



Original Article

Process of Preparing 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazole by Scale of 180 g/batch as an Important Intermediate for the Preparation of Pazopanib

Bui Thi Thanh Cham^{1,2}, Phan Quoc Hung¹, Tran Tra Ly¹, Nguyen Thi Ngoc²,
Bui Thi Luyen², Nguyen Thu Quynh², Dao Nguyet Suong Huyen¹,
Nguyen Dinh Luyen¹, Nguyen Van Giang¹, Nguyen Van Hai^{1,*}

¹Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

²Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy,
284 Luong Quyen, Thai Nguyen, Thai Nguyen, Vietnam

Received 11 July 2023

Revised 14 September; Accepted 23 October 2023

Abstract: Pazopanib hydrochloride, marketed worldwide under the brand name Votrient, is an anti-cancer medication manufactured by Novartis. It is the first and only tyrosine kinase inhibitor currently approved for the treatment of multiple histological subtypes of soft tissue sarcoma (STS). In previous studies, we presented initial results regarding the synthesis of 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazole (**3**) as an important indazole component on a laboratory scale (approximately 10 g/batch). In this study, we have successfully synthesized this compound (**3**) at a scale of 180 g/batch, achieving an overall process yield of 79.6 % from the starting material 2-ethylaniline. This yield is higher than that reported in previous publications. Some of the technical conditions that have been improved include optimizing the amount of sulfuric acid in the nitration reaction, the amount of acetic acid and sodium hydroxide in the diazotization reaction for ring closure, reaction temperature, and the feed method to control the reaction safely and achieve high efficiency at a scale of 180 g/batch.

Keywords: Indazole, scale-up, synthesis, pazopanib.

* Corresponding author.

Email address: hainv@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4540>

Nghiên cứu nâng quy mô tổng hợp hợp 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazol ở quy mô 180 g/mẻ làm chất trung gian trong quy trình điều chế pazopanib

Bùi Thị Thanh Châm^{1,2}, Phan Quốc Hùng¹, Trần Trà Ly¹, Nguyễn Thị Ngọc²,
Bùi Thị Luyên², Nguyễn Thu Quỳnh², Đào Nguyệt Sương Huyền¹,
Nguyễn Đình Luyên¹, Nguyễn Văn Giang¹, Nguyễn Văn Hải^{1,*}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên, 284 Lương Ngọc Quyến, Thái Nguyên, Việt Nam

Nhận ngày 11 tháng 7 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 14 tháng 9 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 23 tháng 10 năm 2023

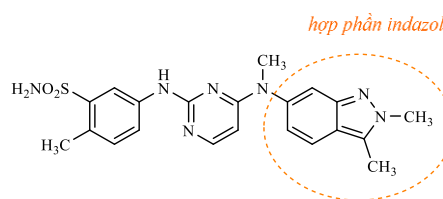
Tóm tắt: Pazopanib hydrochlorid (biệt dược trên thị trường: Votrient) là một loại thuốc chống ung thư do hãng Novartis sản xuất. Đây là chất ức chế tyrosin-kinase đầu tiên và duy nhất hiện được chấp thuận để điều trị các dạng của bệnh sarcoma mô mềm (STS). Trong các nghiên cứu trước đây, chúng tôi đã trình bày kết quả ban đầu về việc tổng hợp phần indazol quan trọng trong cấu trúc pazopanib là 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazol (**3**) ở quy mô phòng thí nghiệm (khoảng 10 g/mẻ). Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tổng hợp thành công hợp chất **3** này ở quy mô 180 g/mẻ với hiệu suất toàn quy trình là 79,6 % tính từ nguyên liệu ban đầu 2-ethylanilin. Hiệu suất này cao hơn so với các tài liệu đã công bố trước đây. Một số điều kiện kỹ thuật đã được chúng tôi cải tiến là: tối ưu lượng acid sulfuric trong phản ứng nitro hóa, lượng acid acetic và natri hydroxid trong phản ứng diazo hóa đồng vòng, nhiệt độ phản ứng và phương thức nạp liệu giúp kiểm soát phản ứng một cách an toàn và đạt được hiệu quả cao ở quy mô lớn (180 g/mẻ).

Từ khóa: Indazol, nâng quy mô, tổng hợp, pazopanib.

1. Mở đầu

Pazopanib hydrochlorid (biệt dược Votrient) là thuốc ức chế đa thụ thể tyrosin-kinase được FDA phê duyệt năm 2009 và sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư biểu mô tế bào thận tiến triển (RCC), sarcoma mô mềm tiến triển (STS) đã dùng hóa trị để điều trị di căn trước đó [1-3]. Công thức cấu tạo của pazopanib gồm 3 hợp phần vòng thiom (indazol, pyrimidin, benzensulfonamid) và 1 nhóm methyl được mô

tả như Hình 1 [1-11], trong đó indazol là một hợp phần không thể thiếu.



