



(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) 
1-0020091

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

(13) **B**

(21) 1-2015-03618

(22) 01.10.2015

(45) 26.11.2018 368

(43) 25.02.2016 335

(73) **HỌC VIỆN QUÂN Y (VN)**

160 Phùng Hưng, Phúc La, Hà Đông, thành phố Hà Nội

(72) Phan Đình Châu (VN), Vũ Bình Dương (VN), Hồ Bá Ngọc Minh (VN), Hoàng Văn Lương (VN)

(54) **PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HOẠT CHẤT THALIDOMIDE**

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp thalidomide (1) bao gồm hai bước: Bước một là cho anhydrit phtalic (I) tác dụng với axit L-glutamic (II) trong dung môi phân cực, ở nhiệt độ từ 81-153⁰C để được axit N-phtaloyl- glutamic (III), bước tiếp theo là chuyển hóa hợp chất mới tạo thành này thành thalidomide (1) bằng cách cho phản ứng với các "tác nhân cung cấp nguồn amoniac" trong dung môi có nhiệt độ sôi cao, ở nhiệt độ 153-180⁰C.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hoạt chất làm thuốc điều trị ung thư thalidomide.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thalidomide (1) có tên khoa học là 2-(2,6-dioxo-3-piperidiny)-1H-isoindol-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 thalidomide trong thời kì mang thai, kể từ đó tất cả các biệt dược chứa thalidomide 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 thalidomide. Vì vậy, từ ngày 26/5/2006 FDA đã chính thức công nhận thalidomide là thuốc sử dụng trong điều trị ung thư đa u tủy xương và hiện nay thalidomide đã được sử dụng với những chỉ định 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 với các biệt dược Thalomid, Domid, Myrin, Thalide...vv.

(1) Năm 1957, lần đầu tiên thalidomide (1) được Chemie Grunenthal công bố đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế Anh (số công bố GB 768821 A) như là 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.

(2) Năm 1997, G.W. Muller công bố bản quyền sáng chế Mỹ (US 5,605,914) tổng hợp thalidomide bằng cách cho N-carboxyphtalimit 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 thalidomide bằng cách cho phản ứng với carbonyldiimidazol và 4-dimetylpyridin trong tetrahydrofuran hồi lưu 16 giờ.

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

(4) Năm 2003, một bản quyền Trung quốc (CN 1,405,166) công bố việc điều chế thalidomide 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.

(5) Năm 2005, một bằng phát minh Châu Âu (EP 1,602,654) cũng đã công bố về tổng hợp thalidomide 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-carboxyphtalimit để cho N-phtaloyl L-glutamin, tiếp đó cho hợp chất này trực tiếp được chuyển hóa thành thalidomide bằng cách sử dụng tác nhân ngưng tụ (carbonyldiimidazol và thionyl clorua).

(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 thalidomide từ dimetyl este của axit N-phtaloyl L-glutamic với Na/NH_3 lỏng.

(7) Năm 2008, Ray, Purna, Chandra đã công bố bằng phát minh sáng chế độc quyền về tổng hợp thalidomide (WO 2008/035378 A2), theo đây thalidomide được tổng hợp từ anhydrit phtalic và L-glutamin trong hai bước

qua hợp chất trung gian là N-phtaloyl L-glutamin, sau đó đóng vòng hợp chất này bằng tác nhân ngưng tụ carbonyldiimidazol và xúc tác 4-dimethylpyridin.

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

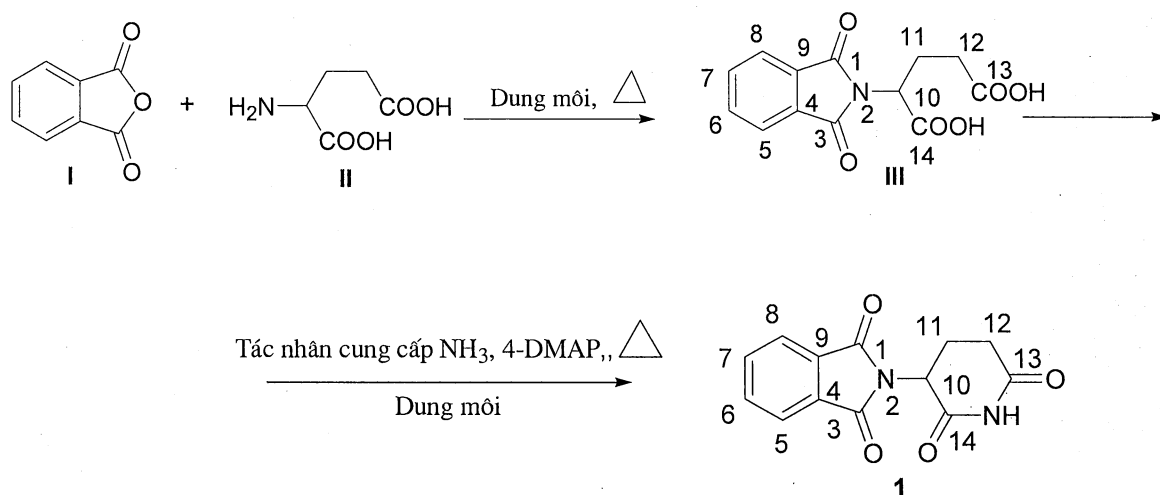
- Sử dụng các hóa chất đắt tiền, khó kiếm (phương pháp (2), (5), (7)).
- Sử dụng kỹ thuật phức tạp, khó thao tác, khó thực thi (phương pháp (1), (3), (4), (6)), sản phẩm tạo ra có màu sẫm khó tinh chế, muốn có sản phẩm tinh khiết phải tinh chế bằng sắc ký cột (phương pháp (1), (3)).

