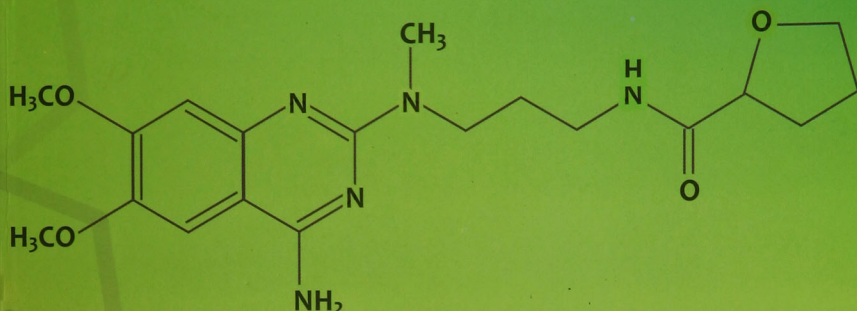




CK.0000070620

TS. HOANG VAN HOAN - GS. MAI TUYỀN



HÓA DƯỢC VỚI HỘI CHỨNG PHÌ ĐẠI LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT

NGUYÊN
DƯỢC LIỆU



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT

TS. HOÀNG VĂN HOAN, GS. MAI TUYÊN

HOÁ DƯỢC VỚI HỘI CHỨNG PHÌ ĐẠI LÀNH TÍNH TUYẾN TIỀN LIỆT



NHÀ XUẤT BẢN KHOA HỌC VÀ KỸ THUẬT
HÀ NỘI, 2014

Bản quyền tác phẩm thuộc về các tác giả. Mọi hình thức xuất bản, sao chụp, nhân bản, lưu giữ trong hệ thống truy cập máy tính, phát tán dưới bất kỳ hình thức nào mà không có sự cho phép bằng văn bản của các tác giả là vi phạm pháp luật.

Lời nói đầu

Tuyến tiền liệt là một phần của bộ phận sinh dục nam có quan hệ chặt chẽ với đường tiết niệu dưới. Sở dĩ như vậy là vì tuyến tiền liệt bao quanh ống niệu đạo từ bàng quang xuống phía dưới để dẫn nước tiểu đưa ra ngoài. Khi tuyến tiền liệt phì đại hoặc u xơ, thì niệu đạo bị cản trở do bị ép nhỏ dần lại cho đến tắc nghẽn và gây ra những phiền toái lớn cho việc tiểu tiện. Hiện tượng này có khuynh hướng tăng theo tuổi tác. Đời sống càng được cải thiện, tuổi thọ càng được kéo dài, thì những rối loạn ở tuyến tiền liệt càng có chiều hướng trầm trọng hơn và làm giảm nghiêm trọng chất lượng cuộc sống, có thể dẫn đến những biến chứng nguy hiểm đến tính mạng. Đây là một vấn đề được quan tâm lớn đối với nam giới cả trên thế giới và cả ở nước ta hiện nay.

Chính vì thế, các phương tiện xử lý bằng hóa dược đối với phì đại tuyến tiền liệt là một trong những nội dung được quan tâm trong **Chương trình khoa học – công nghệ trọng điểm quốc gia phát triển công nghiệp hóa dược đến năm 2020** đã được bắt đầu triển khai ở nước ta trong những năm gần đây, nhằm hướng tới tiếp cận công nghệ có khả năng triển khai sản xuất công nghiệp phù hợp với điều kiện trong nước, để đáp ứng yêu cầu đang tăng lên ở nước ta.

Những nghiên cứu công nghệ tổng hợp các hóa dược cho việc xử lý hội chứng phì đại tuyến tiền liệt đang được phát triển mạnh trên thế giới, nhằm hoàn thiện các thông số công nghệ, nâng cao hiệu quả sản xuất, hạ giá thành sản phẩm.

Trong chuyên khảo này, các tác giả giới thiệu tình hình phát triển các công trình nghiên cứu trên thế giới và ở nước ta, nhằm

góp phần định hướng cho việc lựa chọn sản phẩm và công nghệ thích hợp.

Trong chương đầu, giới thiệu sơ lược về tuyến tiền liệt và những rối loạn ở tuyến tiền liệt. Trong 2 chương tiếp theo, giới thiệu những thông tin về các kết quả nghiên cứu đối với những hợp chất có hiệu quả ức chế enzym α -reductase và những hợp chất có tác dụng phong bế thụ thể adrenergic.

