



(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)



2-0003463

(51) **C07D 235/02; C07D 235/04**
2022.01

(13) **Y**

(21) 2-2023-00390

(22) 25/07/2023

(67) 1-2019-05572

(45) 25/12/2023 429

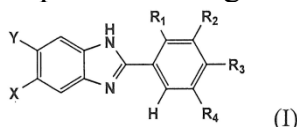
(43) 26/04/2021 397

(73) Viện Công nghệ Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)
Số 1A, đường Thanh Lộc 29, khu phố 1, phường Thanh Lộc, quận 12, thành phố Hồ
Chí Minh

(72) Hoàng Thị Kim Dung (VN); Huỳnh Thị Kim Chi (VN).

(54) **HỢP CHẤT BENZIMIDAZOL DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA CHÚNG**

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



trong đó:

X là nhóm (phenyl)metanoly; và

Y là nhóm hydro; và

R₁ là nhóm hydro, hydroxy, nitro, triflometyl hoặc metoxy; và

R₂ là nhóm hydro, hydroxy hoặc metoxy; và

R₃ là nhóm hydro, hydroxy, metoxy, dimetyl amino hoặc benzyloxy; và

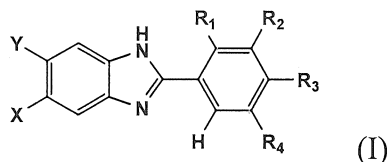
R₄ là nhóm hydro, metoxy, iot, hoặc các tautome,

các đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của chúng, cụ thể là muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng với axit vô cơ hoặc hữu cơ có tính chất dược lý có giá trị, cụ thể là có tác dụng ức chế tế bào ung thư MDA-MB-231.

Giải pháp hữu ích còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này dùng để điều trị bệnh, đặc biệt là các bệnh do sự phát triển bất thường của tế bào, chất chống khối u, cụ thể là bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến hợp chất benzimidazol có công thức chung (I):



các tautome, chất đồng phân lập thể và muối của chúng, có tính chất dược lý có giá trị, cụ thể là có tác dụng ức chế sự phát triển tế bào bất bình thường ở động vật có vú, đặc biệt là bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư vú, ngoài ra, giải pháp hữu ích còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Sự tăng sinh tế bào là một chu trình bình thường diễn ra trong cơ thể sống, giúp cho cơ thể sống thay thế những tế bào già cỗi, hư hại thành những tế bào mới, giúp cơ thể sống tiếp tục phát triển. Tuy nhiên, do nhiều nguyên nhân khác nhau, dẫn đến sự tăng sinh tế bào bất bình thường, dẫn đến hình thành khối u và ung thư. Đây là nguyên nhân chính thứ hai gây tử vong trên toàn thế giới sau các căn bệnh về tim, có đến 8,8 triệu người chết vào năm 2015. Đến năm 2020, ước tính trên toàn thế giới sẽ có khoảng 15 triệu trường hợp ung thư mới được chẩn đoán và 12 triệu bệnh nhân ung thư sẽ tử vong. Các phương pháp điều trị ung thư chính hiện nay là phẫu thuật, xạ trị và hóa trị. Trong đó hóa trị là sử dụng các tác nhân hóa học để phá vỡ quá trình sao chép và quá trình trao đổi chất của tế bào ung thư, từ đó kiềm hãm sự tăng sinh của các tế bào ung thư.

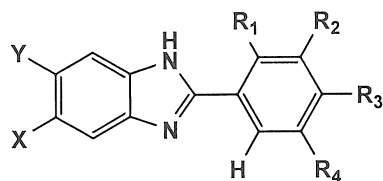
Có nhiều dẫn xuất benzimidazol khác nhau đã được mô tả, ví dụ như trong bài báo: Manjunath D. Ghate et al. Mini-Rev Med Chem. 2013, 13, p. 1421 hoặc bài báo: Ozair Alam et al, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2017, 350, 6, e1700040; trong công bố đơn NZ543959 (A) về các dẫn xuất benzimidazol ức chế protein kinase trong điều trị ung thư, công bố đơn Châu Âu số EP3070092 (A1) và công bố đơn CN102206203 (A) về các các dẫn xuất benzimidazol điều trị ung thư vú dòng MCF-7, công bố đơn

