



TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI
BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC

KỸ THUẬT HÓA DƯỢC

TẬP 2

Biên soạn: TS. Nguyễn Đình Luyện

Hà Nội - 2009

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

Bộ môn Công nghiệp Dược

KỸ THUẬT HOÁ DƯỢC

Tập 2

Biên soạn: TS. Nguyễn Đình Luyện

Hà nội-2010

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 hoá 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, Nhà trường 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 KHKT 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.

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.

Tác giả

MỤC LỤC

Chương 1: Thuốc ngủ và an thần

1. Đại cương	1
2. Các thuốc ngủ, an thần	1
2.1. Các thuốc nhóm aldehyd	1
2.2. Các thuốc nhóm barbiturat	2
2.4. Các dẫn chất benzodiazepin	6

Chương 2: Các thuốc chống động kinh

1. Đại cương	10
2. Các thuốc chống động kinh	10
2.1. Các barbiturat	11
2.2. Các dẫn chất hydantoin	12
2.3. Các dẫn chất oxazolidon	14
2.4. Các dẫn chất succinimid	15
2.5. Các dẫn chất acyl-carbamid	16
2.6. Các dẫn chất khác	17

Chương 3: Các thuốc giảm đau opioid

1. Đại cương	19
2. Phân loại các thuốc giảm đau opioid	19
2.1. Morphin và các dẫn chất	19
2.2. Thebain và nhóm oripavin	21
2.3. Morphinan và các dẫn chất benzomorphan	22
2.4. Các dẫn chất của phenyl-piperidin	23
2.5. Các dẫn chất phenyl-propyl-amin	24
3. Các thuốc giảm đau opioid	25
3.1. Morphin	25
3.2. Phethidin. HCl	27
3.3. Methadon.HCl	29
3.4. Fentanyl	30

Chương 4: Các thuốc gây tê

1. Đại cương	31
2. Các thuốc gây tê	35
2.1. Cocain	35
2.2. Benzocain	35
2.3. Procain. HCl	36
3.4. Lidocain	37

Chương 5: Các thuốc hạ nhiệt, giảm đau, chống viêm không steroid

1. Đại cương.....	39
2. Các thuốc điển hình.....	40
2.1. Nhóm acid salicylic và dẫn chất.....	40
2.2. Nhóm các dẫn chất của anilin.....	42
2.3. Nhóm dẫn chất pyrazolon.....	43
2.4. Dẫn chất indol.....	46
2.5. Dẫn chất của acid phenyl-propionic.....	47
2.6. Dẫn chất của acid anthranilic.....	48
2.7. Dẫn chất của acid aryl-acetic.....	49
2.8. Các oxycam.....	51
2.9. Các dẫn chất khác.....	52
Chương 6: Các thuốc điều trị bệnh tim mạch.....	
1. Thuốc trợ tim.....	54
1.1. Glycozid trợ tim.....	54
1.2. Một số thuốc trợ tim khác.....	56
2. Thuốc điều trị loạn nhịp tim.....	57
2.1. Quinidin.....	57
2.2. Amiodaron.....	57
2.3. Lidocain. HCl.....	59
3. Thuốc chống đau thắt ngực.....	59
3.1. Các nitrat hữu cơ.....	59
3.2. Thuốc phong bế kênh calci.....	60
3.3. Một số thuốc khác.....	62
4. Thuốc điều trị tăng huyết áp.....	63
4.1. Thuốc phong bế kênh calci.....	63
4.2. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin.....	65
4.3. Thuốc hạ huyết áp khác.....	69
5. Thuốc hạ lipid máu.....	72
5.1. Đại cương.....	72
5.2. Các thuốc hạ lipid máu.....	73
Chương 7: Thuốc chống dị ứng.....	
1. Đại cương.....	78
2. Các thuốc chống dị ứng.....	78
2.1. Clopheniramin.....	79
2.2. Promethazin.....	80
2.3. Trimeprazin.....	81
2.4. Cyproheptadin.....	81

2.5. Loratadin.....	83
Chương 8: Thuốc giảm ho và long đờm.....	
1. Đại cương	84
2. Các thuốc giảm ho	84
2.1. Codein	84
2.2. Dextromethorphan	85
2.3. Trimeprazin	86
3. Các thuốc long đờm	86
3.1. Bromhexin	86
3.2. Ambroxol.....	87
3.3. Terpinhydrat	88
3.4. N-acetyl-L-cystein	89
3.5. Natri benzoat.....	90
Chương 9: Thuốc chống sốt rét	
1. Đại cương	91
2. Các thuốc điều trị sốt rét điển hình.....	92
2.1. Nhóm quinin và dẫn chất quinolin.....	92
2.2. Các thuốc sốt rét nhóm guanidin và pyrimidin	100
2.3. Các thuốc sốt rét nhóm artemisinin	101
2.4. Các thuốc sốt rét nhóm sulfamid và kháng sinh	103
Chương 10: Thuốc trị giun sán	
1. Đại cương	105
2. Các thuốc trị giun sán.....	105
2.1. Piperazin.....	105
2.2. Levamisol	106
2.3. Mebendazol	108
2.4. Praziquantel	110
2.5. Diethyl carbamazin.....	112
2.6. Albendazol.....	113
2.7. Niclosamid.....	114
Chương 11: Thuốc chữa lỵ amip	
1. Đại cương	116
2. Các thuốc chữa lỵ amip.....	117
2.1. Nhóm emetin và dẫn xuất.....	117
2.2. Các thuốc chữa lỵ nhóm 8-hydroxy-quinolin.....	121
2.3. Các thuốc chữa lỵ nhóm 4-amino-quinolin.....	122
2.4. Các thuốc chữa lỵ nhóm dicloacetamid	122

2.5. Các thuốc chữa lý nhóm nitro-imidazol	123
2.6. Nhóm các kháng sinh chữa lý amip	125
Chương 12: Thuốc điều trị bệnh dạ dày, ruột	
1. Thuốc chữa viêm loét dạ dày	126
1.1. Các thuốc kháng acid	126
1.2. Các thuốc làm giảm bài tiết acid và pepsin của dạ dày	127
1.3. Các thuốc bảo vệ niêm mạc	134
2. Thuốc điều chỉnh chức năng vận động và bài tiết đường tiêu hoá	135
2.1. Thuốc nhuận tràng	135
2.2. Thuốc điều trị ỉa chảy	136
Chương 13: Thuốc điều trị bệnh lao và phong	
1. Các thuốc chống lao	138
1.1. Các thuốc chống lao tổng hợp	138
1.2. Các kháng sinh chống lao	142
2. Các thuốc điều trị bệnh phong	143
2.1. Dapson	144
2.2. Clofazimin	144
Chương 14: Các thuốc chống nấm	
1. Đại cương	146
2. Các thuốc chống nấm	146
2.1. Các thuốc nhóm azol	146
2.2. Các thuốc có cấu trúc hoá học đặc biệt	151
2.3. Các kháng sinh chống nấm	154
Chương 15: Các thuốc sulfamid	
1. Đại cương	157
2. Sulfamid kháng khuẩn	158
2.1. Đại cương	158
2.2. Phương pháp tổng hợp	162
2.3. Các sulfamid kháng khuẩn điển hình	166
3. Các sulfamid lợi tiểu	172
3.1. Các sulfamid lợi tiểu nhóm 1,3,4-thiadiazol	173
3.2. Các sulfamid lợi tiểu nhóm disulfonamid	174
3.3. Các sulfamid lợi tiểu nhóm dẫn chất acid benzoic	176
4. Các sulfamid hạ đường huyết	177
Chương 16: Các kháng sinh bán tổng hợp và tổng hợp toàn phần	
1. Đại cương	181
2. Các kháng sinh nhóm β -lactam	182

2.1. Bán tổng hợp và tổng hợp các penicillin.....	183
2.2. Bán tổng hợp và tổng hợp các cephalosporin	191
3. Bán tổng hợp các tetracyclin	204
3.1. Bán tổng hợp Rolitetetracyclin.....	204
3.2. Bán tổng hợp Metacyclin và Doxycyclin.....	204
3.3. Bán tổng hợp Minocyclin.....	205
4. Tổng hợp cloramphenicol	206
Chương 17: Các quinolon kháng khuẩn	
1. Đại cương	209
2. Phương pháp tổng hợp	211
3.1. Phương pháp Gould-Jacob	211
3.2. Phương pháp đóng vòng Dieckmann.....	217
3.3. Phương pháp đóng vòng enamin ester.....	218
Chương 18: Các thuốc hormon	
1. Đại cương	220
2. Các thuốc hormon.....	220
2.1. Hormon tuyến giáp	220
2.2. Thuốc kháng giáp trạng.....	225
2.3. Hormon vỏ thượng thận	228
2.4. Hormon sinh dục.....	238
Chương 19: Các vitamin	
1. Đại cương	247
2. Các vitamin.....	248
2.1. Các vitamin tan trong dầu	248
2.2. Các vitamin tan trong nước	267
Chương 20: Thuốc kháng virus	
1. Đại cương	290
2. Các thuốc kháng virus.....	290
2.1 Các dẫn chất kiểu nucleosid	290
2.2. Các dẫn chất guanin.....	299
2.3. Các dẫn chất adamantan.....	302
2.4. Các dẫn chất khác	304
Chương 21: Các thuốc chống ung thư	
1. Đại cương	306
2. Các thuốc chống ung thư.....	307
2.1 Nhóm alkyl hoá.....	307
2.2. Nhóm kháng chuyển hoá.....	312

2.3. Nhóm kháng sinh chống ung thư	315
2.4. Các alcaloid chống ung thư	318
2.5. Thuốc chống ung thư khác.....	319
Tài liệu tham khảo	321

Chương 1

THUỐC NGỦ VÀ AN THẦN

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:

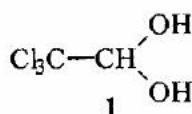
- Các aldehyd
- Các urethan, ureid
- Các barbiturat
- Các dẫn chất benzodiazepin

2. CÁC THUỐC NGỦ, AN THẦN:

2.1. Các thuốc nhóm aldehyd:

- Cloral hydrat (I):

-Công thức:



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

-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.

-Đề 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:

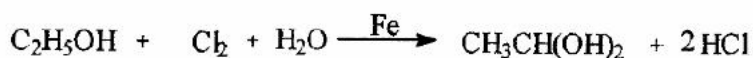
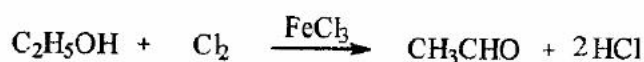
Thuốc có tác dụng ức chế thần kinh trung ương như thuốc mê, nhưng liều gây mê rất gần liều gây liệt thở nên không được dùng làm thuốc mê. Uống 1-2 g thì chỉ sau 15 phút đã có tác dụng an thần, sau 1 giờ tạo giấc ngủ sâu và kéo dài 5-8 giờ. Liều thường dùng gây ngủ là 0,5-1g. Cloral hydrat rất dễ hút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

-Phương pháp sản xuất:

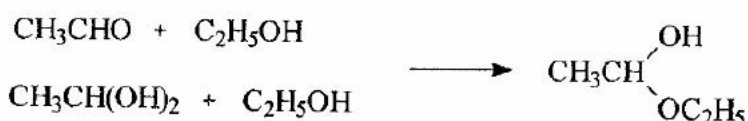
Cloral hydrat được sản xuất bằng phương pháp clor hoá ethanol. Quá trình này xảy ra qua ba giai đoạn chính:

-Clor hoá ethanol:

Nếu dùng ethanol tuyệt đối, xúc tác sử dụng là FeCl_3 , còn dùng ethanol 96°, xúc tác là Fe. Sản phẩm acetaldehyd tạo thành theo phương trình sau:



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

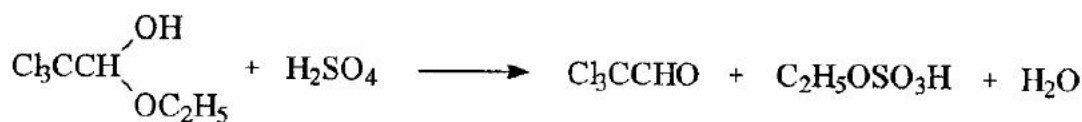


-Semi-acetal được clor hoá tiếp thành triclор-semi-acetal:



-Thuỷ phân tạo cloral:

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



-Hydrat hoá cloral:

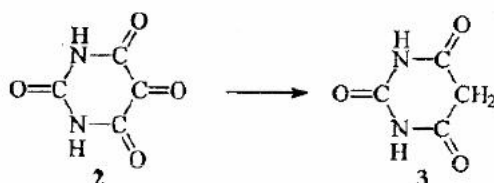
-Cloral được hydrat hoá với nước trong dung môi diclor-ethan thu được cloral hydrat:



2.2. Các thuốc nhóm barbiturat:

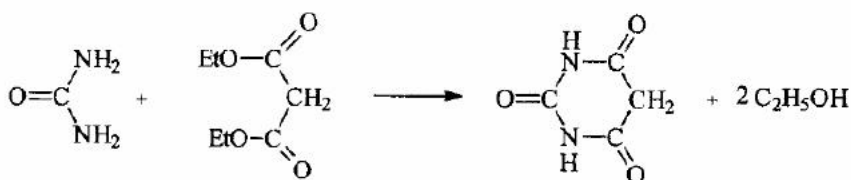
Các thuốc an thần, gây ngủ nhóm barbiturat được đưa vào sử dụng từ những năm đầu thế kỉ XX (Veronal-1903, Phenobarbital-1912)...

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



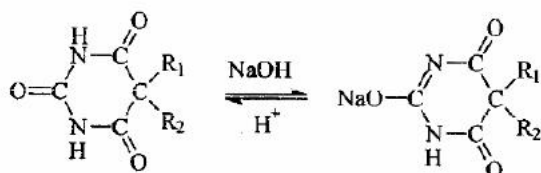
Sau đó, acid barbituric và các dẫn chất của nó được tổng hợp chủ yếu bằng phản ứng ngưng tụ của carbamid và diethyl-malonyl ester.

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:

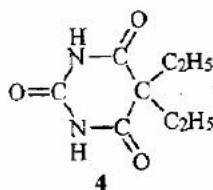


2.2.1. Barbital (4):

-Biệt dược: Veronal.

-Tên khoa học: 5,5-Diethylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion.

-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.

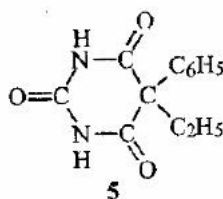
-Phương pháp tổng hợp (Xem tập 1: Quá trình acyl hoá).

2.2.2. Phenobarbital (5):

-Biệt dược: Barbiphenyl, Gardenal, Luminal.

-Tên khoa học: 5-Ethyl-5-phenylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion.

-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.

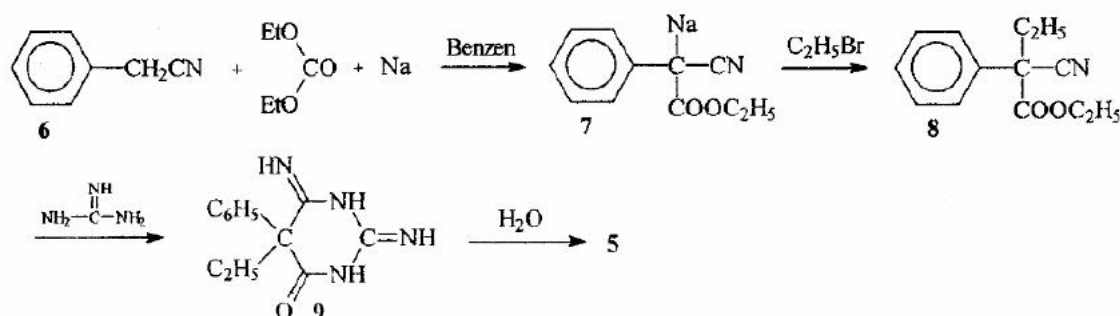
-Tác dụng: Phenobarbital có tác dụng gây ngủ mạnh gấp 3 lần veronal. Ngoài tác dụng gây ngủ, nó còn hạ huyết áp và ngăn các cơn động kinh.

-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 5-phenyl-5-cyan-acetat ethyl (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 diimino-phenylethyl-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.

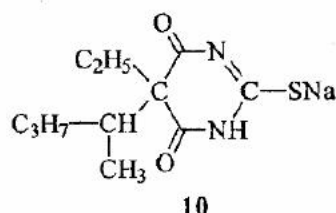


2.2.3. Thiopental natri (10):

-Biệt dược: Nesdonal natri, Pentotal natri, Trapanal.

-Tên khoa học: Muối natri của 5-ethyl-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 hoà.

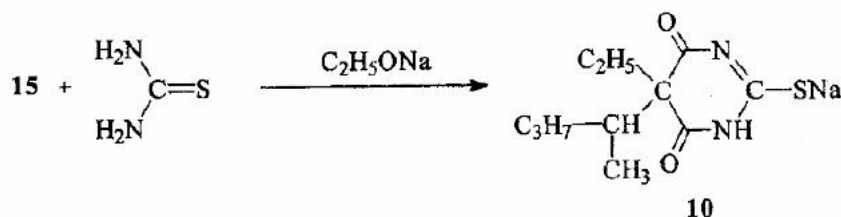
-Tác dụng: Thiopental có tác dụng nhanh, ngắn. Được dùng làm thuốc tiền mê trong phẫu thuật.

-Phương pháp tổng hợp:

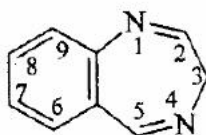
***Giai đoạn 1: Tổng hợp ethyl-(1-methyl)-butyl-malonat diethyl (15):**

$$\begin{array}{ccccccc} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{C}_3\text{H}_7 & \longrightarrow & \text{CH}_3-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{C}_3\text{H}_7 & \longrightarrow & \text{CH}_3-\overset{\text{Cl}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{C}_3\text{H}_7 & \left[\begin{array}{l} \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \text{H}-\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} \right. \\ \text{11} & & \text{12} & & \text{13} & \text{14} \\ & & & & & \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ & & & & & \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{C}-\text{COOC}_2\text{H}_5 \\ & & & & & \text{C}_3\text{H}_7 \\ & & & & & \text{15} \end{array}$$

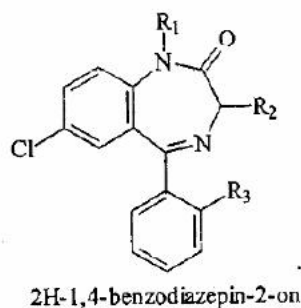
Ngưng tụ **15** với thioure trong ethanol, xúc tác Na-ethylat thu được thiopental natri (**10**).

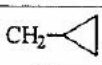


Các thuốc an thần, gây ngủ nhóm này có cấu trúc chung đều là dẫn chất của 1,4-benzodiazepin:



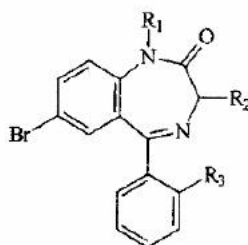
-Các dẫn chất 7-clor:



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.

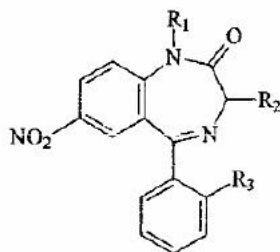
-Các dẫn chất 7-brom:



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

Ghi chú: ở vị trí 2 nhóm C=O của 26 thay bằng CH-CH₂-OCH₃.

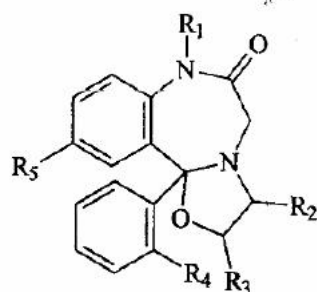
-Các dẫn chất 7-nitro:



Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	Năm SX
Clonazepam (27)	H	H	Cl	1963

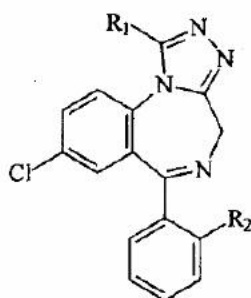
Flunitrazepam (28)	CH ₃	H	F	1963
Nitrazepam (29)	H	H	H	1963

-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...

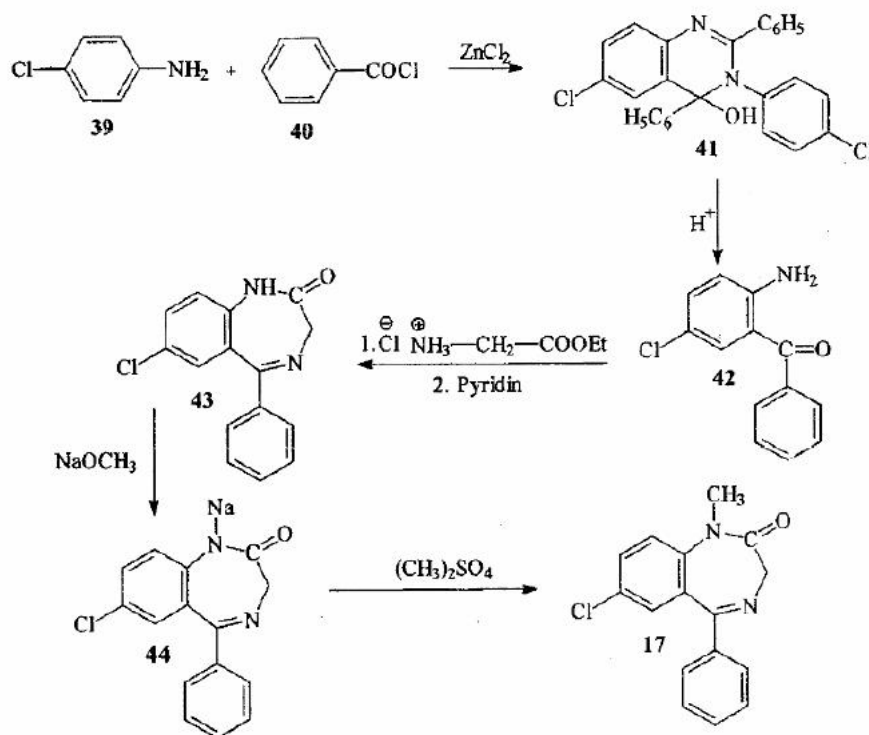
-Tên khoa học: 7-chloro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on

-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 ZnCl₂ (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 glycinate ethyl 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

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:

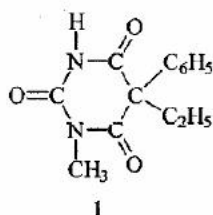
2.1. Các barbiturat:

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-phenylpyrimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion*.
- Công thức:

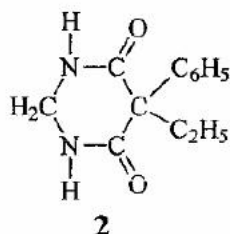


-Tính chất: Bột kết tinh trắng, không mùi vị. Tan ít trong nước lạnh, tan tốt trong nước nóng và trong alcol. Điểm chảy 176°C .

-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*.
- Công thức:

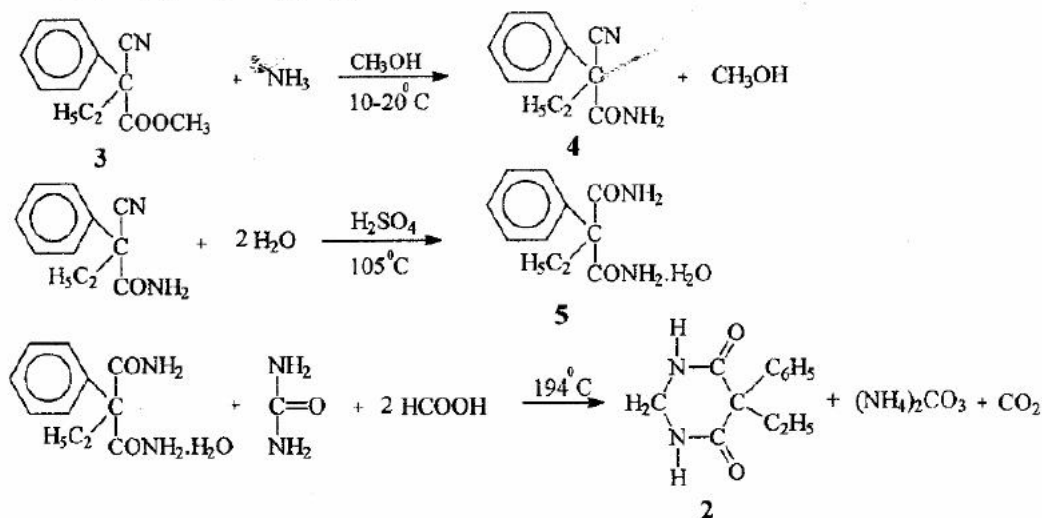


-Tính chất: Bột kết tinh trắng, không tan trong nước, ít tan trong ethanol. Nhiệt độ nóng chảy $281-282^{\circ}\text{C}$.

-Công dụng: Dùng điều trị động kinh toàn bộ và cục bộ. Tác dụng như phenobarbital do trong cơ thể chuyển hoá thành phenobarbital.

Liều dùng ban đầu 125mg/ngày, tối đa 1-2g/ngày/3lần. Trẻ em 20-30mg/kg/ngày.

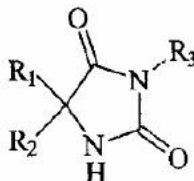
-Phương pháp tổng hợp:



Phản ứng của phenyl-ethyl-cyan-acetat methyl (3) với NH_3 trong methanol ở $10-20^\circ\text{C}$ thu được 88% amid 4. Thủy phân 4 trong acid sulfuric loãng tạo thành phenyl-ethyl-malondiamid (5) với hiệu suất 95,5%. Ngưng tụ 5 với ure và acid formic thu được primidon (2).

2.2. Các dẫn chất hydantoin:

-Công thức chung:



	R_1	R_2	R_3	Năm SX	Năm sử dụng
Phenytoin (6)	C_6H_5	C_6H_5	H	1908	1938
Mephentyoin (7)	C_2H_5	C_6H_5	CH_3	1934	1939
Ethotoin (8)	H	C_6H_5	C_2H_5	1888	1957

2.2.1. Phenytoin (6):

-Biệt dược: Diphedan, zentropil, dilantin.

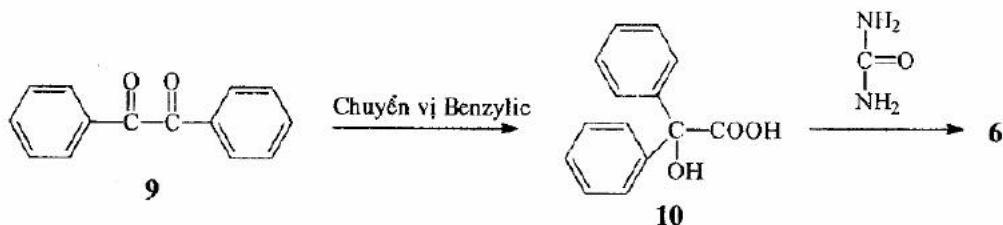
-Tên khoa học: *5,5-diphenyl-hydantoin*.

-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.

-Công 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 (9) thực hiện phản ứng chuyển vị benzylic trong môi trường kiềm đặc thu được acid benzylic (10). Ngưng tụ 10 với carbamid trong ethanol thu được phenytoin (6).

2.2.2. Mephentyoin (7)

-Biệt dược: Insulton, mesantoin,

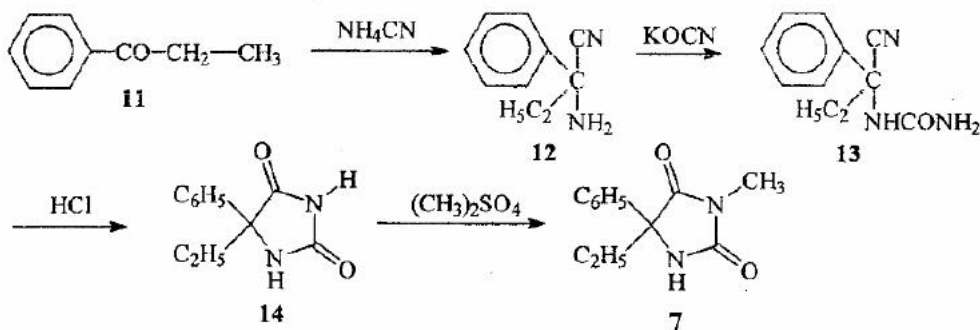
-Tên khoa học: *3-Methyl-5-phenyl-5-ethyl-hydantoin*.

-Tính chất: Bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, tan trong ethanol, cloroform. Dễ tan trong các dung dịch kiềm.

-Công dụng: Tác dụng chữa 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:

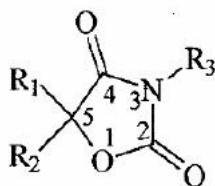


Mephenytoin được tổng hợp từ propiophenon (11), bằng cách xử lí với amonium-cyanid thu được phenyl-ethyl-amino-acetonitril (12). Phản ứng của 12 với kali-cyanat thu được phenyl-ethyl-ureido-acetonitril (13). Thủy phân và đóng vòng dẫn chất 13 thu được phenyl-ethyl-hydantoin (14).

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

2.3. Các dẫn chất oxazolidindion:

Về mặt hoá học, các dẫn chất oxazolidon 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.

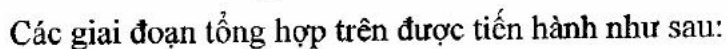
-Công dụng: Dùng điều trị dạng động kinh thể nhẹ. Hiện nay ít được dùng vì độc tính khá cao và khó xác định nồng độ trong huyết tương. Chỉ dùng với các dạng động kinh mà các thuốc khác không đáp ứng.

-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:

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

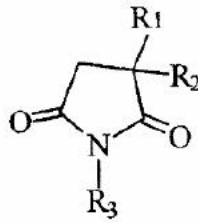


b) Tổng hợp 5,5-dimethyl-oxazolidin-2,4-dion (24):

c) Methyl hoá tạo trimethadion (15):

2.4. Các dẫn chất succinimid:

Nhóm các dẫn chất succinimid 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:



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:

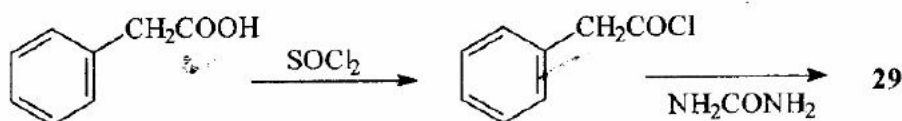
	R	Năm SX
Phenacemid (29)	H	1933
Clorphenacemid (30)	Cl	1956
Ethylphenacemid (31)	C ₂ H ₅	1912

Phenacemid (29):

- Biệt dược: Epiclase, Neophedan, Phenuron.
- Tên khoa học: *N*-(Aminocarbonyl) benzenacetamid
- 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:



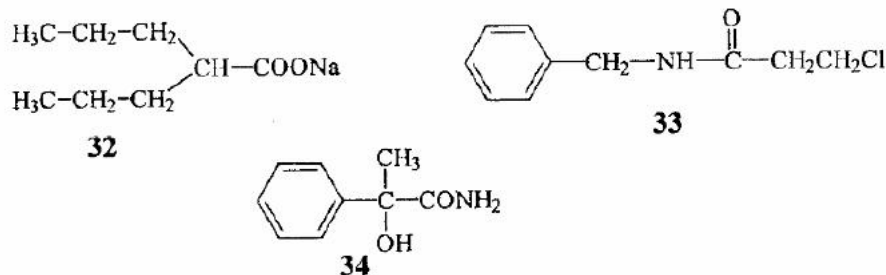
2.6. Các dẫn chất khác:

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, tartaric).

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, muối Na của nó được dùng trong lâm sàng với tên biệt dược *Colvulex*, *Depakin* (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.

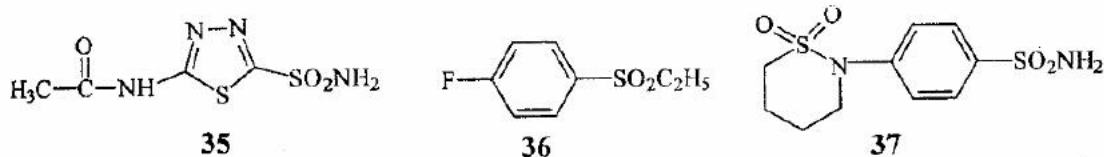


2.6.2. Dẫn chất sulfonamid:

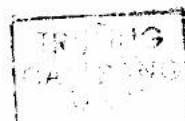
Năm 1941, Cohen và Cobb nhận thấy sulfonamid có tác dụng chống co giật.

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

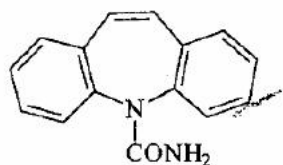
Năm 1959, hai sulfonamid là fluoreson (36) và sulthiamin (37) được đưa vào điều trị:



2.6.3. Dẫn chất dibenzoazepin:



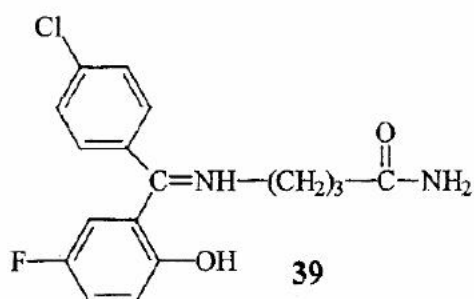
-Carbamazepin (38) được Schindler tổng hợp năm 1960. Được dùng làm thuốc chống động kinh với các biệt dược: *Tegretol*, *Biston*, *Stazepin*, *Telesmin*...



38

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):



39

Chương 3

CÁC THUỐC GIẢM ĐAU OPIOID

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 ngon dây thần kinh cảm giác bị kích thích quá độ bởi một tác nhân vật lí 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:

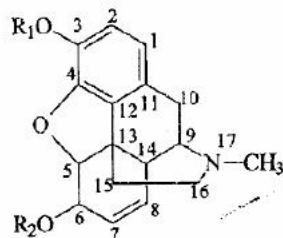
2.1. Morphin và dẫn chất:

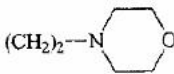
Morphin là alcaloid chính của cây thuốc phiện, được F.W.Serturmer phân lập dưới dạng tinh khiết vào năm 1805. Cấu trúc phân tử của nó được xác định bởi Gullan và Robinson (1923). Năm 1952, Gates và Tschudi đã tổng hợp được morphin.