Hợp chất alfuzosin hydrochloride đã được lựa chọn là nội dung nghiên cứu đầu tiên theo hướng này của Chương trình Hóa dược trong thời gian 2009 – 2012. Chuyên khảo này giành một chương để giới thiệu chi tiết hơn về hợp chất alfuzosin và những kết quả nghiên cứu đã thu được có triển vọng phát triển ở quy mô lớn hơn có tính khả thi trong điều kiện nước ta hiện nay.

Chuyên khảo này có thể là tài liệu tham khảo hữu ích cho những nhà khoa học công nghệ quan tâm đến hóa dược, các nhà quản lý sản xuất và chỉ đạo phát triển hóa dược hiện nay.

Các tác giả chân thành cảm ơn các nhà khoa học tại Trung tâm Hóa dược thuộc Viện Hóa học Công nghiệp Việt Nam đã có những đóng góp tích cực trong quá trình hoàn thành chuyên khảo này.

Các tác giả cũng nhiệt thành tiếp nhận và trân trọng cảm ơn những ý kiến quý báu của các bạn đồng nghiệp xa gần cho việc hoàn thiện chuyên khảo này, nhằm đóng góp tốt hơn cho sự phát triển hóa dược của nước ta.

CÁC TÁC GIẢ

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
LỜI NÓI ĐẦU	3

Chương 1

TUYẾN TIỀN LIỆT VÀ NHỮNG RỐI LOẠN Ở TUYẾN TIỀN LIỆT

1.1. CẤU TRÚC VÀ NGUYÊN NHÂN DẪN ĐẾN NHỮNG RỐI LOẠN Ở TUYẾN TIỀN LIỆT	7
1.2. NHỮNG THUỐC HÓA DƯỢC XỬ LÝ PHI ĐẠI TUYẾN TIỀN LIỆT LẠNH TÍNH	19
TÀI LIỆU THAM KHẢO	25

Chương 2

NHỮNG HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ ENZYM 5 α -REDUCTASE

2.1. THÔNG TIN CHUNG	27
2.2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP	32
TÀI LIỆU THAM KHẢO	65

Chương 3

NHỮNG HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG PHONG BẾ THỤ THỂ ALPHA-ADRENERGIC

3.1. THÔNG TIN CHUNG	69
3.2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP	74
TÀI LIỆU THAM KHẢO	137

Chương 4

PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE

4.1. CÁC HƯỚNG TỔNG HỢP ALFUZOSIN	143
4.2. TỔNG HỢP ALFUZOSIN THEO HƯỚNG SỬ DỤNG HỢP CHẤT 3-METHYLAMINOPROPIONITRIL	145

4.3. TỔNG HỢP ALFUZOSIN THEO HƯỚNG SỬ DỤNG HỢP CHẤT N-METHYL-PROPYL-1,3-DIAMIN	157
4.4. NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE NHẪM ĐẠT TỚI CÔNG NGHỆ CÓ KHẢ NĂNG TRIỂN KHAI TRONG ĐIỀU KIỆN NƯỚC TA HIỆN NAY	172
TÀI LIỆU THAM KHẢO	222

PHỤ LỤC

<i>Phụ lục 1.</i> Phổ $^1\text{H-NMR}$ của methyl este	227
<i>Phụ lục 2.</i> Phổ $^{13}\text{C-NMR}$ của methyl este	228
<i>Phụ lục 3.</i> Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^1\text{H-NMR}$ của tetrahydro-N-(N-methylamin)propyl-furan-2-carboxamide	229
<i>Phụ lục 4.</i> Phổ cộng hưởng từ hạt nhân $^{13}\text{C-NMR}$ của tetrahydro-N-(N-30methylamin)propyl-furan-2-carboxamide	230
<i>Phụ lục 5.</i> Phổ $^1\text{H-NMR}$ của alfuzosin hydrochloride	231

