



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
2-0001972

(51)⁷ **C07D 295/08, 239/94**

(13) **Y**

(21) 2-2018-00423

(22) 09.02.2015

(67) 1-2015-00481

(45) 25.02.2019 371

(43) 25.08.2016 341

(73) **TRUNG TÂM NHIỆT ĐỐI VIỆT - NGÀ/ BỘ QUỐC PHÒNG (VN)**

Đường Nguyễn Văn Huyền, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, thành phố Hà Nội,
Việt Nam

(72) **Vương Văn Trường (VN), Hoàng Như Kha (VN), Nguyễn Văn Ngọc (VN)**

(54) **QUY TRÌNH TỔNG HỢP GEFITINIB**

(57) Giải pháp hữu ích đề xuất quy trình cải tiến tổng hợp hợp chất 4-(3'-clo-4'-floanilino)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin (công thức 1) để điều trị bệnh ung thư phổi, quy trình này bao gồm các bước: a) alkyl hoá iso-vanilin bằng 3- morpholinopropyl halogenua, b) nitro hoá sản phẩm thu được ở bước a) bằng axit nitric, c) chuyển hoá trực tiếp nhóm andehyt trong sản phẩm của bước b) thành nhóm amit bằng muối hydroxylamin, tiếp theo là dung dịch H₂O₂ trong môi trường kiềm, d) khử hoá nhóm nitro bằng hydro mới sinh, e) đóng vòng bằng axit formic thu được sản phẩm vòng quinazolin, f) clo hoá nhóm cacbonyl tạo dẫn xuất clo, g) ngưng tụ sản phẩm thu được ở bước f) với 3-clo-4-floanilin. Sản phẩm gefitinib thô được kết tinh lại bằng metanol và kiểm nghiệm đạt Dược điển Ấn Độ 2010 (IP 2010).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

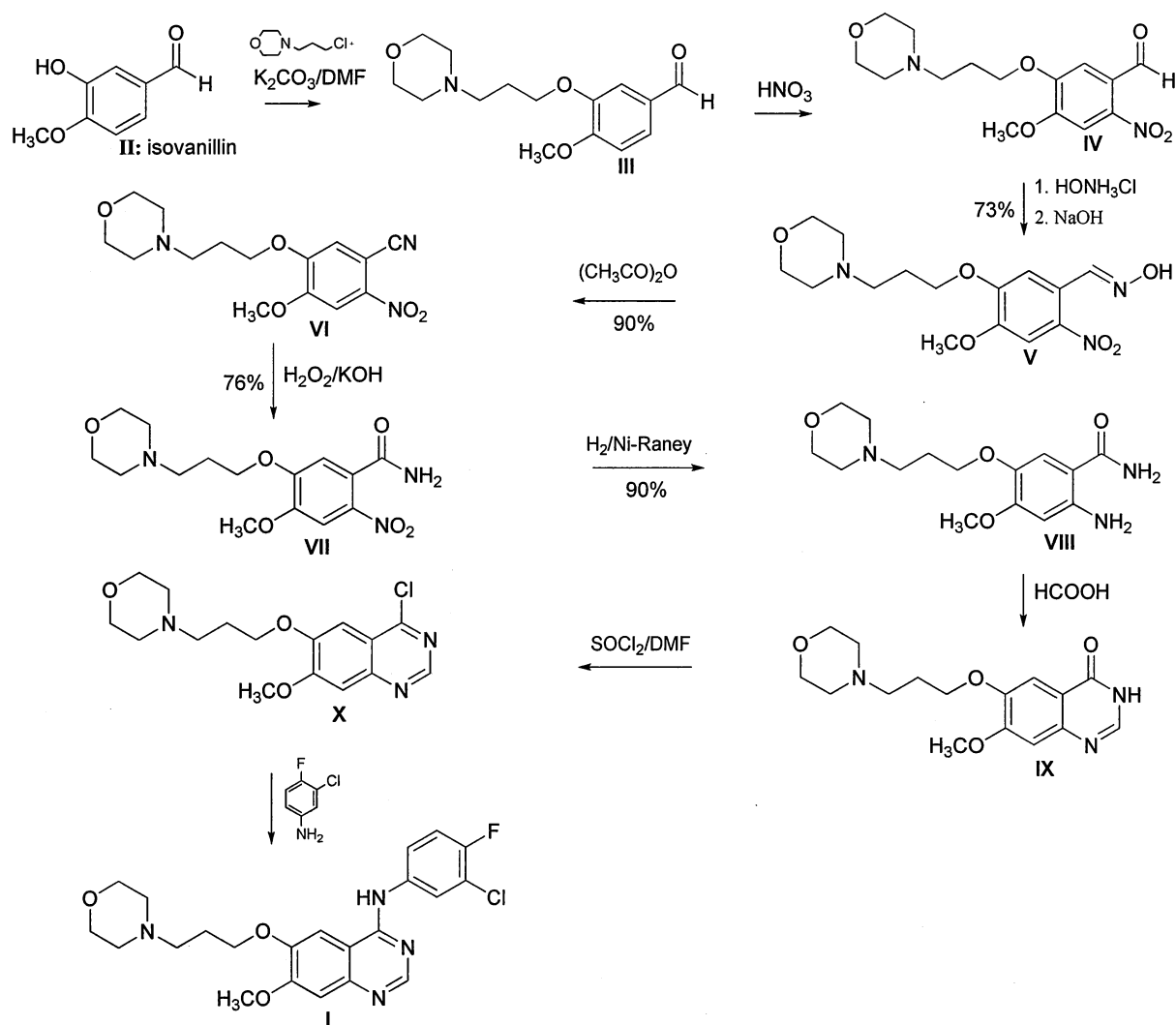
Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình cải tiến tổng hợp hợp chất 4-(3'-clo-4'-floanilino)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin (gefitinib) dùng để bào chế thuốc điều trị bệnh ung thư phổi.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Hợp chất 4-(3'-clo-4'-floanilino)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin hay còn được gọi là gefitinib đã được biết đến là hoạt chất tiềm năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư phổi nhờ cơ chế kìm hãm một cách chọn lọc các yếu tố di truyền tyrosin kinaza (HER-1/EGFR), trong khi đã biết rằng sự tăng trưởng của tyrosin kinaza là nguyên nhân chính dẫn tới sự phát triển không kiểm soát ở các mô biểu bì và do vậy dẫn tới sự tăng trưởng mạnh của tế bào ung thư phổi có nguồn gốc đột biến bởi các mô biểu bì này.

