



(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)



2-0004538

(51) **C07D 249/00; C07F 15/00**
2024.01

(13) **Y**

(21) 2-2025-00255

(22) 19/01/2023

(67) 1-2023-00406

(45) 25/11/2025 452

(43) 25/05/2023 422A

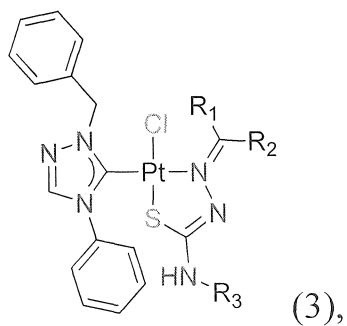
(73) Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội (VN)
Số 334, đường Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, thành phố Hà Nội

(72) Nguyễn Văn Hà (VN); Phùng Thị Thanh Hiền (VN); Hoàng Văn Chiến (VN); Đoàn
Thành Đạt (VN).

(54) **PHỨC CHẤT PLATINUM (II) CHỨA CARBENE DỊ VÒNG NITƠ CÓ KHUNG
TRIAZOL**

(21) 2-2025-00255

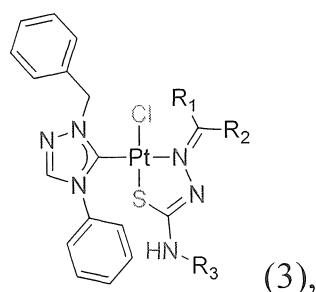
(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến hợp chất có công thức (3):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, solvat hoặc hydrat của nó và quy trình tổng hợp hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích đề cập đến hợp chất có công thức (3):



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, solvat hoặc hydrat của nó và quy trình tổng hợp hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Phức chất của platinum (II) đã được quan tâm nghiên cứu rộng rãi bởi tiềm năng ứng dụng trong nhiều lĩnh vực như vật liệu phát quang, xúc tác và đặc biệt là phát triển các hợp chất có hoạt tính sinh học. Nhiều nghiên cứu về phức chất platinum (II) với phối tử trên cơ sở thiosemicarbazone đã được triển khai và cho thấy tiềm năng trong việc khai thác hoạt tính sinh học của chúng. Tương tự vậy, một số nghiên cứu cũng cho thấy phức chất platinum (II) với phối tử trên cơ sở triazole có hoạt tính sinh học. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào phát triển phương pháp tổng hợp hay thăm dò hoạt tính sinh học của phức chất platinum (II) chứa đồng thời hai phối tử trên.

CN112341370 A bộc lộ phương pháp tổng hợp một số phức chất chỉ chứa platinum (II) và o-vaniline thiosemicarbazone với công thức chung

Pt(thiosemicarbazone ovaniline)₂, và gợi ý rằng các phức chất này có hoạt tính chống ung thư.

European Journal of Medicinal Chemistry (2017), 141, 615-631 bộc lộ phương pháp điều chế và hoạt tính chống ký sinh trùng của phức chất platinum (II) với diacethylmonooxime thiosemicarbazone (công thức phân tử dạng [PtCl(diacethylmonooxime thiosemicarbazone)]).

Nithya Balakrishnan và các cộng sự bộc lộ phương pháp điều chế và hoạt tính chống ung thư của phức chất platin với indole thiosemicarbazone với công thức phân tử dạng [Pt(indole thiosemicarbazone)₂].

Journal of Coordination Chemistry (2014), 67(16), 2711-2727 bộc lộ phương pháp điều chế và hoạt tính chống ung thư của phức chất platinum (II) và 6-methylpyridine-2-carbaldehydethiosemicarbazone có công thức phân tử dạng [PtCl(6-methylpyridine-2-carbaldehydethiosemicarbazone)].

ChemBioChem (2020), 21(8), 1226-1232 bộc lộ phương pháp điều chế phức chất hai nhân tử platinum (II) với phối tử trên cơ sở triazole thiosemicarbazone. Công bố trên cũng cho thấy phức chất có hoạt tính chống ung thư.

Nguyễn Văn Hà và các cộng sự, Inorganic Chemistry Communication, vol 121, bộc lộ phương pháp điều chế phức chất platinum (II) với phối tử 1,2,4-triazolin-5-ylidene với công thức tổng quát [PtCl(dimethylsulfoxide)(1,2,4-triazolin-5-ylidene)]. Nghiên cứu trên cũng cho thấy các phức chất có hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào ung thư KB, HT29 và MCF7.

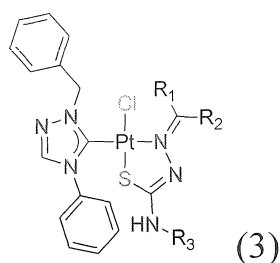
Có thể thấy rằng các hợp chất platinum (II) với phối tử trên cơ sở triazole hoặc phức chất platinum (II) với phối tử thiosemicarbazone đều có hoạt tính sinh học mạnh mẽ, các phức chất chứa đồng thời cả hai phối tử này cũng dự kiến sẽ có

hiều tiềm năng để khai thác hoạt tính sinh học. Do đó, có nhu cầu về các phức chất platinum (II) mới cũng như quy trình tổng hợp các phức chất này.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

