



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

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

(11)



1-0030194

(51)⁷ C07D 471/04; C07D 401/04; C07D
209/48; C07D 211/88

(13) B

(21) 1-2019-04464

(22) 14/08/2019

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/09/2019 378A

(73) Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng sản xuất thuốc, Học viện Quân y (VN)
158A, đường Phùng Hưng, phường Phúc La, quận Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN); Vũ Bình Dương (VN); Hồ Bá Ngọc Minh (VN).

(54) PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP HOẠT CHẤT THALIDOMID

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế thalidomid (1) cải tiến, đơn giản, nguyên liệu dễ kiếm, hiệu suất cao để có thể triển khai trong sản xuất.

Cụ thể, phương pháp theo sáng chế được thực hiện trong hai hoặc ba bước: bước một là cho N-etoxycarbonylphthalimit (2) tác dụng với mononatri L-glutamic monohydrat (3 - bột ngọt Ajinomoto) trong dung môi là nước với sự có mặt của bazơ yếu như natri cacbonat hoặc kali cacbonat, ở nhiệt độ từ 20-35°C để được axit N-phthaloyl-L-glutamic (4), bước tiếp theo là chuyển hóa hợp chất mới tạo thành này thành anhydrit N-phthaloyl-DL-glutamic (5), sau đó amit hóa đóng vòng hợp chất 4 hoặc 5 thành thalidomid (1) bằng cách cho hợp chất 4 hoặc 5 phản ứng với ure hoặc thioure trong diethyl axetylamit hoặc diphenyl ete ở nhiệt độ từ 163°C đến 185°C.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp mới, hiệu quả để tổng hợp hoạt chất làm thuốc điều trị ung thư thalidomid đi từ *N*-etoxycacbonylphthalimit và mononatri L-glutamat monohydrat.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thalidomid (1) có tên hóa học là 2-(4,6-dioxo-3-piperidiny)-1H-isoindole-1,3(2H)-dion, là một hoạt chất làm thuốc đa tác dụng: nguyên là một thuốc an thần gây ngủ được sử dụng rất rộng rãi vào những năm 1957 đến 1961 ở nhiều nước trên thế giới do hiệu quả cao và độc tính thấp hơn các thuốc an thần gây ngủ lúc bấy giờ. Nhưng trong năm 1961 do phát hiện ra thuốc này là nguyên nhân trực tiếp gây ra các dị tật thai nhi mà bà mẹ sử dụng thalidomid trong thời kì mang thai, kể từ đó tất cả các biệt dược chứa thalidomid đều bị cấm sử dụng ở tất cả các nước.

Tuy nhiên, các nhà khoa học vẫn không ngừng nghiên cứu và khám phá những tác dụng mới cũng như độc tính của thalidomid và nhiều tác dụng mới của thalidomid đã được khám phá đưa vào trong điều trị như: điều trị các khối u ác tính, ung thư đa u tủy xương, viêm khớp dạng thấp, rối loạn miễn dịch do nhiễm HIV, bệnh ban nốt đỏ do phong (ENL), rối loạn thần kinh, ung thư gan giai đoạn sớm, giai đoạn vừa và tiến triển. Vì vậy, từ ngày 26/5/2006 FDA đã chính thức công nhận thalidomid là thuốc sử dụng trong điều trị ung thư đa u tủy xương với các biệt dược Thalomid, Domid, Myrin, Thalide...vv.

Có rất nhiều phương pháp tổng hợp thalidomid đã được công bố:

(1) Năm 1957, lần đầu tiên thalidomid được Chemie Grunenthal công bố (*patent GB 76882*) làm thuốc an thần gây ngủ; quá trình điều chế được mô tả là

nung nóng chảy đóng vòng anhydrit N-phtaloyl-glutamic với ure ở 170-180 °C, hiệu suất của quy trình đạt khoảng 40%.

(2) Năm 1997, G.W. Muller công bố sáng chế (*US 5,605,914*) tổng hợp thalidomid bằng cách cho N-cacboxyphtalimit phản ứng với L-glutamin với sự có mặt của Na_2CO_3 trong nước, sản phẩm N-phtaloyl L-glutamin được chuyển hóa thành thalidomid bằng cách cho phản ứng với cacbonyldiimitazol và 4-dimethylpyridin trong tetrahydrofuran hồi lưu 16 giờ, hiệu suất tổng gộp đạt 53%.

(3) Năm 2001, Julio A. Seijas và CS thực hiện phản ứng tổng hợp thalidomid đi từ axit N-phtaloyl L-glutamic và ure trong lò vi sóng gia đình, công suất 1000W, trong 15 phút, tách lấy sản phẩm bằng sắc ký cột, hiệu suất 85% (*Julio A. Seijas et al.: Synthesis, 2001, 999*).

