



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0019514

(51)⁷ **C07D 273/01**

(13) **B**

(21) 1-2013-02247

(22) 18.07.2013

(30) 1-2013-01144 11.04.2013 VN

(45) 27.08.2018 365

(43) 25.11.2013 308

(76) 1. **LÊ TUẤN ANH (VN)**

Số 3, ngách 1/5, ngõ 1, đường Âu Cơ, phường Quảng An, quận Tây Hồ, thành phố Hà Nội

2. **Soldatenkov Anatoly Timofeevich (RU)**

Russia, Moscow, 117485, B-485, Akademika Volgina street, house 9, korpus 1, apartment 79.

3. **NGUYỄN THỊ THANH PHƯỢNG (VN)**

339-A7/ thôn 25, Mai Đình, huyện Sóc Sơn, thành phố Hà Nội

4. **TÔ HẢI TÙNG (VN)**

12 Hàng Tre, quận Hoàn Kiếm, thành phố Hà Nội

5. **TRƯỜNG HỒNG HIẾU (VN)**

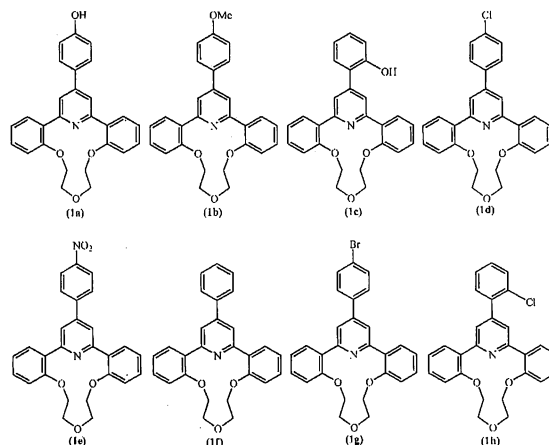
9/1C Phan Huy ích, phường 14, quận Gò Vấp, thành phố Hồ Chí Minh

6. **PHẠM THỊ HÀ (VN)**

Nhà số 16, ngõ 441, Vũ Hữu, phường Thanh Xuân Bắc, quận Thanh Xuân, thành phố Hà Nội

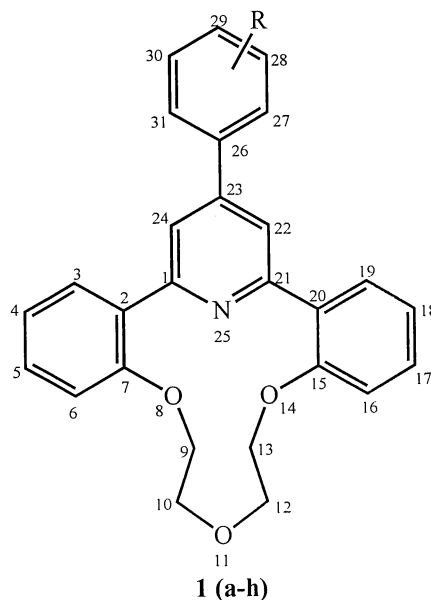
(54) **HỢP CHẤT (GAMA-ARYLPYRIDINO)-DIBENZOAZA-14-CROWN-4-ETE CÓ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO THỂ HIỆN TRÊN MỘT SỐ DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ VÀ QUY TRÌNH TỔNG HỢP HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp các hợp chất (γ -arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân từ các chất đơn giản ban đầu là dẫn xuất benzaldehyt; hợp chất 1,5-bis(2-axetylphenoxy)-3-oxapentán; NH_4OAc . Sáng chế cũng đề cập đến 08 hợp chất (γ -arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete tổng hợp được với các đặc tính hóa lý và dữ liệu phổ MS, IR, $^1\text{H-NMR}$. Các hợp chất này, đặc biệt là hợp chất 1c và 1d, có hoạt tính gây độc tế bào trên 04 dòng tế bào ung thư bao gồm, ung thư tử cung, ung thư biểu mô vú, ung thư cơ vân tim và ung thư gan người.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp tổng hợp đa tác nhân (multicomponent reaction-MCR) để lần đầu tiên tổng hợp được các hợp chất aza-14-crown-4-ete có chứa dị vòng γ -arylpyridin, cụ thể là hợp chất (γ -arylpyridino)-dibenzoaza-14-crown-4-ete, có công thức cấu tạo 1 (a-h) có hoạt tính gây độc tế bào thể hiện trên một số dòng tế bào ung thư.



trong đó: 1a: R= 29-OH; 1b: R= 29-OMe; 1c: R= 27-OH; 1d: R= 29-Cl;

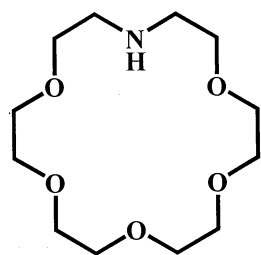
1e: R=29-NO₂; 1f: R=H; 1g: R=29-Br; 1h: R=27-Cl

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất này dùng để gây độc tế bào đối với một số dòng tế bào ung thư.

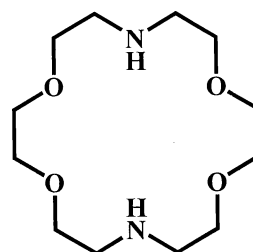
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hóa học crown ete nói chung và hóa học azacrown ete nói riêng đã thu hút được sự quan tâm của nhiều nhà khoa học vì khả năng ứng dụng rộng rãi của chúng trong thực tế khoa học công nghệ và đời sống, chính vì vậy chỉ hơn 20 năm sau khi phát minh ra các hợp chất crown, nhà hoá học Charles Pedersen đã được nhận giải thưởng Nobel hoá học (năm 1987).

