

Tổng hợp và thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số dẫn chất indole carbonylhydrazide

Cao Thị Cẩm Nhung*

Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế, 6 Ngô Quyền, phường Thuận Hóa, TP Huế, Việt Nam

Ngày nhận bài 10/1/2024; ngày chuyển phản biện 12/1/2024; ngày nhận phản biện 18/2/2024; ngày chấp nhận đăng 25/2/2024

Tóm tắt:

Các dẫn chất indole được đánh giá có tiềm năng to lớn trong tổng hợp và phát triển thuốc ung thư. Nghiên cứu tiến hành tổng hợp và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số dẫn chất indole carbonylhydrazide. Một loạt dẫn chất indole carbonylhydrazide đã được tổng hợp bằng các phản ứng ngưng tụ cơ bản. Cấu trúc của các dẫn chất được xác định bằng phương pháp phổ $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và MS. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư *in vitro* của các chất tổng hợp được đánh giá theo phương pháp xét nghiệm màu sulforhodamine B (SRB) trên dòng tế bào ung thư ruột kết người (HT-29). Kết quả thử hoạt tính cho thấy, 4 dẫn chất II_a , II_b , II_c và II_f thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư thử nghiệm với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 1,72-48,85 μM . Trong đó, dẫn chất II_a thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư mạnh nhất với giá trị $\text{IC}_{50}=1,72\pm 0,29 \mu\text{M}$. Kết quả nghiên cứu gợi ý những thông tin quan trọng trong tổng hợp và phát triển thuốc điều trị ung thư mới từ khung indole carbonylhydrazide, góp phần định hướng cho những nghiên cứu tổng hợp tiếp theo, tìm kiếm hợp chất gây độc tế bào ung thư từ các dẫn chất mang khung chất indole carbonylhydrazide theo phương pháp tổng hợp hóa học.

Từ khóa: dẫn chất indole carbonylhydrazide, hoạt tính gây độc tế bào, tổng hợp.

Chỉ số phân loại: 3.4, 3.5

Synthesis and cytotoxic activity evaluation of indole carbonylhydrazide derivatives

Thi Cam Nhung Cao*

University of Medicine and Pharmacy, Hue University, 6 Ngo Quyen Street, Thuan Hoa Ward, Hue City, Vietnam

Received 10 January 2024; revised 18 February 2024; accepted 25 February 2024

Abstract:

Indole derivatives are considered to have great potential in the synthesis and development of cancer drugs. The main objective of this study was to synthesise some indole carbonylhydrazide derivatives and test their cytotoxicity on human cancer cell lines. A series of indole carbonylhydrazide derivatives was synthesised by the basic condensation reaction. The chemical structure of these compounds was elucidated by $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, and MS spectral analysis. The *in vitro* cytotoxic activities of all synthesised compounds against human colon cancer cells (HT-29) were evaluated by the SRB assay. The results showed that compounds II_a , II_b , II_c , and II_f exhibited activity against the tested cell lines with IC_{50} values ranging from 1.72 to 48.85 μM . Especially, the compound II_a displayed the most potent anticancer activity against HT-29 cells with $\text{IC}_{50}=1.72\pm 0.29 \mu\text{M}$. The study results suggest important information about the synthesis and development of new cancer drugs from the indole carbonylhydrazide framework, contributing to the orientation of future comprehensive studies in the search for cytotoxic compounds against cancer cells from derivatives bearing the indole carbonylhydrazide scaffold using chemical synthesis methods.

Keywords: cytotoxic activity, indole carbonylhydrazide derivatives, synthesis.