Hình 1. Hợp phần indazol trong cấu trúc phân tử pazopanib.

* Tác giả liên hệ.

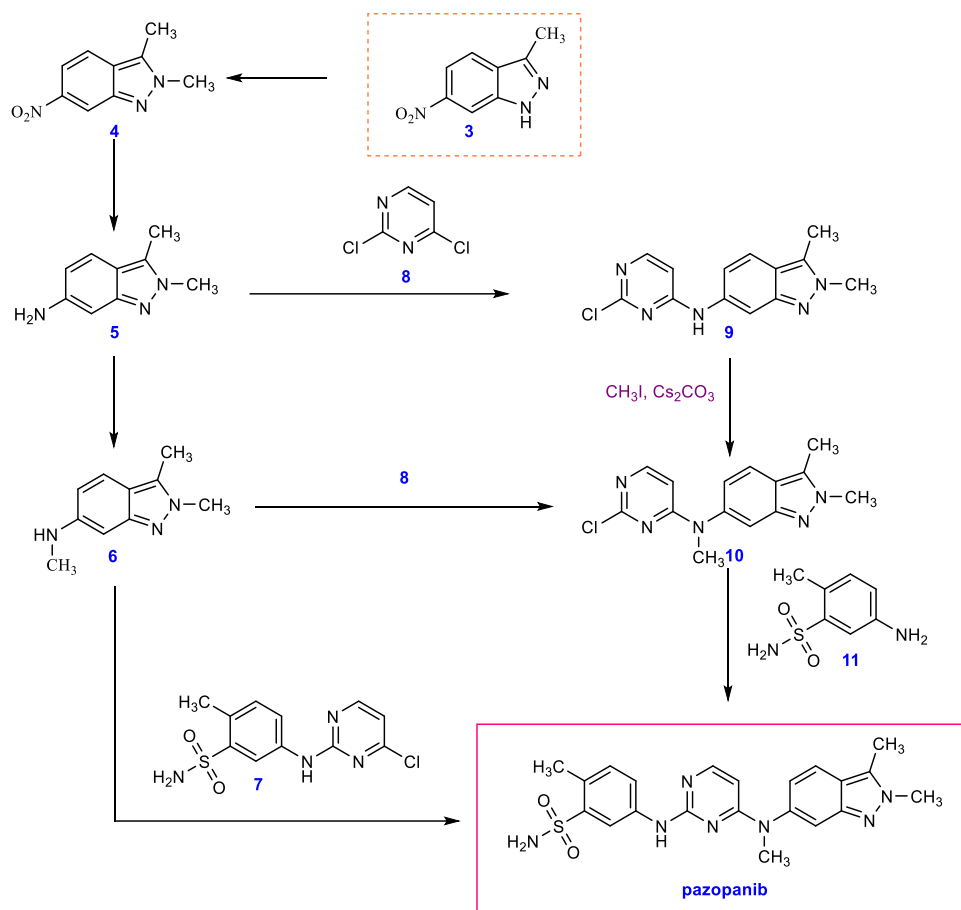
Địa chỉ email: hainv@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4540>

Hợp phần indazol có thể được xây dựng từ chất 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazol (**3**). Chất **3** là một trong các trung gian quan trọng để tổng hợp pazopanib theo một số con đường sau (xem Hình 2) [4-9].

Trong nghiên cứu trước, chúng tôi đã cải tiến quy trình tổng hợp chất trung gian 3-methyl-6-

nitro-1*H*-indazol (**3**) ở quy mô 10 g/mê [10]. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: nâng cấp được quy mô tổng hợp chất 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazol (**3**) đạt hiệu suất cao ở mức 180 g/mê với các điều kiện được cải tiến.



Hình 2. Vai trò của chất trung gian 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazol (**3**) trong tổng hợp pazopanib.

2. Nguyên liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Nguyên liệu

2-Ethylanilin được mua từ công ty Aladdin (Trung Quốc); các hóa chất acid sulfuric đặc (98 %), acid acetic, ethanol, natri carbonat, natri hydrocarbonat, natri nitrat, natri nitrit đạt tiêu chuẩn AR (*Analytical Reagent*) được mua từ hãng Xilong (Trung Quốc).