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:

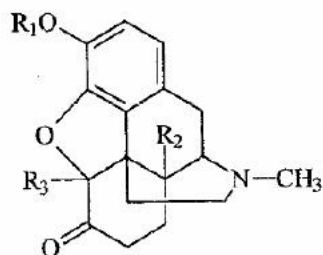


Tên thuốc	R ₁	R ₂
Morphin (1)	H	H
Codein (2)	CH ₃	H
Ethomorphin (3)	C ₂ H ₅	H
Pholcodin (4)		H
Diacetylmorphin (5)	COCH ₃	COCH ₃

- 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:

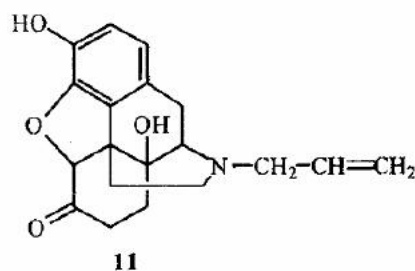
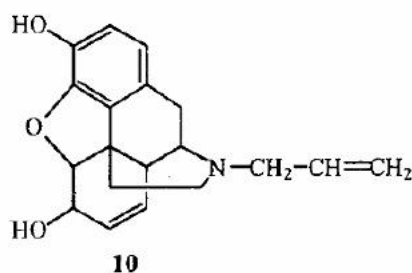
-Công thức chung:



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-aryl:

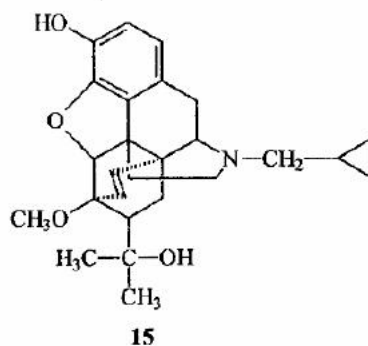
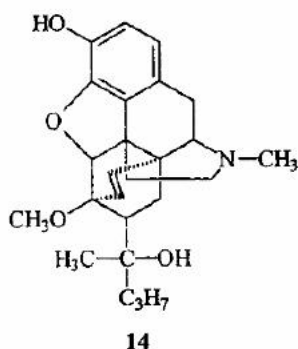
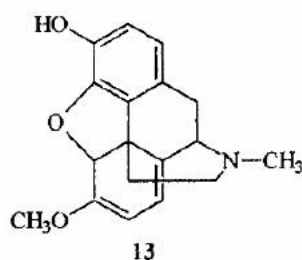
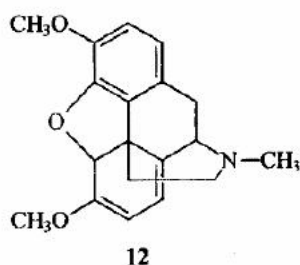
Đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của nhóm thế trên nguyên tử N của morphin. Năm 1914, Pohl thấy rằng N-allyl-norcodein có tác dụng đối kháng tính ức chế hô hấp của morphin. Tiếp tục theo hướng này, năm 1942 Weulard và Erickson đã tổng hợp được N-allyl-normorphin (Nalorphin-10). Nalorphin có tác dụng 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 orieltale*.



Trong khoảng những năm 1963-1971, các 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.

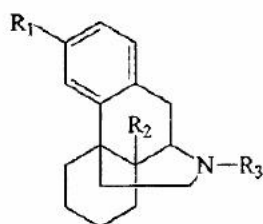
2.3. Morphinan và các dẫn chất benzomorphin:

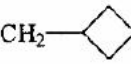
Về mặt cấu trúc, morphin chính là dẫn chất epoxy của morphinan (16). Vì vậy, một cách đơn giản là xây dựng những phân tử mới, hy vọng có tác dụng giảm đau dựa trên bộ khung morphinan.

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

2.3.1. Các dẫn chất morphinan:

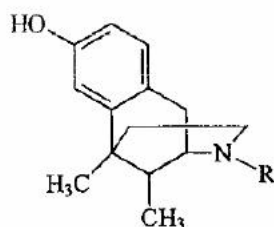
-Công thức chung:

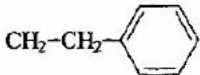
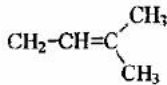
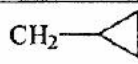


Tên thuốc	R ₁	R ₂	R ₃	Tác dụng giảm đau (morphin=1)
Morphinan (16)	H	H	H	0
N-methyl-morphinan (17)	H	H	CH ₃	0,2
Racemorphan (18)	OH	H	CH ₃	> 1
Butorphanol (19)	OH	OH		10

2.3.2. Các dẫn chất benzo-morphin:

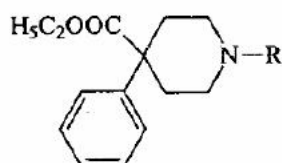
-Công thức chung:

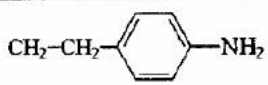
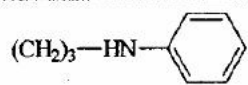
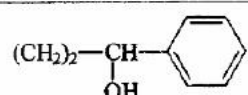


Tên thuốc	R	Năm SX	Tác dụng giảm đau (morphin=1)
Methazocin (20)	CH ₃	1957	0,7
Phenazocin (21)		1959	3
Pentazocin (22)		1962	0,3
Cyclazocin (23)		1962	40

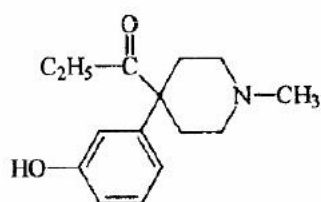
2.4. Các dẫn chất của phenyl-piperidin:

2.4.1. Các dẫn chất Pethidin:



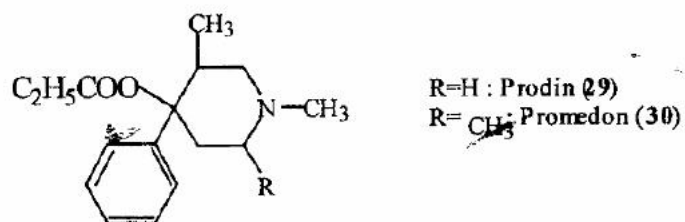
Tên thuốc	R	Năm SX	Tác dụng giảm đau (morphin=1)
Pethidin (24)	CH ₃	1930	0,1
Anileridin (25)		1956	0,2
Piminodin (26)		1959	0,2
Phenoperidin (27)		1960	0,2

2.4.2. Ketopemidon (28):

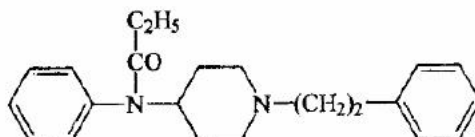


1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon

2.4.3. Các prodin:

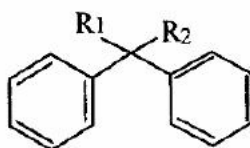


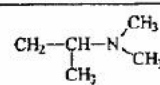
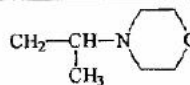
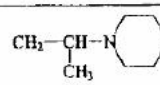
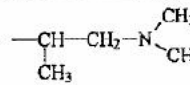
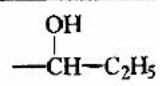
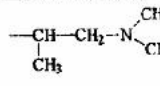
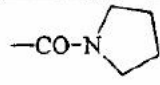
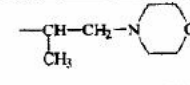
2.4.4. Fentanyl (31):



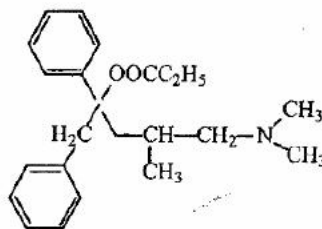
2.5. Các dẫn chất phenyl-propyl-amin:

2.5.1. Methadon và các hợp chất tương tự:

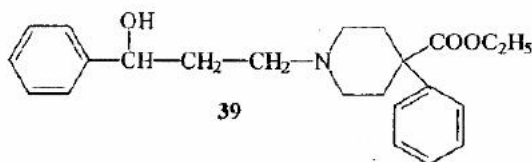


Tên thuốc	R ₁	R ₂	Tác dụng giảm đau (morphin=1)
Methadon (32)	COC ₂ H ₅		2
Phenadoxon (33)	COC ₂ H ₅		2
Dipipanon (34)	COC ₂ H ₅		2
Isomethadon (35)	COC ₂ H ₅		1
Dimephetamol (36)			1,5
Dextromoramid (37)			2

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: 3,6-dihydroxy-4,5-epoxy, 7,8-dehydro-17-methyl-morphinan.

-Tính chất: Dạng monohydrat là tinh thể lỏng, 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° (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.

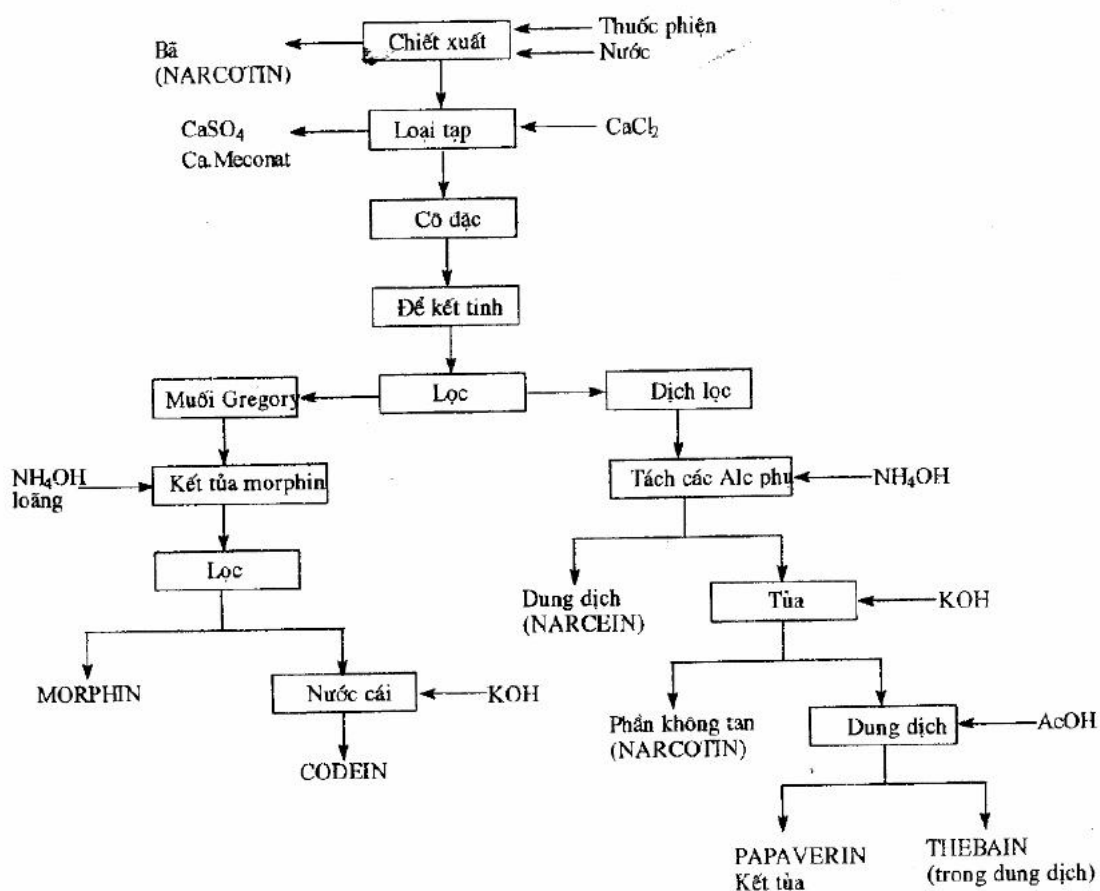
-Phương pháp sản xuất:

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:

Sơ đồ các giai đoạn chiết như sau:



Thuốc phiện được thái nhỏ, chiết bằng nước nóng. Dịch chiết chứa hầu hết các alkaloid 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.

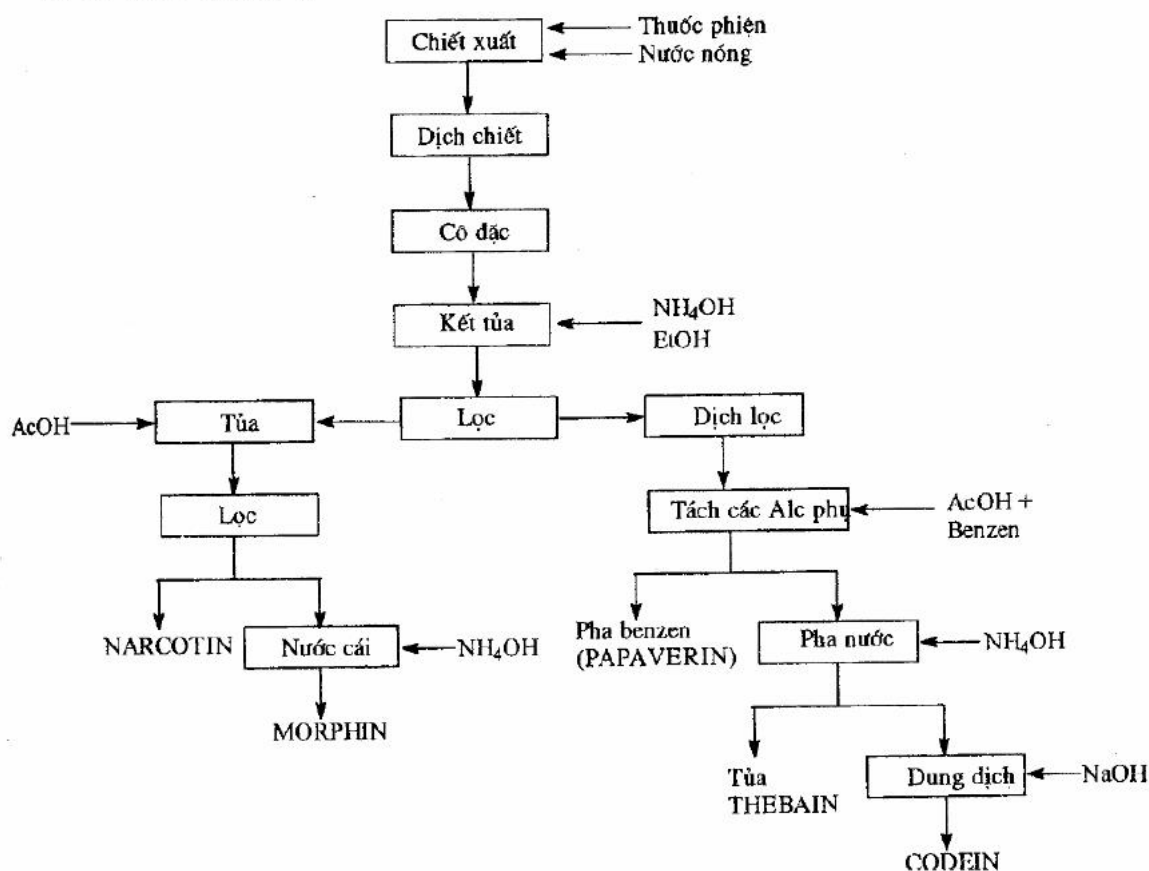
Dịch chiết được đun nóng 60-65°C và xử lý với CaCl₂ để chuyển các alkaloid thành dạng muối hydroclorid. Lọc bỏ các muối meconat, sulfat Ca và nhựa kết tủa cùng. Dịch lọc được cô đặc và để kết tinh, lọc, thu được muối Gregory chứa morphin và codein.

Phần nước cái chứa các alkaloid 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 NH_4OH đến phản ứng kiềm nhẹ, morphin kết tủa được lọc riêng và đem tinh chế. Dịch lọc thêm KOH để kết tủa codein.

-Phương pháp Canepaskaia-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 alkaloid 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: *N-Methyl-4-phenyl-4-carbethoxypiperidin HCl*.

-Tính chất: Bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước, trong ethanol. Ít tan trong ether, benzen. Nhiệt độ nóng chảy 187-189°C.

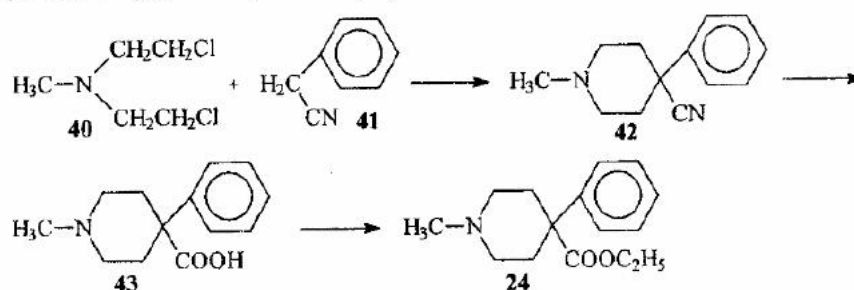
-Công dụng: Tác dụng giảm đau yếu hơn, nhưng tác dụng chống co thắt mạnh hơn morphin 3 lần. Được dùng trong các trường hợp cần giảm đau như morphin: đau do ung thư, sỏi thận, sỏi mật. Ngoài ra còn được dùng giảm đau khi đẻ.

-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:

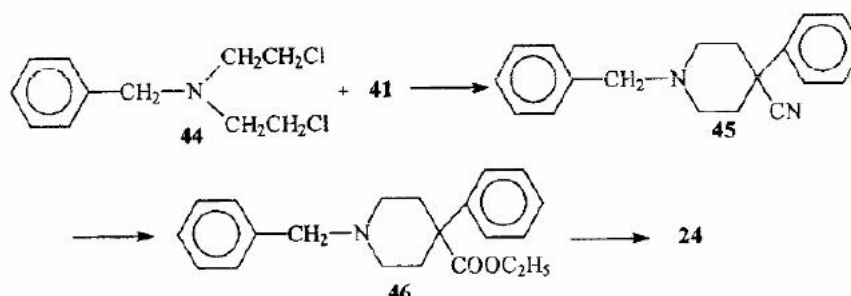
a) Từ di (2-clorethyl)-methylamin (40):



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.

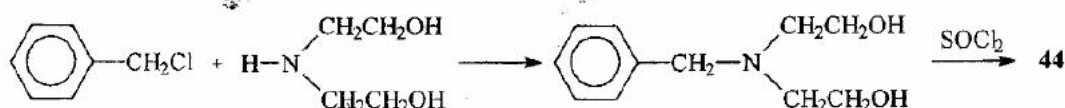
b) Từ di (2-clorethyl)-benzylamin (44):

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. HCl.

-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 235⁰C.

-Công dụng: Tác dụng giảm đau mạnh hơn morphin 5 lần. Còn có tác dụng an thần, giảm ho.

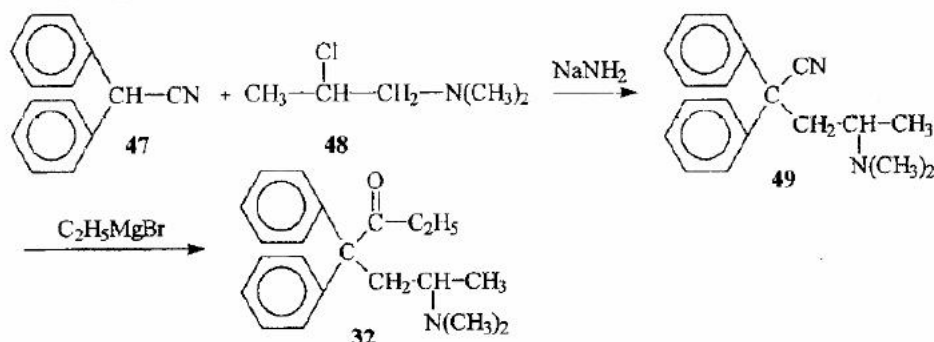
Được dùng trong các trường hợp cần giảm đau do ung thư, sau phẫu thuật hoặc nhồi máu cơ tim.

Hiện được dùng làm thuốc cai nghiện ma túy.

-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.

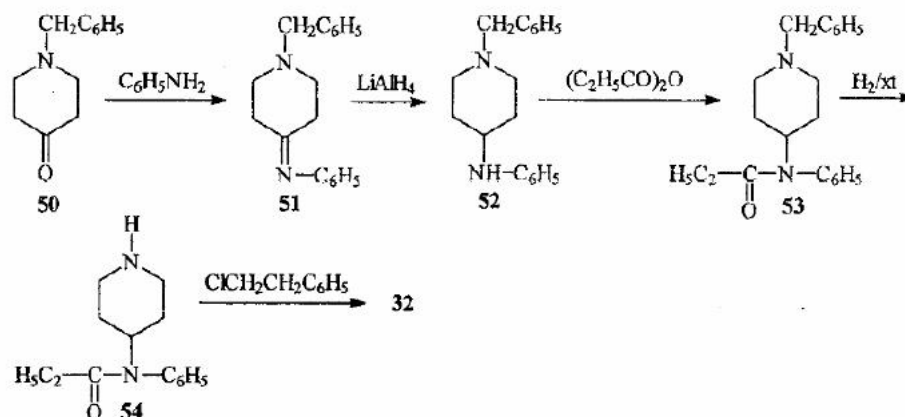
Ống tiêm 0,05mg/ml: 2ml và 10ml.

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 ò-phenylethyl-clorid bằng cách hồi lưu trong dung môi 4-methyl-2-pentanon, xúc tác Na_2CO_3 thu được fentanyl (32). Sản phẩm được tạo muối với acid citric thu được fentanyl citrat.

Sơ đồ tổng hợp như sau:



Chương 4

CÁC THUỐC GÂY TÊ

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.

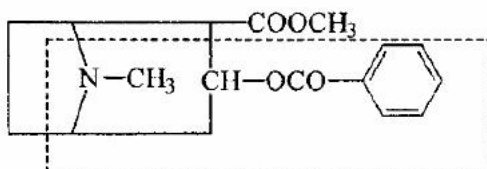
1. ĐẠI CƯƠNG:

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, người ta đã tổng hợp được nhiều dẫn chất gây tê rất tốt dựa trên phần cấu trúc có tác dụng của phân tử này.

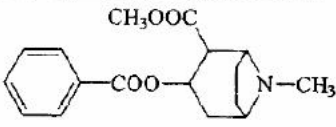
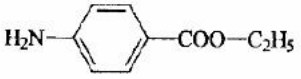
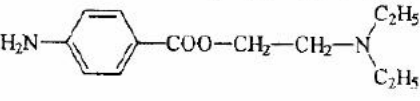
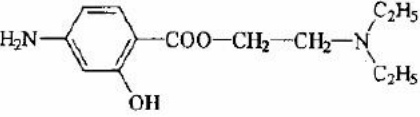
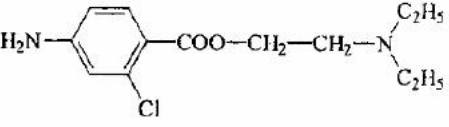
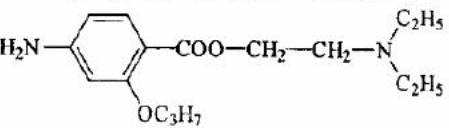


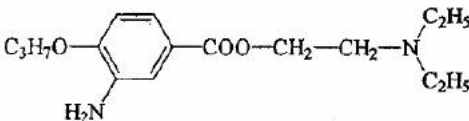
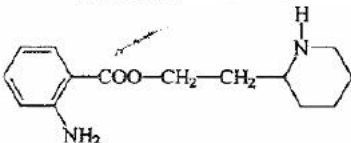
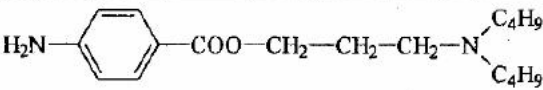
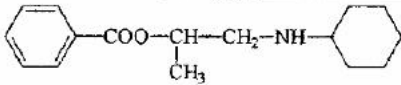
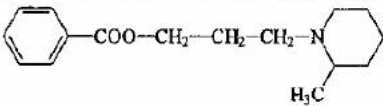
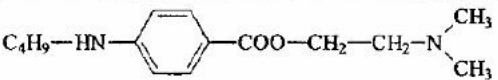
Theo Lofgren, cấu trúc của một hợp chất gây tê gồm ba phần: cực ưa mỡ, chuỗi trung gian và cực ưa nước.

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

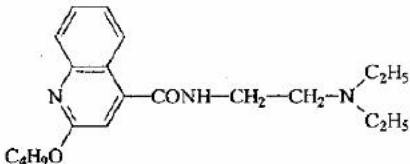
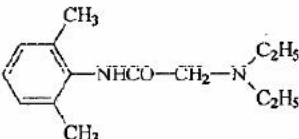
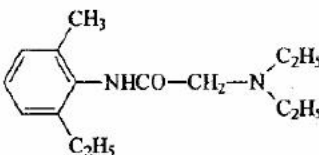
Về cấu trúc hoá học, người ta có thể chia các thuốc gây tê thành các nhóm sau:

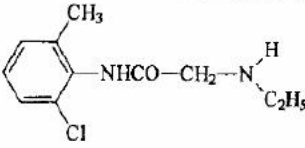
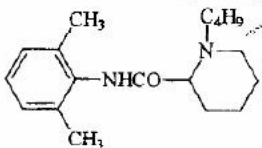
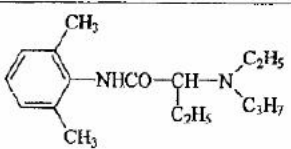
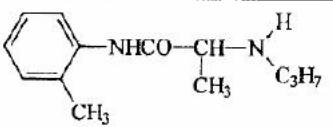
-Các thuốc gây tê có cấu trúc amino ester:

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

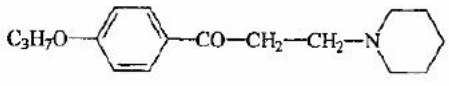
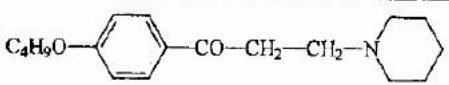
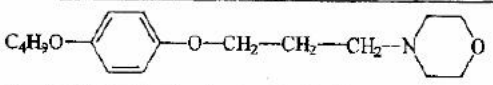
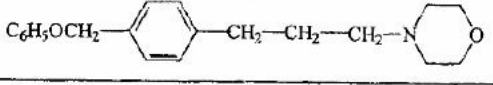
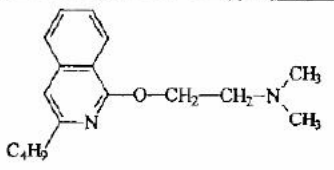
Proxymetacain (7)		Gây tê bề mặt
Pyridocain (8)		Gây tê tuỷ sống
Butacain (9)		Gây tê bề mặt
Hexylcain (10)		Gây tê bề mặt và đường tiêu
Piperocain (11)		Gây tê bề mặt và đường tiêu
Tetracain (12)		Gây tê bề mặt và đường tiêu

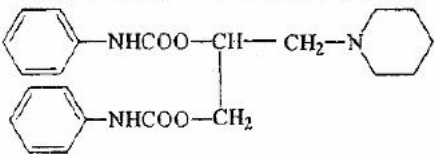
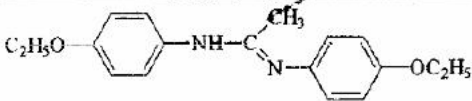
-Các thuốc gây tê có cấu trúc amino amid:

Tên thuốc	Công thức	Cách dùng
Cinchocain (13)		Gây tê bề mặt, đường tiêu và tuỷ sống
Lidocain (14)		Gây tê bề mặt và đường tiêu
Gravocain (15)		Gây tê đường tiêu

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: 3-(Benzoyloxy)-8-methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-carboxylic acid methyl ester.

-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, [α]_D²⁰ = -72,3° (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...

-Tên khoa học: 4-Aminobenzoic acid ethyl ester

-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.

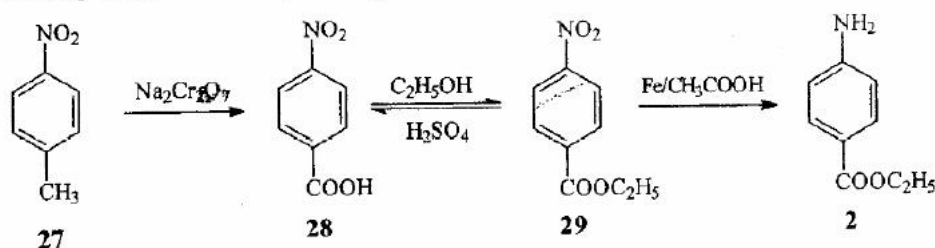
-Công dụng: Benzocain gây tê nhanh và kéo dài, không kích ứng các mô. Có thể rắc trực tiếp lên vết thương, vết bỏng để tiến hành phẫu thuật.

-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-Diethylaminoethyl-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.

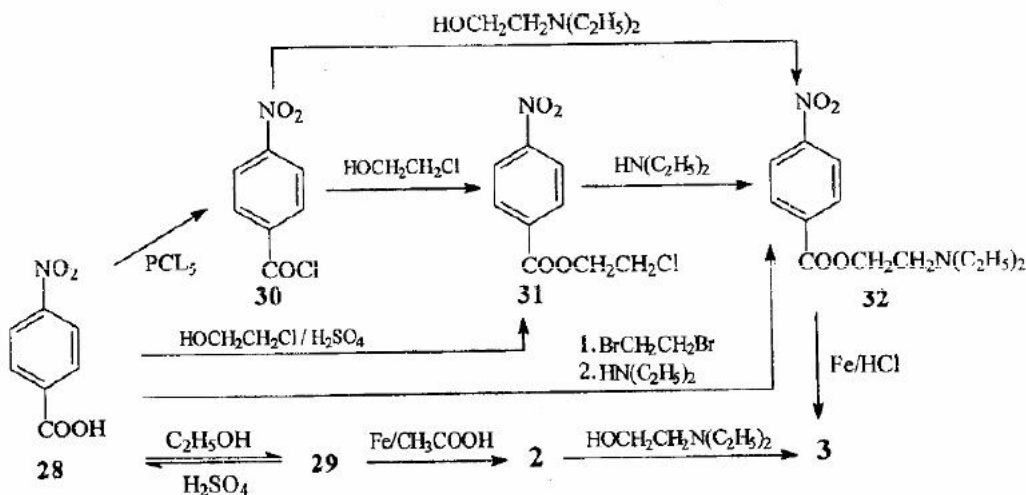
Dạng base là tinh thể không màu, nhiệt độ nóng chảy 58-60°C.

-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...

-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.

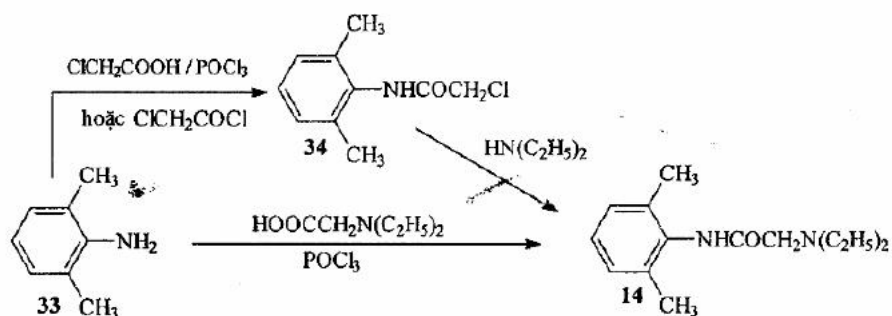
Dạng hydroclorid là bột tinh thể trắng, không mùi, nhiệt độ nóng chảy 76-78°C. Tan tốt trong nước, tan trong alcol, không tan trong ether.

-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 tuỳ mục tiêu 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 xylidin (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 xylidin 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

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 salixylic, 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 nhóm 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.

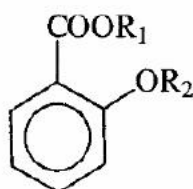
Theo cấu trúc hóa học có thể phân loại như sau:

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

2. CÁC THUỐC ĐIỂN HÌNH:

2.1. Nhóm acid salixylic và dẫn chất:

Nhóm này 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: $OR_1 = NH_2$ | $R_2 = H$ |

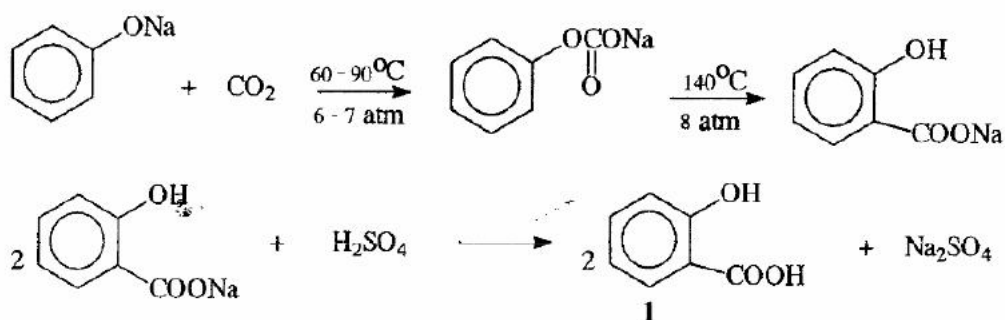
Tác dụng chính của các dẫn xuất acid salixylic là hạ nhiệt, giảm đau và chống viêm. Cơ chế tác dụng hạ nhiệt, giảm đau là làm giảm các phản xạ tăng cường do các chất gây sốt gây ra tại trung tâm điều hòa nhiệt. Dưới tác dụng của chúng, mao mạch được mở rộng, làm tăng khả năng trao đổi nhiệt đồng thời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

-Phương pháp tổng hợp:

a) Điều chế acid salixylic:

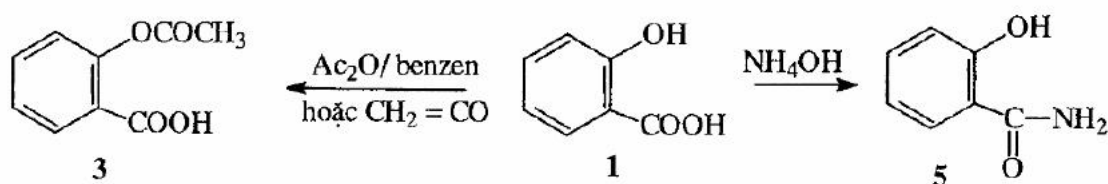
-Acid salixylic (1) được tổng hợp bằng phản ứng Kolbe-Schmidt từ natri phenolat và khí CO_2 dưới áp suất và nhiệt độ cao. Sơ đồ phản ứng như sau:





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 $133 - 136^\circ\text{C}$.

