

Nghiên cứu tổng hợp (S)-(+)-2-chlorophenyl glycine methyl ester từ 2-chlorobenzaldehyde

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

Viện Dược liệu

*E-mail: nguyenvantai1111@gmail.com

Summary

(S)-(+)-2-chlorophenyl glycine methyl ester was synthesized from 2-chlorobenzaldehyde from commercial 2-chlorobenzaldehyde in four steps for use as an important material in the synthesis of clopidogrel bisulfate (an antiplatelet agent of the thienopyridine class, with inhibitory activity on blood clotting in coronary arterial, peripheral vascular, cerebrovascular diseases, and prevent myocardial infarction). The established synthesis showed simple and applicable to large scale production.

Keywords: Clopidogrel bisulfate, thienopyridin, (S)-(+)-2-chlorophenyl glycine methyl ester, 2-chlorobenzaldehyde.

Đặt vấn đề

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), bệnh tim mạch là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới, theo ước tính cứ hai giây có một người chết vì bệnh tim mạch, cứ năm giây có một trường hợp bị nhồi máu cơ tim, sáu giây có một trường hợp đột quỵ. Mỗi năm bệnh tim mạch gây tử vong khoảng 17,5 triệu người và dự đoán sẽ có khoảng 25 triệu người tử vong vào năm 2020, trong đó 7,6 triệu người chết vì bệnh tim mạch vành, 5,7 triệu người chết là do bị đột quỵ, đáng chú ý có tới 80% số nạn nhân tử vong xảy ra ở các nước có thu nhập thấp. Tại Việt Nam, theo thống kê của Bệnh viện Tim TP. Hồ Chí Minh từ năm 2006-2010 số người bị bệnh tim mạch càng tăng và nam giới nhiều hơn nữ giới. Đã có rất nhiều loại thuốc được sử dụng để điều trị các bệnh tim mạch trên thế giới, trong đó có clopidogrelbisulfat được sử dụng để điều trị bệnh nhân bị xơ huyết khối động mạch vành cấp, lần đầu tiên được phân phối bởi Công ty Dược Bristol-Myers Squibb, với tên thương mại là Plavix.

Đã có rất nhiều tác giả nghiên cứu tổng hợp hoạt chất này trên thế giới [1-9], hầu hết các quy trình thực hiện đều tiến hành theo con đường tổng hợp chất trung gian (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester, là nguyên liệu quan trọng trong quy trình tổng hợp clopidogrel bisulfat từ 2-chlorobenzaldehyd. Tại Việt Nam

còn phải nhập nguyên liệu này từ nước ngoài, do đó giá thành còn khá cao. Trong nước cho tới nay chưa có một nghiên cứu nào về tổng hợp hoạt chất này làm nguyên liệu cho quy trình tổng hợp clopidogrel bisulfat. Do đó, để hoàn thiện quy trình tổng hợp clopidogrel bisulfat tiến tới thực hiện sản xuất ở quy mô lớn, nhóm tác giả đã nghiên cứu tổng hợp hoạt chất (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester làm nguyên liệu cho quá trình tổng hợp clopidogrel bisulfat.

Bài báo là kết quả nghiên cứu tổng hợp [S]-(+)-2-chlorophenyl glycine methyl ester từ 2-chlorobenzaldehyd với một số cải tiến phù hợp điều kiện phòng thí nghiệm ở Việt Nam.

Đối tượng, dụng cụ và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

(S)-(+)-2-Chlorophenylglycine methyl ester ở điều kiện thường tồn tại dưới dạng dầu màu trắng, có công thức phân tử là $C_9H_9ClNO_2$, khối lượng phân tử là 199,04 g/mol, có công thức cấu tạo như hình 1 sau:

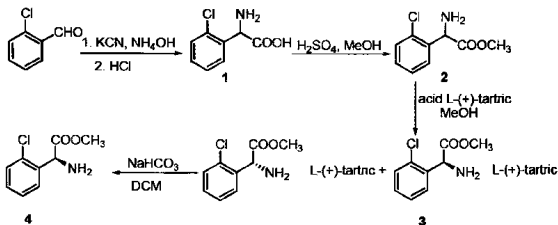


Hình 1: Công thức cấu tạo của (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Hóa chất và thiết bị nghiên cứu