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 thalidomide 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 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 thalidomide 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 điều chế hoạt chất thalidomide (là 2-(2,6-dioxo-3-piperidiny)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion) mới, cải tiến, đơn giản, nguyên liệu dễ kiếm, hiệu suất cao để có thể triển khai trong sản xuất.

Theo đây giải pháp đưa ra là phương pháp tổng hợp thalidomide (**1**) đi từ anhydrit phtalic (**I**) và L-glutamic (**II**) trong hai bước là: cho anhydrit phtalic tác dụng với axit L-glutamic để được axit N-phtaloyl-L-glutamic (**III**), bước tiếp theo là đóng vòng axit N-phtaloyl-L-glutamic thành thalidomide trong sự hiện diện của các “tác nhân cung cấp nguồn amoniac”.



Mô tả chi tiết sáng chế

- Bước thứ nhất là điều chế axit N-phtaloyl-glutamic (**III**), bao hàm phản ứng giữa anhydrit phtalic (**I**) với axit L-glutamic (**II**) trong các dung môi phân cực như axetonitryl, dioxan, pyridin, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ từ 81°C đến 153°C. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian **III** là vừa kết hợp loại tạp chất trong nước, vừa điều chỉnh điểm đẳng điện, vừa hạ nhiệt độ để thu được axit N-phtaloyl-glutamic (**III**) có hiệu suất khá cao và chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo.

- Bước thứ hai là tổng hợp thalidomide (**1**): Hợp chất axit N-phtaloyl-L-glutamic (**III**) nhận được ở trên được chuyển hóa thành thalidomide (**1**) bằng cách nung nóng với sự hiện diện của các “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” và xúc tác 4-dimethylamino-pyridin trong dung môi vừa là chất tải nhiệt có nhiệt

độ sôi cao, trở với phản ứng, ở nhiệt độ 153°C đến 185 °C. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm thalidomide thô trên cơ sở loại bỏ các tạp chất bằng nước và bằng các dung môi hữu cơ không tan thalidomide 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-etanol).

Theo một phương án của sáng chế thì trong bước thứ hai này các “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” được sử dụng trong phản ứng để chuyển nhóm chức carboxylic thành chức amid là thioure, urea, amoni clorid, mà tốt nhất là thioure.

Theo một phương án khác của sáng chế là để cho hỗn hợp phản ứng không 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 từ 153°C đến 185°C, trở với phản ứng được sử dụng đó là diphenyl ete, dimethylaminoaxetamit, dimethylaminoformamit mà tốt nhất là diphenyl ete.

Theo một phương án khác là để tinh chế thalidomide (1) không cần phải sử dụng phương pháp sắc ký cột thì việc xử lý tách phân lập, tinh chế thalidomide được tiến hành trên cơ sở loại bỏ các tạp chất bằng nước và bằng dung môi hữu cơ không tan thalidomide như metanol, etanol và tinh chế bằng cách kết tinh lại sản phẩm thô trong hỗn hợp dung môi.

Theo đây:

Giai đoạn 1: 1 mol anhydrit phtalic (I) và 1 mol axit L-glutamic (II) được hòa tan trong dung môi phân cực như axetonitryl, dioxan, pyridin, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của chúng nhưng tốt nhất là pyridin với lượng tối thiểu, sau đó vừa khuấy vừa đun hồi lưu cho đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng sắc ký bản mỏng). Sau khi phản ứng kết thúc cho vào đó một lượng nước gấp sáu lần lượng dung môi sử dụng, sau đó vừa khuấy vừa làm

nguội tới nhiệt độ phòng, dùng HCl pha loãng 1:1 chỉnh pH về 1,2, khuấy tiếp 2 giờ ở 10-15°C, tủa tạo ra được lọc, rửa lại với nước ba lần, hút kiệt, sấy khô thu được axit N-phtaloyl-L-glutamic (III) có điểm chảy 191-193°C.