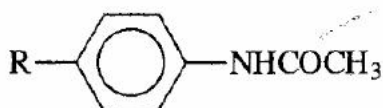
- Công dụng: Aspirin có tác dụng giảm đau ngoại vi do đối lập với bradykinin, ức chế tổng hợp prostaglandin. Dùng chữa cảm cúm, sốt, dùng giảm đau nhẹ (đau răng, đau đầu, đau dây thần kinh). Điều trị viêm khớp, viêm tắc tĩnh mạch. Hiện nay được dùng chủ yếu để chống huyết khối, phòng nhồi máu cơ tim 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 = OC₂H₅

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):

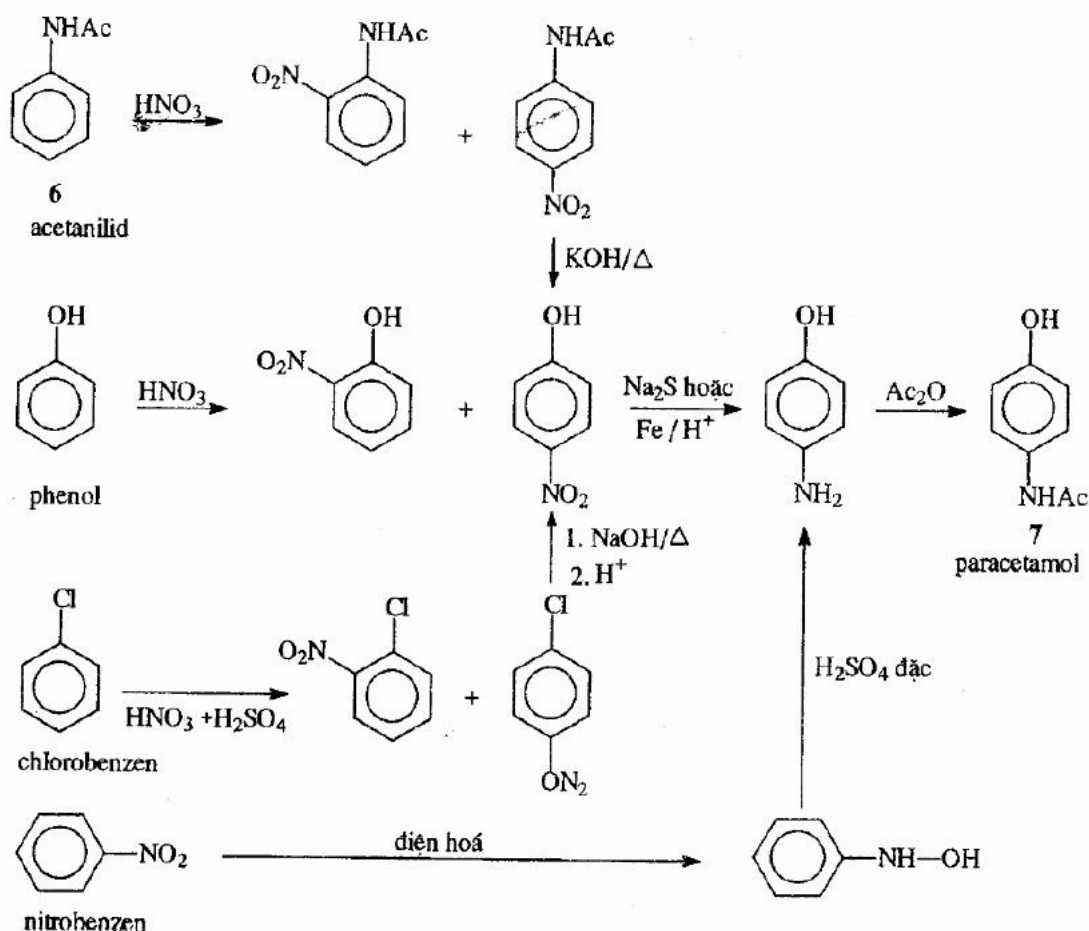
- Biệt dược: Dafalgan, Pacemol, Panadol, Tylenol, Efferalgan...
- Tên khoa học: *N*-(4-hydroxyphenyl)acetamid
- Công dụng: So với aspirin, tác dụng hạ nhiệt của paracetamol êm dịu hơn, tác dụng giảm đau mạnh hơn và kéo dài hơn, có tác dụng giãn cơ, không gây kích ứng dạ dày. Paracetamol không có tác 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 nào 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 nitroso hóa (xem tài liệu Thực tập Kỹ thuật sản xuất dược phẩm-Bộ môn Công nghiệp Dược-2009).

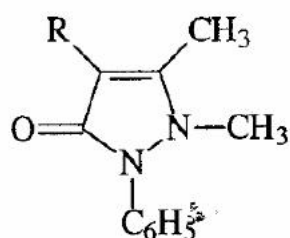
Sơ đồ các phương pháp tổng hợp paracetamol.



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

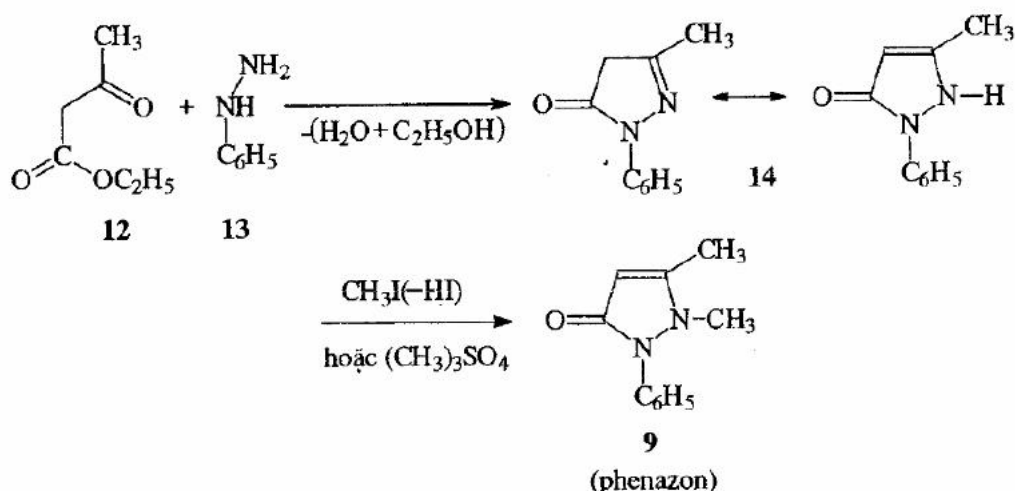
- Các tác dụng phụ:

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.

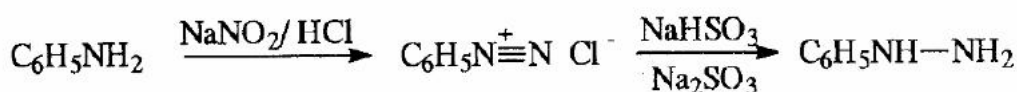
- Phương pháp tổng hợp:

a) Tổng hợp phenazon (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):



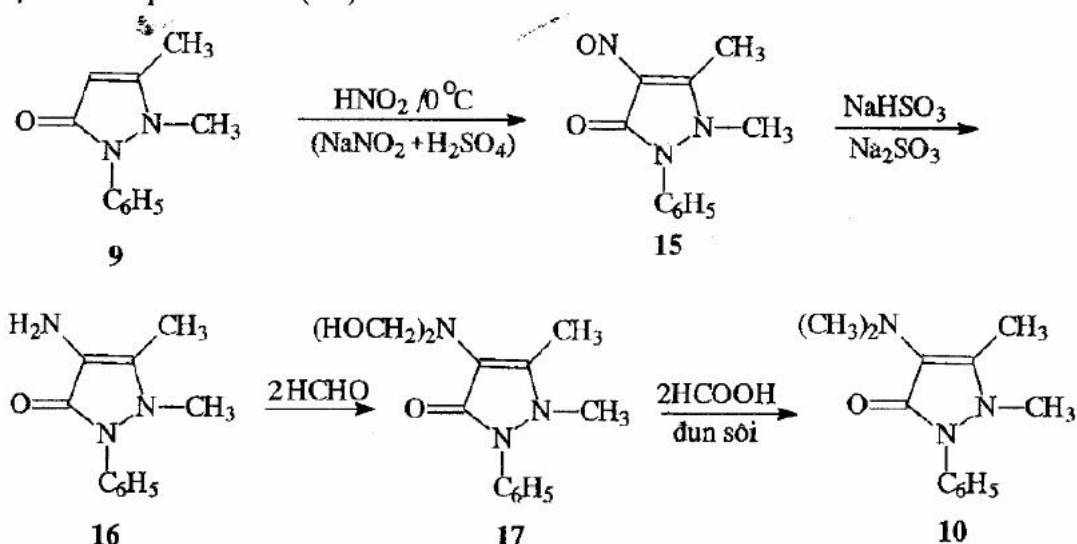
Nguyên liệu phenylhydrazin (13) được điều chế từ anilin theo sơ đồ phản ứng sau:



b) Tổng hợp aminophenazon (10):

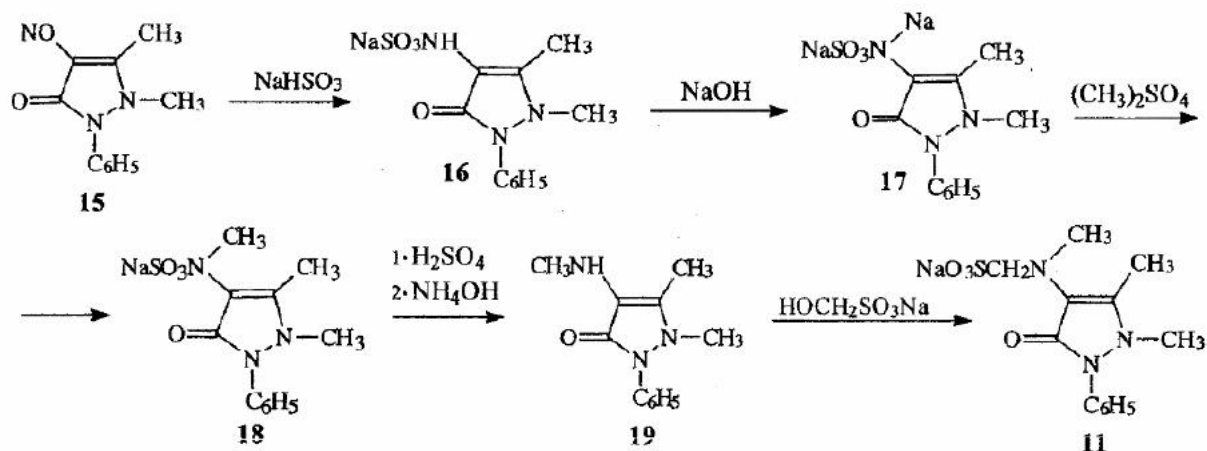
Aminophenazon (10) có tác dụng hạ nhiệt, giảm đau tốt hơn phenazon. Tổng hợp chất này được thực hiện bởi Stolz như sau: Nitroso hóa hợp chất 9 thu

được dẫn xuất nitroso **15**. Sau đó, nhóm nitroso của **15** được khử thành amin với NaHSO_3 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 aminophenazon (**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-nitroso-phenazol (**15**) qua dãy phản ứng sau:

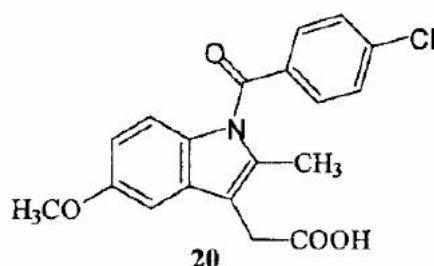


Khử hoá nhóm nitroso của **15** bằng NaHSO_3 thu được **16**. Tạo muối với NaOH , sau đó methyl hoá với dimethylsulfat tạo thành dẫn chất **18**. Thủy phân **18** loại nhóm $-\text{SO}_3\text{Na}$, sau đó cho hợp chất **19** thu được phản ứng với hydroxymethyl-sulfonat natri tạo thành analgin (**11**).

2.4. Dẫn chất Indol:

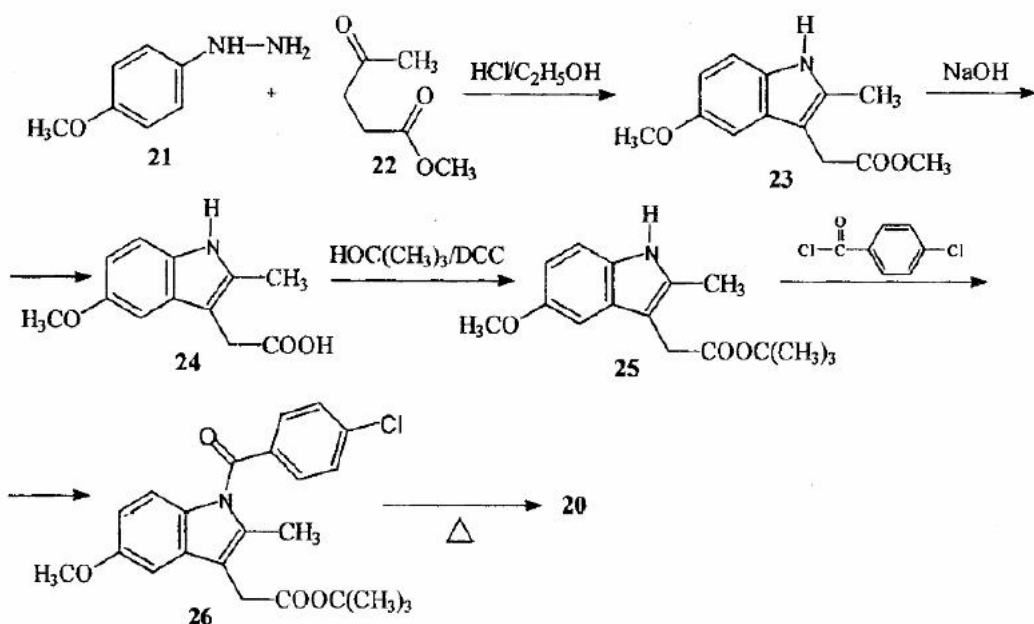
Indomethacin (20):

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



- Tính chất: Bột kết tinh trắng, không tan trong nước. Tan trong aceton, ethanol. Nhiệt độ nóng chảy 158-162°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:



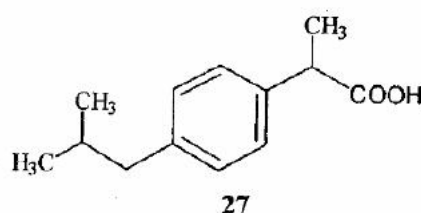
Ngưng tụ 4-methoxyphenyl-hydrazin (21) với methyl levulinat (22) trong ethanol, có mặt acid HCl tạo thành methyl 5-methoxy-2-methylindol-3-acetat (23). Thủy phân loại nhóm methyl-ester của 23 thu được acid 24. Phản ứng của 24 với

tert-butanol có mặt tác nhân DCC thu được ester **25**. Acyl hoá **25** với *p*-chloro-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-propioníc:

2.5.1. Ibuprofen (**27**):

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



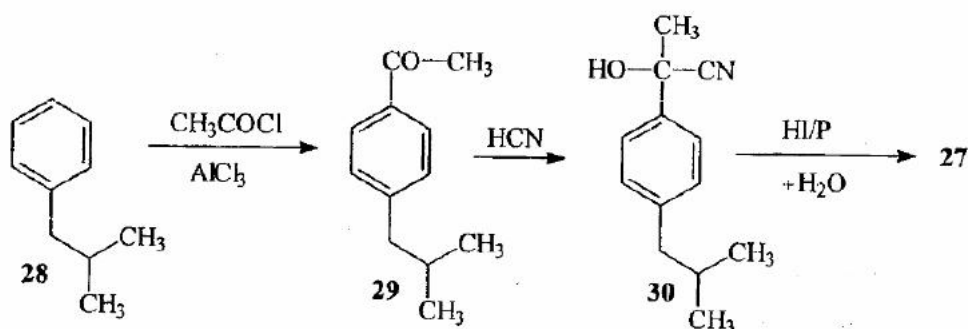
- Tính chất: Bột kết tinh trắng hoặc tinh thể không màu, bền vững. Không tan trong nước, dễ tan trong hầu hết các dung môi hữu cơ. Nhiệt độ nóng chảy 75-77°C.

- 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:

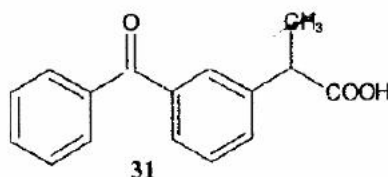
Isobutylbenzen (**28**) được phản ứng với acetyl clorid, xúc tác AlCl_3 thu được 4-isobutyl-acetophenon (**29**). Cho **29** cộng hợp với HCN tạo thành dẫn chất cyan **30**. Loại nhóm -OH nhờ tác nhân HI/P, sau đó thủy phân nhóm -CN thu được sản phẩm ibuprofen (**27**).

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:



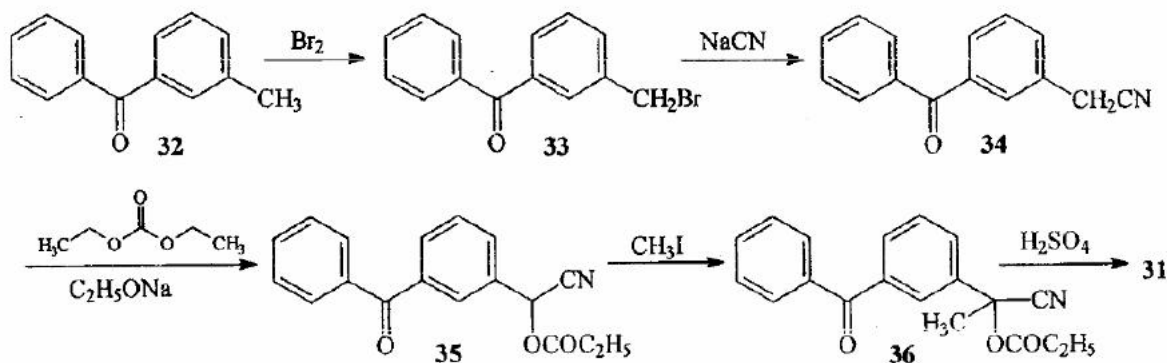
- Tính chất: Bột kết tinh trắng. Tan nhẹ trong nước, dễ tan trong aceton, alcol, ether, cloroform, DMF, ethylacetat. Nhiệt độ nóng chảy 94°C .

- 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 CH_3I , sau đó thủy phân hợp chất 36 thu được với acid sulfuric tạo thành sản phẩm ketoprofen (31).

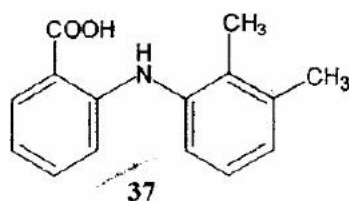


2.6. Dẫn chất của acid anthranilic:

Acid mefenamic:

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

- Công thức:

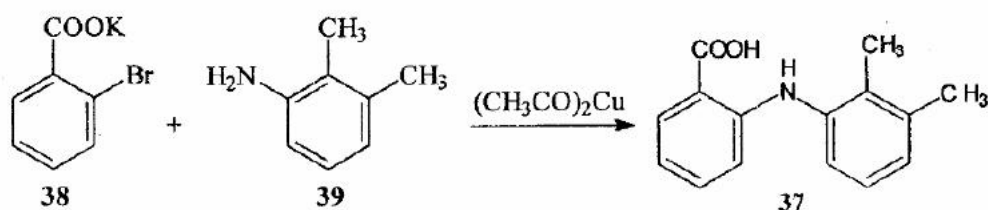


- Tính chất: Bột kết tinh trắng. Tan ít trong nước, tan trong dung dịch kiềm, tan nhẹ trong aceton, alcol, ether, cloroform. Nhiệt độ nóng chảy 230-231⁰C.

- 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).



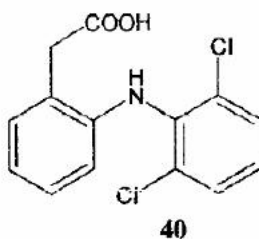
2.7. Dẫn chất của acid aryl-acetic:

2.7.1. Diclofenac (40):

- Biệt dược: Benfopen, Dealgic, Ecofenac, Voltaren...

- Tên khoa học: Acid 2-[(2,6-Dichlorophenyl)amino]benzen-acetic

- Công thức:

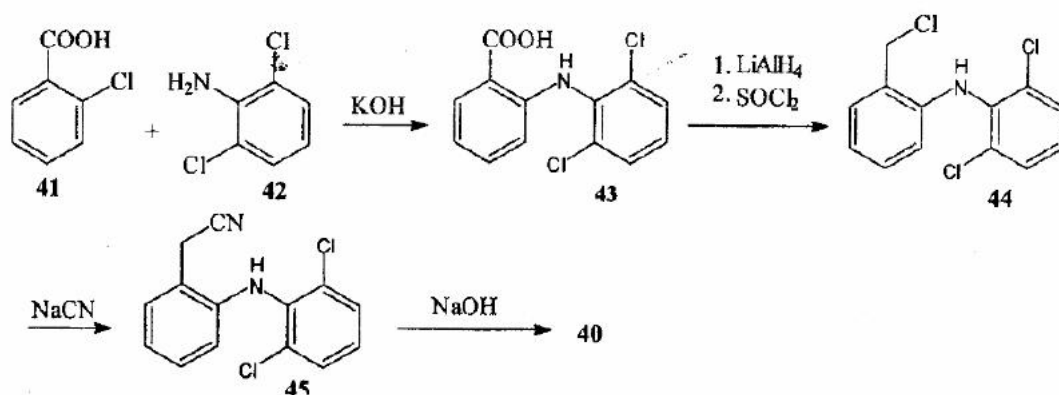


- Tính chất: Dạng muối Na là bột kết tinh trắng. Tan tốt trong nước, tan trong aceton, alcol, ít tan trong acetonitril, cyclohexan. Nhiệt độ nóng chảy 283-285⁰C.

- 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.

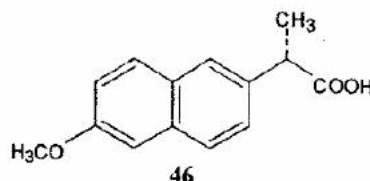
- Phương pháp tổng hợp:



Cho acid 2-cloro-benzoic (41) phản ứng với 2,6-dicloro-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 triclơ 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 6-methoxy- α -methyl-2-naphthaleneacetic
- Công thức:

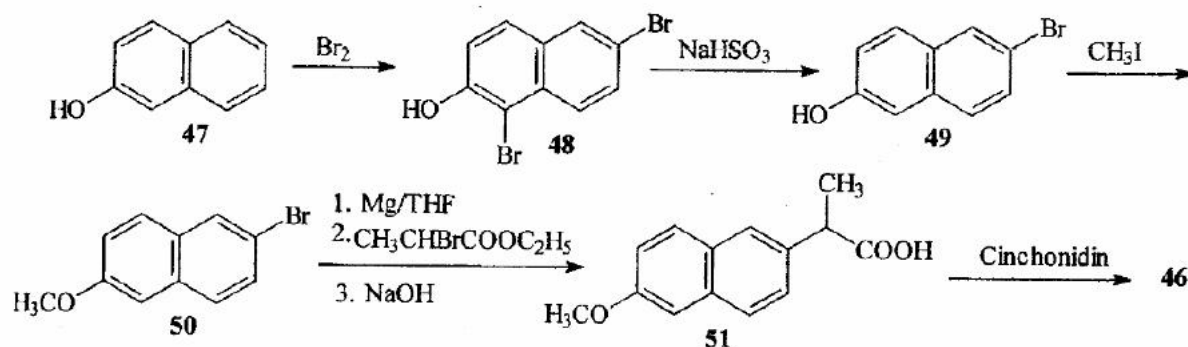


- Tính chất: Bột kết tinh trắng. Không tan trong nước, tan ít trong methanol, ethanol, tan trong cloroform. Nhiệt độ nóng chảy 152-154⁰C.
- Công dụng: Naproxen có tác dụng giảm đau, chống viêm do ức chế sinh tổng hợp prostaglandin. Được dùng điều trị viêm khớp mãn tính, viêm đa khớp, đau lưng, đau dây 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-dibromo-2-naphthol (48). Khử hoá dẫn chất dibromo 48 bằng natribisulfít thu được 6-bromo-2-naphthol (49). Methyl hoá 2-naphthol 49 bằng CH₃I thu được dẫn chất 2-bromo-6-

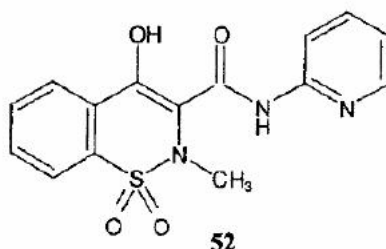
methoxynaphthalen (**50**). Tạo hợp chất cơ Mg của **50**, sau đó ngưng tụ với ethyl 2-bromo-propionat, cuối cùng là thủy phân thu được DL-2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic (**51**). Tách các đồng phân quang học của **51** với tác nhân tách là cinchonidin thu đồng phân D-Naproxen (**46**).



2.8. Các oxycam:

Piroxicam (52):

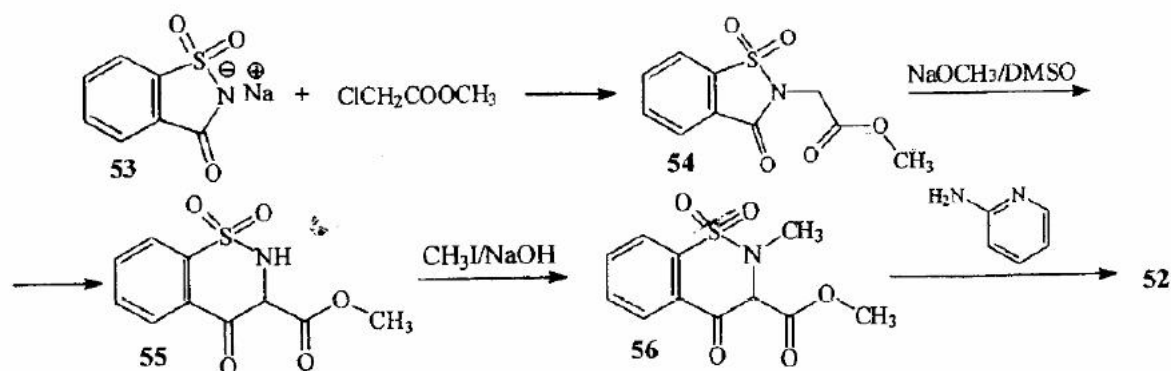
- Biệt dược: Felden, Roxicam, Roxiden...
- Tên khoa học: 4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid 1,1-dioxid
- Công thức:



- 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:

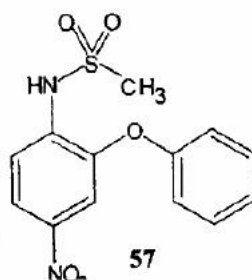


Phản ứng của natri saccharinat (**53**) với methyl monochloroacetat tạo thành dẫn chất **54**. Đun nóng **54** trong dung môi DMSO, xúc tác natri methylat thu được 3-methoxycarbonyl-4-oxo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxid (**55**). Methyl hoá **55** bằng CH_3I tạo thành dẫn chất N-methyl **56**. 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)methanesulfonamid*
- Công thức:



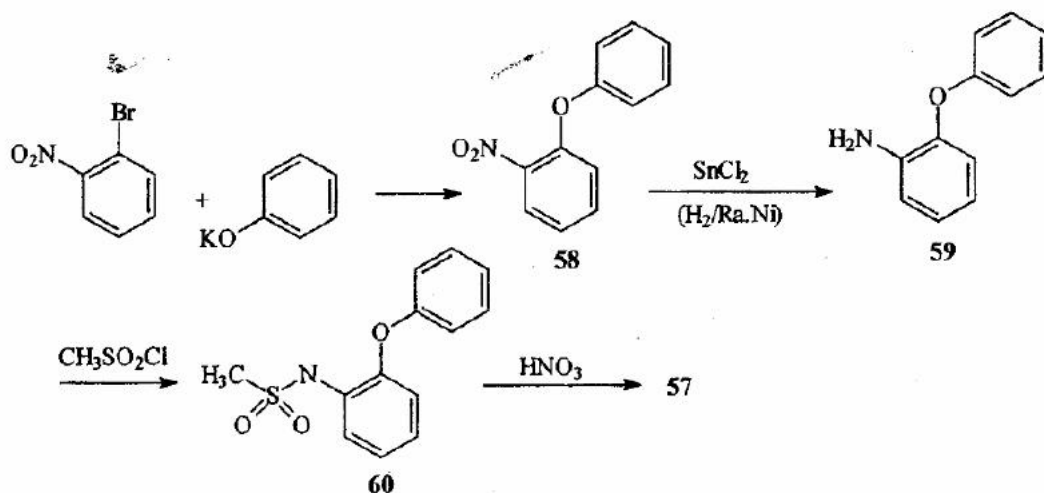
- Tính chất: Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng. Tan trong cloroform, tan nhẹ trong methanol và dung dịch kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy $148-151^\circ\text{C}$.

- 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 100mg x 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

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 nhóm 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 (I):

- 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*.

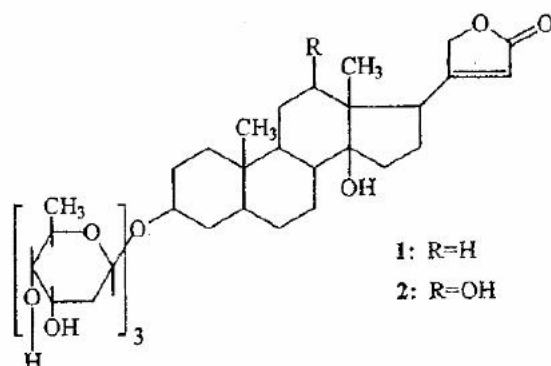
1.1.2. Digoxin (2):

-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.

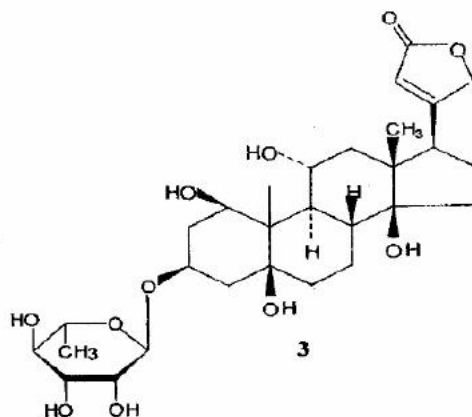
- Digoxin được chiết xuất từ lá *Digitalis lanata*.



1.1.3. Uabain (3):

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

-Công thức:



-Tính chất: Dạng kết tinh ngậm $8\text{H}_2\text{O}$ là bột kết tinh trắng, tan trong nước, ethanol, khó tan trong cloroform, ether, ethylacetat. Mất nước và phân huỷ 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):

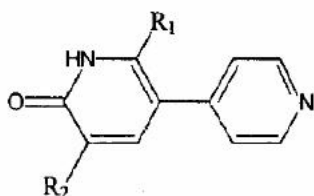
-Biệt dược: Inocor, Vesistol, Wincoram...

-Tên khoa học: 3-amino-5-(4-pyridinyl)-2(1H)-pyridinon.

-Tính chất: Bột kết tinh vàng nhạt. Nhiệt độ nóng chảy: 294-297⁰C.

-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.

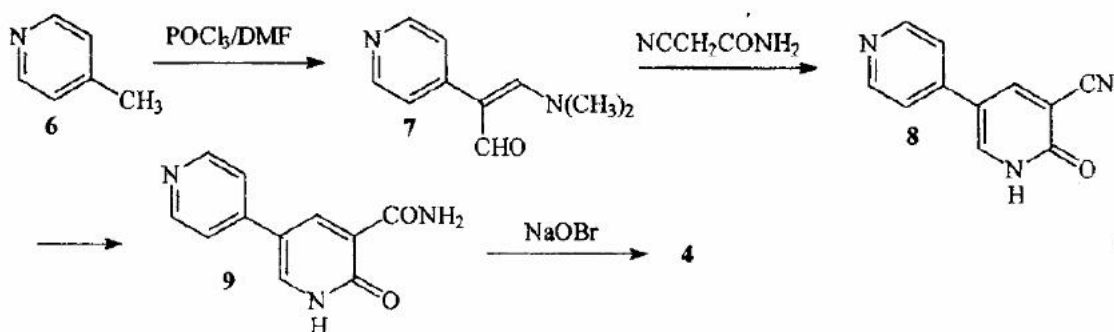
- Dạng thuốc tiêm 100mg/20ml.



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 (10).