(4) Năm 2003, patent Trung quốc (*CN 1,405,166*) công bố phương pháp điều chế thalidomid bằng cách cho anhydrit phtalic phản ứng với L-glutamin, sau đó N-phtaloyl L-glutamin nhận được cho xử lý với dioxan trong điều kiện ở nhiệt độ cao (200 °C) trong chân không, hiệu suất thu được 24%.

(5) Năm 2005, patent châu Âu (*EP 1,602,654*) cũng đã công bố về quy trình tổng hợp thalidomid với phương pháp được cho là ngắn gọn: tiến hành trong một nồi phản ứng bằng cách cho L-glutamin phtaloyl hóa với anhydrit phtalic hoặc N-cacboxyphtalimit để cho N-phtaloyl L-glutamin, tiếp đó cho hợp chất này trực tiếp được chuyển hóa thành thalidomid bằng cách sử dụng tác nhân ngưng tụ (cacbonyldiimitazol và thionyl clorua), hiệu suất thu được từ 41 - 71%.

(6) Năm 2005, Ravi Varala và Srinivas R. Adapa (*Organic Process Research & Development 2005, 9, 853-856*) thì thực hiện phản ứng đóng vòng tạo thalidomid từ dimetyl este của axit N-phtaloyl L-glutamic với Na/NH_3 lỏng.

(7) Năm 2005, Alpegiani Marco và công sự (*EP 162654 A1*) công bố sáng

chế về một loạt phương pháp tổng hợp thalidomid đi từ *L*-glutamin và các dẫn xuất phthaloyic, hiệu suất tổng gộp từ 41-72% ngay trong một bước.

(8) Năm 2007, Landmesser Thomas và cộng sự công bố bằng phát minh sáng chế về tổng hợp thalidomid (*EP 1810964 A1*) bằng cách cho anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic tác dụng với ure trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ 180-185°C, hiệu suất thu được 45-50%.

(9) Năm 2008, Casazza Fanchini và cộng sự công bố sáng chế (Mx 2006008774 A) về tổng hợp thalidomid bằng cách cho anhydrit phthalic ngưng tụ với *L*-glutamin ngay trong một bước, hiệu suất là 45%.

(10) Năm 2008, Ray, Purna Chandra và cộng sự đã công bố bằng sáng chế về tổng hợp thalidomid (WO 2008/035378 A2), theo đây thalidomid được tổng hợp từ anhydrit phthalic và *L*-glutamin trong hai bước: đầu tiên là qua hợp chất trung gian *N*-phthaloyl-*DL*-glutamin, sau đó đóng vòng hợp chất này bằng tác nhân ngưng tụ cacbonyldiimitazol và xúc tác 4-dimethylpyridin, hiệu suất tổng gộp là 65,5%.

(11) Năm 2010, Kamala Katsushi (*J. Labelled compound and Radiopharmaceuticals*) đã công bố về phương pháp tổng hợp thalidomid đi từ anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic và ammoniac trong một bước, hiệu suất tổng gộp là 68%.

(12) Năm 2010, Tanimori Shinji và cộng sự người Nhật Bản đã công bố sáng chế về tổng hợp thalidomid (JP 2010202544 A) đi từ phthalimit và cyclohexenil axetat trong 4 bước phản ứng với hiệu suất tổng gộp là 15,5% (65, 76, 73, 43%).

(13) Năm 2011, Satyannasayana, B. và CS đã công bố về phương pháp tổng hợp thalidomid (*Inter. J. ChemTech. Research*) đi từ anhydrit phthalic và *L*-glutamin đi qua anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamin và đóng vòng hợp chất này

với sự trợ giúp của pivaloyl clorit/triethylamin trong hai bước, hiệu suất tổng gộp là 61%.

(14) Năm 2011, You Siliu và CS công bố phương pháp tăng hập thalidomid (*Huaxue Yanjiu Yu Yingyong*.23(5),652-656, 2011) đi từ anhydrit phthalic và *L*-glutamin đi qua phthalimit, etoxycacbonyl-phthalimit, anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamin và đóng vòng hợp chất này với diimitazolyl keton, trong 4 bước phản ứng với hiệu suất tổng gộp là 54% (86, 92, 60, 95%).

(15) Năm 2011, Kaskow Belinda J. và CS công bố phương pháp tổng hợp thalidomid (*Med. Chem. Comm.* 2(11), 1073-1078 (2011) bằng cách cho anhydrit phthalic tác dụng với 2,6-dioxo-3-amino-pyridin trong sự có mặt của axit trifloro-axetic và triethylamin, hiệu suất là 66%.

(16) Năm 2013, Yin Xuezhi và cộng sự đã công bố sáng chế (CN 102863424 A) về tổng hợp thalidomid từ đôi nguyên liệu anhydrit phthalic và *L*-glutamic trong ba bước phản ứng qua các chất trung gian axit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic, anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic, cuối cùng đóng vòng hợp chất này với ammoniac ở nhiệt độ từ 110°C đến 250°C trong điều kiện áp suất cao, hiệu suất tổng gộp đạt khoảng 87%.

