9. Các dẫn chất khác

Nimesulid (**57**):

- Biệt dược: Aulin, Mesulid, Nisulid...
- Tên khoa học: *N*-(4-Nitro-2-phenoxyphenyl)methansulfonamid
- Công thức:

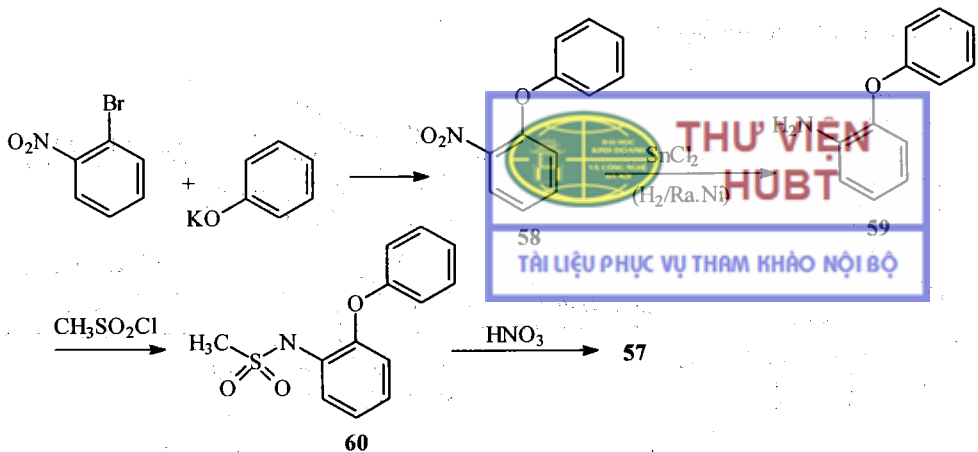


- Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng. Tan trong cloroform, tan nhẹ trong methanol và dung dịch kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy $148-151^\circ\text{C}$.

- Công dụng: tác dụng chọn lọc trên COX-2 nên có tác dụng giảm đau, chống viêm tốt. Được dùng khi viêm đa khớp dạng thấp, viêm cơ xương, giảm đau khi đau răng, đau cơ, đau bụng kinh. Liều dùng: người lớn $100\text{mg} \times 2$ lần/ngày. Trẻ em 5mg/kg/ngày .

- Phương pháp tổng hợp:

Cho 2-brom-nitrobenzen phản ứng với kali phenolat thu được 2-nitro-diphenyl ether (**58**). Khử nhóm $-\text{NO}_2$ của **58** bằng tác nhân SnCl_2 hoặc H_2 với xúc tác Ni-Raney thu được 2-amino-diphenyl ether (**59**). Phản ứng của **59** với methansulfonyl clorid thu được dẫn chất methansulfoanilid **60**. Nitro hoá **60** với acid nitric thu được nimesulid (**57**).



Chương 6

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH TIM MẠCH

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được công dụng của các thuốc trợ tim, nguồn gốc các glycosid trợ tim và phương pháp tổng hợp amrinon, milrinon.
2. Trình bày được công dụng, phương pháp điều chế các thuốc điều trị loạn nhịp tim, thuốc chống đau thắt ngực.
3. Nêu được công dụng, mô tả được phương pháp tổng hợp các thuốc chống tăng huyết áp nhóm chẹn kênh calci, nhóm ức chế men chuyển và các nhóm khác.
4. Trình bày được đại cương về các thuốc hạ lipid máu. Nêu được công dụng và mô tả được phương pháp tổng hợp các thuốc nhóm này.

1. THUỐC TRỢ TIM

Thuốc trợ tim là những thuốc có tác dụng làm tăng lực co bóp của cơ tim, dùng trong các trường hợp suy tim cấp và mãn tính. Các thuốc này được chia làm 2 nhóm: các glycosid trợ tim (nguồn gốc thiên nhiên) và các thuốc trợ tim tổng hợp hoá học.

1.1. Glycosid trợ tim

– Cấu trúc chung: các glycosid trợ tim có cấu trúc gồm 2 phần: Phần không đường (genin) cấu trúc steroid, có tác dụng chống suy tim. Phần đường (ose) không có tác dụng dược lý. Hai phần được nối với nhau qua cầu oxy tạo nên cấu trúc heterosid: genin-O-ose. Các glycosid trợ tim được chiết xuất từ một số loài thực vật như:

- Dương địa hoàng: *Digitalis purpurea*, *Digitalis lanata*...
- Cây sừng trâu: *Strophantus gratus*, *Strophantus kombe*...
- Hành biển: *Scilla maritima*.

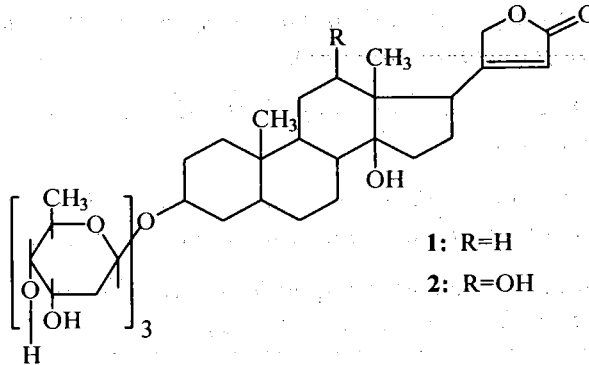
1.1.1. Digitoxin (1)

- Biệt dược: Carditoxin, Digicor, Digimerck, Lanatoxin...
- Tính chất: kết tinh dạng hình thoi, tan trong cloroform, alcol, aceton. Ít tan trong nước, ether. Nhiệt độ nóng chảy: 256-257°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng làm tăng lưu lượng tim, được dùng để điều trị suy tim, các trường hợp có rung tâm nhĩ, các rối loạn nhịp trên thất.
- Digitoxin được chiết xuất từ lá *Digitalis purpurea*.



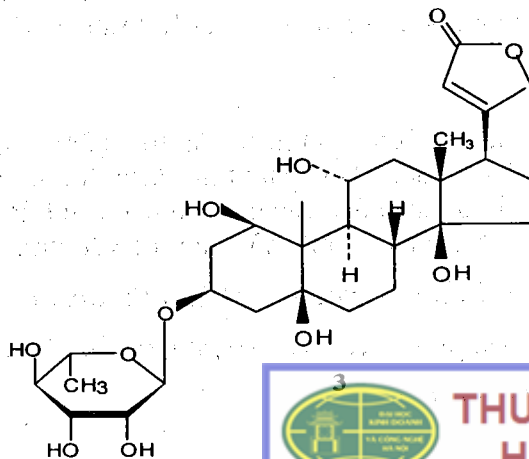
1.1.2. Digoxin (2)

- Biệt dược: Digacin, Eudigox, Lanacordin, Rougoxin...
- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi, ít tan trong nước, tan trong ethanol, dicloromethan, rất khó tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: 235°C.
- Công dụng: Digoxin là glycosid cường tim, tác dụng tương tự digitoxin, nhưng thải trừ nhanh hơn.
- Digoxin được chiết xuất từ lá *Digitalis lanata*.

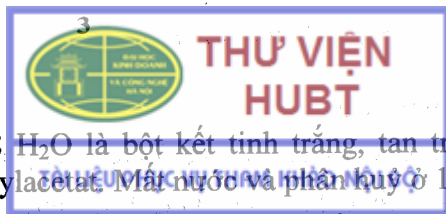


1.1.3. Uabain (3)

- Biệt dược: Purostrophan, Strodival, Strophoperm...
- Công thức:



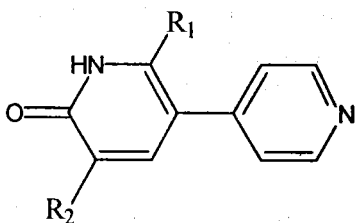
- Tính chất: dạng kết tinh ngậm 8 H₂O là bột kết tinh trắng, tan trong nước, ethanol, khó tan trong cloroform, ether, ethylacetat. Mất nước và phân hủy ở 190°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng trị suy tim, tác dụng cao nhất sau khi tiêm tĩnh mạch 10 phút. Dùng trong các trường hợp cấp cứu suy tim, suy tim kèm nhịp chậm.
- Uabain được chiết xuất từ hạt *Strophantus gratus*.



1.2. Một số thuốc trợ tim khác

1.2.1. Amrinon (4)

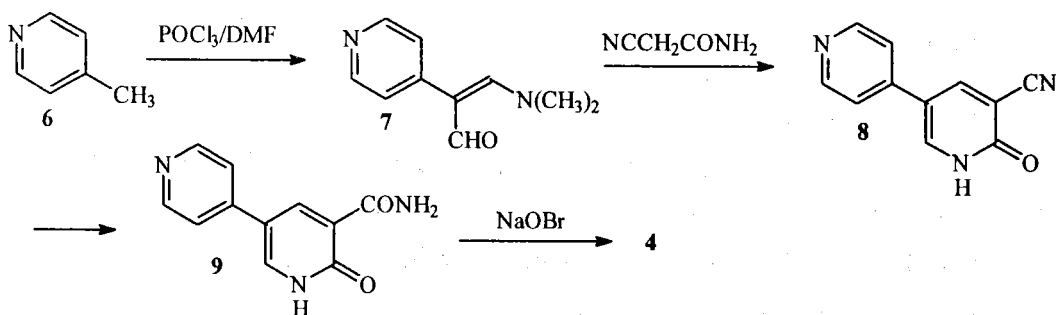
- Biệt dược: Inocor, Vesistol, Wincoram...
- Tên khoa học: *3-Amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinon*.
- Tính chất: bột kết tinh vàng nhạt. Nhiệt độ nóng chảy: 294-297°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng làm tăng co bóp cơ tim và giãn mạch. Dùng điều trị suy tim cấp có xung huyết trong thời gian ngắn. Thuốc chỉ dùng cho bệnh nhân điều trị nội trú có theo dõi về huyết động học.
- Dạng thuốc tiêm 100mg/20ml.



4: R₁ = H; R₂ = NH₂

5: R₁ = CH₃; R₂ = CN

- Phương pháp tổng hợp:



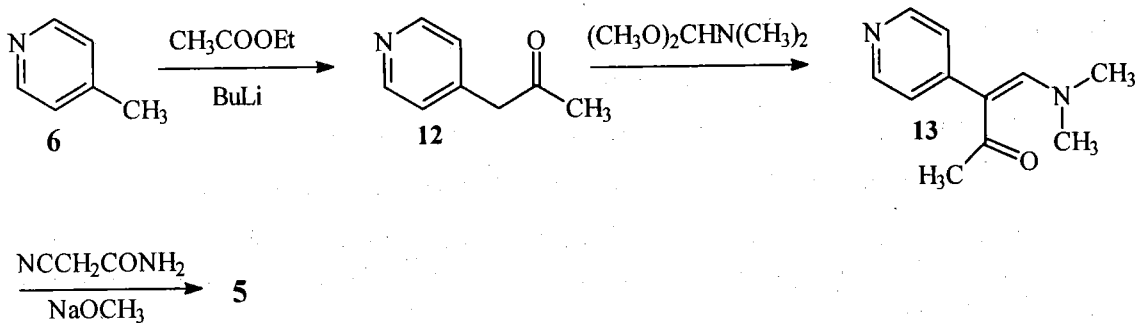
Phản ứng của 4-picolin (6) với DMF có mặt POCl₃ thu được 3-(dimethyl-amino)-2-(4-pyridyl)-acrolein (7). Dẫn chất 7 được ngưng tụ với cyan-acetamid trong môi trường kiềm (NaOMe) thu được vòng pyridon 8. Thủy phân 8 tạo amid 9. Cuối cùng là phản ứng thoái phân Hoffmann của 9 tạo thành Amrinon (4).

1.2.2. Milrinon (5)

- Biệt dược: Corotrope, Milrina, Primacor.
- Tên khoa học: *1,2-Dihydro-6-methyl-2-oxo-5-(4-pyridinyl)nicotinonitril*.
- Tính chất: dạng lactat là bột kết tinh trắng, tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy > 300°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng tương tự amrinon, nhưng mạnh hơn khoảng 10 lần. Dạng dùng: ống tiêm 10; 20ml (1mg/ml).



– Phương pháp tổng hợp:



Phản ứng của 4-picolin (6) với ethylacetat, xúc tác Bu-Li thu được 1-(4-pyridyl)-2-propanon (12). Dẫn chất 12 phản ứng với dimethylformamid-dimethylacetal thu được 4-dimethylamino-3-(4-pyridyl)-3-buten-2-on (13). Cuối cùng là ngưng tụ 13 với cyan-acetamid trong môi trường kiềm (NaOMe) thu được Milrinon (5).

2. THUỐC ĐIỀU TRỊ LOẠN NHỊP TIM

Loạn nhịp tim là khi tim không đập theo nhịp bình thường. Có thể do bẩm sinh, do phẫu thuật, ngộ độc, trạng thái tâm sinh lý bất thường hoặc tuổi tác... Thuốc chống loạn nhịp tim là những thuốc có tác dụng điều hoà nhịp tim để tim đập theo nhịp bình thường.

2.1. Quinidin

Quinidin là đồng phân hữu tuyến của quinin. Dạng base là bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 174-175°C. Được dùng dưới nhiều dạng muối khác nhau như:

- Quinidin bisulfat (Kiditard, Kinichron, Kinidin Durules)
- Quinidin sulfat dihydrat (Cin-Quin, Quinicardine, Quinora)
- Quinidin gluconat (Duraquin, Quinaglute)
- Quinidin polygalacturonat (Cardioquin, Galactoquin)

(Công thức xem chương thuốc sốt rét).

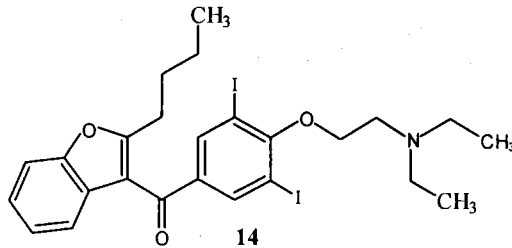
– Công dụng: thuốc có tác dụng chống loạn nhịp. Được dùng điều trị các chứng loạn nhịp tâm nhĩ, nhịp thất nhanh. Liều dùng: người lớn 100-200mg/8 giờ; trẻ em 6mg/kg/8 giờ.



2.2. Amiodaron (14)

- Biệt dược: Amiodar, Cordarone, Pacerone...
- Tên khoa học: 2-butyl-3-benzofuranyl-4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl keton

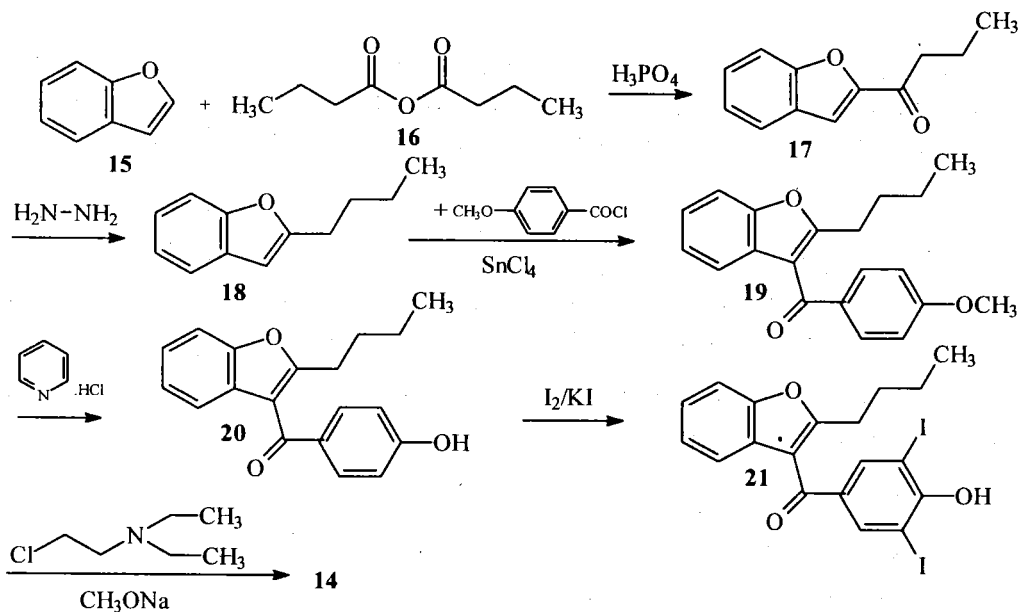
– Công thức:



– Tính chất: dạng muối HCl là bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, tan trong methanol, dicloromethan, cloroform. Nhiệt độ nóng chảy: 156°C.

– Công dụng: thuốc có tác dụng chống loạn nhịp tim do làm giảm dẫn truyền. Ngoài ra còn làm chậm nhịp tim và chống đau thắt ngực. Được chỉ định trong các trường hợp nhịp nhĩ nhanh, rung nhĩ, loạn nhịp thất, suy mạch vành và cơn đau thắt ngực... Dạng viên nén 200mg.

– Phương pháp tổng hợp:



Phản ứng của benzofuran (15) với anhydrid butyric trong acid phosphoric, thu được 2-butylbenzofuran (17). Khử hoá 17 bằng hydrazin thu được 2-butylbenzofuran (18). Acyl hoá dẫn chất 18 với 4-methoxy-benzoyl clorid, xúc tác SnCl₂ tạo thành methoxybenzoyl 19.

Phản ứng demethyl hoá 19 thu được 2-butyl- 3-(4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran (20). Iodo hoá 20 với I₂/KI thu được 2-butyl-3-(4-hydroxy-3,5-diiod-benzoyl)-benzofuran (21). Cuối cùng với anhydrid 21 với diethylamino-ethyl clorid, xúc tác methylat natri thu được Amiodaron (14).

2.3. Lidocain hydroclorid

Thuốc chống loạn nhịp tâm thất (xem trong chương thuốc gây tê).

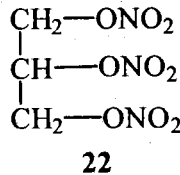
3. THUỐC CHỐNG ĐAU THẮT NGỰC

Là các thuốc có tác dụng giãn động mạch vành, làm mất triệu chứng đau thắt ngực. Được phân làm 3 nhóm: các nitrat hữu cơ, các thuốc phong bế kênh calci và một số thuốc khác.

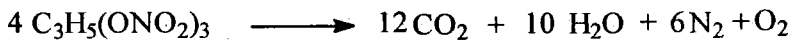
3.1. Các nitrat hữu cơ

3.1.1. Nitroglycerin (22)

- Biệt dược: Anginine, Lenitral, Nitrocine, Nitromint...
- Tên khoa học: *1,2,3-Propantriol trinitrat*.
- Công thức:



- Tính chất: chất lỏng dạng dầu, màu vàng nhạt, vị ngọt nóng. Rất dễ nổ khi gặp nhiệt hoặc ánh nắng. Tan trong alcol, carbondisulfid, ít tan trong nước. Có hai dạng kết tinh, nóng chảy ở +2,8°C và 13,5°C. Khi nổ, phân huỷ theo sơ đồ phản ứng sau:

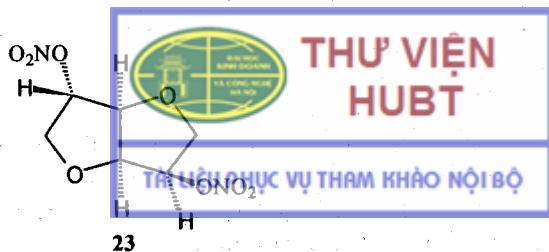


- Công dụng: thuốc có tác dụng làm giãn mạch vành và làm mất cơn đau thắt ngực. Điều trị cấp cứu đau thắt ngực: đặt dưới lưỡi hoặc phun mù. Điều trị đau thắt ngực cơ bản: uống viên nén hoặc viên nang 7,5mg x 2-3 lần/ngày.

- Dạng dùng: viên nén đặt dưới lưỡi 0,5mg; viên nén 7,5mg; viên nén giải phóng chậm 2,6mg; thuốc phun mù 10ml (5%).

3.1.2. Isosorbid dinitrat (23)

- Biệt dược: Astridine, Isorbid, Rigidal, Risordan, Sorbitrate...
- Tên khoa học: *1,4:3,6-Dianhydro-D-glucitol dinitrat*
- Công thức:

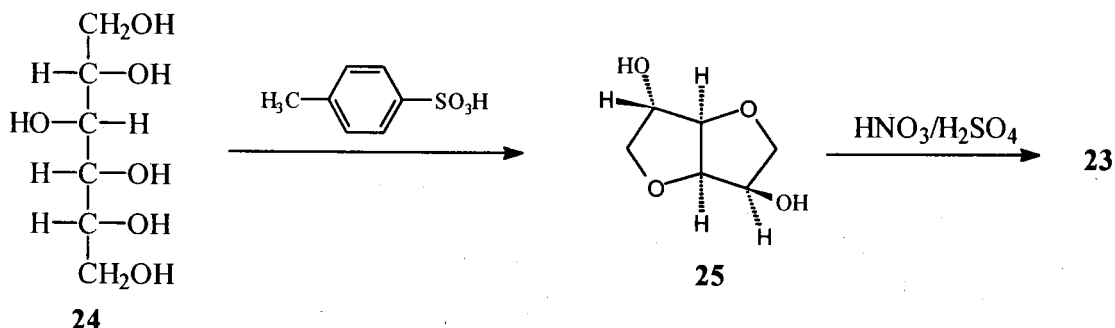


- Tính chất: bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, tan tốt trong các dung môi hữu cơ: aceton, alcol, ether.... Nhiệt độ nóng chảy: 70°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng chống đau thắt ngực. Dùng trong các trường hợp phòng cơn đau thắt ngực, suy mạch vành, phù phổi cấp tính. Dạng dùng: viên đặt dưới lưỡi 5mg, viên nén 10-20mg, viên tác dụng kéo dài 20-80mg.

- Phương pháp tổng hợp:

Phản ứng của D-sorbitol (24) với acid *p*-toluensulfonic thu được isosorbid (25). Nitro hoá 25 với hỗn hợp sulfonitric thu được isosorbid dinitrat (23).



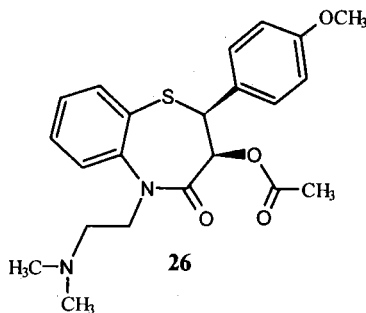
3.2. Thuốc phong bế kênh calci

3.2.1. Diltiazem (26)

- Biệt dược: Altiazem, Cardizem, Dilrene, Tildiem...

- Tên khoa học: (2*S*-*cis*)-3-(Acetyloxy)-5-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5*H*)-on

- Công thức:

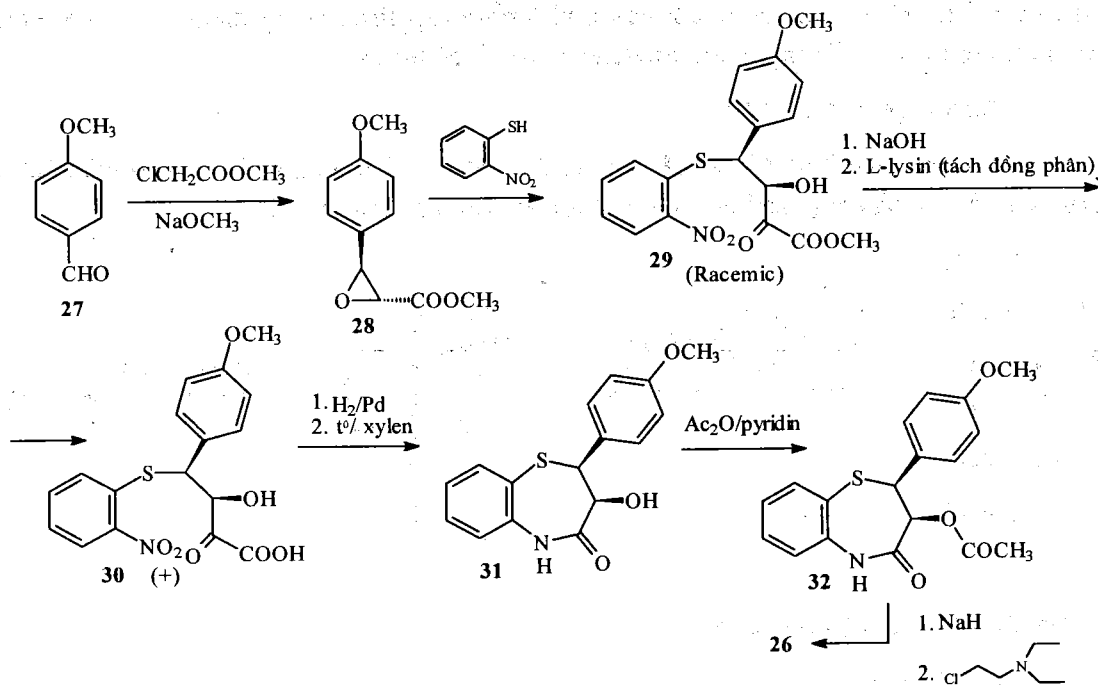


- Tính chất: dạng muối TCl là bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy: 207-212°C.

Tan tốt trong nước, cloroform, methanol. Tan nhẹ trong ethanol. Không tan trong benzen, ether.

- Công dụng: thuốc có tác dụng làm tăng lưu lượng mạch vành, làm chậm nhịp tim, tác dụng tốt với chứng đau thắt ngực. Được chỉ định trong các trường hợp phòng cơn đau thắt ngực, đau thắt do cố gắng, đau thắt tự phát. Dạng dùng: viên nén 30mg, 60mg; viên nén 90mg giải phóng chậm.

– Phương pháp tổng hợp:

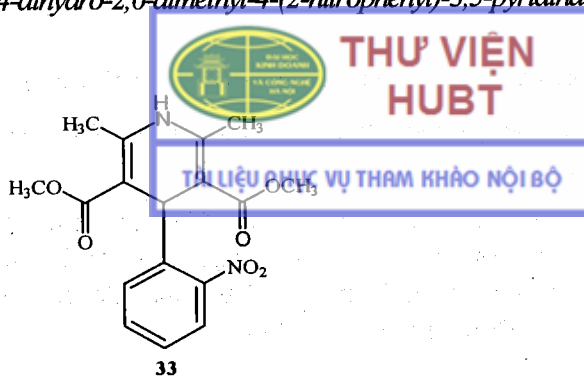


Phản ứng của 4-methoxy-benzaldehyd (**27**) với methyl cloroacetat, xúc tác natri methylat thu được 3-(4-methoxyphenyl)-glycidat (**28**). Cho **28** tác dụng với 2-nitrothiophenol tạo thành **29** (dạng racemic). Thủy phân loại nhóm ester, sau đó tách riêng đồng phân (+) với tác nhân L-lysin thu được **30**. Khử hoá **30** và đóng vòng trong dung môi xylen với tác dụng của nhiệt, thu được 2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-1,5-benzothiazepin-4(5H)-on (**31**). Acyl hoá dẫn chất **31** với anhydrid acetic, xúc tác pyridin tạo thành acetyl **32**.

Cuối cùng là xử lí **32** với NaH, sau đó ngưng tụ với diethylamino-ethyl clorid, thu được Diltiazem (**26**).

3.2.2. Nifedipin (**33**)

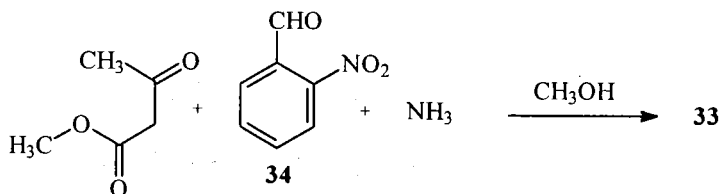
- Biệt dược: Adalat, Cordilan, Duranifin, Nifedidor, Nifensar...
- Tên khoa học: *Dimethyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridindicarboxylat*.
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh vàng, tan trong alcol, dicloromethan, aceton. Nhiệt độ nóng chảy: 172-174°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng làm giảm cơ bóp cơ tim, làm giãn mạch vành. Được dùng trong trường hợp cơn đau thắt ngực cấp, phòng suy mạch vành cấp và mãn tính. Thuốc còn dùng điều trị bệnh tăng huyết áp. Liều dùng: người lớn uống ngày 3 lần 1-2 viên 10mg. Trường hợp đau thắt ngực cấp, nhai và ngậm trong miệng 1-2 viên cho tan dần.

- Phương pháp tổng hợp:

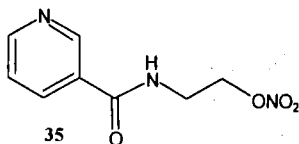


Hồi lưu một hỗn hợp gồm acetoacetat methyl, 2-nitrobenzaldehyd (34) và amoniac trong methanol trong vài giờ thu được sản phẩm là nifedipin (33).

3.3. Một số thuốc khác

3.3.1. Nicorandil

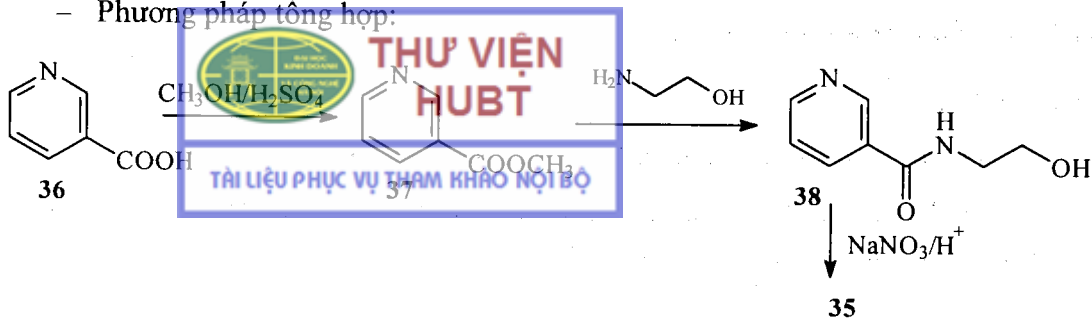
- Biệt dược: Adancor, Ikorel, Perisalol...
- Tên khoa học: *N*-[2-(Nitrooxy)ethyl]-3-pyridincarboxamid
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy: 92-93°C.

- Công dụng: thuốc làm giãn thành mạch, đặc hiệu trên mạch vành. Tăng lưu lượng máu cho cơ tim. Ngoài ra còn tác dụng chống co thắt mạch vành. Dùng chống cơn đau thắt ngực do gắng sức. Liều ngày 5mg x 2 lần. Dạng viên nén 10, 20mg.

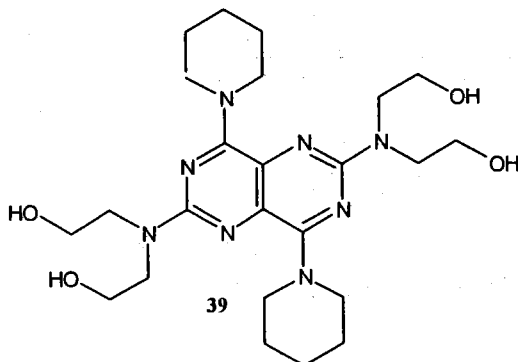
- Phương pháp tổng hợp:



Ester hoá acid nicotinic (36) bằng methanol, xúc tác H_2SO_4 thu được ester 37. Phản ứng của 37 với ethanolamin thu được amid 38. Tạo ester với acid nitric thu được Nicorandil (35).

3.3.2. Dipyridamol (39)

- Biệt dược: Anginal, Peridamol, Prandiol...
- Tên khoa học: 2,6-Bis(diethanolamino)-4,8-dipiperidinopyrimido-[5,4-d]pyrimidin
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh vàng đậm, vị đắng, ít tan trong nước, tan trong acid loãng, tan tốt trong ethanol, dicloromethan. Nhiệt độ nóng chảy: $163^{\circ}C$.

- Công dụng: thuốc có tác dụng giãn thành mạch và chống kết tập tiểu cầu. Được dùng điều trị đau thắt ngực và phối hợp với aspirin phòng và điều trị huyết khối. Liều người lớn 250-400mg/3 lần/ngày.

4. THUỐC ĐIỀU TRỊ TĂNG HUYẾT ÁP

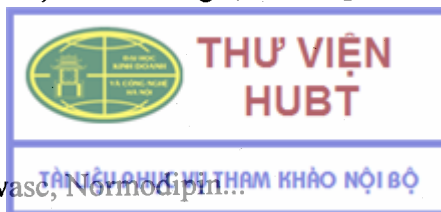
4.1. Thuốc phong bế kênh calci

Nồng độ Ca^{++} ngoài tế bào lớn hơn 10 000 lần trong tế bào. Ca^{++} vào tế bào theo 3 đường kênh: kênh hoạt động theo điện áp; kênh hoạt động theo receptor; kênh dò. Ca^{++} nội bào gây tăng co bóp cơ tim, cơ trơn thành mạch. Các thuốc chẹn kênh calci gắn đặc hiệu trên kênh, ngăn sự tăng Ca^{++} nội bào, vì thế chống lại sự tăng huyết áp.

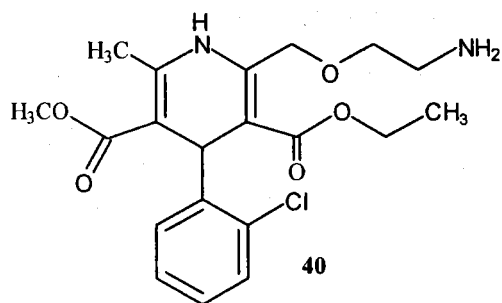
4.1.1. Nifedipin (xem phần 3.2.2)

4.1.2. Amlodipin (40)

- Biệt dược: Amlor, Amlodin, Norvasc, Normodipin...
- Tên khoa học: 3-Ethyl 5-methyl 2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-clorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridindicarboxylat



- Công thức:

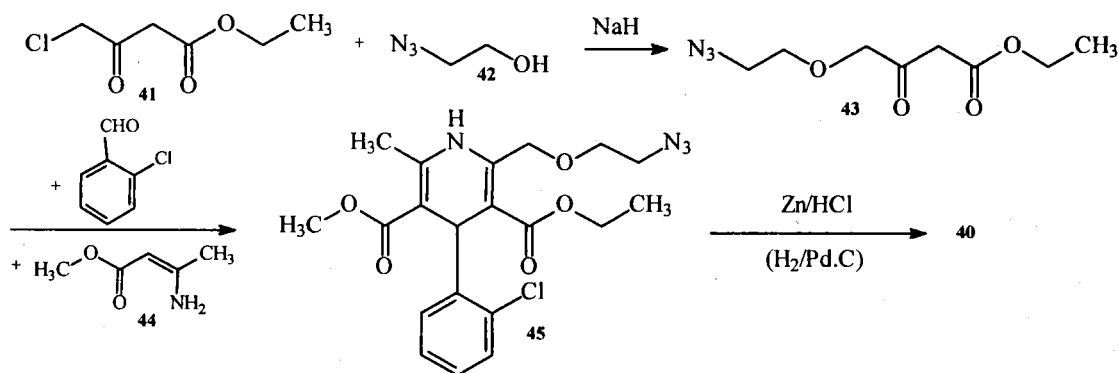


- Tính chất: dạng dùng muối besylat là bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, tan nhẹ trong ethanol.

- Công dụng: thuốc có tác dụng chống đau thắt ngực và chống tăng huyết áp. Được dùng làm thuốc hạ huyết áp và chống đau thắt ngực.

Liều dùng: 5-10mg/ngày. Dạng viên nang 5mg.

- Phương pháp tổng hợp:



Phản ứng của cloroacetoacetat ethyl (41) với 2-azidoethanol (42), xúc tác NaH thu được ethyl-4-(2-azidoethoxy)-acetoacetat (43). Cho 43 tác dụng với 2-chlorobenzaldehyd và 3-amino-crotonat methyl (44) tạo thành dẫn chất 45. Khử hoá 45 bằng Zn/HCl hoặc H_2 với xúc tác Pd/C thu được Amlodipin (40).

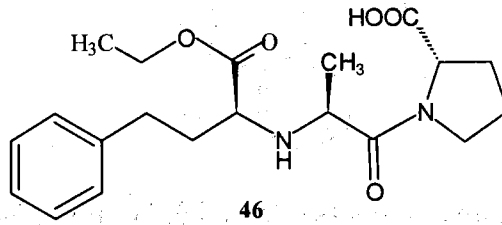
4.2. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin

Enzym chuyển angiotensin (*angiotensin converting enzym: ACE*) có tác dụng chuyển angiotensin I (không có hoạt tính) thành angiotensin II là chất có tác dụng co mạch và chống thải trừ Na^+ qua thận. Đồng thời làm mất hoạt tính của bradykinin, là chất gây giãn mạch và tăng thải trừ Na^+ qua thận.

Các thuốc ức chế enzym chuyển (*angiotensin converting enzym inhibitor: ACEI*) ngăn cản quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Do đó gây giãn mạch, tăng thải trừ Na^+ và làm giảm huyết áp.

4.2.1. Enalapril (46)

- Biệt dược: Enapren, Glioten, Renitec...
- Tên khoa học: (*S*)-1-[N-[1-(Ethoxycarbonyl)-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-L-prolin
- Công thức:

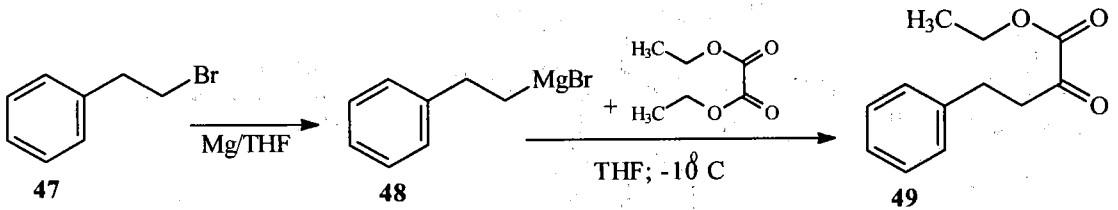


- Tính chất: muối maleat là bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, khó tan trong ethanol, methanol. Nhiệt độ nóng chảy: 143-144°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng ACEI, tác dụng kéo dài do trong cơ thể bị thủy phân nhóm ester dần thành dạng có hoạt tính. Được dùng trong các trường hợp tăng huyết áp hoặc suy tim xung huyết. Liều dùng người lớn 5mg/lần/ngày. Dạng viên nén 5, 10 mg.

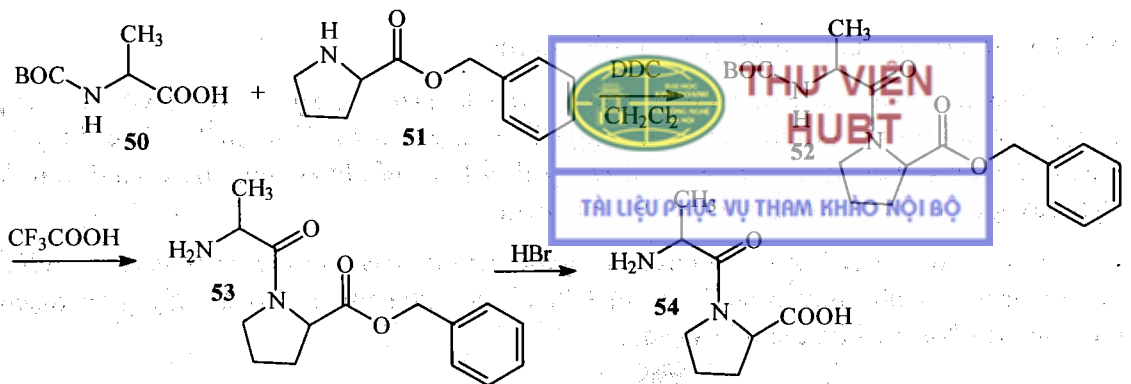
- Phương pháp tổng hợp:

a. Tổng hợp ethyl 2-oxo-4-phenyl-butyrat (49)



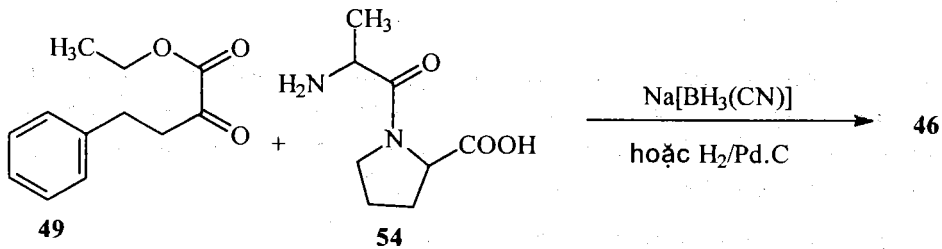
(2-bromoethyl) benzen (47) phản ứng với Mg trong dung môi THF thu được hợp chất cơ Mg (48). Cho 48 tác dụng với diethyloxalat thu được ethyl-2-oxo-4-phenyl-butyrat (49).

b. Tổng hợp L-alanin-L-prolin (54)



L-Alanin (đã được bảo vệ nhóm $-NH_2$ bằng *t*-butyloxycarbonyl clorid) tạo dipeptid với benzyl L-prolinat (**51**) trong dicloromethan, tác nhân loại nước DDC. Lần lượt loại các nhóm bảo vệ bằng CF_3COOH và HBr thu được L-alanin-L-prolin (**54**).

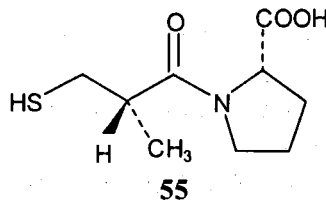
c. Nung tự tạo enalapril (**46**)



Hỗn hợp **49** và **54** được khử hoá với natri cyanoborohydrid hoặc H_2 xúc tác Pd/C tạo thành enalapril.

4.2.2. Captopril (**55**)

- Biệt dược: Capoten, Captopril, Lopril...
- Tên khoa học: 1-[(2*S*)-3-Mercapto-2-methyl-1-oxopropyl]-L-prolin
- Công thức:

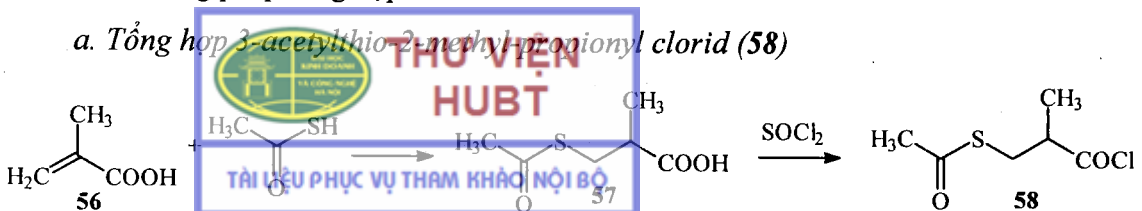


- Tính chất: bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước, methanol, dicloromethan, tan trong kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy: $105-108^\circ C$.

- Công dụng: là thuốc ức chế men chuyển được sử dụng đầu tiên. Dùng điều trị các thể tăng huyết áp và suy tim xung huyết. Liều dùng: người lớn 12,5mg/lần x 3-4 lần/ngày. Dạng viên nén 12,5mg, 25mg, 50mg.

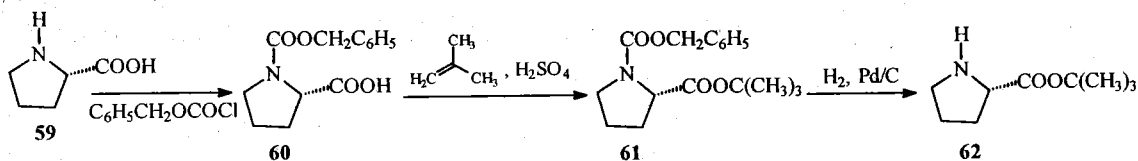
- Phương pháp tổng hợp:

a. Tổng hợp 3-acetylthio-2-methyl-propionyl clorid (**58**)



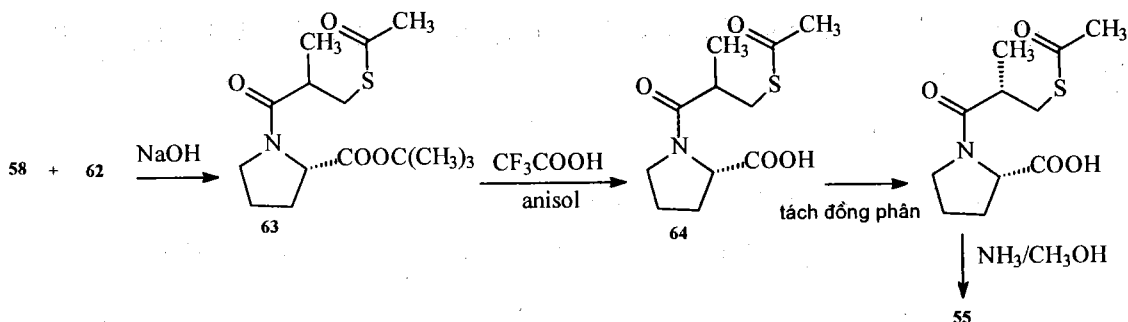
Cho acid methacrylic (**56**) phản ứng với acid thioacetic thu được acid 3-acetylthio-2-methyl-propionic (**57**). Xử lý **57** với thionyl clorid thu được clorid acid **58**.

b. Tổng hợp *tert*-butyl L-prolinat (62)



Bảo vệ N-bậc hai của L-prolin (59) bằng benzyloxycarbonyl clorid thu được 60. Bảo vệ nhóm -COOH của 60 bằng cách cho phản ứng với isobutylen thu được dẫn chất *tert*-butyloxycarbonyl 61. Loại nhóm bảo vệ benzyloxycarbonyl của 61 bằng cách khử với H₂ xúc tác Pd/C thu được *tert*-butyl L-prolin (62).

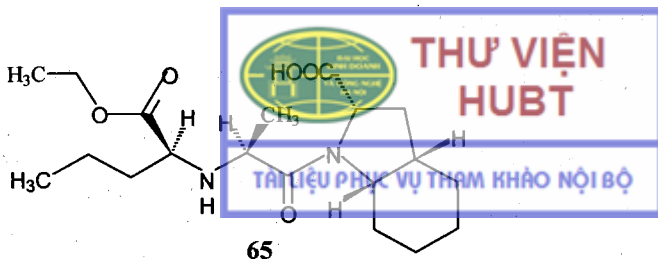
c. Ngưng tụ và loại nhóm bảo vệ tạo Captopril (55):



Cho 3-acetylthio-2-methyl-propionyl clorid (58) tác dụng với *tert*-butyl L-prolinat (62) có mặt NaOH thu được dẫn chất 63. Loại nhóm bảo vệ *tert*-butyl-ester bằng phản ứng thủy phân với acid trifluoroacetic trong anisol thu được 1-(3-acetylthio-2-methylpropanoyl)-L-prolin (64). Tách các đồng phân của 64 bằng cách tạo muối với dicyclorhexylamin trong ethylacetat thu được đồng phân (S). Cuối cùng là thủy phân loại nhóm acetyl bằng ammoniac trong methanol thu được captopril (55).

4.2.3. Perindopril (65)

- Biệt dược: Coversum, Coversyl...
- Tên khoa học: Acid 1-[2-[[1-(ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]octahydro-1H-indol-2-carboxylic
- Công thức:

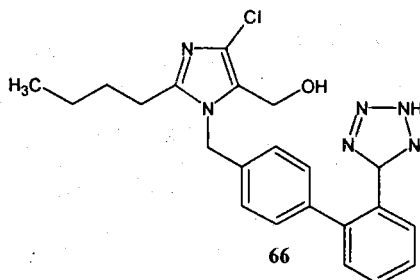


- Tính chất: dạng muối *tert*-butylamin là bột kết tinh trắng, ít tan trong nước.

- Công dụng: trong cơ thể bị thủy phân nhóm ester, giải phóng perildoprilat là dạng hoạt tính có tác dụng hạ huyết áp. Thuốc được dùng điều trị tăng huyết áp và suy tim xung huyết. Liều dùng 4mg/lần/ngày. Dạng viên nén 2mg; 4mg.

4.2.4. Losartan (66)

- Biệt dược: Losaprex, Neo-Lotan, Oscaar...
- Tên khoa học: 2-Butyl-4-clor-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-1H-imidazol-5-methanol
- Công thức:



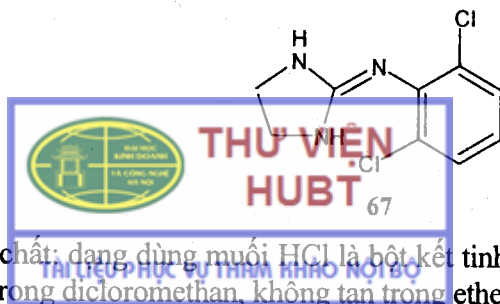
- Tính chất: muối Kali là bột kết tinh trắng, tan trong nước, ethanol. Dạng base có nhiệt độ nóng chảy: 183-184°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng ức chế chọn lọc trên liên kết của angiotensin II và thụ thể AT₁ (có trong mô cơ trơn ở mạch máu) làm hạ huyết áp. Dùng trong các trường hợp tăng huyết áp đơn thuần, thiếu năng tim và nhồi máu cơ tim. Còn được dùng trong các trường hợp ACEI không tác dụng hoặc bệnh nhân không chịu thuốc ACEI. Liều dùng người lớn 25-50mg/lần/ngày.

4.3. Các thuốc hạ huyết áp khác

4.3.1. Clonidin (67)

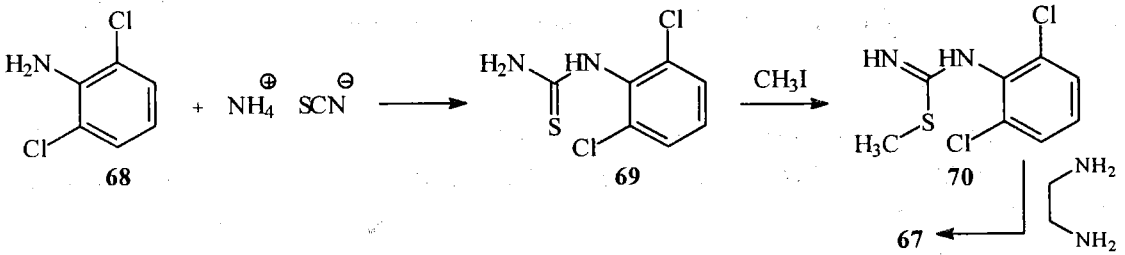
- Biệt dược: Catapresan, Clonistada, Duraclon...
- Tên khoa học: N-(2,6-Diclorophenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-amin.
- Công thức:



- Tính chất: dạng dùng muối HCl là bột kết tinh trắng, tan tốt trong nước, tan trong ethanol, ít tan trong dicloromethan, không tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: 305°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng làm giảm trương lực tại trung khu điều hoà huyết áp tại hành tủy, ngoài ra còn ức chế thần kinh trung ương, gây hạ huyết áp. Dùng điều trị các thể tăng huyết áp nhẹ và vừa. Liều dùng 0,1mg/lần x 2lần/ngày.

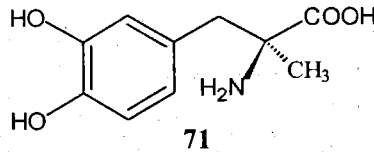
- Phương pháp tổng hợp:



Cho 2,6-dicloranilin (68) tác dụng với ammonium thiocyanat thu được N-(2,6-diclorphenyl) thiourea (69). Dẫn chất 69 được hồi lưu với methylodid trong methanol thu được N-(2,6-diclorphenyl)-S-methyl isothiuronium hydroiodid (70). Cuối cùng là ngưng tụ 70 với ethylendiamin thu được clonidin (67).

4.3.2. Methyldopa (71)

- Biệt dược: Aldomet, Dopamet, Dopegyt, Medopa, Presinol...
- Tên khoa học: 3-Hydroxy- α -methyl-L-tyrosin
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, tan nhẹ trong nước và acid vô cơ loãng. Không tan trong dung môi hữu cơ.

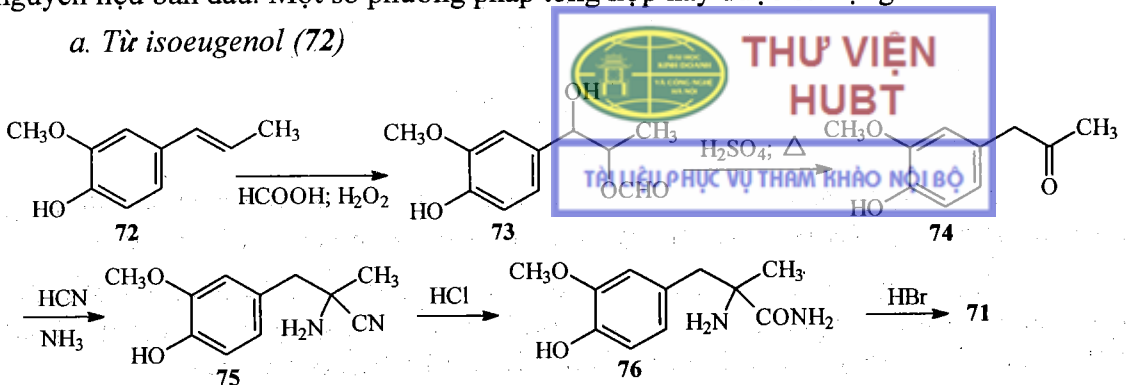
- Công dụng: thuốc có tác dụng ức chế enzym *dopa-decarboxylase* (enzym chuyển dopa thành adrenalin), ức chế hệ thống giao cảm, gây hạ huyết áp.

Dùng trong các trường hợp tăng huyết áp vừa và nặng. Liều dùng 250mg/lần, 2-3 lần/ngày. Dạng viên nén 250mg, 500mg.

- Phương pháp tổng hợp:

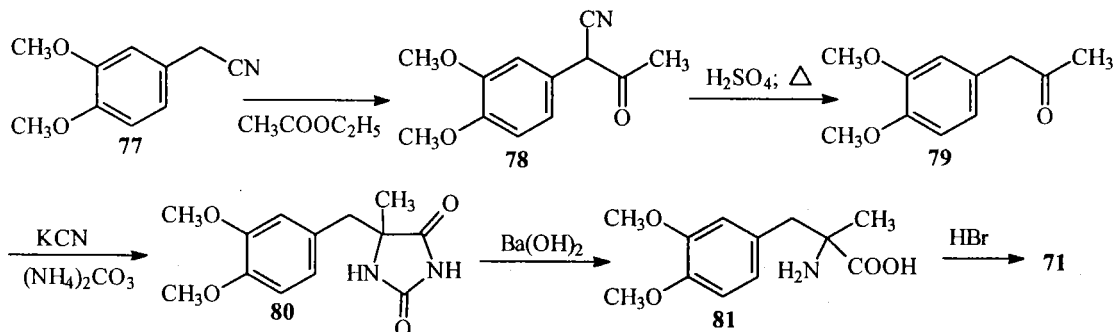
Methyldopa được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau phụ thuộc vào nguyên liệu ban đầu. Một số phương pháp tổng hợp hay được sử dụng như sau:

a. Từ *isoeugenol* (72)



Cho isoeugenol (72) tác dụng với acid formic và H₂O₂ thu được dẫn chất formyl (73). Đun 73 trong acid sulfuric thu được (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-aceton (74). Cộng hợp HCN, sau đó thế nhóm -OH bằng -NH₂ tạo thành hợp chất 75. Hydrat hoá nhóm -CN của 75 tạo amid 76. Cuối cùng là thủy phân và demethyl hoá 76 thu được methyl dopa (71).

b. Từ homoveratritril

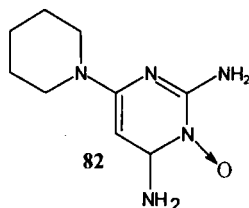


Acyl hoá nitril 77 thu được aceton 78. Loại nhóm -CN bằng cách đun 78 trong acid sulfuric tạo thành phenylaceton 79. Phản ứng của 79 với KCN và ammoniacarbonat tạo thành 4-methyl-4-(3,4-dimethoxybenzyl)-hydantoin (80).

Thủy phân 80 bằng Ba(OH)₂ thu được acid 81. Cuối cùng là demethyl hoá 81 tạo thành methyl dopa.

4.3.3. Minoxidil (82)

- Biệt dược: Alopexil, Alostil, Loniten, Normoxidil, Prexidil...
- Tên khoa học: 6-(1-Piperidinyl)-2,4-pyrimidindiamin 3-oxid
- Công thức:



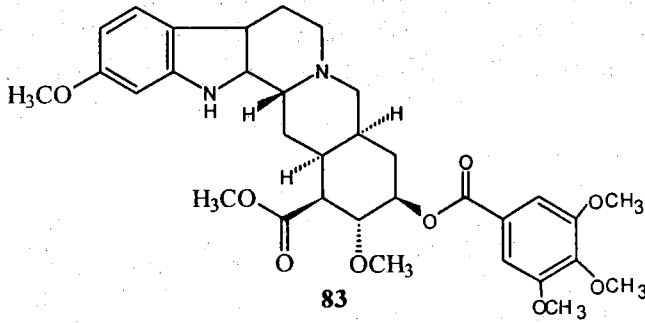
- Tính chất: bột kết tinh trắng, nóng chảy: 248°C. Tan trong glycol, methanol, ethanol. Khó tan trong nước, clooform.

- Công dụng: thuốc có tác dụng giãn mạch ngoại vi, hạ huyết áp với liều 5mg/2 lần/ngày; sau tăng lên 30-40mg/ngày. Ngoài ra còn dùng điều trị bệnh hói đầu, dùng dung dịch 2% bôi lên vùng bị hói.

4.3.4. Reserpin

- Biệt dược: Crystoserpine, Reserpoid, Sandril, Serpasil...
- Tên khoa học: Methyl 3,4,5-trimethoxybenzoyl-reserpat

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, không tan trong nước, tan trong ethanol, dicloromethan, ether. Phân hủy ở 264-265°C.

- Công dụng: làm mất tác dụng của noradrenalin, giảm hoạt tính renin trên cơ trơn mạch máu gây hạ huyết áp. Chỉ định trong các trường hợp tăng huyết áp vô căn. Liều dùng 0,05-0,2mg/24 giờ.

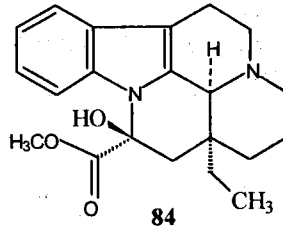
- Reserpin được chiết xuất từ cây ba gạc (*Rauwolfia serpentina*).

4.3.5. Vincamin (84)

- Biệt dược: Devincan, Pervone, Sostenil, Vincapor, Vincimax...

- Tên khoa học: *Methyl (3 α ,14 β ,16 α)-14,15-dihydro-14-hydroxyeburnamenin-14-carboxylat*.

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh màu vàng, nhiệt độ nóng chảy: 232-233°C. Độ quay cực $[\alpha]_D = +41^\circ$ (trong pyridin).

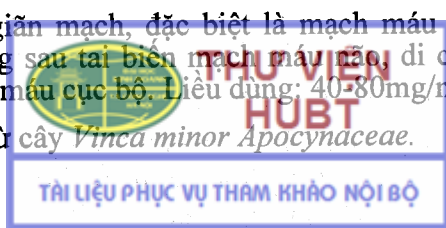
- Công dụng: thuốc có tác dụng giãn mạch, đặc biệt là mạch máu não. Được dùng điều trị rối loạn tuần hoàn não, dùng sau tai biến mạch máu não di chứng chấn thương sọ não, rối loạn võng mạc do thiếu máu cục bộ. Liều dùng: 40-80mg/ngày.

- Vincamin là alcaloid được chiết xuất từ cây *Vinca minor Apocynaceae*.

5. THUỐC HẠ LIPID MÁU

5.1. Đại cương

Tăng lipid máu là yếu tố gây xơ vữa động mạch và bệnh mạch vành. Trong máu, lipid kết hợp với protein tạo thành lipoprotein tan trong nước và được đưa đến các mô. Dựa vào tỷ trọng, các lipoprotein được phân thành các loại sau:



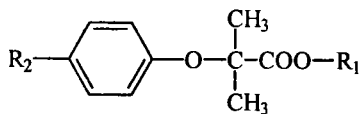
- Các hạt vi thể đường chấp
- Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL: *very low density lipoprotein*).
- Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL: *low density lipoprotein*).
- Lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL: *intermediate density lipoprotein*).
- Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL: *high density lipoprotein*).

- Các hạt vi thể đường chấp gồm triglycerid 85-95%, cholesterol 2-5%. Chức năng chủ yếu là cung cấp cholesterol để tạo màng tế bào và chuyển hoá thành IDL. Các VLDL có thành phần triglycerid/cholesterol ~ 5/1. Chức năng chủ yếu là cung cấp năng lượng và chuyển hoá thành LDL. Các LDL chứa 75% lipid, trong đó có 50% cholesterol ester, các LDL là nơi tích lũy cholesterol. Các HDL có vai trò vận chuyển cholesterol ra khỏi mạch.

HDL có vai trò rất quan trọng đối với bệnh xơ vữa động mạch. Khi nồng độ HDL trong máu < 0,3g/L thì tỷ lệ xơ vữa động mạch cao, ngược lại khi HDL > 0,76 g/L thì tỷ lệ xơ vữa động mạch rất thấp. Thuốc hạ lipoprotein tốt là thuốc làm giảm mạnh LDL và gây tăng HDL.

5.2. Các thuốc hạ lipid máu

5.2.1. Các dẫn chất của acid fibric

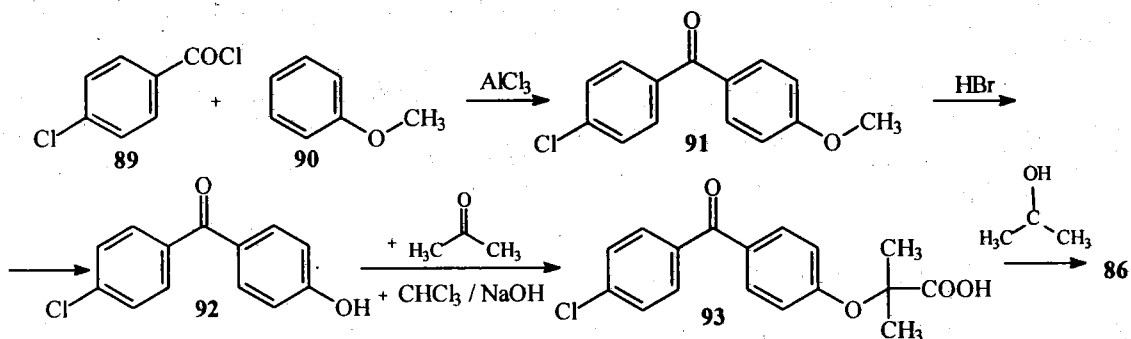


Tên thuốc	R ₁	R ₂
Clorfibrat (85)	—C ₂ H ₅	-Cl
Fenofibrat (86)	H ₃ C—CH—CH ₃ 	Cl—C ₆ H ₄ —CO—
Bezafibrat (87)	-H	Cl—C ₆ H ₄ —CO—NH—(CH ₂) ₂ —
Ciprofibrat (88)	-H	Cl—C ₃ H ₄ —Cl

Các thuốc nhóm này hấp thu tốt qua đường tiêu hoá. Cơ chế tác dụng là tăng hoạt tính lipase trong tế bào làm tăng thủy phân triglycerid và tăng thoái hoá VLDL. Ngoài ra còn làm tăng HDL với cơ chế chưa rõ ràng. Dùng trong các trường hợp phòng bệnh mạch vành và nguy cơ nhồi máu cơ tim với người có lipid máu cao, rối loạn chuyển hoá lipid.

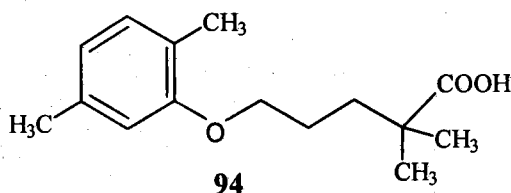
5.2.2.1. Fenofibrat (86)

- Biệt dược: Lipanthyl, Lipantil, Tricor...
- Tên khoa học: *Propan-2-yl 2-[4-(4-clorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoat*.
- Tính chất: bột kết tinh trắng, hầu như không tan trong nước, khó tan trong ethanol, tan trong dicloromethan. Nhiệt độ nóng chảy: 61°C.
- Liều dùng: ngày 300mg/lần, sau giảm liều còn 100mg x 1-2 lần/ngày. Dạng viên nang 100, 200, 300mg.
- Phương pháp tổng hợp:



5.2.2.2. Gemfibrozil (94)

- Biệt dược: Lipozid, Lipur, Lopid.
- Tên khoa học: *Acid 5-(2,5-Dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic*.
- Công thức:



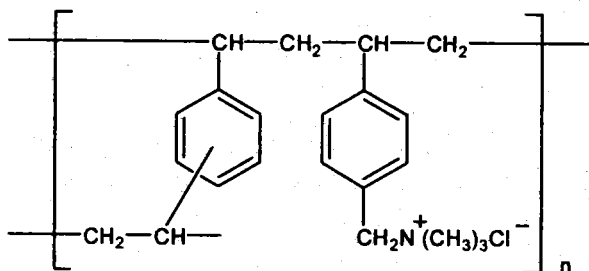
- Tính chất: bột kết tinh trắng, không tan trong nước, tan trong ethanol, tan nhẹ trong dung dịch kiềm. Nhiệt độ nóng chảy: 61-63°C.
- Liều dùng: người lớn ngày 600mg x 2lần/ngày. Dạng viên nang 300mg.

5.2.2. Các thuốc có cấu trúc anionit

- Nhóm này hoạt động theo cơ chế hấp phụ acid mật ở đường tiêu hoá, hạn chế nguồn nguyên liệu cho sinh tổng hợp cholesterol.

5.2.2.1. Cholestyramin

– Công thức:



typified structure of main polymeric groups

– Tính chất: bột màu trắng, dễ hút ẩm, không tan trong nước, ethanol và một số dung môi hữu cơ.

– Công dụng: có tác dụng hấp phụ acid mật ở ruột. Được dùng kèm với các thuốc hạ lipid khác. Ngoài ra còn được dùng để hấp phụ khi bị ngộ độc alkaloid, digitalis...

– Liều dùng: người lớn uống trước ăn 4g/lần, 3-4 lần/ngày. Trẻ em uống 80mg/kg/lần x 3 lần/ngày. Dạng hỗn dịch uống 4g/120ml.

5.2.2.2. Colestipol

– Tính chất: bột mịn màu vàng sáng, không tan trong nước.

– Công dụng: tương tự cholestyramin. Liều uống 15-30mg/ngày/3-4 lần.

5.2.3. Các dẫn xuất Statin

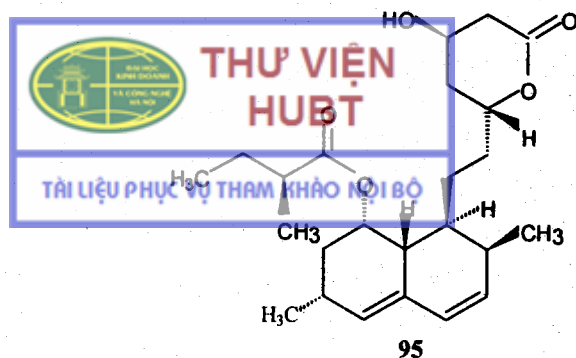
– Nhóm này có cấu trúc gần giống enzyme khử HMG-CoA (*3-Hydroxymethyl-3-Glutaryl Coenzym A reductase*) nên ức chế enzyme này theo cơ chế cạnh tranh, làm giảm sinh tổng hợp cholesterol.

5.2.3.1. Lovastatin (95)

– Biệt dược: Lovalip, Mevacor, Mevinacor...

– Tên khoa học: 1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthalenyl 2-methylbutanoat

– Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, tan trong alcol, aceton, acetonitril, rất tan trong cloroform. Nhiệt độ nóng chảy: 174°C.

- Công dụng: thuốc dùng cho người có lipid máu cao, nguy cơ nhồi máu cơ tim, bệnh mạch vành. Liều dùng người lớn: 20-40mg/ngày.

- Phương pháp sản xuất:

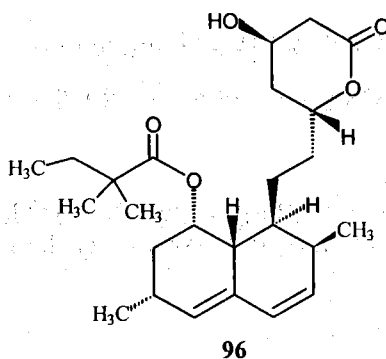
- Lovastatin được chiết đầu tiên từ *Monascus ruber* bởi A. Endo (1979), sau đó được lên men từ chủng *Aspergillus terreus* (R. L. Monaghan-1980). Được tổng hợp toàn phần bởi M. Hirama, M. Iwashita năm 1983. Hiện nay, lovastatin được sản xuất bằng con đường sinh tổng hợp. Người ta dùng chủng *Coniothyrium fuckelii* với điều kiện môi trường: glucose 12%, pepton 1%, (NH₄)₂SO₄ 0,4%, MgSO₄.7.H₂O 0,05%, L-isoleusin 0,2-1,5%, acid L-aspartic 0,2-1,5%. Thời gian lên men 192 giờ cho lovastatin đạt nồng độ 430mg/L.

5.2.3.2. Simvastatin (96)

- Biệt dược: Sinvacor, Sivastin, Zocord...

- Tên khoa học: 1,2,3,7,8,8a-Hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-[tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthalenyl 2,2-dimethylbutanoat.

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, rất ít tan trong nước, tan trong cloroform, DMSO, methanol. Nhiệt độ nóng chảy: 135-138°C.

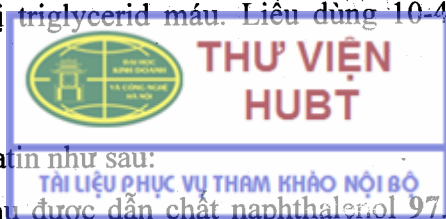
- Công dụng: thuốc được dùng điều trị các chứng tăng cholesterol huyết trên 2,5g/L. Thuốc còn được sử dụng điều trị triglycerid máu. Liều dùng 10-40mg/ngày. Dạng viên nén 20mg.

- Phương pháp tổng hợp:

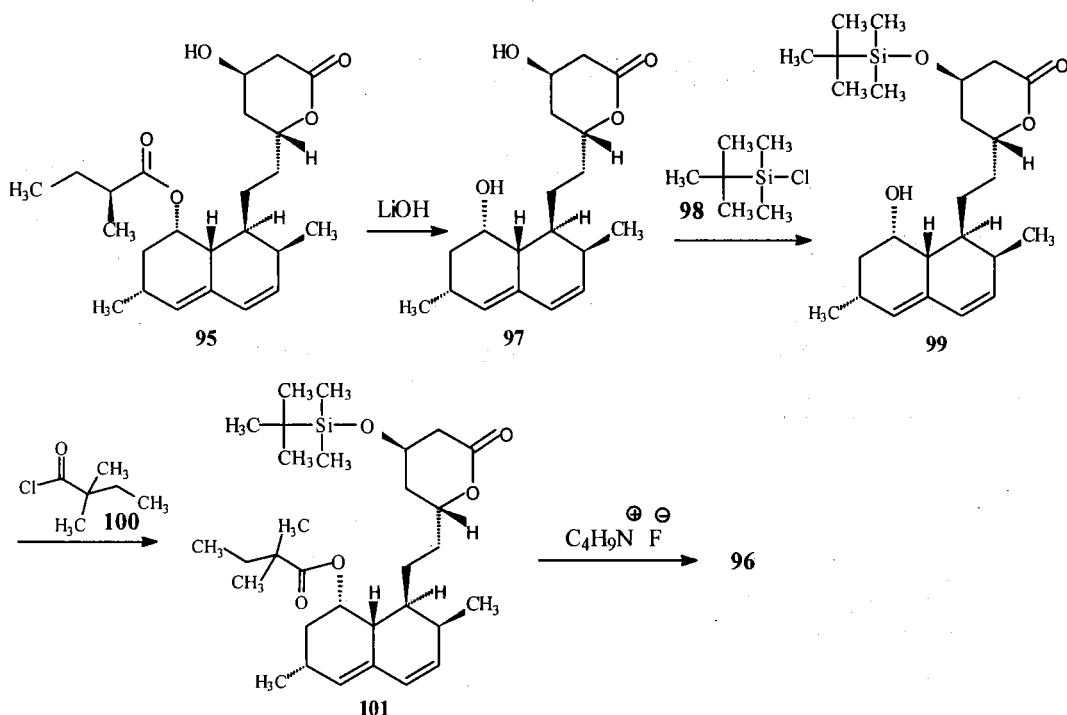
Simvastatin được tổng hợp từ lovastatin như sau:

Thủy phân lovastatin bằng LiOH thu được dẫn chất naphthalenol **97**. Phản ứng của **97** với *tert*-butyldimethylsilyl clorid (**98**) thu được hợp chất **99**.

Tạo ester của **99** với 2,2-dimethylbutyryl clorid (**100**) thu được dẫn chất ester **101**. Cuối cùng là loại nhóm bảo vệ của **101** bằng tác nhân tetrabutylammonium fluorid thu được sản phẩm simvastatin (**96**).

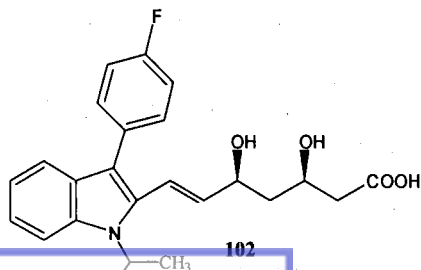


Sơ đồ các giai đoạn phản ứng như sau:



5.2.3.3. Fluvastatin (102)

- Biệt dược: Lescol, Lipaxan, Primexin.
- Tên khoa học: Acid 7-[3-(4-fluor-phenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic.
- Công thức:



- Tính chất: muối Na là bột kết tinh trắng ánh vàng, tan trong nước, methanol, ethanol. Nhiệt độ nóng chảy: 194-197°C.
- Công dụng: thuốc được hấp thu nhanh và hoàn toàn ở đường tiêu hoá. Tác dụng tương tự lovastatin. Liều 20-40mg/ngày.

5.2.4. Vitamin PP

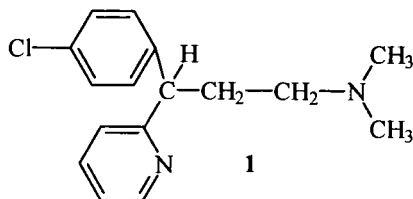
(Xem chương Vitamin).

Theo cấu trúc hoá học, người ta chia các thuốc kháng histamin làm các nhóm sau:

- Dẫn chất alkylamin ($X=C$),
- Dẫn chất ethanolamin ($X=O$),
- Dẫn chất ethylendiamin ($X=N$).

2.1. Clorpheniramin

- Biệt dược (muối maleat): Allergisan, Antagonat, Clor-Trimeton, Cloropiril, Piriton...
- Tên khoa học: *3-(p-clorophenyl)-3-(2-pyridyl)-N,N-dimethylpropylamin*.
- Công thức:



- Tính chất: thể base là dạng dầu, nhiệt độ sôi 142°C . Dạng muối maleat là tinh thể, nhiệt độ nóng chảy $130-135^{\circ}\text{C}$. Tan trong nước, alcol. Tan nhẹ trong benzen, cloroform.

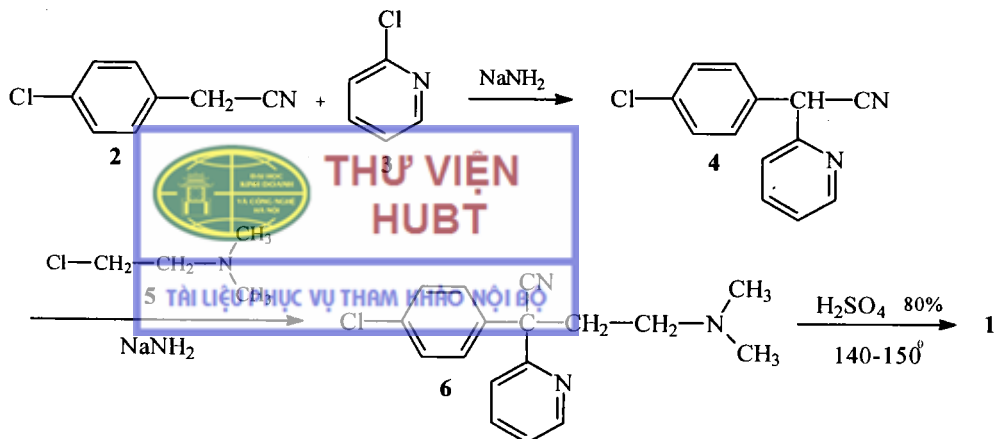
- Công dụng: điều trị các triệu chứng dị ứng như viêm mũi dị ứng, sổ mũi, dị ứng mắt, mề đay, dị ứng thức ăn... Phối hợp điều trị trong các trường hợp sốc phản vệ.

- Được dùng phối hợp với thuốc hạ nhiệt giảm đau, thuốc hen để tăng cường tác dụng.

- Liều dùng: người lớn 4mg/lần, 4-6 lần/ngày; tối đa 40mg/ngày. Trẻ em 2mg/lần, 3-6 lần/ngày. Dạng dùng: viên nén 2mg, 4mg. Thuốc tiêm 10mg/ml, 100mg/ml. Thuốc siro 2mg/5ml.

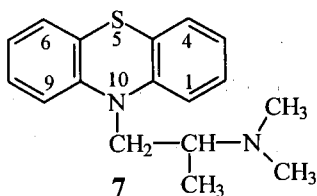
- Phương pháp tổng hợp:

4-clorobenzyl-cyanid (2) phản ứng với 2-clor-pyridin có mặt natri-amid thu được clorophenyl-pyridin-acetonitril (4). Ngưng tụ 4 với dimethylamino-ethyl-clorid (5) thu được 6. Thủy phân và decarboxyl hoá thu được 1.



2.2. Promethazin (7)

- Biệt dược: Phenergan, Diprazin, Prothazin...
- Tên khoa học: *10-(2-Dimethylaminopropyl)-phenothiazin*.
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, không mùi, vị đắng và làm tê lưỡi. Dễ tan trong nước, alcol, tan trong cloroform, ít tan trong acetone, không tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: dạng base 60°C, dạng muối HCl 230-232°C.

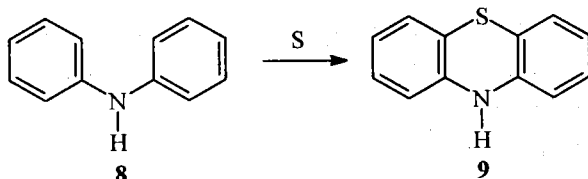
- Công dụng: kháng histamin mạnh. An thần, gây ngủ.

Được dùng trong các trường hợp dị ứng như viêm mũi dị ứng, dị ứng da... Dùng an thần và gây ngủ trong các trường hợp mất ngủ, giấc ngủ không yên. Ngoài ra còn được dùng chống nôn khi gây mê, phối hợp với thuốc ho.

- Phương pháp tổng hợp:

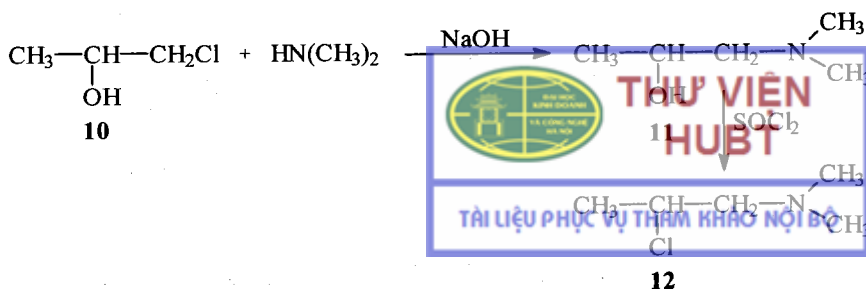
Promethazin được tổng hợp năm 1946. Quá trình tổng hợp gồm 3 giai đoạn:

a. Tổng hợp nhân phenothiazin (9)



Ngưng tụ diphenylamin (8) với lưu huỳnh ở 170°C trong 30 phút. Sản phẩm thô được kết tinh lại trong ethanol. Hiệu suất giai đoạn này đạt khoảng 80%.

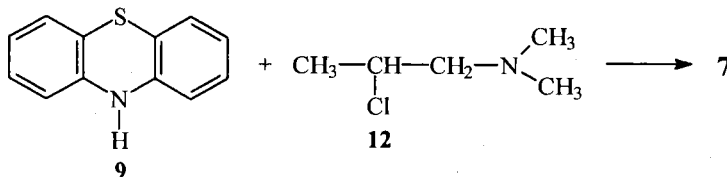
b. Tổng hợp 1-dimethylamino-2-clor-propan (12)



Cho 1-clor-2-propanol (10) phản ứng với dimethylamin trong dung dịch NaOH 30% thu được 1-dimethylamino-2-propanol (11). Clor hoá 11 bằng thionyl-clorid trong dung môi cloroform thu được 1-dimethylamino-2-clor-propan (12).

c. Ngưng tụ tạo promethazin (7)

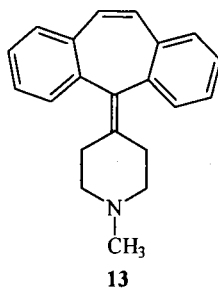
Phản ứng ngưng tụ phenothiazin (9) với dẫn chất clor 12 được thực hiện trong dung môi xylene, có mặt NaNH_2 . Kết quả thu được promethazin (7) sau 1 giờ đun hồi lưu khối phản ứng. Sản phẩm hình thành được nhờ sự đồng phân hoá xảy ra trong quá trình phản ứng.



2.3. Trimeprazin (Alimemazin) (xem chương 8: Thuốc giảm ho và long đờm)

2.4. Cyproheptadin (13)

- Biệt dược: Periacinol, Periacin, Peritol...
- Tên khoa học: 4-(5H-Dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yliden)-1-methyl-piperidin
- Công thức:



- Tính chất: bột tinh thể trắng, không mùi, vị hơi đắng. Nhiệt độ nóng chảy $112-113^{\circ}\text{C}$ (kết tinh từ ethanol). Dạng muối hydroclorat có nhiệt độ chảy $252-253^{\circ}\text{C}$, ít tan trong nước, tan trong ethanol, không tan trong ether.

- Công dụng: tác dụng kháng histamin, an thần và gây ngủ. Ngoài ra còn có tác dụng kích thích ăn ngon. Được dùng trong các trường hợp dị ứng (viêm mũi dị ứng, mề đay, viêm da dị ứng, ngứa thủy đậu).

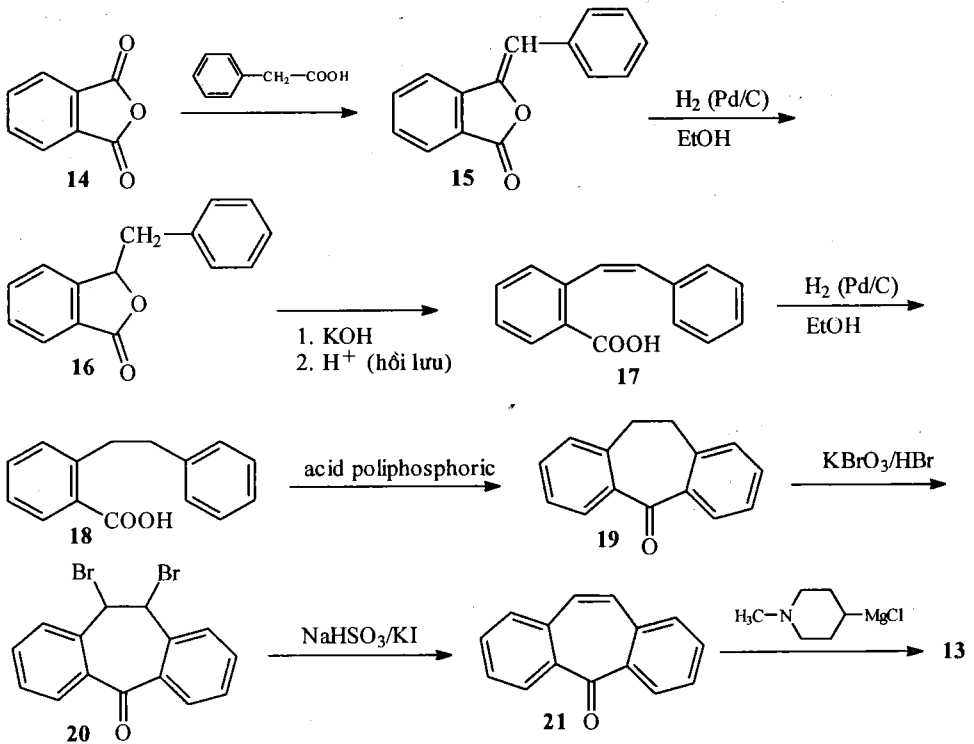
- Liều dùng: người lớn 4mg x 3-4 lần/ngày. Trẻ em 1-8mg/ngày.

- Dạng dùng: viên nén 4mg, siro 2mg/5ml.

- Phương pháp tổng hợp:

- Cyproheptadin được tổng hợp từ anhydrid phthalic (14) và acid phenylacetic theo phương pháp sau:





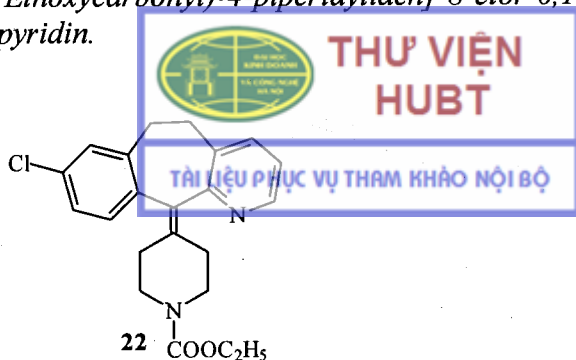
Phản ứng của anhydrid phthalic (**14**) với acid phenylacetic có mặt natri-acetat thu được 3-benziliden-phthalid (**15**). Khử hoá **15** bằng H_2 xúc tác Pd/C cho 3-benzyl-phthalid (**16**). Thủy phân **16** trong môi trường kiềm, sau đó dehydrat hoá thu được acid **17**.

Khử hoá nối đôi của **17**, sau đó đóng vòng hợp chất **18** trong acid polyphosphoric thu được 10,11-dihydro-5H-dibenzo [a,d] cyclohepten-5-on (**19**). Tạo nối đôi ở vị trí 10,11 bằng con đường bromo hoá, sau đó loại brom thu được **21**.

Cuối cùng, cho **21** phản ứng với hợp chất Grignard của 4-clor-1-methyl-piperidin thu được Cyproheptadin (**13**).

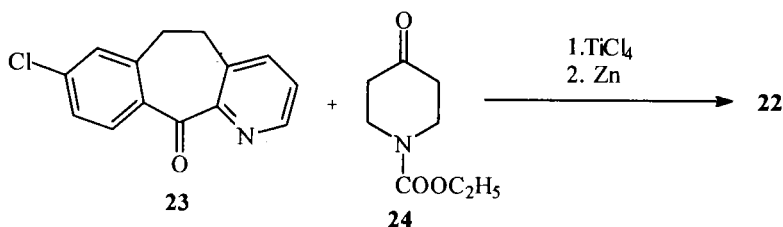
2.5. Loratadin (**22**)

- Biệt dược: Claritin, Clarityn, Lisino.
- Tên khoa học: 11-[N-(Ethoxycarbonyl)-4-piperidyliden]-8-clor-6,11-dihydro-5H-benzof[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin.
- Công thức:



- Tính chất: bột tinh thể, nhiệt độ nóng chảy 134-136°C (kết tinh từ acetonitril).
- Công dụng: Tác dụng kháng histamin nhanh và kéo dài. Không có tác dụng an thần khi dùng ở liều điều trị.
- Được dùng trong các trường hợp dị ứng (dị ứng theo mùa, mề đay), viêm mũi dị ứng (hắt hơi, sổ mũi, ngứa mũi), ngứa mắt, chảy nước mắt...
- Liều dùng: người lớn và trẻ em trên 12 tuổi 1 viên (10 mg)/ngày. Trẻ em 2-12 tuổi: trên 30 kg: 10 ml/ngày; dưới 30 kg: 5ml/ngày.
- Dạng dùng: viên nén 10mg, siro 5mg/5ml.
- Phương pháp tổng hợp:

Phản ứng của 8-clor-5,6-dihydrobenzo [5,6] cyclohepta [1,2,b] pyridin-11-on (**23**) với ethyl-4-oxopiperidin-carboxylat (**24**) trong tetrahydrofuran khan có mặt $TiCl_4$ và kẽm thu được loratadin (**22**).



Chương 8

THUỐC GIẢM HO VÀ LONG ĐỜM

TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cách phân loại các thuốc giảm ho và long đờm.
2. Viết được tên khoa học và trình bày được công dụng, phương pháp tổng hợp các thuốc giảm ho và long đờm được sử dụng chủ yếu hiện nay.

1. ĐẠI CƯƠNG

Ho là một phản xạ tự vệ của cơ thể nhằm tống các dị vật ở phần trên của đường hô hấp ra ngoài. Các dị vật này chủ yếu là dịch tiết nhầy của phế quản, nó có thể làm tắc đường thở do hệ thống tiêu mao bị biến đổi hoặc quá tải. Ho còn là triệu chứng của một số bệnh như viêm đường hô hấp, kích ứng do bị nhiễm lạnh...

Chỉ dùng thuốc giảm ho khi bị ho nhiều, có nguy cơ tổn thương hệ mao mạch niêm mạc, người bệnh bị mệt mỏi hoặc ho nhiều gây khó thở. Trong điều trị ho, thường kết hợp với các thuốc long đờm để nâng cao hiệu quả điều trị.

Các thuốc giảm ho có thể được chia làm 2 nhóm:

- Các thuốc giảm ho ngoại biên: Bromoform, menthol.
- Các thuốc giảm ho tác dụng lên TK trung ương: codein, dextromethorphan, thelalen...

Các thuốc long đờm gồm 2 nhóm sau:

- Thuốc làm lỏng dịch tiết: là thuốc làm tăng dịch tiết để bảo vệ niêm mạc và làm tan các tác nhân gây kích thích (natri benzoat, terpin, eucaliptol...)
- Thuốc làm tiêu chất nhày (Acetylcystein, Mucothioli, Carbocystein).

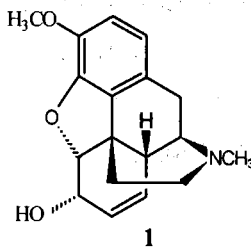
2. CÁC THUỐC GIẢM HO

2.1. Codein (1)

- Biệt dược: Codicep
- Tên khoa học: (5 α ,6 α)-7,8-Didehydro-4,5-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-ol



- Công thức:



- Tính chất: tinh thể không màu hay bột kết tinh trắng. Tan ít trong nước, tan trong ethanol, clorform và acid loãng. Nhiệt độ nóng chảy: 154-156°C.

- Công dụng: Codein có tác dụng ức chế trung tâm ho, giảm các phản xạ kích thích gây ho nên có tác dụng giảm ho. Thường được bào chế kết hợp với terpin hydrat. Ngoài ra, thuốc còn có tác dụng giảm đau (bào chế kết hợp với paracetamol).

- Liều dùng: 0,05g/lần; 0,2g/ngày.

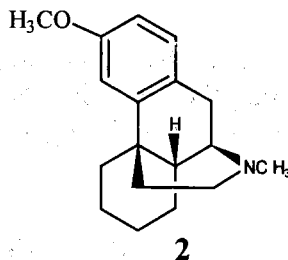
- Phương pháp tổng hợp: xem phần ví dụ phản ứng alkyl hoá (Tập 1).

2.2. Dextromethorphan (2)

- Biệt dược: Benylin, Canfodion, Cosylan.

- Tên khoa học: *d-3-Methoxy-17-methylmorphinan*.

- Công thức:



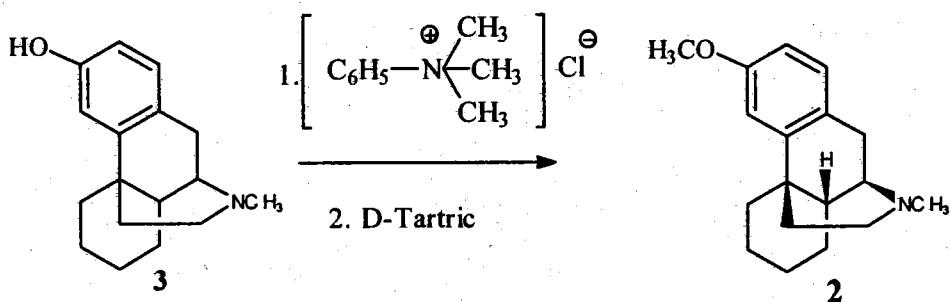
- Tính chất: dạng muối HBr là bột tinh thể trắng, tan trong nước, ethanol, cloroform. Không tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: 122-124°C.

- Công dụng: tác dụng giảm ho tốt hơn codein. Được dùng trong các trường hợp ho do kích ứng, viêm đường hô hấp, ho sau phẫu thuật.

- Liều dùng: người lớn 10-20mg/lần, 2-4 lần/ngày. Trẻ em 7,5-20mg/lần, 2-3 lần/ngày.

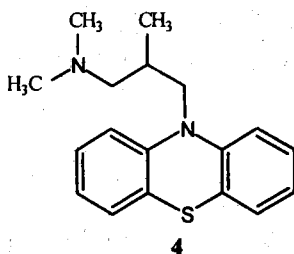
- Phương pháp tổng hợp:

Methyl hoá DL-3-hydroxy-N-methyl-morphinan (3) bằng tác nhân phenyl-trimethyl-amoni clorid thu được DL-dextromethorphan. Tách các đối quang của nó bằng acid D-tartric thu được sản phẩm 2.



2.3. Trimeprazin (4)

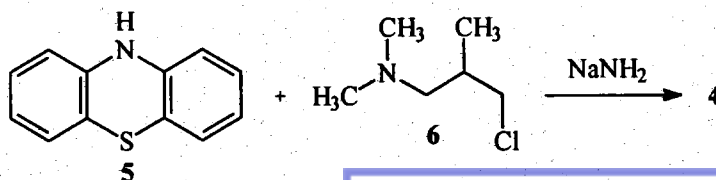
- Biệt dược: Theralen, Temaril, Vallergan...
- Tên khoa học: *10-(2-Methyl-3-dimethylamino-propyl)phenothiazin.*
- Công thức:



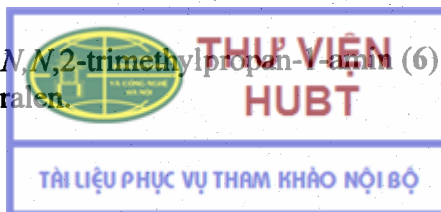
- Tính chất: dạng dùng muối tartrat là bột kết tinh trắng, tan trong nước. Khó tan trong ethanol.

- Công dụng: thuốc có tác dụng kháng histamin H_1 , an thần và giảm ho. Được dùng trong các trường hợp ho dị ứng, kích ứng, ho khan. Liều dùng người lớn 1-8 viên 5mg/ngày chia làm nhiều lần. Trẻ em 0,5-1mg/kg/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:



Ngưng tụ phenthiazin (5) với 3-clor-*N,N,2*-trimethylpropan-1-amin (6) trong dung môi xylen, có mặt natri-amid tạo thành theralen.

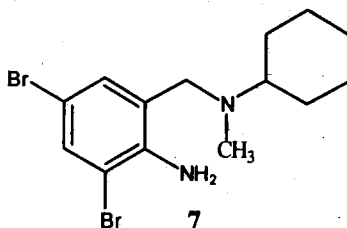


3. CÁC THUỐC LONG ĐỜM

3.1. Bromhexin (7)

- Biệt dược: Auxit, Bisolvon, Ophtosol, Quantan.
- Tên khoa học: *N-(2-Amino-3,5-dibromobenzyl)-N-methylcyclohexylamin.*

- Công thức:

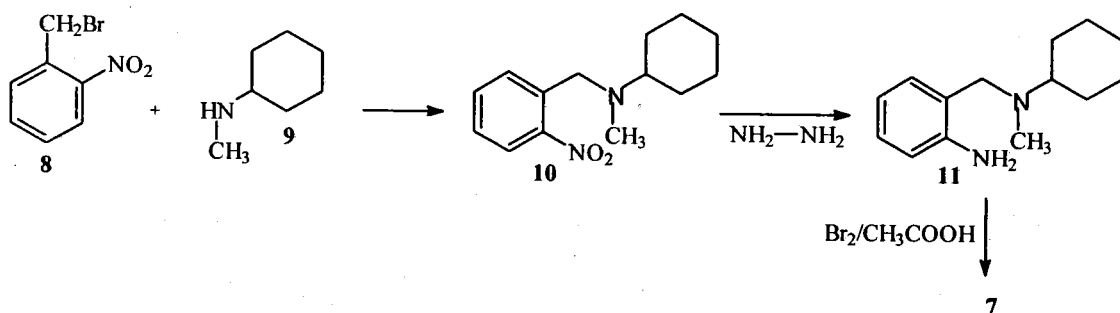


- Tính chất: bột tinh thể màu trắng, ít tan trong cloroform, dicloromethan và ethanol. Rất ít tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy: 237-238°C. Dạng dùng là muối HCl cũng ít tan trong nước.

- Công dụng: thuốc có tác dụng làm lỏng dịch tiết khí quản, phế quản. Được dùng trong các trường hợp ho do viêm đường hô hấp. Liều dùng: người lớn 4mg/lần, 2-3 lần/ngày. Trẻ em dùng bằng nửa liều người lớn.

- Phương pháp tổng hợp:

Bromhexin (7) được tổng hợp từ 2-nitrobenzylbromid (8) và cyclohexylmethylamin (9). Bằng phản ứng alkyl hoá amin 9 với tác nhân là dẫn chất brom 8 thu được N-(2-nitrobenzyl)-N-methyl-cyclohexylamin (10). Khử hoá dẫn chất nitro này bằng hydrazin thu được amin 11. Cuối cùng là brom hoá 11 bằng brom trong acid acetic băng, thu được sản phẩm bromhexin (7).

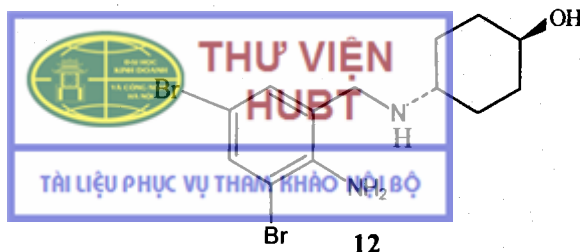


3.2. Ambroxol (12)

- Biệt dược: Abramex, Ambril, Fluixol, Mucosolvan...

- Tên khoa học: 4-[[[(2-Amino-3,5-dibromophenyl)methyl]amino]cyclohexanol

- Công thức:

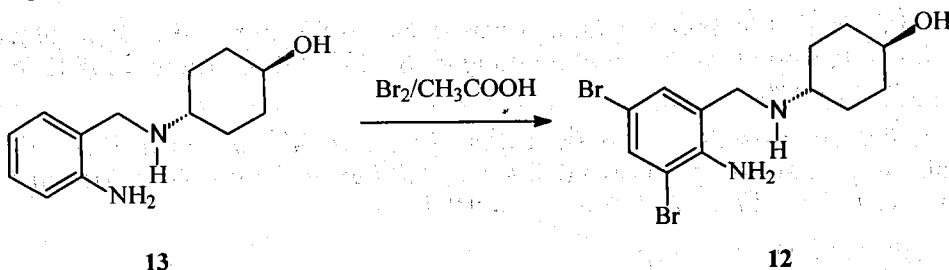


- Tính chất: dạng dùng muối HCl là bột tinh thể màu trắng, ít tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy: 233-234°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng giảm ho, long đờm. Được dùng trong các trường hợp ho do viêm đường hô hấp cấp và mãn tính, các trường hợp tiết dịch nhiều ở phế quản. Liều dùng: ngày 3 lần, mỗi lần 1 viên. Trẻ em ngày 2 lần x 1,25 ml siro (30mg/5ml).

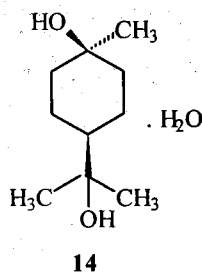
- Phương pháp tổng hợp:

Ambroxol được tổng hợp từ N-(p-hydroxycyclohexyl)-(2-aminobenzyl) amin (13) bằng cách bromo hoá trực tiếp 13 với Br₂ trong môi trường acid acetic băng. Amin 13 được tổng hợp tương tự phân tổng hợp bromhexin.



3.3. Terpin hydrat (14)

- Biệt dược: Terpicol, Terpene, Gonnon, Terpon...
- Tên khoa học: *4-Hydroxy-α,α,4-trimethyl cyclohexan methanol*
- Công thức:



- Tính chất: tinh thể trong suốt hay bột kết tinh trắng. Rất ít tan trong nước lạnh, tan trong nước nóng, ethanol, khó tan trong ether, cloroform. Nhiệt độ nóng chảy: 115-117°C.

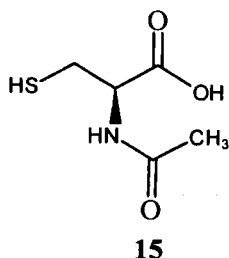
- Công dụng: thuốc có tác dụng long đờm và lợi tiểu nhẹ. Được dùng điều trị ho trong các trường hợp viêm khí quản, phế quản. Thuốc thường được dùng kết hợp, ví dụ: viên Terpin-Codein gồm 0,1g terpin hydrat + 0,15g codein, dùng chữa ho với liều 1 viên/lần, 1-3 viên/ngày. Viên Terpina (gồm terpin hydrat + natri benzoat). Viên Terpene Gonnon (Pháp) gồm 5mg codein + 100mg terpin + 150mg natri benzoat. Người lớn dùng 2 viên/lần x 3 lần/ngày. Trẻ em 1 viên/lần, số viên/ngày tùy theo tuổi.

- Phương pháp sản xuất:

Terpin hydrat được sản xuất bằng phương pháp thủy phân pinen (có trong tinh dầu thông) bằng acid sulfuric. Phương pháp sản xuất xem giáo trình thực tập kỹ thuật sản xuất dược phẩm (Đại học Dược Hà Nội-2009).