1.2.2. Milrinon (5):

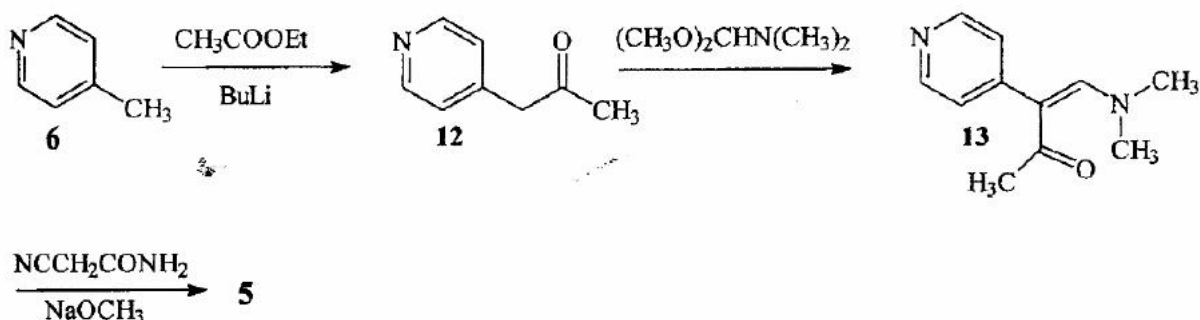
-Biệt dược: Corotrope, Milrila, Primacor.

-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 > 300⁰C.

-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 cơ 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, Quinocardine, Quinora)
- Quinidin gluconat (Duraquin, Quinaglute)
- Quinidin polygalacturonat (Cardioquin, Galactoquin)

(Công thức xem chương thuốc sốt rét).

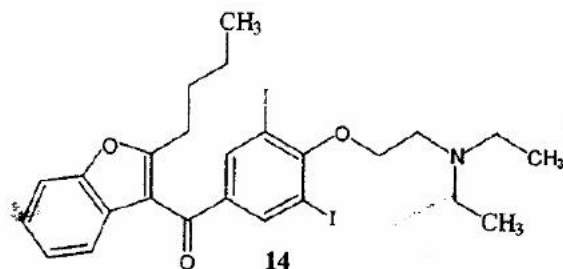
- Công dụng: Thuốc có tác dụng chống loạn nhịp. Được dùng điều trị các chứng loạn nhịp tâm nhĩ, nhịp thất nhanh. Liều dùng: người lớn 100-200mg/8 giờ; trẻ em 6mg/kg/8 giờ.

2.2. Amiodaron (14):

-Biệt dược: Amiodar, Cordarone, Pacerone...

-Tên khoa học: 2-butyl-3-benzofuranyl-4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl keton

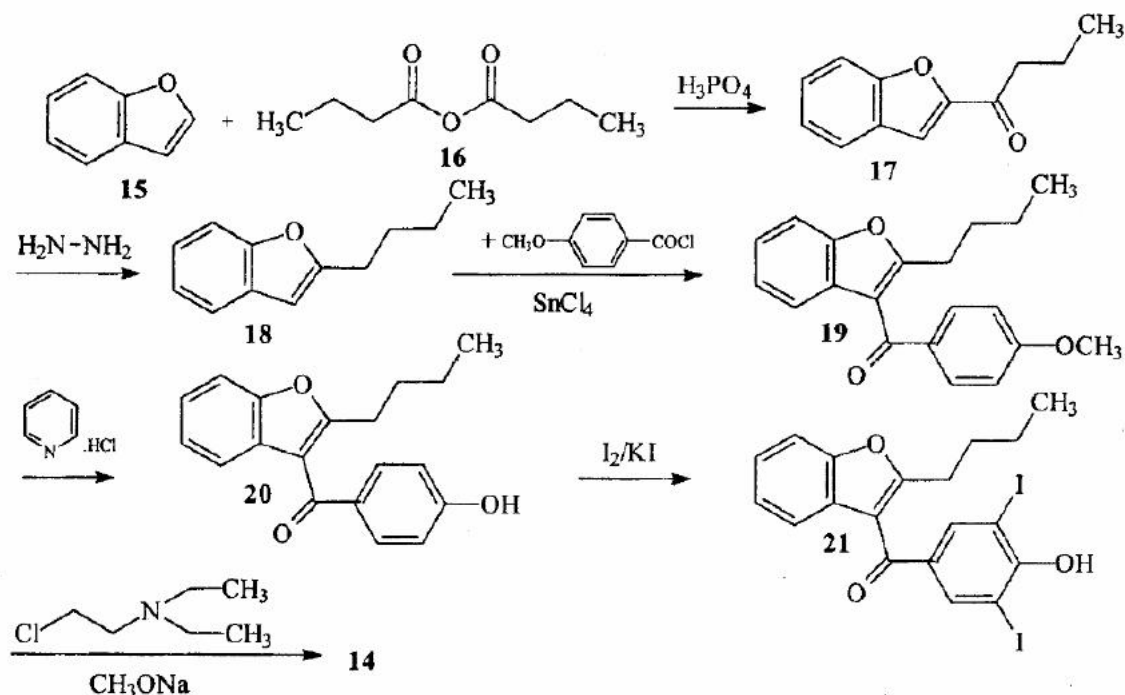
-Công thức:



-**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 butyric anhydrid trong acid phosphoric, thu được 2-butylbenzofuran (17). Khử hoá 16 bằng hydrazin thu được 2-butylbenzofuran (18). Acyl hoá dẫn chất 18 với 4-methoxy-benzoyl clorid, xúc tác SnCl_2 tạo thành methoxybenzoyl 19.

Phản ứng demethyl hoá 19 thu được 2-butyl- 3-(4-hydroxy-benzoyl)-benzofuran (20). Iodo hoá 20 với I_2/KI thu được 2-butyl- 3-(4-hydroxy-3,5-diiodo-

benzoyl)-benzofuran (21). Cuối cùng là ngưng tụ 21 với diethylamino-ethyl clorid, xúc tác methylat natri thu được Amiodaron (14).

2.3. Lidocain hydroclorid:

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

3. THUỐC CHỐNG ĐAU THẤT NGỰC:

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

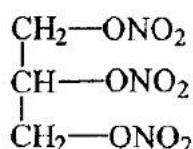
3.1. Các nitrat hữu cơ:

3.1.1. Nitroglycerin (22):

-Biệt dược: Anginine, Lenital, Nitrocine, Nitromint...

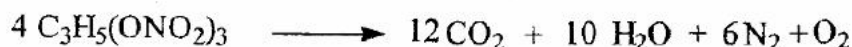
-Tên khoa học: *1,2,3-Propanetriol trinitrat*.

-Công thức:



22

-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 $+2,8^\circ\text{C}$ và $13,5^\circ\text{C}$. Khi nổ, phân huỷ theo phương trình sau:



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

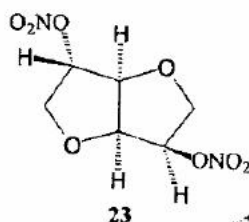
-Dạng dùng: viên nén đặt dưới lưỡi 0,5mg; viên nén 7,5mg; viên nén giải phóng chậm 2,6mg; thuốc phun mù 10ml (5%).

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:

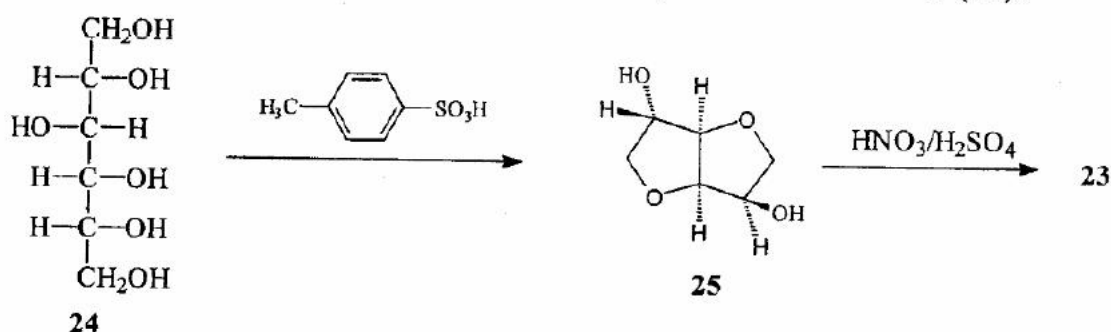


-**Tính chất:** Bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, tan tốt trong các dung môi hữu cơ: aceton, alcol, ether.... Nhiệt độ nóng chảy: 70⁰C.

-**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**).



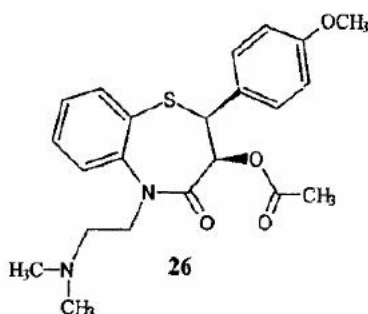
3.2. Thuốc phong bế kênh calci:

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:**

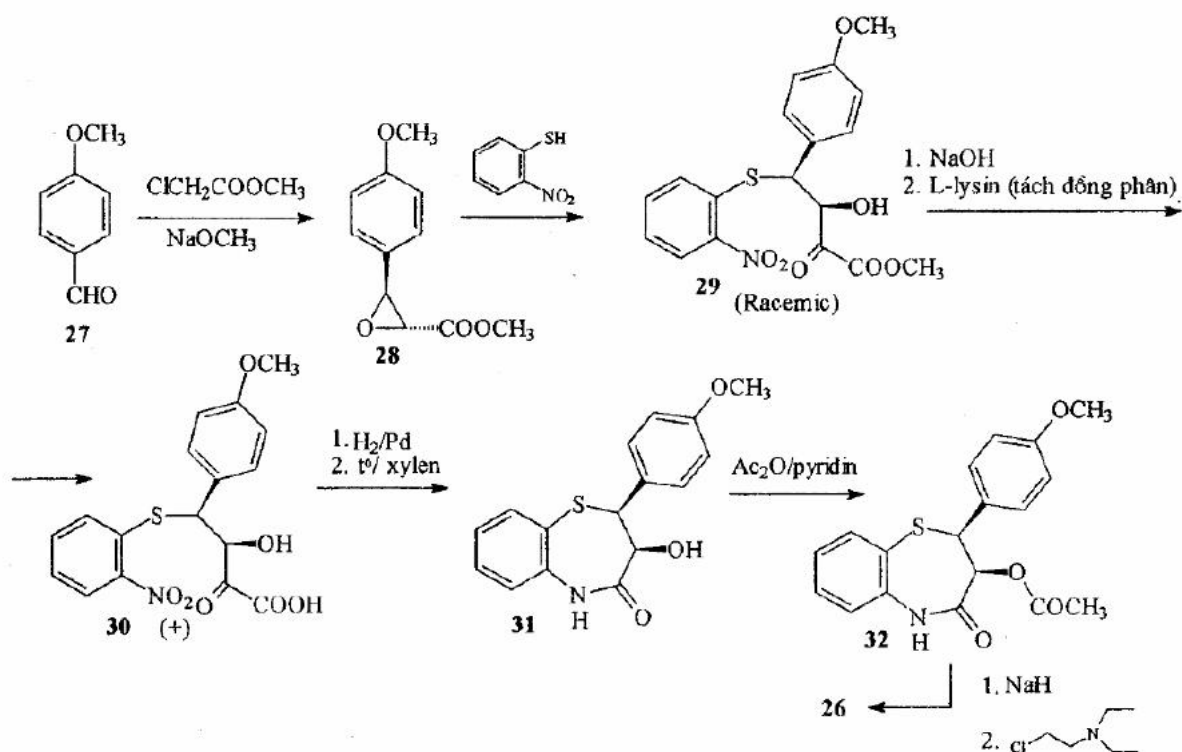


-**Tính chất:** Dạng muối HCl là bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy: 207-212°C.

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 Na-methoxid thu được 3-(4-methoxyphenyl)-glycidat (**28**). Cho **28** tác dụng với 2-nitro-thiophenol tạo thành **29** (dạng racemic). Thủy phân loại nhóm ester, sau đó tách riêng đồng phân (+) với tác nhân L-lysine thu được **30**. Khử hoá **30** và đóng vòng trong dung môi xylene 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**.

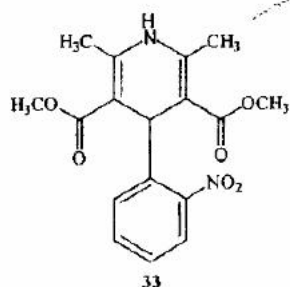
Cuối cùng là xử lý **32** với NaH, sau đó ngưng tụ với diethylamino-ethyl clorid, thu được Diltiazem (**26**).

3.2.2. Nifedipin (33):

-Biệt dược: Adalat, Cordilan, Duranifin, Nifedidor, Nifensar...

-Tên khoa học: *1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid dimethyl ester*

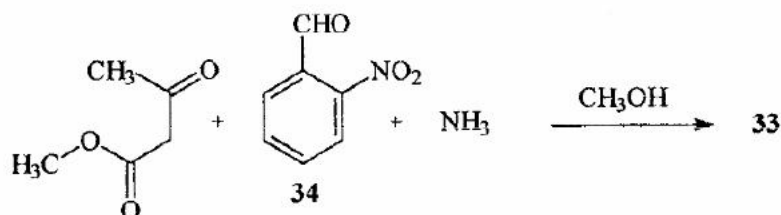
-Công thức:



-Tính chất: Bột kết tinh vàng, tan trong alcol, dicloromethan, aceton. Nhiệt độ nóng chảy: 172-174⁰C.

-Công dụng: Thuốc có tác dụng làm giảm co 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 ammoniac trong methanol trong vài giờ thu được sản phẩm là nifedipin (33).

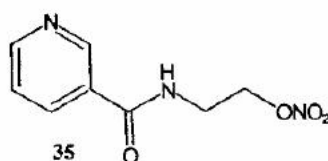
3.3. Một số thuốc khác:

3.3.1. Nicorandil:

-Biệt dược: Adancor, Ikorel, Perisalol...

-Tên khoa học: *N-[2-(Nitrooxy)ethyl]-3-pyridinecarboxamid*

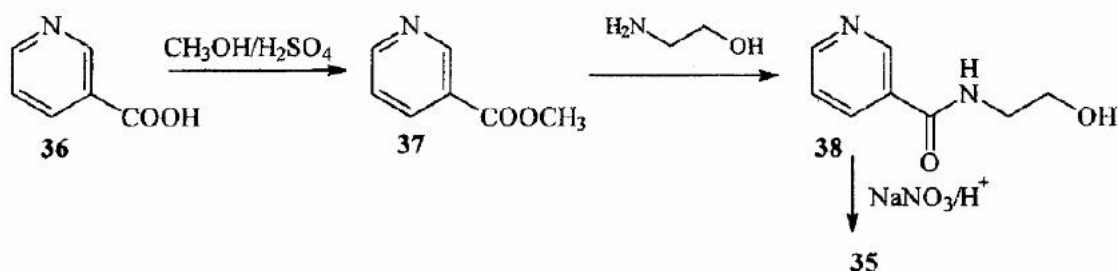
-Công thức:



-Tính chất: Bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy: 92-93⁰C.

-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:



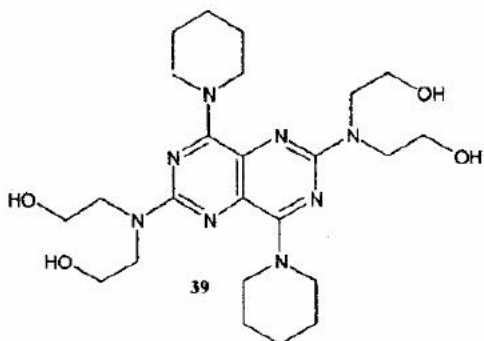
Ester hoá acid nicotinic (36) bằng methanol, xúc tác H₂SO₄ thu được ester 37. Phản ứng của 37 với ethanolamin thu được amid 38. Tạo ester với acid nitric thu được Nicorandil (35).

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: 163⁰C.

-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, co 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.

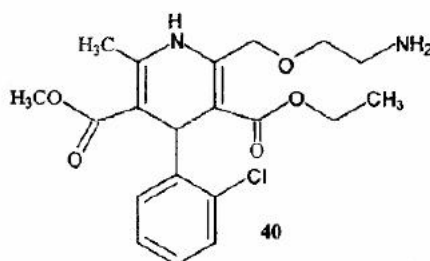
4.1.1. Nifedipin (xem phần 3.2.2):

4.1.2. Amlodipin (40):

-Biệt dược: Amlor, Amlodin, Norvasc, Normodipin...

-Tên khoa học: 2-[(2-Aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylic acid 3-ethyl 5-methyl ester

-Công thức:

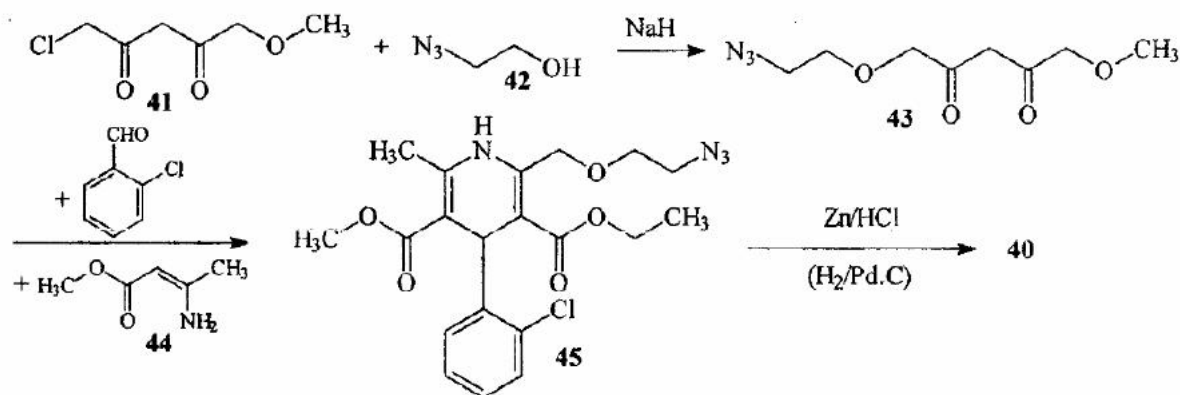


-Tính chất: Dạng dùng muối besylat là bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, tan nhẹ trong ethanol.

-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 methyl (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 H₂ 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.

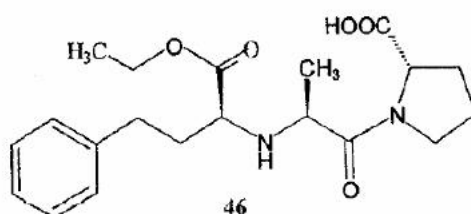
Các thuốc ức chế enzym chuyển (*angiotensin converting enzym inhibitor: ACEI*) ngăn cản quá trình chuyển angiotensin I thành angiotensin II. Do đó gây giãn mạch, tăng thải trừ Na⁺ và làm giảm huyết áp.

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:

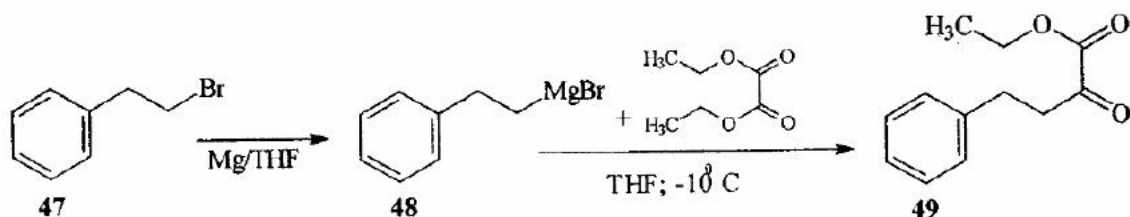


-Tính chất: Muối maleat là bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, khó tan trong ethanol, methanol. Nhiệt độ nóng chảy: 143-144⁰C.

-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.

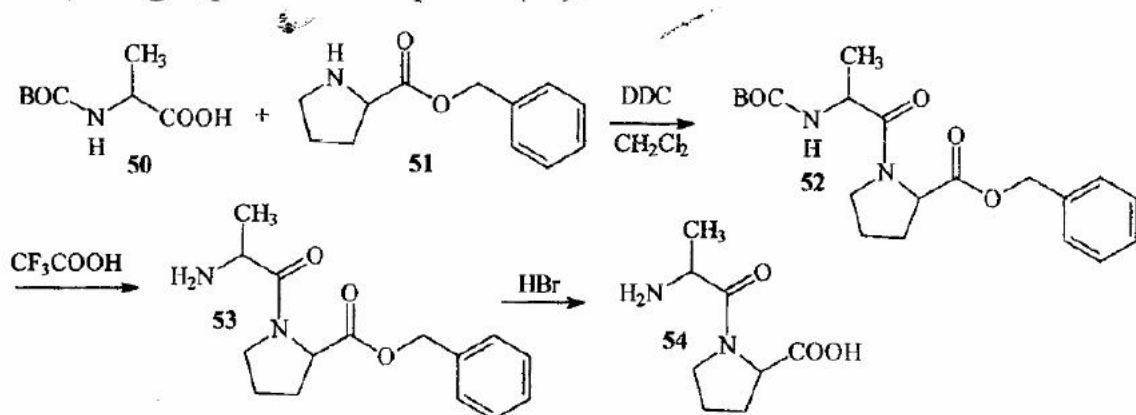
-Phương pháp tổng hợp:

a) Tổng hợp ethyl 2-oxo-4-phenyl-butyrate (49):



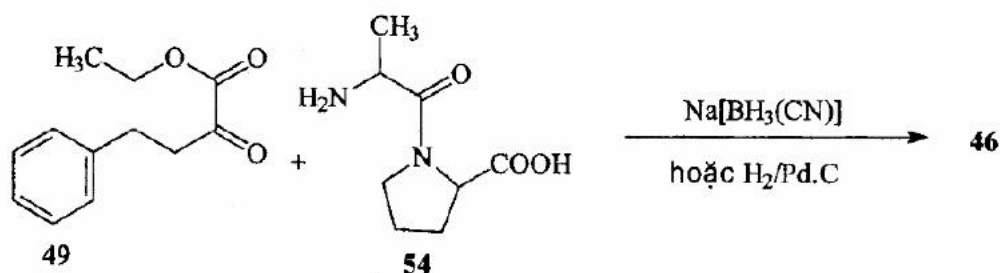
2-Bromobenzen (**47**) phản ứng với Mg trong dung môi THF thu được hợp chất cơ Mg (**48**). Cho **48** tác dụng với diethyloxalat thu được ethyl-2-oxo-4-phenylbutyrat (**49**).

*b) Tổng hợp L-alanin-L-prolin (**54**):*



L-Alanin (đã được bảo vệ nhóm $-\text{NH}_2$ bằng *t*-butyloxycarbonyl clorid) tạo dipeptid với L-prolin benzyl ester (**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) Ngưng tụ tạo enalapril (**46**):*



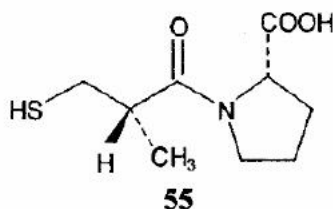
Hỗn hợp **49** và **54** được khử hoá với natri cyanoborohydrid hoặc H_2 xúc tác Pd/C tạo thành enalapril.

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:

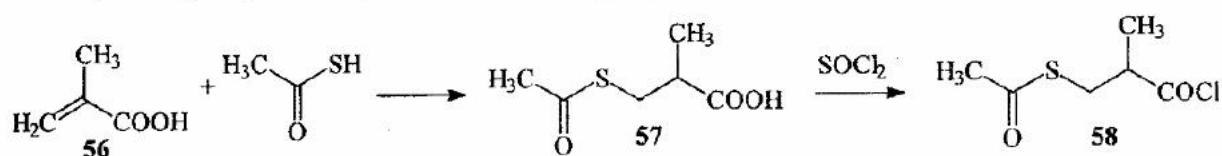


-**Tính chất:** Bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước, methanol, dicloromethan, tan trong kiềm loãng. Nhiệt độ nóng chảy: 105-108⁰C.

-**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. **Đạng viên nén** 12,5mg, 25mg, 50mg.

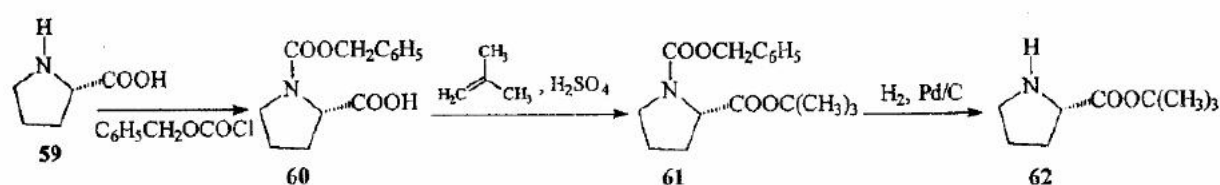
-Phương pháp tổng hợp:

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



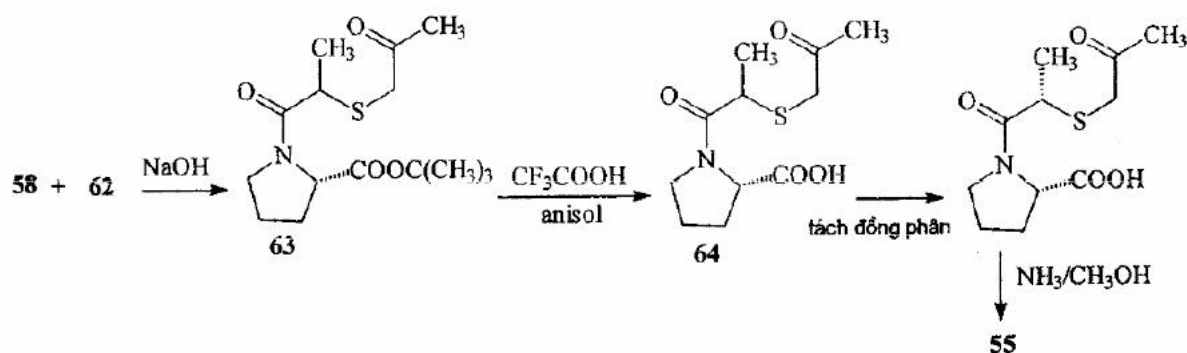
Cho acid methacrylic (56) phản ứng với acid thioacetic thu được acid 3-acetylthio-2-methyl-propionic (57). Xử lý 57 với thionyl clorid thu được clorid acid 58.

b) Tổng hợp L-prolin-tert-butyl ester (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 L-prolin-tert-butyl ester (62).

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



Cho 3-acetylthio-2-methyl-propionyl clorid (58) tác dụng với L-prolin-tert-butyl ester (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-

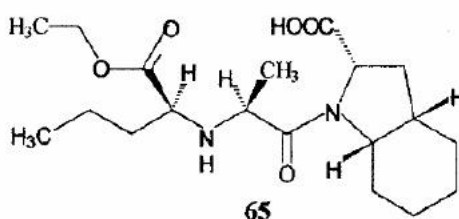
acetylthio-2-methyl-propanoyl)-L-prolin (64). Tách các đồng phân của 64 bằng cách tạo muối với dicyclorhexylamin trong ethylacetat thu được đồng phân (S). Cuối cùng là thủy phân loại nhóm acetyl bằng ammoniac trong methanol thu được captopril (55).

4.2.3. *Perindopril* (65):

-Biệt dược: Coversum, Coversyl...

-Tên khoa học: *Acid 1-[2-[[1-(Ethoxycarbonyl)butyl]amino]-1-oxopropyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylic*

-Công thức:



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

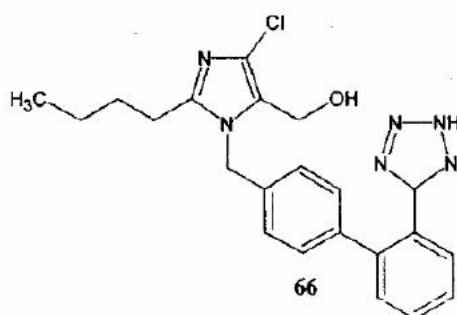
-Công dụng: Trong cơ thể bị thủy phân nhóm ester, giải phóng perildoprilat là dạng hoạt tính có tác dụng hạ huyết áp. Thuốc được dùng điều trị tăng huyết áp và suy tim xung huyết. Liều dùng 4mg/lần/ngày. Dạng viên nén 2mg; 4mg.

4.2.4. *Losartan* (66):

-Biệt dược: Losaprex, Neo-Lotan, Oscaar...

-Tên khoa học: *2-Butyl-4-chloro-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: 183-184⁰C.

-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.

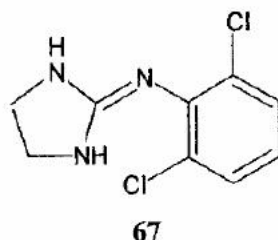
4.3. Các thuốc hạ huyết áp khác:

4.3.1. Clonidin (67):

-Biệt dược: Catapresan, Clonistada, Duraclon...

-Tên khoa học: *N*-(2,6-Dichlorophenyl)-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-amin

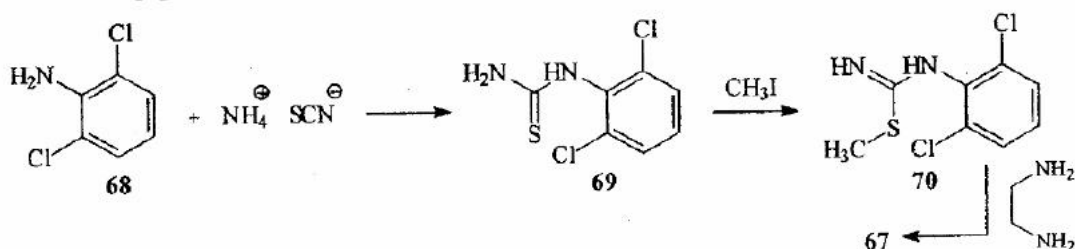
-Công thức:



-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:



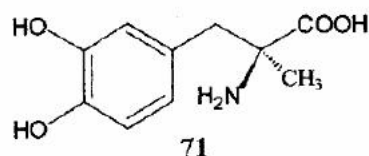
Cho 2,6-dichloranilin (68) tác dụng với ammonium thiocyanat thu được *N*-(2,6-dichlorophenyl) thiourea (69). Dẫn chất 69 được hồi lưu với methyl iodid trong methanol thu được *N*-(2,6-dichlorophenyl)-*S*-methyl isothiuronium hydroiodid (70). Cuối cùng là ngưng tụ 70 với ethylendiamin thu được clonidin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

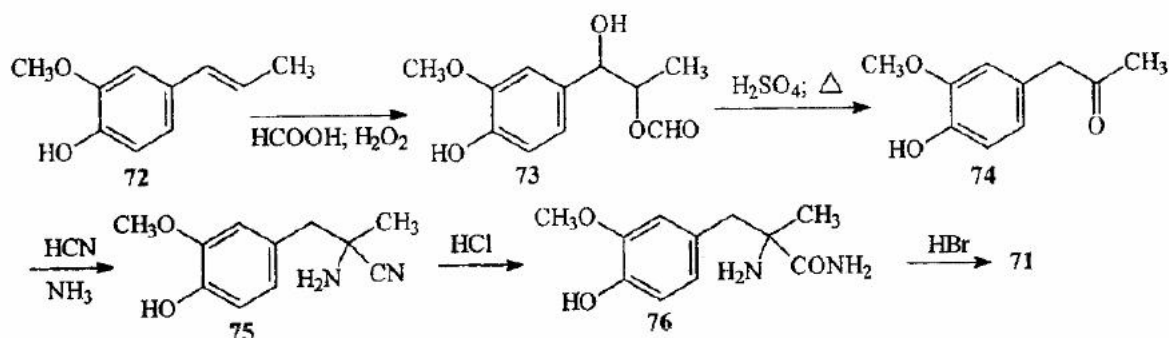
-**Công dụng:** Thuốc có tác dụng ức chế enzym *dopa-decarboxylase* (enzym chuyển dopa thành adrenalin), ức chế hệ thống giao cảm, gây hạ huyết áp.

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:

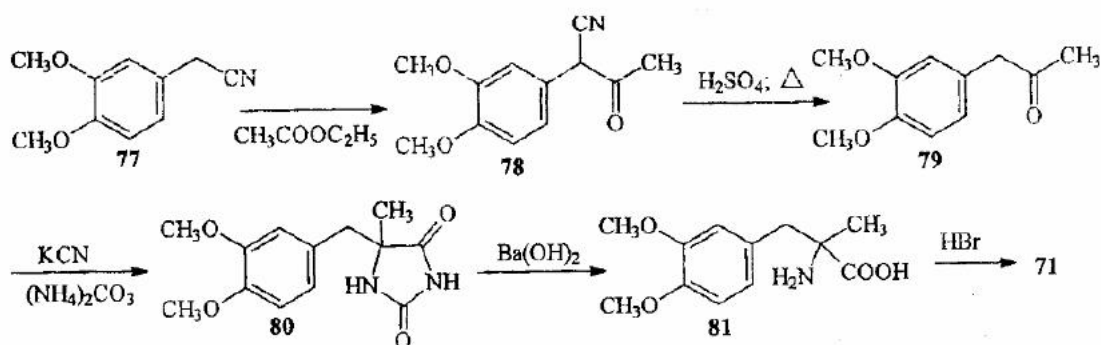
Methyldopa được tổng hợp bằng nhiều phương pháp khác nhau phụ thuộc vào nguyên liệu ban đầu. Một số phương pháp tổng hợp hay được sử dụng như sau:

a) Từ isoeugenol (72):



Cho isoeugenol (72) tác dụng với acid formic và H_2O_2 thu được dẫn chất formyl (73). Đun 73 trong acid sulfuric thu được (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-acetone (74). Cộng hợp HCN, sau đó thế nhóm -OH bằng - NH_2 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 methyldopa (71).

b) Từ homoveratronic nitril:



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

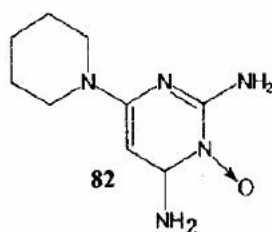
Thủy phân 80 bằng Ba(OH)₂ thu được acid 81. Cuối cùng là demethyl hoá 81 tạo thành methyl dopa.