(17) Năm 2014, Chen Jianbin và cộng sự (*Organic & Biomolecular Chemistry*. 12(30), 5578-5561 (2014)) công bố phương pháp tổng hợp thalidomid đi từ 1,2-dibromo-benzen, 2,6-dioxo-3-amino-pyridin và cacbonmonoxit (CO) trong một bước phản ứng, với hiệu suất 87%.

(18) Năm 2014, Liu Shuanliang và cộng sự (*Organic Chemistry Frontiers*. 1(11), 1261-1265 (2014)) công bố phương pháp tổng hợp thalidomid đi từ 1,2-diiodo-benzen, 2,6-dioxo-3-amino-pyridin hydroclorit và cacbonmonoxit (CO) trong một bước phản ứng, với hiệu suất 81%.

(19) Năm 2015, Gore Vinayak và cộng sự công bố sáng chế về tổng hợp

thalidomid (*WO 2015075694*) đi từ axit phthalic và 2,6-dioxo-3-amino-pyridin hydroclorit với sự có mặt của diimitazolyl keton trong một bước phản ứng, hiệu suất tổng gộp khoảng 75%.

(20) Năm 2016, Bradner James và cộng sự công bố sáng chế về tổng hợp thalidomid (*WO 2016105518*) đi từ anhydrit phthalic và 2,6-dioxo-3-amino-pyridin hydroclorit trong axit axetic với sự có mặt của kali axetat trong một bước phản ứng, với hiệu suất đạt 87%.

(21) Năm 2016, Bradner James và cộng sự công bố 03 độc quyền sáng chế về tổng hợp thalidomid (*WO 2016105518*, *WO 2017024318*, *WO 2017024319*) đều đi từ anhydrit phthalic và 2,6-dioxo-3-amino-pyridin hydroclorit trong axit axetic với sự có mặt của kali axetat trong một bước phản ứng, với hiệu suất đều 87%.

(22) Năm 2017, Konakanchi Durga Prasad và cộng sự công bố sáng chế về tổng hợp thalidomid (*WO 2017081701*) cũng đi từ anhydrit phthalic và 2,6-dioxo-3-amino-pyridin hydroclorit trong axit axetic với sự có mặt của trietylamin, cũng trong một bước phản ứng, với hiệu suất 96%.

(23) Năm 2018, Phan Đình Châu, Vũ Bình Dương và Hồ Bá Ngọc Minh đã công bố sáng chế về tổng hợp thalidomid bằng phương pháp vi sóng (*VN 20092*) đi từ anhydrit phthalic và axit *L*-glutamic trong 2 bước qua chất trung gian axit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic, sau đó đóng vòng hợp chất này với các tác nhân “cung cấp ammoniac” để được thalidomid, hiệu suất tổng gộp cả quy trình đạt được là 69%.

Các phương pháp nêu trên bên cạnh những ưu điểm là tìm ra được những phương pháp mới để tổng hợp thalidomid thì mỗi phương pháp cũng còn có những nhược điểm nhất định. Các nhược điểm này có thể chia thành hai nhóm sau đây:

- Sử dụng các hóa chất đắt tiền, khó kiếm.

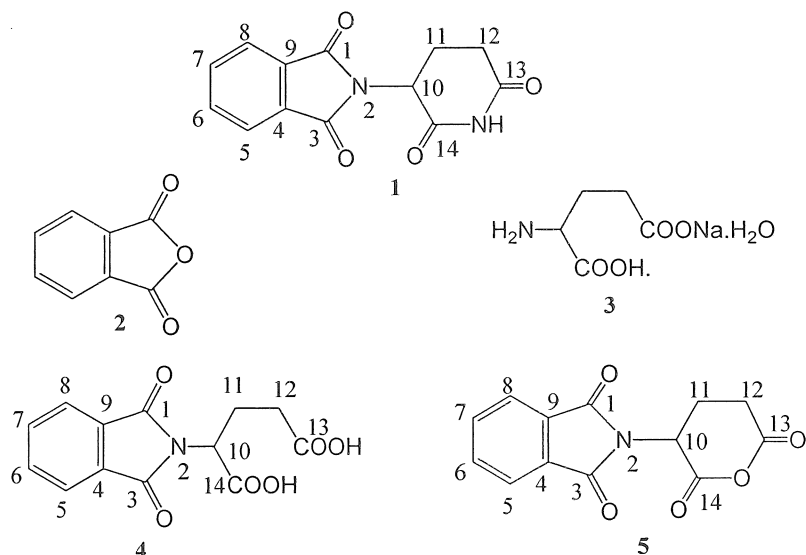
- Sử dụng kỹ thuật phức tạp, khó thao tác, khó thực thi, sản phẩm tạo ra có màu sẫm khó tinh chế do tiến hành phản ứng trên nhiệt độ nung chảy của hỗn hợp không dung môi, muốn có sản phẩm tinh khiết phải tinh chế bằng sắc ký cột.