3.4. N-acetyl-L-cystein (15)

- Biệt dược: Mucoceđyl, Mucolator, Mucomyst, Parvolex...
- Tên khoa học: *acid L- α -acetamido- β -mercaptopropionic*
- Công thức:

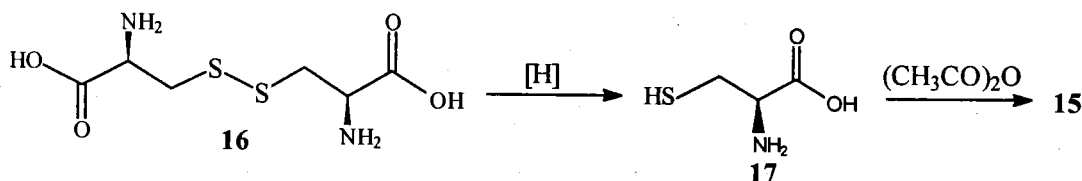


- Tính chất: bột kết tinh trắng hay tinh thể không màu, dễ tan trong nước, ethanol. Không tan trong dicloromethan. Nhiệt độ nóng chảy: 109-110°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng làm lỏng dịch nhầy, giảm tiết dịch đường hô hấp, làm lành tổn thương và bảo vệ tế bào gan. Được dùng trong các trường hợp ho có đờm, ngộ độc paracetamol do dùng quá liều.

Liều dùng: người lớn 200mg x 3 lần/ngày. Trẻ em 100mg/lần, 2-3 lần/ngày. Có thể dùng khi dung trong các bệnh tăng tiết dịch ở phế quản với liều 2,5-10 ml dung dịch acetylcystein 10-20%/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

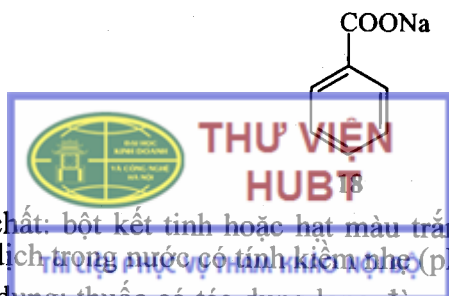
N-acetyl-L-cystein (15) được tổng hợp từ L-cystin (16) theo sơ đồ phản ứng sau:



Khử hoá L-cystin (16) bằng các tác nhân khác nhau thu được L-cystein (17). Acyl hoá 17 bằng anhydrid acetic tạo thành N-acetyl-L-cystein (15).

3.5. Natri benzoat (18)

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh hoặc hạt màu trắng. Dễ tan trong nước, tan nhẹ trong ethanol. Dung dịch trong nước có tính kiềm nhẹ (pH=8).
- Công dụng: thuốc có tác dụng long đờm, sát khuẩn đường hô hấp. Được dùng phối hợp với các thuốc ho khác để điều trị ho do viêm phế quản. Ngoài ra có thể dùng ngoài để sát trùng, chữa nấm. Liều dùng: người lớn 0,2g/lần, ngày 2-3 lần. Trẻ em giảm liều tùy theo tuổi.

Chương 9

THUỐC CHỐNG SỐT RÉT

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được đại cương về bệnh sốt rét và cách phân loại các thuốc chống sốt rét.
2. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp sản xuất các thuốc sốt rét nhóm quinin và dẫn xuất của quinolin; nhóm guanidin và pyrimidin; nhóm artemisinin.
3. Nêu được một số dạng phối hợp giữa sulfamid và kháng sinh trong điều trị sốt rét.

1. ĐẠI CƯƠNG

Sốt rét là một trong những bệnh gây tử vong lớn nhất. Trên thế giới, số người mắc bệnh sốt rét chiếm một tỷ lệ cao so với các bệnh khác, đặc biệt là ở châu Á và châu Phi. Hàng năm vẫn còn hàng triệu người chết vì sốt rét.

Ở Việt Nam, có 37 trên 64 tỉnh với số dân trên 40 triệu người hiện đang sống trong các vùng có nguy cơ nhiễm bệnh sốt rét. Nhà nước hàng năm chi hàng chục tỷ đồng cùng với các khoản viện trợ của nước ngoài để phòng và chống sốt rét. Nhưng do điều kiện sống và phong tục tập quán của từng vùng, miền nên việc đấu tranh nhằm loại bệnh sốt rét ra khỏi Việt Nam còn khó khăn và lâu dài.

Bệnh sốt rét do ký sinh trùng sốt rét *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* và *P. ovale*) gây ra và do muỗi anophen truyền. Kí sinh trùng sốt rét có 2 thời kì biến hóa ở trong cơ thể người:

- Ngoài hồng cầu:

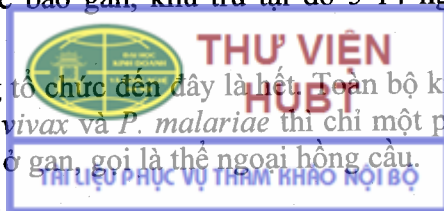
Muỗi anophen đốt, kí sinh trùng được truyền vào máu dưới dạng thoa trùng (sporozoit). Sau đó thoa trùng tràn vào tế bào gan, khu trú tại đó 5-14 ngày để sinh trưởng thành thể phân liệt (schizont).

Với *P. falciparum*, giai đoạn ở trong tế bào gan chỉ kéo dài đến đây là hết. Toàn bộ kí sinh trùng đều vào máu và sinh trưởng ở đó. Với *P. vivax* và *P. malariae* thì chỉ một phần kí sinh trùng vào máu, số còn lại tiếp tục sinh sản ở gan, gọi là thể ngoại hồng cầu.

- Trong hồng cầu:

Kí sinh trùng sốt rét chui vào hồng cầu, ở đó có hai thể:

* Thể vô tính: trong hồng cầu, kí sinh trùng (dạng tu dưỡng-trophozoit) phát triển từ thể phân liệt non thành phân liệt già. Phân liệt già tự phân chia, phá vỡ hồng cầu, tạo



thành kí sinh trùng non (tư dưỡng mới). Loại này lại chui vào hồng cầu và tiếp tục nhân lên như trên. Khi hồng cầu bị phá vỡ, kí sinh trùng non thoát ra huyết tương gây nên cơn sốt. Mỗi cơn sốt ứng với một chu kì vô tính trong hồng cầu: chu kì *P. falciparum* 24-48 giờ, *P. vivax* 48 giờ, *P. malariae* 72 giờ.

* Thể hữu tính: thể này không gây sốt cho người bệnh, nhưng gây lan truyền bệnh sốt rét. Một số tư dưỡng chuyển thành giao bào (gametocyt) đực và cái để duy trì nòi giống. Giao bào ở trong hồng cầu không phân chia, khi được muỗi anophen hút sẽ sinh sản hữu tính trong và ngoài dạ dày muỗi để sinh ra thoa trùng. Thoa trùng cư trú ở tuyến nước bọt tiếp tục truyền bệnh cho người khác.

Các thuốc sốt rét được phân loại theo mục đích điều trị hoặc theo cấu trúc hóa học.

- Theo mục đích điều trị:
 - + Thuốc cắt cơn sốt (diệt thể vô tính trong hồng cầu): quinin, quinacrin, pyrimetamin, artemisinin, mefloquin.
 - + Thuốc chống tái nhiễm (diệt thể vô tính ở chu kỳ ngoài hồng cầu của *P. vivax* và *P. malariae*): primaquin.
 - + Thuốc phòng nguyên nhân (diệt thể vô tính ở chu kỳ tiền hồng cầu): cloguanid, pyrimetamin, fansidar, cloroquin.
 - + Thuốc chống lan truyền (diệt giao bào trong máu): primaquin.
- Theo cấu trúc hóa học:
 - + Nhóm các alcaloid quinin và các dẫn xuất của quinolin.
 - + Nhóm các aminoacridin,
 - + Nhóm các hợp chất guanyl và pyrimidin,
 - + Nhóm artemisinin và dẫn chất.

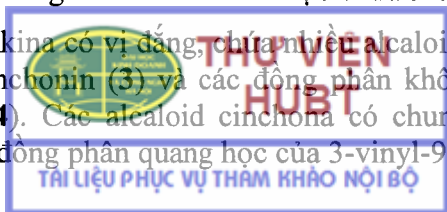
2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT ĐIỂN HÌNH

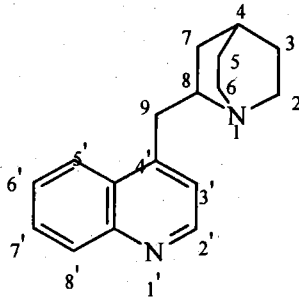
2.1. Nhóm quinin và dẫn xuất của quinolin

2.1.1. Quinin (1)

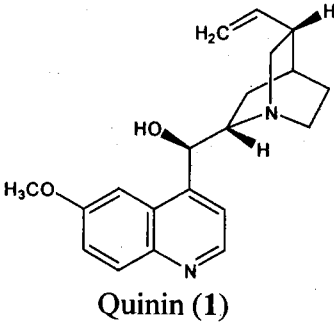
Quinin là alcaloid của vỏ cây canhkina (*Cinchona succirubra Rubiaceae*). Cây canhkina có nguồn gốc từ Peru (Nam Mỹ), được người Pháp đưa vào trồng ở Việt Nam từ thế kỷ 19. Trong vỏ *Cinchona* di thực chứa 3-6% quinin.

Vỏ canhkina có vị đắng, chứa nhiều alcaloid. Trong đó, các alcaloid quan trọng là quinin (1), cinchonin (3) và các đồng phân không gian của chúng là quinidin (2) và cinchonidin (4). Các alcaloid cinchona có chung cấu trúc là khung ruban, trong đó quinin là một đồng phân quang học của 3-vinyl-9-hydroxy-6'-methoxy-ruban.

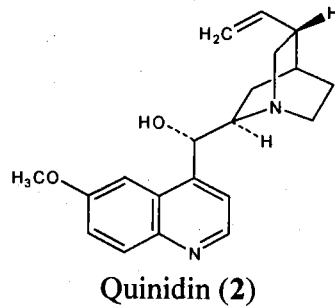




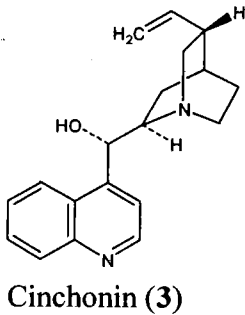
Khung ruban



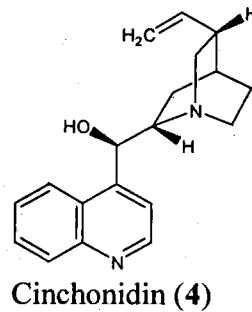
Quinin (1)



Quinidin (2)



Cinchonin (3)



Cinchonidin (4)

Năm 1820 Pelletier và Caventou đã chiết được quinin (1) và cinchonin (3) ở dạng tinh khiết.

Năm 1944, Prelog và Zalan đã xác định được cấu hình tuyệt đối của quinin.

Tổng hợp quinin được thực hiện bởi Rabe (1931), Woodward (1945). Tuy nhiên, sản xuất quinin bằng con đường tổng hợp hóa học chưa có ý nghĩa thực tiễn vì quy trình tổng hợp phức tạp và giá thành đắt.

Quinin là thuốc diệt thể vô tính trong hồng cầu của *P. falciparum*, ưu điểm là rất ít bị kháng thuốc. Quinin được dùng dưới dạng muối sulfat và hydroclorid. Thường phối hợp với sulfamid chậm và tetracyclin.

– Sản xuất quinin:

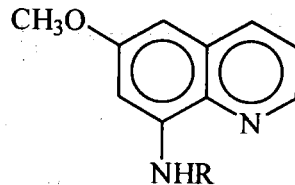
Quinin (1) được sản xuất bằng cách chiết từ vỏ cây canhkina. Quá trình chiết xuất được tóm tắt như sau:

Vỏ canhkiệp được xay nhỏ, trộn với vôi hoặc dung dịch xút khoảng một ngày. Sau đó chiết với benzen hoặc toluen ở 60-65°C. Dung dịch chiết được khuấy với acid sulfuric loãng để chuyển toàn bộ alcaloid base thành muối bisulfat. Sau đó thêm natri cacbonat đến phản ứng trung tính với giấy quỳ ở 88-90°C. Natri carbonat trung hòa acid sulfuric thừa và chuyển muối bisulfat thành monosulfat. Muối này chỉ hòa tan khi đun nóng, để nguội sẽ kết tủa vì rất ít tan. Sau đó tinh chế bằng cách kết tinh lại (có thể tẩy màu bằng than hoạt).

2.1.2. Các dẫn chất của quinolin

2.1.2.1. Dẫn chất 8-aminoquinolin

Các thuốc nhóm này có tác dụng diệt giao bào trong máu và làm ung giao tử trong dạ dày muỗi. Được dùng để chống tái phát khi nhiễm *P. vivax* và *P. malarie*.



R=	$\text{—CH(CH}_3\text{)(CH}_2\text{)}_3\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)}_2$	Plasmoquin (prequin, pamaquin)
	$\text{—CH(CH}_3\text{)(CH}_2\text{)}_3\text{NH}_2$	Primaquin
	$\text{—(CH}_2\text{)}_3\text{N(C}_2\text{H}_5\text{)}_2$	Plasmocid
	$\text{—(CH}_2\text{)}_5\text{—NHCH(CH}_3\text{)}_2$	Pentaquin

* Primaquin (5)

- Tên khoa học: 8-(4-amino-1-methylbutylamino)-6-methoxy-quinolin.
- Công thức:



5

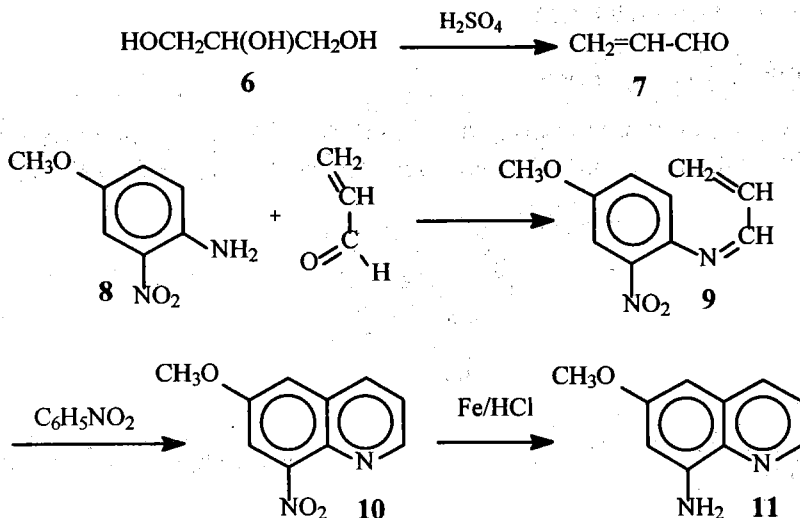
- Tính chất: dạng muối diphosphat là bột kết tinh màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 197-198°C, tan vừa phải trong nước.

- Công dụng: hấp thu nhanh qua đường dạ dày, ruột. Thải trừ nhanh qua đường tiểu sau 24 giờ. Thường dùng dạng muối phosphat.

- Phương pháp tổng hợp:

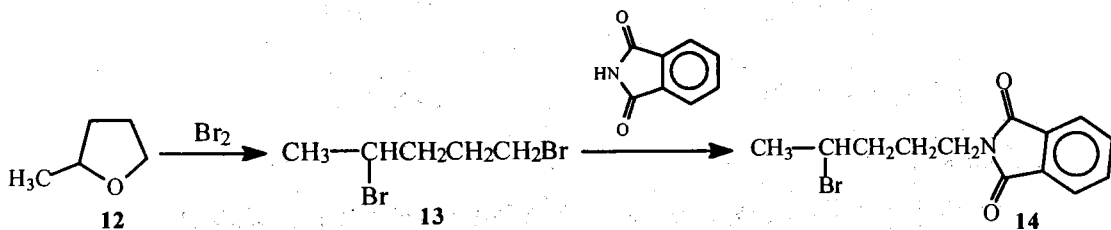
- Tổng hợp 6-methoxy-8-amino-quinolin (11)

Điều chế acrolein (7) từ glycerin (6) và acid sulfuric đặc. Sau đó cho 3-nitro-4-amino-anisol (8) tác dụng với acrolein trong nitrobenzen theo phương pháp đóng vòng Skraup. Sản phẩm đóng vòng (10) được khử với Fe trong acid HCl thu được amin 11.



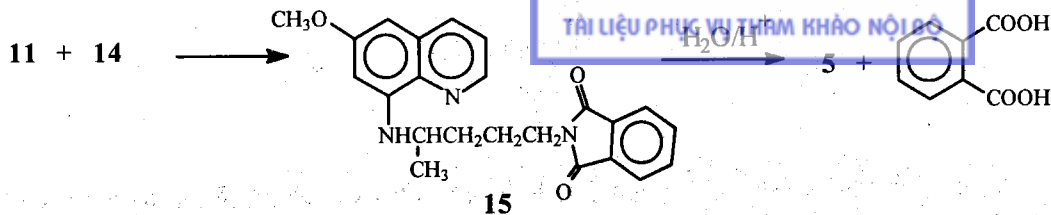
- Tổng hợp mạch nhánh 1-phthalylimino-4-brom-pentan (14)

Brom hóa 2-methyl-tetrahydrofuran (12) thu được dẫn chất dibrom 13. Sau đó cho dibrom 13 phản ứng với kali phthalimid thu được hợp chất 14.



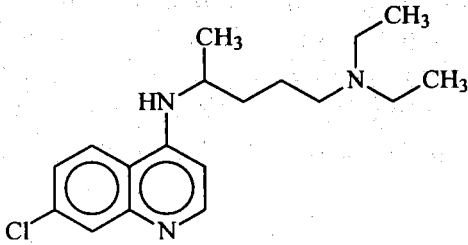
- Ngưng tụ và thủy phân tạo primaquin (5)

Ngưng tụ 14 với amin 11 trong toluen ở nhiệt độ sôi, thu được dẫn chất 15. Thủy phân dẫn chất này trong môi trường nước-acid cho primaquin (5).

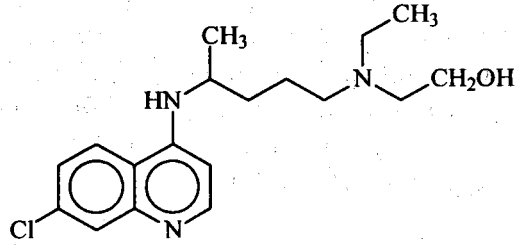


2.1.2.2. Dẫn chất 4-aminoquinolin

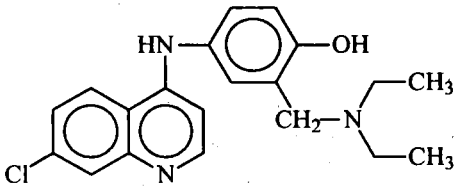
Nhóm này có các hợp chất đáng chú ý sau:



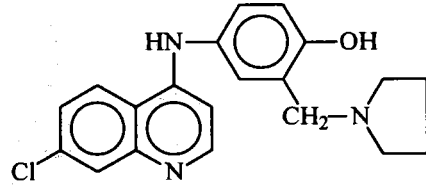
Cloroquin (16)



Hydroxycloquin (17)



Amodiaquin (18)

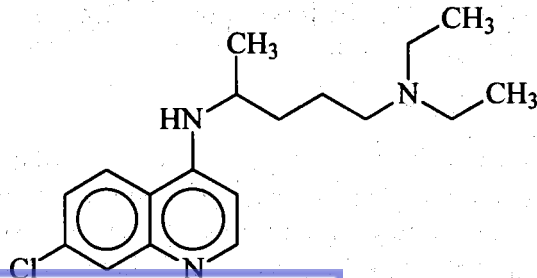


Amopyroquin (19)

Nhóm dẫn chất 4-aminoquinolin có tác dụng mạnh hơn quinin trong điều trị thể cấp tính do *P. vivax*. Tác dụng đặc biệt với sốt rét cấp tính do *P. malarie* gây ra.

+ Cloroquin (16)

- Biệt dược Nivaquin, Delagil...
- Tên khoa học: 7-Clor-4-(4-diethylamino-1-methylbutylamino)-quinolin.
- Công thức:



Cloroquin (16)

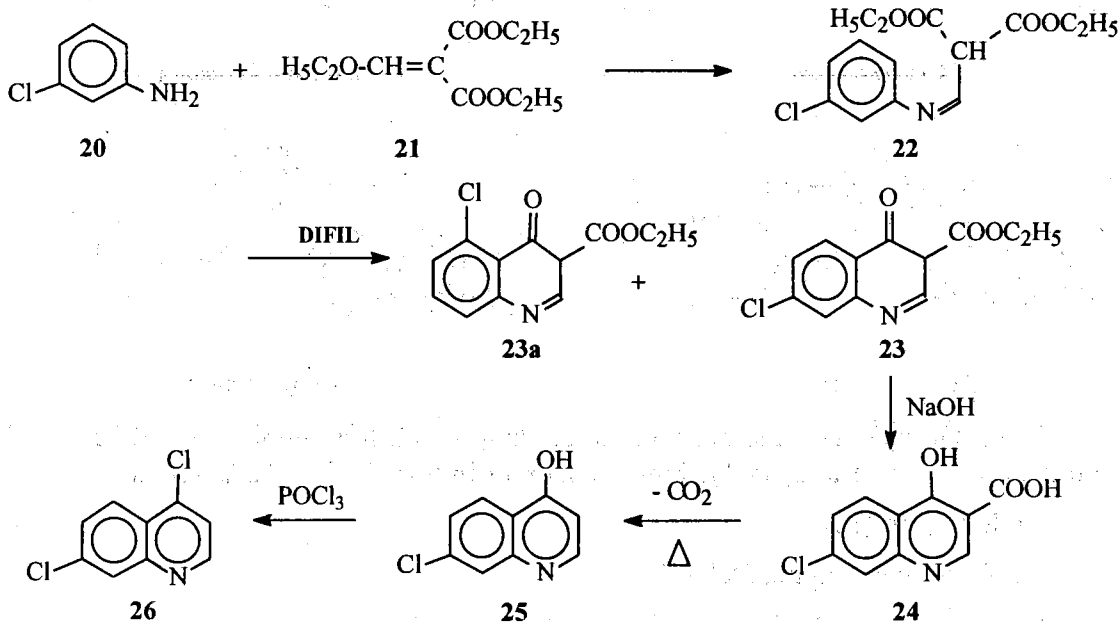
- Tính chất: muối diphosphat ở dạng tinh thể trắng, vị đắng, dễ tan trong nước.
- Công dụng: cloroquin có tác dụng trên thể vô tính ở chu kỳ tiền hồng cầu, hấp thu tốt nên cắt cơn sốt nhanh.

- Phương pháp tổng hợp: cloroquin (16) được các nhà hóa học Đức và Mỹ tổng hợp một cách độc lập vào năm 1934.

a. Tổng hợp 4,7-diclor-quinolin (26)

– Phương pháp H. R. Snyder:

Ngưng tụ *m*-clor-anilin (20) với diethyl ethoxymethylen-malonat (21) thu được base Schiff 22. Sau đó ngưng tụ đóng vòng hợp chất này dưới tác dụng của nhiệt độ trong diphenyl-metan (DIFIL) cho hỗn hợp hai đồng phân 23 và 23a. Tách hai đồng phân này bằng cách hòa tan hỗn hợp của chúng trong 4 phần pyridin, thêm 1 phần ethanol, để kết tinh 12 giờ ở 15°C. Hợp chất 23 kết tinh, được lọc và thủy phân với dung dịch NaOH 10% ở 90°C.

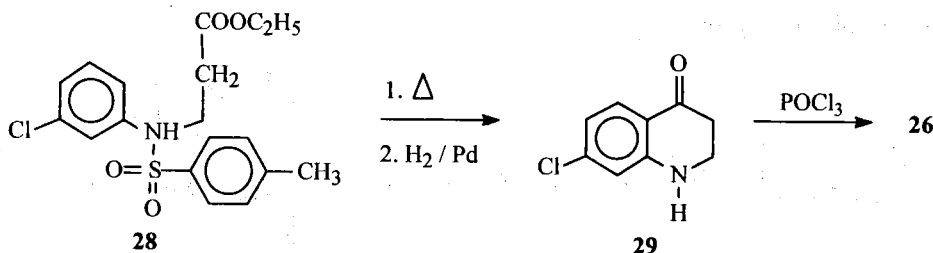
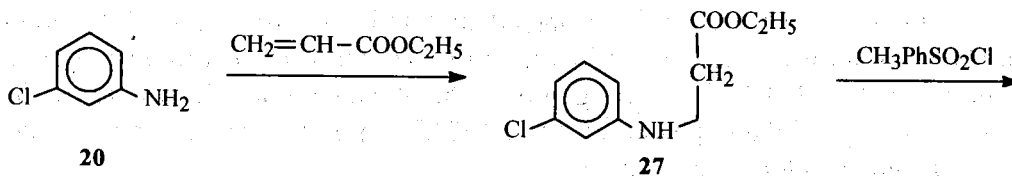


Acid 7-clor-4-hydroxy-quinolin-3-carboxylic (24) tạo thành được decarboxyl hóa bằng cách xử lý ở 195-240°C trong dung môi có nhiệt độ sôi cao, thu được 7-clor-4-hydroxy-quinolin (25). Sau đó cho hydroxy-quinolin 25 phản ứng với POCl₃ trong dicloroethan thu được 4,7-diclor-quinolin (26).

– Phương pháp W. S. Johnson:

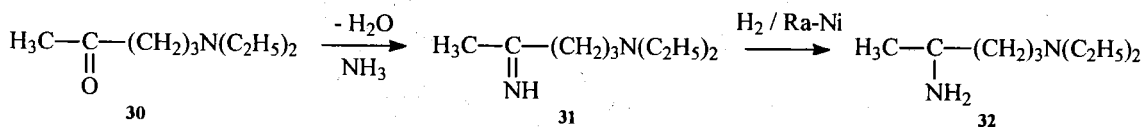
Phương pháp điều chế 4,7-diclor-quinolin (26) nêu trên có nhược điểm là khi ngưng tụ đóng vòng, luôn tạo thành hỗn hợp hai đồng phân không gian 7-clor và 5-clor-quinolon. Đồng phân 5-clor-quinolon không dùng, phải loại đi. Để khắc phục nhược điểm này, W. S. Johnson (1952) đã đưa ra phương pháp mới để tổng hợp 4,7-diclor-quinolin. Phương pháp này được thực hiện theo sơ đồ sau:

Cho *m*-clor-anilin (20) tác dụng với ester acrylat thu được ester 27. Hợp chất này phản ứng với *p*-toluen-sulfonylclorid tạo thành N-tosil 28. Ngưng tụ đóng vòng và hydro hoá loại nhóm tosil, sau đó xử lý với POCl₃ thu được 26.



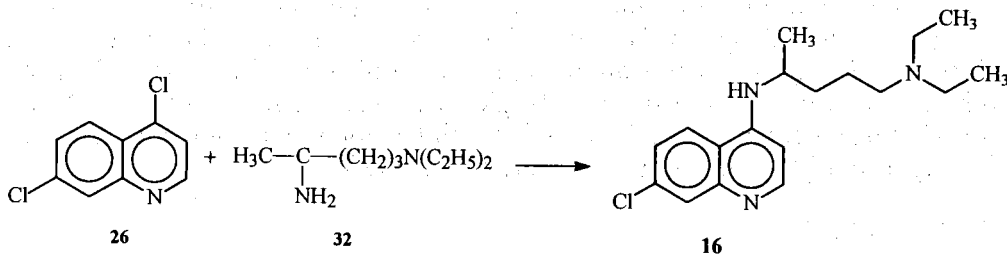
b. Tổng hợp mạch nhánh: 1-diethylamino-4-amino-pentan (32)

Ngưng tụ 1-diethylamino-4-oxo-pentan (30) với NH₃ tạo thành imin 31. Khử hoá imin 31 với khí hydro, xúc tác Ni-Raney trong dung môi ethanol thu được amin 32.



c. Ngưng tụ tạo cloroquin (16)

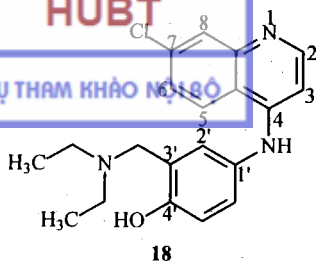
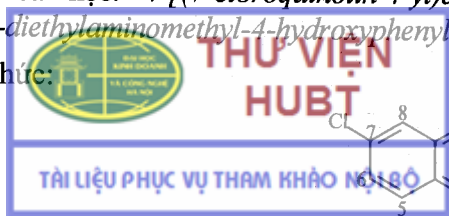
Ngưng tụ 4,7-diclor-quinolin (26) với amin 32 trong phenol nung chảy (135°C) thu được cloroquin (16):



2.1.2.3. Amodiaquin

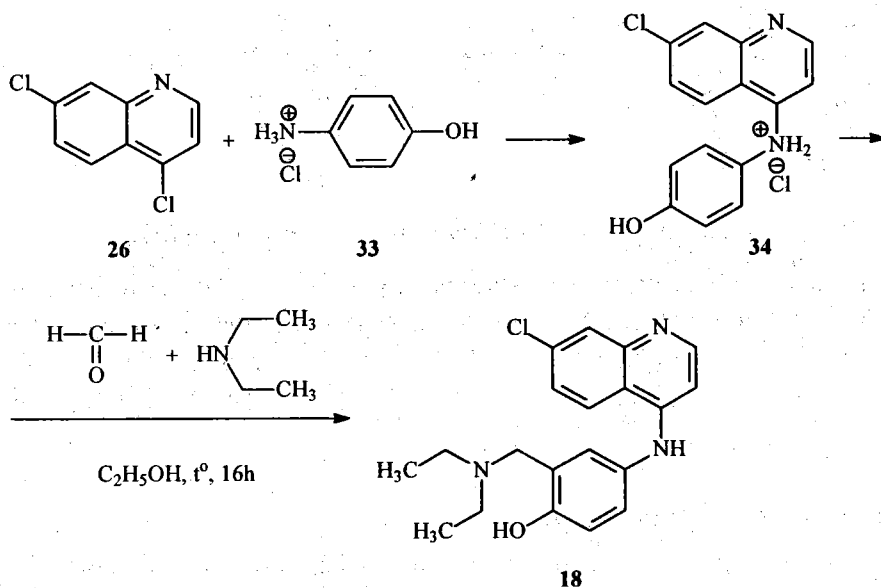
- Biệt dược: Flavonquin, Camoquin.
- Tên khoa học: 4-[(7-cloroquinolin-4-yl)amino]-2-[(diethylamino)methyl]phenol hoặc 7-clor-4-(3-diethylaminomethyl-4-hydroxyphenylamino)quinolin.

- Công thức:



- Tính chất: tinh thể kết tinh trong ethanol, nhiệt độ nóng chảy 208°C (kèm phân hủy). Dạng muối dihydroclorid hemihydrat: tinh thể màu vàng, kết tinh trong methanol, nhiệt độ nóng chảy 243°C, ít tan trong nước và alcol. Dạng muối dihydroclorid dihydrat: tinh thể màu vàng, vị đắng, phân hủy ở 150-160°C, tan trong nước, ít tan trong alcol, rất ít tan trong benzen, cloroform và ether.

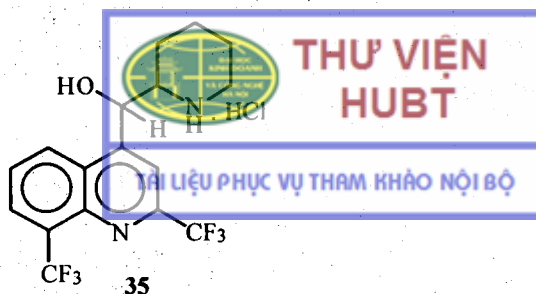
- Phương pháp tổng hợp:



Hòa tan *p*-aminophenol hydroclorid (33) trong nước, bổ sung 4,7-dichloroquinolin (26) và đun nóng, thu được tinh thể màu vàng. Sản phẩm 4-(4'-hydroxyanilino)-7-chloroquinolin (34) dưới dạng muối hydroclorid được kết tinh lại trong methanol ($t_{nc} > 300^{\circ}\text{C}$). 34 được xử lý với diethylamin và paraformaldehyd trong cồn tuyệt đối. Sau đó hỗn hợp được đun hồi lưu trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được xử lý với một lượng dư HCl trong ethanol, sau đó được kết tinh lại trong methanol. Tinh thể thu được là muối dihydroclorid hemihydrat nóng chảy ở 240-242°C.

2.1.2.4. Mefloquin (35)

- Biệt dược: Lariam
- Tên khoa học: 2-piperidyl-2,8-bis(trifluoromethyl)-4-quinolin-methanol..
- Công thức:



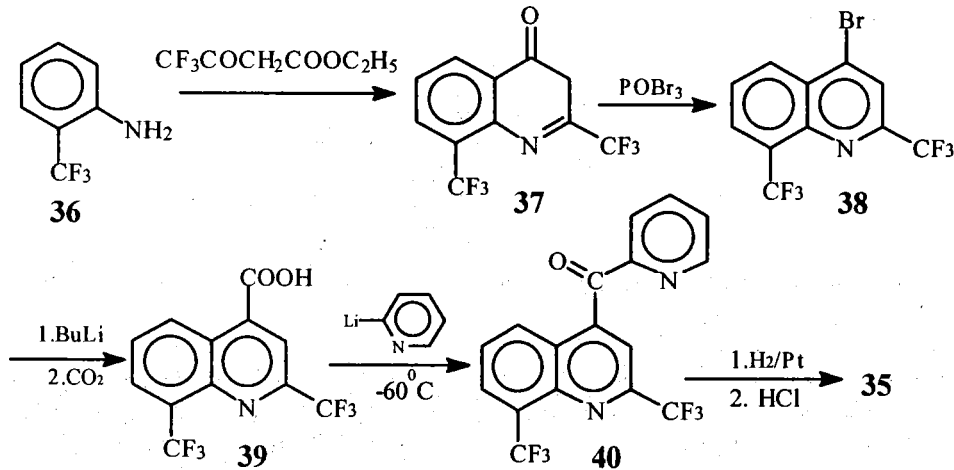
- Tính chất: dạng muối hydroclorid là bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, tan trong methanol. Nhiệt độ chảy: 260°C.

- Công dụng: việc đưa nguyên tử fluor vào mefloquin đã làm tăng hoạt tính sinh học và thời gian bán thải của phân tử này lên nhiều lần. Do thời gian bán thải khá dài (10-24 ngày) nên chỉ cần uống một lần cho cả đợt điều trị. Ngoài tác dụng cắt cơn sốt, có thể dùng với mục đích dự phòng, nhưng nên hạn chế vì mefloquin rất dễ bị kháng thuốc.

Liều dùng: người lớn 750 mg (3 viên) uống một lần.

- Phương pháp tổng hợp:

a. Phương pháp C. J. Ohnmacht:

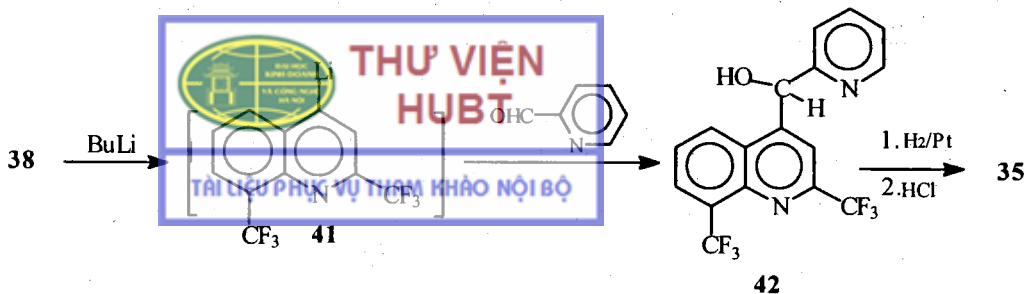


Nguyên liệu 4-quinolon **37** được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ 2-trifluormethyl-anilin (**36**) với 4-trifluor-acetylacetat ethyl trong acid polyphosphoric. Sau đó xử lý **37** với POBr_3 thu được dẫn chất brom **38**. Phản ứng của **38** với butyl-lithi trong tetrahydrofuran khan ở -70°C và sục khí CO_2 thu được acid **39**.

Acid **39** tác dụng với 2-lithi-pyridin ở -60°C tạo ra ceton **40**. Chất này được hydro hoá với xúc tác platin, sau đó tạo muối với HCl, thu được mefloquin hydroclorid (**35**).

b. Phương pháp G. Grethe:

Phản ứng của 2,8-bis-trifluormethyl-4-brom-quinolin (**38**) với butyl-lithi tạo dẫn xuất lithi **41**. Sau đó **41** được phản ứng ngay với pyridin-2-carboxaldehyd tạo thành alcol **42**. Cuối cùng là hydro hoá xúc tác và tạo muối với HCl.

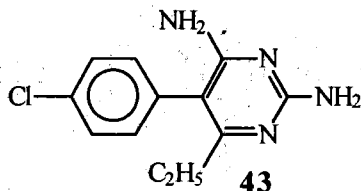


2.2. Các thuốc sốt rét nhóm guanidin và pyrimidin

Nhóm này gồm các hợp chất điển hình sau: Proguanil, cycloguanil, clorproguanil và pyrimethamin. Các thuốc nhóm này có cấu trúc khác hẳn với quinin. Cơ chế tác dụng là ức chế quá trình sinh tổng hợp tetrahydrofolat của kí sinh trùng sốt rét.

Pyrimethamin (43):

- Biệt dược: Daraprim, Cloridin, Tindarin, Malocid.
- Tên khoa học: 2,4-diamino-5-(*p*-clor-phenyl)-6-ethyl-pyrimidin.
- Công thức:



- Tính chất: bột tinh thể trắng, nhiệt độ chảy 233-234°C. Không tan trong nước, tan trong alcol, trong acid loãng.

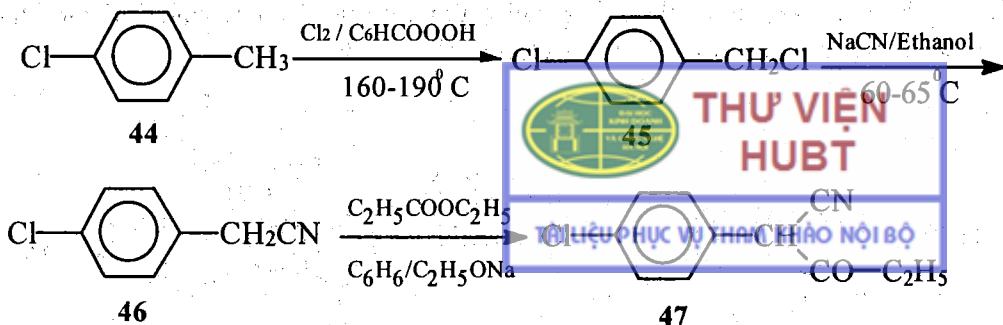
- Công dụng: tác dụng trên thể vô tính trong hồng cầu mạnh hơn proguanil. Có thể phối hợp với cloroquin và các sulfamid chậm để điều trị những trường hợp đã kháng cloroquin. Pyrimethamin hấp thu chậm (đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 24 giờ) nhưng thải trừ cũng rất chậm. Uống 1 liều có thể giữ nồng độ điều trị trong một tuần, vì vậy dùng dự phòng rất thích hợp.

Dạng dùng: viên 25mg.

Trong viên Fansidar có 25 mg pyrimethamin và 500 mg sulfadoxin.

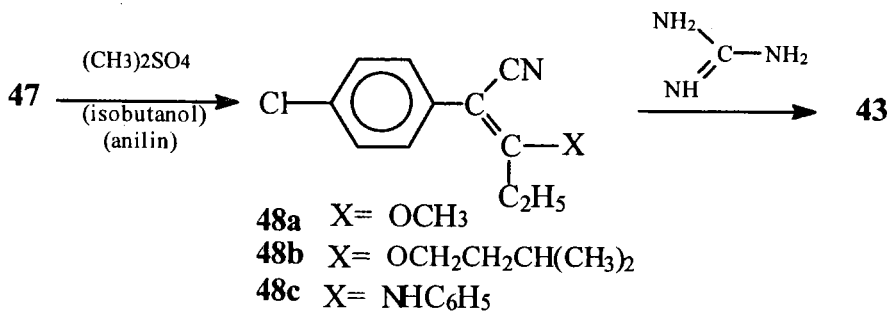
- Phương pháp tổng hợp:

Clor hóa *p*-clor-toluen (44) ở 160-190°C, xúc tác peroxyd-benzoyl hoặc ánh sáng thu được *p*-clor-benzylclorid (45). Hợp chất này phản ứng với natri-cyanid trong ethanol 75% ở 60-65°C thu được *p*-clorphenyl-acetonitril (46). Ngưng tụ 46 với ethyl-propionat tạo thành oxo-nitril 47.



Cho hợp chất 47 tác dụng với dimethylsulfat (isobutanol hay anilin) tạo thành các dẫn xuất acryl-nitril 48a, 48b và 48c tương ứng. Ngưng tụ đóng vòng các dẫn xuất

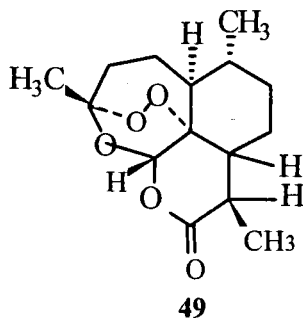
acryl-nitril này với guanidin thu được pyrimethamin (43). Trong đó phản ứng ngưng tụ 48a với guanidin cho hiệu suất tạo pyrimethamin tốt nhất.



2.3. Các thuốc sốt rét nhóm artemisinin

2.3.1. Artemisinin (49)

- Công thức:



- Tính chất: artemisinin là tinh thể trắng, vị đắng, không mùi. Điểm chảy 152-156°C. Tan trong CHCl₃, CH₂Cl₂, ít tan trong ethanol lạnh, tan trong ethanol nóng, không tan trong nước.

- Công dụng: artemisinin diệt thể vô tính trong hồng cầu, được sử dụng để cắt cơn sốt. Thuốc ít độc, hấp thụ nhanh, thời gian bán hủy ngắn. Artemisinin và các dẫn xuất của nó có thể dùng trị mọi thể sốt rét, đặc biệt là các loại đã kháng cloroquin và quinin. Thuốc có tác dụng cắt cơn sốt rét rất nhanh, nhưng nhược điểm là hay gây tái phát có thể do thải trừ quá nhanh.

- Phương pháp sản xuất:

Artemisinin chủ yếu được sản xuất bằng con đường chiết xuất từ cây thanh hao hoa vàng (*Artemisia annua*). Việc tổng hợp toàn phần artemisinin mới chỉ có ý nghĩa khoa học mà chưa áp dụng được trong sản xuất vì giá thành cao.

Quy trình chiết xuất artemisinin được tóm tắt như sau:

Lá cây thanh hao hoa vàng được phơi khô, xay nhỏ, chiết với xăng công nghiệp 2-3 lần (tỷ lệ giữa xăng dùng để chiết và lá thanh hao khoảng 3:1). Nhiệt độ chiết ở

45-50°C và thời gian chiết mỗi lần là 4-5 giờ. Dịch chiết được cất thu hồi dung môi ở áp suất thường, sau đó cô đặc ở áp suất giảm.

Dịch cô đặc để kết tinh ở 25-30°C từ 1-2 ngày đêm. Tinh thể thô lần sấp được lọc. Sản phẩm thô được hâm nóng lên 90-100°C để sấp chảy ra. Lọc và rửa với xăng nóng để loại sấp. Artemisinin thô được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong ethanol 96°, tẩy màu với than hoạt.

2.3.2. Một số dẫn xuất của artemisinin

Do những hạn chế của artemisinin về độ hoà tan trong nước, thời gian bán hủy, khả năng tái phát... nên các nhà khoa học đã tìm cách bán tổng hợp những dẫn chất mới có tác dụng tốt hơn. Trong đó, ba dẫn xuất của artemisinin đã được dùng làm thuốc là artesunat, arthemether và arteether.

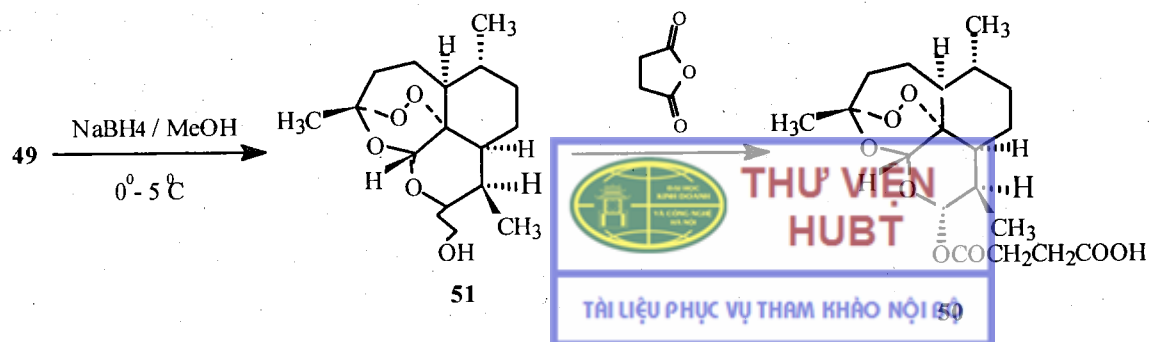
Artesunat có tác dụng mạnh hơn artemisinin 5,5 lần, hoà tan trong nước nên có thể bào chế cả dạng thuốc tiêm và thuốc viên. Arthemether và arteether có tác dụng mạnh hơn artemisinin khoảng 2,5 lần. Dùng ở dạng thuốc tiêm trong dầu, đặc biệt là cho các bệnh nhân bị hôn mê hoặc sốt nặng.

Quá trình nghiên cứu trên lâm sàng các dẫn chất của artemisinin, người ta thấy rằng tác dụng trị sốt rét chủ yếu do dihydroartemisinin (DHA), một sản phẩm chuyển hoá của các dẫn chất này. Chính vì vậy, thời gian gần đây, DHA cũng được đưa vào điều trị.

– Phương pháp bán tổng hợp:

– Artesunat (**50**):

Quá trình bán tổng hợp gồm hai giai đoạn: đầu tiên là khử hoá artemisinin **49** bằng NaBH₄ trong methanol ở 0-5°C thu được dihydroartemisinin (**51**). Sau đó hợp chất này được phản ứng với anhydrid succinic trong dicloromethan, xúc tác pyridin hoặc 4-dimethylamino-pyridin tạo thành artesunat **50**.

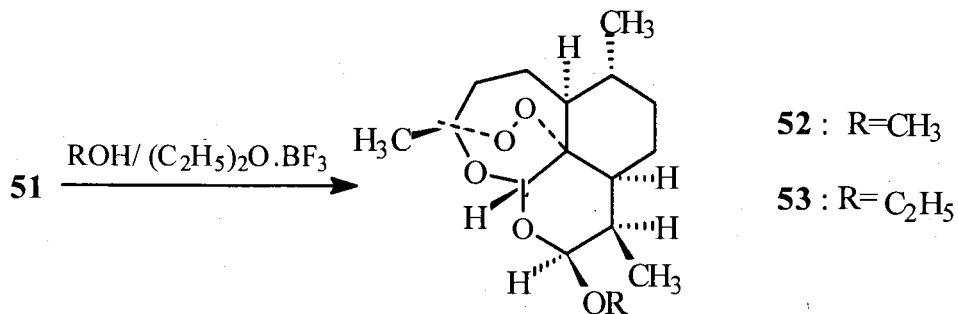


– Artemether (**52**) và Arteether (**53**):

Artemether và arteether đều là đồng phân β.

Bán tổng hợp các dẫn chất này chủ yếu bằng phản ứng ether hoá dihydroartemisinin (**51**) ở nhiệt độ phòng với alcohol tương ứng, xúc tác trifluor-boroetherat.

Sơ đồ tổng hợp như sau:



2.4. Các thuốc sốt rét nhóm sulfamid và kháng sinh

Một số sulfamid có tác dụng chữa sốt rét. Do tác dụng yếu, nên thường kết hợp với thuốc chống sốt khác nhằm làm giảm khả năng kháng thuốc và kéo dài thời gian tác dụng. Các sulfamid được sử dụng để trị sốt rét như sulfadoxin, sulfadiazin, sulfalen, sulfamethoxypyridazin.

Tương tự như sulfamid, một số kháng sinh được dùng phối hợp để điều trị sốt rét như tetracyclin, doxycyclin, minocyclin.

Biệt dược fansidar là sự kết hợp của pyrimetamin với sulfadoxin. Biệt dược metakelfin là sự kết hợp pyrimethamin với sulfalen.



THUỐC TRỊ GIUN SÁN

TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Nêu được một số nét đại cương về bệnh giun sán.*
2. *Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp tổng hợp các thuốc trị giun sán: piperazin, levamisol, mebendazol, praziquantel, diethyl carbamazin, albendazol và niclosamid.*

1. ĐẠI CƯƠNG

Giun sán là bệnh phổ biến ở những nước kém phát triển, đặc biệt ở vùng nhiệt đới nóng ẩm. Do vệ sinh ăn uống chưa tốt, nguồn nước uống chưa sạch nên số người mắc bệnh giun sán ở những nước này chiếm một tỷ lệ lớn.

Giun sán vào cơ thể gây đau bụng, rối loạn tiêu hoá, táo bón, thiếu máu, rối loạn thần kinh, dị ứng, viêm tắc ruột v.v... Vì thế, việc tìm các thuốc tẩy giun có hiệu quả đã được tiến hành từ rất lâu và liên tục. Cơ chế tác dụng của các thuốc điều trị giun sán chưa thật rõ ràng. Chúng có thể làm liệt cơ, hoặc phá hủy cơ thể kí sinh trùng. Sinh học của giun sán gần giống loại có xương sống, do đó thuốc trừ giun sán có thể gây ngộ độc cho con người.

Một thuốc trị giun sán tốt phải có:

- Chỉ số trị liệu lớn.
- Rẻ tiền, dễ điều chế và điều chế được từ những nguyên liệu công nghiệp.
- Dễ dùng, ít tác dụng phụ và không phải có chế độ đặc biệt khi sử dụng.
- Có tác dụng với nhiều loại giun sán một lúc.
- Bền vững về mặt hóa học.

2. CÁC THUỐC TRỊ GIUN SÁN

2.1. Piperazin (1)

- Biệt dược: antivermin, antepar, vermoxyl.
- Thuốc có tác dụng làm liệt cơ giun. Rất ít độc với cơ thể.
- Dạng dùng: Viên nén 0,30-0,50g (muối adipat)

Lọ 30-60ml siro 5ml/50mg (muối citrat)



- Liều dùng: 3g/ngày, dùng 3-5 ngày. Không cần uống thuốc tẩy.
- Phương pháp tổng hợp:

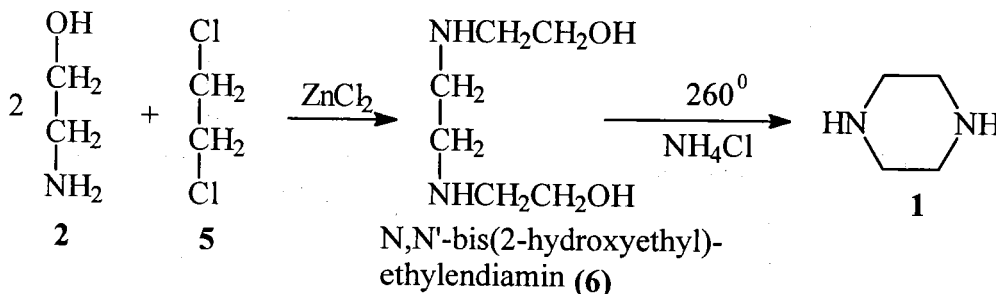
Tổng hợp piperazin (1) được thực hiện theo 3 phương pháp sau:

a. *Đóng vòng ethanolamin và các dẫn xuất của nó*

Phản ứng thực hiện ở 250-290°C, có mặt amoni clorid, amoni phosphat hoặc trong dung môi hữu cơ.

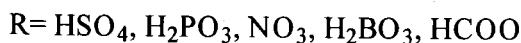
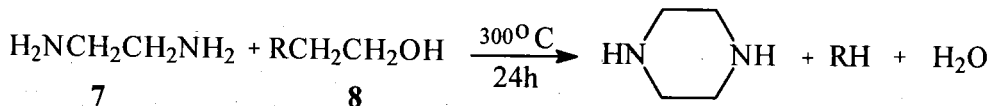
b. *Ngưng tụ ethanolamin (2) với dicloroethan*

Phản ứng ngưng tụ thực hiện ở 200-300°C, xúc tác ZnCl₂ (Patent Balan 1958):



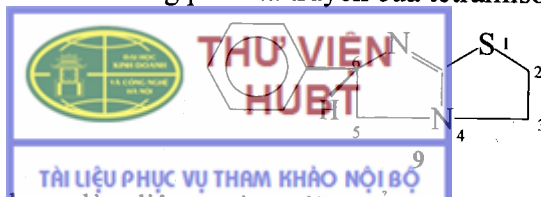
c. *Ngưng tụ ethylenđiamin với monoester của ethylenglycol*

Ethylenđiamin (7) được ngưng tụ với các monoester của ethylenglycol và acid vô cơ (8) ở 300°C trong 24 giờ, xúc tác NH₄Cl, ZnCl₂, FeCl₂. Cần phải pha loãng khối phản ứng bằng bột talc để tránh than hóa. Hiệu suất 40-50%.



2.2. Levamisol (9)

- Biệt dược: Ascaridil, Decaris, Hacaris, Vinacor.
- Tên khoa học: (-)-6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol.
- Công thức: Là đồng phân tả truyền của tetramisol.

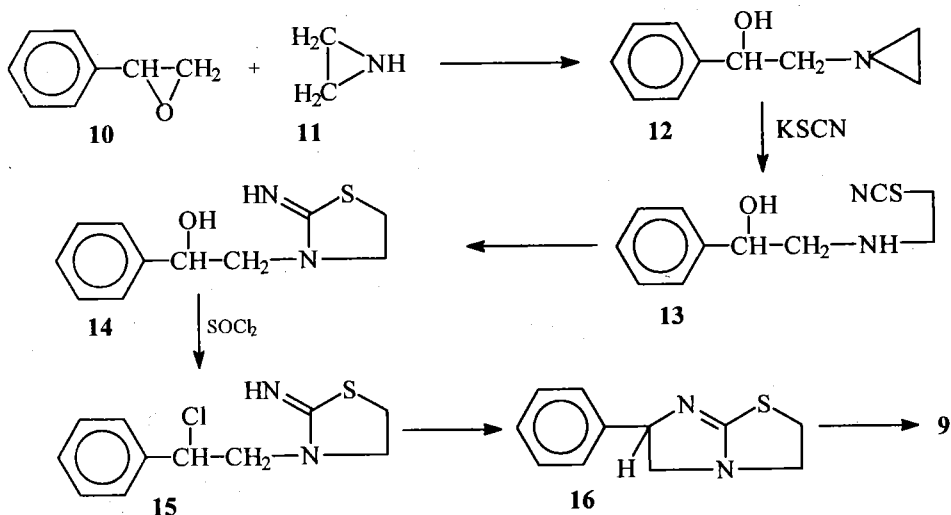


- Công dụng: làm liệt cơ giun, dùng tẩy giun đũa và giun móc. Thuốc gây một số tác dụng không mong muốn trên thân kinh trung ương như rối loạn tâm thần, nói ngọng, động tác bất thường, giảm bạch cầu và có thể gây tử vong... Hiện nay không còn dùng để tẩy giun mà dùng làm thuốc tăng cường miễn dịch ở liều thấp.

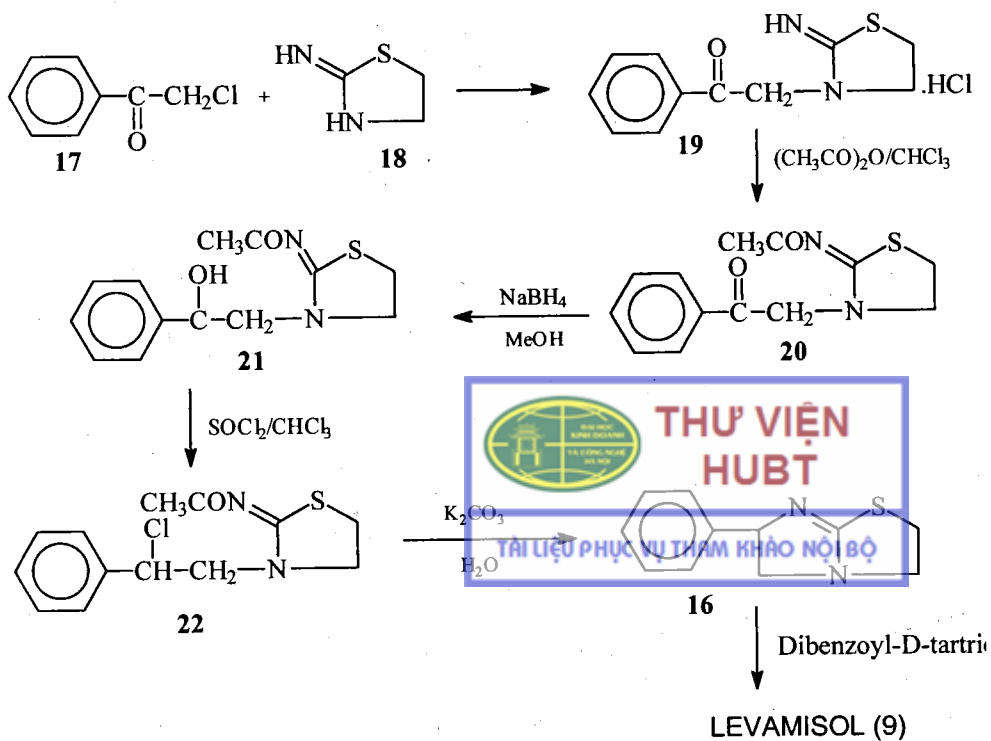
- Tổng hợp levamisol:

a. Từ styren-oxyd và ethylenimin

Phản ứng của styren-oxyd (10) với ethylenimin (11) thu được alcol (12). Xử lí 12 với kalisulfocyanat, vòng ethylenimin bị mở tạo thành dẫn chất 13. Đóng vòng 13 trong alcol thu được dẫn chất của 2-imino-thiazolidin 14. Nhóm -OH của 14 được thế bằng Cl nhờ tác nhân thionylchlorid. Cuối cùng là phản ứng ngưng tụ loại HCl tạo vòng imidazol của tetramizol (16), tách các đồng phân quang học thu được levamisol (9).



b. Từ cloracetophenon và 2-iminothiazolidin



Phản ứng của cloracetophenon (17) và 2-iminothiazolidin (18) trong cloroform thu được 19. Acyl hóa nhóm -NH của 19 với anhydrid acetic thu được dẫn chất N-acyl 20. Khử hóa 20 bằng NaBH₄ trong methanol tạo thành 2-N-acetylimino-3-(2-phenyl-2-hydroxy)-ethyl-thiazolidin (21). Sau đó thế nhóm -OH của 21 bằng -Cl với tác nhân thionylchlorid trong CHCl₃ thu được dẫn chất clor 22.

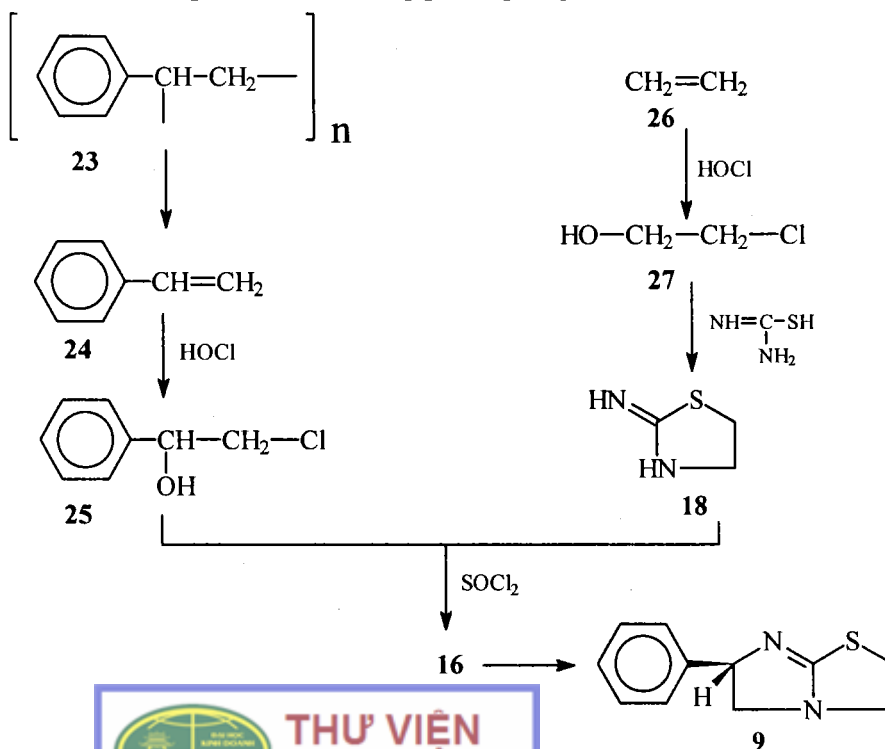
Phản ứng tạo vòng imidazol của 22 trong môi trường nước có mặt K₂CO₃ cho tetramizol (16). Sản phẩm này được tách riêng các đồng phân quang học nhờ dibenzoyl-tartric thu được levamisol (9).

c. Từ polystyren và ethylen

– Cắt polystyren (23) với acid sulfuric đặc thu được styren (24). Phản ứng của styren với hypoclorit tạo thành dẫn chất clorhydrin 25.

– Ethylen (26) được xử lí với hypoclorit cho ethylenclorhydrin (27). Nung tụ 27 với thioure tạo thành 2-iminothiazolidin (18).

– Thế nhóm -OH của 25 bằng -Cl với SOCl₂ sau đó nung tụ với 18 thu được tetramisol 16. Cuối cùng là tách các đồng phân quang học để phân riêng levamisol.

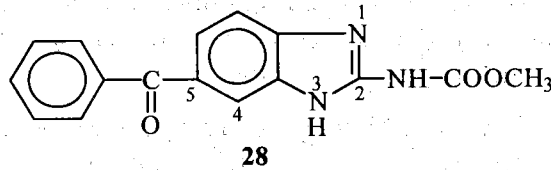


2.3. Mebendazol (28)

- Biệt dược: Vermox, Novemol, Panchol.
- Tên khoa học: Methyl 5-benzoyl-2-benzimidazol-carbamat



– Công thức:



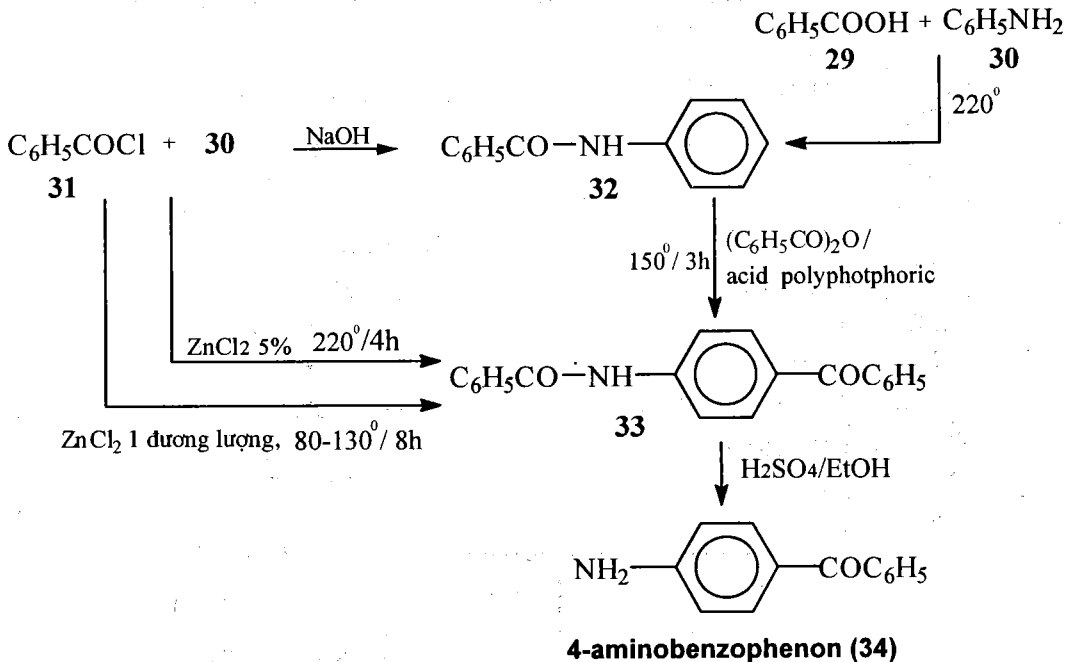
Có tác dụng với nhiều loại giun, dùng tẩy giun đũa, giun móc, giun tóc, giun kim, giun lươn, giun xoắn. Cơ chế tác dụng là ức chế sự đồng hóa glucose ở giun gây thiếu hụt ATP và làm giun chết dần.

Tổng hợp mebendazol:

– Gồm 4 giai đoạn:

a. Điều chế 4-amino-benzophenon (34)

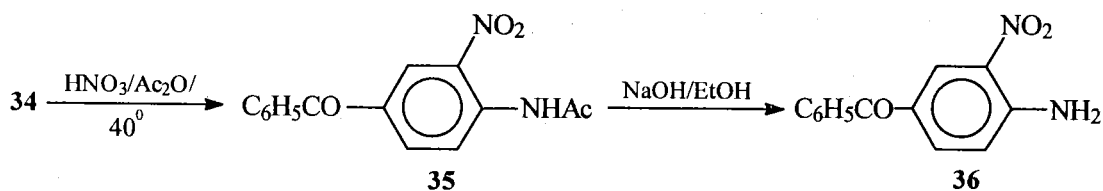
Sơ đồ phản ứng như sau:



Đầu tiên là bảo vệ nhóm amin của anilin bằng phản ứng amid hóa. Amid 32 thu được khi cho acid benzoic (29) hoặc benzoylclorid (31) phản ứng với anilin (30). Sau đó nó được thế nhóm benzoyl vào vị trí para bằng phản ứng với anhydrid benzoic trong acid polyphosphoric ở 150°C trong 3 giờ. Thủy phân hợp chất 33 với acid trong alcol thu được 4-amino-benzophenon (34).

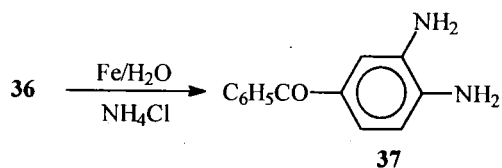
b. Điều chế 3-nitro-4-amino-benzophenon (36)

Nitro hóa benzophenon (34) bằng acylnitrat ở 40°C thu được dẫn chất 3-nitro (35). Thủy phân 35 loại nhóm acyl tạo thành 3-nitro-4-amino-benzophenon (36).



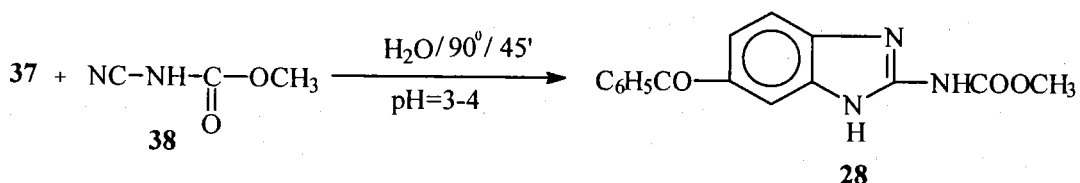
c. Khử hóa tạo 3,4-diamino-benzophenon (37)

Dẫn chất nitro 36 được khử hóa với Fe trong môi trường nước, xúc tác NH₄Cl thu được diamin 37.



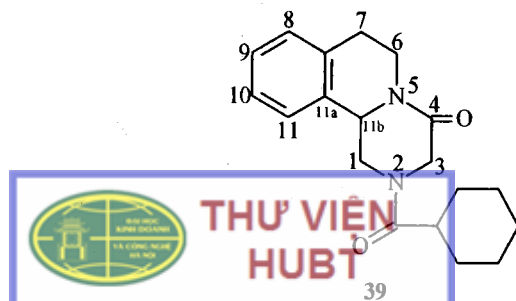
d. Đóng vòng tạo mebendazol (28)

Diamin 37 được phản ứng với cyan-formamiat methyl (38) trong môi trường nước (pH=3-4), nhiệt độ 90°C trong 45 phút thu được mebendazol (28).



2.4. Praziquantel (39)

- Biệt dược: Biltricide, Droncit, Cesol.
- Tên khoa học: 2-(Cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino[2,1-a]isoquinolin-4-on
- Công thức :



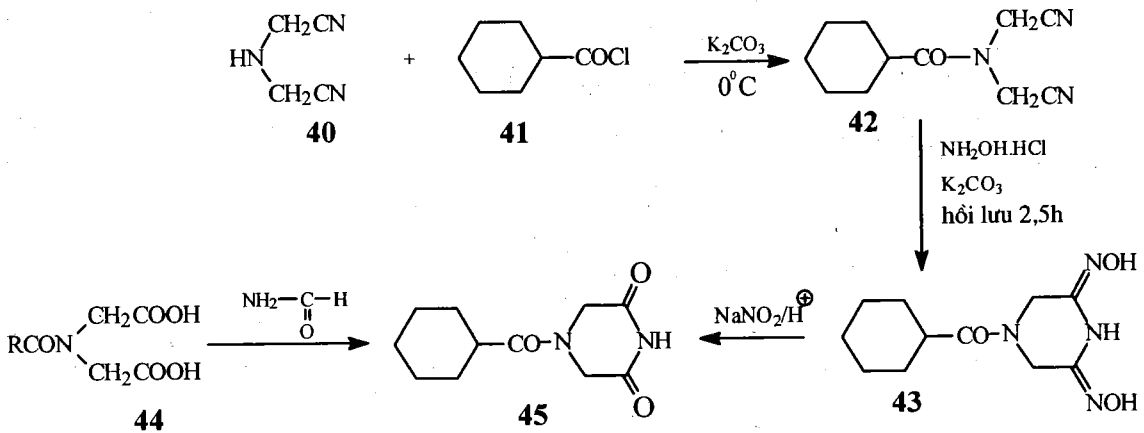
- Tính chất: tinh thể màu trắng, nhiệt độ nóng chảy: 136-138°C. Độ tan (g/100ml): ethanol 9,7; cloroform 56,7; nước 0,04.

- Công dụng: là loại thuốc giun sán mới nhất, trị tất cả các loại giun, sán. Đặc trị với sán lá phổi, sán gan, ấu trùng sán lợn, sán não.

- Liều dùng duy nhất: 10mg/kg trọng lượng cơ thể.

- Tổng hợp praziquantel:

a. Điều chế 4-(cyclohexyl-carbonyl)-2,6-dioxo-piperazin (45)

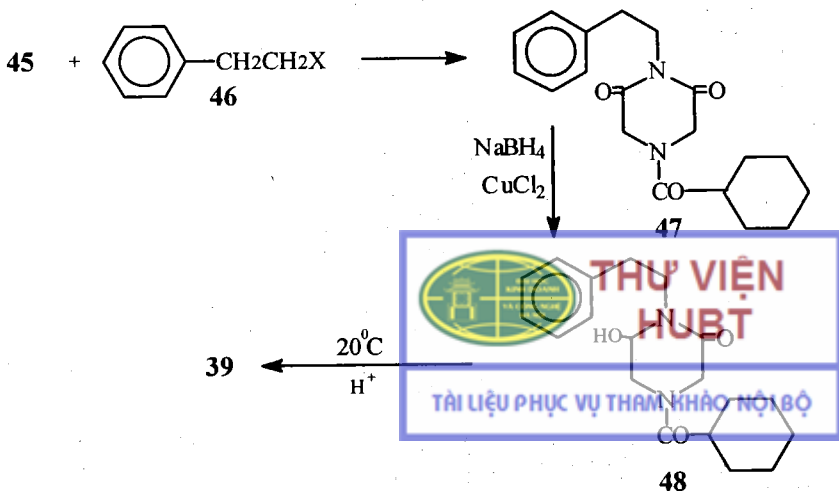


Iminodiacetonitril (40) được ngưng tụ với cyclohexyl-carbonyl-chlorid (41) có mặt K_2CO_3 thu được amid 42. Hồi lưu 42 với hydroxylamin clorhydrat xúc tác K_2CO_3 tạo thành N-oxim 43. Xử lí 43 với $NaNO_2$ trong môi trường acid thu được 4-(cyclohexyl-carbonyl)-2,6-dioxo-piperazin (45).

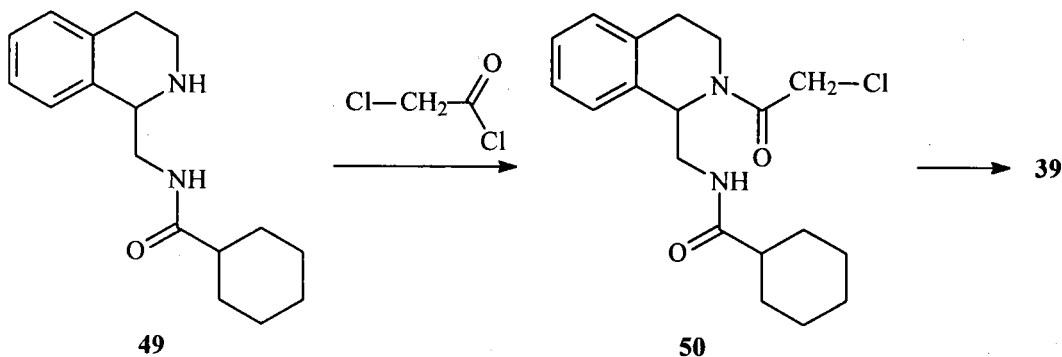
Hợp chất 45 còn có thể được tổng hợp từ 42 theo cách khác như sau: thủy phân 42 thu được diacetic 44. Sau đó ngưng tụ 44 với formamid tạo thành 45.

b. Đóng vòng tạo praziquantel (39)

Ngưng tụ 45 với phenylethylhalogenid (46) thu được hợp chất 47. Khử hóa 47 với $NaBH_4$, xúc tác $CuCl_2$ thu được 48. Thực hiện phản ứng đóng vòng loại nước hợp chất 48 ở $20^\circ C$, xúc tác acid tạo thành praziquantel (39).



Praziquantel còn được tổng hợp theo phương pháp khác theo sơ đồ dưới đây:

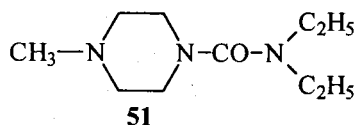


Từ nguyên liệu ban đầu là *N*-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-methyl)-carboxamid (49), acyl hóa với monoclor-acetylclorid thu được dẫn chất clor 50. Đông vòng hợp chất 50 có mặt base mạnh thu được praziquantel (39).

2.5. Diethyl carbamazin (51)

- Diethyl carbamazin là dẫn chất duy nhất của piperazin được đưa vào điều trị.
- Biệt dược : Carbilazine; Caricide; Spatonin.
- Dạng muối citrat: Banocide; Dirocide; Franocide; Hetrazan; Longicid.
- Tên khoa học: *1-Diethyl-carbamoyl-4-methyl-piperazin*

Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, tan trong nước và cồn, không tan trong benzen, ether, cloroform, aceton.

- Công dụng: trị giun chỉ, uống sẽ làm mất nhanh ấu trùng giun chỉ ở máu ngoại vi, có tác dụng với giun đũa. Thuốc phá hủy hàng loạt ấu trùng giun chỉ trong máu, giải phóng đột ngột một lượng lớn protein ngoại lai, do đó 90% gây sốt, nhức đầu, buồn nôn... Nên dùng kèm theo thuốc kháng histamin.

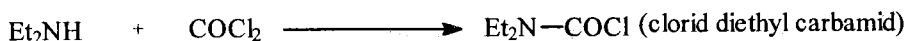
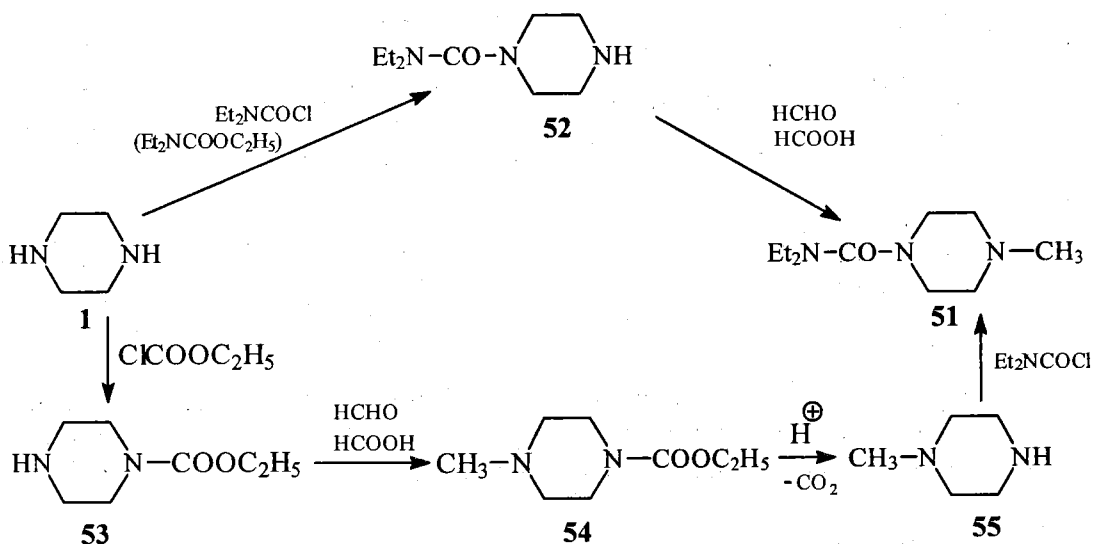
- Phương pháp tổng hợp:

Diethyl-carbamazin được điều chế bởi S. Kushner (1948) bằng hai cách theo sơ đồ phản ứng sau:

Từ piperazin (1) tạo carboxamid (52) bằng clorid-diethylcarbamid, sau đó tạo nhóm methyl ở vị trí 1 với hỗn hợp formaldehyd-acid formic để thu được diethyl carbamazin (51).

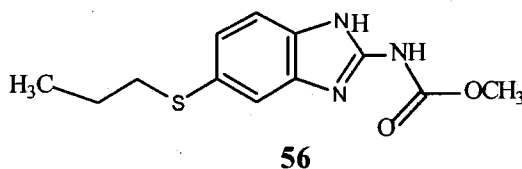
Cách thứ hai là bảo vệ một nhóm NH bằng ethylclorocarbonat và methyl hóa trước, sau đó mới loại nhóm bảo vệ và tạo carboxamid.

Nguyên liệu clorid-diethyl-carbamid được tổng hợp từ diethylamin và photgen.



2.6. Albendazol (56)

- Biệt dược: Albenza, Eskazole, Proftril, Valbazen, Zentel.
- Tên khoa học: *Methyl N-[5-(propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate*.
- Công thức:

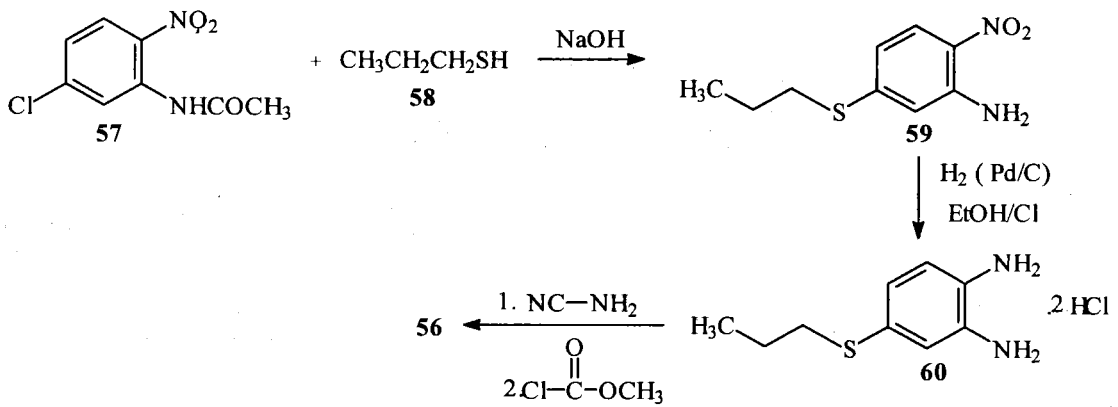


- Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc không màu. Tan trong acid formic, tan ít trong dicloromethan. Không tan trong nước và ethanol. Nhiệt độ nóng chảy 208-210°C.

- Công dụng: dùng điều trị bệnh nhiễm nhiều loại giun: giun đũa, giun móc, giun tóc, giun kim. Người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên uống 1 liều duy nhất 400mg. Trẻ em dưới 2 tuổi uống 1 liều 200mg. Để tẩy giun lợn, sản lợn, sản bò: người lớn và trẻ em từ 2 tuổi trở lên uống 400mg/ngày x 3 ngày. Trẻ em dưới 2 tuổi uống 200mg/ngày x 3 ngày. Dạng viên nén 200mg, 400mg; hỗn dịch uống 100mg/5ml.

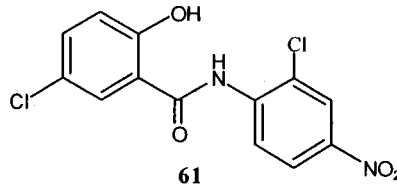
- Phương pháp tổng hợp:

Ngưng tụ 5-clor-2-nitroacetanilid (57) với propylmercaptan (58) trong dung dịch nước, có mặt NaOH thu được thioether 59. Khử hoá nhóm nitro của 59 bằng H₂ xúc tác Pd/C trong ethanol có mặt HCl khí tạo thành muối HCl của phenylendiamin 60. Đóng vòng diamin 60 với cyanamid, sau đó ngưng tụ ngay với methyl clorocarbonat tạo thành benzimidazol 56.



2.7. Niclosamid

- Biệt dược: Cestocide, Niclocide, Yomesan...
- Tên khoa học: 5-Chlor-N-(2-chlor-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamid (61).
- Công thức:

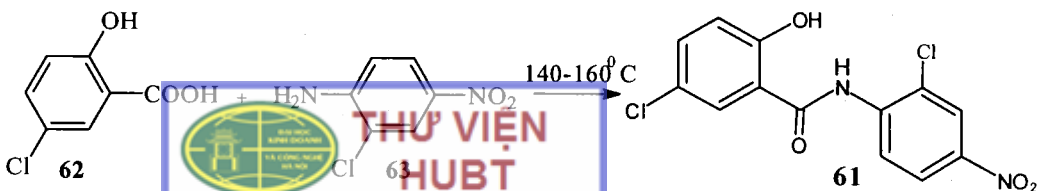


- Tính chất: bột kết tinh vàng nhạt. Tan trong aceton, tan ít trong ethanol, cloroform, hầu như không tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy 225-230°C.

- Công dụng: dùng điều trị bệnh nhiễm nhiều loại sán: sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*Taenia solium*), sán cá (*Diphyllobothrium latum*), sán dải lùn (*Hymenolepis nana*).

Tẩy sán lợn, sán bò, sán cá: người lớn và trẻ em từ 8 tuổi trở lên uống 1g x 2 lần cách nhau 1 giờ vào buổi sáng lúc đói. Trẻ em từ 2-7 tuổi liều 2 viên/ngày, dưới 2 tuổi liều 1viên/ngày. Dạng viên nén 500mg.

- Phương pháp tổng hợp:



Phản ứng tạo amid giữa acid 5-chlor-salixylic (62) với 2-chlor-4-nitroanilin (63) trong dung môi xylene, có mặt PCl_3 thu được niclosamid 61. Sản phẩm được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong ethanol.

Chương 11

THUỐC CHỮA LỊ AMIP

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được đại cương về bệnh lỵ amip và phân loại các thuốc chữa lỵ amip.
2. Nêu được công dụng và mô tả được phương pháp tổng hợp các thuốc chữa lỵ amip nhóm emetin, nhóm 8-hydroxy-quinolin, nhóm 4-amino-quinolin, nhóm dicloracetamid, nhóm nitro-imidazol.
3. Phân tích được vai trò của nhóm các kháng sinh trong điều trị lỵ amip.

1. ĐẠI CƯƠNG

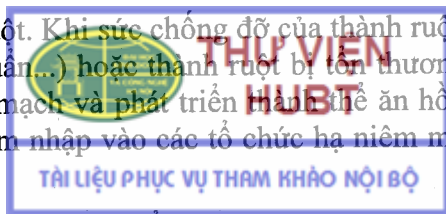
Lỵ amip là bệnh do *Entamoeba histolítica* gây ra. Amip là động vật đơn bào (Protozoa), thuộc lớp chân giả (Rhizopoda). *Entamoeba histolítica* xâm nhập vào ruột gây nên những tổn thương ở ruột như viêm, loét và chảy máu niêm mạc ruột. Bệnh nhân bị lỵ amip cấp tính có những triệu chứng như đau bụng, đi ngoài nhiều lần, phân có lẫn máu và chất nhầy. Triệu chứng này tương tự như khi nhiễm lỵ trực khuẩn (*Shigella*) nhưng ít dồn dập hơn và không sốt.

Amip từ lòng ruột có thể theo máu đến các bộ phận khác của cơ thể, thường gặp nhất là amip gan, ngoài ra amip cũng có thể chui sâu vào thành ruột và cư trú tại đó.

Amip tồn tại trong cơ thể người ở hai dạng: thể hoạt động và thể kén (có vỏ bọc). Thể hoạt động có hai loại: thể ăn hồng cầu gây bệnh (magna) và tiểu thể chưa ăn hồng cầu, chưa gây bệnh (minuta). Thể kén không gây bệnh, nhưng là mầm truyền bệnh rất nguy hiểm. Khi bào nang (kén) lọt vào đường tiêu hóa người do ăn, uống..., dưới ảnh hưởng của pH và dịch tiêu hóa, nó thoát kén ở ruột non thành nhiều amip nhỏ ở thể hoạt động (tiểu thể).

Tiểu thể sống trên mặt niêm mạc ruột. Khi sức chống đỡ của thành ruột bị yếu (do cảm lạnh, nhiễm độc thức ăn, nhiễm khuẩn...) hoặc thành ruột bị tổn thương, amip tiết men phá hủy niêm mạc, phá thành mao mạch và phát triển thành thể ăn hồng cầu, gây chảy máu niêm mạc ruột. Sau đó, nó thâm nhập vào các tổ chức hạ niêm mạc gây loét, áp xe, đôi khi làm thủng ruột.

Amip theo máu xâm nhập vào gan hoặc các tổ chức khác như não, phổi gây áp xe gan, áp xe phổi, áp xe não. Ở những nơi đó nó sinh sản bằng cách phân chia trực tiếp. Một số amip ở thành ruột vẫn ở dạng tiểu thể, chuyển thành bào nang rồi theo phân ra ngoài.



Bệnh amip có nhiều ở Châu Phi, Châu Á. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh từ 3-6%. Các thuốc amip có thể được phân chia theo mục đích điều trị hoặc cấu trúc hóa học.

+ Theo mục đích điều trị: được chia thành ba nhóm:

- Thuốc diệt amip trong lòng ruột:

Gồm có: các dẫn xuất của dicloracetamid (clobetamid, clefamid, diloxamid), các dẫn xuất của 8-hydroxyquinolin (enteroseptol, diiodoquin, broxyquinolin...), metronidazol, một số kháng sinh (monomycin, tetracyclin).

- Các thuốc diệt amip cư trú ngoài ruột:

Gồm có: cloroquin, metronidazol, emetin, dehydroemetin.

- Các thuốc diệt amip ở dạng kén:

Bao gồm: metronidazol, diloxamid, các dẫn xuất arsen hóa trị 5: stovason, cacbason (hiện nay hầu như không được dùng).

- Theo cấu trúc hóa học:

+ Emetin và dẫn chất

+ Các dẫn xuất của 8-hydroxyquinolin,

+ Các dẫn xuất của 4-aminoquinolin,

+ Các dẫn xuất của dicloracetamid,

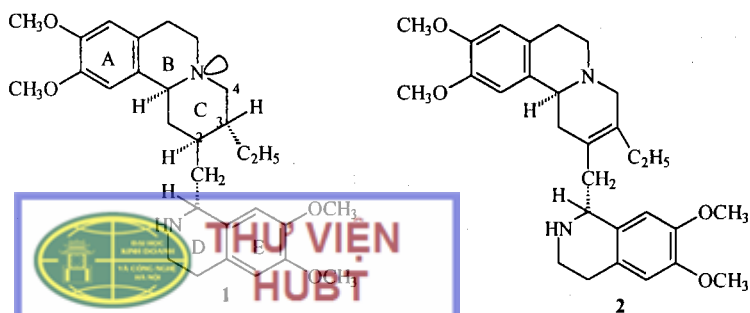
+ Các dẫn xuất của nitro-imidazol,

+ Nhóm các kháng sinh.

2. CÁC THUỐC CHỮA LY AMIP

2.1. Nhóm emetin và dẫn chất

Nhóm này gồm emetin (1) và dehydroemetin (2). Emetin là alcaloid nhân benzoquinolizin, được chiết từ *Uragoga ipecacuanha* và *Psychotria ipecacuanha* họ Rubiaceae.



Từ giữa thế kỷ XVII người ta đã biết điều trị bệnh tả chảy bằng rễ cây *Psychotria ipecacuanha*. Đến đầu thế kỷ XX tác dụng diệt amip của dịch chiết rễ cây này trên *in vitro* mới được chứng minh. Việc phân lập, xác định cấu trúc hóa học của emetin và tổng hợp toàn phần hợp chất này được thực hiện trong những năm giữa thế kỷ XX.

Dehydroemetin là sản phẩm tổng hợp hóa học, tác dụng chữa lỵ giống như emetin. Nhưng do độc tính thấp hơn, ít gây tác dụng phụ, nên hiện nay được dùng thay thế emetin. Emetin và dehydroemetin đều sử dụng ở dạng thuốc tiêm.

Emetin là bột vô định hình màu trắng, điểm chảy 74°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50^{\circ}$ ($c = 2$ trong CHCl_3). Muối dihydroclorid dạng hình kim. Điểm chảy: $235\text{-}255^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11^{\circ}$ ($c = 1$).

(-) 2,3-Dehydroemetin base có điểm chảy $94\text{-}96^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -183^{\circ}$. Dạng muối (\pm)2,3-dehydroemetin hydroclorid có điểm chảy 235°C .

Cơ chế tác dụng của hai alcaloid đều là ức chế quá trình sinh tổng hợp protein trong cơ thể ký sinh trùng amip. Emetin và dehydroemetin được sử dụng trong điều trị lỵ amip ở ruột và gan. Tuy nhiên, chúng tác dụng yếu với amip trong lòng ruột vì dạng dùng là tiêm. Điều trị amip gan thường phối hợp với cloroquin. Emetin và dehydroemetin không tác dụng với amip ở thể kén.

Độc tính: chủ yếu với tim và tuần hoàn, gây rối loạn điện tâm đồ, mỏi cơ. Để giảm hiện tượng này nên uống kèm với vitamin B_1 và strychnin.

Chống chỉ định: với người có bệnh tim, thận, phụ nữ có thai, người già yếu và trẻ em.

Liều dùng: 1-1,5 mg/1kg/24 giờ. Đợt dùng 5-10 ngày, ống tiêm 2ml chứa 0,02-0,06 g.

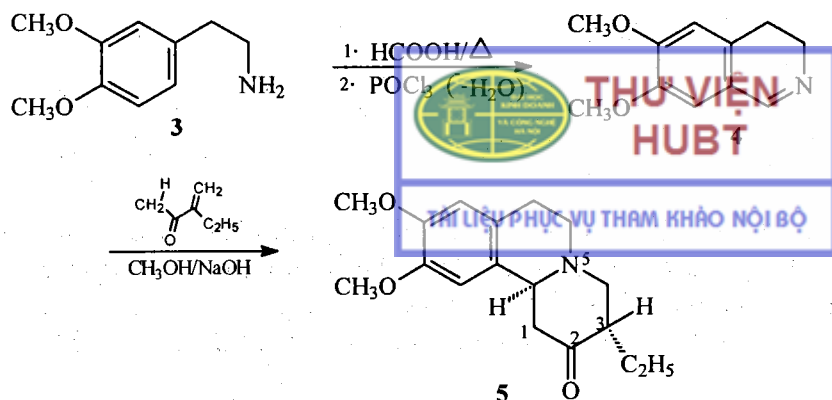
- Tổng hợp emetin:

Tên khoa học: 6', 7', 9, 10-tetramethoxyemetan (1).

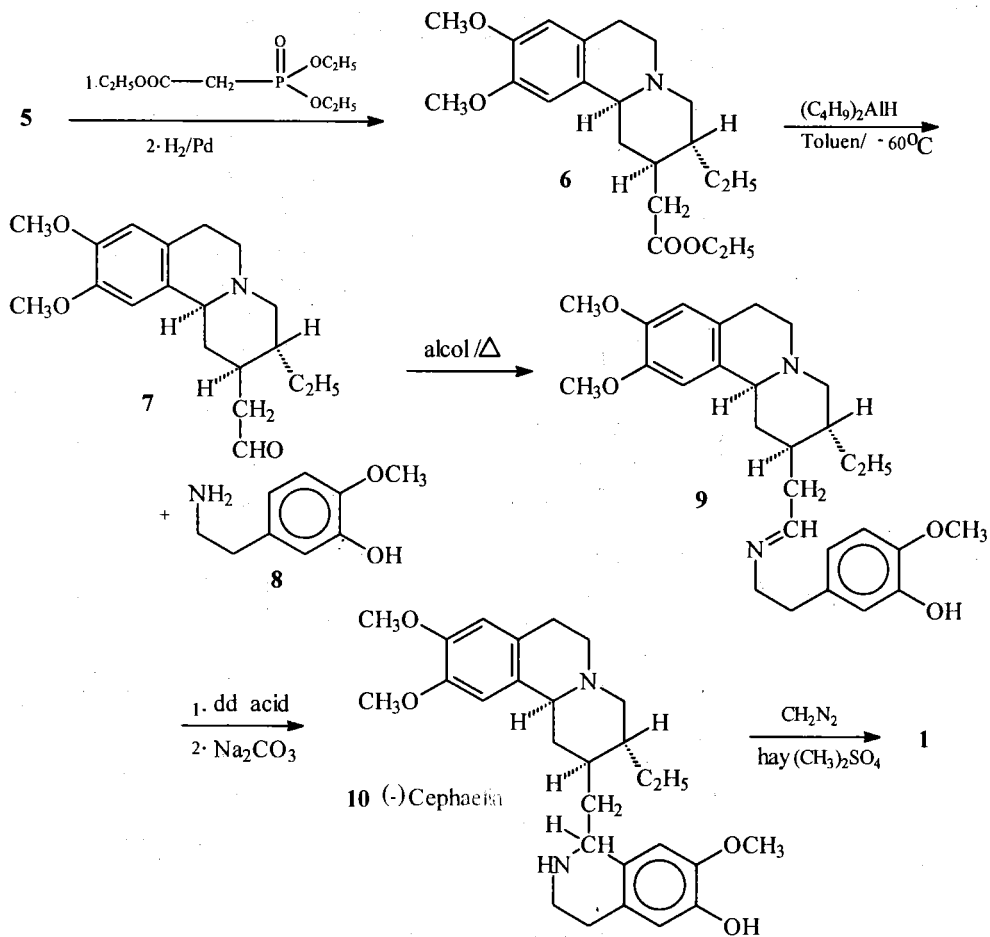
Emetin có thể bán tổng hợp bằng cách methyl hóa cephaelin (alcaloid khác của *Ipecacuanha*) hoặc tổng hợp toàn phần. Phương pháp Cs. Szantay như sau:

Từ homoveratrilamin (3), formyl hóa với acid formic, sau đó đóng vòng với tác nhân POCl_3 thu được 3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-isoquinolin (4). Hợp chất 4 phản ứng với 2-ethyl-buten-1-on-3 trong methanol (xúc tác NaOH) ở 20°C thu được ceton 5 với hiệu suất 90%.

Tách các đồng phân quang học của ceton 5 bằng cách tạo muối với acid (-) camphosulfonic, khi đó muối (-) camphosulfonat của (-) ceton 5 được tách riêng. Racemic hóa đồng phân (+) trong môi trường acid rồi lặp lại quá trình tách như trên. Cứ như thế sẽ thu được hầu như toàn lượng đồng phân (-) ceton 5.



Quá trình tổng hợp tiếp theo như sau:

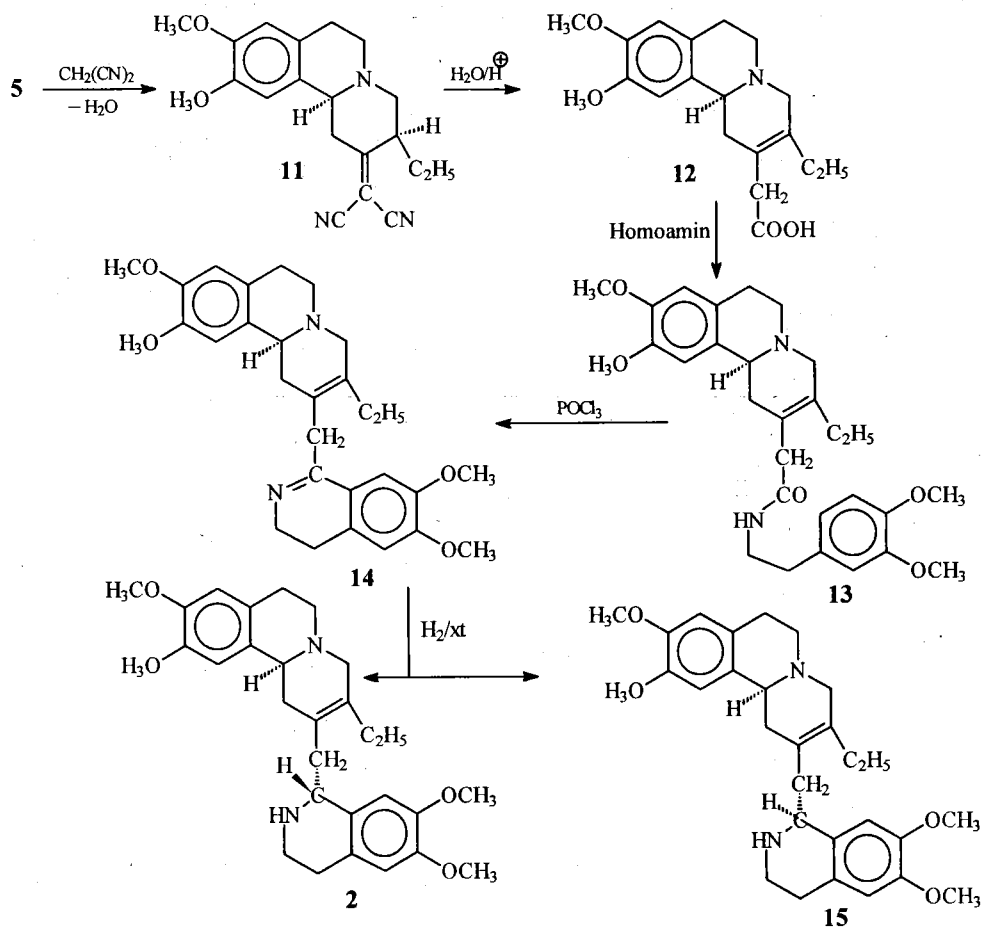


Cho (-)ceton **5** tác dụng với (ethoxycarbonyl)methyl-diethyl phosphat (phản ứng Wittig), sau đó hydro hóa nối đôi sản phẩm của phản ứng Wittig bằng hydro phân tử, xúc tác Pd để cho ester **6**.

Ester **6** được khử hóa bằng diisobutyl-aluminium-hydrid thu được protoemetin (**7**) với hiệu suất trên 83%. Sau đó cho protoemetin (**7**) ngưng tụ với amin **8** trong alcol thu được base Schiff **9**. Hợp chất này được xử lý với dung dịch acid loãng, sau đó là dung dịch natri carbonat cho (-)cephaelin (**10**) với hiệu suất 60-80%. Cuối cùng methyl hóa hợp chất này với diazometan hoặc dimethylsulfat thu được (-)emetin (**1**).

- Tổng hợp dehydroemetin (**2**):

Cho ceton **5** ngưng tụ với malonitrin thu được dinitrin **11**. Chất này khi thủy phân thì nối đôi ngoại vòng chuyển thành nối đôi nội vòng và thu được acid **12**. Amid hoá nó với homoveraulamin **3** được amid **13**. Đóng vòng amid này với $POCl_3$ được **14**. Hydro hoá **14** thu được hỗn hợp dehydroemetin **2** và dehydro-izoemetin **15**. Tách hai đồng phân này bằng acid (+)O,O-dibenzoyl tactric thu được dehydroemetin (**2**).



2.2. Các thuốc chữa lỵ nhóm 8-hydroxy-quinolin

Các dẫn xuất của 8-hydroxyquinolin được dùng để chữa bệnh lỵ chảy và lỵ amip từ những năm đầu thế kỷ XX. Có rất nhiều dẫn xuất thuộc nhóm này đã được sử dụng làm thuốc chữa bệnh đường ruột. Trong số đó nhiều chất hiện nay đã không còn sử dụng hoặc sử dụng hạn chế do độc tính và tác dụng phụ.

Các thuốc hiện đang còn được sử dụng là broxyquinolin, clioquinol, diiodoquin. Ngoài tác dụng chữa lỵ amip, các thuốc này còn có tác dụng với vi khuẩn gây bệnh đường ruột và một số vi khuẩn khác như *Lambli*, *Trichomonas vaginalis*.

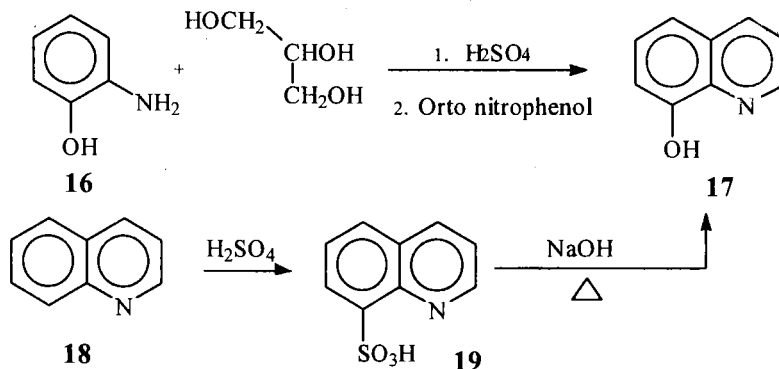
Tác dụng diệt khuẩn của nhóm này mạnh nhờ sự có mặt của các halogen trong phân tử. Nguyên tử halogen cản trở phản ứng phosphoryl-oxi hóa, làm mất hoạt tính của các enzym chứa sắt trong chuỗi hô hấp tế bào ở ký sinh trùng và vi khuẩn.

Nhóm này đều ít hấp thụ khi uống, do đó chỉ tác dụng với amip ruột. Tác dụng diệt amip không mạnh bằng emetin và metronidazol, vì vậy thường phối hợp với kháng sinh tetracyclin hoặc paronomycin.

