

NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP DƯỢC CHẤT GLIPIZIDE ĐIỀU TRỊ BỆNH TIỂU ĐƯỜNG TUÝP 2

STUDY ON SYNTHESIS OF GLIPIZIDE FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

Hoàng Thanh Đức, Nguyễn Thế Hữu

TÓM TẮT

Glipizide là một thuốc điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2, thuộc nhóm thuốc sulfonylurea, có tên thương mại là Glucotrol. Hiện nay, glipizide là một trong các thuốc thiết yếu, được dùng phổ biến để điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2. Quá trình tổng hợp glipizide cho hiệu suất cao được xác lập trên cơ sở nghiên cứu, lựa chọn phương pháp phản ứng và khảo sát xác định các điều kiện phản ứng. Từ các chất đầu là 5-methyl-2-pyrazincarboxylic acid, thionyl chloride và 4-(2-aminoethyl) benzenesulfonamide, phản ứng thu được chất trung gian 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide. Sau đó cho 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl] benzenesulfonamide phản ứng với cyclohexyl isocyanate trong dung môi acetone, xúc tác K_2CO_3 , ở nhiệt độ sôi của dung môi, trong thời gian 16 giờ, thu được glipizide hiệu suất 84,7%. Cấu tạo và hàm lượng của glipizide được kiểm tra xác định bằng các dữ kiện phổ IR, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, HSQC, HMBC và sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC.

Từ khóa: Glipizide, thuốc điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2, bệnh tiểu đường tuýp 2.

ABSTRACT

Glipizide is a type 2 diabetes drug, belonging to the sulfonylurea group. Its trade name is Glucotrol. Currently, glipizide is one of the essential drugs. It is widely used to treat type 2 diabetes. Synthesis process of glipizide with high yield is established on the basis of research, selection of reaction methods and identification of reaction conditions. In this study, glipizide is synthesized from 5-methyl-2-pyrazincarboxylic acid, thionyl chloride and 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide. The first stages, reaction is obtained 4-[2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)ethyl] benzenesulfonamide. Then 4-[2-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)ethyl] benzenesulfonamide reacted with cyclohexyl isocyanate in acetone, catalysis K_2CO_3 , at boiling temperature of the solvent, for 16 hours. The reaction is obtained glipizide with yield 84.7%. The structure and content of glipizide were determined by IR spectroscopic data, 1H -NMR, ^{13}C -NMR, COSY, HSQC, HMBC and HPLC high performance liquid chromatography.

Keywords: Glipizide, type 2 diabetes drug, type 2 diabetes.

Hoàng Thanh Đức, Nguyễn Thế Hữu

Trường Đại học Công nghiệp Hà Nội

Email: duht68@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 02/10/2017

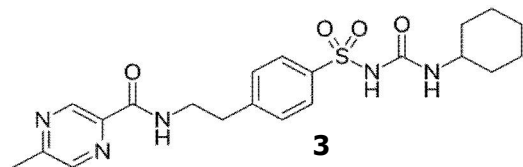
Ngày nhận bài sửa sau phản biện: 24/10/2017

Ngày chấp nhận đăng: 25/12/2017

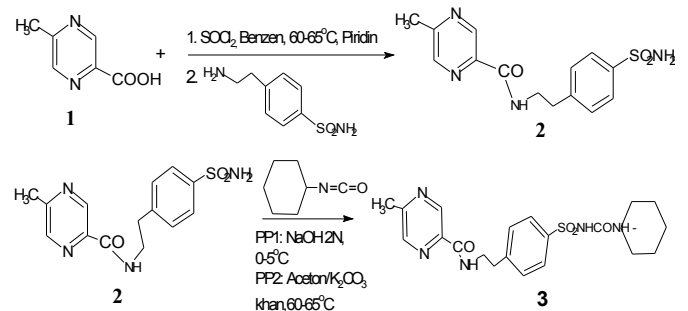
1. MỞ ĐẦU

Bệnh tiểu đường tuýp 2 là một bệnh mãn tính, ảnh hưởng rất xấu đến sức khỏe cũng như cuộc sống của con

người. Bệnh phát sinh do ăn, uống không điều độ, béo phì, ít vận động, dư thừa năng lượng, tình trạng căng thẳng kéo dài [1,2,3]. Bệnh có thể gây ra nhiều biến chứng nguy hiểm như: Giảm thị lực, mù lòa, suy thận giai, biến chứng tim mạch [1,2,3,5]. Khi bị mắc bệnh, người bệnh phải dùng thuốc liên tục hàng ngày để điều chỉnh lượng đường trong máu, nếu ngừng sử dụng hoặc sử dụng thuốc gián đoạn bệnh càng nặng hơn và gây biến chứng [3,12]. Glipizide là một loại thuốc điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2, thuộc nhóm thuốc sulfonylurea thế hệ thứ hai, tên thương mại là Glucotrol [4], có công thức cấu tạo là:



