



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11)



2-0003303

(51) **A61K 31/415**
2022.01

(13) **Y**

(21) 2-2022-00593

(22) 08/06/2021

(67) 1-2021-03366

(45) 25/08/2023 425

(43) 25/08/2021 401

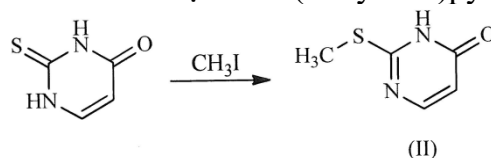
(73) Trường Đại học Dược Hà Nội (VN)
13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội

(72) Nguyễn Văn Giang (VN); Nguyễn Đình Luyện (VN); Nguyễn Văn Hải (VN);
Nguyễn Gia Anh Tuấn (VN); Nguyễn Tấn Thành (VN); Đào Nguyệt Sương Huyền
(VN).

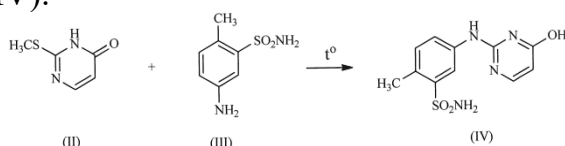
(54) **PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP THUỐC CHỐNG UNG THƯ PAZOPANIB
HYDROCLORUA**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp điều chế pazopanib hydroclorua có công thức (I) từ 2-thiouracil, phương pháp này bao gồm các bước:

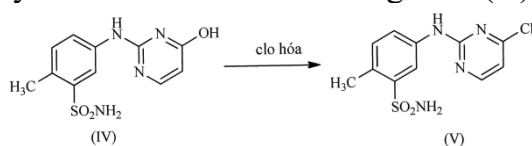
i) metyl hóa 2-thiouracil để tạo ra 2-(methylthio)pyrimidin-4(3H)-on có công thức (II);



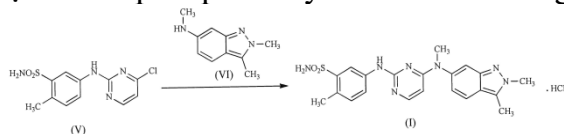
ii) cho hợp chất (II) phản ứng với 5-amino-2-metylbenzensulfonamit có công thức (III) để tạo thành 5-((4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino)-2-metylbenzensulfonamit có công thức (IV):



iii) clo hóa hợp chất (IV) để thu được 5-[(4-cloropyrimidin-2-yl)amino]-2-metylbenzensulfonamit có công thức (V):

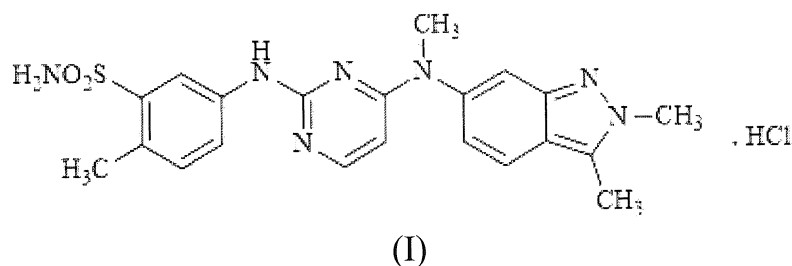


iv) ngưng tụ hợp chất (V) với N,2,3-trimetyl-2H-indazol-6-amin có công thức (VI) để tạo thành pazopanib hydroclorua có công thức (I) mong muốn.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

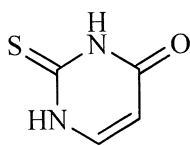
Giải pháp hữu ích liên quan đến lĩnh vực tổng hợp các hợp chất với phổ hoạt tính rộng, cụ thể hơn, giải pháp hữu ích đề cập đến phương pháp tổng hợp pazopanib hydroclorua có công thức (I) từ 2-thiouracil.



Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

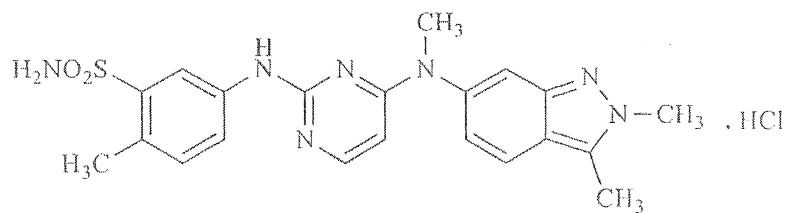
Pazopanib hydroclorua, hay 5-((4-((2,3-dimetyl-2H-indazol-6-yl)metylamino)-2-pyrimidinyl)amino)-2-metylbenzensulfonamit monohydroclorua, là thuốc ức chế đa thụ thể tyrosin-kinaza qua việc ức chế cạnh tranh với adenosin triphosphat (ATP), đã được phê duyệt bởi FDA vào tháng 10 năm 2009 để điều trị ung thư biểu mô tế bào thận và sarcoma mô mềm. Kể từ khi ra đời cho đến nay, pazopanib hydroclorua luôn là sự lựa chọn hàng đầu trong các phác đồ điều trị ung thư biểu mô tế bào thận. Sự ra đời của pazopanib hydroclorua nói chung và các thuốc ức chế tyrosin kinaza nói riêng là rất quan trọng trong bối cảnh hóa trị và xạ trị không có kết quả, còn liệu pháp miễn dịch có tỷ lệ đáp ứng kém đối với bệnh này.

2-Thiouracil, $C_4H_4N_2OS$, có công thức được mô tả dưới đây:



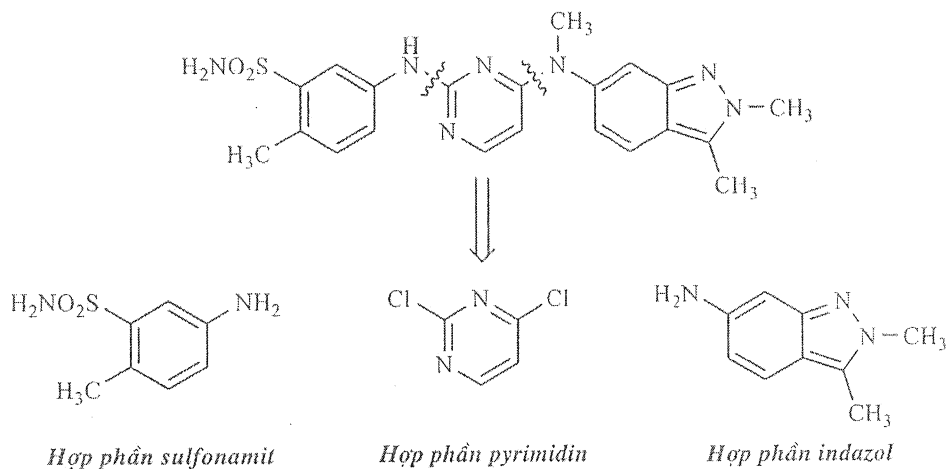
Hợp chất này là nguyên liệu thô dùng để tổng hợp các hóa chất quan trọng trong công nghiệp.