- Tổng hợp broxyquinolin, clioquinol, diiodoquin:
- Tổng hợp 8-hydroxyquinolin:

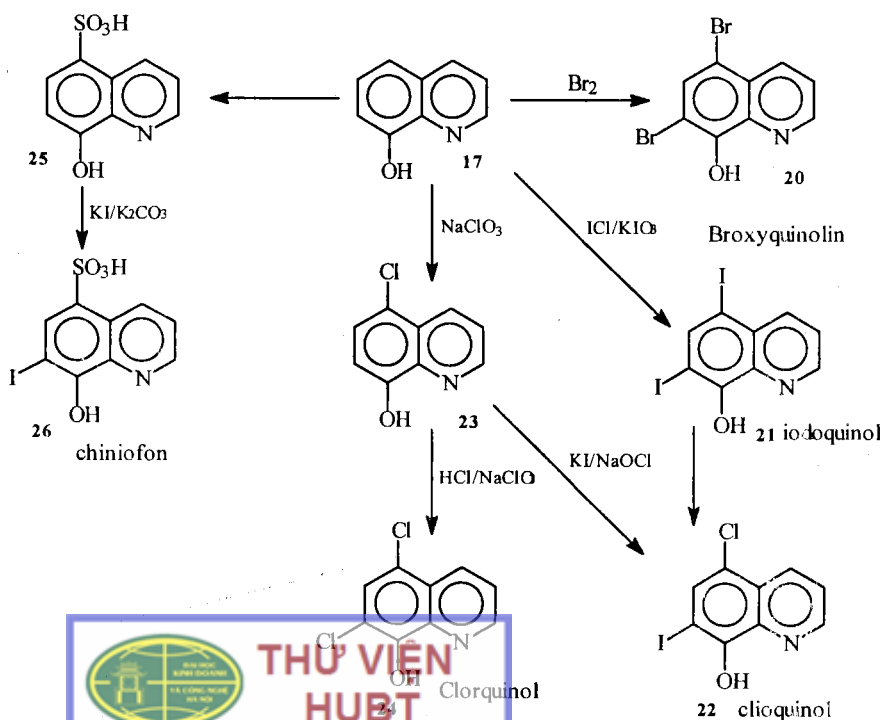
8-Hydroxyquinolin (17) được tổng hợp theo hai phương pháp sau:

- Từ *o*-aminophenol (16) và glycerin: bằng phản ứng đóng vòng Skraup trong *o*-nitro-phenol và acid sulfuric đặc.
- Từ quinolin (18): sulfo hóa, sau đó thực hiện phản ứng nung kiềm.



- Tổng hợp các thuốc chữa lỵ:

Từ nguyên liệu 8-hydroxyquinolin (17). Sơ đồ tổng hợp như sau:



2.3. Các thuốc chữa lỵ amip nhóm 4-amino-quinolin

Hiện còn sử dụng cloroquin. Ngoài tác dụng với amip, còn có tác dụng diệt ký sinh trùng sốt rét. Cloroquin tích lũy nhiều ở gan, nên thường được dùng trị amip gan hoặc áp xe gan do amip. Tác dụng yếu với amip ở ruột.

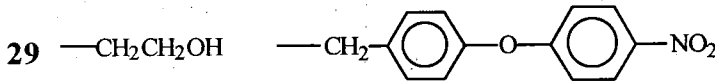
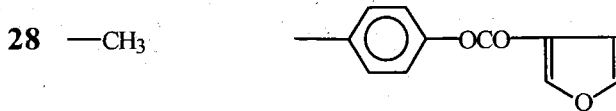
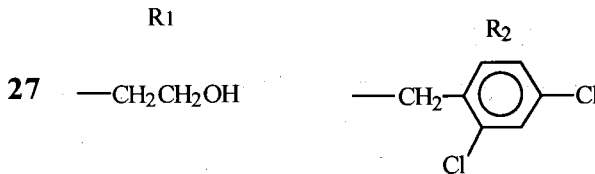
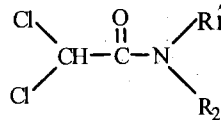
So với emetin, độc tính của cloroquin thấp hơn nhiều. Trường hợp áp xe gan do amip, nên phối hợp với emetin để tăng cường tác dụng.

- Tổng hợp cloroquin: (xem chương thuốc trị sốt rét).

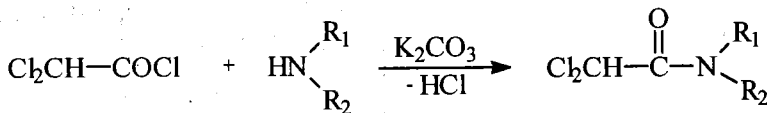
2.4. Các thuốc chữa ly nhóm dicloracetamid

Các thuốc nhóm này có phổ tác dụng rộng, được chỉ định với amip ruột, đặc biệt là dạng kén, không có tác dụng với amip ở gan. Độc tính thấp, tác dụng phụ không đáng kể, do đó có thể dùng kéo dài.

Các thuốc hiện đang sử dụng gồm: Clorbetamid (27), Diloxamid (furamid) (28), Clefamid (29).



Các dẫn xuất nhóm này được điều chế bằng cách cho clorid acid của acid dicloroacetic tác dụng với amin tương ứng:



2.5. Các thuốc chữa ly nhóm nitro-imidazol

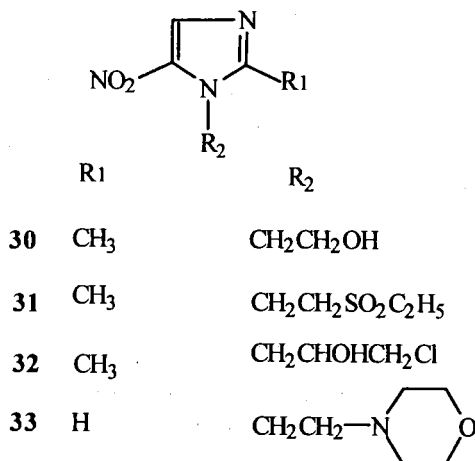
Gồm metronidazol (30), tinidazol (31), ornidazol (32) và nimorazol (33).

Nhóm nitro-imidazol ngoài tác dụng chữa ly amip còn có tác dụng trên *Trichomonas vaginalis* và các vi khuẩn kỵ khí đặc biệt là *Bacteroides flagilis*. Hoạt tính chống amip mạnh, tác dụng cả amip trong lẫn ngoài ruột (trừ amip ở não). Với thể kén tác dụng không mạnh lắm.

Thuốc hấp thu tốt nên nồng độ trong ruột không đủ cao để diệt hết amip. Do đó thường dùng kết hợp với iodoquinol hay furamide. Thuốc thấm qua hàng rào rau thai rất dễ dàng, vì vậy không được dùng cho phụ nữ có thai trong ba tháng đầu.

Độc tính: chủ yếu là với hệ thần kinh trung ương và đông máu. Chống chỉ định với các bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần và rối loạn đông máu. Khi dùng thuốc phải kiêng rượu vì dễ gây rối loạn tâm thần. Thuốc làm tăng tác dụng của các thuốc chống đông máu.

Hiện nay metronidazol được dùng khá rộng rãi để điều trị ly amip thay cho emetin do ít tác dụng phụ hơn. Liều dùng: ngày 2 viên/2lần, uống 8-10 ngày. Dạng viên nén 0,25g.



+ Tổng hợp metronidazol và tinidazol:

Tên khoa học:

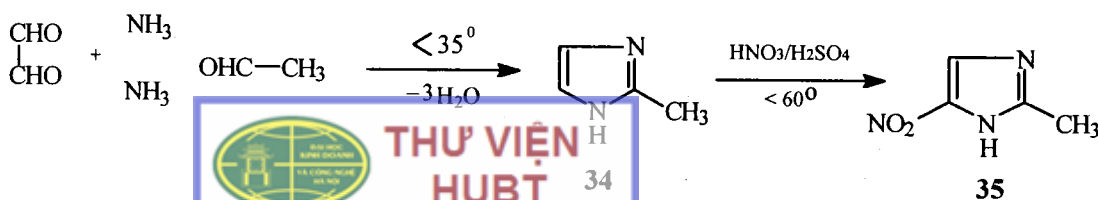
- Metronidazol: 2-methyl-5-nitro-imidazol-1-ethanol.

- Tinidazol: 1-[2-(ethylsulfonyl)-ethyl]-2-methyl-5-nitro-imidazol.

Quá trình tổng hợp metronidazol và tinidazol gồm hai giai đoạn chính:

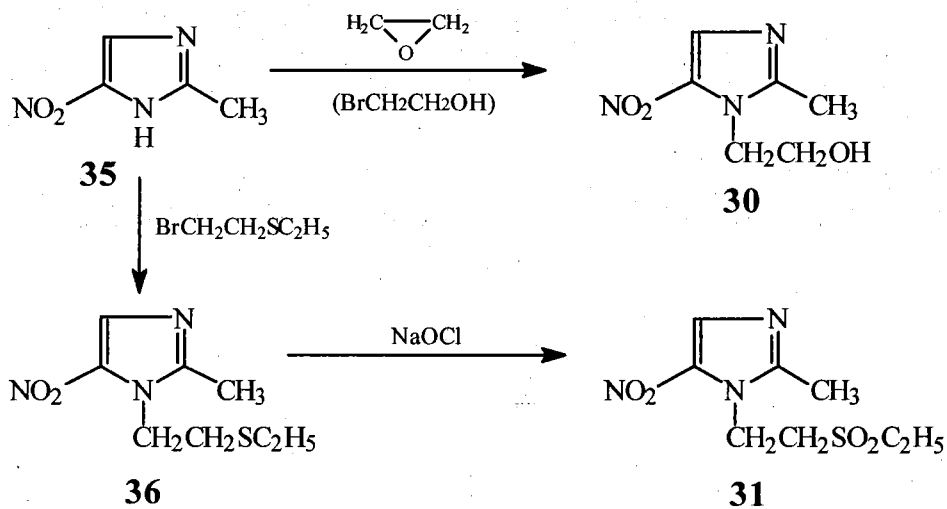
a. Tổng hợp nhân imidazol

Các dẫn xuất nhóm nitro-imidazol được tổng hợp từ 2-methyl-imidazol (34) hoặc 5-nitro-2-methyl-imidazol (35). Methyl-imidazol 34 được tổng hợp từ glyoxal, amoni hydroxid và aldehyd acetic, phản ứng ngưng tụ được thực hiện ở nhiệt độ nhỏ hơn 35°C, hiệu suất 55-60%. Sau đó nitro hóa 34 với hỗn hợp sulfo-nitric (H₂SO₄ + HNO₃) ở nhiệt độ dưới 60°C, thu được nitro-imidazol 35.



b. Ngưng tụ tạo sản phẩm

Để điều chế metronidazol (31) người ta cho hợp chất nitro-imidazol 35 phản ứng với ethylen-oxyd hoặc ethylen-bromhydrin. Còn để tổng hợp tinidazol thì cho nitro-imidazol 35 ngưng tụ với ethyl-bromethyl-thioether để được dẫn chất 36. Sau đó oxy hóa thioether 36 với natri-hypoclorit thu được tinidazol (31).



2.6. Nhóm các kháng sinh chữa lỵ amip

Hai kháng sinh hay được sử dụng phối hợp với các thuốc chữa lỵ trong điều trị amip là tetracyclin và paromomycin. Trong nhóm tetracyclin thì oxytetracyclin có tác dụng diệt amip mạnh nhất. Tetracyclin diệt loại vi khuẩn cần thiết cho sự sinh sản của amip, gây rối loạn môi trường sống cho amip, tạo điều kiện cho thuốc khác diệt chúng. Tetracyclin thường phối hợp với các thuốc chữa lỵ khác để giảm liều và tăng hiệu quả điều trị. Thuốc được sử dụng phối hợp điều trị cho những bệnh nhân yếu, mắc bệnh nặng.

Paromomycin là kháng sinh thuộc họ aminozit, hoạt phổ rộng. Tác dụng diệt amip của paromomycin do ức chế quá trình phosphoryl-oxy hóa ở ty lập thể. Paromomycin chỉ tác dụng lên amip ruột ở thể nhẹ và trung bình. Thường dùng phối hợp với các dẫn xuất của 8-hydroxyquinolin để tăng tác dụng. Do rất ít hấp thu khi uống, nên nó không có tác dụng lên các thể amip ngoài ruột.



CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH DẠ DÀY, RUỘT

TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp tổng hợp các nhóm thuốc chữa viêm loét dạ dày.
2. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp tổng hợp các thuốc nhuận tràng và thuốc điều trị bệnh ỉa chảy.

1. THUỐC CHỮA VIÊM LOÉT DẠ DÀY

Viêm loét dạ dày, tá tràng là bệnh khá phổ biến ở Việt Nam, cũng như trên thế giới. Nguyên nhân gây bệnh là do sự mất cân bằng giữa các yếu tố xâm hại (gồm acid, pepsin, *Helicobacter pylori*) và các yếu tố bảo vệ niêm mạc dạ dày (gồm chất nhầy, bicarbonat, prostaglandin...)

Các thuốc điều trị viêm loét dạ dày gồm các nhóm sau:

- Các thuốc kháng acid.
- Các thuốc làm giảm bài tiết acid và pepsin của dạ dày.
- Các thuốc bảo vệ niêm mạc dạ dày.

1.1. Các thuốc kháng acid

Các thuốc kháng acid là những thuốc có khả năng trung hoà dịch vị dạ dày, do đó ngăn cản việc biến pepsinogen (do tế bào thành dạ dày tiết ra) thành pepsin. Quá trình biến đổi này thực hiện tốt ở pH thấp, nếu pH=4-5 thì ít xảy ra.

1.1.1. Nhôm hydroxyd $Al(OH)_3$

Nhôm hydroxyd thường dùng dạng gel, đây là hỗn dịch chứa từ 3,6 đến 4,4g Al_2O_3 trong 100g hỗn dịch. Ngoài ra còn có thể dùng dạng bột hoặc viên nén 500mg.

Công dụng: trung hoà acid dịch vị, bao vết loét dạ dày. Ngoài ra còn có tác dụng làm săn và chống viêm niêm mạc dạ dày. Dùng điều trị loét dạ dày, tá tràng, đau dạ dày kèm ợ chua. Liều dùng trung bình người lớn uống 1-2 viên x 4-5 lần/ngày; hỗn dịch uống 5-10ml. Uống khi có cơn đau hoặc trước khi đi ngủ. Trẻ em dưới 10 tuổi uống bằng 1/3 liều người lớn. Trẻ em 10-15 tuổi uống bằng nửa liều người lớn.

Phương pháp điều chế: nhôm hydroxyd được điều chế từ quặng bauxit bằng công nghệ Bayer. Qui trình được tóm tắt như sau:

Bauxit (chứa 30-54% Al_2O_3) được hoà tan trong dung dịch NaOH 30% ở nhiệt độ 175°C . Sau đó lọc bỏ các tạp chất không tan. Dịch lọc được làm lạnh để $\text{Al}(\text{OH})_3$ kết tủa hoàn toàn. Lọc kết tủa, sấy và nung để thu được Al_2O_3 . Oxyd nhôm được tinh chế lại bằng cách hoà tan trong dung dịch xút như trên. Quá trình tinh chế tiếp tục đến khi thu được nhôm hydroxyd đạt tiêu chuẩn được dùng.

1.1.2. Magie oxyd: xem giáo trình Kỹ thuật Hoá dược tập 1, phần sản xuất các hoá dược vô cơ (chương 6).

1.2. Các thuốc làm giảm bài tiết acid và pepsin của dạ dày

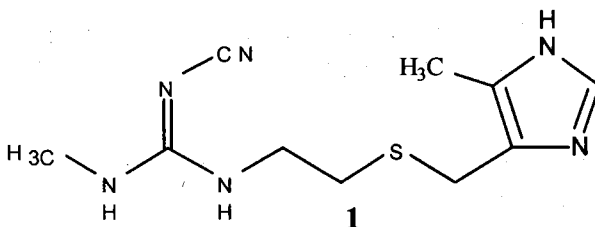
1.2.1. Thuốc kháng thụ thể H_2

1.2.1.1. Cimetidin (1)

– Biệt dược: Gastromet, Peptol, Tagamet, Ulcomet...

– Tên khoa học: *N*-Cyano-*N'*-methyl-*N''*-[2-[[[5-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethyl]guanidin.

– Công thức:



– Tính chất: bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, tan trong acid vô cơ loãng, ethanol, khó tan trong cloroform. Không tan trong ether, dicloromethan. Nhiệt độ nóng chảy: $141-143^\circ\text{C}$.

– Công dụng: thuốc có tác dụng chống tiết acid dịch vị. Dùng điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng. Liều dùng: ngày 2 lần, mỗi lần 200-400mg (uống vào bữa sáng và trước khi đi ngủ). Đợt điều trị 4-6 tuần.

Dùng phòng tái phát loét tá tràng: uống 300mg x 2 lần/ngày.

Điều trị chứng hồi lưu thực quản, dạ dày: uống 800-1600mg/ngày chia làm nhiều lần, dùng trong 12 tuần.

Dạng bào chế: viên nén 200, 300, 400mg; dung dịch 300mg/5ml; thuốc tiêm 300mg/2ml.

– Phương pháp tổng hợp:

Phản ứng của methyl-isothiocyanat (2) với cyanamid (3) thu được *N*-methyl-*N*-cyan-thioure (4). Methyl hoá 4 với CH_3I trong môi trường kiềm nhẹ thu được *N,S*-dimethyl-*N'*-cyano-isothiocarbamid (5). Cuối cùng là ngưng tụ 5 với aminoethyl-thiomethyl-imidazol (6) tạo thành cimetidin (1).

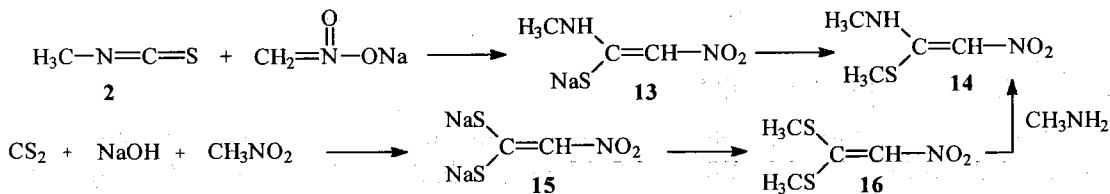


Dạng dùng: viên nén hoặc viên nang 150mg, 300mg; viên sủi 150mg; thuốc tiêm 50mg/2ml.

- Phương pháp tổng hợp:

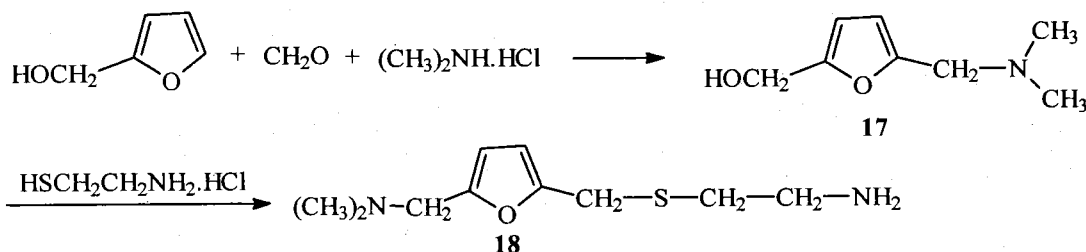
a. Tổng hợp *N*-methyl-1-methylthio-2-nitro-ethylenamin (14)

Hợp chất 14 được tổng hợp bằng 2 phương pháp theo sơ đồ sau:

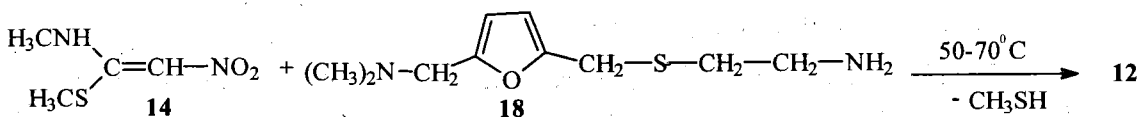


b. Tổng hợp 2-[[[5-(Dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio ethylamin (18)

Phản ứng của alcol furfurylic với formaldehyd và dimethylamin (phản ứng Mannich) thu được 5-dimethylamino-methyl-furfurylic (17). Ngưng tụ 17 với 2-aminoethanhiol tạo thành 18.



c. Ngưng tụ tạo ranitidin (12)

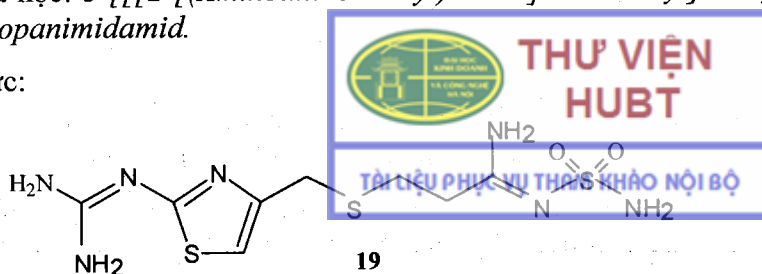


1.2.1.3. Famotidin (19)

- Biệt dược: Famodil, Famodine, Famosan, Gastridin, Gastropen, Pepcid...

- Tên khoa học: 3-[[[2-[(Aminoiminomethyl)amino]-4-thiazolyl]methyl]thio]-*N*-(aminosulfonyl)propanimidamid.

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, dễ tan trong acid acetic, DMF, ít tan trong methanol, rất khó tan trong nước. Thực tế không tan trong ethanol, ethylacetat, cloroform. Nhiệt độ nóng chảy: 163-164°C.

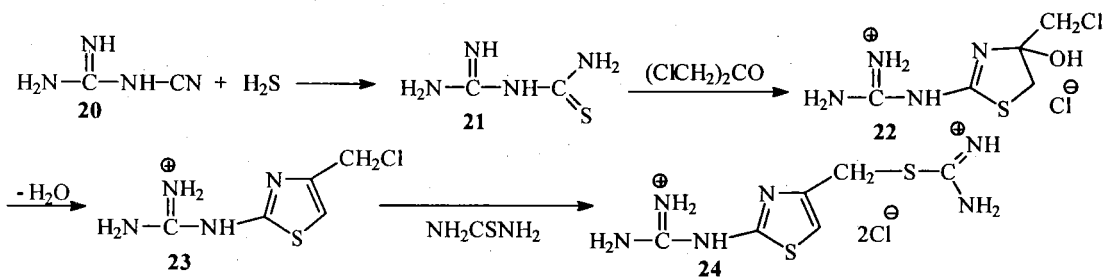
- Công dụng: điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng: uống ngày 40mg trước khi ngủ. Điều trị hội chứng Zollinger-Ellinson: uống 20mg/6giờ, có thể dùng tới 160mg/6 giờ. Điều trị hồi lưu thực quản – dạ dày uống 20mg x 2 lần / ngày, dùng trong 6 tuần.

Dạng dùng: viên nén 20mg, 40mg; ống tiêm 20mg/2ml; hỗn dịch uống 40mg/5ml.

- Phương pháp tổng hợp:

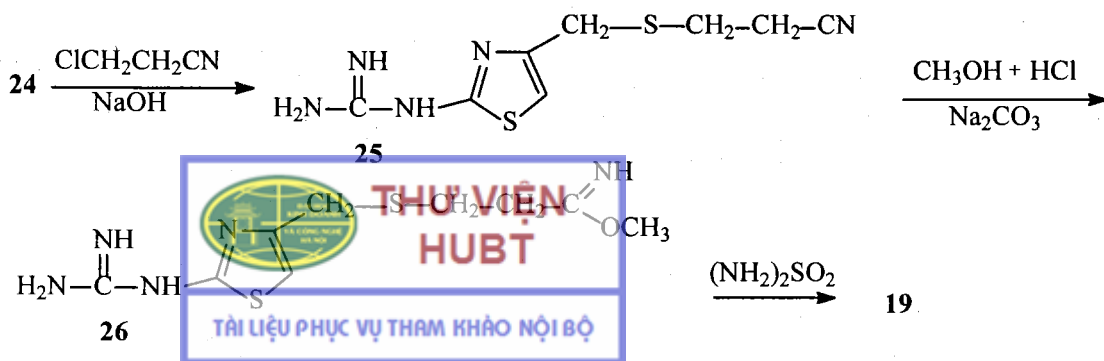
a. Tổng hợp N' - [4[[[aminoiminomethyl]thio]methyl]2 - thiazolyl - guanidin dihydroclorid (24)

Phản ứng của N-cyan-guanidin (20) với H₂S thu được amidinothioure (21). Hợp chất 21 được ngưng tụ với dicloroacetone trong dung môi aceton ở 5°C thu được dẫn chất 4,5-dihydrothiazol 22. Ngưng tụ loại nước hợp chất 22 tạo thành thiazol 23. Xử lý 23 với thioure thu được dẫn chất 24.



b. Tạo mạch nhánh của famotidin

Cho hợp chất 24 phản ứng với clor-cyan ethyl trong isopropanol có mặt NaOH thu được dẫn chất cyan 25. Xử lý 25 trong DMF với methanol và HCl khí, sau đó với Na₂CO₃ thu được dẫn chất propioimidat 26. Cuối cùng là ngưng tụ 26 với sulfamid trong dung môi methanol thu được famotidin (19).

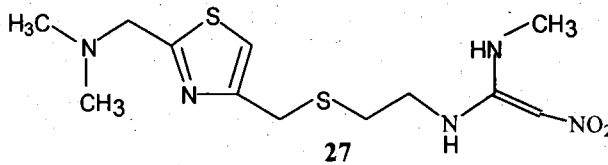


1.2.1.4. Nizatidin (27)

- Biệt dược: Acid, Gastrax, Nizaxid, Tazac...

- Tên khoa học: *N*-[2-[[[2-[(Dimethylamino)methyl]-4-thiazolyl]methyl]thio]ethyl]-*N'*-methyl-2-nitro-1,1-ethenediamin

- Công thức:

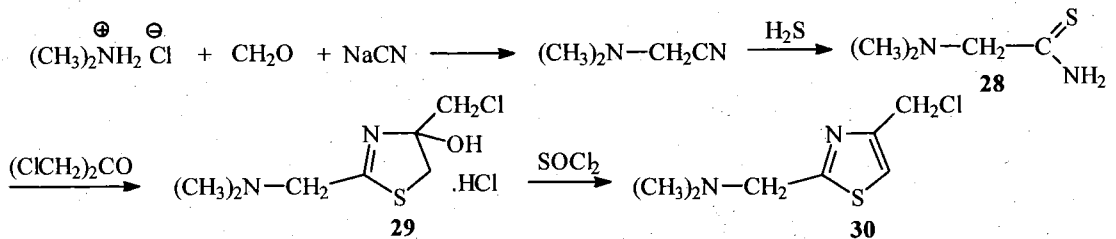


- Tính chất: bột kết tinh trắng, tan trong nước, methanol. Khó tan trong ethylacetat, rất khó tan trong ether, benzen. Nhiệt độ nóng chảy: 130-132°C.

- Công dụng: điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng; uống ngày 300mg trước khi ngủ. Điều trị hồi lưu thực quản-dạ dày uống ngày 300mg/2 lần.

Dạng dùng: viên nang 150mg, 300mg.

- Phương pháp tổng hợp:



Dimethylamin phản ứng với formaldehyd và natricyanid thu được dimethylamin-acetonitril. Xử lý dẫn chất acetonitril thu được với H₂S tạo thành thioamid **28**. Ngưng tụ **28** với dicloroaceton thu được dihydrothiazol **29**.

Loại nước từ hợp chất **29** với tác nhân thionylclorid tạo thành dẫn chất thiazol **30**.

Các giai đoạn tiếp theo được thực hiện như phần tổng hợp ranitidin.

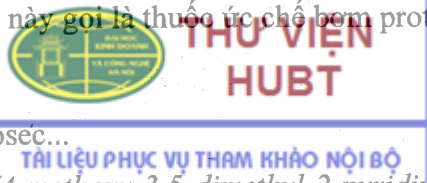
1.2.2. Các thuốc ức chế bơm proton

Việc đưa acid hydrocloric vào dạ dày được thực hiện bởi enzym H⁺/K⁺-ATPase (bơm proton). Bơm này nằm ở màng của hệ thống ống nhiều túi và hệ mao quản của tế bào biểu mô dạ dày. Khi được hoạt hoá, enzym này bơm H⁺ vào dạ dày và đổi lấy ion K⁺. Các thuốc có tác dụng ức chế enzym này gọi là thuốc ức chế bơm proton.

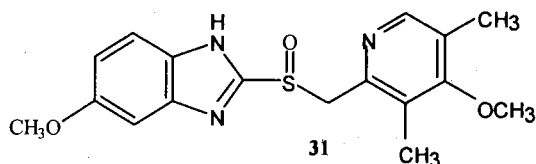
1.2.2.1. Omeprazol (**31**)

- Biệt dược: Losec, Omeprazen, Prilosec...

- Tên khoa học: 5-Methoxy-2-[[[4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol



- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, rất khó tan trong nước, ít tan trong aceton, isopropanol, tan trong dicloromethan, methanol. Nhiệt độ nóng chảy: 156°C.

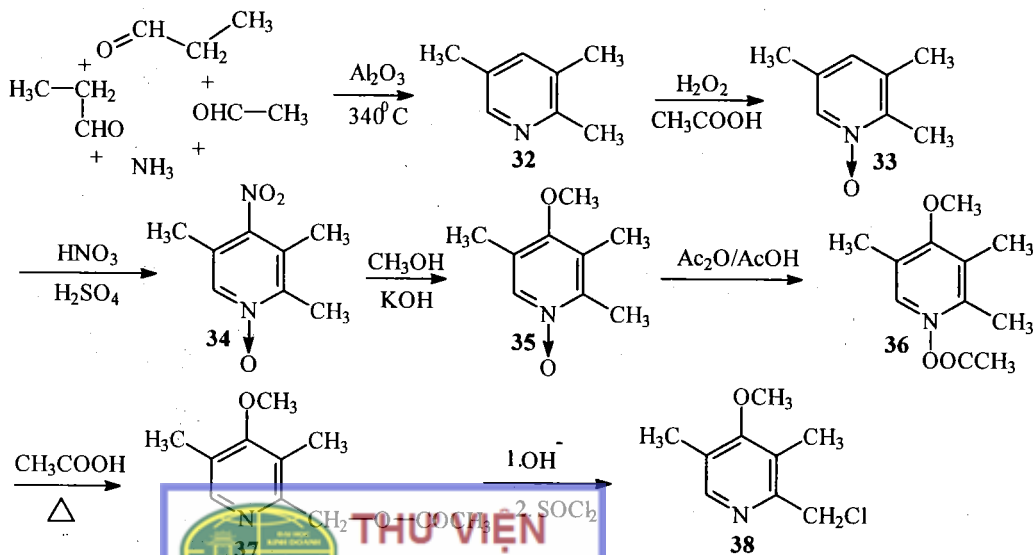
- Công dụng: điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng: uống ngày 20-40mg, dùng trong 4-8 tuần. Điều trị hồi lưu thực quản-dạ dày uống ngày 20-60mg/lần. Dạng dùng: viên nang 10; 20; 40mg.

- Phương pháp tổng hợp:

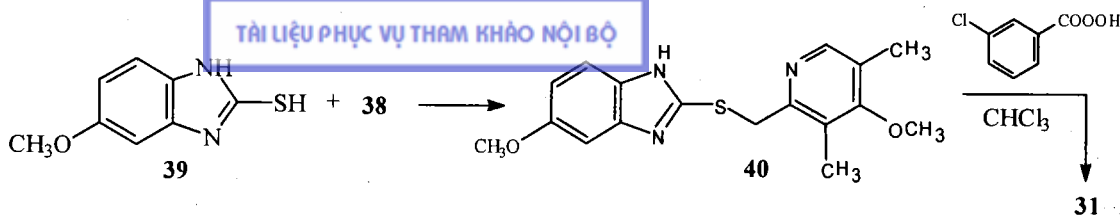
a. Tổng hợp 2-cloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxy-pyridin (38)

Ngưng tụ propaldehyd với acetaldehyd và ammoniac ở pha khí, xúc tác Al_2O_3 thu được 2,3,5-trimethylpyridin (32). Oxy hoá 32 tạo N-oxyl 33 sau đó nitro hoá bằng hỗn hợp sulfonitric thu được dẫn chất nitro hoá 34.

Xử lí 34 với methanol/KOH thu được methoxy 35. Phản ứng của 35 với anhydrid acetic tạo thành dẫn chất carboxymethyl 36. Thực hiện phản ứng chuyển vị nhờ nhiệt độ trong acid acetic thu được ester 37. Thủy phân 37 thành alcol, sau đó halogen hoá thu được 2-cloromethyl 38.



b. Ngưng tụ tạo omeprazol (31)



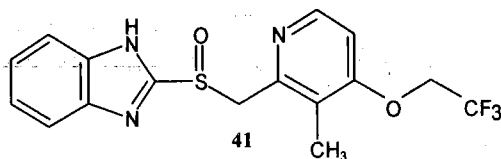
Phản ứng của 5-methoxy-2-mercaptobenzimidazol với **38** thu được dẫn chất methylthio **40**. Oxy hoá methylthio **40** bằng metaclor-perbenzoic thu được omeprazol (**31**).

1.2.2.2. Lansoprazol (**41**)

– Biệt dược: Lansox, Lanzor, Prevacid...

– Tên khoa học: 2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluor-ethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

– Công thức:

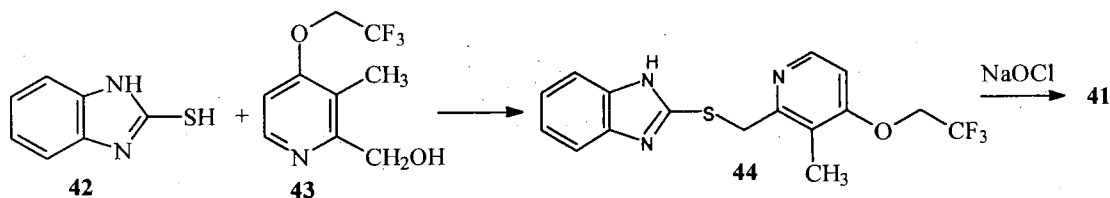


– Tính chất: bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, *n*-hexan, ether, tan trong DMF, methanol. Nhiệt độ nóng chảy: 178-182°C.

– Công dụng: điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng: uống ngày 30mg, dùng trong 4-8 tuần. Điều trị hồi lưu thực quản-dạ dày uống ngày 15mg.

Dạng dùng: viên nang 15mg, 30mg.

– Phương pháp tổng hợp:

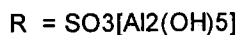
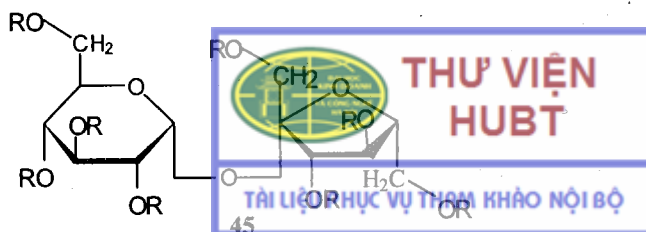


1.3. Các thuốc bảo vệ niêm mạc

1.3.1. Sucralfat (**45**)

– Biệt dược: Antepsin, Carafate, Sucrate, Sulcrate, Ulcogant...

– Công thức:



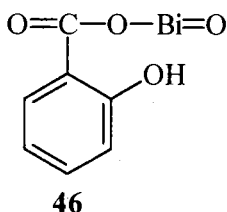
– Tính chất: Sucralfat là ester của sacarose với phức hợp nhôm hydroxyd octasulfat. Là bột vô định hình màu trắng, hầu như không tan trong nước, tan trong dung dịch HCl và NaOH loãng.

– Công dụng: tạo phức với protein tại chỗ loét để bao lấy vết loét. Kích thích sản xuất prostaglandin tại chỗ. Hấp phụ pepsin, muối mật là các yếu tố gây viêm loét. Điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng: uống ngày 1g x 4 lần trước ăn 1 giờ và trước khi đi ngủ.

Dạng dùng: viên nén 1g. Hỗn dịch 500mg/5ml; 100mg/ml.

1.3.2. Bismuth subsalicylat (46)

- Biệt dược: Bismed, Pepto-Bismol...
- Tên khoa học: *Oxo(salicylato)bismuth*
- Công thức:



– Tính chất: tinh thể trắng hình lăng trụ, không tan trong nước, ethanol. Tan trong acid vô cơ và bị phân huỷ.

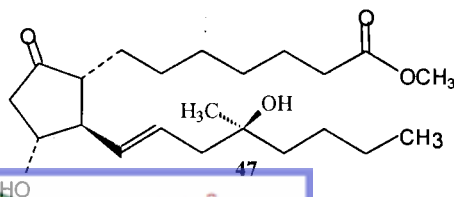
– Công dụng: tác dụng làm giảm nhu động ruột, kích thích tạo chất nhầy bao vết loét.

Điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng: uống ngày 3 lần x 525mg.

Dạng dùng: hỗn dịch uống 525mg/15ml.

1.3.3. Misoprostol (47)

- Biệt dược: Cytotec
- Tên khoa học: *Methyl (11',13E)-11,16-dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13-en-1-oat*.
- Công thức:



– Tính chất: chất lỏng màu vàng sáng, tan trong nước, ethanol.

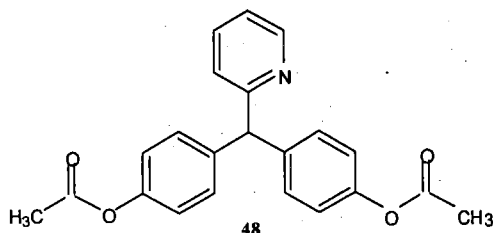
– Công dụng: Tác dụng tăng sự tạo nhầy và natri bicarbonat trên niêm mạc dạ dày. Dùng điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng: uống ngày 0,4-0,8mg chia làm nhiều lần. Dùng phòng viêm loét dạ dày do dùng thuốc chống viêm phi steroid: uống ngày 0,2 mg x 4 lần vào lúc ăn. Dạng dùng: viên nén 0,1mg; 0,2mg.

2. THUỐC ĐIỀU CHỈNH CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG VÀ BÀI TIẾT ĐƯỜNG TIÊU HOÁ

2.1. Thuốc nhuận tràng

2.1.1. Bisacodyl (48)

- Biệt dược: Bicol, Dulcolan, Dulcolax, Laxadin, Ulcolax...
- Tên khoa học: 4,4'-(2-Pyridylmetylen) bisphenol diacetat
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, không tan trong nước. Tan trong acid, ethanol, aceton. Nhiệt độ nóng chảy: 138°C.

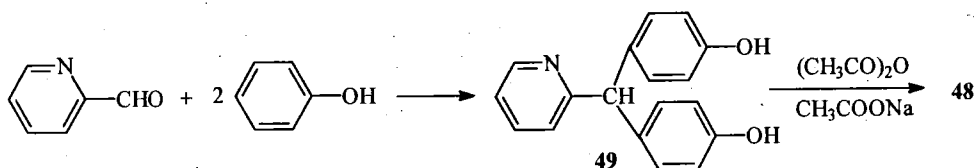
- Công dụng: Bisacodyl làm tăng nhu động ruột. Dùng trong các trường hợp táo bón hoặc làm sạch ruột trước phẫu thuật, soi chụp trực tràng.

Người lớn uống ngày 10-30mg. Đặt trực tràng 10mg. Trẻ em từ 6 tuổi: 5mg.

Dạng dùng: viên bao tan trong ruột 5mg, thuốc đạn 5mg; 10mg.

- Phương pháp tổng hợp:

Phản ứng của 2-pyridincarboxaldehyd với phenol có mặt H_2SO_4 đặc thu được (4,4'-dihydroxy-diphenyl)-(pyridyl-2)-methan (49). Acyl hoá 49 với anhydrid acetic thu được bisacodyl (48).



2.1.2. Magie sulfat: xem giáo trình KTHD tập 1, trang 225.

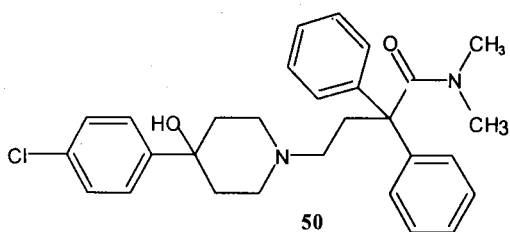
2.2. Thuốc điều trị ỉa chảy

Loperamid (50):

- Biệt dược: Arret, Imodium, Loperamid, Suprasec, VỊI THAM KHẢO NỘI BỘ
- Tên khoa học: 4-(4-Clorophenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl- α , α -diphenyl-1-piperidinebutanamid



- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, *n*-hexan, ether. Tan trong methanol, ethanol. Nhiệt độ nóng chảy: 222-223°C.

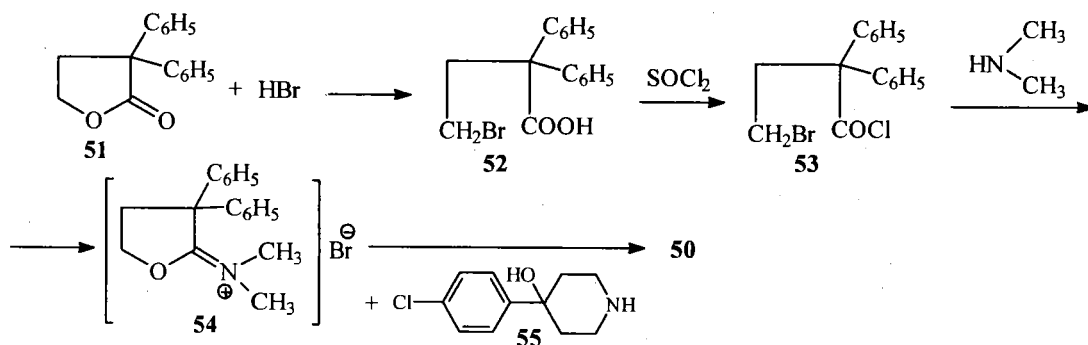
- Công dụng: làm giảm nhu động ruột. Dùng điều trị các triệu chứng ỉa chảy: uống ngày 2 lần, mỗi lần 4mg.

Dạng dùng: viên nang 2 mg, viên nén 2mg.

- Phương pháp tổng hợp:

Phản ứng của 2-oxo-3,3-diphenyl-tetrahydrofuran (**51**) với HBr thu được acid 4-brom-2,2-diphenyl-butyríc (**52**). Tạo clorid acid của acid thu được với thionylclorid, sau đó cho clorid acid **53** phản ứng với dimethylamin tạo thành dimethyl-(tetrahydro-3,3-diphenyl-2-furylidien)ammonium bromid (**54**). Cuối cùng cho **54** phản ứng với 4-(*p*-clorophenyl)-4-piperidinol (**55**) thu được loperamid (**50**).

Sơ đồ các giai đoạn tổng hợp như sau:



Chương 13

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO VÀ PHÒNG

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp sản xuất các thuốc điều trị bệnh lao tổng hợp và các kháng sinh chống lao.
2. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp sản xuất các thuốc điều trị bệnh phong.

1. CÁC THUỐC CHỐNG LAO

Lao là bệnh do trực khuẩn *Micobacterium tuberculosis* gây ra. Đây là loại vi khuẩn ưa khí, phát triển chậm (chu kì phân chia khoảng 20 giờ). Trong cơ thể, trực khuẩn lao tồn tại dưới dạng các quần thể ở các vùng tổn thương khác nhau. Thường gặp nhất là lao phổi, ngoài ra còn gặp các thể lao khác ngoài phổi. Mục tiêu quan trọng trong điều trị lao là dùng thuốc để diệt hết các quần thể. Nếu phác đồ điều trị đúng thì hầu hết các bệnh lao có thể điều trị khỏi hoàn toàn.

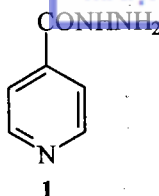
Hiện nay, các thuốc điều trị lao được chia làm 2 nhóm:

- Nhóm 1: gồm các thuốc chống lao chính thường dùng: isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid và streptomycin. Nhóm này có chỉ số điều trị cao, ít độc.
- Nhóm 2: gồm những thuốc có hoạt lực thấp hơn, độc hơn, chỉ dùng khi vi khuẩn lao kháng thuốc nhóm 1: ethionamid, PAS, cycloserin, amikacin, kanamycin, capreomycin, thiacetazon.

1.1. Các thuốc chống lao tổng hợp

1.1.1. Isoniazid (INH) (1)

- Biệt dược: Isotamin, Cotinazin, Nydrazid, Rimiion...
- Tên khoa học: 4-Pyridincarboxyl-hydrazid.
- Công thức:

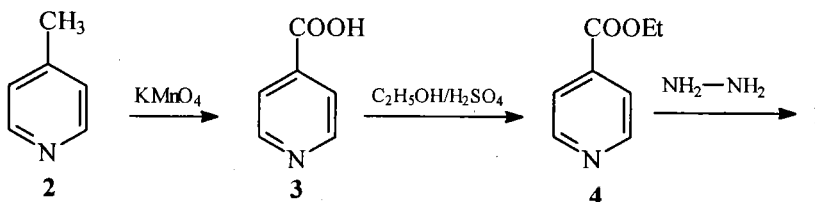


- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 171,4°C. Tan trong nước, ít tan trong alcol. Không tan trong ether, benzen.

- Công dụng: isoniazid có tác dụng ức chế sinh tổng hợp acid mycolic, thành phần cơ bản của thành tế bào vi khuẩn lao, phá vỡ thành tế bào nên vi khuẩn lao bị chết.

Dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị tất cả các thể lao. Uống hoặc tiêm bắp ngày 1 lần, người lớn với liều 300mg/ngày, trẻ em 10mg/kg thể trọng. Dạng dùng: siro 50mg/5ml; viên nén 50, 100, 300mg; thuốc tiêm 100mg/ml. Dùng kèm vitamin B₆ để giảm tác dụng không mong muốn gây viêm dây thần kinh của thuốc.

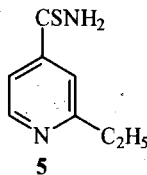
- Phương pháp tổng hợp:



INH được tổng hợp từ 4-methylpyridin (2). Đầu tiên là oxy hoá 2 trong môi trường nước với KMnO₄ thu được acid isonicotinic (3). Ester hoá 3, sau đó tạo hydrazid của dẫn chất ester thu được với hydrazin.

1.1.2. Ethionamid (5)

- Biệt dược: Nisotin, Ethimid, Iridocin.
- Tên khoa học: 2-Ethyl-4-pyridincarbothioamid
- Công thức:

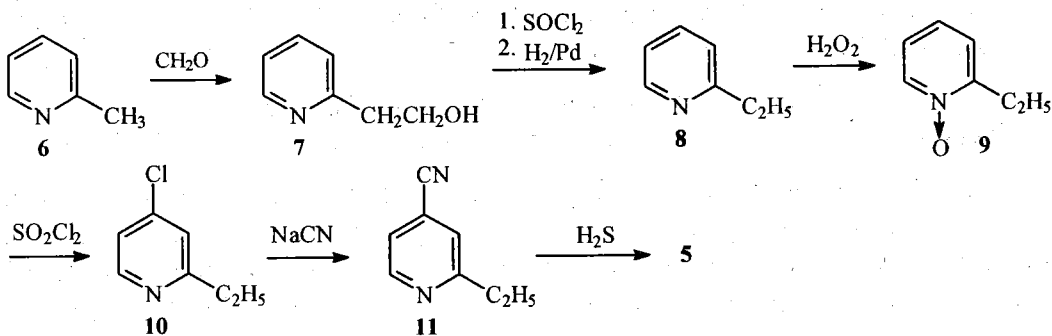


- Tính chất: bột kết tinh màu vàng, phân huỷ ở 164-166°C. Rất ít tan trong nước, ether. Ít tan trong methanol, ethanol. Tan trong aceton, dicloromethan.

- Công dụng: ethionamid có tác dụng kìm khuẩn do ức chế sinh tổng hợp acid mycolic. Thuốc được chỉ định khi vi khuẩn lao kháng các thuốc nhóm 1. Ngoài ra, còn được dùng phối hợp với dapson rifampicin để điều trị phong. Uống 250mg ngày 2-3 lần. Dạng viên nén 250mg.

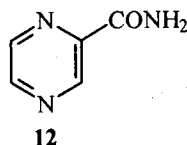
- Phương pháp tổng hợp:

Phản ứng cộng hợp piridin (6) với formaldehyd thu được 2-hydroxyethyl-pyridin (7). Thế nhóm -OH bằng -Cl, sau đó khử hoá 7 tạo thành 2-ethylpyridin (8). Oxy hoá 8 với H₂O₂, sau đó tạo dẫn chất clor của N-oxyd 9 thu được với SO₂Cl₂. Chuyển nhóm -Cl của 10 thành dẫn chất cyan 11 với NaCN, cuối cùng xử lí 11 với H₂S thu được ethionamid (5).



1.1.3. Pyrazinamid (12)

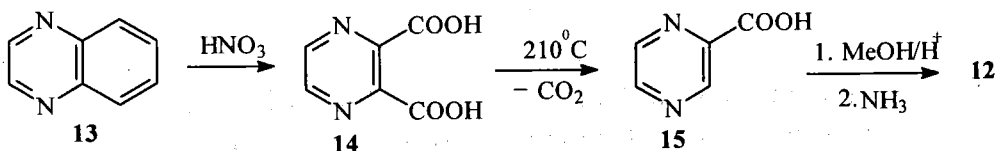
- Biệt dược: Pezetamid, Pyrafat, Piraldina, Tebrazid, Zinamide.
- Tên khoa học: *Pyrazincarboxamid*.
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, khó tan trong ethanol, dicloromethan, rất khó tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: 189-191°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng kìm hoặc diệt vi khuẩn lao. Có tác dụng mạnh trong môi trường acid nên được dùng diệt trực khuẩn lao trong đại thực bào có pH acid. Dùng phối hợp với INH và streptomycin thì ngăn được hiện tượng kháng thuốc. Liều 35mg/kg thể trọng, tối đa 3g/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

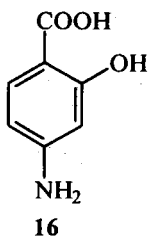


Oxy hoá benzopyrazin (13) bằng HNO_3 thu được acid dicarboxylic 14. Loại 1 nhóm $-\text{COOH}$ bằng phản ứng decarboxyl hóa thu được acid pyrazincarboxylic 15. Ester hoá, sau đó tạo amid từ ester thu được với NH_3 cho sản phẩm pyrazinamid (12).

1.1.4. Acid p-amino-salixylic (PAS-16)

- Biệt dược: Paser, Rezipas, Tubasal.
- Tên khoa học: *Acid 4-amino-2-hydroxybenzoic*

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng. Rất dễ tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy 150-151°C.

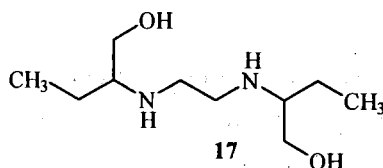
- Công dụng: thuốc có tác dụng kìm hãm sự phát triển của trực khuẩn lao, cơ chế giống như các sulfonamid. Tác dụng yếu, nên thường dùng phối hợp với INH và streptomycin. Liều dùng: 3-4g/lần, 3-4 lần/ngày. Dạng viên nén 500mg, 1g. Lọ 250g dùng pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

1.1.5. Ethambutol (17)

- Biệt dược: Ebutol, Etibi, Myambutol, Mycobutol, Sural...

- Tên khoa học: 2,2'-(1,2-Ethanediyldiimino)bis-1-butanol

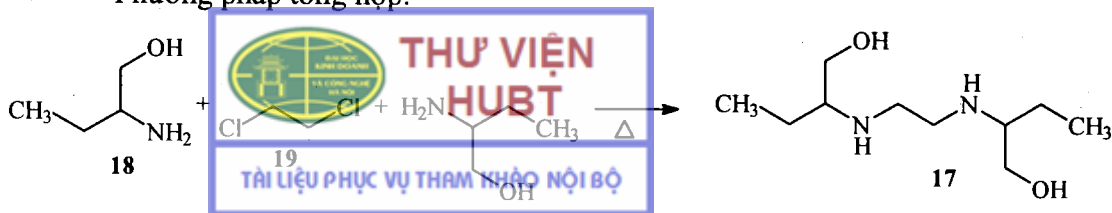
- Công thức:



- Tính chất: dạng base có nhiệt độ chảy 87-89°C, tan trong cloroform, diclormethan, ít tan trong nước. Dạng muối dihydroclorat là bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 198-200°C. Dễ tan trong nước, tan trong alcol, khó tan trong ether.

- Công dụng: thuốc có tác dụng kìm khuẩn, đặc biệt là thời kì phân chia vi khuẩn. Cơ chế tác dụng là ức chế sự nhập acid mycolic vào thành tế bào, làm rối loạn sự tạo màng tế bào vi khuẩn. Dùng phối hợp với các thuốc chống lao khác để điều trị tất cả các thể lao. Người lớn uống với liều 25mg/kg/ngày, dùng trong 2 tháng. Sau giảm còn 15mg/kg/ngày. Trẻ em trên 5 tuổi 15mg/kg thể trọng/ngày. Dạng dùng: viên nén 100, 400mg.

- Phương pháp tổng hợp:

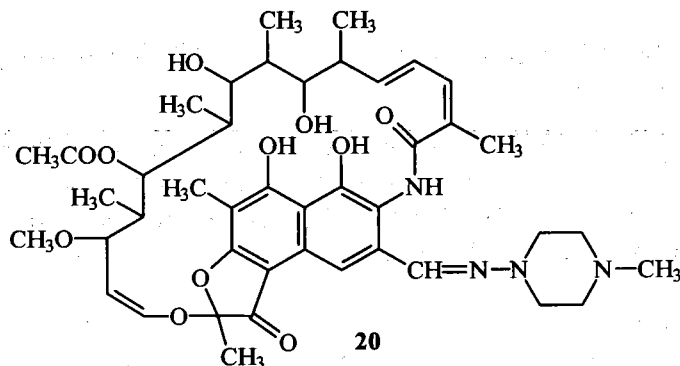


Hồi lưu một hỗn hợp phản ứng gồm 2 mol 2-aminobutanol (18) và 1 mol dicloroethylen (19) trong vài phút. Sau đó loại NaCl tạo thành và các nguyên liệu chưa phản ứng. Sản phẩm được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong ethanol.

1.2. Các kháng sinh chống lao

1.2.1. Rifampicin (20)

- Biệt dược: Abrifam, Rifadin, Rifaprodin, Rimactan.
- Tên khoa học: 3-[[[(4-Methyl-1-piperazinyl)imino]methyl]rifamycin
- Công thức:



- Tính chất: tinh thể hình phiến, màu đỏ cam. Nhiệt độ nóng chảy 183-188°C. Tan tốt trong cloroform, DMSO. Tan trong ethylacetat, methanol, THF. Ít tan trong nước, aceton.

- Công dụng: rifampicin ngoài tác dụng diệt trực khuẩn lao, còn có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn. Thuốc chủ yếu được dùng trong điều trị lao và phong dưới dạng kết hợp. Ví dụ:

- Điều trị lao: Rifampicin + INH + Pyrazinamid.
- Điều trị phong: Rifampicin + Dapson.
- Liều dùng: người lớn 600mg/2lần/ngày. Trẻ em uống 10-20mg/kg/ngày.
- Dạng dùng: viên nang 150mg, 300mg.
- Phương pháp sản xuất:

Rifampicin được bán tổng hợp từ Rifamycin SV. Dẫn chất 3-formyl-rifamycin được ngưng tụ với 1-amino-4-methyl-piperazin trong THF thu được rifampicin. Trong đó, Rifamycin SV được sản xuất bằng phương pháp sinh tổng hợp chủng xạ khuẩn *Streptomyces mediterranei*.

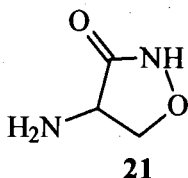
1.2.2. Streptomycin: (xem giáo trình kỹ thuật sản xuất kháng sinh bộ môn công nghiệp dược).

1.2.3. D-Cycloserin (21)

- Biệt dược: Closina, Oxamycin, Seromycin.
- Tên khoa học: D(+)-4-Amino-3-isoxazolidinon.



– Công thức:

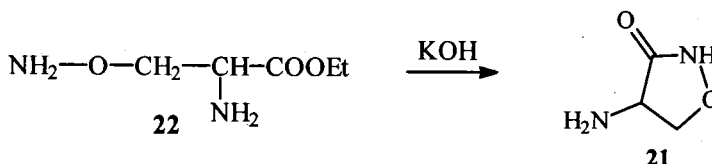


– Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, dễ tan trong nước. Phân huỷ ở 155-156°C. Dung dịch trong nước có pH=6.

– Công dụng: là kháng sinh có phổ tác dụng rộng. Tuy nhiên do tác dụng kháng lao yếu, nên thuốc được chỉ định khi trực khuẩn lao kháng các thuốc khác. Uống liều 250mg x 2 lần/ngày. Dạng viên nang 250mg.

– Phương pháp sản xuất:

Cycloserin được chiết từ môi trường nuôi cấy các chủng xạ khuẩn *Streptomyces orchidaceus*, *Streptomyces garyphalus* và *Streptomyces lavendulae*. Hiện nay, nó đã được sản xuất bằng phương pháp tổng hợp từ β -aminoxalalanin ethyl ester. Sơ đồ tổng hợp như sau:



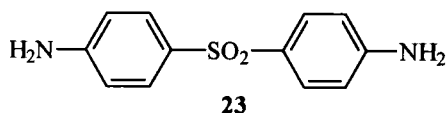
2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH PHONG:

Bệnh phong là bệnh nhiễm khuẩn *Mycobacterium leprae*. Nếu được điều trị kịp thời và đúng, bệnh phong có thể khỏi, không để lại di chứng. Hiện nay, ba thuốc được dùng chủ yếu để điều trị phong là Dapson, Rifampicin và Clofazimin. Để giảm tính kháng thuốc và tăng hiệu quả điều trị, ba thuốc trên thường được dùng kết hợp. Hiện nay, phác đồ điều trị được tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo như sau:

- Dùng phối hợp nhiều loại thuốc chống phong.
- Phối hợp hoá trị liệu với vật lý liệu pháp và thể dục liệu pháp để tránh tàn phế.
- Dùng thuốc đúng liều lượng, đúng phác đồ, đủ thời gian và định kì theo dõi tác dụng trên lâm sàng, xét nghiệm vi khuẩn và tác dụng không mong muốn.

2.1. Dapson (23)

- Biệt dược: Avlosulfon, Diphenasone, Udola.
- Tên khoa học: 4,4'-Sulfonyldianilin hoặc 4,4'-diamino-diphenyl sulfon.
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, khó tan trong nước, ít tan trong ethanol, tan trong acetone. Nhiệt độ nóng chảy: 175-176°C.

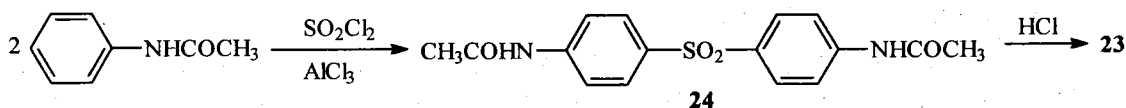
- Công dụng: thuốc có tác dụng kìm trực khuẩn phong. Cơ chế tác dụng giống sulfamid do đối kháng với PAB.

Dùng uống với liều 100mg/ngày và duy trì trong 2 năm, cần thường xuyên kiểm tra công thức máu.

Tác dụng không mong muốn: buồn nôn, đau đầu, phát ban ở da. Rối loạn tâm thần, viêm dây thần kinh ngoại vi. Thiếu máu, tan máu, rối loạn tạo máu.

- Phương pháp tổng hợp:

DDS được tổng hợp từ acetanilid theo sơ đồ phản ứng sau:

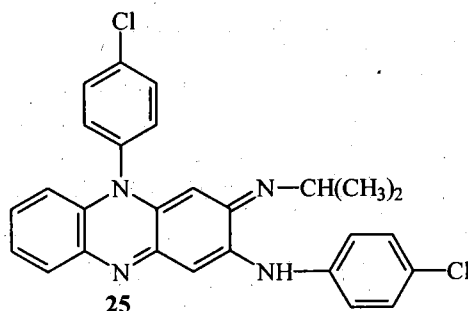


2.2. Clofazimin (25)

- Biệt dược: Lamprene

- Tên khoa học: 3-(p-Chloroanilino)-10-(p-chlorophenyl)-2,10-dihydro-2-(isopropylimino)phenazin

- Công thức:



- Tính chất: bột tinh thể màu nâu đỏ, tan trong cloroform. Không tan trong nước, khó tan trong ethanol, rất khó tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: 210-212°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng diệt *Mycobacterium leprae* chậm. Có tác dụng với vi khuẩn đã kháng Dapson. Cơ chế tác dụng là ức chế sự phân giải của AND. Dùng phối hợp với Dapson và Rifampicin. Liều 50-100mg/ngày. Cần theo dõi chức năng gan và thận trong quá trình dùng thuốc.

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chương 14

CÁC THUỐC CHỐNG NẤM

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Phân loại được các nấm gây bệnh ngoài da và toàn thân.
2. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp tổng hợp các thuốc chống nấm nhóm azol, nhóm cấu trúc đặc biệt và các kháng sinh chống nấm.

1. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh nấm thường mắc ở những người bị suy giảm miễn dịch hoặc lạm dụng kháng sinh. Ngoài ra những người dùng thuốc chống ung thư, chống virus cũng mắc bệnh này với tỷ lệ cao. Bệnh nấm được chia làm 2 loại: nhiễm nấm ngoài da và nhiễm nấm toàn thân.

Bệnh nấm ngoài da (Dematophytoses) thường do các loại sau gây ra:

Trichophyton mentagrophytes

Trichophyton rubrum

Trichophyton schoenleinii

Trichophyton concentricum

Microsporum audoninii

Microsporum canis

Microsporum gypseum

Epidermatophyton floccosum

Bệnh nấm toàn thân do các loại nấm sau gây ra:

Candida albicans

Candida tropicalis

Cryptococcus neoformans

Histoplasma capsulatum

Blastomyces dermatitidis

2. CÁC THUỐC CHỐNG NẤM

2.1. Các thuốc nhóm azol

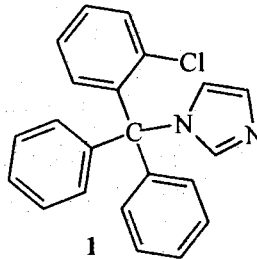
Các azol là nhóm thuốc thuộc dẫn chất của nhân imidazol và triazol. Nhóm này có tác dụng chống nấm ở bề mặt da và niêm mạc. Nó cũng có tác dụng với một số nấm gây nhiễm toàn thân.



2.1.1. Các thuốc nhóm imidazol

2.1.1.1. Clotrimazol (1)

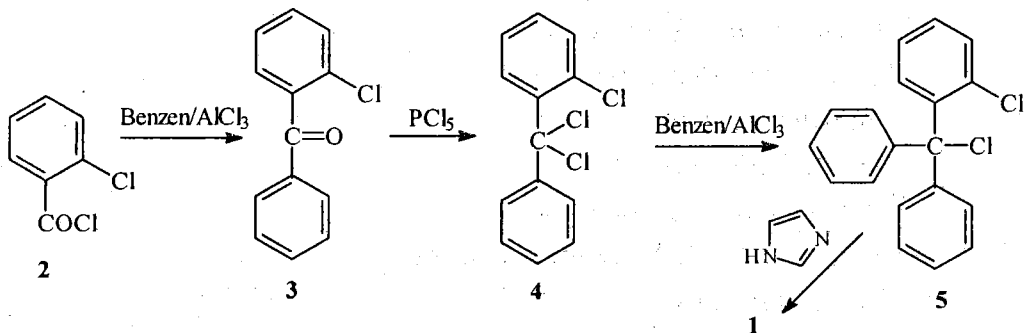
- Biệt dược: Canesten, Empecid, Lotrimin, Mycosporin...
- Tên khoa học: 1-[(2-Clorophenyl)diphenylmethyl]-1H-imidazol
- Công thức:



- Tính chất: dạng tinh thể, nóng chảy ở 147-149°C. Tính base yếu. Tan ít trong nước, benzen, toluen. Tan trong aceton, ethylacetat, cloroform, DMF. Dạng muối clorhydrat có nhiệt độ nóng chảy 159°C.

- Công dụng: dùng điều trị các bệnh nấm ngoài da do *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum*, *Dermophyton*, *Microspiton canis*... gây ra ở da, kẽ chân, háng, âm đạo. Dạng dùng: kem bôi 1%, viên đặt âm đạo 100mg, 500mg. Có thể phối hợp với một số hoá dược khác để tăng cường tác dụng như: neomycin sulfat, betamethason, gentamicin.

- Phương pháp tổng hợp:



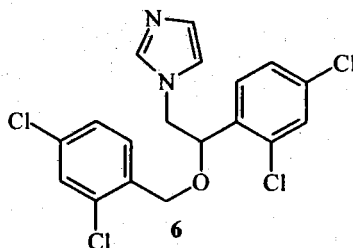
Clotrimazol được tổng hợp từ 2-clor-benzoyl clorid (2) như sau: Ngưng tụ Friedel-Craft của 1 và benzen tạo thành 2-clor-benzophenol (3). Xử lý 3 với PCl_5 trong dung môi benzen thu được dẫn chất diclor 4. Đun sôi dung dịch của 4 trong benzen, có mặt AlCl_3 thu được 2-clor-trityl-clorid 5. Phản ứng của 5 với imidazol thu được clotrimazol (1).

2.1.1.2. Miconazol (6)

- Biệt dược: Daktar, Fungiderm, Micotef, Monistat...
- Tên khoa học: 1-[2-(2,4-Diclorophenyl)-2-[(2,4-diclorophenyl)methoxy]ethyl]-1H-imidazol

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Công thức:

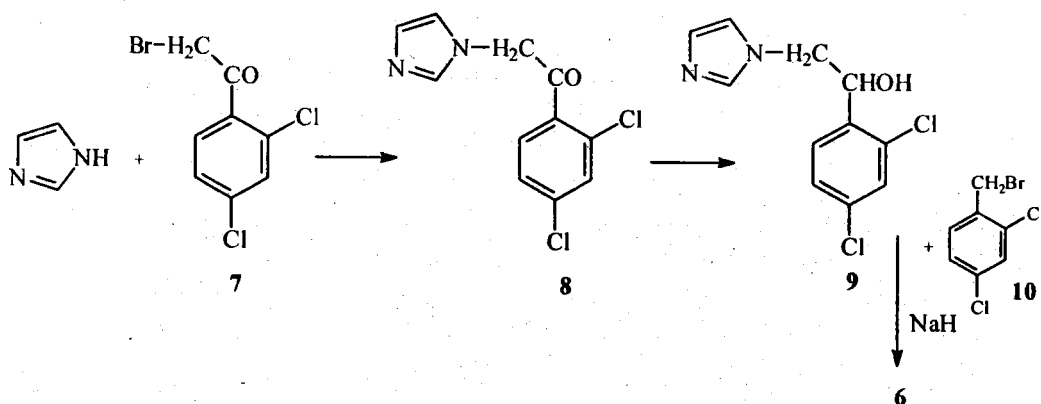


- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 184-185°C.

- Công dụng: thuốc được hấp thu ở dạ dày tốt hơn clotrimazol. Có tác dụng với *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Hystoplasma*, *Blastomyces*. Được dùng điều trị bệnh vi nấm nội tạng, nấm da, lang ben. Dạng dùng: kem bôi hoặc bột rắc 2%, viên nén 125mg, thuốc trứng 100mg, gen bôi họng 2%.

- Phương pháp tổng hợp:

Alkyl hoá imidazol với α -brom-acetophenol 7 thu được dẫn chất imidazolyl-acetophenol 8. Khử hoá oxo 8 thu được alcol 9. Ngưng tụ 8 với 2,4-diclor-benzylbromid trong DMF, xúc tác NaH (tạo alcolat) thu được miconazol (6).

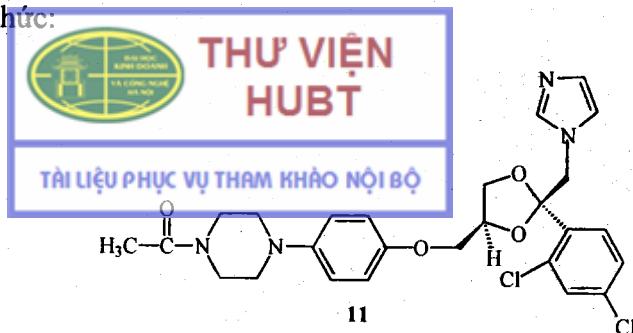


2.1.1.3. Ketoconazol (11)

- Biệt dược: Fungoral, Ketoderm, Nizoral, Orifungal M, Panfungol...

- Tên khoa học: *cis-1-Acetyl-4-[4-[[2-(2,4-diclorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]piperazin*

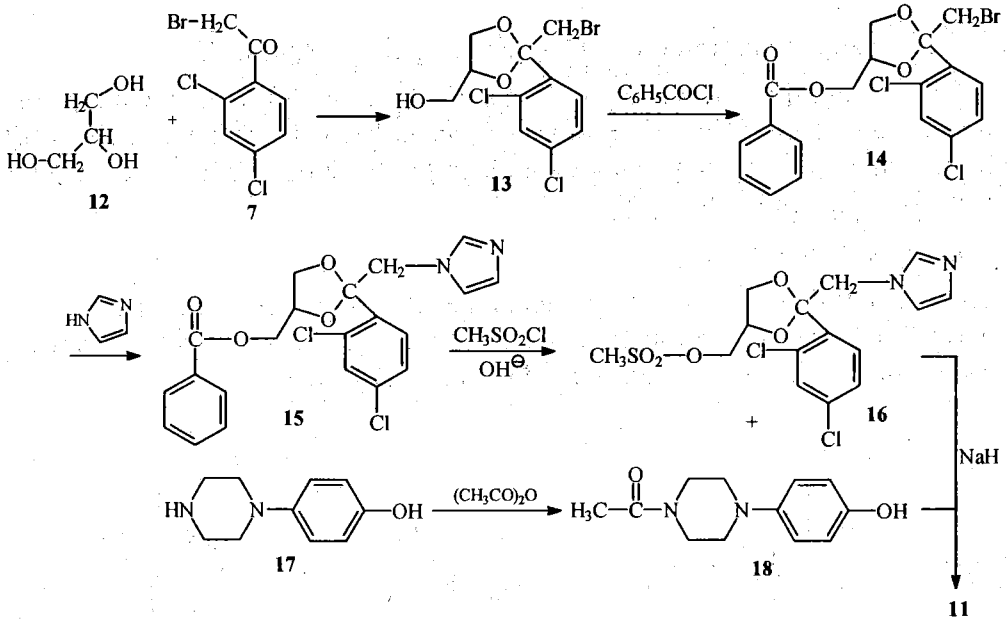
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, không tan trong nước, dễ tan trong dicloromethan, tan trong alcol. Nhiệt độ nóng chảy 148-152°C.

- Công dụng: có tác dụng với các loài nấm *Blastomyces*, *Candida*. Được dùng điều trị các bệnh nấm miệng, phôi, nấm móng, nấm huyết, nhiễm nấm âm đạo và nhiều bệnh nhiễm nấm khác. Dạng dùng: viên nén 200mg (uống 1-2 viên/ngày), kem bôi 2%, dầu gội 1%, hỗn dịch uống 100mg/5ml.

- Phương pháp tổng hợp:



Ketoconazol (11) được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ của *cis*-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl-methansylfonat (16) với 1-acetyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-piperazin (18) trong hỗn hợp dung môi benzen và DMSO có mặt NaH. Trong đó các dẫn chất 16 và 18 được tổng hợp như sau:

- Ngưng tụ 2,4-dichlor-phenacetyl-bromid (7) với glycerin (12) thu được sản phẩm vòng *cis*-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-bromethyl-4-hydroxymethyl-1,3-dioxolan (13). Bảo vệ nhóm hydroxy bằng benzoylclorid thu được 14, sau đó cho hợp chất 14 phản ứng với imidazol thu được *cis*-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-4-benzoyl-oxy-methyl-1,3-dioxolan (15). Loại nhóm bảo vệ trong môi trường kiềm, sau đó xử lí với methan-sulfonyl clorid thu được 16.

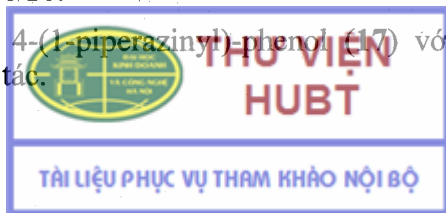
- Hợp chất 18 được tổng hợp từ 4-(1-piperazinyl)-phenol (17) với anhydrid acetic trong môi trường có K₂CO₃ làm xúc tác.

2.1.2. Các thuốc nhân triazol

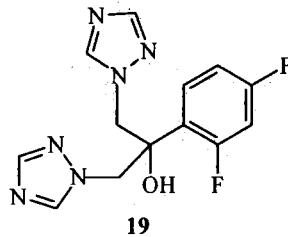
2.1.2.1. Fluconazol (19)

- Biệt dược: Diflucan, Elazor, Triflucan.

- Tên khoa học: α -(2,4-Difluorophenyl)- α -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-1-ethanol.



- Công thức:



- Tính chất: dạng tinh thể kết tinh từ hỗn hợp ethylacetat/*n*-hexan. Nhiệt độ nóng chảy 138-140°C.

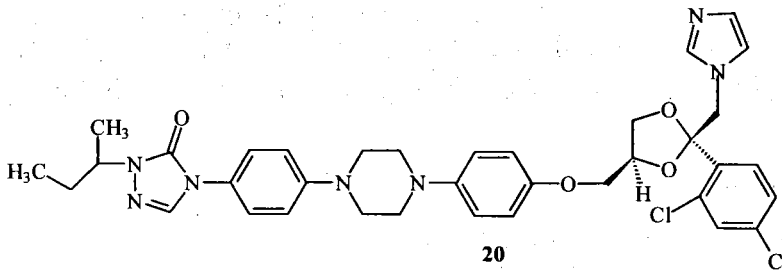
- Công dụng: có tác dụng tốt với *Candida albicans*. Được dùng điều trị các bệnh nhiễm nấm ở các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch (nấm miệng, nấm họng). Nhiễm nấm âm đạo cấp (liều duy nhất 150mg). Thường dùng dạng viên nang 50, 150mg.

2.1.2.2. Itraconazol (20)

- Biệt dược: Itrizole, Sporanox, Triasporin.

- Tên khoa học: 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-Diclorophenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, không tan trong nước, dễ tan trong dicloromethan, khó tan trong alcol. Nhiệt độ nóng chảy 166-170°C.

- Công dụng: dùng trong các trường hợp nhiễm *Aspergillus* (uống 200mg x 2 lần/ngày). Điều trị nấm phổi do *Blastomyces* gây ra (uống 400mg 1 lần/ngày). Còn được dùng điều trị nấm da, niêm mạc miệng, âm đạo do *Candida albicans* gây ra (uống ngày 1 lần 100-200mg). Ngoài ra, còn dùng trong điều trị nấm móng và nhiều loại nấm khác. Dạng dùng: viên nang 100mg, dung dịch uống 100mg/10ml, thuốc tiêm 200mg/50ml.

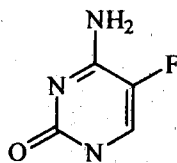
2.2. Các thuốc có cấu trúc hoá học đặc biệt

2.2.1. Flucytosin (21)

- Biệt dược: Alcobon, Ancobon, Ancotil.

- Tên khoa học: 4-Amino-5-fluor-2(1H)-pyrimidin-2-on

- Công thức:

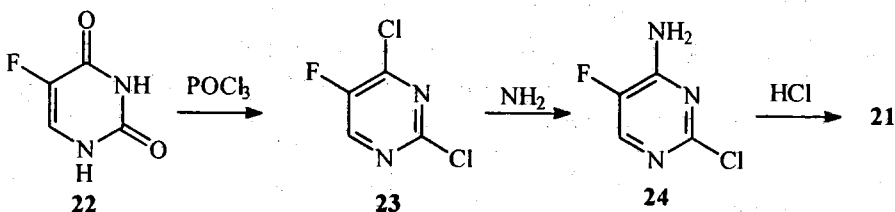


21

- Tính chất: tinh thể trắng, không mùi. Nhiệt độ nóng chảy 295-297°C. Tan trong nước.

- Công dụng: dùng điều trị các bệnh nấm toàn thân (uống 100-200mg/kg/ngày, chia làm 3-4 lần). Đợt điều trị tùy loại thể bệnh: nhiễm *Candida albicans* ở đường tiêu hoá, tiết niệu: 15-30 ngày; nấm huyết 20-120 ngày. Dạng dùng viên nén 500mg, ống tiêm 50mg/5ml, lọ thuốc tiêm 2,5g/250ml.

- Phương pháp tổng hợp:



Flucytosin được tổng hợp từ 5-fluorouracin (22). Phản ứng của 22 với POCl_3 thu được 2,4-diclor-5-fluor-pyrimidin (23). Xử lý 23 với 1 đương lượng NH_3 tạo thành 4-amino-2-clor-5-fluor-pyrimidin (24). Cuối cùng là đun 24 với HCl đặc tạo thành sản phẩm cuối 21.

2.2.2. Naftifin (25)

- Biệt dược: Exoderil, Naftin, Suadian.

- Tên khoa học: (*E*)-*N*-Methyl-*N*-(3-phenyl-2-propenyl)-1-naphthalenemethanamin

- Công thức:

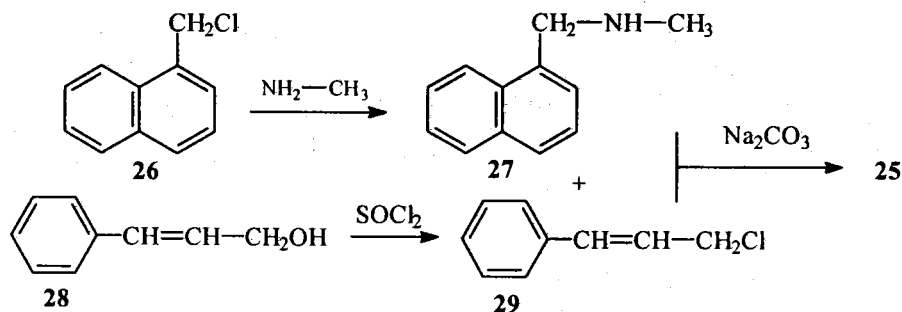


25

- Tính chất: dạng muối HCl là bột kết tinh trắng có nhiệt độ nóng chảy 175-179°C. Tan trong alcol, dicloromethan.

- Công dụng: dùng điều trị các bệnh nấm ngoài da như da chân, da toàn thân, da đầu, nấm râu... Dạng dùng: kem bôi 1%, gel 1%.

- Phương pháp tổng hợp:

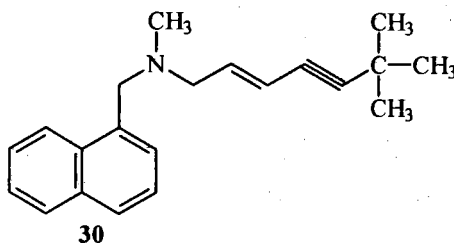


Phản ứng của 1-clormethyl-naphthalen (26) với methylamin thu được *N*-methyl-*N*-(1-naphthyl-methyl) amin (27).

Alcol cinamic (28) được tạo thành dẫn chất clor 29 bằng cách xử lí với SOCl_2 . Cuối cùng là ngưng tụ các hợp chất 27 và 29 thu được trong dung môi DMF có mặt Na_2CO_3 tạo thành naftifin (25).

2.2.3. Terbinafin (30)

- Biệt dược: Lamisil.
- Tên khoa học: *N*-[(2*E*)-6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl]-*N*-methyl-1-naphthalenemethanamin.
- Công thức:

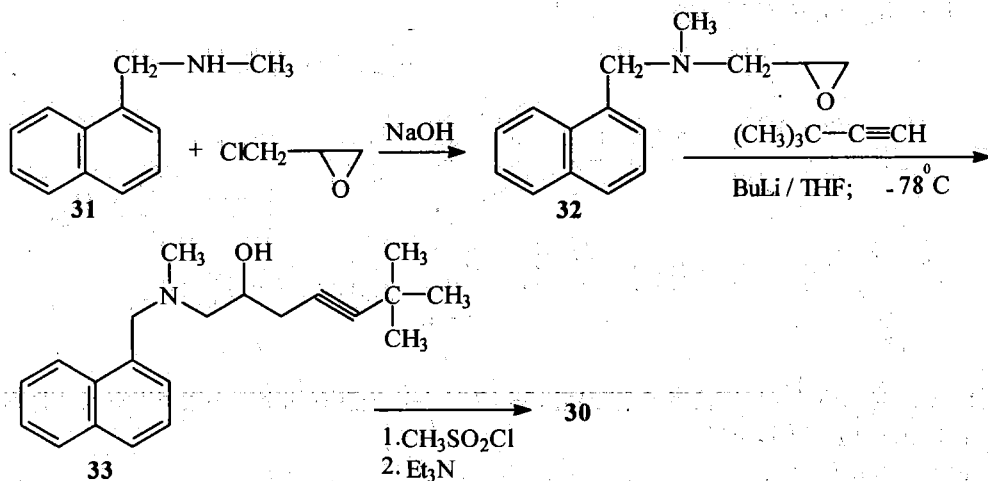


- Tính chất: dạng muối hydroclorat là bột kết tinh trắng có nhiệt độ nóng chảy 195-198°C. Tan trong alcol, dicloromethan. Ít tan trong nước.

- Công dụng: dùng điều trị các bệnh nấm da, nấm móng do *Candida*, *Trichophyton*, *Microspiton*, *Epidermophyton*... gây ra (uống ngày 2 lần 125mg). Thời gian điều trị tùy thể bệnh, có thể từ 2-12 tuần. Dạng dùng viên nén 125mg, 250mg, kem bôi 1%.

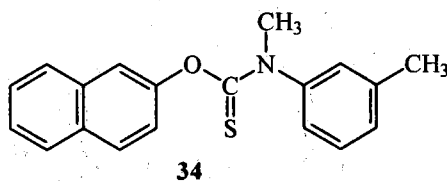
- Phương pháp tổng hợp:

Phản ứng của 31 với 1-clor-2,3-epoxypropan thu được *N*-methyl-*N*-naphthylmethyl-2,3-epoxypropanamin (32). Hợp chất epoxy 32 được phản ứng với 3,3-dimethyl-1-butyn trong THF với xúc tác BuLi ở -78°C thu được *N*-methyl-*N*-(1-naphthyl-methyl)-2-hydroxy-heptan-4-ynyl-1-amin (33). Alcol 33 được phản ứng với methansulfonyl clorid, sau đó với triethylamin thu được terbinafin (30).



2.2.4. Tolnaftat (34)

- Biệt dược: Aftate, Chinofungin, Fungistop, Tinaderm...
- Tên khoa học: *2-naphthyl N-methyl-N-(3-tolyl)thionocarbamat*.
- Công thức:



- Tính chất: kết tinh từ alcol, có nhiệt độ nóng chảy 110-111°C. Không tan trong nước, ít tan trong alcol, tan trong cloroform, aceton.
- Công dụng: có tác dụng diệt nấm *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microspiton*. Dùng điều trị các trường hợp nhiễm cấp và mãn tính các chủng nấm này. Dùng dưới dạng dung dịch 2%, thuốc bột hoặc kem bôi 1%, thuốc phun mù 1g/125g.

2.3. Các kháng sinh chống nấm

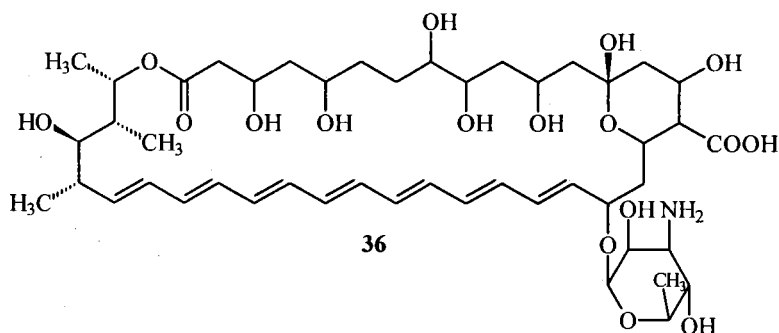
2.3.1. Các kháng sinh nhóm polyen

2.3.1.1. Nystatin (35)

- Biệt dược: Mycostatin, Nystan, Mykinac...



- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh vàng, khó tan trong nước, dễ tan trong dimethylformamid, ít tan trong alcol. Nhiệt độ phân huỷ 160-250°C.

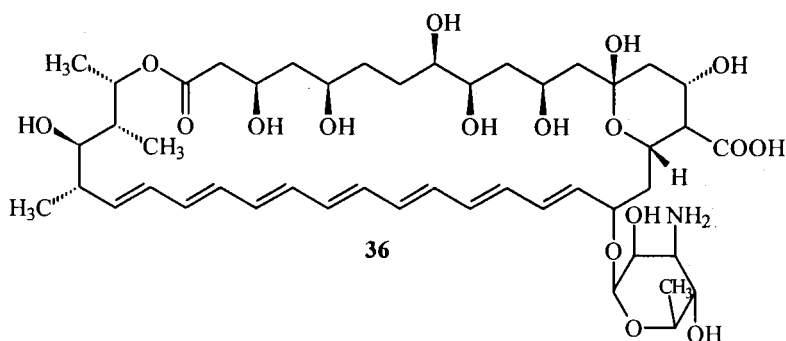
- Công dụng: phòng và điều trị nấm niêm mạc miệng, phổi, ruột do *Candida albican* (uống 500 000 đơn vị x 3-4 lần/ngày). Điều trị nấm ngoài da (bôi thuốc mỡ 100 000 đơn vị/g). Nạp hậu môn, âm đạo điều trị nấm do *Candida* (viên đặt 100 000 đơn vị/viên).

Nystatin được sản xuất bằng phương pháp lên men chủng xạ khuẩn *Streptomyces noursei*.

2.3.1.2. Amphotericin B (36)

- Biệt dược: Fungizone, Fungilin, Amphozone.

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh màu vàng hoặc vàng cam. Không tan trong nước, khó tan trong DMF, methanol. Tan trong DMSO, propylen glycol.

- Công dụng: chống nấm và nguyên sinh động vật. Dùng điều trị các bệnh nấm do *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatidis*, *Candida albican*, *Cryptococcus neoformans* ethanol... ở phủ tạng. Trị các bệnh nấm huyết, nấm đường tiết niệu, viêm màng não do *Naegleria*. Bôi ngoài da chữa nấm do *Candida*. Dạng dùng: viên 250mg, viên đặt 50mg, lọ thuốc tiêm 500mg, thuốc mỡ, kem bôi 3%.

- Amphotericin B được sản xuất bằng phương pháp lên men chủng xạ khuẩn *Streptomyces nodosus*. Chủng này được Gold và cộng sự tìm thấy ở Venezuela năm 1955.

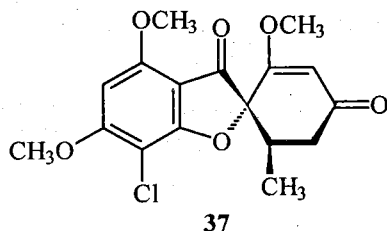
2.3.2. Các kháng sinh chống nấm nhóm khác

2.3.2.1. Griseofulvin (37)

- Biệt dược: Fulcin, Grifulvin, Grisovin, Spirofulvin...

- Tên khoa học: 7-clor-4,6-dimethoxycoumaran-3-on-2-spiro-1'-(2'-methoxy-6'-methylcyclohex-2'-en-4'-on)

- Công thức:



- Tính chất: dạng tinh thể hình thoi hoặc bát giác, nhiệt độ nóng chảy 220°C. Tan trong DMF, tan nhẹ trong alcol, aceton, cloroform, benzen. Thực tế không tan trong nước.

- Công dụng: thuốc có phổ hẹp, tác dụng chống nấm *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*. Không có tác dụng với *Candida*. Dùng điều trị các bệnh nấm ngoài da, da đầu, móng chân tay, kẽ chân. Dạng viên nén 250mg, 500mg. Thuốc mỡ 5%.

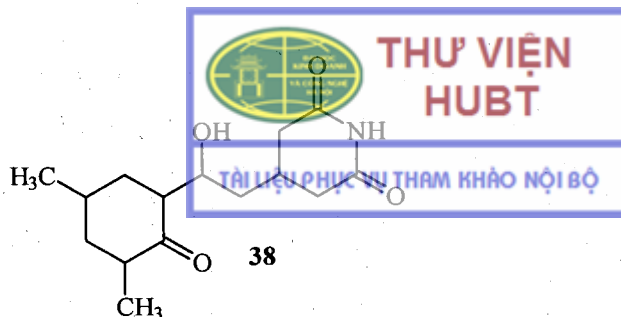
- Griseofulvin được sản xuất bằng phương pháp lên men chủng vi khuẩn *Penicillium griseofulvum*. Hoá dược này cũng đã được tổng hợp toàn phần bởi Brossi và cộng sự từ năm 1960, nhưng chỉ có ý nghĩa lý thuyết.

2.3.2.2. Naramycin A (38)

- Biệt dược: Actidione

- Tên khoa học: 3-[2-(3,5-Dimethyl-2-oxocyclohexyl)-2-hydroxyethyl]glutarimid

- Công thức:



– Tính chất: tinh thể hình phiến được kết tinh từ nước hoặc methanol 30%. Nhiệt độ nóng chảy 119-121°C. Tan tốt trong nước, amylacetat. Tan trong alcol, acetone, cloroform, ether.

– Công dụng: dùng điều trị viêm bờ mi, viêm kết mạc, viêm giác mạc do các chủng nấm *Fusarium solani*. Trị nấm ngoài da do *Candida*. Dạng dùng hỗn dịch nhỏ mắt 5%, kem bôi 2%.

– Naramycin A được sản xuất bằng phương pháp lên men chủng vi khuẩn *Streptomyces griseus*. Việc tổng hợp toàn phần Naramycin A đã được thực hiện bởi F. Johnson và cộng sự từ năm 1966.



CÁC THUỐC SULFAMID

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

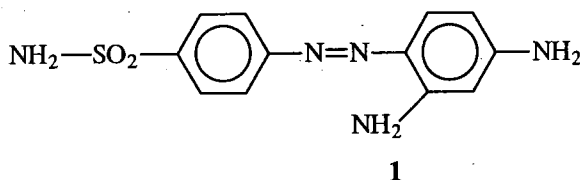
MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được đại cương về các thuốc sulfamid.
2. Viết được sơ đồ phản ứng tổng hợp các sulfamid kháng khuẩn.
3. Trình bày được phương pháp tổng hợp các sulfamid lợi tiểu.
4. Trình bày được khái niệm về bệnh tiểu đường, phân loại các sulfamid trị tiểu đường và phương pháp tổng hợp chúng.

1. ĐẠI CƯƠNG

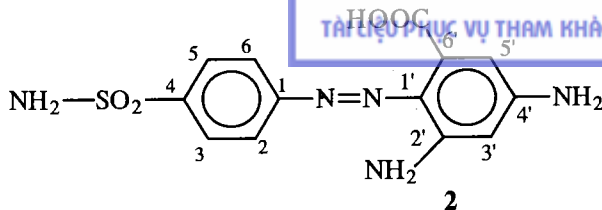
Sulfamid là những hợp chất mang nhóm sulfamoyl ($-\text{SO}_2\text{NHR}$), được đưa vào điều trị từ những năm 30 của thế kỷ trước. Việc phát minh ra các sulfamid là một sự kiện hết sức quan trọng của hóa học trị liệu. Mặc dù khoảng 15 năm sau đó, nó bị penicillin và các kháng sinh khác làm lu mờ, nhưng cho đến nay sulfamid vẫn là nhóm thuốc quan trọng, đặc biệt là các sulfamid hạ đường huyết và sulfamid lợi tiểu.

Sulfamid được tổng hợp từ năm 1908 khi người ta muốn đưa nhóm $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ vào phân tử azoic để làm tăng độ bền màu khi nhuộm len. Đến năm 1935, khi nghiên cứu về tác dụng sinh học của các phẩm màu azoic, G. Domagk đã phát hiện được tác dụng kháng khuẩn của 4-sulfamoyl-2',4'-diamino-azobenzen (1).



Dẫn chất này đã được dùng để trị các chứng nhiễm trùng với tên gọi Prontosil.

Tại Pháp, Girard cũng đã điều chế được dẫn chất tương tự, có thêm nhóm carboxylic ở vị trí 6', đưa vào điều trị với tên gọi là Rubiazol (2).

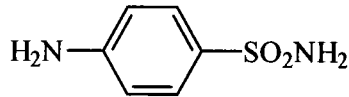


Prontosil (1) và Rubiazol (2) chỉ có tác dụng *in vivo*, không có tác dụng *in vitro*.

Sau đó, J.Trefouel, E.Nitti và D.Bovet đã tổng hợp nhiều phẩm màu azoic để thử nghiệm và đưa ra kết luận sau:

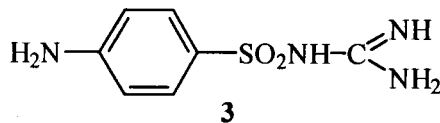
- Nếu thay phần meta phenylen-diamin trong Prontosil bằng phenol hoặc các nhóm khác thì tác dụng kháng trùng thay đổi không đáng kể.
- Nếu thay phần para-amino-benzensulfonamid thì tác dụng kháng trùng không còn nữa.

Nhóm tác giả này đã tìm ra tác dụng kháng trùng cả *in vitro* và *in vivo* của sulfanylamid (*p*-amino-benzen sulfonamid):



Năm 1937, Fuller đã chứng minh sulfanylamid được tạo ra từ quá trình chuyển hóa Prontosil và Rubiazol trong cơ thể.

Sự phát hiện ra tác dụng kháng khuẩn của sulfanylamid đã tạo điều kiện cho việc tổng hợp hàng loạt các sulfamid khác nhau. Chỉ trong vòng 30 năm (1935-1965), người ta đã tổng hợp được gần 15 000 hợp chất. Trong đó nhiều hợp chất có tác dụng kháng khuẩn và hàng trăm biệt dược được đưa vào điều trị. Sulfaguanidin (3) là một sulfamid đơn giản, được tổng hợp năm 1940, đến nay vẫn còn được sử dụng.



Trong quá trình sử dụng, đã phát hiện được hai nhóm tác dụng quan trọng của sulfamid: tác dụng hạ đường huyết của các sulfonyl ure và tác dụng lợi tiểu của các thiazit. Hiện nay, các sulfamid đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh tiểu đường, và là nhóm thuốc lợi tiểu được sử dụng rộng rãi.

Theo tác dụng dược lý, các sulfamid được chia thành ba nhóm chính:

- Sulfamid có tác dụng kháng khuẩn,
- Sulfamid hạ đường huyết,
- Sulfamid lợi tiểu.

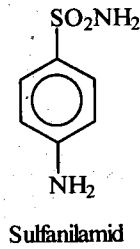
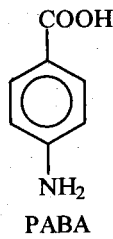
2. SULFAMID KHÁNG KHUẨN

2.1. Đại cương

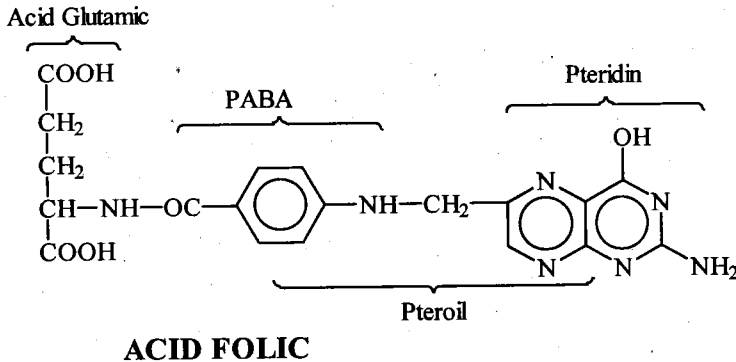
2.1.1. Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng kháng khuẩn của các sulfamid là đối kháng tương tranh với acid para-aminobenzoic (PABA) của vi khuẩn do cấu trúc tương tự.





PABA là nguyên liệu tổng hợp acid folic, cấu trúc của acid folic như sau:



Acid folic bị khử hoá thành acid dihydrofolic, tetrahydrofolic. Sau đó tham gia vào quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Sulfamid tương tranh phần PABA để tạo ra một chất tương tự acid folic nhưng không hoạt động sinh học. Do đó nó ức chế sự phát triển của vi khuẩn.

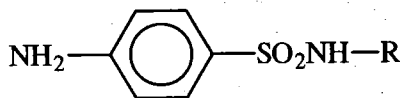
2.1.2. Phân loại

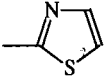
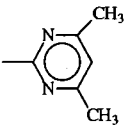
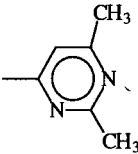

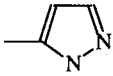
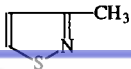
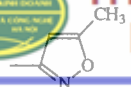
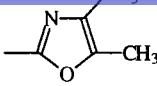
Dựa vào khả năng hấp thu và thải trừ, người ta chia các sulfamid kháng khuẩn thành 5 nhóm chính:

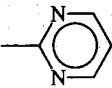
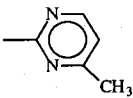
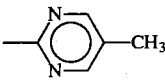
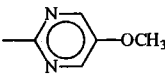
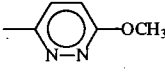
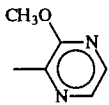
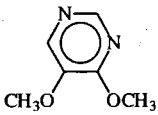
- Nhóm sulfamid hấp thu yếu, tác dụng tại chỗ (nhóm này có duy nhất sulfaguanidin), dùng chữa bệnh đường ruột.
- Nhóm sulfamid hấp thụ tốt, thải trừ nhanh (sulfamid nhanh), thời gian bán hủy dưới 10 giờ.
- Nhóm sulfamid hấp thu tốt, thải trừ trung bình (sulfamid trung bình), thời gian bán hủy 10 - 20 giờ.
- Nhóm sulfamid hấp thu tốt, thải trừ chậm (sulfamid chậm), thời gian bán hủy 20 - 48 giờ.
- Nhóm sulfamid cực chậm, thời gian bán hủy trên 48 giờ.

Một số sulfamid quan trọng được phân loại trong bảng sau:

Bảng phân loại các sulfamid



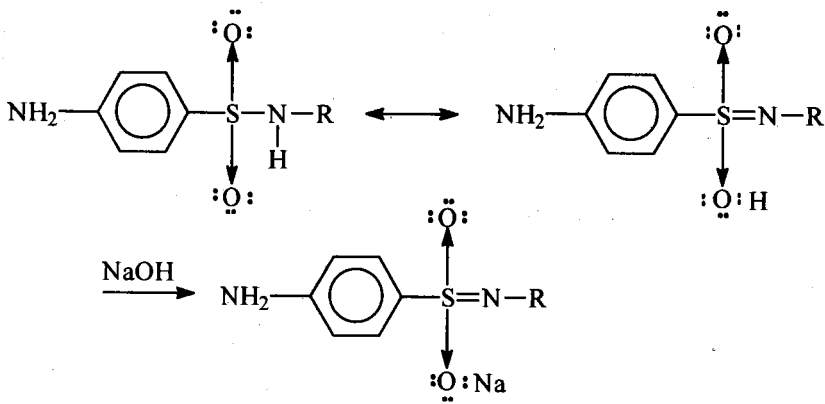
Tên sulfamid	R	Biệt dược	Nồng độ kháng <i>E. coli</i> in vitro [nmol/l]	Thời gian bán huỷ [h]
Hấp thu yếu, tác dụng tại chỗ:				
Sulfaguanidin	$-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$	Guanicil Resulfon	4	
Hấp thu tốt, thải trừ nhanh:				
Sulfonyl ure	$-\text{CONH}_2$	Euvernil	32,2	2,5
Sulfathiazol		Cibazole Thiazamide	1,6	4
Sulfamethazin		Diazil	1,7	7
Sulfisomidin		Elkosin Aristamid	1,5	7,5
Sulfacetamid	$-\text{COCH}_3$	Albucid	2,3	7
Sulfapyridin		Eubasin Dagenian	4,8	9
Sulfanylamid	$-\text{H}$	Prontalbin		9
Hấp thu tốt, thải trừ trung bình:				
Sulfaphenazol		Orisul	1,0	10
Sulfasomizol		Bidizol		
Sulfamethoxazol		Gantanol Sulfuno	0,8	11
Sulfamoxol			4,0	11

Sulfadiazin		Debenal Pyrimal	0,9	17
Hấp thu tốt, thải trừ chậm:				
Sulfamerazin		Debenal Pyrimal M	0,95	24
Sulfamethyldiazin		Pallidin Demosufan	1,0	35
Sulfameter		Sulfameter Durenat	2,0	37
Sulfamethoxy-pyridazin		Laderkyn Quinoseptyl	1,0	37
Sulfamid cực chậm:				
Sulfalen		Sulfalene Kelfizine	1,85	65
Sulfadoxin		Sulfadoxin Fanasil	0,8	150

2.1.3. Tính chất chung của các sulfamid

- Lí tính:
 - + Dạng bột hoặc tinh thể trắng, không mùi, vị hơi đắng.
 - + Ít tan trong nước, tan trong alcol, tan nhiều trong aceton.
- Hoá tính:
 - + Có tính chất lưỡng tính:
 - Tạo muối với acid trên nhóm $-NH_2$
 - Với NaOH tạo muối sulfonimidat natri.

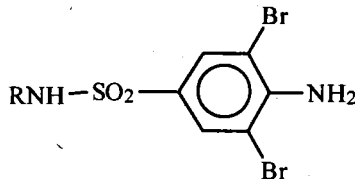




+ Phản ứng của nhóm amin: nhóm amin trong phân tử sulfamid có thể tham gia các phản ứng acyl hoá, oxy hoá, diazo hoá.

+ Phản ứng của nhân benzen:

- Với brom tạo dẫn xuất dibrom ít tan trong nước.



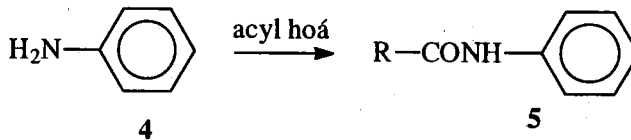
2.2. Phương pháp tổng hợp

2.2.1. Phương pháp chung điều chế các sulfamid

Các sulfamid kháng khuẩn được điều chế từ nguyên liệu đầu là anilin qua 4 giai đoạn:

1. Bảo vệ nhóm amin của anilin:

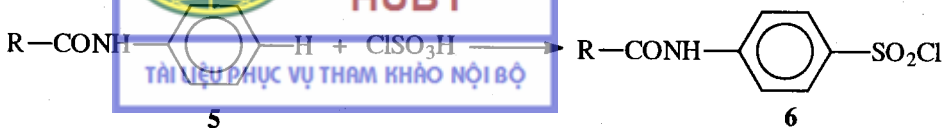
- Acyl hóa anilin (4) tạo dẫn chất *N*-acyl-anilin (5):



$R = \text{CH}_3, \text{H}$ hoặc OC_2H_5

- Các nhóm acyl có thể sử dụng là acetyl ($\text{CH}_3\text{CO}-$), fomyl ($\text{HCO}-$) hoặc ethoxycarbonyl ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}-$). Trong đó dẫn xuất *N*-acetyl được sử dụng nhiều trong công nghiệp do kinh tế hơn.