Năm 2003, gefitinib được cơ quan FDA của Hoa Kỳ cấp phép lưu hành dưới dạng thuốc điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) dưới tên thuốc Iressa, đây là một liệu pháp mới dùng trong điều trị bệnh ung thư phổi. Không giống như các loại thuốc khác vẫn đang được sử dụng trong các phác đồ hóa trị liệu, thuốc Iressa có khả năng tác động trực tiếp lên khối u mà không gây ảnh hưởng lên các mô tăng trưởng khác. Điều này đã làm giảm đáng kể các tác dụng không mong muốn của thuốc, do vậy người bệnh có thể dùng thuốc trong các liệu trình điều trị kéo dài nhiều tháng, thậm chí là nhiều năm. Tuy nhiên, giá thành bán lẻ cao của thuốc Iressa được cho là trở ngại lớn cho việc tiếp cận thuốc điều trị hữu hiệu của bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi. Điều này còn trở thành vấn đề khó giải quyết hơn nữa ở các nước đang phát triển như Việt Nam khi mà một bộ phận không nhỏ người dân mắc bệnh ung thư phổi không có đủ điều kiện để tiếp cận liệu pháp điều trị đắt tiền bằng thuốc Iressa. Chính vì vậy, việc tìm ra phương pháp mới để

đó Jyothi Prasad và các đồng tác giả (WO 2005/070909 A1) đề xuất quy trình tổng hợp gefitinib khả thi nhất khi triển khai ở quy mô công nghiệp (xem sơ đồ phản ứng Hình 2 dưới đây). Quy trình này đi từ chất đầu isovanillin, là hoá chất rẻ và đã được sản xuất thương mại, các chất phản ứng khác hầu hết là những hoá chất thông dụng và giá thành thấp:



Sơ đồ 2

Tuy nhiên quy trình trên vẫn còn một số nhược điểm như có quá nhiều giai đoạn (9 giai đoạn), sử dụng lượng dư lớn chất đắt tiền anhydrit axetic để chuyển hoá hợp chất V thành hợp chất VI và điều kiện phản ứng khắc khe khi sử dụng chất xúc tác đắt tiền Ni-Raney với tỷ lệ lớn cho phản ứng khử hóa hợp chất VII thành hợp chất VIII với chất khử

là hydro ở áp suất 20÷25 psi hoặc chất hydrazin hydrat (80%).

Theo quy trình tổng hợp gefitinib trong tài liệu “Optimization of the Synthesis for Gefitinib”, Jinri Yaoxue (2011), 21 (12), trang 741-744, công bố ngày 13/9/2011 cũng bao gồm 9 bước. Tuy nhiên tác giả đi từ hợp chất Metylvanilin, hợp chất này có thể được tổng hợp bằng phản ứng metyl hóa từ hợp chất vanilin nên nguyên liệu sẽ đắt và khó kiếm hơn so với từ hợp chất isovanilin, là hoá chất rẻ và đã được sản xuất thương mại. Trong tài liệu để chuyển hóa hợp chất 4-metoxi-6-nitro-3-[3-(4-morpholinyl)propoxy]benzaldehyt thành hợp chất 4-metoxi-6-nitro-3-[3-(4-morpholinyl)propoxy]benzamid cũng được thực hiện trong hai bước phản ứng nên sẽ mất nhiều thời gian và tốn chi phí trang thiết bị phản ứng.

Dựa trên thực tế đó, cần có quy trình điều chế gefitinib dễ dàng thực hiện được ở quy mô công nghiệp trong điều kiện Việt Nam, ít công đoạn phản ứng, dễ tinh chế, sử dụng các nguyên liệu rẻ tiền, dễ kiếm và đặc biệt cho hiệu suất cao.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích đề xuất quy trình cải tiến tổng hợp hợp chất 4-(3'-clo-4'-floanilino)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin (gefitinib) bao gồm các bước sau:

- a) Alkyl hóa isovanilin bằng 3-morpholinopropyl clorua với sự có mặt của bazo để tạo ra 4-metoxi-3-[3-(4-morpholinyl)propoxy]benzaldehyt (III);
- b) Nitro hóa sản phẩm thu được trong bước a) để thu được 4-metoxi-6-nitro-3-[3-(4-morpholinyl)propoxy]benzaldehyt (IV);
- c) Chuyển hóa sản phẩm thu được trong bước b) thành 4-metoxi-6-nitro-3-[3-(4-morpholinyl)propoxy]benzamid (VII);
- d) Khử hóa hợp chất thu được trong bước c) tạo ra hợp chất 2-amino-4-metoxi-5-[3-(morpholinyl)propoxyl]benzamid (VIII);
- e) Đóng vòng hợp chất thu được trong bước d) tạo ra hợp chất 7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)-3,4-dihydroquinolin-4-on (IX);

- f) Clo hóa hợp chất thu được trong bước e), tạo ra hợp chất 4-clo-6-(3-morpholinopropoxy)-7-metoxo-quinazolin (X);
- g) Ngưng tụ sản phẩm clo hóa thu được trong bước f) với 3-clo-4-floanilin, tạo ra 4-(3'-clo-4'-floanilino)-7-metoxo-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin (I) (gefitinib).