Pazopanib hydroclorua, $C_{21}H_{23}N_7O_2S$, có công thức (I) như được mô tả dưới đây:

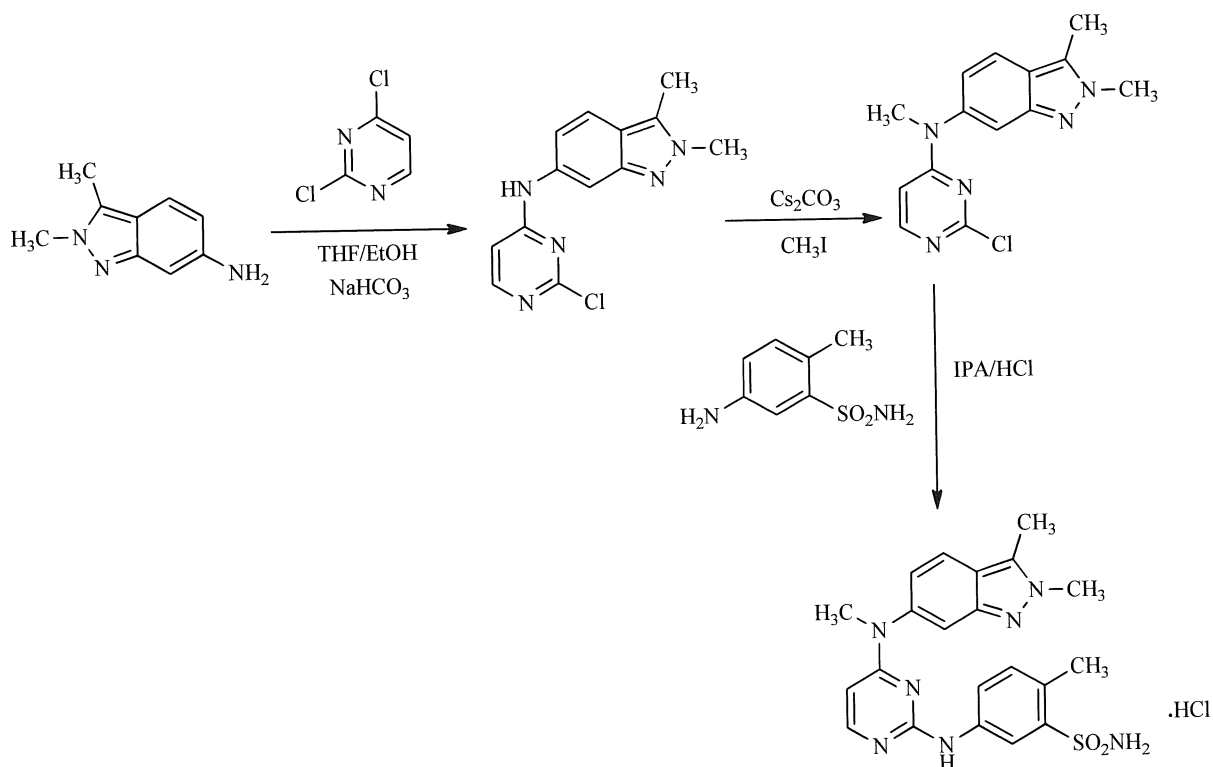


(I)

Pazopanib được cấu tạo từ 3 hợp phần: hợp phần sulfonamit, hợp phần pyrimidin, hợp phần indazol. Các phương pháp tổng hợp hiện nay đều được thực hiện bằng cách gắn 3 hợp phần này với nhau:

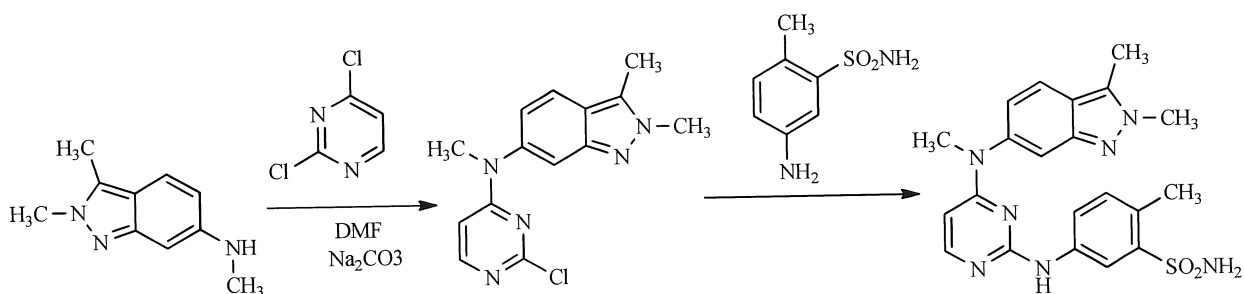


Patent Mỹ số US 7,105,530 B2 mô tả phương pháp tổng hợp các hợp chất pyrimidinamin, trong đó bao gồm pazopanib. Theo sáng chế này, 2,3-dimetyl-2H-indazol-6-amin được cho phản ứng với 2,4-dicloropyrimidin trong môi trường etanol/THF, xúc tác natri bicacbonat, thu được *N*-(2-cloropyrimidin-4-yl)-2,3-dimetyl-2H-indazol-6-amin. Metyl hóa sản phẩm thu được bằng metyl iodua, xúc tác xesi (I) cacbonat, để thu được sản phẩm *N*-(2-cloropyrimidin-4-yl)-*N*,2,3-dimetyl-2H-indazol-6-amin. Sản phẩm sau khi metyl hóa được ngưng tụ với 5-amino-2-metylbenzensulfonamit trong metanol dưới sự có mặt của HCl để thu được pazopanib hydroclorua. Sơ đồ tổng hợp được mô tả dưới đây:

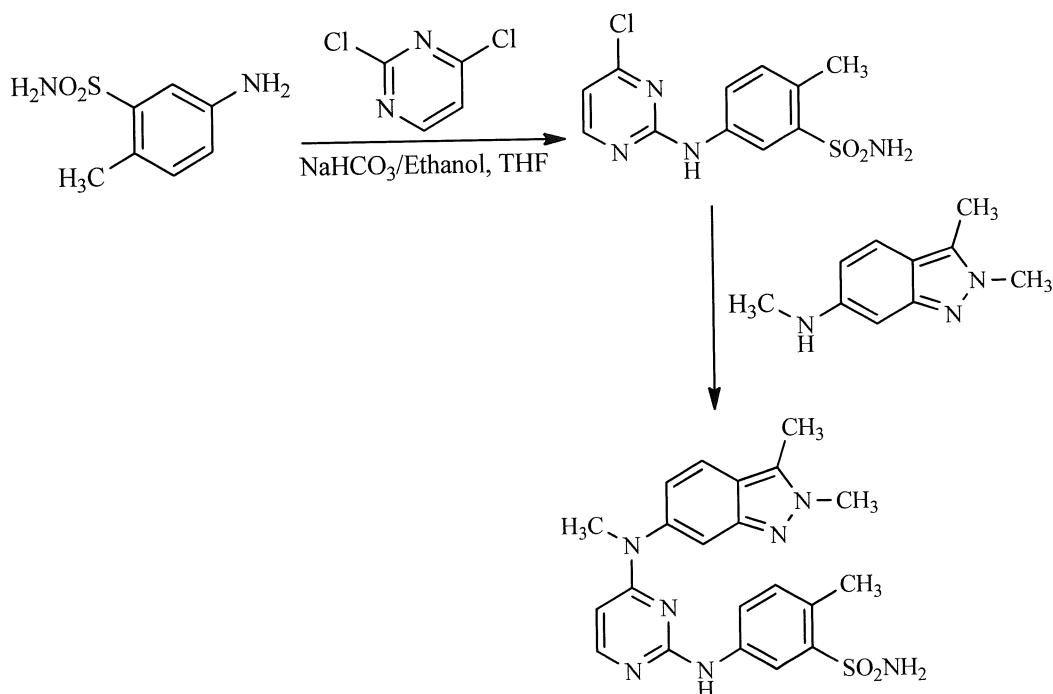


Một số patent/công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế khác đã cải tiến một số bước trong phương pháp trên. Theo công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế số US 2009/0005406 A1, phản ứng giữa 2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin và 2,4-dicloropyrimidin có thể được thực hiện trong etanol biến tính (IMS) ở nhiệt độ 85°C để thu được *N*-(2-cloropyrimidin-4-yl)-2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin với hiệu suất 80%. Phản ứng metyl hóa *N*-(2-cloropyrimidin-4-yl)-2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin sử dụng tác nhân dimetyl cacbonat, xúc tác kali cacbonat trong dimetyl formamit (DMF) thu được *N*-(2-cloropyrimidin-4-yl)-*N*,2,3-dimetyl-2*H*-indazol-6-amin đạt hiệu suất 83%.