Do các ưu nhược điểm nêu trên nên trong sản xuất vẫn có nhu cầu nghiên cứu và phát triển các phương pháp mới để điều chế thalidomid nhằm khắc phục, loại trừ được các nhược điểm như: phản ứng phải thực hiện ở nhiệt độ quá cao, áp suất lớn, thực hiện trong chân không, phải sử dụng các loại nguyên phụ liệu, xúc tác đắt tiền, không bền vững, khó kiếm trên thị trường, hoặc phải thực hiện phản ứng và xử lý tinh chế sản phẩm theo một quy trình nhiều bước, phức tạp, tốn kém (chạy sắc ký cột) hoặc thời gian phản ứng kéo dài của các phương pháp nêu trên, nghĩa là xây dựng được quy trình sản xuất thalidomid đơn giản, ổn định, an toàn, hiệu quả hơn (hiệu suất cao để có thể hạ giá thành).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để đạt được mục đích đã nêu trên, sáng chế đề ra các giải pháp tổng hợp hoạt chất thalidomid (là 2-(4,6-dioxo-3-piperidiny)-1H-isoindole-1,3(2H)-dion) mới, cải tiến, đơn giản, nguyên liệu dễ mua, hiệu suất cao để có thể triển khai trong sản xuất.

Theo đây giải pháp đưa ra là phương pháp tổng hợp thalidomid (1) đi từ *N*-etoxycarbonylphthalimit (2) và mononatri *L*-glutamat monohydrat (3) (thực chất chất 3 sử dụng là bột ngọt Ajinomoto - nguyên liệu gia vị thực phẩm) trong hai hoặc ba bước phản ứng qua các hợp chất trung gian axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4), anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (5), tiếp theo là cho hợp chất 4 hoặc 5 amit hóa và ngưng tụ đóng vòng với tác nhân cung cấp nguồn amoniac để được thalidomid.



Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình tổng hợp hoạt chất thalidomid theo sáng chế đưa ra gồm hai hoặc ba bước như sau:

- Bước thứ nhất là điều chế axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4), bao hàm phản ứng giữa *N*-etoxycarbonylphthalimit (2) và mononatri *L*-glutamat monohydrat (3) trong dung môi là nước với sự có mặt của bazơ yếu như natri cacbonat hoặc kali cacbonat, ở nhiệt độ từ 30°C đến 35°C. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4) là vừa kết hợp loại tạp chất tan trong nước, vừa điều chỉnh pH điểm đẳng điện, vừa hạ nhiệt độ để thu được axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4) có chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo.

- Bước thứ hai là điều chế anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (5) bằng cách cho hợp chất 4 đun sôi trong anhydrit axetic để được anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (5).

- Bước thứ ba là tổng hợp thalidomid (1): Giai đoạn này cũng có thể đi từ hợp chất 4 hoặc từ hợp chất 5. Hai hợp chất axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4) và anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (5) nhận được ở trên được chuyển hóa thành thalidomid (1) theo phương pháp tương đối giống nhau là nung nóng với tác nhân cung cấp nguồn ammoniac như ure hoặc thioure và xúc tác 4-

dimethylamino-pyridin trong dung môi đồng thời là chất tải nhiệt có nhiệt độ sôi cao, trợ với phản ứng là diethylaxetylamin hoặc diphenyl ete ở nhiệt độ 163°C đến 185°C. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm thalidomid thô trên cơ sở loại bỏ các tạp chất bằng nước và bằng các dung môi hữu cơ không tan thalidomid như metanol, etanol và tinh chế bằng cách kết tinh lại sản phẩm thô trong hỗn hợp dung môi hữu cơ (như dioxan - axeton, dioxan - ete, dioxan - ethanol).

Theo một phương án của sáng chế thì trong bước thứ nhất việc điều chế ra hợp chất trung gian axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4) được xuất phát từ *N*-ethoxycarbonylphthalimit (2) và bột ngọt Ajinomoto (thực chất là mononatri *L*-glutamat monohydrat, 3 - nguyên liệu gia vị thực phẩm thông dụng, dễ kiếm, rẻ tiền - ở Việt nam giá chỉ bằng khoảng 1/15 giá axit *L*- glutamic, và từ trước đến nay chưa thấy có công trình nào trên thế giới công bố sử dụng chất này để làm nguyên liệu cho việc tổng hợp thalidomide) trong dung môi là nước với sự có mặt của một base là natri cacbonat hoặc kalicacbonat.