2.2. Phương pháp

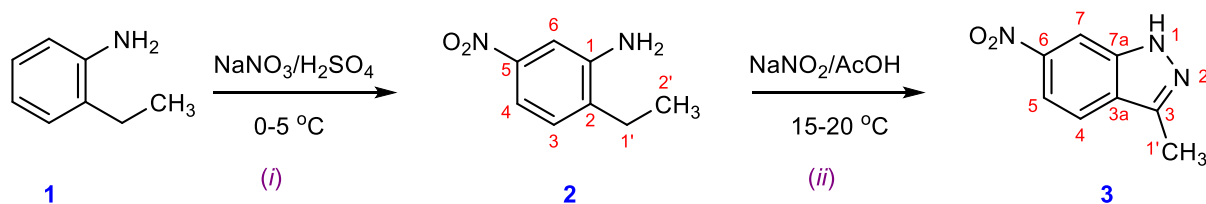
Tổng hợp 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazol (**3**) được thực hiện qua 2 giai đoạn (Hình 3):

- i) Phản ứng nitro hóa;
- ii) Phản ứng diazo hóa đồng thời ngưng tụ đóng vòng.

Sắc ký lớp mỏng (SKLM) được thực hiện trên bản mỏng silica gel F₂₅₄ (Merck) với hệ

dung môi khai triển: dicloromethan (DCM) : methanol (30 : 1); quan sát sắc ký đồ dưới bước sóng 254 nm của đèn tử ngoại. Nhiệt độ nóng chảy (t_{nc}°) của các sản phẩm được đo trên máy EZ-Melt (Mỹ). Cấu trúc của sản phẩm được xác định bằng các phương pháp phổ: hồng ngoại (IR), khối lượng (MS) và cộng hưởng từ hạt nhân (^1H - và ^{13}C -NMR). IR được ghi trên máy

Shimadzu trong vùng 4000-400 cm^{-1} . ESI-MS được ghi trên máy LCMS/MS AGILENT 1290/6460 trong methanol. NMR được ghi trên máy Bruker 500 MHz. Các phổ được ghi tại Khoa Hoá học Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội (IR, NMR) và tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (MS).



Hình 3. Sơ đồ tổng hợp indazol **3** từ 2-ethylanilin (**1**).

3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

3.1. Tổng hợp 2-ethyl-5-nitroanilin (**2**)

Tổng hợp chất **2** ở quy mô 25 g/mẻ

Làm lạnh 200,0 mL (10 V) acid sulfuric xuống 0 °C trong bình cầu 3 cổ dung tích 500 mL. Cho từ từ 20,0 mL (161,7 mmol; 1 eq; 1 V) 2-ethylanilin (**1**) vào bình cầu, duy trì nhiệt độ ở 0-5 °C đồng thời khuấy trộn đến tan hoàn toàn nguyên liệu. Thêm 14,8 g (174,1 mmol; 1,1 eq) NaNO_3 từng phần vào hỗn hợp trên, đảm bảo nhiệt độ khối phản ứng không quá 5 °C. Tiếp tục khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5 °C, đồng thời theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng tới khi hết nguyên liệu (trong khoảng 1,5 giờ). Kết thúc phản ứng, đổ từ từ hỗn hợp thu được vào 1500 mL dung dịch amoniac 10% (đảm bảo nhiệt độ khối phản ứng không quá 40 °C), tạo ra kết tủa. Lọc và rửa tủa bằng nước cất, sấy khô trong tủ sấy chân không ở 40 °C thu được sản phẩm màu vàng có khối

lượng 25,97 g; hiệu suất 96,6%; t_{nc}° 60,1-61,1 °C; $R_f = 0,68$ (DCM : methanol, 30 : 1).

Nhận xét: quy trình này được chúng tôi thực hiện theo các điều kiện phản ứng trong tài liệu [10] (đã có cải tiến về tác nhân nitro hóa) ở quy mô 12 g/mẻ. Ở phản ứng này, dung dịch acid sulfuric vừa làm dung môi, vừa đóng vai trò phản ứng với natri nitrat tạo ra acid nitric, đồng thời tạo muối với 2-ethylanilin dưới dạng NH_3^+ định hướng gắn nhóm nitro vào vị trí số 5 (*meta* so với NH_2 và *para* so với nhóm $-\text{C}_2\text{H}_5$). Kết quả cho thấy: quy trình ổn định, tương đối dễ kiểm soát, cho hiệu suất cao (đạt 96,6 % tương đương so với 96,5 % của tài liệu [10]), sản phẩm đạt tinh khiết (theo t_{nc}° và SKLM). Tuy nhiên, quy trình này cần sử dụng lượng lớn acid sulfuric đặc (dư 10 lần so với nguyên liệu **1**, tính theo thể tích). Trên cơ sở đó, chúng tôi tiến hành khảo sát tỷ lệ (thể tích) 2-ethylanilin (**1**) : acid sulfuric nhằm tối ưu hóa lượng acid này (và kéo theo tối ưu lượng kiềm sử dụng để trung hòa).