Dung môi và hóa chất được cung cấp bởi các hãng Merck, Fisher, AK Scientific hoặc Trung Quốc, được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm. Sắc ký lớp mỏng được tiến hành trên bản mỏng silica gel GF₂₅₄ (Merck, 40-63 μ m). Điểm chảy được đo trên máy Stuart SMP3. Phổ cộng hưởng từ ¹H-NMR và ¹³C-NMR được đo trên máy Bruker AV500. Phổ hồng ngoại IR được đo trên máy quang phổ hồng ngoại Impact 410



Sơ đồ 1: Sơ đồ tổng hợp hợp chất (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester

Theo sơ đồ này giai đoạn đầu tiên của quy trình là thực hiện phản ứng tổng hợp acid amin theo phương pháp của Strecker, giữa 2-chlorobenzaldehyd và KCN, NH₃ tạo ra sản phẩm DL-2-chlorophenylglycine, giai đoạn hai là thực hiện phản ứng ester hóa acid amin thu được ở trên bằng cách sử dụng tác nhân ester hóa là MeOH/H₂SO₄. Tiếp theo là thực hiện phản ứng tách đồng phân (+)-2-chlorophenylglycine methyl ester bằng cách sử dụng acid L-(+)-tartaric trong dung môi MeOH, thực hiện phản ứng kiểm hóa sản phẩm (+)-2-chlorophenylglycine methyl ester L-tartaric để thu được (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester mong muốn.

Thực nghiệm và kết quả

Tổng hợp DL-2-chlorophenylglycine (1)

Trong bình cầu đáy tròn hai cổ 100 ml, KCN (1,56 g; 24 mmol) và NH₄Cl (1,60 g; 30 mmol) được cho vào, tiếp tục thêm vào đó 40 ml dung dịch NH₄OH 25%, khuấy đều hỗn hợp ở nhiệt độ phòng, thêm vào đó 2-chlorobenzaldehyd (2,25 ml; 20 mmol) và 40 ml dung môi MeOH. Hỗn hợp

Nicolet. Phổ khối lượng ESI-MS được đo trên máy AutoSpec Premier, phân tích định lượng được đo trên máy HPLC Shimadzu 20A. Các thí nghiệm được tiến hành tại Phòng thí nghiệm của Viện Dược liệu.

Phương pháp nghiên cứu

Theo các tài liệu mà chúng tôi tham khảo [1-5], thì quy trình tổng hợp (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester có thể thực hiện theo sơ đồ 1 sau:

phản ứng được đun hồi lưu trong thời gian 1,5 giờ. Sản phẩm được chiết với ethylacetat, pha hữu cơ được làm khan bằng Na₂SO₄, cô cạn dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm trung gian ở dạng dầu. Hòa tan dầu này bằng 40 ml HCl 6 N, và tiếp tục đun hồi lưu trong thời gian 8 giờ. Sản phẩm được chiết với dung môi DCM, và làm khan bằng Na₂SO₄, cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Hòa tan sản phẩm thô trong 10 ml H₂O, trung hòa bằng dung dịch NH₄OH 25% đến pH = 7, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ thu được kết tủa trắng, lọc hết chân không thu được 1,56 g sản phẩm dưới dạng tinh thể trắng. Hiệu suất 80,7%.

IR (cm⁻¹, KBr), ν = 3448 (OH); 1632 (C=O); 1575; 1532 (C=C); 750 (CH)

ESI-MS; [M+H]⁺ = 186,34, M = 185,34

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 5,09 (1H; s, H-7); 7,34 (3H; m, H-4, 5, 6); 7,44 (1H; q, J = 1,5; 6 Hz, H-3)

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 55,6 (C-7); 128,1 (C-6); 130,3 (C-5); 131,3 (C-4); 130,8 (C-3); 131,7 (C-1); 133,8 (C-2); 172,4 (C=O).

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Tổng hợp (±)-2-chlorophenylglycine methyl ester (2)

Cho vào bình cầu đáy tròn hai cổ dung tích 1 L DL-2-chlorophenylglycine (10 g; 53,7 mmol), thêm tiếp vào đó 400 ml MeOH và Na_2SO_4 (4,6 g; 32,2 mmol), nhỏ từ từ H_2SO_4 đặc (11,2 ml; 214,8 mmol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp được đun hồi lưu trong thời gian 24 giờ, kết thúc phản ứng trung hòa bằng dung dịch NH_4OH 25% đến pH = 8. Sản phẩm được chiết với dung môi DCM, pha hữu cơ được làm khan bằng Na_2SO_4 , cô cạn dung môi dưới áp suất giảm thu được 9,53 g sản phẩm ở dạng dầu. Hiệu suất 89,1%.