Glipizide có thể được tổng hợp theo một số phương pháp khác nhau, đi từ các chất đầu khác nhau. Quá trình tổng hợp glipizide tiến hành qua hai giai đoạn, đầu tiên phải tổng hợp chất trung gian 4-[2-(5-methylpyrazin)-2-carboxamidoethyl] benzenesulfonamide (2), sau đó chuyển hóa chất trung gian thành glipizide (3) [6,7,8, 9,11]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nghiên cứu tổng hợp glipizide bằng việc lựa chọn phương pháp tổng hợp phù hợp và khảo sát thực nghiệm xác định các điều kiện phản ứng tổng hợp glipizide. Kiểm tra, xác nhận cấu tạo và hàm lượng của glipizide bằng các phương pháp phân tích phổ hồng ngoại, phổ cộng hưởng từ hạt nhân 1H -NMR, ^{13}C -NMR, kết hợp với các dữ kiện phổ hai chiều COSY, HSQC, HMBC, phổ khối lượng và sắc ký lỏng hiệu năng cao theo yêu cầu của dược điển USP-30. Quá trình tổng hợp glipizide được thực hiện theo sơ đồ phản ứng sau:



2. THỰC NGHIỆM

Điểm nóng chảy của các hợp chất được đo bằng phương pháp mao quản trên máy đo điểm nóng chảy STUART SMP3 (BIBBY STERILIN-Anh). Phổ hồng ngoại của các chất ghi ở dạng ép viên với KBr trên máy Impact 410-Nicolet và trên máy GX-Perkin Elmer của Mỹ, tại Viện Hoá học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Phổ ^1H NMR và ^{13}C NMR được ghi trên máy phổ AVANCE AV 500 Spectrometer, BRUKER của Đức, ở tần số 500MHz, dung môi DMSO- d_6 . Hàm lượng của glipizide được xác định theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC trên thiết bị sắc ký lỏng cao áp HPLC Ultimate 3000.

2.1. Tổng hợp glipizide

2.1.1. Tổng hợp 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide (2)

Cho 0,03mol (4,2g) 5-methyl-2-pyrazinecarboxylic acid (1), 40ml benzen khan và 0,035mol (4,16g, 2,6ml) thionyl chloride vào bình cầu dung tích 250ml có lắp sinh hàn hồi lưu và máy khuấy từ. Đun hồi lưu kết hợp với khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 giờ, sau đó cất loại benzen thu lấy phần chất rắn. Hoà tan chất rắn thu được trong 50ml dioxan khan và cho từ từ vào dung dịch gồm 0,03mol (6,0g) 4-(2-aminoethyl)benzenesulfonamide trong 25ml dioxan khan và 0,06mol (4,8ml piridin) khan, trong bình phản ứng dung tích 250ml có lắp sinh hàn hồi lưu. Khuấy và đun hồi lưu phản ứng trong 2-3 giờ, sau đó ngừng đun và đem cất loại dung môi, thu lấy phần chất rắn. Cho phần chất rắn vào cốc chứa 150ml nước cất, khuấy tan và axit hoá bằng axit HCl 10%, đến pH = 4-5, sau đó lọc, rửa kết tủa bằng nước cho đến khi sạch hết môi trường axit. Kết tinh lại sản phẩm trong ethanol 95%, thu được 4,9g chất 4-[2-(5-methylpyrazin)-2-carboxamidoethyl]benzenesulfonamide (2), màu xám trắng, $t_{nc} = 238-339^\circ\text{C}$, hiệu suất 51,0%.