Giải pháp hữu ích này sẽ khắc phục được các nhược điểm của quy trình trên bằng việc thực hiện phản ứng tổng hợp trực tiếp IV thành VII (phản ứng one-pot), rút ngắn được đáng kể thời gian tổng hợp và đặc biệt là không phải sử dụng anhydrit axetic. Khi đó hiệu suất tổng hợp trực tiếp IV thành VII có hiệu suất trung bình 75% cao hơn hẳn hiệu suất chuyển hoá IV thành VII thực hiện qua 3 giai đoạn (Hình 3) theo quy trình tổng hợp của tác giả Jyothi Prasad và các đồng tác giả (WO 2005/070909 A1) với hiệu suất khoảng 50%. Khử hoá VII thành VIII bằng hydro mới sinh từ phản ứng giữa kim loại Fe, Sn hoặc Zn với axit loãng ở áp suất khí quyển cho hiệu suất cao (khoảng 95%), vừa tránh được việc sử dụng các xúc tác kim loại đắt tiền với tỷ lệ lớn, vừa đơn giản hoá điều kiện công nghệ khi không phải sử dụng thiết bị phản ứng chịu áp. Về khía cạnh kinh tế, việc sử dụng hydro mới sinh có hiệu quả kinh tế hơn hẳn quy trình khử VII thành VIII của sáng chế WO 2005/070909 A1, trong sáng chế này tác giả Jyothi Prasad và các đồng tác giả đã phải sử dụng 2 g xúc tác Ni-Raney (độ ẩm 50%) để khử hoá 5 g hợp chất VII thu được 4,1 g hợp chất VIII ở áp suất khí hydro 20÷25 psi. Do đó quy trình cải tiến tổng hợp gefitinib theo giải pháp hữu ích dễ dàng thực hiện ở quy mô công nghiệp trong điều kiện Việt Nam do sử dụng các nguyên liệu rẻ tiền, dễ kiếm, tiết kiệm hoá chất, rút ngắn thời gian, cho hiệu suất cao và đảm bảo hiệu quả kinh tế.

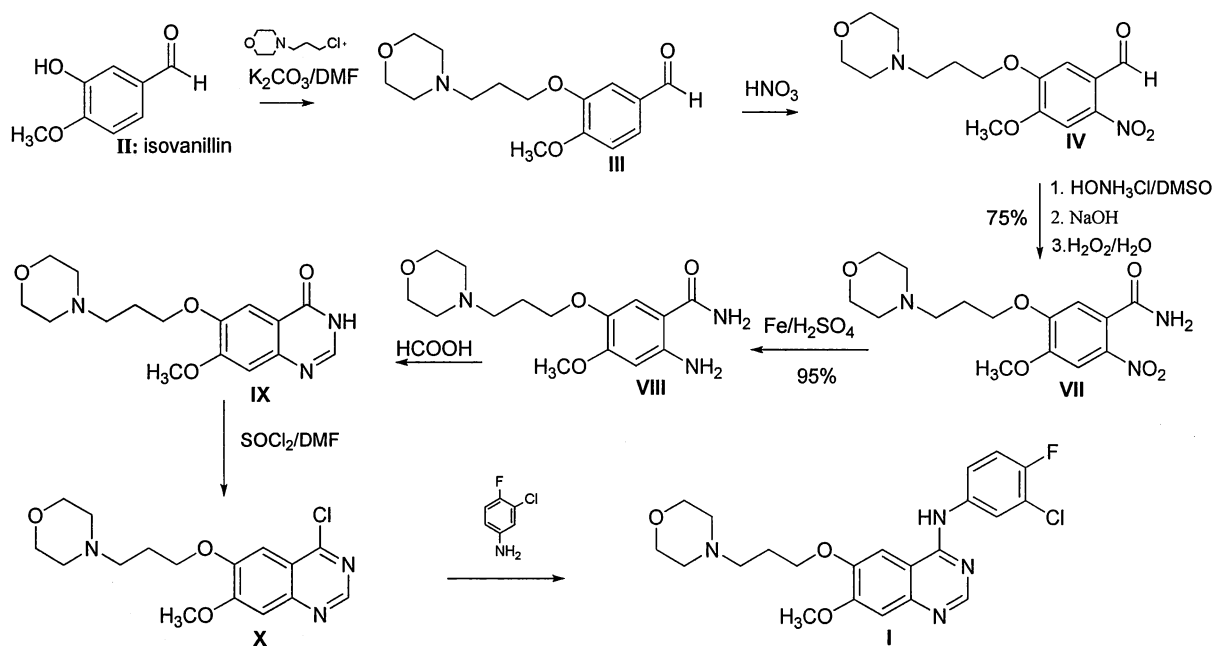
Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Theo phương án của giải pháp hữu ích, quy trình tổng hợp hoạt chất gefitinib có hoạt tính điều trị bệnh ung thư phổi được tiến hành từ nguyên liệu đầu là isovanilin, đây là nguyên liệu dễ kiếm và có giá thành chấp nhận được trong điều kiện sản xuất tại Việt Nam.

Chu trình phản ứng đi từ isovanilin trải qua các bước phản ứng từ a) đến g) để tạo

ra sản phẩm cuối cùng, sau mỗi bước phản ứng, sản phẩm tạo ra được tinh chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này trước khi sử dụng cho bước phản ứng tiếp theo.

Dưới đây là sơ đồ phản ứng tổng hợp hợp chất gefitinib theo giải pháp hữu ích (Hình 3):



Sơ đồ 3

Trong bước a), chất alkyl hóa được sử dụng là 3-morpholinopropyl clorua với sự có mặt của chất xúc tác bazơ như K_2CO_3 , Na_2CO_3 , v.v. trong dung môi DMF, ở nhiệt độ 80°C . Chất phản ứng 3-morpholinopropyl clorua được sử dụng dư khoảng 1,4 lần, phản ứng xảy ra nhanh, để đảm bảo phản ứng chuyển hoá là hoàn toàn và giảm thời gian phản ứng, sắc ký bản mỏng được sử dụng để theo dõi sự kết thúc phản ứng, sau khoảng 2 giờ toàn bộ chất đầu isovanilin đã được chuyển hoá thành sản phẩm.

Phản ứng nitro hóa trong bước b) sử dụng chất HNO_3 40%, ở nhiệt độ $40-45^\circ\text{C}$ trong từ 4 đến 6 giờ. Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng thấy phản ứng khá chọn lọc, hỗn hợp phản ứng được trung hòa, chiết bằng EtOAc, sản phẩm thu được được rửa bằng n-hexan/EtOAc để đảm bảo độ tinh khiết cho phản ứng tiếp theo.

