

# Nghiên cứu tổng hợp Erlotinib hydrochlorid làm thuốc điều trị bệnh ung thư phổi

Nguyễn Văn Tài\*, Nguyễn Thị Thu Trang, Nguyễn Thị Hà, Phan Thị Trang

*Viện Dược liệu*

Ngày nhận bài 8/9/2016, ngày chuyển phân biện 12/9/2016, ngày nhận phân biện 30/9/2016, ngày chấp nhận đăng 6/10/2016

Erlotinib hydrochlorid là một hợp chất 4-anilinoquinazolin có tác dụng ức chế EGFR-tyrosine kinase được dùng để điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ. Bài báo này trình bày một phương pháp rẻ tiền, đơn giản tổng hợp hợp chất này. Erlotinib hydrochlorid được tổng hợp từ 3,4-dihydroxy benzaldehyd với hiệu suất 41,6%. Sản phẩm và các hợp chất trung gian được xác định cấu trúc bởi các phổ IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS và độ tinh khiết của sản phẩm được xác định bằng HPLC.

**Từ khóa:** EGFR, Erlotinib, Erlotinib hydrochlorid, tổng hợp, 3,4-dihydroxy benzaldehyd.

**Chỉ số phân loại** 3.4

## A study on the synthesis of Erlotinib hydrochloride for lung cancer drug

Summary

Erlotinib hydrochloride is a 4-anilinoquinazoline and an EGFR-tyrosine kinase inhibitor for treatment of non-small cell lung cancer. In this article, an inexpensive and easy method has been described for the synthesis of this compound. Erlotinib hydrochloride was synthesized in six steps starting from 3,4-dihydroxy benzaldehyde with 41.6% performance. The product and intermediates were characterized by IR, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, MS spectra and the purity of the product was determined by HPLC.

**Keywords:** EGFR, Erlotinib, Erlotinib hydrochloride, synthesis, 3,4-dihydroxy benzaldehyde.

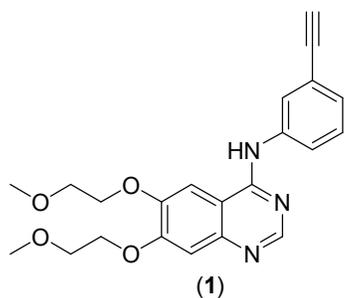
**Classification number** 3.4

## Đặt vấn đề

Trên thế giới mỗi năm có hơn 1,2 triệu người bị ung thư phổi và cứ 3 giây lại có 1 ca tử vong do căn bệnh này [1]. Tử vong do ung thư phổi chiếm 30% các ca tử vong do ung thư, trong đó ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) chiếm gần 80% [1]. Theo báo cáo của Hiệp hội Ung thư Việt Nam tại hội thảo khoa học “Ung bướu quốc gia” lần thứ VII vào tháng 10/2013, mỗi năm nước ta có khoảng 150.000-200.000 ca mới mắc bệnh và 75.000-100.000 ca tử vong do ung thư, trong đó ung thư phổi đứng hàng thứ 2. Đã có nhiều thuốc được sử dụng để điều trị ung thư với các cơ chế khác nhau. Hướng đi mới trong điều trị ung thư hiện nay là các thuốc theo hướng đích, không chỉ cho hiệu quả hơn các thuốc hóa trị truyền thống mà còn ít gây độc với các tế bào bình thường. Erlotinib là thuốc theo hướng này, ức chế chọn lọc sự tăng trưởng không bình thường của các enzyme tyrosine kinase bằng cách ức chế sự tăng chọn lọc EGFR [2].