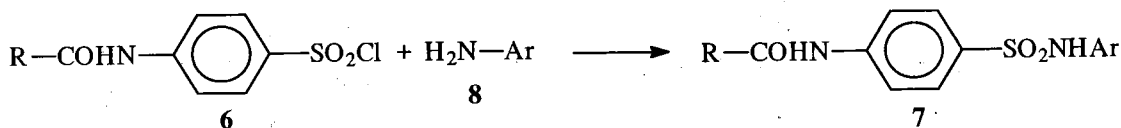
2. Clorosulfon hóa *N*-acyl 5 thành *p*-acylaminobenzen-sulfonyl clorid (6)



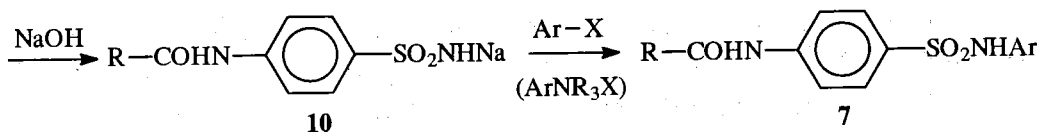
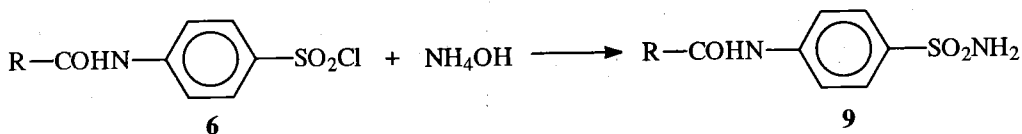
3. Amid hóa sulfonyl clorid 6 tạo sulfonylamid 7

- Có thể dùng hai phương pháp:

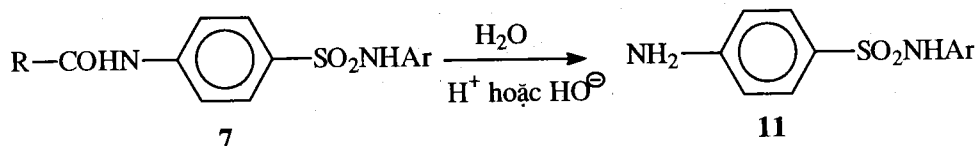
- Cho **6** tác dụng trực tiếp với aryl amin **8**



- Cho **6** tác dụng với amoniac, sau đó phản ứng với aryl-halogenid (Ar-X):



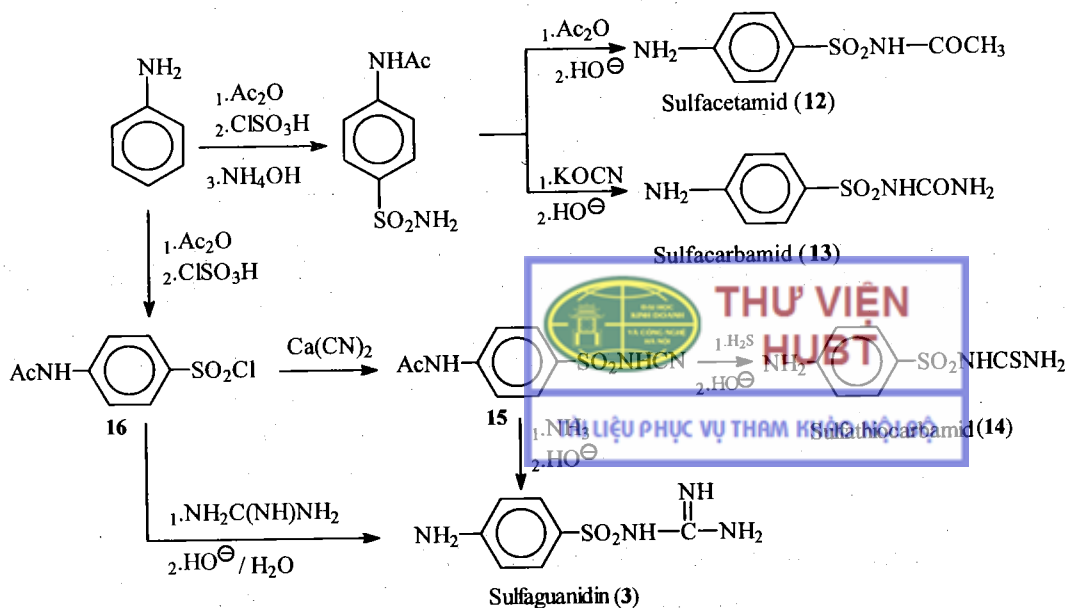
4. Thủy phân loại nhóm bảo vệ (deacyl hóa) thu được các sulfamid tương ứng **11**.
Phản ứng thủy phân có thể thực hiện trong môi trường acid hoặc kiềm:



2.2.2. Một số phương pháp tổng hợp đặc biệt

2.2.2.1. Tổng hợp một số dẫn xuất của sulfanilamid

Một số sulfamid có cấu trúc đơn giản như: Sulfacetamid (**12**), Sulfacarbamid (**13**), Sulfathiocarbamid (**14**), Sulfaguanidin (**3**) được tổng hợp theo sơ đồ dưới đây:



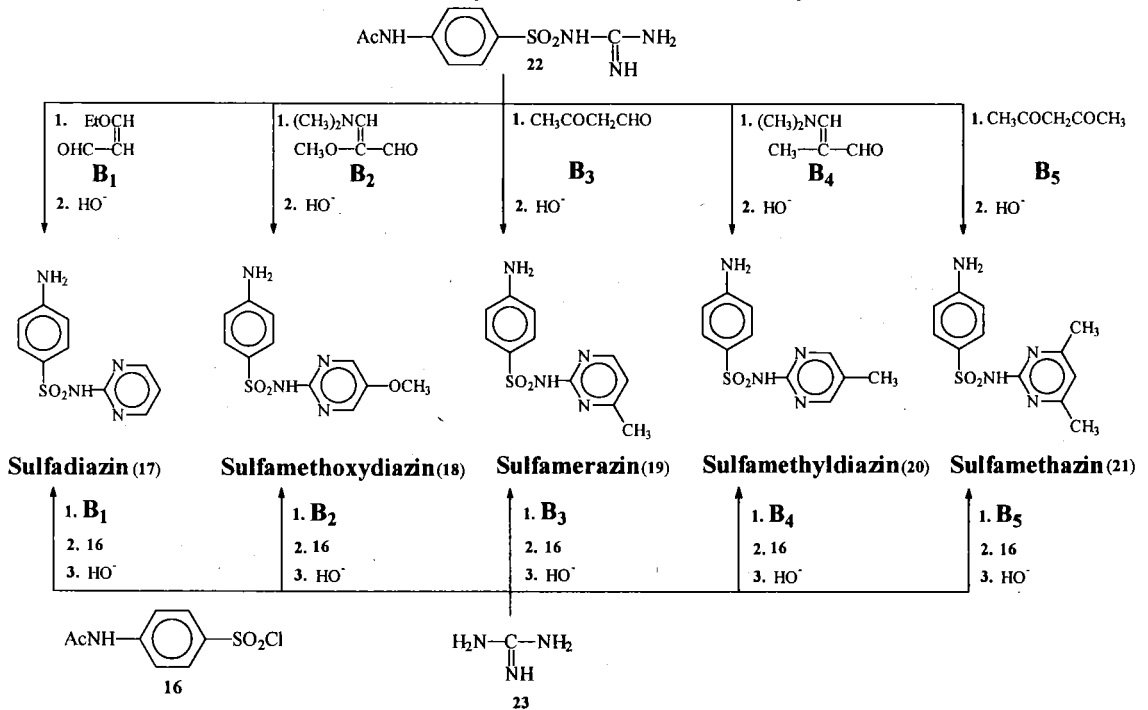
2.2.2.2. Tổng hợp dẫn xuất của sulfamid chứa dị vòng pyrimidin

Có thể thực hiện bằng 2 phương pháp sau:

– Tạo dị vòng ngay trên phân guanidin của *N*-acetyl-benzensulfoguanidin (22), sau đó thủy phân.

– Tạo dị vòng của các hợp chất oxo với guanidin (23), sau đó ngưng tụ với *N*-acetyl-benzensulfonyl-clorid (16) và cuối cùng là thủy phân.

SƠ ĐỒ TỔNG QUÁT TỔNG HỢP CÁC SULFAMID CHỨA DỊ VÒNG PYRIMIDIN



2.3. Các sulfamid kháng khuẩn điển hình

2.3.1. Sulfamid hấp thụ yếu, tác dụng tại chỗ (sulfamid đường ruột)

Sulfamid tác dụng tại chỗ thường không tan trong nước và rất ít bị hấp thu qua màng ruột. Nhóm này gồm sulfaguanidin, succinyl-sulfathiazol và phtalyl-sulfathiazol.

– SULFAGUANIDIN (3):

– Biệt dược: Guanidin

– Tên khoa học: *p*-Aminobenzensulfonylguanidin

– Tính chất: bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, tan trong acid vô cơ loãng.

Nhiệt độ nóng chảy: 190-192°C

– Công dụng: sulfaguanidin được dùng trong các chứng rối loạn tiêu hoá, ỉa chảy do nhiễm khuẩn. Cách dùng: uống 6-8g /ngày, chia làm 2-3 lần, thời gian điều trị 5-10 ngày.

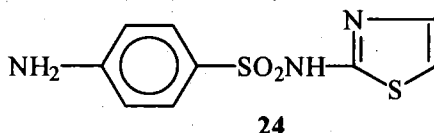
- Phương pháp tổng hợp: sulfaguanidin được tổng hợp theo phương pháp chung tổng hợp các sulfamid.

2.3.2. Sulfamid hấp thụ tốt, thải trừ nhanh, tác dụng ngắn

Các sulfamid nhóm này có thời gian bán hủy không quá 10 giờ.

* Sulfathiazol (24)

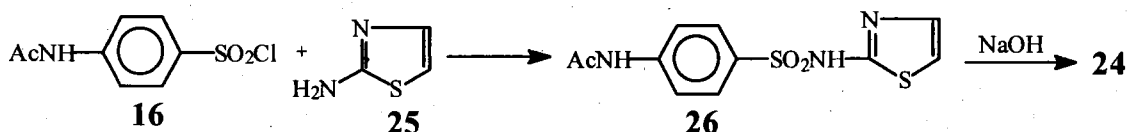
- Biệt dược: Thiazamide, Cibazol...
- Tên khoa học: *4-Amino-N-2-thiazolylbenzenesulfonamid*
- Công thức:



- Tính chất: Bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, tan trong alcol, aceton, dung dịch acid và kiềm loãng. Không tan trong cloroform, ether. Nhiệt độ nóng chảy: 202°C.

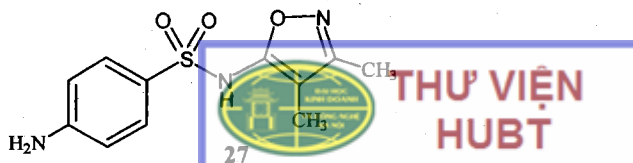
- Công dụng: Sulfathiazol tác dụng chủ yếu trên lậu cầu và tụ cầu khuẩn, được dùng trong các nhiễm khuẩn trên như áp xe, viêm phổi... Liều dùng: Người lớn 2-7g /ngày, chia làm 3-4 lần.

- Phương pháp tổng hợp:



* Sulfoxazol (27)

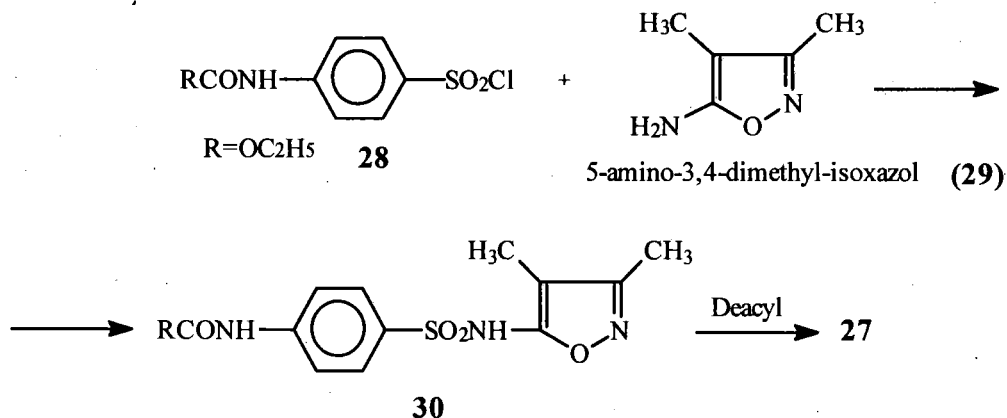
- Biệt dược: Gantrisin, Sulfazin, Sulfoxol, Sulfafurazol...
- Tên khoa học: *4-Amino-N-2-thiazolylbenzenesulfonamid*
- Công thức:



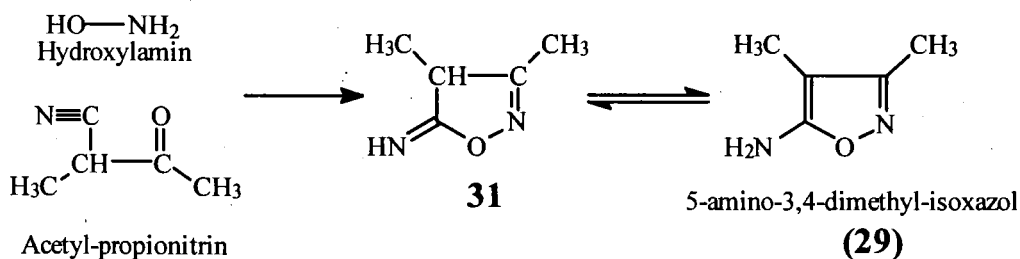
- Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc ngà, vàng, ít tan trong nước, tan trong dung dịch acid vô cơ và hydroxyd kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy: 194°C.

- Công dụng: tác dụng trên lậu cầu, màng não cầu và tụ cầu khuẩn. Thuốc bài tiết nhanh qua thận nên được dùng chủ yếu trong các nhiễm khuẩn đường niệu. Liều dùng: Người lớn 2-8g /ngày, chia làm 3-4 lần.

- Phương pháp tổng hợp:



- Phần amin được tổng hợp từ 2-acetyl-propionitril và hydroxyamin theo sơ đồ sau:



*** Sulfacetamid (sulfacylum -12)**

- Biệt dược: Cetamide, Sodium Sulamyd...

- Tên khoa học: *N*-[(4-Aminophenyl)sulfonyl]acetamid

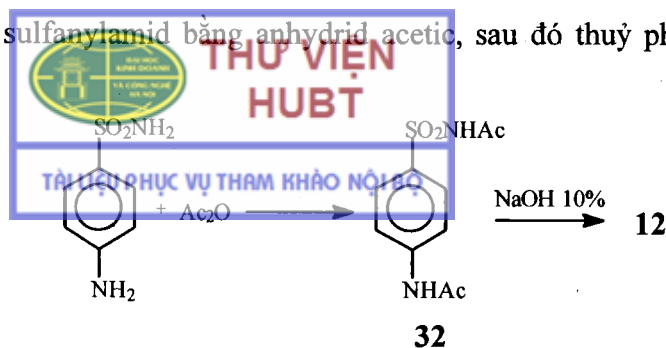
- Tính chất: dạng muối Na là bột kết tinh trắng, tan trong nước, ít tan trong ethanol, không tan trong nhiều dung môi hữu cơ. Nhiệt độ nóng chảy: 257°C.

- Công dụng: tác dụng trên vi khuẩn do khả năng thấm sâu vào tế bào. Có tác dụng trên virus bệnh mắt hột. Dùng pha dung dịch nhỏ mắt 10-30%. Dung dịch nhỏ mũi sulfarin gồm sulfacetamid + ephedrin.HCl.

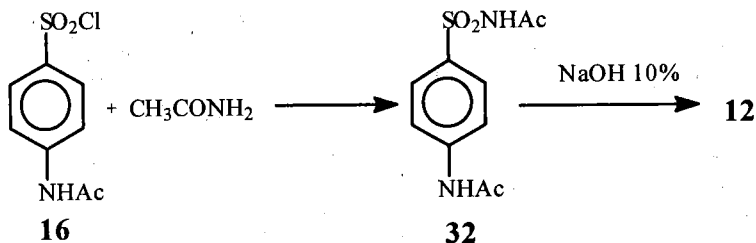
- Phương pháp tổng hợp:

- Phương pháp 1:

Acyl hoá sulfanylamid bằng anhydrid acetic, sau đó thủy phân bằng dung dịch NaOH 10%.



– Phương pháp 2:



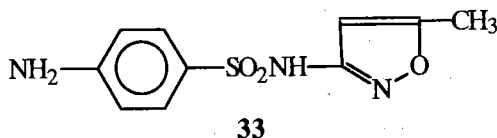
Phản ứng của *p*-acetamido-benzensulfochlorid (16) với acetamid, sau đó thủy phân sulfoamid tạo thành bằng dung dịch NaOH 10%.

2.3.3. Các sulfamid tác dụng trung bình

Các sulfamid nhóm này hấp thu tốt, thời gian bán hủy 10-24 giờ, thuốc ít bị acetyl hóa trong quá trình chuyển hóa.

* Sulfamethoxazol (33)

- Biệt dược: Gantanol, Sinomin...
- Tên khoa học: *4-Amino-N-(5-methyl-3-isoxazolyl)benzenesulfonamid*
- Công thức:

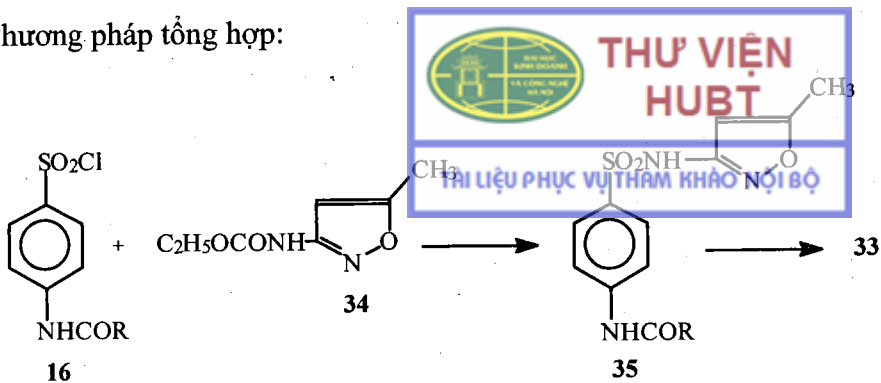


– Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc trắng ngà, ít tan trong ethanol, ether, không tan trong nước. Tan trong dung dịch hydroxyd kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy: 169-172°C.

– Công dụng: tác dụng ngăn cản sinh tổng hợp acid folic, do đó ngăn cản quá trình sinh tổng hợp ARN và AND ở vi khuẩn. Được dùng chủ yếu trong các nhiễm khuẩn đường niệu cấp và mãn. Liều dùng: Người lớn 2g /ngày, chia làm 2 lần.

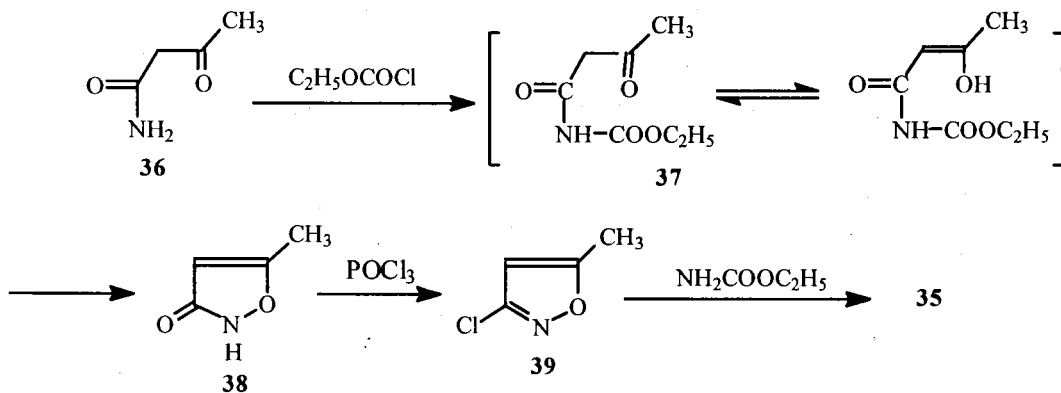
Sulfamethoxazol là một trong những sulfamid được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay. Dùng phối hợp với trimethoprim với các biệt dược: Bactrim, Biseptol, Sumetrolim (400mg Sulfamethoxazol + 80 mg Trimethoprim).

– Phương pháp tổng hợp:



Cho ethyl-5-methylisoxazol-3-carbamate (**34**) tác dụng với N-acyl sulfonyl clorid (**16**) được dẫn xuất acyl **35**, deacyl hóa **35** thu được sulfamethoxazol (**33**).

Ethyl-5-methylisoxazol-3-carbamate (**35**) được điều chế từ acetoacetamid (**36**). Phản ứng của **36** với ethyl cloroformat thu được carbamat **37**. Trong môi trường phản ứng nó tự đóng vòng tạo thành **38**. Xử lý **38** với POCl_3 thu được dẫn chất clor **39**. Sau đó cho **39** tác dụng với ethyl urethan thu được carbamat **35**.

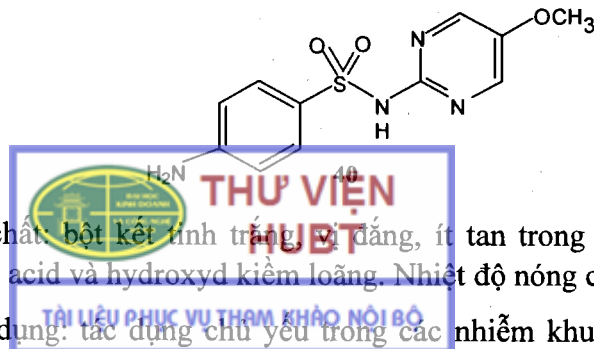


2.3.4. Các sulfamid tác dụng kéo dài (sulfamid chậm)

Các sulfamid nhóm này hấp thu tốt, thải trừ chậm (thời gian bán hủy 24- 48 giờ), trước đây dùng khá phổ biến nhưng hiện nay ít được sử dụng. Thích hợp trong điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu và đường hô hấp do phổ kháng khuẩn rộng và tác dụng kéo dài.

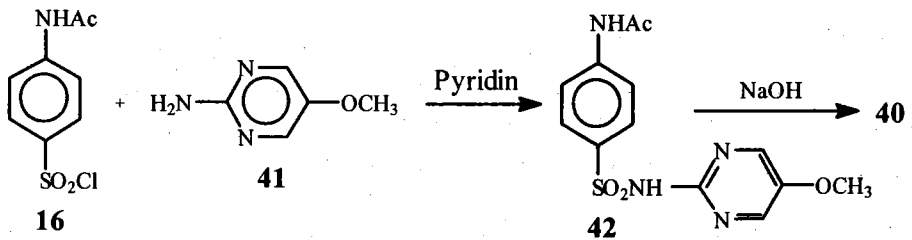
* Sulfameter (40)

- Biệt dược: Sulfametin, Bayrena, Berlicid, Dairena.
- Tên khoa học: 4-amino-N-(5-methoxy-2-pyrimidinyl)-benzensulfonamid.
- Công thức:



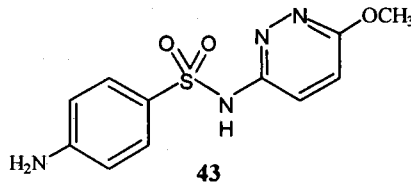
- Tính chất: bột kết tinh trắng, vụn, ít tan trong nước, ethanol, ether. Tan trong dung dịch acid và hydroxyd kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy: $214-216^\circ\text{C}$.
- Công dụng: tác dụng chủ yếu trong các nhiễm khuẩn đường niệu, đường hô hấp, viêm ruột. Liều dùng: người lớn 1g /ngày, chia làm 2 lần.

- Phương pháp tổng hợp:

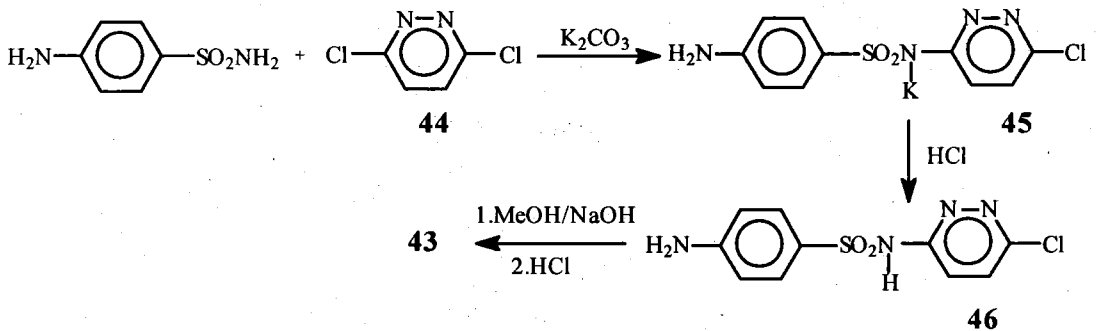


*** Sulfamethoxypyridazin (43)**

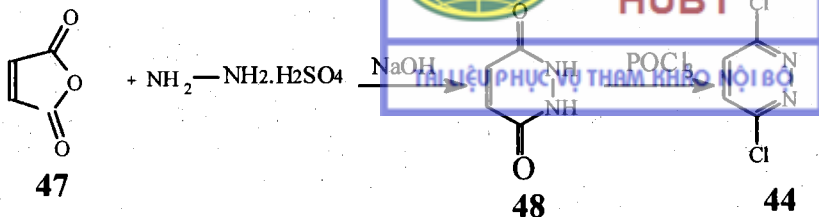
- Biệt dược: Davosin, Depovernil, Durox, Laderkyn, Quinoseptyl.
- Tên khoa học: 4-Amino-N-(6-methoxy-3-pyridazinyl)benzenesulfonamid.
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng ngà, vị đắng, rất ít tan trong nước, ethanol. Tan trong dung dịch acid và hydroxyd kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy: 182-183°C.
- Công dụng: dùng trong các nhiễm khuẩn đường niệu, đường hô hấp, viêm ruột, viêm gan, viêm màng não. Liều dùng: người lớn 1g/lần/ngày.
- Phương pháp tổng hợp:



- Nguyên liệu 3,6-dichlor-pyridazin (44) được tổng hợp từ anhydrid maleic và hydrazin sulfat theo sơ đồ sau:



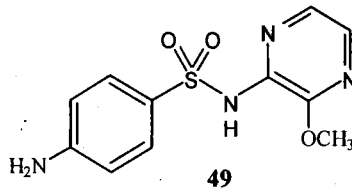
2.3.5. Các sulfamid tác dụng cực chậm

Các sulfamid nhóm này có thời gian bán hủy trên 48 giờ. Đây là nhóm sulfamid chứa dị vòng pyridazin hoặc pyrimidin. Hai sulfamid đại diện là Sulfalen (49) thời gian bán hủy 65 giờ và Sulfadoxin (93) thời gian bán hủy 150 giờ.

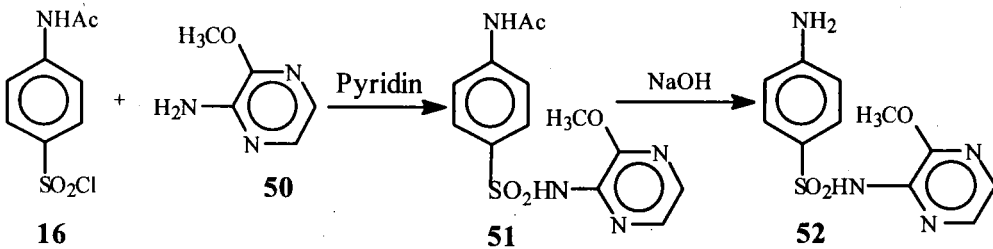
Được sử dụng trong điều trị sốt rét. Fansidar (500mg sulfadoxin + 25mg pyrimethamin), Metakelfin (500mg sulfalen + 25mg pyrimetamin).

* Sulfalen (49)

- Biệt dược: Sulfalene, Kelfizina, Longum, Dalysep, Polycidal
- Tên khoa học: 4-amino-N-(3-methoxy-4-pyrazinyl) benzensulfonamid.
- Công thức:

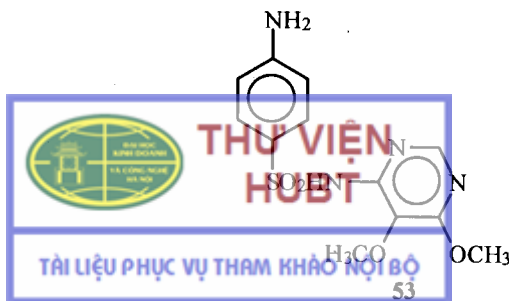


- Phương pháp tổng hợp:



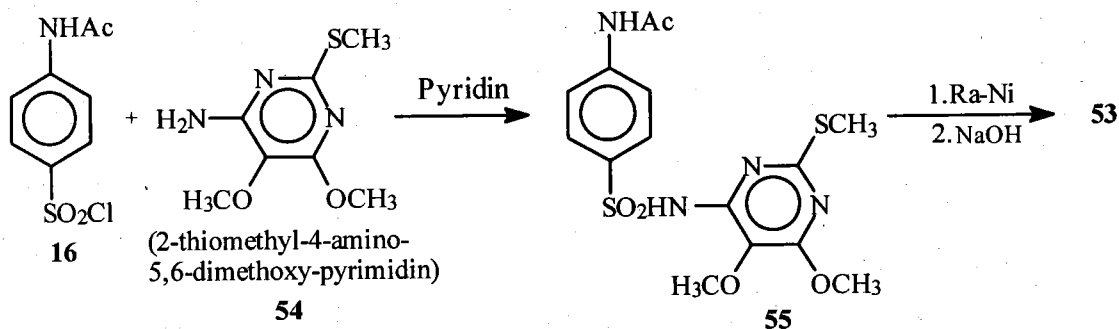
* Sulfadoxin (53):

- Biệt dược: Fansil, Fanzil...
- Tên khoa học: 4-amino-N-(5,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl) benzensulfonamid.
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, rất ít tan trong nước, ít tan trong ethanol. Tan trong dung dịch acid và hydroxyd kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy: 198°C.

- Phương pháp tổng hợp:



3. CÁC SULFAMID LỢI TIÊU

Khi dùng sulfanylamid trong điều trị nhiễm khuẩn, người ta thấy nó có tác dụng lợi tiêu nhưng không rõ ràng. Năm 1949, Schwartz tiến hành thử nghiệm một cách hệ thống tác dụng lợi tiêu của sulfanylamid và một số sulfamid kháng khuẩn khác, nhưng kết quả cho thấy tác dụng lợi tiêu của những sulfamid này rất yếu. Sau đó, từ những nghiên cứu về nhóm sulfamid chứa dị vòng 1,3,4-thiadiazol, người ta đã tìm ra acetazolamid và một số dẫn xuất khác có tác dụng lợi tiêu. Bằng nhiều thí nghiệm, người ta nhận thấy rằng, để có tác dụng lợi tiêu cần ít nhất một nhóm sulfonamid không thể trong phân tử.

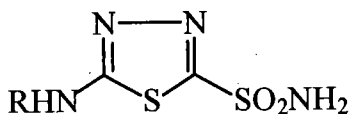
Các sulfamid lợi tiêu được phân thành ba nhóm sau:

- Nhóm 1,3,4-thiadiazol: Acetazolamid.
- Nhóm disulfonamid: cloraminophenamid, monoclorphenamid, diclorphenamid, clorthiazit, hydroclorthiazit và dẫn chất.
- Nhóm dẫn chất của acid benzoic: furosemid, clorпамid, clortalidon...

3.1. Các sulfamid lợi tiêu nhóm 1,3,4-thiadiazol

Nhóm này gồm: acetazolamid (56), propazolamid (57), butazolamid (58), sicamid (59).

Công thức chung: 2-acyl-amino-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamid



56 R = OCCH₃ : Acetazolamid

57 R = OCC₂H₅ : Propazolamid

58 R = OCC₃H₇ : Butazolamid

59 R = SO₂C₄H₆Cl : Sicamid

* Acetazolamid (56):

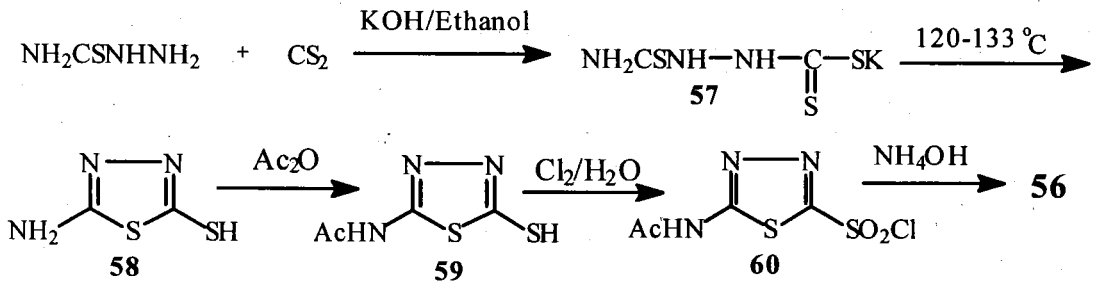
- Biệt dược: Acetamox, Diamox, Dazamid...
 - Tên khoa học: *N*-[5-(Aminosulfonyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamid
 - Tính chất: bột kết tinh trắng, rất ít tan trong nước, ít tan trong ethanol, acetone.
- Nhiệt độ nóng chảy: 258-259°C.

- Công dụng: dùng phòng và điều trị phù do suy tim. Acetazolamid còn có tác dụng hạ nhãn áp nên được dùng chữa thiên đầu thống (trường hợp mãn tính), chuẩn bị phẫu thuật mắt (trường hợp cấp tính). Ngoài ra còn có tác dụng đối với một số dạng động kinh. Liều 250mg/lần, 3-4 lần/ngày.

Phương pháp tổng hợp:

Từ thiosemicarbazit cho phản ứng với CS₂ trong ethanol có mặt KOH ở 60-70°C thu được 57. Đun 57 ở 120-133°C tạo thành 1,3,4 thiadiazol 58. Acetyl hóa với anhydrid acetic thu được acetyl 59.

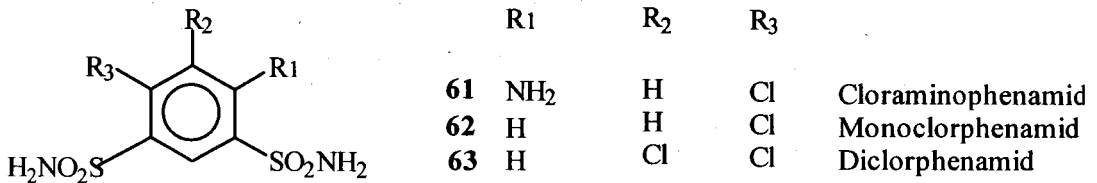
Oxy-clor hóa 59 với nước clor cho dẫn xuất sulfonyl clorid 60. Cuối cùng là amid hóa với amoniac cho acetazolamid 56.



3.2. Các thuốc lợi tiểu nhóm disulfonamid

3.2.1. Các thuốc nhóm disulfonamid

Công thức chung của các disulfonamid như sau:



* Diclorphenamid (63):

- Biệt dược: Antidresi, Daranide, Oratrol.

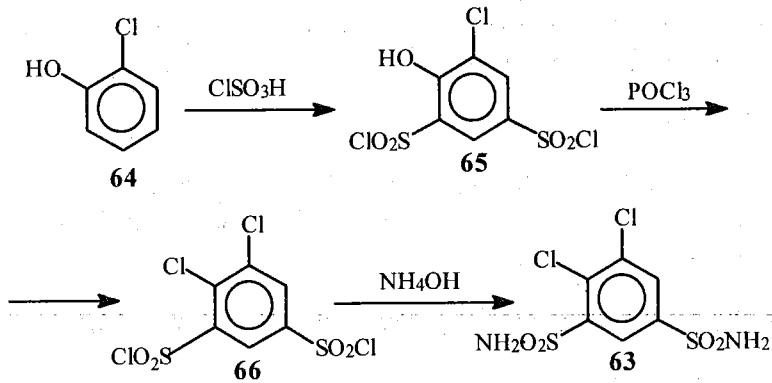
- Tên khoa học: 4,5-Diclor-1,3-benzenedisulfonamid

- Tính chất: Bột kết tinh trắng, rất ít tan trong nước, tan trong hydroxyd kiềm.

Nhiệt độ nóng chảy: 239-241°C.

- Công dụng: Dùng phòng và điều trị phù do suy tim, ngoài ra do tác dụng hạ nhãn áp nên được dùng chữa thiên đầu thống. Liều 50mg/lần, 3-4 lần/ngày.

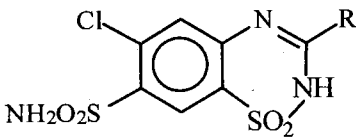
- Phương pháp tổng hợp:



3.2.2. Các thuốc nhóm clorothiazid và dẫn chất

Công thức các dẫn chất của nhóm này như sau:

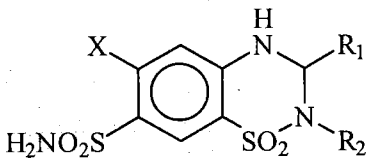
- Các clorothiazid:



67 R = H: Clorothiazid

68 R = CH₂SCH₂C₆H₅: Benzthiazid

- Các hydroclorothiazid:



	X	R ₁	R ₂	
69	Cl	H	H	Hydroclorothiazid
70	CF ₃	H	H	Hydroflurmethazid
71	Cl	C ₂ H ₅	H	Ethiazid
72	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Buthiazid
73	CF ₃	CH ₂ C ₆ H ₅	H	Bendroflumethazid
74	Cl	CH ₂ Cl	CH ₃	Methylclorothiazid
75	Cl	CH ₂ SCH ₂ CF ₃	CH ₃	Polythiazid

- Một số đặc điểm chung:

- + Các dẫn chất chứa fluor có hoạt tính tăng từ 10-25 lần và thời gian tác dụng dài hơn.
- + Các dẫn chất được thế ở R₁ và R₂ bằng các nhóm thế khác tác dụng tăng hàng trăm lần so với clorothiazid và kéo dài nên chỉ cần uống 1 lần trong ngày.
- + Các dẫn xuất của clorothiazid và hydroclorothiazid tác dụng tương tự clorothiazid nhưng mạnh hơn.

* Hydroclorothiazid (69):

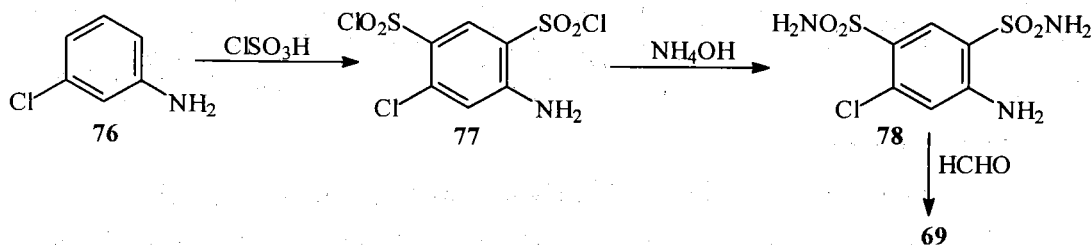
- Biệt dược: Aquarius, Diclotride, Hydro-Diuril, Hypothiazide...

– Tên khoa học: *6-Clor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxid*

– Tính chất: bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, methanol, tan trong hydroxyd kiềm, DMF. Nhiệt độ nóng chảy: 273-275°C.

– Công dụng: dùng làm thuốc lợi tiểu. Liều 25-100mg/ngày. Điều trị bệnh tăng huyết áp, uống liều 25-100mg/ngày.

– Phương pháp tổng hợp:



3.3. Các sulfamid lợi tiểu nhóm dẫn xuất của acid benzoic

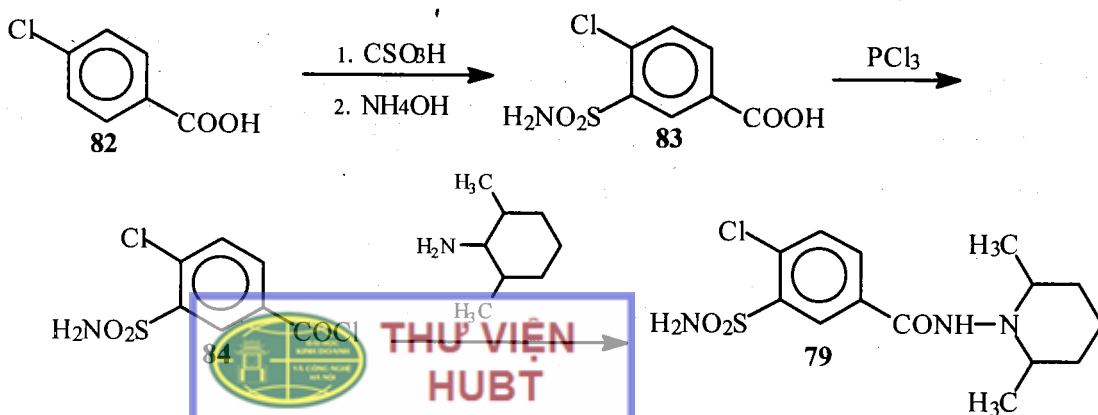
Việc thay thế nhóm $-SO_2NH_2$ của disulfonamid bằng $-COOH$ đã tạo được nhóm sulfamid lợi tiểu dẫn xuất của acid benzoic. Các thuốc lợi tiểu điển hình là: clopamid (79), clotolidon (80), furosemid (81).

* Clopamid (79)

– Biệt dược: Adurix, Brinaldix

– Tên khoa học: *3-(Aminosulfonyl)-4-clor-N-(2,6-dimethyl-1-piperidinyl) benzamid.*

– Phương pháp tổng hợp:

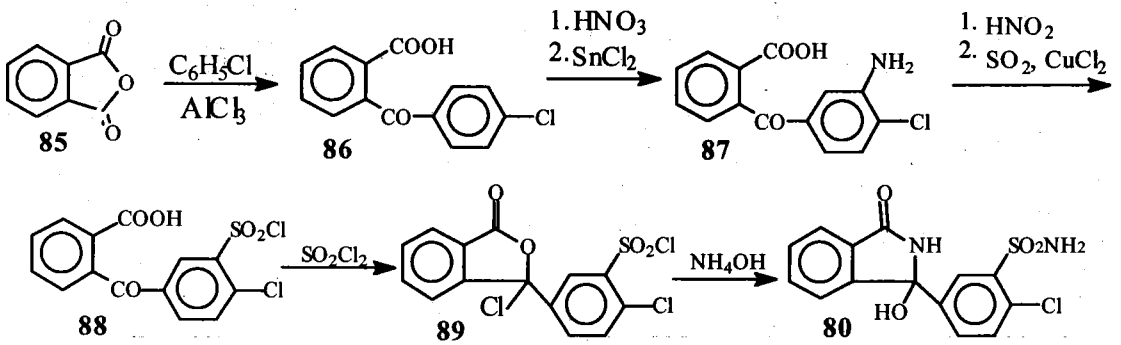


* Clotolidon (80)

– Biệt dược: Cloptalidone, Hydro-long, Hydroton, Hygroton

– Tên khoa học: *2-clor-5-(1-hydroxy-3-oxo-1-isoindoliny) benzensulfonamid*

– Phương pháp tổng hợp:



*** Furosemid (81)**

- Biệt dược: Diural, Lasix, Lasilix, Hydro-rapid, Rosemide, Trofurit, Urex
- Tên khoa học: *Acid 5-(aminosulfonyl)-4-clor-2-[(2-furanylmethyl)-amino]-benzoic*.
- Tính chất: bột kết tinh trắng, không tan trong nước, tan trong aceton, methanol, tan trong hydroxyd kiềm, DMF. Nhiệt độ nóng chảy: $210^{\circ}C$.
- Công dụng: tác dụng mạnh và ngắn (tác dụng tối đa sau 1 giờ và chấm dứt sau 4 giờ). Furosemid ít gây tác dụng ở ống uốn nhưng làm tăng sự lọc ở cầu thận. Tác dụng chính là ở quai Henle, ức chế tái hấp thụ và tăng thải trừ Na^+ , Cl^- . Ức chế nhẹ anhydrase carbonic và có thể đối kháng với kích thích tố kháng lợi tiểu ADH (antidiuretic hormon).

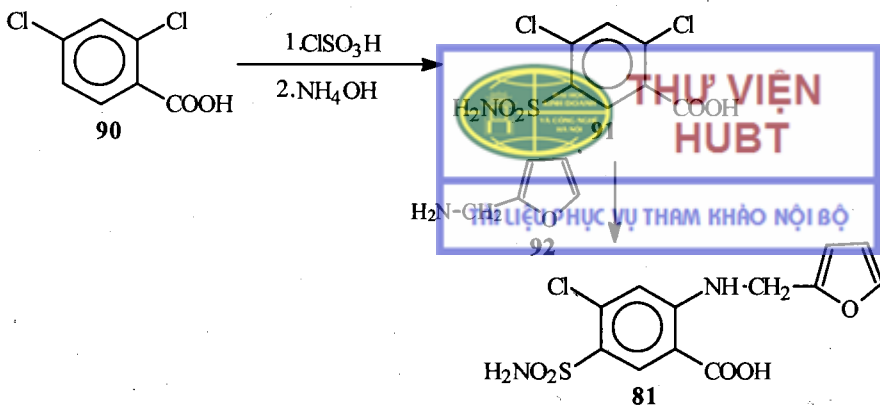
Uống 100 – 400 mg/ngày hoặc tiêm bắp hay tĩnh mạch 1mg/kg mỗi ngày.

Nhờ tác dụng nhanh, nên được dùng trong bệnh phù cấp tính ở phổi và suy tim cấp tính.

– Phương pháp tổng hợp:

Furosemid được tổng hợp từ acid 2,4–diclorbenzoic (**90**). Sulfochlor hóa **90** với acid clorosulfuric, sau đó amid hóa thu được sulfonylamid **91**. Cho **91** tác dụng với furfurylamin (**92**), giai đoạn này xảy ra phản ứng thế nguyên tử clor hoạt tính hơn trên nhân benzen theo cơ chế ái nhân, tạo thành furosemid (**81**).

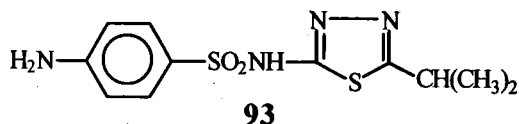
Sơ đồ các giai đoạn tổng hợp như sau:



4. CÁC SULFAMID HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

Việc tìm ra các sulfamid hạ đường huyết là một bước ngoặt quan trọng trong việc điều trị bệnh tiểu đường đối với các bệnh nhân thuộc nhóm tiêu đường không phụ thuộc insulin. Những bệnh nhân tiểu đường nhóm này, cơ thể vẫn sản xuất được insulin nhưng không đủ để kiểm soát đường huyết. Cần uống sulfamid hạ đường huyết hàng ngày và kết hợp với ăn kiêng để duy trì mức đường huyết cho phép.

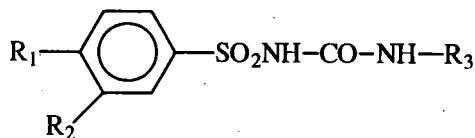
Sulfamid hạ đường huyết được Labatier phát hiện vào năm 1942. Hợp chất đầu tiên được sử dụng trong lâm sàng là gliptiazol (93).



- Cơ chế tác dụng của sulfamid hạ đường huyết:
- + Kích thích tuyến tụy tiết ra insulin.
- + Hoạt hoá insulin giúp gan dự trữ glycozen.
- + Ức chế men insulinase.

Dựa vào thời gian duy trì tác dụng, người ta chia sulfamid đường huyết thành hai thế hệ.

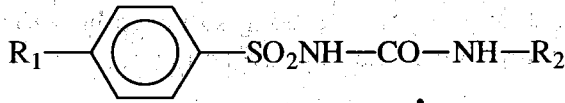
- **Thế hệ 1:** Carbutamid (94), Tolbutamid (95), Phenbutamid (96), Metabutamid (97), Clopropamid (98), Tolcyclamid (99), Axetohexamid (100), Metahexamid (101), Tolazamid (102).

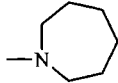

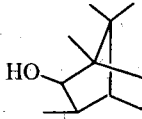
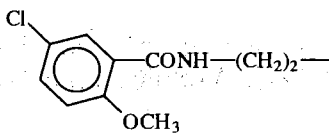
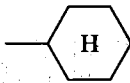
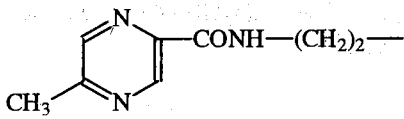
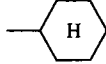
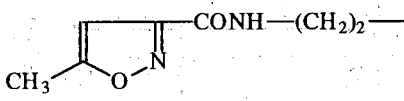
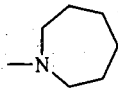
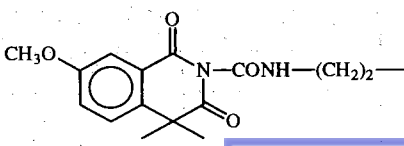
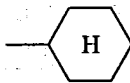


	R ₁	R ₂	R ₃
94	NH ₂	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
95	CH ₃	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
96	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
97	H	NH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
98	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃
99	CH ₃	H	
100		H	
101	CH ₃	NH ₂	
102	CH ₃	H	

- **Thế hệ 2:** cấu trúc phức tạp hơn, mạch carbon dài hơn, tác dụng mạnh và dài hơn. Được phân biệt bằng cách gọi tên có tiếp đầu ngữ "gli".

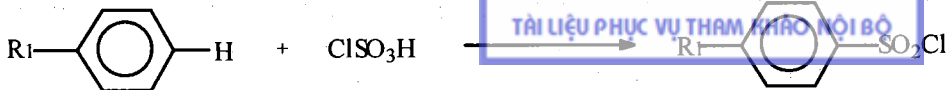
Nhóm này gồm các hợp chất sau:



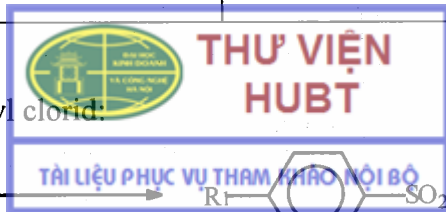
Tên hoạt chất	R ₁	R ₂
Glipinamid (103)	Cl-	
Gliclazid (104)	CH ₃ -	
Glibornurid (105)	CH ₃ -	
Gliburid (106)		
Glipizid (107)		
Glisoxepid (108)		
Gliquidon (109)		

*** Phương pháp tổng hợp:**

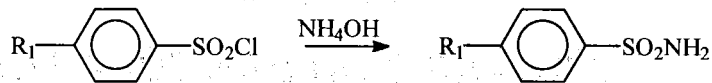
- Bước 1: điều chế dẫn xuất sulfonyl clorid:



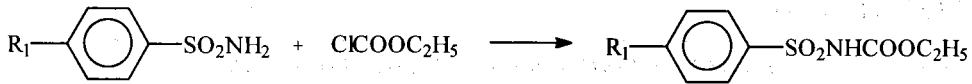
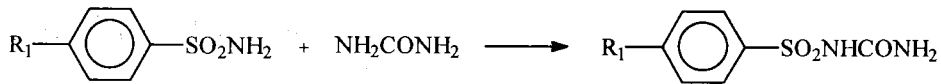
R₁=H, CH₃, Cl, AcNH.



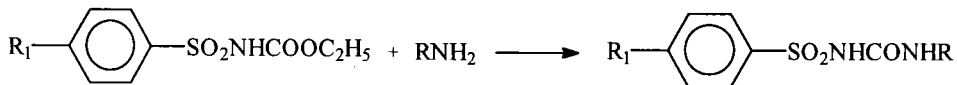
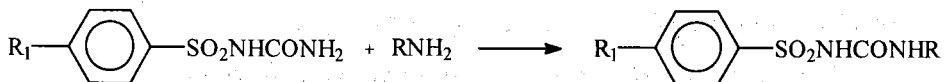
- **Bước 2:** sulfonamid hóa dẫn xuất sulfonyl clorid bằng amoni hydroxyd



- **Bước 3:** cho sulfonamid tác dụng với ure tạo sulfonyl ure hoặc với ethyl cloroformiat tạo dẫn xuất sulfonyl urethan



- **Bước 4:** cho sulfonyl ure hoặc sulfonyl urethan phản ứng với amin tạo alkyl sulfonyl ure



- **Bước 5:** thủy phân trong dung dịch NaOH hoặc HCl loãng (nếu R₁ là NHAc) để loại nhóm bảo vệ.

*** Gliburid (106)**

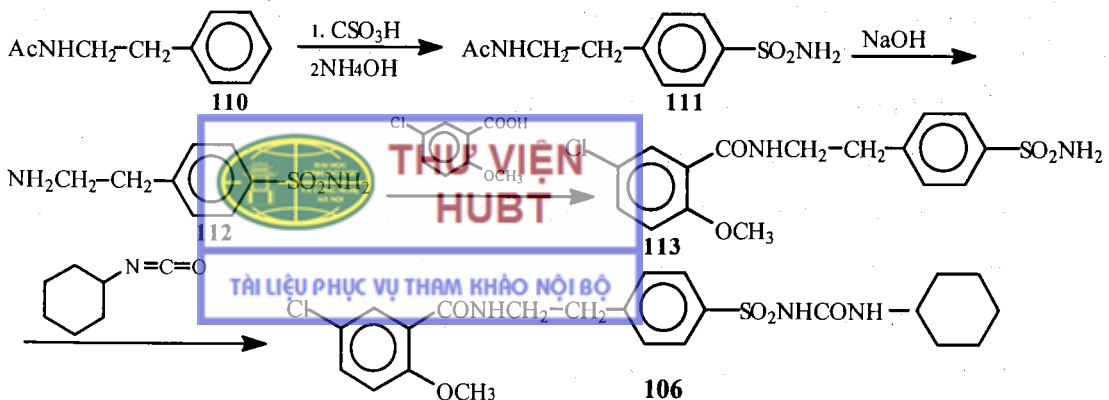
- Biệt dược: Diabeta, Daonil, Gliben, Maninil...

- Tên khoa học: 5-Clor-N-[2-[4-[[[(cyclohexylamino)carbonyl]amino] sulfonyl] phenyl]ethyl]-2-methoxybenzamid.

- Tính chất: bột kết tinh trắng, ít tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy: 169-170°C.

- Công dụng: tác dụng với các thể đái tháo đường vẫn còn tiết được insulin, thời gian bán hủy ngắn. Liều dùng: uống 1,25 – 7,5 mg/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:



Chương 16

CÁC KHÁNG SINH BÁN TỔNG HỢP VÀ TỔNG HỢP TOÀN PHẦN

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

MỤC TIÊU HỌC TẬP

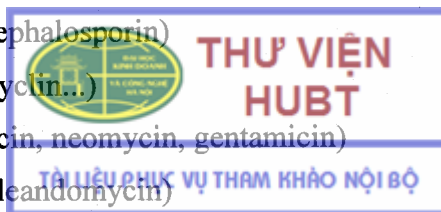
1. Trình bày được đại cương và phân loại các thuốc kháng sinh.
2. Trình bày được các phương pháp sản xuất 6-APA, 7-ACA, 7-ADCA, bán tổng hợp các penicillin và cephalosporin.
3. Trình bày được phương pháp bán tổng hợp các tetracyclin.
4. Trình bày được các phương pháp tổng hợp toàn phần cloramphenicol.

1. ĐẠI CƯƠNG

Kháng sinh đầu tiên được Fleming tìm ra năm 1929. Từ đó đến nay, các nhà khoa học đã phát hiện thêm hàng ngàn chất, trong đó hàng trăm chất đã được sản xuất và đưa vào điều trị. Kháng sinh đã gần như thay thế hoàn toàn các sulfamid trong việc điều trị bệnh nhiễm trùng. Tuy nhiên, việc lạm dụng kháng sinh trong điều trị đã dẫn đến hiện tượng kháng thuốc ngày càng nhiều. Bên cạnh đó dị ứng kháng sinh cũng là vấn đề gây rất nhiều khó khăn cho các thầy thuốc trong điều trị. Vì vậy, nghiên cứu tìm ra những kháng sinh mới vẫn luôn là một đòi hỏi cấp thiết đối với các nhà khoa học. Phương pháp bán tổng hợp và tổng hợp các kháng sinh đóng vai trò rất quan trọng trong việc sản xuất ra nhiều kháng sinh mới với giá thành rẻ. Mặt khác nó còn tạo được rất nhiều kháng sinh mà bằng phương pháp lên men không thể sinh tổng hợp được.

Các kháng sinh có thể được phân loại theo nguồn gốc, tác dụng, cơ chế tác dụng, tính chất lí hóa học, cấu trúc hóa học... Trong đó việc phân loại theo cấu trúc hóa học hay được sử dụng nhất. Theo cách này có thể phân loại kháng sinh thành các nhóm sau:

- Nhóm β -lactam (các penicillin, cephalosporin)
- Nhóm tetracyclin (oxy, clortetracyclin...)
- Nhóm aminoglycozid (streptomycin, neomycin, gentamicin)
- Nhóm macrolid (erythromycin, oleandomycin)
- Nhóm polyen (polyen-macrolid, nistatin, amphotericin-B)
- Nhóm anzamicin (rifamicin, rifampicin)
- Nhóm peptid (gramicidin, polymixin, viomicin)



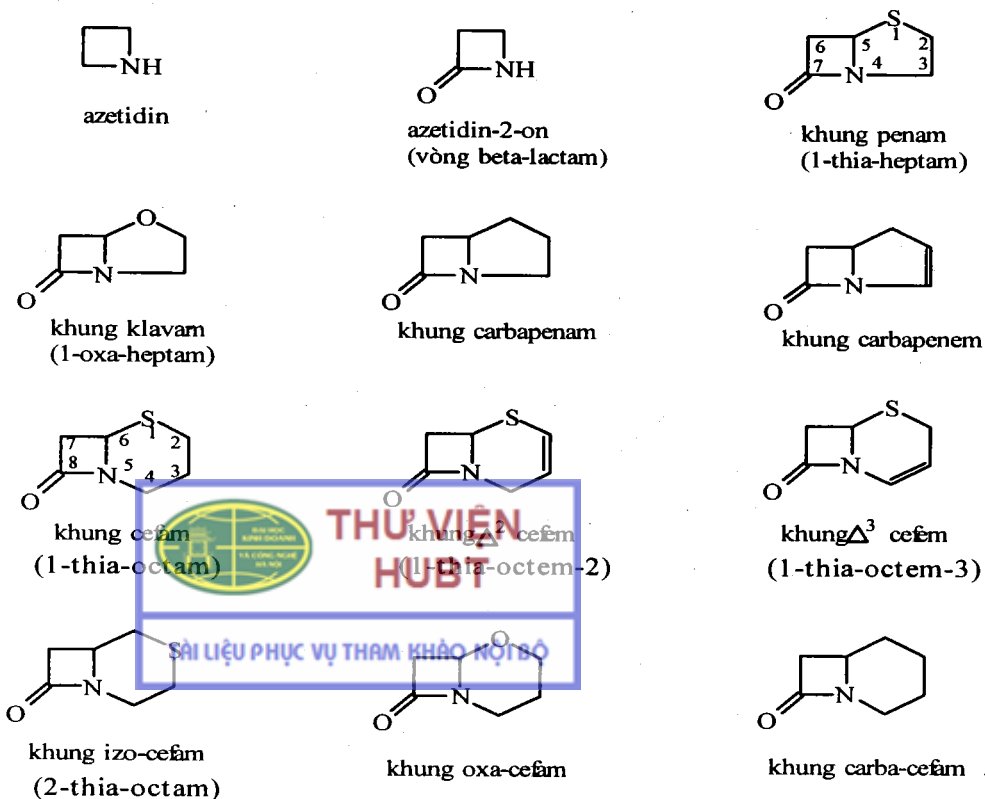
- Nhóm lincozamidin (lincomycin)
- Nhóm cloramphenicol
- Nhóm nucleozid (puromycin)
- Nhóm polyeter (monencin, nigericin, lasalocid)
- Nhóm khác (acid fusidic, phosphomycin)

Việc bán tổng hợp và tổng hợp các kháng sinh chủ yếu được thực hiện với các nhóm β -lactam, tetracyclin và cloramphenicol. Đa số kháng sinh còn lại được sản xuất bằng con đường sinh tổng hợp.

2. CÁC KHÁNG SINH NHÓM β -LACTAM

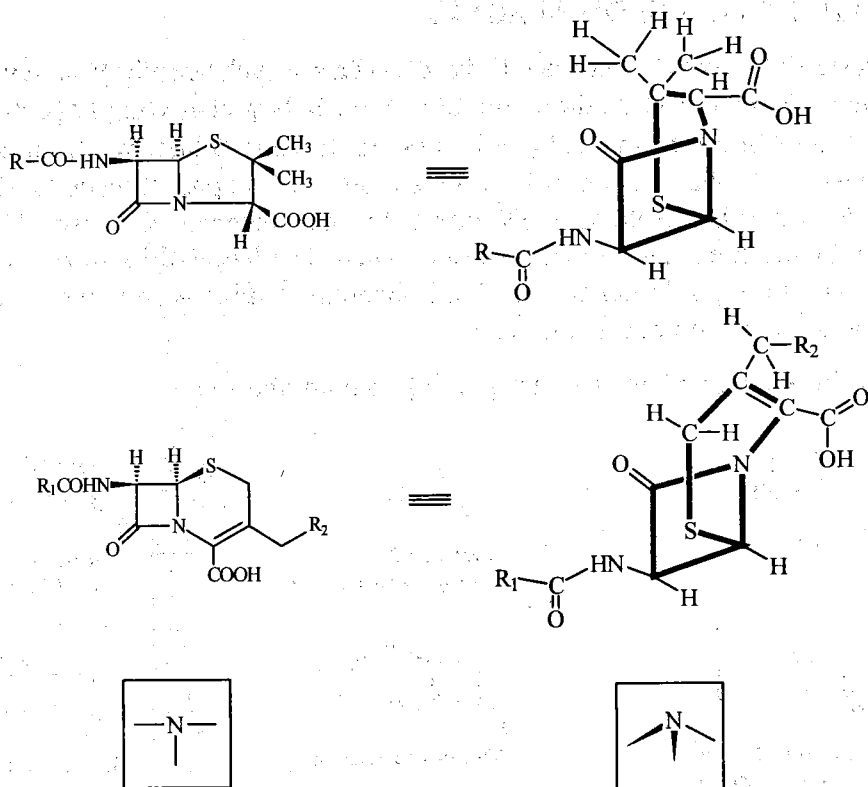
Kháng sinh nhóm β -lactam đều là dẫn chất của aza-cyclobutan hoặc aza-cyclobutan-2-on. Các vòng 4 cạnh này sau đó được ngưng tụ với các hợp chất vòng hoặc dị vòng 5 hoặc 6 cạnh để tạo nên các nhân kháng sinh được gọi là vòng β -lactam. Ví dụ: các penicillin là dẫn chất của nhân azetidin-2-on-thiazolidin, các cephalosporin là dẫn chất của azetidin-2-on-2,3-dihydrothiazin. Để đơn giản hóa, Sheehan và Morin đã đưa ra cách gọi tên mới mà hiện đang được sử dụng. Theo đó nhân 1-thia-4-aza-bicyclo-[3,2,0]-heptam-7-on được gọi là penam hay 1-thia-heptam, 1-thia-5-aza-bicyclo-[4,2,0]-octam-8-on được gọi là cefam hay 1-thia-octam.

Các bộ khung cơ bản của kháng sinh β -lactam như sau:



Chain và Abraham (1940) đã chỉ ra rằng vòng β -lactam quyết định hoạt tính kháng sinh của penicillin. Sau này khi nghiên cứu phân tử các kháng sinh β -lactam bằng tia X, người ta đã chứng minh được hoạt tính kháng sinh của chúng còn phụ thuộc vào cấu trúc không gian hình tháp (piramidalis) của các liên kết với nguyên tử N trong vòng β -lactam.

Các cephalosporin có nối đôi ở vị trí 2 làm cho các liên kết trên N của vòng β -lactam có xu hướng phẳng (planaris) nên hoạt tính kháng sinh của nó giảm đi nhiều. Ngoài ra còn nhiều yếu tố khác ảnh hưởng đến hoạt tính kháng sinh như cấu trúc mạch peptid, cấu trúc không gian của phân tử, các nhóm thế khác... mà chúng ta vẫn chưa được biết một cách đầy đủ.



2.1. Bán tổng hợp và tổng hợp các penicillin

Các penicillin được bán tổng hợp dựa trên cấu trúc của phân tử acid 6-amino-penicillanic (6-APA). Có hai hướng chính là acyl hóa nhóm NH_2 ở vị trí 6 và ester hóa nhóm $-COOH$ ở vị trí 3.

2.1.1. Sản xuất acid 6-amino-penicillanic (6-APA)

Năm 1950 Sakaguchi và Murao phát hiện trong môi trường nuôi cấy *P. chrysogenum* có men phân hủy penicillin-G thành 6-APA (hiện nay được gọi là penicillin-acylase hay penicillin-amidase). Năm 1953 Kato nhận thấy rằng trong môi trường nuôi cấy *P. chrysogenum* không có chất tiền thể, tạo ra 6-APA.

Năm 1959 Batchelor và cộng sự đã chiết được 6-APA từ môi trường nuôi cấy *P. chrysogenum* không có chất tiền thể. Sau đó các tác giả này đã tìm được phương pháp sản xuất 6-APA bằng quá trình lên men *P. chrysogenum* không có chất tiền thể và đã độc quyền sản xuất 6-APA theo phương pháp này trong nhiều năm. 6-APA là hợp chất không có hoạt tính kháng sinh và bị men penicillinase phân hủy.

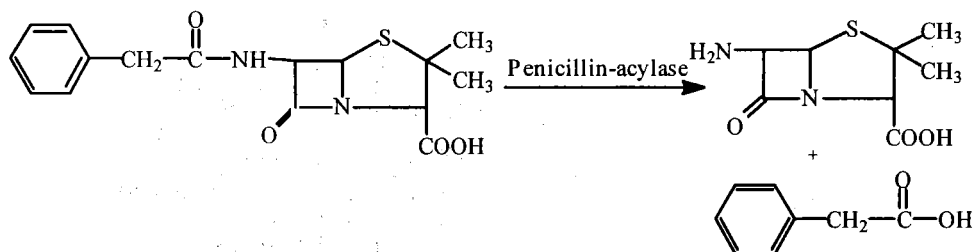
Sau này người ta đã phát hiện được nhiều loại vi sinh vật như *E. coli*, *B. megatherium*... có khả năng tạo ra penicillin-acylase, nó có khả năng thủy phân liên kết peptid của mạch nhánh penicillin G, penicillin V tạo ra 6-APA. Hiện nay, đây là phương pháp được sử dụng phổ biến để sản xuất 6-APA trong công nghiệp.

Việc phát hiện ra phân tử 6-APA đã mở ra một hướng mới trong sản xuất kháng sinh, đó là việc bán tổng hợp hàng loạt những penicillin phục vụ cho điều trị. Có hai phương pháp sản xuất 6-APA:

– Phương pháp sinh học:

Nuôi cấy các vi khuẩn có khả năng tạo penicillin-acylase cao (*E. coli*, *B. megatherium*), chiết xuất và làm sạch enzym. Cố định enzym trên polyacryamid hoặc sợi cellulo-triacetat để thực hiện quá trình deacyl hóa liên tục. Phương pháp này có thể sử dụng nhiều lần và hiệu suất tạo ra 6-APA (từ dung dịch penicillin G 7-10%) là 80-90%.

Penicillin G chưa bị deacyl hóa và acid phenyl-acetic được loại đi bằng cách chiết và có thể sử dụng lại. 6-APA được tách ra và tinh chế bằng sắc kí trao đổi ion, sấy phun sương hoặc kết tủa ở điểm đẳng điện (pH = 4,3).

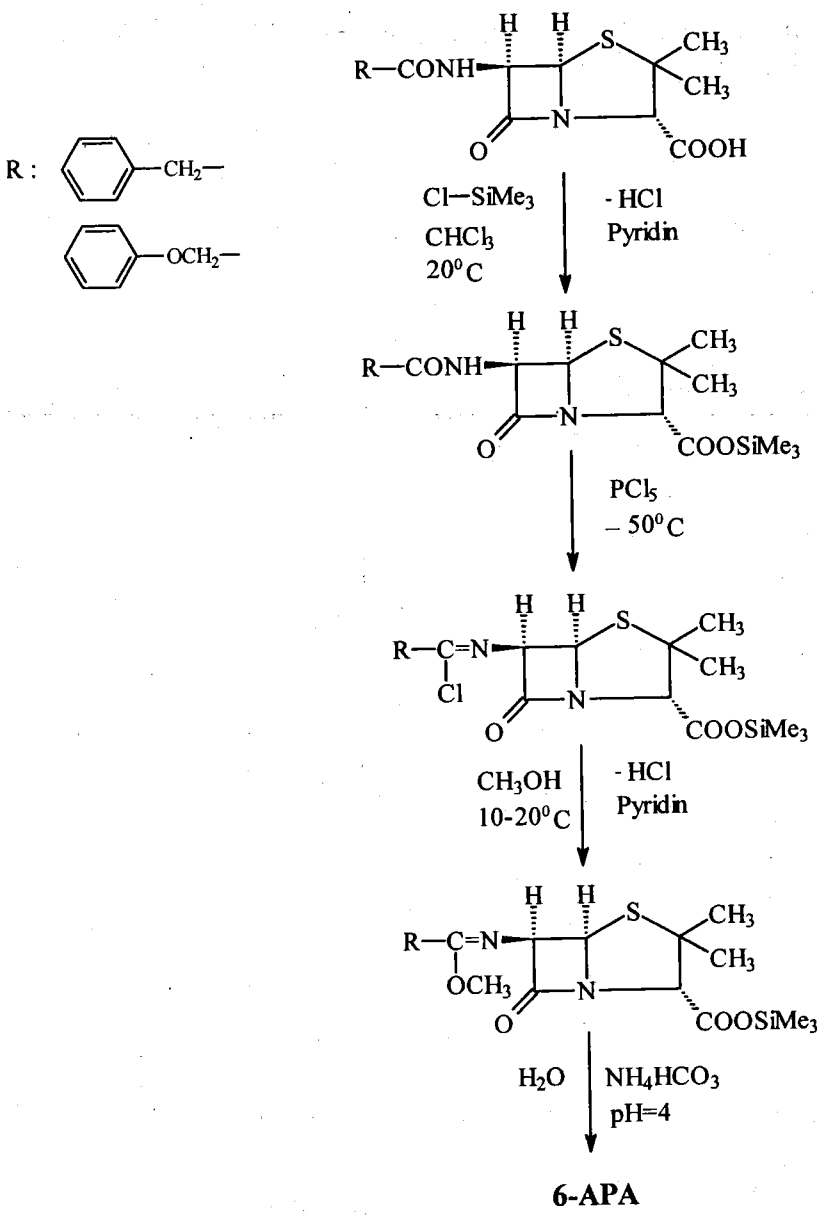


– Phương pháp hóa học:

Phương pháp thủy phân nhóm amid của penicillin bằng con đường hóa học được thực hiện từ năm 1967. Sơ đồ các giai đoạn phản ứng như sau:

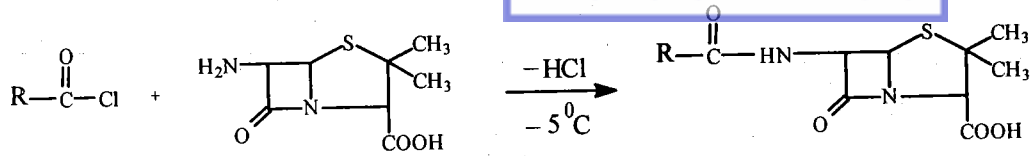
Đầu tiên là tạo trimethylsilyl-ester của penicillin G hoặc penicillin V với $\text{ClSi}(\text{CH}_3)_3$ trong chloroform, xúc tác pyridin. Sau đó làm lạnh dung dịch của ester này trong dung môi là dẫn chất clor của hydrocarbon xuống -50°C và clor hóa bằng cách thêm từ từ PCl_5 vào khối phản ứng. Imino clorid tạo thành được xử lí với alcol thừa thu được dẫn chất “en-eter” tương ứng. Cuối cùng là thủy phân cắt liên kết imin và loại nhóm trimethylsilyl của chức ester. 6-APA được kết tủa ở điểm đẳng điện.

6-APA là những tinh thể màu trắng, khá bền, độ chảy $209-210^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{20} = +284^\circ$ (ở pH=2). Tan ít trong nước và dung môi hữu cơ.



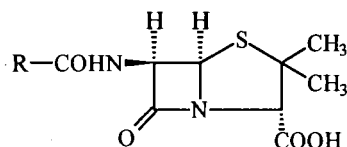
2.1.2. Acyl hoá acid 6-amino-penicillanic (6-APA):

Trong các phản ứng hóa học của 6-APA thì phản ứng có ý nghĩa thực tế nhất là acyl hóa nhóm -NH₂ để tạo ra các penicillin bán tổng hợp. Phương pháp đơn giản nhất để acyl hóa nhóm amin của 6-APA là dùng tác nhân clorid acid. Môi trường phản ứng là hỗn hợp nước-aceton, xúc tác NaHCO₃ hoặc cloroform khan, xúc tác triethylamin.



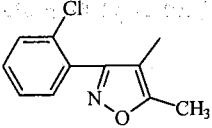
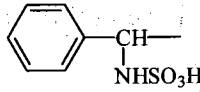
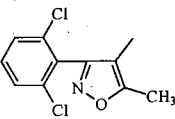
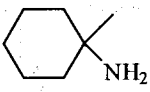
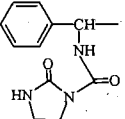
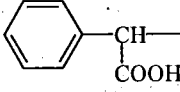
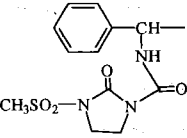
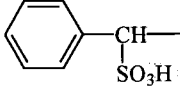
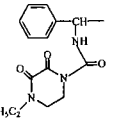
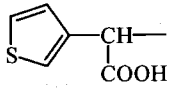
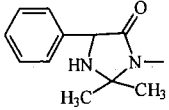
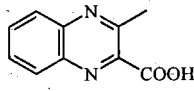
Cũng có thể thay thế clorid acid bằng anhydrid acid hỗn tạp làm tác nhân acyl hóa (bán tổng hợp ampicillin). Các penicillin bán tổng hợp theo phương pháp acyl hóa được giới thiệu trong bảng sau:

Một số penicillin bán tổng hợp quan trọng:



Cấu trúc mạch R	Tên penicillin	Cấu trúc mạch R	Tên penicillin
	Phenethicillin		Flucloxacillin
	Propicillin		Ampicillin
	Phenbenicillin		Epicillin
	Clometocillin		Amoxycillin
	Methicillin		Azidocillin
	Ancillin		Pirazocillin
	Nafcillin		Betacin
	Oxacillin		Metampicillin



	Cloxacillin		Suncillin
	Dicloxacillin		Cyclocillin
	Azlocillin		Karbenicillin
	Mezlocillin		Sulbenicillin
	Piperacillin		Ticarcillin
	Betacillin		Quinacillin

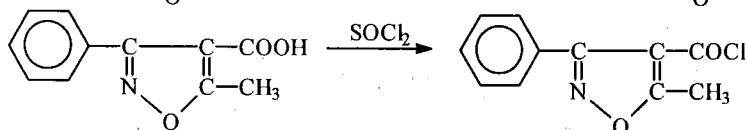
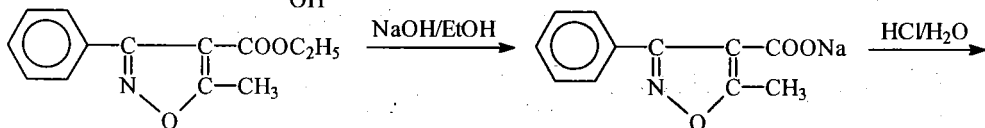
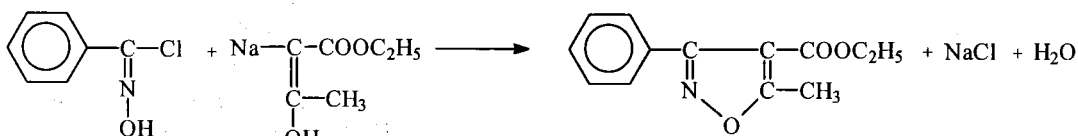
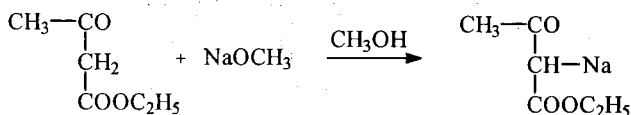
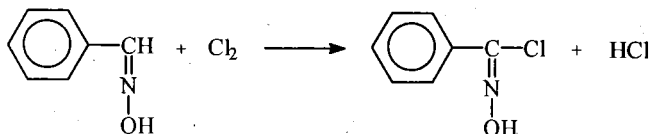
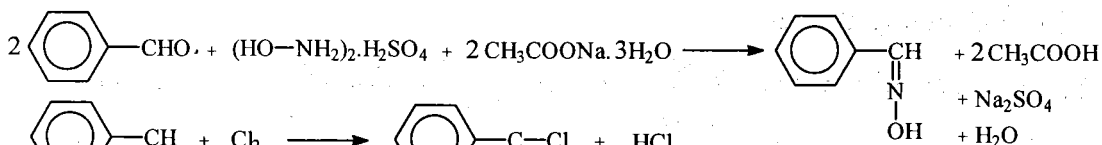
2.1.3. Bán tổng hợp một số penicillin

2.1.3.1. Bán tổng hợp Oxacillin

a. Tổng hợp 3-phenyl-5-methyl-izoxazol-4-carbonyl-clorid:

Từ benzaldehyd và acetoacetatethyl tổng hợp 4-ethyl-ester của 3-phenyl-5-methyl-izoxazol. Thủy phân và clor hóa thu được clorid acid tương ứng.

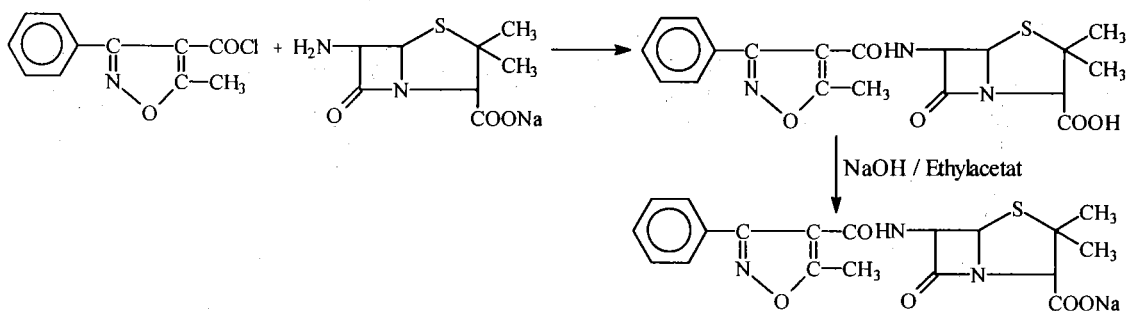




(Acid phenyl-methyl-izoxazolcarboxylic)

b. Acyl hóa 6-APA

Muối Na của 6-APA được phản ứng với izoxazol-4-carbonyl-clorid thu được Oxacillin.

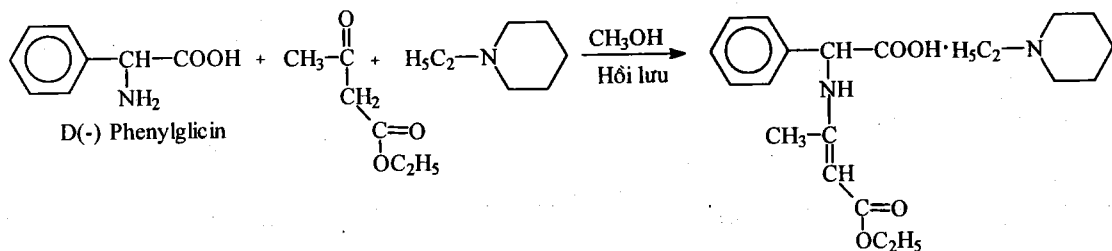
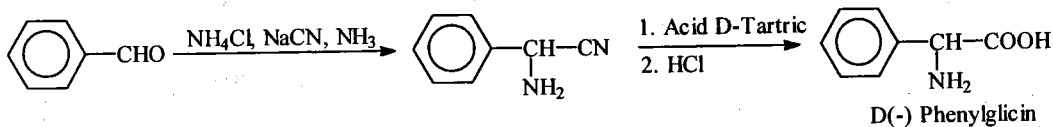


2.1.3.3. Bán tổng hợp Ampicillin

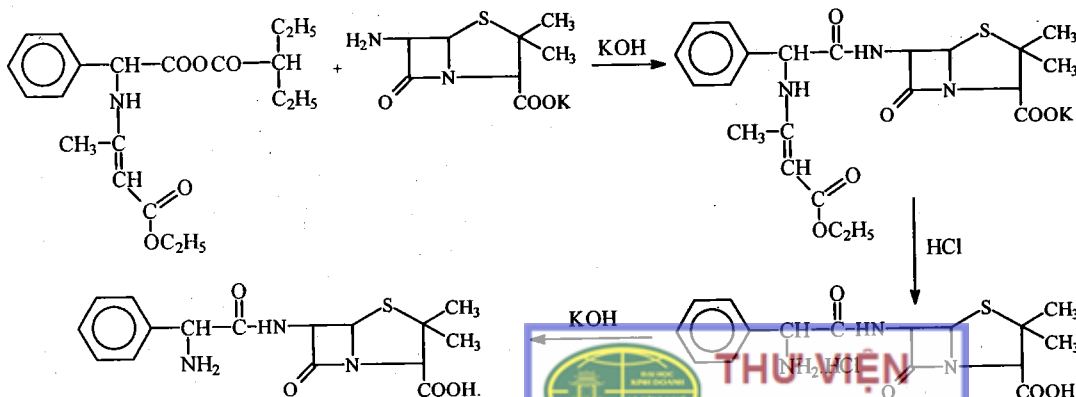
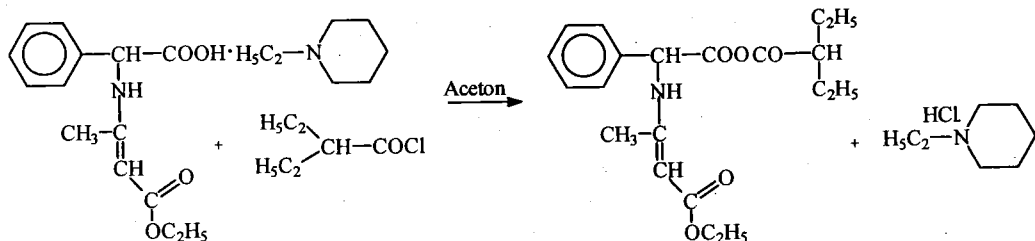
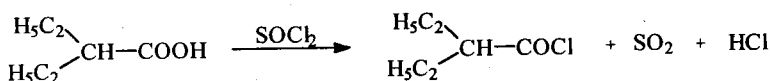
Đầu tiên là điều chế anhydrid hỗn tạp của D(-) phenylglycin (đã được bảo vệ nhóm amin bằng cách ngưng tụ với dạng enol của acetoacetatethyl) với diethyl-acetyl-clorid. Sau đó là phản ứng acyl hóa muối kali của 6-APA bằng tác nhân anhydrid hỗn tạp đã điều chế được ở trên tạo thành ampicillin.

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Sơ đồ phản ứng như sau:

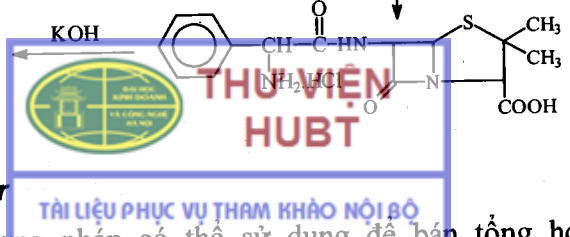


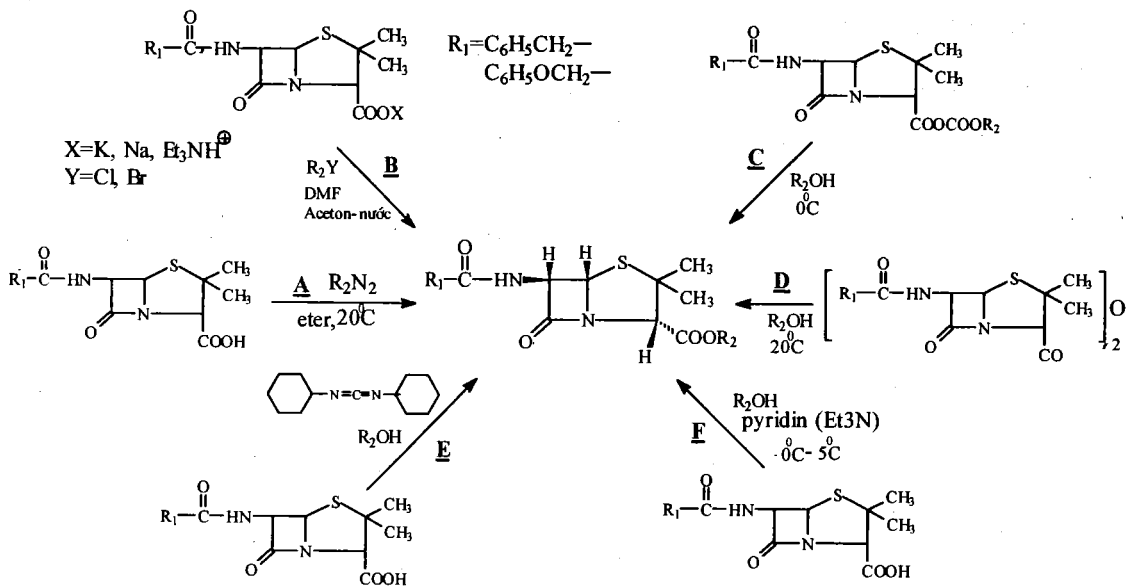
N-(1-methyl-2-ethoxy-carbonyl-vinyl)-
D(-)-α-amino-phenylacetic-
N-ethyl-piperidinium



2.1.4. Bán tổng hợp các penicillin ester

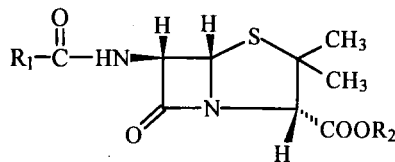
Sơ đồ sau đây thể hiện các phương pháp có thể sử dụng để bán tổng hợp penicillin-ester:





Một số ester đơn giản (alkyl, arakyl) của penicillin cũng thể hiện hoạt tính kháng khuẩn không chỉ *in vitro* mà còn trên cơ thể người bệnh. Điều đó có nghĩa là nhóm -COOH có thể được ester hóa để tạo ra những kháng sinh mới.

Một số penicillin-ester bán tổng hợp quan trọng:



Tên sản phẩm	R1	R2
Phenethamate (Estopen)		$-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2.HI$
Lactopen		$-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2.HI$
Penamecillin (Maripen)		$-CH_2-OCOCH_3$
Pivampicillin		$-CH_2-OCOC(CH_3)_3$
Bacampicillin		$CH_3-CH-OCOOC_2H_5$
Talampicillin		

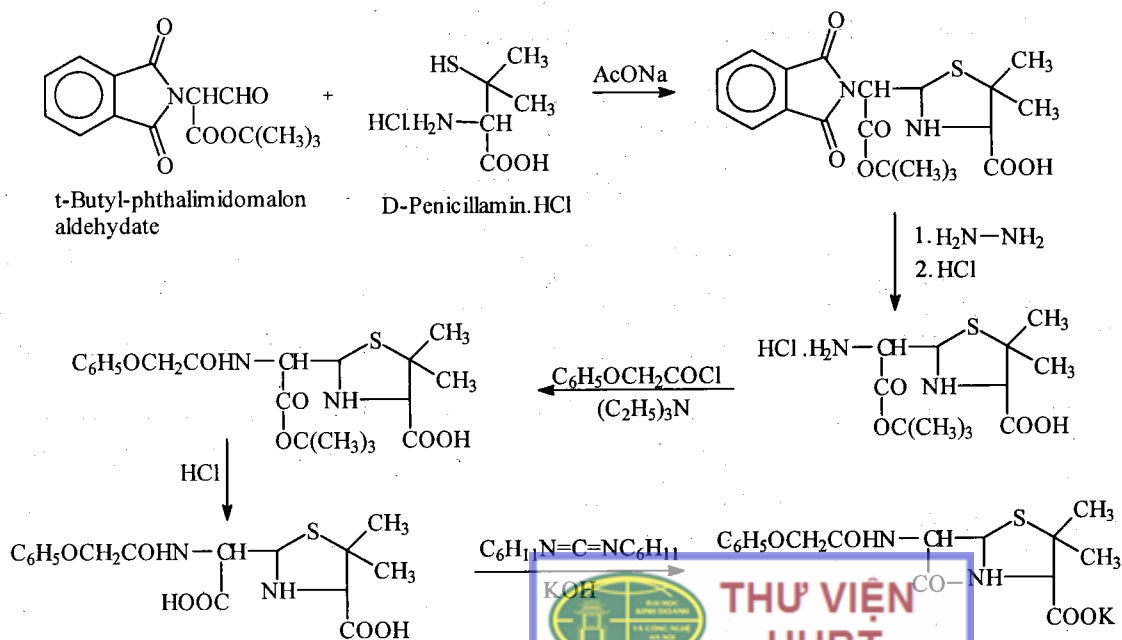
Trong đó Estopen là kháng sinh chữa viêm đường hô hấp được sử dụng nhiều trong những năm 1950-1960. Các hãng JANSEN và RUSSEL đã bán tổng hợp các penicillin chứa 2 nhóm ester (Penamecillin) với hy vọng quá trình thủy phân chậm lại và các dẫn chất này sẽ bền trong môi trường acid. Pivampicillin là kháng sinh có hoạt phổ rộng, dùng đường uống. Hiện nay nhiều kháng sinh trong nhóm này không còn được sử dụng do phổ tác dụng không khác mấy so với các penicillin gốc và kỹ thuật bào chế đã phát triển hơn trước nhiều.

2.1.5. Tổng hợp toàn phần penicillin V

Penicillin V (Phenoxy-methyl-penicillin) được Sheehan và Henery-Logan tổng hợp vào năm 1957. Đây là penicillin duy nhất được tổng hợp toàn phần. Quá trình tổng hợp được thực hiện như sau:

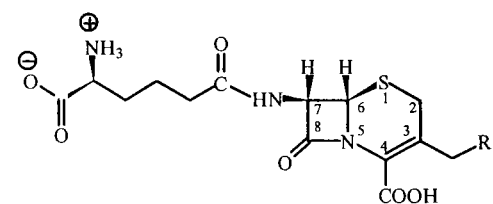
Ngưng tụ t-butyl-phthalimido-malonaldehydat với D-penicillamin.HCl thu được dẫn chất của acid penicilloic. Khử hóa với hydrazin để loại nhóm bảo vệ, sau đó acyl hóa nhóm amin tự do mới tạo thành bằng phenoxyacetylclorid.

Cuối cùng là thủy phân nhóm t-butyl-ester trong môi trường acid và thực hiện phản ứng tạo vòng β -lactam với tác nhân loại nước là dicyclohexyl-carbodiimid thu được penicillin V.

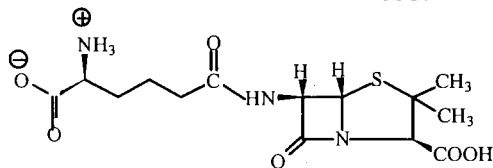


2.2. Bán tổng hợp và tổng hợp các cephalosporin

Việc chiết xuất, xác định cấu trúc, bán tổng hợp và tổng hợp thành công các cephalosporin là một bước tiến lớn của hóa học các hợp chất kháng sinh. Công việc này được bắt đầu từ năm 1948 khi Abraham và Newton chiết được từ môi trường nuôi cấy *Cephalosporin acremonium* một hỗn hợp các kháng sinh β -lactam gồm: Cephalosporin C, Deacetyl-cephalosporin C, Deacetoxy-cephalosporin C và Penicillin N.



R= —OCOCH₃ (Cephalosporin C)
 R= —OH (Deacetyl-cephalosporin C)
 R= —H (Deacetoxy-cephalosporin C)



Penicillin N

Từ đó bên cạnh các cephalosporin tự nhiên, hàng loạt các cephalosporin bán tổng hợp và tổng hợp dựa trên các bộ khung cơ bản là acid 7-Amino-cephalosporanic (7-ACA) và acid 7-amino-deacetoxy-cephalosporanic (7-ADCA) được sản xuất và đưa vào điều trị.

2.2.1. Sản xuất acid 7-Amino-cephalosporanic (7-ACA)

7-ACA thu được khi thủy phân cắt loại mạch nhánh D- α -amino-adipic của Cephalosporin C. Hiện nay để điều chế 7-ACA, người ta đã thực hiện theo hai phương pháp: hóa học và sinh học.

Phương pháp hoá học được Morin thực hiện vào năm 1962 và đã được sử dụng rộng rãi để sản xuất 7-ACA trong công nghiệp. Phương pháp sinh học được bắt đầu bằng phản ứng thủy phân Cephalosporin C nhờ *enzym* của Walton năm 1966. Những năm gần đây, phương pháp này đã được ứng dụng vào sản xuất ở một số nước tiên tiến.

– Phương pháp hoá học:

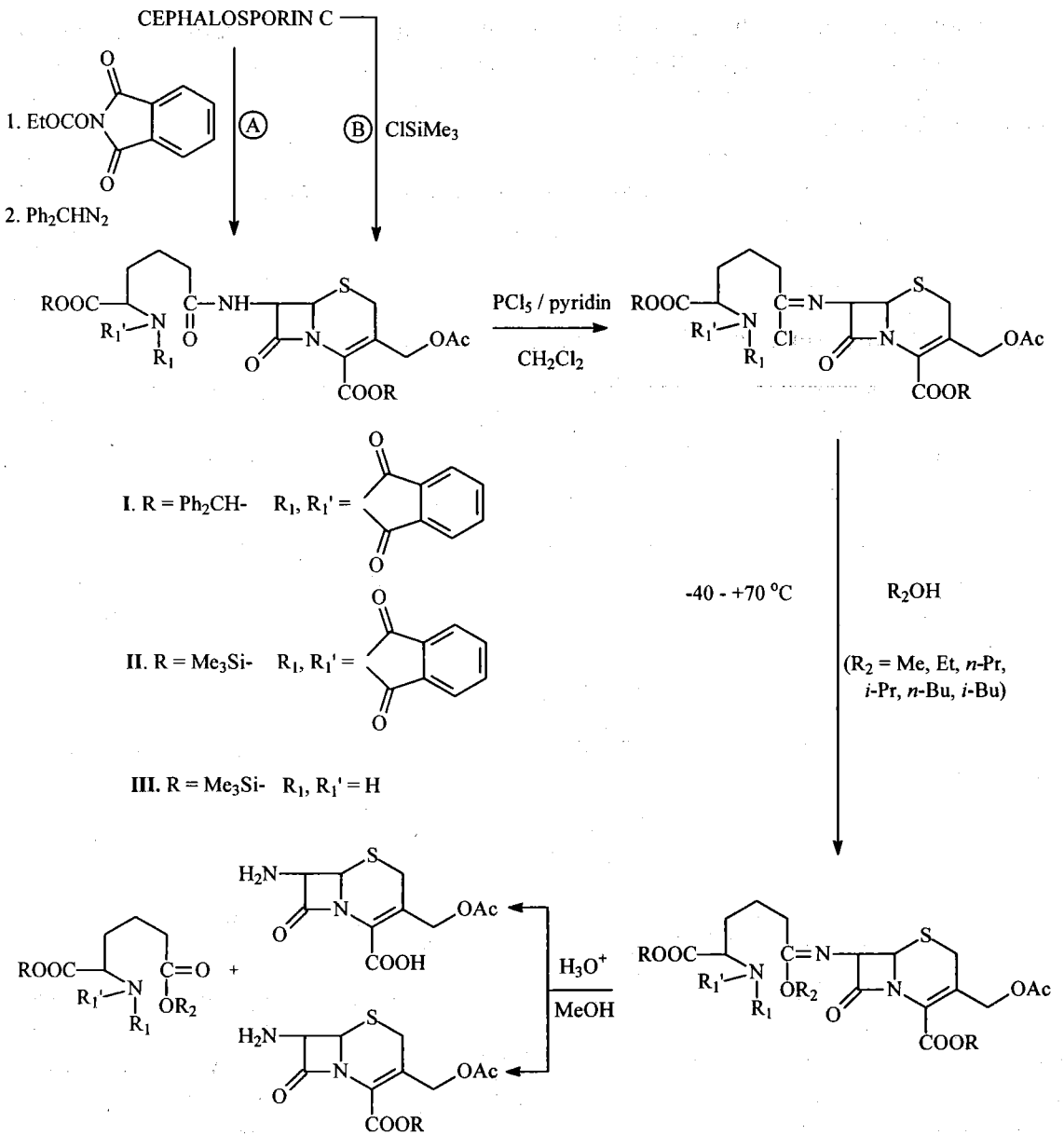
Trong khoảng 30 năm gần đây, việc sản xuất 7-ACA ở qui mô công nghiệp được thực hiện từ Cephalosporin C theo hai cách sau:

– Bảo vệ nhóm $-NH_2$ bằng ethoxycarbonyl-*N*-phthalimid và ester hóa các nhóm $-COOH$ bằng diphenyl-diazomethan hoặc trimethylsilyl-clorid (hướng A, các dẫn chất I và II).

– Tạo muối trên nhóm $-NH_2$ và ester hóa các nhóm $-COOH$ bằng trimethylsilyl-clorid (hướng B, dẫn chất III).

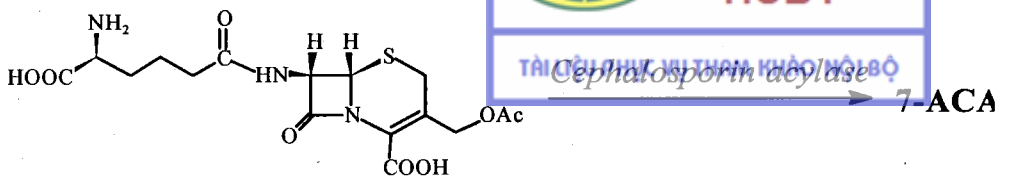
– Clor hóa các dẫn chất thu được với PCl_5 , $POCl_3$ hoặc $COCl_2$... trong dung môi là dẫn chất clor của hydrocarbon với xúc tác pyridin. Chuyển các imino-clorid thành imino-alcol và thủy phân các imino-alcol, thu được 7-ACA hoặc ester của nó tùy cách chọn hướng phản ứng ban đầu.

7-ACA được tách ra khỏi môi trường phản ứng khi điều chỉnh pH=3 (pH đẳng điện). Hiệu suất tính từ Cephalosporin C đạt 80-90%.



- Phương pháp sinh học:

Dùng *Cephalosporin acylase* để thủy phân Cephalosporin C thành 7-ACA theo sơ đồ sau:



Nuôi cấy một số chủng vi khuẩn có khả năng tạo *cephalosporin-acylase* cao (*E. coli*, *Serratia sp.*), chiết xuất và tinh chế enzym. Cố định enzym trên polyacryamid hoặc natri alginat. Deacyl hóa liên tục tạo 7-ACA. Phương pháp này có thể sử dụng nhiều lần và hiệu suất tốt.

2.2.2. Sản xuất acid 7-amino-deacetoxy-cephalosporanic (7-ADCA)

Việc phát hiện ra sự tồn tại của cephalosporin C và penicillin N trong cùng một quá trình lên men như trình bày ở trên, đã tạo ý tưởng dẫn đến phương pháp sản xuất các cephalosporin từ penicillin bằng con đường hóa học. Phương pháp này cho phép sản xuất các cephalosporin ở qui mô công nghiệp với giá thành rẻ.

Vị trí không gian giống nhau của các nguyên tử H và nhóm $-NH_2$ trong cả hai phân tử kháng sinh β -lactam là điều kiện dễ dàng để thực hiện quá trình biến đổi hóa học này. Bằng thực nghiệm người ta thấy rằng có 2 vị trí trên vòng thiazolidin có thể mở được, đó là các vị trí S_1-C_2 và C_3-N_4 (hướng A và B).

Morin, Jackson và cộng sự đã sản xuất 7-ADCA từ penicillin G và V theo hướng A qua trung gian penicillin-sulfoxid. Tính kinh tế của phương pháp này phụ thuộc vào giá các penicillin là nguyên liệu ban đầu và cách chọn tác nhân ester hóa (có thể dùng *p*-nitro-benzyl-bromid, trichlor-ethanol, trimethylsilyl-clorid...).