TW200304820 (A) về các dẫn xuất của phenylbenzimidazol ức chế sự tăng sinh của tế bào, để điều trị ung thư. Các hợp chất mới có khung benzimidazol liên tục được công bố cho thấy các dẫn xuất benzimidazol vẫn chưa được khám phá hết, trong đó tác dụng ức chế mạnh mẽ lên tế bào ung thư, cụ thể là ung thư vú. Do đó, có nhu cầu đối với các hợp chất mới mà có thể ức chế tế bào ung thư vú một cách hiệu quả.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Mục đích của giải pháp hữu ích là đề xuất hợp chất benzimidazol, các tautome, chất đồng phân lập thể và muối của chúng, có tính chất dược lý có giá trị, cụ thể là có tác dụng ức chế sự phát triển tế bào bất bình thường ở động vật có vú, đặc biệt là bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư vú, dược phẩm và quy trình điều chế hợp chất này.

Cụ thể hơn, theo một khía cạnh, giải pháp hữu ích đề xuất hợp chất benzimidazol có hoạt tính ức chế đối với dòng tế bào ung thư vú MDA-MB-231, hợp chất này có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

X là nhóm (phenyl)metanoly; và

Y là nhóm hydro; và

R₁ là nhóm hydro, hydroxy, nitro, triflometyl hoặc metoxy; và

R₂ là nhóm hydro, hydroxy hoặc metoxy; và

R₃ là nhóm hydro, hydroxy, metoxy, dimetyl amino hoặc benzyloxy; và

R₄ là nhóm hydro, metoxy, iot;

hoặc các tautome, đồng phân lập thể hoặc muối dược dụng của chúng.

Muối dược dụng thích hợp của hợp chất theo giải pháp hữu ích là, ví dụ, muối cộng axit, ví dụ axit vô cơ hoặc hữu cơ, như các axit clohydric, bromhydric, sulfuric, phosphoric, xitric, L-tartric, glycolic, fumaric, succinic hoặc maleic, đặc biệt là axit

clohydric, bromhydric, sulfuric, phosphoric, xitric, L-tartric, glycolic, fumaric hoặc maleic. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rằng các muối cộng axit khác, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối được mô tả trong phần mô tả dưới đây, cũng có thể có mặt.

Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, có tâm không đối xứng. Cần phải hiểu rằng giải pháp hữu ích bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể (các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang) của các hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, có hoạt tính ức chế dòng tế bào MDA-MB-231. Giải pháp hữu ích cũng đề xuất chất hỗn biến bất kỳ và tất cả các dạng chất hỗn biến của các hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, có hoạt tính ức chế dòng tế bào MDA-MB-231.

Cũng cần hiểu rằng các hợp chất có công thức (I) nhất định, hoặc muối được dụng của chúng, có thể tồn tại ở dạng solvat hóa cũng như dạng không solvat hóa như, ví dụ, dạng hydrat hóa. Cần phải hiểu rằng giải pháp hữu ích bao hàm tất cả các dạng solvat hóa như vậy có hoạt tính ức chế dòng tế bào MDA-MB-231.

Hợp chất có công thức chung (I) nêu trên được ưu tiên theo giải pháp hữu ích là hợp chất được chọn từ:

4-(5-(hydroxy(phenyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.1)

3-(5-(hydroxy(phenyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.2)

2-(5-(hydroxy(phenyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.3)

(2-(4-metoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.4)

phenyl(2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanol (hợp chất I.5)

(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.6)

phenyl(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanol (hợp chất I.7)

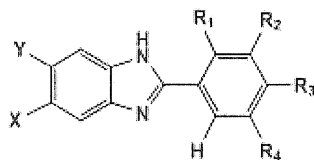
4-(5-(hydroxy(phenyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-iodo-6-methoxyphenol (hợp chất I.8)

(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.9)

và các tautome, chất đồng phân lập thể và muối của chúng.