Nhiều hệ vòng azacrown ete có chứa dị nguyên tử nitơ đã được tổng hợp, ví dụ như:



(2) aza-18-crown-6 ete



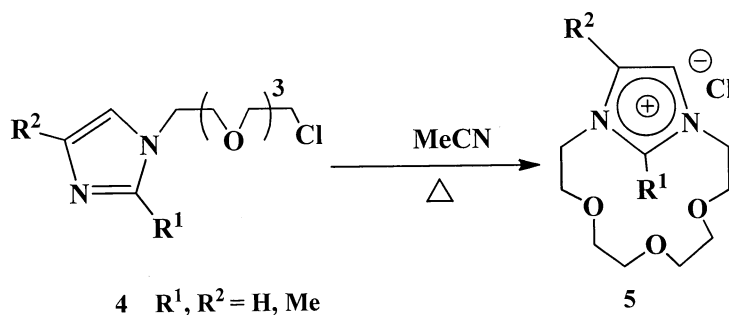
(3) diaza-18-crown-6 ete

Các hợp chất này thường được sử dụng với vai trò là phối tử phục vụ cho các nghiên cứu trong lĩnh vực hóa học phức chất và rất nhiều ứng dụng trong vật lý, khoa học kỹ thuật và công nghệ. Tuy nhiên, chưa có nhiều kết quả nghiên cứu trong lĩnh vực hóa dược, sinh học, y học - đặc biệt nghiên cứu hoạt tính sinh học của hệ phức hợp này. Bên cạnh đó, các tài liệu nghiên cứu cũng cho thấy đối với các hệ crown ete có chứa đồng thời tiểu dị vòng nitơ thường được tổng hợp bằng các phương pháp phức tạp và phải qua nhiều giai đoạn, hiệu suất không cao, quá trình phân tách và tinh chế phức tạp.

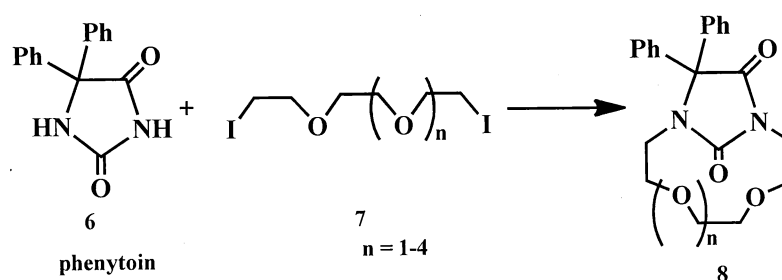
Có nhiều phương pháp tổng hợp hệ azacrown ete có tiểu dị vòng chứa nitơ đang được sử dụng hiện nay.

Y. Ishida và các đồng tác giả đề xuất quy trình tổng hợp các hợp chất imidazoloazacrown ete, xem bài báo [Y. Ishida, D. Sasaki, H. Miyauchi, K. Saigo (2004), "Design and synthesis of novel imidazolium-based ionic liquids with

pseudo crown-ether moiety”, Tetrahedron Lett, 45, 9455-9459]. Hợp chất imidazoloazacrown có công thức 5 được tổng hợp từ hợp chất podand có công thức 4 bằng phản ứng đóng vòng nội phân tử khi được đun hồi lưu trong axetonitrin trong thời gian 20 ngày (hiệu suất 81 – 89%) .

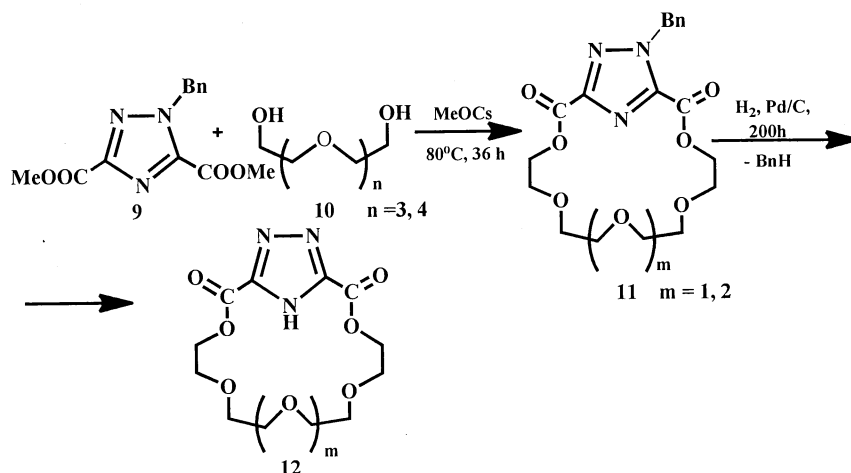


Ngoài ra, Y. Aoki và các đồng tác giả cũng đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất imidazoloazacrown ete (8) từ hợp chất phenytoin (6), xem bài báo [Y. Aoki, N. Umezawa, Y. Asano, K. Hatano, Y. Yano, N. Kato, T. Higuchi (2007), “A versatile strategy for the synthesis of crown ether-bearing heterocycles”, Bioorg. Med. Chem, 15, 7018-7115]. Hợp chất phenytoin hiện là dược chất chống co giật được dùng trong điều trị chứng động kinh, vì vậy hợp chất azacrown ete (8) cũng hứa hẹn khả năng thể hiện hoạt tính sinh học cao.

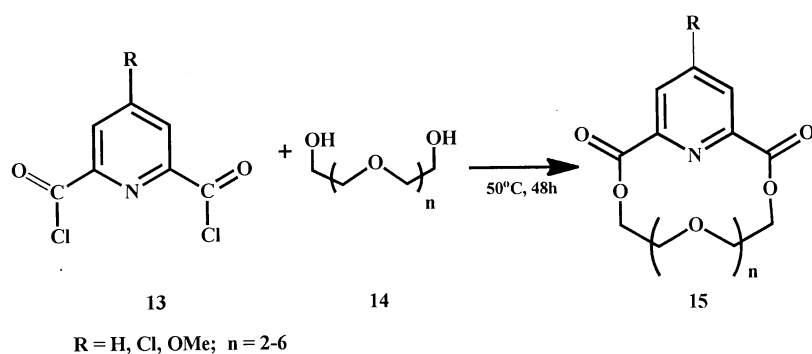


Các dẫn xuất triazoloazacrown ete cũng đã được J.S.Bradshaw và các cộng sự tổng hợp , xem các tài liệu tham khảo [J. S. Bradshaw, B. A. Jones, R. B. Nielsen, N. O. Spencer, P. K. Thompson (1983), "The preparation of macrocyclic polyether-diester compounds by transesterification", J. Heterocycl. Chem., 20, 957-962; J. S. Bradshaw, D. A. Chamberlin, P. E. Harrison, B. E. Wilson, G.