Giai đoạn 2: 1 mol axit N-phtaloyl-L-glutamic (III) (điều chế ra ở trên) trộn đều và nghiền kỹ với 2-3 mol “tác nhân cung cấp nguồn amoniac” và khoảng 0,01 mol 4-dimetylamino-pyridin, sau đó cho vào hỗn hợp này 250 ml chất tải nhiệt (diphenyl ete, dimetylformamit, dimetylaxetamit) đun nóng lên khoảng 153°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 thalidomide (n-hexan hoặc nước) 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, 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 thalidomide 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 thalidomide 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 thalidomide 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 7,42 g (0,05 mol) anhydrit phtalic vào bình ba cổ dung tích 100 ml, có lắp sinh hàn, nhiệt kế, phễu nhỏ giọt, máy khuấy từ, cho vào đó 20 ml pyridin, khuấy 10 phút, tiếp đó cho thêm vào dung dịch này 7,36g (0,05 mol) acid L-glutamic. Vừa khuấy vừa làm nóng đến sôi, sau đó đun hồi lưu 1,5 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, cất loại dung môi ở áp suất giảm, tiếp đó vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng này 60 ml nước nóng, sau đó dùng dung dịch HCl pha loãng 1:1 từ từ đưa pH về 1,2, khuấy thêm 15 phút, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh 2 giờ ở 10-15 °C, rửa tạo ra được lọc qua phễu Buchner, rửa lại với nước ba lần (3x5ml), hút kiệt, sấy khô, thu được 11,80 g axit N-phtaloyl-L-glutamic (hiệu suất 85,16%). Sản phẩm là hợp chất màu trắng, điểm chảy 191 - 193°C; Rf = 0,41 (benzen : dioxan : acid formic = 75 : 20 : 5); **IR** (KBr) $\nu_{\max}$ (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) δ (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 C11-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 7,43 g (0,05 mol) anhydrit phtalic vào bình ba cổ dung tích 100 ml, có lắp sinh hàn, nhiệt kế, phễu nhỏ giọt, máy khuấy từ, cho vào đó 8ml pyridin, khuấy 10 phút, tiếp đó cho thêm vào dung dịch này 7,34g (0,05 mol) acid L-glutamic. Vừa khuấy vừa làm nóng đến sôi, sau đó đun hồi lưu 1,2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống 90-95°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 60 ml nước nóng, sau đó dùng dung dịch HCl pha loãng 1:1 từ từ đưa pH về 1,2, khuấy thêm 15 phút, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh 2

giờ ở 10-15 °C, rửa tạo ra được lọc qua phễu Buchner, rửa lại với nước ba lần (3x5ml), hút kiệt, sấy khô, thu được 11,69 g axit N-phtaloyl-L-glutamic (hiệu suất 84,35 %). Sản phẩm là hợp chất màu trắng, điểm chảy 191 - 193°C

Ví dụ 3:

Cho 7,46 g (0,05 mol) anhydrit phtalic vào bình ba cổ dung tích 100 ml, có lắp sinh hàn, nhiệt kế, phễu nhỏ giọt, máy khuấy từ, cho vào đó 8 ml dimetylformamit, khuấy 10 phút, tiếp đó cho thêm vào dung dịch này 7,39g (0,05 mol) acid L-glutamic. Vừa khuấy vừa làm nóng đến sôi, sau đó đun hồi lưu 2 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống 90-95°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 60 ml nước nóng, sau đó dùng dung dịch HCl pha loãng 1:1 từ từ đưa pH về 1,2; khuấy thêm 15 phút, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh 2 giờ ở 10-15 °C, rửa tạo ra được lọc qua phễu Buchner, rửa lại với nước ba lần (3x5ml), hút kiệt, sấy khô thu được 9,56g axit N-phtaloyl-L-glutamic (hiệu suất 68,97%). Sản phẩm là hợp chất màu trắng, điểm chảy 191 - 193°C

Ví dụ 4:

Cho 7,47 g (0,05 mol) anhydrit phtalic vào bình ba cổ dung tích 100 ml, có lắp sinh hàn, nhiệt kế, phễu nhỏ giọt, máy khuấy từ, cho vào đó 8 ml axetonitril, khuấy 10 phút, tiếp đó cho thêm vào dung dịch này 7,30g (0,05 mol) axit L-glutamic. Vừa khuấy vừa làm nóng đến sôi, sau đó đun hồi lưu 25 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội xuống 90-95°C, vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp phản ứng trên 60 ml nước nóng, sau đó dùng dung dịch HCl pha loãng 1:1 từ từ đưa pH về 1,2; khuấy thêm 15 phút, tiếp đó vừa khuấy vừa làm lạnh 2 giờ ở 10-15 °C, rửa tạo ra được lọc qua phễu Buchner, rửa lại với nước ba lần (3x5ml), hút kiệt, sấy khô, thu được 8,68g axit N-phtaloyl-L-glutamic (hiệu suất 62,65%). Sản phẩm là hợp chất màu trắng, điểm chảy 191 - 193°C

Ví dụ 5:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,15 g (0,04 mol) axit N-phtaloyl-L-glutamic, 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 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, 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 thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 7,79g thalidomide (hiệu suất 75,41%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy 270-272°C; $R_f = 0,5$ (benzen : dioxan : acid 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); 7,943-7,852 (m, 4H, C5-H, C6-H, C7-H, C8-H); 5,191- 5,143 (dd, 1H, C10-H, J=12,5 Hz và J = 5,5 Hz); 2,925-2,844 (m, 1H, C12-Ha); 2,435-2,116 (m, 2H, C11-H₂); 2,049-2,096 (m, 1H, C12-Hb).; **¹³C-NMR** (DMSO) ρ (ppm): 171,717 (C13); 169,809 (C14); 167,131 (C1, C3); 134,855 (C6 và C7); 131,212 (C4 và C9); 123,389 (C5 và C8); 48,977 (C10); 30,915 (C12); 21,969 (C11).

Ví dụ 6:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,10 g (0,04 mol) axit N-phtaloyl-L-glutamic, 9,12g (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 170-175°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. Tiếp đó cho vào rửa 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 thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 7,45g thalidomide (hiệu suất 72,16%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy 270-272°C.

Ví dụ 7:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,15 g (0,04 mol) axit N-phthaloyl-L-glutamic, 9,15g (0,12 mol) thioure và 95 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu ba cổ dung tích 100 ml, cho vào đó 10 ml diethylaxetamid. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên đến sôi (163-165°C) và đun hồi lưu trong 3 giờ. 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 rửa. Tiếp đó cho vào rửa 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 thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 6,53g thalidomide (hiệu suất 63,24%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy 270-272°C.

Ví dụ 8:

Cho một hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,16 g (0,04 mol) axit N-phthaloyl-L-glutamic, 9,17g (0,12 mol) thioure và 95 mg 4-

dimethylamino-pyridin vào bình cầu ba cổ dung tích 100 ml, cho vào đó 10 ml diethylformamit. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên đến sôi (153°C) và đun hồi lưu trong 3 giờ. 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 tửa. Tiếp đó cho vào tửa 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 thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 6,39g thalidomide (hiệu suất 61,88%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy 270-272°C.

Yêu cầu bảo hộ

1. Phương pháp điều chế hoạt chất thalidomide đi từ nguyên liệu anhydrit phtalic và axit L-glutamic thông qua axit N-phtaloyl- L-glutamic bao gồm hai bước:

a) cho anhydrit phtalic phản ứng với axit L-glutamic trong dung môi phân cực là axetonitril, dioxan, pyridin, dimetylformamit, hoặc hỗn hợp của dimetylformamit-axetonitril, ở nhiệt độ 81-153°C, sau đó xử lý tách phân lập axit N-phtaloyl-L-glutamic thu được bằng cách đổ hỗn hợp vào nước nóng, sau đó điều chỉnh điểm đẳng điện và hạ nhiệt độ xuống 10-15°C, thu được axit N-phtaloyl-L-glutamic;

b) cho hợp chất axit N-phtaloyl-L-glutamic vừa thu được tiếp tục chuyển hóa đóng vòng thành thalidomide với sự có mặt của “tác nhân cung cấp nguồn ammoniac” là ure hoặc thioure hoặc amoni clorua, và chất xúc tác dimetylamino-pyridin, trong dung môi là diphenylete, dimetylformamit hoặc dimetylxetamit, ở nhiệt độ 153-180°C, tiếp đó loại tạp chất và phân lập sản phẩm bằng cách kết hợp giữa nước với metanol hoặc etanol, và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi hữu cơ là dioxan-ete, dioxan-axeton hoặc dioxan-etanol để thu được thalidomide tinh khiết.