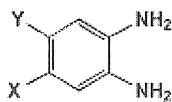
Theo khía cạnh khác, giải pháp hữu ích còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất trên đây, hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Theo khía cạnh khác nữa, giải pháp hữu ích còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I):



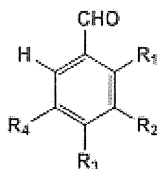
(I)

bao gồm bước cho hợp chất có công thức chung (II):



(II)

phản ứng với hợp chất có công thức chung (III) để tạo ra hợp chất có công thức chung (I).

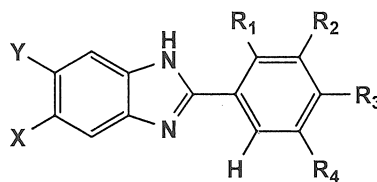


(III)

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các phương án cụ thể được ưu tiên. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng, giải pháp hữu ích không chỉ giới hạn ở các phương án cụ thể này.

Theo một khía cạnh, giải pháp hữu ích đề xuất hợp chất benzimidazol có hoạt tính ức chế đối với dòng tế bào ung thư vú MDA-MB-231, hợp chất này có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

X là nhóm (phenyl)metanolyl; và

Y là nhóm hydro; và

R₁ là nhóm hydro, hydroxy, nitro, triflometyl hoặc metoxy; và

R₂ là nhóm hydro, hydroxy hoặc metoxy; và

R₃ là nhóm hydro, hydroxy, metoxy, dimetyl amino hoặc benzyloxy; và

R₄ là nhóm hydro, metoxy, iot;

hoặc các tautome, đồng phân lập thể hoặc muối được dụng của chúng.

Theo một phương án được ưu tiên, muối được dụng thích hợp của hợp chất theo giải pháp hữu ích là, ví dụ, muối cộng axit, ví dụ axit vô cơ hoặc hữu cơ, như các axit clohydric, bromhydric, sulfuric, phosphoric, xitric, L-tartric, glycolic, fumaric, succinic hoặc maleic, đặc biệt là axit clohydric, bromhydric, sulfuric, phosphoric, xitric, L-tartric, glycolic, fumaric hoặc maleic. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rằng các muối cộng axit khác, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối được mô tả trong phần mô tả dưới đây, cũng có thể có mặt.

Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, có tâm không đối xứng. Do đó, theo phương án được ưu tiên khác, giải pháp hữu ích bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể (các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang) của các hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, có hoạt tính ức chế dòng tế bào MDA-MB-231. Giải pháp hữu ích cũng đề xuất chất hỗn biến bất kỳ và tất cả các dạng chất hỗn biến của các hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, có hoạt tính ức chế dòng tế bào MDA-MB-231.

Theo phương án được ưu tiên khác nữa, giải pháp hữu ích còn đề xuất hợp chất có công thức (I) nhất định, hoặc muối được dụng của chúng, có thể tồn tại ở dạng solvat hóa cũng như dạng không solvat hóa như, ví dụ, dạng hydrat hóa. Cần phải hiểu rằng

giải pháp hữu ích bao hàm tất cả các dạng solvat hóa này có hoạt tính ức chế dòng tế bào MDA-MB-231.

Theo phương án đặc biệt ưu tiên, hợp chất có công thức chung (I) nêu trên theo giải pháp hữu ích là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

4-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.1)

3-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.2)

2-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.3)

(2-(4-metoxypheyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.4)

phenyl(2-(3,4,5-trimetoxypheyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanol (hợp chất I.5)

(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.6)

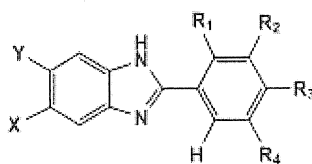
phenyl(2-(2-(trifluorometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanol (hợp chất I.7)

4-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-iot-6-metoxypheyl (hợp chất I.8)

(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.9)

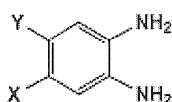
và các tautome, chất đồng phân lập thể và muối của chúng.