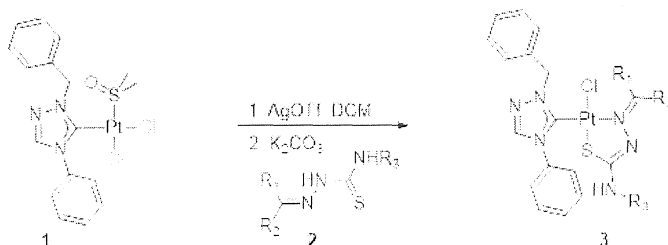
Giải pháp hữu ích được đề xuất nhằm mục đích đáp ứng nhu cầu nêu trên. Cụ thể, giải pháp hữu ích đề xuất các phức chất platinum (II) chứa đồng thời phối tử trên cơ sở dị vòng 1,2,4-triazole và thiosemicarbazone và quy trình tổng hợp nó với hiệu suất tốt.

Theo một khía cạnh, giải pháp hữu ích đề cập đến hợp chất có công thức (3),



hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó R^1 là H hoặc methyl; R^2 là H, methyl hoặc xyclohexyl; R^3 là H, methyl hoặc phenyl.

Theo một khía cạnh khác, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (3) theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này được thực hiện theo sơ đồ phản ứng dưới đây:



trong đó R^1 là H hoặc methyl; R^2 là H, methyl hoặc xyclohexyl; R^3 là H, methyl hoặc phenyl.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 (a) và (b) lần lượt là hình phổ cộng hưởng từ H^1 và phổ cộng hưởng từ C^{13} của hợp chất $Pt(Cl)(\text{triazolin-5-ylidene})(N4\text{-methyl thiosemicarbazone acetone})$ (3a).

Fig.2 (a) và (b) lần lượt là hình phổ cộng hưởng từ H^1 và phổ cộng hưởng từ C^{13} của hợp chất $Pt(Cl)(\text{triazolin-5-ylidene})(N4\text{-methyl thiosemicarbazone cyclohexaldehyde})$ (3b).

Fig.3 (a) và (b) lần lượt là hình phổ cộng hưởng từ H^1 và phổ cộng hưởng từ C^{13} của hợp chất $Pt(Cl)(\text{triazolin-5-ylidene})(N4\text{-phenyl thiosemicarbazone acetone})$ (3c).

Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn nữa thông qua các phương án được ưu tiên chỉ với mục đích minh họa cho giải pháp hữu ích. Do đó, giải pháp hữu ích không bị giới hạn chỉ ở các phương án cụ thể được ưu tiên này.

Các chất đồng phân là các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử. Các chất đồng phân bao gồm chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang.

Chất đồng phân lập thể là các chất đồng phân chỉ khác về mặt sắp xếp các nguyên tử trong không gian.

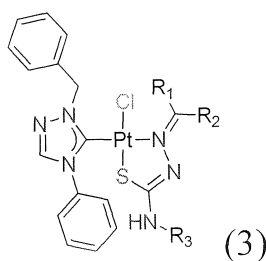
Các chất đồng phân đối ảnh là cặp chất đồng phân lập thể là các ảnh trong gương không phải tăng tính có thể thay thế của nhau.

Thuật ngữ “solvat” chỉ phức hệ được tạo thành bằng cách kết hợp hợp chất có công thức 3 và dung môi hòa tan.

Thuật ngữ “hydrat” chỉ phức hệ được tạo thành bằng cách kết hợp hợp chất có công thức 3 hoặc muối hoặc đồng tinh thể của nó và nước.

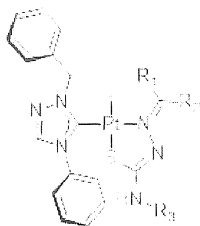
Giải pháp hữu ích cũng đề xuất các dạng được gắn nhãn đồng vị của các hợp chất được mô tả chi tiết ở đây. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị có cấu trúc được mô tả bằng công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có được chọn lọc khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất theo giải pháp hữu ích bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh và clo, như, nhưng không bị giới hạn ở 2H (đơteri, D), 3H (triti), 11C , 13C , 14C , 15N , 35S , 36Cl . Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị khác nhau theo giải pháp hữu ích, ví dụ giải pháp hữu ích đề xuất các hợp chất được đưa vào các chất đồng vị phóng xạ như 3H , 13C và 14C .

Theo một khía cạnh, giải pháp hữu ích đề xuất hợp chất có công thức (3),



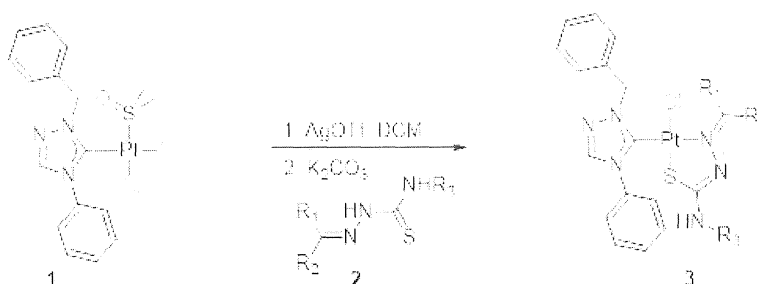
hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, solvat hoặc hydrat của nó, trong đó R^1 là H hoặc methyl; R^2 là H, methyl hoặc xyclohexyl; R^3 là H, methyl hoặc phenyl.