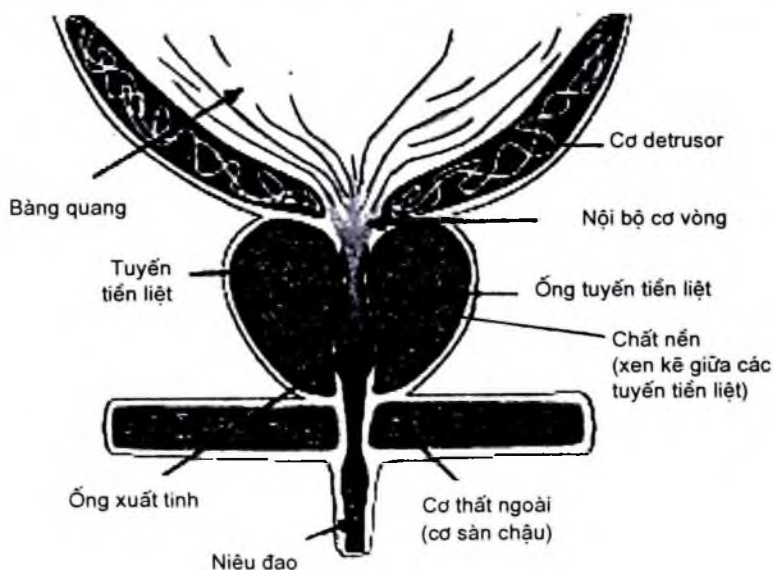
Chương 1

TUYẾN TIỀN LIỆT

VÀ NHỮNG RỐI LOẠN Ở TUYẾN TIỀN LIỆT

1.1. CẤU TRÚC VÀ NGUYÊN NHÂN DẪN ĐẾN NHỮNG RỐI LOẠN Ở TUYẾN TIỀN LIỆT

Tuyến tiền liệt chỉ có ở nam giới, nằm ở bụng dưới chung quanh phần đáy (cổ) bàng quang [1]. Tuyến tiền liệt nằm sau xương mu và trước trực tràng, ngay dưới bàng quang, nơi lưu giữ nước tiểu, có thể nhận biết được qua kiểm tra trực tràng. Tuyến tiền liệt bao quanh niệu đạo, qua niệu đạo, nước tiểu thoát ra ngoài. Có thể hình dung vị trí của tuyến tiền liệt như trong hình 1.1.



Hình 1.1. Vị trí của tuyến tiền liệt

Cơ búi niệu (detrusor) là một cơ thúc đẩy sự bài tiết ở bàng quang, để thúc đẩy nước tiểu thoát ra ngoài qua niệu đạo.

Biểu mô kích thích bài tiết chủ yếu xếp thành gần như những tầng (pseudostratified), bao gồm các tế bào hình cột cao và các tế bào cơ bản được hỗ trợ bởi một chất nền dạng sợi đàn hồi (fibroelastic) có chứa các bó cơ trơn định hướng ngẫu nhiên. Biểu mô là biến số lớn và có mặt cả biểu mô hình khối hoặc hình vảy, với biểu mô chuyển tiếp ở các vùng ngoại biên của các ống dẫn dài hơn. Trong phạm vi tuyến tiền liệt, niệu đạo từ bàng quang được gọi là niệu đạo tuyến tiền liệt và kết hợp với hai ống dẫn xuất tinh. Tuyến tiền liệt được bọc trong các cơ của đáy khung xương chậu, co lại trong quá trình xuất tinh.

Tuyến tiền liệt có hình dạng và kích thước giống như quả hồ đào hay hạt dẻ. Tuyến tiền liệt được tạo nên từ các cơ trơn và mô đàn hồi, cùng các ống dẫn và tuyến nhỏ li ti. Tuyến tiền liệt được bao bọc bằng một màng mỏng, được gọi là nang. Một phần tuyến tiền liệt của niệu đạo phát triển từ phần xương chậu (giữa) của xoang niệu sinh dục (nguồn gốc nội bì). Nội bì xuất hiện từ phần tuyến tiền liệt của niệu đạo và phát triển xung quanh mô giữa (mesenchyme). Biểu mô của tuyến tiền liệt khác biệt với những tế bào nội bì, và mesenchyme liên kết phân biệt thành chất nền dày đặc và các cơ trơn của tuyến tiền liệt. Các tuyến tiền liệt đại diện cho các thành, vách được sửa đổi của phần gần niệu đạo nam và nảy sinh vào tuần thứ 9 của cuộc sống phôi thai trong sự phát triển của hệ thống sinh sản. Hệ thống mesenchyme và ống niệu đạo phát triển thành tuyến tiền liệt ở người trưởng thành, một cơ quan tổng hợp một số thành phần tuyến và phi tuyến chặt chẽ hợp nhất trong một bao vỏ chung. Tuyến tiền liệt nằm ở phía dưới bàng quang và bao quanh phần đầu của niệu đạo (ống dẫn nước tiểu từ bàng quang xuống). Vì nằm chung quanh niệu đạo, nên khi tuyến tiền liệt phì đại lớn lên gây ra chèn ép niệu đạo, làm cho niệu đạo hẹp lại và gây khó khăn cho