Theo khía cạnh khác nữa, giải pháp hữu ích còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I):



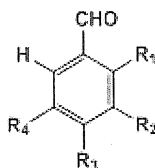
(I)

bao gồm bước cho hợp chất có công thức chung (II):



(II)

phản ứng với hợp chất có công thức chung (III) để tạo ra hợp chất có công thức chung (I).



Các phương pháp tổng hợp chung mà có thể được dựa vào để điều chế các hợp chất theo giải pháp hữu ích được bộc lộ trong: Patent Mỹ số US 2,985,661 (ngày 23/5/1961) hoặc Patent số WO2003066622 (14/8/2003) hoặc Patent Mỹ số 20040059125 (25/3/2004) hoặc Patent Canada số CA 2572218 (12/01/2006) hoặc công bố đơn quốc tế số WO/2006/004791 (12/01/2006) và được bộc lộ trong các bài báo: Pietro Monforte et al. ARKIVOC 2004, p. 147 hoặc K. Niknam et al, J. Iran. Chem. Soc. 2007, 4, 4, p. 438 hoặc Tomohiro Yamashita et al, Synth. Commun. 2009, 39, 16, p. 2982 hoặc Bùi Thị Bửu Huê et al. Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ 2015, 37, p. 75 hoặc N.Sekar. et al, Arab. J. Chem. 2016, 9, 2, p. 1125. Các đơn giải pháp hữu ích và/hoặc patent nêu trên được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Một số nguyên liệu ban đầu nhất định không được bộc lộ cụ thể trên đây, là hiện có trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết và một số quy trình tổng hợp cải biến có thể được tiến hành theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Theo sơ đồ 1 các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ các dẫn xuất của o-phenylenediamin (II) và các dẫn xuất của anđehit (III), trong đó, X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄ được định nghĩa trên đây, trong hỗn hợp dung môi etanol với nước, tỉ lệ của etanol với nước là 9:1, có sử dụng natri metabisunfit (Na₂S₂O₅) làm chất oxi hóa. Các hợp chất được điều chế ở nhiệt độ phòng thí nghiệm.

Các hợp chất theo giải pháp hữu ích có thể có các nguyên tử cacbon không đối xứng. Các hỗn hợp đồng phân không đối quang có thể được phân tách thành các đồng phân không đối quang riêng biệt trên cơ sở sự khác nhau về hóa lý của chúng bằng các phương pháp mà các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký hoặc phương pháp kết tinh phân đoạn. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được phân tách bằng cách chuyển hóa các hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng phản ứng với một hợp chất

quang hoạt thích hợp (ví dụ như rượu), phân tách các chất đồng phân không đối quang và chuyển hóa (ví dụ sự thủy phân) các chất đồng phân không đối quang thành các đồng phân đối ảnh nguyên chất tương ứng. Tất cả các chất đồng phân này, bao gồm các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh nguyên chất được bao gồm trong giải pháp hữu ích.

Các hợp chất theo giải pháp hữu ích là các chất ức chế tiềm năng của tế bào MDA-MB-231 và do đó thích hợp để sử dụng làm chất chống tăng sinh trong điều trị (ví dụ chống ung thư) ở động vật có vú, cụ thể là người. Cụ thể là, các hợp chất theo giải pháp hữu ích là hữu dụng trong việc phòng ngừa và điều trị bệnh rối loạn tăng sinh quá mức ở người như các khối u lành và ác tính của vú. Ngoài ra, dự đoán là hợp chất theo giải pháp hữu ích có thể có hoạt tính chống lại nhiều bệnh ung thư trên thận, dạ dày, buồng trứng, gan, cơ vân.

Việc sử dụng các hợp chất theo giải pháp hữu ích (dưới đây gọi là "các hoạt chất") có thể chịu tác động của phương pháp bất kỳ có khả năng đưa các hợp chất đến các vùng cần tác động. Các phương pháp này bao gồm việc sử dụng qua đường miệng, qua đường trong tá tràng, tiêm ngoài đường tiêu hóa (bao gồm việc tiêm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc truyền dịch), sử dụng qua đường khu trú, và sử dụng qua đường trực tràng.