Erlotinib được sử dụng dưới dạng Erlotinib hydrochlorid, tên biệt dược là Tarceva. Thuốc được sử dụng để điều trị ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư tuyến tụy và nhiều loại bệnh ung thư khác. Erlotinib có tên khoa học *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine, công thức phân tử C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, khối lượng phân tử 393,436, công thức cấu tạo (1):

\*Tác giả liên hệ: Email: nguyenvantai1111@gmail.com

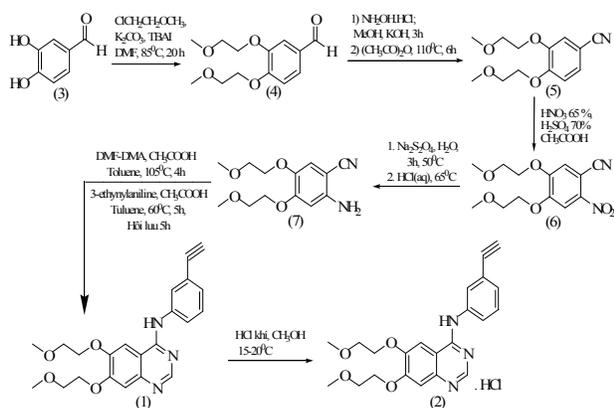


Ở đây, chúng tôi trình bày phương pháp tổng hợp Erlotinib chloride qua 6 giai đoạn đi từ 3,4-dihydro benzandehide.

**Nguyên vật liệu, phương pháp nghiên cứu**

**Nguyên vật liệu và thiết bị:** hóa chất, dung môi được cung cấp bởi các hãng Merck, Fisher, AK Scientific hoặc P.A. Trung Quốc và được sử dụng trực tiếp không qua tinh chế. Sắc ký lớp mỏng được tiến hành trên bản mỏng silicagel GF<sub>254</sub> của Merck. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được đo trên máy Bruker AV500, phổ hồng ngoại được đo trên máy quang phổ hồng ngoại Impact 410 Nicolet, phổ khối lượng đo trên máy AutoSpec Premier - Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Độ tinh khiết của sản phẩm được kiểm tra trên máy HPLC Shimadzu - Khoa Hóa thực vật, Viện Dược liệu.

**Phương pháp nghiên cứu:** tham khảo các tài liệu [3-5], chúng tôi tổng hợp Erlotinib hydroclorid từ 3,4-dihydroxy benzaldehyd theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 1: quy trình tổng hợp Erlotinib hydrochlorid

**Thực nghiệm và kết quả**

**Tổng hợp 3,4-Bis(2-methoxyethoxy)-benzaldehyd (4):** trong bình cầu 2 cổ có lắp nhiệt kế, sinh hàn hồi lưu và máy khuấy từ chứa hỗn hợp của

8,97 g 3,4-dihydroxy benzaldehyd (0,065 mol), 35,9 g kali carbonat (0,26 mol) và 2,4 g TBAI (0,0065 mol) được khuấy trộn trong 45 ml DMF. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, cho vào 24,58 g 1-chloro-2-methoxy ethan (0,26 mol). Phản ứng được gia nhiệt lên 85°C và theo dõi tiến trình phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng. Sau 20 h, dừng phản ứng, hỗn hợp được làm lạnh về nhiệt độ phòng, thêm 100 ml nước cất và chiết với ethyl acetat (3 lần x 100 ml), tách lấy pha hữu cơ và làm khan với Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cất loại dung môi thu được 14,97 g sản phẩm thô, hiệu suất thô phản ứng đạt 90,7%. Tinh chế sản phẩm để xác định cấu trúc bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải với hệ dung môi gradient n-hexan : ethyl acetat 100/0-9/1.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2939,1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1684,1 (C=O); 1594,2; 1513,3; 1438,4 (C=C vòng benzen); 1273,62; 1129,8 (C-O-C). **MS** (m/z) [M+Na]<sup>+</sup> = 277; [M]<sup>+</sup> = 254. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,75 (s, 1H, CHO); 7,33-7,38 (m, 2H, H-Ar); 6,94-6,92 (d, 1H, H-Ar, J=8,5); 4,17-4,12 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>O); 3,75-3,71 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>O); 3,38 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 190,6; 162,3; 154,2; 149,0; 130,1; 126,5; 112,4; 111,7; 70,6; 68,4; 59,0; 36,24; 31,2.