Classification numbers: 3.4, 3.5

*Email: ctcnhung@huemed-univ.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Trong lĩnh vực nghiên cứu và phát triển thuốc, để tiết kiệm chi phí, thời gian và nhanh chóng đưa thuốc ra thị trường, các nhà nghiên cứu thường dựa trên các chất đang được ứng dụng làm thuốc hoặc có hoạt tính sinh học tốt, từ đó thay đổi hoặc kết hợp các cấu trúc này để tạo ra các dẫn chất mới có tác dụng mong muốn hoặc có hiệu quả cao hơn. Vòng indole được coi là phân tử chủ chốt tồn tại trong các hợp chất có hoạt tính sinh học đa dạng [1-3]. Đặc biệt, các dẫn chất của indole được chứng minh là có tác dụng ngăn chặn sự sinh sôi và xâm lấn của nhiều tế bào ung thư [4-7]. Nhằm mục đích góp phần tạo ra sự phong phú về mặt cấu trúc và đánh giá sơ bộ hoạt tính kháng ung thư của nhóm dẫn chất indole carbohydrazide, nghiên cứu được thực hiện với 2 mục tiêu: tổng hợp một số dẫn chất indole carbohydrazide; đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư của một số dẫn chất indole carbohydrazide đã tổng hợp được.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là các dẫn chất indole carbohydrazide được tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu là methyl 1*H*-indole-2-carboxylate và methyl 1*H*-indole-3-carboxylate.

Hóa chất được cung cấp bởi Hãng: Sigma-Aldrich, Merck và được sử dụng trực tiếp, không tinh chế lại.

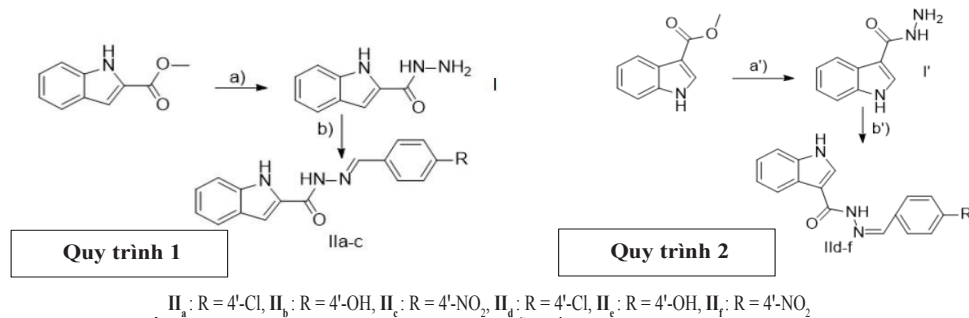
Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (¹H-NMR, ¹³C-NMR) được ghi trên máy Bruker AC-500 MHz, phổ khối lượng (MS) được đo trên máy LTQ Orbitrap XLTM với kỹ thuật ion hóa phun mù điện tử (ESI) tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Dòng tế bào thử nghiệm: Tế bào ung thư ruột kết ở người (HT-29) do Viện Công nghệ Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam cung cấp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp tổng hợp

Các dẫn chất indole carbohydrazide được tổng hợp theo hai quy trình, mỗi quy trình gồm 2 giai đoạn (hình 1).



Hình 1. Quy trình tổng hợp các dẫn chất indole carbohydrazide (II_{a-f}).

Giai đoạn 1: Tổng hợp dẫn chất 1*H*-indole-2-carbohydrazide (**I**) và 1*H*-indole-3-carbohydrazide (**I'**): Cho 175 mg (1 mmol) methyl 1*H*-indole-2-carboxylate hoặc methyl 1*H*-indole-3-carboxylate vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 ml, hòa tan hoàn toàn bằng 2 ml ethanol. Thêm 0,15 ml (3 mmol) hydrazin vào bình phản ứng, đun hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Theo dõi phản ứng bằng SKLM, pha động chloroform : aceton = 6 : 1. Làm lạnh, lọc thu tủa. Rửa và tinh chế tủa bằng ethanol lạnh, sấy khô.

Giai đoạn 2: Tổng hợp các dẫn chất indole carbohydrazide (II_{a-f}): Phân tán 8,75 mg (0,05 mmol) chất 1*H*-indole-2-carbohydrazide (**I**) hoặc 1*H*-indole-3-carbohydrazide (**I'**) vào 2 ml ethanol, thêm tiếp dẫn chất benzaldehyde (0,05 mmol) vào bình phản ứng, thêm vài giọt acid acetic đặc, đun hỗn hợp ở nhiệt độ 60-70°C trong khoảng 4-5 giờ. Làm lạnh, lọc rửa tủa bằng ethanol lạnh, sấy khô. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký cột (sử dụng hệ dung môi *n*-hexan : aceton = 3 : 2) hoặc kết tinh lại trong ethanol.