Do đó, theo khía cạnh khác, giải pháp hữu ích còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất trên đây, hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Theo một số phương án, dược phẩm theo giải pháp hữu ích có thể ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng như viên nén, viên nang, thuốc viên, bột, dược phẩm giải phóng chậm, dung dịch, huyền phù, hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa ở dạng dung dịch vô trùng, huyền phù hoặc nhũ tương vô trùng, sử dụng khu trú ở dạng thuốc mỡ hoặc kem bôi hoặc ở dạng thuốc đạn để sử dụng qua đường trực tràng. Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng một lần các liều chính xác. Dược phẩm chứa chất mang hoặc tá dược thông thường được dùng và hợp chất theo giải pháp hữu ích làm hoạt chất. Ngoài ra, dược phẩm có thể chứa thêm các tác nhân, chất mang, tá dược được dùng thích hợp dùng cho dược phẩm.

Theo các phương án khác, các dạng để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch hoặc các huyền phù của các hoạt chất ở dạng dung dịch nước vô trùng, ví

dụ, các dung dịch nước propylenglycol hoặc dung dịch nước dextroza. Các dạng liều này có thể được đệm thích hợp nếu cần.

Theo các phương án khác nữa, các chất mang được dụng thích hợp bao gồm các chất độn hoặc các chất pha loãng trợ, nước và các dung môi hữu cơ khác nhau. Các dược phẩm có thể chứa thêm các thành phần khác như các chất điều vị, các chất liên kết, các tá dược và các chất tương tự nếu cần. Do đó để sử dụng qua đường miệng, các viên nén chứa các tá dược khác nhau, như axit xitric có thể được sử dụng với các chất gây phân rã như tinh bột, axit alginic và một số silicat phức nhất định và các tác nhân liên kết như sucroza, gelatin và acacia. Ngoài ra, các chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và talc thường là hữu dụng để tạo viên nén. Các dược phẩm rắn tương tự cũng có thể được sử dụng trong các viên nang gelatin làm đầy mềm và cứng. Các nguyên liệu được ưu tiên bao gồm lactoza hoặc đường sữa và các polyetylglycol có trọng lượng phân tử cao. Khi được sử dụng qua đường miệng ở dạng các huyền phù hoặc cồn ngọt chứa nước, các hoạt chất có thể được trộn với các chất điều vị hoặc các chất làm ngọt, các chất tạo màu hoặc các thuốc nhuộm khác nhau và, nếu cần các chất tạo nhũ tương hoặc các chất tạo huyền phù, cùng với các chất pha loãng như nước, etanol, propylenglycol, glyxerin, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Các ví dụ sau đây mô tả chi tiết thêm và cho thấy rõ các phương án ưu tiên trong phạm vi của giải pháp hữu ích. Các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa, không nhằm giới hạn giải pháp hữu ích, vì có nhiều thay đổi có thể xuất hiện nhưng vẫn nằm trong phạm vi của giải pháp hữu ích. Trong các ví dụ dưới đây, các phân tử có tâm bất đối xứng duy nhất, trừ khi có quy định khác, tồn tại ở dạng hỗn hợp racemic. Các phân tử này có hai hoặc nhiều tâm bất đối xứng, trừ khi có quy định khác, tồn tại ở dạng hỗn hợp racemic của các chất đồng phân không đối quang. Các chất đồng phân đối quang/không đối quang có thể thu được bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Ví dụ điều chế

Ví dụ 1

4-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.1);

Hiệu suất: 45%; điểm nóng chảy: 147.2°C; FTIR (KBr), ν/cm^{-1} : 3704, 3213, 3058, 2930, 1278, 1027; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 5.81 (1H, s), 5.84 (1H, s), 6.91 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.19 (2H, m), 7.29 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.44 (4H, m), 7.97 (2H, d, $J=8$ Hz), 9.91 (1H, s), 12.53 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , δppm): 74.58, 115.60, 115.60, 115.60, 120.58, 121.16, 126.19, 126.19, 126.43, 127.89, 127.89, 127.98, 127.98, 139.54, 139.54, 139.54, 146.19, 151.90, 158.99; HRMS (m/z): 315, 1285 theo thực nghiệm pic $[\text{M-H}]^-$, 315.11335 theo tính toán pic $[\text{M-H}]^-$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$.