Theo một phương án, giải pháp hữu ích đề xuất hợp chất có công thức (3-1),



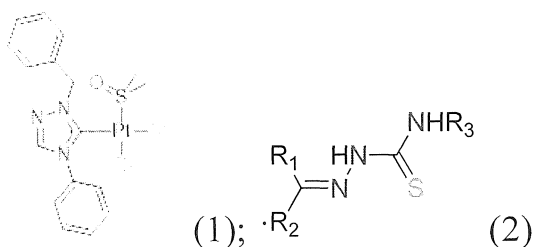
trong đó R^1 là H hoặc methyl; R^2 là H, methyl hoặc xyclohexyl; R^3 là H, methyl hoặc phenyl.

Theo một khía cạnh khác, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (3) theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này được thực hiện theo sơ đồ phản ứng dưới đây:



trong đó R^1 là H hoặc methyl; R^2 là H, methyl hoặc xyclohexyl; R^3 là H, methyl hoặc phenyl.

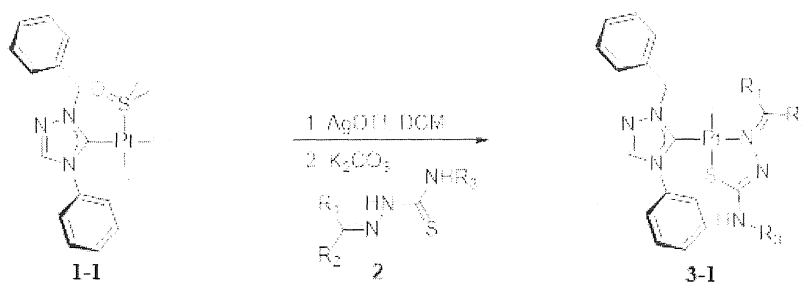
Quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (3) nêu trên, trong đó quy trình này bao gồm bước phản ứng hai bước nối tiếp trong 1 bình phản ứng đi từ hợp chất có công thức (1) và phối tử thiosemicarbazone (2) có sử dụng các tác nhân phản ứng là AgOTf và K_2CO_3 :



trong đó R^1 là H hoặc methyl; R^2 là H, methyl hoặc xyclohexyl; R^3 là H, methyl hoặc phenyl.

Cụ thể, tiến trình phản ứng bao gồm $Pt(tz)Cl_2(DMSO)$ được khuấy với bạc triflometansulfonat ($AgOTf$) với sự có mặt của CH_3CN (MeCN) trong DCM. Sau 1 giờ, lọc bỏ kết tủa $AgCl$ thu được dung dịch không màu. Dịch lọc được cho vào bình cầu chứa thiosemicarbazone và K_2CO_3 trong methanol (MeOH). Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Kiểm tra tiến trình phản ứng bằng phương pháp sắc ký bản mỏng (TLC). Phức chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi DCM và ethyl acetate (EA). Làm khô trong chân không thu được chất rắn màu vàng cam.

Theo một khía cạnh khác, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức (3-1) theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó quy trình này được thực hiện theo sơ đồ phản ứng dưới đây:

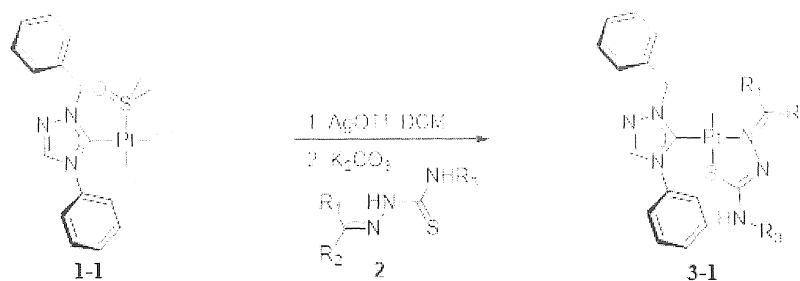


trong đó R^1 là H hoặc methyl; R^2 là H, methyl hoặc xyclohexyl; R^3 là H, methyl hoặc phenyl.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

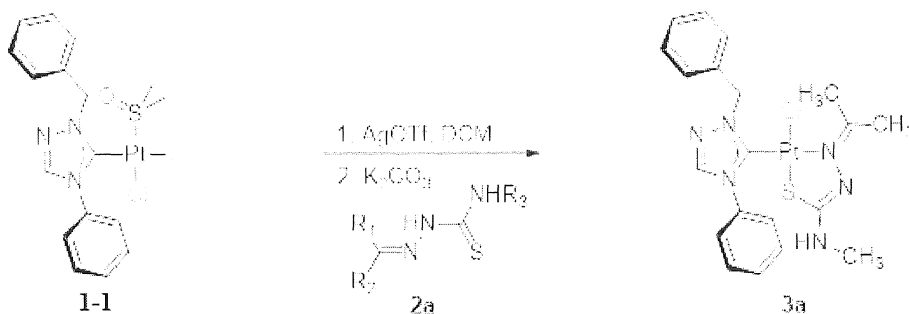
Sau đây, giải pháp hữu ích còn được mô tả thông qua các ví dụ với mục đích minh họa cho giải pháp hữu ích và không làm giới hạn giải pháp hữu ích theo bất kỳ cách nào.