**Tổng hợp 3,4-Bis(2-methoxyethoxy)-benzonitril (5):** trong bình cầu 2 cổ có lắp nhiệt kế, sinh hàn hồi lưu, máy khuấy từ chứa hỗn hợp của 3,45 g 3,4-bis(2-methoxyethoxy)-benzaldehyd (0,0136 mol) và 3,78 g hydroxyamin hydroclorid (0,0544 mol) trong 15 ml methanol. 0,305 g KOH (0,0055 mol) được thêm vào làm xúc tác cho phản ứng. Hỗn hợp được đun hồi lưu trong 3 h, theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng. Kết thúc phản ứng, cô cạn methanol, hòa tan cạn trong ethyl acetat, pha hữu cơ được rửa với dung dịch HCl, nước, sau đó được làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> và cất loại dung môi. Cặn sau khi cất loại dung môi được cho vào 5,6 ml anhydrid acetic và đun ở 110°C trong 6 h, Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng), làm lạnh hỗn hợp phản ứng về nhiệt độ phòng, đổ vào 100 ml nước đá và điều chỉnh pH về 8 bằng dung dịch NaHCO<sub>3</sub>, sau đó chiết với ethyl acetat thu lấy pha hữu cơ (3 lần x 100 ml). Pha hữu cơ được rửa với nước và làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, cất loại dung môi được 3,05 g sản phẩm màu nâu, hiệu suất thô phản ứng đạt 89,3%. Tinh chế sản phẩm để xác định cấu trúc bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, rửa giải với hệ dung môi gradient n-hexan : ethyl acetat 100/0-7/3.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>) 2954,9 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 2135,3 (CN);

1598,6; 1512,8; 1434,1 (C=C vòng benzen); 1276,6 (C-O-C). **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, MeOD),  $\delta$  (ppm): 7,32 (dd, 1H, H-Ar, J=8Hz, J=2Hz); 7,29 (d, 1H, H-Ar, J=2Hz); 7,08 (d, 1H, H-Ar, J=8Hz); 4,21 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>O); 4,17 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>O); 3,77 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>O); 3,44 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, MeOD),  $\delta$  (ppm): 154,5; 150,3; 128,0; 120,1; 118,2; 114,9; 104,9; 72,0; 71,9; 70,2; 69,8; 59,4; 59,3.

**Tổng hợp 4,5-Bis(2-methoxyethoxy)-2-nitrobenzonitril (6):** trong bình cầu 3 cổ có lắp nhiệt kế, sinh hàn và phễu nhỏ giọt cho từ từ 4,25 ml acid nitric 65% vào hỗn hợp của 1,5 g 3,4-bis(2-methoxyethoxy)-benzonitril (0,006 mol) hòa tan trong 1,25 ml acid acetic băng trong vòng 15 phút ở 0°C. Sau đó, nhỏ tiếp 8 ml acid H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 70% vào hỗn hợp phản ứng và khuấy, sau 4 h thì phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng). Đồ hỗn hợp phản ứng ra 30 ml nước đá, trung hòa hỗn hợp phản ứng về pH 8 bằng dung dịch NH<sub>3</sub>, lọc, rửa kết tủa bằng nước lạnh, n-hexan và sấy khô ở 50°C, cho 1,31 g chất rắn màu vàng là 4,5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitrobenzonitril, phản ứng đạt hiệu suất thô 74%. Sản phẩm được tinh chế trước khi xác định cấu trúc bằng sắc ký cột silicagel, rửa giải với hệ dung môi gradient n-hexan : ethyl acetat 100/0-5/5. Sản phẩm có màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 131-136°C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 2937,3; 2887,7 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 2231,0 (CN); 1567,1; 1530,2; 1453,6 (C=C vòng benzen); 1232,2 (C-O-C). **ESI-MS** (m/z): [M+2H]<sup>+</sup> = 298; [M]<sup>+</sup> = 296. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 7,86 (s, 1H, H-Ar); 7,28 (s, 1H, H-Ar); 4,32 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>O), 4,31 (q, 2H, 2 CH<sub>2</sub>O); 3,82 (m, 1H, 2 CH<sub>2</sub>O); 3,45 (m, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