2.1.2. Tổng hợp glipizide (2)

2.1.2.1. Tổng hợp theo phương pháp phản ứng ở nhiệt độ thấp

Cho 0,03mol (9,6g) 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide (2) và 100ml aceton, 0,036mol (18ml NaOH 2N) vào bình cầu 2 cổ dung tích 250ml, có lắp nhiệt kế, phễu nhỏ giọt, máy khuấy từ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng bằng nước đá xuống 0°C , nhỏ từ từ 0,03mol (3,85g, 3,9ml) cyclohexyl isocyanate 98% vào phản ứng, khuấy và duy trì nhiệt độ của phản ứng ở $0-5^\circ\text{C}$ trong 1,5-2 giờ. Sau đó nâng nhiệt độ của phản ứng lên nhiệt độ phòng và khuấy tiếp 3 giờ nữa thì kết thúc. Đổ hỗn hợp phản ứng ra cốc thủy tinh chứa 200ml nước cất, khuấy tan hỗn hợp phản ứng, lọc dung dịch qua giấy lọc để loại bỏ cặn không tan. Axit hoá phần dịch lọc bằng axit HCl 10%, đến pH = 3-4 để tạo kết tủa sản phẩm. Lọc, rửa kết tủa, kết tinh lại trong ethanol 95%, sấy khô ở nhiệt độ $50-60^\circ\text{C}$, thu được 9,16g sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng ngà, có $t_{nc} = 206-207^\circ\text{C}$, hiệu suất 69%.

2.1.2.2. Tổng hợp theo phương pháp phản ứng ở nhiệt độ cao

Cho 0,03mol (9,6g) 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide (2), 0,06mol (8,2g) K_2CO_3 khan và 50ml aceton vào bình cầu 2 cổ dung tích 250ml. Lắp sinh hàn hồi lưu, phễu nhỏ giọt và máy khuấy từ, khuấy và đun hồi lưu phản ứng khoảng 5-6 giờ, đến khi hỗn hợp phản ứng trở thành dạng sữa huyền phù. Sau đó nhỏ 0,03mol (3,85g, 3,9ml) cyclohexyl isocyanate 98% vào phản ứng, khuấy và đun hồi lưu phản ứng trong 6-7 giờ nữa thì kết thúc phản ứng. Để nguội phản ứng và đổ vào cốc thủy tinh dung tích 400ml, hòa tan bằng 200ml nước cất, lọc dung dịch qua giấy lọc để loại bỏ cặn không tan. Axit hoá phần dịch lọc bằng axit HCl 10%, đến pH = 3-4 để tạo kết tủa sản phẩm. Lọc, rửa sản phẩm bằng nước sạch, kết tinh lại trong ethanol 96%, sấy khô sản phẩm ở $50-60^\circ\text{C}$, thu được 10,6g glipizide (3) ở dạng bột, màu trắng ngà, $t_{nc} = 206-207^\circ\text{C}$, hiệu suất 79,8%.

2.1.2.3. Tinh chế glipizide

Cho 22,3g (0,05 mol) glipizide (3) sau khi tổng hợp được vào bình cầu dung tích 500ml có lắp sinh hàn hồi lưu, bếp điện. Hoà tan glipizide bằng 250 - 270ml ethanol tuyệt đối, thêm vào bình 1,0g than hoạt tính. Khuấy và đun sôi dung dịch khoảng 15 phút, sau đó lọc nóng dung dịch qua giấy lọc, rửa phần cặn than bằng 30ml ethanol nóng để thu hồi hết glipizide, thu lấy toàn bộ dịch lọc, để nguội dịch lọc để kết tủa sản phẩm glipizide. Lọc, rửa kết tủa qua phễu lọc Buchler bằng dung dịch ethanol 70%, sấy khô ở $50-60^\circ\text{C}$, thu được sản phẩm glipizide ở dạng bột màu trắng, có $t_{nc} = 206-208^\circ\text{C}$.

2.2. Khảo sát thực nghiệm xác định các điều kiện phản ứng tổng hợp glipizide

2.2.1. Xác định thời gian phản ứng tổng hợp glipizide

Thực hiện phản ứng tổng hợp glipizide và kiểm tra tiến trình của phản ứng bằng sắc ký bản mỏng. Khi cyclohexyl isocyanate phản ứng với 4-[2-(5-Methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl] benzenesulfonamide (2) được 3 giờ bắt đầu khảo sát sắc ký. Cứ 60 phút, sắc ký một lần cho đến khi phản ứng được 8 giờ. Dung môi sắc ký là ethyl acetate, methanol và n-hexan tỷ lệ 2:1:1. Dựa trên kết quả sắc ký bản mỏng, xác định được thời điểm phản ứng chuyển hóa hết.