2.2.2. Phương pháp thử tác dụng gây độc tế bào ung thư

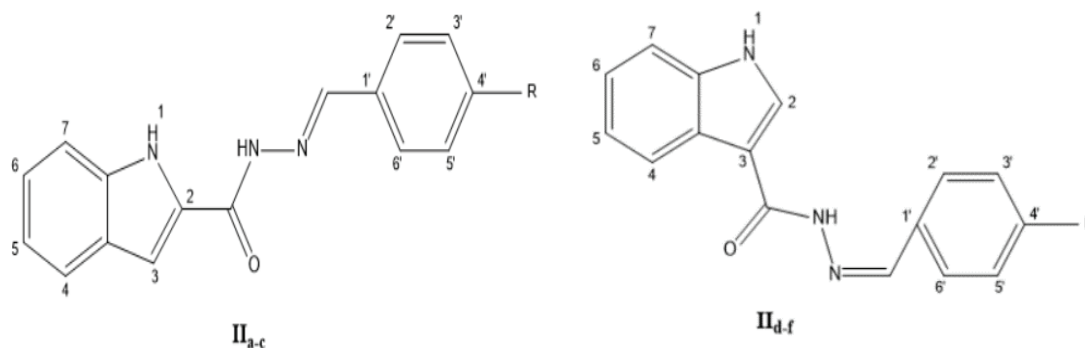
Thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* của các dẫn chất được tiến hành theo phương pháp của P. Skehan và cs (1990) [8]. Phép thử được thực hiện trên dòng tế bào ung thư ruột kết ở người (HT-29) và lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. Ellipticine ở các nồng độ 10, 2, 0,4, 0,08 μg/ml được sử dụng như là chất đối chứng dương. DMSO 1% luôn được sử dụng như đối chứng âm (nồng độ cuối cùng trong giếng thử là 0,05%).

3. Kết quả

Tổng hợp hóa học: Dữ liệu các hợp chất trung gian tổng hợp được thể hiện tại hình 2.

1*H*-indole-2-carbohydrazide (**I**): Chất rắn, màu trắng, không tan trong nước, tan trong aceton, DMF. Hiệu suất: 87% (152 mg). T_{nc}^o : 228,1-230,3°C. Sắc ký lớp mỏng: Hệ 1: Chloroform : ethyl acetat (1 : 2), $R_f=0,83$; Hệ 2: Chloroform : aceton (6 : 1), $R_f=0,67$; Hệ 3: Chloroform, $R_f=0,39$.

1*H*-indole-3-carbohydrazide (**I'**): Chất rắn, màu trắng, không tan trong nước, tan trong aceton, DMF. Hiệu suất: 81% (141 mg); T_{nc}^o : 232,7-233,8°C. Sắc ký lớp mỏng: Hệ 1: chloroform:aceton (1:3), $R_f=0,81$; Hệ 2: chloroform:ethyl acetat (1:3), $R_f=0,57$; Hệ 3: *n*-hexan:aceton (1:1), $R_f=0,32$.



Hình 2. Cấu trúc của các dẫn chất indole carbohydrazide tổng hợp được II_{a-f}.

Dữ liệu về tính chất và phổ của các dẫn chất indole carbohydrazide tổng hợp được:

4-chlorobenzylidene-1H-indole-2-carbohydrazide (II_a): Chất rắn, màu trắng. Hiệu suất thực tế: 70% (10,43 mg). T_{nc}^o : 251,7-253,8°C. MS (ESI) m/z 297,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,09 (m; 1H; H_{Ar}), 7,24 (m; 1H; H_{Ar}), 7,32 (s; 1H; H₃), 7,47 (d; 1H; J=7,8 Hz; H_{Ar}), 7,54 (d; 2H; J=8,4 Hz; H_{Ar}), 7,68 (d; 1H; J=7,8 Hz; H_{Ar}), 7,78 (d; 2H; J=8,4 Hz; H_{Ar}), 8,45 (s; 1H; -N=CH-), 11,82 (s; 1H; H₁), 11,97 (s; 1H; -CONH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 103,69; 112,35; 119,93; 121,75; 123,88; 126,93; 128,64; 128,91; 133,27; 134,37; 136,84; 145,69; 157,64.