Theo một phương án khác của sáng chế thì trong bước thứ hai là tạo anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (5) bằng cách đun sôi axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4) trong anhydrit axetic, và kết tinh lại trong axeton.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế thì trong bước thứ ba là các “tác nhân cung cấp nguồn ammoniac” được sử dụng trong phản ứng để chuyển nhóm chức cacboxylic thành chức amit và đóng vòng tạo thalidomide là thioure, ure, amoni clorua, amoni axetat mà tốt nhất là thioure.

Theo một phương án khác tiếp nữa của sáng chế là khi cho axit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (4) amit hóa và đóng vòng tạo thalidomid được thực hiện với sự có mặt của “tác nhân cung cấp nguồn ammoniac” trong dung môi là diphenyl ete hoặc dimethylaminoaxetamid mà không thực hiện ở trạng thái nung chảy không dung môi như các tài liệu khác đã công bố (để tránh cho hỗn hợp phản ứng khỏi bị nung nóng cục bộ thì phản ứng được tiến hành trong một chất lỏng, chất lỏng này vừa là dung môi vừa là chất tải nhiệt, có nhiệt độ sôi cao trên

160°C, trợ với phản ứng được sử dụng đó là diphenyl ete, dimethylaminoaxetamit, mà tốt nhất là diphenyl ete).

Theo một phương án khác tiếp nữa là để xử lý, tách, tinh chế thalidomid (1) không cần phải sử dụng phương pháp sắc ký cột như một số tài liệu đã công bố, mà việc xử lý tách phân lập thalidomid ở đây được tiến hành trên cơ sở loại bỏ các tạp chất bằng dung môi hữu cơ không tan thalidomid như metanol, etanol kết hợp với việc hạ nhiệt độ để thu thalidomid thô và sau đó tinh chế bằng cách kết tinh lại sản phẩm thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi hữu cơ.

Theo đây:

- Giai đoạn 1 tạo axit *N*-phthaloyl - *L*-glutamic (4): 1,1 mol bột ngọt Ajinomoto 3 được hòa tan vào 1 lit nước, thêm vào đó 0,86 mol cacbonat kim loại kiềm (kali cacbonat hoặc natri cacbomat), ở 0-5°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp này 1,0 mol *N*-ethoxycarbonylphthaimit (2), sau đó vừa khuấy vừa nâng nhiệt độ 25-35 °C và duy trì nhiệt độ này cho đến khi phản ứng kết thúc (2,0-2,5 giờ, theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi triển khai là hỗn hợp benzen : dioxan : axit formic =15:4:1, hiện màu dưới đèn tử ngoại bước sóng 254 nm), Sau khi phản ứng kết thúc, điều chỉnh pH về 1,1-1,2 bằng dung dịch HCl pha loãng 2:1; khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 10-15°C trong vòng 2 giờ. Tủa tạo ra được lọc và rửa với nước ba lần, hút kiệt, sấy khô. Thu được axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4), hiệu suất 82,65%. Sản phẩm nóng chảy 159-161 °C.

- Giai đoạn 2 tạo anhydrit *N*-phthaloyl -*DL*-glutamic (5): bằng cách cho 1 mol hợp chất 4 đun sôi trong 300ml anhydrit axetic để được anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (5), chất này được tinh chế lại trong axeton.

Giai đoạn 3 tạo thalidomid (1): 1 mol axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4) hoặc anhydride *N*-phthaloyl -*DL*-glutamic (5) (điều chế ra ở trên) trộn đều và nghiền kỹ với 2,5-3,0 mol “tác nhân cung cấp nguồn ammoniac” là thioure, ure hay amoni clorua, và khoảng 0,01 mol 4-dimethylamino-pyridin làm xúc tác, sau đó cho vào hỗn hợp này 250 ml diphenyl ete, đun nóng lên khoảng 163°C đến

185°C cho đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký bản mỏng), sau đó pha loãng với 500 ml dung môi không tan thalidomid (n-hexan hoặc benzen) và kết hợp với khuấy làm lạnh cho tới khi tủa tạo ra, lọc, hút kiệt lấy tủa. Tiếp đó cho vào tủa 700 ml metanol, khuấy làm nóng đến sôi và đun hồi lưu cho tan hết, tiếp đó cất loại 1/2 thể tích dung môi, sau đó làm lạnh 2 giờ ở 10-15°C, lọc hoặc gạn loại dung môi. cặn được tiếp tục ngâm rửa 2 lần như thế nữa, sau đó lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomid thô. Kết tinh lại và tẩy màu trong hỗn hợp dung môi dioxan - axeton thu được thalidomide (1), điểm chảy 270-272°C

Phương pháp điều chế thalidomide theo giải pháp như nêu ở trên đơn giản và có nhiều điểm ưu việt, nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất của quá trình sản xuất thalidomid của giải pháp đạt được khá cao.