2.2.2. Xác định tỷ lệ lượng chất phản ứng tổng hợp glipizide

Thực hiện phản ứng tổng hợp glipizide trong thời gian đã xác định được là 12-14 giờ, với tỷ lệ lượng chất phản ứng giữa 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl] benzenesulfonamide (2) và cyclohexyl isocyanate lần lượt là 1,0/1,0mol, 1,0/1,1mol, 1,0/1,2mol đến 1,0/1,6mol. Lượng K_2CO_3 lấy gấp hai lần lượng 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide (2) trong tất cả các phản ứng. So sánh hiệu suất sản phẩm glipizide ở mỗi phản ứng, chọn phản ứng cho hiệu suất cao nhất để xác định tỷ lệ lượng chất phản ứng tối ưu.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả tổng hợp glipizide

Glipizide có thể tổng hợp bằng phản ứng của chất trung gian 4-[2-(5-methyl pyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide (2) với cyclohexyl isocyanate theo hai phương pháp: Phản ứng ở nhiệt độ thấp, sử dụng tác nhân hoạt hóa phản ứng là dung dịch NaOH 2N, ở nhiệt độ 0-5°C. Hoặc phản ứng ở nhiệt độ sôi của dung môi acetone, sử dụng tác nhân hoạt hóa phản ứng là K₂CO₃. Kết quả thực nghiệm phản ứng đã thu được khi phản ứng ở nhiệt độ sôi của dung môi acetone, phản ứng cho hiệu suất cao hơn, hiệu suất đạt trên 79,8%. Sản phẩm glipizide thu được dễ dàng tinh chế. Thiết bị tiến hành phản ứng tương đối đơn giản vì không đòi hỏi nhiệt độ quá cao. Phản ứng tổng hợp glipizide ở nhiệt độ sôi của acetone tránh được hiện tượng thủy phân của cyclohexyl isocyanate do không phải sử dụng dung dịch NaOH 2N hoạt hóa phản ứng.

3.2. Kết quả khảo sát xác định thời gian phản ứng tổng hợp glipizide

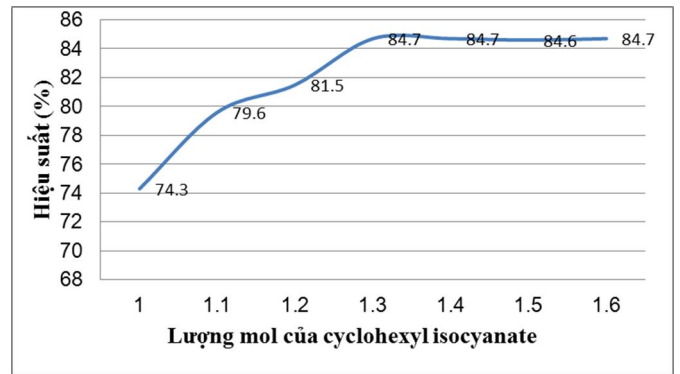
Phản ứng tổng hợp glipizide cần thời gian hoạt hóa nhóm sulfonamide bằng K₂CO₃ khoảng 5-6 giờ, khi thấy 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl] benzen sulfonamide (2) và K₂CO₃ trong phản ứng tan hoàn toàn, tạo thành dung dịch dạng sữa đặc, khi đó bắt đầu cho cyclohexyl isocyanate vào phản ứng. Khảo sát thời gian phản ứng tổng hợp glipizide được tiến hành ở giai đoạn sau khi cho cyclohexyl isocyanate vào phản ứng. Kết quả kiểm tra sắc đồ trên sắc ký bản mỏng đã xác định được thời gian kết thúc phản ứng tổng hợp glipizide là 12-14 giờ.

3.3. Kết quả khảo sát xác định tỷ lệ lượng chất phản ứng tổng hợp glipizide

Quá trình khảo sát cho thấy, nếu sử dụng dư cyclohexyl isocyanate trong phản ứng thì hiệu suất tạo thành sản phẩm glipizide cao hơn. Kết quả khảo sát thu được, với tỷ lệ lượng chất phản ứng giữa 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl] benzenesulfonamide (2) và cyclohexyl isocyanate là 1,0/1,3mol thì hiệu suất glipizide là lớn nhất, đạt 84,7%. Kết quả khảo sát lượng chất phản ứng được ghi ra trong bảng 1 và hình 1.