Bước c) chuyển hoá hợp chất IV thành hợp chất VII được thực hiện bằng cách cho

IV phản ứng với muối hydroxylamin trong dung môi phân cực ở nhiệt độ cao, tiếp theo kiểm hoá hỗn hợp phản ứng và cho hỗn hợp phản ứng phản ứng tiếp với dung dịch hydro peoxit, sau khi nhỏ hết hydro peoxit duy trì phản ứng ở nhiệt độ khoảng $20 \div 60$ °C. Muối hydroxylamin có thể được lựa chọn các muối hydroxylamin sulfat, clorua, phosphat,... Dung môi có thể sử dụng là dimetyl sulfoxit, dimetyl formamit, hoặc etylen glycol. Nhiệt độ phản ứng có thể thực hiện trong khoảng $60 \div 150$ °C, tốt hơn nên thực hiện ở $80 \div 110$ °C. Chất kiềm có thể sử dụng natri, kali hydroxit, natri cacbonat hoặc kali cacbonat. Dung dịch hydro peoxit được sử dụng ở nồng độ $20 \div 30\%$. Sau khi phản ứng kết thúc (kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng), để nguội hỗn hợp xuống nhiệt độ phòng hoặc làm lạnh, lọc thu sản phẩm thô VII, sản phẩm có độ tinh khiết đảm bảo thực hiện chuyển hoá tiếp mà không cần phải tinh chế thêm.

Phản ứng khử hợp chất VII thành hợp chất VIII trong bước d) được thực hiện bằng hydro mới sinh ở nhiệt độ phản ứng khoảng $0 \div 50$ °C, thời gian phản ứng khoảng $0,5 \div 3,0$ giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, lọc thu dịch lọc và trung hoà dịch lọc bằng dung dịch kiềm đến môi trường kiềm. Chiết hỗn hợp sau trung hoà bằng dung môi hữu cơ có độ phân cực trung bình hoặc thấp, gộp phần dịch hữu cơ và làm khô bằng các chất làm khô thông thường, lọc và cất loại dung môi thu được sản phẩm VIII thô. Hydro mới sinh có thể tạo ra bằng phản ứng của dung dịch axit loãng với kim loại có tính khử trung bình, axit sử dụng là các axit vô cơ như axit sulfuric, axit clohydric, axit bromhydric hoặc axit phosphoric, tốt hơn nên sử dụng axit sulfuric hoặc axit clohydric. Kim loại có thể sử dụng là kẽm, sắt, thiếc,...tốt hơn nên sử dụng sắt hoặc thiếc. Dung dịch kiềm được chuẩn bị từ natri hydroxit, kali hydroxit hoặc amoni hydroxit, natri cacbonat hoặc kali cacbonat. Trung hoà đến môi trường có pH khoảng $7,5 \div 11,5$, tốt hơn pH sau trung hoà ở khoảng $8,5 \div 10,5$. Dung môi chiết có thể sử dụng etyl acetat, metyl etyl xeton, diclometan hoặc cloroform. Chất làm khô sử dụng natri sulfat hoặc magie sulfat. Sau khi cất loại hết dung môi sản phẩm thô VIII có màu vàng cánh kiến hoặc nâu đậm có độ tinh khiết đảm bảo chuyển hoá tiếp, hiệu suất sản phẩm trên 95%.

Do đó, theo phương án của giải pháp hữu ích, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình

tổng hợp hợp chất gefitinib trải qua các bước từ a) đến g) nêu trên, trong đó bước khử hóa d) được tiến hành với sự có mặt của chất xúc tác $\text{Fe}/\text{H}_2\text{SO}_4$ hoặc $\text{Sn}/\text{H}_2\text{SO}_4$ thay vì sử dụng H_2 ở áp suất cao và kim loại đắt tiền.

Bước đóng vòng e) cho hợp chất thu được trong bước d) tạo ra hợp chất 7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)-3,4-dihydroquinolin-4-on được tiến hành với chất phản ứng là axit formic, phản ứng được theo dõi bằng sắc ký bản mỏng trong từ 4 đến 6 giờ đến khi phản ứng chuyển hóa hoàn toàn. Sau bước đóng vòng e), bước clo hóa trong bước f) được thực hiện với sự có mặt của chất clo hóa. Theo phương án của giải pháp hữu ích, chất clo hóa là thionyl clorua (SOCl_2), phospho pentaclorua (PCl_5), hoặc phospho oxycloxit (POCl_3). Phản ứng có thể được thực hiện trong các dung môi không chứa nguyên tử hidro linh động như metylen clorua, cloform, toluen, dioxan, v.v. hoặc không sử dụng dung môi. Theo một phương án của giải pháp hữu ích, phản ứng diễn ra trong bước f) không cần sử dụng dung môi. Sản phẩm thu được ở dạng muối clorua có thể được sử dụng ngay mà không cần chuyển hóa về dạng tự do.

Sản phẩm cuối được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ hợp chất 4-clo-6-(3-morpholinopropoxy)-7-metoxi-quinazolin với 3-clo-4-floanilin trong dung môi isopropanol ở nhiệt độ sôi của nó. Để đảm bảo phản ứng toàn lượng, rút ngắn thời gian phản ứng và hiệu suất cao, lượng 3-clo-4-floanilin được sử dụng dư khoảng 2 lần so với chất phản ứng còn lại. Trong bước này, phản ứng kết thúc sau khoảng 1-2 giờ, để nguội và lọc, rửa bằng nước cất lạnh thu được sản phẩm gefitinib ở dạng muối clorua. Toàn bộ muối này lại được hoà tan trong nước cất ấm $50-60^\circ\text{C}$ và kiểm tra bằng dung dịch NaOH loãng 15% đến $\text{pH} = 9-10$, lọc, rửa bằng nước lạnh, sấy khô thu được sản phẩm gefitinib thô. Sản phẩm gefitinib thô được kết tinh lại trong dung môi metanol thu được gefitinib tinh khiết màu trắng.