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: 248⁰C. Tan trong glycol, methanol, ethanol. Khó tan trong nước, cloroform.

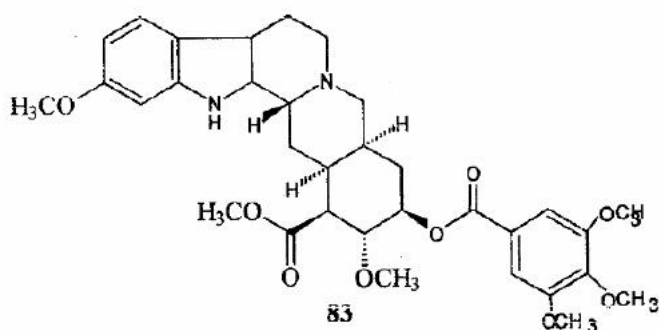
-Công dụng: Thuốc có tác dụng giãn mạch ngoại vi, hạ huyết áp với liều 5mg/2 lần/ngày; sau tăng lên 30-40mg/ngày. Ngoài ra còn dùng điều trị bệnh hói đầu, dùng dung dịch 2% bôi lên vùng bị hói.

4.3.4. Reserpin:

-Biệt dược: Crystoserpine, Reserpoid, Sandril, Serpasil...

-Tên khoa học: 3,4,5-trimethoxybenzoyl methyl reserpate

-Công thức:



-Tính chất: Bột kết tinh trắng, không tan trong nước, tan trong ethanol, dicloromethan, ether. Phân hủy ở 264-265⁰C.

-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.

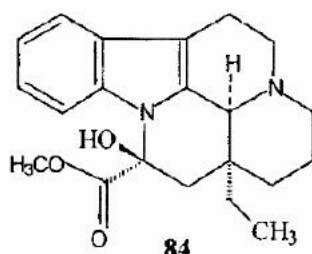
-Rerpin được chiết xuất từ cây ba gạc (*Rauwolfia serpentina*).

4.3.5. Vincamin (84):

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

-Tên khoa học: (3 α , 14 β , 16 α)-14,15-Dihydro-14-hydroxyeburnamenin-14-carboxylic acid methyl ester

-Công thức:



-Tính chất: Bột kết tinh màu vàng, nhiệt độ nóng chảy: 232-233⁰C. Độ quay cực $[\alpha]_D = +41^0$ (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 vớng mạc do thiếu máu cục bộ. Liều dùng: 40-80mg/ngày.

-Vincamin là alkaloid được chiết 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:

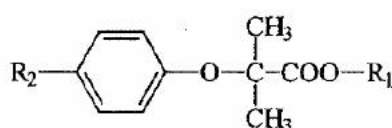
- Các hạt vi thể dưỡng chấp
- Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL: *very low density lipoprotein*).
- Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL: *low density lipoprotein*).
- Lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL: *intermediate density lipoprotein*).
- Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL: *high density lipoprotein*).

-Các hạt vi thể dưỡng 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)	$\text{H}_3\text{C}-\underset{\text{ }}{\text{CH}}-\text{CH}_3$	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-$
Bezafibrat (87)	-H	$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$
Ciprofibrat (88)	-H	$\text{Cl}-\text{C}(\text{Cl})(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$

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.

5.2.1.1. Fenofibrat (86):

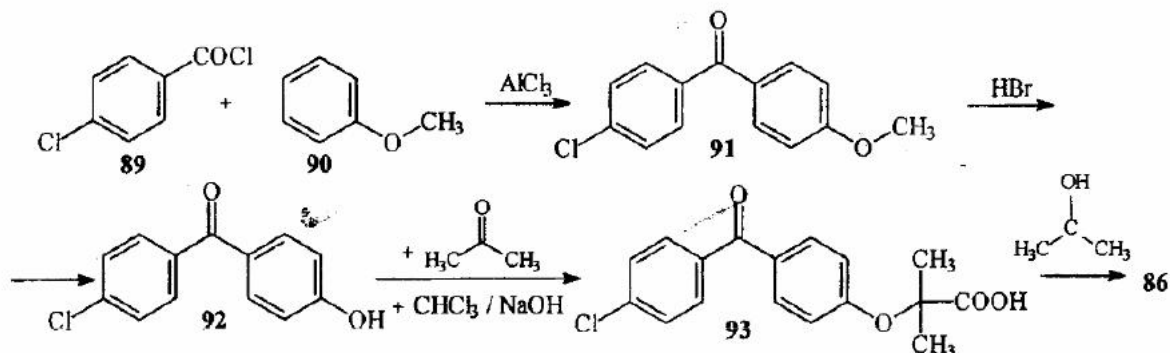
-Biệt dược: Lipanthyl, Lipantil, Tricor...

-Tên khoa học: 2-[4-(4-Chlorobenzoyl)phenoxy]-2-methylpropanoic acid 1-methylethyl ester

-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:

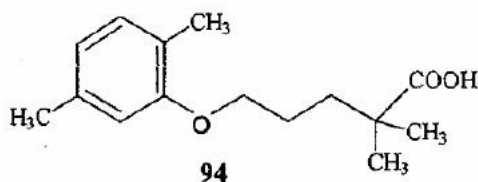


5.2.1.2. Gemfibrozil (94):

-Biệt dược: Lipozid, Lipur, Lopid.

-Tên khoa học: 5-(2,5-Dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid

-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: 61-63⁰C.

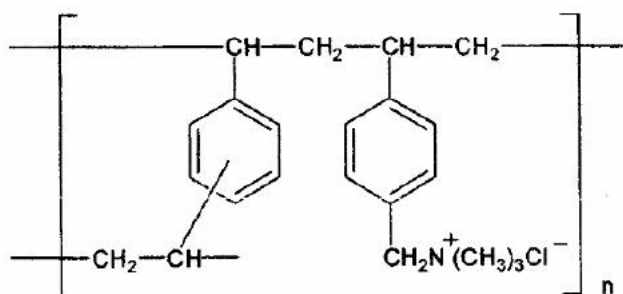
-Liều dùng: người lớn ngày 600mg x 2lần/ngày. Dạng viên nang 300mg.

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:*

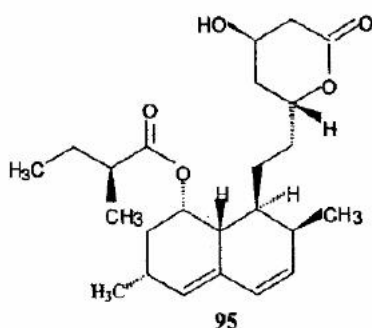
-Nhóm này có cấu trúc gần giống Enzym khử HMG-CoA (*3-Hydroxymethyl-3-Glutaryl Coenzym A reductase*) nên ức chế enzym này theo cơ chế cạnh tranh, làm giảm sinh tổng hợp cholesterol.

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-methylbutyrat

-**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. Hiram, M. Iwashita năm 1983. Hiện nay, lovastatin được sản xuất bằng con đường sinh tổng hợp. Người ta dùng chủng *Coniothyrium fuckelii*

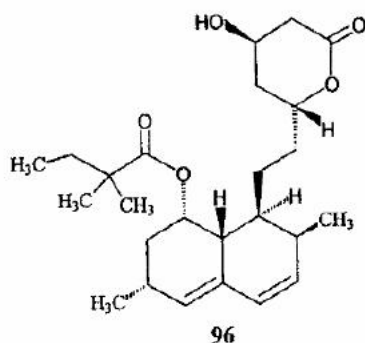
với điều kiện môi trường: glucose 12%, pepton 1%, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 0,4%, $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0,05%, L-isoleusin 0,2-1,5%, acid L-aspartic 0,2-1,5%. Thời gian lên men 192 giờ cho lovastatin đạt nồng độ 430mg/L.

5.2.3.2. Simvastatin (96):

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

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

-Công thức:



-Tính chất: Bột kết tinh trắng, rất ít tan trong nước, tan trong cloroform, DMSO, methanol. Nhiệt độ nóng chảy: $135-138^\circ\text{C}$.

-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.

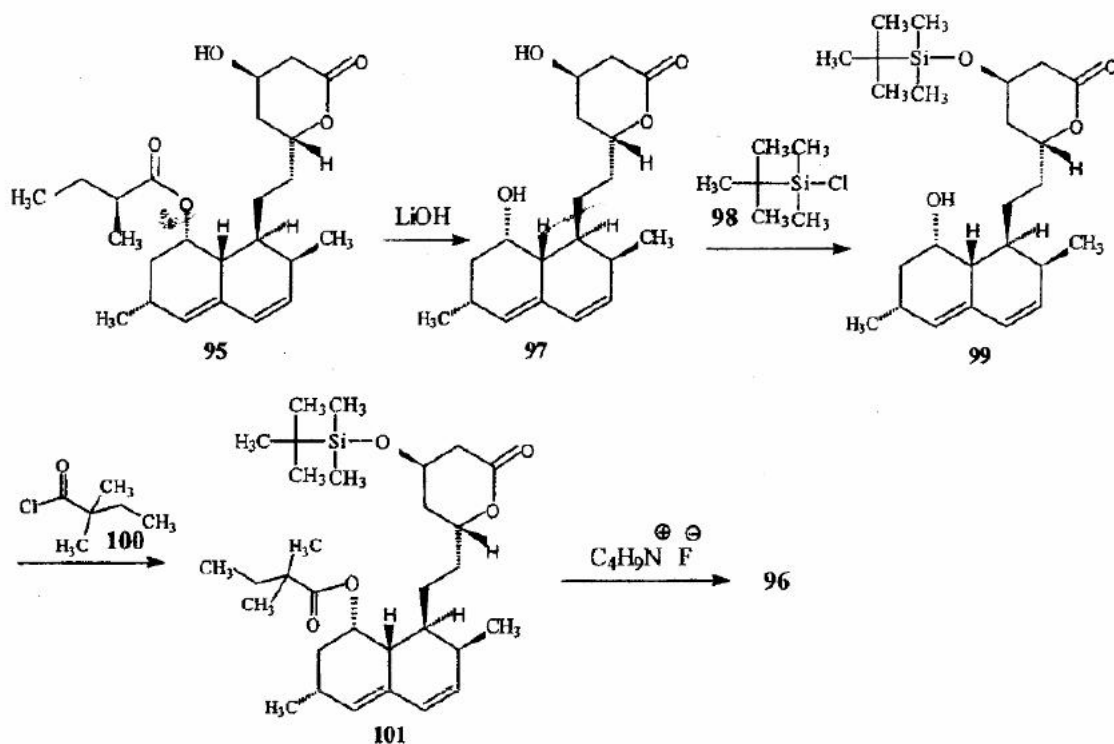
-Phương pháp tổng hợp:

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:

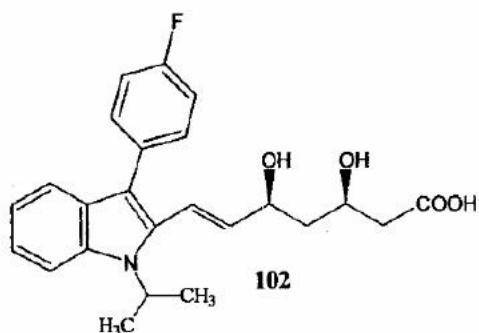


5.2.3.3. Fluvastatin (102):

-Biệt dược: Lescol, Lipaxan, Primexin.

-Tên khoa học: 7-[3-(4-Fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid

-Công thức:



-Tính chất: Muối Na là bột kết tinh trắng ánh vàng, tan trong nước, methanol, ethanol. Nhiệt độ nóng chảy: 194-197⁰C.

-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).

Chương 7

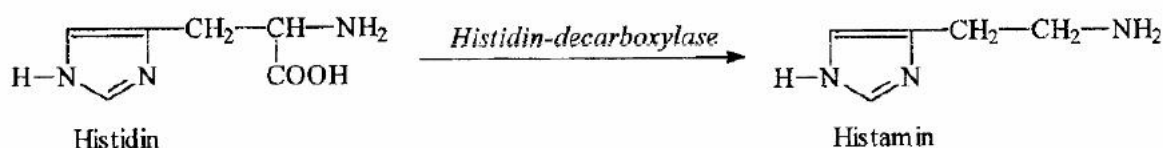
THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG

Mục tiêu học tập:

1. Phân tích được vai trò của histamin với bệnh dị ứng.
2. Trình bày được tên khoa học, phương pháp tổng hợp và công dụng của một số thuốc chống dị ứng điển hình.

1. ĐẠI CƯƠNG:

Histamin có vai trò quan trọng trong phản ứng viêm và dị ứng, trong sự bài tiết dịch vị và dẫn truyền thần kinh. Trong cơ thể, nó được tạo thành từ histidin nhờ men histidin-decarboxylase:

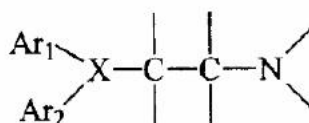


Bình thường, histamin ở dạng kết hợp với protein của cơ thể, dạng phức hợp này được dự trữ trong dưỡng bào (mastocyt). Có nhiều yếu tố kích thích sự giải phóng histamin, nhưng chủ yếu là do phản ứng kháng nguyên-kháng thể xảy ra trên bề mặt mastocyt.

Histamin làm giãn các động mạch nhỏ, mao mạch gây giảm huyết áp và tăng cường máu đến mô. Tác dụng trên cơ tim làm tăng co bóp cả tâm nhĩ và tâm thất. Tăng co bóp cơ trơn khí phế quản, gây cơn hen. Histamin làm tăng tiết dịch vị thông qua receptor H_2 , làm tăng nhu động và bài tiết dịch ruột. Làm tăng co bóp cơ trơn tử cung nhưng ít ảnh hưởng đến tử cung người có thai. Ngoài ra còn làm tăng bài tiết nước mắt, nước mũi, nước bọt và dịch tụy. Tác dụng trên thần kinh ngoại vi gây ngứa, trên thần kinh trung ương gây giảm thân nhiệt, mất ngủ...

2. CÁC THUỐC CHỐNG DỊ ỨNG:

Các thuốc chống dị ứng (kháng histamin ở thụ thể H_1) được nghiên cứu từ năm 1937. Chúng có công thức chung như sau:



- Trong đó:
- Ar₁ là nhân thơm.
 - Ar₂ là nhân thơm hoặc dị vòng.
 - X có thể là N, O hoặc C.

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

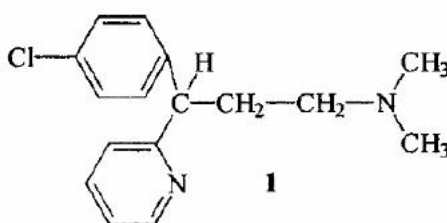
- Dẫn chất alkylamin (X=C),
- Dẫn chất ethanolamin (X=O),
- Dẫn chất ethylendiamin (X=N),

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 142⁰C. Dạng muối maleat là tinh thể, nhiệt độ nóng chảy 130-135⁰C. Tan trong nước, alcol. Tan nhẹ trong benzen, cloroform.

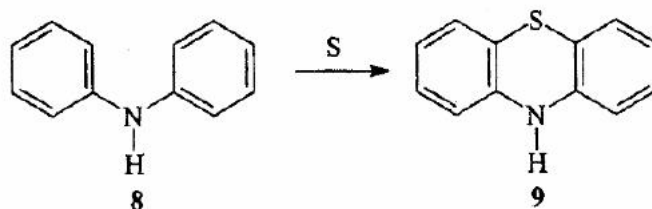
-Công dụng: Điều trị các triệu chứng dị ứng như viêm mũi dị ứng, sổ mũi, dị ứng mắt, mề đay, dị ứng thức ăn...Phối hợp điều trị trong các trường hợp sốc phản vệ.

-Được dùng phối hợp với thuốc ho, 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.

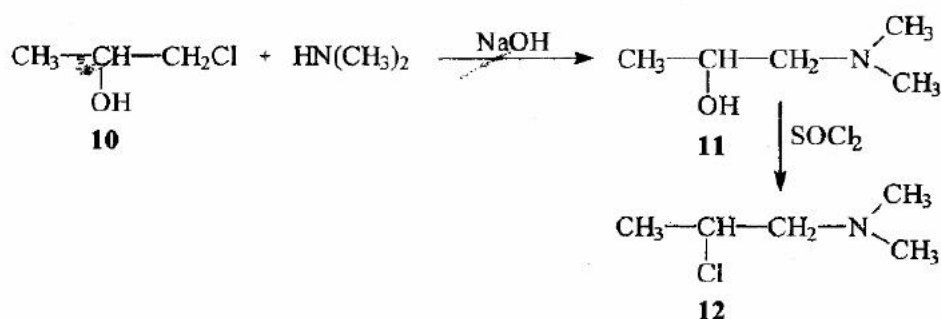
-Phương pháp tổng hợp:

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.



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%.

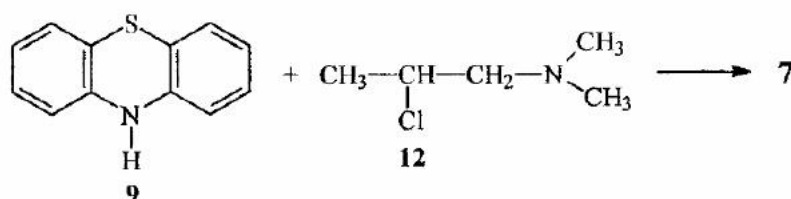
b) Tổng hợp 1-dimethylamino-2-clor-propan (10):



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 (10).

c) Ngưng tụ tạo promethazin (7):

Phản ứng ngưng tụ phenothiazin (9) với dẫn chất clor 12 được thực hiện trong dung môi xylen, có mặt NaNH₂. 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.



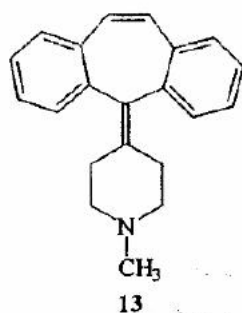
2.3. Trimeprazin (Alimemazin): (xem chương 8: Thuốc giảm ho và long đờm).

2.4. Cyproheptadin (13):

-Biệt dược: Periactinol, Periactin, 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 112-113⁰C (kết tinh từ ethanol). Dạng muối hydroclorat có nhiệt độ chảy 252-253⁰C, ít tan trong nước, tan trong ethanol, không tan trong ether.

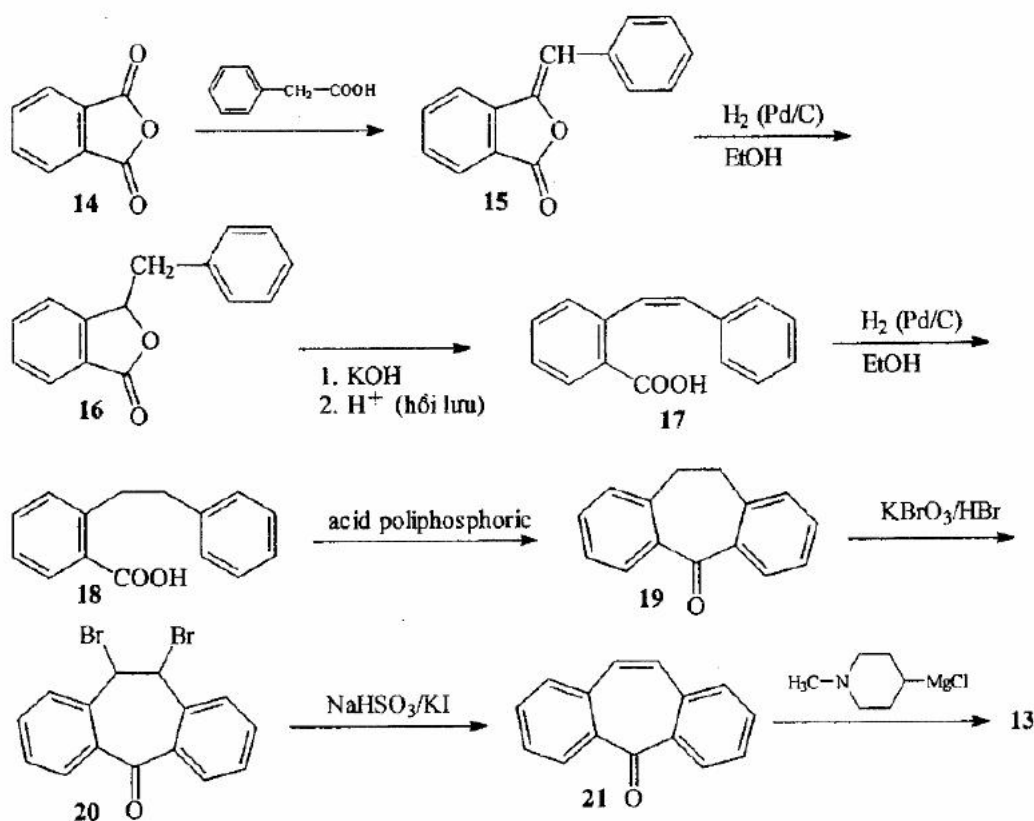
-Công dụng: Tác dụng kháng histamin, an thần và gây ngủ. Ngoài ra còn có tác dụng kích thích ăn ngon. Được dùng trong các trường hợp dị ứng (viêm mũi dị ứng, mề đay, viêm da dị ứng, ngứa thủy đậu).

-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 poliphosphoric 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.

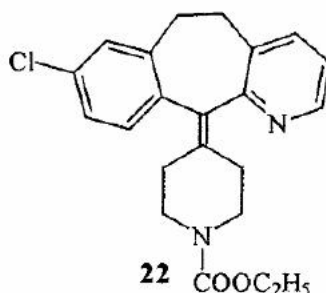
Cuối cùng, cho **21** phản ứng với hợp chất Grignard của 4-clor-1-methyl-piperidin thu được Cyproheptadin (**13**).

2.5. Loratadin (**22**):

-Biệt dược: Claritin, Clarityn, Lisoño.

-Tên khoa học: 11-[N-(ethoxycarbonyl)-4-piperidyliden]-8-cloro-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin.

-Công thức:



-Tính chất: Bột tinh thể, nhiệt độ nóng chảy $134-136^{\circ}\text{C}$ (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.

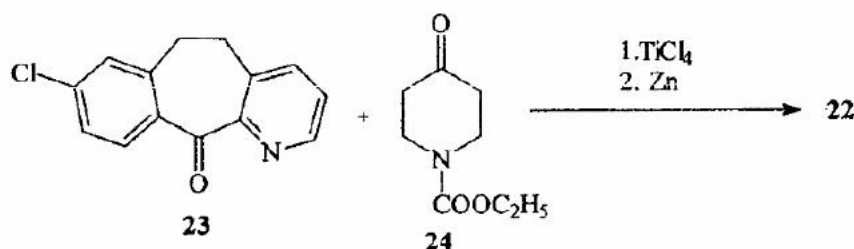
-Được dùng trong các trường hợp dị ứng (dị ứng theo mùa, mề đay), viêm mũi dị ứng (hắt hơi, sổ mũi, ngứa mũi), ngứa mắt, chảy nước mắt...

-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

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, theralen...

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, Mucothiol, Carbocystein).

2. CÁC THUỐC GIẢM HO:

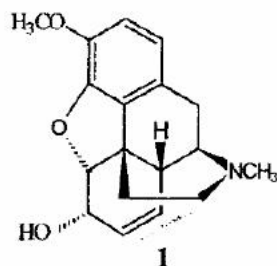
2.1. Codein (1):

-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: 154-156⁰C.

-**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.

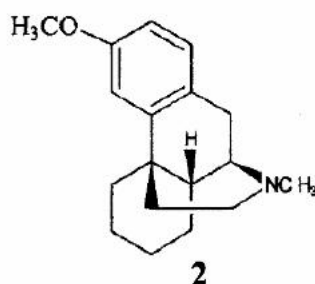
-**Phương pháp tổng hợp:** Xem phần ví dụ phản ứng alkyl hoá (Tập 1).

2.2. Dextromethorphan (2):

-**Biệt dược:** Benylin, Canfodion, Cosylan.

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

-**Công thức:**



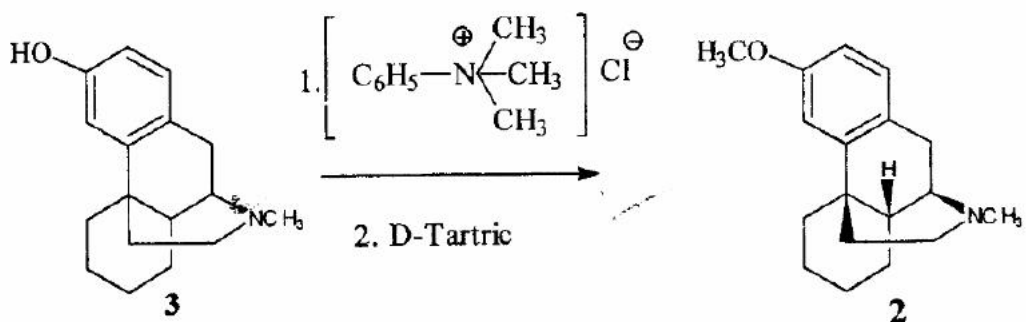
-**Tính chất:** Dạng muối HBr là bột tinh thể trắng, tan trong nước, ethanol, cloroform. Không tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: 122-124⁰C.

-**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-morphinal (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.

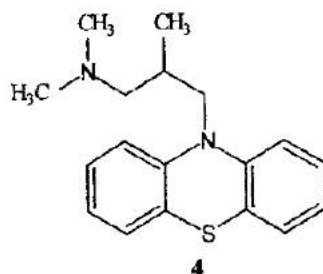


2.3. Trimeprazin (4):

-Biệt dược: Theralen, Temaril, Vallergan...

-Tên khoa học: 10-(2-methyl-3-dimethylaminopropyl)phenothiazin.

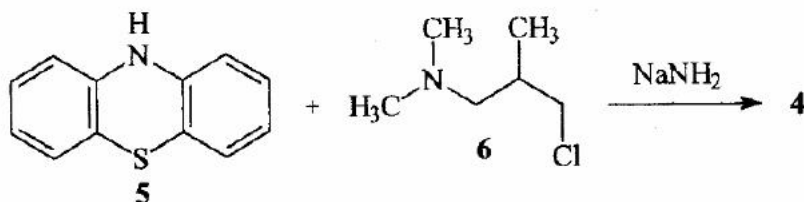
-Công thức:



-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 phenothiazin (5) với 1-clor-2-methyl-dimethylaminopyridin (6) trong dung môi xylen, có mặt natri-amid tạo thành theralen.

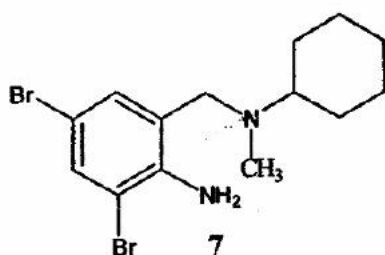
3. CÁC THUỐC LONG ĐỒM:

3.1. Bromhexin (7):

-Biệt dược: Auxit, Bisolvon, Ophtosol, Quentan.

-Tên khoa học: *N*-(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-*N*-methylcyclohexylamin.

-Công thức:

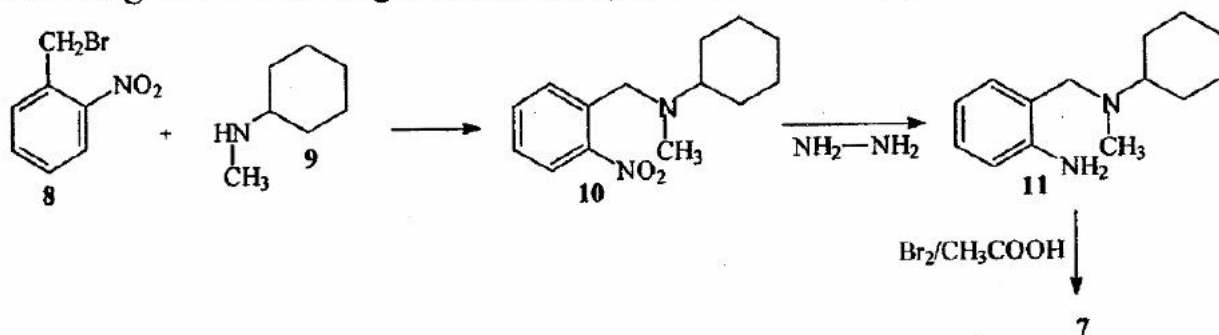


-Tính chất: Bột tinh thể màu trắng, ít tan trong cloroform, dicloromethan và ethanol. Rất ít tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy: 237-238⁰C. Dạng dùng là muối HCl cũng ít tan trong nước.

-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 cyclohexylmethyl (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).



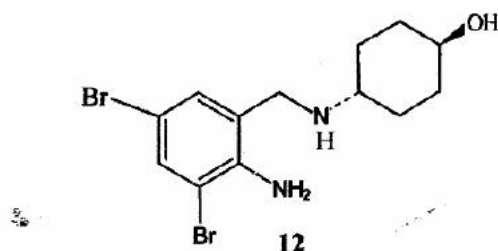
3.2. Ambroxol (12):

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

-Tên khoa học:

4-[[[(2-Amino-3,5-dibromophenyl)methyl]amino]cyclohexanol

-Công thức:

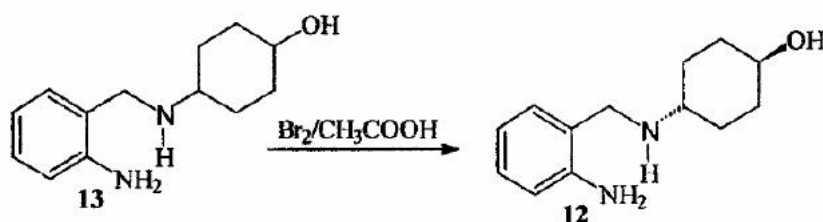


-**Tính chất:** Dạng dùng muối HCl là bột tinh thể màu trắng, ít tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy: 233-234⁰C.

-**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 bằng. Amin 13 được tổng hợp tương tự phản tổng hợp bromhexin.

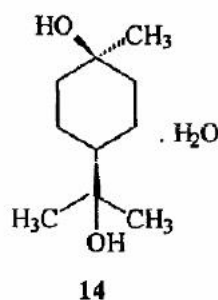


3.3. Terpin hydrat (14):

-**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: 115-117⁰C.

-**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 + natribenzoat). Viên Terpene Gonnon (Pháp) gồm 5mg codein + 100mg terpin + 150mg natribenzoat. 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:

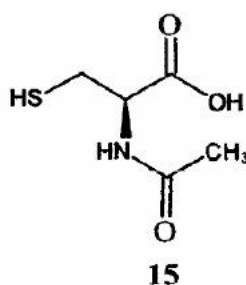
Terpin hydrat được sản xuất bằng phương pháp thủy phân pinen (có trong tinh dầu thông) bằng acid sulfuric. Phương pháp sản xuất xem giáo trình thực tập KTSX dược phẩm (Đại học Dược Hà nội-2009).

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

-**Biệt dược:** Mucocedyl, Mucolator, Mucomyst, Parvolex...

-**Tên khoa học:** *L- α -acetamido- β -mercaptopropionic acid*

-**Công thức:**



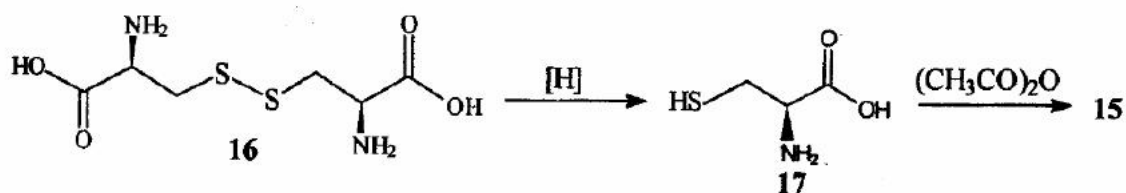
-**Tính chất:** Bột kết tinh trắng hay tinh thể không màu, dễ tan trong nước, ethanol. Không tan trong dicloromethan. Nhiệt độ nóng chảy: 109-110°C.

-**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 khí 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:

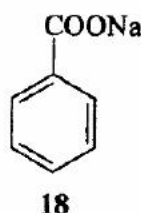
N-acetyl-L-cystein (15) được tổng hợp từ L-cystin (16) theo sơ đồ phản ứng sau:



Khử hoá L-cystin (16) bằng các tác nhân khác nhau thu được L-cystein (17). Acyl hoá 17 bằng anhydric 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

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. Ký sinh trùng sốt rét có 2 thời kì biến hóa ở trong cơ thể người:

-Ngoài hồng cầu:

Muỗi anophen đốt, ký 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 tổ chức đến đây là hết. Toàn bộ ký sinh trùng đều vào máu và sinh trưởng ở đó. Với *P. vivax* và *P. malariae* thì chỉ một phần ký sinh trùng vào máu, số còn lại tiếp tục sinh sản ở gan, gọi là thể ngoại hồng cầu.

-Trong hồng cầu:

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

***Thể vô tính:** Trong hồng cầu, kí sinh trùng (dạng tư 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): Cloguanide, pyrimetamin, fansidar, cloroquin.

-Thuốc chống lan truyền (diệt giao bào trong máu): Primaquin.

-Theo cấu trúc hóa học:

- Nhóm các alkaloid quinin và các dẫn xuất của quinolin.

- Nhóm các aminoacridin,

- Nhóm các hợp chất guanyl và pyrimidin,

- Nhóm artemisinin và dẫn chất.

