



(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) 
1-0022809

(51)⁷ C07D 471/04, 401/04, 209/48, 211/88 (13) B

(21) 1-2017-00151

(22) 17.01.2017

(45) 27.01.2020 382

(43) 25.04.2017 349

(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), Đỗ Quyết (VN)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ THALIDOMIDE

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế thalidomide được cải tiến, đơn giản, hiệu quả do sử dụng nguyên liệu dễ kiếm, hiệu suất cao để có thể triển khai trong sản xuất. Theo giải pháp này, thalidomide được tổng hợp trong hai bước: bước 1 cho mononatri L-glutamat monohydrat trong dung môi là pyridin với với sự có mặt của tác nhân loại nước oleum, tác dụng với anhydrit phtalic, ở nhiệt độ hồi lưu của pyridin để được axit N-phtaloyl-glutamic, bước 2 chuyển hóa hợp chất mới tạo thành này thành thalidomide bằng cách cho hợp chất thu được ở bước 1 phản ứng với các chất cung cấp nguồn amoni là amoni axetat hoặc thiourea hoặc ure trong dung môi có nhiệt độ sôi cao, ở nhiệt độ từ 175°C đến 185°C.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến giải pháp mới, hiệu quả để tổng hợp hoạt chất thalidomide làm thuốc điều trị ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thalidomide (1) có tên hóa học là 2-(4,6-dioxo-3-piperidinyl)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion, là một hoạt chất làm thuốc có 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 và nhiều tác dụng mới của thalidomide đã được khám phá và 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 thalidomide là thuốc sử dụng trong điều trị bệnh ung thư đa u tủy xương với các biệt dược Thalomid, Domid, Myrin, Thalide...vv.

Có nhiều phương pháp tổng hợp thalidomide đã được công bố:

(1) Năm 1957, lần đầu tiên thalidomide được Chemie Grunenthal công bố sáng chế (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 .

(2) Năm 1997, G.W. Muller công bố 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-dimethylpyridin 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 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, patent Trung quốc (CN 1,405,166) công bố phương pháp 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, patent châu Âu (EP 1,602,654) cũng đã công bố về quy trình 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 đơn sáng chế 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 điểm này có thể chia thành hai nhóm sau đây:

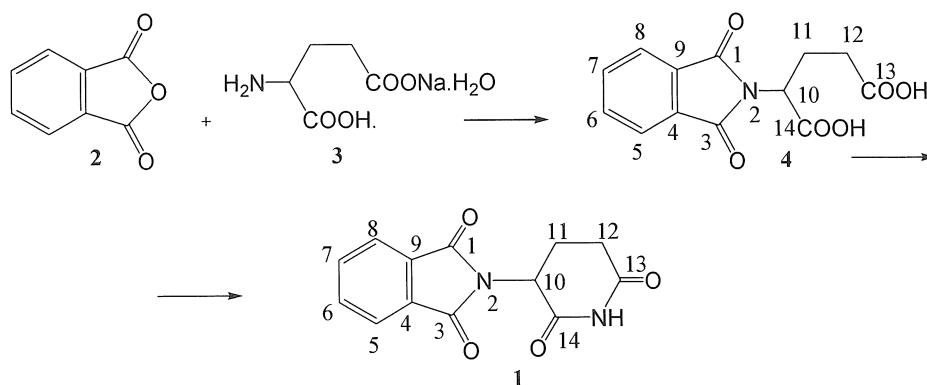
- Sử dụng các hóa chất đắt tiền, khó khiếm (phương pháp (2), (5), (7)).
- Sử dụng kỹ thuật phức tạp, khó thao tác, khó thực hiện (phương pháp (1), (3), (4), (6)), sản phẩm tạo ra có màu sẫm khó tinh chế do tiến hành phản ứng trên nhiệt độ nung chảy của hỗn hợp không dung môi, muốn có sản phẩm tinh khiết phải tinh chế bằng sắc ký cột (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 kiểm 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 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 nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hoạt chất thalidomide (là 2-(4,6-dioxo-3-piperidiny)-1H-isoindol-1,3(2H)-dion) mới, đơn giản và hiệu quả hơn, nguyên liệu rẻ tiền, dễ kiếm hơn, hiệu suất cao hơn để có thể triển khai trong sản xuất.

Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp thalidomide (1) đi từ anhydrit phtalic (2) và mononatri *L*-glutamat monohydrat (3) (mononatri *L*-glutamat monohydrat là thành phần chính của bột ngọt được sử dụng trong công nghiệp thực phẩm) trong hai bước phản ứng là: cho anhydrit phtalic (2) tác dụng với mononatri *L*-glutamat monohydrat (3) với sự có mặt của oleum (SO₃) và pyridin để được axit N-phtaloyl-*DL*-glutamic (4), bước tiếp theo là amit hóa đóng vòng axit N-phtaloyl-*DL*-glutamic (4) thành thalidomide (1) với sự có mặt của các “chất cung cấp nguồn amoni” là amoni axetat hoặc thioure hoặc ure (theo sơ đồ phản ứng 1)



Sơ đồ phản ứng 1: Sơ đồ tổng hợp thalidomide

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình tổng hợp thalidomide theo sáng chế đưa ra gồm 2 bước như sau:

- Bước 1 là điều chế axit N-phthaloyl- *DL*- glutamic (4), bao gồm phản ứng giữa mononatri L-glutamat monohydrat (3) với oleum 65% và anhydrit phtalic (2) trong dung môi pyridin, ở nhiệt độ sôi của pyridin. Việc xử lý tách phân lập lấy sản phẩm trung gian 4 sau khi phản ứng kết thúc được diễn ra 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-glutamic (4) có chất lượng đáp ứng cho yêu cầu nguyên liệu của giai đoạn tiếp theo.

- Bước 2 là tổng hợp thalidomide (1): Hợp chất axit N-phthaloyl-*DL*-glutamic (4) nhận được ở trên được chuyển hóa thành thalidomide (1) bằng cách nung nóng hỗn hợp axit N-phthaloyl-*DL*-glutamic (4) với “chất cung cấp nguồn amoniac” và xúc tác 4-dimethylamino-pyridin trong dung môi vừa là chất tải nhiệt có nhiệt độ sôi cao, trợ với phản ứng, ở nhiệt độ 175°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 benzen, 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 1 việc điều chế ra hợp chất trung gian axit N-phthaloyl-*DL*-glutamic (4) được xuất phát từ mononatri L-

glutamat monohydrat (3) với anhydrit phtalic trong pyridin với sự có mặt của oleum. (Mononatri L-glutamat thực chất là các loại bột ngọt được sử dụng trong thực phẩm. Từ trước đến nay chưa thấy có công trình nào công bố sử dụng bột ngọt hoặc mononatri L-glutamat để làm nguyên liệu cho việc tổng hợp cũng như sản xuất thalidomid).

Theo một phương án khác của sáng chế, trong bước thứ hai các “chất cung cấp nguồn amoniac” được sử dụng trong phản ứng để chuyển nhóm chức anhydrit thành chức imid tạo thalidomide là amoni axetat hoặc thioure hoặc ure, amoni clorid.

Theo một phương án nữa của sáng chế là khi cho axit N-phtaloyl-*DL*-glutamic (4) imid hóa đóng vòng với sự có mặt của “chất cung cấp nguồn amoniac” thành thalidomide không thực hiện ở trạng thái nung chảy- không dung môi của hỗn hợp phản ứng như một số tài liệu đã công bố, mà 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 trên 160°C, trợ với phản ứng, chất lỏng được sử dụng đó là diphenyl ete, dimetylamino-acetamid, mà tốt nhất là diphenyl ete.

Theo một phương án khác nữa là để xử lý, tách, tinh chế thalidomide (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 thalidomide ở đây được tiến hành trên cơ sở loại bỏ các tạp chất bằng dung môi hữu cơ không tan thalidomide như n-hexan, benzen, metanol, etanol kết hợp với việc hạ nhiệt độ để thu thalidomide thô và tinh chế bằng cách kết tinh lại sản phẩm thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi hữu cơ.