Bảng 1. Kết quả khảo sát tỷ lệ tt chất **1** : acid sulfuric đến hiệu suất và thời gian (t) phản ứng tổng hợp chất **2**

STT	Tỷ lệ chất 1 : H_2SO_4 (tt/tt)	m sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)	t phản ứng (giờ)	t_{nc}° (°C)
1	1 : 4	24,00	89,3	6	59,8-61,4
2	1 : 5	24,89	92,6	4	60,0-61,5
3	1 : 6	25,58	95,2	2	60,0-61,2
4	1 : 7	25,88	96,3	2	60,2-61,0
5	1 : 10	25,97	96,6	1,5	60,1-61,1

Khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ thể tích chất 1 : acid sulfuric ở quy mô 25 g/mẻ

Tiến hành phản ứng với các điều kiện tương tự như mô tả ở trên, chỉ thay đổi tỷ lệ thể tích (tt) chất **1** : acid sulfuric, đánh giá hiệu suất, thời gian phản ứng và t_{nc} sản phẩm. Chúng tôi thu được kết quả như Bảng 1.

Nhận xét: ở tỷ lệ 1 : 10, hiệu suất phản ứng đạt cao nhất, thời gian phản ứng ngắn nhất (2 giờ), tuy nhiên lượng acid sulfuric sử dụng lớn, gây tốn kém kiểm và thời gian ở giai đoạn trung hòa sau đó. Tỷ lệ 1 : 4 giúp tiết kiệm acid nhất, tuy nhiên thời gian phản ứng kéo dài (6 giờ), dẫn đến tiêu tốn năng lượng làm lạnh khối phản ứng. Tỷ lệ 1 : 6 được lựa chọn là tối ưu về hiệu suất phản ứng (95,2%) và thời gian phản ứng (2 giờ) để nâng quy mô.

Tổng hợp chất 2 ở quy mô 250 g/mẻ

Làm lạnh 1200 mL (6 V) dung dịch acid sulfuric xuống 0 °C trong bình cầu 6 L. Duy trì máy khuấy cơ với tốc độ 200 vòng/phút. Nhỏ giọt từ từ 200 mL (196,00 g; 1,62 mol; 1 eq; 1 V) chất **1** vào khối phản ứng, duy trì nhiệt độ không quá 5 °C, khuấy đến tan đồng nhất. Thêm từ từ 150,00 g (1,76 mol; 1,1 eq) natri nitrat, kiểm soát nhiệt độ trong bình không quá 5 °C. Tiếp tục khuấy trộn phản ứng ở 0-5 °C và theo dõi bằng SKLM tới khi hết nguyên liệu (khoảng 3 giờ). Khi phản ứng kết thúc, đổ từ từ hỗn hợp phản ứng vào 8,0 L dung dịch amoniac 10%, khuấy đều (duy trì nhiệt độ của khối phản ứng không quá 40 °C). Lọc và rửa tủa bằng nước cất, sấy khô bằng tủ sấy chân không ở 40 °C thu được 253,80 g sản phẩm màu vàng; hiệu suất 94,4%; t_{nc} 60,1-61,8 °C; $R_f = 0,68$ (DCM : methanol = 30 : 1). Thực hiện lặp lại 2 mẻ ở quy mô này, thu được kết quả trong Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả khảo sát tính ổn định của quy trình tổng hợp chất **2** ở quy mô 250 g/mẻ

Mẻ	V chất 1 (mL)	m sản phẩm (g)	t_{nc} (°C)	Hiệu suất (%)
1	200,0	253,80	60,1-61,8	94,4
2	200,0	251,85	60,3-61,9	93,7
3	200,0	250,51	60,0-61,7	93,2
Trung bình		252,05		93,8

Nhận xét: phản ứng ở quy mô 250 g/mẻ đòi hỏi sự khuấy trộn mạnh hơn để tránh quá nhiệt cục bộ, do đó máy khuấy từ không còn phù hợp, chúng tôi đã thay bằng máy khuấy cơ. Nhiệt độ được kiểm soát ổn định trong thời gian phản ứng 3 giờ. Hiệu suất so với quy mô 25 g/mẻ giảm không đáng kể, trung bình đạt 93,8%.