Quy trình chung



Trong bình cầu 1, $\text{Pt}(\text{tz})\text{Cl}_2(\text{DMSO})$ (hợp chất 1-1, 0,1mmol) được khuấy với AgOTf (0,1 mmol) với sự có mặt của CH_3CN (MeCN) trong 10ml DCM. Sau 1 giờ, lọc bỏ kết tủa AgCl thu được dung dịch không màu. Dịch lọc được đưa thêm vào bình cầu thứ 2 chứa thiosemicarbazone (0,1mmol) và K_2CO_3 (0,2mmol) trong 10ml methanol (MeOH). Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Kiểm tra tiến trình phản ứng bằng phương pháp sắc ký bản mỏng (TLC). Phức chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi DCM và ethyl acetate (EA) với tỉ lệ thể tích 4:1. Làm khô trong chân không thu được chất rắn màu vàng cam.

Ví dụ 1. Hợp chất $\text{Pt}(\text{Cl})(\text{triazolin-5-ylidene})(\text{N4-methyl thiosemicarbazone acetone})$ (3a)



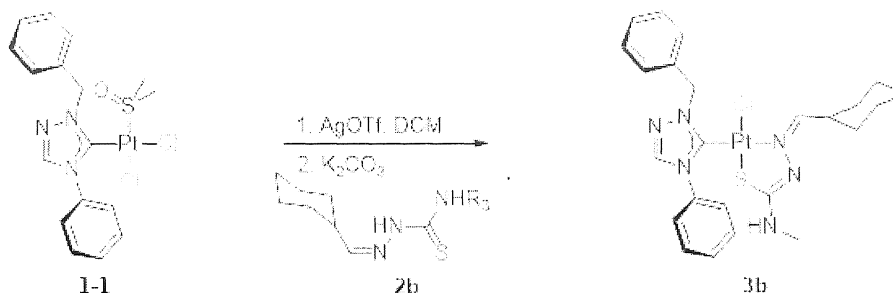
Trong bình cầu 1, 100mg $\text{Pt}(\text{tz})\text{Cl}_2(\text{DMSO})$ (hợp chất 1-1, 0,17mmol) được khuấy với 43,7mg AgOTf (0,17mmol) với sự có mặt của CH_3CN (MeCN) trong 10ml DCM. Sau 1 giờ, lọc bỏ kết tủa AgCl thu được dung dịch không màu. Dịch lọc được đưa thêm vào bình cầu thứ 2 chứa 24,65mg Atm (0,17mmol), 23,46mg

K_2CO_3 trong 10ml methanol (MeOH). Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Kiểm tra tiến trình phản ứng bằng phương pháp sắc ký bản mỏng (TLC). Phức chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi DCM và ethyl acetate (EA) với tỉ lệ thể tích 4:1. Làm khô trong chân không thu được chất rắn màu vàng cam. Hiệu suất tổng hợp đạt 70%.

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 8,07 (s, 1H, NCHN); 7,89-7,87 (2H), 7,66-7,65 (2H), 7,54-7,49 (3H), 7,39-7,33 (3H) (Ar-H); 6,04-6,02 (d, 1H), 5,88-5,85 (d, 1H) (CH_2Ph); 4,41 (s, 1H, NH); 2,84-2,83 (d, 3H, $NHCH_3$); 2,65 (s, 3H), 2,15 (s, 3H) (CCH_3).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 127,6 MHz): δ 172,0, 169,0 (C-S; C=N); 150,7 (C_{NHC-Pt}); 142,7 (NCHN); 136,1-126,0 (Ar-C); 56,3 (CH_2Ph); 32,5-27,6 (CH_3).

Ví dụ 2. Hợp chất $[Pt(Cl)(\text{triazolin-5-ylidene})(N4\text{-methyl thiosemicarbazone cyclohexaldehyde})]$ (3b)