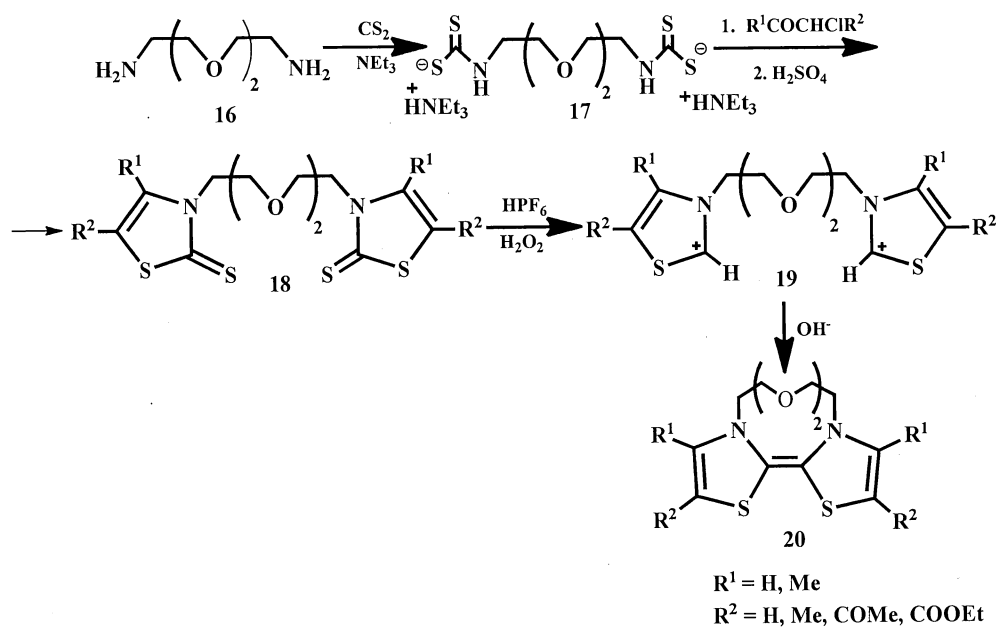
Arena, N. K. Dalley, J. D. Lamb, R. M. Izatt, F. G. Morin, D. M. Grant (1985), "Proton-ionizable crown compounds. 1. Synthesis of macrocyclic polyether diester ligands containing a triazole subcyclic unit", *J. Org. Chem.*, 50, 3065-3069; J. S. Bradshaw, R. B. Nielsen, P. – K. Tse, G. Arena, B. E. Wilson, N. K. Dalley, J. D. Lamb, J. J. Christensen, R. M. Izatt (1986), "Proton-ionizable crown compounds. 4. New macrocyclic polyether ligands containing a triazole subcyclic unit", *J. Heterocycl. Chem.*, 23, 361-368; J. S. Bradshaw, C. W. McDaniel, B. D. Skidmore, R. B. Nielsen, B. E. Wilson, N. K. Dalley, R. M. Izatt, Proton-ionizable crown compounds. 13. Synthesis and structural studies of crown compounds containing the triazole subcyclic unit, *J. Heterocycl. Chem.*, 24, 1085-1092 (1987)]. Tuy nhiên dẫn xuất có chứa nhân 1H-1,3,4-triazoliden (11, 12) được tổng hợp với hiệu suất chỉ nằm trong khoảng từ 16 đến 28%.



Các dẫn xuất pyridoazacrown ete (15) cũng đã được tổng hợp từ hợp chất bis-cloanhdryt và polyglycol bằng cách đun trong dung môi benzen. Phản ứng tổng hợp dẫn xuất azacrown có chứa nhân pyridin này được tiến hành trong thời gian 48 tiếng và hiệu suất phản ứng nằm trong khoảng từ 9% đến 90% phụ thuộc vào kích thước của vòng crown ete [W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg (1981), "Preparation of macrocyclic lactones by ring closure of cesium carboxylates", *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 5183-5189].



Ngoài ra, các dẫn xuất thiazoloazacrown ete (20) cũng đã được tổng hợp từ diamin (16) qua nhiều giai đoạn trung gian. Các dẫn xuất thiazoloazacrown ete có tính chất của hệ π -donor và có nhiều ứng dụng trong vật lý kỹ thuật – tạo các muối hữu cơ có độ dẫn điện cao [D. Guerin, R. Carlier, M. Guerro, D. Lorey (2003), “Crown-ete annelated dithiazafulvalenes”, Tetrahedron, 59, 5273-5278].



Sáng chế này nhằm mục đích tổng hợp dẫn xuất dibenzoaza-14-crown-4-ete có chứa dị vòng γ -arylpyridin chỉ bằng một quá trình phản ứng (one-pot) – phản ứng ngưng tụ đa tác nhân. Đồng thời nghiên cứu ảnh hưởng của vòng crown ete đối với hoạt tính sinh học của các dị vòng chứa nitơ, cũng như nghiên cứu ảnh hưởng ngược lại của các dị vòng chứa nitơ lên tính chất, độ hoạt động, độ bền, khả năng chọn lọc, kết hợp và tạo phức của phần crown ete với các nguyên tố kim

loại.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp tổng hợp các hợp chất (γ -arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete với hiệu suất cao, đơn giản, không phân lập chất trung gian, tiết kiệm hóa chất, thời gian, phản ứng xảy ra trong một hệ thiết bị phản ứng (one-pot). Các sản phẩm thu được có chứa dị vòng pyridin - là thành phần không thể thiếu được của rất nhiều các hợp chất có hoạt tính sinh học cao có nguồn gốc thiên nhiên và tổng hợp. Nhiều dược phẩm, thuốc trừ dịch hại, thuốc kích thích tăng trưởng và bảo vệ thực vật có chứa những tiểu dị vòng này, vì vậy các hợp chất aza-14-crown-4-ete thu được sẽ hứa hẹn nhiều khả năng thể hiện những hoạt tính sinh học hữu ích.