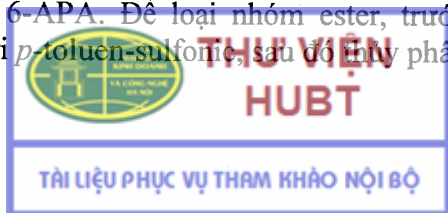
Penicillin-ester-sulfoxid được điều chế bằng 2 cách:

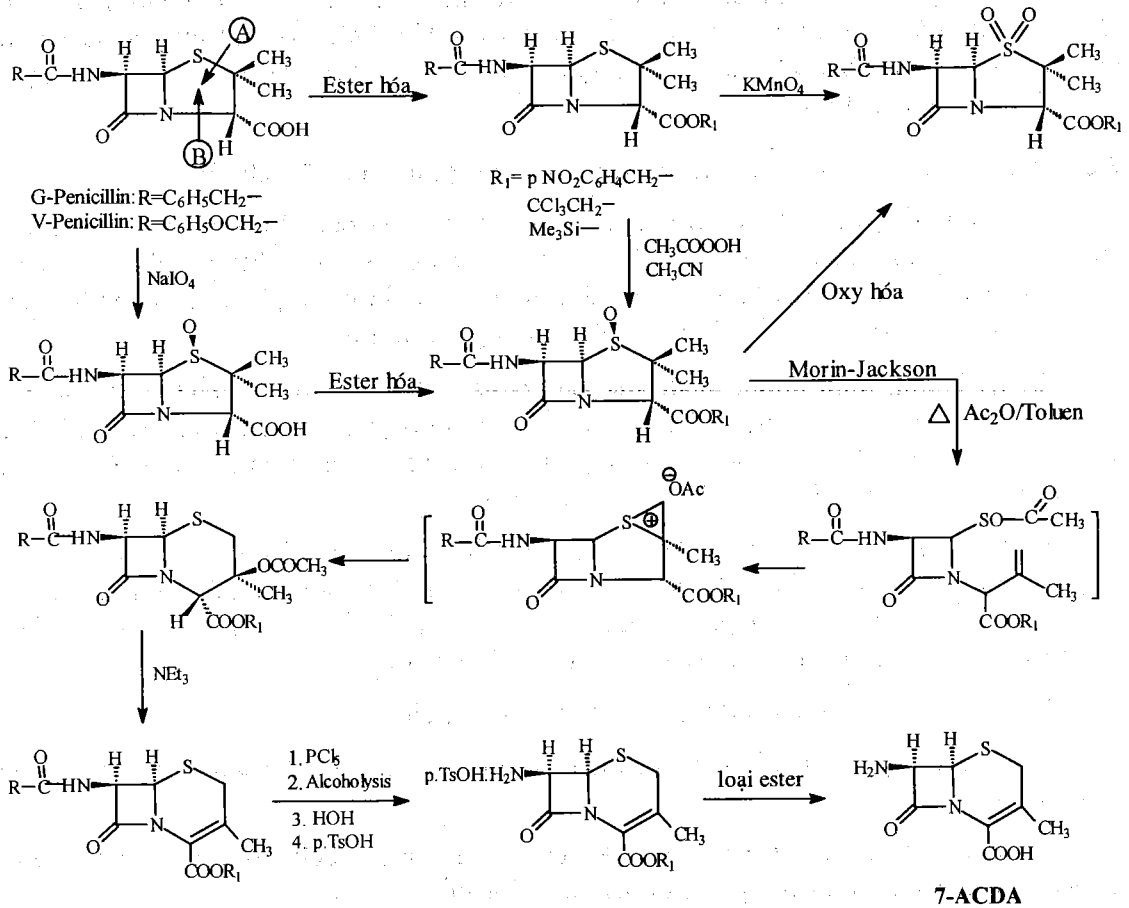
– Có thể oxy hóa penicillin (tác nhân $NaIO_4$, O_3 hoặc H_2O_2) sau đó ester hóa các sulfoxid thu được.

– Hoặc ester hóa trước, sau đó các ester này được oxy hóa bằng acid percarboxylic trong môi trường acetonitril hay cloroform.

Phản ứng ester hóa các sulfoxid xảy ra khó khăn hơn. Các penicillin-ester-sulfoxid có thể oxy hóa tiếp đến dẫn chất sulfon (với $KMnO_4$).

Tiếp theo là thực hiện phản ứng chuyển vị kiểu Morin-Jackson với các ester-sulfoxid trong dung môi có nhiệt độ sôi cao (dioxan, pyridin, toluen) dưới tác dụng của acid hoặc anhydrid và có mặt base vô cơ hoặc hữu cơ. Đầu tiên là mở vòng thiazolidin, tạo ra các dẫn chất sulfen-acid hoặc sulfen-anhydrid, sau đó xảy ra quá trình cộng hợp trans nội phân tử để thu được epi-sulfonium-ion. Ion này không bền và hồ biến thành dihydro-cephalosporin. Dẫn chất dihydro dưới tác dụng của base (NEt_3) tạo thành 3-deacetoxy-cephalosporin. Mạch nhánh ở liên kết peptid được loại đi tương tự như trong sản xuất 6-APA. Để loại nhóm ester, trước tiên là tạo muối của dẫn chất 7-ADCA-ester với *p*-toluen-sulfonic, sau đó phân thu được 7-ADCA.





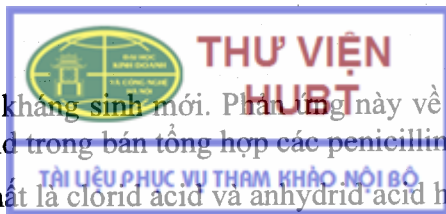
2.2.3. Bán tổng hợp các cephalosporin

Trong quá trình bán tổng hợp cephalosporin, các hợp chất 7-ACA và 7-ADCA giữ vai trò như 6-APA trong bán tổng hợp các penicillin. Trước đây, các cephalosporin được bán tổng hợp chủ yếu bằng phương pháp acyl hóa nhóm $-\text{NH}_2$ của 7-ACA và 7-ADCA. Nhưng hiện nay đã có nhiều thay đổi và đã tạo ra nhiều kháng sinh được đưa vào sử dụng. Trong tương lai, nhóm này sẽ đóng góp nhiều kháng sinh mới nữa trong điều trị bệnh trên cơ sở thay đổi các nhóm thế ở một số vị trí trên nhân 7-ACA và 7-ADCA.

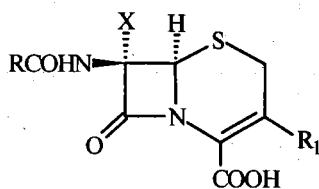
2.2.3.1. Acyl hóa 7-ACA và 7-ADCA

Đây là giai đoạn cơ bản để tạo các kháng sinh mới. Phản ứng này về nguyên tắc cũng giống với phản ứng tạo liên kết peptid trong bán tổng hợp các penicillin.

Các tác nhân acyl hóa quan trọng nhất là clorid acid và anhydrid acid hỗn tạp. Khi đó các nhóm bảo vệ ester (có thể sử dụng trichlor-ethyl; benzhydryl; trimethyl-silyl...) sẽ được loại đi sau khi đã acyl hóa.



Các cephalosporin bán tổng hợp quan trọng:

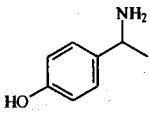
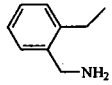
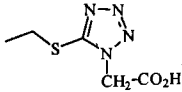
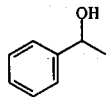
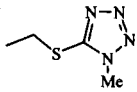
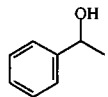
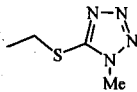
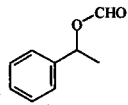
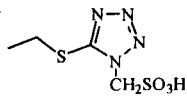
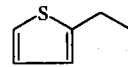
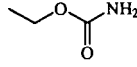
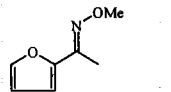
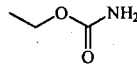
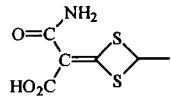
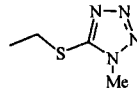
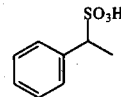
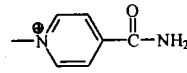
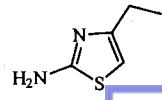
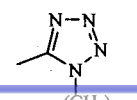
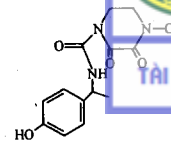
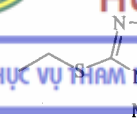


Thế hệ	Tên chế phẩm	R	R1	X
I	Cefalotin			-H
	Cefaloridine (Ceforin)			-H
	Cefazolin			-H
	Cefapirin			-H
	Cephacetril (Celospor)			-H
	Cefaloglycin			-H
	Cephalexin		-Me	-H
	Cephradin		-Me	-H
	Cefroxadin		-OMe	-H
Cefactor		-Cl	-H	



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

	Cefadroxyl		-Me	-H
II	Ceforanide			-H
	Cephemandol			-H
	Cephemandolnafete			-H
	Cefonicid-sodium			-H
	Cefoxitin-sodium			-OMe
	Cefuroxime-sodium			-H
	Cefotetan			-OMe
	Cefsulodin-sodium			-H
III	Cefotiam			-H
	Cefoperazon			-H



THƯ VIỆN
HUBT

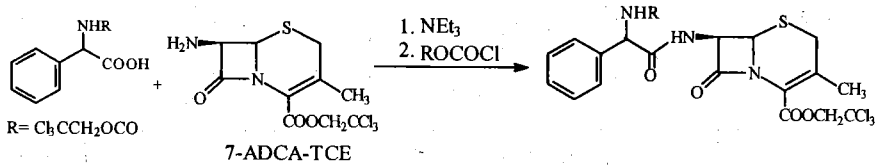
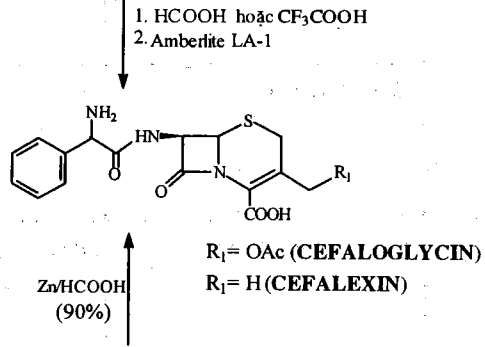
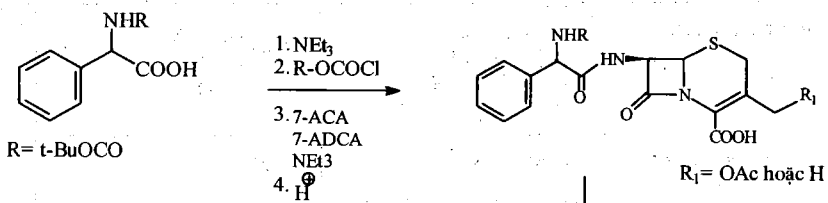
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM NHẢO NỘI BỘ

	Cefotaxime-sodium			-H
	Ceftizoxime-sodium		-H	-H
	Cefmenoxime			-H
	Ceftriaxone-sodium			-H
	Cefodizime			-H
	Cefixime			-H
	Ceftazidime			-H
IV	Cefpirome			-H
	Cefepim			-H

Việc phân loại các cephalosporin chủ yếu dựa vào phổ tác dụng, độ bền vững với men β -lactamase, các tính chất dược động học, mà không căn cứ vào thời gian tìm ra chúng. Sau đây là phương pháp bán tổng hợp một số cephalosporin theo con đường acyl hóa:

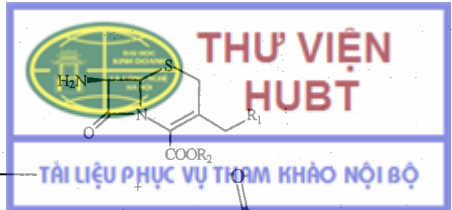
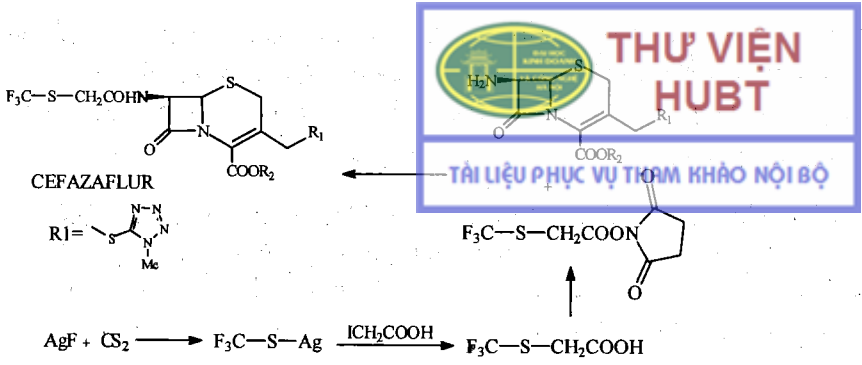
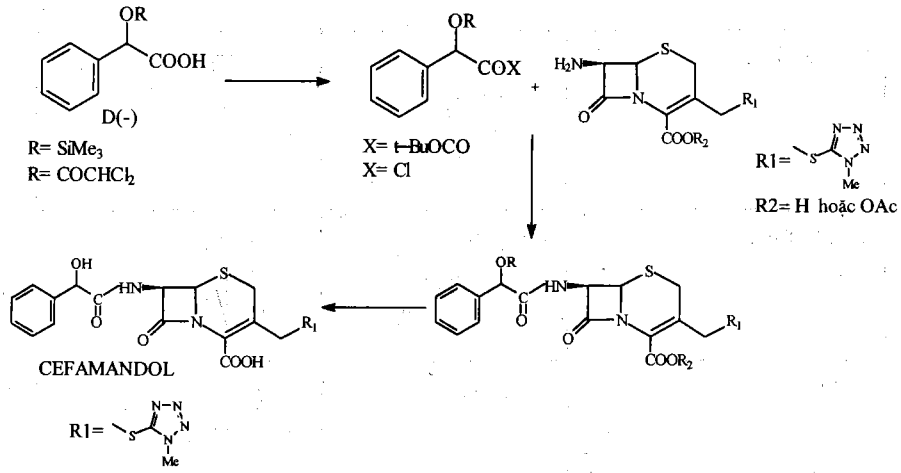
- Bán tổng hợp cefaloglycin và cephalixin:

Đây là hai kháng sinh dùng đường uống để điều trị các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp. Chúng có thể được tổng hợp bằng hai phương pháp, đều dùng tác nhân acyl hóa là anhydrid acid hỗn tạp. Các anhydrid acid hỗn tạp được điều chế ngay trong quá trình acyl hóa từ acid gốc và một clorid acid tùy chọn.



Zn/HCOOH (90%)

- Bán tổng hợp cefamandol và cefazaflur:



Cefamandol là đại diện của cephalosporin thế hệ hai, khá bền vững với men β -lactamase. Tác dụng chủ yếu với các vi khuẩn Gram dương và một số vi khuẩn Gram âm như *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* và *Haemophilus*. Cefazaflur là kháng sinh chứa fluor trong phân tử với mục đích làm tăng tác dụng và tăng thời gian bán thải.

2.2.3.2. Những thay đổi trên nguyên tử C-3

Các cephalosporin được bán tổng hợp từ 7-ACA đều có nhóm acetoxy ở vị trí C-3. Như vậy trong thực tế sự thay đổi đơn giản nhất ở vị trí này là dùng 7-ADCA thay cho 7-ACA, khi đó sẽ thu được các dẫn chất 3-deacetoxy tương ứng.

Khi thay nhóm thế ở vị trí 3 bằng Cl ta có kháng sinh cefaclor. Ngoài ra, còn có thể thay thế bằng nhiều nhóm khác tại vị trí này như: 1-methyl-tetrazol-5-yl-thio-methyl, pyridinium, acetamid... (xem bảng) để tạo ra nhiều kháng sinh các thế hệ khác nhau.

2.2.3.3. Những thay đổi trên nguyên tử C-7

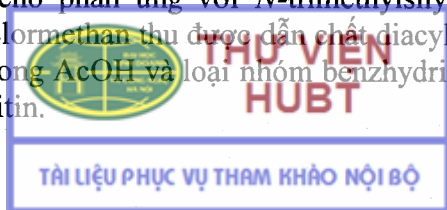
Nguyên tử hydro ở vị trí 7- α trên nhân cephalosporin có thể được thay thế bằng nhóm methoxy. Dẫn chất 7- α -methoxy- β -amino-cephalosporanic được tổng hợp từ cephalosporin C và cephamycin C.

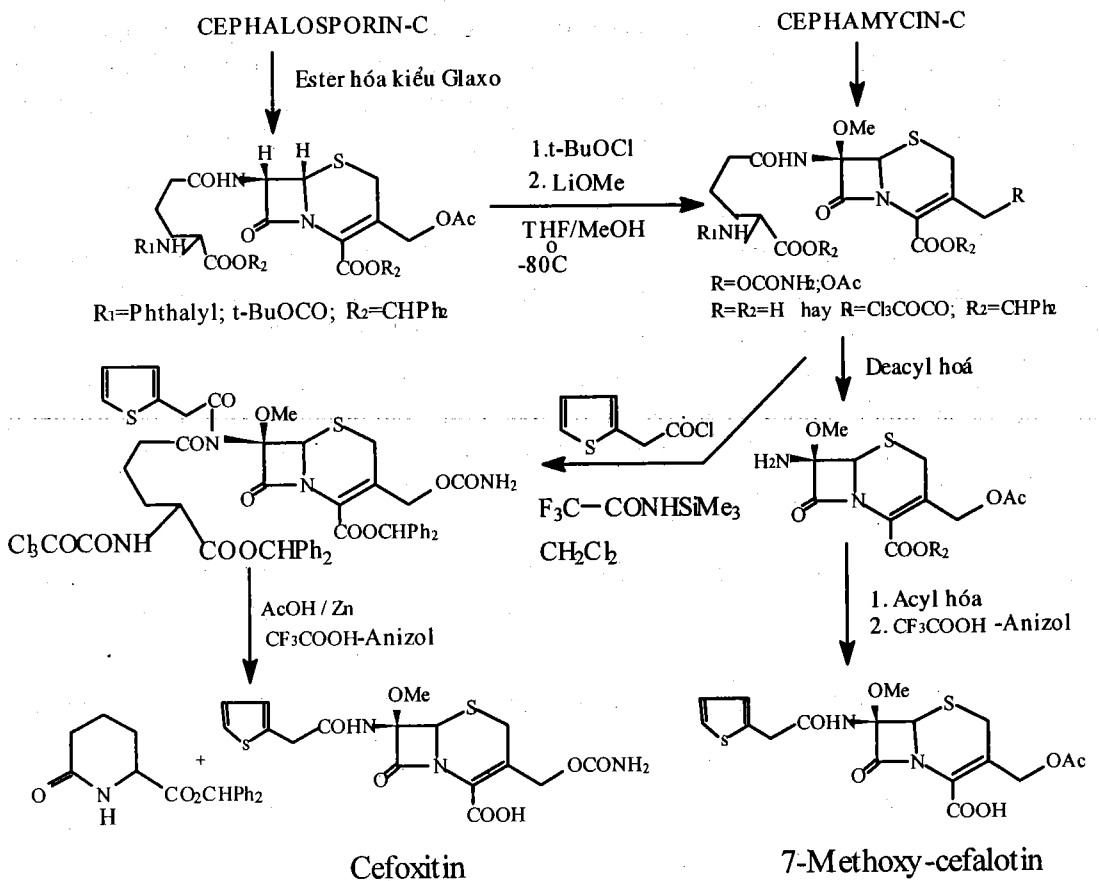
Có nhiều cách đưa nhóm -OMe vào nhân nhưng cần tránh những phản ứng không mong muốn sau:

- Mở vòng β -lactam,
- Halogen hóa ở vị trí 2,
- Chuyển liên kết đôi từ $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$

Để đạt được điều đó, người ta thường dùng phương pháp Koppel và Koehler để thực hiện giai đoạn này. Các ester-cephalosporin (thu được từ cephalosporin bằng phản ứng ester hóa kiểu *Glaxo*) được xử lý với hỗn hợp t-butyl-hypoclorit và lithium methylat ở -80°C thu được dẫn chất 7- α -methoxy với hiệu suất 70%. Phản ứng này xảy ra qua hai giai đoạn: halogen hóa và thế halogen bằng nhóm methoxy. Deacyl hóa loại mạch nhánh thu được acid 7- α -amino-cephalosporanic. Acyl hóa với thienyl-acetyl-clorid thu được 7- α -methoxy-cephalotin.

Năm 1972 Karady và cộng sự đã bán tổng hợp cefoxitin theo phương pháp chuyển đổi acyl. Từ cephamycin tạo dẫn chất *N*-triclormethyl-carbonyl-bis-benzhydryl ester. Sau đó cho phản ứng với *N*-trimethylsilyl-trifluor-acetamid và thienyl-acetyl-clorid trong diclormethan thu được dẫn chất diacyl. Loại nhánh amino-adipyl bằng cách khử với kẽm trong AcOH và loại nhóm benzhydryl-ester với hỗn hợp CF_3COOH -anizol thu được cefoxitin.





2.2.3.4. Các oxacephalosporin

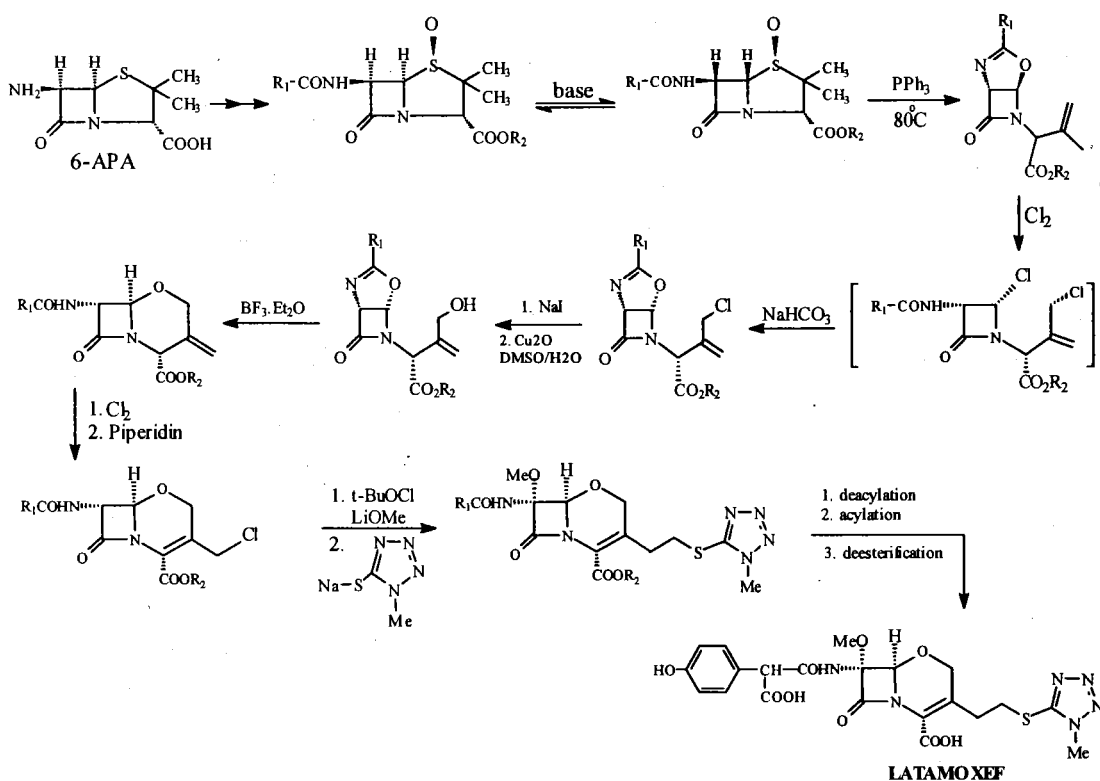
Trong các phần trước chúng tôi đã giới thiệu các phương pháp thay đổi các nhóm thế ở các vị trí C-3, C-7 α , 7 β để tạo ra các cephalosporin mới. Phần này sẽ đề cập đến một thay đổi trên nhân cephalosporin. Đó là thay nguyên tử S bằng O trên vòng β -lactam để tạo ra các oxacephalosporin. Khi đó sức căng của vòng sẽ tăng lên, làm tăng tính “không phẳng” của các liên kết trên nguyên tử N và làm mạnh hơn hoạt tính kháng sinh. Bên cạnh đó, tính thân nước của kháng sinh tăng lên và làm thay đổi tính thấm qua màng tế bào vi khuẩn.

– Bán tổng hợp moxalactam (latamoxef):

Latamoxef được hãng Shionogi (Nhật) bán tổng hợp và đưa ra thị trường. Quá trình bán tổng hợp được thực hiện từ 6-APA theo sơ đồ dưới đây.

Sau khi bảo vệ các nhóm amin và acid carboxylic, 6-APA được oxy hóa thành sulfoxid. Epimer hóa sulfoxid thu được trong môi trường kiềm, sau đó cho tác dụng với triphenyl-phosphin để mở vòng thiazolidin. Clor hóa dẫn chất 2 vòng thu được, sau đó thay thế Cl bằng I rồi OH. Thực hiện phản ứng đóng vòng dưới tác dụng của acid proton hoặc acid Lewis thu được dẫn chất 3-methylen-1-oxacepham. Cộng hợp clor (xúc tác ánh sáng) vào nhóm methylen tạo thành 3-clor-methyl-oxacepham. Dẫn chất này được xử lí với hipoclorit và liti methylat thu được 7-methoxy-oxacepham.

Cho 7-methoxy-oxacepham (không cần tinh chế) phản ứng ngay với 1-methyl-5-mecapto-tetrazol-natrium để tạo nhóm thế mong muốn ở vị trí 3. Cuối cùng là loại các nhóm acyl và ester, sau đó acyl hóa với tác nhân mới theo các phương pháp đã biết thu được latamoxef.

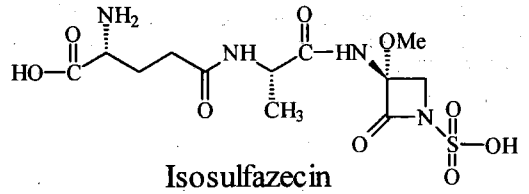
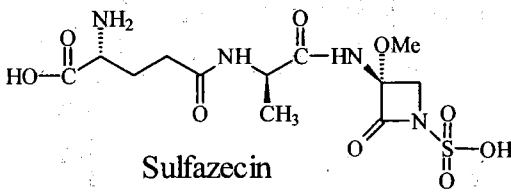
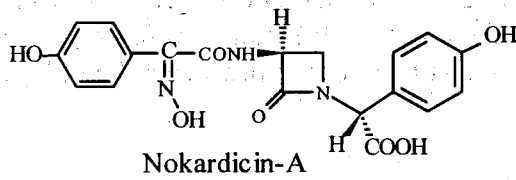


Những nghiên cứu về sự phụ thuộc giữa cấu trúc và tác dụng sinh học đã chỉ ra rằng nhóm carboxyl của đồng phân 7- β -acyl-amino-latamoxef làm phổ tác dụng của nó rộng hơn. Ngược lại nhóm 7- α -methoxy làm cho latamoxef bền hơn với beta-lactamase. Nhóm *p*-hydroxy giúp tăng thời gian bán thải, nhóm 1-methyl-tetrazol-5-yl-thio ở vị trí 3 làm tăng tác dụng với vi khuẩn Gram âm. Đây là một trong những kháng sinh có tác dụng tốt nhất hiện nay.

2.2.3.5. Các kháng sinh monocyclo-beta-lactam

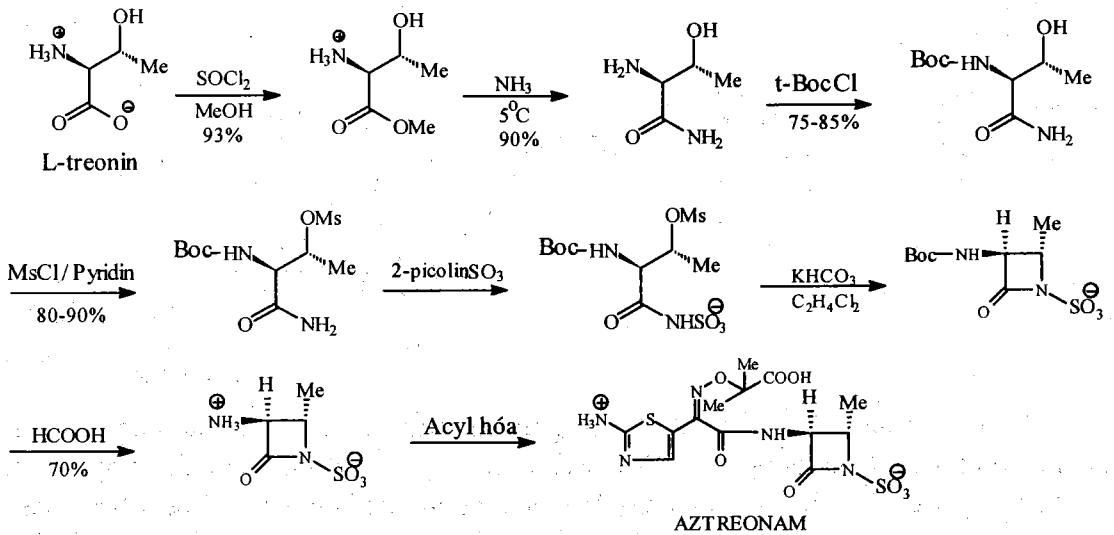
Kháng sinh monocyclo-beta-lactam đầu tiên được tìm ra là norkadicin (1976). Nhóm này có cấu trúc hóa học gần với các penicillin và cephalosporin.

Các monobactam do hai hãng Takeda (Nhật) và Squibb (Mỹ) độc lập phát minh là những đại diện quan trọng nhất của nhóm này. Chúng được chiết từ các chủng vi khuẩn, mà không phải từ xạ khuẩn hay nấm. Trong đó phải kể đến các kháng sinh sulfazecin (được chiết từ *Agrobacterium facitobacter*, *Flexibacter* và *Cromobacterium violaceum*) và izosulfazecin.



- Tổng hợp toàn phần monobactam:

Monobactam được tổng hợp từ L-treonin theo phương pháp Squibb như sau:



Ester hóa L-treonin sau đó chuyển nhóm ester thành amid với NH_3 . Bảo vệ nhóm amin bằng t-butyloxy-carbonyl-clorid (t-BocCl), sau đó xử lí với metansulfonyl-clorid thu được dẫn chất meziloxi. Sulfo hóa nhóm amid của meziloxi với phức 2-picolin. SO_3 và tinh chế bằng phương pháp chiết cặp ion. Đóng vòng hợp chất tinh khiết thu được ở trên trong diclor-etan có mặt KHCO_3 cho hợp chất vòng 4 cạnh với hiệu suất tốt. Loại nhóm bảo vệ bằng acid formic và acyl hóa với tác nhân chọn trước thu được aztreonam. Đây là cephalosporin thế hệ 3 có tác dụng tốt với các vi khuẩn Gram âm và *Pseudomonas*, thời gian bán thải dài hơn cephalosporin.

3. BÁN TỔNG HỢP CÁC TETRACYCLIN

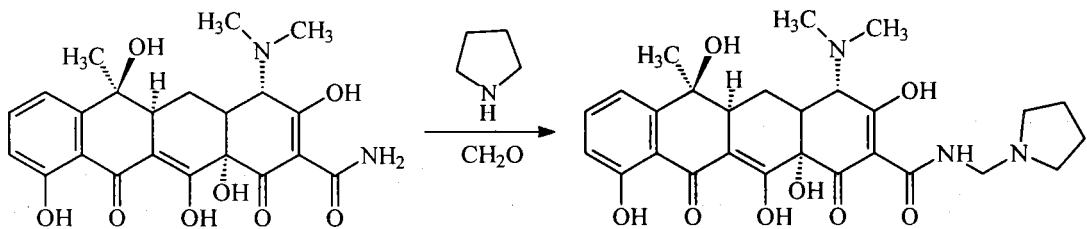
Tetracyclin là những hợp chất chứa khung octahydronaphacen, có cấu tạo hóa học gồm 4 vòng 6 cạnh. Đây là nhóm kháng sinh có hoạt phổ kháng khuẩn rất rộng, bền vững nên có thể dùng đường uống. Do có nhiều tác dụng phụ, đặc biệt là làm hỏng men

răng, nên việc sử dụng nó đã bị hạn chế nhiều. Hiện nay đã cấm sử dụng cho trẻ em dưới 10 tuổi.

Việc sản xuất các tetracyclin bằng con đường sinh tổng hợp được thực hiện từ năm 1948. Sau đó nhiều hợp chất của nhóm này đã được bán tổng hợp: Rolitetracyclin (1958), Metacyclin (1960), Doxycyclin (1962), Minocyclin (1967).

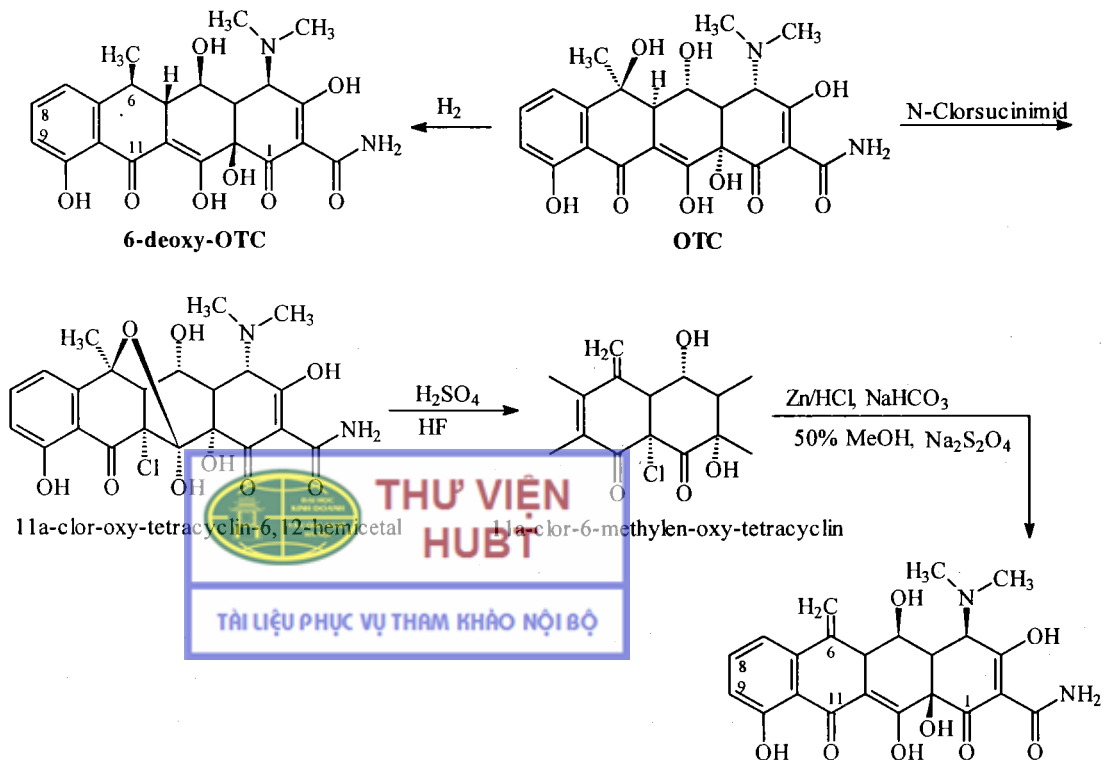
3.1. Bán tổng hợp Rolitetracyclin

Huyền phù của tetracyclin trong t-butanol được phản ứng với pyrrolidin và formaldehyd thu được Rolitetracyclin (phản ứng Mannich):

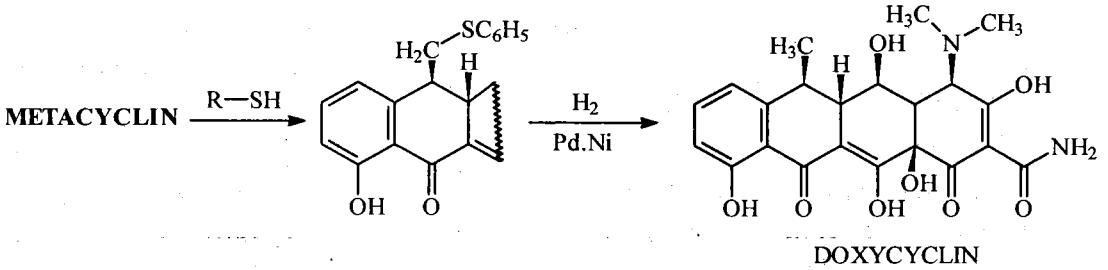


3.2. Bán tổng hợp Metacyclin và Doxycyclin

Do cản trở không gian nên việc loại nhóm -OH của oxytetracyclin (OTC) bằng phản ứng hydro hóa xúc tác cho hiệu suất thấp (20-30%). Vì vậy để điều chế dẫn chất 6-deoxy-OTC trong tổng hợp metacyclin và doxycyclin được thực hiện theo phương pháp khác. Sơ đồ phản ứng như sau:

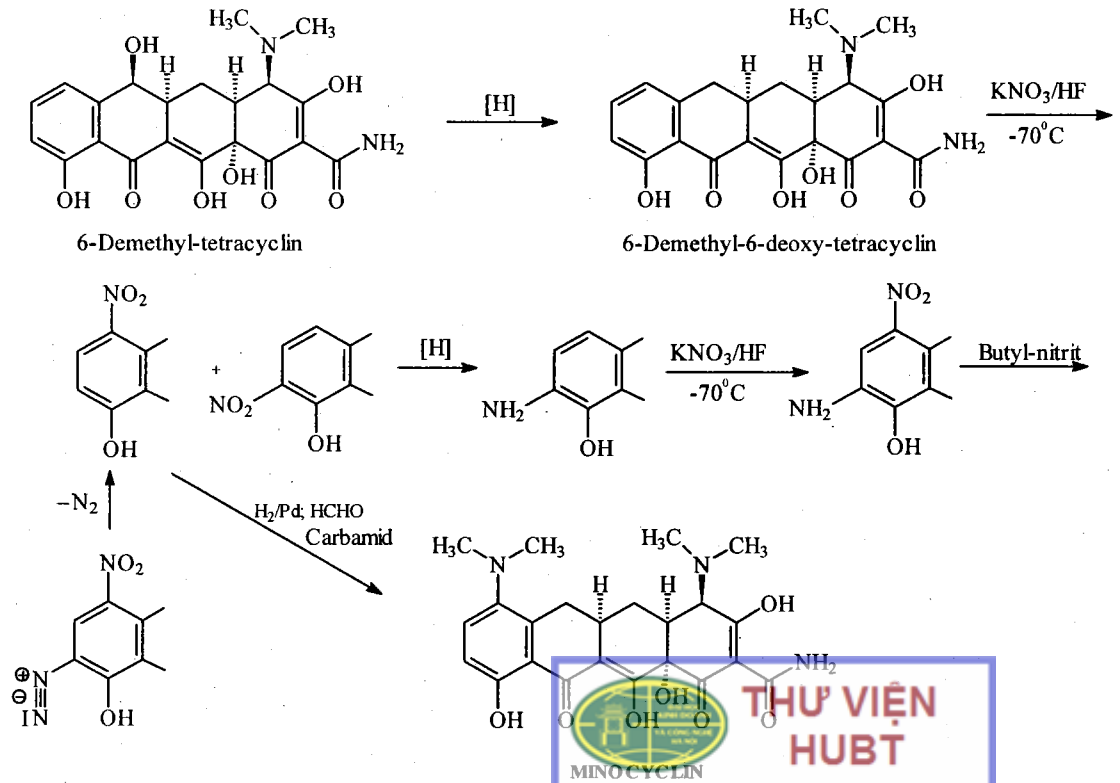


Sau đó cho metacyclin phản ứng với phenyl-mercaptan thu được 6-phenylmercapto-metacyclin. Khử hóa dẫn chất này bằng khí hydro với xúc tác Pd, Ni thu được hỗn hợp hai đồng phân 6- α -methyl và 6- β -methyl. Doxycyclin (6- α -methyl) được tách riêng bằng cách tạo muối sulfosalicylat hoặc sắc kí.



3.3. Bán tổng hợp Minocyclin

Minocyclin được tổng hợp từ 6-demethyl-tetracyclin (là sản phẩm khi lên men *S. aureofacien* không có chất định hướng tạo nhóm methyl) theo phương pháp dưới đây:



Khử hóa 6-demethyl-tetracyclin thu được 6-demethyl-6-deoxy-tetracyclin. Nitro hóa dẫn chất này với hỗn hợp KNO₃/HF ở -70°C thu được hai đồng phân 7-nitro và 9-nitro. Đồng phân 9-nitro không mong muốn được chuyển thành 7-nitro qua hợp chất trung gian diazo. Khử hóa 7-nitro thành 7-amino sau đó methyl hóa bằng hỗn hợp HCHO/carbamid thu được sản phẩm cuối là minocyclin. Hiệu suất tổng cộng của cả quá trình đạt khoảng 40-60%.

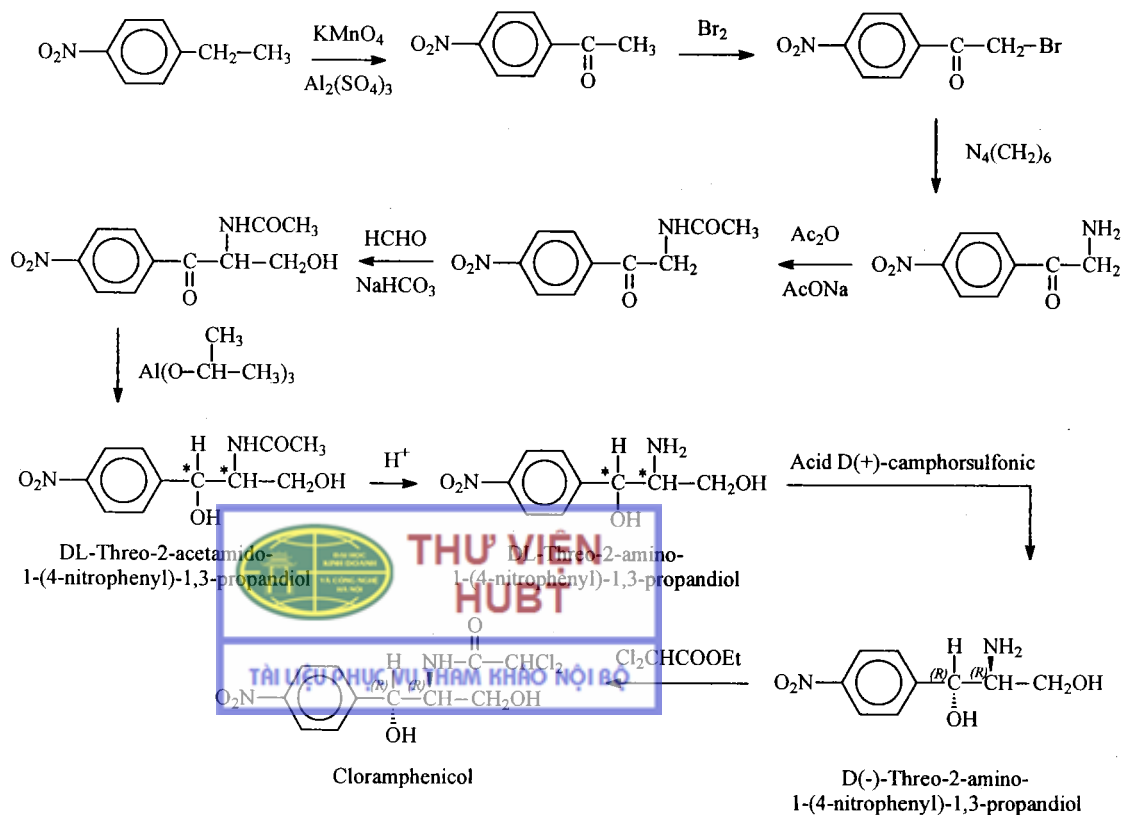
4. TỔNG HỢP CLORAMPHENICOL

Tên khoa học: *D(-)Threo-1-p-nitrophenyl-2-dicloracetamido-1,3-propan-diol* hoặc *2,2-diclor-N-[(1R,2R)-1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl)propan-2-yl]acetamid*

Cloramphenicol được Ehrlich chiết từ một loài xạ khuẩn thu được ở Venezuela (*Streptomyces venezuela*) vào năm 1947. Nhờ có hoạt phổ kháng khuẩn rất rộng và tác dụng chọn lọc với *Salmonella* nên nó được sử dụng rất phổ biến. Mặc dù gây hại với tủy sống (suy tủy) khi dùng kéo dài, nhưng cloramphenicol vẫn còn giữ vị trí quan trọng trong điều trị bệnh thương hàn.

Thời gian đầu, cloramphenicol được sản xuất bằng con đường lên men chủng xạ khuẩn *Streptomyces venezuela* (US Pat.2783.871). Hiện nay, cloramphenicol được sản xuất bằng tổng hợp hóa học. Có nhiều cách tổng hợp cloramphenicol khác nhau, nhưng trong công nghiệp phương pháp đi từ *p*-nitro-ethyl-benzen là hay được sử dụng hơn cả. Nguyên liệu ban đầu này được tổng hợp từ ethyl-benzen bằng phản ứng nitro hóa, sản phẩm phụ *o*-nitro được loại đi khi cất ở áp suất giảm.

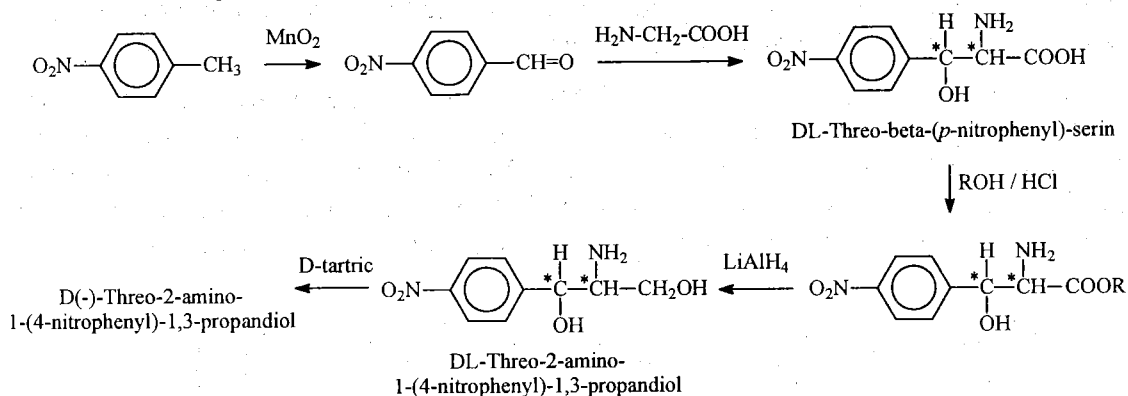
Oxy hóa *p*-nitro-ethyl-benzen bằng $KMnO_4$ trong môi trường trung tính thu được dẫn chất acetophenol. Bromo hóa mạch nhánh, sau đó cho phản ứng với hexametylen-tetramin (urotropin) thu được muối urotropinic. Xử lý muối này với HCl trong CH_2Cl_2 cho dẫn chất amin. Acetyl hóa bảo vệ nhóm amin bằng anhydrit acetic, sau đó cho amid này phản ứng với formaldehyd trong môi trường kiềm nhẹ tạo thành hydroxy-methyl ở vị trí α .



Giai đoạn tiếp theo là khử nhóm ceton với tác nhân aluminium-izopropylat theo phương pháp khử Meerven-Ponndorf-Verley. Do tạo thành nguyên tử C* thứ hai, nên sản phẩm là hỗn hợp đồng phân threo và erythro. Hai đồng phân cấu dạng này được tách riêng nhờ kết tinh phân đoạn từ ethylacetat. Dẫn chất DL-threo sau khi deacetyl hóa được tạo muối với acid D(+) camphosulfonic để tách riêng đồng phân D(-). Acyl hóa đồng phân D(-) threo với ethyl-dicloracetat thu được cloramphenicol.

Hợp chất trung gian D(-)threo-1-(*p*-nitrophenyl)-2-amino-1,3-propandioli có thể được tổng hợp từ *p*-nitro-toluen theo một phương pháp khác. Đầu tiên là oxy hóa *p*-nitro-toluen bằng MnO₂. Benzaldehyd tạo thành được ngưng tụ với glycolcol có mặt KOH thu được DL-threo-*o*-nitrophenyl-serin. Ester hóa nhóm acid, sau đó khử hóa với LiAlH₄ để dàng thu được diol mong muốn. Cuối cùng là tách các đồng phân quang học từ hỗn hợp racemic của chúng nhờ D(+) tartric.

Sơ đồ các giai đoạn phản ứng như sau:



Chương 17

CÁC QUINOLON KHÁNG KHUẨN

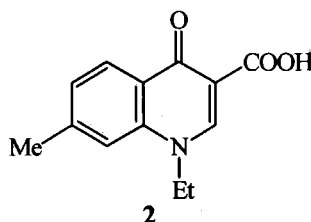
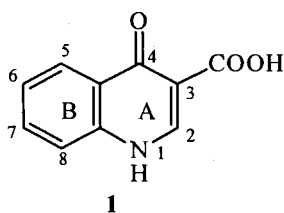
PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được cấu trúc chung và phân loại các quinolon kháng khuẩn.
2. Viết được sơ đồ phản ứng của phương pháp Gould-Jacob trong tổng hợp các quinolon kháng khuẩn.
3. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp tổng hợp các thuốc ofloxacin, peflacin, norfloxacin, difloxacin và enoxacin.
4. Viết được sơ đồ phản ứng của phương pháp Dieckmann trong tổng hợp acid piperimidic.
5. Trình bày được phương pháp đóng vòng enamin-ester và tổng hợp ciprofloxacin.

1. ĐẠI CƯƠNG

Quinolon kháng khuẩn là nhóm các hợp chất có tác dụng kháng sinh được tổng hợp toàn phần. Công thức chung đều là dẫn chất của acid 1,4-dihydro-4-oxo-quinolon-3-carboxylic (1).



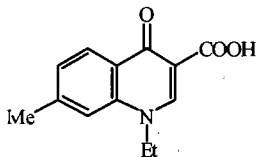
Trong đó:

- Carbon ở hai vị trí 6, 8 có thể được thay thế bằng dị tố nitơ.
- Vị trí 1 có thể có nhóm thế alkyl, cycloalkyl, aryl hay vòng phụ oxacin.
- Vị trí 7 có thể thế bằng nhóm piperazinyl (hay dẫn chất của nó), pyridinyl hoặc methyl.
- Vị trí 6 có thể thế bằng fluor.
- Vòng B có tính thơm.

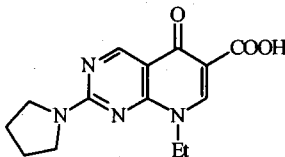
Hợp chất đầu tiên của nhóm này được đưa vào điều trị năm 1965 là acid nalidixic với biệt dược là Negram (2).

- Phân loại:

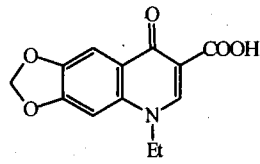
- Các quinolon thế hệ I:



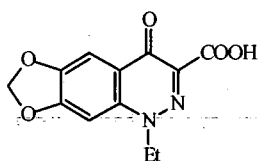
ACID NALIDIXIC (NEGRAM) (2)



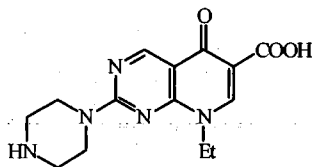
ACID PIROMIDIC (PURIM) (3)



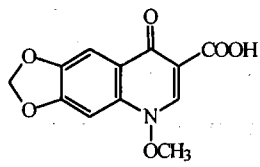
ACID OXOLINIC (URITRATE) (4)



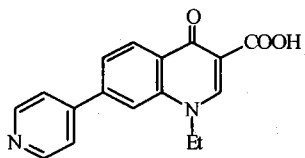
CINOXACIN (5)



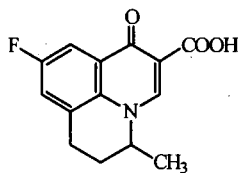
ACID PIPERIMIDIC (PURAM) (6)



THIBXACIN (7)



ROSOXACIN (ERACIN) (8)



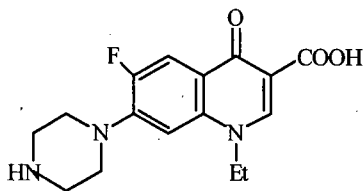
FLUMEQUIN (APURON) (9)

Các quinolon thế hệ I có tính acid, $pK_a = 5,6 \div 6,4$, chủ yếu có tác dụng với vi khuẩn gram (-). Dùng điều trị các nhiễm khuẩn đường sinh dục, đường niệu.

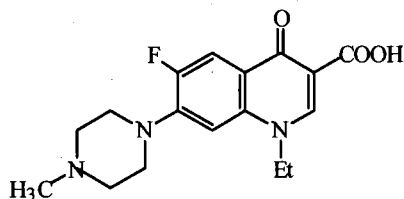
- Các quinolon thế hệ II:

Nhóm này được biết đến từ năm 1985. Hầu hết các quinolon thế hệ 2 đều được thế -F ở vị trí 6 và vòng piperazino ở vị trí 7, $pK_a = 8,1 - 9,3$.

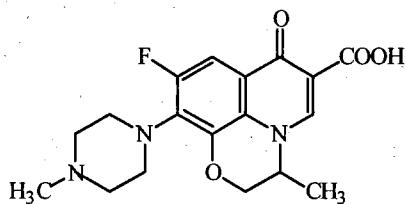
Một số hợp chất điển hình như sau:



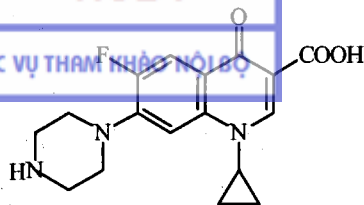
NORFLOXACIN (10)



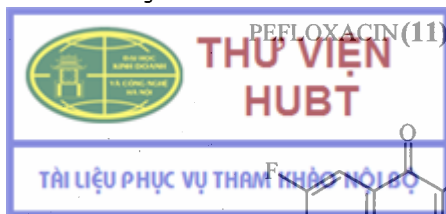
PEFLOXACIN (11)



OFLOXACIN (12)



CIPROFLOXACIN (13)



Các quinolon thế hệ II có tính chất lưỡng tính do nguyên tử N của vòng piperazino và nhóm acid ở vị trí 3 gây ra. Hoạt phổ kháng khuẩn được mở rộng đáng kể đối với:

- Các vi khuẩn gram (-): trực khuẩn ruột, *Haemophilus*, *Pseudomonas*, trong đó có cả trực khuẩn mù xanh, *Neisseria Gonorrhoeae* (cầu khuẩn).

- Các vi khuẩn gram (+): *Staphylococcus aureus* và *epidermidis* (kể cả loại đã kháng penicilin và gentamicin).

Ưu điểm nổi bật của nhóm thuốc này là hấp thụ tốt qua đường tiêu hóa nên dùng đường uống rất hiệu quả. Thuốc được phân bố tập trung ở một số tổ chức. Do đó có thể dùng để điều trị các nhiễm khuẩn phổi, tai mũi họng, da, xương.

- Các quinolon thế hệ III:

Bao gồm gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin và sparfloxacin. Hoạt phổ rộng chống vi khuẩn gram dương, đặc biệt là với *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*. Phổ gram âm rộng nhưng tác dụng với *Pseudomonas* kém ciprofloxacin. Được dùng trong các trường hợp viêm phổi, viêm xoang, viêm phế quản... Gatifloxacin cũng được dùng điều trị nhiễm trùng tiết niệu và lậu.

- Các quinolon thế hệ IV:

Bao gồm trovafloxacin, alatrofloxacin. Thuốc có tác dụng với vi khuẩn kỵ khí trong khi vẫn giữ được hoạt tính chống gram âm và gram dương của các fluoroquinolon thế hệ 3.

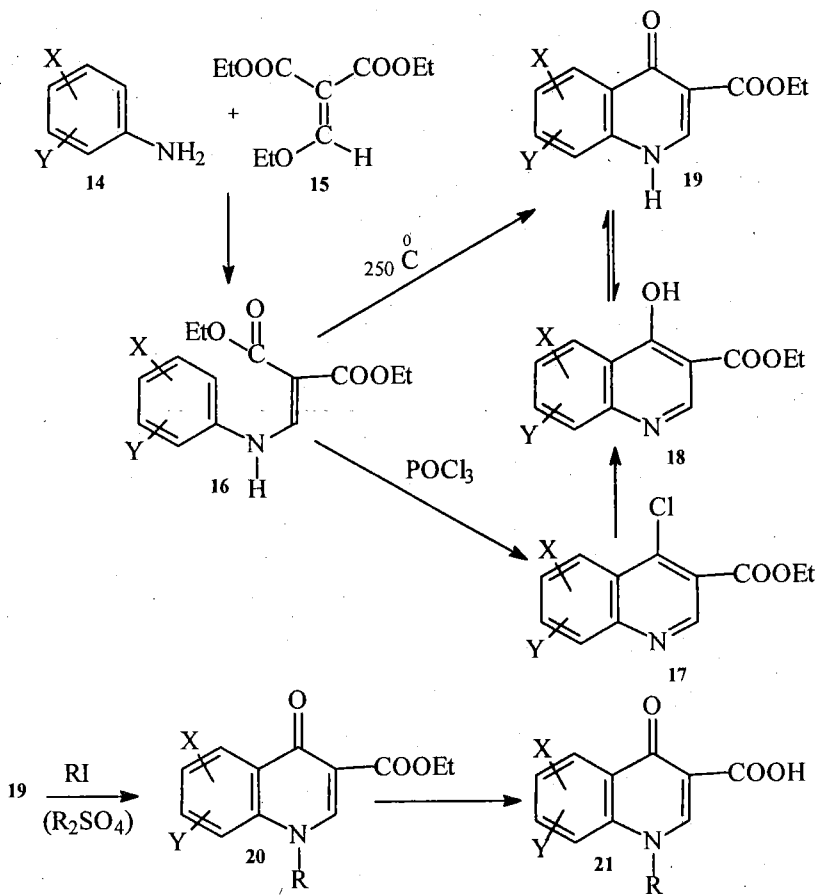
2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP

2.1. Phương pháp Gould-Jacob

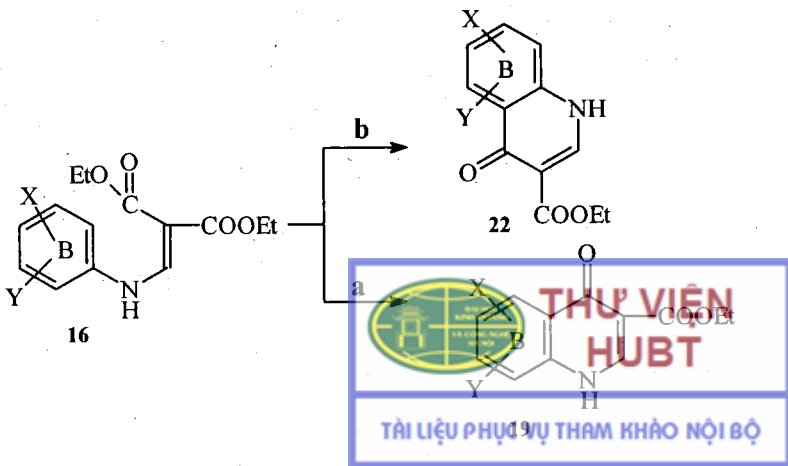
Nguyên lý của phương pháp này được G. Lesler thực hiện để tổng hợp acid nalidixic. Quá trình tổng hợp như sau:

- Ngưng tụ arylamin **14** với diethyl ethoxymethylen-malonat (EMME) (**15**) thu được diethyl anilinomethylen-malonat (**16**) theo phản ứng Michael. Diester **16** được đun nóng trong dung môi hữu cơ ở 250°C để ngưng tụ thành quinolon **19**. Quinolon **19** cũng có thể được tổng hợp từ **16** bằng cách đóng vòng với POCl₃, sau đó thủy phân dẫn chất **17** thu được trong môi trường kiềm. Alkyl hóa **19** ở vị trí 1 với các tác nhân alkyl-iodid hoặc dialkyl-sulfat thu được **20**, sau đó thủy phân nhóm ester ở vị trí 3 tạo thành sản phẩm là acid carboxylic **21**. Việc đóng vòng hợp chất **16** có thể được thực hiện trong các dung môi bền ở nhiệt độ cao như diphenyl ether hoặc sử dụng các tác nhân đóng vòng như POCl₃, acid polyphosphoric (APP), ester ethylic của APP (EPP).

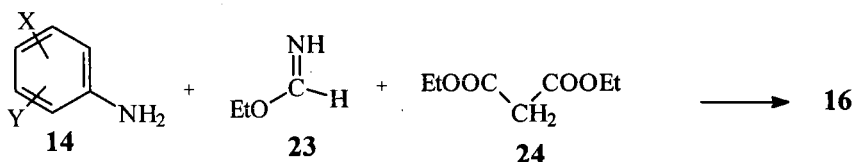
Sự cân bằng hổ biến (tautomer) **18** ↔ **19** cho phép giải thích tại sao khi alkyl hóa có khả năng thu được các dẫn chất O-alkyl hay N-alkyl. Nếu dùng dung môi không chứa proton (DMF) với xúc tác kiềm nhẹ (K₂CO₃) thì thuận lợi cho sự tạo ra sản phẩm N-alkyl.



Bản chất và vị trí của các nhóm thế X, Y của hợp chất trung gian 16 có tác dụng hướng sự đóng vòng theo cách (a) hay (b). Hướng (a) thuận lợi cho việc tạo quinolon.

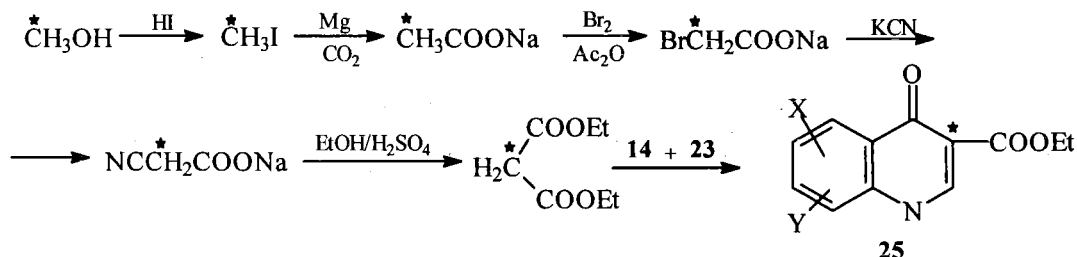


Nguyên liệu diethyl anilinomethylen-malonat (16) còn được điều chế theo phương pháp khác như sau:



Dẫn chất anilin **14** được phản ứng với hỗn hợp ethyl formimidat (**23**) và diethyl malonat (**24**). Hai phản ứng ngưng tụ được thực hiện đồng thời tạo thành dẫn chất **16**. Bằng phương pháp này, hợp chất trung gian **19** có thể dễ dàng đánh dấu bằng C¹⁴, từ đó các dẫn chất của nó được dùng để nghiên cứu về sự chuyển hóa của nhóm này trong cơ thể.

Phương pháp tổng hợp được bắt đầu từ methanol (đã được đánh dấu C¹⁴) như sau:



* Ofloxacin (Ofloset) (**12**)

– Tên khoa học: *Acid 9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic*.

– Tính chất: bột kết tinh vàng hoặc hơi xám, ít tan trong nước.

– Công dụng:

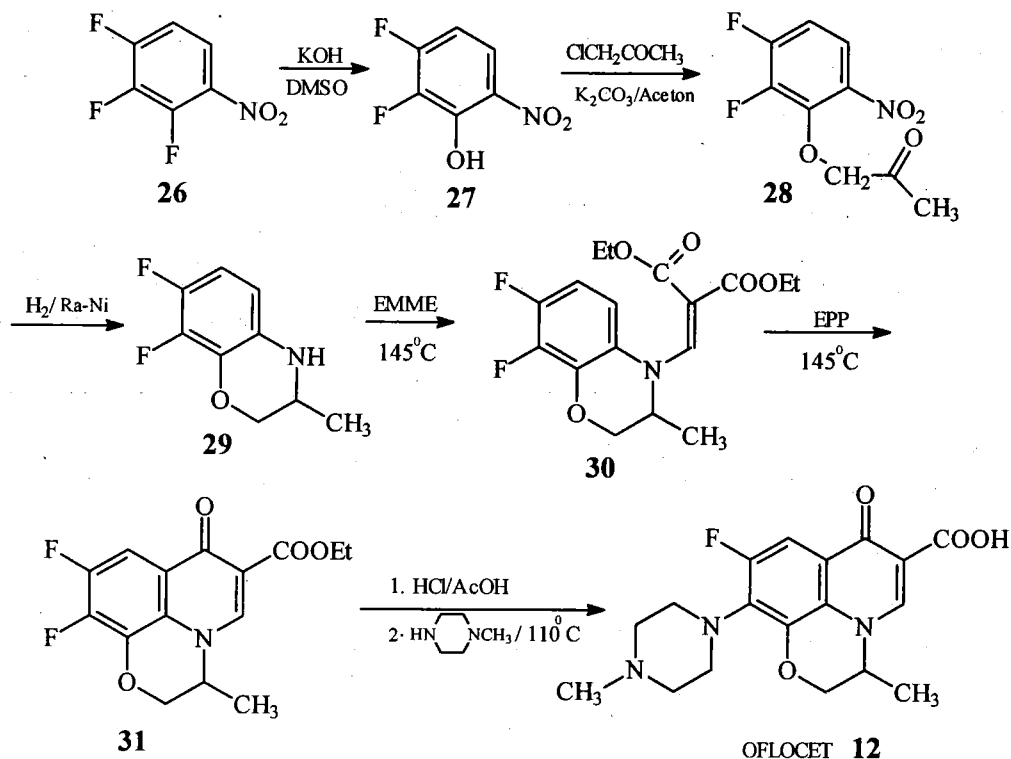
+ Trị nhiễm khuẩn đường niệu trên và dưới.

+ Trị viêm phế quản mãn tính, đặc biệt do vi khuẩn gram (-).

+ Trị nhiễm khuẩn tai mũi họng, xương, khớp.

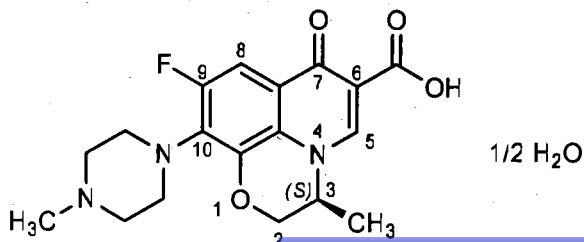
– Phương pháp tổng hợp:

Từ 2,3,4-trifluor-nitro-benzen (**26**), thủy phân với KOH trong dung môi DMSO thu được 2,3-difluor-6-nitro-phenol (**27**). Ngưng tụ **27** với clor-aceton có mặt K₂CO₃ trong aceton sôi tạo thành 2-acetyl-oxy-3,4-difluor-nitro-benzen (**28**). Khử hóa vòng **28** với khí H₂, xúc tác Ra-Ni trong ethanol thu được 7,8-difluor-2,3-dihydro-3-methyl-4H-benzoxazin (**29**). Đun nóng **29** với EMME ở 145°C được dẫn chất của malonat-ester **30**. Đun dẫn chất **30** ở 145°C trong ethyl-polyphosphat (EPP) thu được hợp chất **3** vòng ethyl 9,10-difluor-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido-[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylat (**31**). Thủy phân nhóm ester của **31** với HCl trong acid acetic ở nhiệt độ sôi, sau đó ngưng tụ acid-carboxylic tạo thành với N-methyl-piperazin ở 110°C trong DMSO thu được Ofloxacin (**12**).



* Levofloxacin (12a)

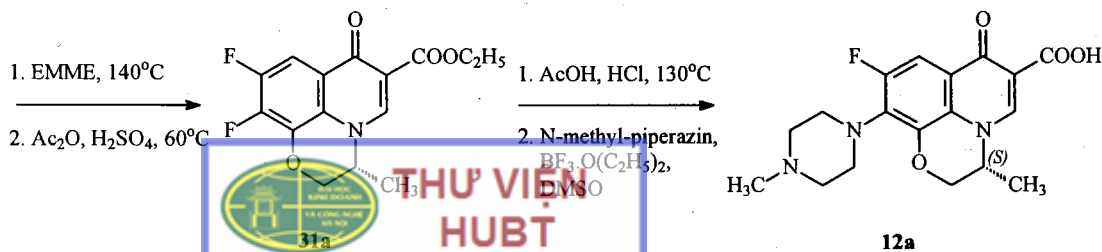
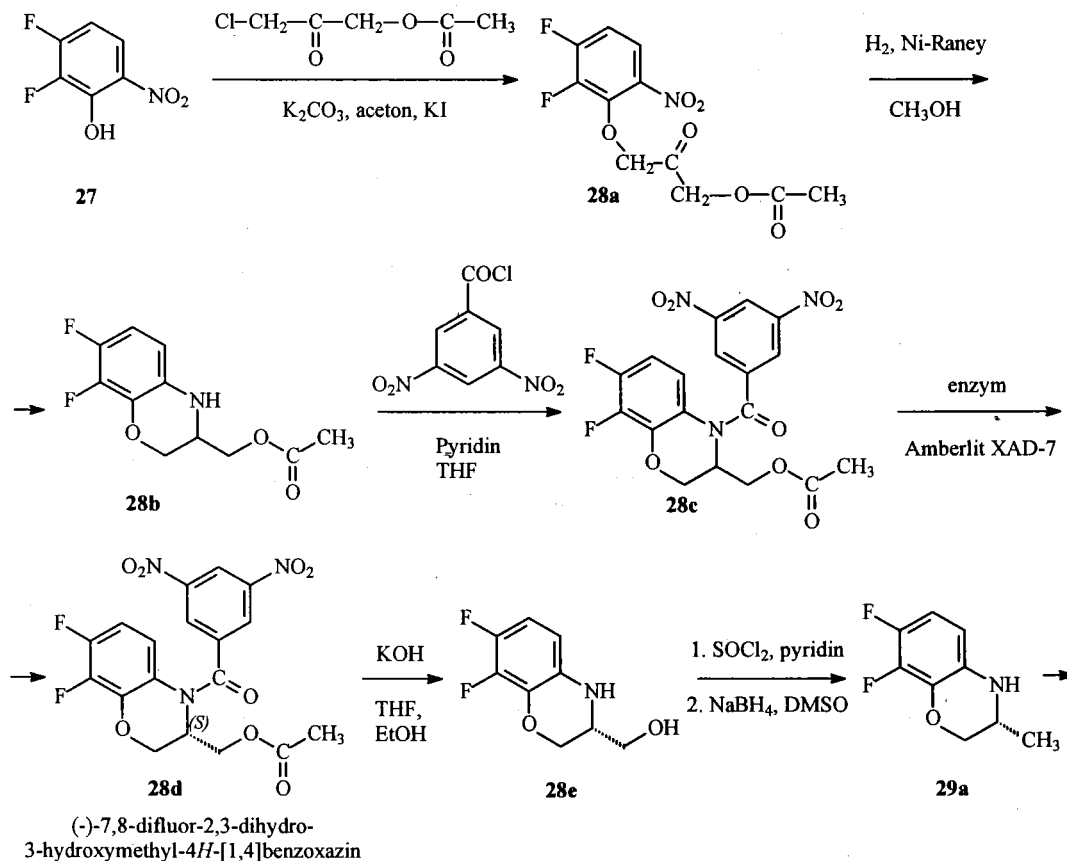
- Biệt dược: Cravit, Levaquin, Tavanic, Quixin.
- Tên khoa học: Acid (3S)-9-fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazin-6-carboxylic hemihydrat.
- Công thức:



- Phương pháp tổng hợp:

2,3-Difluoro-6-nitrophenol (27) phản ứng với 1-acetoxy-3-clor-2-propanon trong aceton với xúc tác K₂CO₃ và KI, tạo 28a. Hydro hóa 28a trong methanol, xúc tác Ni Raney, thu được sản phẩm đóng vòng 3-acetoxymethyl-7,8-difluoro-2,3-dihydro-4H-[1,4]benzoxazin (28b). Acyl hóa 28b bằng tác nhân 3,5-dinitrobenzoyl clorid trong pyridin ở 60°C thu được tinh thể màu vàng racemat 28c. Tách đồng phân tá tuyến (-)-N-(3,5-dinitrobenzoyl)-3-acetoxymethyl-7,8-difluoro-2,3-dihydro-4H-[1,4]benzoxazin (28d) được thực hiện nhờ enzym lipoprotein lipase hấp phụ trên nhựa Amberlit XAD-7 với độ sạch quang trên 99%. Thủy phân 28d trong môi trường alcol-kiềm để loại các nhóm acyl,

trung hòa sản phẩm thủy phân bằng acid acetic thu được **28e**. Xử lý **28e** với thionyl clorid trong pyridin, sau đó với natri borohydrid trong dimethyl sulfoxid thu được (-)-7,8-difluor-2,3-dihydro-3-methyl-4H-[1,4]benzoxazin (**29a**). Các bước tổng hợp tiếp theo tương tự như trong tổng hợp ofloxacin, trong đó đóng vòng quinolon thực hiện với anhydrid acetic trong acid sulfuric đặc ở 50-60°C, sử dụng bor trifluorid diethyl-etherat để tạo chelat trước khi tiến hành phản ứng với *N*-methyl-piperazin. Sản phẩm *S*-(-)-ofloxacin (Levofloxacin, **12a**) được kết tinh lại trong hỗn hợp ethanol và dung dịch nước ammoniac.



* **Pefloxacin (Peflacin) (11)**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

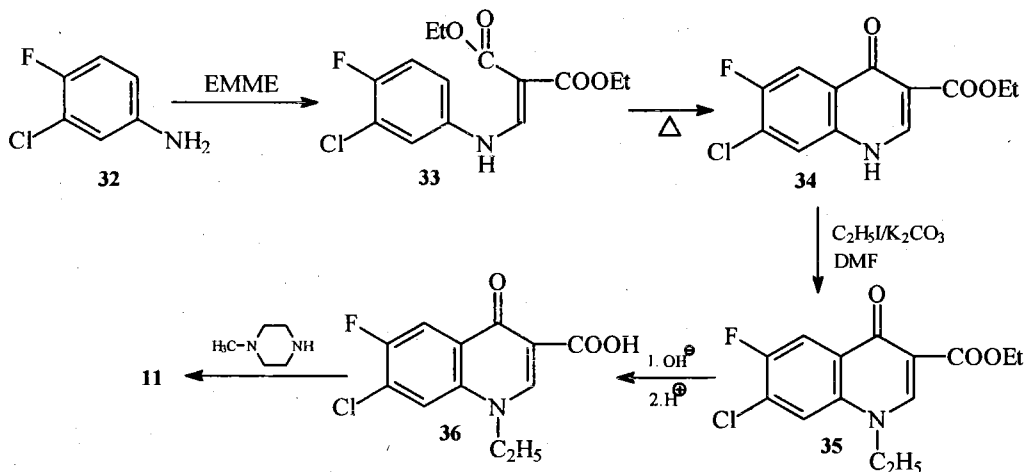
- Tên khoa học: Acid 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-quinolin-3-carboxylic.

- Tính chất: bột kết tinh trắng, điểm chảy 270-272°C (kết tinh từ DMF). Ít tan trong nước, tan trong các dung dịch acid hoặc kiềm.

- Phương pháp tổng hợp:

Ngưng tụ 3-clor-4-fluor-anilin (**32**) với EMME ở 125°C thu được diethyl 3-clor-4-fluor-aniliny-methylen-malonat (**33**). Đóng vòng hợp chất **33** dưới tác dụng của nhiệt độ tạo thành ethyl 6-fluor-7-clor-4-oxyquinolin-3-carboxylat (**34**).

Ethyl hóa **34** bằng ethyl-iodid trong DMF có mặt kali-carbonat thu được ethyl 1-ethyl-6-fluor-7-clor-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-3-carboxylat (**35**). Thủy phân **35** bằng kiềm để loại nhóm ester, sau đó acid hóa cho dẫn chất acid **36**. Cuối cùng là ngưng tụ **36** với 1-methyl-piperazin trong pyridin ở 100°C thu được peflacin (**11**).



* Norfloxacin (10)

Norfloxacin được đưa vào điều trị tại Mỹ từ năm 1986.

- Tên khoa học: *Acid 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinolin-3-carboxylic*.

- Tính chất: bột kết tinh trắng hay hơi vàng. Nhạy cảm với ánh sáng và độ ẩm, ít tan trong nước, cồn, aceton, cloroform. Tan trong ete, dễ tan trong acid acetic.

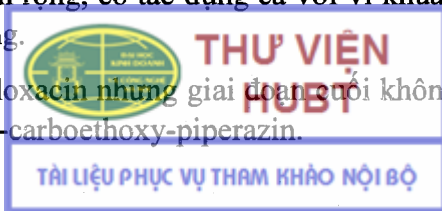
- Công dụng: hoạt phổ kháng khuẩn rộng, có tác dụng cả với vi khuẩn gram (-), gram(+), trực khuẩn mũ xanh và tụ cầu vàng.

- Phương pháp điều chế: giống pefloxacin nhưng giai đoạn cuối không ngưng tụ **36** với N-methyl-piperazin mà với mono N-carboethoxy-piperazin.

* Difloxacin (40)

- Tên khoa học: *Acid 6-fluor-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-quinolin-3-carboxylic*.

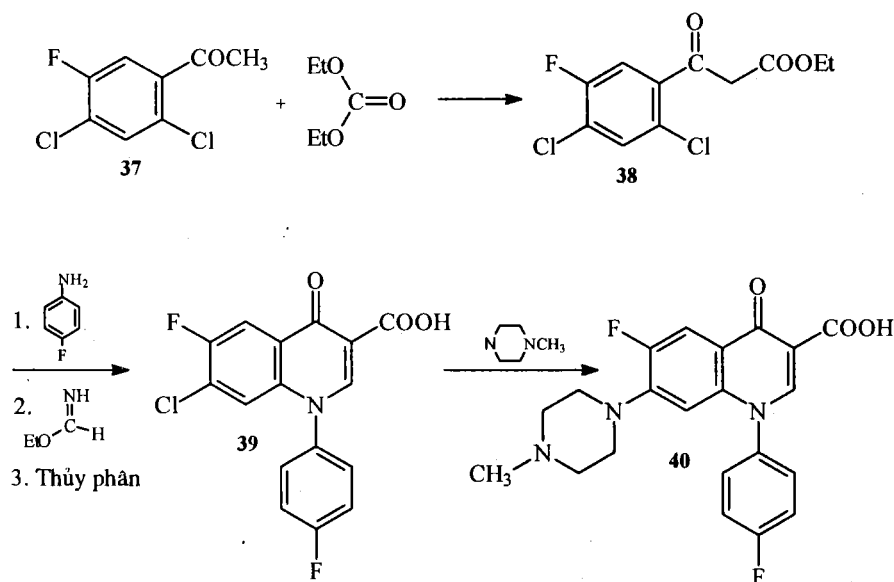
- Tính chất: dạng monohydroclorid là tinh thể, nhiệt độ nóng chảy 275°C.



– Phương pháp tổng hợp:

Difloxacin được điều chế từ 2,4-dichlor-5-fluoroacetophenon **37**. Phản ứng của **37** với diethylcarbonat cho ester **38**. Sau đó ngưng tụ **38** với 4-fluoroanilin, đóng vòng với formimidat và thủy phân thu được dẫn chất **39**. Cuối cùng là ngưng tụ **39** với methyl-piperazin tạo thành difloxacin (**40**).

Trước đây khi nghiên cứu mối liên quan cấu trúc tác dụng người ta thấy rằng nhóm thế vào nitơ ở vị trí 1 nên là mạch thẳng. Khi tìm ra difloxacin với phổ tác dụng rộng, cường độ tác dụng mạnh mà nhóm thế ở N₁ lại là nhân thơm thì giả thiết này đã được thay đổi.



* Enoxacin (**49**)

– Tên khoa học: *Acid 1-ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carboxylic*.

– Tính chất: nhiệt độ nóng chảy 220-224°C (kết tinh từ EtOH và CH₂Cl₂).

– Công dụng: giống Norfloxacin.

– Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp enoxacin (**49**) xuất phát từ 2,6-dichlor-3-nitro pyridin (**41**). Phản ứng của **41** với *N*-carboethoxy-piperazin cho dẫn chất **42**. Halogen thứ hai được thế bằng -NH₂ với amoniac, sau đó acetyl hóa bằng anhydrid acetic thu được acetyl **43**.

Nhóm nitro của **43** được khử hóa tạo thành dẫn chất triaminopyridin **44**. Diazo hóa **44** bằng NaNO₂ trong acid tetrafluoroboric, sau đó đun nóng muối diazo **45** thu được trong xylene, tạo thành dẫn chất **46**.

Thủy phân trong acid để giải phóng nhóm amin, rồi tổng hợp theo phương pháp Gould-Jacob thu được dẫn chất **47**. Ethyl hóa **47** bằng ethyl-iodid, sau đó thủy phân dẫn chất *N*-ethyl **48** thu được enoxacin **49**.

Trung gian **54** là nguyên liệu cho phản ứng Dieckmann được tổng hợp bằng hai cách:

Từ ortho-amino-ester **50** phản ứng với ethyl-acrylat, sau đó ethyl hóa bằng ethyl-clorid. Hoặc từ ortho-clorobenzoat ethyl (**52**) ngưng tụ với ethyl *N*-ethyl- β -alaninat (**53**).

Sau đó diester **54** được đóng vòng nội phân tử (phản ứng Dieckmann) có mặt alcol, kiềm trong dung môi dimethylformamid tạo thành **55**. Tạo nối đôi ở vị trí 2-3 qua dẫn chất brom **56** rồi loại HBr trong Et_3N thu được **57**. Thủy phân loại nhóm ester thu được quinolon mong muốn **58**.

Phương pháp này áp dụng thuận tiện cho nhóm quinolon có vòng B là pyridin hay pyrimidin.

2.3. Phương pháp đóng vòng enamin ester

Đây là phương pháp tạo vòng A của các quinolon từ dẫn chất enamin, mục đích là để thu được các hợp chất có nhóm thế sẵn trên nguyên tử N_1 .

* Ciprofloxacin (**13**)

– Tên khoa học: *Acid 1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-quinolin-3-carboxylic*

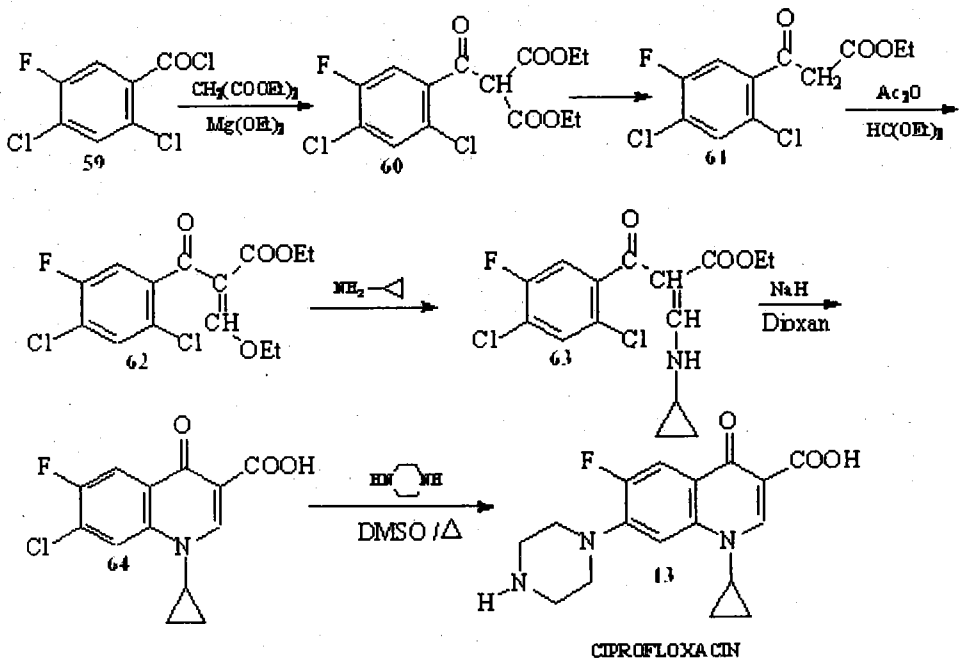
– Tính chất: muối clohydrat kết tinh màu vàng nhạt, ít tan trong nước, rất ít tan trong cồn, không tan trong aceton và ethylacetat. Muối lactat dễ tan trong nước nên có thể làm thuốc tiêm.

– Công dụng: tương tự nhưng mạnh hơn norfloxacin, có tác dụng cả với vi khuẩn gram (-) và gram(+).

– Phương pháp tổng hợp:

Từ 2,4-diclor-5-fluor-benzoylclorid (**59**), phản ứng với diethyl malonat có mặt magie ethylat trong ether thu được diethyl 2,4-diclor-5-fluor-benzoyl-malonat (**60**). Thủy phân và decarboxyl hoá trong nước dưới tác dụng của acid *p*-toluen sulfonic được 2,4-diclor-5-fluor-benzoyl-acetat (**61**). Cho **61** phản ứng với triethyl-ortho-formiat trong anhydrid acetic ở nhiệt độ sôi thu được acrylat **62**. Xử lí **62** với cyclopropylamin trong ethanol thu được Enamin **63**. Đóng vòng **63** với NaH trong dioxan ở nhiệt độ sôi cho acid 7-clor-1-cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-quinolin-3-carboxylic (**64**). Cuối cùng ngưng tụ **64** với piperazin trong DMSO sôi thu được ciprofloxacin (**13**).

Sơ đồ tổng hợp như sau:



Chương 18

CÁC THUỐC HORMON

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được tên khoa học, công dụng, phương pháp tổng hợp các thuốc hormon tuyến giáp.
2. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp tổng hợp các thuốc hormon steroid.

1. ĐẠI CƯƠNG

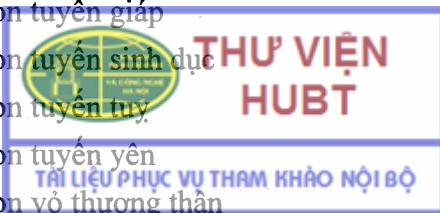
Hormon là những hợp chất do các tuyến nội tiết trong cơ thể sản sinh ra, tác dụng nhanh, mạnh trên các tổ chức của cơ thể và có ảnh hưởng lớn đến hoạt động sống của người và động vật.

Hormon được dùng với 4 mục đích sau:

- Thay thế hormon thiếu.
- Đối kháng với hormon khác.
- Giúp chuyển hoá.
- Chẩn đoán bệnh.

Phân loại hormon:

- Theo cấu trúc hoá học:
 - + Các hormon có cấu trúc protid hoặc acid amin.
 - + Các hormon steroid
- Theo hệ nội tiết:
 - + Hormon tuyến giáp
 - + Hormon tuyến sinh dục
 - + Hormon tuyến tụy
 - + Hormon tuyến yên
 - + Hormon vỏ thượng thận



Các thuốc hormon được sử dụng ngày càng nhiều và là nhóm thuốc có giá trị kinh tế lớn.

2. CÁC THUỐC HORMON

2.1. Hormon tuyến giáp

Tuyến giáp trạng nằm ở cổ, trước khí quản, gồm hai thùy nối với nhau qua eo giáp trạng. Tuyến giáp sản sinh ra các hormon chính là thyroxin và triiodothyronin. Các hormon này kích thích quá trình oxy hoá ở các mô, đảm bảo hoạt động bình thường của cơ thể.

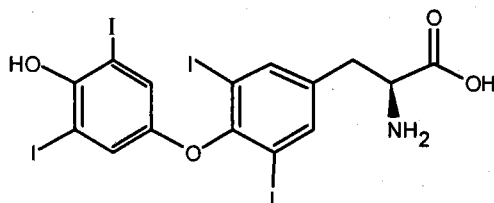
Khi bị thiếu năng giáp trạng, trẻ em chậm lớn, không phát triển trí tuệ. Người lớn bị chứng mạch chậm, giảm thân nhiệt, giảm trao đổi chất cơ bản, giảm hoạt động trí não, bướu cổ. Dùng thyroxin có thể chữa được bệnh này.

Khi bị ưu năng tuyến giáp thì sự trao đổi chất của cơ thể tăng lên, sút cân, mắt lồi, tuyến giáp to lên (bệnh basedow). Để chữa bệnh này cần dùng thuốc methyl-thiouracin (M.T.U.), amino-thiazol, propyl-thiouracin (P.T.U). Nếu nặng phải phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp hoặc dùng tia X phá huỷ một phần.

2.1.1. Thyroxin (T4)

- Biệt dược: Euthyrox, Levothroid, Levothyrox, Synthroid...
- Tên khoa học:

(-)-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diiodophenoxy)-3,5-diiodophenyl] alanin



- Thyroxin được E.C. Kendall chiết từ tuyến giáp trạng năm 1915.
- Tính chất:

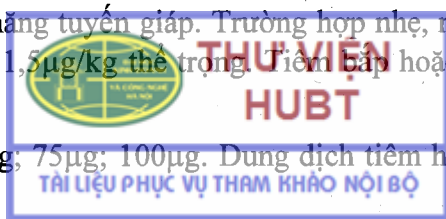
Tinh thể hình kim, màu trắng. Không mùi vị. Nhiệt độ nóng chảy: 231-233°C (dạng racemic), 235-236°C (dạng tả tuyến). Thyroxin tự nhiên là dạng tả tuyến $[\alpha]_D^{20} -4,4^\circ$ (c = 3 / ethanol 70%). Không tan trong nước và alcol. Tan trong acid và kiềm nhẹ.

- Công dụng: dùng điều trị thiếu năng tuyến giáp. Trường hợp nhẹ, ngày uống 1 viên 50µg. Liều duy trì ngày uống 1 lần 1,5µg/kg thể trọng. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 50µg-100µg/ngày.

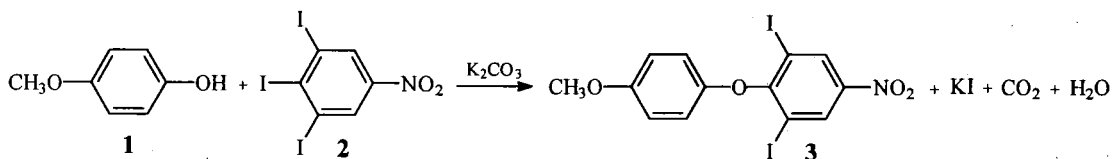
- Dạng dùng: viên nén 25µg; 50µg; 75µg; 100µg. Dung dịch tiêm hoặc bột pha tiêm, lọ 50µg; 100µg (dạng muối Na).

- Phương pháp tổng hợp:

Thyroxin được Harington tổng hợp vào năm 1937. Quá trình tổng hợp gồm các giai đoạn sau:

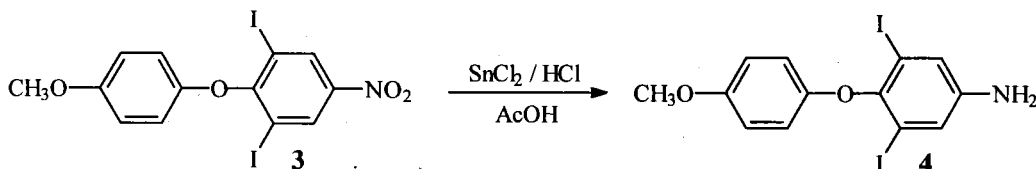


1. Tổng hợp 3,5-diiod-4-(4'-methoxy-phenoxy)-nitrobenzen (3)



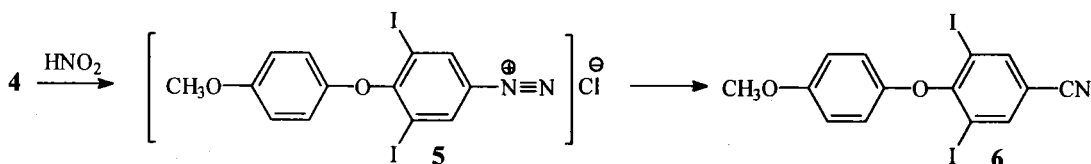
Đun hồi lưu hỗn hợp của *p*-methoxy-phenol (1) và 3,4,5-triiod-nitrobenzen (2) trong dung môi methyl-ethyl-ceton với xúc tác K₂CO₃ trong thời gian 16 giờ. Kết thúc phản ứng, acid hoá bằng acid acetic và cất loại dung môi. Cặn thu được được kết tinh lại trong acid acetic. Sản phẩm có độ chảy 144°C, hiệu suất 65%.

2. Tổng hợp 3,5-diiod-4-(4'-methoxy-phenoxy)-anilin (4)



Hoà tan dần chất nitro 3 trong acid acetic, thêm SnCl₂ và sục khí HCl đến bão hoà. Hồi lưu khối phản ứng đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Làm nguội, trung hoà bằng NaOH và chiết bằng ether. Cất loại dung môi và kết tinh lại cặn thu được trong ether dầu hoả. Sản phẩm 4 dạng base có độ chảy 121-122°C, dạng clorhydrat có độ chảy 201°C.

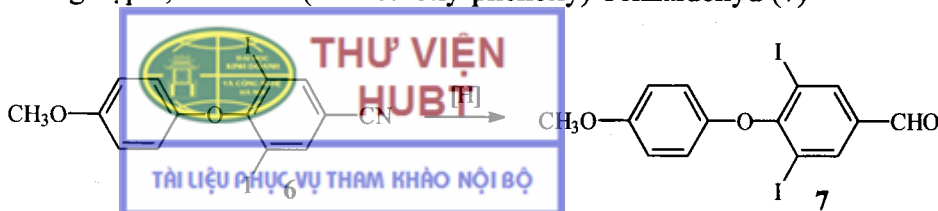
3. Tổng hợp 3,5-diiod-4-(4'-methoxy-phenoxy)-benzo-nitril (6)



Sục hơi amyl-nitrit quá thừa vào huyền phù của 4.HCl trong acid acetic đã được làm lạnh. Muối diazo 5 được tạo thành dạng dung dịch màu vàng cam. Dung dịch muối diazo được đổ vào hỗn hợp đã được chuẩn bị sẵn gồm KCN và CuSO₄ trong nước. Đun nóng nhẹ. Lọc thu kết tủa.

Hoà tan tủa trong benzen ở nhiệt độ sôi, lọc bỏ cặn. Làm khan dịch lọc và cất thu hồi dung môi. Kết tinh lại cặn thu được trong methyl-ethyl-ceton. Sản phẩm 6 có độ chảy 167-169°C.

4. Tổng hợp 3,5-diiod-4-(4'-methoxy-phenoxy)-benzaldehyd (7)

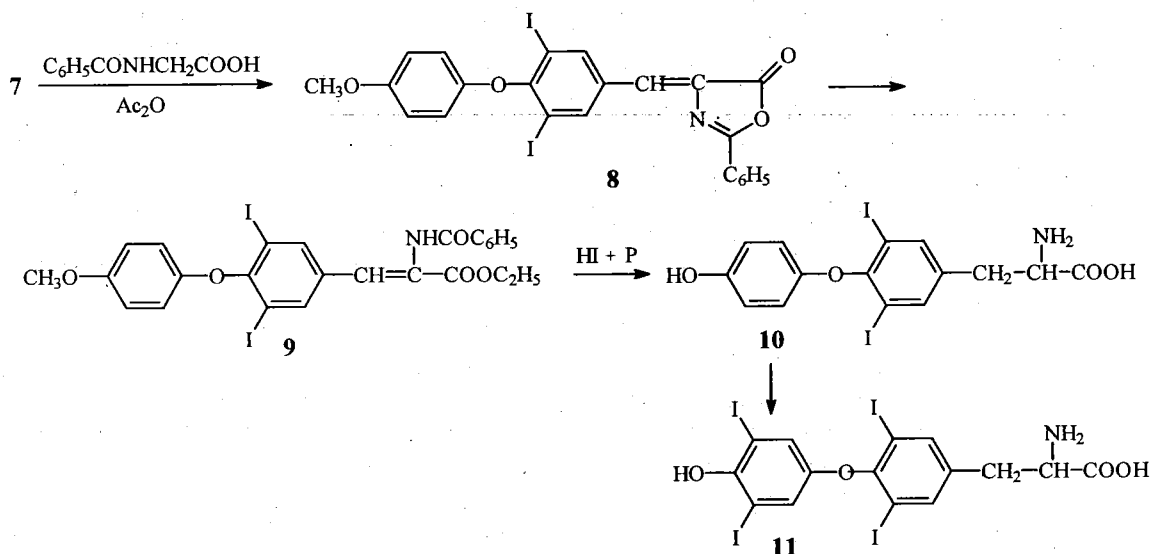


Dẫn chất cyan 6 được khử hoá thành imin với SnCl₂ có mặt HCl khí. Sau đó thủy phân imin thu được với HCl loãng. Aldehyd 7 được kết tủa từ môi trường thủy phân, lọc và kết tinh lại trong acid acetic.

5. Tổng hợp thyroxin (11)

Đun cách thủy một hỗn hợp gồm aldehyd 7, AcONa, acid hypuric và Ac₂O trong 15 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá, khuấy kỹ và lọc thu kết tủa aza-lacton 8. Kết tinh lại trong acid acetic băng, sản phẩm dạng tinh thể hình kim, độ chảy 211°C, hiệu suất 90%.

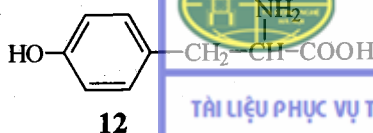
Thủy phân aza-lacton 8 trong môi trường ethanol, có mặt H₂SO₄ 10% thu được ester cinamic 9.



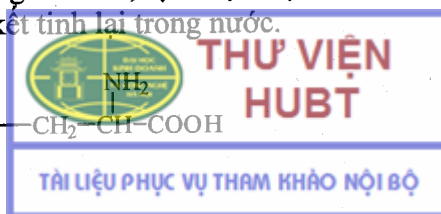
Xử lý 9 với dung dịch HI, có mặt phospho đỏ để khử hoá liên kết kép, sau đó thủy phân trong HCl loãng thu được acid amin 10. Cuối cùng là iodo hoá 10 với dung dịch I₂ trong KI thu được thyroxin (11).

Phương pháp tổng hợp trên đây cho hiệu suất thấp, đặc biệt là 2 giai đoạn cuối. Vì vậy, trong công nghiệp, hiện nay người ta thường sản xuất thyroxin đi từ L-tyrosin (12). Hiệu suất tổng hợp từ L-tyrosin có thể đạt 26%. L-tyrosin (12) có thể điều chế bằng cách thủy phân một số dạng keratin có trong tự nhiên. Phản ứng thủy phân điều chế L-tyrosin như sau:

100 phần sừng trâu, bò đã được bào vụn, đun hồi lưu với 600 phần acid H₂SO₄ 30% trong khoảng 24 giờ. Trung hoà bằng sữa vôi, lọc. Dịch lọc cô bớt nước, acid hoá đến pH=4-5, để kết tủa. Lọc thu kết tủa, kết tinh lại trong nước.



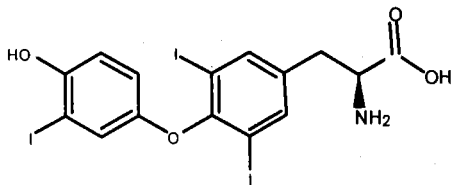
12



2.1.2. Liothyronin (T3)

- Biệt dược: Cytobin (Pfizer); Cytomel; Tertroxin (Glaxo Wellcome); Triostat.
- Tên khoa học: 3-[4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3,5-diiodophenyl] alanin.

- Công thức:



- Tính chất: Liothyronin (T3) dạng tinh thể màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 236-237°C. Độ quay cực: $[\alpha]_D^{29,5} = +21,5^\circ$ (c = 4,75 trong hỗn hợp 1 phần HCl 1N + 2 phần ethanol). Không tan trong nước, alcol. Tan trong kiềm tạo muối Na hơi nâu.

- Công dụng: mạnh gấp 3-10 lần thyroxin. Dùng điều trị thiếu năng tuyến giáp. Tác dụng nhanh (1-3 ngày) và thải trừ cũng nhanh (3 ngày).

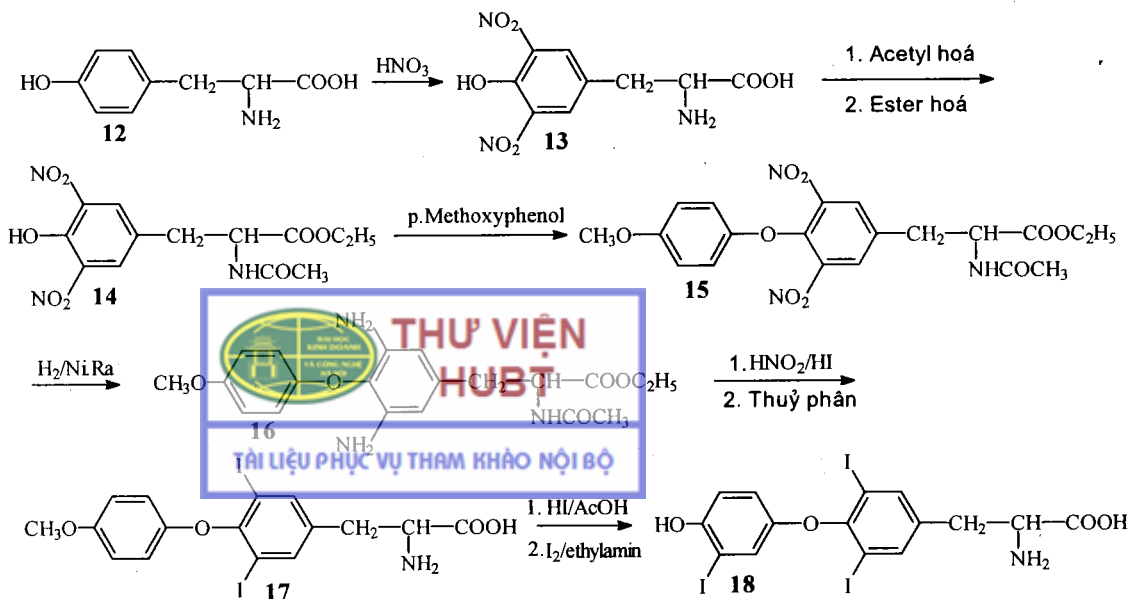
- Liều dùng: người lớn 25µg/ngày, dùng trong 1-3 tuần. Sau đó tăng dần liều đến 50µg/ngày. Trẻ em 5µg/ngày trong tuần đầu, sau tăng dần lên đến 15-20µg/ngày. Dạng dùng: muối Na, viên nén 5µg, 25µg, 50µg.

- Phương pháp tổng hợp:

Liothyronin được tổng hợp từ L-tyrosin (12). L-tyrosin (12) được nitro hoá thành dinitro-L-tyrosin (13). Acetyl và ester hoá 13 để bảo vệ các nhóm -NH₂ và -COOH thu được dẫn chất 14. Ngưng tụ 14 với *p*-methoxyphenol thu được trung gian chính ethyl (4-methoxy-phenyl)-3,5-dinitrophenyl-*N*-acetyl-L-tyrosinat (15).

Khử hoá 15 với khí hydro xúc tác Ni-Ra thu được diamin 16. Diazo hoá 16 trong môi trường acid iodhydric, sau đó thủy phân thu được dẫn chất diiodo 17. Cuối cùng là demethyl hoá 17 bằng HI trong acid acetic, sau đó iodo hoá với I₂ trong ethylamin tạo thành sản phẩm Liothyronin (18).

Sơ đồ tổng hợp như sau:



2.1.3. Bột tuyến giáp (Thyroid)

Được lấy từ tuyến giáp động vật. Chứa 0,17-0,23 % Iod, trong đó không có iod tự do hoặc các dạng dẫn xuất khác. Dùng chữa bệnh đần độn sinh ở trẻ em và bệnh bướu cổ ở người lớn.

- Phương pháp sản xuất:

Tuyến giáp lợn được lấy từ lò mổ, bảo quản trong tủ lạnh. Loại hết mỡ và thịt bám bên ngoài, rửa sạch bằng nước muối sinh lí. Sau đó, xay nhỏ và ngâm trong aceton để loại hết mỡ. Lọc loại dung môi và sấy khô. Nguyên liệu này có thể được sử dụng để sản xuất viên nén.