**Tổng hợp 2-Amino-4,5-bis(2-methoxyethoxy)-benzonitril (7):** trong bình cầu đáy tròn có lắp sinh hàn hồi lưu, nhiệt kế và máy khuấy từ chứa hỗn hợp của 2,96 g 4,5-bis(2-methoxyethoxy)-2-nitrobenzonitril (0,01 mol) và 35 ml nước. Cho từ từ 7,03 g natri dithionite (0,04 mol) vào bình phản ứng, nâng nhiệt độ lên 50°C và khuấy trong 3 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được nâng lên nhiệt độ 65°C và nhỏ từ từ 13 ml acid HCl đặc vào. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng), làm lạnh về 20°C và điều chỉnh đến khoảng pH10 bằng dung dịch NH<sub>3</sub>, chiết hỗn hợp với ethyl acetat (3 lần x 80 ml) thu pha hữu cơ và rửa lại với nước muối bão hòa và làm khan bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Cát loại dung môi dưới áp suất giảm thu được 2,55 g sản phẩm thô, phản ứng đạt hiệu suất thô 95,8%. Tinh

chế sản phẩm để xác định cấu trúc bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, rửa giải với hệ dung môi gradient n-hexan : ethyl acetat 100/0-5/5. Sau khi tinh chế sản phẩm có màu trắng, nhiệt độ nóng chảy 71-75°C.

**IR** (KBr): 3451,5; 3360,1 (N-H); 2889,0 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 2201,6 (CN); 1614,25; 1510,5; 1444,0 (C=C vòng benzen); 1276,3; 1230,0 (C-O-C). **ESI-MS** (m/z) [M+Na]<sup>+</sup> = 289, [M]<sup>+</sup> = 266. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 6,88 (s, 1H, H-Ar), 6,26 (s, 1H, H-Ar), 4,1 (t, 2H, 2 CH<sub>2</sub>O, J=4,5Hz); 4,03 (m, 2H, 2 CH<sub>2</sub>O, J=4,5Hz), 3,76 (t, 2H, 2 CH<sub>2</sub>O, J=5Hz); 3,76 (t, 2H, 2 CH<sub>2</sub>O, J=5Hz); 3,43 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 154,9; 146,9; 140,8; 118,1; 117,9; 100,4; 86,6; 70,9; 70,5; 69,9; 68,1; 59,0; 58,9.

**Tổng hợp 6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-N-(3-ethynylphenyl)-quinazolin-4-amin (1):** trong bình phản ứng 3 cổ có lắp sinh hàn, nhiệt kế, máy khuấy từ và hệ thống Dean-Stark chứa 1,75 g 2-amino-4,5-bis(2-methoxyethoxy)-benzonitril (0,0065 mol), 1,24 ml DMF-DMA (0,013 mol) hòa tan trong 18 ml toluen và 0,025 ml acid acetic. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trộn ở 105°C trong 4 h. Sau khi phản ứng kết thúc (trên sắc ký lớp mỏng không còn chất đầu), cất loại dung môi dưới áp suất giảm. Phần cặn được thêm vào 0,995 g 3-ethynylalanin (0,0085 mol) và 0,75 ml acid acetic (0,013 mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 h, sau đó khuấy tiếp trong 5 h ở nhiệt độ hồi lưu của dung dịch. Kết thúc phản ứng, làm lạnh về nhiệt độ phòng rồi đổ vào nước đá (25 ml) và điều chỉnh về pH7 bằng dung dịch ammoniac, kết tủa màu vàng nâu tạo thành được tách lọc và rửa với nước lạnh (10 ml) và n-hexan (10 ml). Cặn màu nâu được hòa tan trong 20 ml ethyl acetat và loại màu bằng than hoạt tính ở nhiệt độ sôi của dung môi trong 15 phút, cất loại dung môi dưới áp suất thấp thu được cặn màu vàng. Kết tinh lại trong methanol thu được 2,258 g Erlotinib, hiệu suất phản ứng đạt 88,4%.

