

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

BỘ MÔN CÔNG NGHIỆP DƯỢC

Chủ biên: PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

**PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP
MỘT SỐ NHÓM THUỐC
CHỐNG UNG THƯ**

(Giáo trình đào tạo sau đại học)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

Chủ biên:

PGS. TS. NGUYỄN ĐÌNH LUYỆN

Ban biên soạn:

PGS. TS. NGUYỄN ĐÌNH LUYỆN

TS. NGUYỄN VĂN HẢI

TS. NGUYỄN VĂN GIANG

LỜI NÓI ĐẦU

Những năm gần đây, bệnh ung thư ngày càng gia tăng trên phạm vi toàn cầu. Ung thư là nguyên nhân thứ 2 gây tử vong cho con người trong thế giới hiện đại. Hóa trị liệu ung thư là phương pháp được sử dụng rộng rãi và có vai trò quan trọng trong lâm sàng từ hơn 50 năm nay. Trong 2 thập kỷ gần đây, các thuốc hướng đích ngày càng được chú trọng nghiên cứu, đã mang đến hiệu quả cao trong điều trị và làm giảm tác dụng phụ của hóa trị liệu truyền thống. Hàng năm, thế giới có khoảng 5-10 phân tử thuốc chống ung thư mới được phê duyệt đưa vào sử dụng. Tuy nhiên, việc nghiên cứu, phát triển và sản xuất thuốc chống ung thư mới vẫn là vấn đề khó.

Giáo trình “**Phương pháp tổng hợp một số nhóm thuốc chống ung thư**” là tài liệu đào tạo sau đại học của Bộ môn Công nghiệp Dược - Trường Đại học Dược Hà Nội. Đây là học phần bắt buộc trong chương trình thạc sĩ, đã được dạy cho học viên nhiều năm nay. Giáo trình nhằm cung cấp cho học viên một cách hệ thống phương pháp tổng hợp các thuốc chống ung thư được sử dụng phổ biến trên lâm sàng hiện nay. Giáo trình gồm 6 chương: Chương 1 trình bày tóm tắt về bệnh ung thư và sự phát triển của hóa trị liệu ung thư, đồng thời cập nhật những thành tựu mới hiện nay trong lĩnh vực này. Mỗi chương tiếp theo đều có phần đại cương nhằm giới thiệu những vấn đề cốt lõi nhất, đặc thù của từng nhóm thuốc, sau đó là phần trình bày chi tiết phương pháp tổng hợp các thuốc điển hình của mỗi nhóm.

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

CÁC TÁC GIẢ

CHÚ THÍCH CHỮ VIẾT TẮT VÀ KÝ HIỆU

ABVD	Phác đồ phối hợp 4 thuốc: doxorubicin, bleomycin, vinblastin và dacarbazin
ADN	Acid deoxyribonucleic
ALL	Bệnh bạch cầu cấp dòng lympho nguyên bào (<i>Acute Lymphoblastic Leukaemia</i>)
AML	Bệnh bạch cầu cấp dòng tủy (<i>Acute Myeloid Leukaemia</i>)
ARN	Acid ribonucleic
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BOP	Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexafluorophosphat
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CDMT	2-Cloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin
CHOP	Phác đồ phối hợp 4 thuốc: cyclophosphamid, hydroxydaunomycin (doxorubicin), oncovin (vincristin) và prednisolon
CML	Bệnh bạch cầu mạn dòng tủy (<i>Chronic Myeloid Leukaemia</i>)
DBBA	Acid 5,5-dibromobarbituric
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylat
DIBAL	Diisobutylaluminium hydrid
DIPE	Diisopropyl ether
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin, DIEA
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPPA	Diphenylphosphoryl azid
EGFR	Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)
Et	Ethyl (CH ₃ CH ₂ -)
FDA	Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (<i>The Food and Drug Administration</i>)

Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
GDH	Glutamat dehydrogenase
HATU	Hexafluorophosphat azabenzotriazol tetramethyl uroni
HBTU	Hexafluorophosphat benzotriazol tetramethyl uroni
HMDS	Hexamethyldisilazan, bis(trimethylsilyl)amin, $[(\text{CH}_3)_3\text{Si}]_2\text{NH}$
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	Hydroxybenzotriazol
<i>i</i>-Bu	Isobutyl
<i>i</i>-Pr	Isopropyl
LDA	Lithi diisopropylamid, $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NLi}$
MAO	Monoamin-oxidase
Me	Methyl (CH_3 -)
Ms	Mesyl, methansulfonyl (CH_3SO_2 -)
MTBE	Methyl <i>tert</i> -butyl ether
NADP	Nicotinamid adenin dinucleotid phosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -Butyl
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimid
NMP	1-Methyl-2-pyrrolidinon
NSCLC	Ung thư phổi không tế bào nhỏ (<i>non-small cell lung cancer</i>)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	Phức của $[1,1'$ -bis(diphenylphosphino)ferrocen]dicloropalladi(II) với dicloromethan
$\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$	Palladi-tetrakis(triphenylphosphin)
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Xantphos}$	Dipalladi tris(dibenzylidenacetone)/4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen
Ph	Phenyl (C_6H_5 -)
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TBTU	Tetrafluoroborat <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyl uroni
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyl

TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
Tes	Triethylsilyl
Tf	Triflyl, trifluoromethansulfonyl (CF ₃ SO ₂ -)
TFA	Acid trifluoroacetic
TFAA	Anhydrid trifluoroacetic
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Ts	Tosyl, <i>p</i> -toluensulfonyl (CH ₃ - <i>p</i> -C ₆ H ₄ -SO ₂ -)
VEGF	Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VEGFR	Thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (<i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>)

MỤC LỤC

<i>Lời nói đầu</i>	3
<i>Chú thích chữ viết tắt và ký hiệu</i>	5
Chương 1. VÀI NÉT VỀ SỰ PHÁT TRIỂN CỦA HÓA TRỊ LIỆU TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ	13
1.1. Tóm tắt lịch sử Hóa trị liệu ung thư	13
1.2. Các cách tiếp cận hiện đại trong tìm kiếm và phát triển thuốc chống ung thư	15
1.2.1. Các mục tiêu sinh học và chiến lược trị liệu mới	16
1.2.2. Liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư	16
Chương 2. CÁC THUỐC CHỐNG CHUYỂN HÓA	18
2.1. Đại cương	18
2.2. Các thuốc chống chuyển hóa folat	19
2.2.1. Aminopterin (1)	19
2.2.2. Methotrexat (6)	20
2.2.3. Trimetrexat glucuronat (8)	22
2.2.4. Pralatrexat (12)	23
2.3. Các thuốc chống chuyển hóa purin	24
2.3.1. 6-Mercaptopurin (16)	24
2.3.2. 6-Tioguanin (20)	25
2.3.3. Azathioprin (21)	26
2.3.4. Fludarabin phosphat (25)	27
2.3.5. Cladribin (35)	28
2.3.6. Clofarabin (40)	29
2.3.7. Nelarabin (42)	30
2.4. Các thuốc chống chuyển hóa pyrimidin	30
2.4.1. Cytarabin (45)	30
2.4.2. 5-Fluorouracil (48)	31
2.4.3. Gemcitabin hydroclorid (51)	32
2.4.4. Capecitabin (57)	34
2.4.5. Tegafur (65)	35
2.4.6. Azacitidin (67)	36
2.4.7. Decitabin (71)	37