- Liều dùng: thiếu năng tuyến giáp: 60mg/ngày. Bướu cổ: 15-30-60 mg/ngày, sau tăng dần đến 120mg /ngày, dùng trong 2 tháng.

2.2. Thuốc kháng giáp trạng

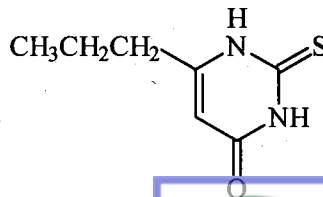
Bệnh ưu năng tuyến giáp (cường giáp trạng) do tuyến giáp tiết quá nhiều hormon khiến thể tích tuyến giáp tăng theo, tạo bướu. Trường hợp nhẹ có thể điều trị bằng các thuốc kháng giáp trạng. Trường hợp nặng thường phải phẫu thuật, tuy nhiên trước khi phẫu thuật, người ta cũng cần dùng các thuốc kháng giáp trạng. Các thuốc kháng giáp trạng là các dẫn xuất vòng của thioure như 2-thioimidazol và 2-thiouracil. Cơ chế tác dụng của các hợp chất này là ngăn cản việc gắn iod vào các tiền chất để tạo ra thyroxin và liothyronin.

2.2.1. Propyl-thiouracil (PTU) (19)

- Biệt dược: Propacil (Chugai); Propycil (Kali-Chemie); Propyl-Thyracil (Frosst); Thyreostat II (Herbrand).

- Tên khoa học: 6-propyl-2-thiouracil.

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, vị đắng. Rất khó tan trong nước, ít tan trong alcol, khó tan trong ether, cloroform. Tan tốt trong kiềm. Nhiệt độ nóng chảy 219-221°C.

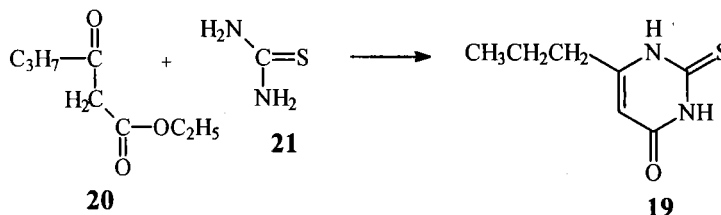
- Công dụng: ngăn cản quá trình gắn iod vào protein thành dạng iod hữu cơ, làm tuyến giáp nhỏ đi.

Cường độ tác dụng của các dẫn xuất thiouracil phụ thuộc vào độ dài của mạch ngang. Ví dụ:

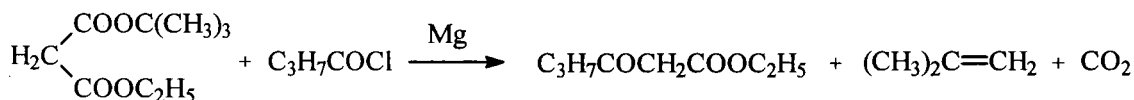
R	Tên thuốc	Cường độ
CH ₃	Methylthiouracil (MTU)	1
C ₆ H ₅ CH ₂	Basden	10
C ₃ H ₇	Propylthiouracil (PTU)	11

+ Phương pháp tổng hợp:

Ngưng tụ 3-oxo-hexanoat ethyl với thioure:

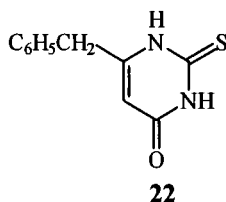


Nguyên liệu 3-oxo-hexanoat ethyl được tổng hợp từ malonat-ester theo sơ đồ sau:



2.2.2. Benzyl-thiouracil (22)

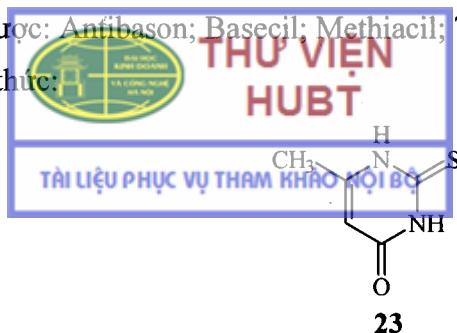
- Biệt dược: Basden
- Công thức:



- Công dụng: ngăn cản quá trình chuyển hoá Iod sang dạng hữu cơ. Hấp thu nhanh, thải trừ nhanh qua thận (qua cả sữa mẹ và nhau thai). Dùng điều trị bệnh basedow, cường giáp. Liều dùng: liều duy trì 4 viên (25mg) / ngày. Dùng liên tục trong 18 tháng.

2.2.3. Methyl-thiouracil (MTU) (23)

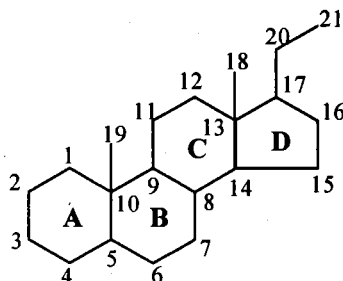
- Biệt dược: Antifason; Basecil; Methiacil; Thyreostat I
- Công thức:



b. *Nhóm mineralocorticoid*: Hormon chính là aldosteron, tác dụng chủ yếu lên sự trao đổi muối khoáng.

Hiện nay, đã tìm được khoảng 50 hormon steroid ở tuyến thượng thận. Các hormon này có vai trò quyết định sự sống. Steroid là cấu trúc của 5 nhóm thuốc thiết yếu: Glucosid trợ tim, corticoid chống viêm, hormon sinh dục (ngừa thai, tăng lực), acid mật, vitamin D.

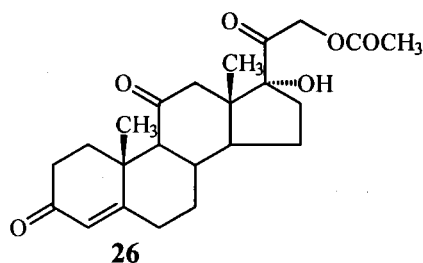
Cấu trúc khung steroid: nhân phenantren và vòng cyclopentan kết hợp tạo thành khung steroid 4 vòng ngưng tụ: Cyclopentanperhydrophenantren. Các vòng của nhân được đánh số A, B, C, D. Khung steroid được đánh số từ 1-17, sau đó đến các nhóm thế và mạch ngang:



2.3.2. Các thuốc steroid

2.3.2.1. Cortison acetat (26)

- Biệt dược: Cortistab; Cortelan; Cortisyl.
- Tên khoa học: *17,21-Dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion-21-acetat*.
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy: 235-238°C. Khó tan trong nước, dễ tan trong diclormethan, tan trong aceton, ethanol. Trong dung dịch acid sulfuric có màu vàng, không huỳnh quang. $[\alpha]_D^{25} = +164^\circ$ (c = 0,5 trong aceton).

- Công dụng: hoạt tính kháng viêm rất mạnh do chuyển thành dạng hydrocortison ở gan. Cortison không có tác dụng tại chỗ, khi uống có tác dụng hơn khi tiêm bắp. Dùng trong các trường hợp thiếu năng thượng thận, thiếu năng tuyến yên. Dạng dùng: viên nén hoặc hỗn dịch tiêm 25mg.

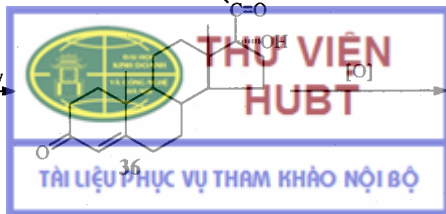
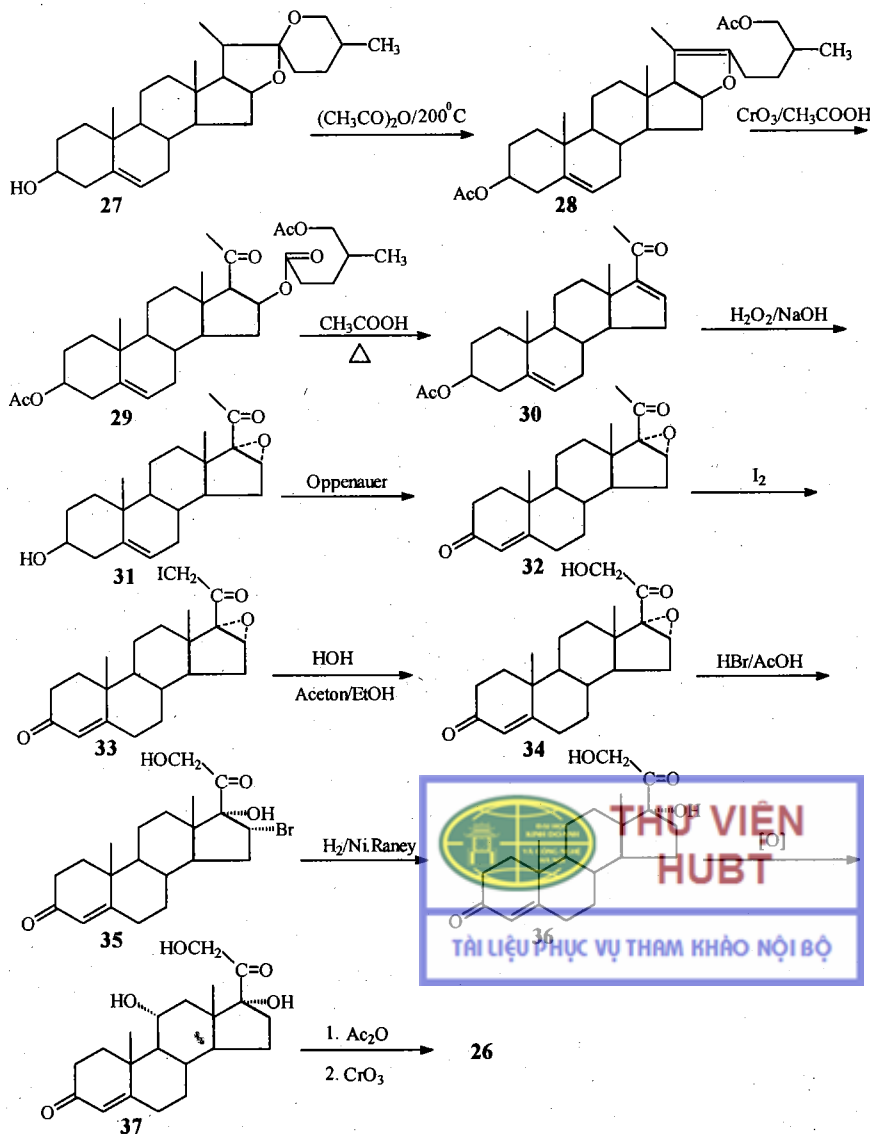
– Phương pháp tổng hợp:

Nhiều loại Sterol thiên nhiên được dùng làm nguyên liệu để tổng hợp cortison như:

- Acid mật (acid hyodesoxicholic),
- Các sterol: Stigmasterol, cholesterol,
- Sapogenin: Diosgenin, hecogenin,
- Glucosid: Sarmetogenin,
- Alcaloid sterolic: Solasodin.

Tùy nguồn nguyên liệu có thể khai thác được mà mỗi nước sản xuất cortison bằng các phương pháp khác nhau. Chẳng hạn: Pháp đi từ acid mật, Mỹ dùng diosgenin lấy được từ Mexico, Nga dùng solasodin, Anh dùng cholesterol.

Phương pháp tổng hợp cortison từ diosgenin như sau:



Diosgenin (27) được acetyl hoá bằng anhydrid acetic ở 200°C thu được pseudo-diosgenin (28). Oxy hoá 28 với CrO₃ tạo thành dẫn chất 20-oxo 29. Thủy phân 29 trong acid acetic thu được 16-Dehydropregnenolon acetat (30). 16-DPA (30) là trung gian tổng hợp nhiều thuốc steroid khác.

Oxy hoá 30 bằng nước oxy già trong môi trường kiềm thu được 16α-17α-epoxyd 31. Dẫn chất epoxyd 31 được oxy hoá theo kiểu Oppenauer với tác nhân Aluminium-isopropylat trong cyclohexanon thu được oxy-progesteron 32. Iodo hoá 32 trong dung môi furan với iod tạo thành 21-iod-oxy-progesteron 33.

Thủy phân 33 trong hỗn hợp dung môi aceton-ethanol thu được dẫn chất 21-alcol 34. Xử lí 34 với HBr trong acid acetic thu được dẫn chất 16-Brom 35. Loại Br bằng phản ứng hydro hoá xúc tác Ni-Raney hoặc Pd/C thu được 11-desoxy cortison 36. Hợp chất 36 còn được gọi là S-Reichstein, là trung gian cơ bản tổng hợp nhiều corticoid khác.

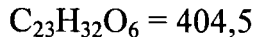
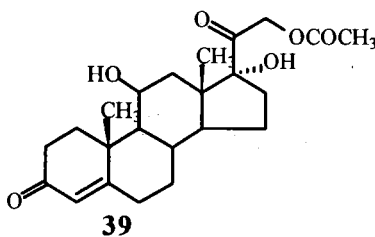
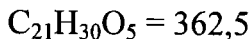
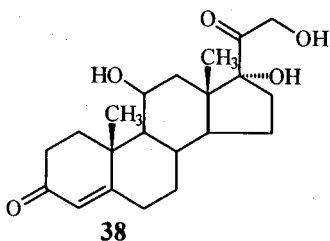
Tạo nhóm -OH ở vị trí 11 của 36 theo phương pháp Peterson bằng vi sinh vật *Cunninghamella Blakesleasia* tạo được Epi-cortison 37. Cuối cùng là acetyl hoá, sau đó oxy hoá với CrO₃ thu được cortison acetat (26).

2.3.2.2. Hydrocortison (38)

- Biệt dược: Acticort, Hydrocort, Unicort...

Dạng acetat ester 39: Cortef, Colifoam.

- Tên khoa học: 11-β,17,21-Trihydroxypregn-4-en-3,20-dion.
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy: 220°C. Thực tế không tan trong nước, khó tan trong diethylmethan, ethanol. $[\alpha]_D^{20} = 158^\circ$ (c = 1 trong dioxan).

- Công dụng: hydrocortison do tuyến thượng thận tiết ra, tác dụng như cortison nhưng mạnh hơn 2,5 lần. Hấp thu tốt qua đường uống, đạt nồng độ cực đại trong máu sau 1 giờ. Dùng trong các trường hợp thiếu năng thượng thận, suy thượng thận (bệnh Addison) hoặc sau cắt thượng thận. **Liều dùng: uống 20mg sáng và 10mg chiều. Chống viêm: Tiêm (IM) vào tổ chức mềm 100-200mg/lần. Tiêm vào khớp 5-50mg/lần, dạng acetat.**

Dạng dùng: viên nén 5, 10, 20mg hoặc hỗn dịch tiêm lọ 5ml chứa 125mg dạng acetat.

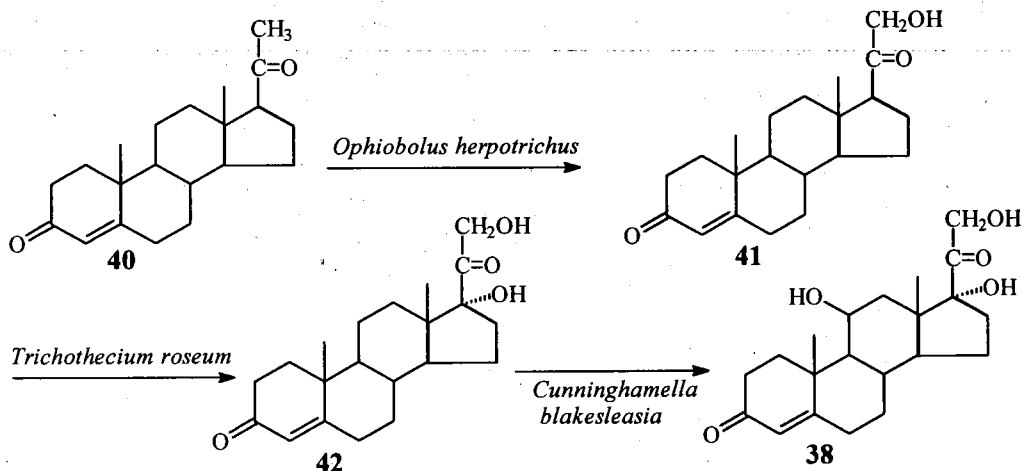
– Phương pháp tổng hợp:

Có nhiều phương pháp tổng hợp hydrocortison đi từ các nguyên liệu khác nhau và được thực hiện bởi nhiều tác giả. Sau đây là một số phương pháp được dùng chủ yếu:

a. Tổng hợp hydrocortison từ progesteron

Hydrocortison có thể tổng hợp từ progesteron qua ba giai đoạn phản ứng enzym nhờ một số chủng vi sinh vật.

Sơ đồ các giai đoạn tổng hợp như sau:



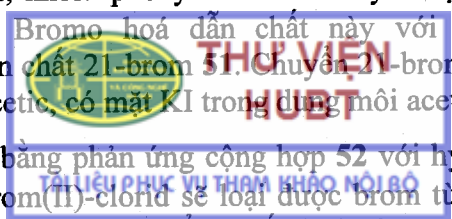
b. Tổng hợp hydrocortison (38) từ 9α-hydroxy-4-androsten-3,17-dion (43)

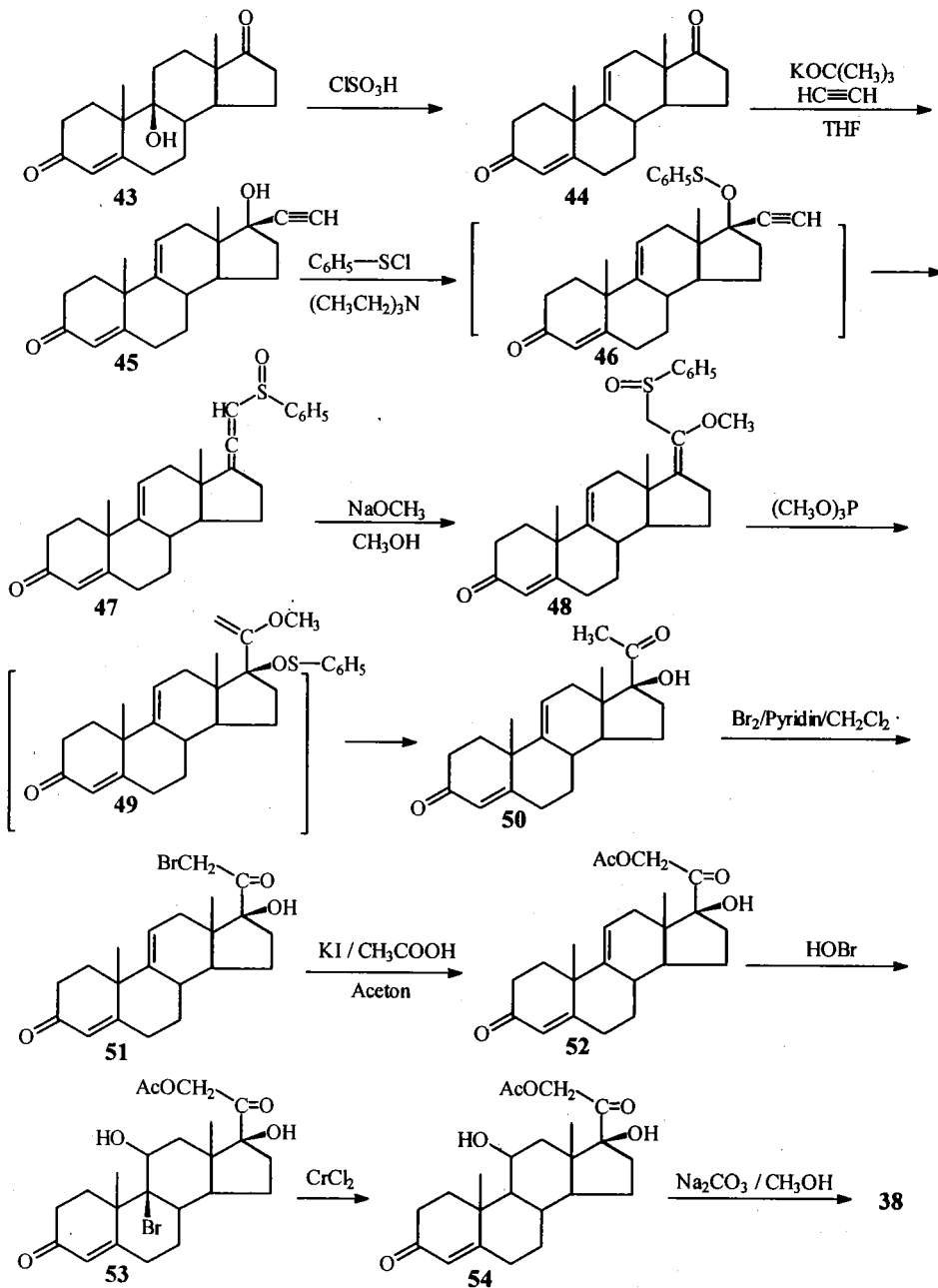
Năm 1975, Van Rheenen và Shephard đã tổng hợp thành công hydrocortison từ 9α-hydroxy-4-androsten-3,17-dion (43). Quá trình tổng hợp thực hiện như sau:

Phản ứng của 43 với acid clorosulfuric thu được dẫn chất 4,9(11)-androstadien-3,17-dion 44. Ethinyl hoá 44 với acetylen có mặt kali terc-butanolat trong dung môi THF tạo thành hợp chất 17α-ethinyl-9-dehydro-testosteron 45. Phản ứng của 45 với phenyl-sulfinyl-clorid ở -70°C thu được 17-phenyl-sulfenat ester 46. Chuyển vị của 46 ở -40°C tạo thành allen-phenyl-sulfocid 47.

Xử lí 47 trong methanol với natri methylat thu được dẫn chất enol-ether-sulfocid 48. Dưới tác dụng của trimethyl-phosphit, nhóm phenyl-sulfocid chuyển vị tạo thành 17α-hydroxy-4,9-pregnadien-20-on (50). Bromo hoá dẫn chất này với Br₂ trong dicloromethan có mặt pyridin thu được dẫn chất 21-brom 51. Chuyển 21-brom 51 thành 21-acetat 52 bằng cách xử lí 51 với acid acetic, có mặt KI trong dung môi aceton.

Sau đó, tạo nhóm -OH ở vị trí 11β bằng phản ứng cộng hợp 52 với hypobromit. Khử hoá brom-hydrin 53 thu được với crom(II)-clorid sẽ loại được brom từ vị trí 9α. Cuối cùng là thủy phân 21-acetat 54 thu được sản phẩm cuối là hydrocortison (38). Hiệu suất tổng cộng đạt 50%.



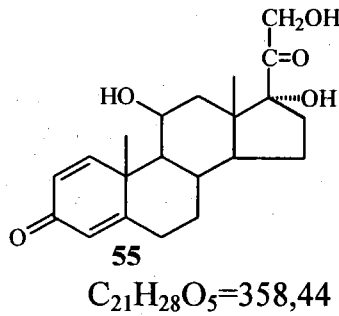


2.3.2.3. Prednisolon (55)

- Biệt dược: Hydrocortancyl, Decortin-H, Prednisol.
- Tên khoa học: *11 β , 17, 21-trihydroxypregn-1,4-dien-3, 20-dion*.

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, dễ hút ẩm. Nhiệt độ nóng chảy 227-230°C. Rất dễ tan trong nước, tan trong ethanol, methanol, dioxan. Tan ít trong aceton, khó tan trong cloroform.

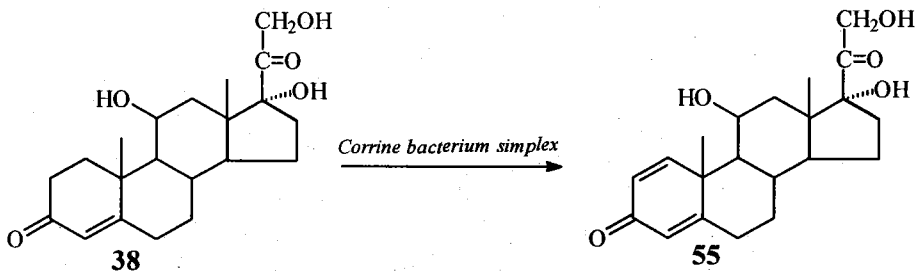
- Công dụng: tác dụng mạnh hơn hydrocortison 3-4 lần. Được dùng nhiều trong các chuyên khoa: da liễu, dị ứng, viêm tuyến giáp, viêm xoang, viêm tai, thấp khớp cấp...

Nồng độ đạt tối đa trong máu sau khi uống 1-2 giờ. Thời gian bán hủy 18-36 giờ, phù hợp chế độ dùng thuốc cách ngày.

Liều dùng: uống 5-60mg/ngày (viên nén 5mg). Tiêm 25mg/lần.

Phương pháp tổng hợp:

Prednisolon được tổng hợp từ hydrocortison bằng phản ứng dehydrogen hoá với chủng vi sinh vật *Corrine bacterium simplex*:

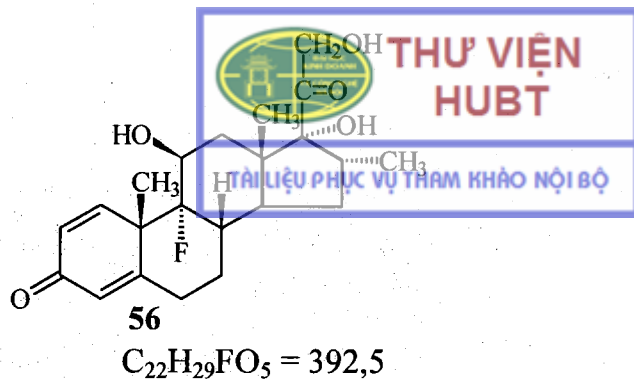


2.3.2.4. Dexamethason (56)

- Biệt dược: Corson (Takeda); Decadron (Merck & Co.); Decalix (Pharmed); Decasone (Frossti); Dexacortal (Organon)...

- Tên khoa học: 9-Fluor-11β, 17, 21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion.

- Công thức:



– Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 262-264°C. $[\alpha]_D^{20} = 77,5^\circ$ (c = 1 trong dioxan). Khó tan trong nước, tan trong alcol, aceton, cloroform.

– Công dụng:

Tác dụng chống viêm gấp 7 lần prednisolon, 25 lần cortison. Hoạt tính mạnh, kéo dài, không giữ muối-nước nên dexamethason được dùng rộng rãi trong điều trị chống viêm, chống dị ứng.

Liều dùng:

- Chống viêm, chống dị ứng: 5-10mg/ngày. Dạng viên nén 5mg.
- Trường hợp bệnh nặng: tiêm (IM, IV) 0,4-16 mg/ ngày.
- Trường hợp sốc: tiêm truyền chậm 2-6mg/kg thể trọng/ngày.
- Phương pháp tổng hợp:

Về cấu trúc hoá học, so với prednisolon, trong phân tử dexamethason có thêm hai nhóm mới là 9 α -F và 16 α -Me. Điều này làm dexamethason có tác dụng corticoid rất mạnh, nhưng lại gần như không có tác dụng mineraloid.

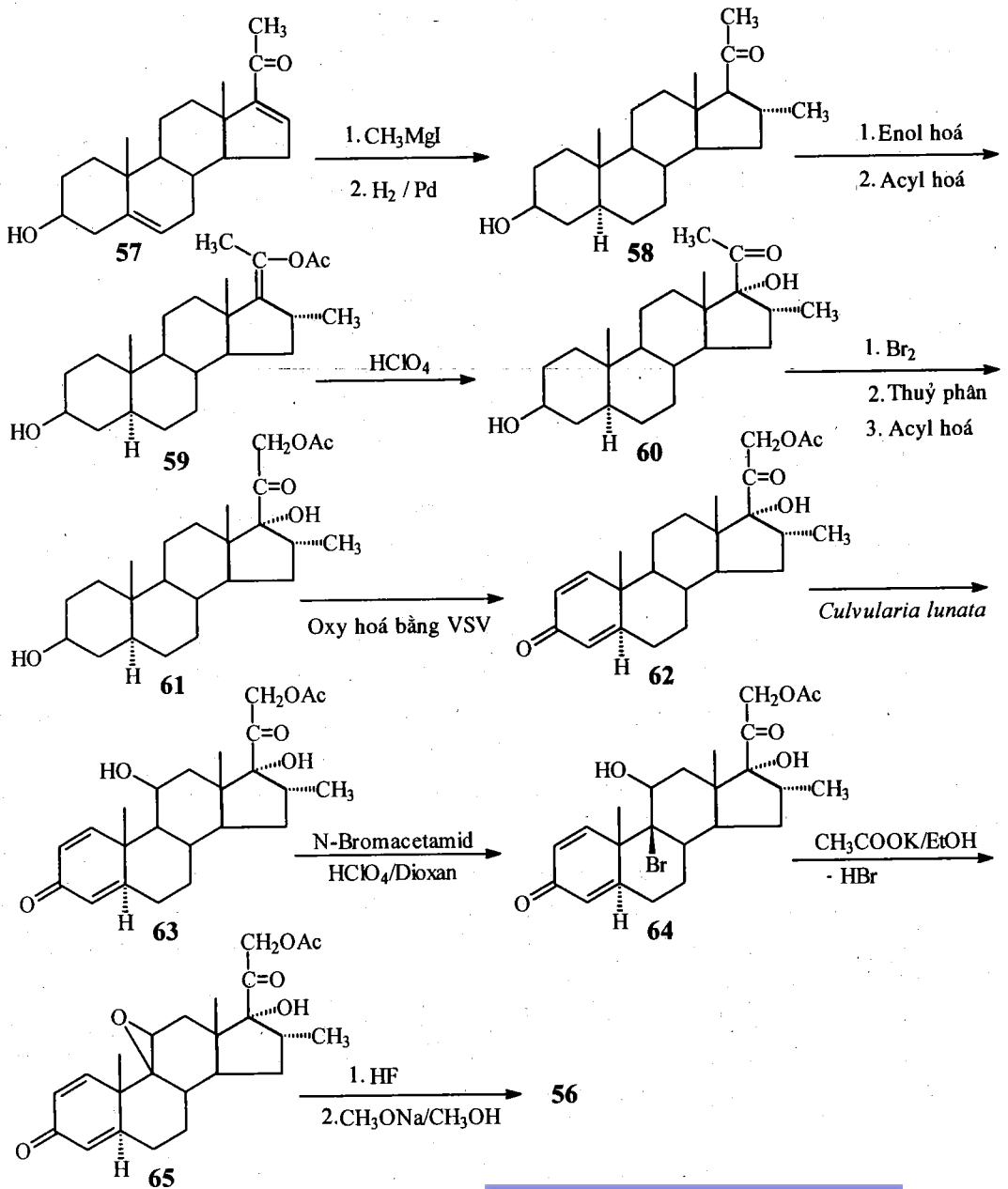
Đáng chú ý là cấu hình 16 α -Me đổi thành 16 β -Me ta có bethamethason là một glucocorticoid siêu mạnh và không còn tác dụng giữ Na gây phù nữa.

Tổng hợp dexamethason do hãng Merck & Shering thực hiện vào năm 1958 từ nguyên liệu đầu là 16-DP (dehydropregnenolon) (57). Bằng phản ứng với thuốc thử Grignard, sau đó khử hoá thu được dẫn chất 16 α -Me 58. Enol hoá 58, sau đó acyl hóa dẫn chất enol thu được hợp chất 59.

Xử lí 59 với HClO₄ thu được 17 α -Hydroxy-21-ceton 60. Tạo nhóm acetyloxy ở vị trí 21 bằng 3 phản ứng: bromo hoá, thủy phân và acyl hoá. Hợp chất 61 được oxy hoá bằng vi sinh vật tạo thành diceton 62. Tạo nhóm -OH ở vị trí 11 với chủng vi sinh vật *Culvularia lunata* thu được 63.

Bromo hoá 63 với bromacetamid trong dioxan thu được dẫn chất brom 64. Tạo vòng epoxy bằng cách xử lí 64 với kali acetat trong ethanol thu được hợp chất 65. Phản ứng của 65 với HF, sau đó thủy phân thu được dexamethason (56).



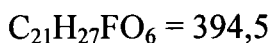
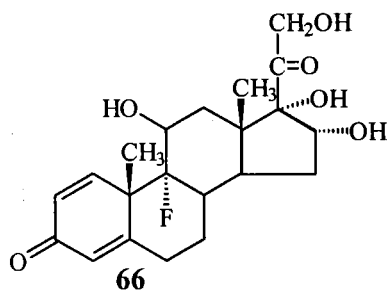


2.3.2.5. Triamcinolon (66)

- Biệt dược: Aristocort; Kenacort; Ledercort; Omcilon.
- Tên khoa học: 9-Fluor-11,16,17,21-tetrahydroxypregna-1,4-dien-3,20-dion



- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 269-271°C. $[\alpha]_D^{20} = 75^\circ$ (c = 1 trong acetone).

- Công dụng: tác dụng chống viêm gấp 10 lần hydrocortison, tác dụng phụ ít và nhẹ hơn. Hấp thu tốt qua đường uống, thời gian bán hủy 18-36 giờ.

Liều dùng: uống 4-32mg, có thể tới 48mg/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

Tổng hợp triamcinolon (66) được thực hiện năm 1954 bởi Allen và cộng sự.

Từ hydrocortison-21-acetat (39) được chuyển thành dẫn chất 3,20-ethylen-cetal 68 bằng cách cho 67 phản ứng với ethylen-glicol có mặt tosil-clorid trong toluen.

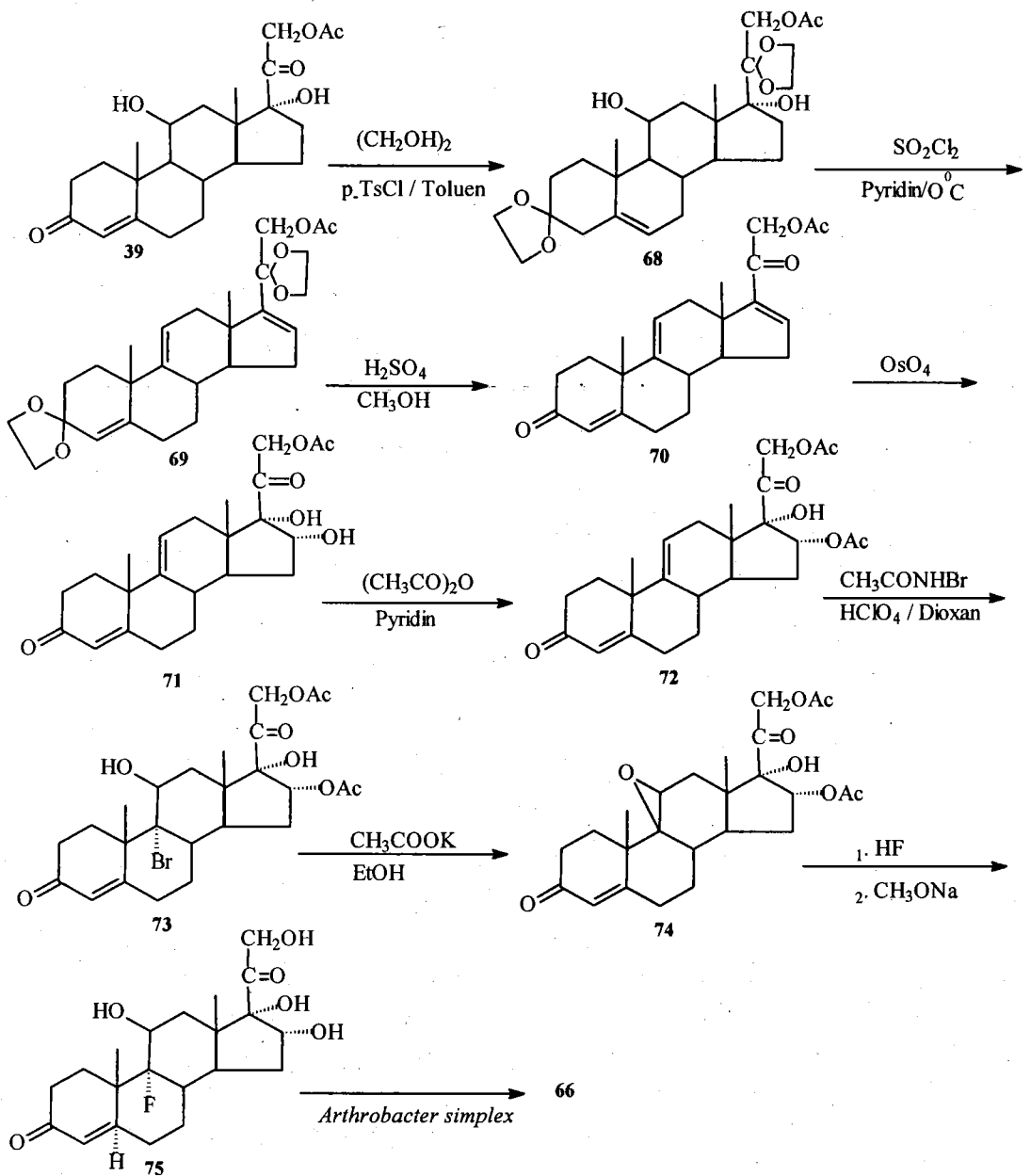
Loại nhóm -OH 11 β và 17 α của 68 với tác nhân SO₂Cl₂ trong pyridin ở 0°C thu được dẫn chất 69. Thủy phân loại các nhóm bảo vệ thu được 70.

Phản ứng của 70 với osimitetraoxyd trong dung môi pyridin thu được dẫn chất 16 α , 17 α -dihydroxy 71. Acyl hoá nhóm 16 α -OH với anhydrid acetic thu được 72. Dẫn chất bromhydrin 73 tạo thành nhờ phản ứng cộng hợp của 72 với hypobromit.

Xử lí 73 với kali-acetat trong EtOH khan thu được epoxy 74. Mở vòng epoxy bằng HF tạo thành dẫn chất fluor, sau đó thủy phân loại các nhóm acetoxy với natri methylat thu được 75. Cuối cùng là dehydro hoá với *Arthrobacter simplex* thu được triamcinolon (66).

Sơ đồ các giai đoạn tổng hợp như sau:





2.4. Hormon sinh dục

2.4.1. Hormon sinh dục nữ

Cơ quan sinh dục nữ gồm 3 bộ phận chính: buồng trứng, vòi trứng và tử cung. Các hormon sinh dục nữ bao gồm các estrogen và progesteron.

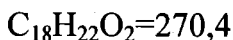
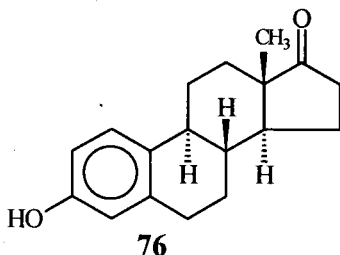


– Estrogen là những hormon steroid thuộc nhóm 18 C. Nhóm này gồm có estron, estradiol và estriol. Estrogen được tổng hợp bởi tế bào vỏ nang buồng trứng. Estrogen tác dụng lên sự tăng trưởng và phát triển của cơ quan sinh sản như âm đạo, tử cung, vòi trứng, tuyến vú.

- Progesteron là những hormon steroid nhóm 21 C, được sản xuất chủ yếu bởi hoàng thể, ở nhau thai thời kì có mang và một lượng nhỏ được bài tiết bởi vỏ thượng thận.

2.4.1.1. Estron (Folicullin)

- Biệt dược: Glandubolin; Destrone; Endofolliculina; Kolpon; Follestrine...
- Tên khoa học: *3-Hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (76)*.
- Công thức:

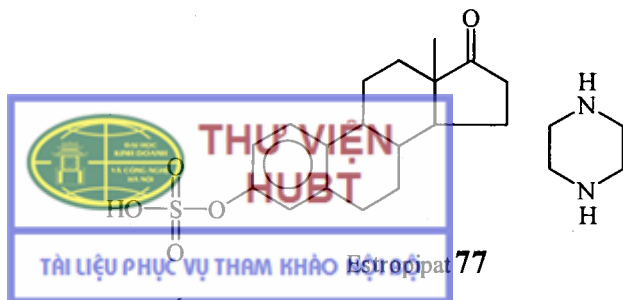


- Tính chất: tinh thể kết tinh từ aceton, nhiệt độ nóng chảy: 254,5-256°C. UV max = 283-285 nm. Rất ít tan trong nước, tan trong alcol, aceton, cloroform.

- Công dụng: estron dùng trong phụ khoa điều trị vô kinh, mất kinh, kinh ít, rối loạn mãn kinh. Chữa trứng cá, loãng xương, ung thư tuyến tiền liệt. Estron dùng đường uống kém tác dụng vì bị phá huỷ ở gan, thường dùng đường tiêm dạng dung dịch trong dầu hoặc hỗn dịch tiêm.

Dạng ester sulfat được tạo muối với piperazin có tên biệt dược là estropipat. Estropipat (77) dùng được đường uống, bền hơn estron, trong cơ thể sẽ giải phóng ra estron, được dùng thay thế estron.

- Điều trị rối loạn tiền mãn kinh: uống 0,75 - 6 mg/ngày.
- Phòng chống loãng xương sau mãn kinh: 0,75 - 1,5 mg/ngày.
- Rối loạn kinh nguyệt: 1,5 - 9 mg/ngày.



- Phương pháp sản xuất:

Việc tổng hợp estron giống hoàn toàn về cấu trúc không gian và có tác dụng sinh học như estron tự nhiên là việc rất khó. Năm 1948, G. Anner và K. Miescher đã tổng

hợp được estron. Tuy nhiên vì phương pháp tổng hợp quá phức tạp, nên không thể đưa vào sản xuất công nghiệp. Ở nhiều nước, nhu cầu về estron trong điều trị đều được chiết từ nước tiểu ngựa giống.

a. Chiết bằng dung môi

Dựa vào một số tính chất đặc biệt của estron như tan tốt trong dung môi hữu cơ, tan trong kiềm nhờ tính acid yếu của nhóm -OH phenol, bền vững trong môi trường acid và nhiệt độ, người ta có thể chiết estron bằng dung môi theo hai cách sau:

– Cách 1: acid hoá nước tiểu đến pH=5 và đun sôi trong 3 giờ. Để nguội, chiết bằng dicloroethan. Bốc hơi dịch chiết đến khô, sau đó hoà tan cạn thu được trong ether. Lọc loại cạn không tan. Dịch lọc ether được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 nửa bão hoà để loại hết tạp chất acid. Bốc hơi dịch lọc đến khô và hoà tan cạn thu được trong toluen.

Dung dịch toluen được chiết với NaOH 1N. Dịch chiết kiềm được acid hoá rồi lại chiết bằng toluen. Rửa dịch chiết toluen với nước, làm khan và cất loại toluen đến khô. Cạn thu được chủ yếu là estron, ngoài ra còn có các estrogen khác như equilin và equilenin.

Hoà tan cạn trong quinolein nóng, lọc và làm lạnh để kết tinh phức hợp quinolein-estron. Phức hợp này được kết tinh lại, sau đó phân huỷ bằng acid loãng và chiết bằng ether. Cất loại ether, cạn còn lại là estron được kết tinh lại trong cồn hoặc dioxan.

– Cách 2: nước tiểu được acid hoá về pH=2 với acid HCl và được đun sôi trong 15 phút. Để nguội và chiết 3 lần bằng ether. Dịch chiết ether được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 20% sau đó bằng nước để loại tạp. Làm bay hơi ether đến khô, tinh chế cạn thu được bằng cách kết tinh lại trong ethanol.

Bằng phương pháp này người ta có thể thu được 0,8-2,4 mg estron tinh khiết từ 1 lít nước tiểu ngựa giống.

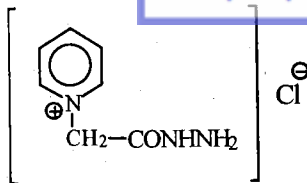
b. Chiết bằng thuốc thử Girard

Việc sử dụng thuốc thử Girard T và Girard P đã mang lại những cải tiến quan trọng, giúp cho việc chiết estron từ nước tiểu đơn giản và hiệu quả hơn nhiều. Thuốc thử Girard là các dẫn chất của hydrazid mà trong phân tử có nitơ bậc 4. Công thức của chúng như sau:

– Thuốc thử Girard T: (Carboxymethyl)-trimethylamonium clorid hydrazid:

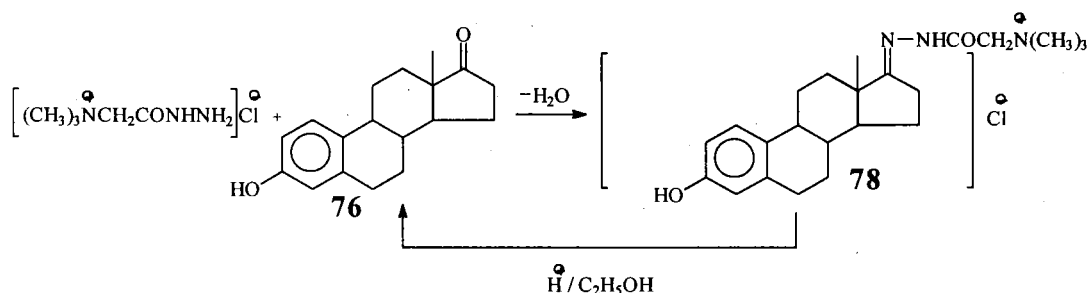


– Thuốc thử Girard P: (Carboxymethyl)-pyridinium clorid hydrazid:

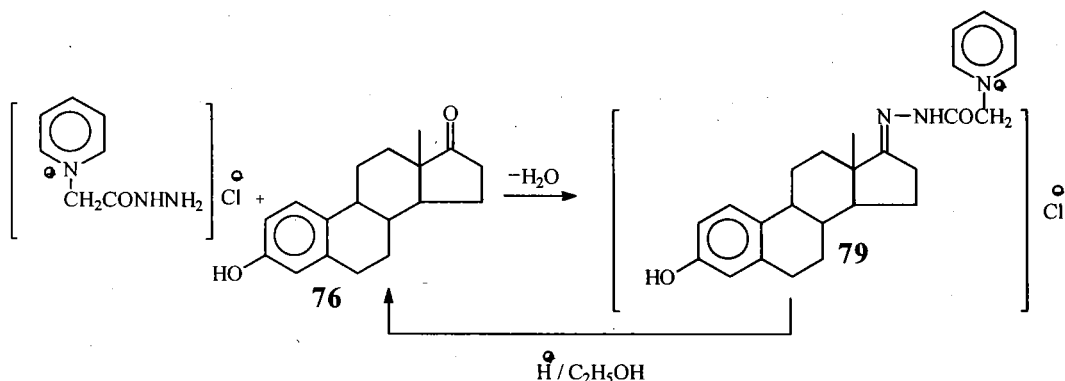


Sơ đồ nguyên lí các phản ứng của quá trình chiết như sau:

– Chiết bằng thuốc thử Girard T:



– Chiết bằng thuốc thử Girard P:



Acid hoá nước tiêu về pH=5 bằng dung dịch 10% của acid acetic trong ethanol. Thêm một lượng thuốc thử Girard T hoặc Girard P thừa 5-10% so với estron (theo tính toán lí thuyết) và đun hồi lưu khô phản ứng trong 1 giờ để quá trình tạo hydrazone xảy ra hoàn toàn.

Làm nguội, chiết khối phản ứng với diethyl-ether để loại các tạp chất hữu cơ không chứa nhóm ceton. Trung hoà dịch chiết bằng dung dịch Na₂CO₃ 20% đến khi chuyển màu với xanh bromothymol (pH=6-7,6) và để yên khối phản ứng ở nhiệt độ phòng cho hydrazone kết tủa hết. Lọc thu lấy dẫn chất hydrazone.

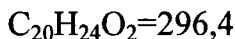
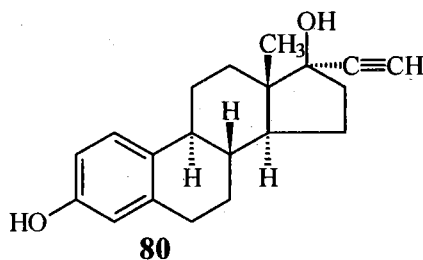
Thuỷ phân hydrazone thu được bằng cách hoà tan hoặc tạo huyền phù trong ethanol, thêm acid HCl và đun hồi lưu. Để nguội, thêm Na₂CO₃ đến phản ứng trung tính và chiết bằng dicloromethan. Rửa dịch chiết bằng nước, làm khan và cất loại dung môi. Cặn thu được là estron thô, được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong alcol.

2.4.1.2. Ethynylestradiol (20)

– Biệt dược: Diogyn E (Pfizer); Estigyn (Duncan-Flockhart); Estinyl (Schering); Eticyl (Ciba-Geigy); Linoral (Organon); Progynon M (Schering AG).

– Tên khoa học: (17 α)-19-Norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol.

- Công thức:



- Công dụng: nhóm 17 α -ethynyl ngăn cản quá trình phân huỷ thuốc ở gan, nên giữ được tác dụng mạnh theo đường uống. Ethynylestradiol có tác dụng chống rụng noãn ở liều thấp nên được dùng phối hợp với progestin làm thuốc tránh thai.

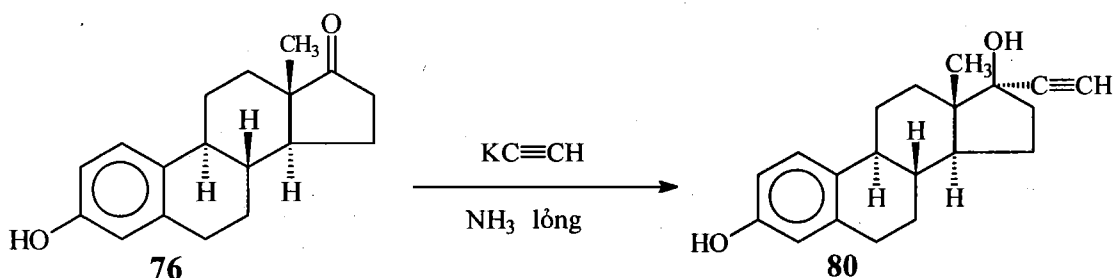
Dùng điều trị vô kinh, mất kinh, kinh ít, rối loạn mãn kinh: 0,02mg/24 giờ.

Uống phòng nguy cơ sảy thai: 4 x 0,025mg/24 giờ.

Viên tránh thai phối hợp: Levonorgestrel (0,15 mg) + ethynylestradiol (0,03 mg).

Ung thư tuyến tiền liệt: 0,150-3 mg/24 giờ.

- Phương pháp tổng hợp:



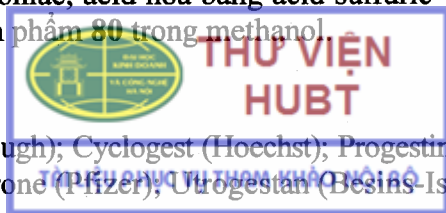
Hoà tan Kali trong amoniac lỏng, sục khí acetylen thu được dung dịch ethinyl-kali trong amoniac lỏng. Thêm vào khối phản ứng này dung dịch estron (76) trong dioxan đã được làm lạnh trước để thực hiện phản ứng.

Sau khi kết thúc, để bay hơi hết amoniac, acid hoá bằng acid sulfuric và chiết với ether. Cát loại dung môi và kết tinh lại sản phẩm 80 trong methanol.

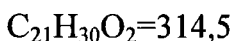
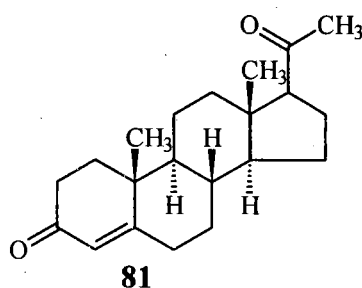
2.4.1.3. Progesteron (81)

- Biệt dược: Corlutina (Schering-Plough); Cyclogest (Hoechst); Progestin (Organon); Progestogel (Besins-Iscovesco); Syngesterone (Pfizer); Utrogestan (Besins-Iscovesco).

- Tên khoa học: *Pregn-4-en-3,20-dion*.



- Công thức:



- Tính chất: dạng bột kết tinh trắng, không tan trong nước, tan trong alcol, aceton, ether, cloroform, acid sulfuric đặc. Nhiệt độ nóng chảy 127-131°C. $[\alpha]_D = 172-182^\circ$ (c = 2 trong dioxan).

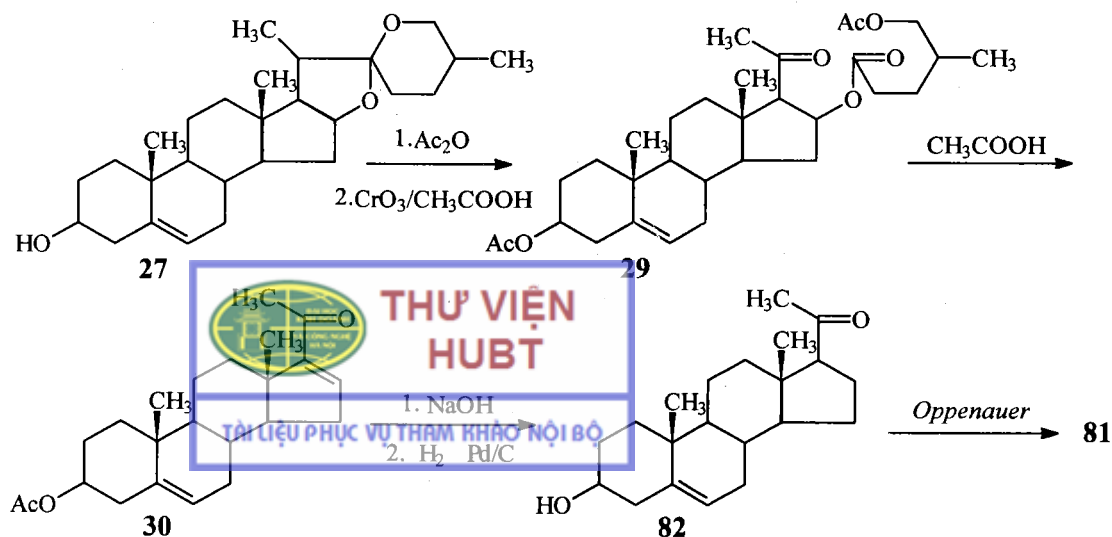
- Công dụng: là hormon chính của cơ thể. Mỗi ngày hoàng thể tiết ra 20 mg progesteron để trứng làm tổ và bảo vệ thai. Được dùng điều trị thay thế trong những trường hợp thiếu năng hoàng thể, rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, đau khi hành kinh, chảy máu dạ con. Liều 5-10mg / ngày. Đề phòng sảy thai: tiêm bắp 10-25 mg/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

- Progesteron được Corner và Allen chiết từ hoàng thể lợn vào năm 1928. Sau đó được tổng hợp từ diosgenin vào những năm 1950.

Quá trình tổng hợp như sau:

Phản ứng của diosgenin (27) với anhydrid acetic ở 200°C, sản phẩm thu được sau đó oxy hoá với CrO_3 tạo thành diceton 29. Đun dẫn chất này trong acid acetic thu được 16-DPA (30). Thủy phân loại nhóm acetyl và khử hoá xúc tác tạo thành 82. Cuối cùng là thực hiện phản ứng oxy hoá kiểu Oppenauer thu được progesteron (81).



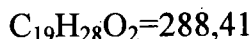
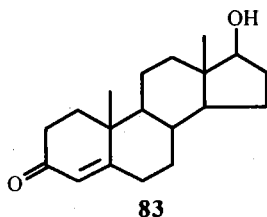
16-DPA (16-dehydropregnenol acetat)

2.4.2. Hormon sinh dục nam

Các hormon này do tinh hoàn tiết ra, còn được gọi là các androgen. Chúng giúp cho sự phát triển nam tính và tăng đồng hoá protein để phát triển cơ bắp. Hai hormon tự nhiên chính là testosterone và 5α -hydrotestosterone. Trong các chất chuyển hoá, cần chú ý là androsteron có hoạt tính bằng 1/10 testosterone. Ngoài ra dehydroepiandrosteron (DHEA) cũng tìm thấy trong nước tiểu nam giới.

2.4.2.1. Testosteron (83)

- Biệt dược: Androlin, Testolin, Testopel, Testrone...
- Tên khoa học: 17β -hydroxy-androst-4-en-3-on.
- Công thức:



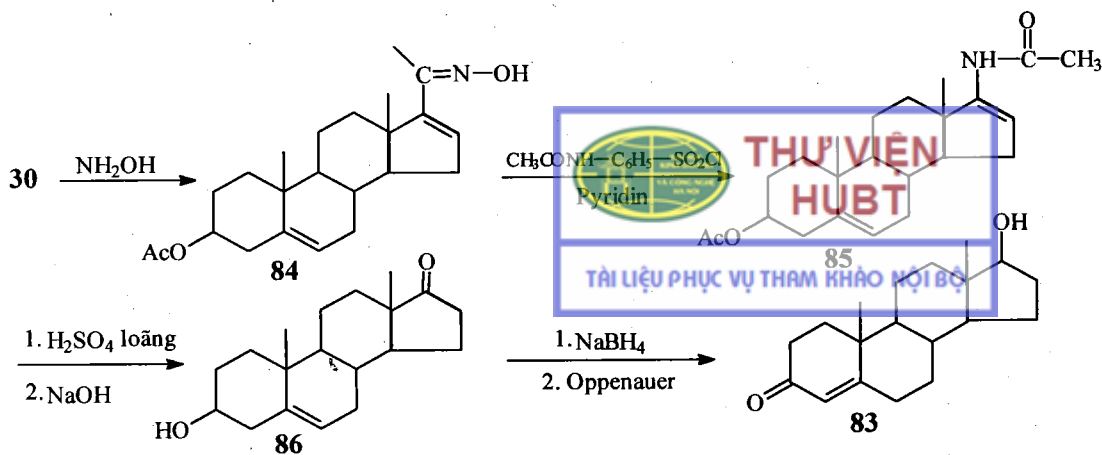
- Tính chất: bột tinh thể, nhiệt độ nóng chảy: 155°C . $[\alpha]_D = +109^\circ$. Không tan trong nước, tan trong cồn, ether.

Dẫn chất 17β -Propionat ester dạng tinh thể lãng trụ có nhiệt độ nóng chảy $118-122^\circ\text{C}$. Tan trong dung môi hữu cơ và dầu thực vật, không tan trong nước.

- Công dụng: có tác dụng androgen mạnh. Dùng điều trị thiếu năng hormon nam, liều 25-100 mg/lần/tháng.

Dạng dùng: ống tiêm 25, 100, 200 mg. Viên nén 25, 40 mg.

- Phương pháp tổng hợp:

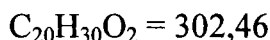
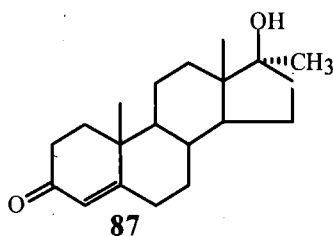


Testosteron được tổng hợp bởi Rosenkranz (1956) từ 16-DPA (30). Quá trình tổng hợp qua trung gian Dehydroepiandrosteron (DHEA) (86) cũng là một thuốc điều trị thiếu năng sinh dục ở nam giới.

Đun 16-DPA (30) với hydroxyamin.HCl trong pyridin thu được dẫn chất *trans*-Oxim 84. Sau đó thực hiện chuyển vị Beckmann với dẫn chất này trong pyridin có mặt *p*-acetamido-benzen-sulfochlorid thu được 3β-acetoxy-17-acetamido-5,16-pregnadien (85). Enamin 85 được thủy phân trong acid sulfuric loãng tạo thành DHEA-acetat, kiềm hoá với NaOH thu được DHEA (86). Cuối cùng là khử hoá 86 bằng NaBH₄ sau đó oxy hoá theo phương pháp Oppenauer thu được testosteron (83).

2.4.2.2. Methyltestosteron (87)

- Biệt dược: Testoral, Methaldren...
- Tên khoa học: *17α-Methyl-17β-hydroxy-androst-4-en-3-on*.
- Công thức:

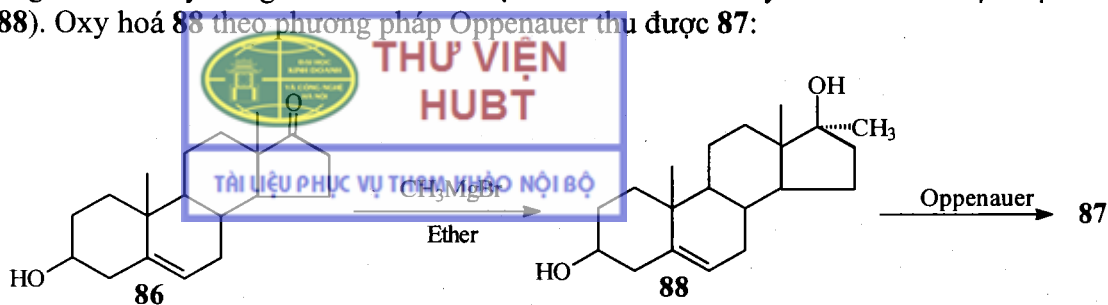


- Tính chất: bột kết tinh trắng, không tan trong nước. Tan trong alcol, ether, aceton, ít tan trong dầu. Nhiệt độ nóng chảy: 161-167°C. $[\alpha]_D = +82-85^\circ$ (c = 1 trong ethanol 85°).

- Công dụng: do có thêm nhóm methyl ở 17α nên bị chuyển hoá ở gan ít hơn testosteron và có hiệu lực khi dùng đường uống. Tuy nhiên hoạt tính bằng 1/4 testosteron. Liều dùng: 5; 10; 20 mg/24 giờ.

- Phương pháp tổng hợp:

Được tổng hợp từ DHEA (86) qua hai bước: phản ứng của 86 với thuốc thử Grignard methyl-magnesium-bromid tạo thành 17α-methyl-5-androsten-3β-17β-diol (88). Oxy hoá 88 theo phương pháp Oppenauer thu được 87:



CÁC VITAMIN

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được một số nét đại cương về các vitamin.
2. Viết được tên khoa học, nêu được tính chất hoá học, hoạt tính sinh học, công dụng và mô tả được phương pháp sản xuất các vitamin tan trong dầu.
3. Viết được tên khoa học, nêu được tính chất hoá học, hoạt tính sinh học, công dụng và mô tả được phương pháp sản xuất các vitamin tan trong nước.

1. ĐẠI CƯƠNG

Năm 1911, Funk (người Ba Lan) chiết được vitamin B₁ từ cám gạo. Đây là vitamin đầu tiên mà con người tìm thấy và phân lập được. Sau này, các vitamin tìm ra tiếp theo được đặt tên theo bảng chữ cái Latin (Vitamin A, B, C, D, E, F...). Hiện nay người ta đã biết được khoảng vài chục loại vitamin tự nhiên.

– Định nghĩa: vitamin là những chất hữu cơ có tác dụng đặc hiệu và sống còn đối với sự phát triển của động vật. Đó là những xúc tác sinh học thiết yếu, tác dụng với lượng rất nhỏ để duy trì các hoạt động sống bình thường của cơ thể người và động vật.

– Cơ thể người không thể tự tổng hợp được vitamin mà phải đưa vào cùng thức ăn hàng ngày dưới dạng hoàn chỉnh hoặc dạng tiền chất (provitamin).

– Vitamin xúc tác cho các phản ứng sinh hoá học trong cơ thể sống do tạo thành các Coenzym với các Enzym của cơ thể.

– Đơn vị vitamin (IU): là lượng vitamin tối thiểu được tính bằng milligram hoặc microgram vitamin nguyên chất, khi thử trên súc vật thí nghiệm có thể ngăn cản được sự xuất hiện của các triệu chứng bệnh lí thiếu vitamin.

- Phân loại: có nhiều cách phân loại các vitamin, ví dụ
- Theo cấu trúc hoá học: retinol (Vit A), thiamin (Vit B₁)...
- Theo tác dụng điều trị: vitamin chữa khô giác mạc (Vit A), vitamin chữa còi xương (Vit D), vitamin cầm máu (Vit K)...

– Theo cơ chế tác dụng: các vitamin A, D tác dụng trên nhân tế bào. Vitamin E, C tác dụng trên màng tế bào. Vitamin nhóm B và acid folic tác dụng bằng các nhóm chức CO₂, NH₂, CH₃ có trên phân tử. Vitamin PP, B₂, K tác dụng bằng sự chuyển giao điện tử.



Trong thực tế, người ta phân loại các vitamin dựa vào độ tan của chúng trong dầu và trong nước. Theo cách phân loại này, chúng ta có hai nhóm sau;

- Vitamin tan trong dầu: A; D; E; F; K...
- Vitamin tan trong nước: các vitamin nhóm B; C; H; P...

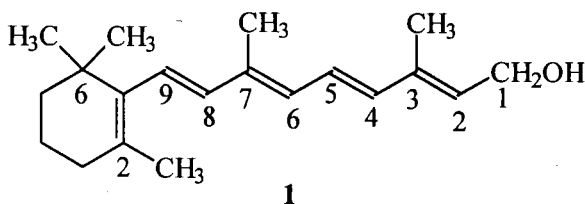
Do các vitamin tồn tại với lượng rất nhỏ trong các mô của động vật và thực vật, nên rất ít các vitamin được chiết xuất từ thiên nhiên. Đa số các vitamin được sản xuất bằng con đường sinh tổng hợp và tổng hợp hoá học.

2. CÁC VITAMIN

2.1. Các vitamin tan trong dầu

2.1.1. Vitamin A (1)

- Biệt dược: Retinol, Axerophthol.
- Tên khoa học: 3,7-dimethyl-9-(2,6,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-2,4,6,8-nonatetraen-1-ol.
- Danh pháp IUPAC: vitamin A all-trans: *7E, 9E, 11E, 13E retinol*.
- Công thức: $C_{20}H_{29}OH = 286,46$



2.1.1.1. Đại cương

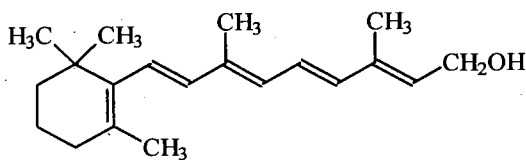
Vitamin A được ghi nhận là một vitamin lần đầu tiên vào năm 1913 bởi McCollum và Davis. Thiếu vitamin A gây ra bệnh khô giác mạc, bệnh này phát triển ở nhiều nước trên thế giới từ giữa thế kỉ 19.

Hiện nay, bệnh này hiếm thấy ở các nước phát triển, nhưng khá phổ biến ở các nước có đời sống thấp, nghèo đói. Theo báo cáo của tổ chức Y tế thế giới, vào thập niên cuối cùng của thế kỉ XX, ở châu Á có tới 5 triệu trẻ em bị bệnh này đe dọa. Hàng năm có ít nhất 250 000 trẻ em ở tuổi đi học bị mù do thiếu vitamin A. Ở Việt Nam, số người bị đau mắt hột và bệnh về mắt do thiếu vitamin A chiếm tới hơn 1 triệu người. Vì vậy, ngành Y tế đã có chương trình cho trẻ em dưới 6 tuổi uống vitamin A để phòng và chữa bệnh khô giác mạc. Chương trình này kéo dài trong nhiều năm nhằm loại bỏ triệt để bệnh này.

Vitamin A tồn tại trong thiên nhiên dưới nhiều dạng khác nhau. Retinol là dạng alcol bậc nhất, trong gan cá nó ở dạng ester với các acid béo như palmitic, stearic... Mạch thẳng chứa 4 liên kết kép có thể có cấu hình *cis* hoặc *trans* khác nhau, làm cho phân tử Vitamin A trong tự nhiên có nhiều đồng phân lập thể. Trong dầu gan cá, người

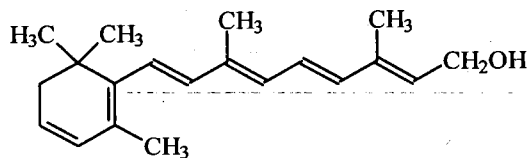
ta tìm thấy Neo-vitamin A (2) là dạng đồng phân 11-cis của retinol. Trong cá nước ngọt có Dehydro-vitaminA (Vit A₂) (3).

Bản thân Vitamin A (retinol) trong tự nhiên cũng tồn tại ở nhiều dạng: ether, ester, alcol, aldehyd. Trong đó, phân tử chứa nhóm chức alcol và aldehyd có hoạt tính cao nhất. Khi oxy hoá chức alcol thành acid carboxylic (acid retinoic) thì mất hết tác dụng với thị giác và với chức năng sinh sản, nhưng tác dụng phát triển ở động vật thiếu vitamin được tăng cường. Dehydrogen hoá vitamin A thu được vitamin A₂, hoạt tính chỉ còn 40%.



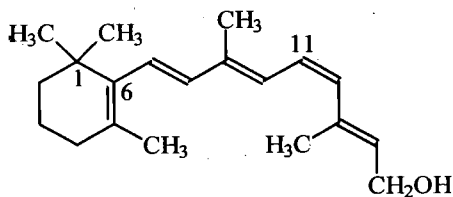
Vitamin A (all trans)

C₁=CH₂OH (Retinol)
 HO (Retinal)
 COOH (Retinoic)



Dehydro-VitaminA (Vitamin A₂)

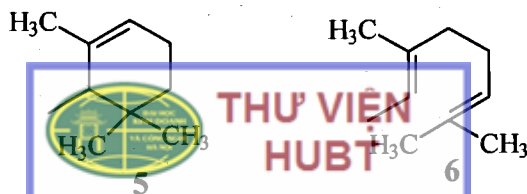
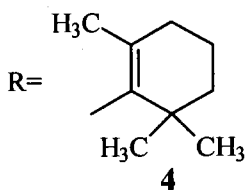
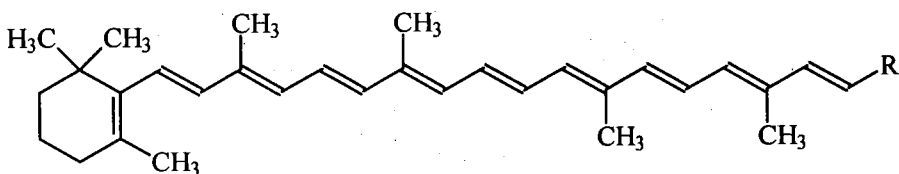
3



Neovitamin A (11-cis-retinol)

2

Trong tự nhiên còn tồn tại các dạng tiền chất của vitamin A (provitamin). Đó là các hợp chất thuộc nhóm carotenoid: caroten, lycopene.



β-Caroten (4) vào cơ thể tạo thành hai phân tử vitamin A, còn α-caroten (5) và γ-caroten (6) vào cơ thể chỉ cho 1 phân tử vitamin A.

Retinol tinh khiết dạng tinh thể lỏng, màu vàng. Nhiệt độ nóng chảy 62-64°C. Không tan trong nước và glycerin. Tan trong cồn tuyệt đối, methanol, cloroform, ether,

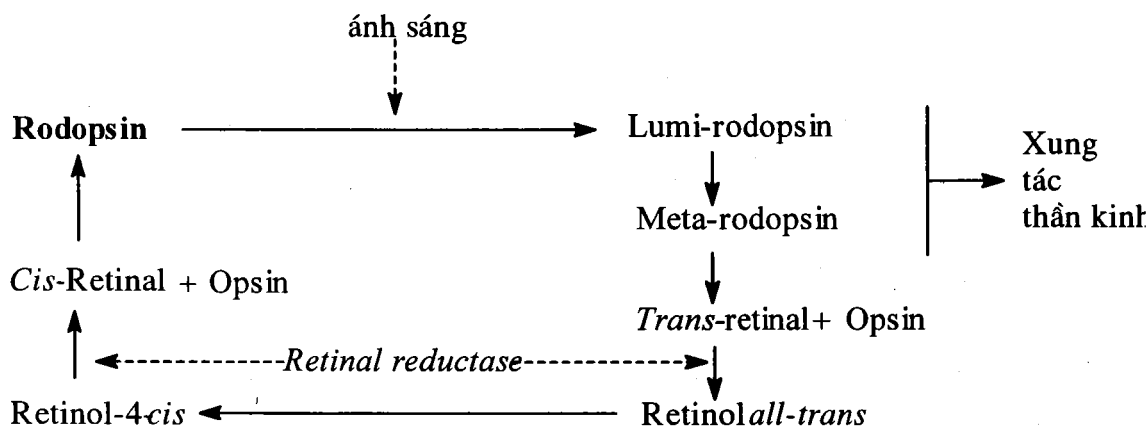
dầu thực vật. Dung dịch trong cồn dễ bị hỏng ngoài không khí, trong dầu bền hơn. Dạng ester acetat, palmitat bền và chậm bị oxy hoá.

Một đơn vị quốc tế (1 IU) của các dạng vitamin A có trọng lượng tương đương như sau:

Retinoid	μg
All-trans-retinol	0,3
All-trans-retinol Acetat	0,334
All-trans-retinol Propionat	0,359
All-trans-retinol Palmitat	0,55
β -Caroten	0,6

– Vitamin A tác dụng với chu trình thị giác như sau:

Trong mắt có hai loại tế bào: hình nón (hoạt động trong ánh sáng mạnh) và hình trụ (tế bào gây-hoạt động trong ánh sáng yếu). Dưới tác dụng của enzym *Retinal-reductase* phân tử vitamin A (*All-trans*) chuyển thành dạng retinol-4-*cis*, dạng này bị oxy hoá thành *Cis-retinal*. *Cis-retinal* kết hợp với Opsin (là phân tử protein) tạo thành sắc tố Rodopsin màu vàng cam. Dưới tác dụng của ánh sáng, Rodopsin trong tế bào gây biến thành Lumi-rodopsin rồi thành Meta-rodopsin màu đỏ cam. Quá trình này tạo nên các xung tác thần kinh đem ánh sáng đến trung tâm thị giác ở não giúp động vật nhìn được trong ánh sáng hoàng hôn. Meta-rodopsin gặp nước phân huỷ thành trans-retinal và opsin, hoàn thành chu trình thị giác.



Thiếu vitamin A không tạo được chu trình này. Những người bị thiếu vitamin A thường bị quáng gà, khô giác mạc, dẫn bị sung huyết gây mù.

– Vitamin A còn cần cho hoạt động và phát triển của biểu mô. Nó kiểm soát sự tiết dịch nhầy của da làm vết thương mau lành. Acid retinoic (sản phẩm oxy hoá của retinol) có tác dụng làm tiêu keratin nên được dùng để điều trị mụn trứng cá.

– Vitamin A giúp cho sự tăng trưởng, tăng khả năng miễn dịch tế bào, chống suy dinh dưỡng.

2.1.1.2. Phương pháp sản xuất Vitamin A

a. Sản xuất vitamin A từ dầu gan cá

Dầu gan cá (cá thu, cá mập, cá voi) giàu vitamin A, được dùng làm nguyên liệu chiết xuất vitamin A. Nguyên tắc chiết như sau:

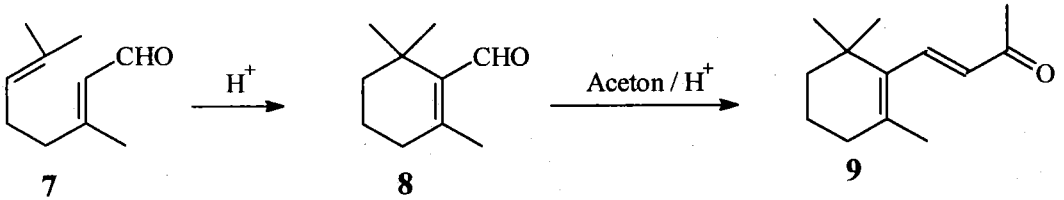
Dầu gan cá được khuấy với cồn 95° để chiết hết vitamin và các acid béo tự do sang cồn. Cất thu hồi cồn. Dịch cất được thủy phân bằng dung dịch NaOH 40% để xà phòng hoá hết các acid béo. Gạn thu lấy phần không xà phòng hoá có chứa vitamin. Trung hoà bằng dung dịch HCl và cất chân không loại kiệt dung môi thu được dung dịch dầu vitamin A trong, màu vàng nhạt (30 000 UI/1g dầu). Dung dịch này dễ bị phân huỷ ngoài không khí. Vì vậy cần bảo quản trong bình kín, dưới bầu khí trơ.

Để thu được dạng dầu đậm đặc hơn, người ta dùng phương pháp cất chân không ở áp suất thấp trong thiết bị chưng phân tử. Thiết bị này cho phép cất ở áp suất 0,01-0,001 mmHg với khoảng cách ngắn (2-3 cm) và thu được dạng dầu chứa 1 triệu UI vitamin A/1g dầu.

b. Tổng hợp vitamin A

Cấu trúc phân tử của vitamin A được xác định vào năm 1933 bởi Karrer. Sau đó nó đã được tổng hợp vào năm 1946 ở qui mô công nghiệp bởi Isler (công ty Hoffmann-La Roche, Thụy Sĩ). Quá trình tổng hợp gồm 5 giai đoạn:

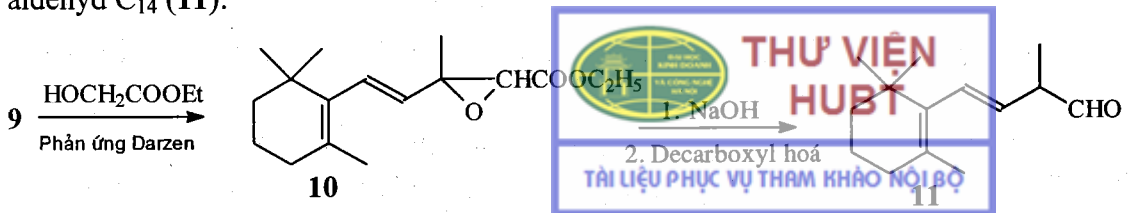
* Tạo β -ionon (9):



Từ citral (7) được đóng vòng tạo thành cyclocitral (8) trong môi trường acid sulfuric. Dẫn chất này sau đó được ngưng tụ với aceton thu được β -ionon (9).

* Tạo aldehyd C₁₄ (11):

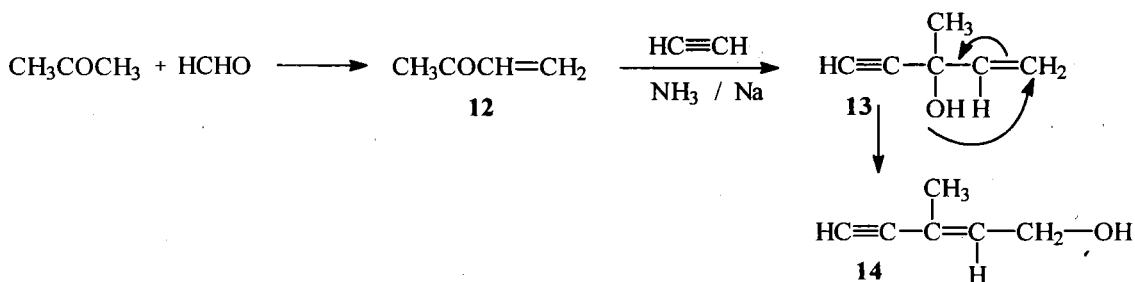
Việc nối dài mạch nhánh của β -ionon (9) thường dùng phản ứng Darzen. Cho β -ionon (9) phản ứng với hydroxy-ethylacetat sau đó thủy phân và decarboxyl hoá thu được aldehyd C₁₄ (11):



* Tạo carbinol acetylenic (14):

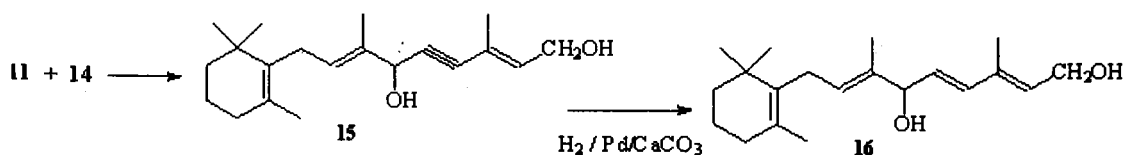
Mạch ngang này được tổng hợp như sau: cho aceton ngưng tụ với formaldehyd thu được methyl-vinyl-ceton (12). Phản ứng cộng hợp của 12 với acetylen trong

amoniac lỏng có mặt Na tạo thành alcol acetylenic bậc ba (13). Trong môi trường acid loãng, alcol bậc ba 13 chuyển vị thành alcol bậc nhất 14:



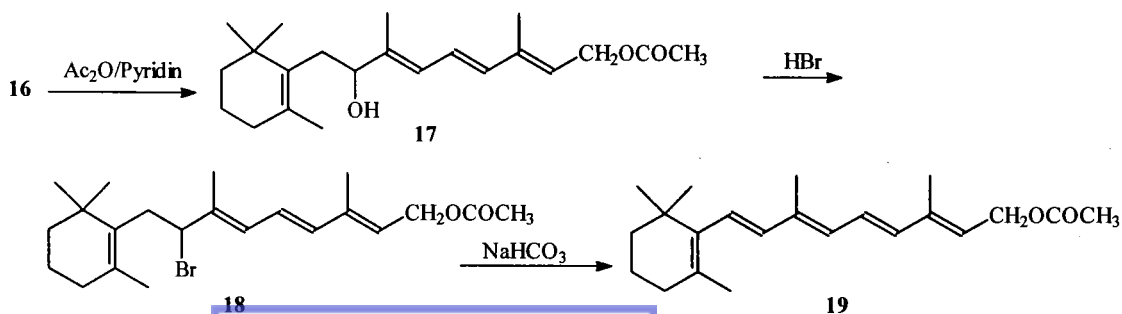
* Tạo Glycol C₂₀:

Ngưng tụ aldehyd C₁₄ (11) với carbinol acetylenic (14) bằng phản ứng Grignard trong ether có mặt C₂H₅MgBr thu được dẫn chất acetylen glycol 15. Hydrogen hoá 15 bằng khí H₂ với xúc tác Pd/CaCO₃ thu được Glycol C₂₀ 16:



* Tạo Vitamin A-acetat: acyl hoá bảo vệ nhóm alcol bậc nhất bằng anhydrid acetic trong diclorethan, xúc tác pyridin. Trong điều kiện phản ứng này, đồng thời với quá trình acyl hoá là sự chuyển vị của nhóm alcol bậc hai.

Dẫn chất 17 được phản ứng với HBr trong diclorethan khan ở -10°C thu được hợp chất Brom 18. Xử lí 18 với NaHCO₃ loại HBr tạo liên kết đôi cho Vitamin A acetat (19). Quá trình này làm hệ liên kết đôi liên hợp của vitamin A chuyển vị thành dạng *trans*.



2.1.1.3. Các dẫn xuất của Vitamin A

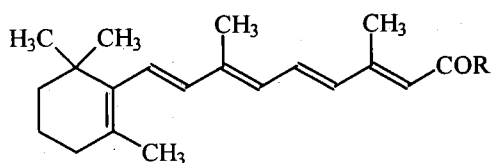
Khảo sát sự chuyển hoá của vitamin A trong cơ thể, người ta thấy rằng một số sản phẩm của sự chuyển hoá này có tác dụng phòng và điều trị ung thư. Vì vậy nhiều dẫn xuất của vitamin A đã được tổng hợp nhằm tìm kiếm các dẫn chất có tác dụng tốt hơn.

Đến nay, một số retinoid đã được đưa vào điều trị và chia thành 3 thể hệ:

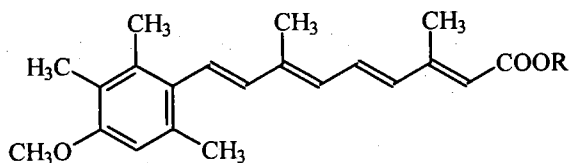
- Thể hệ 1: tretinoin (acid retinoic-20); isotretinoin (acid 13-cis-retinoic-21); fenretinid (*N*-hydroxyphenylretinamid-22).

- Thế hệ 2: acitretin (23); etretinat (24).

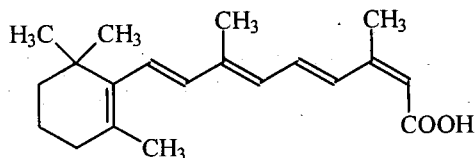
- Thế hệ 3: arotinoid (25).



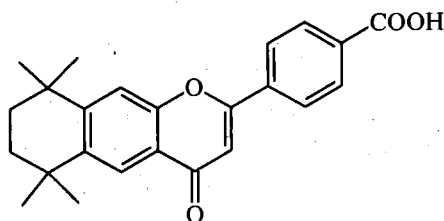
20: R=OH
22: R=HNC₆H₄OH



23: R = H
24: R = Et



21



25

- Công dụng và liều dùng:

Tretinoin và isotretinoin có tác dụng lên da và biểu bì. Dùng điều trị mụn trứng cá do làm giảm tiết dịch và phá huỷ các tuyến chất nhờn. Dạng dùng: Gel tretinoin 0,025% hay dung dịch 0,1-0,3% bôi 1-2 lần / ngày. Gel isotretinoin 0,05% (isotrex). Dạng uống: viên nang 5, 10, 20 mg isotretinoin hay 10-15 mg acitretin dùng khi trứng cá nặng.

Acitretin; etretinat dùng chữa bệnh vẩy nến.

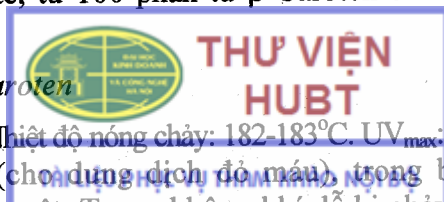
2.1.1.4. Các provitamin A

Trong thực vật và động vật thường rất ít gặp vitamin A nguyên chất mà nó thường tồn tại ở dạng tiền vitamin A. Trong cơ thể, các tiền vitamin A được chuyển thành vitamin A ở gan và thành ruột. Khi đó các provitamin bị cắt một liên kết đơn nhờ men *Carotenase* và hydrat hoá tạo thành vitamin A.

Các provitamin A chủ yếu là nhóm *Carotenoid*, trong đó đại diện quan trọng nhất là β -Caroten (4). Về nguyên tắc cứ một phân tử β -Caroten khi cắt đối xứng cho 2 phân tử vitamin A. Tuy nhiên, bằng thực nghiệm người ta thấy rằng, quá trình cắt β -Caroten không hoàn toàn đối xứng. Trong thực tế, từ 100 phân tử β -Caroten chỉ thu được 40 phân tử vitamin A.

a. Tính chất và công dụng của β -Caroten

- Dạng bột kết tinh màu đỏ ánh tím. Nhiệt độ nóng chảy: 182-183°C. UV_{max}: 495, 465 nm. Không tan trong nước, tan trong CS₂ (cho dung dịch đỏ máu), trong benzen (cho dung dịch vàng cam), tan trong dầu thực vật. Trong không khí dễ bị cháy nước và bị oxy hoá. Dung dịch trong dầu bền hơn (dầu oliu, dầu ngô, dầu hạt bông). Oxy hoá bằng H₂O₂ tạo thành retinal. Hoà tan trong H₂SO₄ cho dung dịch màu chàm, thêm nước tạo tủa màu lục.



– β -Caroten có tác dụng chống khô giác mạc và là nhân tố phát triển của cơ thể động vật. Nếu dùng thừa nó sẽ được tích lũy ở hoàng thể, tuyến thượng thận, tinh hoàn, khi cơ thể cần sẽ giải phóng theo nhu cầu. Do đó, không có hiện tượng ngộ độc do dùng thừa như vitamin A.

– β -Caroten là nhân tố chống bệnh lây nhiễm và tham gia tạo hồng cầu, được dùng chống thiếu máu.

– Liều thường dùng: 2 mg β -Caroten / kg thể trọng / ngày. Dạng dùng: dung dịch trong dầu oliu, dầu dừa.

b. Phương pháp sản xuất β -Caroten

– Chiết xuất từ thực vật:

– β -Caroten có trong nhiều loại thực vật như củ cà rốt, gấc, bí ngô... với hàm lượng khác nhau. Có thể chiết β -Caroten từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau, nhưng dễ đơn giản và dễ tinh chế, người ta thường chiết từ màng tươi quả gấc. Nguyên tắc chiết được tóm tắt như sau:

Ngâm màng đỏ hạt gấc trong ether dầu hoả (tỷ lệ 1:5) trong thời gian vài ngày dưới bầu khí nitơ. Gạn lấy lớp dầu đã hoà tan β -Caroten, cất loại dung môi. Cặn còn lại để kết tinh vài ngày, lọc thu tinh thể β -Caroten.

Tinh chế: hồi lưu dung dịch β -Caroten trong hỗn hợp đồng lượng toluen + ethanol với tác nhân Na ethylat dưới bầu khí nitơ trong 10 phút để xà phòng hoá các tạp lipid. Pha thêm toluen và rửa bằng nước để loại tạp đã xà phòng hóa. Làm khan pha hữu cơ và cất loại toluen. Cặn được hoà tan trong CS_2 và tạo tủa tinh thể bằng cách thêm từ từ ethanol. Lọc thu sản phẩm.

Sản phẩm là hỗn hợp các đồng phân α , β , γ -Caroten. Chúng được phân riêng bằng sắc kí cột silicagel.

– Tổng hợp β -Caroten:

β -Caroten được tổng hợp từ aldehyd C_{14} (11), quá trình tổng hợp được chia làm hai giai đoạn:

* Tổng hợp aldehyd C_{19} :

Từ aldehyd C_{14} (11) là một trung gian trong tổng hợp vitamin A, cho phản ứng với ethyl-formiat với xúc tác acid *p*-toluensulfonic thu được acetal 26. Cộng hợp của 26 với ethyl-vinyl-ether, xúc tác $ZnCl_2$ thu được 14-ethoxy-acetal 27. Xử lí 27 với acid acetic tạo thành aldehyd C_{16} (28). Tiếp tục phản ứng với trình tự như trên nhưng thay ethyl-vinyl-ether bằng ethyl-methylvinyl-ether sẽ thu được aldehyd C_{19} (29).

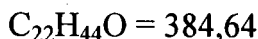
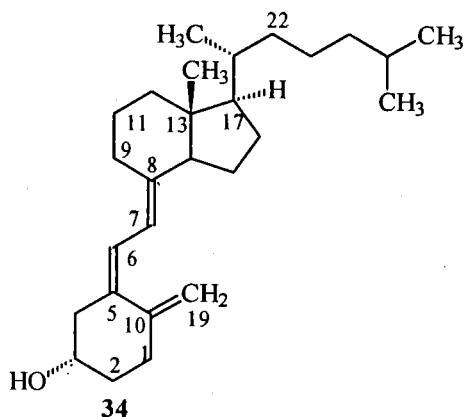
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

* Vitamin D₃ (34)

– Biệt dược: activated 7-dehydrocholesterol; oleovitamin D₃; cholecalciferol; colecalciferol.

– Tên khoa học: (3β,5Z,7E)-9,10-Secosteroid-5,7,10(19)-trien-3-ol

– Công thức:



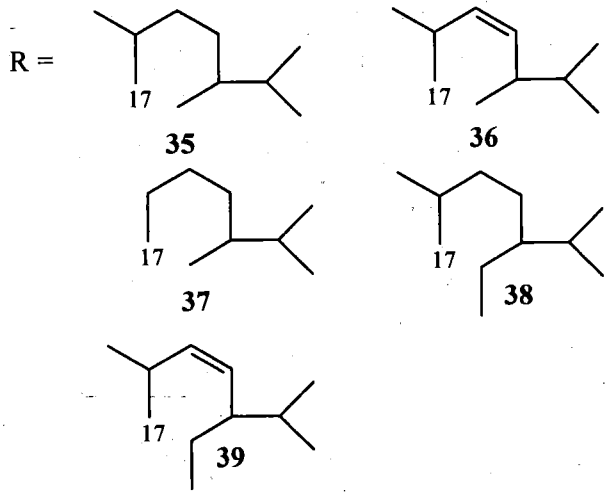
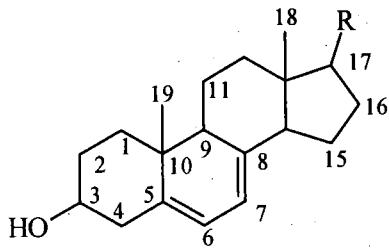
2.1.2.1. Đại cương

Bệnh còi xương ở trẻ em được Glisson phát hiện ở Anh từ 1650. Mãi đến năm 1920, Mellanby mới chứng minh được rằng, khi cho trẻ em phơi nắng hoặc uống dầu gan cá thì phòng và chữa được bệnh này. Năm 1922, McCollum phát hiện được nguồn gốc bệnh là do thiếu một số vitamin và đề nghị đặt tên nhóm vitamin chống còi xương là vitamin D. Những khảo sát tiếp theo cho thấy dưới lớp da có chất 7-dehydrocholesterol, khi gặp bức xạ UV trong ánh nắng mặt trời thì biến thành vitamin D có tác dụng chống còi xương rất mạnh.

Vitamin D tồn tại trong tự nhiên dưới dạng các provitamin, có trong bơ, sữa, lòng đỏ trứng, dầu cá. Dưới tác dụng của tia UV, các tiền vitamin D có trong tự nhiên, trong cơ thể người, động vật hay trong phòng thí nghiệm cũng đều có thể chuyển thành vitamin D.

Provitamin D về cấu trúc là khung steran có chứa 4 vòng ngưng tụ với các mạch nhánh R khác nhau, gồm có:

- 7-Dehydrocholesterol (provitamin D₃) (35).
- Ergosterol (provitamin D₂) (36).
- 22,23-Dihydro-ergosterol (provitamin D₄) (37).
- 7-Dehydro-sitosterol (provitamin D₅) (38).
- 7-Dehydro-stigmasterol (provitamin D₆) (39).



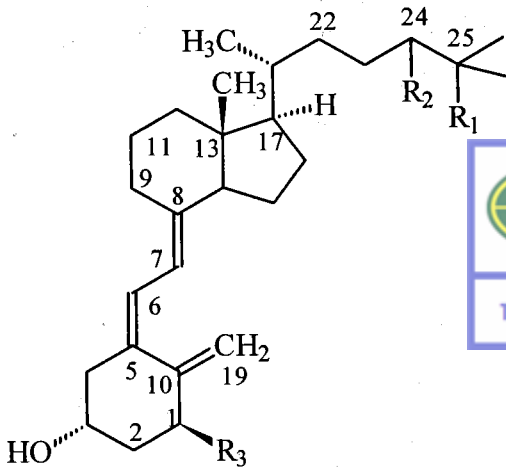
– Các vitamin D là sản phẩm mở vòng B của các provitamin D tương ứng.

2.1.2.2. Tính chất hoá học và hoạt tính sinh học của Vitamin D

Năm 1931, khi chiếu xạ ergosterol người ta thu được vitamin D₂. Từ đó phương pháp này đã được ứng dụng tổng hợp vitamin D.

– Vitamin D₁ là hỗn hợp vitamin D₂ và lumisterol khi chiếu xạ không hoàn toàn ergosterol. Vitamin D₃ thu được khi chiếu xạ 7-Dehydrocholesterol (**35**). Các vitamin D₄, D₅ và D₆ là sản phẩm chiếu xạ của các provitamin **37**, **38**, **39** tương ứng.

– Vitamin D₃ trong gan, dưới tác dụng của enzym bị oxy hoá thành hydroxy-cholecalciferol (25-OH D₃) (**40**). Calcifediol này vào thận gặp O₂ và Mg²⁺ chuyển thành calcitriol (1,25-(OH)₂D₃) (**41**) là dạng có hoạt tính sinh học của vitamin D₃. Calcitriol (**41**) có khả năng gắn Ca vào xương lớn gấp 100 lần calcifediol (**40**). Trong thực tế, calcitriol được dùng dạng uống, biệt dược *Rocatrol* 0,25-0,5 mg (uống 2-4 viên/ngày). Khi thừa, nó được thận chuyển thành 1,24,25-trihydroxy-D₃ (**42**) giúp cho việc hấp thu Ca trong ruột để phát triển cơ thể.



THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ NỘI BỘ

R ₁	R ₂	R ₃	(34)
H	H	H	(40)
OH	OH	H	(41)
OH	OH	OH	(42)

* Một số tính chất:

– Vitamin D₂ là dạng tinh thể không màu, điểm chảy 118-119°C, $[\alpha]_D = + 52^\circ$ (c = 1, CHCl₃), 1 IU=0,025 mg calciferol. Dùng điều trị bệnh còi xương.

– Vitamin D₃ là tinh thể hình kim, điểm chảy 87-89°C, $[\alpha]_D = + 100^\circ$ (c = 1, CHCl₃), UV_{max} = 265 nm. Tác dụng chống còi xương mạnh hơn D₂, độc tính thấp hơn và bền hơn. Vitamin D₃ được dùng làm chuẩn quốc tế (1IU vitaminD=0,025 mg vitamin D₃).

– Vitamin D₄ (22,23-dihydroergosterol) là tinh thể không tan trong nước, điểm chảy 96-98°C. Có tác dụng chữa còi xương nhưng có tác dụng của hormon.

– Vitamin D₅ tác dụng chữa còi xương thấp (bằng 1/40 của D₂).

– Vitamin D₆ hiện chưa sử dụng.

* Công dụng:

a. Phòng và điều trị còi xương do suy dinh dưỡng

Nguyên nhân do ít ra nắng và thiếu vitamin D trong khẩu phần ăn. Với trẻ sơ sinh cần bổ sung 400 IU/ngày (nên dùng dạng hỗn hợp vitamin A&D). Liều thường dùng 500-5000 IU/ngày D₃ hoặc D₂ phối hợp thêm Ca.

b. Còi xương do hấp thu

Do rối loạn hấp thu Ca và P, cần dùng vitamin D liều cao và dẫn chất chứa phospho.

Do di truyền: khi đó *Calcifediol* không chuyển thành *Calcitriol*, cần dùng D₃ liều cao 20 000-60 000 IU / ngày hoặc bổ sung *Calcitriol*.

Teo xương do suy thận: cần dùng liều rất cao D₃ 20 000 – 200 000 IU/ ngày.

c. Còi xương do thiếu năng tuyến giáp: dẫn đến thiếu Ca huyết, gây co cứng cơ cấp tính. Dùng vitamin D₄ hoặc *Calcitriol*

* Độc tính:

– Tùy từng người, với bệnh nhân có chức năng tuyến cận giáp bình thường thì liều 50 000 IU/ngày đã gây ngộ độc: tăng Ca máu, nôn, chóng mặt, đau xương khớp. Thừa vitamin D lâu ngày làm Ca đọng trong thận, mạch máu, tim, phổi... gây bệnh nguy hiểm.

* Dạng dùng:

– Calciferol viên nén 10 000 IU (250 mg); 50 000 IU (1,25 g).

– Calci-Vitamin D viên nén 500 IU vitamin D₂.

– Calciferol 3000 IU/ml dầu; 300 000 IU/ml dầu.

2.1.2.3. Phương pháp sản xuất Vitamin D₂

– Nguyên liệu: Ergosterol (36) thu được từ quá trình thủy phân khuẩn ty khi nuôi cấy penicillin (0,5 % ergosterol) hoặc nấm men.

- Nguyên tắc: hoà tan ergosterol trong dung môi thích hợp. Chiếu tia UV vào dung dịch để tạo vitamin D₂. Tách và tinh chế vitamin D₂.

*** Điều kiện phản ứng:**

- Nguồn bức xạ: đèn UV cho bước sóng 275-300 nm (dùng đèn thủy ngân thạch anh nạp Argon).

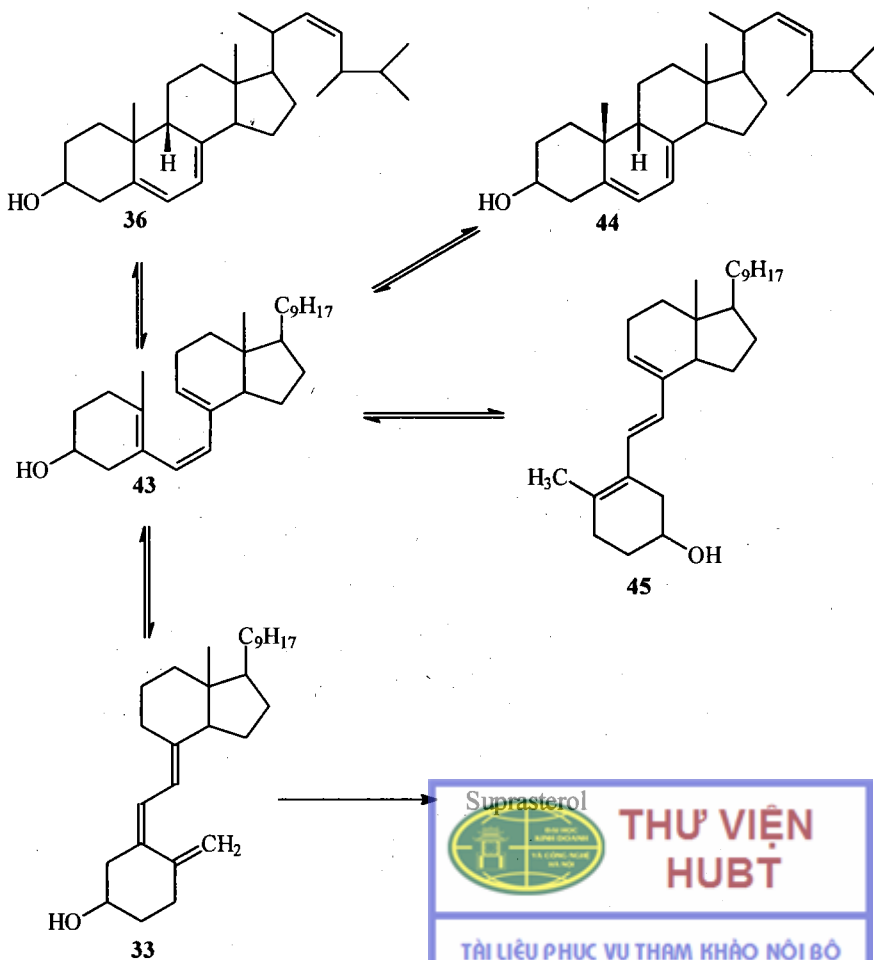
- Dung môi: không hấp thu ánh sáng (ethanol, ether)

- Nhiệt độ: nên thực hiện ở nhiệt độ sôi của dung môi.

- Nồng độ: 0,3-0,5 % Ergosterol trong dung môi.

- Thời gian: 1,1 phút (chiếu xạ lâu tạo suprasterol rất độc).