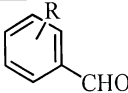
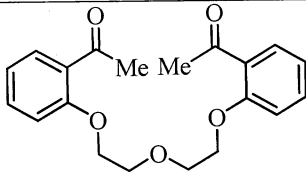
Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất (γ -arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete tổng hợp được, đặc biệt là hợp chất (γ -(p-clophenyl)pyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete (1d) mà có hoạt tính gây độc tế bào cao đối với 4 dòng tế bào ung thư thử nghiệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp tổng các hợp chất (γ -arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete bằng phản ứng ngưng tụ đa tác nhân từ các chất đầu như nêu trong bảng 1 theo sơ đồ phản ứng sau:

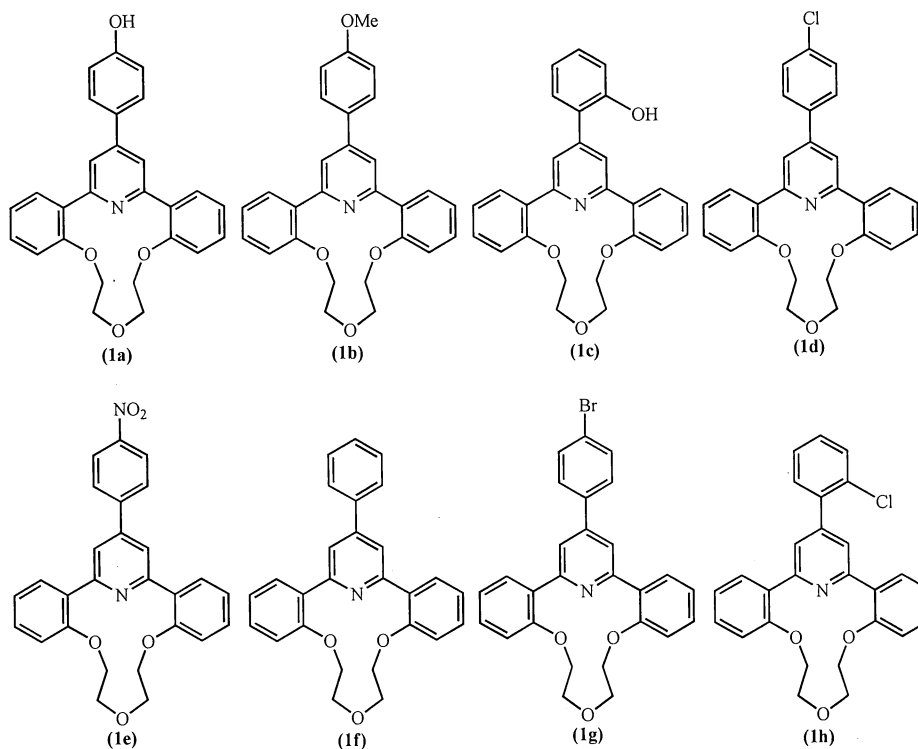
- Ngoài ra, phản ứng được tiến hành trong điều kiện chiếu xạ vi sóng hoặc dưới tác dụng của sóng siêu âm.

Bảng 1. Các hợp chất ban đầu dùng trong tổng hợp các dẫn xuất (γ -arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete

Số TT	Tác nhân ban đầu	Công thức tổng quát	Ghi chú
1.	Dẫn xuất của benzaldehyt		Sản phẩm thương mại từ công ty Merck
2.	Hợp chất 1,5-bis(2-axetylphenoxy)-3-oxapentán (gọi tắt là dẫn xuất dixeton)		Sản phẩm được tổng hợp tại phòng thí nghiệm, khoa Hoá học, trường ĐHKHTN
3.	Amoni axetat	NH_4OAc	Sản phẩm thương mại từ công ty Merck

-8-

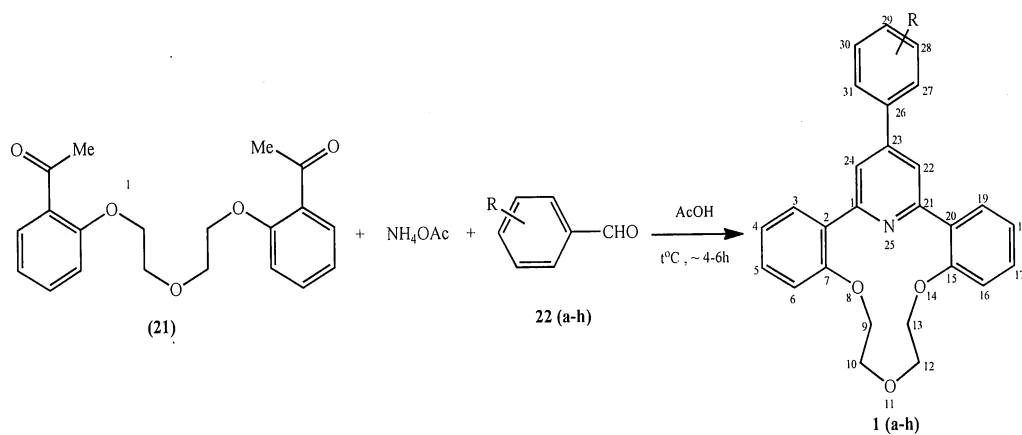
1 (a-d) mà là các hợp chất aza-14-crown-4-ete có chứa dị vòng γ -arylpyridin bằng việc tổ hợp các tác nhân ban đầu là dẫn xuất của benzaldehyt; hợp chất 1,5-bis(2-acetylphenoxy)-3-oxapentane; amoni axetat – NH_4OAc trong môi trường axit.



Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ tổng hợp

Các dẫn xuất (γ -arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Phương pháp chung

Đun hồi lưu dung dịch gồm hỗn hợp 5 mmol (1,71g) dixeton (21), 5 mmol andehit thơm (22) và 0,13 mol (10g) amoni axetat trong 40 ml axit axetic bằng trong khoảng 4 - 6 tiếng trong bình tam giác bằng máy khuấy từ gia nhiệt. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh và trung hòa bằng dung dịch xô đa (30%) đến $\text{pH} = 7 - 9$. Sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng dung môi etylaxetat (4*30ml). Dịch chiết sau khi được thu gom, làm khô bằng Mg_2SO_4 và được cho bay hơi ở dưới áp suất thấp. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung môi rửa giải bằng etylaxetat) và kết tinh lại trong etanol thu được tinh thể màu trắng. (Các đặc tính hoá lý và dữ liệu phổ được nêu tại bảng 2 và bảng 3).
 Tổng hợp [29-(p-hydroxyphenyl)-8,11,14-trioxa-25-azatetracyclo[19.3.0^{2,7}.0^{15,20}]-pentacosa-1(25),2,4,6,15(20),16,18,21,23-nonaene (1a)

Đun hồi lưu dung dịch gồm hỗn hợp 5 mmol (1,71g) dixeton, 5 mmol (0,61g) p-hydroxybenzaldehyt và 0,13 mol (10g) amoni axetat trong 40 ml axit axetic bằng trong 4 tiếng trong bình tam giác bằng máy khuấy từ gia nhiệt. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh và trung hòa bằng dung dịch xô đa (30%) đến $\text{pH} = 7 - 9$. Sản phẩm phản ứng được tách chiết bằng dung môi etylaxetat (4*30ml). Dịch chiết sau khi thu gom, làm khô bằng Mg_2SO_4 và được cho bay hơi ở dưới áp suất thấp. Sản phẩm được phân tách bằng phương pháp sắc ký cột SiO_2 (dung môi rửa giải bằng etylaxetat) và được kết tinh lại trong etanol thu được 0.786 gr (hiệu suất 37%) tinh thể (1a) màu trắng.

Bảng 2. Đặc tính hoá lý và dữ liệu phổ của các hợp chất mới thu được

Ký hiệu chất	Công thức phân tử	Nhiệt độ nóng chảy(°C)	R _f	Hiệu suất (H%)	Dữ liệu phổ khối lượng, MS (m/z)	Dữ liệu phổ hồng ngoại, IR (cm ⁻¹)
1a (29-OH)	C ₂₇ H ₂₃ NO ₄	211-212	0,58	37%	426 (M+H)	1248 (C-O-C); 1598 (C=C _{aryl}); 3420 (OH)
1b (29-OMe)	C ₂₈ H ₂₅ NO ₄	110-111	0,50	40%	440 (M+H)	1248, 1256 (C-O-C); 1608 (C=C _{aryl});
1c (27-OH)	C ₂₇ H ₂₃ NO ₄	225-226	0,63	37%	424 (M-H) 426 (M+H)	1255 (C-O-C); 1593 (C=C _{aryl}); 3060, 3481 (OH)
1d (29-Cl)	C ₂₇ H ₂₂ ClNO ₃	138-140	0,71	42%	444 (M+H) (M=443.5)	1250 (C-O-C); 1590 (C=C _{aryl});
1e	C ₂₇ H ₂₂ N ₂ O ₅	252-253	0,85*	40%	408 ([M-NO ₂] ⁺)	1251.9 (C-O-C); 1598.4

(29- NO ₂)						(C=C _{aryl});
1f (R=H)	C ₂₇ H ₂₃ NO ₃	160-162	0,61	42%	410 (M+H)	1249.5 (C-O-C); 1592.5 (C=C _{aryl});
1g (29-Br)	C ₂₇ H ₂₂ BrNO ₃	182-184	0,34	45%	488, 490 (M+H) 510, 512 (M+23) [M=487 (Br ⁷⁹); 489 (Br ⁸¹)]	
1h (27-Cl)	C ₂₇ H ₂₂ ClNO ₃	172-174	0,42	43%	444 (M+H) 466 (M+23) [M=443 (Cl ³⁵); 445 (Cl ³⁷)]	

Hệ dung môi: 100% (v) etylaxetat, *) Hệ dung môi: etylaxetat:hexan = 1:1 (về thể tích).

Bảng 3. Các dữ liệu đặc trưng của phổ ^1H -NMR

Ký hiệu (dung môi)*	Dữ liệu đặc trưng của ^1H -NMR				
	$\text{H}_{4\text{-aryl}}$ (ppm)	$\text{H}_{\text{pyridin}}$ (ppm)	$\text{NH}_{\text{dibenzo}}$ (ppm)	H_{ete} (ppm)	H_{others} (ppm)
1a (29-OH) (Cloform)	7,61(2H, d.t, $\text{H}_{30,28}$, $\text{J}^3 = 8,5 \text{ Hz}$; $\text{J}^5 =$ 2,0Hz) 6,92 (2H, d.t, $\text{H}_{31,27}$, $\text{J}^3 = 9,0 \text{ Hz}$; $\text{J}^5 = 2,0$)	7,50(2H, s, $\text{H}_{22, 24}$)	6,93 (2H, d, $\text{J}^3 = 8,5 \text{ Hz}$, $\text{H}_{6,16}$); 7,02 (2H, t, $\text{J}^3 = 7,5 \text{ Hz}$, $\text{H}_{4,18}$); 7,33 (2H, d.d, $\text{H}_{3,19}$, $\text{J}^3 = 7,5 \text{ Hz}$, $\text{J}^5 = 1,5 \text{ Hz}$); 7,37 (2H, t.d, $\text{H}_{5,17}$, $\text{J}^3 = 8,0 \text{ Hz}$, $\text{J}^5 = 1,5 \text{ Hz}$);	3,83(4H, m, $\text{H}_{9,13}$) 4,11(4H, m, $\text{H}_{10,12}$)	
1b (29-OMe)	7,69 (2H, d.t, $\text{H}_{30,28}$, $\text{J}^3 = 8,5 \text{ Hz}$; $\text{J}^5 =$ 2,0Hz) 7,34 (2H, d.t, $\text{H}_{31,27}$ $\text{J}^3 = 7,5 \text{ Hz}$; $\text{J}^5 = 2,0$ Hz)	7,49 (2H, s, $\text{H}_{22, 24}$)	6,95(2H, d, $\text{H}_{6,16}$, $\text{J}^3 = 8,5 \text{ Hz}$) 6,99 – 7,01 (4H, m, $\text{H}_{4,18}$, $\text{H}_{3,19}$); 7,32 (2H, m, $\text{H}_{5,17}$)	3,84 (4H, m, $\text{H}_{9,13}$) 4,13 (4H, m, $\text{H}_{10,12}$)	3,87 (3H, s, H_{OMe})