Để minh họa cụ thể cho sáng chế, ở đây xin đưa ra một số ví dụ, nhưng điều đó không có nghĩa là giá trị của giải pháp chỉ bó hẹp ở các ví dụ được nêu mà với phương pháp tổng quát này có thể dùng để điều chế thalidomid với các điều kiện đề cập trong nội dung bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ trở nên rõ ràng hơn qua việc tham khảo một số ví dụ sau đây:

Ví dụ 1:

Cho 7,64 g (0,04 mol) mononatri L-glutamat monohydrat (3) (dùng bột ngọt Ajinomoto) vào 40 ml nước, thêm vào đó 3,86 g (0,036 mol) natri cacbonat. Ở 0-5°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp nêu trên 8,79g (0,04 mol) *N*-ethoxycacbonyl-phthaimit (2), sau đó nâng nhiệt độ lên 30-35 °C và duy trì nhiệt độ này cho đến khi phản ứng kết thúc (2 giờ, theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi triển khai là hỗn hợp benzen:dioxin:axit formic = 15:4:1, hiện màu dưới đèn tử ngoại bước sóng 254 nm), tiếp đó chỉnh pH về 1,1-1,2 bằng dung dịch HCl pha loãng 2:1 (6,5 N); khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 10-15°C trong vòng 2 giờ. Tủa tạo ra được lọc và rửa với nước ba lần (3x12 ml); sấy khô. Thu

được 9,58 g hợp chất axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4). Hiệu suất phản ứng đạt 82,69%. Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy 159-162°C. IR (KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 3447,69 (O-H); 3057,72 (CH, nhân thơm); 2923,11 (CH, CH₂); 1716,05 (C=O). MS: m/z 276 [M-H]⁺; ¹H-NMR (DMSO) $\delta(\text{ppm})$: 12,634 (s, 2H, COOH); 7,857-7,875 (m, 4H: C5-H, C6-H, C7-H, C8-H); 4,771- 4,813 (m, 1H, C10-H); 2,249 - 2,509 (m, 4H, C11-H₂ và C12- H₂). ¹³C-NMR (DMSO) δ (ppm): 173,690 (C13); 170,113 (C14); 167,345 (C1, C3); 134,649 (C6 và C7); 131,262 (C4 và C9); 123,275 (C5 và C8); 51,105 (C10); 30,355 (C12); 23,645 (C11).

Ví dụ 2:

Cho 7,65 g (0,03 mol) mononatri L-glutamat monohydrat (3) (dùng bột ngọt Ajinomoto) vào 30 ml nước, thêm vào đó 4,57 g (0,027 mol) kali cacbonat. Ở 0-5°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp nêu trên 6,57g (0,03 mol) *N*-ethoxycarbonyl-phthaimit (2), sau đó nâng nhiệt độ 30-35 °C và duy trì nhiệt độ này cho đến khi phản ứng kết thúc (2,0 giờ, theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi triển khai là hỗn hợp benzen:dioxan:axit formic = 15:4:1, hiện màu dưới đèn tử ngoại bước sóng 254 nm), tiếp đó chỉnh pH về 1,1-1,2 bằng dung dịch HCl pha loãng 2/1; khuấy dung dịch này ở nhiệt độ 10-15 °C trong vòng 2 giờ. Tủa tạo ra được lọc và rửa với nước ba lần (3x5 ml); sấy khô. Thu được 6,32 g hợp chất axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4), Hiệu suất 72,74%. Sản phẩm nóng chảy 159-161°C

Ví dụ 3:

Cho vào bình cầu 1 cổ dung tích 50 ml hỗn hợp gồm 11,24 g (0,04 mol) axit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4) và 12 ml anhydric axetic. Tiến hành phản ứng trong lò vi sóng với công suất 100 w, nhiệt độ 139°C, thời gian 30 phút. Sau 30 phút khi phản ứng kết thúc (theo dõi điểm kết thúc phản ứng bằng SKLM). Hỗn hợp phản ứng thu được để kết tinh tự nhiên qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó lọc, rửa tủa 3 lần với ete thu được sản phẩm anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (5) thô. Sản phẩm thô được kết tinh lại trong 5 phần dung môi axeton thu được

9,53g anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (5) (hiệu suất 91.75%). Sản phẩm có nhiệt độ nóng chảy là 202-204 °C, $R_f = 0,62$ (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5); IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3471,42; 3057,17 và 2924,13 (CH, CH₂); 1817,21; 1775,01 và 1717,23 (C=O); MS: m/z 259 [M+H]⁺; ¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 7,850-7,905 (m, 4H, C5-H, C6-H, C7-H, C8-H); 4,791-4,823 (m, 1H, C10-H); 2,249-2,509 (m, 4H, C11-H₂, C12-H₂); ¹³C-NMR (DMSO) δ (ppm): 173,623 (C13); 170,281 (C14); 167,476 (C1, C3); 134 283 (C6 và C7); 131,782 (C4 và C9); 123,365 (C5 và C8); 51,167 (C10); 30,421 (C12); 22,997 (C11).