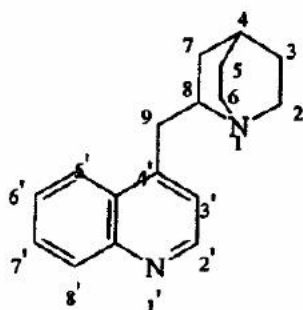
2. CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ SỐT RÉT ĐIỂN HÌNH:

2.1. Nhóm quinin và dẫn xuất của quinolin:

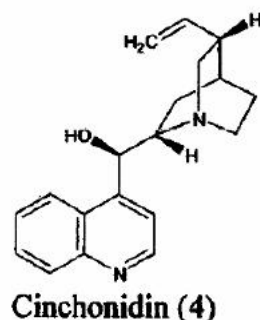
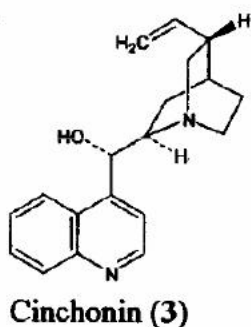
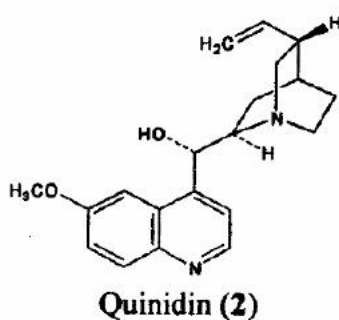
2.1.1. Quinin (I):

Quinin là alkaloid 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 alkaloid. Trong đó, các alkaloid quan trọng là quinin (1), cinchonin (3) và các đồng phân không gian của chúng là quinidin (2) và cinchonidin (4). Các alkaloid 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



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 rất 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 hydroclorat. Thường phối hợp với sulfamid chậm và tetracyclin.

- Sản xuất quinin:

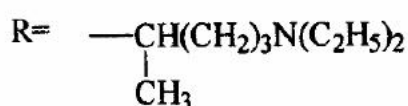
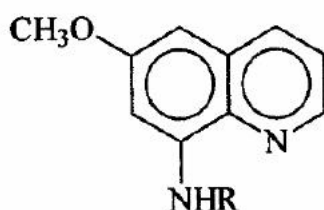
Quinin (1) được sản xuất bằng cách chiết từ vỏ cây canhkina. Quá trình chiết xuất được tóm tắt như sau:

Vỏ canhkina 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).

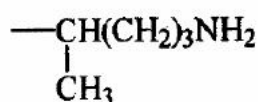
2.1.2. Các dẫn chất của quinolin:

2.1.2.1. Dẫn chất 8-aminoquinolin:

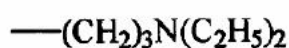
Các thuốc nhóm này có tác dụng diệt giao bào trong máu và làm ung giao tử trong dạ dày muỗi. Được dùng để chống tái phát khi nhiễm *P. vivax* và *P. malarie*.



Plasmoquin (prequin, pamaquin)



Primaquin



Plasmocid

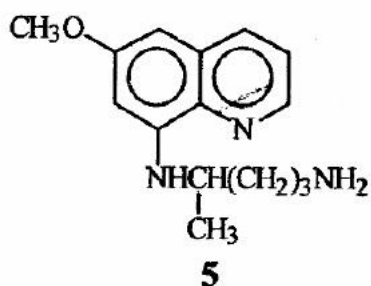


Pentaquin

- Primaquin:

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

- Công thức:



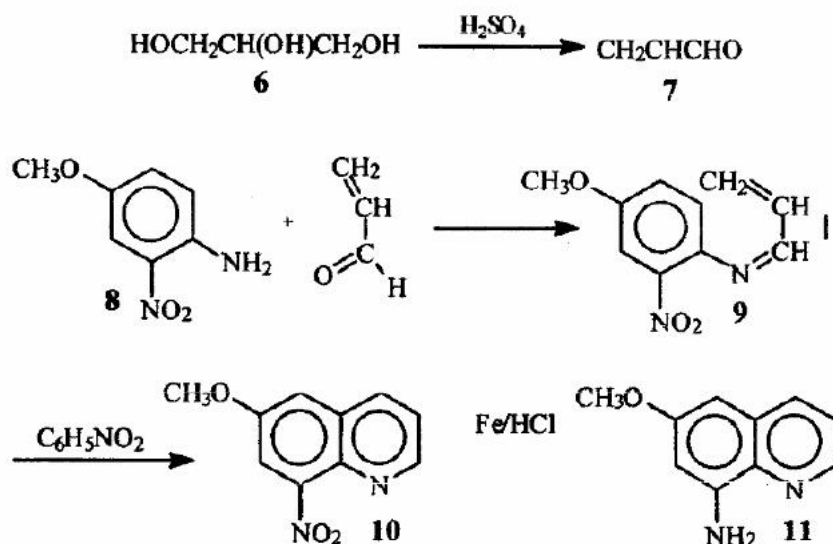
- Tính chất: Dạng muối diphosphat là bột kết tinh màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 197-198⁰C, tan vừa phải trong nước.

- 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:

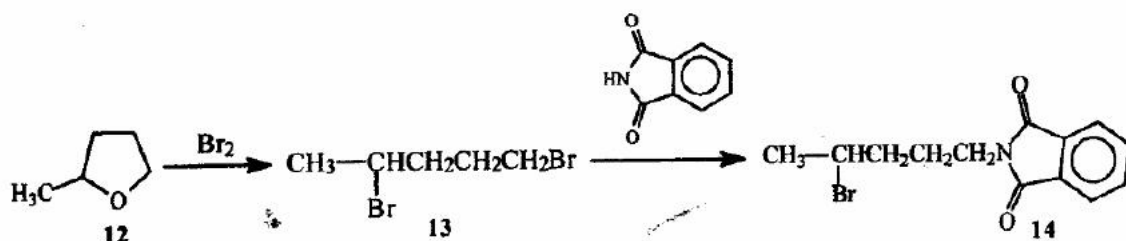
- Tổng hợp 6-methoxy-8-amino-quinolin (11):

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.



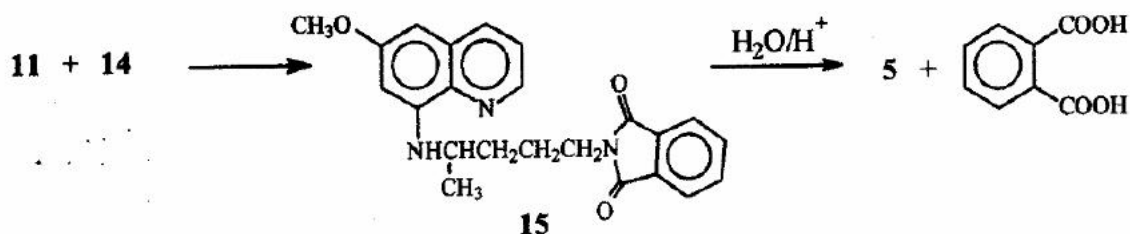
- Tổng hợp mạch nhánh 1-phthalylimino-4-brom-pentan (14):

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.



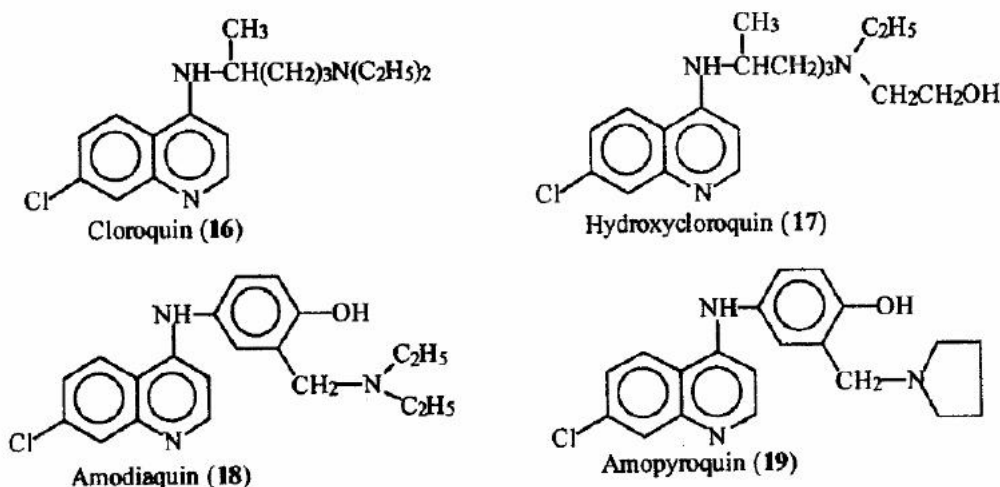
- Ngưng tụ và thủy phân tạo primaquin (5):

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:

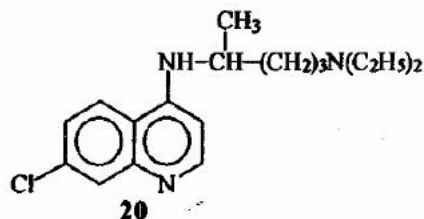
Nhóm này có các hợp chất đáng chú ý sau:



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:

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



- Tính chất: Muối diphosphat ở dạng tinh thể trắng, vị đắng, dễ tan trong nước.

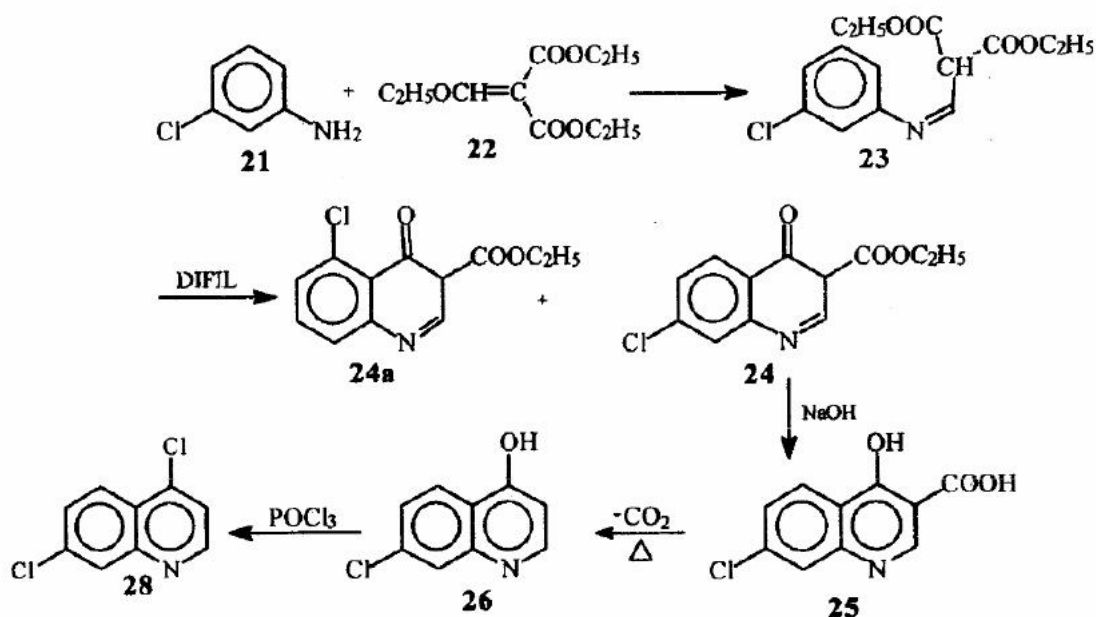
- Công dụng: Cloroquin có tác dụng trên thể vô tính ở chu kỳ tiền hồng cầu, hấp thu tốt nên cắt cơn sốt nhanh.

-**Phương pháp tổng hợp:** Cloroquin (**20**) được các nhà hóa học Đức và Mỹ tổng hợp một cách độc lập vào năm 1934.

a) Tổng hợp 4,7-diclor-quinolin (28):

-**Phương pháp H. R. Snyder:**

Ngưng tụ m-clor-anilin (**21**) với ethoxy-methylen-malonatdiethyl (**22**) thu được base Schiff **23**. 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 **24a** và **24**. 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 **24** kết tinh, được lọc và thủy phân với dung dịch NaOH 10% ở 90°C.

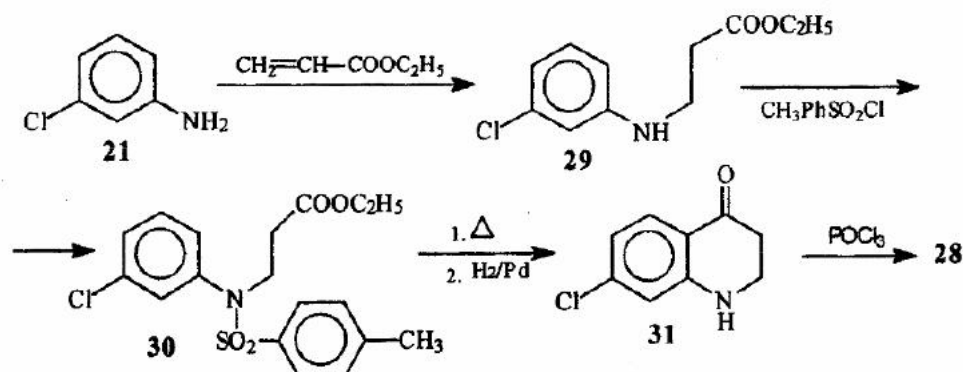


Acid 7-clor-4-hydroxy-quinolin-3-carboxylic (**25**) tạo thành được decarboxyl hóa bằng cách xử lý ở 195-240°C trong dung môi có nhiệt độ sôi cao, thu được 7-

clor-4-hydroxy-quinolin (26). Sau đó cho hydroxy-quinolin 26 phản ứng với POCl_3 trong dicloroethan thu được 4,7-diclor-quinolin (28).

-Phương pháp W. S. Johnson:

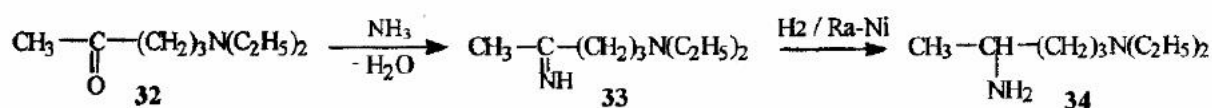
Phương pháp điều chế 4,7-diclor-quinolin (28) nêu trên có nhược điểm là khi ngưng tụ đóng vòng, luôn tạo thành hỗn hợp hai đồng phân 7-clor và 5-clor-quinolon. Đồng phân 5-clor-quinolon không dùng, phải loại đi. Để khắc phục nhược điểm này, W. S. Johnson (1952) đã đưa ra phương pháp mới để tổng hợp 4,7-diclor-quinolin. Phương pháp này được thực hiện theo sơ đồ sau:



Cho m-clor-anilin (21) tác dụng với ester acrylat thu được ester 29. Hợp chất này phản ứng với p-toluen-sulfonylclorid tạo thành N-Tosil 30. Ngưng tụ đóng vòng và hydro hoá loại nhóm tosil, sau đó xử lý với POCl_3 thu được 28.

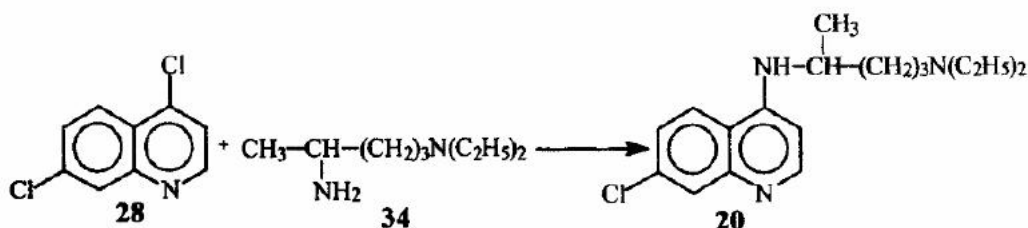
b) Tổng hợp mạch nhánh: 1-diethylamino-4-amino-pentan (34):

Ngưng tụ 1-diethylamino-4-oxo-pentan (32) với NH_3 tạo thành imin 33. Khử hoá imin 33 với khí hydro, xúc tác Ni-Raney trong dung môi ethanol thu được amin 34.



c) Ngưng tụ tạo cloroquin (20):

Ngưng tụ 4,7-diclor-quinolin (28) với amin 34 trong phenol nung chảy (135°C) thu được cloroquin (20):



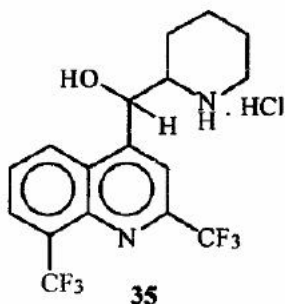
2.1.2.3. Mefloquin:

- Biệt dược: Lariam

- Tên khoa học: 2-piperidyl-2,8-bis(trifluoromethyl)-4-quinolin-methanol

(35).

- Công thức:



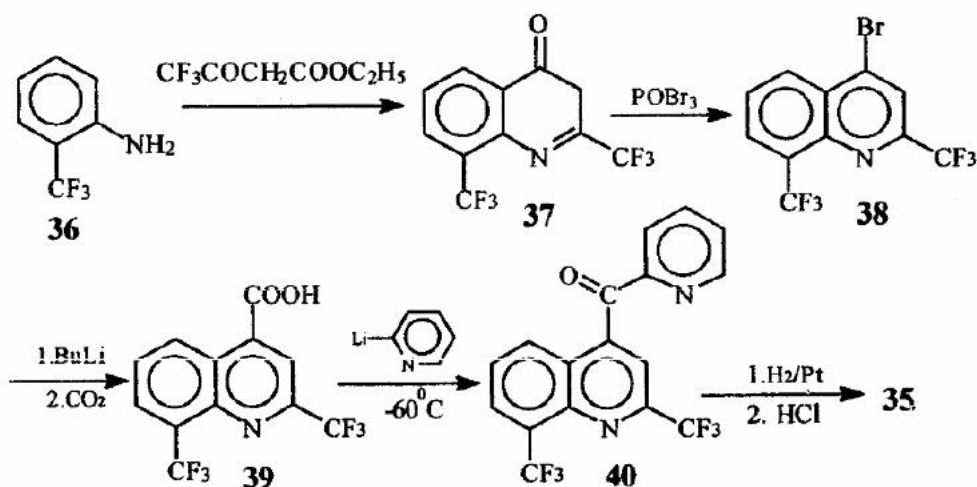
- Tính chất: Dạng muối hydroclorid là bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, tan trong methanol. Nhiệt độ chảy: 260°C.

- 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:



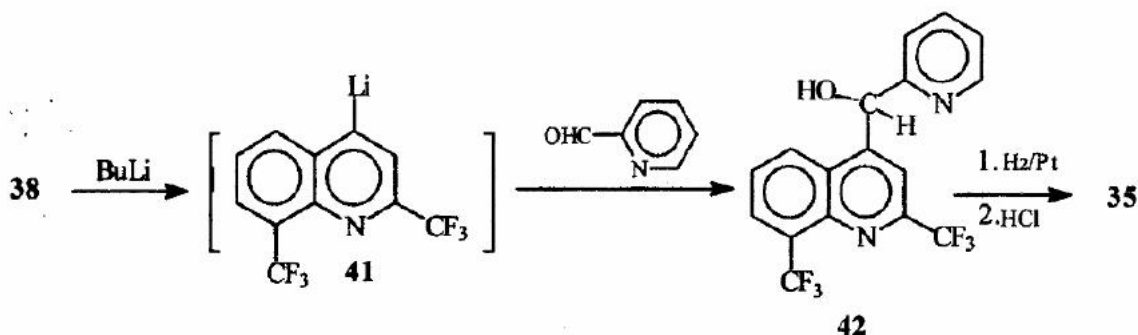
Nguyên liệu 4-quinolon 37 được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ 2-trifluormethyl-anilin (36) với 4-trifluor-acetylacetat ethyl trong acid poliphosphoric.

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 .

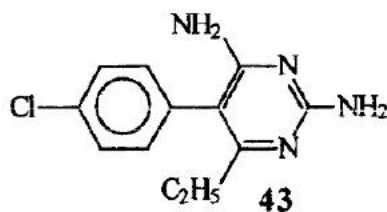


2.2. Các thuốc sốt rét nhóm guanidin và pyrimidin:

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 $233-234^\circ\text{C}$. Không tan trong nước, tan trong alcol, trong acid loãng.

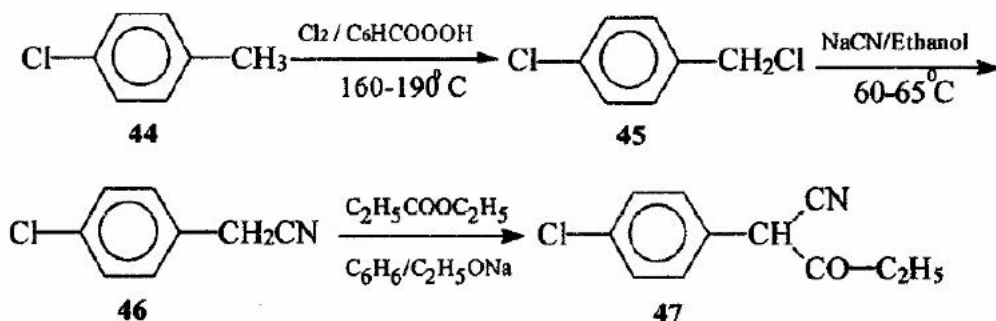
- Công dụng: Tác dụng trên thể vô tính trong hồng cầu mạnh hơn proguanil. Có thể phối hợp với cloroquin và các sulfamid chậm để điều trị những trường hợp đã kháng cloroquin. Pyrimetamin hấp thu chậm (đạt nồng độ tối đa trong máu sau khi uống 24 giờ) nhưng thải trừ cũng rất chậm. Uống 1 liều có thể giữ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

Dạng dùng : viên 25mg.

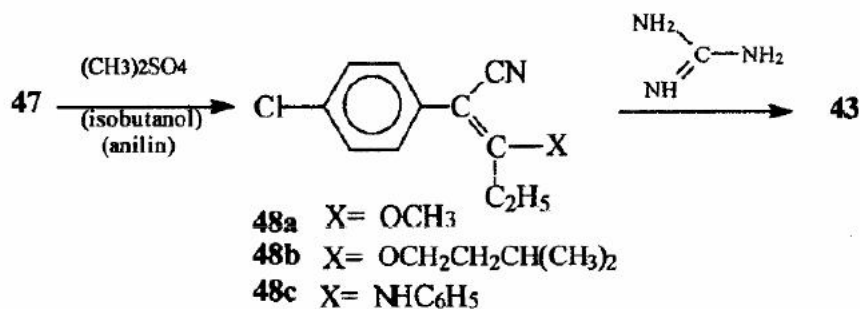
Trong viên Fansidar có 25 mg pyrimetamin và 500 mg sulfadoxin.

-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.



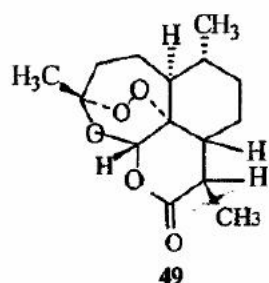
Cho hợp chất 47 tác dụng với dimethylsulfat (isobutanol hay anilin) tạo thành các dẫn xuất acryl-nitril 48a, 48b và 48c tương ứng. Ngưng tụ đóng vòng các dẫn xuất acryl-nitril này với guanidin thu được pyrimethamin (43). Trong đó phản ứng ngưng tụ 48a với guanidin cho hiệu suất tạo pyrimethamin tốt nhất.



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 lẫn sáp được lọc. Sản phẩm thô được hâm nóng lên 90-100°C để sáp chảy ra. Lọc và rửa với xăng nóng để loại sáp. 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

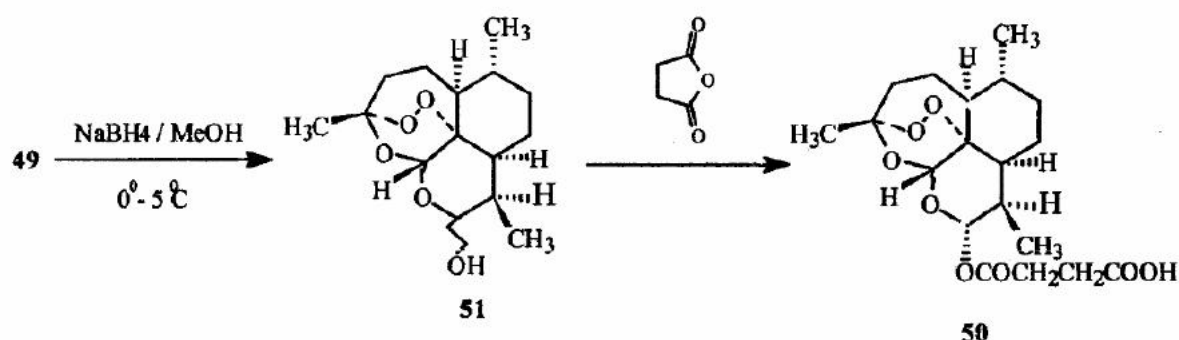
dụng mạnh hơn artemisinin khoảng 2,5 lần. Dùng ở dạng thuốc tiêm trong dầu, đặc biệt là cho các bệnh nhân bị hôn mê hoặc sốt nặng.

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 NaBH_4 trong methanol ở $0-5^\circ\text{C}$ 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.

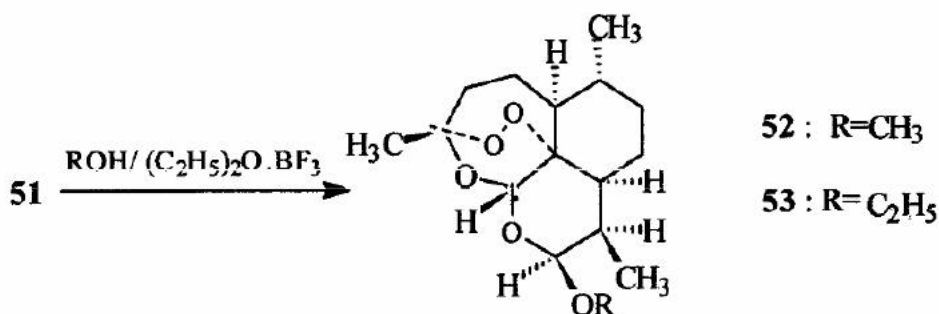


-Artemether (52) và Arteether (53):

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 alcol 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.

Chương 10

THUỐC TRỊ GIUN SÁN

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:

- 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:

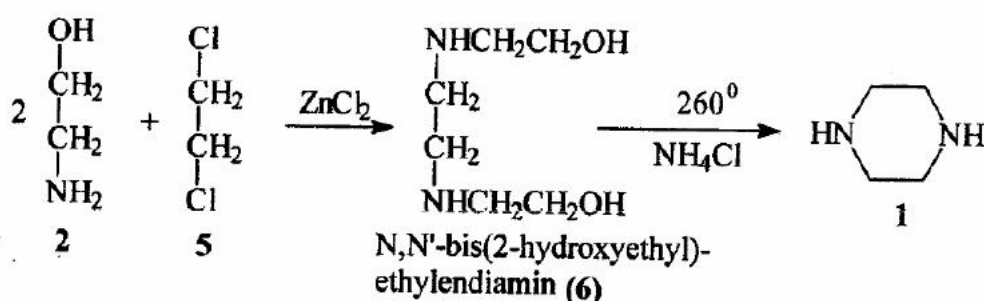
Tổng hợp piperazin (1) được thực hiện theo 3 phương pháp sau:

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.

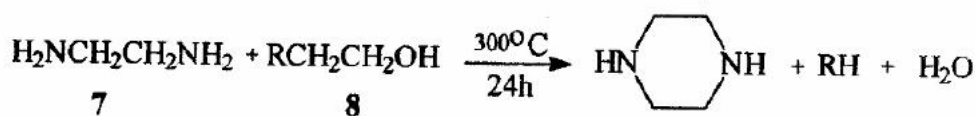
b) Ngưng tụ ethanolan (2) với dicloroethan:

Phản ứng ngưng tụ thực hiện ở 200-300°C, xúc tác $ZnCl_2$ (Patent Balan 1958):



c) Ngưng tụ ethylenediamin với monoester của ethylenglycol:

Ethylenediamin (7) được ngưng tụ với các monoester của ethylenglycol và acid vô cơ (8) ở 300°C trong 24 giờ, xúc tác NH_4Cl , $ZnCl_2$, $FeCl_2$. Cần phải pha loãng khối phản ứng bằng bột talc để tránh than hóa. Hiệu suất 40-50%.

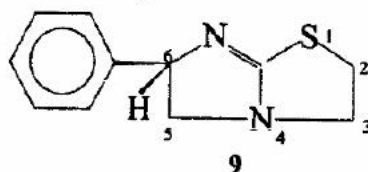


2.2. Levamisol (9):

-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.

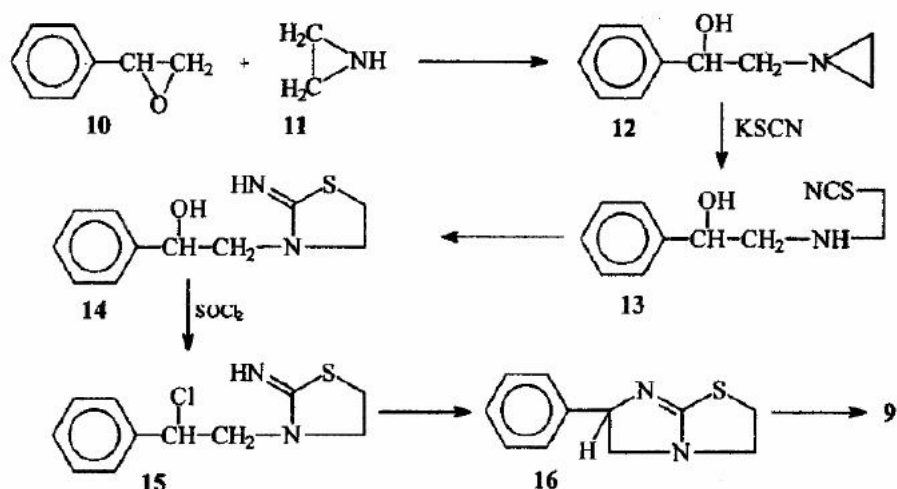


-Công dụng: Làm liệt cơ giun, dùng tẩy giun đũa và giun móc. Thuốc gây một số tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương như rối loạn tâm thần, nói ngọng, động tác bất thường, giảm bạch cầu và có thể gây tử vong... Hiện nay không còn dùng để tẩy giun mà dùng làm thuốc tăng cường miễn dịch ở liều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

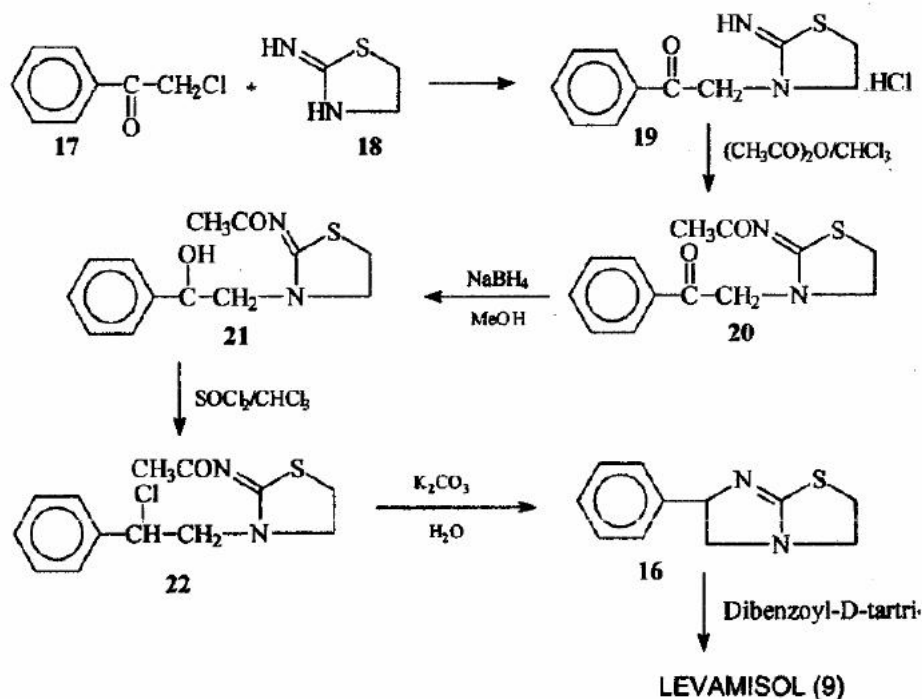
-Tổng hợp levamisol:

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 NaBH_4 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 thionylclorid trong CHCl_3 thu được dẫn chất clor 22.

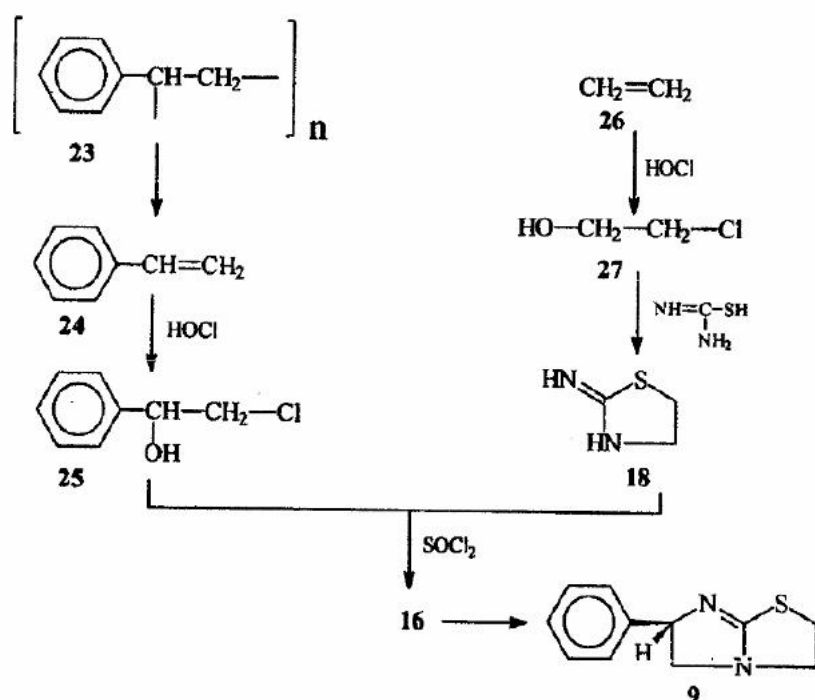
Phản ứng tạo vòng imidazol của 22 trong môi trường nước có mặt K_2CO_3 cho tetramizol (16). Sản phẩm này được tách riêng các đồng phân quang học nhờ dibenzoyl-tartric thu được levamisol (9).

c) Từ polystyren và ethylen:

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

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

-Thế nhóm -OH của 25 bằng -Cl với SOCl_2 sau đó ngưng tụ với 18 thu được tetramizol 16. Cuối cùng là tách các đồng phân quang học để phân riêng levamisol.