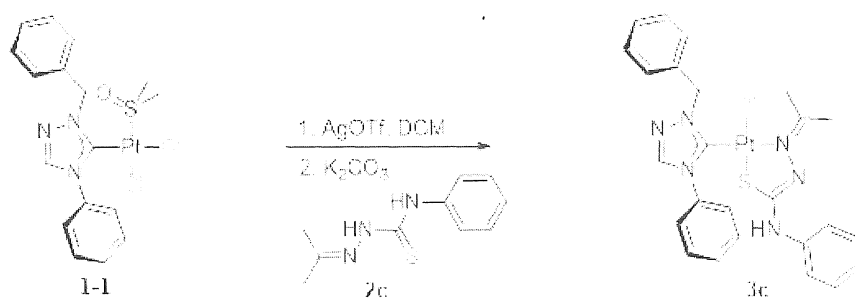


Trong một bình cầu, 100mg $Pt(tz)Cl_2(DMSO)$ (hợp chất 1-1, 0,17mmol) được khuấy cùng 43,7mg $AgOTf$ (0,17mmol) dưới sự có mặt của MeCN trong 10ml DCM. Sau 1 giờ, lọc bỏ kết tủa $AgCl$ thu được dung dịch không màu. Dịch lọc được thêm vào bình cầu 2 chứa 34,37mg Cytm (2b, 0,17mmol) và 23,83mg K_2CO_3 trong 10ml MeOH. Sau 12 giờ, thu được dung dịch màu trắng. Phức chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi DCM và ethyl acetate (EA) với tỉ lệ thể tích 4:1. Làm khô trong chân không thu được chất rắn màu vàng cam. Hiệu suất tổng hợp đạt 65%.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,08 (s, 1 H, NCHN); 7,85-7,83 (1 H, N-CH-Cy); 7,81-7,80 (2 H), 7,62-7,60 (2H), 7,51-7,49 (3 H), 7,38-7,32 (3H) (Ar-H); 5,98 (d, 1 H), 5,83 (d, 1 H) (CH_2Ph); 4,69 (br.s., 1 H, NH); 3,20-3,18 (br. m., 1 H, CH_{Cy}); 2,92 (d, 3 H, NHCH_3); 1,83-1,25 (10 H, CH_{Cy}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 127,6 MHz): δ 174,3 ($\text{CH}=\text{N}$); 165,7 ($\text{SC}=\text{N}$); 152,8 ($\text{C}_{\text{NHC}}\text{-Pt}$); 143,1 (NCHN); 135,9-128,6 (Ar-C); 56,5 (CH_2Ph); 38,3, 33,1, 28,9, 25,5 (C_{Cy}).

Ví dụ 3. Hợp chất $\text{Pt}(\text{Cl})(\text{triazolin-5-ylidene})(\text{N4-phenyl thiosemicarbazone acetone})$ (3c)



Trong một bình cầu, 100mg $\text{Pt}(\text{tz})\text{Cl}_2(\text{DMSO})$ (hợp chất 1-1, 0,17mmol) được khuấy cùng 43,7mg AgOTf (0,17mmol) dưới sự có mặt của MeCN trong 10ml DCM. Sau 1 giờ, lọc bỏ kết tủa AgCl thu được dung dịch không màu. Dịch lọc được thêm vào bình cầu 2 chứa 36,2mg AxtPh (2c, 0,17mmol) và 23,83mg K_2CO_3 trong 10ml MeOH. Sau 12 giờ, thu được dung dịch màu trắng. Phức chất được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột với hệ dung môi DCM và ethyl acetate (EA) với tỉ lệ thể tích 4:1. Làm khô trong chân không thu được chất rắn màu vàng cam. Hiệu suất tổng hợp đạt 78%.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 8,09 (s, 1 H, NCHN), 7,89-7,88 (m, 2 H, Ar-H), 7,67-7,65 (m, 2 H, Ar-H), 7,56-7,49 (m, 3 H, Ar-H), 7,39-7,34 (m, 5 H, Ar-H), 7,27-7,24 (m, 2 H, Ar-H), 6,98 (m, 1 H, Ar-H), 6,42 (s, 1 H, NH), 6,06 (d, 1 H, CH_2), 5,85 (d, 1 H, CH_2), 2,74 (s, 3 H, CH_3), 2,24 (s, 3 H, CH_3), 1,57 (s, 3 H, CH_3).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 127,6 MHz): δ 174,2, 175,4 (C=N), 150,3 (NCN), 142,8, 140,9, 135,9, 134,7, 129,7, 129,6, 129,5, 128,9, 128,8, 128,6, 125,9, 122,43, 118,9 (Ar-C), 56,4 (CH_2), 27,9, 23,7 (CH_3).

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

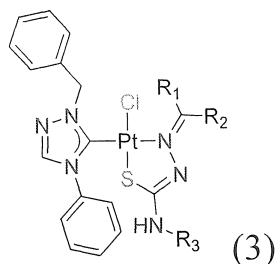
Quy trình giải pháp hữu ích cho phép tổng hợp các phức chất platinum (II) chứa đồng thời phối tử trên cơ sở dị vòng 1,2,4-triazole và thiosemicarbazone với hiệu suất tốt. Đây là kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu mà các tác giả giải pháp hữu ích đã nỗ lực thực hiện để hoàn thiện quy trình tổng hợp, tối ưu hoá các hoá chất, điều kiện phản ứng để đạt được hiệu suất tốt nhất. Sản phẩm thu được có độ tinh khiết cao và ổn định để có thể đưa vào sản xuất ở quy mô công nghiệp và phù hợp với điều kiện tại Việt Nam.

Ngoài ra, quy trình theo giải pháp hữu ích không chỉ hoàn toàn mới, khác biệt với các quy trình đã biết về các bước tiến hành phản ứng, điều kiện phản ứng, thành phần hoá chất tham gia và lượng tương ứng, mà quy trình dựa trên việc thiết kế các phản ứng hóa học mới sử dụng các hóa chất đơn giản, rẻ tiền mà còn có thể được sử dụng làm cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo trong lĩnh vực tổng hợp hoá dược. Bởi vậy, quy trình trong giải pháp hữu ích này có giá trị về cả thực tiễn và học thuật. Cụ thể hơn, quy trình này phù hợp với điều kiện chế tạo và ứng dụng tại Việt Nam và còn được sử dụng làm cơ sở tham khảo cho các nghiên cứu tiếp theo liên quan trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dựa trên nội dung được mô tả trong giải pháp hữu ích này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể cải biến giải pháp hữu ích theo các cách tương đương khác nhau như thay đổi các thành phần/nguyên liệu với các đặc tính/chức năng tương đương với thành phần/nguyên liệu, v.v., các cải biến như vậy vẫn phải được coi là nằm trong phạm vi của giải pháp hữu ích.