Tinh chế sản phẩm để xác định cấu trúc bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, rửa giải với hệ dung môi gradient n-hexan : ethyl acetat 100/0-7/3. Sau tinh chế sản phẩm có màu vàng, nhiệt độ nóng chảy 142-144°C.

**IR** (KBr, cm<sup>-1</sup>): 3499,5 (NH); 2935,5 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>); 1625,7; 1577,8; 1521,4; 1428,3 (C=C vòng benzen); 1245,0 (C-O-C). **ESI-MS** (m/z) [M-H]<sup>-</sup> = 392,14; [M+H]<sup>+</sup> = 394,16; [M]<sup>+</sup> = 393. **<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,60 (s, 1H, H-Ar); 7,85 (s, 1H,

H-Ar); 7,73 (d, 1H, H-Ar, J=8Hz); 7,34 (s, 1H, H-Ar); 7,3 (t, 1H, H-Ar, J=8Hz); 7,23 (d, 1H, H-Ar, J=7,5Hz); 7,11 (s, 1H, H-Ar); 4,17 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O, J=4,5Hz); 4,13 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O, J=4,5Hz); 3,73 (m, 4H, CH<sub>2</sub>O); 3,37 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>O). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 156,5; 154,4; 153,3; 148,7; 147,1; 138,9; 128,8; 127,6; 125,2; 122,6; 122,5; 109,2; 108,2; 102,7; 83,4; 70,8; 70,3; 68,9; 68,2; 59,1; 59,1; 53,4; 30,9.

**Tổng hợp 6,7-Bis(2-methoxyethoxy)-N-(3-ethynylphenyl)-quinazolin-4-amin hydrochlorid (2):** 0,2 g Erlotinib (0,000625 mol) sau khi đã tinh chế được hòa tan trong 3 ml methanol nóng, hỗn hợp được làm lạnh về nhiệt độ 15-20°C, khí hydro chlorid được dẫn qua hỗn hợp phản ứng trên ở nhiệt độ 15-20°C trong 3 phút. Kết tủa xuất hiện được lọc và làm khan ở 50°C thu được 0,18 g Erlotinib hydrochlorid. Hiệu suất phản ứng đạt 82%.

#### Xác định độ tinh khiết của Erlotinib hydrochlorid bằng phương pháp HPLC

Chuẩn bị mẫu: cân chính xác khoảng 10 mg Erlotinib hydrochlorid, hòa tan hoàn toàn trong 10 ml MeOH, lọc qua màng lọc cellulose acetat kích thước lỗ 0,45 μm.

Điều kiện phân tích HPLC: cột phân tích pha đảo Cosmasil (5 μm, 250 mm x 4,6 mm). Pha động: hệ dung môi MeOH - đệm phosphat = 60 - 40 hoặc 70 - 30 hoặc 80 - 20 (v/v) (đệm phosphat: 1,74 g K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/500 ml nước cất). Tốc độ dòng: 1 ml/phút. Thể tích mẫu tiêm: 10 μl. Nhiệt độ cột: 27°C. Detector UV: 246 nm.

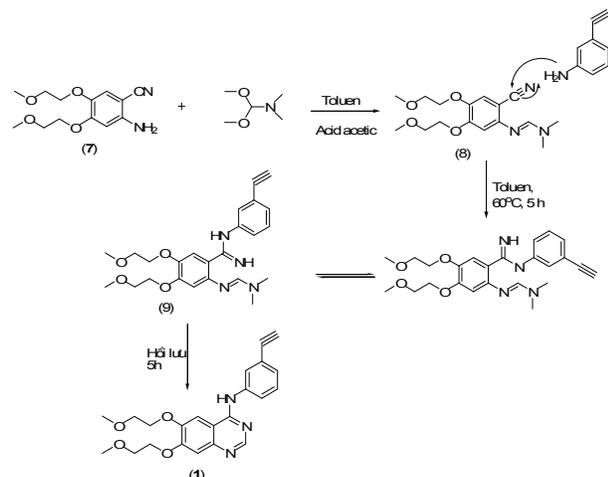
Tính theo % diện tích pic trên HPLC cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết 98,688%.