2.3. Mebendazol:

-Biệt dược: Vermox, Noverme, Pantelmin.

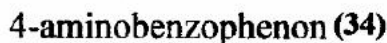
-Tên khoa học: Methyl 5-benzoyl-2-benzimidazol-carbamat (28).

-Công thức:

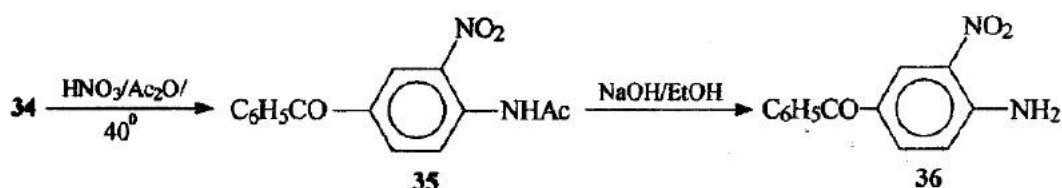


-Gồm 4 giai đoạn:

Sơ đồ phản ứng như sau:

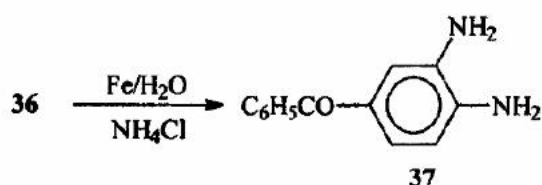


Nitro hóa benzophenon (34) bằng acylnitrat ở 40°C thu được dẫn chất 3-nitro (35). Thủy phân 35 loại nhóm acyl tạo thành 3-nitro-4-amino-benzophenon (36).



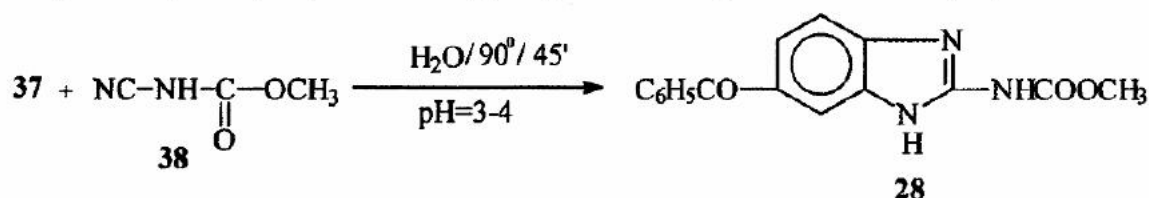
c) Khử hóa tạo 3,4-diamino-benzophenon (37):

Dẫn chất nitro 36 được khử hóa với Fe trong môi trường nước, xúc tác NH_4Cl 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).

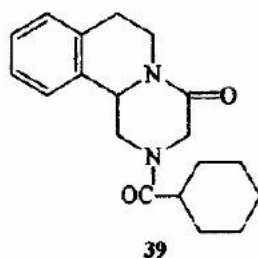


2.4. Praziquantel:

-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 (39).

-Công thức :



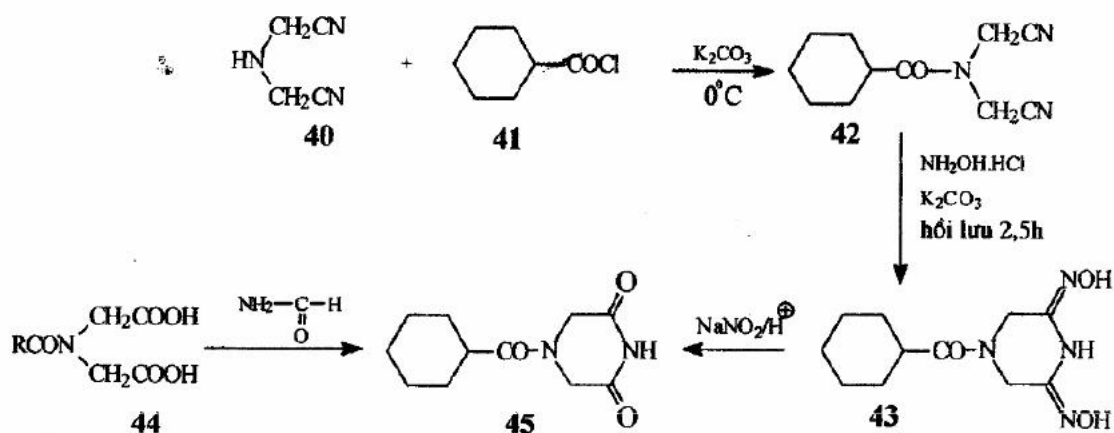
-Tính chất: Tinh thể màu trắng, nhiệt độ nóng chảy: $136-138^\circ\text{C}$. Độ tan (g/100ml): ethanol 9,7 ; cloroform 56,7; nước 0,04.

-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):

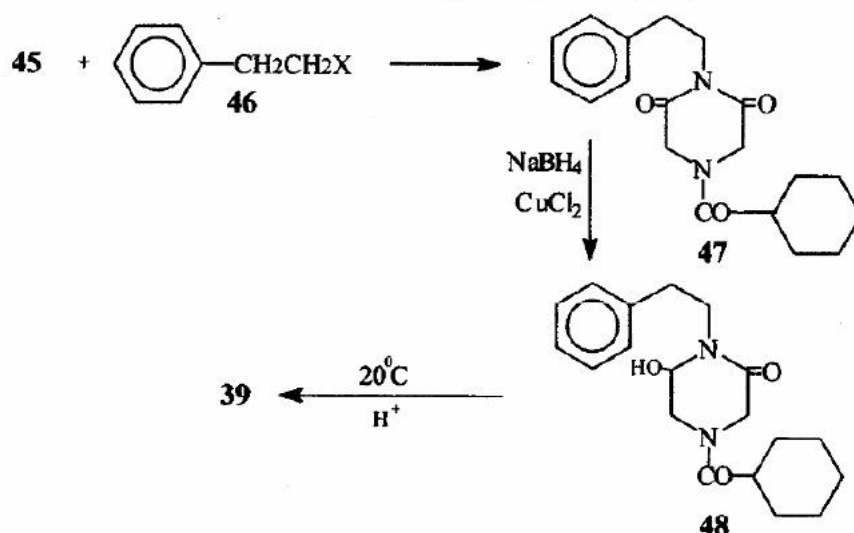


Iminodiacetonitril (40) được ngưng tụ với cyclohexyl-carbonyl-clorid (41) có mặt K_2CO_3 thu được amid 42. Hồi lưu 42 với hydroxylamin clorhydrat xúc tác K_2CO_3 tạo thành N-oxim 43. Xử lí 43 với NaNO_2 trong môi trường acid thu được 4-(cyclohexyl-carbonyl)-2,6-dioxo-piperazin (45).

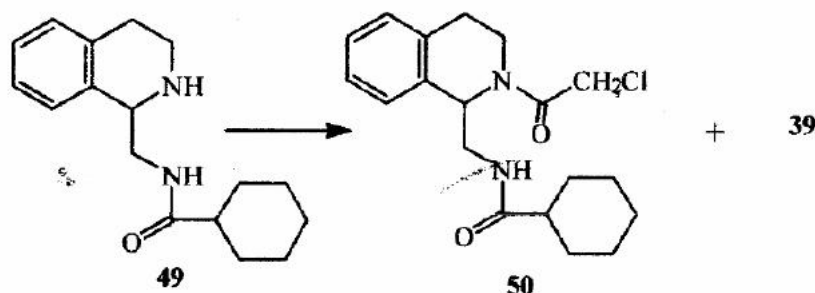
Hợp chất 45 còn có thể được tổng hợp từ 42 theo cách khác như sau: Thủy phân 42 thu được diacetic 44. Sau đó ngưng tụ 44 với formamid tạo thành 45.

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°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 monocloroacetylclorid thu được dẫn chất clor 50. Đóng vòng hợp chất 50 có mặt base mạnh thu được praziquantel (39).

2.5. Diethyl carbamazin:

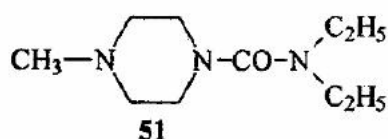
-Diethyl carbamazin là dẫn chất duy nhất của piperazin được đưa vào điều trị.

-Biệt dược : Carbilazine; Caricide; Spatonin.

-Dạng muối citrat: Banocide; Dirocide; Franocide; Hetrazan; Longicid.

Tên khoa học: *1-Diethyl-carbamoyl-4-methyl-piperazin (51)*.

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.

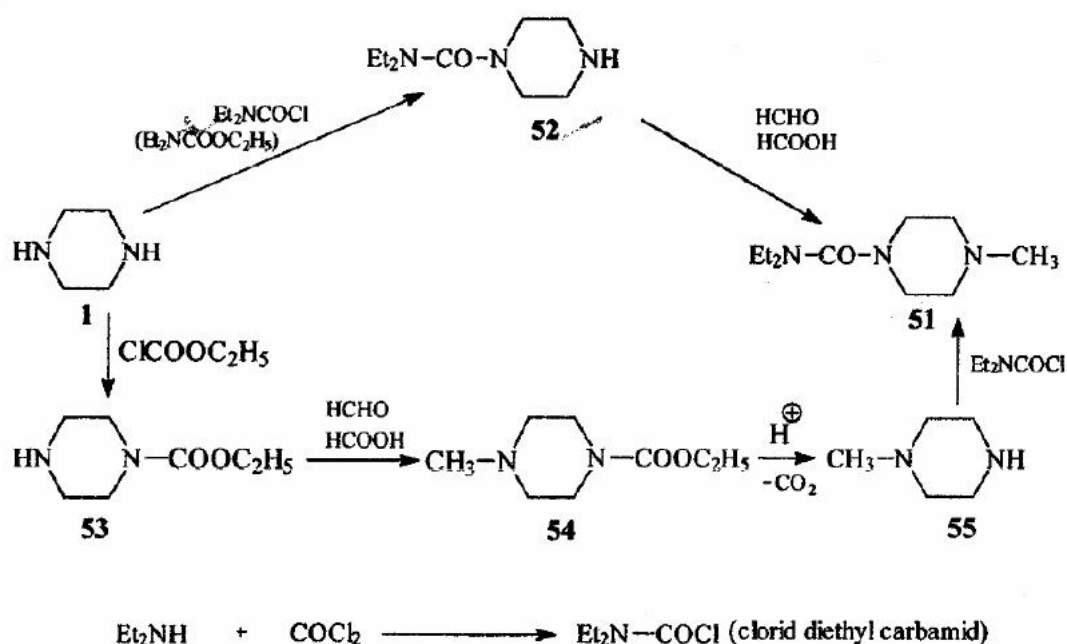
-Phương pháp tổng hợp:

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:

-Biệt dược: Albenza, Eskazole, Proftril, Valbazen, Zentel.

-Tên khoa học:

[5-(Propylthio)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamic acid methyl ester (**56**).

-Công thức:

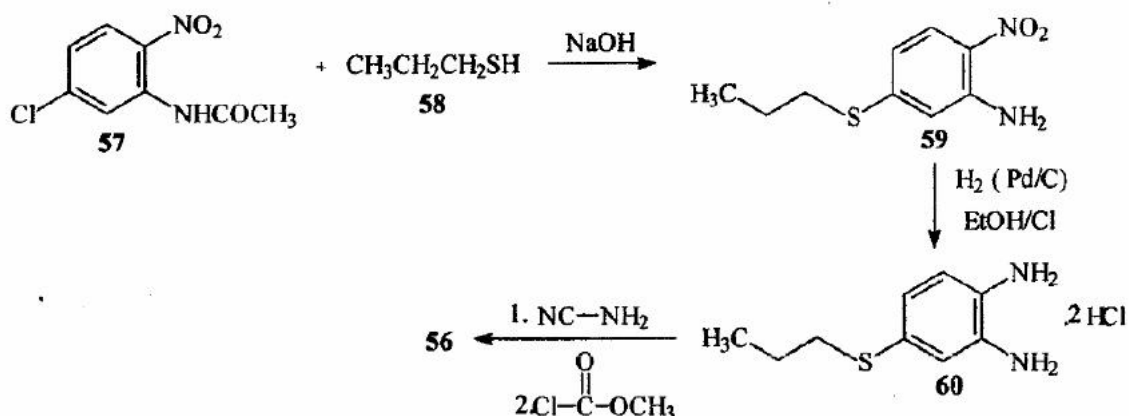


-Tính chất: Bột kết tinh trắng hoặc không màu. Tan trong acid formic, tan ít trong dicloromethan. Không tan trong nước và ethanol. Nhiệt độ nóng chảy 208-210°C.

-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, sán lợn, sán 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 3-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 H_2 xúc tác Pd/C trong ethanol có mặt HCl khí tạo thành muối HCl của phenilendiamin **60**. Đóng vòng dianilin **60** với cyanamid, sau đó ngưng tụ ngay với methyl clorocarbonat tạo thành benzimidazol **56**.

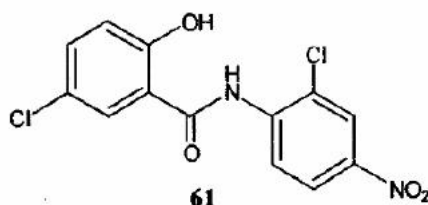


2.7. Niclosamid:

-Biệt dược: Cestocide, Niclocide, Yomesan...

-Tên khoa học: 5-Chloro-N-(2-chloro-4-nitrophenyl)-2-hydroxybenzamid (**61**).

-Công thức:

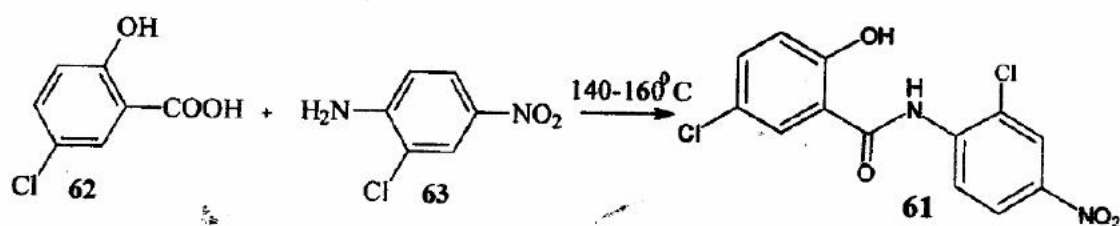


-Tính chất: Bột kết tinh vàng nhạt. Tan trong aceton, tan ít trong ethanol, cloroform, hầu như không tan trong nước. Nhiệt độ nóng chảy $225-230^{\circ}C$.

-Công dụng: Dùng điều trị bệnh nhiễm nhiều loại sán: sán bò (*Taenia saginata*), sán lợn (*Taenia solium*), sán cá (*Diphyllbothrium latum*), sán dài 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 1 viên/ngày. Dạng viên nén 500mg.

-Phương pháp tổng hợp:



Phản ứng tạo amid giữa acid 5-clor-salixylic (**62**) với 2-clor-4-nitroanilin (**63**) trong dung môi xylen, có mặt PCl₃ thu được niclosamid **61**. Sản phẩm được tinh chế bằng cách kết tinh lại trong ethanol.

Chương 11

THUỐC CHỮA LỖ AMIP

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:

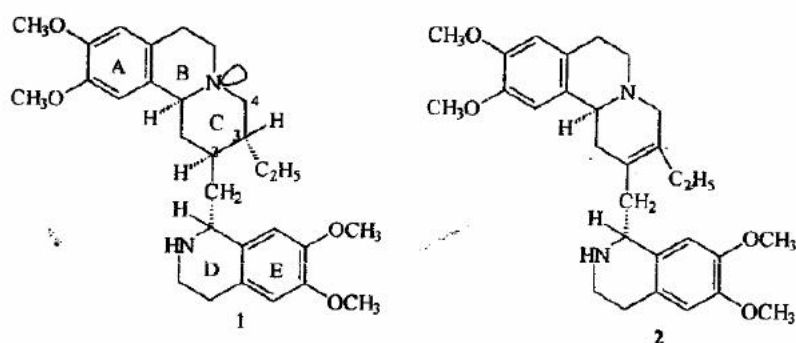
- Các dẫn xuất của emetin,
- Các dẫn xuất của 8-hydroxyquinolin,
- Các dẫn xuất của 4-aminoquinolin,
- Các dẫn xuất của dicloracetamid,
- Các dẫn xuất của nitro-imidazol,
- Nhóm các kháng sinh.

2. CÁC THUỐC CHỮA LÝ AMIP:

2.1. Nhóm emetin và dẫn xuất:

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 ỉa chảy bằng rễ cây *Psychotria ipecacuanha*. Đến đầu thế kỉ 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 , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50^{\circ}$ ($\text{C}=2$ trong CHCl_3). Muối dihydroclorid dạng hình kim. Điểm chảy: $235-255^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11^{\circ}$ ($\text{C}=1$).

(-) 2,3-Dehydroemetin base có điểm chảy $94-96^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -183^{\circ}$. 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 B₁ 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/kg/24 giờ. Đợt dùng 5-10 ngày, ống tiêm 2ml chứa 0,02-0,06 g.

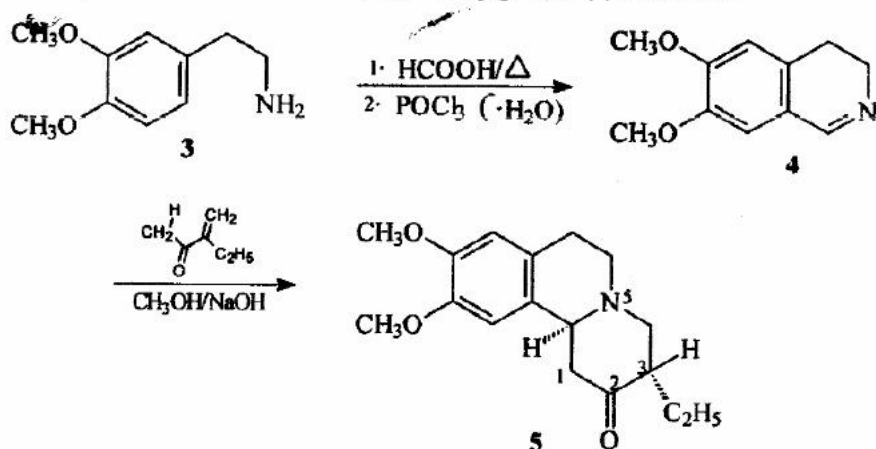
- Tổng hợp emetin:

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

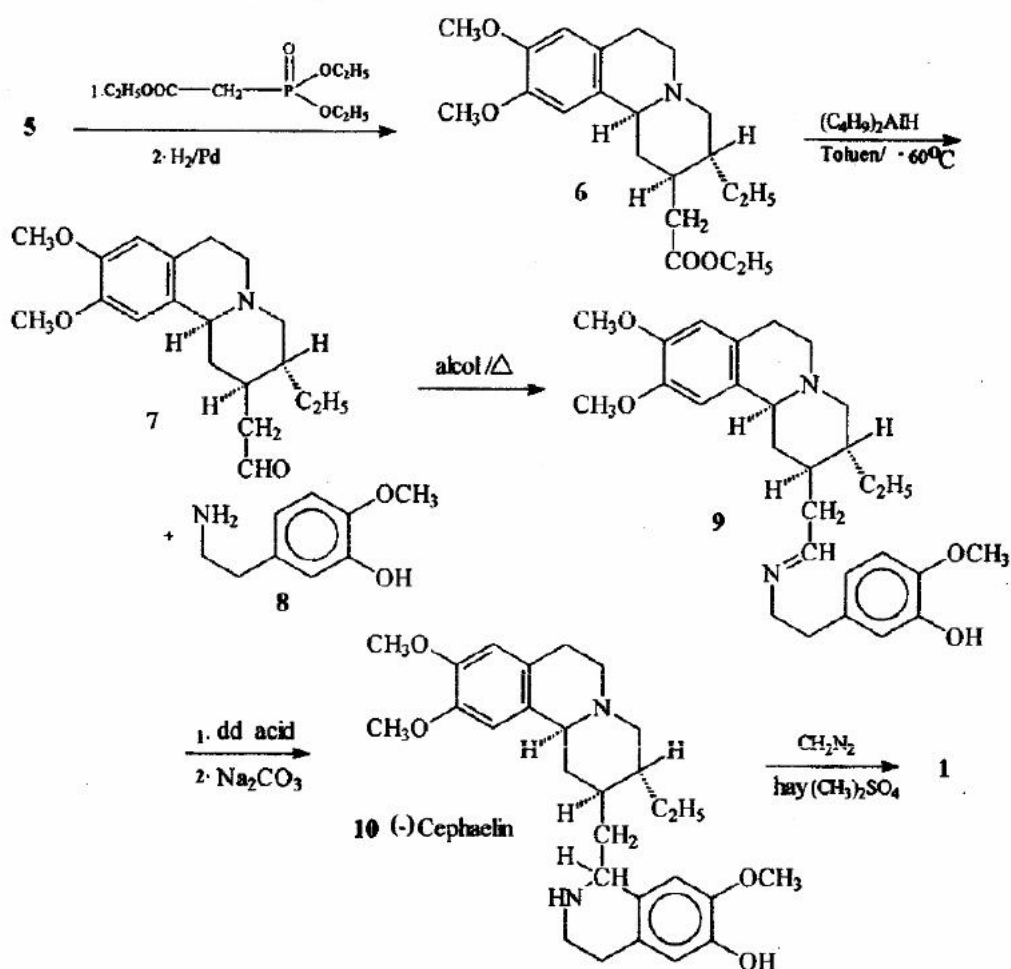
Emetin có thể bán tổng hợp bằng cách methyl hóa cephaelin (alcaloid khác của *Ipecacuanha*) hoặc tổng hợp toàn phần. Phương pháp Cs. Szantay như sau:

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**.



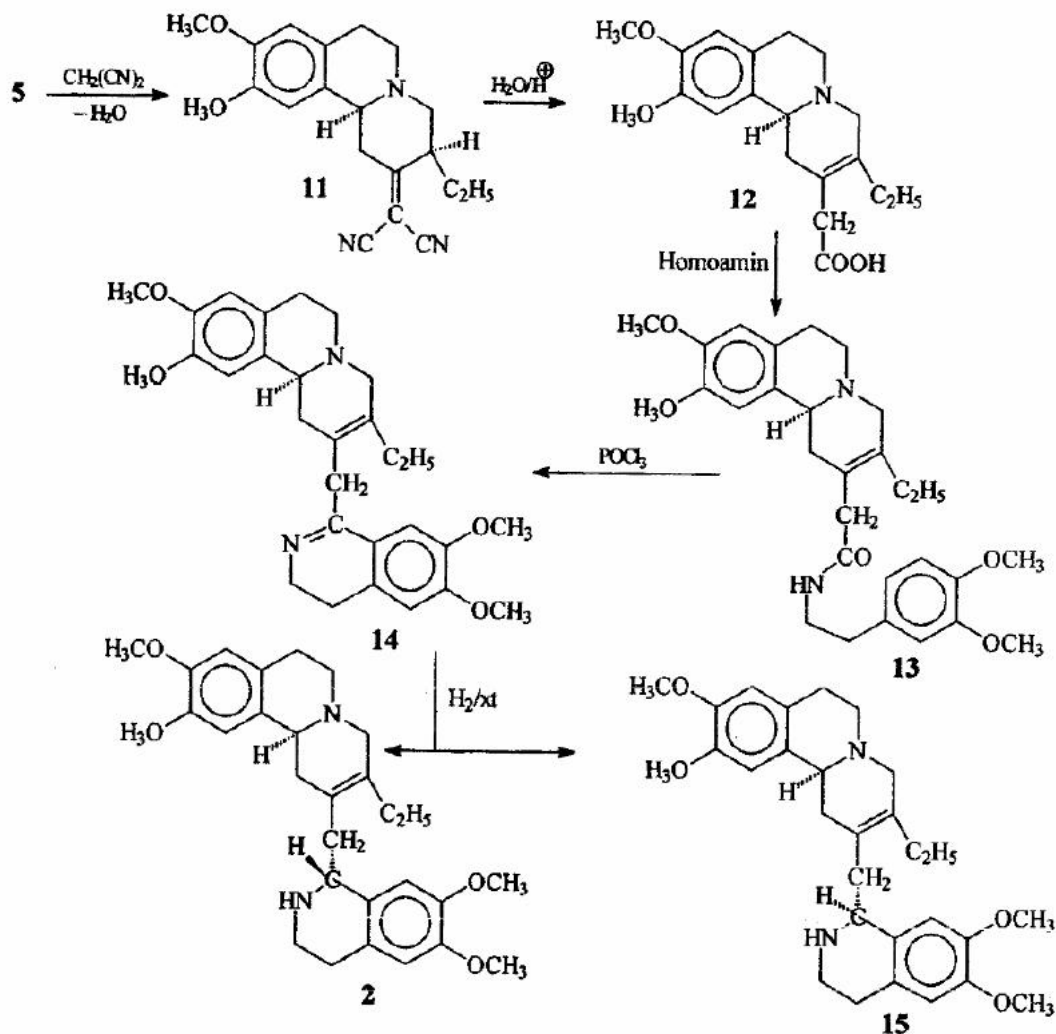
Quá trình tổng hợp tiếp theo như sau:



Cho (-)ceton **5** tác dụng với ethoxycarbonyl-methyl-phosphoric-diethyl ester (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 malondinitrín thu được dinitrín **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 homoveratrilamin **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 tacric 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*a, *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-oxy 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.

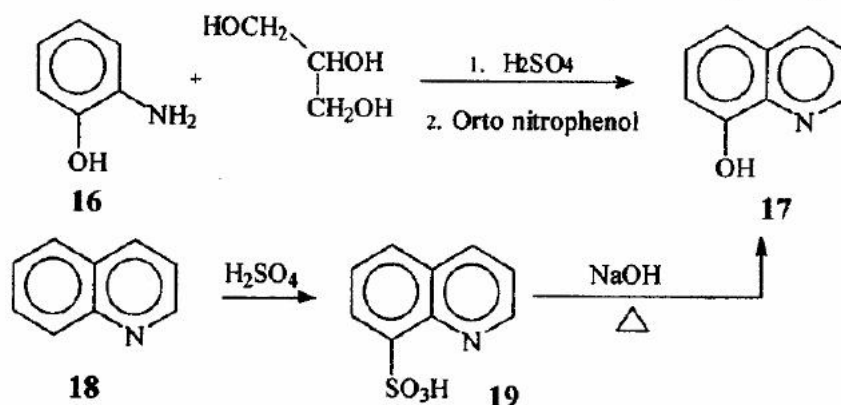
-**Tổng hợp broxyquinolin, clioquinol, diiodoquin:**

-**Tổng hợp 8-hydroxyquinolin:**

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

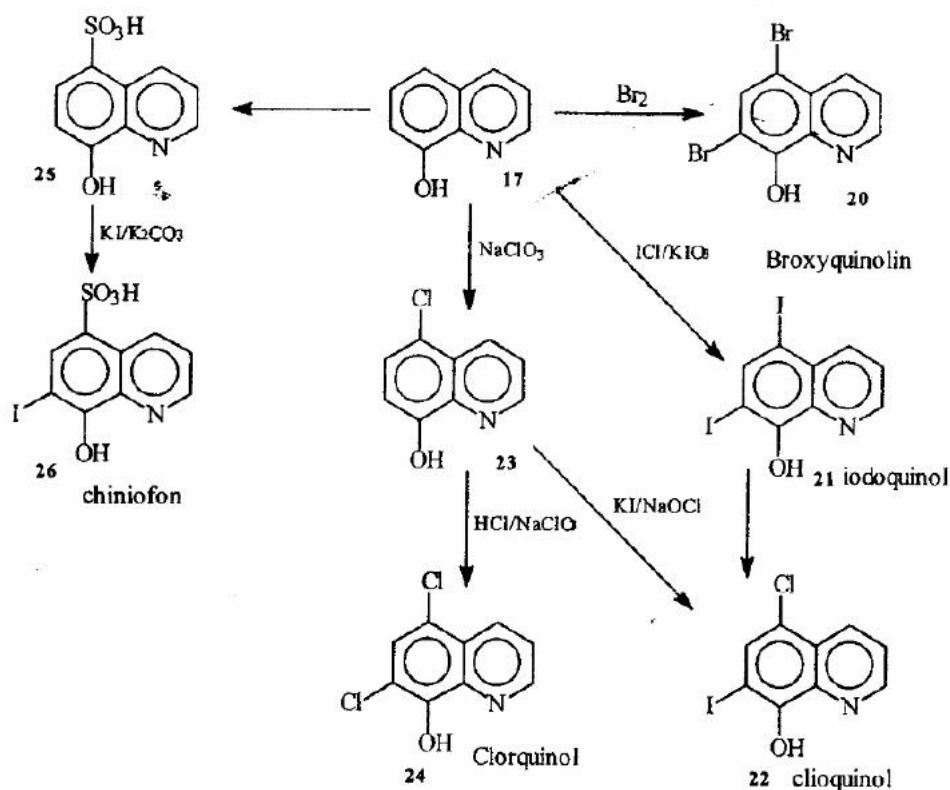
-Từ o-aminophenol (16) và glycerin: bằng phản ứng đóng vòng Skraup trong o-nitro-phenol và acid sulfuric đặc.

-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.

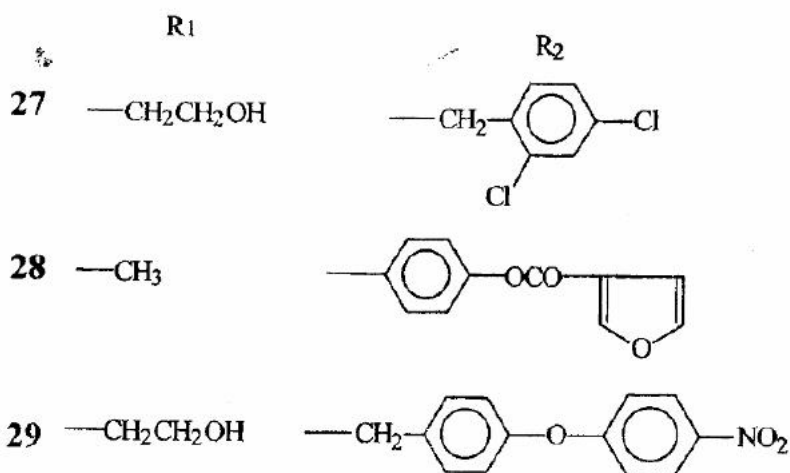
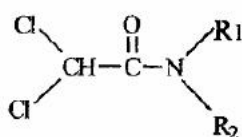
So với emetin, độc tính của cloroquin thấp hơn nhiều. Trường hợp áp xe gan do amip, nên phối hợp với emetin để tăng cường tác dụng.

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

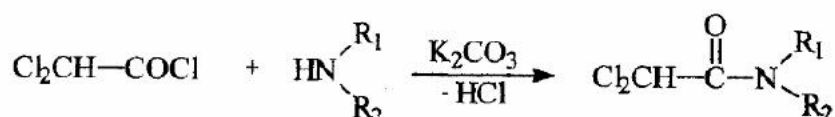
2.4. Các thuốc chữa lỵ nhóm dicloracetamid:

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 dicloracetic tác dụng với amin tương ứng:



2.5. Các thuốc chữa ly nhóm nitro-imidazol:

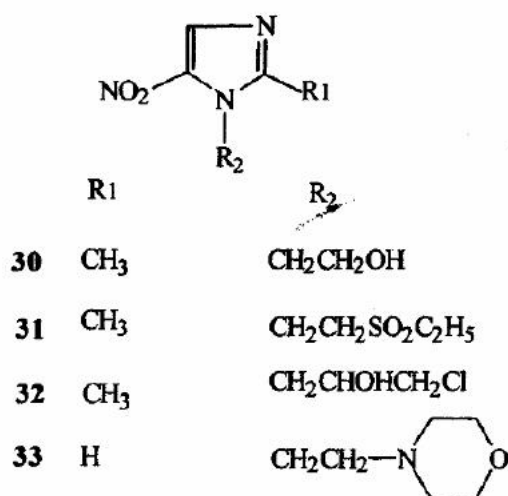
Gồm metronidazol (30), tinidazol (31), ornidazol (32) và nimorazol (33).

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:

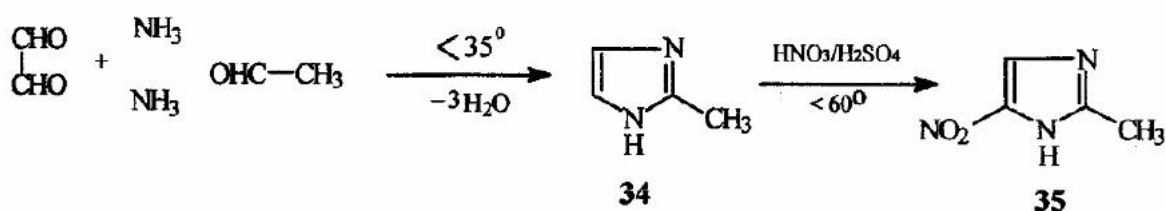
-*Metronidazol: 2-methyl-5-nitro-imidazol-1-ethanol.*

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

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

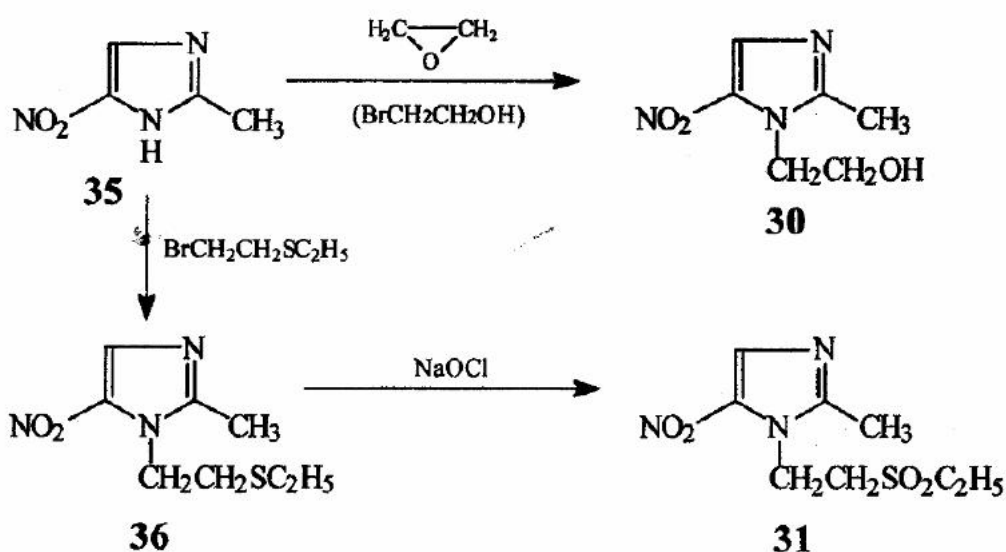
a) Tổng hợp nhân imidazol:

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-hypoclorid thu được tinidazol (31).