4-hydroxybenzylidene-1H-indole-2-carbohydrazide (II_b): Chất rắn, màu trắng. Hiệu suất thực tế: 40% (5,6 mg). T_{nc}^o : 248,9-250,7°C. MS (ESI) m/z 279,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 6,86 (d; 1H; J=8,4 Hz; H_{Ar}), 7,06 (m; 1H; H_{Ar}), 7,21 (t; 1H; J=7,2 Hz; H_{Ar}), 7,23 (s; 1H; H₃), 7,46 (d; 1H; J=8,4 Hz; H_{Ar}), 7,58 (d; 3H; J=8,4 Hz; H_{Ar}), 7,66 (d; 1H; J=7,8 Hz; H_{Ar}), 8,35 (s; 1H; -N=CH-), 9,93 (s; 1H; OH), 11,68 (s; 1H; H₁), 11,75 (s; 1H; -CONH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 103,18; 112,31; 115,69; 119,86; 121,62; 123,63; 125,29; 126,98; 128,78; 130,26; 136,72; 147,44; 157,37.

4-nitrobenzylidene-1H-indole-2-carbohydrazide (II_c): Chất rắn, màu vàng. Hiệu suất thực tế: 81% (12,4 mg). T_{nc}^o : 237,1-239,3°C. MS (ESI) m/z 308,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,1 (m; 1H; H_{Ar}), 7,26 (m; 1H; H_{Ar}), 7,37 (s; 1H; H₃), 7,47 (d; 1H; J=8,4 Hz; H_{Ar}), 7,70 (d; 1H; J=7,8 Hz; H_{Ar}), 8,02 (d; 2H; J=9 Hz; H_{Ar}), 8,32 (d; 2H; J=9 Hz; H_{Ar}), 8,55 (s; 1H; -N=CH-), 11,86 (s; 1H; H₁), 12,19 (s; 1H; -CONH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 104,23; 112,41; 120,02; 121,90; 124,07; 126,93; 127,94; 129,62; 136,94; 140,66; 144,47; 147,76; 174,85.

4-chlorobenzylidene-1H-indole-3-carbohydrazide (II_d): Chất rắn, màu trắng. Hiệu suất thực tế: 74% (11,0 mg). T_{nc}^o : 256,3-258,5°C. MS (ESI) m/z 297,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,16 (td; 1H; J₁=7,8 Hz; J₂=5,5 Hz; H_{Ar}), 7,21 (m; 1H; H_{Ar}), 7,49 (m; 1H; H_{Ar}), 7,53 (m; 2H; H_{Ar}), 7,74 (t; 2H; J₁=1,8 Hz; J₂=7,2 Hz; H_{Ar}), 8,20 (d; 1H; J=6,6 Hz; H₂), 8,31 (m; 2H; -N=CH-; H_{Ar}), 11,42 (s; 1H; H₁), 11,73 (s; 1H; -CONH). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 108,36; 111,96; 116,14; 120,77; 121,14; 122,24; 128,33; 128,90; 133,76; 133,87; 135,93; 141,81.