Bằng quy trình này, các sản phẩm thô sau mỗi giai đoạn tổng hợp đều có độ tinh khiết đảm bảo chuyển hoá tiếp, hầu như không phải tinh chế bằng các phương pháp thông thường như kết tinh lại hay chạy sắc ký cột. Cấu trúc của các hợp chất trung gian và sản phẩm cuối đều được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại như phổ hồng ngoại

(IR), phổ cộng hưởng từ proton $^1\text{H-NMR}$, phổ $^{13}\text{C-NMR}$, v.v..

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Tổng hợp 4-metoxi-3-[3-(4-morpholiny) propoxy]benzaldehyt (III)

Cân 109,2 g K_2CO_3 , 60 g isovanilin và 500 ml DMF vào bình cầu 1 lít 3 cổ, đặt trên bếp điện và lắp máy khuấy cơ, khuấy đều hỗn hợp khoảng 15-20 phút. Thêm từ từ 90 g morpholinopropyl clorua vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian khoảng 15-20 phút. Nâng nhiệt độ lên 80°C và duy trì phản ứng ở nhiệt độ này, kiểm tra phản ứng bằng sắc ký bản mỏng, sau khoảng 2 giờ isovanilin đã phản ứng hết. Để nguội đến nhiệt độ phòng, lọc lấy dịch lọc, cô loại dung môi DMF ở áp suất 100 mBar, để nguội thu được 105 g sản phẩm rắn màu vàng nâu, điểm nóng chảy $51,5-53,0^\circ\text{C}$.

IR (KBr, ν (cm^{-1})): 2961 (C-H_{ali}), 1677 (C=O), 1592 (C=C), 1061 (C-O); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ_{H} (ppm): 1,86-1,91 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,34 (s, 4H, 2 x $-\text{NCH}_2-$), 2,40 (t, $J = 7,0$, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3,56 (t, $J = 4,5$, 4H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$), 3,87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,05 (t, $J = 6,5$, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 7,14 (d, $J = 8,0$, 1H, ar.H), 7,38 (s, 1H, ar.H), 7,51-7,52 (m, 1H, ar.H), 9,82 (s, 1H, $-\text{CHO}$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm): 25,75 (s, 1C, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 53,32 (s, 2C, 2 x $-\text{NCH}_2-$), 54,74 (s, 1C, $-\text{OCH}_3$), 55,84 (s, 1C, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 66,16 (s, 2C, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$), 66,60 (s, 1C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 110,63 (s, 1C, ar.C), 111,40 (s, 1C, ar.C), 125,90 (s, 1C, ar.C), 129,63 (s, 1C, ar.C), 148,48 (s, 1C, ar.C), 154,38 (s, 1C, ar.C), 191,25 (s, 1C, $-\text{CHO}$); *ESI-MS* (m/z): 280,07 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 2: Tổng hợp 4-metoxi-6-nitro-3-[3-(4-morpholiny)propoxy]benzaldehyt (IV)

Cho 1 lít dung dịch HNO_3 40% vào bình cầu 2 lít 3 cổ, lắp sinh hàn hồi lưu, nhiệt kế, khuấy đều và duy trì nhiệt độ $40-45^\circ\text{C}$ trên bếp khuấy từ. Thêm từ từ 100 g (III) vào hỗn hợp phản ứng sao cho nhiệt độ phản ứng vẫn được duy trì trong khoảng trên, tiếp tục duy trì phản ứng ở nhiệt độ trên thêm 4 giờ nữa (sau 4 giờ kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng thấy III đã phản ứng hết). Đổ hỗn hợp phản ứng vào cốc thủy tinh đựng 500 g nước đá, trung hoà bằng NaOH rắn đến $\text{pH}=9$, quá trình trung hoà cần bổ sung nước đá để duy trì nhiệt độ $< 20^\circ\text{C}$. Chiết với EtOAc (800 ml x 3), gộp các dịch chiết lại, làm khô bằng 100

g Na_2SO_4 , lọc, cô loại EtOAc bằng cất quay và để sản phẩm kết tinh sau 1 giờ. Lọc rửa bằng 50 ml dung dịch hỗn hợp EtOAc/n-hexan 1/1 sau đó là 50 ml dung dịch EtOAc/n-hexan 1/3. Sấy khô sản phẩm ở 75°C thu được 80 g sản phẩm màu vàng sáng có điểm chảy $108,1\text{-}109,6^\circ\text{C}$.

IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3109 (C-H_{ar}), 2939, 2853 (C-H_{ali}), 1680 (C=O), 1573 (C=C), 1026 (C-O); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6), δ_{H} (ppm): 1,91-1,94 (m, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 2,36 (s, 4H, 2 x -NCH₂-), 2,41 (t, $J = 7,0$, 2H, -NCH₂CH₂CH₂-), 3,57 (t, $J = 4,5$, 4H, -CH₂OCH₂-), 3,96 (s, 3H, -OCH₃), 4,21 (t, $J = 6,5$, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 7,35 (s, 1H, ar.H), 7,69 (s, 1H, ar.H), 10,19 (s, 1H, -CHO); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO - d_6), δ (ppm): 25,49 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂-), 53,28 (s, 2C, 2 x -NCH₂-), 54,48 (s, 1C, -OCH₃), 56,64 (s, 1C, -NCH₂CH₂CH₂-), 66,13 (s, 2C, -CH₂OCH₂-), 67,48 (s, 1C, -OCH₂CH₂CH₂-), 107,61 (s, 1C, ar.C), 110,67 (s, 1C, ar.C), 124,67 (s, 1C, ar.C), 143,40 (s, 1C, ar.C), 151,95 (s, 1C, ar.C), 152,03 (s, 1C, ar.C), 188,49 (s, 1C, -CHO); *ESI-MS* (m/z): 325,04 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 3: Tổng hợp 4-metoxi-6-nitro-3-[3-(4-morpholiny)propoxy]benzamid (VII)