3-(5-(hydroxy(phenyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.2);

Hiệu suất: 72%; điểm nóng chảy: 147.2°C; FTIR (KBr), ν/cm^{-1} 3240, 3031, 2924, 1035; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 5.81 (1H, s), 5.85 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J=1.5$, 8 Hz), 7.19 (2H, t, $J=7$ Hz), 7.32 (3H, q, $J=8$ Hz), 7.40 (2H, d, 7 Hz), 7.55 (4H, m), 9.66 (1H, s), 12.65 (1H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , δppm): 74.46, 108.90, 113.16, 116.00, 116.78, 121.77, 122.55, 126.23, 126.23, 126.23, 127.92, 127.92, 129.87, 131.41, 131.41, 131.41, 146.00, 146.00, 151.25, 157.67; HRMS (m/z): 315, 1136 theo thực nghiệm pic $[\text{M-H}]^-$, 315.11335 theo tính toán pic $[\text{M-H}]^-$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$.

2-(5-(hydroxy(phenyl)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol (hợp chất I.3);

Hiệu suất: 56%; điểm nóng chảy: 147.2°C; FTIR (KBr), ν/cm^{-1} : 3704, 3213, 3058, 2930, 1278, 1027; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 5.81 (1H, s, CH-OH), 5.84 (1H, s, CH-OH), 6.91 (2H, d, $J=8.5$ Hz, Ar-H), 7.19 (2H, m, Ar-H), 7.29 (2H, t, $J=7$ Hz), Ar-H, 7.44 (4H, m, Ar-OH), 7.97 (2H, d, $J=8$ Hz), 9.91 (1H, s, Ar-OH), 12.53 (1H, s, N-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , δppm): 74.58, 115.60, 115.60, 115.60, 115.60, 120.58, 121.16, 126.19, 126.19, 126.43, 127.89, 127.89, 127.98, 127.98, 139.54, 139.54, 139.54, 146.19, 151.90, 158.99; HRMS (m/z): 315, 1285 theo thực nghiệm pic $[\text{M-H}]^-$, 315.11335 theo tính toán pic $[\text{M-H}]^-$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$.

(2-(4-methoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.4);

Hiệu suất: 84%; điểm nóng chảy: 156-157 °C; FTIR (KBr), ν/cm^{-1} 3353, 3410, 3082, 1608, 1252, 1141, 1017; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 3.83 (3H, s), 5.83 (2H, m), 8.08 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.40 (2H, d, $J=7.5$

Hz), 7.31 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.20 (2H, m), 7.10 (2H, d, $J=8.5$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 55.29, 74.56, 114.31, 120.76, 122.70, 126.20, 126.46, 127.86, 140.00, 146.17, 151.46; HRMS (m/z): 330.1682 theo thực nghiệm pic $[\text{M}+\text{H}]^+$, 330.1368 theo tính toán pic $[\text{M}+\text{H}]^+$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$.

phenyl(2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanol (hợp chất I.5);

Hiệu suất: 92%; điểm nóng chảy: 230-231°C; FTIR (v/cm^{-1}): 3359, 3232, 3094, 1632, 1263, 1131, 1037; ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.88 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.41 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.32 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.22 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 5.93 (1H, s), 3.79-3.94 (3x-OCH₃); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 56.62-60.28, 73.77, 106.00, 110.63, 113.34, 124.60, 126.31, 126.89, 128.13, 130.61, 131.72, 141.45, 144.07, 145.27, 148.64, 153.45; HRMS (m/z): 391.1516 theo thực nghiệm pic $[\text{M}+\text{H}]^+$, 390.1579 theo lý thuyết pic $[\text{M}+\text{H}]^+$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$.