2.5. Các thuốc ức chế thymidylat-synthase	38
2.5.1. Pemetrexed dinatri (74)	38
2.5.2. Raltitrexed (83)	39
2.6. Thuốc ức chế adenosin-deaminase	40
Pentostatin (90)	40
2.7. Thuốc ức chế ribonucleotid-reductase	41
Hydroxycarbamid (100)	41
Chương 3. CÁC TÁC NHÂN ALKYL HÓA ADN	43
3.1. Đại cương	43
3.2. Các mù tạt nitơ	44
3.2.1. Meclorethamin (2)	44
3.2.2. Clorambucil (3)	45
3.2.3. Melphalan (8)	46
3.2.4. Bendamustin (13)	47
3.2.5. Cyclophosphamid (21)	48
3.2.6. Ifosfamid (24)	48
3.2.7. Estramustin (27)	49
3.3. Nhóm aziridin	50
Thiotepa (30)	50
3.4. Nhóm epoxyd	51
Treosulfan (31)	52
3.5. Nhóm methansulfonat	53
Busulfan (34)	53
3.6. Các nitrosoure	54
3.6.1. Lomustin (36)	54
3.6.2. Carmustin (40)	55
3.6.3. Streptozocin (42)	56
3.7. Các triazin và triazen	56
3.7.1. Tretamin (43)	56
3.7.2. Dacarbazin (45)	57
3.7.3. Temozolomid (48)	58
3.8. Các methylhydrazin	58
Procarbazin (49)	59
3.9. Nhóm mitomycin	59
Mitomycin C (57)	60

3.10. Các phức platin	60
3.10.1. Cisplatin (58)	61
3.10.2. Carboplatin (59)	61
3.10.3. Oxaliplatin (65)	62
Chương 4. THUỐC TÁC DỤNG TRÊN ADN THEO CƠ CHẾ KHÁC	64
4.1. Các thuốc xen giữa ADN	64
4.1.1. Doxorubicin hydroclorid (1)	65
4.1.2. Daunorubicin (5)	67
4.1.3. Epirubicin hydroclorid (6)	67
4.1.4. Idarubicin hydroclorid (22)	70
4.1.5. Valrubicin (31)	71
4.1.6. Mitoxantron hydroclorid (36)	73
4.1.7. Pixantron dimaleat (42)	74
4.1.8. Amsacrin (48)	75
4.2. Các tác nhân phân cắt ADN	76
Bleomycin sulfat	78
4.3. Các thuốc ức chế topoisomerase	80
4.3.1. Topotecan hydroclorid (64)	81
4.3.2. Irinotecan hydroclorid trihydrat (69)	82
4.3.3. Etoposid (75)	83
4.3.4. Teniposid (83)	85
Chương 5. CÁC THUỐC TÁC DỤNG TRÊN TUBULIN VÀ VI ỒNG	88
5.1. Đại cương	88
5.2. Các alkaloid dừa cạn	89
5.2.1. Vinblastin (1)	90
5.2.2. Vincristin (2)	91
5.2.3. Vindesin (3)	92
5.2.4. Vinorelbin (4)	92
5.3. Các taxan	93
5.3.1. Paclitaxel (13)	94
5.3.2. Docetaxel (21)	96
5.4. Nhóm epothilon	97

Chương 6. CÁC THUỐC TÁC DỤNG ĐÍCH PHÂN TỬ	99
6.1. Đại cương	99
6.2. Các thuốc ức chế kinase	102
6.2.1. Imatinib mesylat (1)	102
6.2.2. Nilotinib hydroclorid monohydrat (10)	103
6.2.3. Afatinib dimaleat (25)	105
6.2.4. Osimertinib mesylat (39)	107
6.2.5. Gefitinib (51)	109
6.2.6. Erlotinib hydroclorid (60)	110
6.2.7. Pazopanib hydroclorid (73)	111
6.2.8. Crizotinib (81)	112
6.2.9. Sirolimus (94)	114
6.2.10. Temsirolimus (95)	115
6.2.11. Everolimus (102)	117
6.2.12. Ruxolitinib phosphat (108)	118
6.2.13. Regorafenib hydrat (120)	121
6.3. Các thuốc ức chế dẫn truyền tín hiệu Ras-Raf-MEK	122
6.3.1. Sorafenib tosylat (129)	122
6.3.2. Dabrafenib mesylat (138)	124
6.4. Các chất ức chế proteasom	125
Bortezomib (148)	125
6.5. Các thuốc ức chế tín hiệu của chương trình chết tế bào	127
Pomalidomid (158)	127
6.6. Các chất ức chế histon-deacetylase (HDAC)	128
6.6.1. Vorinostat (162)	128
6.6.2. Belinostat (167)	129
6.7. Các thuốc ức chế thụ thể chemokin CXCR4.	130
Plerixafor (180)	130
6.8. Thuốc ức chế dẫn truyền tín hiệu hedgehog (Hh)	131
Vismodegib (185)	131
<i>Tài liệu tham khảo</i>	134