Cho 70 g hợp chất 4-metoxi-6-nitro-3-[3-(4-morpholiny)propoxy]benzaldehyt, 28 g HONH₂.HCl và 280 ml DMSO vào bình cầu 2 lít, 4 cổ, lắp máy khuấy cơ, nhiệt kế và sinh hàn hồi lưu, khuấy nhẹ. Nâng nhiệt độ và duy trì phản ứng ở $100 \div 110^\circ\text{C}$ khoảng 2 giờ. Để nguội đến nhiệt độ phòng. Sau đó nhỏ giọt từ từ dung dịch NaOH (420 ml NaOH 5.5M) sao cho nhiệt độ phản ứng không vượt quá 30°C . Sau khi nhỏ hết dung dịch NaOH, nhỏ từ từ 100 ml dung dịch H₂O₂ 30% sao cho nhiệt độ không quá 50°C . Duy trì phản ứng ở nhiệt độ $40 \div 50^\circ\text{C}$ thêm khoảng 1 giờ nữa. Dừng phản ứng để nguội đến nhiệt độ phòng. Lọc trên phễu lọc xốp, rửa bằng 250 ml nước lạnh. Sấy khô sản phẩm ở 75°C thu được 59,5 g sản phẩm có màu vàng nhạt, điểm chảy $185,7\text{-}187,1^\circ\text{C}$.

IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3410, 3305, 3214 (N-H), 3010 (C-H_{ar}), 2954, 2836 (C-H_{ali}), 1661 (C=O), 1619, 1523 (C=C), 868, 808 (C-H_{ar}); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO - d_6), δ_{H} (ppm): 1,89-1,92 (m, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 2,35-2,41 (m, 6H, 3 x -NCH₂-), 3,56 (s, 4H, -CH₂OCH₂-), 3,87 (s, 3H, -OCH₃), 4,16 (t, $J = 5,5$, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 7,08 (s, 1H,

ar.H), 7,56 (s, 2H, -NH₂), 7,96 (s, 1H, ar.H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO - d₆), δ (ppm): 25,64 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂-), 53,41 (s, 2C, 2 x -NCH₂-), 54,67 (s, 1C, -OCH₃), 56,35 (s, 1C, -NCH₂CH₂CH₂-), 66,25 (s, 2C, -CH₂OCH₂-), 67,49 (s, 1C, -OCH₂CH₂CH₂-), 107,52 (s, 1C, ar.C), 111,61 (s, 1C, ar.C), 127,07 (s, 1C, ar.C), 139,45 (s, 1C, ar.C), 148,92 (s, 1C, ar.C), 151,75 (s, 1C, ar.C), 167,38 (s, 1C, -CONH₂); MS (m/z): 340,06 ([M+H]⁺).

Ví dụ 4: Tổng hợp 2-amino-4-metoxy-5-[3-(morpholinyl)propoxy]benzamid (VIII)

Cho 25 g VII, 250 ml nước cất và 25 g Fe vào bình cầu 1 lít 3 cổ đặt trên chậu nước làm mát. Lắp máy khuấy cơ, nhiệt kế và phễu nhỏ giọt cân bằng áp suất, khuấy nhẹ. Nhỏ từ từ dung dịch axit sulfuric (pha từ 30 ml axit sulfuric đặc với 120 ml nước cất), sao cho nhiệt độ phản ứng không vượt quá 30 °C. Sau khi nhỏ hết axit sulfuric, duy trì phản ứng ở nhiệt độ phòng thêm khoảng 2 giờ nữa, lọc thu dung dịch trong, trung hoà bằng dung dịch NH₃ 25% đến pH=8. Chiết bằng 1000 ml EtOAc (chia làm 4 lần như sau 400, 300, 200 và 100ml). Gộp các dịch chiết EtOAc và cô loại dung môi bằng cất quay, thu được 22 g chất rắn màu nâu đậm, điểm chảy 151,5-152,9 °C.

IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3437, 3316 (N-H), 2917 (C-H_{ali}), 1633 (C=O), 1584 (C=C), 1054 (C-O); ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆), δ_H (ppm): 2,08-2,13 (m, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 3,16-2,41 (m, 6H, 3 x -NCH₂-), 3,72 (s, 3H, -OCH₃), 3,88 (s, 4H, -CH₂OCH₂-), 3,92 (t, J = 6,0, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 6,30 (s, 1H, ar.H), 7,23 (s, 1H, ar.H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO - d₆), δ (ppm): 23,37 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂-), 51,13 (s, 2C, 2 x -NCH₂-), 53,88 (s, 1C, -OCH₃), 55,18 (s, 2C, -CH₂OCH₂-), 63,33 (s, 1C, -NCH₂CH₂CH₂-), 67,75 (s, 1C, -OCH₂CH₂CH₂-), 99,73 (s, 1C, ar.C), 104,43 (s, 1C, ar.C), 116,30 (s, 1C, ar.C), 137,33 (s, 1C, ar.C), 147,47 (s, 1C, ar.C), 153,63 (s, 1C, ar.C), 170,77 (s, 1C, -CONH₂); ESI-MS (m/z): 310,08 ([M+H]⁺).

Ví dụ 5: Tổng hợp 7-metoxy-6-(3-morpholinopropoxy)-3,4-dihydroquinolin-4-on (IX)

Cho 20 g VIII, 120 ml axit formic 99% vào bình cầu, đặt trên bếp khuấy từ, lắp sinh hàn hồi lưu, khuấy nhẹ để chất rắn tan hoàn toàn, nâng nhiệt độ phản ứng lên 90-95 °C và thực hiện phản ứng ở nhiệt độ này khoảng 4 giờ. Cất loại axit dư ở áp suất 100 mBar. Sau khi cất hết axit formic, để nguội đến nhiệt độ phòng, thêm 200 ml nước cất

vào và khuấy đều, đổ hỗn hợp ra cốc 500 ml và trung hoà bằng dung dịch NH_3 25% đến $\text{pH} = 9$, khuấy tiếp khoảng 30 phút để IX kết tủa hoàn toàn, sau đó lọc rửa trên phễu lọc xốp bằng nước lạnh. Sấy khô sản phẩm ở 75°C được 13 g chất rắn màu trắng ngà, điểm chảy $244,3\text{-}245,7^\circ\text{C}$.