(2-(4-(dimethylamino)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.6);

Hiệu suất: 64%; điểm nóng chảy: 268-269°C; FTIR (KBr), v/cm^{-1} 3312, 1604, 1220, 1136; ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8.14 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.44 (1H, m), 7.42 (2H, m), 7.32 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.22 (1H, $J=7.5$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=9$ Hz), 5.89 (1H, s), 3.07 (6H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 73.83, 108.39, 110.21, 111.78, 112.74, 123.76, 126.30, 126.86, 128.12, 129.22, 130.71, 131.78, 143.26, 145.43, 149.72, 153.11; HRMS (m/z): 343.1775 theo thực nghiệm pic $[\text{M}+\text{H}]^+$, 343.1685 theo tính toán pic $[\text{M}+\text{H}]^+$ tương ứng với công thức phân tử $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$.

phenyl(2-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanol (hợp chất I.7);

Hiệu suất: 53%; điểm nóng chảy: 154.8 °C; FTIR (KBr), v/cm^{-1} : 3357, 3057, 2905, 1124, 1019; ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 5.84(1H, s), 5.87 (1H, s), 7.20 (1H, m), 7.24 (1H, m), 7.31 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.43 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.77 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.82 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 12.65 (1H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 74.54, 121.18, 121.18, 121.18, 122.59, 122.59, 126.21, 126.21, 126.52, 126.52, 126.52, 127.96, 127.96, 130.30, 130.30, 132.09,

132.32, 146.11, 146.11, 149.49; HRMS (m/z): 369,1207 theo thực nghiệm pic $[M+H]^+$, 369.1214 theo tính toán pic $[M+H]^+$ tương ứng với công thức phân tử $C_{21}H_{15}N_2OF_3$.

4-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-iod-6-metoxypheol (hợp chất I.8);

Hiệu suất: 98%; điểm nóng chảy: 228-229 °C; FTIR (v/cm^{-1}): 3522, 3389, 3032, 1629, 1231, 1111, 1037; 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8.33 (1H, d, $J=2$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J=8.5$ Hz, $J=1$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.32 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.22 (1H, t, $J=7$ Hz), 5.92 (1H, s), 3.99 (3H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 56.85, 73.78, 84.97, 110.54, 111.60, 113.21, 115.65, 124.38, 126.30, 126.88, 128.12, 130.33, 130.65, 145.31, 147.21, 147.81, 150.86; HRMS (m/z): 472.0426 theo thực nghiệm pic $[M+H]^+$, 472.0284 theo tính toán pic $[M+H]^+$ tương ứng với công thức phân tử $C_{21}H_{17}IN_2O_3$.

(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol (hợp chất I.9);

Hiệu suất: 57%; điểm nóng chảy: 125-126 °C; FTIR (KBr), v/cm^{-1} 3353, 3061, 1610, 1249, 1130; 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 8.10 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.47 (3H, t, $J=7.75$ Hz), 7.41 (4H, t, $J=7.25$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.31 (2H, t, $J=7.75$ Hz), 7.20 (4H, m), 5.82 (1H, s), 5.19 (2H, s); ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 69.35, 74.58, 115.13, 120.69, 123.07, 126.21, 126.44, 127.71, 127.87, 127.90, 128.42, 136.77, 139.66, 146.20, 151.55, 159.55; HRMS (m/z): 406.1631 theo thực nghiệm pic $[M+H]^+$, 406.1781 theo tính toán pic $[M+H]^+$ tương ứng với công thức phân tử $C_{27}H_{22}N_2O_2$.