Khi nâng quy mô, việc kiểm soát nhiệt độ phản ứng và khuấy trộn rất quan trọng. Phản ứng tổng hợp chất **2** có giai đoạn tạo muối amin (với acid sulfuric) làm tỏa nhiệt rất mạnh, dễ gây quá nhiệt cục bộ. Do đó, cần làm lạnh tốt khối phản ứng (0-5 °C), kiểm soát tốc độ nạp lượng amin (thông qua phễu nhỏ giọt), đồng thời sử dụng máy khuấy cơ dùng thay thế cho máy khuấy từ (đảm bảo phân tán đều nhiệt lượng). Giai đoạn trung hòa (với amoniac) cũng sinh nhiệt rất mạnh, nên cần đảm bảo khuấy trộn tốt để tránh

phân hủy một phần sản phẩm (tạo tạp oxy hóa có màu nâu). Khi làm ở quy mô 250 g/mẻ, đã được tiết kiệm được lượng acid sulfuric đưa vào (chỉ 1200 ml thay vì 2000 ml) và lượng NH₃ 10% cần để trung hòa (chỉ 8 L thay vì 15 L như tính toán), tối ưu hơn so với quy trình trước đây [10].

Sản phẩm **2** thu được là bột mịn màu vàng tươi cho 1 vết sắc ký, nhiệt độ nóng chảy rõ nét có thể dùng trực tiếp làm nguyên liệu cho phản ứng sau không cần tinh chế. **ESI-MS** (m/z): 166,8 [M + H]⁺ (CTPT: C₈H₁₀N₂O, M = 166,18). **IR** (KBr, cm⁻¹), ν_{max} : 3425 và 3340 (N-H); 3077 (C-H thơm); 2979 và 2890 (C-H no); 1635 và 1591 (C=C thơm); 1497 và 1343 (NO₂). **¹H-NMR** (500 MHz, CDC₁₃), δ (ppm): 7,58 (1H, dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, H-4); 7,50 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6); 7,17 (1H, d, $J = 8,0$ Hz, H-3); 3,91 (2H, s, NH₂); 2,56 (2H, q, $J = 7,5$ Hz, H-1');

1,28 (3H, t, $J = 7,5$ Hz, H-2'). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147,19 (C-5); 144,77 (C-1); 134,94 (C-2); 128,67 (C-3); 113,53 (C-4); 109,22 (C-6); 24,11 (C-1'); 12,34 (C-2').

3.2. Tổng hợp 3-methyl-6-nitro-1H-indazol (3)

Tổng hợp chất 3 ở quy mô 20 g/mẻ dựa theo quy trình tài liệu [10]

Hoà tan hoàn toàn 20,00 g (120,4 mmol; 1 eq) chất 2 vào 460 mL acid acetic và làm lạnh khối phản ứng xuống 5 °C. Nhỏ giọt từ từ dung dịch 10,70 g (155,1 mmol; 1,3 eq) natri nitrit hoà tan trong 24 mL nước cất vào sao cho nhiệt độ trong bình phản ứng không quá 5 °C. Tiếp tục khuấy phản ứng ở 0-5 °C đồng thời theo dõi bằng sắc kí lớp mỏng tới khi hết nguyên liệu (trong khoảng 1,5 giờ). Sau khi phản ứng kết thúc, cất kiệt acid acetic, rửa cặn bằng dung dịch natri hydrocarbonat bão hoà (khuấy dạng hỗn dịch). Tẩy màu bằng 0,2 g than hoạt trong ethanol 96 %, sau đó kết tinh lại sản phẩm trong hệ dung môi cồn/nước thu được 18,67 g sản phẩm kết tinh màu vàng nhạt; hiệu suất 87,6 %; t_{nc}° 186,1-187,8 °C, $R_f = 0,37$ (DCM : methanol = 30 : 1).

Nhận xét: từ điều kiện cải tiến đã được nêu trong tài liệu [10] về tác nhân phản ứng, chúng

tôi lặp lại quy trình ở quy mô 20 g/mẻ, thu được sản phẩm có chất lượng và hiệu suất tương tự. Tuy vậy, chúng tôi nhận thấy những nguy cơ sau nếu nâng cấp:

- Cần tiêu tốn nhiều năng lượng (dùng đá lạnh) để kiểm soát nhiệt độ phản ứng ở mức hẹp 0-5 °C;

- Lượng acid acetic còn dùng thừa nhiều lần (tỷ lệ lượng acid : chất 2 (mL/g) là 23 : 1) gây tốn kém trung hòa ở khâu xử lý;

- Việc sử dụng dung dịch natri hydrocarbonat để trung hòa khối phản ứng tạo ra nhiều bọt khí CO_2 (dễ gây trào khối phản ứng ra ngoài, cần phải chuyển khối kịp thời sang bình dung tích lớn).