IR (KBr, ν (cm^{-1})): 3440 (N-H), 3057 (C-H_{ar}), 2951, 2831 (C-H_{ali}), 1673 (C=O), 1610 (C=C), 1069 (C-O); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO} - d_6$), δ_{H} (ppm): 1,91-1,94 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,37 (s, 4H, 2 x $-\text{NCH}_2-$), 2,43 (t, $J = 7,0$, 2H, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3,57 (t, $J = 4,0$, 4H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$), 3,90 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 4,10 (t, $J = 6,5$, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 7,12 (s, 1H, ar.H), 7,44 (s, 1H, ar.H), 7,97 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$), 12,04 (s, 1H, $-\text{NH}-$); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO} - d_6$), δ (ppm): 25,68 (s, 1C, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 53,34 (s, 2C, 2 x $-\text{NCH}_2-$), 54,74 (s, 1C, $-\text{OCH}_3$), 55,93 (s, 1C, $-\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 66,18 (s, 2C, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$), 66,77 (s, 1C, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 105,79 (s, 1C, ar.C), 108,09 (s, 1C, ar.C), 115,57 (s, 1C, ar.C), 143,79 (s, 1C, ar.C), 144,77 (s, 1C, $=\text{CHNH}$), 147,84 (s, 1C, ar.C), 154,58 (s, 1C, ar.C), 160,05 (s, 1C, $=\text{CO}$); *ESI-MS* (m/z): 320,10 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ví dụ 6: Tổng hợp 4-clo-6-(3-morpholinopropoxy)-7-metoxo-quinazolin (X)

Cho 10 g IX vào bình cầu dung tích 500 ml 3 cổ, thêm 150 ml SOCl_2 đặt trên bếp khuấy từ, khuấy nhẹ và thêm 3 ml DMF, đun hồi lưu khoảng 1 giờ, kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng cho thấy chất đầu IX đã phản ứng hết. Để nguội đến nhiệt độ phòng, cất hết SOCl_2 ở áp suất 100 mBar. Thêm 100 ml benzen vào bình và cất loại hết benzen, thêm tiếp 100 ml benzen và cất loại hết benzen để loại triệt để lượng vết SOCl_2 . Sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng và thêm 50 ml isopropanol vào, khuấy đều 30 phút, lọc trên phễu lọc xốp, rửa bằng 50 ml (2x25ml) isopropanol lạnh, thu bánh lọc ướt là muối của 4-clo-6-(3-morpholinopropoxy)-7-metoxo-quinazolin với HCl, muối này được dùng để chuyển hoá tiếp mà không cần tinh chế thêm. Một lượng nhỏ muối này được hoà tan trong nước cất, trung hoà với dung dịch NH_3 , chiết với EtOAc, làm khô cất loại bớt EtOAc và để kết tinh thu được chất rắn màu vàng nhạt, điểm chảy $115\text{-}117^\circ\text{C}$.

IR (KBr, ν (cm^{-1})): 2946, 2862 (C-H_{ali}), 1614, 1557 (C=C), 1509 (C=N), 872 (C-Cl); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO} - d_6$), δ_{H} (ppm): 1,95-1,97 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2,37 (s,

4H, 2 x -NCH₂-), 2,45 (t, $J = 7,0$, 2H, -NCH₂CH₂CH₂-), 3,57(s, 4H, -CH₂OCH₂-), 3,98 (s, 3H, -OCH₃), 4,15 (t, $J = 6,5$, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 7,20 (s, 1H, ar.H), 7,31 (s, 1H, ar.H), 8,79 (s, 1H, -CH=N-); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO - d₆), δ (ppm): 25,49 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂-), 53,32 (s, 2C, 2 x -NCH₂-), 54,69 (s, 1C, -OCH₃), 56,43 (s, 1C, -NCH₂CH₂CH₂-), 66,17 (s, 2C, -CH₂OCH₂-), 67,08 (s, 1C, -OCH₂CH₂CH₂-), 102,53 (s, 1C, ar.C), 106,71 (s, 1C, ar.C), 118,37 (s, 1C, ar.C), 148,30 (s, 1C, ar.C), 150,50 (s, 1C, ar.C), 151,96(s, 1C, -N=CHN=), 154,58(s, 1C, -N=CCl), 157,65 (s, 1C, =CO); ESI-MS (m/z): 338,04 ([M+H]⁺).

Ví dụ 7: Tổng hợp 4-(3'-clo-4'-floanilino)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin (gefitinib-I)

Cho toàn bộ bánh lọc ướt ở giai đoạn phản ứng trên vào bình cầu dung tích 500 ml 3 cổ, thêm 100 ml isopropanol, khuấy đều 15 phút. Thêm vào bình 10 g 3-clo-4-floanilin, khuấy đều 15 phút và bật bếp từ đun hồi lưu, khuấy mạnh trong 1 giờ, kiểm tra bằng sắc ký bản mỏng cho thấy phản ứng đã hết chất đầu X, lọc trên phễu lọc xốp, rửa bằng isopropanol (3x20ml), sấy khô ở nhiệt độ 75 °C được 12 g muối của gefitinib với HCl. Cho toàn bộ 12 g muối vào cốc thủy tinh dung tích 500 ml, thêm 150 ml nước cất, khuấy đều và nâng nhiệt độ dung dịch lên 60 °C, điều chỉnh pH trong khoảng 9 ÷ 10 bằng dung dịch NaOH 15%, khuấy tiếp và để nguội đến nhiệt độ phòng, lọc trên phễu lọc xốp và rửa bằng nước cất (5x15ml), sấy khô ở nhiệt độ 75 °C thu được 10 g sản phẩm gefitinib dạng bột màu trắng ngà. 10 g gefitinib thô được cho vào bình cầu dung tích 500 ml 3 cổ thêm 300 ml metanol, đun hồi lưu đến khi thu được dung dịch trong, thêm 2 g than hoạt tính vào và đun thêm khoảng 10 phút nữa. Lọc nóng, để sản phẩm kết tinh trong ngăn mát tủ lạnh khoảng 5 tiếng, lọc rửa trên phễu lọc xốp bằng metanol lạnh (3x10ml), sấy khô ở 75 °C trong 3 giờ thu được 8,5 g chất tinh thể màu trắng, điểm chảy 194,5-195,3 °C, độ tinh khiết 99,82% (HPLC).