Bảng 1. Kết quả khảo sát xác định tỷ lệ khối lượng chất phản ứng tổng hợp glipizide

STT	Tỷ lệ (mol) -sulfonamide/ Cyclohexyl isocyanate	Thời gian phản ứng (giờ)	Hiệu suất (%) Glipizide
1	1/1,0	12	74,3
2	1/1,1	12	79,6
3	1/1,2	12 <td 81,5	
4	1/1,3	12	84,7
5	1/1,4	12	84,7
6	1/1,5	12	84,6
7	1/1,6	12	84,7

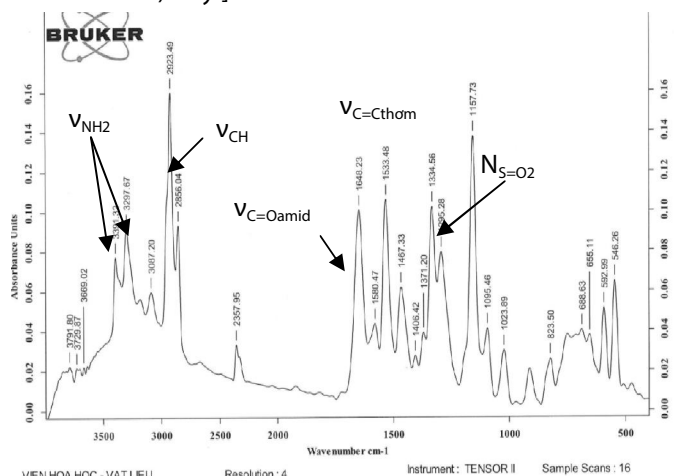


Hình 1. Đồ thị thể hiện sự liên quan giữa tỷ lệ lượng chất phản ứng và hiệu suất sản phẩm glipizide

3.4. Kết quả phân tích xác định cấu tạo của glipizide

3.4.1. Phổ hồng ngoại của 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzene sulfonamide

Chất trung gian 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzene sulfonamide (2) tổng hợp được có màu xám trắng, có nhiệt độ nóng chảy t_{nc} = 238-239°C, trùng hợp với điểm nóng chảy và màu sắc của chất trong tài liệu tham khảo [8,12]. Phổ hồng ngoại của 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide (2) có các đỉnh hấp thụ đặc trưng của các nhóm liên kết trong phân tử, thể hiện đúng cấu tạo: Đỉnh hấp thụ của nhóm C=O amide ở ν_{C=O} = 1648cm⁻¹, các đỉnh của vòng thơm ν_{C=C} = 1580cm⁻¹, 1533cm⁻¹, 1467cm⁻¹, các đỉnh của NH₂ trong nhóm sulfonamide -SO₂NH₂ ở ν_{NH₂} = 3391cm⁻¹ và 3297 m⁻¹. Đỉnh hấp thụ của nhóm -SO₂ và liên kết C-NH- chồng chập nhau, nằm trong vùng từ 1334-1295cm⁻¹. Các dữ kiện phổ trùng hợp với tài liệu tham khảo [9,11,13]. Hình 2 là phổ hồng ngoại của 4-[2-(5-methylpyrazin-2-carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide.

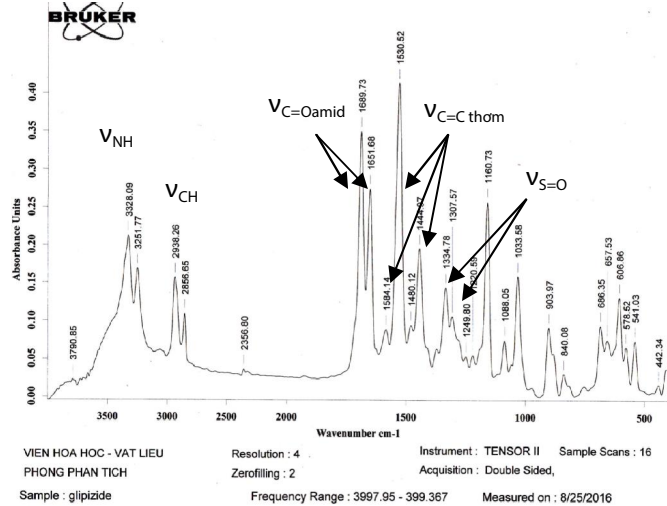


Hình 2. Phổ hồng ngoại của 4-[2-(5-methylpyrazin-2 carboxamido)ethyl]benzenesulfonamide (2)