Ví dụ 4:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 10,38g (0,04 mol) anhydrit *N*-phthaloyl-*L*-glutamic (4), 9,13g (0,12 mol) thioure và 95 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu ba cổ dung tích 100 ml, cho vào đó 10 ml diphenylete. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên 180-185°C và duy trì nhiệt độ này trong 2,5 giờ. Sau đó để nguội xuống 55-60°C và cho vào hỗn hợp này 20 ml n-hexan, khuấy cho tơi ra, để nguội, lọc loại dung môi, hút kiệt thu tủa. Tiếp đó cho vào tủa 30 ml metanol, vừa khuấy vừa đun hồi lưu cho cho tới lúc tan, sau đó cất loại bớt 1/2 thể tích, tiếp đó làm lạnh 2 giờ ở 10-15 °C, lọc hoặc gạn loại dung môi. Làm lặp lại quá trình ngâm rửa với metanol này hai lần nữa, sau đó lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomid thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomid thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 7,79g thalidomid (hiệu suất 76,35 %). Sản phẩm thalidomid có điểm chảy 270-272°C; $R_f = 0,5$ (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5). IR (KBr) $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3204,53 (N-H); 3097,99 (CH nhân thơm) và 2924,13 (CH₂); 1776,46 (C=O, C1, C3); 1697,16 (C=O, C13 và C14).; MS: m/z 257 [M-H]⁺; ¹H-NMR (DMSO) δ (ppm): 11,192 (s, 1H, NH); 7,852-7,943 (m, 4H, C5-H, C6-H, C7-H, C8-H); 5,143-7,943 (dd, 1H, C10-H, $J=12,5$ Hz và $J = 5,5$ Hz); 2,844-2,925 (m, 1H, C12-Ha); 2,116-2,435 (m, 2H, C11-H₂); 2,049-2,096 (m, 1H, C12-Hb).; ¹³C-NMR (DMSO) δ (ppm): 171,717 (C13); 169,809 (C14); 167,131 (C1 và C3);

134,855 (C6 và C7); 131,212 (C4 và C9); 123,389 (C5 và C8); 48,977 (C1O); 30,915 (C12); 21,969 (C11).

Ví dụ 5:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 10,42 g (0,04 mol) anhydrit *N*-phthaloyl-*DL*-glutamic (**5**), 9,13g (0,12 mol) thioure và 95 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu dung tích 100 ml, cho vào đó 10 ml diphenylete. Lắp bình đựng hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100 w, nhiệt độ 178°C, thời gian làm việc 12 phút). Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống khoảng 75°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 30 ml benzen, khuấy tiếp 10 phút, lọc loại dung môi. Thêm vào tủa lọc 30 ml metanol, khuấy cho tơi ra, đun nóng 15 phút, cất loại dung môi khoảng 1/2 thể tích, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh hỗn hợp xuống 10-15 °C trong 2,0 giờ, lọc hoặc gạn loại dung môi. Làm lặp lại quá trình ngâm rửa với metanol này hai lần nữa, sau đó lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomid thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomid thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 7,97g thalidomid (hiệu suất 77.18%). Sản phẩm thalidomid có nhiệt độ nóng chảy 270-272°C; $R_f = 0,5$ (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5) MS: m/z 257 $[M-H]^+$.

Ví dụ 6:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,15 g (0,04 mol) axit *N* phthaloyl-*DL*-glutamic (**4**), 10,72g (0,14 mol) thioure và 95 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu ba cổ dung tích 100 ml, cho vào đó 10 ml diphenylete. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên 170-175°C và duy trì nhiệt độ này trong 2,5 giờ. Sau đó để nguội xuống 50-55°C và cho vào hỗn hợp này 20 ml n-hexan, khuấy cho tơi ra, để nguội, lọc loại dung môi, hút kiệt. Tiếp đó cho vào tủa 30 ml metanol, vừa khuấy vừa đun hồi lưu cho cho tới lúc tan, sau đó cất loại bớt 1/2 thể tích, tiếp đó làm lạnh 2 giờ, lọc hoặc gạn loại dung môi. Làm lặp lại quá trình ngâm rửa với metanol này hai lần nữa, sau đó

lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomid thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomid thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 7,58 g thalidomid (hiệu suất 73,12%). Sản phẩm thalidomid có điểm chảy 270-272°C