2.6. Nhóm các kháng sinh chứa ly amip:

Hai kháng sinh hay được sử dụng phối hợp với các thuốc chữa ly 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 ly 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.

Chương 12

CÁC THUỐC ĐIỀU TRỊ BỆNH DẠ DÀY, RUỘT

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. Quy 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. Magnesi 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 :

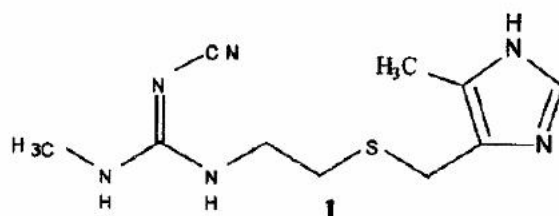
1.2.1.1. Cimetidin (1):

-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:

-**Tính chất:** Dạng muối HCl là bột kết tinh trắng, dễ tan trong nước và methanol, khó tan trong ethanol, rất khó tan trong dicloromethan. Nhiệt độ nóng chảy: 133-134°C.

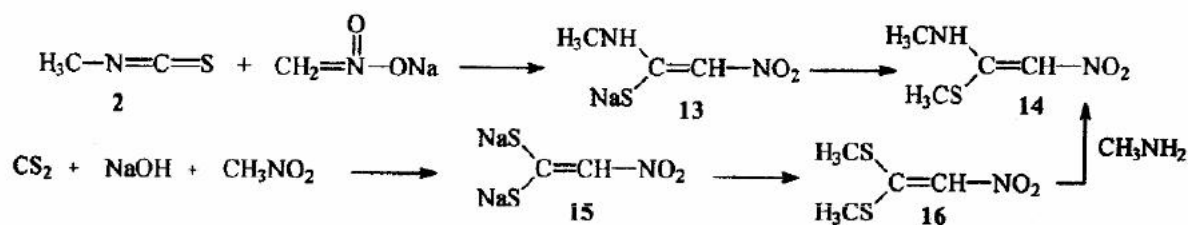
-**Công dụng:** Là thuốc đối kháng thụ thể H₂. Được dùng trong các trường hợp loét dạ dày, tá tràng tiến triển, loét dạ dày lành tính, hội chứng Zollinger-Ellinson, hồi lưu thực quản-dạ dày. Liều thường dùng 150mg x 2 lần/ngày. Loét tá tràng ngày uống 300mg trước khi đi ngủ, đợt dùng 4 tuần.

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

-Phương pháp tổng hợp:

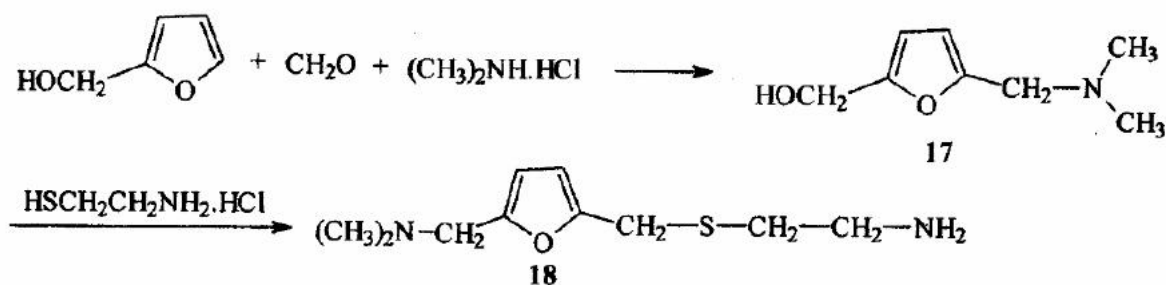
a) Tổng hợp N-methyl-1-methylthio-2-nitro-ethylenamin (14):

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

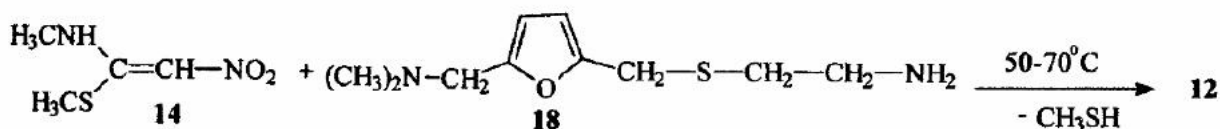


b) Tổng hợp 2-[[[5-(Dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio] ethylamin (18):

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



c) Ngưng tụ tạo ranitidin (12):

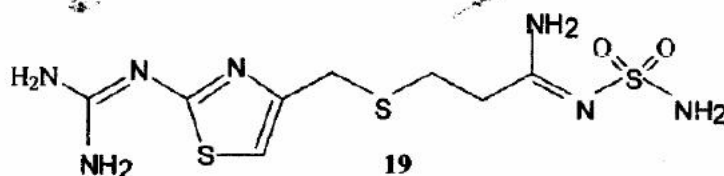


1.2.1.3. Famotidin (19):

-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.

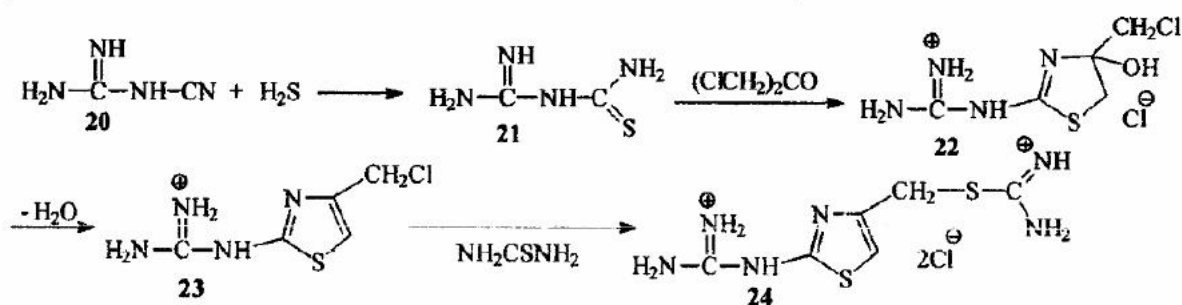
-Công dụng: Điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng: uống ngày 40mg trước khi ngủ. Điều trị hội chứng Zollinger-Ellison: uống 20mg/6giờ, có thể dùng tới 160mg/6 giờ. Điều trị hồi lưu thực quản -dạ dày uống 20mg x 2 lần / ngày, dùng trong 6 tuần.

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):

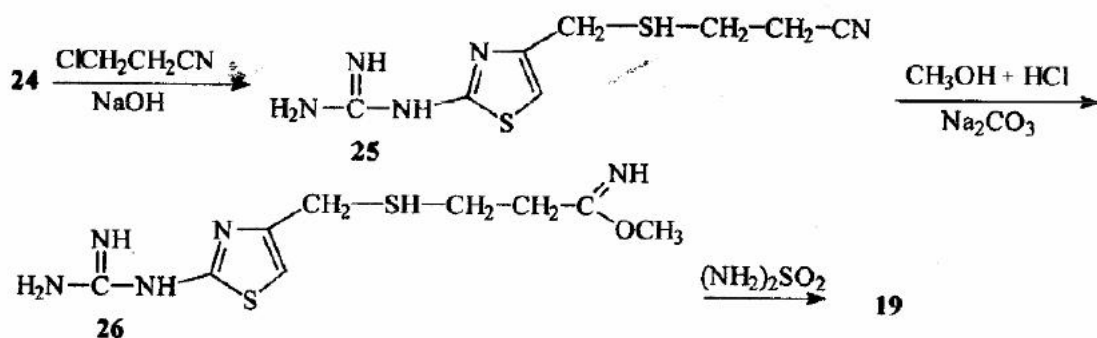
Phản ứng của N-cyan-guanidin (20) với H₂S thu được amidinothioure (21). Hợp chất 21 được ngưng tụ với dicloroaceton trong dung môi aceton ở 5°C thu được dẫn chất 4,5-dihydrothiazol 22. Ngưng tụ loại nước hợp chất 22 tạo thành thiazol 23. Xử lý 23 với thioure thu được dẫn chất 24.



c) Tạo mạch nhánh của famotidin:

Cho hợp chất 24 phản ứng với clor-acetonitril trong isopropanol có mặt NaOH thu được dẫn chất cyan 25. Xử lý 25 trong DMF với methanol và HCl khí,

sau đó với Na_2CO_3 thu được dẫn chất propioimidat 26. Cuối cùng là ngưng tụ 26 với sulfamid trong dung môi methanol thu được famotidin (19).

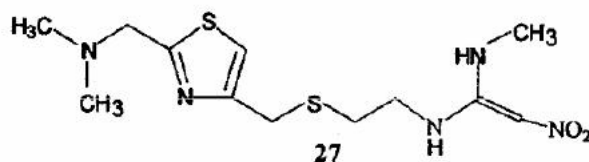


1.2.1.4. Nizatidin (27):

-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:

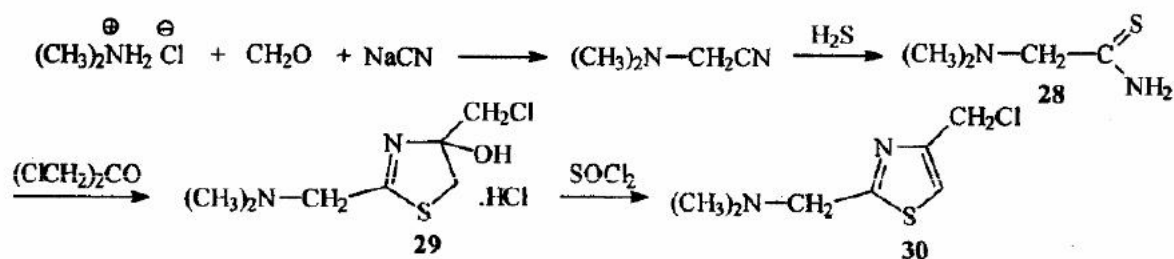


-Tính chất: Bột kết tinh trắng, tan trong nước, methanol. Khó tan trong ethylacetat, rất khó tan trong ether, benzen. Nhiệt độ nóng chảy: 130-132°C.

-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 H_2S tạo thành thioamid 28. Ngưng tụ 28 với dicloroaceton thu được dihydrothiazol 29.

Loại nước từ hợp chất 29 với tác nhân thionylchlorid 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 niêm mạc 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.

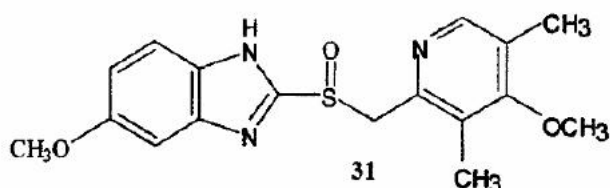
1.2.2.1. Omeprazol (31):

-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: $156^{\circ}C$.

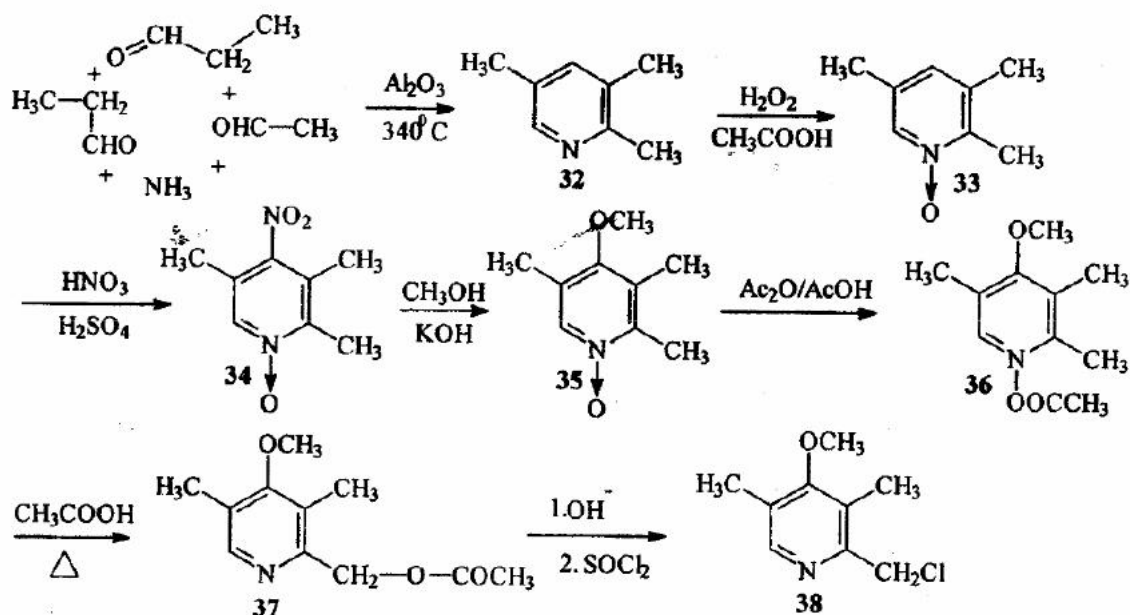
-Công dụng: Điều trị viêm loét dạ dày, tá tràng: uống ngày 20-40mg, dùng trong 4-8 tuần. Điều trị hồi lưu thực quản-dạ dày uống ngày 20-60mg/lần. Dạng dùng: viên nang 10; 20; 40mg.

-Phương pháp tổng hợp:

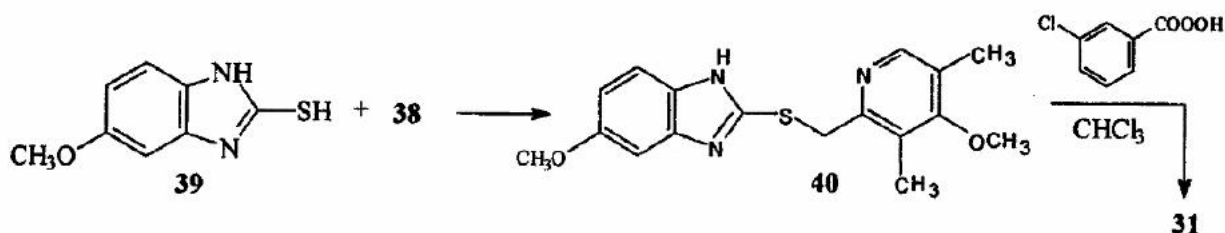
a) Tổng hợp 2-cloromethyl-3,5-dimethyl-4-methoxy-pyridin (38):

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 lý 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).

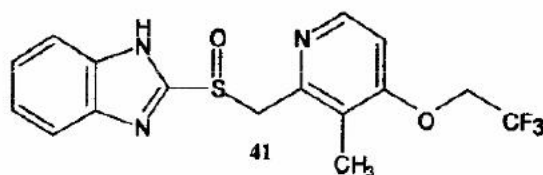
1.2.2.2. Lanzoprazol (41):

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

-Tên khoa học:

2-[[[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazol

-Công thức:

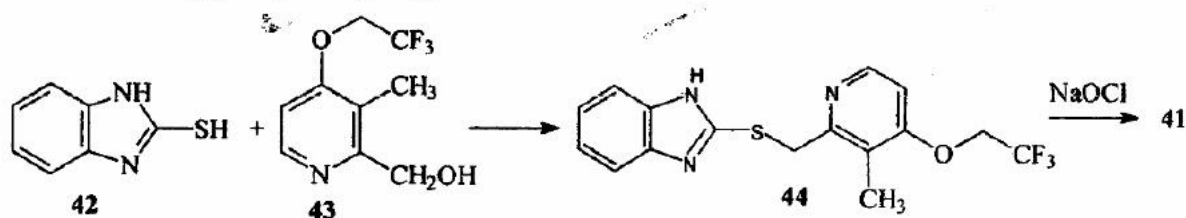


-Tính chất: Bột kết tinh trắng, khó tan trong nước, n-hexan, ether, tan trong DMF, methanol. Nhiệt độ nóng chảy: 178-182°C.

-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:

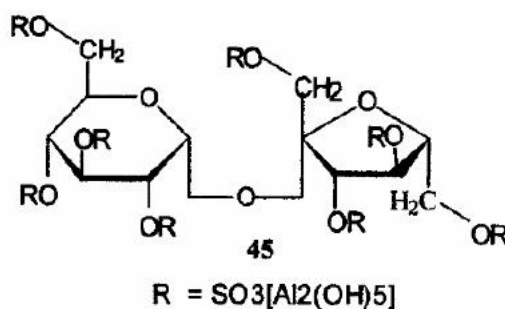


1.3. Các thuốc bảo vệ niêm mạc:

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.

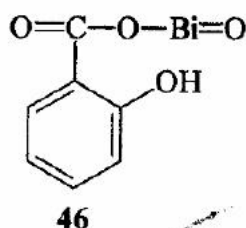
Dạng dùng: viên nén 1g. Hỗn dịch 500mg/5ml; 100mg/ml.

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.

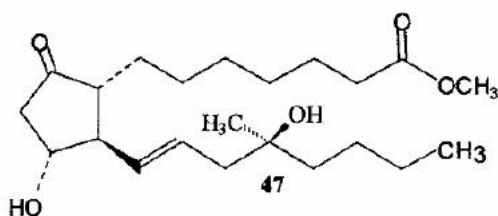
Dạng dùng: Hỗn dịch uống 525mg/15ml.

1.3.3. Misoprostol (47):

-**Biệt dược:** Cytotec

-**Tên khoa học:** (11',13E)-11,16-Dihydroxy-16-methyl-9-oxoprost-13-en-1-oic acid methyl ester

-**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:

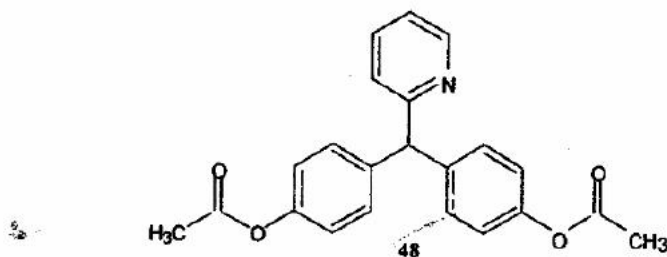
2.1. Thuốc nhuận tràng:

2.1.1. Bisacodyl (48):

-**Biệt dược:** Bicol, Dulcolan, Dulcolax, Laxadin, Ulcolax...

-**Tên khoa học:** 4,4'-(2-Pyridylmethylen) bisphenol diacetat

-**Công thức:**



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

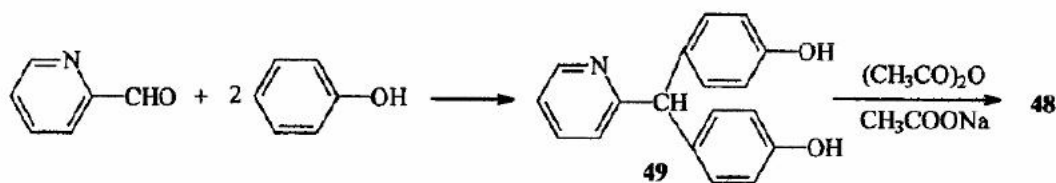
-**Công dụng:** Bysacodyl làm tăng nhu động ruột. Dùng trong các trường hợp táo bón hoặc làm sạch ruột trước phẫu thuật, soi chụp trực tràng.

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

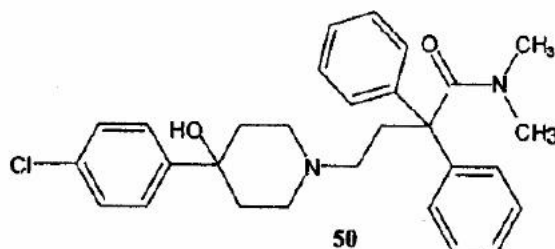
2.2. Thuốc điều trị ỉa chảy:

2.2.1. Loperamid (50):

-Biệt dược: Arret, Imodium, Lopemid, Suprasec...

-Tên khoa học: 4-(4-Clorophenyl)-4-hydroxy-N,N-dimethyl-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: 222-223⁰C.

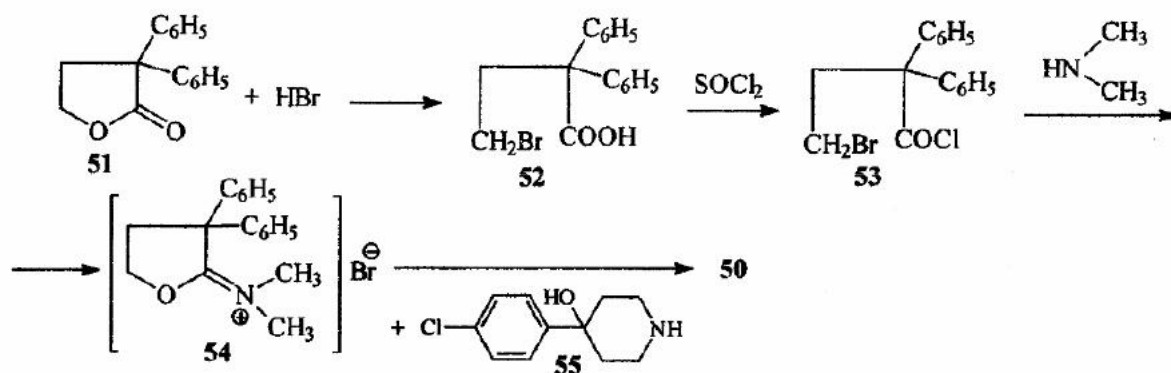
-**Công dụng:** Làm giảm nhu động ruột. Dùng điều trị các triệu chứng ỉa chảy: uống ngày 2 lần, mỗi lần 4mg.

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-bromo-2,2-diphenyl-butyric (**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-furyliden)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

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.

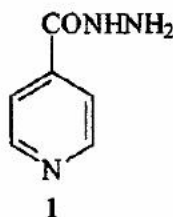
1.1. Các thuốc chống lao tổng hợp:

1.1.1. Isoniazid (INH) (1):

-Biệt dược: Isotamin, Cotinazin, Nydrazid, Rimifon...

-Tên khoa học: 4-Pyridinecarboxylic acid hydrazid.

-Công thức:

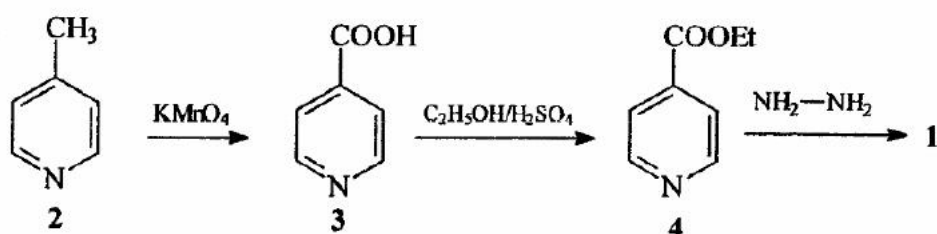


-**Tính chất:** Bột kết tinh trắng, nhiệt độ nóng chảy $171,4^{\circ}\text{C}$. Tan trong nước, ít tan trong alcol. Không tan trong ether, benzen.

-**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:



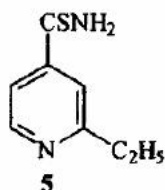
INH được tổng hợp từ 4-methylpyridin (2). Đầu tiên là oxy hoá 2 trong môi trường nước với KMnO_4 thu được acid isonicotinic (3). Ester hoá 3, sau đó tạo hydrazid của dẫn chất ester thu được với hydrazin.

1.1.2. Ethionamid (5):

-Biệt dược: Nisotin, Ethimid, Iridocin.

-Tên khoa học: 2-Ethyl-4-pyridincarbothioamid

-Công thức:

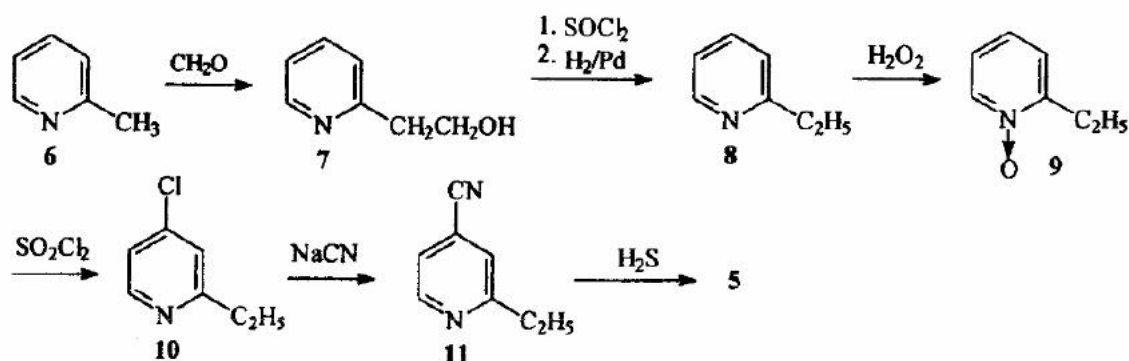


-**Tính chất:** Bột kết tinh màu vàng, phân huỷ ở $164-166^{\circ}\text{C}$. Rất ít tan trong nước, ether. Ít tan trong methanol, ethanol. Tan trong aceton, dicloromethan.

-**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 picolin (6) với formaldehyd thu được 2-hydroxyethylpyridin (7). Thế nhóm -OH bằng -Cl, sau đó khử hoá 7 tạo thành 2-ethylpyridin (8). Oxy hoá 8 với H_2O_2 , sau đó tạo dẫn chất clor của N-oxyl 9 thu được với SO_2Cl_2 . Chuyển nhóm -Cl của 10 thành dẫn chất cyan 11 với NaCN, cuối cùng xử lí 11 với H_2S thu được ethionamid (5).

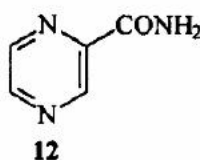


1.1.3. Pyrazinamid (12):

-Biệt dược: Pezetamid, Pyrafat, Piraldina, Tebrazid, Zinamide.

-Tên khoa học: *Pyrazincarboxamid*.

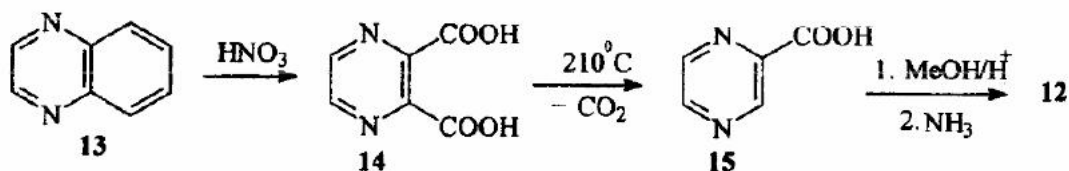
-Công thức:



-Tính chất: Bột kết tinh trắng, ít tan trong nước, khó tan trong ethanol, dicloromethan, rất khó tan trong ether. Nhiệt độ nóng chảy: $189-191^\circ\text{C}$.

-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:



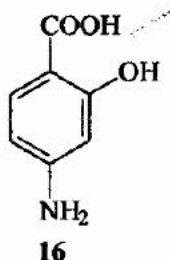
Oxy hoá benzopyrazin (13) bằng HNO_3 thu được acid dicarboxylic 14. Loại 1 nhóm -COOH bằng phản ứng decarboxyl hoá thu được pyrazincarboxylic 15. Ester hoá, sau đó tạo amid từ ester thu được với NH_3 cho sản phẩm pyrazinamid (12).

1.1.4. *p*-Amino-salixylic (PAS-16):

-Biệt dược: Paser, Rezipas, Tubasal.

-Tên khoa học: 4-Amino-2-hydroxybenzoic acid

-Công thức:



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

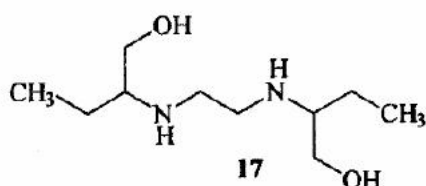
-Công dụng: Thuốc có tác dụng kìm hãm sự phát triển của trực khuẩn lao, cơ chế giống như các sulfonamid. Tác dụng yếu, nên thường dùng phối hợp với INH và streptomycin. Liều dùng: 3-4g/lần, 3-4 lần/ngày. Dạng viên nén 500mg, 1g. Lọ 250g dùng pha dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch.

1.1.5. Ethambutol (17):

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

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

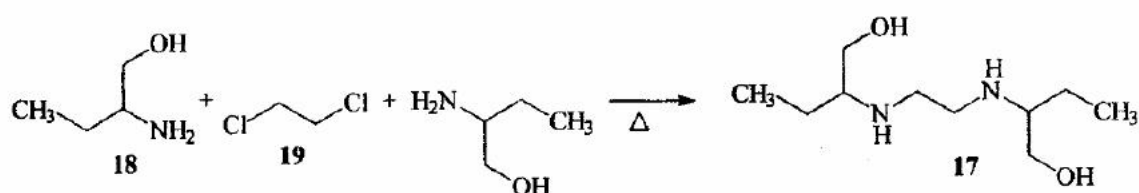
-Công thức:



-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.

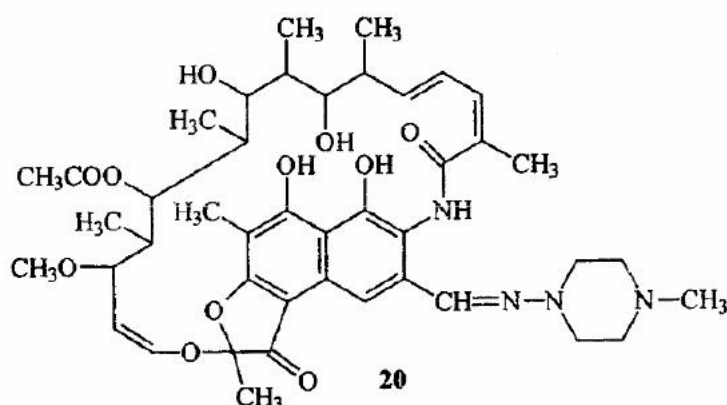
1.2. Các kháng sinh chống lao:

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 183-188⁰C. 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:

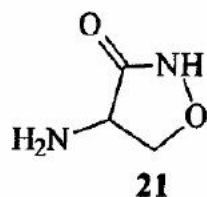
Rifampicin được bán tổng hợp từ Rifamycin SV. Dẫn chất 3-formyl-rifamycin được ngưng tụ với 1-amino-4-methyl-piperazin trong THF thu được

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 kháng sinh).

1.2.3. D-Cycloserin (21):

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

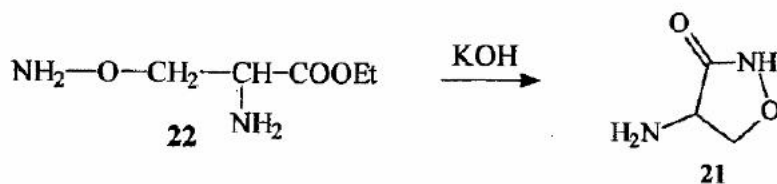


-Tính chất: Bột kết tinh trắng hoặc hơi vàng, dễ tan trong nước. Phân huỷ ở 155-156°C. Dung dịch trong nước có pH=6.

-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 δ -aminooxyalanin 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.

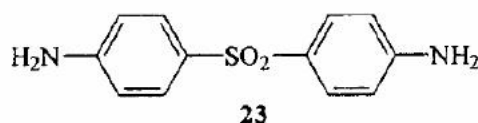
-Dùng thuốc đúng liều lượng, đúng phác đồ, đủ thời gian và định kì theo dõi tác dụng trên lâm sàng, xét nghiệm vi khuẩn và tác dụng không mong muốn.

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 aceton. Nhiệt độ nóng chảy: 175-176°C.

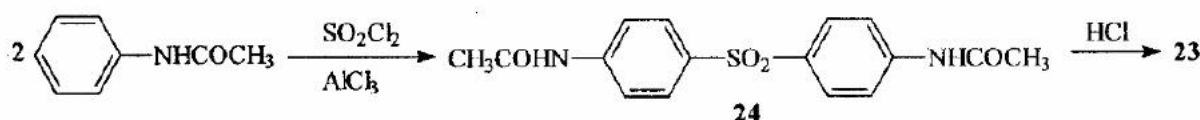
-Công dụng: Thuốc có tác dụng kìm trực khuẩn phong. Cơ chế tác dụng giống sulfamid do đối kháng với PAB.

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:



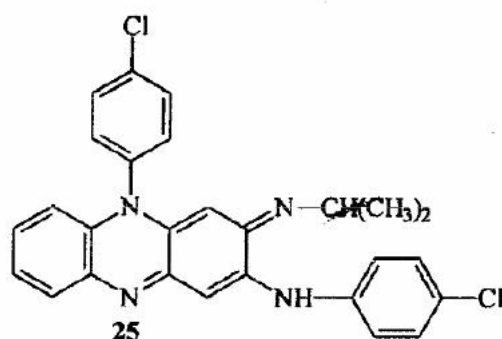
2.2. Clofazimin (25):

-Biệt dược: Lamprene

-Tên khoa học:

3-(p-Cloroanilino)-10-(p-clorophenyl)-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 đôi 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.