IR (KBr, cm^{-1}), ν = 3383 (NH_2); 2951 (CH_3); 1738 (C=O); 1593; 1478; 1440 (C=C); 758 ($=\text{CH}$).

ESI-MS: $[\text{M}+23]^+$ = 223,99.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 3,702 (3H, s, CH_3); 5,1 (1H; s, H-7); 7,35 (3H, m, H-4, 5, 6); 7,37 (1H, m, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 52,4 (C-CH_3); 55,9 (C-7); 127,2 (C-5); 128,4 (C-6); 129,1 (C-4); 129,8 (C-3); 133,2 (C-1); 138,0 (C-2); 173,7 (C=O).

Tổng hợp (+)-2-chlorophenylglycine methyl ester L-tartrate từ hỗn hợp racemic (3)

Trong bình cầu đáy tròn hai cổ 2 L, (±)-2-chlorophenylglycine methyl ester (150 g; 746 mmol) được hòa tan bằng 1,5 L MeOH, thêm vào hỗn hợp phản ứng acid (L)- (+) tartaric (112,78 g; 785 mmol), làm lạnh hỗn hợp về 3-4°C trong thời gian 2,5 giờ. Thu được kết tủa màu trắng, lọc hút chân không thu được sản phẩm thô, sản phẩm thô được kết tinh lại trong MeOH thu được 84,05 g muối (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester (L)-tartrate tinh thể màu trắng, hiệu suất 32%, độ tinh khiết quang học 99,2% (tinh theo diện tích HPLC).

IR (KBr, cm^{-1}), ν = 3484 (OH), 3088 ($=\text{CH}$), 2934 (CH_3), 1756 (C=O este); 1668 (C=O acid), 1524, 1441 (C=C), 1070 (C-O-C).

ESI-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 202,27.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O), δ (ppm) = 3,77 (3H, s, CH_3); 4,44 (2H, s, H-8, 9); 5,6 (1H, s, H-7); 7,4 (2H, m, H-4, 5); 7,45 (1H, td, J = 6,75; 8 Hz); 7,5 (1H, d, J = 8 Hz).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, D_2O), δ (ppm) = 54,1 (CH_3); 54,2 (C-7); 72,9 (C-1',2'); 128,4 (C-4); 129,0 (C-1); 130,4 (C-5); 130,7 (C-6); 132,3 (C-

3); 133,7 (C-2); 169,2 (COCH_3); 176,4 (2x C=O).

Tổng hợp (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester từ (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methylester L-tartrate (4)

Trong bình cầu đáy tròn 1 L, có que khuấy từ và sinh hàn, (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester (L)-tartrate (50 g; 143 mmol) được hòa tan hoàn toàn trong 250 ml H_2O ở nhiệt độ phòng, tiếp tục thêm vào đó 250 ml DCM. Hỗn hợp được làm lạnh về nhiệt độ 3-5°C, dung dịch NaHCO_3 5% được thêm vào đến khi hỗn hợp phản ứng đạt pH = 7,5-8. Kết thúc phản ứng chiết sản phẩm với dung môi DCM, làm khan pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , cô cạn dung môi dưới áp suất giảm thu được 26,5 g sản phẩm (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester ở dạng dầu màu trắng, hiệu suất 92,7%.

IR (KBr, cm^{-1}), ν = 3382 (NH_2), 3062 ($=\text{CH}$), 2963 (CH_3), 1736 (C=O), 1584, 1474, 1438 (C=C), 1042 (C-O-C).

ESI-MS: $[\text{M}+23]^+$ = 223,99.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 2,05 (2H, s, NH_2); 3,65 (3H, s, CH_3); 4,97 (1H, s, H-7); 7,2 (2 H, m, H-4,5,6); 7,34 (1H, d, J = 7,5, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 51,9 (C-CH_3), 55,5 (C-7); 126,9 (C-4); 128,1 (C-5); 128,7 (C-6); 129,8 (C-3); 132,8 (C-1); 137,8 (C-2); 173,4 (C=O).