Theo đây:

Giai đoạn 1:1 mol mononatri L-glutamat monohydrat (3) (bột ngọt Ajinomoto) được hòa vào 334 ml pyridin, Ở 0-5°C nhỏ giọt vào đó 67 ml oleum 65%, Sau đó vừa khuấy vừa bổ sung hỗn hợp này 1 mol anhydrit phtalic (2), tiếp đó vừa khuấy vừa nâng nhiệt độ 115 °C và duy trì nhiệt độ này cho đến khi phản ứng kết thúc (1,5 giờ, theo dõi bằng SKLM). Sau khi phản ứng kết

thức, thêm vào hỗn hợp 770 ml nước. Dùng dung dịch HCl pha loãng 2:1 điều chỉnh pH về 1,1-1,2, khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 10-15 °C trong vòng 2 giờ. Kết tủa tạo ra được lọc và rửa với nước ba lần, hút kiệt, sấy khô. Thu được axit N-phtaloyl-*L*-glutamic (**4**) hiệu suất 67-69%. Sản phẩm nóng chảy 191-193 °C.

Giai đoạn 2: 1 mol axit N-phtaloyl-*L*-glutamic (**4**) (điều chế ra ở trên) trộn đều và nghiền kỹ với 2,5-3,5 mol “chất cung cấp nguồn amoni” là amoni axetat hoặc thioure hoặc ure và khoảng 0,01 mol 4-dimetylamino-pyridin, sau đó cho vào hỗn hợp này 250 ml diphenyl ete, đun nóng lên khoảng 175°C - 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 benzen) và kết hợp với khuấy, làm lạnh cho tới khi kết tủa tạo ra, lọc, hút kiệt lấy tủa. Tiếp đó cho vào kết tủa 700 ml metanol, khuấy làm nóng đến sôi và đun hồi lưu cho tan hết, tiếp đó cất loại 1/2-2/3 thể tích dung môi, sau đó làm lạnh 2 giờ ở 10-15 °C, tủa được 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 (nguyên liệu rất có sẵn và rẻ tiền, quá trình tổng hợp chỉ hai bước (rất ngắn-ngắn hơn các quy trình đã công bố khác đến một hoặc hai bước), nhờ đó góp phần làm cho hiệu suất của cả 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 5,79 g (0,03 mol) mononatri L-glutamat monohydrat (**3**) vào 10 ml pyridin, vừa làm lạnh ngoài bằng nước đá, vừa khuấy vừa nhỏ giọt vào hỗn hợp này 2 ml oleum 65%. Tiếp đó vừa khuấy vừa cho vào hỗn hợp này 4,57g (0,03 mol) anhydrit phtalic (**2**), sau đó nâng nhiệt độ lên 115 °C và duy trì nhiệt độ này cho đến khi phản ứng kết thúc (95 phút, theo dõi bằng SKLM, hệ dung môi triển khai là hỗn hợp benzen:dioxan:acid formic = 15:4:1, hiện màu dưới đèn tử ngoại bước sóng 254 nm). Sau khi phản ứng kết thúc thêm vào hỗn hợp phản ứng 25ml nước. Tiếp đó chỉnh pH về 1,1-1,5 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 (3 x 5 ml); sấy khô, thu được 5,76 g hợp chất axit N-phtaloyl-*DL*-glutamic (**4**) (hiệu suất 69,27%). Sản phẩm nóng chảy 191-193 °C. **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): 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 hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,22 g (0,04 mol) axit N-phtaloyl-*DL*-glutamic, 9,28g (0,12 mol) amoni axetat và 100 mg 4-dimetylamino-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 175°C, thời gian làm việc 18 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 kết tủa 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 thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 6,64g thalidomide (hiệu suất 64,27%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy 269-272⁰C; R_f = 0,5 (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5). **MS**: m/z 257 [M-H]. **IR** (KBr) ν_{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); **¹H-NMR** (DMSO) δ (ppm): 11,122 (s, 1H, NH); 7,875-7,943 (m, 4H, C5-H, C6-H, C7-H, C8-H); 5,143-5,197 (dd, 1H, C10-H, J=13,0 Hz và J = 5,5 Hz); 2,864-2,936 (m, 1H, C12-Ha); 2,449-2,096 (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 (C10); 30,915 (C12); 21,969 (C11).