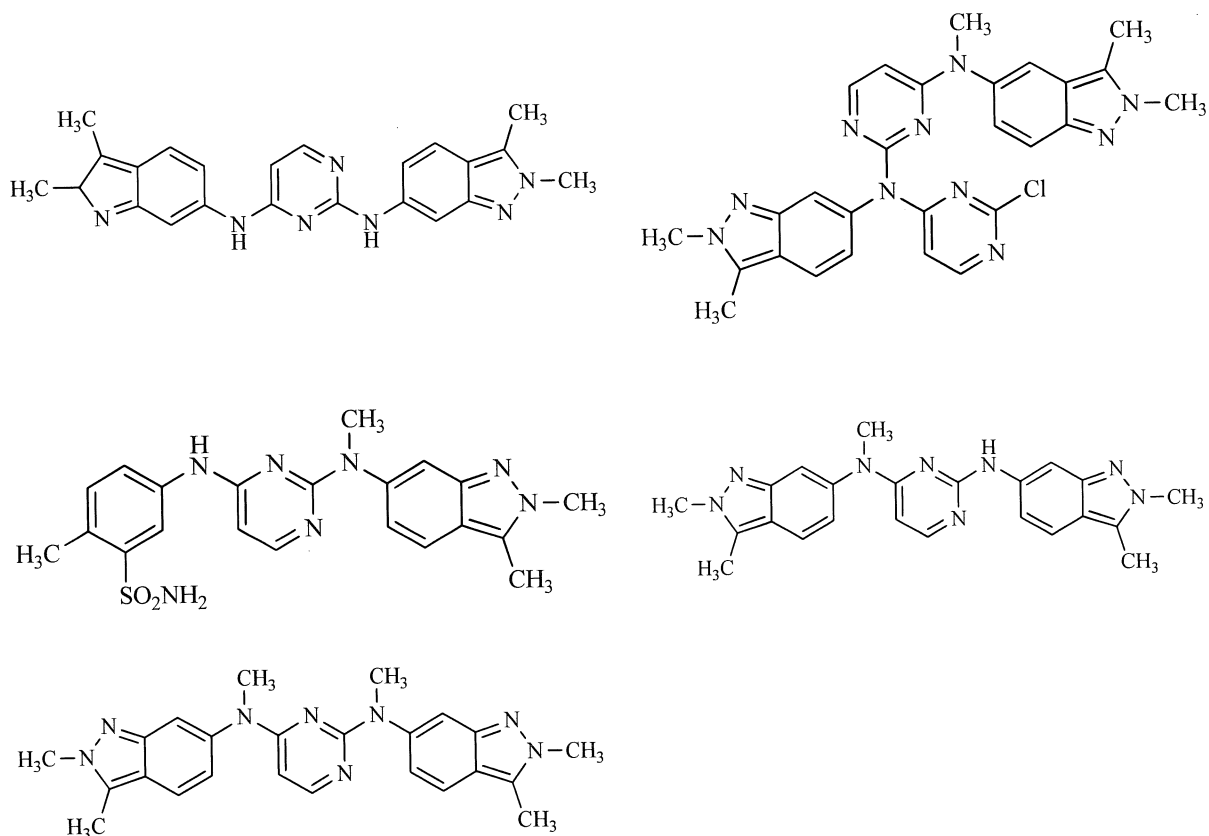
Theo tạp chí Lett Org Chem, năm 2012, 9(4) (các trang 276-279), pazopanib được tổng hợp từ *N*,2,3-trimetyl-2*H*-indazol (II) bằng phản ứng alkyl hóa với 2,4-dicloropyrimidin và 5-amino-2-metylbenzensulfonamit. Ưu điểm của phương pháp này so với phương pháp trong patent US 7,105,530 B2 là hiệu suất cao do quy trình ít hơn một bước và không sử dụng tác nhân metyl iodua độc hại. Sơ đồ quy trình được mô tả như sau:



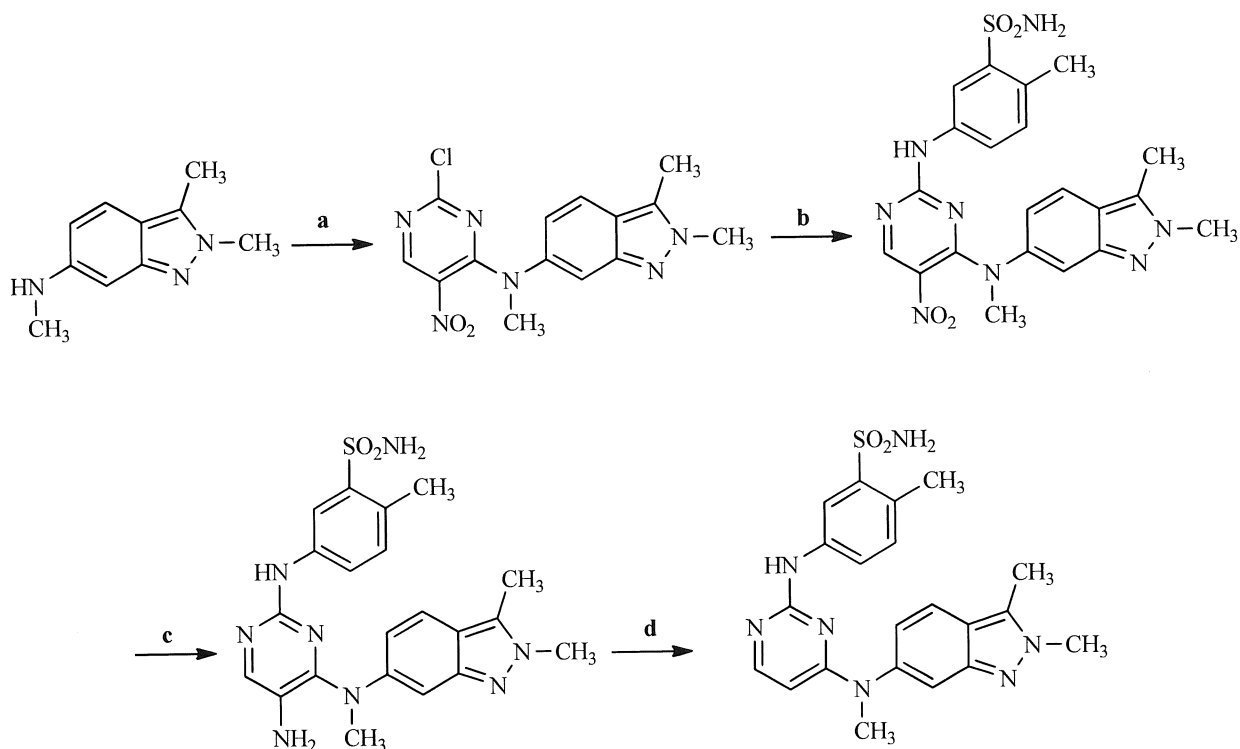
Công bố đơn quốc tế số WO 2012/073254 mô tả phương pháp tổng hợp pazopanib hydroclorua bằng cách gắn lần lượt 5-amino-2-methylbenzenesulfonamit và *N*,2,3-trimetyl-2*H*-indazol vào 2,4-dicloropyrimidin. Nhược điểm của phương pháp này là hiệu suất phản ứng thấp, phản ứng không chọn lọc. Quy trình phản ứng được mô tả dưới đây:



Các phương pháp tổng hợp trên đều sử dụng hợp phần pyrimidin là 2,4-dicloropyrimidin, tuy nhiên việc định hướng phản ứng thế vào vị trí số 2 hay vị trí số 4 của vòng pyrimidin là không chọn lọc. Trong patent US 7,105,530 B2, hợp phần indazol phản ứng vào vị trí số 4, còn trong công bố WO 2012/073254 hợp phần sulfonamit lại ưu tiên thế vào vị trí số 2. Vì vậy, các tạp chất có thể sinh ra do sự không chọn lọc trong quá trình phản ứng. Tạp chí Pharmazie, năm 2018, 73(9) (các trang 494-497) và công bố đơn quốc tế số WO2015/068175A2 đã mô tả một số tạp chất do sự không chọn lọc này, đó là:



Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền Trung Quốc số CN 107721989 A đã nhận ra vấn đề này và đưa ra phương pháp tổng hợp pazopanib hydrochlorua sử dụng hợp phần pyrimidin là 2,4-dicloro-5-nitropyrimidin. Hợp phần pyrimidin này phản ứng lần lượt với *N*,2,3-trimetyl-2*H*-indazol và 5-amino-2-methylbenzensulfonamid, sau đó nhóm nitro được khử hóa thành nhóm amino thơm và bị loại bỏ thông qua muối diazoni. Mục đích sử dụng 2,4-dicloro-5-nitropyrimidin do nhóm nitro ở vị trí ortho- so với nguyên tử clo số 4 vì vậy tăng sự chọn lọc vào vị trí này khi gắn với hợp phần indazol, mặt khác nhóm nitro hút điện tử mạnh làm khả năng thế các nguyên tử clo dễ hơn, do đó điều kiện phản ứng không khắc nghiệt dẫn tới giảm các sản phẩm phụ không mong muốn. Tuy nhiên, phương pháp này mới chỉ hạn chế sự không chọn lọc chứ chưa loại bỏ được hoàn toàn. Trong công bố này, các tác giả không đưa ra được hiệu suất của quy trình, tuy nhiên hiệu suất quy trình này được cho là không cao bởi vì quá trình loại nhóm nitro diễn ra phức tạp làm kéo dài quy trình phản ứng. Sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:



trong đó:

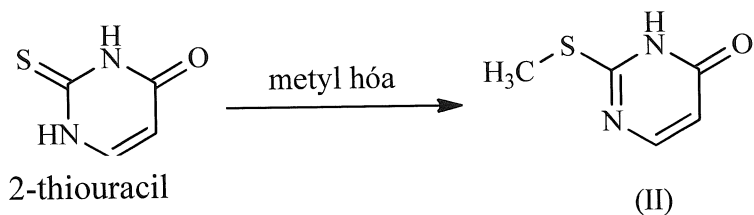
- (a) 2,4-dicloro-5-nitropyrimidin;
- (b) 5-amino-2-metylbenzensulfonamit;
- (c) $H_2/Pd/C$;
- (d) *tert*-butyl nitrua, trietoxysilan, (1,5-xyclooctadien)ruteni(II) clorua

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là đề xuất phương pháp cải tiến tổng hợp pazopanib hydroclorua có độ tinh khiết cao và có khả năng thực hiện ở quy mô công nghiệp, đơn giản, không cần sử dụng dung môi giúp tiết kiệm chi phí và bảo vệ môi trường, đồng thời thời gian phản ứng cũng giảm đi đáng kể.

Giải pháp hữu ích đề xuất phương pháp tổng hợp pazopanib hydroclorua có công thức (I), trong đó hợp phần pyrimidin có nguồn gốc từ 2-thiouracil, phương pháp này bao gồm các bước:

- i) metyl hóa 2-thiouracil để tạo ra hợp chất 2-(metylthio)pyrimidin-4(3*H*)-on có công thức (II):



trong đó:

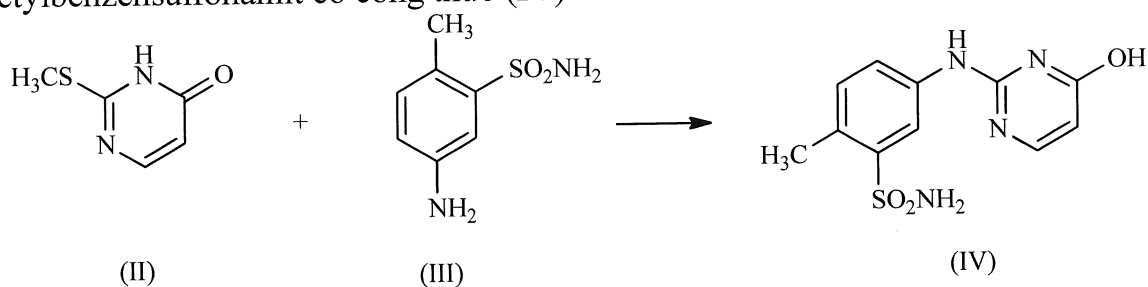
tác nhân metyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm dimetyl sulfat và metyl iodua,

tỷ lệ mol của tác nhân metyl hóa/2-thiouracil nằm trong khoảng từ (1,2:1,0) đến (2,0:1,0),

dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, isopropanol, axeton, dioxan và hỗn hợp của chúng với nước, và

nhiệt độ của phản ứng metyl hóa được duy trì nằm trong khoảng từ 30 đến 80°C;

ii) cho hợp chất (II) phản ứng với 5-amino-2-methylbenzensulfonamit có công thức (III) để tạo thành 5-((4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino)-2-methylbenzensulfonamit có công thức (IV):



trong đó:

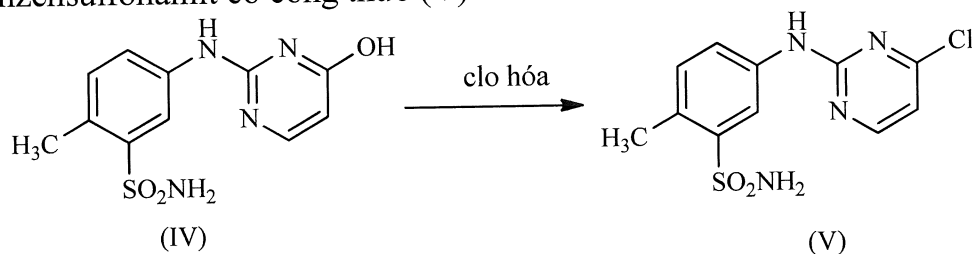
tỷ lệ mol của hợp chất (II)/hợp chất (III) là khoảng 1,2/1, và phản ứng được thực hiện trong:

a) dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dioxan, diglyme và pyridin, hoặc

b) trạng thái đun chảy không sử dụng dung môi;

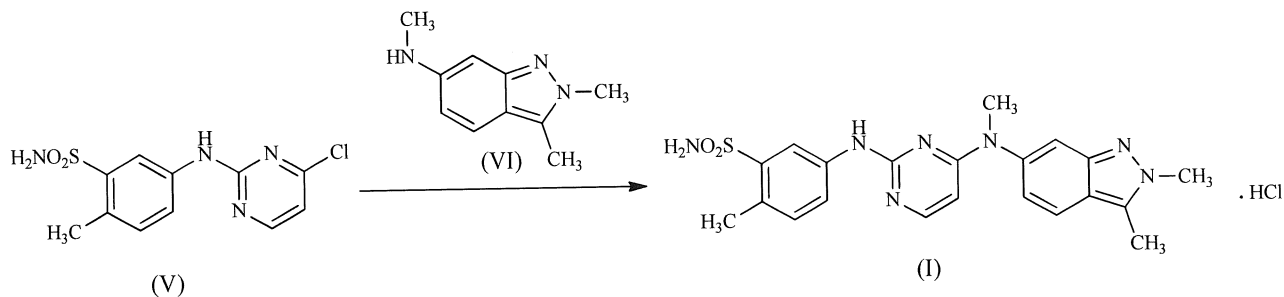
trong đó nhiệt độ được duy trì nằm trong khoảng từ 150 đến 200°C;

iii) clo hóa hợp chất (IV) để thu được 5-[(4-cloropyrimidin-2-yl)amino]-2-methylbenzensulfonamit có công thức (V):



trong đó tác nhân clo hóa được chọn từ nhóm bao gồm POCl₃, PCl₅, SOCl₂ hoặc hỗn hợp của chúng;

iv) alkyl hóa hợp chất (V) với *N*,2,3-trimetyl-2*H*-indazol-6-amin có công thức (VI) để tạo thành pazopanib hydroclorua có công thức (I) mong muốn:



trong đó:

hỗn hợp chất phản ứng bao gồm hợp chất (V) và (VI), với tỷ lệ mol của hợp chất (V)/hợp chất (VI) là khoảng 1/1, được đun hồi lưu, và

phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung dung dịch HCl 37% với tỷ lệ mol HCl so với hợp chất (V) là 1/2,8 dưới điều kiện hồi lưu được duy trì.

Theo một phương án, trong bước i) tỷ lệ của tác nhân methyl hóa/2-thiouracil là (1,4:1,0) đến (1,8:1,0).

Theo một phương án khác, trong bước i) tỷ lệ của tác nhân methyl hóa/2-thiouracil là 1,6:1,0.

Theo một phương án khác nữa, phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) tác nhân methyl hóa là methyl iodua.

Theo một phương án khác nữa, trong bước i) dung môi được chọn từ nhóm bao gồm hỗn hợp metanol-nước và hỗn hợp etanol-nước.

Theo một phương án khác nữa, trong bước i) dung môi được sử dụng là hỗn hợp metanol-nước.

Theo một phương án khác nữa, trong bước i) dung môi được sử dụng là hỗn hợp etanol-nước.

Theo một phương án khác nữa, trong bước i) nhiệt độ của phản ứng methyl hóa được duy trì nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C.