Các giá trị phổ thu được của sản phẩm phù hợp với các tài liệu tham khảo được.

Bàn luận

Theo sơ đồ 1, nhóm tác giả đã tổng hợp (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester bằng việc đi từ nguyên liệu đầu là 2-chlorobenzaldehyd, thực hiện phản ứng tổng hợp acid amin theo phương pháp của Strecker, đầu tiên là quá trình proton hóa nhóm C=O của 2-chlorobenzaldehyd bằng việc sử dụng NH_4Cl là tác nhân acid hóa, cung cấp proton thúc đẩy cho phản ứng cộng nucleophil xảy ra dễ dàng hơn, tiếp theo là quá trình cộng nucleophil của đôi electron không phân chia trên nguyên tử nitơ của nhóm NH_3 để tạo thành sản phẩm trung gian là hợp chất trung gian imin, nhóm CN tiếp tục tấn công vào nguyên tử carbonimin. Tiến hành phản ứng đun hồi lưu sau 6 giờ sau khi thêm dung dịch HCl 6 N để thủy phân liên kết -CN của hợp chất trung gian, tạo thành sản phẩm cuối cùng là acid amin.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Giai đoạn hai là thực hiện phản ứng ester hóa nhóm acid vừa được tạo thành bằng cách sử dụng dung môi MeOH, điều đặc biệt ở đây MeOH vừa được sử dụng để hòa tan chất đầu đồng thời cũng là tác nhân tham gia phản ứng ester hóa, sử dụng xúc tác là H_2SO_4 đặc để thúc đẩy cho phản ứng ester hóa xảy ra nhanh hơn. Mặt khác trong quá trình phản ứng có sinh ra H_2O , để làm tăng hiệu suất phản ứng đồng thời làm chuyển dịch cân bằng sang bên tạo thành sản phẩm, chúng tôi đã sử dụng tác nhân hút H_2O khá mạnh và phổ biến là Na_2SO_4 đã được làm khan trước khi tiến hành phản ứng. Đây cũng là một cải tiến mới của nhóm nghiên cứu trong quá trình thực hiện để nâng cao hiệu suất phản ứng. Hiệu suất phản ứng sau 24 giờ đun hồi lưu thu được sản phẩm hỗn hợp racemic ($\pm$)-2-chlorophenylglycine methyl ester 89,2%, tính theo DL-2-chlorophenylglycine.

Tiếp theo là giai đoạn tách đồng phân bằng cách sử dụng một acid yếu vì sản phẩm trung gian là hỗn hợp ester racemic của acid amin, do đó cần sử dụng một acid để có thể tạo muối kết tinh với một trong hai đồng phân, để thu được sản phẩm có độ tinh khiết quang học như ý muốn, bằng cách dựa vào độ tan khác nhau của chúng khi tạo muối với L-tartrate trong dung môi MeOH. Kết quả thu được đối với đồng phân (+)-2-chlorophenylglycine methyl ester L-tartrate cho kết tủa trong dung môi MeOH ở 0 - 5°C, còn đối với đồng phân (-)-2-chlorophenylglycine methyl ester L-tartrate tan trong dung môi MeOH ở 0 - 5°C. Sản phẩm thu được có hiệu suất 32%, độ tinh khiết quang học 99,2% (tính theo diện tích pic HPLC). Phản ứng thu được có hiệu suất còn khá thấp, để hạn chế điều này chúng tôi đã thu hồi phần dịch lọc và tiếp tục racemic hóa đồng phân không mong muốn (-)-2-chlorophenylglycine methyl ester L-tartrate bằng cách đun hồi lưu trong MeOH và thu được sản phẩm (+)-2-chlorophenylglycine methyl ester L-tartrate, có độ tinh khiết quang học đạt tương tự như ở trên.