- Sơ đồ phản ứng chiếu xạ:



Suprasterol

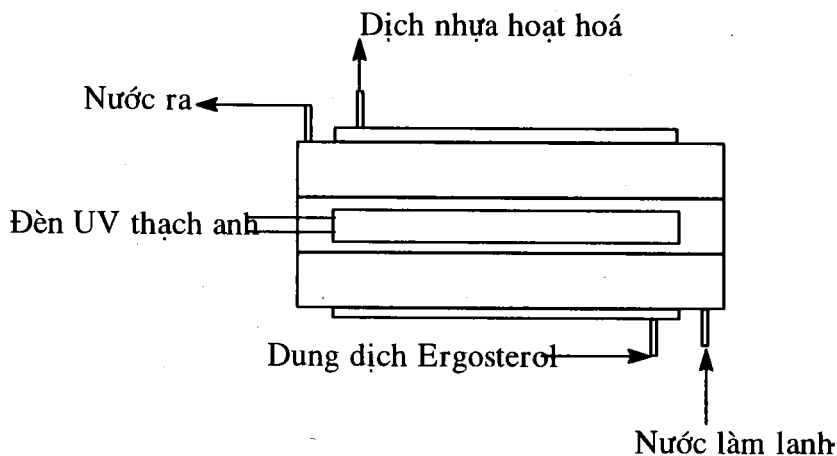
THƯ VIỆN HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Từ ergosterol (36) chuyển thành precalciferol (43) (vòng B đã mở, nhưng còn -CH₃ ở C₁₀). Tiếp tục chiếu xạ, thu được vitamin D₂ (33). Precalciferol còn bị đồng phân hoá thành tachysterol (45) (dạng *Trans*) hay vòng B bị đóng lại tạo thành dạng đồng phân lumisterol (44).

– Qui trình chiếu xạ: dung dịch 0,5% ergosterol trong ether được cấp liên tục vào thiết bị chiếu xạ để nhận tia UV từ đèn thạch anh được bố trí ở trung tâm thiết bị. Khi ra khỏi thiết bị, dung dịch đã chiếu xạ tạo thành chất lỏng sánh gọi là “nhựa quang hoạt”. Cát loại ether đến khi nồng độ tăng lên khoảng 100 lần và để lạnh để kết tinh ergosterol chưa phản ứng. Lọc, dịch lọc cô ở áp suất giảm thu được nhựa quang hoạt.

– Tinh chế: cho ergocalciferol thô phản ứng với 3,5-dinitro-benzoyl clorid tạo ester với -OH ở vị trí 3. Để kết tinh và lọc. Ester tinh khiết được thủy phân giải phóng vitamin D₂ bằng cách hồi lưu với KOH trong methanol.



Sơ đồ thiết bị chiếu xạ Ergosterol:

Thiết bị hình ống dài 1 m; đường kính 76mm;

Bề dày lớp dịch ergosterol 2-3 mm;

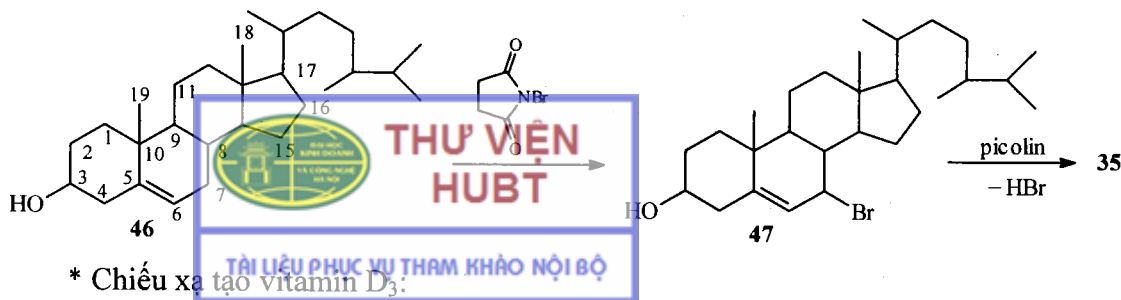
Tốc độ nạp 10-16 lít/phút

2.1.2.4. Phương pháp sản xuất Vitamin D₃

– Vitamin D₃ được sản xuất từ cholesterol qua hai giai đoạn:

* Tạo 7-dehydrocholesterol:

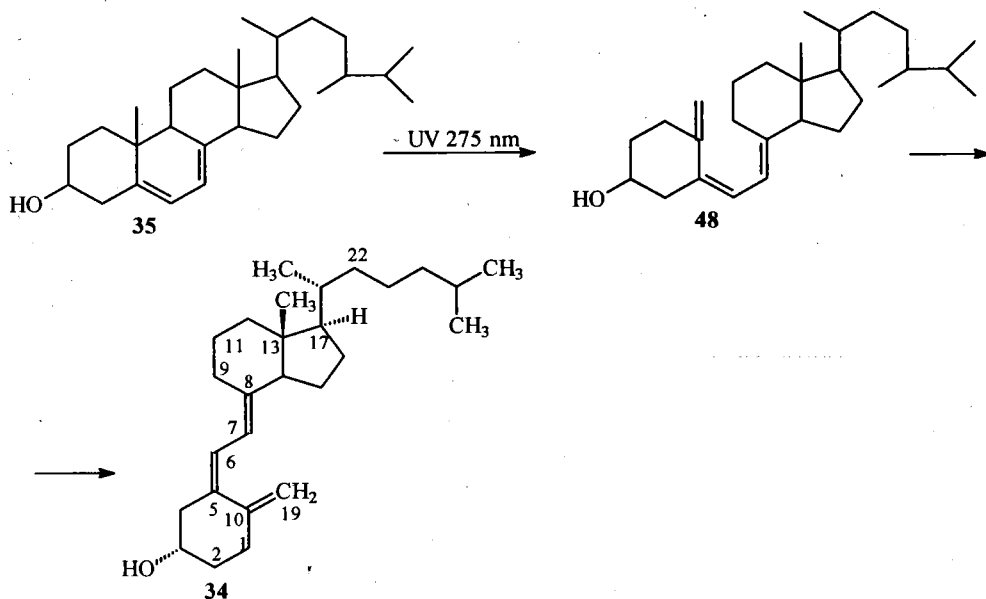
– Brom hoá cholesterol (46) ở vị trí 7 bằng N-brom-succinimid tạo thành dẫn chất brom 47. Xử lí 47 với picolin, loại HBr thu được 7-dehydrocholesterol (35):



* Chiếu xạ tạo vitamin D₃:

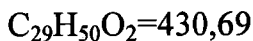
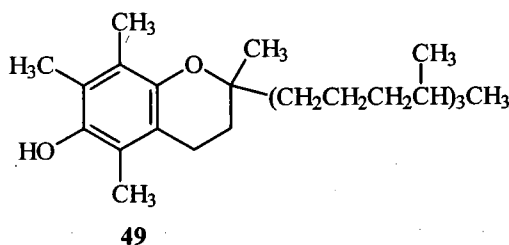
Chiếu xạ 7-dehydrocholesterol (35) đầu tiên là tạo precholecalciferol, sau đó tạo vitamin D₃ trong điều kiện giống như sản xuất vitamin D₂.

Sơ đồ phản ứng như sau:



2.1.3. Vitamin E (α -Tocopherol) (49)

- Tên khoa học: 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4',8',12'-trimethyltridecyl)-6-chromanol.
- Công thức:

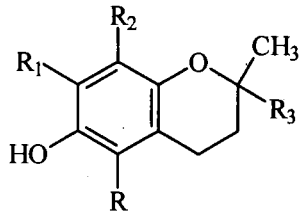
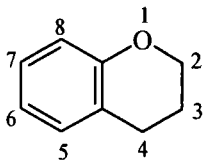


2.1.3.1. Đại cương

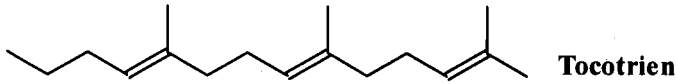
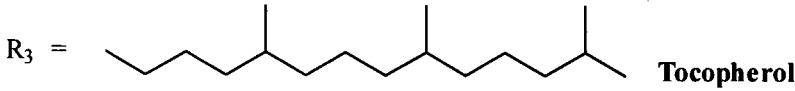
Vitamin E có phổ biến trong thực vật như mầm lúa mì, ngô, hạt hướng dương, dầu đậu tương, gan bò, lòng đỏ trứng... Vai trò của vitamin E trong cơ thể vẫn chưa được nghiên cứu hoàn chỉnh. Tuy nhiên, bằng thí nghiệm, người ta thấy rằng vitamin E thúc đẩy quá trình sản xuất estron và progesteron trong thời kỳ phụ nữ mang thai. Thí nghiệm trên chuột, nếu thiếu vitamin E thì thai bị chết và bị tiêu đi. Hiện nay nó được dùng làm thuốc trợ giúp cho sinh sản và chống lão hoá.

Vitamin E được Evans và cộng sự xác định là một dạng chất lỏng sánh, có vai trò với quá trình sinh sản và đặt tên nó với tiếp đầu ngữ "toco" = sinh sản.

Tocopherol là các dẫn xuất của nhân chroman (Dihydrobenzopyran). Cấu trúc của chúng như sau:



R	R ₁	R ₂	
CH ₃	CH ₃	CH ₃	α-tocopherol (49)
CH ₃	H	CH ₃	β-tocopherol (50)
H	CH ₃	CH ₃	γ-tocopherol (51)
H	H	CH ₃	δ-tocopherol (52)
CH ₃	H	H	ε-tocopherol (53)
CH ₃	CH ₃	H	ζ-tocopherol (54)



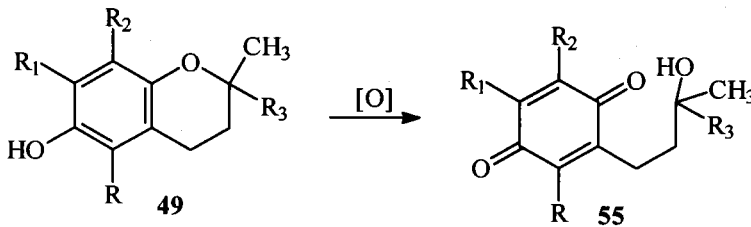
Các tocopherol tương ứng với các hợp chất có mạch ngang bão hoà (phytol), còn các hợp chất mà mạch ngang có 3 liên kết đôi thuộc nhóm tocotrien (gồm cả ε-tocopherol và ζ₁-tocopherol). Nhóm này hiện được chú ý nhiều vì khả năng chống lão hoá hiệu quả hơn vitamin E.

Vitamin E là dạng dầu, không màu, không tan trong nước. Tan trong ether, ether dầu hoả, ethanol, benzen, cloroform. UV_{max}=298 nm.

1 IU vitamin E = 1mg dl α-tocopherol.

1,49 IU vitamin E = 1mg d α-tocopherol.

Vitamin E dễ bị oxy hoá thành tocopheryl-quinon (55). Chất này cũng có hoạt tính tương tự vitamin E:

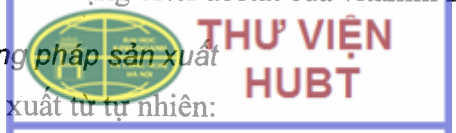


Ngoài ra, mạch ngang cũng có thể bị oxy hoá, chính vì vậy vitamin E là chất chống oxy hoá tốt. Dạng ester acetat của vitamin E bền vững hơn.

2.1.3.2. Phương pháp sản xuất

- Chiết xuất từ tự nhiên:

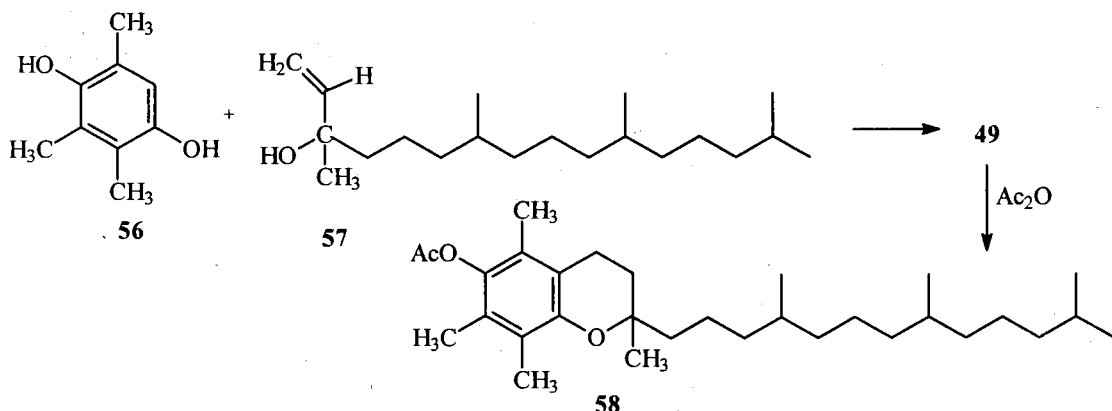
Một số thực vật giàu vitamin E như giá đỗ, phôi ngô, mầm lúa mì, hạt bông... có thể dùng làm nguyên liệu chiết vitamin E. Nguyên liệu được chiết bằng các dung môi thích hợp (CHCl₃, ether dầu hoả...), bốc hơi dung môi thu được dầu thực vật. Loại tạp, sau đó làm đậm đặc bằng phương pháp chưng phân tử.



Phương pháp này thu được vitamin E dạng đồng phân d.

- Tổng hợp hoá học:

Trong công nghiệp, vitamin E được tổng hợp từ 2,3,6-trimethyl-hydroquinon (56) và izophytol (57). Phản ứng ngưng tụ được thực hiện trong acid acetic, xúc tác $ZnCl_2$, sau đó tạo ester với anhydrid acetic. Sản phẩm α -tocopherol acetat (58) là dạng racemic:



2.1.3.4. Công dụng

Vitamin E có tác dụng chống oxy hoá và cần thiết cho sinh sản của động vật. Nó còn được dùng để điều trị các bệnh rối loạn về da, thần kinh phân liệt và suy gan. Vitamin E làm tăng khả năng hấp thu vitamin A, nên thường được dùng phối hợp với vitamin A. Dạng dùng: viên nang mềm 100 IU; 400 IU/viên.

2.1.4. Vitamin K

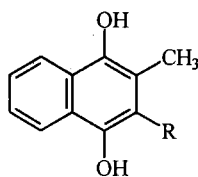
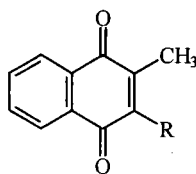
2.1.4.1. Đại cương

Năm 1929, khi thí nghiệm nuôi gà bằng thức ăn không có chất béo và rau xanh, người ta thấy rằng chúng bị rối loạn đông máu. Tỷ lệ protrombin trong máu bị giảm đi rõ rệt, làm cho máu không đông được. Năm 1934, Dam và Armquist chứng minh được rằng sự tạo thành protrombin (giúp cho quá trình đông máu) được thực hiện nhờ một loại vitamin, các tác giả này đề nghị gọi là vitamin này là vitamin K. Sau đó, người ta đã chiết và xác định được cấu trúc vitamin K_1 (Phylloquinon) và K_2 (Menaquinon). Vitamin K_3 (Menadion) được Fieser tổng hợp năm 1940.

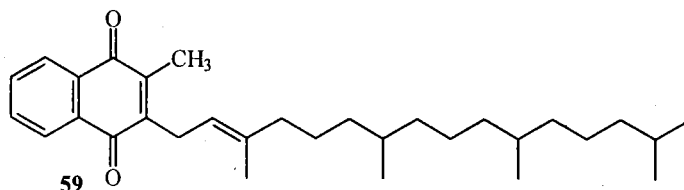
Ở người lớn, việc thiếu vitamin K ít khi xảy ra vì trong rau xanh chứa nhiều vitamin này mà cơ thể có thể hấp thu được. Bệnh thường xảy ra với trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh do hàm lượng protrombin trong máu thấp hơn người lớn, mặt khác trong sữa có ít vitamin K.

2.1.4.2. Cấu trúc hoá học và tác dụng sinh học

Các vitamin nhóm K đa số thuộc dẫn chất của nhân naphthoquinon hoặc naphthalen-1,4-diol. Trong đó các nhóm thế ở vị trí 1 và 4 thường là O (naphthoquinon), -OH, - NH_2 . Các nhóm thế ở vị trí 2 thường là - CH_3 ; ở vị trí 3 thường là các gốc R khác nhau:



– Vitamin K₁ (Phylloquinon, 2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinon) (59) chiết từ cây *Alfalfa*. Sản phẩm sử dụng trên thị trường hiện nay, được sản xuất bằng con đường tổng hợp hoá học. Vitamin K₁ được sử dụng nhiều nhất trong điều trị (cùng với vitamin K₃). Tồn tại ở dạng dầu vàng, sánh, nD=1,5263, UV max (petr ether): 242, 248, 260, 269, 325 nm. Không tan trong nước, tan trong cồn, aceton, cloroform, *n*-hexan, ether, dầu thực vật. Dễ bị kiềm và ánh sáng phân huỷ.



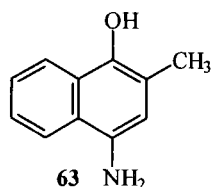
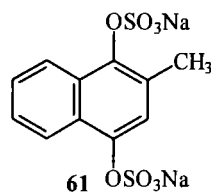
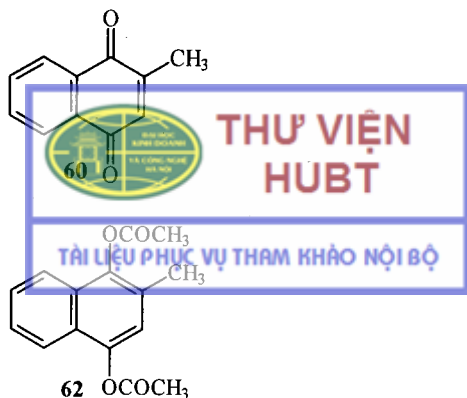
Vitamin K₂ (Menaquinon) có trong thịt cá thối rữa do vi khuẩn sinh ra. Được McKee chiết từ thịt cá thối rữa năm 1939, dạng tinh thể. Vitamin K₂ ít được dùng vì có nhiều đồng đẳng không rõ độc tính.

Vitamin K₃ (Menadion) (60) là vitamin tổng hợp hoá học. Dạng tinh thể vàng sáng, điểm chảy 105-107°C. Không tan trong nước, tan trong ethanol, benzen, dầu thực vật. Tan tốt trong cloroform, tetrachlorocarbon. Tác dụng cầm máu như vitamin K tự nhiên, ít độc. Được dùng dạng thuốc tiêm trong dầu.

Vitamin K₃ khi xử lí với NaHSO₃ thu được natri-menadiol-bisulfat (Vikasol) (61). Dạng tinh thể không màu, kết tinh ngậm 3 phân tử nước. Dễ tan trong nước nên được dùng pha chế thuốc tiêm trong nước.

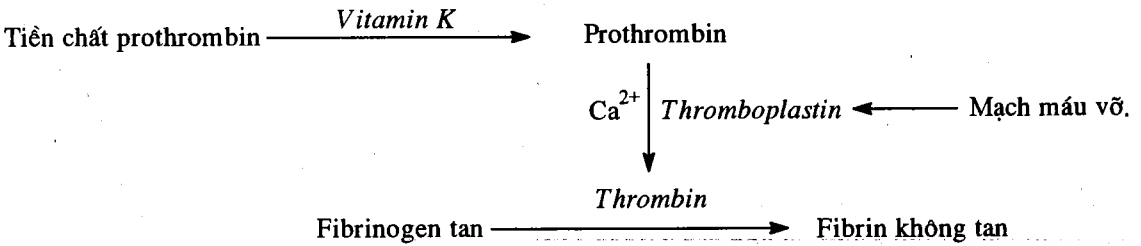
Vitamin K₄ (Menadiol) (62), dùng dưới dạng diacetat. Dạng tinh thể có điểm chảy 112-114°C. Thực tế không tan trong nước, tan trong ethanol, acid acetic.

Vitamin K₅ (Synkamin), 4-Amino-2-methyl-1-naphthalenol (63). Dạng clorhydrat dễ tan trong nước, ít tan trong ethanol. Dùng để bảo quản thực phẩm.



Cơ chế làm đông máu của Vitamin K chưa được chứng minh rõ ràng. Có thể nó tham gia vào quá trình tạo prothrombin là tác nhân của quá trình đông máu.

Sơ đồ cơ chế đông máu:

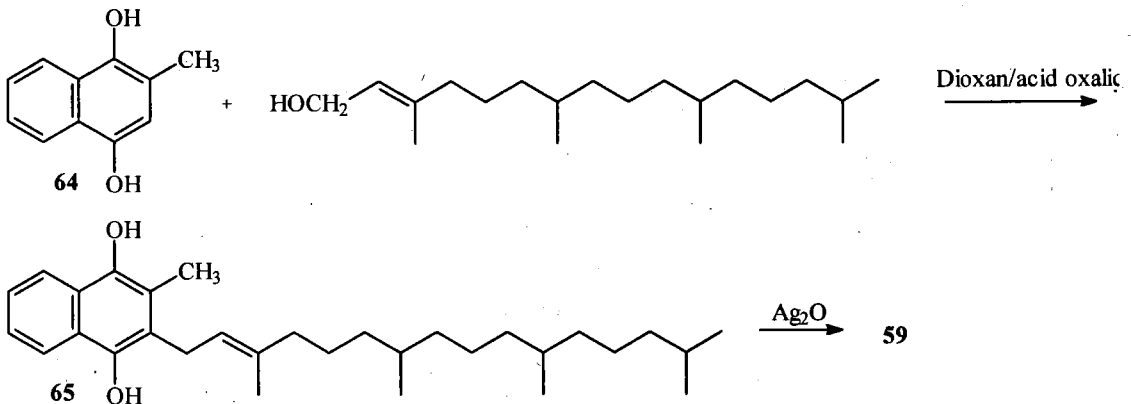


Tiền chất Prothrombin có trong các mô được vitamin K chuyển thành Prothrombin ở gan. Gặp cation Ca^{2+} và Thromboplastin do mạch máu bị vỡ cung cấp tạo thành Thrombin. Thrombin là tác nhân chuyển Fibrinogen dạng hoà tan thành Fibrin không tan trong huyết thanh và làm máu đông lại và ngừng chảy.

2.1.4.3. Tổng hợp các Vitamin K

a. Tổng hợp vitamin K₁

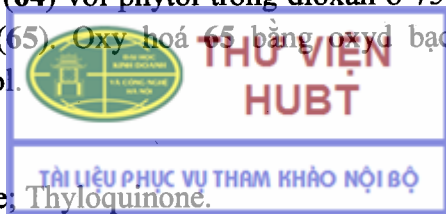
Vitamin K₁ (59) được tổng hợp theo phương pháp Fieser như sau:



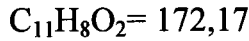
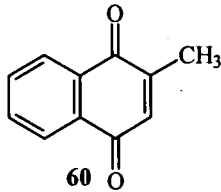
Ngưng tụ 2-methyl-1,4-naphthodiol (64) với phytol trong dioxan ở 75°C, xúc tác acid oxalic thu được Hydrovitamin K₁ (65). Oxy hoá 65 bằng oxyd bạc thu được vitamin K₁ với hiệu suất 29% tính từ phytol.

b. Tổng hợp Vitamin K₃

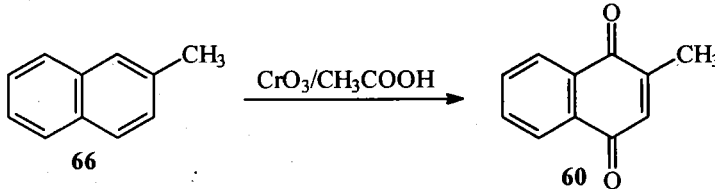
- Biệt dược: Kappaxin; Kayquinone; Thyloquinone.
- Tên khoa học: 2-Methyl-1,4-naphthoquinone.



- Công thức:



- Tổng hợp menadion (60) đi từ 2-methyl-naphthalen (66). Oxy hoá 66 bằng oxyd-crom trong acid acetic thu được vitamin K₃:



2.1.4.4. Công dụng và dạng bào chế

Thiếu vitamin K gây xuất huyết dưới da, màng nhầy, chảy máu cam, chảy máu đường tiêu hoá, đi tiểu ra máu... Vitamin K dễ hấp thu, đặc biệt là dạng tan trong nước. Hệ vi sinh vật đường ruột cũng sản sinh ra vitamin K cho cơ thể.

Dạng bào chế:

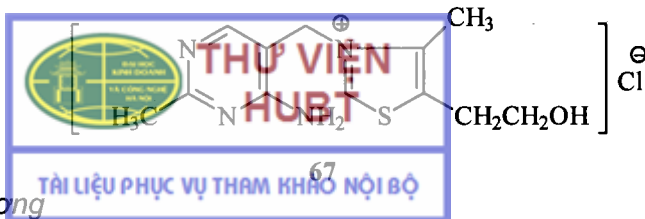
- Viên nén 5 mg Vitamin K₁
- Viên nén 2 mg, 5 mg, 10 mg vitamin K₃.
- Thuốc tiêm 10 mg trong dung dịch polysorbat + propylenglycol.

2.2. Các vitamin tan trong nước

2.2.1. Vitamin B₁ (Thiamin)

- Biệt dược: Aneurin, Metabolin, Vitaneurin.
- Tên khoa học: 3-[(4-Amino-2-methyl-5-pyrimidinyl)methyl]-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium clorid (67).

- Công thức:



2.2.1.1. Đại cương

Vitamin B₁ có nhiều trong cám gạo. Thiếu vitamin B₁ gây ra bệnh Beriberi với các triệu chứng như tê phù, viêm dây thần kinh. Bệnh này phổ biến ở châu Á vào thế kỷ 19 khi người ta ăn gạo xát quá kĩ, gạo để lâu.

Tên gọi thiamin xuất phát từ phân tử của vitamin B₁ có chứa S (thia) và một nhóm amin. Aneurin (antineurotic) xuất phát từ vitamin này chữa được bệnh viêm dây thần kinh. Nó được phân lập từ cám gạo dưới dạng tinh thể năm 1926 (Jansen, Donath), xác định cấu trúc vào năm 1936 (Williams) và được tổng hợp vào năm 1953.

Vitamin B₁ hiện được dùng chủ yếu dưới hai dạng: hydroclorid và mononitrat. Dạng muối hydroclorid là tinh thể không màu, vị đắng, phân huỷ ở 248°C. Tan tốt trong nước, ít tan trong alcol, không tan trong ether, benzen, *n*-hexan, cloroform. Dạng muối mononitrat kết tinh, nóng chảy ở 196-200°C, không hút ẩm. Tan tốt trong nước. Bền hơn dạng hydroclorid.

Bị phân huỷ bởi natri-sulfit thành hai phần thiazol và pyrimidin. Trong môi trường kiềm vòng thiazol bị mở ra, dưới-tác dụng của kali-ferocyanid tạo thành thiocrom có huỳnh quang màu vàng.

Thiếu vitamin B₁, ngoài việc gây rối loạn các chức năng thần kinh (tê phù đầu các chi, mất trương lực cơ, giảm trí nhớ) còn gây ra những rối loạn tim mạch: khó thở, loạn nhịp, dẫn tim và nhiều rối loạn khác về tiêu hoá (chán ăn, táo bón...).

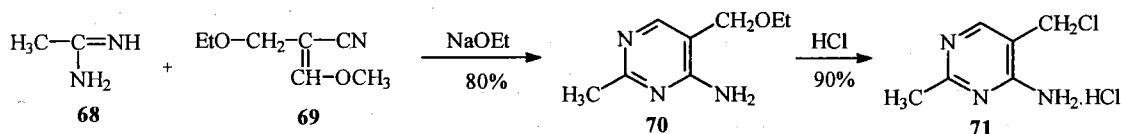
Nhu cầu vitamin B₁ với người bình thường là 1-3 mg/ngày (1 g = 330 000 IU). Ngoài cám gạo là nguồn giàu nhất, vitamin B₁ còn có nhiều trong men bia, trong rau xanh mà cơ thể con người có thể hấp thu được.

2.2.1.2. Phương pháp tổng hợp

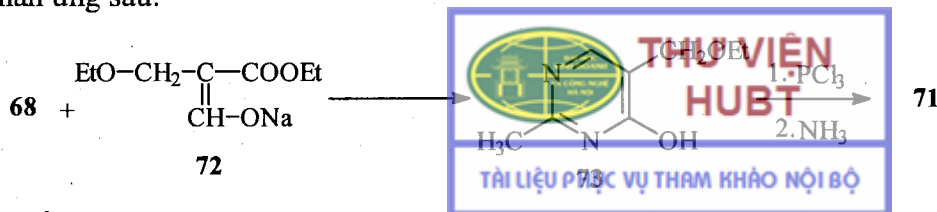
a. Tổng hợp nhân pyrimidin (71)

Có nhiều phương pháp tổng hợp nhân pyrimidin, sau đây là một số phương pháp hay được sử dụng:

- Ngưng tụ acetamidin (68) với α -methoxymethylen- β -ethoxy-propionitril (69) thu được dẫn chất alcol pyrimidinic 70. Xử lí 70 với HCl thu được 2-methyl-4-amino-5-cloromethyl-pyrimidin (71).



- Dẫn chất 69 có thể được thay bằng ethyl formyl- β -ethoxy-propionat (72) theo sơ đồ phản ứng sau:

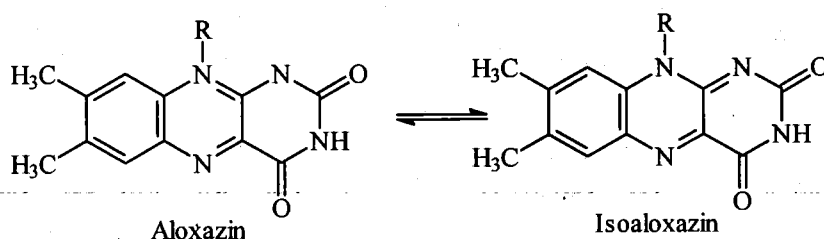


b. Tổng hợp nhân thiazol (75)

- Phương pháp phổ biến là ngưng tụ một ceton-halogen với thioformamid hoặc hỗn hợp formamid và P₂S₅. Trường hợp dẫn chất ceton-halogen là γ -clor-acetopropylacetat (74), kết quả thu được 5-methyl-4-hydroxyethyl-thiazol (75):

thích nghi khi tối trời. Ngoài ra, còn làm rối loạn việc tổng hợp tế bào và làm chậm sự phát triển của cơ thể.

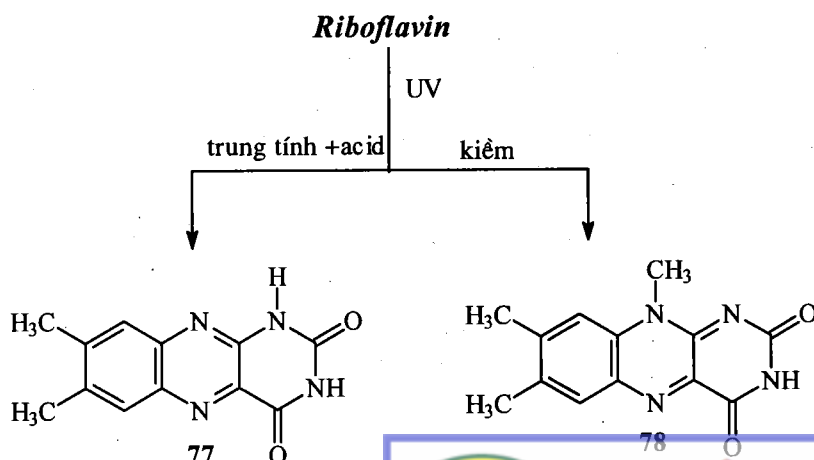
Vitamin B₂ được cấu tạo bởi hệ ngưng tụ 3 vòng *Benzopteridin*, gồm vòng benzen, pyrazin và pyrimidin. Nó có thể tồn tại ở hai dạng đồng phân hỗ biến: *aloxazin* và *isoaloxazin*:



Riboflavin là dạng tinh thể hình kim, màu vàng cam, nóng chảy và phân huỷ ở 278-282°C. Ít tan trong nước, alcol, không tan trong ether, cloroform, benzen, tan trong kiềm loãng.

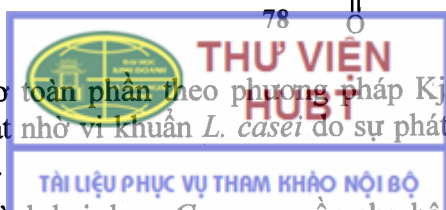
Dung dịch trong nước cho huỳnh quang vàng lục, cường độ huỳnh quang tốt nhất ở pH=3-9.

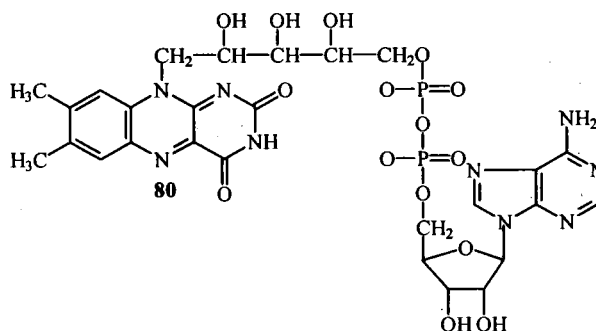
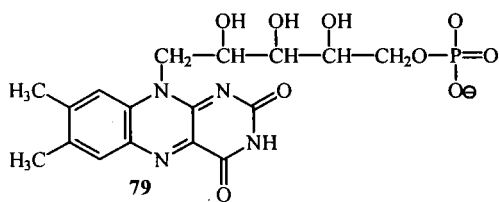
Vitamin B₂ bền với nhiệt nhưng dễ bị phân huỷ bởi ánh sáng. Dưới tác dụng của tia cực tím, trong môi trường trung tính hoặc acid nó bị mất màu do chuyển vị thành dạng *Aloxazin* không màu lumicrom (77), còn trong môi trường kiềm tạo thành lumiflavin (78) cho huỳnh quang màu xanh lơ:



Vitamin B₂ có thể định lượng nitơ toàn phần theo phương pháp Kjendahl hoặc định lượng bằng phương pháp vi sinh vật nhờ vi khuẩn *L. casei* do sự phát triển của vi khuẩn hoặc nồng độ acid lactic tạo thành.

Trong cơ thể, riboflavin chuyển thành hai dạng ~~Coenzym~~ cần cho hô hấp của các mô: Flavin-mononucleotid (FMN, 79) và Flavin-adenin-dinucleotid (FAD, 80). Hai dạng này còn tìm thấy trong môi trường lên men sinh tổng hợp riboflavin.





2.2.2.2. Phương pháp sản xuất

a. Phương pháp sinh tổng hợp

Khoảng 30% vitamin B₂ được sản xuất theo phương pháp này, có thể dùng các chủng *Clostridium acetobutylicum*, *Candida quilemondia* (500-1000 mg/L). Hiện nay trong công nghiệp người ta dùng các chủng *Eremothecum ashby* hoặc *Ashby gossypu* (~10 000 mg/L).

Quá trình lên men được thực hiện như sau:

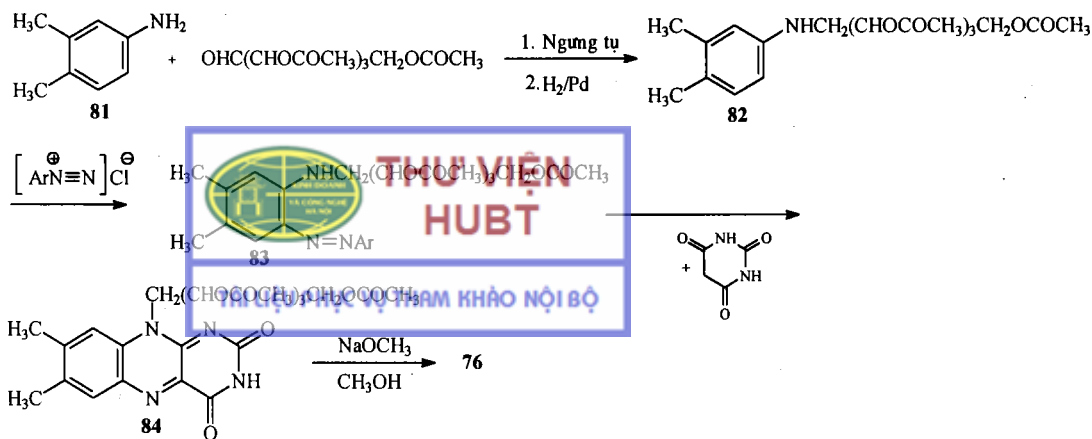
Chủng *Eremothecum ashby* được nuôi cấy trong môi trường gồm: cao ngô 3%, ri đường 2%, Na-nitrat 0,6 %, mono kali photphat 0,15 %, Mg-sulfat 0,05%. Duy trì pH=6,3-6,5, nhiệt độ 28-30°C, có khuấy và thông khí 1,2-1,5 L/phút/L môi trường. Sau 45-50 giờ soi trên kính hiển vi thấy xuất hiện nha bào thì ngừng lên men.

Đun sôi, lọc. Dịch lọc để nguội, điều chỉnh pH=4,5-5, thêm Natri-hydrosulfit và để kết tủa Riboflavin. Lọc tủa tạo thành và tinh chế.

b. Phương pháp tổng hợp hoá học (Tischler-1947)

Ngưng tụ xylidin (81) với tetraacetylribose, sau đó khử hoá thu được *N*-(D-tetraacetyl-ribityl)-3,4-dimethyl-anilin (82). Ngưng tụ 82 với muối diazo thu được dẫn chất azo 83. Dẫn chất azo được ngưng tụ tiếp với acid bacbituric để tạo nhân pyrimidin thu được hợp chất 3 vòng 84. Deacetyl hoá 84 trong methanol với Na kim loại thu được riboflavin (76).

Sơ đồ các giai đoạn tổng hợp như sau:



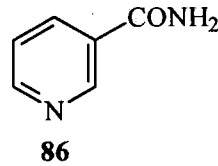
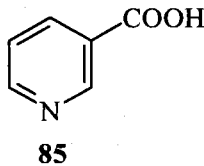
2.2.2.3. Công dụng và dạng bào chế

Vitamin B₂ được hấp thu chủ yếu ở tá tràng. Dùng điều trị các chứng thiếu vitamin B₂ như viêm lưỡi, viêm miệng, chốc mép, nứt môi, ngứa mắt, sợ ánh sáng...

Nhu cầu bình thường với người là 1,2-1,6 mg/ngày. Khi thừa sẽ được bài tiết qua nước tiểu làm nước tiểu có màu vàng. Liều dùng: trẻ em dùng dạng viên nén 5 mg, ngày uống 1-2 viên. Người lớn uống 2-6 viên/ngày.

2.2.3. Vitamin PP (B₃) (Niacin, Niacinamid)

- Tên khoa học: Acid 3-pyridincarboxylic, 3-pyridincarboxamid.
- Công thức:
- Niacin (85).
- Niacinamid (86).



* Ghi chú: một số tài liệu của Nga và Đông Âu xếp vitamin PP là B₅, tài liệu của Mỹ và Tây Âu gọi là vitamin B₃.

2.2.3.1. Đại cương

Vào cuối thế kỷ 19, bệnh *Pellagra* xảy ra ở nhiều nước trên thế giới, đặc biệt là những nước dùng ngô làm thực phẩm chính (Rumani, Thổ Nhĩ Kỳ, Ai Cập và nhiều nước châu Á). Triệu chứng bệnh ban đầu là mệt mỏi, rối loạn tiêu hoá. Sau đó, da tay, da mặt, màng nhầy bị viêm gây mẩn đỏ, đen lại khi ra nắng và tróc vảy. Giai đoạn cuối thần kinh hoảng hốt, đau buốt gan bàn tay, bàn chân, thân thể tiêu mòn, hoá điên và tử vong. Năm 1937, người ta mới phát hiện được tác dụng điều trị bệnh *pellagra* của niacinamid.

Niacin và niacinamid có nhiều trong gan, trứng, sữa, men bia, thịt và rau xanh. Trong ngô thiếu triptophan, cơ thể động vật thiếu nguyên liệu để tạo thành niacinamid, nên những vùng dùng ngô làm thực phẩm chính dễ mắc bệnh này.

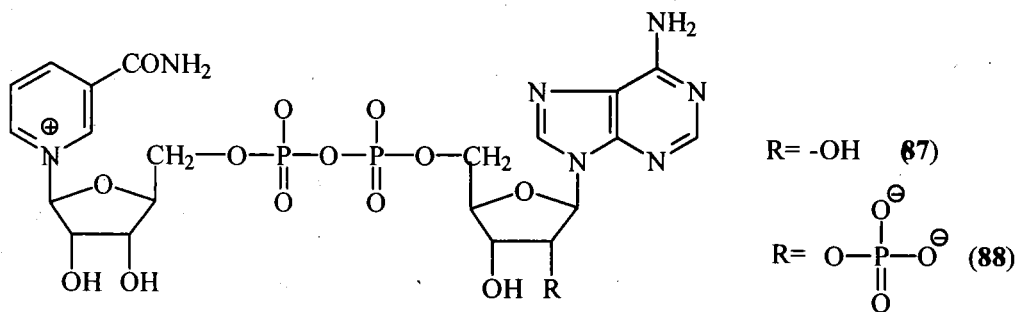
2.2.3.2. Tính chất hoá học và hoạt tính sinh học

- Acid nicotinic là dạng tinh thể hình kim, điểm chảy 236°C, không hút ẩm và bền vững trong không khí. UV_{max} = 263 nm. Ít tan trong nước, dễ tan trong nước sôi, alcol sôi, kiềm và carbonat kiềm. Không tan trong ether.

- Nicotinamid dạng tinh thể hình kim, dễ hút ẩm, điểm chảy 128-131°C. Rất dễ tan trong nước, alcol và glycerol. Không tan trong ether. Đun sôi dung dịch nicotinamid trong nước, nó bị thủy phân giải phóng acid nicotinic và amoniac.

- Trong cơ thể, vitamin PP chuyển thành dạng *Coenzym NAD* (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid) (87) và *NADP* (Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Photphat) (88)

rất cần thiết cho quá trình oxy hoá-khử trong tế bào, cho chuyển hoá glycogen, lipid, acid amin, protein... Ngoài ra, nicotinamid còn hạ *Cholesterol* và *Triglycerid* trong máu, làm giãn mạch ngoại vi có lợi cho hệ tim mạch.

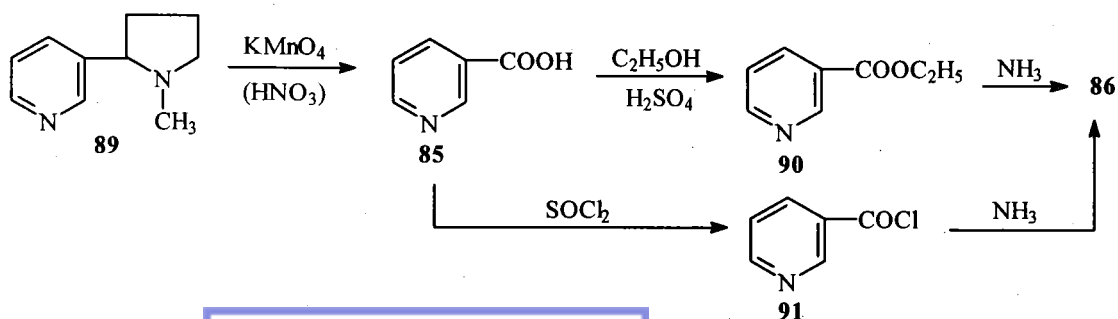


2.2.3.3. Phương pháp tổng hợp

Vitamin PP có thể được tổng hợp từ các nguồn nguyên liệu khác nhau như nicotin, β -pycolin, quinolin... tùy điều kiện từng nước. Sau đây là một số phương pháp thông dụng:

a. Từ nicotin

Nguyên liệu nicotin thu được từ các nhà máy thuốc lá. Vụn lá khô bị loại từ các nhà máy thuốc lá (2-8% nicotin) được ngâm kiệt với nước ở 60°C với tỷ lệ 4,5 L nước/1 kg lá khô. Thêm 1 phần dung dịch NaOH 30% vào 4,5 phần dịch ngâm kiệt và cất. Nicotin cuốn theo hơi nước thu được dung dịch đậm đặc được dùng làm nguyên liệu cho tổng hợp vitamin PP.

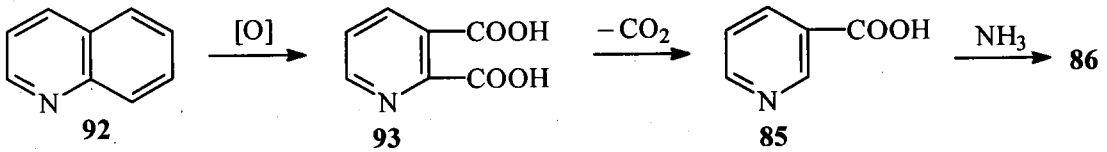


Oxy hoá nicotin (89) bằng KMnO_4 hoặc HNO_3 thu được Niacin (85). Ester hoá niacin trong ethanol, xúc tác acid sulfuric tạo thành dạng ethyl-ester 90. Cuối cùng là tạo niacinamid (86) bằng cách xử lý 90 với amoniac.

Cũng có thể tạo clorid acid của niacin (91) với thionyl-clorid, sau đó amid hoá tạo niacinamid. Con đường này cho hiệu suất cao hơn.

b. Từ quinolin

Sơ đồ phản ứng như sau:

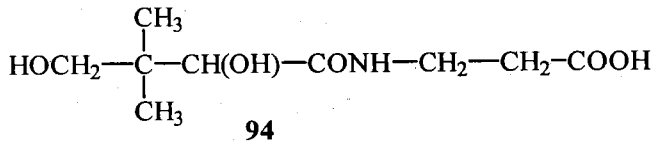


2.2.3.4. Công dụng và dạng bào chế

- Vitamin PP được dùng trong điều trị bệnh *Pellagra*, liều dùng: uống 50 mg/lần, ngày 3 lần; tiêm 25 mg/lần.
- Điều trị tăng lipid máu: 1 g/ngày chia làm 3 lần.
- Dạng dùng: viên nén 25, 50, 250 mg; viên nang 125-500 mg; ống tiêm 100mg/ml.

2.2.4. Acid Pantothenic (Vitamin B₅)

- Tên khoa học: *D*(+) *N*-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl)- β -alanin (94)
- Công thức:



* Ghi chú: một số tài liệu của Nga và Đông Âu gọi *Acid Pantothenic* là vitamin B₃, tài liệu của Mỹ và Tây Âu gọi là vitamin B₅.

2.2.4.1. Đại cương

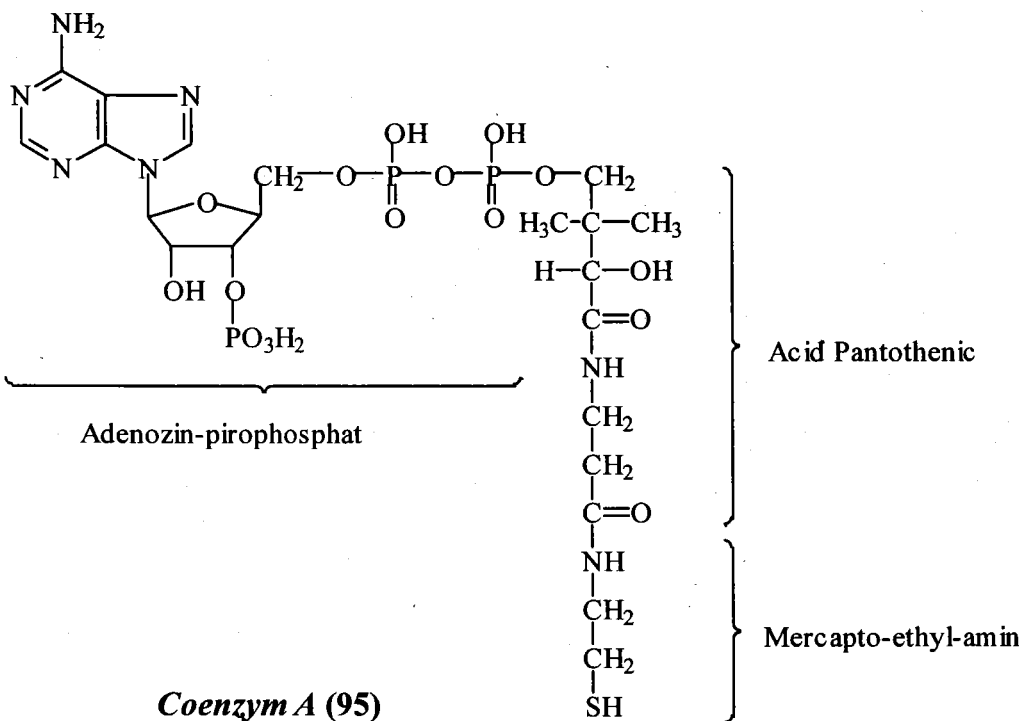
Acid pantothenic có thể gặp trong tế bào của mọi loài, vì thế tên của nó cũng được đặt với ý nghĩa như vậy theo tiếng Hy Lạp: pantos = mọi nơi. Thiếu vitamin B₅ trên động vật các triệu chứng thể hiện cũng rất khác nhau. Ví dụ ở gà gây viêm da giống như thiếu vitamin B₃, ở chuột gây chậm lớn, viêm da, rối loạn hô hấp, tiêu hoá... Acid pantothenic được Williams phân lập và xác định cấu trúc năm 1939, được Stiller tổng hợp năm 1940.

2.2.4.2. Tính chất hoá học và hoạt tính sinh học

Acid pantothenic có hai dạng đồng phân D và L, đồng phân D(+) có tác dụng sinh học còn đồng phân L(-) không có tác dụng. Nó tham gia cấu trúc phân tử *Coenzym A* (95) cùng với mecaptopomethylamin, acid phosphoric và acid adenilic.

Coenzym A cần thiết cho quá trình giải độc cơ thể nhờ phản ứng acetyl hoá, đóng vai trò chuyển giao nhóm acetyl giữa các cơ quan nội tạng. Hoạt hoá các acid béo, tham gia vào quá trình phân huỷ glycogen.



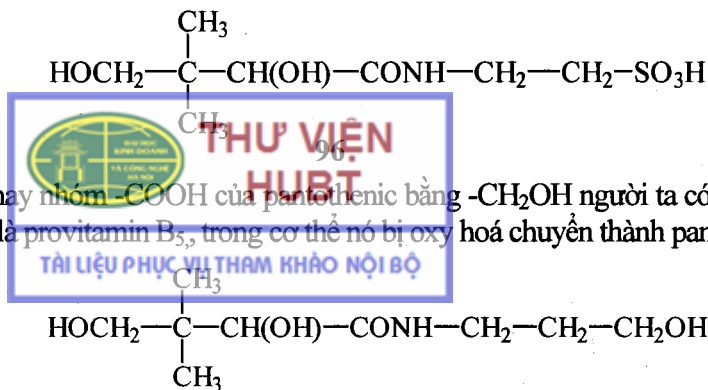


D(+) pantothenic là dạng dầu, rất dễ hút ẩm, dễ bị phân huỷ bởi acid, kiềm, nhiệt. $[\alpha]_D = +37,5^\circ$. Dễ tan trong nước, alcol, dioxan, acid acetic. Không tan trong benzen, cloroform. Trong thực tế acid pantothenic được dùng ở hai dạng: muối Na và muối Ca.

- D(+) pantothenat natri là tinh thể rất dễ hút ẩm. Phải bảo quản trong ampul hàn kín. $[\alpha]_D = +27,1^\circ$.

- D(+) pantothenat calci kết tinh từ methanol dạng tinh thể hình kim, dễ hút ẩm. Chảy và phân huỷ ở $195-196^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D = +28,2^\circ$. Tan trong nước, glycerol, tan nhẹ trong alcol, aceton. Được sử dụng với các biệt dược Calpanate, Pantholin.

- Trong phân tử pantothenic, nếu thay alanin bằng taurin người ta thu được pantoyltaurin (96) là chất đối kháng vitamin B₅. Pantoyltaurin còn có tác dụng ngăn cản sự lan truyền của *Streptococcus* và *Pneumococcus*:



- Nếu thay nhóm -COOH của pantothenic bằng -CH₂OH người ta có hợp chất Panthenol (97). Panthenol là provitamin B₅, trong cơ thể nó bị oxy hoá chuyển thành pantothenic.

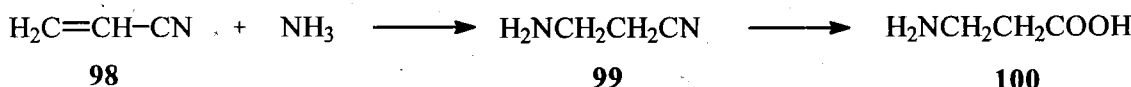
- Panthenol được dùng nhiều trong Y học và Mỹ phẩm. Là chất lỏng trong suốt, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, alcol, tan nhẹ trong ether. Đồng phân D (*Dexpanthenol*) và hỗn hợp racemic đều dễ hút ẩm nên được dùng làm chất làm ẩm cho da trong mỹ phẩm.

2.2.4.3. Phương pháp tổng hợp

Vitamin B₅ có nhiều trong ngũ cốc, lòng đỏ trứng, gan, men bia, rau xanh... tuy nhiên việc chiết nó từ nguyên liệu thiên nhiên rất khó vì nó dễ bị thủy phân. Trong công nghiệp nó được sản xuất chủ yếu bằng con đường hoá học.

Quá trình tổng hợp gồm 3 giai đoạn:

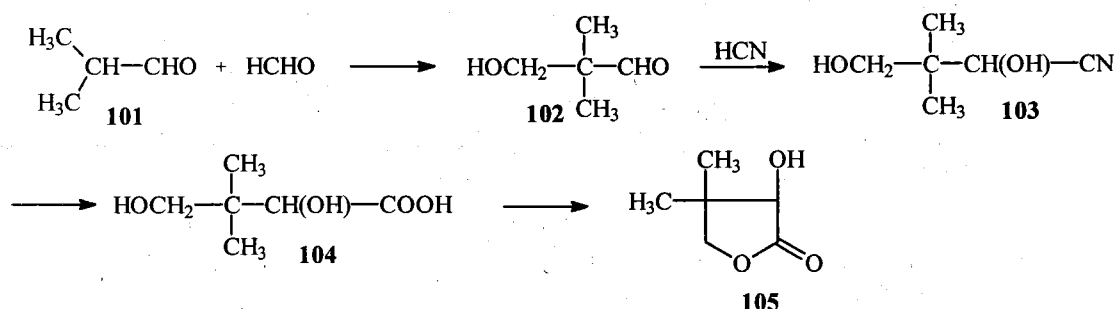
a. Tổng hợp β -alanin (100)



Cộng hợp acrylonitril (98) với amoniac tạo thành β -nitril-ethylamin (99). Thủy phân 99 thu được alanin (100). Cần chú ý tới tỷ lệ mol và xúc tác (amoni-carbonat) để thu được amin bậc nhất trong phản ứng cộng hợp đầu tiên.

b. Tổng hợp panto-lacton (105)

Ngưng tụ izobutyraldehyd (101) với formaldehyd thu được dẫn chất hydroxy-aldehyd 102. Cộng hợp aldehyd 102 với HCN sau đó thủy phân thu được pantolacton 105.

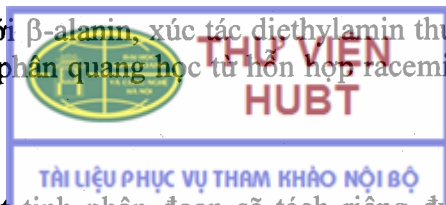


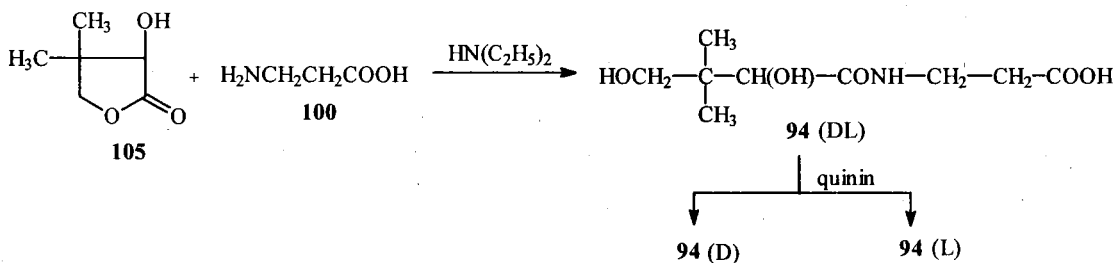
c. Ngưng tụ tạo acid pantothenic (94) và tách các đồng phân quang học

Pantolacton (105) được ngưng tụ với β -alanin, xúc tác diethylamin thu được acid pantothenic racemic. Việc tách các đồng phân quang học từ hỗn hợp racemic có thể sử dụng phương pháp hoá học hoặc sinh học:

- Phương pháp hóa học:

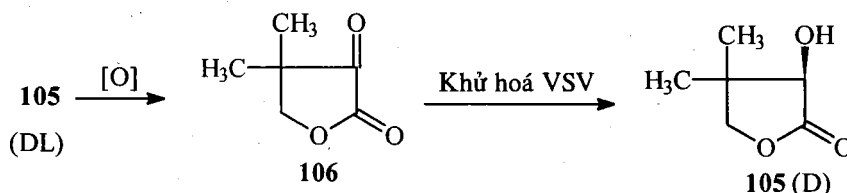
Tạo muối với quinin sau đó để kết tinh phân đoạn sẽ tách riêng được hai đôi quang dưới dạng muối với quinin. Lọc riêng từng muối và thủy phân thu được các đôi quang pantothenic riêng biệt.





– Phương pháp sinh học:

Oxy hoá pantolacton (105) thành ceto-pantolacton (106). Khử hoá lập thể 106 thành D-pantolacton nhờ các chủng vi sinh vật *Rhodotorula*, *Candida* hoặc *Aspergillus niger*. D-Pantolacton thu được sau đó được ngưng tụ với β-alanin.



2.2.4.4. Công dụng và dạng bào chế

– Vitamin B₅ có tác dụng giải độc khi nồng độ thyroxin quá cao, tái tạo sắc tố cho lông, tóc. Được dùng điều trị suy gan, viêm gan, viêm đường hô hấp, viêm ruột, dạ dày cấp và mãn tính.. Dùng điều trị các bệnh về da, chống rụng tóc, chống bạc màu tóc. Liều thường dùng: 50-100 mg/ngày.

Dạng dùng: viên nén 25, 100 mg pantothenat Ca. Dạng tiêm 0,5 g/ml. Dạng thuốc mỡ, kem chống herpes, chứa bông.

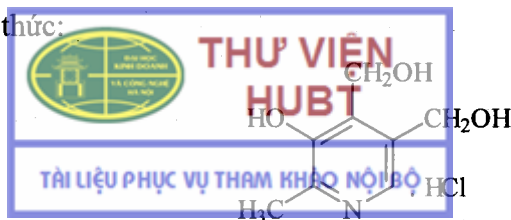
– Dexpanthenol dùng dạng viên nén 100mg, tiêm 0,5 g/2ml. Dạng thuốc xịt chữa bỏng, loét do chiếu xạ. Nó cần thiết cho sự phát triển của biểu bì.

2.2.5. Vitamin B₆ (Pyridoxin)

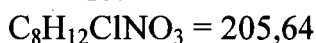
– Biệt dược: Bonasanit, Hexabetalin, Hexavibex, Pyridipca, Pyridox, Benadon, Hexermin, Hexobion.

– Tên khoa học: 4,5-dihydroxymethyl-3-hydroxy-2-methyl-pyridin (107).

– Công thức:



107

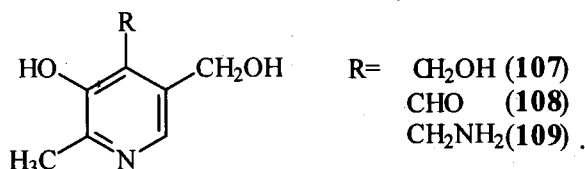


2.2.5.1. Đại cương

Khi thiếu vitamin B₆, cơ thể sẽ xuất hiện các triệu chứng như tổn thương niêm mạc miệng, viêm miệng, viêm lưỡi, viêm da, bong tróc da đầu, cổ, lưng, thiếu máu, rối loạn thần kinh, xơ cứng mạch, co giật... Các triệu chứng này gần giống với các triệu chứng của bệnh *Pellagra*, nhưng niacinamid không chữa khỏi.

Phải mất một thời gian khá dài con người mới phát hiện ra vitamin B₆ là hợp chất có thể điều trị được các triệu chứng trên. Tên gọi ban đầu là *Adermin* do trong phân tử của nó có 3 thành phần alcol, aldehyd và amin. Vitamin B₆ có nhiều trong men bia, gan và các loại ngũ cốc. Nó được chiết dưới dạng tinh khiết năm 1938, được xác định cấu trúc và tổng hợp toàn phần vào năm 1939.

Vitamin B₆ là các dẫn xuất của hydroxy-pyridin, bao gồm: pyridoxin (107), pyridoxal (108) và pyridoxamin (109). Công thức của chúng như sau:



Cả ba dẫn chất trên có tác dụng sinh học gần giống nhau, vì trong cơ thể chúng đều chuyển thành pyridoxal phosphat. Hợp chất này tạo *Coenzym* với triptophan và tham gia vào các quá trình sinh học.

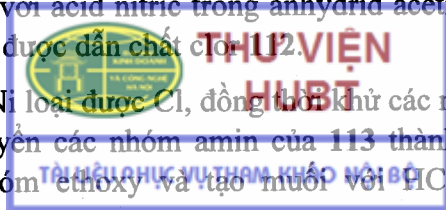
Pyridoxin.HCl là dạng tinh thể hình phiến mỏng, chảy và phân huỷ ở 205-212°C (dạng base: 160°C). UV max = 290 nm (trong HCl 0,1 N). Tan tốt trong nước, tan ít hơn trong alcol, aceton. Không tan trong ether, cloroform.

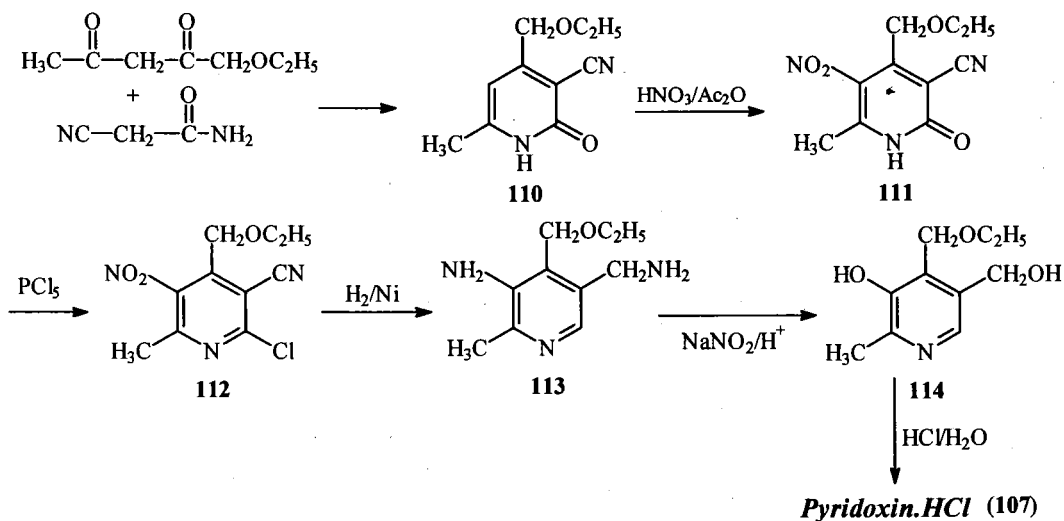
2.2.5.2. Phương pháp tổng hợp

Pyridoxin sử dụng trên thị trường hiện nay chủ yếu được sản xuất bằng con đường tổng hợp hoá học. Trong công nghiệp, người ta sử dụng phương pháp tổng hợp của Harris và Koller (1963). Quá trình được thực hiện như sau:

Ngưng tụ ethoxy-acetylaceton với cyano-acetamid thu được 3-cyano-4-ethoxy-6-methyl-2-pyridon (110). Nitro hoá 110 với acid nitric trong anhydrid acetic thu được dẫn chất nitro 111. Xử lí 111 với PCl₅ thu được dẫn chất clo 112.

Khử hoá 112 bằng khí H₂, xúc tác Ni loại được Cl, đồng thời khử các nhóm -NO₂ và -CN thành các amin tương ứng. Chuyển các nhóm amin của 113 thành -OH qua trung gian diazo, sau đó thủy phân nhóm ethoxy và tạo muối với HCl thu được pyridoxin.HCl (107).





2.2.5.3. Công dụng và dạng dùng

Vitamin B₆ tham gia vào quá trình chuyển đổi glucid và acid amin. Được dùng điều trị đau cơ, viêm dây thần kinh, bệnh *Parkinson*, thiếu máu, viêm da.

Liều dùng: 50-150 mg/ngày.

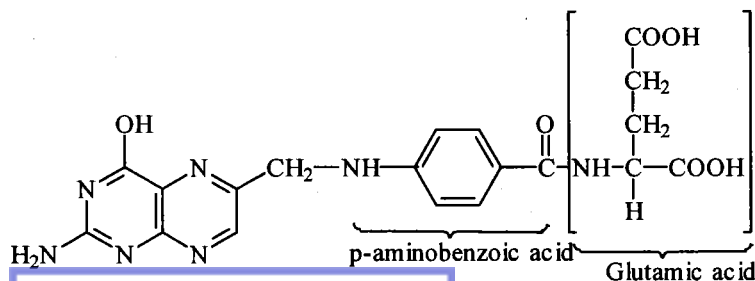
Dạng dùng: viên nén 5-25mg; dung dịch tiêm 5-10mg.

2.2.6. Acid Folic (Vitamin B₉)

– Biệt dược: Folacin, Foldine, Foliamin, Folsan, Folvite...

– Tên khoa học: *N*-[*p*-[[*(2-amino-4-hydroxy-6-pteridinyl)-methyl*]-amino]-benzoyl]-glutamic acid (115).

– Công thức:



THƯ VIỆN HUBT 115

Pterotic acid

$C_{19}H_{19}N_7O_6 = 441,4$

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

2.2.6.1. Đại cương

Acid folic được nhiều nhà nghiên cứu chiết từ nhiều nguồn thực phẩm khác nhau. Thời gian đầu do chưa biết cấu trúc phân tử, nên mỗi tác giả đặt cho hợp chất này một

tên khác nhau như: vitamin M, vitamin L₁, vitamin B_c... Năm 1948, người ta mới tổng hợp được acid folic. Đây là một vitamin không thể thiếu được đối với sự phát triển của vi sinh vật và động vật.

Acid folic có trong rau xanh, ngoài ra còn có với lượng đáng kể trong thận, gan, nấm men. Thiếu acid folic gây ra những rối loạn nghiêm trọng ở hệ tạo máu, gây viêm loét lưỡi, rối loạn tiêu hoá... Nó đóng vai trò quan trọng với quá trình oxy hoá-khử của tổ chức và là nhân tố rất quan trọng với sự phát triển của bào thai.

Cấu trúc của acid folic (Pteroylglutamic) gồm 3 phần:

- Pteridin.
- Acid para-aminobenzoic.
- Acid glutamic.

Pteridin kết hợp với para-aminobenzoic tạo thành acid pteric. Năm 1942, Angier chứng minh được rằng hợp phần glutamic trong phân tử acid folic có thể thay đổi. Ngoài Pteroyl-glutamic, còn gặp các phân tử có cấu trúc khác như Pteroyl-triglutamic Pteroyl-heptaglutamic.

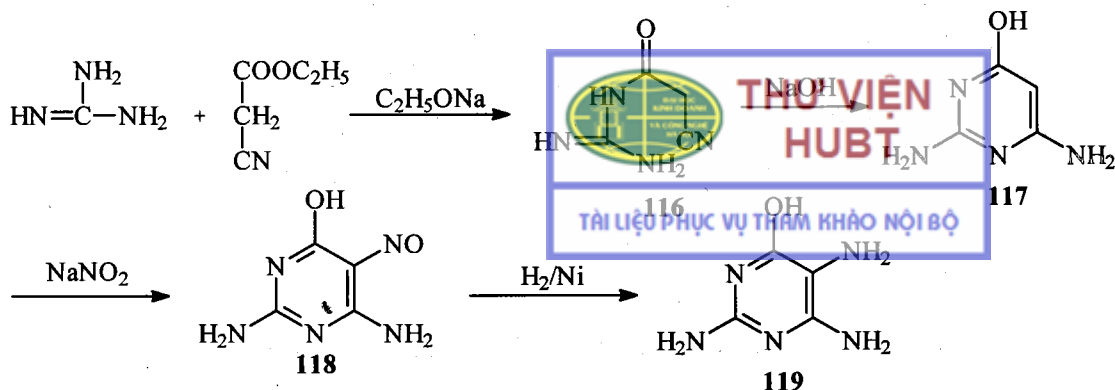
Các dẫn chất formyl hoá của acid formic (N⁵, N¹⁰) là dạng hoạt động của acid folic, được gọi là *Coenzym F*. Nó tham gia vào quá trình tổng hợp thymin, methionin, cholin, serin, histidin, adenin và guanin là nguyên liệu tổng hợp acid nucleic liên quan đến bệnh giảm bạch cầu, tiểu cầu, thiếu máu.

Khi thay nhóm -OH ở C₄ trên nhân pteridin bằng -NH₂, người ta thu được các kháng vitamin. Từ đó đã tổng hợp được các thuốc chống ung thư bạch cầu như *Aminopterin*, *Methotrexat*.

Acid folic là dạng tinh thể vàng cam, dễ bị phân huỷ bởi acid, nhiệt độ, ánh sáng. $[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$ (c = 0,5/NaOH 0,1 N). Rất ít tan trong nước, tan trong kiềm, tan ít trong methanol, tan khá hơn trong ethanol, butanol. Không tan trong acetone, cloroform, ether, benzen. UV max(pH 13) = 256, 283, 368 nm.

2.2.6.2. Phương pháp tổng hợp

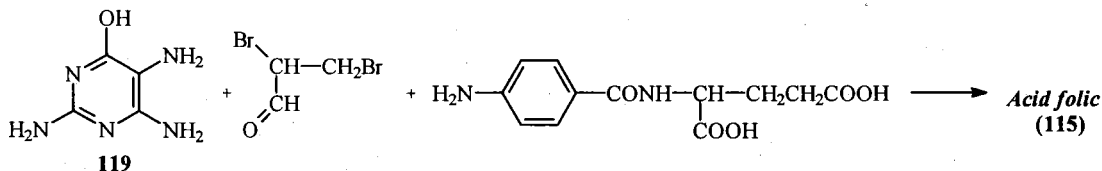
a. Tổng hợp 2,4,5-triamino-6-hydroxy-pyrimidin (119)



Ngưng tụ guanidin với ethyl-cyanacetat trong ethanol, xúc tác natri-ethylat thu được amid **116**. Đun **116** trong dung dịch NaOH thu được 2,4-diamino-6-hydroxy-pyrimidin (**117**). Nitrozo hoá **117** thu được dẫn chất nitrozo **118**, Khử hoá **118** bằng khí hydro, xúc tác Ni thu được triamin **119**.

b. Ngưng tụ tạo acid folic

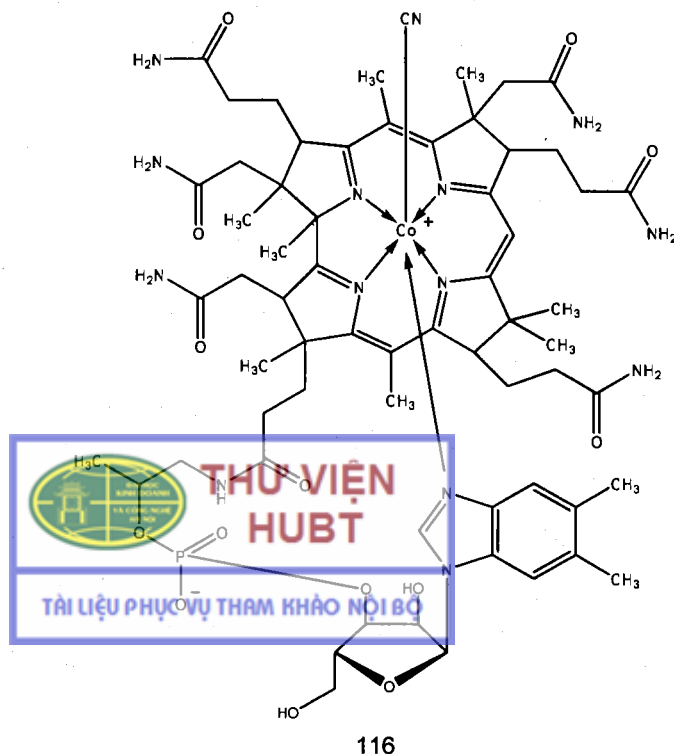
Phản ứng ngưng tụ **119** với aldehyd 2,3-dibrom-propionic và *p*-aminobenzoyl-glutamic được thực hiện trong môi trường nước, xúc tác NaOH thu được acid folic (**115**):



2.2.6.3. Công dụng và dạng bào chế

- Phòng và điều trị thiếu máu: uống 0,1 mg/ngày trong 10 ngày hoặc tiêm 50 µg/ngày. Người mang thai, cho con bú dùng liều cao hơn.
- Thuốc cần được bổ sung cho người đang điều trị bằng methotrexat, điều trị động kinh bằng hydantoin, đang uống thuốc chống sốt rét hay chống lao.
- Dạng bào chế: viên nén 0,1; 0,4; 0,8 mg, 1 mg; 5 mg. Ống tiêm 5 mg/ml.

2.2.7. Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin)



- Biệt dược: Anacobin, Cytobion, Dodex, Fresmin, Macrabin, Redisol, Vibalt...
- Tên khoa học: 5,6-dimethyl-1-a-D-ribofuranosylbenzimidazolyl cobamid (116)

2.2.7.1. Đại cương

Năm 1926 người ta đã phát hiện ra dịch chiết gan điều trị được bệnh thiếu máu ác tính. Năm 1948, Ricker chiết được vitamin B₁₂ dạng tinh thể từ gan của động vật có vú. Năm 1954, Hodgkin đã xác định được cấu trúc phân tử của vitamin B₁₂. Việc tổng hợp toàn phần vitamin B₁₂ được thực hiện bởi Woodward vào năm 1973.

Vitamin B₁₂ là sản phẩm do vi sinh vật tạo ra. Nó được sản xuất bằng con đường lên men một số chủng vi sinh vật như *Streptomyces griseus*, *Pseudomonas denitrificans*. Ngoài ra, nó còn có trong lòng đỏ trứng, thận sữa... Vitamin B₁₂ không có trong thực vật. Ở người và động vật, vitamin B₁₂ được hệ vi sinh vật sinh ra ở ruột già, vì vậy nó không được hấp thu vào máu mà thải ra ngoài theo phân. Nước thải của hệ thống cống rãnh có chứa một lượng nhỏ vitamin B₁₂ và người ta đã từng dùng làm nguyên liệu để chiết lấy vitamin này.

2.2.7.2. Cấu trúc hoá học và hoạt tính sinh học

Cấu trúc hoá học của vitamin B₁₂ gồm nhân corin và phần nucleotid. Các thành phần cấu tạo nên cobalamin bao gồm:

- Cobryamid: Corin (tetrapirrol) + Coban.
- Cobamid: Corin + Coban + Phosphat ribosyl.
- Cobalamin: Corin + Coban + Phosphat ribosyl + 5,6-dimethyl-benzimidazol (trừ CN).

Nucleosid là phần gồm 5,6-dimethyl-benzimidazol + Ribofuranose.

Nucleotid là phần gồm 5,6-dimethyl-benzimidazol + Ribofuranose + phosphoric ester.

Vitamin B₁₂ là dạng tinh thể màu đỏ tối, dễ hút ẩm. Để ngoài không khí hút 12 % ẩm. Dạng hydrat khá bền. Hoá đen ở 210-220°C, trên 300°C không cháy. $[\alpha]_D = -59^\circ$, UV max = 278, 361, 550 nm. Độ tan: 1g tan trong 80ml nước. Dung dịch trong nước bền vững ở pH=4,5. Tan trong ethanol, không tan trong ether, aceton, cloroform.

Vitamin B₁₂ xúc tác cho nhiều phản ứng sinh học quan trọng trong cơ thể: biến đổi acid glutamic thành methylaspartic, acid succinic thành methyl-malonic. Thiếu vitamin B₁₂ hệ thống tạo hồng cầu bị suy giảm, gây ra bệnh thiếu máu, cơ thể suy nhược.

2.2.7.3. Phương pháp sản xuất

Vitamin B₁₂ có thể thu được từ nhiều nguồn nguyên liệu khác nhau như chiết từ bùn cống, chiết từ nước thải của công nghiệp kháng sinh. Hiện nay, nó chủ yếu được sản xuất bằng con đường lên men chủng vi sinh vật *Propionibacterium shermanii*.



2.2.7.4. Công dụng và dạng dùng

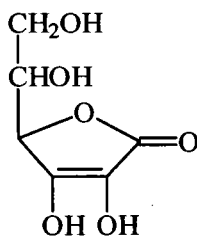
Vitamin B₁₂ có tác dụng điều trị các rối loạn hệ tạo máu (giống acid folic) và các rối loạn về thần kinh. Được dùng trong các trường hợp thiếu máu, suy dinh dưỡng, đau dây thần kinh. Liều dùng: tiêm 100-300 µg x 3 lần/tuần. Liều duy trì 150 µg/tuần. Dùng đường uống với liều 1 mg/lần.

Chế phẩm hydroxycobalamin tác dụng kéo dài nên dùng khá thuận lợi.

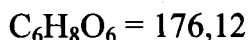
Dạng dùng: thuốc tiêm 100, 300, 500, 1000, 5000 µg/ml, tiêm bắp hoặc truyền dịch. Viên methylcoban 100 µg B₁₂, viên 3B: 250 mg B₁ + 125 mg B₆ + 1000 µg B₁₂.

2.2.8. Vitamin C (acid L-Ascorbic)

- Biệt dược: Ascorbicap, Ascorbicin, Ascorvit, Cebion, Celin, Laroscorbine...
- Tên khoa học: *L-threo-hex-2-enonic acid ó-lacton (117)*:
- Công thức:



117



2.2.8.1. Đại cương

Năm 1853, Lind dùng nước chiết từ quả chanh, cam đã điều trị được bệnh scorbut. Bệnh thường gặp với các thủy thủ đi biển dài ngày với các triệu chứng như: chảy máu lợi, chân răng tím bầm, chảy mù, răng long, sưng khớp, chảy máu dưới da, niêm mạc ruột, đi tiêu ra máu dẫn đến thiếu máu nặng và tử vong. Bệnh còn phát triển ở vùng trung Âu, đặc biệt với các cư dân sống ở các vùng đất khô vào mùa đông và mùa xuân.

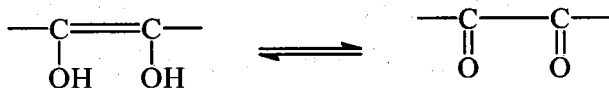
Năm 1928, Szent Gyorgyi đã chiết được vitamin C từ quả ớt ngọt, đặt tên là acid Hexuronic, sau đổi là acid Ascorbic. Vitamin C được tổng hợp bởi Reichstein vào năm 1933.

2.2.8.2. Tính chất hoá học và hoạt tính sinh học

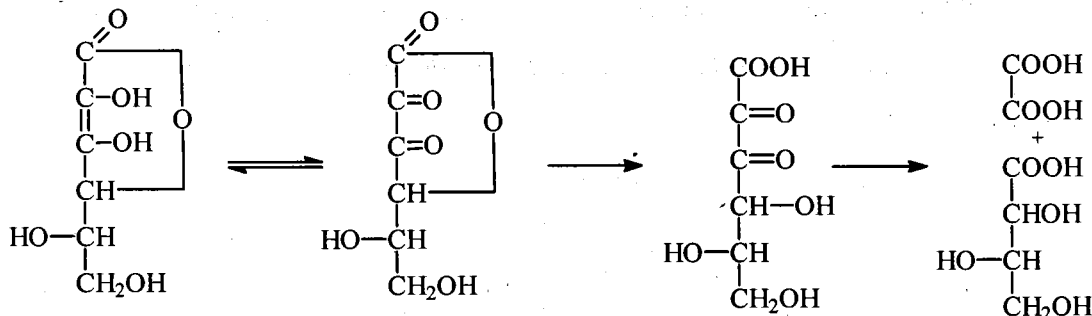
Vitamin C là tinh thể màu trắng, hình kim hoặc phiến, vị chua. Điểm chảy 190-192°C. $[\alpha]_D^{25} = +20,5$ - $+21,5$ (c = 1 trong H₂O); $[\alpha]_D^{23} = +48^\circ$ (c = 1 trong methanol). Dung dịch trong nước có pH thay đổi theo nồng độ: pH = 3 (5 mg/ml); pH = 2 (50 mg/ml). Khi bị âm hoặc chưa tinh khiết, dễ bị oxy hoá ngoài không khí chuyển thành màu vàng, bền khi tinh khiết và sấy khô. Độ tan: 1g tan trong 3 ml nước, 30 ml alcol, 50 ml alcol

tuyệt đối, 100 ml glycerol. Không tan trong ether, cloroform, benzen, petroleum ether, dầu, mỡ. Vitamin C là chất khử mạnh. Nó khử dung dịch Fehling, bạc nitrat, KMnO_4 , làm mất màu iod.

Hoá tính quan trọng nhất của vitamin C do hệ "en-diol" gây ra. Dạng enol mang tính acid, được tăng cường nhờ nhóm ceton liên hợp. Nó dễ dàng bị oxy hoá thành diceton:



Khi bị oxy hoá, vitamin C chuyển thành acid dehydroascobic, sau đó mở vòng lacton thành acid 2,3-diceto-L-gulonic, cuối cùng thành acid oxalic và treonic:



Trong môi trường acid, khi đun nóng, vitamin C biến thành furfurool làm vitamin C bị vàng và tăng độc tính.

Vitamin C tham gia vào hoạt động của nhiều hệ *enzym* của cơ thể (dehydrogenase, peroxydase, catalase). Tham gia nhiều phản ứng oxy hoá-khử quan trọng trong cơ thể. Phối hợp tác dụng với các vitamin A, E, selen chống gốc tự do, chống lão hoá. Thiếu vitamin C gây ra các rối loạn quá trình tạo răng, xương, collagen.

2.2.8.3. Phương pháp tổng hợp Vitamin C

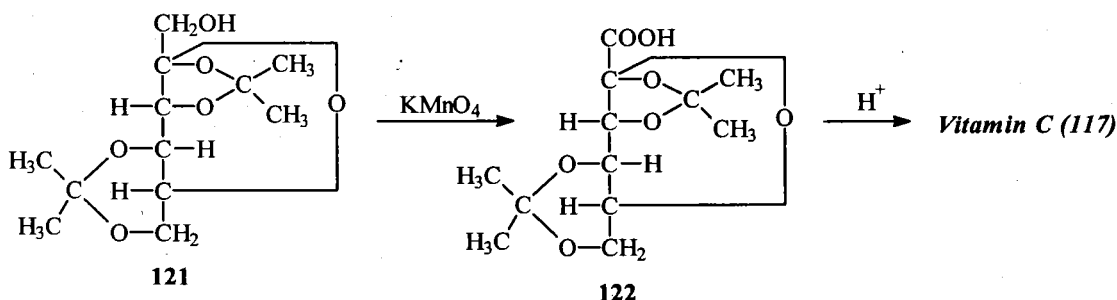
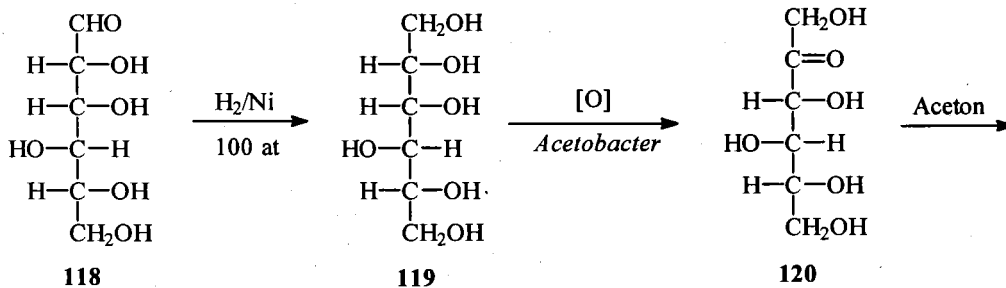
Vitamin C được Reinschtein tổng hợp từ glucose năm 1934. Nguyên tắc của quá trình tổng hợp này như sau:

Hydro hoá D-glucose (118) xúc tác Ni-Raney tạo thành D-sorbit (119). Oxy hoá D-sorbit (119) bằng chủng vi sinh vật *Acetobacter* thu được D-sorbose (120). Bảo vệ các nhóm alcol của 120 bằng cách tạo hợp chất acetonid. Sau đó oxy hoá với KMnO_4 thu được diaceton-2-ceto-L-gulonic (122). Cuối cùng là thủy phân và enol hoá 122 bằng cách xử lí với HCl thu được vitamin C.

Hiện nay đã có nhiều cải tiến trong công nghệ sản xuất vitamin C, nhờ đó giá thành vitamin C trên thị trường đã rẻ đi rất nhiều. Việc cải tiến đã đạt được kết quả trên các hướng sau:

- Oxy hoá trực tiếp glucose đến acid 2-ceto-gulonic bằng vi sinh vật. Phương pháp này không cần bảo vệ các nhóm alcol qua các trung gian acetonid. Hãng Takeda (Nhật) đã thành công khi dùng *Pseudomonas sp.* oxy hoá dung dịch glucose đến acid 2-ceto-gulonic với hiệu suất tốt.

- Bằng phương pháp lên men, biến đổi trực tiếp glucose thành vitamin C.



2.2.8.4. Công dụng và dạng bào chế

Vitamin C có tác dụng:

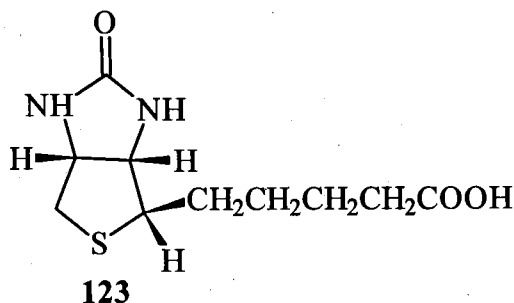
- Phòng và điều trị bệnh scorbut.
- Giúp chuyển hoá glucid, acid amin, tạo collagen, sụn.
- Giúp cơ thể tăng sức đề kháng, chống nhiễm khuẩn.
- Chống gốc tự do, chống oxy hóa, chống lão hoá.
- Liều dùng: 100 mg, 500 mg, 1000 mg/lần.
- Dạng dùng: viên nén 100 mg, 500 mg, viên sủi 1g; ống tiêm 100 mg, 500 mg, 1000 mg.

2.2.9. Biotin (vitamin H)

- Biệt dược: Biodermatin, Bioepiderm, Bios II, Injacom, Mumil.
- Tên khoa học: acid Hexahydro-2-oxo-1H-thieno[3,4-d]imidazole-4-pentanoic (123)



- Công thức:



2.2.9.1. Đại cương

Biotin được biết đến từ 1901 như một tác nhân cần thiết cho sự phát triển của sự sống. Thiếu biotin, gây tăng tiết bã nhờn qua da, làm dị ứng da, tạo trứng cá và gây viêm da. Ngoài ra, còn gây viêm lưỡi, đau cơ, mệt mỏi, chán ăn. Biotin có trong hoa quả, gan, thận, trứng, sữa.

Biotin được Kogi chiết từ lòng đỏ trứng năm 1936, Gyorgy chiết được từ gan năm 1939. Cấu trúc được Vigneaud xác định năm 1942 và được Harris tổng hợp lần đầu tiên năm 1945.

Biotin là tinh thể mảnh, dài. Điểm chảy 232-233°C. $[\alpha]_D = +91^\circ$ ($c = 1$ trong NaOH 0,1 N). Tan trong nước, không tan trong ether và dung môi hữu cơ. Dạng tinh khiết bền vững ngoài không khí. Dung dịch biotin trong môi trường trung tính hay acid nhẹ khá bền, có thể tiệt trùng bằng nhiệt. Dung dịch trong kiềm kém bền.

Biotin đóng vai trò quan trọng trong quá trình trao đổi chất của cơ thể, là vitamin cần thiết cho hoạt động của các Enzym chuyển vận các nhóm carboxyl và CO₂. Tham gia vào các quá trình decarboxyl hoá acid oxalic, deamin hoá và chuyển vị amin trong quá trình biến đổi các acid amin, tạo nhóm carboxyl trong tổng hợp Citrullin.

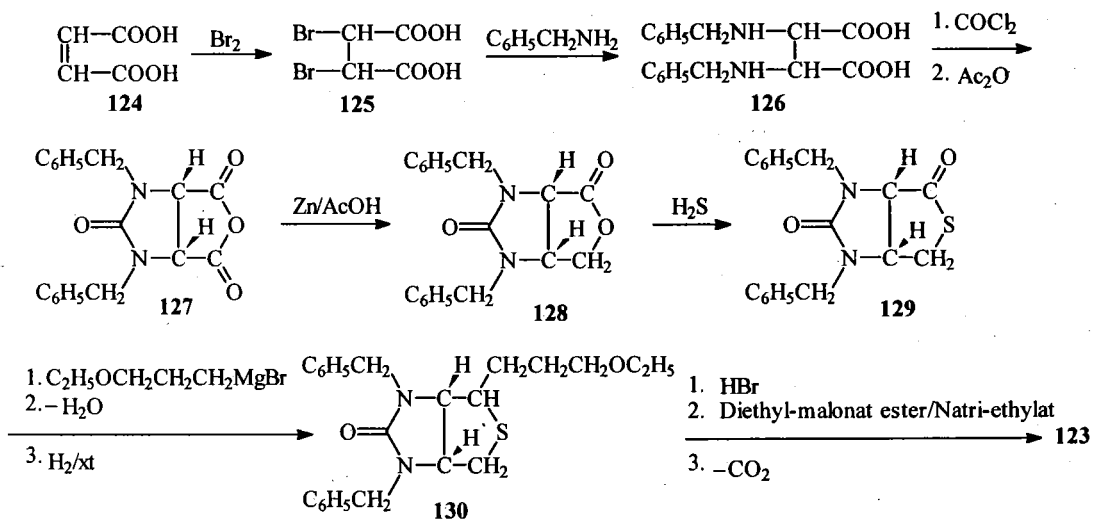
Trong cơ thể người, hệ vi sinh vật đường ruột tự tổng hợp được biotin, vì vậy lượng biotin cần thiết hàng ngày đối với mỗi người là khó xác định.

2.2.9.2. Phương pháp tổng hợp

Phương pháp tổng hợp sau đây được thực hiện tại hãng dược phẩm Hoffman-La-Roche:

Brom hoá acid fumaric (124) bằng Br₂ thu được mezo-dibrom-tartric (125). Phản ứng của dẫn chất brom 125 với benzylamin tạo thành mezo-bis-benzyl-amino-tartric (126). Đóng vòng 126 với photgen, sau đó tạo anhydrid nội với anhydrid acetic, thu được 127.

Khử hoá với kẽm trong acid acetic thu được dẫn chất furan 128. Phản ứng của 128 với H₂S trong môi trường acid thu được thiolacton 129. Ngưng tụ 129 với 3-ethoxy-propyl-magnesium-bromid, thủy phân và loại nước, sau đó hydro hoá thu được 130. Đun 130 với HBr, ngưng tụ dẫn chất brom thu được với diethyl malonat. Cuối cùng thủy phân và decarboxyl hoá thu được biotin (123).



2.2.9.3. Công dụng và dạng bào chế

Biotin có tác dụng điều hoà chuyển hoá glucid và lipid ở da. Được dùng trong các trường hợp tăng tiết bã nhờn, rụng tóc do thiếu hụt biotin. Liều 1-2 viên 5 mg/ngày, dùng trong 2 tháng. Với các chỉ định khác: người lớn 30-100 µg/ngày, trẻ em 20-30 µg/ngày.

Dạng dùng: viên nén 5 mg, ống tiêm 1 ml chứa 5 mg.



THUỐC KHÁNG VIRUS

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được một số nét đại cương về virus và cách phân loại các virus.
2. Trình bày được tên khoa học, công dụng và phương pháp tổng hợp các thuốc kháng virus nhóm nucleosid, nhóm guanin, nhóm adamantan và các nhóm khác.

1. ĐẠI CƯƠNG

Virus là dạng sống đơn giản nhất, gồm một lõi acid nucleic có 1 hoặc 2 chuỗi AND hoặc ARN và được bao bọc bởi một vỏ protein hay capsid. Chúng bắt buộc phải sống kí sinh trên tế bào vật chủ. Sự sao chép của chúng phụ thuộc chủ yếu vào các quá trình sinh tổng hợp của tế bào vật chủ.

Phân loại virus:

– Loại ADN: gồm có các loại poxvirus (gây bệnh đậu mùa), herpesvirus (gây thủy đậu, herpes, zona), adenovirus (gây viêm kết mạc, viêm họng), hepadnavirus (gây viêm gan B) và papillomavirus (mụn cơm).

– Loại ARN: gồm rubellavirus (gây bệnh sởi Đức), rhabdovirus (bệnh dại), picornavirus (bệnh bại liệt, viêm màng não, cảm lạnh), arenavirus (viêm màng não, sốt Lassa), arbovirus (sốt vàng), orthomyxovirus (cúm), paramyxovirus (sởi, quai bị), H5N1 (cúm gà).

2. CÁC THUỐC KHÁNG VIRUS

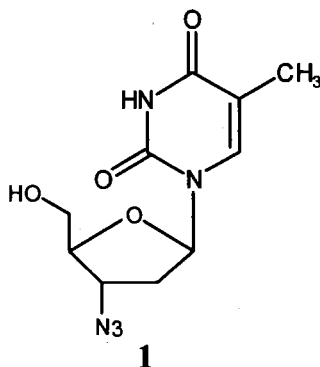
Đề đối phó với căn bệnh do virus gây ra ngày một phát triển, rất nhiều hợp chất và nhóm các hợp chất đã được đưa vào thử nghiệm nhằm ngăn cản sự lây lan của căn bệnh này. Tuy nhiên, cho đến nay kết quả thu được còn rất hạn chế, phần vì độ độc tính của thuốc, phần vì do hiệu lực tác dụng chưa đạt mong muốn.

2.1. Các dẫn chất kiểu nucleosid

2.1.1. Zidovudin (1)

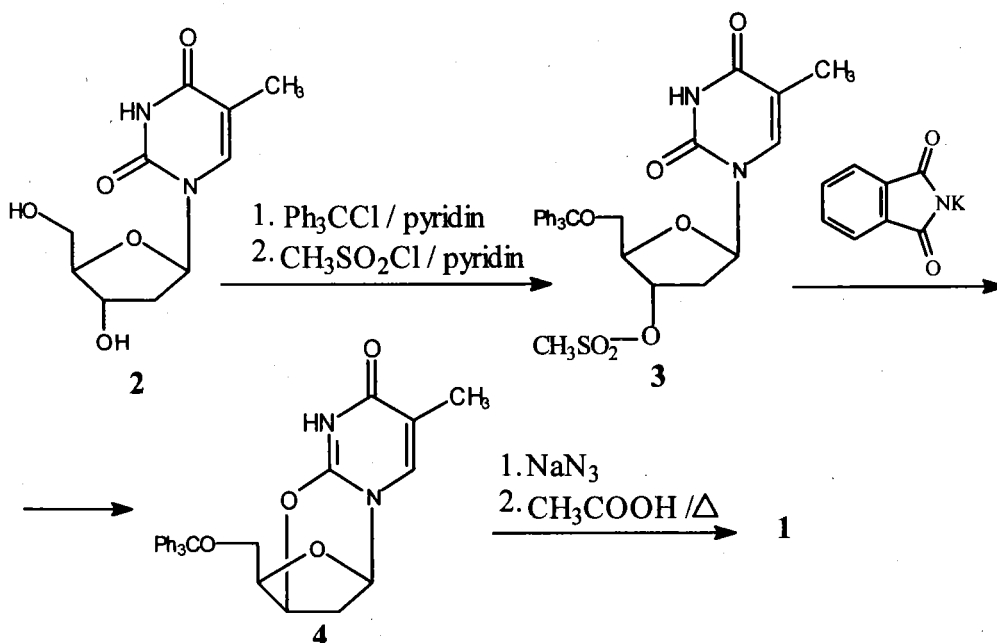
- Biệt dược: Retrovir, Zidovir,
- Tên khoa học: 3'-Azido-3'-deoxythymidin

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy: 120-122°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng chống HIV mạnh. Được dùng để điều trị bệnh AIDS và một số bệnh do các virus khác. Liều dùng: người lớn 300mg x 2 lần/ngày. Trẻ em trên 3 tháng tuổi 150mg x 2 lần/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

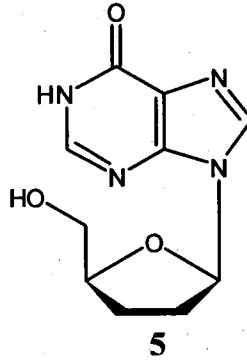


Zidovudin (1) được tổng hợp từ thymidin (2). Đầu tiên là bảo vệ các nhóm -OH của thymidin (2) bằng các phản ứng với triphenylmethyl clorid và methylsulfonyl clorid, xúc tác pyridin. Hợp chất 3 thu được được xử lý với kali phthalimid tạo thành 2',3'-anhydrothymidin 4. Cho 4 phản ứng với natri azid, sau đó thủy phân loại nhóm bảo vệ triphenylmethyl bằng acid acetic thu được zidovudin (1).

2.1.2. Didanosin (5)

- Biệt dược: Videx

- Tên khoa học: 2',3'-Dideoxyinosin
- Công thức:

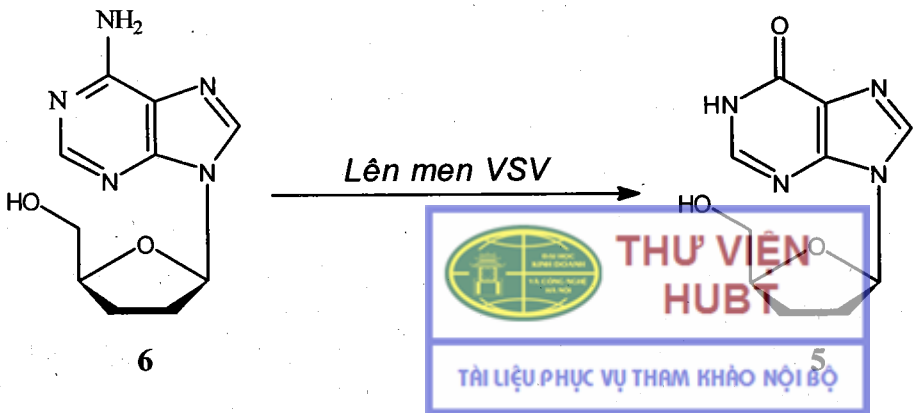


- Tính chất: bột kết tinh trắng, ít tan trong ethylacetat, aceton, ethanol, cloroform, rất tan trong DMF, DMSO. Nhiệt độ nóng chảy: 160-163°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng invitro sự sao chép của virus HIV trong môi trường nuôi cấy tế bào. Được dùng điều trị nhiễm HIV và các trường hợp đã phát triển thành AIDS, kể cả trường hợp đã kháng zidovudin. Liều dùng; người lớn 100-200mg/lần, 2 lần/ngày. Trẻ em 200mg/m² bề mặt cơ thể/ngày. Dạng dùng: viên nhai 25mg, 50mg, 100mg, 150mg. Bột pha dung dịch uống 100mg, 250mg.

- Phương pháp sản xuất:

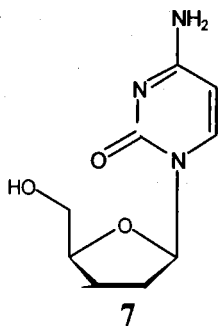
Didanosin được sản xuất từ 2',3'-Dideoxyadenosin (6) bằng phương pháp lên men một số chủng vi sinh vật như: *Acinetobacter Iwoffii*, *Sarcina albida*, *Achromobacter candidans*... Quá trình lên men được thực hiện ở 30°C trong 16 giờ, môi trường lên men gồm pepton, men bia, nước thịt... Dịch lên men thu được có hàm lượng didanosin từ vài chục đến vài trăm mg/L tùy chủng VSV .



2.1.3. Zalcitabin (7)

- Biệt dược: Hivid
- Tên khoa học: 2',3'-Dideoxycytidin

- Công thức:

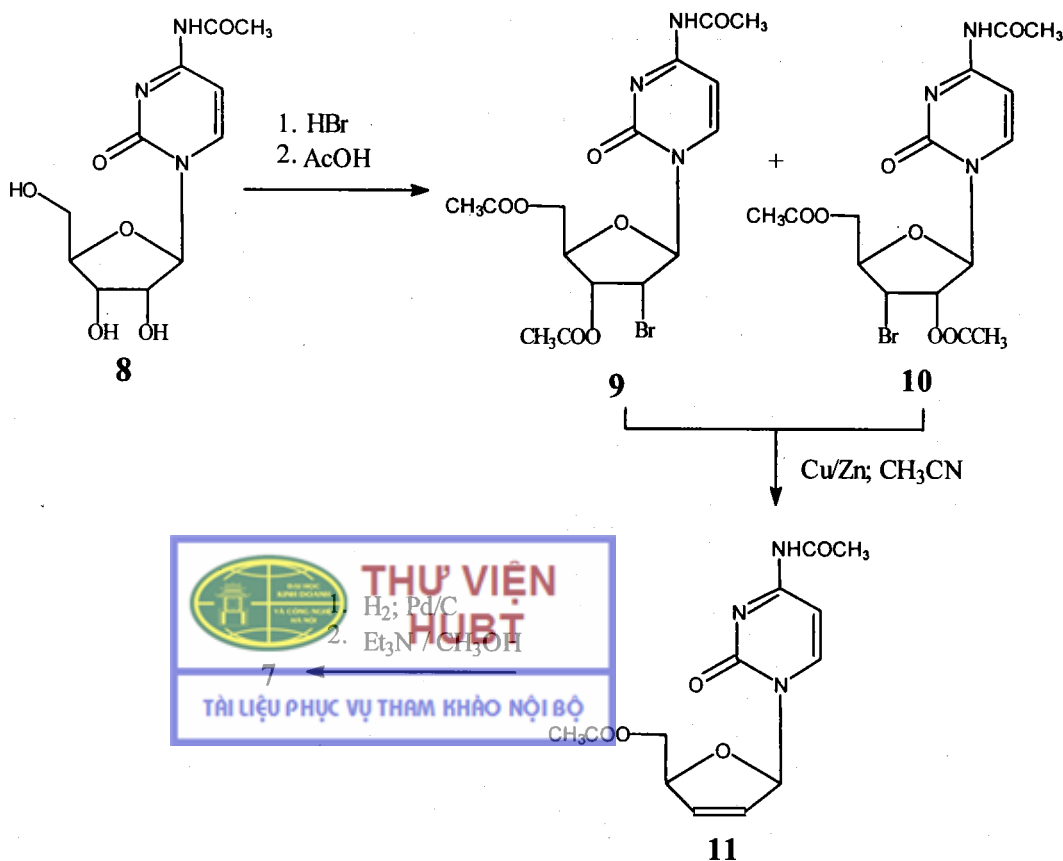


- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy: 215-217°C.