4-hydroxybenzylidene-1H-indole-3-carbohydrazide (II_e): Chất rắn, màu trắng. Hiệu suất thực tế: 45% (6,3 mg). T_{nc}^o : 253,5-255,1°C. MS (ESI) m/z 279,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 6,84 (dd; 2H; J₁=6,6 Hz; J₂=1,8 Hz; H_{Ar}), 7,14 (td; 1H; J₁=7,8 Hz; J₂=7,2 Hz; J₃=6,6 Hz; H_{Ar}), 7,2 (m; 1H; H_{Ar}), 7,46 (d; 1H; J=7,8 Hz; H₂), 7,54 (d; 2H; J=8,4 Hz; H_{Ar}), 8,19 (s; 3H; -N=CH-; H_{Ar}), 9,85 (s; 1H; OH), 11,17 (d; 1H; H₁), 11,68 (s; 1H; -CONH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 111,84; 115,65; 120,58; 121,15; 122,08; 125,76; 128,36; 128,85; 142,83; 158,90.

4-nitrobenzylidene-1H-indole-3-carbohydrazide (II_f): Chất rắn, màu vàng. Hiệu suất thực tế: 69% (10,7 mg). T_{nc}^o : 239,8-241,5°C. MS (ESI) m/z 308,9 [M+H]⁺. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,17 (td; 1H; J₁=7,8 Hz; J₂=7,2 Hz; H_{Ar}), 7,21 (td; 1H; J₁=7,2 Hz; J₂=7,8 Hz; H_{Ar}), 7,4 (t; 1H; J=7,2 Hz; H₂; H_{Ar}), 7,97 (d; 2H; J=9 Hz; H_{Ar}), 8,20 (d; 1H; J=7,8 Hz; H_{Ar}), 8,30 (dt; 3H; J₁=9 Hz; J₂=9,6 Hz), 8,41 (s; 1H; -N=CH-), 11,69 (s; 1H; H₁), 11,79 (s; 1H; -CONH). ¹³C-NMR (150 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 111,98; 120,86; 121,07; 122,32; 124,04; 127,52; 131,12; 135,97; 141,21; 147,42; 149,98.

Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư ruột kết người HT-29 của các dẫn chất indole carbohydrazide (II_{a-f}) được thể hiện lần lượt qua giá trị IC_{50} ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào của các dẫn chất indole carbohydrazide (II_{a-f}).

Hợp chất	II_a (R=4'-Cl)	II_b (R=4'-OH)	II_c (R=4'-NO ₂)	II_d (R=4'-Cl)	II_e (R=4'-OH)	II_f (R=4'-NO ₂)	Ellipticine
IC_{50} (μM)	1,72±0,29	48,85±2,72	29,18±1,11	>100	>100	45,04±1,81	0,38±0,05

Ellipticine được sử dụng làm chất đối chứng dương.

Kết quả thử nghiệm cho thấy, 4 dẫn chất II_a , II_b , II_c , II_f thể hiện hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư nghiên cứu với giá trị IC_{50} nằm trong khoảng 1,72-48,85 μM . Trong đó, dẫn chất II_a thể hiện hoạt tính gây độc mạnh nhất với nồng độ IC_{50} đạt 1,72±0,29 μM , dẫn chất II_b cho tác dụng yếu nhất với giá trị IC_{50} =48,85±2,72 μM .

4. Bàn luận

4.1. Tổng hợp hóa học

Quá trình tổng hợp các dẫn chất II_{a-f} được thực hiện qua hai giai đoạn, mỗi giai đoạn có các tác nhân và điều kiện phản ứng khác nhau. Do đó, cần kiểm soát các điều kiện phản ứng để nâng cao hiệu suất tổng hợp và thu được sản phẩm có độ tinh khiết cao.

Ở giai đoạn 1, các hợp chất trung gian 1H-indole-2-carbohydrazide (I) và 1H-indole-3-carbohydrazide (I') được tổng hợp từ methyl 1H-indole-2-carboxylate và methyl 1H-indole-3-carboxylate với tác nhân hydrazin trong dung môi ethanol theo cơ chế thế ái nhân. Để nâng cao hiệu suất, phản ứng cần sử dụng một lượng tối thiểu dung môi ethanol để hòa tan nguyên liệu ban đầu, thực hiện phản ứng ở nhiệt độ 70°C, nhiệt độ phản ứng quá cao (>100°C) sẽ gây phân hủy hydrazin.