3.4.2. Phổ hồng ngoại của glipizide

Trong phổ hồng ngoại của glipizide có các đỉnh sóng hấp thụ đặc trưng của các nhóm chức trong phân tử, thể hiện đúng cấu tạo của glipizide. Bao gồm các đỉnh sóng trong vùng 3328-3251cm⁻¹ đặc trưng cho dao động hóa trị

của nhóm NH. Đỉnh sóng ở 2938-2856cm⁻¹ thể hiện dao động hoá trị của nhóm alkyl CH₃ và CH₂. Đỉnh hấp thụ ở 1689cm⁻¹ với cường độ mạnh, thể hiện cho dao động hóa trị của nhóm C=O (amide), đỉnh ở 1651cm⁻¹ thể hiện cho nhóm C=O (urea). Dao động hóa trị của các liên kết C=C trong vòng thơm thể hiện ở các băng sóng nằm trong vùng 1584 - 1480cm⁻¹, dao động biến dạng của nhóm -CH₂ và -CH₃ xuất hiện ở các đỉnh sóng 1444cm⁻¹ và 1334cm⁻¹. Dao động hóa trị của nhóm -SO₂ và C-N chồng chập nhau trong vùng 1307-1033cm⁻¹. Hình 3 là phổ hồng ngoại của glipizide (3).



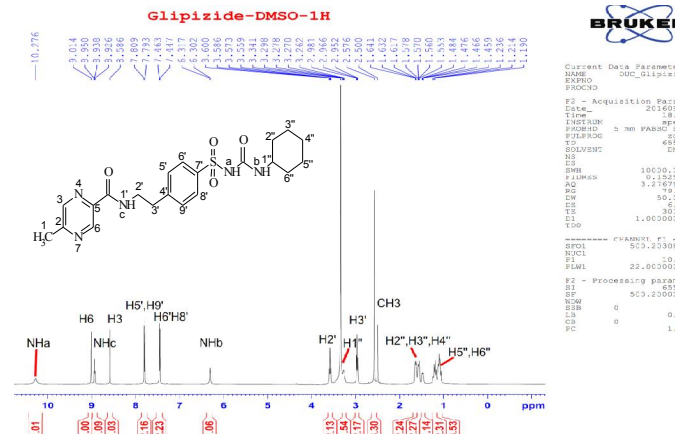
Hình 3. Phổ hồng ngoại của Glipizide (3)

3.4.3. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR và ¹³C-NMR của glipizide

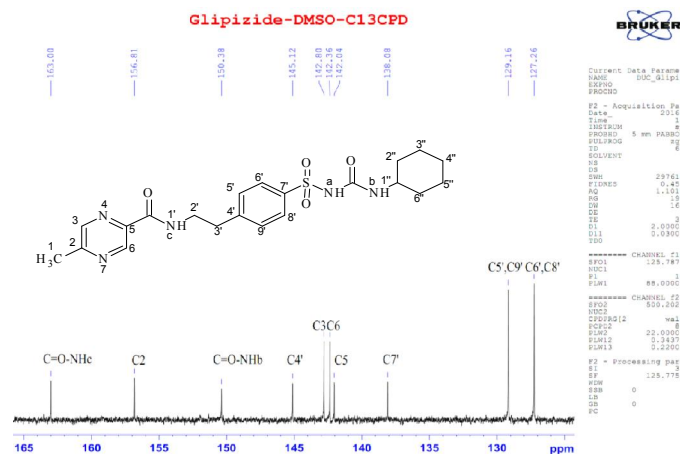
Các dữ kiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR, ¹³C-NMR cùng với các dữ kiện trong phổ COSY, HSQC và HMB đã khẳng định đúng cấu tạo của glipizide đã tổng hợp được. Phổ ¹H NMR (hình 4) có các tín hiệu của H-6', H-8' dạng doublet với δ = 7,80ppm, H5', H-9' dạng doublet, δ = 7,45ppm trong vòng thơm benzen. Tín hiệu cộng hưởng của proton trong nhóm -NH_a xuất hiện ở δ = 10,28ppm (singlet). Tín hiệu cộng hưởng của proton trong nhóm -NH_c xuất hiện ở δ = 9,01ppm và δ = 8,59ppm. Tín hiệu của proton trong nhóm -NH_b xuất hiện ở δ = 6,31ppm. Tín hiệu của proton H-2' ở δ = 3,58ppm, H-3' ở δ = 2,97ppm, proton H-1'' ở δ = 3,27ppm. Tín hiệu của proton -NH_b ở δ = 6,31ppm có tương tác với tín hiệu của proton H-1''. Proton H-1'' có tương tác với 2 tín hiệu của H-2'' và H-6'' (đối xứng) ở δ = 1,63ppm và δ = 1,10ppm. Proton H-4'' cho tín hiệu cộng hưởng ở δ = 1,47ppm.