Chương 1

VÀI NÉT VỀ SỰ PHÁT TRIỂN CỦA HÓA TRỊ LIỆU TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

PGS. TS. Nguyễn Đình Luyện

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Trình bày được tóm tắt lịch sử Hóa trị liệu ung thư.
2. Trình bày được các cách tiếp cận hiện đại trong tìm kiếm và phát triển thuốc chống ung thư mới.

1.1. TÓM TẮT LỊCH SỬ HÓA TRỊ LIỆU UNG THƯ

Ung thư là thuật ngữ dùng chung cho một nhóm bệnh, mà nguyên nhân do sự mất kiểm soát quá trình tăng sinh của một nhóm tế bào, dẫn đến sự tạo thành khối u nguyên phát, xâm nhập và phá hủy các mô lân cận. Tế bào ung thư có thể di căn đến các bộ phận khác của cơ thể, đây là nguyên nhân của 90% các ca tử vong do ung thư. Hiện nay, ung thư là một trong những bệnh điều trị khó khăn nhất và chiếm khoảng 13% các ca tử vong trên toàn thế giới. Tỷ lệ này đang gia tăng do sự lão hóa của dân số và ô nhiễm môi trường.

Điều trị ung thư tùy trường hợp, có thể dùng phẫu thuật, xạ trị hoặc hóa trị liệu toàn thân. Các hóa trị liệu hiện đang sử dụng trên lâm sàng, chủ yếu để tiêu diệt các tế bào khối u ác tính, ức chế sự phân chia tế bào theo một số cơ chế khác nhau. Tuy nhiên, mỗi cơ chế có không nhiều các thuốc chống ung thư được sử dụng trên lâm sàng.

Lợi thế của hóa trị liệu là thuốc được phân phối khắp các mô của cơ thể, do đó có thể tiêu diệt tế bào ung thư ở cả các khu vực được bảo vệ (ví dụ, não) hay những tế bào trong quá trình di căn. Nhược điểm của hóa trị liệu là có nhiều tác dụng phụ như: diệt tủy xương, gây tổn thương đường tiêu hóa, rụng tóc, buồn nôn... và sự nhanh chóng kháng thuốc.

Nhóm thuốc điều trị ung thư đầu tiên có xuất xứ từ Yperit, một loại hơi độc được sử dụng trong thế chiến I. Các bệnh nhân ngộ độc Yperit có triệu chứng bạch cầu giảm, tế bào tủy xương ngừng sản sinh.... Dựa vào khả năng này của Yperit, người ta đã tổng hợp thành công Meclorothamin, một nitơ mù tạt ít độc hơn, và đưa vào điều trị từ những năm nửa đầu thế kỷ XX. Phát hiện này đã tạo điều kiện cho hàng loạt thuốc nhóm alkyl hóa được tổng hợp và đưa vào sử dụng.

Melphalan (L-phenylalanin mù tạt) được thiết kế vào đầu những năm 1950, tác dụng chọn lọc trên khối u lớn hơn, dùng điều trị u đa tủy, u tinh hoàn và một số dạng ung thư khác.

Cyclophosphamid được tổng hợp năm 1958. Trong phân tử này có mặt nhóm $P=O$, với mục đích làm giảm mật độ điện tử trên nguyên tử nitơ, giúp cho phân tử thuốc

dễ tương tác hơn với các nucleotid. Hiện nay, nhóm các Oxazaphosphorin này vẫn được dùng rộng rãi và khá hiệu quả với nhiều loại ung thư.