Do đó, để khắc phục các nhược điểm này, tạo thuận lợi cho nâng quy mô phản ứng lên 180 g/mẻ, chúng tôi đã khảo sát thêm 3 thông số: i) Nhiệt độ phản ứng; ii) Tỷ lệ acid acetic : chất 2; iii) Các loại kiềm dùng trung hòa khối phản ứng.

Khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ đến phản ứng tổng hợp chất 3 ở quy mô 20 g/mẻ

Tiến hành phản ứng với các điều kiện tương tự như mô tả ở trên, chỉ thay đổi nhiệt độ phản ứng, chúng tôi thu được kết quả ở Bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của nhiệt độ đến phản ứng tổng hợp chất 3 ở quy mô 20 g/mẻ

STT	Nhiệt độ (°C)	m sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)	t phản ứng (giờ)	t_{nc}° (°C)
1	0-5	18,67	87,6	1,5	186,1-187,8
2	5-10	18,48	86,7	1,3	186,1-187,9
3	10-15	18,44	86,5	1,0	186,0-188,0
4	15-20	18,27	85,7	1,0	186,0-188,1
5	20-25	16,62	77,9	0,8	185,6-188,0

Nhận xét: tăng nhiệt độ giúp rút ngắn thời gian phản ứng, tuy nhiên có xu hướng làm giảm hiệu suất. Ở nhiệt độ phòng (20-25 °C) hiệu suất phản ứng giảm đáng kể (77,9 %). Nhiệt độ tối ưu được chọn là 15-20 °C đảm bảo được hiệu suất cao (85,7 %), rút ngắn thời gian phản ứng và tiết kiệm được năng lượng làm lạnh.

Khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ lượng acid acetic : chất 2 (thể tích/khối lượng) đến phản ứng tổng hợp chất 3 ở quy mô 20 g/mẻ

Tiến hành phản ứng với điều kiện nhiệt độ đã chọn 15-20 °C, chỉ thay đổi lượng acid acetic sử dụng chúng tôi thu được kết quả chỉ ra ở Bảng 4.

Nhận xét: khi giảm lượng acid, hiệu suất phản ứng có xu hướng giảm. Ở tỷ lệ lượng acid acetic : chất 2 = 12 : 1 (mL/g), hiệu suất giảm đáng kể (đạt 77,6%) cũng như thời gian phản ứng kéo dài (2 giờ). Vì vậy, điều kiện phù hợp được chúng tôi lựa chọn cho phản ứng này để nâng quy mô 180 g/mẻ là tỷ lệ $V_{\text{acid acetic}} : m_{\text{nguyên liệu 2}} = 15 : 1$ (mL/g).

Bảng 4. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của tỷ lệ lượng acid acetic : chất 2 đến phản ứng tổng hợp chất 3 ở quy mô 20 g/mẻ

STT	Tỷ lệ lượng acid : chất 2 (mL/g)	m sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)	t phản ứng (giờ)	t ^o _{nc} (°C)
1	23 : 1	18,27	85,7	1,0	186,0-188,0
2	20 : 1	18,20	85,4	1,0	186,1-188,0
3	18 : 1	17,89	83,9	1,5	186,0-188,2
4	15 : 1	17,77	83,3	1,5	186,1-188,1
5	12 : 1	16,55	77,6	2,0	186,0-188,3

Bảng 5. Kết quả khảo sát ảnh hưởng của loại kiềm đến phản ứng tổng hợp chất 3 ở quy mô 20 g/mẻ

STT	Loại kiềm trung hòa	m sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)	t ^o _{nc} (°C)
1	Na ₂ CO ₃ bão hòa	17,80	83,5	186,0-188,1
2	NaHCO ₃ bão hòa	17,77	83,3	186,1-188,1
3	NaOH 20 %	18,20	85,4	186,3-188,1
4	NH ₃ 25 %	17,56	82,4	186,5-188,3

Khảo sát ảnh hưởng của loại kiềm trung hòa đến phản ứng tổng hợp chất 3 ở quy mô 20 g/mẻ

Tiến hành phản ứng với các điều kiện đã chọn (nhiệt độ 15-20 °C, tỷ lệ lượng acid acetic : chất 2 = 15 : 1), thay loại kiềm trung hòa khỏi phản ứng, chúng tôi thu được kết quả ở Bảng 5.