Giai đoạn cuối cùng của quá trình tổng hợp là thực hiện phản ứng trung hòa (+)-2-chlorophenylglycine methyl ester L-tartrate thu được ở trên bằng cách sử dụng dung dịch base có nồng độ thấp trong dung môi DCM. Do sản phẩm tạo thành (+)-2-chlorophenylglycine methyl ester khá nhạy cảm với nhiệt độ, dung môi và tác nhân kiềm hóa tham gia phản ứng, để khảo sát sự ảnh hưởng của tác nhân kiềm hóa đến hiệu suất của

phản ứng và độ tinh khiết quang học của sản phẩm tạo thành, chúng tôi đã sử dụng các dung dịch base khác nhau là $NaHCO_3$ 5%, Na_2CO_3 5%, và dung dịch NH_4OH 25%. Kết quả thu được rất khả quan, với dung dịch $NaHCO_3$ 5% cho hiệu suất khá cao là 92,7%, đồng thời độ tinh khiết quang học đạt trên 99% (tính theo diện tích pic HPLC), với hai dung dịch base còn lại thì hiệu suất phản ứng thu được cao hơn không đáng kể, lần lượt là 94,5% và 94,2 %. Tuy nhiên sản phẩm thu được có độ tinh khiết quang học không cao chỉ đạt dưới 90%, do đó chúng tôi không lựa chọn hai dung dịch này để thực hiện phản ứng kiềm hóa sản phẩm trên. Ở đây có thể do thấy liên kết tạo muối trong phân tử (+)-2-chlorophenylglycine methyl ester L-tartrate là liên kết yếu, do đó dễ thủy phân tạo base tự do thì chỉ cần một base yếu có nồng độ thấp cũng có thể chuyển sang dạng base tự do, hai dung dịch Na_2CO_3 5% và NH_4OH 25% có tính base mạnh hơn $NaHCO_3$ 5% do đó quá trình kiềm hóa xảy ra nhanh hơn, có thể sản phẩm đã bị racemic hóa sinh ra sản phẩm (-)-2-chlorophenylglycine methyl ester làm ảnh hưởng đến hiệu suất và cũng như độ tinh khiết quang học của sản phẩm tạo thành. Thêm vào đó quá trình nhỏ giọt dung dịch base vào hỗn hợp phản ứng cũng là nguyên nhân ảnh hưởng đến độ tinh khiết quang học của sản phẩm, tại điểm nhỏ giọt và hỗn hợp dung dịch phản ứng, có thể tạo ra sự racemic nếu dung dịch base khi nhỏ giọt xuống có nhiệt độ cao. Do đó để hạn chế điều này chúng tôi đã làm lạnh dung dịch base trước khi nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng.

Cấu trúc các chất trung gian được khẳng định dựa vào việc phân tích các phổ IR, ESI-MS, 1H -NMR và ^{13}C -NMR. Sản phẩm cuối cùng cũng được khẳng định dựa trên các phương pháp hóa lý và đối chiếu với các dữ liệu đã công bố và dựa vào phương pháp HPLC tính diện tích pic để đánh giá độ tinh khiết quang học của các sản phẩm khi cần thiết.

Kết luận

Như vậy từ nguyên liệu đầu là 2-chlorobenzaldehyde nhóm tác giả đã tổng hợp thành công (S)-(+)-2-chlorophenylglycine methyl ester thông qua 4 giai đoạn với hiệu suất khá, quy trình tổng hợp đơn giản, dễ dàng thực hiện ở quy mô lớn phù hợp với điều kiện ở Việt Nam. Đây là nguyên liệu quan trọng trong quá trình tổng hợp clopidogrel bisulfate để có thể làm nguyên liệu hóa dược sau này.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Lời cảm ơn: Công trình nghiên cứu này được sự tài trợ kinh phí thuộc Chương trình hóa dược của Bộ Công Thương.

Tài liệu tham khảo

1. Bertrand Castro, Jean-Robert Dormoy, Aldo Previero (2000), "Method for preparing 2-phenyl ethylamine derivatives", US6080875A.
2. Georgia D. C. Machado, Marlito Gomes Jr., O.A.C. Antunes, Enrique G. Oestreicher (2005), "Enzymic resolution of dl-phenylglycine", *Process*

Biochemistry, 40 (10), pp. 3186-3189.

3. Krishna Maheshwan, Rayaprolu Sarma, Shreerang Joshi, Anup Barde, Rajiv Sutar, Prasad Ranade (2002), "Racemization of optically active 2-substituted phenyl glycine esters" US 20040073057A1.