Giai đoạn tiếp theo, phản ứng tổng hợp các chất II_{a-f} xảy ra theo cơ chế cộng hợp ái nhân theo hai giai đoạn: Giai đoạn đầu, đôi điện tử của nitơ trong nhóm -NH₂ sẽ tấn công vào vị trí carbon của nhóm aldehyde tạo sản phẩm trung gian không bền, sau đó sản phẩm trung gian tiếp tục tách một phân tử nước để tạo sản phẩm II_{a-f} . Acid acetic đặc được dùng làm xúc tác cho phản ứng, do môi trường H⁺ thuận lợi cho tác nhân nucleophile tấn công vào nhóm -CHO của nhân thơm.

Cấu trúc của các dẫn chất indole carbohydrazide (II_{a-f}) được khẳng định qua các phổ MS, ¹H-NMR, ¹³C-NMR.

Phổ MS của các dẫn chất đều cho pic của ion phân tử với khối lượng đúng như dự kiến, cường độ pic mạnh. Với hai dẫn chất II_a và II_d , do có mang nhóm thế -Cl trong cấu trúc nên trên phổ đồ của hai dẫn chất này còn xuất hiện pic của các ion đồng vị.

Phổ ¹H-NMR của các dẫn chất indole carbohydrazide cho thấy, proton của nhóm -NH có độ dịch chuyển hóa học lớn nhất, trong đó proton của -NH trên nhân indole có giá trị dịch chuyển 11,17-11,86 ppm, proton của nhóm -CONH nằm trong khoảng dịch chuyển 11,68-12,19 ppm. Nguyên nhân là do nguyên tử nitơ và oxy có độ âm điện lớn sẽ hút các electron làm giảm độ che chắn trên nguyên tử hydro, dẫn đến tăng độ dịch chuyển hóa học trên nguyên tử hydro. Trong khoảng dịch chuyển từ 8,19-8,55 ppm, xuất hiện tín hiệu đặc trưng của proton của nhóm -N=CH. Các proton thơm trong khung indole và khung aryl nằm đan xen nhau trong vùng dịch chuyển hóa học từ 6,85 - 8,33 ppm. Bên cạnh đó, dẫn chất II_b và II_c có thêm sự xuất hiện của các proton của nhóm -OH với độ dịch chuyển trong khoảng 9,85-9,93 ppm.

Phổ ¹³C-NMR của các hợp chất indole carbohydrazide đều cho tín hiệu có độ dịch chuyển hóa học lớn nhất thuộc về nhóm C=O, trong khoảng 157,37-174,85 ppm. Nguyên tử carbon của nhóm C=N có độ dịch chuyển trong khoảng 141,54-147,47 ppm, nguyên tử carbon C₂ của vòng indole trong khoảng dịch chuyển 129,62-134,27 ppm (dẫn chất II_{a-c}), 128,36-131,12 ppm (dẫn chất II_{d-f}). Đối với hợp chất II_b và II_c , 157,37-158,90 ppm là khoảng dịch chuyển hóa học của nguyên tử carbon gắn với nhóm thế -OH, 147,42-147,76 ppm là khoảng dịch chuyển của nguyên tử carbon gắn với nhóm thế -NO₂ trong hợp chất II_c và II_f .

4.2. Thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư

Trong 6 dẫn chất indole carbohydrazide (II_{a-f}) tổng hợp được có 4 dẫn chất thể hiện hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư thử nghiệm HT-29, trong đó dẫn chất II_a cho hoạt tính gây độc tế bào ung thư mạnh nhất với giá trị IC_{50} =1,72±0,29 μM (so với chất đối chứng Ellipticine có IC_{50} =0,38±0,05 μM). Khả năng gây độc kế tiếp thuộc về dẫn chất II_c (IC_{50} =29,18±1,11 μM), dẫn chất II_f (IC_{50} =45,04±1,81 μM). Với giá trị IC_{50} =48,85±2,72 μM , II_b là dẫn chất cho tác dụng gây độc tế bào yếu nhất.