Theo một phương án khác nữa, trong bước i) nhiệt độ của phản ứng methyl hóa được duy trì nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C.

Theo một phương án khác nữa, trong bước i) sản phẩm thu được còn được kết tinh lại để tạo ra hợp chất tinh khiết.

Theo một phương án khác nữa, bước kết tinh lại được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, axeton và dioxin.

Theo một phương án khác nữa, bước kết tinh lại được thực hiện bằng cách sử dụng etanol.

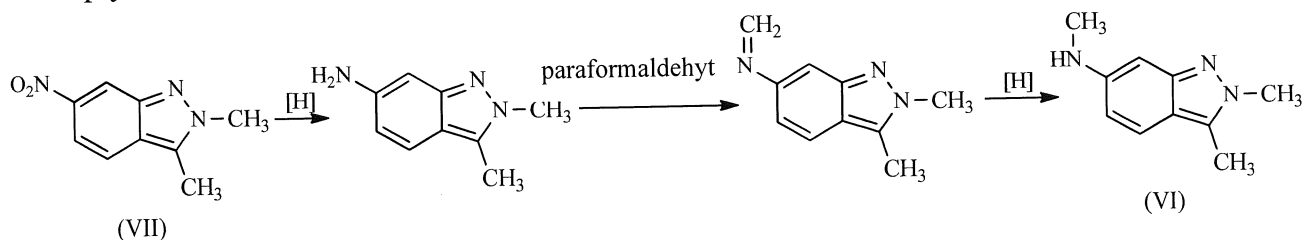
Theo một phương án khác nữa, trong bước ii) phản ứng được thực hiện ở trạng thái đun chảy không sử dụng dung môi.

Theo một phương án khác nữa, trong bước ii) nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 170 đến 200°C.

Theo một phương án khác nữa, trong bước ii) nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 180 đến 190°C.

Theo một phương án khác nữa, trong bước iii) hợp chất (IV) được hòa tan trong dung môi được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, 1,2-diclometan và cloroform trước khi bổ sung tác nhân clo hóa.

Theo một phương án khác nữa, trong bước iv) hợp chất (VI) được tổng hợp từ hợp chất 2,3-dimetyl-6-nitro-2*H*-indazol (VII) bằng phản ứng khử hóa và metyl hóa theo quy trình:



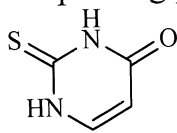
trong đó:

trong phản ứng khử hóa ([H]), tác nhân khử hóa được sử dụng là NaBH₄ xúc tác NiCl₂; và

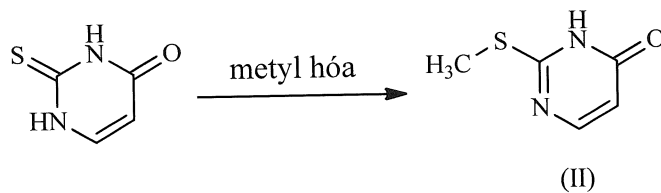
trong phản ứng metyl hóa sản phẩm được metyl hóa, tác nhân được sử dụng là paraformaldehyt/NaBH₄.

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích đề xuất phương pháp điều chế pazopanib hydroclorua có

công thức (I) từ 2-thiouracil, , về cơ bản gồm 4 bước chính.

Bước thứ nhất là thực hiện metyl hóa 2-thiouracil tạo thành hợp chất (II).



Tác nhân được sử dụng là dimetylsulfat hoặc metyl iodua trong môi trường kiềm. Tác giả giải pháp hữu ích xác định được rằng đây là hai tác nhân metyl hóa rất phổ biến, được sử dụng nhiều trong tổng hợp hữu cơ và hóa dược, sẵn có trên thị trường và khả năng phản ứng cao. Theo một phương án cụ thể được ưu tiên, tốt hơn là sử dụng metyl iodua bởi hợp chất này cho hiệu suất cao hơn.

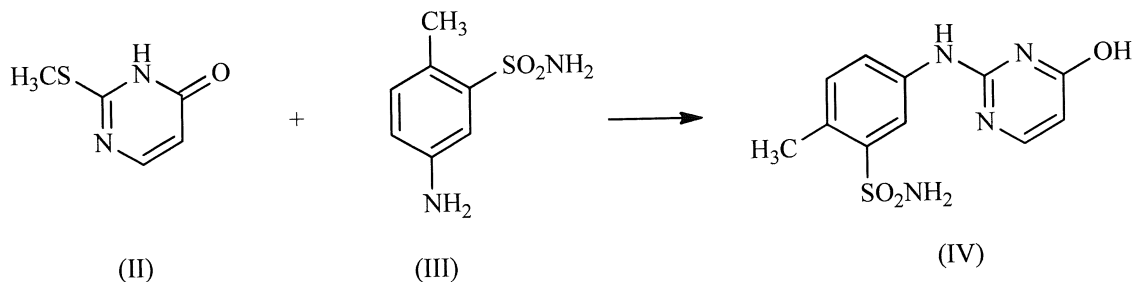
Quá trình metyl hóa 2-thiouracil cần kiểm soát chặt chẽ tỷ lệ giữa nguyên liệu và tác nhân: tỷ lệ giữa tác nhân và nguyên liệu thấp sẽ dẫn tới nguyên liệu không phản ứng hết, khó tách sản phẩm ra khỏi hỗn hợp phản ứng; ngược lại nếu tỷ lệ tác nhân và nguyên liệu cao sẽ tạo ra các sản phẩm metyl hóa nhiều lần, hiệu suất phản ứng kém.

Theo giải pháp hữu ích, tốt hơn nếu tỷ lệ mol của tác nhân metyl iodua so với chất phản ứng 2-thiouracil nằm trong khoảng từ (1,2:1,0) đến (2,0:1,0), tốt hơn nữa là khoảng 1,4 đến 1,8 và tốt nhất là khoảng 1,6:1,0.

Dung môi được sử dụng có thể là metanol, etanol, isopropanol, axeton, dioxan hoặc hỗn hợp của chúng với nước. Đây là các dung môi rẻ tiền, sẵn có và được xác định là có khả năng hòa tan được 2-thiouracil, ít độc, thân thiện môi trường. Theo một phương án cụ thể được ưu tiên, tốt hơn là sử dụng là hỗn hợp của metanol-nước hoặc hỗn hợp etanol-nước bởi khả năng hòa tan, sẵn có, ít độc và thân thiện với môi trường.

Nhiệt độ phản ứng metyl hóa 2-thiouracil có thể nằm trong khoảng từ 30-80°C, tốt hơn là khoảng từ 40-70°C và tốt nhất là khoảng từ 50-60°C. Sản phẩm thu được có thể kết tinh lại để thu được chất tinh khiết bằng cách sử dụng một trong các dung môi sau: etanol, metanol, axeton, dioxin.

Bước thứ hai theo phương pháp của giải pháp hữu ích là tiến hành phản ứng ngưng tụ chất (II) và chất (III) để thu được sản phẩm 5-((4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino)-2-metylbenzensulfonamid có công thức (IV).

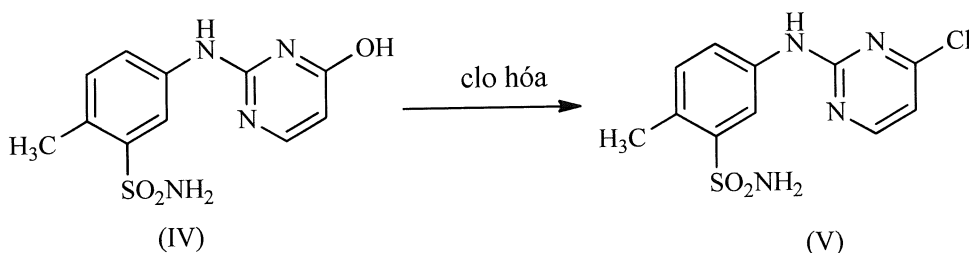


Phản ứng ngưng tụ này có thể được diễn ra trong các dung môi có nhiệt độ sôi cao như dioxin, diglyme, pyridin hoặc đun chảy không sử dụng dung môi. Theo giải pháp hữu ích này, tốt hơn là sử dụng phương pháp đun chảy thể hiện nhiều lợi ích do không cần sử dụng dung môi giúp tiết kiệm chi phí và bảo vệ môi trường, đồng thời thời gian phản ứng cũng giảm đi đáng kể.