Ví dụ 3:

Cho hỗn hợp gồm 13,95 g (0,05 mol) axit N-phtaloyl-*DL*-glutamic (**4**), 12,28g (0,16 mol) thioure và 105 mg 4-dimetylamino-pyridin đã được nghiền kỹ, trộn đều vào bình cầu ba cổ dung tích 100 ml, cho vào đó 12 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 60-65 °C và cho vào hỗn hợp này 25 ml benzen, khuấy cho tới ra, để nguội, lọc loại dung môi, hút kiệt thu tủa. Tiếp đó cho vào kết tủa 35 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 thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 10,01g thalidomide (hiệu suất 77,25%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy 270-272⁰C; R_f = 0,5 (benzen : dioxan : axit formic = 75 : 20 : 5).

MS: m/z 257 [M-H].

Ví dụ 4:

Cho hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 14,02 g (0,05 mol) axit N-phtaloyl-DL-glutamic (4), 10,55g (0,15 mol) thioure và 101 mg 4-dimethylamino-pyridin vào bình cầu ba cổ dung tích 100 ml, cho vào đó 12 ml diphenylete. Vừa khuấy vừa làm nóng hỗn hợp phản ứng lên 175-180°C và duy trì nhiệt độ này trong 2,5 giờ. Sau đó để nguội xuống 60-65 °C và cho vào hỗn hợp này 25 ml benzen, khuấy cho tới ra, để nguội, lọc loại dung môi, hút kiệt. Tiếp đó cho vào kết tủa 35 ml etanol, vừa khuấy vừa đun hồi lưu 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 etanol 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 7,67g thalidomide (hiệu suất 74,30%). Sản phẩm thalidomide có điểm chảy 270-272°C.

Ví dụ 5:

Cho hỗn hợp đã được nghiền kỹ, trộn đều gồm 11,25 g (0,04 mol) axit N-phtaloyl-DL-glutamic, 7,58g (0,12 mol) urea và 100 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 175°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 tròn 30 ml benzen, khuấy tiếp 10 phút, lọc loại dung môi. Thêm vào kết tủa lọc 30 ml metanol, khuấy cho tới 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 thalidomide thô. Kết tinh lại và tẩy màu thalidomide thô trong hỗn hợp dung môi dioxan-axeton, thu được 6,85g thalidomide (hiệu suất 66,34%). Sản phẩm thalidomide 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 điều chế hoạt chất thuốc điều trị bệnh ung thư thalidomide (1) đi từ nguyên liệu anhydrit phtalic (2) và mononatri L-glutamat monohydrat (3) được thực hiện trong hai bước:

- bước 1 cho mononatri L-glutamat monohydrat (3) phản ứng với oleum 65% trong pyridin, sau đó với anhydrit phtalic (2) ở nhiệt độ sôi 115°C để được axit N-phtaloyl-*DL*-glutamic (4); xử lý tách phân tách, tinh chế sản phẩm trung gian axit N-phtaloyl-*L*-glutamic (4) từ hỗn hợp sau phản ứng được thực hiện hoàn toàn bằng nước nhờ điều chỉnh pH 1,1-1,2, hạ nhiệt độ xuống 10-15°C, thu được sản phẩm (4) được dùng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm;

- bước 2 cho hợp chất axit N-phtaloyl-*DL*-glutamic (4) thu được trong bước 1 amit hóa và đóng vòng, tạo ra hợp chất thalidomide (1) với sự có mặt của chất cung cấp nguồn amoni là amoni axetat hoặc thioure hoặc ure, và dimethylamino-pyridin, trong dung môi trơ ở nhiệt độ 175°C đến 185°C; tiếp đó tách sản phẩm để loại bỏ tạp chất bằng cách sử dụng kết hợp nước với dung môi benzen, metanol hoặc etanol 96°, và kết tinh lại trong hỗn hợp dung môi hữu cơ được chọn từ dioxan-ete, dioxan-axeton, dioxan-etanol, tốt nhất là dioxan-axeton, thu được sản phẩm thalidomide (1) tinh khiết.