- Công dụng: thuốc dễ khuếch tán vào tế bào, sau đó chuyển hoá thành dạng hoạt động dideoxycytidin 5'-triphosphat. Có tác dụng ngăn cản quá trình sao chép ngược của HIV do ức chế sinh tổng hợp AND ở virus. Được dùng điều trị những trường hợp bị HIV ở giai đoạn tiến triển khi cơ thể không dung nạp zidovudin hoặc zidovudin không có tác dụng. Liều 0,75mg x 3lần/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

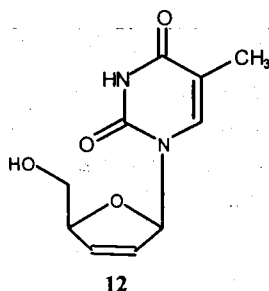
Zalcitabin có thể được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau. Phương pháp đi từ *N*-acetylcytidin (8) được thực hiện như sau:



Thế nhóm -OH bằng Br, sau đó acyl hoá thu được hai dẫn chất bromacetat 9 và 10. Cho cả hai dẫn chất này phản ứng với hỗn hợp đồng-kẽm trong dung môi acetonitril thu được *N*-acetyl-2',3'-didehydro-2',3'-dideoxycytidin-5'-acetat (11). Cuối cùng là khử hoá liên kết đôi ở vị trí 2'-3' và thủy phân thu được zalcitabin (7).

2.1.4. Stavudin (12)

- Biệt dược: Zerit
- Tên khoa học: 2',3'-Didehydro-3'-deoxythymidin
- Công thức:



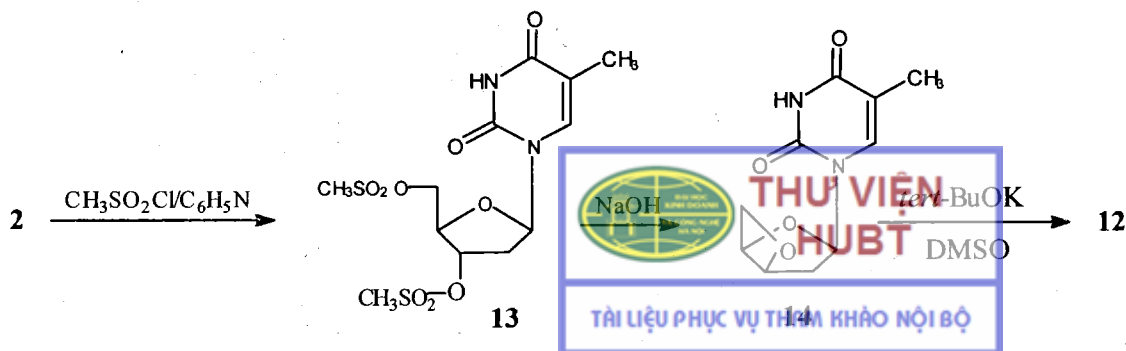
- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 165-166°C.
- Công dụng: stavudin ngăn cản quá trình sao chép ngược của HIV ở nồng độ gần giống nồng độ zidovudin.

Được dùng điều trị nhiễm HIV ở cả các trường hợp các thuốc khác không có tác dụng. Liều 30-40mg/lần x 2lần/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

Stavudin có thể được tổng hợp bằng các phương pháp khác nhau đi từ nguyên liệu đầu như 5-methyluridin, thymin, thymidin...

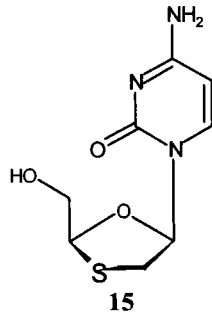
Sau đây là phương pháp tổng hợp đi từ thymidin:



Phản ứng của thymidin (2) với MsCl , xúc tác pyridin thu được 3',5'-Di-O-(methalsulfonyl)-thymidin (13). Xử lý 13 với NaOH trong ethanol tạo thành dẫn chất 3',5'-anhydrothymidin 14. Hoà tan 14 trong dung môi DMSO, sau đó thêm *tert*-BuOK và khuấy ở nhiệt độ phòng khoảng 16 giờ thu được stavudin (12).

2.1.5. Lamivudin (15)

- Biệt dược: Epivir, Zeffix.
- Tên khoa học: 4-Amino-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]-2(1H)-pyrimidinon
- Công thức:

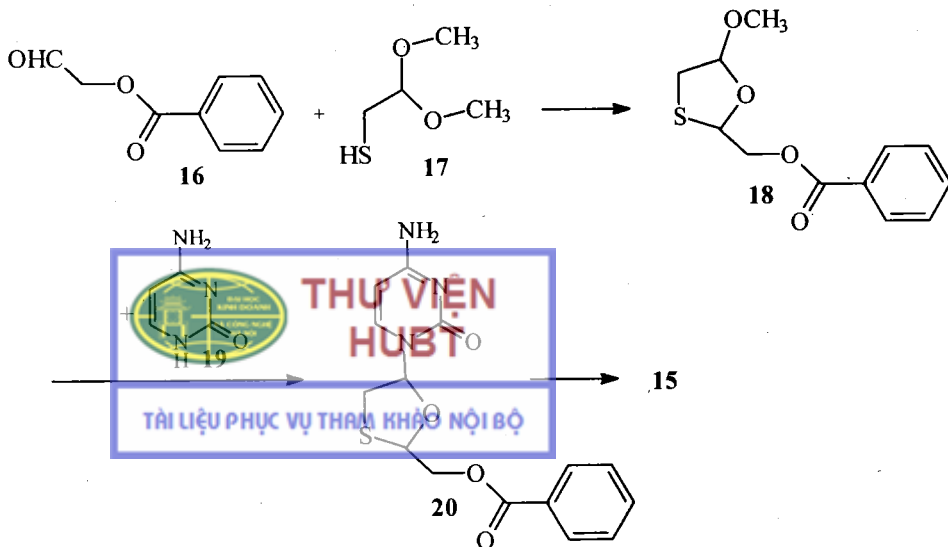


- Tính chất: bột kết tinh trắng, tan trong nước, trong ethanol. Nhiệt độ nóng chảy: 160-162°C.

- Công dụng: thuốc vừa có tác dụng ức chế sự sao chép ở virus HIV, vừa có tác dụng ức chế virus viêm gan B. Ngăn ngừa sự tiến triển đến xơ gan và ung thư gan ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính. Được dùng điều trị bệnh viêm gan B với liều 150mg/ngày, dùng trong nhiều ngày. Điều trị AID'S thường dùng phối hợp với zidovudin: viên Combivir (150mg lamivudin + 300mg zidovudin) uống ngày 2 viên/2 lần.

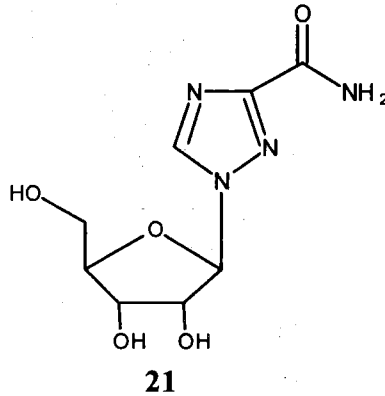
- Phương pháp tổng hợp:

Benzoyloxy-acetaldehyd (16) phản ứng với mercaptoacetaldehyd dimethylacetal (17) thu được 2-benzoyloxymethyl-5-methoxy-1,3-oxathiolan (18). Ngưng tụ 18 với cytosin (19) tạo thành dẫn chất cytosin-oxathiolan 20. Thủy phân 20 bằng NH₃ trong methanol thu được lamivudin (15).



2.1.6. Ribavirin (20)

- Biệt dược: Rebetol, Viramid, Virazole.
- Tên khoa học: 1-β-D-Ribofuranosyl-1H-1,2,4-triazole-3-carboxamid
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh không màu, tan trong nước và khá bền.

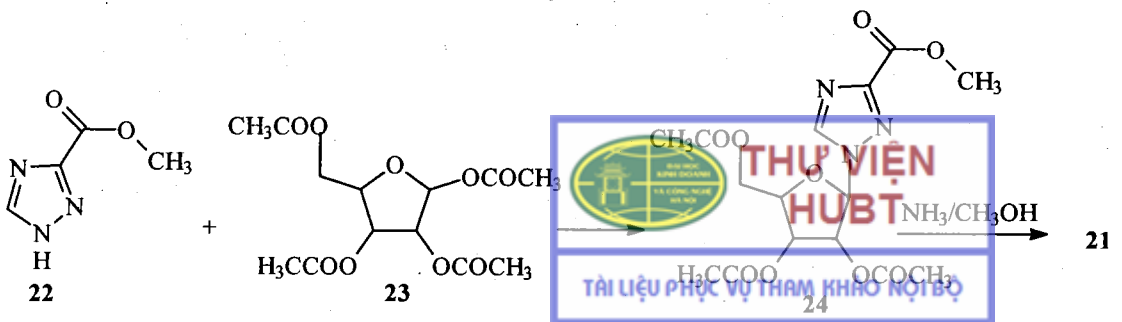
Có hai dạng định hình: nhiệt độ nóng chảy 166-168°C (kết tinh từ nước-ethanol), 174-176°C (từ ethanol).

- Công dụng: thuốc có hoạt phổ kháng virus rộng do ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của virus. Được dùng điều trị các bệnh do nhiễm virus đường hô hấp, viêm gan typ A ở trẻ em, nhiễm virus thận, sốt xuất huyết...

Liều dùng người lớn uống 2-3 lần x 1 viên nang 100mg, trẻ em uống siro 10mg/kg thể trọng chia 3-4 lần/ngày. Dạng viên nang 100mg, lọ siro 300ml (100mg/10ml).

- Phương pháp tổng hợp:

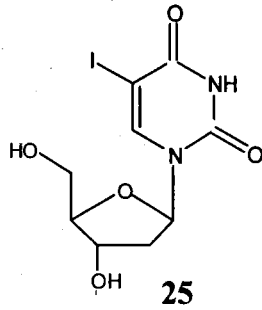
Ribavirin được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ 1,2,4-triazol-3-carboxylat methyl (22) với 1,2,3,5-tetra-O-acetyl-D-ribofuranose (23) thu được dẫn chất 24. Thủy phân 24 bằng NH₃ trong methanol tạo thành ribavirin (21).



2.1.7. Idoxuridin (25)

- Biệt dược: Dendrid, Herplex, Idexur...

- Tên khoa học: *2'-Deoxy-5-iodouridin*
- Công thức:

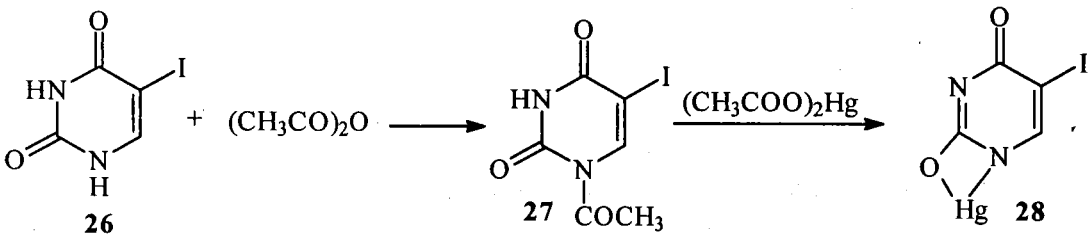


- Tính chất: bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, ethanol. Phân huỷ ở 175°C.
- Công dụng: thuốc ức chế quá trình sinh tổng hợp protein của virus do ngăn cản quá trình sao chép lại của ADN. Được dùng chủ yếu điều trị các bệnh do nhiễm virus ở mắt: Herpes simplex ở giác mạc, viêm kết mạc. Liều dùng tấn công mỗi giờ nhỏ 1 giọt, ngày sau 2 giờ nhỏ 1 giọt, ban đêm tra thuốc mỡ hoặc gel, dùng đợt 6-10 ngày. Dạng dùng: dung dịch nhỏ mắt 0,1%, thuốc mỡ hoặc gel tra mắt 0,25-0,5%.

- **Phương pháp tổng hợp**

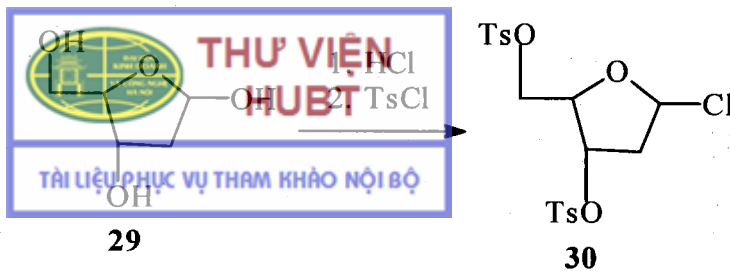
a. *Tổng hợp 5-iod-mono-mercuriuracil (28)*

Acetyl hoá 5-iodouracil bằng anhydrid acetic thu được 1-acetyl-5-iodouracil (27). Cho 27 phản ứng thủy ngân acetat tạo thành 28.

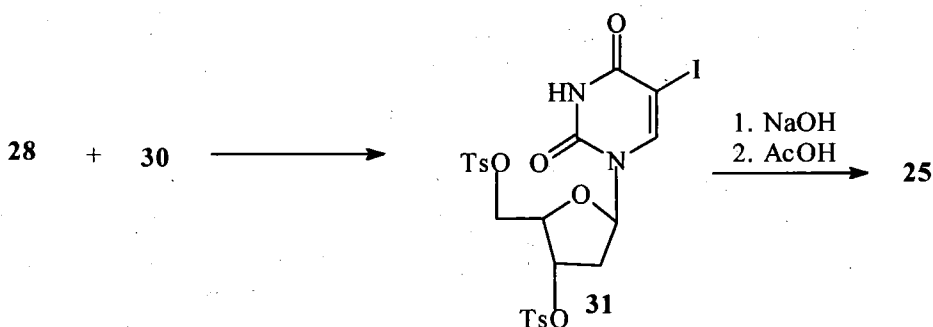


b. *Tổng hợp 3,5-di-O-tosil-2-deoxyribofuranosyl clorid (30):*

Hợp chất 30 được tổng hợp từ 2-deoxy-O-ribose (29) theo phương trình sau:



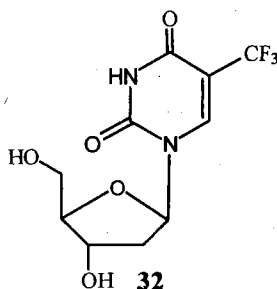
c. Ngưng tụ và thủy phân tạo idoxuridin (25)



Phản ứng ngưng tụ của 28 và 30 được thực hiện trong dung môi cloroform, xúc tác pyridin thu được 31. Thủy phân 31 bằng dung dịch NaOH 0,4N, sau đó acid hoá bằng acid acetic thu được idoxuridin (25).

2.1.8. Trifluridin (32)

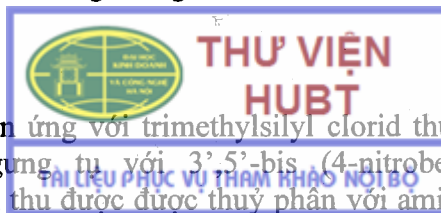
- Biệt dược: TFT Thilo, Virophtha, Viroptic
- Tên khoa học: 2'-deoxy-5-(trifluoromethyl)uridin
- Công thức:

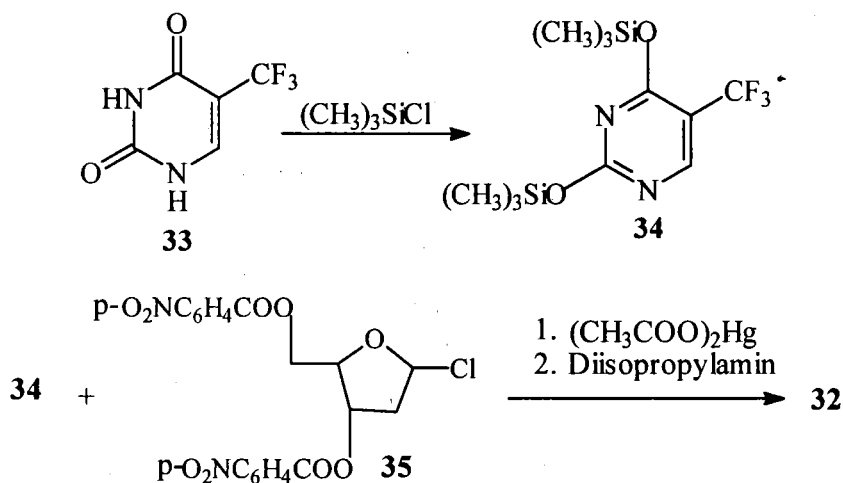


- Tính chất: bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 186-189°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng với virus Herpes simplex typ 1 và typ 2 do ức chế một số enzym tham gia vào quá trình sinh tổng hợp AND ở virus. Dùng điều trị các bệnh giác mạc do virus gây ra. Liều dùng tấn công mỗi giờ nhỏ 2 lần, sau đó 5 lần/ngày, dùng đợt 5 ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

Cho 5-trifluormethyluracil (33) phản ứng với trimethylsilyl clorid thu được bis-trimethylsilan 34. Sau đó cho 34 ngưng tụ với 3',5'-bis (4-nitrobenzoyl) -2-deoxyribofuranosyl clorid (35). Sản phẩm thu được được thủy phân với amin bậc 2 thu được trifluridin (32).

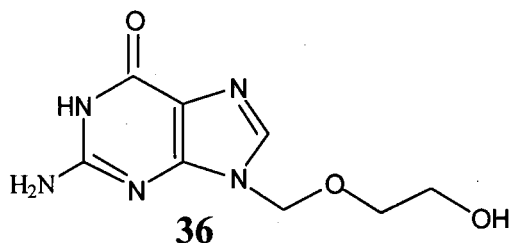




2.2. Các dẫn chất guanin

2.2.1. Acyclovir (36)

- Biệt dược: Avirase, Zovir, Zovirax...
- Tên khoa học: 2-Amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6H-purin-6-on
- Công thức:

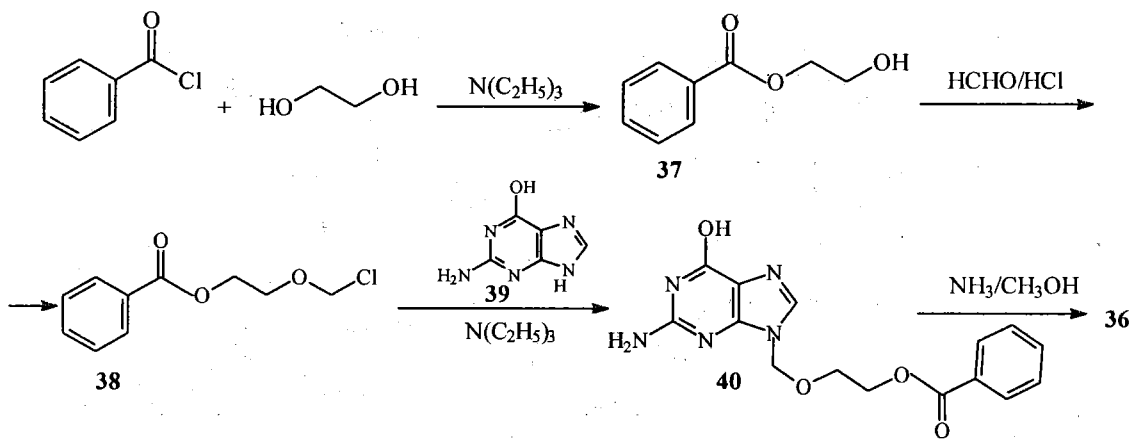


- Tính chất: bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, không tan trong nhiều dung môi hữu cơ, tan trong acid loãng. Nhiệt độ nóng chảy: 256-257°C.

- Công dụng: thuốc có tác dụng chọn lọc với các virus Herpes do ức chế quá trình sinh tổng hợp ADN của virus. Dùng điều trị các bệnh do nhiễm virus *Herpes simplex* da và niêm mạc. Liều dùng người lớn uống 200mg x 5 lần/ngày, tiêm tĩnh mạch chậm 5-10mg/kg thể trọng/ngày, kem bôi da 5% điều trị Herpes da và cơ quan sinh dục bôi 5 lần/ngày, thuốc nhỏ mắt điều trị viêm giác mạc do virus.

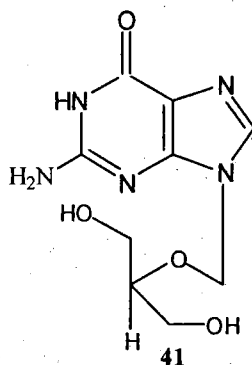
- Phương pháp tổng hợp:

Ngưng tụ benzoyl clorid với ethylenglycol có mặt triethylamin thu được 2-benzoyloxyethanol (37). HClomethyl hoá nhóm -OH của 37 thu được 1-benzoyloxy-2-clor-methoxyethan (38). Sau đó cho 38 ngưng tụ với guanin (39), có mặt triethylamin thu được 9-(2-benzoyloxyethoxymethyl)guanin (40). Cuối cùng là thủy phân 40 thu được acyclovir (36).



2.2.2. Ganciclovir (41)

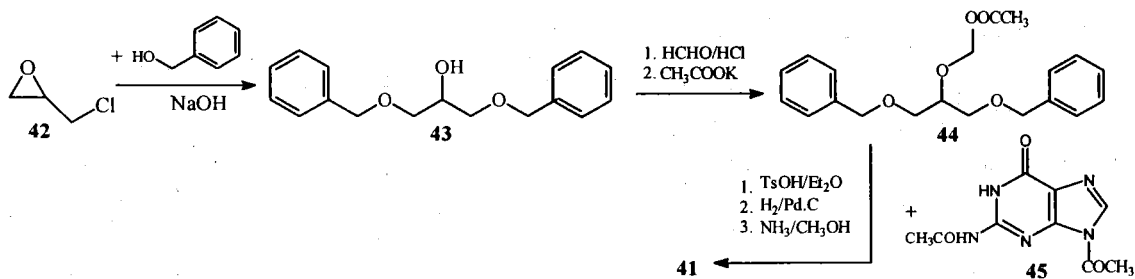
- Biệt dược: Cymevan, Denosine, Vitrasert...
- Tên khoa học: 2-Amino-1,9-dihydro-9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]-6H-purin-6-on
- Công thức:



- Tính chất: kết tinh từ methanol, nhiệt độ nóng chảy: 250°C, kết tinh từ nước dạng monohydrat nóng chảy ở 248-249°C. Tan trong nước (25°C) 4,3mg/ml (pH=7).
- Công dụng: Ganciclovir ức chế quá trình sinh tổng hợp ADN của virus. Được dùng điều trị các bệnh do nhiễm nặng *Cytomegalovirus*, suy giảm miễn dịch do AIDS, ghép cơ quan hoặc tủy sống kèm điều trị gây mất miễn dịch, giảm miễn dịch do ung thư. Liều dùng tấn công: tiêm truyền 5mg/kg 1 lần/12 giờ (truyền trong 1 giờ), đợt dùng 14-21 ngày. Điều trị duy trì 6mg/kg/ngày x 5 ngày/tuần hoặc 5mg/kg/ngày x 7 ngày.

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

- Phương pháp tổng hợp:



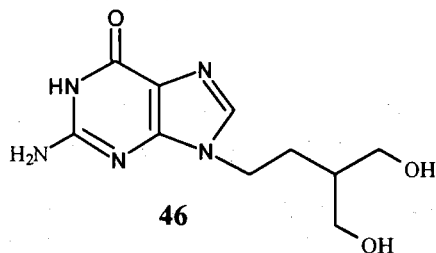
Epichlorohydrin (42) được phản ứng với alcol benzylic có mặt NaOH thu được 1,3-di-O-benzylglycerol (43). Clormethyl hoá nhóm -OH của 43, sau đó ngưng tụ với kali acetat tạo thành 1,3-di-O-benzyl-2-O-(acetoxymethyl) glycerol (44). Ngưng tụ 44 với N²,9-diacetyl-guanin (45) trong dung môi ether, có mặt acid *p*-toluensulfonic, sau đó khử hoá với H₂ xúc tác Pd/C để loại nhóm benzyl., cuối cùng thủy phân loại nhóm acetyl thu sản phẩm 41.

2.2.3. Penciclovir (46)

- Biệt dược: Denavir, Vectavir

- Tên khoa học: 2-Amino-1,9-dihydro-9-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl) butyl]-6H-purin-6-on

- Công thức:



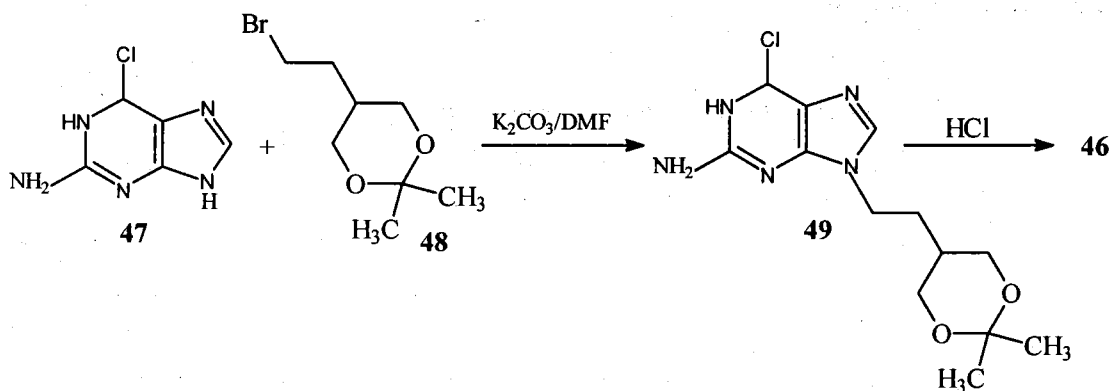
- Tính chất: bột kết tinh trắng từ nước (dạng monohydrat), tan trong nước 1,7 mg/ml. Nhiệt độ nóng chảy: 275-277°C.

- Công dụng: giống acyclovir

- Phương pháp tổng hợp:

Phản ứng của 2-amino-6-chloropurin (47) với 5-(2-bromoethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan (48) trong DMF khan, có mặt K₂CO₃ thu được dẫn chất 49. Thủy phân 49 trong HCl 1M ở 60°C thu được penciclovir (46).

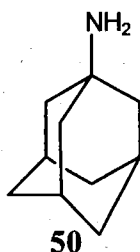
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



2.3. Các dẫn chất adamantan

2.3.1. Amantadin (50)

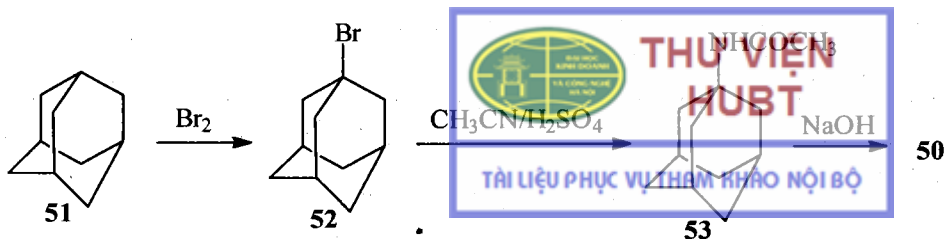
- Biệt dược (HCl): Mantadan, Mantadine, Virofral...
- Tên khoa học: *1-Aminoadamantan*
- Công thức:



- Tính chất: dạng HCl là bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước, ethanol, không tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: $>300^\circ C$ (dạng base $160-190^\circ C$).

- Công dụng: thuốc ngăn cản sự sao chép ở virus cúm do ức chế sự thoát vỏ của virus trên tế bào chủ. Tác dụng tốt với virus cúm A ở nồng độ thấp, nên được dùng phòng và điều trị cúm. Liều người lớn 200mg/ngày x 5 ngày. Ngoài tác dụng trị cúm, amantadin còn được dùng điều trị bệnh Parkinson.

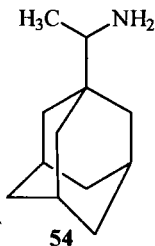
- Phương pháp tổng hợp:



Adamantan (51) được brom hoá với brom phân tử thu được 1-brom-adamantan (52). Phản ứng của 52 với acetonitril trong acid sulfuric loãng tạo thành 1-acetylamino-adamantan (53). Thủy phân loại nhóm acyl của 53 với NaOH thu được sản phẩm 50.

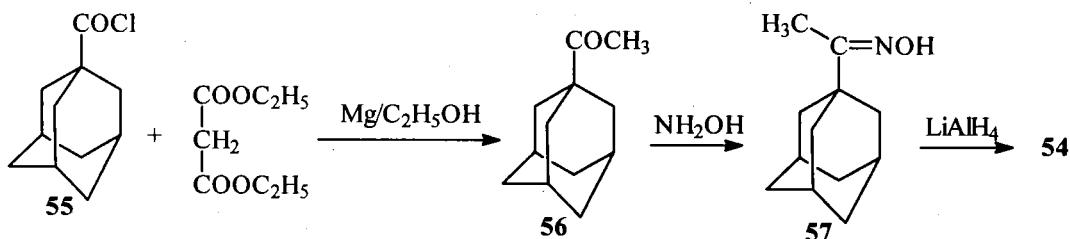
2.3.2. Rimantadin (54)

- Biệt dược: Flumadine, Meradan
- Tên khoa học: α -methyl-1-adamantan-methylamin
- Công thức:



- Tính chất: dạng muối HCl là dạng kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy: 373-375°C.
- Công dụng: giống amantadin nhưng mạnh hơn. Thuốc ngăn cản sự sao chép ở virus cúm ở nồng độ thấp, nên chủ yếu được dùng phòng và điều trị cúm A. Liều người lớn và trẻ em trên 10 tuổi: 100mg x 2 lần/ngày, dùng 5 ngày.
- Phương pháp tổng hợp:

Đun 1-adamantoyl clorid (55) với diethyl malonat trong ethanol có mặt Mg tạo thành 1-acetyl-adamantan (56). Phản ứng của ceton 56 với hydroxylamin tạo thành oxim 57. Khử hoá 57 với lithium aluminium hydrid thu được rimantadin (54).



2.4. Các dẫn chất khác

2.4.1. Foscarnet natri (58)

- Biệt dược: Foscavir
- Tên khoa học: *Trisodium phosphonoformat*
- Công thức:



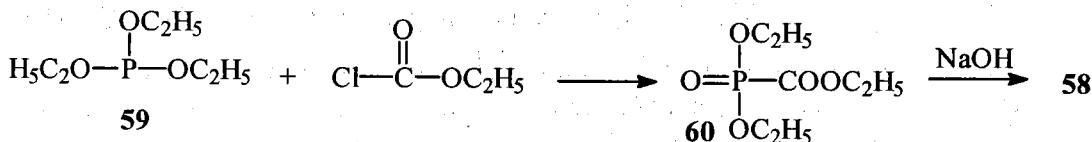
- Tính chất: bột kết tinh trắng, kết tinh với 6 phân tử nước có nhiệt độ nóng chảy >250°C. Dễ tan trong nước, không tan trong ethanol.

- Công dụng: thuốc có tác dụng trên một số loại Herpes và HIV. Cơ chế tác dụng là ức chế sinh tổng hợp acid nhân của virus do ức chế enzym AND polymerase của Herpes virus và HIV reverse transcriptase. Được dùng trong trường hợp viêm võng mạc do Cytomegalovirus (CMV) ở bệnh nhân mắc AIDS. Tiêm truyền tĩnh mạch liều 20mg/kg thể trọng trong 30 phút.

- Phương pháp tổng hợp:

Foscarnet được tổng hợp như sau:

Triethylphosphit (59) phản ứng với ethylchlorocarbonat thu được diethyl ethoxycarbonylphosphonat (60). Cho 60 tác dụng với NaOH tạo thành Foscarnet natri (58).



2.4.2. Các Interferon

Interferon (IFN) là nhóm các protein được A. Isaacs và J. Lindenmann phát hiện từ năm 1957. IFN được cơ thể sản xuất ra để đáp ứng lại các trường hợp nhiễm virus hoặc các yếu tố kích thích khác. IFN có tác dụng kháng virus, điều biến miễn dịch và chống tăng sinh tế bào.

a. Phân loại

Các IFN của người được chia làm 3 loại: IFN α , IFN β , IFN γ . Trong đó, IFN α , IFN β do các tế bào cơ thể sản xuất ra khi bị nhiễm virus và khi chịu kích thích của một số cytokin. IFN γ được tế bào sản xuất khi đáp ứng với kích thích kháng nguyên, các chất gây phân bào và một số cytokin đặc hiệu.

b. Công dụng

- IFN α được dùng điều trị một số trường hợp nhiễm virus: virus viêm gan B và C mãn tính. Còn được dùng điều trị một số thể u limpho và một số ung thư khác.

- IFN β dùng điều trị một số trường hợp nhiễm virus và một số thể xơ cứng rải rác.

- IFN γ dùng điều trị nhiễm virus và suy giảm miễn dịch để giảm nguy cơ nhiễm virus.

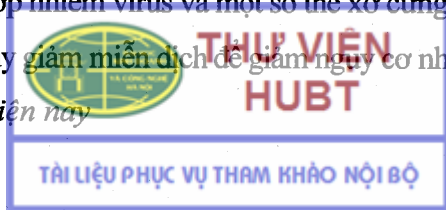
c. Một số chế phẩm trên thị trường hiện nay

- IFN α -2a: Alphaferon, Roceron.

- IFN α -2b: Intron A, Introna.

- IFN β : Fiblaferon, Naferon...

- IFN γ : Immuneron, T-interferon, Polyferon.



Chương 21

CÁC THUỐC CHỐNG UNG THƯ

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện, TS. Nguyễn Văn Hải

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được đại cương về bệnh ung thư và cách phân loại các thuốc chống ung thư.
2. Viết được tên khoa học, công dụng và mô tả được phương pháp tổng hợp các thuốc chống ung thư nhóm alkyl hoá, nhóm kháng chuyển hoá, nhóm kháng sinh chống ung thư, các alcaloid chống ung thư và nhóm chống ung thư khác.

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư là loại bệnh gây ra do sự phát triển không kiểm soát được của các tế bào ở một mô hoặc cơ quan của cơ thể. Ung thư khác u lành tính (mụn com, u mỡ). Nó thường được phát triển ở các cơ quan chính như phổi, vú, dạ dày, ruột, da, tuyến tụy, buồng trứng, lưỡi... Ung thư cũng có thể phát triển ở những mô tạo thành tế bào máu của tủy xương (bệnh bạch cầu), ở hệ bạch huyết, các cơ hoặc xương.

Thuốc chống ung thư là những thuốc ức chế sự phát triển và nhân lên của tế bào ung thư. Chúng tác dụng lên các giai đoạn phân chia tế bào, phá hủy tế bào và gây độc với tế bào.

Tế bào ung thư có đặc điểm phát triển nhanh, nên các phản ứng chuyển hoá cũng xảy ra nhanh hơn các tế bào bình thường. Sự khác nhau này không rõ rệt so với một số loại tế bào bình thường ở các mô có tốc độ tái sinh cao như tinh hoàn, buồng trứng, tủy xương, niêm mạc ruột, tóc... nên khi điều trị ung thư thường có một số tác dụng phụ ở các cơ quan trên.

Chu kì phân chia tế bào được chia làm 4 pha:

- Pha G₁: một số acid ribonucleic bắt đầu được tổng hợp, tế bào lớn dần lên và cấu trúc bào tương bắt đầu thay đổi.
- Pha S: tổng hợp và nhân lên của AND mới, tổng hợp protein chuẩn bị cho sự phân chia tế bào.
- Pha G₂: phát triển tế bào, chuẩn bị phân chia sau khi tổng hợp acid nhân và protein.
- Pha M: phân chia tế bào.

Các thuốc có tác dụng lên một pha của chu kì phân bào là thuộc nhóm chống ung thư đặc hiệu. Ngược lại, các thuốc có tác dụng lên nhiều pha thuộc nhóm không đặc

hiệu. Nói chung, các thuốc tác dụng lên pha S của chu kì phân bào là nhóm thuốc có tác dụng điều trị cao, vì pha này các tế bào rất nhạy cảm với thuốc.

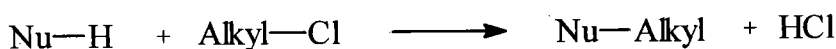
Các thuốc chống ung thư được chia thành các nhóm sau:

- Nhóm alkyl hoá.
- Nhóm kháng chuyên hoá.
- Nhóm kháng sinh chống ung thư.
- Các alkaloid chống ung thư.
- Một số chất chống ung thư khác.

2. CÁC THUỐC CHỐNG UNG THƯ

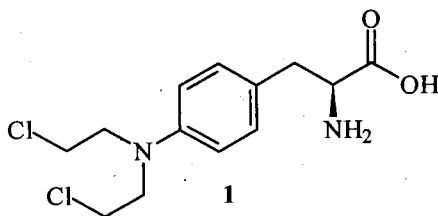
2.1. Nhóm alkyl hoá

Nhóm này gồm những thuốc tác dụng lên pha G₁ và M trong chu kì phân bào. Cơ chế tác dụng là alkyl hoá đôi base nitơ của AND, làm rối loạn tổng hợp acid nhân, dẫn đến làm ngừng sự phát triển và nhân lên của tế bào ung thư.



2.1.1. Melphalan (1)

- Biệt dược: Alkeran, Sarcoclorin.
- Tên khoa học: 4-[Bis(2-cloroethyl)amino]-L-phenylalanin.
- Công thức:

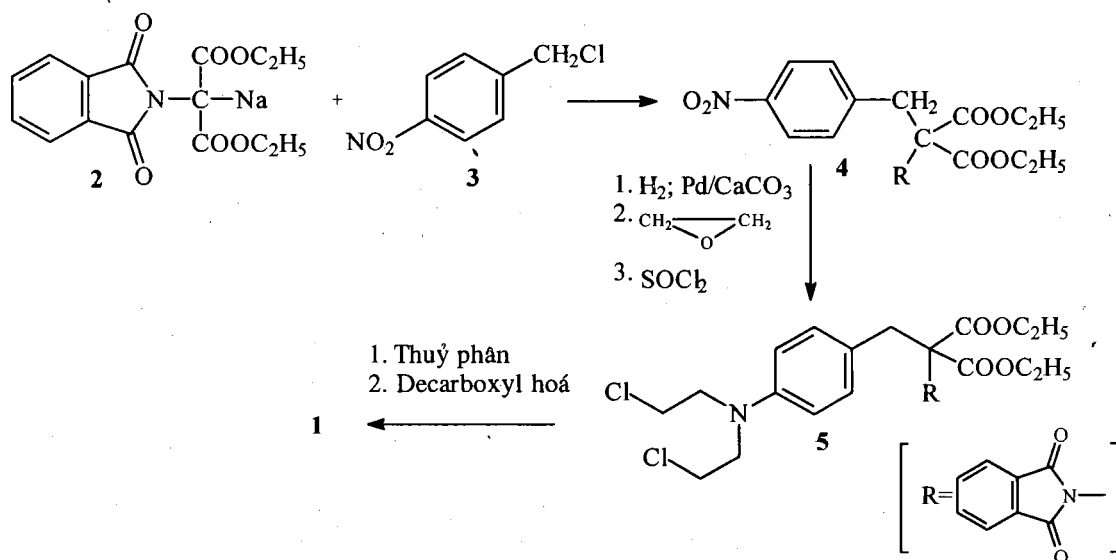


- Tính chất: bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng. Tan ít trong nước và trong alcol. Không tan trong ether, cloroform. Tan trong các dung dịch kiềm và acid loãng. $[\alpha]_D^{22} = -31,5^\circ$ (c = 0,67 trong methanol). Điểm chảy 182-183°C.

- Công dụng: dùng điều trị u đa tủy, u tinh hoàn và một số dạng ung thư khác.
- Liều dùng: uống 10mg/ngày. Đợt điều trị 6-7 ngày (tổng liều 1mg/kg thể trọng). Tiêm tĩnh mạch 1mg/kg thể trọng, cứ 8 ngày tiêm 1 lần. Dạng dùng viên nén 2mg, 5mg. Lọ 100mg.

- Phương pháp tổng hợp:

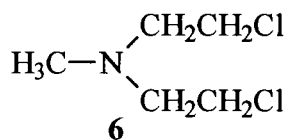
+ Melphalan được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng sau:



Phản ứng của diethyl natri-phthalimidomalonat (2) với para nitrobenzyl clorid (3) trong methyl-ethyl ceton thu được diethyl *p*-nitrobenzyl-phthalimidomalonat (4). Khử hoá nhóm nitro của 4 thành nhóm amin, cho amin thu được phản ứng với ethylen oxyd, sau đó với thionyl clorid thu được dẫn chất 5. Thủy phân 5, sau đó decarboxyl hoá thu được Melphalan (1).

2.1.2. Meclorethamin (6)

- Biệt dược: Mustargen, Dichloren, Mustin.
- Tên khoa học: *Di(chloroethyl)-methylamin*.
- Công thức:

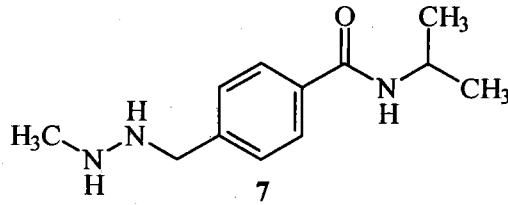


- Tính chất: dạng muối hydroclorat là bột kết tinh trắng, dễ hút ẩm. Rất tan trong nước, tan trong alcol. Điểm cháy 109-111°C.
- Công dụng: thuốc có tác dụng nhanh nhất trong nhóm. Thường dùng phối hợp với *vincristin*, *procabazin*, *prednisolon* để điều trị bệnh Hodgkin (bệnh tăng sinh các tế bào trong mô dạng lympho, chỉ yếu ở bạch huyết và lách). Tiêm tĩnh mạch 0,4 mg/kg hoặc 10mg/m² da trong 2-4 ngày.

2.1.3. Procarbazin (7)

- Biệt dược: Ibenzmetizin, Matulane.
- Tên khoa học: *N-(1-Methylethyl)-4-[(2-methylhydrazino)methyl]benzamid*.

- Công thức:

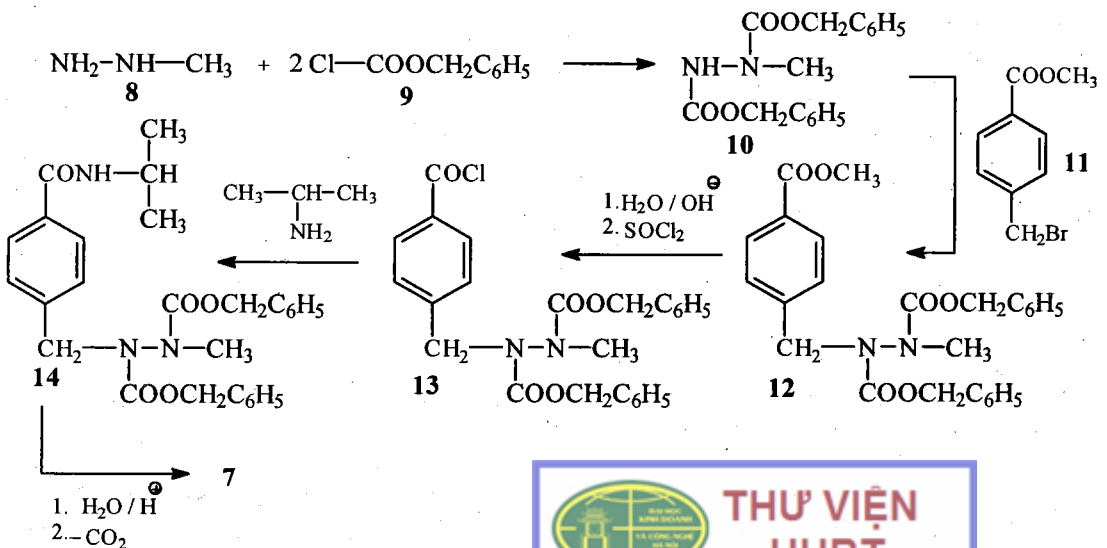


- Tính chất: dạng muối HCl là bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy 223-226°C. Tan trong nước, methanol. Ít tan trong ethanol. Không tan trong ether.

- Công dụng: thuốc có tác dụng kìm hãm tế bào ung thư theo cơ chế alkyl hoá acid nucleic. Được chỉ định trong các bệnh Hogkin, ung thư gan, ung thư tụy sống, ung thư phổi. Liều dùng: 50mg/ngày, dùng trong 5-6 ngày, sau tăng lên 250-350mg/ngày. Tổng liều mỗi đợt điều trị 6-8g. Dạng dùng viên nang 50mg, ống tiêm 250mg.

- Phương pháp tổng hợp:

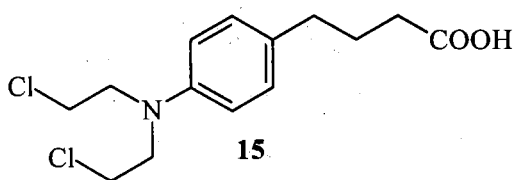
Phản ứng của methyl-hydrazin (8) với benzyl-chlorocarbonat (9) thu được 1-methyl-1,2-dicarbobenzyloxy-hydrazin (10). Cho dẫn chất 10 ngưng tụ với methyl 4-bromomethyl-benzoat tạo thành dẫn chất 12. Chuyển ester 12 thành clorid acid 13 với thionylclorid, sau đó ngưng tụ 13 với isopropylamin thu được benzamid 14. Cuối cùng là thủy phân và decarboxyl hoá dẫn chất 14 thu được procarbazine (7).



2.1.4. Clorambucil (15)

- Biệt dược: Amboclorin; Leukeran.
- Tên khoa học: Acid 4-[Bis(2-cloroethyl)amino]benzenbutanoic.

- Công thức:

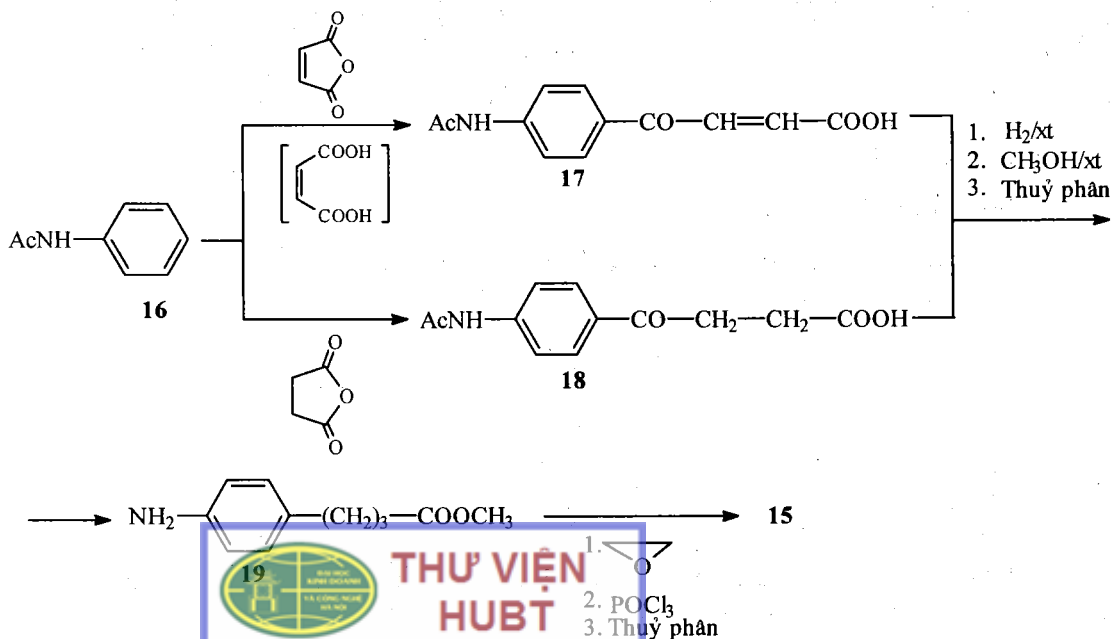


- Tính chất: tinh thể hình kim mảnh, tan trong ether, cloroform, aceton và alcol. Điểm chảy 64-65°C.

- Công dụng: thuốc được đưa đến các khối u nhanh. Được dùng trong các trường hợp tăng bạch cầu lympho, bệnh Hodgkin, u lympho. Dùng uống hoặc tiêm tĩnh mạch với liều 4-16mg/ngày hoặc 0,1-0,2mg/kg thể trọng/ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

Ngưng tụ acetanilid (16) với anhydrid maleic hoặc acid maleic, xúc tác $AlCl_3$ thu được β -(acetamidobenzoyl) acrylic acid (17). Bằng cách khác, ngưng tụ 16 với anhydrid succinic thu được β -(acetamidobenzoyl) propionic acid (18). Khử hoá, ester hoá và sau đó là thủy phân 17, 18 thu được methyl- γ -(*p*-aminophenyl) butyrat (19). Phản ứng của 19 với ethylen oxyd, sau đó với $POCl_3$ và cuối cùng là thủy phân loại nhóm ester thu được clorambucil (15).

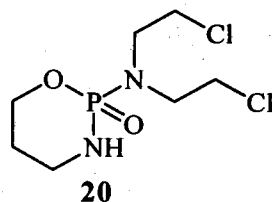


2.1.5. Cyclophosphamid (20) THAM KHẢO NỘI BỘ

- Biệt dược: Cycloblastin, Cyclostin, Cytoxan, Endoxan, Procytox, Sendoxan.

- Tên khoa học: *N,N*-bis(2-cloroethyl)tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin-2-amin 2-oxid.

- Công thức:



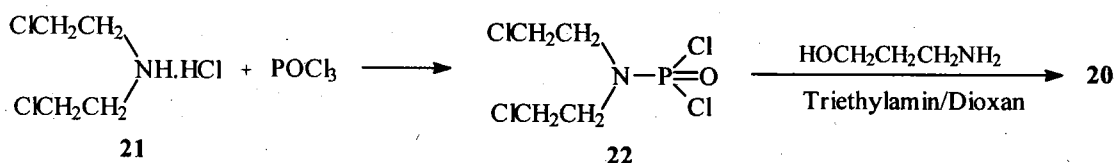
- Tính chất: dạng monohydrat là tinh thể có nhiệt độ nóng chảy 41-45°C. Dễ tan trong nước (40g/lít), tan trong alcol, benzen, dioxan. Ít tan trong ether, aceton.

- Công dụng: ngoài tác dụng chống ung thư, thuốc còn có tác dụng ức chế miễn dịch. Được dùng trong các trường hợp u lympho, ung thư vú, bàng quang, ung thư buồng trứng, ung thư phổi.

Nồng độ đạt tối đa trong máu sau khi uống 1 giờ. Khi tiêm tĩnh mạch, thời gian bán thải khoảng 6-7 giờ. Thuốc gây buồn nôn, kích thích niêm mạc và ức chế sự tạo máu. Cyclophosphamid có thể gây quái thai, đặc biệt là 3 tháng đầu của thai nghén.

- Phương pháp tổng hợp:

Bis (cloroethyl)amin.HCl (21) được phản ứng với POCl₃ thu được phosphamid-clorid 22. Cho 22 phản ứng với hydroxy-propylamin trong dung môi dioxan, có mặt triethylamin thu được cyclophosphamid (20):

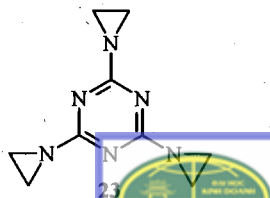


2.1.6. Tretamin (23)

- Biệt dược: *Persistol*

- Tên khoa học: 2,4,6-Tri (1-aziridinyl)-1,3,5-triazin

- Công thức:



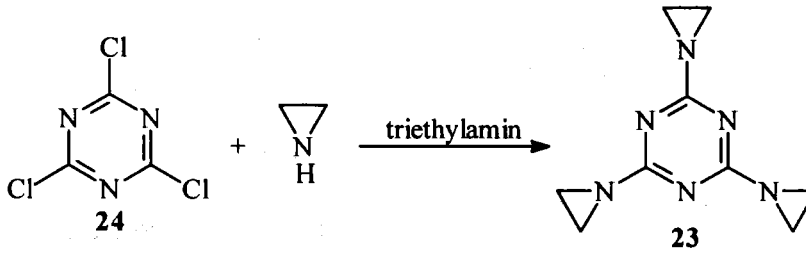
- Tính chất: bột kết tinh trắng, phân hủy ở 139°C. Tan trong nước, cloroform, methanol, aceton. Ít tan trong benzen, ethylacetat.

- Công dụng: thuốc có tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào, dùng điều trị bệnh u nguyên bào võng mạc.

- Liều dùng: tiêm bắp 0,06-0,08mg/kg thể trọng, đợt dùng 10 ngày. Dạng ống tiêm 1mg; 2mg.

- Phương pháp tổng hợp:

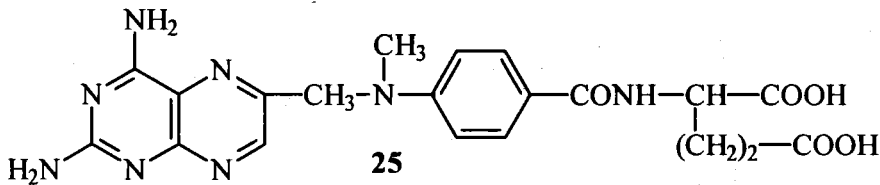
Tretamin được tổng hợp từ cyanuric clorid (20) và ethylenimin, theo sơ đồ phản ứng sau:



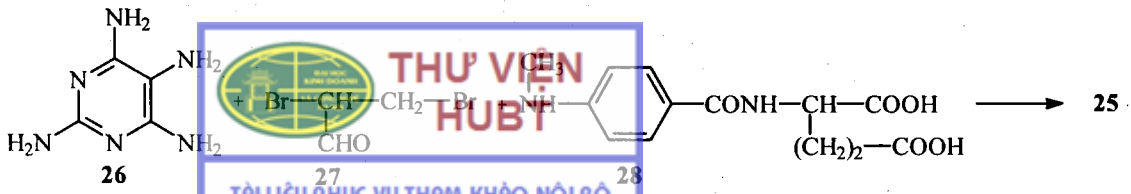
2.2. Nhóm kháng chuyển hoá

2.2.1. Methotrexat (25)

- Biệt dược: Emtexate, Ledertrexate, Maxtrex, Rheumatrex.
- Tên khoa học: Acid N-[4-[[[(2,4-Diamino-6-pteridinyl)methyl] methyl] methylamino] benzoyl]-L-glutamic
- Công thức:



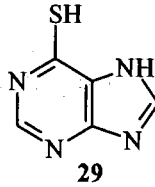
- Tính chất: bột kết tinh màu vàng, nhiệt độ phân huỷ 185°C.
- Công dụng: thuốc vừa có tác dụng chống ung thư, vừa ức chế miễn dịch. Được dùng trong các trường hợp tăng bạch cầu lympho cấp, carcinom biểu mô đường hô hấp và tiêu hoá trên, ung thư gan, vú, buồng trứng, bàng quang.
- Liều dùng: 5-10mg/ngày, đợt dùng 10 ngày. Dạng viên nén 2,5mg; 5mg; 10mg. Lọ thuốc bột tiêm 5mg; 10mg.
- Phương pháp tổng hợp:



Methotrexat được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ trực tiếp 2,3,5,6-tetraminopyrimidin (26) với 2,3-dibrom-propionaldehyd (27) và *p*-N-methylamino-benzoyl-L-glutamic (28).

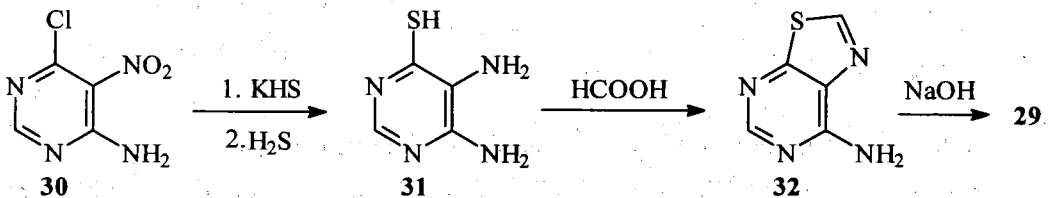
2.2.2. 6-Mercaptopurin (29)

- Biệt dược: Leukerin, Mercaléukin, Purinethol.
- Tên khoa học: 6-Thiol-purin
- Công thức:



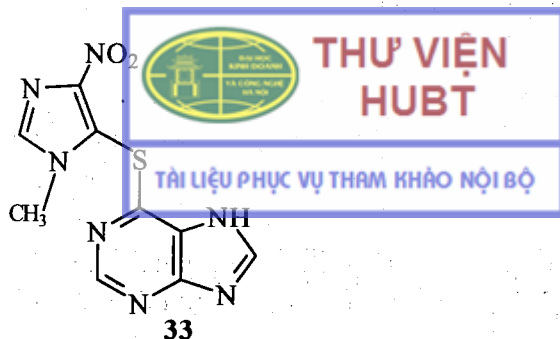
- Tính chất: tinh thể hình kim, màu vàng. Phân huỷ ở 313-314°C. Tan trong alcohol nóng. Không tan trong nước, aceton, ether. Tan trong dung dịch kiềm (kèm phân huỷ).
- Công dụng: tác dụng chống ung thư do chống chuyển hoá purin của acid nucleic. Được dùng trong các thể bệnh bạch cầu cấp, bạch cầu tủy mạn.
- Liều dùng: 150mg/ngày, đợt dùng 3-4 tuần. Dạng viên nén 50mg.
- Phương pháp tổng hợp:

Xử lí 4-amino-6-clor-5-nitropyrimidin (30) với kali hydrosulfid, sau đó với hydrogen sulfid thu được 4,5-diamino-6-mercaptopyrimidin (31). Phản ứng của 31 với acid formic ở 70°C thu được 7-amino-thiazolo[5,4-d] pyrimidin (32). Đun dẫn chất 32 trong kiềm ở 240°C tạo thành 6-mercaptapurin (29).



2.2.3. Azathioprin (33)

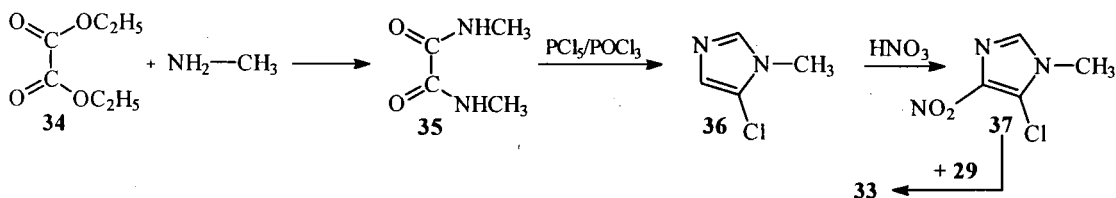
- Biệt dược: Azanin, Imuran, Imurel.
- Tên khoa học: 6-[(1-Methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl)thio]-1H-purin
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh màu vàng xám, phân huỷ ở 243-244°C. Tan nhẹ trong cloroform, ethanol. Thực tế không tan trong nước.

- Công dụng: thuốc có tác dụng kìm hãm sự tăng sinh tế bào, làm giảm miễn dịch. Được dùng trong các trường hợp ghép mô hoặc tổ chức, làm cho phân ghép mau hồi phục. Liều 1,5-3mg/kg/24 giờ. Dạng viên nén 50mg.

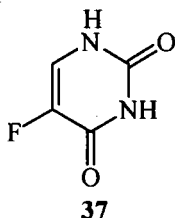
- Phương pháp tổng hợp:



Diethyl-oxalat (34) phản ứng với methylamin thu được amid 35. Đóng vòng amid 35 với tác nhân là hỗn hợp $\text{PCl}_5 + \text{POCl}_3$ thu được 1-metyl-5-clor-imidazol (36). Nitro hoá 36 bằng acid nitric thu được 1-methyl-4nitro-5-clor-imidazol (37). Cuối cùng là ngưng tụ dẫn chất clor 37 với mercaptopurin (29) thu được sản phẩm azathioprin (33).

2.2.4. 5-Fluorouracin (37)

- Biệt dược: Adrucil, Efudex, Fluril, Fluracil, Fluoroplex, Fluroblastin.
- Tên khoa học: 2,4-dioxo-5-fluoropyrimidin
- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh trắng, tan nhẹ trong nước, alcol. Thực tế không tan trong cloroform, ether, benzen.

- Công dụng: thuốc ức chế sinh tổng hợp acid nucleic của tế bào ung thư. Được dùng điều trị ung thư dạ dày, ruột, ung thư vú, buồng trứng, bàng quang. Tiêm tĩnh mạch 15mg/kg/ngày, đợt dùng 3-5 ngày.

- Phương pháp tổng hợp:

Hồi lưu hỗn hợp của ethyl fluoracetat (38) và ethyl format trong ether khan, có mặt kali kim loại, thu được dạng kali enolat của ethyl fluoromalonaldehydat (39). Ngưng tụ 39 với S-methyl isothioure (40) trong ethanol tạo thành ether 41. Thủy phân diether này trong acid HCl đặc thu được 5-Fluorouracin (37).

- Công dụng: thuốc có tác dụng đặc hiệu lên AND, ức chế sinh tổng hợp AND. Được dùng điều trị các bệnh ung thư biểu mô, u lympho, u nấm da. Liều 0,25-0,5 UI/kg/ngày, tổng liều 400 UI.

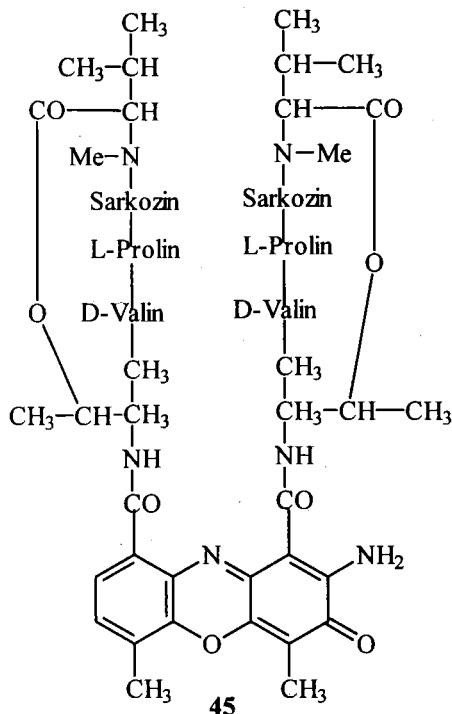
- Phương pháp sản xuất:

Bleomycin được sản xuất bằng phương pháp sinh tổng hợp: lên men chủng xạ khuẩn *Streptomyces vericillus*. Sau đó chiết xuất kháng sinh từ môi trường lên men.

2.3.2. Dactinomycin (Actinomycin D) (45)

- Biệt dược: Cosmegen

- Công thức:



- Tính chất: bột kết tinh màu đỏ sáng, phân huỷ ở 241-243°C. Tan trong alcol, propylen glycol, hỗn hợp nước + glycol.

- Công dụng: tác dụng kìm hãm sự phát triển của u ác tính. Cách dùng: tiêm tĩnh mạch 0,5mg/ngày, đợt dùng 5 ngày.

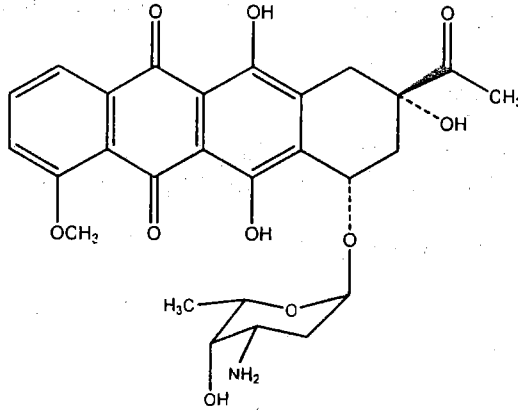
- Phương pháp sản xuất:

Dactinomycin được sản xuất bằng phương pháp lên men chủng xạ khuẩn *Streptomyces parvulus*. Sau đó chiết xuất kháng sinh từ môi trường lên men.

2.3.3. Daunorubicin (46)

- Biệt dược: Cerubidin, Daunomycin...

- Công thức:



46

- Tính chất: bột kết tinh màu đỏ cam, dễ tan trong nước, methanol, ethanol. Không tan trong ether, cloroform. Phân hủy ở 190°C.

- Công dụng: thuốc ức chế sinh tổng hợp acid nucleic của tế bào. Được dùng trong trường hợp bạch cầu cấp, bạch cầu tủy mạn, bệnh Hodgkin, u lympho. Liều dùng 1-2mg/kg/ngày, đợt dùng 2-8 ngày.

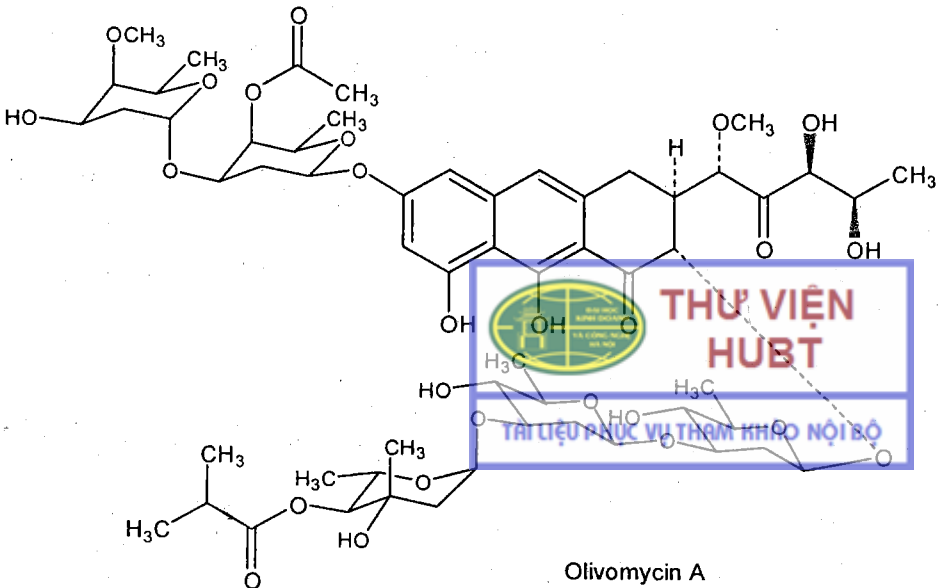
- Phương pháp sản xuất:

Daunorubicin được sản xuất bằng phương pháp lên men chủng xạ khuẩn *Streptomyces peucetius*.

2.3.4. Olivomycin (47)

- Biệt dược: Cromomycin

- Công thức:



Olivomycin A

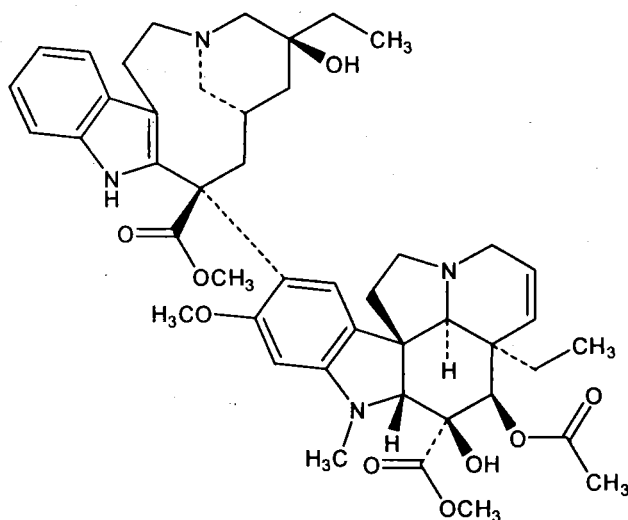
47

- Tính chất: bột kết tinh màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 160-165°C.
- Công dụng: được dùng điều trị u tinh hoàn, u amidan. Liều 5-15mg/ngày, tổng liều 150-300mg.
- Phương pháp sản xuất:
Olivomycin được sản xuất bằng phương pháp sinh tổng hợp chủng xạ khuẩn *Streptomyces olivoreticuli*.

2.4. Các alkaloid chống ung thư

2.4.1. Vinblastin (48)

- Biệt dược: Exal, Velban.
- Công thức:



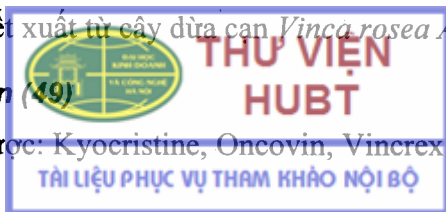
48

- Tính chất: muối sulfat là bột kết tinh trắng, dễ hút ẩm. Tan trong nước, không tan trong ethanol, ether. nhiệt độ nóng chảy 284-285°C.
- Công dụng: thuốc ức chế sự tăng sinh tế bào ung thư. Được dùng trong trường hợp bệnh Hodgkin, u lympho, u tụy. Liều dùng 0,025-0,1mg/kg/tuần.
- Phương pháp sản xuất:

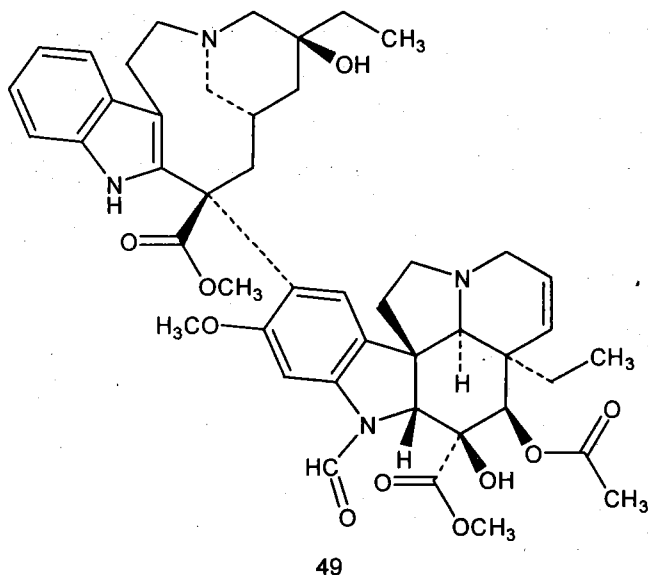
Được chiết xuất từ cây dừa cạn *Vinca rosea* Apocynaceae.

2.4.2. Vincristin (49)

- Biệt dược: Kyocristine, Oncovin, Vincrex.



- Công thức:



- Tính chất: muối sulfat là bột kết tinh trắng, dễ hút ẩm. Dễ tan trong nước, không tan trong ethanol, ether.

- Công dụng: tác dụng tương tự vinblastin nhưng mạnh hơn. Được dùng điều trị bệnh bạch cầu cấp, u lympho, u tủy cấp. Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch 1 ống 0,5mg/ lần/tuần.

- Phương pháp sản xuất:

Được chiết xuất từ cây dừa cạn *Vinca rosea Apocynaceae* hoặc bán tổng hợp từ vinblastin.

2.5. Thuốc chống ung thư khác

2.5.1. Cisplatin (50)

- Biệt dược: Briplatin, Citoplatino, Neoplatin, Platinex, Platosin.

- Tên khoa học: *Cis-diammin-dicloroplatinum*

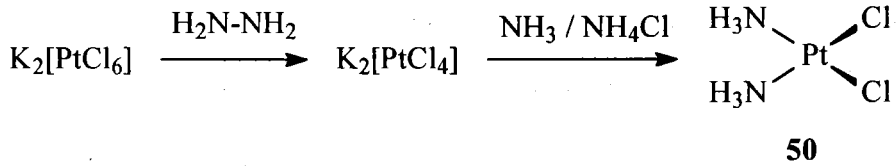
- Công thức:



- Tính chất: bột tinh thể màu vàng cam, ít tan trong nước. Phân hủy ở 270°C.

- Công dụng: thuốc ức chế chọn lọc quá trình sinh tổng hợp AND và kìm hãm sinh tổng hợp ARN của tế bào ung thư. Được dùng điều trị u buồng trứng, u tinh hoàn, u vòm họng, u thực quản, ung thư phổi, xương. Còn được dùng trong ung thư dạ dày, tuyến giáp. Tiêm truyền liều 15-20mg/m² cơ thể/ngày, đợt 6 ngày.

- Phương pháp tổng hợp:



Khử hoá kaliun hexachloroplatinat bằng hydrazin tạo thành kaliun tetrachloroplatinat. Xử lí kaliun tetrachloroplatinat với hỗn hợp NH_3 và NH_4Cl thu được cisplatin.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Quang Toàn: *Kỹ thuật hóa dược, tập 2, tập 3*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1971.
2. Bộ môn Hoá dược: *Hóa dược, tập 1, tập 2*, Trường Đại học Dược Hà Nội, 2004.
3. Phan Đình Châu: *Kỹ thuật tổng hợp Hoá dược*, tài liệu giảng dạy sau Đại học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
4. Toke László, Szeghy Lajos: *Gyógyszerkémia I, II*, Tankönyvkiado, Budapest, 1992.
5. Soos Rudolf, Fogassy Elemer, Szeghy Lajos: *Gyógyszerkémia technologia*, Muegyetemi Kiado, 1994.
6. Beale J.M., Block J.H.: *Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry*, twelfth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
7. William Andrew Publishing: *Pharmaceutical manufacturing encyclopedia*, third edition, 2007.
8. Dewick P.M.: *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, third edition, John Wiley & Sons, 2009.
9. Patrick G.L.: *An Introduction to medicinal chemistry*, Oxford University Press, 1995.
10. Kleemann A., Engel J.: *Pharmaceutical substances: syntheses, patents, applications*, 4th edition, Thieme Publishing Group, 2001.
11. Vardanyan R.S. and Hruby V.J.: *Synthesis of essential drugs*, Elsevier, 2006.
12. Li J.J., Johnson D.S., Sliskovic D.R., Roth B.D.: *Contemporary drug synthesis*, John Wiley & Sons, 2004.



INDEX

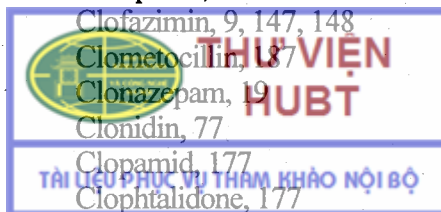
- 5-fluorouracin, 154
5-Fluorouracin, 309
6-Mercaptopurin, 308
7-dehydrocholesterol, 255, 259
7-Dehydrocholesterol, 255, 256
7-Dehydro-sitosterol, 255
7-Dehydro-stigmasterol, 255
Abramen, 95
Absentol, 26
Acetanilid, 52, 53, 148, 305
Acetazolamid, 30, 174, 175
Acid 2-propyl-valeric, 29
Acid folic, 162, 170, 246, 278, 279, 281
Acid mefenamic, 59
Acid nalidixic, 209, 211
Acid patothenic, 272
Acid pipermidic, 209, 218
Acid retinoic, 249
Acid salixylic, 50, 51, 52, 54
Acitretin, 252
Acyclovir, 295
Adancor, 71
Aftate, 156
Alatrofloxacin, 211
Albendazol, 112
Algopyrin, 54
Alkeran, 302
Allergisan, 87
Alostil, 79
Aloxidon, 26
Alphaferon, 300
Alprazolam, 20
Altiazem, 69
Amantadin, 298
Amboclorin, 304
Ambroxol, 8, 95, 96
Amidazophen, 54
Aminophenazon, 54, 55
Amiodaron, 7, 66, 67
Amlodin, 72
Amlodipin, 72, 73
Amlor, 72
Amphotericin B, 157, 158
Ampicillin, 187, 189
Amrinon, 63, 65
Analgin, 54, 56
Ancillin, 187
Anesthezin, 47
Aneurin, 265, 266
Angettes, 52
Anginine, 68
Anileridin, 36
Antagonat, 87
Antepar, 112
Antipirin, 54
Aristamid, 163
Aristocort, 236
Arotinoid, 252
Arteether, 110
Artemether, 110
Artemisinin, 8, 98, 99, 109, 110
Artesunat, 110
Ascaridil, 113
Ascorbicap, 281
Ascorbicin, 281
Aspirin, 51, 52, 53, 57, 59, 72
Atrolactamid, 29
Avirase, 295
Avlosulfon, 147
Axerophthol, 247
Axetohexamid, 179
Axid, 135
Azanin, 308
Azantac, 133
Azathioprin, 308
Azidocillin, 187
Azophen, 54
Aztreonam, 204
Barbital, 15
Basden, 227
Basecil, 227
Beclamid, 29
Beflavin, 267
Benadon, 275
Benfopen, 59
Benylin, 93



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Benzocain, 6, 44, 47
 Betacillin, 188
 Betacin, 187
 Bezafibrat, 81
 Bicol, 140
 Bidizol, 163
 Biltricide, 117
 Biodermatin, 283
 Bioepiderm, 283
 Bios II, 283
 Biotin, 283, 284, 285
 Bisacodyl, 140
 Bismed, 139
 Bisolvon, 94
 Biston, 30
 Blenoxane, 310
 Bleo, 310
 Bleomycin, 310, 311
 Bonasanit, 275
 Brinaldix, 177
 Briplatin, 314
 Bromazepam, 19
 Bromhexin, 7, 94, 95
 Broxyquinolin, 123, 126
 Brufen, 57
 Bupivacain, 45
 Butacain, 45
 Butazolamid, 174
 Butorphanol, 35
 Calciferol, 257
 Camoquin, 105
 Canesten, 150
 Canfodion, 93
 Capoten, 75
 Captopril, 75, 76
 Captopril, 75
 Carbamazepin, 31
 Carbilazine, 119
 Carbimazol, 228
 Carbutamid, 179
 Cardioaspirin, 52
 Cardioquin, 66
 Carditoxin, 63
 Cardizem, 69
 Caricide, 119
 Catapresan, 77
 Cebion, 281
 Cefaclor, 197
 Cefadroxyl, 198
 Cefaloglycin, 199
 Cefalotin, 197
 Cefapirin, 197
 Cefazaflur, 200
 Cefazolin, 197
 Cefepim, 199
 Cefoperazon, 198
 Ceforin, 197
 Cefroxadin, 197
 Celin, 281
 Celospor, 197
 Cephacetril, 197
 Cephalexin, 197
 Cephmandol, 198
 Cephradin, 197
 Cerubidin, 311
 Cesol, 117
 Cestocide, 121
 Chinofungin, 156
 Cholecalciferol, 255, 256
 Cholestyramin, 83
 Cimetidin, 132
 Cinchocain, 45
 Cinchonidin, 60, 99
 Cinchonin, 99, 100
 Cin-Quin, 66
 Ciprofibrat, 81
 Ciprofloxacin, 209, 211, 219
 Cisplatin, 314
 Citoplatino, 314
 Claritin, 90
 Clarityn, 90
 Clefamid, 123
 Clioquinol, 126
 Clofazimin, 9, 147, 148
 Clometocillin, 187
 Clonazepam, 19
 Clonidin, 77
 Clonamid, 177
 Clophthalidone, 177
 Clopropamid, 179
 Cloral hydrat, 13, 14
 Clorambucil, 304
 Cloramino-phenamid, 174
 Cloramphenicol, 10, 182, 183, 207, 208



Clorazepat, 19
Clorbetamid, 128
Clorfibrat, 81
Cloridin, 108
Cloropiril, 87
Cloroprocain, 44
Cloroquin, 99, 103, 105, 108, 109, 123,
124, 127, 128
Clorphenacemid, 28
Clorpheniramin, 87
Clorthiazid, 176
Clor-Trimeton, 87
Closina, 146
Clotalidon, 177
Clotrimazol, 150
Cloxacillin, 188
Cloxazolam, 20
Cocain, 43
Codein, 7, 33, 92, 93, 96
Colecalciferol, 255
Colestipol, 83
Colifoam, 231
Cordarone, 66
Cordilan, 70
Corlutina, 242
Corotrope, 65
Corson, 234
Cortef, 231
Cortelan, 229
Corison acetat, 231
Cortistab, 229
Cortisyl, 229
Cosmegen, 311
Cosylan, 93
Cotinazin, 142
Cravit, 214
Cromomycin, 312
Crystoserpine, 79
Cyanocobalamin, 279
Cyclazocin, 35
Cycloblastin, 305
Cyclogest, 242
Cyclophosphamid, 305, 306
Cyclostin, 305
Cymevan, 296
Cytobin, 224
Cytobion, 280

Cytomel, 224
Cytotec, 139
Cytoxan, 305
Dactinomycin, 311
Dafalgan, 53
Daktar, 150
Daonil, 181
Dapson, 9, 146, 147, 148
Daranide, 175
Daraprim, 108
Daunomycin, 311
Daunorubicin, 311, 312
Dazamid, 174
D-Cycloserin, 146
Dealgic, 59
Debenal, 164
Decadron, 234
Decalix, 234
Decaris, 113
Decasone, 234
Decortin-H, 233
Dehydroemetin, 123, 124, 125
Delagil, 103
Denavir, 297
Dendrid, 292
Denosine, 296
Depacon, 29
Depakin, 29
Destrone, 239
Devincan, 80
Dexacortal, 234
Dextromoramid, 37
Diabeta, 181
Diacetylmorphin, 33
Diamox, 174
Diazepam, 13, 21
Dichloren, 303
Diclofenac, 59
Diclorphenamid, 174
Diclotride, 176
Dicloxacillin, 188
Didanosin, 287, 288
Diethyl carbamazin, 8, 119
Difloxacin, 209, 217
Diflucan, 152
Digacin, 64
Digicor, 63

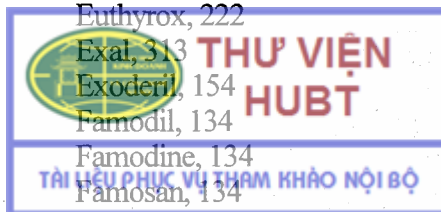


THƯ VIỆN
HUBT

TỔNG CỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Digimerck, 63
Digitoxin, 63
Digoxin, 64
Diiodoquin, 123, 126
Dilantin, 25
Diloxamid, 123
Dilrene, 69
Diltiazem, 69, 70
Dimphetamol, 37
Dimethadion, 26
Diogyn E, 241
Diperodon, 46
Diphedan, 25
Diphenasone, 147
Dipipanon, 37
Diprazin, 88
Diprenorphin, 34
Dipyridamol, 72
Diural, 178
Dodex, 280
Dolantin, 40
Dolargan, 40
Dolestin, 40
Dolocyl, 57
Dolophin, 41
Dolosal, 40
Dopamet, 78
Dopegyt, 78
Doxycyclin, 111, 205
D-propoxyphen, 37
Droncit, 117
Dulcolan, 140
Dulcolax, 140
Duraclon, 77
Duragesic, 42
Duranifin, 70
Duraquin, 66
Duromorph, 38
Dyclonin, 46
Ebutol, 145
Ecofenac, 59
Efferalgan, 53
Efudex, 309
Elazor, 152
Emetin, 8, 122, 123, 124, 125, 126, 128,
129
Empecid, 150

Empirin, 52
Emtexate, 307
Enalapril, 74
Enapren, 74
Endocain, 46
Endofolliculina, 239
Endoxan, 305
Enoxacin, 209, 217
Epicillin, 187
Epiclase, 28
Epidion, 26
Epilim, 29
Epimor, 38
Epivir, 291
Equiproxen, 60
Ergocalciferol, 254
Ergosterol, 254, 255, 256, 257, 258, 259
Eskazole, 120
Estazolam, 20
Estigyn, 241
Estinyl, 241
Estopen, 191, 192
Estron, 238, 239, 240, 241, 242, 260
Ethadion, 26
Ethambutol, 142
Ethemid, 143
Ethionamid, 142, 143
Ethomorphin, 33
Ethosuximid, 28
Ethylphenacemid, 28
Ethinylestradiol, 241, 242
Etibi, 145
Eticylol, 241
Etorphin, 34
Etreinat, 252
Eudigox, 64
Euthyrox, 222
Exal, 313
Exoderil, 154
Famodil, 134
Famodine, 134
Famosan, 134
Famotidin, 135
Fastum, 58
Felden, 61
Fenofibrat, 81, 82
Fenretinid, 251



Fentanest, 42
 Fentanyl, 32, 42
 Fiblaferon, 300
 Flavamed, 47
 Flavaxin, 267
 Flavonquin, 105
 Flucloxacillin, 187
 Fluconazol, 152
 Flucytosin, 153, 154
 Fluixol, 95
 Flumadine, 299
 Flunitrazepam, 19
 Fluoreson, 30
 Fluoroplex, 309
 Fluracil, 309
 Fluril, 309
 Fluoroblastin, 309
 Flutazolam, 20
 Fluvastatin, 85
 Folacin, 277
 Foldine, 277
 Foliamin, 277
 Follestrine, 239
 Folsan, 277
 Fomocain, 46
 Foscavir, 299
 Fresmin, 280
 Fulcin, 158
 Fungiderm, 150
 Fungilin, 157
 Fungistop, 156
 Fungizone, 157
 Fungoral, 151
 Furosemid, 174, 177, 178
 Galactosquin, 66
 Ganciclovir, 296
 Gardenal, 16
 Gastrax, 135
 Gastridin, 134
 Gastromet, 132
 Gastropen, 134
 Gatifloxacin, 211
 Gemfibrozil, 82
 Glandubolin, 239
 Gliben, 181
 Glibornurid, 180
 Gliburid, 180, 181
 Gliclazid, 180
 Glioten, 74
 Glipinamid, 180
 Glipizid, 180
 Gliquidon, 180
 Glisoxepid, 180
 Gonnon, 96
 Gravocain, 45
 Grifulvin, 158
 Griseofulvin, 158
 Grisovin, 158
 Guanicil, 163
 Guanidin, 8, 17, 98, 108, 109, 132, 135, 167, 279
 Hacaris, 113
 Halazepam, 19
 Haloxazolam, 20
 Herplex, 292
 Hexabetalin, 275
 Hexavibex, 275
 Hexermin, 275
 Hexobion, 275
 Hexylcain, 45
 Hivid, 288
 Hydrochlorothiazid, 176
 Hydrocordon, 33
 Hydrocort, 231
 Hydrocortison, 228, 229, 231, 232, 234, 237
 Hydro-Diuril, 176
 Hydro-long, 177
 Hydromorphon, 33
 Hydro-rapid, 178
 Hydroton, 177
 Hydroxyprocain, 44
 Hygroton, 177
 Hypothiazide, 176
 Ibenzmetizin, 303
 Ibulgel, 57
 Ibuprofen, 57
 Idexur, 292
 Idoxuridin, 294
 Ikorel, 71
 Immuneron, 300
 Imodium, 140
 Imuran, 308
 Imurel, 308



**THƯ VIỆN
 HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Indocin, 56
Indomethacin, 57
Indoxen, 56
Injacom, 283
Inocor, 65
Insulton, 25
Interferon, 300
Intron A, 300
Introna, 300
Iridocin, 143
Isomethadon, 37
Isoniazid, 142, 143
Isotamin, 142
Isotretinoin, 251, 252
Itraconazol, 153
Itrizole, 153
Kalmopyrin, 51, 52
Karbenicillin, 188
Kenacort, 236
Ketoconazol, 151, 152
Ketoderm, 151
Ketoprofen, 58
Ketopron, 58
Kiditard, 66
Kinichron, 66
Kinidin Durules, 66
Kolpon, 239
Kyocristine, 313
Lactoflavin, 267
Lactopen, 191
Lamisil, 155
Lamivudin, 291
Lamprene, 148
Lanacordin, 64
Lanatoxin, 63
Lansox, 138
Lanzor, 138
Lariam, 106
Laroscorbine, 281
Lasilix, 178
Lasix, 178
Latamoxef, 202, 203
Laxadin, 140
Ledercort, 236
Ledertrexate, 307
Lenitral, 68
Leptanal, 42

Lescol, 85
Leukeran, 304
Leukerin, 308
Levamisol, 8, 113
Levaquin, 214
Levofloxacin, 211
Levothroid, 222
Levothyrox, 222
Lidocain, 6, 7, 45, 49, 67
Linoral, 241
Liothyronin, 224, 225
Lipanthyl, 82
Lipantil, 82
Lipaxan, 85
Lipozid, 82
Lipur, 82
Lisino, 90
Loniten, 79
Lopemid, 140
Loperamid, 141
Lopid, 82
Lopril, 75
Loratadin, 7, 90
Losaprex, 77
Losartan, 77
Losec, 136
Lotrimin, 150
Lovalip, 83
Lovastatin, 83, 84
Luminal, 16
Lutanilicain, 45
M.O.S, 38
Macrabin, 280
Malocid, 108
Maninil, 181
Mantadan, 298
Mantadine, 298
Maripen, 197
Matulane, 303
Maxitrex, 307
Mebaral, 23
Mebendazol, 112, 116, 117
Meclroethamin, 303
Medopa, 78
Mefenacid, 58
Mefloquin, 99, 107
Melphalan, 302, 303



Menadiol, 263
 Menadion, 265
 Menaquinon, 262, 263
 Mephenytoin, 24, 25
 Mephobarbital, 23
 Meradan, 299
 Mercaleukin, 308
 Mesantoin, 25
 Mesulid, 62
 Mesuximid, 28
 Metabolin, 265
 Metabutamid, 179
 Metaclazepam, 19
 Metacyclin, 10, 205
 Metahexamid, 179
 Methadon, 32, 42
 Methadose, 41
 Methaldren, 245
 Methazocin, 35
 Methiacil, 227
 Methicillin, 187
 Methotrexat, 278, 307
 Methyldopa, 78
 Methyltestosteron, 245
 Methyl-thiouracil, 227
 Metopon, 33
 Metronidazol, 123, 126, 128, 129
 Mevacor, 83
 Mexazolam, 20
 Mezlocillin, 188
 Miconazol, 150
 Micotef, 150
 Midazolam, 20
 Milrila, 65
 Milrinon, 65, 66
 Minocyclin, 111, 206
 Minoxidil, 79
 Misoprostol, 139
 Mofen, 57
 Monistat, 150
 Monoclorphenamid, 174
 Morphin, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 41,
 42, 50
 Morphinan, 5, 35
 Morphitec, 38
 Morsuximid, 28
 Moxalactam, 202
 Moxifloxacin, 211
 Mucoedyl, 97
 Mucolator, 97
 Mucomyst, 97
 Mucosolvan, 95
 Mumil, 283
 Mustargen, 303
 Mustin, 303
 Myambutol, 145
 Mycobutol, 145
 Mycosporin, 150
 Mycostatin, 156
 Mykinac, 156
 Mylepsin, 23
 Mysolin, 23
 N-acetyl-L-cystein, 8, 97
 Naferon, 300
 Naftifin, 154
 Naftin, 154
 Napren, 60
 Naprosyn, 60
 Naproxen, 60
 Naproxen, 60
 Naramycin A, 158, 159
 Natri benzoat, 92
 Natri benzoat, 8, 97
 Natri salixylat, 51, 52
 Natri valproat, 29
 Negram, 209
 Neocain, 47
 Neo-Lotan, 77
 Neo-mercazole, 228
 Neoplatin, 314
 Neo-Thyreostat, 228
 Nesdonal natri, 17
 Nhôm hydroxyd, 131
 N-hydroxyphenylretinamid, 251
 Niacin, 270, 271
 Niacinamid, 270
 Niclocide, 121
 Niclosamid, 112, 121
 Nicorandil, 71, 72
 Nifedidor, 70
 Nifedipin, 70, 72
 Nifensar, 70
 Nimesulid, 62
 Nimorazol, 128

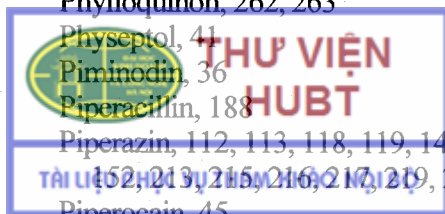


**THƯ VIỆN
 HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Nisotin, 143
Nisulid, 62
Nitrazepam, 19
Nitrocine, 68
Nitroglycerin, 68
Nitromint, 68
Nivaquin, 103
Nizatidin, 135
Nizaxid, 135
Nizoral, 151
N-methyl-morphinan, 35, 93
Noramidopyrin-metansulfonat, 54
Norfloxacin, 216, 217
Normodipin, 72
Norvamidazophen, 54
Norvasc, 72
Noverme, 115
Novocain, 47, 48
Nydraxid, 142
Nystan, 156
Nystatin, 156, 157
Ofloxacin, 209, 215
Oleovitamin D₃, 255
Olivomycin, 312, 313
Omcilon, 236
Omeprazen, 136
Omeprazol, 137, 138
Oncovin, 313
Ophthosol, 94
Oratrol, 175
Orifungal M, 151
Oripavin, 5, 34
Ornidazol, 128
Oscar, 77
Oxacillin, 187, 188, 189
Oxazepam, 19
Oxazolam, 20
Oxycordon, 33
Pacemol, 53
Pacerrone, 66
Panadol, 53
Pantelmin, 115
Paracetamol, 52, 53, 93, 97
Paramethadion, 26
Parvolex, 97
Paser, 144
Peflacin, 209, 216

Pefloxacin, 215
Penamocillin, 191, 192
Penciclovir, 297
Penicillin V, 185, 192
Pentanyl, 42
Pentazocin, 35
Pentotal natri, 17
Pepcid, 134
Peptol, 132
Periactin, 89
Periactinol, 89
Peridamol, 72
Perindopril, 76
Perisalol, 71
Peritol, 89
Persistol, 306
Pervone, 80
Pethidin, 32, 40
Petidon, 26
Pezetamid, 144
Phenacain, 46
Phenacemid, 28
Phenacetin, 52
Phenadoxon, 37
Phenazocin, 35
Phenazon, 54
Phenbenicillin, 187
Phenbutamid, 179
Phenergan, 88
Phenethicillin, 187
Phenobarbital, 15, 16, 17, 23
Phenoperidin, 36, 37
Phensuximid, 28
Phenuron, 28
Phenytoin, 24, 25
Pholcodin, 33
Phylloquinon, 262, 263
Physeptol, 41
Piminodin, 36
Piperacillin, 188
Piperazin, 112, 113, 118, 119, 146, 151,
152, 213, 215, 216, 217, 219, 239
Piperocain, 45
Piraldina, 144
Pirazocillin, 187
Piriton, 87
Piroxicam, 61, 62



Pivampicillin, 191, 192
 Platinex, 314
 Platosin, 314
 Polyferon, 300
 Pontal, 58
 Pramocain, 46
 Prandiol, 72
 Prazepam, 19
Praziquantel, 112, 118, 119
 Prednisol, 233
 Prednisolon, 235, 303
 Presinol, 78
 Prevacid, 138
 Prexidil, 79
 Prilocain, 46
 Prilosec, 136
 Primacor, 65
 Primaquin, 99, 102
 Primexin, 85
 Primidon, 23
 Procain, 43, 48
 Procarbazin, 303
 Procytox, 305
 Prodin, 36
 Profenid, 58
 Proftril, 120
 Progesteron, 231, 232, 238, 243, 260
 Progestin, 242
 Progestogel, 242
 Progynon M, 241
 Promethazin, 7, 88
 Prominal, 23
 Propazolamid, 174
 Propicillin, 187
 Propiocain, 46
 Propoxycaïn, 44
 Propycil, 226
 Propyl-thiouracil (PTU), 226
 Propyl-Thyracil, 226
 Prothazin, 88
 Provitamin D₂, 255
 Provitamin D₃, 255
 Provitamin D₄, 255
 Provitamin D₅, 255
 Provitamin D₆, 255
 Ptimal, 26
 Purinethol, 308
 Purostrophan, 64
 Pyrafat, 144
 Pyramidon, 54
 Pyrazinamid, 142, 144
 Pyridipca, 275
 Pyridocain, 44
 Pyridox, 275
 Pyridoxin, 276
 Pyrimetamin, 99, 108, 111, 173
 Quazepam, 19
 Quentan, 94
 Quinacillin, 188
 Quinaglute, 66
 Quinocardine, 66
 Quinidin, 6, 66
 Quinin, 8, 66, 98, 99, 100, 103, 108, 109, 274
 Quinisocain, 46
 Quinora, 66
 Quinoseptyl, 164, 172
 Quixin, 214
 Racemorphan, 35
 Ranidil, 133
 Ranitidin, 134, 136
 Rebetol, 292
 Redisol, 280
 Renitec, 74
 Reserpin, 79, 80
 Reserpoid, 79
 Resulton, 163
 Retinol, 246, 247, 248, 249
 Retrovir, 286
 Rezipas, 144
 Rheumatrex, 307
 Ribavirin, 292
 Riboflavin, 267, 268, 269
 Rifadin, 146
 Rifampicin, 142, 143, 146, 182
 Rifaprodin, 146
 Rigidal, 68
 Rimactan, 146
 Rimantadin, 299
 Rimifon, 142
 Risordan, 68
 Roceron, 300
 Rolitetracyclin, 10, 205
 Rosemide, 178

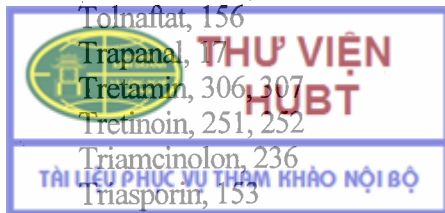


**THƯ VIỆN
 HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Rougoxin, 64
Roxicam, 61
Roxiden, 61
Salixylamid, 51
Sandril, 79
Sarcoclorin, 302
Seduxen, 20
Sendoxan, 305
Seromycin, 146
Serpasil, 79
Sertan, 23
Sicamid, 174
Simvastatin, 84
Sinvacor, 84
Sivastin, 84
Sorbitrate, 68
Sostenil, 80
Sparfloxacin, 211
Spatonin, 119
Spirofulvin, 158
Sporanox, 153
Stavudin, 290
Strodival, 64
Strophoperm, 64
Suadian, 154
Sublimaze, 42
Sucralfat, 138
Sulbenicillin, 188
Sulfacetamid, 163, 166, 169
Sulfadiazin, 164
Sulfadoxin, 164, 173
Sulfaguanidin, 161, 163, 166
Sulfalen, 164, 173
Sulfamethazin, 163
Sulfamethoxazol, 163, 170
Sulfamoxol, 163
Sulfathiazol, 167
Sulthiamin, 30
Suncillin, 188
Suprasec, 140
Sural, 145
Syngesterone, 242
Synkamin, 263
Synthroid, 222
Tagamet, 132
Talampicillin, 191
Tavanic, 214

Tazac, 135
Tebrazid, 144
Tegretol, 30
Telesmin, 30
Temaril, 94
Temazepam, 19
Terbinafin, 155
Terpicol, 96
Terpin hydrat, 93, 96
Terpine, 96
Terpon, 96
Tertroxin, 224
Testolin, 244
Testopel, 244
Testoral, 245
Testosteron, 232, 244, 245
Testrone, 244
Tetracain, 45
TFT Thilo, 294
Thebain, 5, 34
Theba-Intran, 38
Theralen, 92, 94
Thiopental natri, 17
Thyreostat I, 227
Thyreostat II, 226
Thyroid, 226
Thyroxin, 222, 224, 225, 226, 275
Ticarcillin, 188
Tildiem, 69
Tinaderm, 156
Tindarin, 108
Tinidazol, 128, 129
T-interferon, 300
Tolazamid, 179
Tolbutamid, 179
Tolcyclamid, 179
Tolnaftat, 156
Trapanal, 77
Tretamin, 306, 307
Tretinoin, 251, 252
Triamcinolon, 236
Triasporin, 153
Triazolam, 20
Tricor, 82
Tridion, 26
Triflucan, 152
Trifluridin, 294



Trimeprazin, 7, 89, 94
 Trimethadion, 26, 27
 Triostat, 224
 Trofurit, 178
 Trovafloxacin, 211
 Tubasal, 144
 Tylenol, 53
 Uabain, 64
 Udola, 147
 Ulcolax, 140
 Ulcomet, 132
 Unicort, 231
 Urex, 178
 Utrogestan, 242
 Valbazen, 120
 Valium, 20
 Vallergan, 94
 Vectavir, 297
 Velban, 313
 Veradol, 60
 Vermox, 115
 Vermoxyl, 112
 Veronal, 15, 16
 Vesistol, 65
 Vibalt, 280
 Videx, 287
 Vinacor, 113
 Vinblastin, 313
 Vincafor, 80
 Vincamin, 80
 Vincimax, 80
 Vincrex, 313
 Vincristin, 303
 Viosterol, 254
 Viramid, 292
 Virazole, 292
 Virofral, 298
 Virophtha, 294
 Viroptic, 294
 Vitamin A, 246, 247, 248, 249, 250, 251
 Vitamin B₁, 265, 266
 Vitamin B₁₂, 279, 280, 281
 Vitamin B₂, 267, 268, 270
 Vitamin B₃, 270, 272
 Vitamin B₅, 272, 274, 275
 Vitamin B₆, 275, 276, 277
 Vitamin B₉, 277
 Vitamin C, 281, 282, 283
 Vitamin D₁, 256
 Vitamin D₂, 256, 257, 258, 259
 Vitamin D₃, 255, 256, 257, 259
 Vitamin E, 246, 260, 261, 262
 Vitamin H, 283
 Vitamin K₁, 262, 264
 Vitamin K₂, 263
 Vitamin K₃, 262, 263, 264
 Vitamin K₄, 263
 Vitamin K₅, 263
 Vitamin PP, 85, 246, 270, 271, 272
 Vitaneurin, 265
 Vitrasert, 296
 Voltaren, 59
 Wincoram, 65
 Xylocain, 49
 Xylocitin, 49
 Yomesan, 121
 Zalcitabin, 288, 289
 Zantac, 133
 Zeffix, 291
 Zentel, 120
 Zentropil, 25
 Zerit, 290
 Zidovir, 286
 Zidovudin, 286, 287
 Zinamide, 144
 Zocord, 84
 Zovir, 295
 Zovirax, 295



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

KỸ THUẬT HÓA DƯỢC

Tập 2

Chịu trách nhiệm xuất bản

**TỔNG GIÁM ĐỐC
CHU HÙNG CƯỜNG**

Biên tập viên:

**ThS. LÊ THỊ KIM TRANG
DS. NGUYỄN NGỌC HÀ**

Sửa bản in:

NGUYỄN NGỌC HÀ

Trình bày bìa:

NGUYỆT THU

Kt vi tính:

BÙI HUỆ CHI



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU Y HỌC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

GIÁ: 93.000 Đ

In 600 cuốn, khổ 19 x 27 cm tại Công ty in Y học. Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 643 - 2014/CXB/20 - 39/YH. Số xuất bản: 183/QĐ-YH ngày 09/6/2014. In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2014.

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC

KỸ THUẬT HÓA DƯỢC

Tập II

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Điện thoại: 04.37 625 934 - 37 627 819 * Fax: 04.37 625 923

Website: www.xuatbanyhoc.vn * Email: xuatbanyhoc@fpt.vn

Chi nhánh: 699 Trần Hưng Đạo - Quận 5 - TP. Hồ Chí Minh

Điện thoại: 08.39 235 648 * Fax: 08.39 230 562

Mã số sách chuẩn quốc tế

ISBN: 978-604-66-0698-7



Y học



9 786046 606987