#### Bàn luận

Erlotinib được tổng hợp từ nguyên liệu đầu là 3,4-dihydroxybenzaldehyd (3) thông qua phản ứng *O*-alkylation với 1-chloro-2-methoxy ethan (4 equiv.) tách loại hai phân tử HBr. Phản ứng được thực hiện trong dung môi phân cực DMF, xúc tác là K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> và TBAI. Phân tử của (3) có hai nhóm OH tham gia phản ứng, phản ứng xảy ra theo từng nấc. Khi không có xúc tác KI hoặc TBAI phản ứng xảy ra chậm, sản phẩm thế 1 nhóm -OH không chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm (4). Khi có xúc tác KI hay TBAI sẽ xảy ra phản ứng giữa xúc tác với dẫn xuất clo để chuyển thành dẫn xuất iot dễ dàng bị tách loại khi tham gia phản ứng thế. Sau 2 h, phản ứng đã hết chất đầu (3) tuy nhiên vẫn còn khoảng 30% lượng sản phẩm trung gian thế

1 nhóm -OH, sau 20 h toàn bộ sản phẩm trung gian chuyển hóa thành (4). Tiến hành phản ứng với 2 loại xúc tác khác nhau là NaI và TBAI thì thấy rằng TBAI cho sản phẩm ít tạp hơn, xảy ra nhanh và hoàn toàn hơn so với xúc tác NaI. Hiệu suất thô của phản ứng là 90,7%, sản phẩm này được sử dụng luôn cho giai đoạn tiếp theo mà không cần phải tinh chế. Hợp chất (4) được chuyển hóa tiếp thành dẫn xuất nitril (5) bằng một phản ứng one-pot gồm 2 giai đoạn, giai đoạn đầu là phản ứng giữa (4) và hydroxylamin hydrochlorid để tạo thành 3,4-bis(2-methoxyethoxy)-benzaldoxim, sản phẩm này được cho phản ứng tiếp với anhydrid acetic cho sản phẩm (5). Phản ứng one-pot trải qua hai giai đoạn với hiệu suất thô lên tới 89,3%. Trong giai đoạn đầu tạo thành 3,4-bis(2-methoxyethoxy)-benzaldoxim, chúng tôi đã thực hiện phản ứng với hai xúc tác là triethyl amin (bazơ hữu cơ) và KOH (bazơ vô cơ). Kết quả cho thấy, hiệu suất phản ứng này với xúc tác triethyl amin đạt 76,3%, xúc tác KOH đạt 89,3%. Nitro hóa hợp chất (5) với acid nitric trong acid acetic băng ở 0°, xúc tác là acid sulfuric 70%. Các vị trí có thể xảy ra phản ứng thế gồm vị trí số 2, 5, 6 của vòng benzen, tuy nhiên vị trí số 2 do án ngữ không gian nên khó xảy ra phản ứng, chỉ còn lại sự cạnh tranh của hai vị trí số 5 và số 6 trong đó vị trí số 6 được ưu tiên hơn. Phản ứng xảy ra với hiệu suất đạt 74%, sản phẩm phản ứng (6) được sử dụng luôn cho phản ứng tiếp theo. Khử hóa nhóm nitro trong hợp chất (6) thành amino bằng natri dithionit trong dung dịch acid để được amin (7). Phản ứng xảy ra toàn lượng, thời gian phản ứng ngắn, với hiệu suất thô đạt 95,8%. Sử dụng Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>/HCl làm tác nhân khử hóa giúp cho quy trình đơn giản, dễ kiểm soát, hiệu suất cao, ít sản phẩm phụ, tránh được nhược điểm của các tác nhân như Fe/HCl, H<sub>2</sub>/Pd... Do vậy, sản phẩm được chuyển hóa tiếp mà không cần phải tinh chế. Đặc biệt với tác nhân khử hóa này có thể triển khai phản ứng ở lượng lớn mà không nguy hiểm và đắt tiền như H<sub>2</sub>/Pd. Hợp chất (7) được chuyển hóa thành 6,7-bis(2-methoxyethoxy)-N-(3-ethynylphenyl)-quinazolin-4-amin (1) (Erlotinib) bằng một phản ứng one-pot gồm 2 giai đoạn: 2-amino benzonitrile (7) phản ứng với DMF-DMA trong dung môi toluen và xúc tác acid acetic tạo thành *N'*-[2-cyano-4,5-{bis(2-methoxyethoxy)phenyl}]-,*N,N*-dimethyl (8) [6-8]. Loại bỏ DMF-DMA dư, MeOH bằng cách cất loại dung môi dưới áp suất thấp. Cho vào hỗn hợp trên 3-ethynyl anilin và acid acetic, khuấy ở 60°C trong 5 h để tạo thành chất (9) [7, 8]. Cuối cùng, tiến hành đun hồi lưu dẫn xuất của phenyl benzamidine (9) trong