Ví dụ thử nghiệm

Hoạt tính *in vitro* của các hợp chất có công thức I theo giải pháp hữu ích có thể được xác định bằng quy trình sau :

Thử nghiệm chống tăng sinh tế bào MDA-MB-231 giống như thử nghiệm được bộc lộ trong bài báo: F. Denizot và R. Lang, J Immunol Methods 1986, 89, 2, p. 271. Môi trường nuôi cấy gồm DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium) chứa 10% FCS (huyết thanh bào thai bò), 1mM natri pyruvat, 50 μ g/ml penicillin và 25 μ g/ml streptomycin, môi trường vô trùng với độ ẩm 98%, 5% CO_2 ở 37°C. Tế bào ung thư được chuẩn bị và xử lý bằng trypsin, nhuộm tế bào bằng trypan blue, tiến hành cấy với

tỷ lệ 10^4 tế bào/giếng. Sau 24 giờ ủ ở 37°C , 5% CO_2 , tế bào được xử lý với môi trường nuôi cấy có chứa các hợp chất được thử nghiệm tại 100 μM trong 72 giờ. Sau 72 giờ xử lý, hoạt tính của ty thể succinate dehydrogenase (SDH) được phát hiện sau 3 giờ ủ trong môi trường nuôi cấy chứa 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoli bromid (MTT) được chuyển thành tinh thể formazan hòa tan trong rượu isopropanol. Dung dịch màu tím tạo ra được tiến hành đo bằng phương pháp quang phổ ở bước sóng 570 nm trên đầu đọc vi bản MultikanTM, mỗi nồng độ thử nghiệm được thực hiện ba lần. Các chất ức chế được nhận biết bằng sự giảm tín hiệu so sánh với các lỗ không chứa chất ức chế. Tỷ lệ ức chế tăng sinh được tính theo công thức: $\% \text{ức chế} = 100 - (A_{\text{thử nghiệm}} / A_{\text{đối chứng}}) \times 100$

và các giá trị IC_{50} tương ứng với nồng độ hợp chất cần để ức chế 50% được xác định, các phép đo được lặp lại 3 lần. Kết quả thu được được mô tả sau đây:

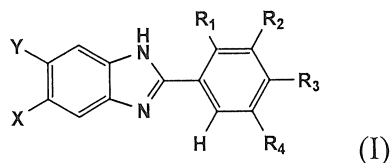
Hợp chất	Khả năng ức chế tế bào MDA-MB-231 IC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
I.10	$30,20 \pm 2,04$
I.12	$14,79 \pm 1,08$
I.17	$61,66 \pm 1,83$

Những lợi ích có thể đạt được

Hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có tác dụng ức chế tốt trên một số dòng tế bào ung thư. Theo đó, hợp chất có công thức (I) này hữu ích làm thuốc chữa bệnh để phòng và điều trị các bệnh do tăng sinh tế bào bất thường ở động vật có vú, chất chống khối u khác, chất điều trị ung thư, ở đây là ung thư vú.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) hoặc muối của nó:



trong đó:

X là nhóm (phenyl)metanolyl; và

Y là nhóm hydro; và

R₁ là nhóm hydro, hydroxy, nitro, triflometyl hoặc metoxy; và

R₂ là nhóm hydro, hydroxy hoặc metoxy; và

R₃ là nhóm hydro, hydroxy, metoxy, dimetyl amino hoặc benzyloxy; và

R₄ là nhóm hydro, metoxy, iot, hoặc chất đồng phân lập thể hoặc muối chấp nhận được về mặt sinh lý của chúng.

2. Hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, trong đó các hợp chất này là:

4-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol;

3-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol;

2-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol;

(2-(4-metoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol;

phenyl(2-(3,4,5-trimetoxypheyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanol;

(2-(4-(dimetyl amino)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol;

phenyl(2-(2-(trifluorometyl)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)metanol;

4-(5-(hydroxy(phenyl)metyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-iot-6-metoxypheyl;

(2-(4-(benzyloxy)phenyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-yl)(phenyl)metanol;

và các tautome, chất đồng phân lập thể và muối của chúng.

3. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2 hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

4. Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, và

(a) chất chống tăng sinh để điều trị bệnh tăng trưởng tế bào bất thường ở động vật có vú; hoặc

(b) chất chống khối u khác.

(c) chất điều trị ung thư, cụ thể ở đây là ung thư vú.