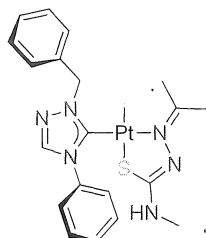
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (3) hoặc chất đồng phân lập thể, chất đồng phân đối ảnh, solvat hoặc hydrat của nó,

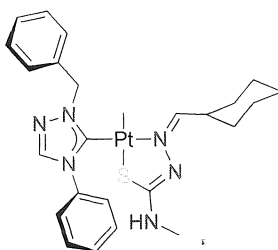


trong đó R^1 là H hoặc methyl; R^2 là H, methyl hoặc xyclohexyl; R^3 là H, methyl hoặc phenyl.

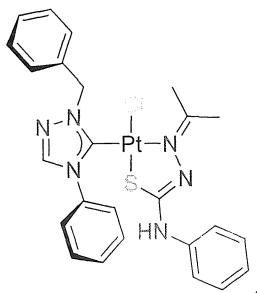
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

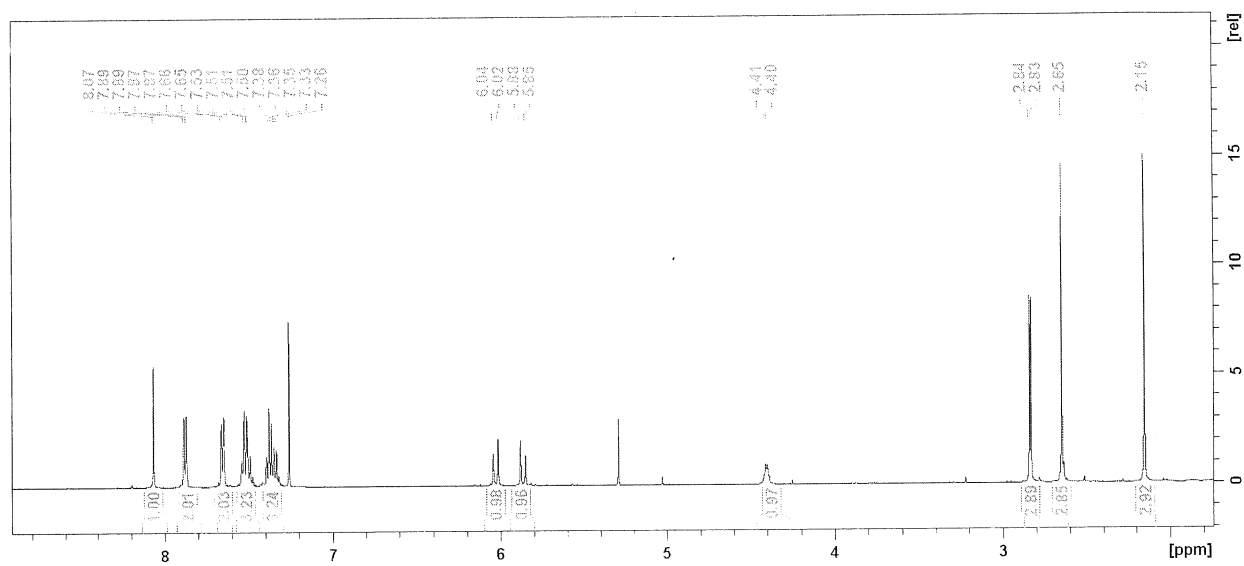


3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

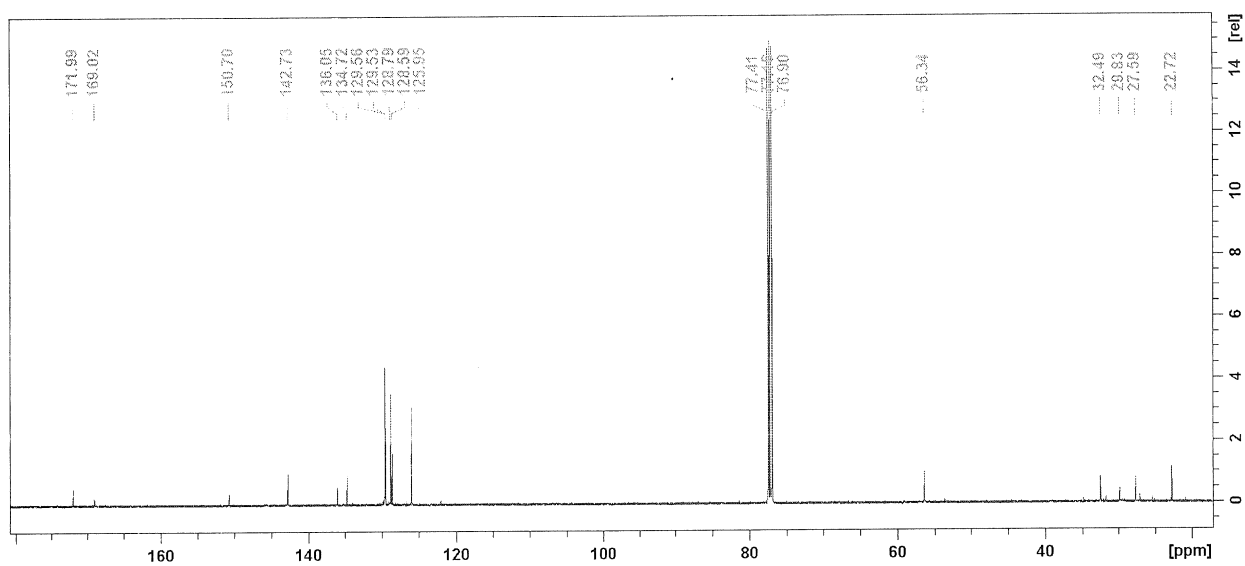