Phổ ¹³C-NMR của glipizide (hình 5, 6) có các tín hiệu của các nguyên tử cacbon ở vòng thơm, vòng pyrazine và cyclohexyl trong phân tử xuất hiện trên các vùng phân biệt nhau rõ rệt. Các tín hiệu của nguyên tử cacbon ở vòng pyrazine xuất hiện ở vùng có δ = 142,04-156,81ppm, tín hiệu của các nguyên tử cacbon vòng thơm benzen xuất hiện ở vùng δ = 145,12-127,26ppm, vòng cyclohexyl xuất

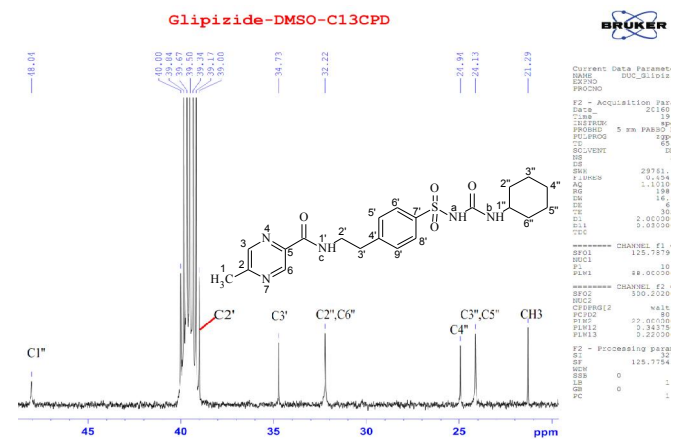
hiện ở vùng δ = 24,13-48,04ppm. Các dữ kiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân của glipizide tổng hợp được trùng khớp với các dữ kiện phổ cộng hưởng từ hạt nhân của glipizide trình bày trong tài liệu tham khảo [13].



Hình 4. Phổ ¹H-NMR của glipizide



Hình 5. Phổ ¹³C-NMR của glipizide



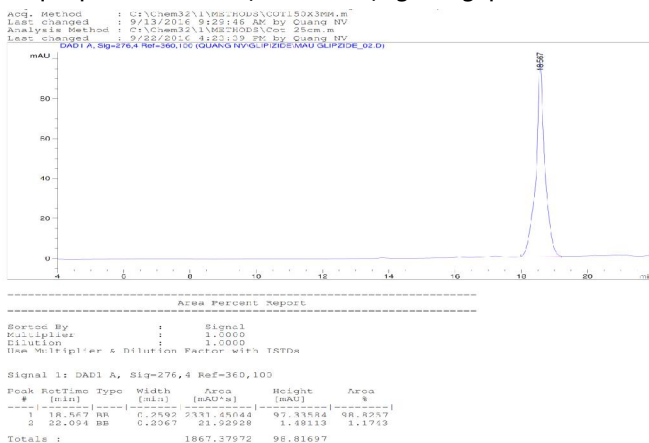
Hình 6. Phổ ¹³C-NMR của glipizide (tiếp theo)

3.4.4. Phổ khối lượng của glipizide

Phổ khối lượng của glipizide cho pic ion phân tử (M + 1)⁺ = 446, trùng hợp với khối lượng của phân tử glipizide. Sự phân mảnh phân tử và các dữ kiện trong phổ LC-MS cũng khẳng định số nguyên tử cacbon, nitơ và lưu huỳnh trong phân tử phù hợp với cấu tạo của glipizide.

3.5. Kết quả phân tích hàm lượng của glipizide

Hàm lượng của glipizide tổng hợp, được phân tích xác định theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC dựa theo tiêu chuẩn của dược điển Mỹ USP 30. Kết quả phân tích, xác định hàm lượng của glipizide thu được đạt 98,7%, đạt yêu cầu của dược điển của Mỹ USP 30. Hình 7 là kết quả phân tích xác định hàm lượng của glipizide.