Ví dụ 7:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,18 g (0,04 mol) axit *N*- phthaloyl-*L*-glutamic (4), 10,65g (0,14 mol) thioure và 99 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu ba cổ dung tích 100 ml, cho vào đó 10 ml diethylacetamit. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên đến sôi (163-165°C) và đun hồi lưu trong 3 giờ 15 phút. Sau đó để nguội xuống 90- 95 °C và cho vào hỗn hợp này 20 ml nước, khuấy cho tơi ra, để lạnh, lọc loại dung môi, hút kiệt thu tủa. Tiếp đó cho vào tủa 30 ml metanol, vừa khuấy vừa đun hồi lưu cho cho tới lúc tan, sau đó cất loại bớt 1/2 thể tích, tiếp đó làm lạnh 2 giờ, lọc hoặc gạn loại dung môi. Làm lặp lại quá trình ngâm rửa với metanol này hai lần nữa, sau đó lọc hút kiệt dung môi, thu được thalidomid thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomid thô trong hỗn hợp dung môi dioxan- axeton, thu được 6,65g thalidomid (hiệu suất 63,95%). Sản phẩm thalidomid có điểm chảy 270-272°C.

Ví dụ 8:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 10,41 g (0,04 mol) anhydrit *N*- phthaloyl-*DL*-glutamic, 6,23g (0,10 mol) ure và 98 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu dung tích 100 ml, cho vào đó 10 ml diphenylete. Lắp bình đựng hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng và điều chỉnh chế độ hoạt động của lò (công suất 100 w. nhiệt độ 178°C, thời gian làm việc 20 phút). Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống khoảng 75°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 30 ml benzen, khuấy tiếp 10 phút, lọc loại dung môi. Thêm vào tủa lọc 30 ml metanol, khuấy cho tơi ra, đun nóng 15 phút, cất loại dung môi khoảng 1/2 thể tích, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh hỗn hợp xuống 10-15 °C trong 2,0 giờ, lọc hoặc gạn loại dung môi. Làm lặp lại quá trình ngâm rửa với metanol này hai lần nữa, sau đó lọc hút kiệt dung môi, thu được

thalidomid thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomid thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 7,40g thalidomid (hiệu suất 71.65%). Sản phẩm thalidomid có điểm chảy 269-272°C; $R_f = 0,5$ (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5). MS: m/z 257 $[M-H]^+$,

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp tổng hợp hoạt chất thuốc điều trị ung thư thalidomid (1) đi từ nguyên liệu N-etoxycacbonylphthalimit (2) và bột ngọt Ajinomoto (mononatri L-glutamat mono hydrat, 3) gồm hai hoặc ba bước:

a) bước thứ nhất là cho N-etoxycacbonylphthalimit (2) phản ứng với mononatri L-glutamat mono hydrat (3 -bột ngọt Ajinomoto) trong dung môi là nước, với sự có mặt của natri cacbonat hoặc kali cacbonat, ở nhiệt độ 20-35°C để được axit N-phthaloyl-L-glutamic (4); việc xử lý tách phân lập, tinh chế lấy sản phẩm trung gian axit N-phthaloyl-L-glutamic (4) từ hỗn hợp sau phản ứng được tiến hành bằng cách kết tủa trong nước;

b) bước thứ 2 là cho hợp chất axit N-phthaloyl- L-glutamic (4) vừa thu được tiếp tục anhydrit hóa trong anhydrit axetic sôi và sau đó xử lý tách phân lập bằng cách kết tinh để được anhydrit N-phthaloyl-DL-glutamic (5);

c) bước thứ 3 là tạo amit và imit hóa đóng vòng imit hợp chất 4 hoặc 5 thành thalidomid với sự hiện diện của “tác nhân cung cấp ammoniac” là thioure hoặc urea và dimethylamino-pyridin, trong dung môi vừa là chất tải nhiệt là dietyl axetylmit hoặc diphenyl ete ở nhiệt độ từ 163°C đến 185°C, tiếp đó xử lý loại tạp chất và phân lập sản phẩm bằng cách kết hợp giữa nước với dung môi metanol hoặc etanol 96° và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi hữu cơ.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong bước a) việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian axit N-phthaloyl- L-glutamic (4) được kết hợp đồng bộ vừa loại tạp chất trong nước vừa điều chỉnh pH về 1,1-1,2 với dung dịch HCl, vừa hạ nhiệt độ về 10-15°C.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong bước b) việc xử lý tách phân lập để được anhydrit N-phthaloyl-DL-glutamic (5) được tiến hành bằng cách làm lạnh để kết tinh rồi lọc và tinh chế lại trong etc.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong bước c) việc xử lý, loại tạp chất và tách thalidomid thô từ hỗn hợp phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ không hòa tan sản phẩm thalidomid là metanol hoặc ethanol và hạ nhiệt độ để tách lấy thalidomid thô và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi hữu cơ như dioxan-ete, dioxan-axeton, dioxan-etanol mà tốt nhất là dioxan-axeton để được thalidomid tinh khiết.