Tiếp theo, khi so sánh ảnh hưởng của nhóm thế ở cùng vị trí 4' trên vòng phenyl đến hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư thử nghiệm, nhận thấy dẫn chất mang nhóm thế hút điện tử (R=-NO₂) đều thể hiện tác dụng gây độc tế bào ở cả 2 khung cấu trúc 1*H*-indole-2-carbohydrazide và 1*H*-indole-3-carbohydrazide. Trong khi đó, dẫn chất mang nhóm thế -Cl, -OH chỉ cho tác dụng ở cấu trúc 1*H*-indole-2-carbohydrazide.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã tổng hợp được 6 dẫn chất indole carbohydrazide và thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên dòng tế bào ung thư ruột kết người HT-29. Kết quả cho thấy, có 4 dẫn chất II_a, II_b, II_c và II_f thể hiện hoạt tính gây độc tế bào trên dòng tế bào ung thư thử nghiệm với giá trị IC₅₀ nằm trong khoảng 1,72-48,85 μM. Trong đó, dẫn chất II_a cho hoạt tính mạnh nhất với giá trị IC₅₀ = 1,72 ± 0,29 μM. Kết quả nghiên cứu trên đã cung cấp những thông tin quan trọng cho cơ sở dữ liệu về những hợp chất có hoạt tính gây độc tế bào ung thư, góp phần định hướng cho những nghiên cứu tổng hợp tiếp theo, tìm kiếm hợp chất gây độc tế bào ung thư từ các dẫn chất mang khung chất indole carbohydrazide theo phương pháp tổng hợp hóa học.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được hoàn thành nhờ một phần kinh phí từ Đề tài Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế - mã số 14/22, tác giả xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] M. Emadi, F.M. Marvest, A. Asadipour, et al. (2023), "Indole-carbohydrazide linked phenoxy-1,2,3-triazole-N-phenylacetamide derivatives as potent α-glucosidase inhibitors: Design, synthesis, *in vitro* α-glucosidase inhibition, and computational studies", *BMC Chem.*, **17**, DOI: 10.1186/s13065-023-00971-w.
- [2] S.S. Mirfazli, F. Kobarfard, L. Firoozpour, et al. (2014), "N-substituted indole carbohydrazide derivatives: Synthesis and evaluation of their antiplatelet aggregation activity", *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, **22**, DOI: 10.1186/s40199-014-0065-6.
- [3] M. Taha, N.H. Ismail, K. Javaid, et al. (2015), "Evaluation of 2-indolecarbohydrazones as potent α-glucosidase inhibitors, *in silico* studies and DFT based stereochemical predictions", *Bioorg. Chem.*, **63**, pp.24-35, DOI: 10.1016/j.bioorg.2015.09.001.
- [4] E. Abele, R. Abele, O. Dzenitis, et al. (2003), "Indole and isatin oximes: Synthesis, reactions, and biological activity", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **39**, pp.3-35, DOI: 10.1023/A:1023008422464.
- [5] H.R. Frydoonfar, D.R. McGrath, A.D. Spigelman (2002), "Inhibition of proliferation of a colon cancer cell line by indole-3-carbinol", *Colorectal Dis.*, **4(3)**, pp.205-207, DOI: 10.1046/j.1463-1318.2002.00346.x.
- [6] J.R. Weng, C.H. Tsai, S.K. Kulp, et al. (2008), "Indole-3-carbinol as a chemopreventive and anti-cancer agent", *Cancer Letters*, **262(2)**, pp.153-163, DOI: 10.1016/j.canlet.2008.01.033.
- [7] M. Niemyjska, D. Maciejewska, I. Wolska, et al. (2012), "Synthesis, structural investigations, and anti-cancer activity of new methyl indole-3-carboxylate derivatives", *Journal of Molecular Structure*, **1026**, pp.30-35, DOI: 10.1016/j.molstruc.2012.05.031.
- [8] P. Skehan, R. Storeng, D. Scudiero, et al. (1990), "New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening", *Journal of The National Cancer Institute*, **82(13)**, pp.1107-1112, DOI: 10.1093/jnci/82.13.1107.