IR (KBr, ν (cm⁻¹)): 3403 (N-H), 2955, 2821 (C-H_{ali}), 1499 (C=N), 852 (C-H_{ar}); ¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆), δ_H (ppm): 1,96-2,02 (m, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 2,39 (s, 4H, 2 x -NCH₂-), 2,47 (t, $J = 7,0$, 2H, -NCH₂CH₂CH₂-), 3,58 (t, $J = 4,5$, 4H, -CH₂OCH₂-),

3,93 (s, 3H, -OCH₃), 4,17 (t, $J = 6,5$, 2H, -OCH₂CH₂CH₂-), 7,19 (s, 1H, H₈), 7,43 (m, 1H, H_{5'}), 7,77-7,81 (m, 2H, H₅ + H_{6'}), 8,10-8,12 (m, 1H, H_{2'}), 8,49 (s, 1H, H₂), 9,53 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO - d₆), δ (ppm): 25,83 (s, 1C, -CH₂CH₂CH₂-), 53,40 (s, 2C, 2 x -NCH₂-), 54,92 (s, 1C, -NCH₂CH₂CH₂-), 55,82 (s, 1C, -OCH₃), 66,14 (s, 2C, -CH₂OCH₂-), 67,11 (s, 1C, -OCH₂CH₂CH₂-), 102,50 (s, 1C, C₅), 107,26 (s, 1C, C₈), 108,74 (s, 1C, C₉), 116,44 (d, $J = 21,5$, 1C, C_{5'}), 118,72 (d, $J = 18,5$, 1C, C_{3'}), 122,28 (d, $J = 6,8$, 1C, C_{6'}), 123,44 (s, 1C, C_{2'}), 136,79 (s, 1C, C_{1'}), 146,94 (s, 1C, C₁₀), 148,31 (s, 1C, C₆), 152,55 (s, 1C, C₂), 153,10 (d, $J = 241,1$, 1C, C_{4'}), 154,49 (s, 1C, C₇), 155,97 (s, 1C, C₄); ESI-MS (m/z): 447,05 ([M+H]⁺).

Hiệu quả có lợi của giải pháp hữu ích

Quy trình cải tiến tổng hợp gefitinib của giải pháp hữu ích có thể dễ dàng áp dụng trong điều kiện Việt Nam do sử dụng các hoá chất rẻ tiền, dễ kiếm, ít giai đoạn, các giai đoạn đều được thực hiện trong những điều kiện công nghệ không phức tạp và cho hiệu suất tốt. Đặc biệt, hiệu suất tổng hợp hợp chất có công thức VII khi được tổng hợp trực tiếp từ hợp chất có công thức IV qua một giai đoạn phản ứng đạt 75% so với giải pháp nêu trong tài liệu WO2005/070909 chỉ đạt khoảng 50%. Công đoạn khử hợp chất VII thành hợp chất VIII được thực hiện ở áp suất thường với chất hydro mới sinh vừa cho hiệu suất tốt 95%, vừa tránh được việc sử dụng xúc tác kim loại đắt tiền với tỷ lệ lớn.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Quy trình tổng hợp hợp chất 4-(3'-clo-4'-floanilino)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin nêu trong bản mô tả giải pháp hữu ích này có thể dễ dàng được thực hiện ở quy mô công nghiệp, đặc biệt phù hợp để sử dụng trong sản xuất công nghiệp trong điều kiện ở Việt Nam. Các tác giả giải pháp hữu ích đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng nhằm tìm ra điều kiện phản ứng tốt nhất cho mỗi bước của quy trình tổng hợp, tiết kiệm chi phí, cải thiện hiệu suất và nâng cao độ tinh khiết được dùng của sản phẩm.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình tổng hợp gefitinib bao gồm các bước sau:

- a) alkyl hóa isovanilin bằng 3-morpholinopropyl clorua với sự có mặt của bazơ để tạo ra 4-metoxý-3-[3-(4-morpholinyl)propoxy]benzaldehyt (III);
- b) nitro hóa sản phẩm thu được trong bước a) bằng HNO_3 để thu được 4-metoxý-6-nitro-3-[3-(4-morpholinyl)propoxy]benzaldehyt (IV);
- c) chuyển hóa sản phẩm thu được trong bước b) bằng cách cho sản phẩm này phản ứng với muối hydroxylamin trong dung môi dimetyl sulfoxit, tiếp theo kiềm hóa hỗn hợp phản ứng rồi cho phản ứng tiếp với dung dịch hydro peroxit để tạo ra 4-metoxý-6-nitro-3-[3-(4-morpholinyl)propoxy]benzamid (VII);
- d) khử hóa hợp chất thu được trong bước c) bằng hydro mới sinh tạo ra hợp chất 2-amino-4-metoxý-5-[3-(morpholinyl)propoxyl]benzamid (VIII);
- e) đóng vòng hợp chất thu được trong bước d) bằng cách cho hợp chất này phản ứng với axit formic tạo ra hợp chất 7-metoxý-6-(3-morpholinopropoxy)-3,4-dihydroquinolin-4-on (IX);
- f) clo hóa hợp chất thu được trong bước e) bằng chất phản ứng thionyl clorua, tạo ra hợp chất 4-clo-6-(3-morpholinopropoxy)-7-metoxý-quinazolin (X);
- g) ngưng tụ sản phẩm clo hóa thu được trong bước f) với 3-clo-4-floanilin trong dung môi isopropanol ở nhiệt độ sôi, tạo ra 4-(3'-clo-4'-floanilino)-7-metoxý-6-(3-morpholinopropoxy)-quinazolin (I).

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước khử hóa trong bước d) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác $\text{Fe}/\text{H}_2\text{SO}_4$ loãng.