Năm 1959, người ta phát hiện được hoạt tính kháng ung thư yếu của 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidin. Các nghiên cứu sau đó xung quanh dẫn chất này, đã tìm được 1-methyl-1-nitrosoure có tác dụng tốt hơn. Từ đó, nhóm nitrosoure đã được dần đưa vào điều trị ung thư. Cấu trúc có tác dụng tốt cũng đã được xác định là mạch 2-cloroethyl gắn với nguyên tử nitơ mang nhóm nitroso. Năm 1967, streptozotocin (streptozocin), được phân lập từ chủng *S. achromogenes* có tác dụng mạnh và ít độc hại được đưa vào sử dụng.

Procarbazin, một dẫn xuất hydrazin được tổng hợp vào đầu những năm 1960, tác dụng tốt trong điều trị u lympho và ung thư biểu mô phế quản.

Việc phát minh và phát triển thành thuốc các phức platin là một thành công lớn của hóa trị liệu ung thư. Đây là một phát minh do may mắn chứ không phải là kết quả của một quá trình thiết kế nghiên cứu. Cisplatin, còn được gọi là muối Peyrone hoặc clorid Peyrone, được điều chế và công bố vào năm 1845. Năm 1960, Rosenberg phát hiện được khả năng kim hãm sự phân chia tế bào của cisplatin một cách rất tinh cở. Trong quá trình nghiên cứu về tác dụng của dòng điện trên các tế bào, ông phát hiện ra rằng *Escherichia Coli* hình thành sợi dài trong bình điện phân điện cực platin, nhưng chúng không phân chia. Nghiên cứu thêm cho thấy, tác nhân ức chế sự phân chia tế bào của vi khuẩn là do cisplatin, được tạo ra từ các điện cực platin và clorid amoni có môi trường. Sau đó, ông còn chứng minh cisplatin có khả năng gây độc tế bào ung thư cả *in vitro* và *in vivo*. Năm 1979, cisplatin được đưa vào thực hành điều trị tại Anh. Các chất tương tự carboplatin và oxaliplatin được phát triển sau này nhằm làm giảm các tác dụng phụ của cisplatin.

Các thuốc nhóm chống chuyển hóa được sử dụng trên lâm sàng từ những năm 1950. Thuốc đầu tiên là aminopterin, được dùng điều trị bệnh bạch cầu (hiện không còn sử dụng do độc tính cao). Nhóm này có cấu trúc tương tự các base tự nhiên như purin và pyrimidin, nucleosid hoặc nucleotid. Do đó, chúng cạnh tranh với chất chuyển hóa, ngăn cản việc tạo thành acid nucleic, dẫn đến ngăn cản quá trình tổng hợp ADN (acid deoxyribonucleic), ARN (acid ribonucleic) và phân chia tế bào. Methotrexat là một thuốc điển hình của nhóm này, được sử dụng trong điều trị ung thư biểu mô, ung thư hạch không Hodgkin và một số khối u rắn. 5-Fluorouracil được sử dụng để điều trị các khối u vú và ung thư đường tiêu hóa, bao gồm ung thư đại trực tràng tiến triển. Nó cũng có hiệu quả cao trong điều trị một số bệnh ung thư da. Hiện nay, nhiều thuốc thuộc nhóm này vẫn đang được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu, ung thư vú và nhiều loại ung thư khác.

Nhóm alkaloid dừa cạn (*Catharanthus roseus*) gồm vincristin, vinblastin và một số chất tương tự được phân lập cuối những năm 1950. Nhóm này có khả năng gây độc tế bào mạnh, được dùng làm hóa trị liệu ung thư từ cuối những năm 1960, hiện vẫn được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng. Vinblastin còn được tổng hợp từ catharanthin và vindolin (đều chiết xuất từ dừa cạn), bởi nhiều nhóm tác giả: P. Potier, N. Langlois (1979); J. P. Kutney (1988). Hiện nay, vincristin, vinblastin chủ yếu được sản xuất bằng con đường bán tổng hợp.