Nhiệt độ và tỷ lệ mol các chất tham gia phản ứng đóng vai trò quan trọng trong phản ứng này. Nhiệt độ phản ứng phải đủ để làm nóng chảy và duy trì hỗn hợp phản ứng ở trạng thái lỏng, tuy nhiên nếu nhiệt độ quá cao sẽ ảnh hưởng đến sản phẩm tạo thành. Theo một phương án cụ thể, nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 150-200°C, tốt hơn là từ 170-200°C và tốt nhất là từ 180-190°C. Ở nhiệt độ cao, chất (II) bị thăng hoa một phần vì vậy lượng chất (II) được sử dụng trong thực tế sẽ nhiều hơn lượng tính toán từ phương trình, gây lãng phí hóa chất và tăng chi phí. Nhiệt độ thấp khó duy trì trạng thái lỏng.

Theo một phương án cụ thể khác, tỷ lệ mol giữa chất (II) và chất (III) tốt nhất là khoảng 1,2:1,0. Sản phẩm thu được dưới dạng chất kết tinh màu trắng.

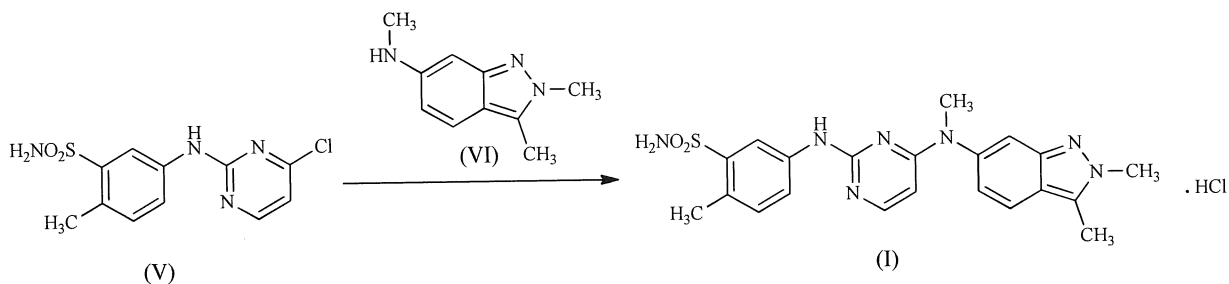
Bước thứ ba là clo hóa 5-((4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino)-2-methylbenzensulfonamit (IV) tạo thành 5-[(4-cloropyrimidin-2-yl)amino]-2-methylbenzensulfonamit (V).



Theo giải pháp hữu ích, tác nhân clo được sử dụng được chọn từ nhóm bao gồm POCl₃, PCl₅, SOCl₂ hoặc hỗn hợp tác nhân này vì các hóa chất này là phổ biến, sẵn có được sử dụng để làm tác nhân clo hóa với khả năng phản ứng cao, nhờ đó cho phép rút ngắn thời gian phản ứng.

Theo một phương án cụ thể, có thể hòa tan trực tiếp hợp chất (IV) vào tác nhân clo hóa hoặc hòa tan trước trong dung môi diclometan, 1,2-dicloroetan, cloroform, sau đó thêm tác nhân clo hóa vào dung dịch thu được.

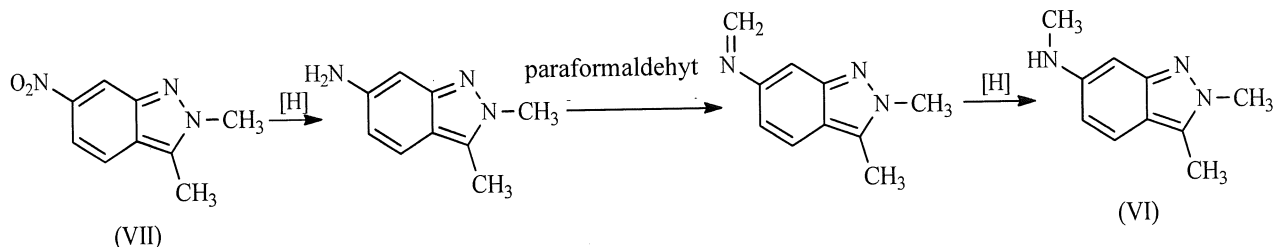
Bước thứ tư là alkyl hóa hợp chất (V) với amin (VI) để thu được pazopanib hydroclorua, hay 5-((4-((2,3-dimetyl-2H-indazol-6-yl)methylamino)-2-pyrimidinyl)amino)-2-methylbenzensulfonamit monohydroclorua, có công thức (I) mong muốn.



Theo một phương án, bước tạo pazopanib hydroclorua có công thức (I) từ 5-[(4-cloropyrimidin-2-yl)amino]-2-metylbenzensulfonamit có công thức (V) và N,2,3-trimetyl-2H-indazol-6-amin có công thức (VI) đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO2012073254A1, mà toàn bộ nội dung liên quan có thể được tham chiếu và/hoặc kết hợp vào bản mô tả này.

Theo một phương án, hỗn hợp chất phản ứng bao gồm hợp chất (V) và (VI), với tỷ lệ mol của hợp chất (V)/hợp chất (VI) là khoảng 1/1, được đun hồi lưu, và phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung dung dịch HCl 37% với tỷ lệ mol HCl so với hợp chất (V) là 1/2,8 dưới điều kiện hồi lưu được duy trì.

Giải pháp hữu ích còn đề xuất phương pháp để tổng hợp chất (VI) trên đây từ 2,3-dimetyl-6-nitro-2H-indazol (VII) bằng phản ứng khử hóa và metyl hóa. Tác nhân khử hóa được sử dụng là NaBH₄ xúc tác NiCl₂. Sau đó, sản phẩm được metyl hóa bằng paraformaldehyd/NaBH₄.



Phương pháp này cho sản phẩm có độ tinh khiết cao và có khả năng thực hiện ở quy mô công nghiệp.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Tổng hợp 2-(metylthio)pyrimidin-4(3H)-on có công thức (II)

Phân tán 5,0 g (39 mmol) 2-thiouracil và 2,0 g (50 mmol) natri hydroxit vào 16 ml nước, đun nóng đến 60-70°C cho đến khi chất rắn tan hoàn toàn. Thêm 30 ml ethanol vào hỗn hợp phản ứng, để nguội về nhiệt độ phòng sau đó thêm 4,0 ml (61 mmol) metyl iodua. Đun nóng hỗn hợp ở 50-60°C trong 20 phút. Kết thúc phản ứng, làm lạnh khối phản ứng về nhiệt độ phòng, sau đó lọc lấy kết tủa. Phần dịch lọc được axit hóa bằng axit axetic đến pH = 6 và cất quay dưới áp suất giảm để loại bỏ ethanol. Lọc hỗn hợp, kết hợp 2 phần kết tủa thu được và rửa với nước. Kết tinh lại sản phẩm

trong etanol thu được 5,38 g chất II (hiệu suất 97,0%). T_{nc} 199,0-201,0°C. IR (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3300 (N-H); 2990 (C-H_{thơm}); 2918 (C-H_{no}); 1634 (C=O); 1564, 1516 (C=C); ESI-MS (m/z): 140,86 [M-H]⁻.

Ví dụ 2: Tổng hợp 5-((4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino)-2-metylbenzensulfonamit có công thức (IV)

Trộn đều 2,00 g (10,8 mmol) 5-amino-2-metylbenzensulfonamit (III) và 1,83 g (12,88 mmol) 2-(metylthio)pyrimidin-4(3*H*)-on (II) thành hỗn hợp đồng nhất. Hỗn hợp được đun nóng từ từ lên 180-190°C và duy trì đến khi hết khí thoát ra. Sau khi làm lạnh về nhiệt độ phòng, thêm 2 ml etanol để phân tán khối phản ứng. Lọc, rửa tủa bằng etanol lạnh và sấy dưới đèn hồng ngoại thu được 2,83 g chất IV (hiệu suất 94%). T_{nc} 275,0-278,0 °C. IR (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3339 (N-H); 3564 (O-H); 2986 (C-H_{thơm}); 2920 (C-H_{no}); 1645 (C=N); 1599,1551, 1512 (C=C); 1314, 1157 (-SO₂); ESI-MS (m/z): 279,3 [M-H]⁻; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10,71 (1H, brs, H-8, NH); 8,97 (1H, br s, OH); 8,02 (1H, s, H-6); 7,66 (2H, br s, H-6', H-4); 7,27 (2H, s, SO₂NH₂); 7,21 (1H, d, *J*=8,5 Hz, H-3); 5,75 (1H, br s, H-5'); 2,42 (3H, s, H-7); ¹³C-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 161,83 (C-6'); 156,36 (C-4'); 142,65 (C-1); 137,32 (C-5); 132,96 (C-3); 129,92 (C-2); 123,14 (C-4); 118,92 (C-6); 104,79 (C-5'); 19,59 (C-7).