1c (27-OH)	6,68 (1H, d, $J^3=8,0$ Hz, H_{31}); 6,83 (1H, t, $J^3=7,5$ Hz, H_{29}); 7,04 (1H, t, $J^3=7,0$ Hz, H_{28}); 7,22 – 7,30 (1H, H_{30});	7,48 (2H, s, $H_{22,24}$)	6,80 (2H, d, $J^3=8,0$ Hz, $H_{6,16}$); 6,91 (2H, t, $J^3=7,5$ Hz; $H_{4,18}$); 7,22 – 7,30 (4H, m, $H_{3,19}$; $H_{5,17}$);	3,70 (4H, m, $H_{9,13}$); 4,02 (4H, m, $H_{10,12}$)	
1d (29-Cl)	7,66 (2H, d, $H_{30,28}$, $J^3=8,5$ Hz); 7,45 (2H, d, $H_{31,27}$, $J^3=8,5$ Hz);	7,52 (2H, s, $H_{22,24}$)	6,95 (2H, d, $J^3=8,0$ Hz; $H_{6,16}$); 7,01 (2H, t, $J^3=7,0$ Hz; $H_{4,18}$); 7,36 (2H, t, $H_{5,17}$, $J^3=7,5$ Hz); 7,33 (2H, d, $H_{3,19}$, $J^3=7,5$ Hz);	3,85 (4H, m, $H_{9,13}$); 4,15 (4H, m, $H_{10,12}$)	
1e (29-NO ₂)	7,03 (2H, d, $J^3=8,0$ Hz, $H_{30,28}$); 7,35 (2H, d, d, $J^3=7,5$ Hz, $H_{31,27}$)	7,52 (2H, s, $H_{22,24}$)	7,79 (2H, d, t, $H_{3,19}$, $J^3=8,5$ Hz; $J^5=1,5$ Hz); 6,98 (2H, d, $J^3=7,0$ Hz; $H_{6,16}$); 7,01 (2H, t, d, $J^3=8,0$ Hz, $J^5=0,5$ Hz; $H_{4,18}$)	3,72 (4H, m, $H_{9,13}$); 4,06 (4H, m, $H_{10,12}$)	

1f (H)	7,36 (2H, m, H _{31,27}); 7,48 (1H, m, H ₂₉); 7,54 (2H, m, H _{30,28}).	7,59 (2H, s, H _{22,24})	7,00 (2H, t.d, H _{4,18} J ³ = 7,5 Hz; J ⁵ = 1,0 Hz); 7,04 (2H, d, H _{6,16} , J ³ = 8,0 Hz); 7,35 (2H, d, H _{3,19} , J ³ = 7,5 Hz); 7,38 (2H, t, H _{5,17} , J ³ = 7,5 Hz, J ⁵ = 1,5 Hz)	3,74 (4H, m, H _{9,13}) 4,06 (4H, m, H _{10,12})	
1g (29-Br)	7,61 – 7,66 (4H, m, H _{27,28,30,31}).	7,60 (2H, s, H _{22,24})	6,99 (2H, d, J ³ = 8,5 Hz; H _{6,16}); 7,03 (2H, t, J ³ = 7,5 Hz; H _{4,18}); 7,40 (2H, t, H _{5,17} , J ³ = 7,5 Hz); 7,36 (2H, d.d, H _{3,19} , J ³ = 7,5 Hz; J ⁵ = 1,0 Hz);	3,92 (4H, m, H _{9,13}) 4,22 (4H, m, H _{10,12})	
1h (27-Cl)	7,52 (1H, m, H ₃₀); 7,47 (1H, m, H ₂₉); 7,33 – 7,38 (2H, m, H _{30,28});	7,46 (2H, s, H _{22,24})	6,95 (2H, d, J ³ = 8,5 Hz, H _{6,16}); 7,00 (2H, t, J ³ = 7,5 Hz; H _{4,18}); 7,33 – 7,38 (4H, m, H _{3,19} ; H _{5,17});	3,88 (4H, m, H _{9,13}) 4,16 (4H, m, H _{10,12})	

Thử nghiệm hoạt tính sinh học và kết quả:

Các sản phẩm (1a-d) thu được có chứa đồng thời vòng aza-14-crown-4-ete và vòng γ -arylpyridin được tiến hành thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư bao gồm ung thư tử cung (FL-human uterine), ung thư biểu mô vú (MCF7 - human breast adenocarcinoma), ung thư cơ vân tim (RD - human rhabdomyosarcoma) và ung thư gan người (HepG2 - human hepatocellular carcinoma).

Phương pháp thử nghiệm được tiến hành theo phương pháp của Skehan & CS (1990) và Likhiwitayawuid & CS (1993) hiện đang được áp dụng tại Viện nghiên cứu ung thư Quốc gia của Mỹ (NCI) và trường Đại học Dược, Đại học Tổng hợp Illinois, Chicago, Mỹ.

Kết quả thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào của các hợp chất đối với các dòng tế bào ung thư thử nghiệm được thể hiện trong bảng 4. Hai hợp chất 1c và 1d được tiến hành thử nghiệm để xác định IC50 và kết quả được thể hiện trong bảng 5.