Hình 7. Pic phân tích HPLC xác định hàm lượng của glipizide

4. KẾT LUẬN

Glipizide được nghiên cứu tổng hợp từ các chất đầu là 5-methyl-2-pyrazinecarboxylic acid (1), thionylchloride và cyclohexyl isocyanate, qua hai giai đoạn tạo ra chất trung gian sau đó tạo thành glipizide (3). Các điều kiện của phản ứng tổng hợp glipizide đã được khảo sát, xác định để thu được hiệu suất sản phẩm cao nhất. Kết quả khảo sát thu được: Phản ứng tổng hợp glipizide thực hiện ở nhiệt độ sôi của dung môi aceton, tỷ lệ khối lượng giữa chất trung gian 4-[2-(5-methyl pyrazin-2-carboxamido)ethyl] benzensulfonamide (2) và cyclohexyl isocyanate là 1,0/1,3mol, thời gian phản ứng là 14-16 giờ, hiệu suất thu được glipizide là 84,7%.

Để thu được glipizide tinh khiết, đạt yêu cầu về hàm lượng dùng cho sản xuất thuốc cần tinh chế lại glipizide trong ethanol nóng và than hoạt tính. Cấu tạo và hàm lượng của glipizide được phân tích, xác định bằng các phương pháp phân tích phổ hiện đại như: Phổ IR, ¹H-NMR, ¹³C NMR, kết hợp với các kỹ thuật phổ 2 chiều COSY, HSQC, HMBC, phổ MS và sắc ký lỏng hiệu năng cao HPLC. Kết quả phân tích đã khẳng định glipizide tổng hợp được, đúng cấu tạo và có hàm lượng 98,7%, đạt yêu cầu của dược điển USP 30, có thể dùng làm dược liệu cho sản xuất thuốc glipizide điều trị bệnh tiểu đường tuýp 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Thu Thảo, 2013. *Những nguyên tắc điều trị bệnh tiểu đường*, <http://www.medicinenet.com>.
- [2]. Diệp Trương, 2012. *Bệnh đái tháo đường gia tăng ở Việt Nam - Trang thông tin khoa học về bệnh tiểu đường*.
- [3]. *Bệnh nội khoa, "Bệnh đái tháo đường"*, Sách Y học (2016), truy cập ngày 26 tháng 02 năm 2016, từ <http://www.dieutri.vn>.
- [4]. *Tra cứu Thuốc, "Glipizid - Thuốc chống đái tháo đường nhóm Sulfonyl urea"*, www.thuocbietduoc.com.vn.
- [5]. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation (PDF) (2006)*, World Health Organization, Vol. 21.
- [6]. Dahlstram Mikaelgatan, Malmen Yngve, 1985. *Process for the preparation of a pharmacologically active sulfonylurea derivative*. European Patent Application No. 0149592, pp.1-10.
- [7]. Marshall Sittig, 1988. *Pharmaceutical manufacturing encyclopedia*. The United States of merica by Noyes Publications, Vol 1, pp. 16-18.
- [8]. Nisha Tewatia, Abida and K. P., Namdeo, 2012. *Synthesis and antimicrobial activity of pyrazine carboxamide derivatives*. Journal of Chromatographic Science, Vol. 4(3), pp. 1794-1798.
- [9]. Pidgeon, Dingyou B, Yin Dong, Wei Jinwei, Pan Wenqing, Xie Guofan, 2015. *Novel synthesis route of Glipizide Chinese Partent*, Vol. 19, pp.1-4.
- [10]. United States Pharmacopeia (USP 30 NF-25) (2012), Vol. No. 32(5), pp. 1453.
- [11]. Vittorio Ambrogi, Bresso, Willy, 1972, *United States Patent "Pyrazine derivatives and process for their preparation"*, pp.1-8.
- [12]. Velingkar.V.S., Dandekar V.D, Muruganathan K., 2009. *"Synthesis and pharmacological evaluation of some novel potent type II antidiabetic agents"*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 01, Issue 01, pp. 149-158.
- [13]. Xin Ming, Zheng Chun Q., Hong Zhen Linan, Shao Knn Wang, 2008. *"Spectral Data Analyses and Structure Elucidation of Hypoglycemic Drug Glipizide"*. Journal Instrumentation Science & Technology, Vol. 36, Issue 5, pp. 334-342.