4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

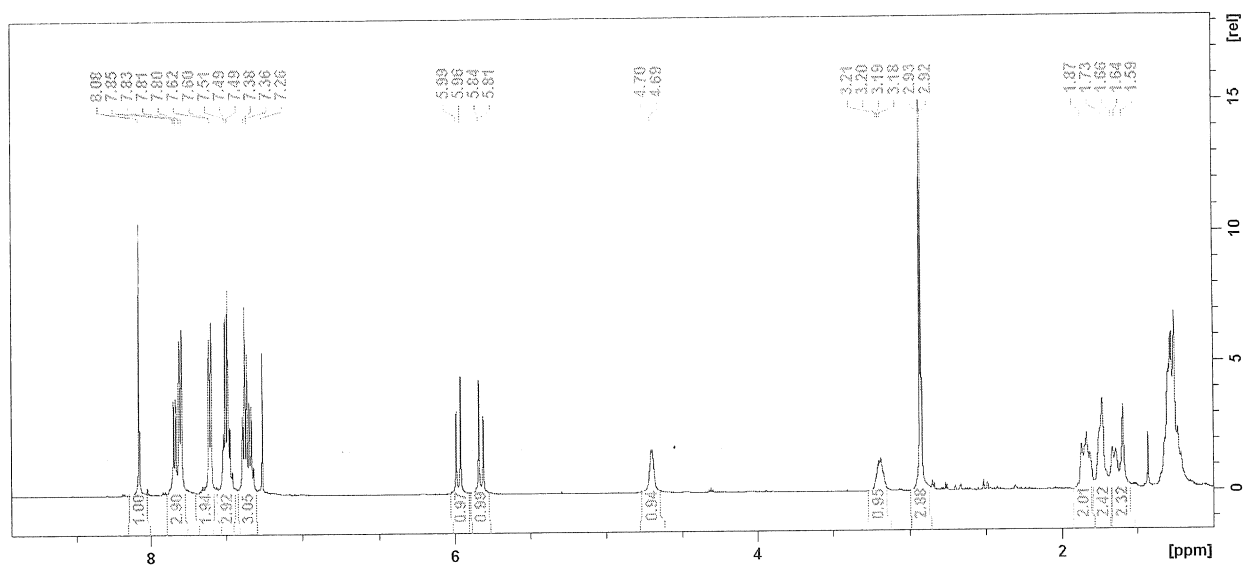




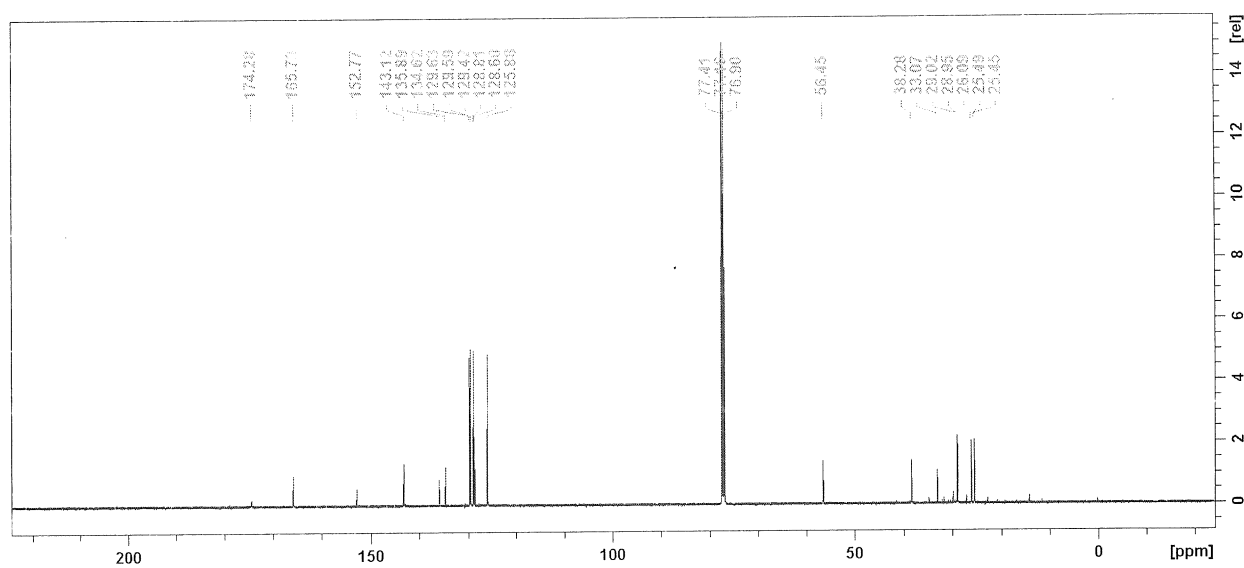
Hình 1a



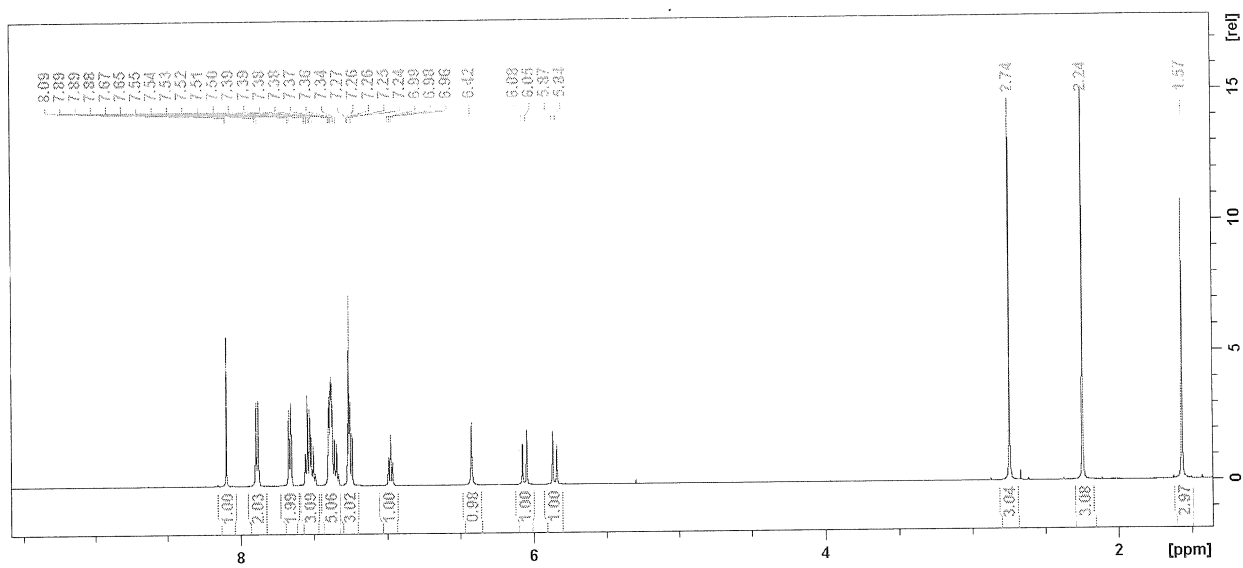
Hình 1b



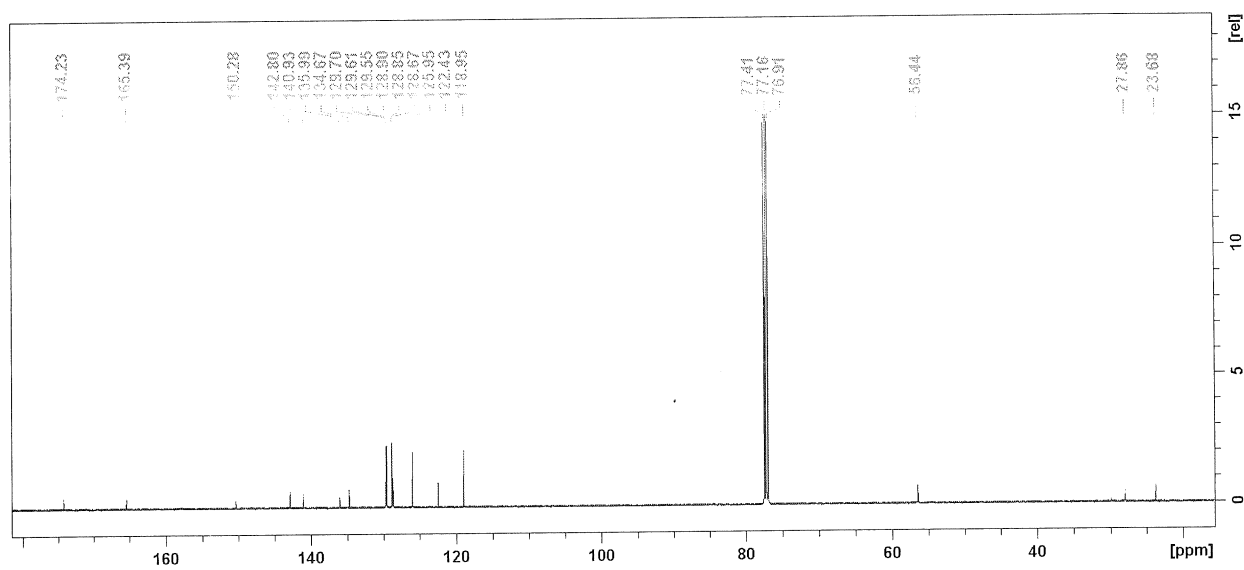
Hình 2a



Hình 2b



Hình 3a



Hình 3b