- a. Fl: Human Uterine (Ung thư tử cung).
- b. MCF7: Human Breast adenocarcinoma (Ung thư biểu mô vú).
- c. RD: Human Rhabdomyosarcoma (Ung thư cơ vân tim – dạng ung thư mô liên kết).
- d. HepG2: Human Hepatocellular carcinoma (Ung thư gan người).
- e. Lu: Lung (Ung thư phổi)

Bảng 4. Kết quả thử hoạt tính độc tế bào dựa trên khả năng sống sót của tế bào ung thư

STT	Ký hiệu	Nồng độ của mẫu ($\mu\text{g/ml}$)	Dòng tế bào (Cell survival - %)					Kết luận
			Hep-G2	MCF7	RD	FL	Lu	
	DMSO		100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0	100,0 $\pm$ 0,0	
	Chứng (+)	5	0,7 $\pm$ 0,1	1,5 $\pm$ 0,3	1,1 $\pm$ 0,2	2,5 $\pm$ 0,07	2,8 $\pm$ 0,4	Dương tính
1.	1a	5	87,8 $\pm$ 0,1	91,2 $\pm$ 1,3	68,8 $\pm$ 0,5	99,5 $\pm$ 1,4		Âm tính
2.	1b	5	71,5 $\pm$ 0,7	87,6 $\pm$ 1,5	71,6 $\pm$ 0,2	76,7 $\pm$ 0,7	94,5 $\pm$ 0,9	Âm tính
3.	1c	5	56,5 $\pm$ 0,25	90,8 $\pm$ 0,7	26,8 $\pm$ 0,3	74,1 $\pm$ 0,5		Dương tính với RD
4.	1d	5	7,1 $\pm$ 0,5	42,5 $\pm$ 1,1	0,0 $\pm$ 0,0	17,8 $\pm$ 0,9	92,7 $\pm$ 1,3	Dương tính với 04 dòng tế bào
5.	1f	5	98,5 $\pm$ 0,9	97,5 $\pm$ 0,7	99,2 $\pm$ 0,5	96,3 $\pm$ 1,1	99,7 $\pm$ 1,2	Âm tính
6.	1g	5	70,5 $\pm$ 0,4	87,2 $\pm$ 0,06	90,7 $\pm$ 1,3	90,2 $\pm$ 0,5	99,5 $\pm$ 0,7	Âm

								tính
7.	1h	5	90,7±0,5	91,5±1,01	96,3±0,9	97,3±0,7	98,8±1,3	Âm tính

Chất chuẩn chứng dương tính: Dùng chất chuẩn có khả năng diệt tế bào: Ellipithine pha trong DMSO. Kết quả nghiên cứu đã cho kết quả như trong bảng 2 và 3.

Bảng 5. Kết quả thử nghiệm xác định nồng độ ức chế 50% lượng tế bào thử nghiệm

STT	Ký hiệu	Dòng tế bào				Kết luận
		Giá trị IC ₅₀ (µg/ml)				
		Hep-G2	MCF7	RD	FL	
	Chứng (+)	0,25	0,31	0,22	0,18	Dương tính
1.	1c	>5	>5	1,888	>5	Dương tính với dòng RD
2.	1d	2,787	4,558	1,463	1,514	Dương tính với cả 4 dòng

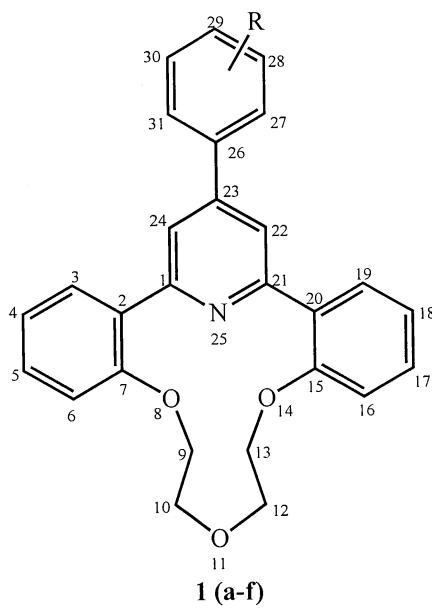
Những lợi ích có thể đạt được của sáng chế

Tổng hợp được dẫn xuất mới (γ-arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete – có chứa đồng thời vòng aza-14-crown-4-ete và dị vòng γ-arylpyridin. Dẫn xuất mới (1d) có hoạt tính gây độc tế bào cao (cytotoxicity assay) thể hiện trên 04 (bốn) dòng tế bào ung thư. Với hoạt tính cao trên dòng tế bào ung thư cơ vân

tim, hoạt chất có khả năng được ứng dụng trong nghiên cứu phát triển thuốc chống ung thư.

YÊU CẦU BẢO HỘ

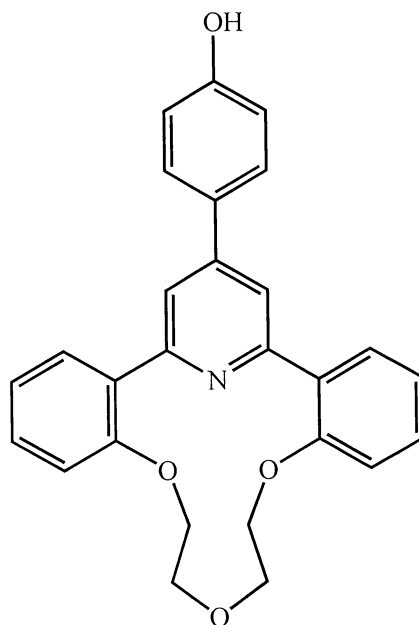
1. Hợp chất có công thức 1 (a-h)



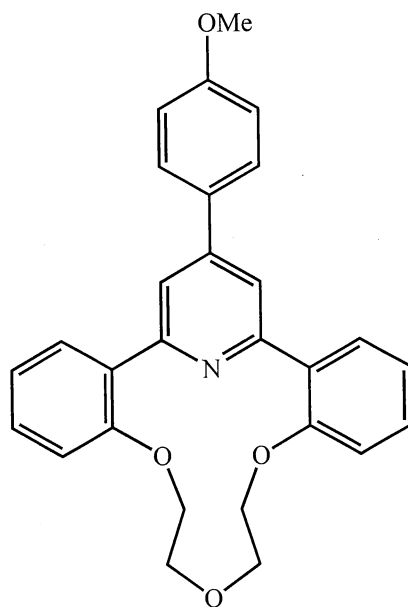
trong đó: 1a: R= 29-OH; 1b: R= 29-OMe; 1c: R= 27-OH; 1d: R= 29-Cl; 1e:

R=29-NO₂; 1f: R=H; 1g: R=29-Br; 1h: R=27-Cl

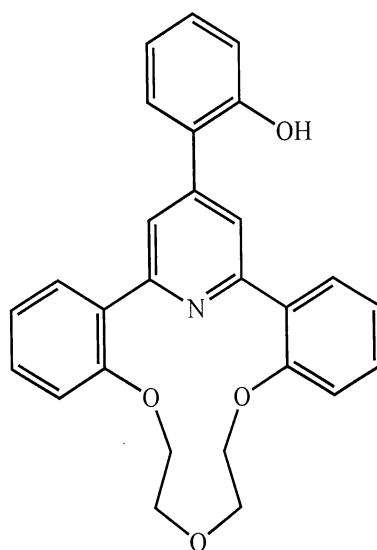
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1a:



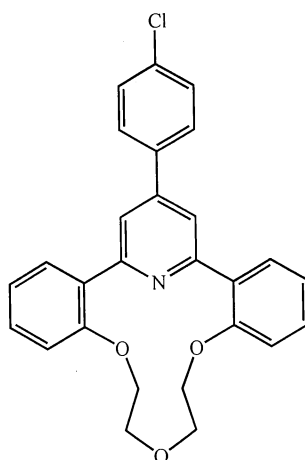
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1b:



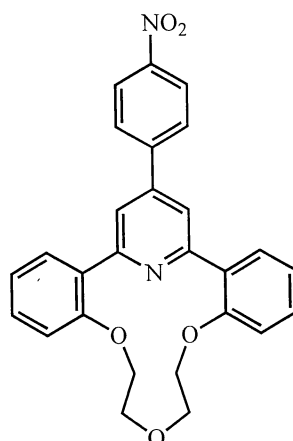
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1c:



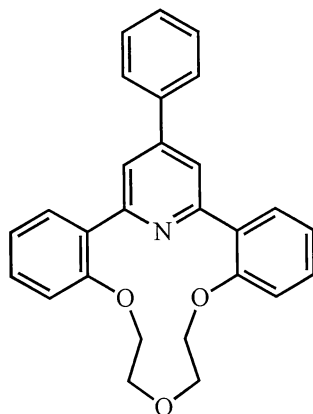
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1d:



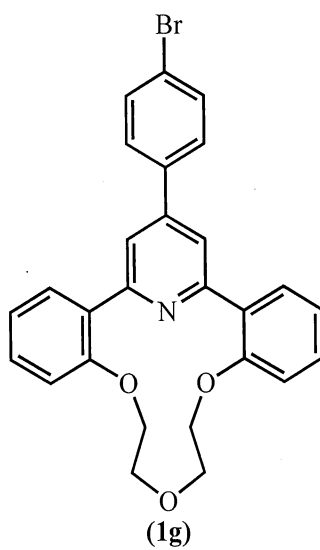
6. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất này có công thức 1e:



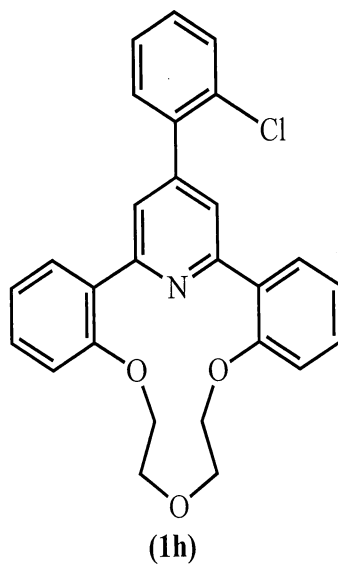
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1f:



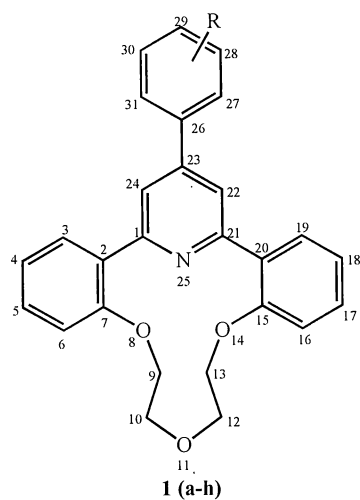
8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức 1g:



9. Hợp chất theo điểm 1 trong đó hợp chất này có công thức 1h:

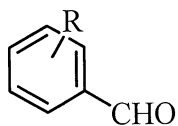


10. Quy trình tổng hợp các dẫn xuất (γ-arylpyridino)dibenzoaza-14-crown-4-ete có công thức 1(a-h):

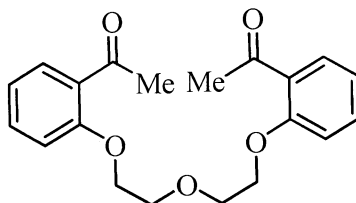


1a: R= 29-OH; 1b: R= 29-OMe;
 1c: R= 27-OH; 1d: R= 29-Cl;
 1e: R=29-NO₂; 1f: R=H;
 1g: R=29-Br; 1h: R=27-Cl.

bao gồm bước cho dẫn xuất benzaldehyt có công thức chung:



trong đó R lần lượt là R= p-OH; R= p-OMe; R= o-OH; R= p-Cl; R= p-NO₂; R=H; R=p-Br; R=o-Cl, phản ứng với NH₄OAc và hợp chất diketon có công thức:



với sự có mặt của chất xúc tác và dung môi là axit axetic.

11. Quy trình theo điểm 12, trong đó chất xúc tác và dung môi hữu cơ là anhydrit axit axetic.
12. Quy trình theo điểm 12, trong đó phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng (25°C) đến nhiệt độ sôi của dung môi.
13. Quy trình theo điểm 12, trong đó phản ứng được tiến hành trong điều kiện chiếu xạ vi sóng hoặc dưới tác dụng của sóng siêu âm.