4. Robert E. Steiger (1995), DL- α -aminophenylacetic acid, *Organic Synthesis Coll*, Vol 3, pp 84.

5. Sunil Sadanand Nadkarni, Hasmukh Mathurbhai Patel (2004), "Process for preparation of clopidogrel, its salts and pharmaceutical compositions", WO2004074215A1.

(Ngày nhận bài: 12/02/2015 - Ngày duyệt đăng: 02/11/2015)

Nghiên cứu tổng hợp ... (Tiếp theo trang 40)

Qua khảo sát cụ thể một số phương pháp chúng tôi thấy, trong tất cả các phương pháp đã khảo sát thì phương pháp của J. W. Clithrow và cộng sự^[4,5] đã công bố về tổng hợp ranitidin đi từ alcol furfurylic là phương pháp đơn giản, dễ thực hiện hơn cả. Áp dụng phương pháp tổng hợp ranitidin đi từ alcol furfurylic của J. W. Clithrow và cộng sự chúng tôi đã nghiên cứu khảo sát, cải tiến các điều kiện phản ứng và xây dựng thành công quy trình tổng hợp ranitidin hydroclorid như sau:

+ Đã sử dụng nguyên liệu đầu cho phản ứng là furfural có thể dễ dàng điều chế từ các nguồn nguyên liệu dư phẩm sau thu hoạch sẵn có tại Việt Nam^[2]. Từ furfural tiến hành điều chế alcol furfurylic bằng phản ứng khử hóa với NaBH₄.

+ Đã tiến hành cải tiến điều kiện phản ứng aminomethyl hóa điều chế chất 3 ở điều kiện áp suất thường với hiệu suất khá cao mà không cần thực hiện phản ứng ở áp lực giảm như tài liệu^[4,5].

+ Đã cải tiến quá trình xử lý hỗn hợp phản ứng điều chế chất 4 (như đã trình bày trong phần thực nghiệm) mà không sử dụng một lượng lớn dung môi ether ethylic để chiết sản phẩm rồi cất loại ether ethylic như tài liệu^[4,5]. Vì khi sản xuất quy mô lớn việc sử dụng một số lượng dung môi ether ethylic lớn có nhiều rủi ro về an toàn cháy nổ.

+ Đã thực hiện phản ứng tổng hợp ranitidin từ chất 4 và điều chế ranitidin hydroclorid thực hiện theo tài liệu^[7,8].

Về khẳng định cấu trúc của các chất tổng hợp được

Kết quả phân tích phổ IR, MS, ¹H-NMR và

¹³C-NMR cho phép xác định cấu trúc của các chất trung gian và sản phẩm ranitidin hydroclorid tổng hợp được có cấu trúc đúng như dự kiến.

Kết luận

Đã nghiên cứu khảo sát, cải tiến, xây dựng được quy trình tổng hợp ranitidin hydroclorid và ứng dụng quy trình đã xây dựng được triển khai tổng hợp được ranitidin hydroclorid phù hợp với điều kiện thực nghiệm tại Việt Nam từ nguồn nguyên liệu furfuran.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2009), *Dược thư Quốc gia*, trang 2859 - 2867.
2. Bộ Y tế (2013), *Danh mục Thuốc tân dược thiết yếu lần thứ VII*, trang 18.
3. Trần Công Khanh và cộng sự (1995), Báo cáo tổng kết đề tài NCKH cấp Bộ KC06-16 "Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất furfural đạt hiệu quả kinh tế khả thi", Trường Đại học Bách Khoa Hà Nội
4. Clithrow J. W. (1978), U. S. patent 4.399.293
5. Clithrow J. W., D. E. Bays. (1978), U. S. patent 4.399.294.
6. Eloi R., Martin G. H. (1927) "Process for the manufacture of furfuryl alcohol and methylfuran", U.S. patent 1739919.
7. Mascal M., Dutta S. (2011), "Synthesis of ranitidin (Zantac) from cellulose-derived 5- (chloromethyl) furfural", *Green Chem.*, pp. 1-8.
8. Vardanyan R., Hruby V. (2006), *Synthesis of Essential Drugs*, Elsevier, pp. 232.
9. Strom R. M. (1997), "Processes for preparing ranitidin" U.S. patent US5672724, issued Sep 30, 1997.

(Ngày nhận bài: 30/09/2015 - Ngày duyệt đăng: 02/11/2015)