toluene và acid acetic cho Erlotinib (1) với hiệu suất thô 88,4%. Trong quá trình phản ứng cần thiết phải trải qua giai đoạn phản ứng ở 60°C để chất (8) phản ứng hoàn toàn với 3-ethynyl aniline tạo thành dẫn xuất của phenyl benzamidine (9) sau đó mới tăng nhiệt độ lên 125°C để tiến hành phản ứng đóng vòng tạo ra sản phẩm (1).



Sơ đồ 2: cơ chế phản ứng đóng vòng hình thành Erlotinib

Erlotinib (1) được chuyển thành Erlotinib hydrochlorid (2) thông qua quá trình tạo muối giữa khí HCl và dung dịch của Erlotinib trong methanol ở nhiệt độ 15-20°C, sau 3 phút phản ứng xuất hiện kết tủa tách ra khỏi dung dịch là sản phẩm Erlotinib hydrochlorid (2). Hiệu suất phản ứng đạt 82%. Qua quá trình kết tinh thu được Erlotinib hydrochlorid có độ tinh khiết đạt trên 98% (tính theo % diện tích pic).

## Kết luận

Erlotinib hydrochlorid (độ tinh khiết đạt 98% tính theo % diện tích pic trên HPLC) đã được tổng hợp từ những nguyên liệu phổ biến, rẻ tiền là 3,4-dihydroxy benzaldehyd. Quy trình đơn giản, an toàn, có khả năng triển khai ở quy mô lớn, hiệu suất toàn quy trình đạt 41,6%. Sản phẩm và các hợp chất trung gian đã được chứng minh cấu trúc bằng phương pháp hóa lý thường quy.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Bernard W. Stewart, Paul Kleihues (2008), *World cancer report*, WHO.
- [2] Gibson, Keith, Hopkinson (1996), "Quinazoline derivatives", *WO 96/33980*.
- [3] Jyothi Prasad, Ramanadham (2007), "A novel process for the preparation of Erlotinib", *WO2007060691A2*.
- [4] Chandregowda, Venkateshappa (2007), "A process for synthesis of [6,7-bis-(2-methoxyethoxy)-quinazolin-4-yl]-(3-ethynylphenyl)amine hydrochloride", *WO 2007138612*.
- [5] Petr Knesl, Dirk Rösling, Ulrich Jordis (2006), "Improved synthesis of substituted 6,7-dihydroxy-4-quinazolineamines: Tandtutinib, Erlotinib and Gefitinib", *Molecules*, **11**, pp.286-297.
- [6] Venkateshappa Chandregowda, Gudapati Venkateswara Rao, Goukanapalli Chandrasekara Reddy (2007), "Convergent Approach for Commercial Synthesis of Gefitinib and Erlotinib", *Organic Process Research & Development*, **11**, pp.813-816.
- [7] Davoud Asgari, Ayuob Aghanejad, Javid Shahbazi Mojarrad (2011), "An Improved convergent approach for synthesis of Erlotinib", *Bull.Korean Chem.Soc.*, **32(3)**, pp.909-914.
- [8] Leila Barghi, Ayuob Aghanejad, et al. (2012), "Modified synthesis of Erlotinib hydrochloride", *Advance pharmaceutical bulletin*, **2(1)**, pp.119-122.