Nhận xét: loại kiềm khác nhau không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất phản ứng và chất lượng sản phẩm (khoảng nhiệt độ nóng chảy đều hẹp, SKLM 1 vết). Na₂CO₃ và NaHCO₃ bão hòa có nhược điểm tạo bọt khí khi trung hòa. Dung dịch amoniac gây mùi khó chịu và độc hại. Cả 3 loại kiềm này dễ gây tổn nhiều thời gian trung hòa. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn NaOH 20% để trung hòa khi nâng quy mô phản ứng tổng hợp chất 3 lên 180 g/mẻ (không sinh khí/mùi khi thực hiện, có thời gian trung hòa ngắn, giá thành rẻ). Cần chú ý làm lạnh tốt khi thao tác/trung hòa với NaOH 20%, tránh quá nhiệt cục bộ.

Tổng hợp chất 3 ở quy mô 180 g/mẻ

Từ các điều kiện lựa chọn được sau khảo sát ở quy mô 20 g/mẻ, chúng tôi triển khai nâng quy mô tổng hợp chất 3 ở mức 180 g/mẻ như sau:

Hoà tan hoàn toàn 200,00 g (1,2 mol; 1 eq) chất 2 vào 3000 mL acid acetic trong bình cầu 10 L. Làm lạnh khối phản ứng ở 15-20 °C và duy trì máy khuấy cơ tốc độ 200 vòng/ phút. Nhỏ giọt từ từ dung dịch gồm 107,00 g (1,55 mol; 1,3 eq) natri nitrit hoà tan trong 240 mL nước cất vào sao cho nhiệt độ trong bình phản ứng không quá 20 °C. Sau khi nhỏ giọt, tiếp tục khuấy phản ứng ở 15 °C trong 3 giờ. Kết thúc phản ứng, cất kiệt acid acetic, rửa cân bằng dung dịch natri hydroxyd 20%. Tẩy màu bằng 2,00 g than hoạt. Kết tinh lại sản phẩm trong hệ ethanol-nước (1:1) thu được 180,81 g sản phẩm kết tinh màu vàng nhạt; hiệu suất 84,8 %; t^o_{nc} 186,0-188,2 °C; R_f = 0,37 (DCM : methanol = 30 : 1). Thực hiện lặp lại 2 mẻ ở quy mô này, thu được kết quả trong Bảng 6.

Bảng 6. Kết quả khảo sát tính ổn định của quy trình tổng hợp chất 3 ở quy mô 180 g/mẻ

Mẻ	m chất 2 (g)	m sản phẩm (g)	Hiệu suất (%)	t ^o _{nc} (°C)
1	200,00	180,81	84,8	186,0-188,2
2	200,02	180,52	84,6	186,2-187,9
3	200,17	182,07	85,3	186,5-188,0
Trung bình		181,30	84,9	

Nhận xét: ở quy mô 180 g/mẻ quy trình đạt ổn định, cho hiệu suất tương đương với quy mô 20 g/mẻ.

Do tối ưu được nhiệt độ làm phản ứng ở 15-20 °C, phản ứng tiến hành nhanh hơn, đồng thời tiết kiệm năng lượng làm lạnh và thao tác tương đối thuận tiện ở quy mô 180 g/mẻ. Thể tích acid acetic được tối ưu ở tỷ lệ 6 : 1 có ý nghĩa nhiều khi nâng quy mô vì tiết kiệm chi phí, giảm tính độc hại với môi trường và người làm phản ứng. Sử dụng kiềm natri hydroxyd 20% giúp rút ngắn thời gian trung hòa, giảm chi phí, tránh hiện tượng tạo bọt khí và trào khối phản ứng (so với dùng carbonat hoặc hydrocarbonat). Hiệu suất thu được là 84,9% gần đạt tương đương với tài liệu [10] (87,2% ở quy mô 10 g/mẻ) và cao hơn tài liệu [11] (75,1% ở quy mô 12 g/mẻ).

Sản phẩm **3** thu được là bột tinh thể hình kim màu vàng nhạt, xốp có t_{nc}° 186,0-188,2 °C; $R_f = 0,37$ (DCM : methanol = 30 : 1). **ESI-MS** (m/z): 177,7 [M + H]⁺; 175,7 [M - H]⁻ (CTPT: C₈H₇N₃O₂, M = 177,16). **IR** (KBr, cm⁻¹), ν_{max} : 3142 (N-H); 3068 (C-H thơm); 2911 và 2821 (C-H no); 1594 (C=N); 1515 và 1343 (NO₂). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 10,78 (1H, s, NH); 8,40 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-7); 8,02 (1H, dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, H-5); 7,79 (1H, d, $J = 9,0$ Hz, H-4); 2,66 (3H, s, H-1'). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147,03 (C-6); 144,02 (C-7a); 139,70 (C-3); 125,98 (C-3a); 121,09 (C-4); 115,22 (C-5); 106,52 (C-7); 11,96 (C-1').