Ví dụ 3: Tổng hợp 5-[(4-cloropyrimidin-2-yl)amino]-2-metylbenzensulfonamit có công thức (V)

Thêm 2 ml (21,6 mmol) phosphoryl clorua vào 1,5 g (5,4 mmol) 5-((4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino)-2-metylbenzensulfonamit (IV) trong bình cầu 1 cổ 50 ml, đun hồi lưu hỗn hợp trong 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, đổ hỗn hợp phản ứng vào khoảng 20 ml nước đá. Điều chỉnh về pH = 8 bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Lọc lấy kết tủa, rửa bằng nước cất và sấy bằng đèn hồng ngoại thu được 1,33 g chất V (hiệu suất 83,4%). T_{nc} 242,0-243,5 °C. IR (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm⁻¹): 3385, 3275 (N-H); 3179 (C-H_{thơm}); 2986 (C-H_{no}); 1611 (C=N); 1574, 1549, 1522 (C=C); 1314, 1163, 1144 (-SO₂); ESI-MS (m/z): 296,84; 298,97 [M-H]⁻; ¹H-NMR (500MHz, DMSO) δ (ppm) 8,37 (1H, d, *J*=5,0 Hz, H-6'); 8,22 (1H, d, *J*=1,5 Hz, H-6); 7,70 (1H, dd, *J*₁=1,5 Hz, *J*₂=8,0 Hz, H-4); 7,24 (2H, s, SO₂NH₂); 7,21 (1H, d, *J*=8,5 Hz, H-3); 6,90 (1H, d, *J*=5,0 Hz, H-5'); 2,44 (3H, s, H-7); ¹³C-NMR (500MHz, DMSO) δ (ppm) 160,52 (C-6'); 160,14 (C-4'); 142,61 (C-1); 138,00 (C-5); 132,82 (C-3); 129,62 (C-2); 122,78 (C-4); 118,71 (C-6); 112,37 (C-5'); 19,63 (C-7).

Ví dụ 4: Tổng hợp *N*,2,3-trimetyl-2*H*-indazol-6-amin có công thức (VI)

Giai đoạn 1

Hòa tan hoàn toàn 1,79 g niken clorua hexahydrat (NiCl₂.6H₂O) trong 15 ml metanol. Thêm từ từ 0,88 g (23,2 mmol) NaBH₄, khuấy đều. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 20 phút, sau đó thêm 1,00 g (5,2 mmol) 2,3-dimetyl-6-nitro-2*H*-

indazol (VII) vào hỗn hợp xúc tác trên. Thêm từ từ 0,68 g (18,0 mmol) NaBH_4 . Khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Kết thúc phản ứng, thêm 30 ml metanol, lọc loại xúc tác. Dịch lọc được cất tới khô. Phân tán cạn trong nước, sau đó chiết với CH_2Cl_2 2 lần, mỗi lần 20 ml. Làm khan dịch chiết CH_2Cl_2 bằng Na_2SO_4 , cất loại dung môi thu được cạn.

Giai đoạn 2

Hòa tan cạn thu được trong 15 ml metanol, sau đó thêm 0,72 g natri kim loại vào dung dịch đến tan hoàn toàn và đun hồi lưu trong 10 phút. Thêm hỗn dịch chứa 0,9 g paraformaldehyt trong 10 ml metanol vào hỗn hợp phản ứng, tiếp tục đun hồi lưu 5 phút, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Thêm 1,20 g (31,7 mmol) NaBH_4 , đun hồi lưu trong 3 giờ. Loại dung môi dưới áp suất giảm, hòa tan cạn trong etyl axetat sau đó rửa với nước, làm khan bằng natri sulfat và cô quay loại dung môi thu được 0,66 g chất (VI) (hiệu suất 72%). T_{nc} 143,7-146,0°C; IR (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3292 (N-H); 2999 (C-H_{thom}); 2880, 2799 (C-H_{no}); 1634 (C=N); 1566, 1518 (C=C); ESI-MS (m/z): 176,27 [$M+H$]⁺; ¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7,20 (1H, d, $J=8,5$ Hz, H-4); 6,35 (1H, dd, $J_1=2,0$ Hz, $J_2=9,0$ Hz, H-5); 6,05 (1H, d, $J=1,5$ Hz, H-7); 5,49 (1H, d, $J=4,5$ Hz, NH); 3,78 (3H, s, H-1'); 2,59 (3H, d, $J=5,0$ Hz, H-3'); 2,37 (3H, s, H-2'); ¹³C-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 149,34 (C-7a); 148,44 (C-3); 131,24 (C-6); 120,25 (C-4); 115,13 (C-4a); 114,93 (C-5); 89,90 (C-7); 36,93 (C-1'); 30,37 (C-3'); 9,76 (C-2').

Ví dụ 5: Tổng hợp pazopanib hydroclorua có công thức (I)

Hòa tan 0,5 g (1,68 mmol) 5-[(4-cloropyrimidin-2-yl)amino]-2-methylbenzensulfonamit (V) và 0,29 g (1,65 mmol) *N*,2,3-trimetyl-2*H*-indazol-6-amin (VI) vào 10 ml etanol trong bình cầu 2 cổ 100 ml. Đun hồi lưu hỗn hợp trong 3 giờ, sau đó thêm 0,05 ml (0,6 mmol) dung dịch axit clorohydric 37%. Khối phản ứng tiếp tục được đun hồi lưu trong 5 giờ sau đó làm lạnh về nhiệt độ phòng. Lọc và rửa tủa bằng etanol sau đó sấy dưới đèn hồng ngoại thu được 0,58 g pazopanib hydroclorua (hiệu suất 72,5%). T_{nc} 261,0-262,5°C. IR (KBr), $\bar{\nu}_{max}$ (cm^{-1}): 3476, 3416, 3238 (N-H); 3055 (C-H_{thom}); 2886 (C-H_{no}); 2484 (N⁺-H); 1632 (C=N); 1601, 1526, 1506 (C=C); 1331, 1157 (-SO₂); ESI-MS (m/z): 437,6 [$M-Cl$]⁺; ¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,70 (1H, br s, H-NH⁺); 8,30 (1H, br s, H-6); 7,79 (1H, d, $J=8,5$ Hz, H-4''); 7,73 (1H, br s, H-NH); 7,56 (1H, br s, H-4); 7,52 (1H, s, H-7''); 7,34 (3H, s, H-3, H-SO₂NH₂); 6,86 (1H, dd, $J_1=1,5$ Hz, $J_2=8,5$ Hz, H-5''); 5,82 (1H, br s, H-5'); 4,00 (3H, s, H-8''); 3,48 (3H, s, H-7'); 2,57 (3H, s, H-9'); 2,44 (3H, s, H-7); ¹³C-NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,90 (C-7); 19,71 (C-9''); 38,02 (C-8''); 114,84 (C-4''); 118,69 (C-5''); 120,29 (C-6); 120,72 (C-3''); 124,63 (C-7''); 133,26 (C-3''a); 135,47 (C-3); 142,88 (C-4); 146,90 (C-7''a); 162,70 (C-4').