Các dữ liệu thu được (về nhiệt độ nóng chảy, các phổ,...) hoàn toàn trùng khớp với các công bố trước đây [7, 10, 11], qua đó nói về sự chính xác và ổn định của quy trình khi nghiên cứu nâng cấp quy mô.

4. Kết luận

Như vậy, chúng tôi đã nâng được quy mô tổng hợp được 3-methyl-6-nitro-1*H*-indazol (**3**) đạt mức 180 g/mẻ với hiệu suất toàn quy trình là 79,6% từ nguyên liệu 2-ethylanilin, cao hơn so với các tài liệu đã công bố trước đây. Một số điều kiện kỹ thuật đã được cải tiến là: tối ưu hóa lượng

acid sulfuric trong phản ứng nitro hóa, lượng acid acetic, natri hydroxyd trong phản ứng diazo hóa ngưng tụ đóng vòng, nhiệt độ phản ứng và cách thức nạp liệu để kiểm soát phản ứng được an toàn đạt hiệu suất cao ở quy mô 180 g/mẻ. Các kết quả này góp phần để tiến tới nâng cấp quy trình tổng hợp pazopanib hydroclorid tại Việt Nam.

Tài liệu tham khảo

- [1] J. E. Frampton, Pazopanib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma, Targeted Oncology, Vol. 12, No. 4, 2017, pp. 543-554, <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0511-8>.
- [2] H. Qi, L. Chen, B. Liu et al., Synthesis and Biological Evaluation of Novel Pazopanib Derivatives as Antitumor Agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Vol. 24, No. 4, 2014, pp. 1108-1110, <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.01.003>.
- [3] P. Shiri, S. Ramezanpour, A. M. Amani et al., A Patent Review on Efficient Strategies for The Total Synthesis of Pazopanib, Regorafenib and Lenvatinib as Novel Anti-Angiogenesis Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Cancer Therapy, Molecular Diversity, Vol. 26, No. 5, 2022, pp. 2981-3002, <https://doi.org/10.1007/s11030-022-10406-8>.
- [4] S. R. Baddam, N. U. Kumar, A. P. Reddy et al., Regioselective Methylation of Indazoles Using Methyl 2,2,2-trichloromethylacetimidate, Tetrahedron Letters, Vol. 54, No. 13, 2013, pp. 1661-1663, <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.030>.
- [5] A. Bolor, M. Cheung, P. A. Harris et al., Chemical Compounds, United States Patent, US8114885B2, 2012, <https://patents.google.com/patent/US8114885B2/en>. (accessed on: May 1st, 2023).
- [6] H. Li, Y. Li, Z. Wang et al., Preparation Method of Pazopanib Intermediate, Chinese Patent, CN112538073A, 2021, <https://patents.google.com/patent/CN112538073A/en?q=CN112538073A> (accessed on: May 1st, 2023).
- [7] Y. C. Mei, B. W. Yang, W. Chen et al., A Novel Practical Synthesis of Pazopanib: An Anticancer Drug, Letters in Organic Chemistry, Vol. 9, No. 4, 2012, pp. 276-279. <https://doi.org/10.2174/157017812800233714>.

- [8] B. P. Reddy, K. R. Reddy, D. M. Reddy et al., Process for the Preparation of Pazopanib Using Novel Intermediate, United States Patent, US9150547B2, 2015, <https://patents.google.com/patent/US9150547B2/en> (accessed on: May 1st, 2023).
- [9] X. Yang, J. Tang, C. Deng et al., Preparation Method of Intermediate of Pazopanib Hydrochloride, Chinese Patent, CN103373989B, 2016, <https://patents.google.com/patent/CN103373989B/en?q=CN103373989B> (accessed on: May 1st, 2023).
- [10] B. T. T. Cham, P. Q. Hung, L. A. Van et al., An Improved Synthesis of 2,3-Dimethyl-2*H*-indazole-6-amine as an Important Intermediate for The Preparation of Pazopanib, Journal of Chemistry and Application, Vol. 1B, No. 60B, 2022, pp. 323-326 (in Vietnamese).
- [11] N. V. Giang, N. V. Hai, N. G. A. Tuan et al., Synthesis of Pazopanib hydrochloride as An Antineoplastic Drug, Part I: Synthesis of Indazole and Sulfonamide Component, Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information, Vol. 9, No. 2, 2018, pp. 33-37 (in Vietnamese).