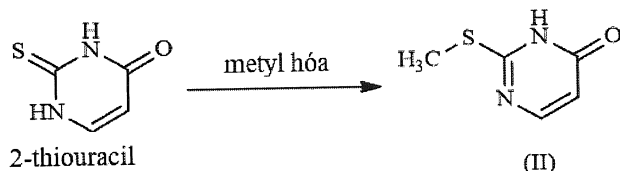
Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Giải pháp hữu ích đề xuất phương pháp cải tiến tổng hợp pazopanib hydroclorua có độ tinh khiết cao, hiệu suất cao, đơn giản, không cần sử dụng dung môi giúp tiết kiệm chi phí và bảo vệ môi trường, đồng thời thời gian phản ứng cũng giảm đi đáng kể. Do đó, giải pháp hữu ích được xem là có khả năng thực hiện ở quy mô công nghiệp một cách phù hợp và hiệu quả.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế pazopanib hydroclorua có công thức (I) từ 2-thiouracil, phương pháp này bao gồm các bước:

i) metyl hóa 2-thiouracil để tạo ra hợp chất 2-(metylthio)pyrimidin-4(3*H*)-on có công thức (II):



trong đó:

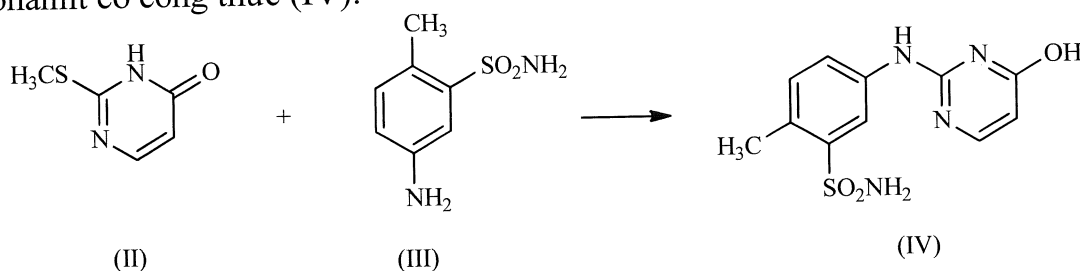
tác nhân metyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm dimetyl sulfat và metyl iodua,

tỷ lệ mol của tác nhân metyl hóa/2-thiouracil nằm trong khoảng từ (1,2:1,0) đến (2,0:1,0),

dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, isopropanol, axeton, dioxan và hỗn hợp của chúng với nước, và

nhiệt độ của phản ứng metyl hóa được duy trì nằm trong khoảng từ 30 đến 80°C;

ii) cho hợp chất (II) phản ứng với 5-amino-2-metylbenzensulfonamit có công thức (III) để tạo thành 5-((4-hydroxypyrimidin-2-yl)amino)-2-metylbenzen sulfonamit có công thức (IV):



trong đó:

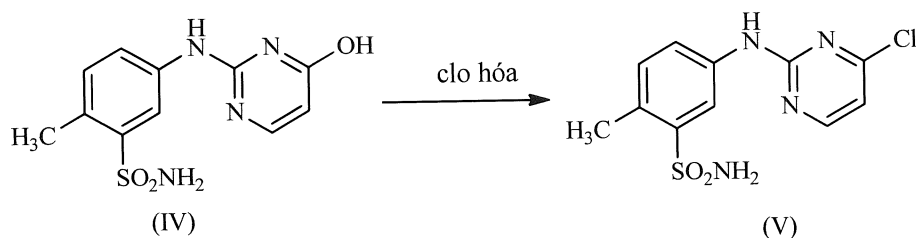
tỷ lệ mol của hợp chất (II)/hợp chất (III) là khoảng 1,2/1, và phản ứng được thực hiện trong:

a) dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dioxan, diglyme và pyridin, hoặc

b) trạng thái đun chảy không sử dụng dung môi;

trong đó nhiệt độ được duy trì nằm trong khoảng từ 150 đến 200°C;

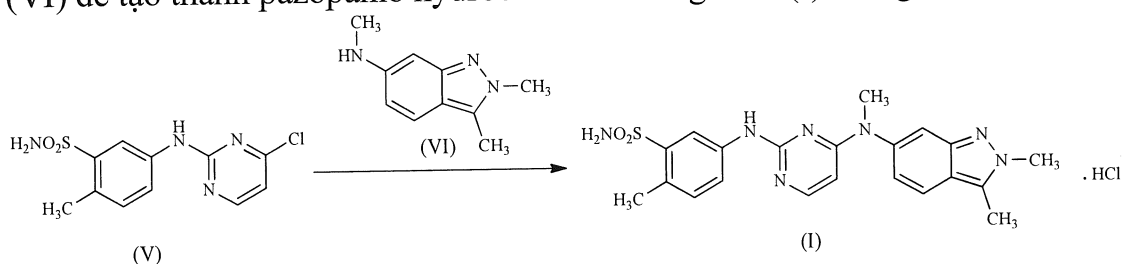
iii) clo hóa hợp chất (IV) để thu được 5-[(4-cloropyrimidin-2-yl)amino]-2-metylbenzensulfonamit có công thức (V):



trong đó tác nhân clo hóa được chọn từ nhóm bao gồm POCl_3 , PCl_5 , SOCl_2 hoặc hỗn hợp của chúng; và

trong đó hợp chất (IV) được hòa tan trong dung môi được chọn từ nhóm bao gồm diclometan, 1,2-diclometan và cloroform trước khi bổ sung tác nhân clo hóa;

iv) alkyl hóa hợp chất (V) với *N*,2,3-trimetyl-2*H*-indazol-6-amin có công thức (VI) để tạo thành pazopanib hydroclorua có công thức (I) mong muốn:



trong đó:

hỗn hợp chất phản ứng bao gồm hợp chất (V) và (VI), với tỷ lệ mol của hợp chất (V)/hợp chất (VI) là khoảng 1/1, được đun hồi lưu, và

phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung dung dịch HCl 37% với tỷ lệ mol HCl so với hợp chất (V) là 1/2,8 dưới điều kiện hồi lưu được duy trì.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó trong bước i) tỷ lệ của tác nhân methyl hóa/2-thiouracil là (1,4:1,0) đến (1,8:1,0).

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó trong bước i) tỷ lệ của tác nhân methyl hóa/2-thiouracil là 1,6:1,0.

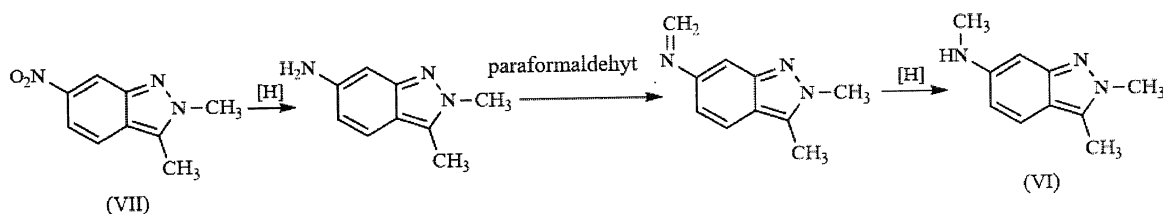
4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) tác nhân methyl hóa là methyl iodua.

5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) dung môi được chọn từ nhóm bao gồm hỗn hợp metanol-nước và hỗn hợp etanol-nước.

6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) dung môi được sử dụng là hỗn hợp metanol-nước.

7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) dung môi được sử dụng là hỗn hợp etanol-nước.

8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) nhiệt độ của phản ứng metyl hóa được duy trì nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C.
9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) nhiệt độ của phản ứng metyl hóa được duy trì nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C.
10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước i) sản phẩm thu được còn được kết tinh lại để tạo ra hợp chất tinh khiết.
11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó bước kết tinh lại được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, axeton và dioxin.
12. Phương pháp theo điểm 10 hoặc 11, trong đó bước kết tinh lại được thực hiện bằng cách sử dụng etanol.
13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii) phản ứng được thực hiện ở trạng thái đun chảy không sử dụng dung môi.
14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii) nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 170 đến 200°C.
15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước ii) nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 180 đến 190°C.
16. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó trong bước iv) hợp chất (VI) được tổng hợp từ hợp chất 2,3-dimetyl-6-nitro-2*H*-indazol (VII) bằng phản ứng khử hóa và metyl hóa theo quy trình:



trong đó:

trong phản ứng khử hóa ([H]), tác nhân khử hóa được sử dụng là NaBH₄ xúc tác NiCl₂; và

trong phản ứng metyl hóa sản phẩm được metyl hóa, tác nhân được sử dụng là paraformaldehyt/NaBH₄.