

TỔNG HỢP VÀ HOẠT TÍNH GÂY ĐỘC TẾ BÀO UNG THƯ CỦA CÁC DẪN CHẤT N-(BROMOPHENYL)-6-FLUOROQUINAZOLIN-4-AMINE

Đến tòa soạn: 05-07-2025

Nguyễn Tiên Dũng*

Học viện Y Dược Học cổ Truyền Việt Nam

*Email: vnnguyentindung@gmail.com.

SUMMARY

SYNTHESIS AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF N-(BROMOPHENYL)-6-FLUOROQUINAZOLIN-4-AMINE DERIVATIVES AGAINST CANCER CELLS

*Quinazoline and its derivatives have demonstrated considerable anticancer potential. The incorporation of halogen atoms into aromatic scaffolds is recognized for enhancing pharmacokinetic properties, including potency, metabolic stability, and target selectivity. In the present work, a series of novel quinazoline-based compounds were synthesized through a concise three-step synthetic route, commencing from 5-fluoro-2-nitrobenzaldehyde. The synthesized compounds were assessed for their in vitro cytotoxicity against two human cancer cell lines: hepatocellular carcinoma (HepG2) and lung adenocarcinoma (A549). Notably, the ortho-brominated derivative (compound **Va**) exhibited markedly higher anticancer activity compared to its meta- and para-substituted counterparts.*

Keywords: quinazoline, anticancer, HepG2, A549.

1. MỞ ĐẦU

Theo công bố của IARC, năm 2022 có 20 triệu ca ung thư mới và 9,7 triệu ca tử vong trên toàn cầu, trong đó phổ biến nhất là ung thư phổi và ung thư vú. Các biện pháp phòng ngừa, phát hiện sớm và có thuốc điều trị có thể làm tăng chất lượng sống cũng như khả năng khỏi bệnh. Các ca ung thư dự kiến sẽ tăng lên 35 triệu ca vào năm 2050, đặc biệt là ở các quốc gia có chỉ số phát triển thấp và trung bình, điều này làm nổi lên nhu cầu nâng cao cơ sở hạ tầng chăm sóc sức khỏe và tiếp cận các dịch vụ và các phương pháp điều trị tích cực [1]. Từ thực trạng này cho thấy việc nghiên cứu tổng hợp, thử nghiệm *in vitro* để tìm kiếm các dẫn chất có tiềm năng gây độc tế bào để từ đó tạo tiền đề phát triển thuốc điều trị ung thư có tính chọn lọc cao và ít tác dụng phụ là rất cấp thiết.

Gần đây, các nghiên cứu tổng hợp cũng như bán tổng hợp để tìm ra các dẫn chất có hoạt tính gây độc tế bào ung thư và không gây độc tế bào thường đang được nhiều nhà khoa học quan tâm. Trong đó, nổi bật là các dẫn xuất của quinazoline. Đây là một dị vòng thơm gồm một vòng benzene ngưng tụ với dị vòng pyrimidine. Quinazoline là cấu trúc dị vòng chứa nitrogen đóng vai trò rất quan trọng bởi: liên kết hydro với các acid amin trong protein, các liên kết yếu π - π . Đây được coi là khung cơ bản quyết định hoạt tính sinh học của nhiều loại thuốc, chẳng hạn như thuốc kháng khuẩn, thuốc chống loạn thần, thuốc kháng nấm, thuốc chống viêm, thuốc trị sốt rét...[2].

Tuy nhiên, hoạt tính của nhân quinazoline ít khi được đề cập trong các công bố nhưng các dẫn chất của nó đã và đang được quan tâm nghiên cứu tổng hợp để

tìm kiếm các hoạt chất kháng ung thư tiềm năng. Đặc biệt, một số các dẫn chất của quinazoline đang được sử dụng làm thuốc kháng ung thư. Quinazoline và các dẫn chất có một số ưu điểm so với các thuốc đang được sử dụng trên lâm sàng, đồng thời liên quan chặt chẽ với các liệu pháp chống ung thư [3–5]. Một số dẫn xuất 4-aminoarylquinazoline đã được ứng dụng làm thuốc điều trị nhiều loại ung thư khác nhau như ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư phổi [6–9].

Mặt khác, các công bố gần đây chỉ ra rằng: khi nguyên tử halogen được thế vào nhân quinazoline ở vị trí carbon số 6 và nhóm thế phenyl ở vị trí số 3 có thể làm cải thiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư [10, 11]. Hơn nữa, việc thay thế halogen có thể cải thiện được dược tính của các dẫn chất mục tiêu thông qua cải thiện tính chọn lọc, độ hòa tan, sinh khả dụng và độ ổn định chuyển hóa. Các hợp chất có mặt halogen thơm là nền tảng trong tổng hợp hóa dược và thiết kế thuốc, cung cấp các công cụ đa năng để thay đổi các đặc tính của thuốc [12–15].

Vì vậy, trong báo cáo này chúng tôi trình bày quá trình tổng hợp và hoạt tính gây độc tế bào ung thư của các dẫn chất *N*-(bromophenyl)-6-fluoroquinazolin-4-amine.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất và dụng cụ

Các hóa chất, dung môi phục vụ cho nghiên cứu được mua từ hãng Merck và Sigma-Aldrich,... được sử dụng luôn mà không qua tinh chế. Bột silica gel cho sắc ký cột 60Å (40–60 μm), TLC-Silica gel 60 GF₂₅₄ (Merck). Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H-NMR, ¹³C-NMR được đo trên máy Avance NEO NMR spectrometer (600 and 150 MHz). Phổ khối HRMS được ghi trên máy LC-

MS/MS Q-Exactive focus. Sử dụng phương pháp MTT [16] để thử hoạt tính gây độc tế bào trên hai dòng tế bào ung thư gan Hep-G2 và ung thư phổi A549. Các phương pháp này được đo tại Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và công nghệ Việt Nam, Viện Kiểm nghiệm an toàn vệ sinh thực phẩm Quốc gia

2.2. Tổng hợp các hợp chất

2.2.1. Tổng hợp 2-amino-5-fluorobenzonitrile (II) [17]

Hợp chất **II** được tổng hợp thông qua ba bước phản ứng:

Bước 1. Hoà tan hợp chất **I** (500 mg) trong 40 ml methanol. Sau đó, thêm H₂NOH.HCl (250 mg) trong 3 ml nước vào hỗn hợp phản ứng. Tiếp theo, thêm 177 mg NaOH trong 2 ml nước vào hỗn hợp đang khuấy. Phản ứng được đun hồi lưu đến khi phản ứng kết thúc. Cát loại bỏ methanol, chiết bằng EtOAc, làm khan bằng Na₂SO₄, cát loại dung môi thu được sản phẩm trung gian **Ia** (457 mg)

Bước 2. Hoà tan hợp chất trung gian **Ia** (457 mg) trong 20 ml anhydride acetic, đun hồi lưu đến khi phản ứng kết thúc. Base hoá hỗn hợp phản ứng bằng NaOH 0,1M đến khoảng pH = 9, chiết bằng EtOAc, làm khan bằng Na₂SO₄, cát loại dung môi thu được sản phẩm trung gian **Ib** (350 mg).

Bước 3. Hoà tan 350 mg hợp chất **Ib** trong hỗn hợp dung môi EtOH:H₂O (2:1). Thêm 1.0 g Na₂S₂O₄ vào hỗn hợp, phản ứng được duy trì ở 50°C cho đến khi kết thúc. Cát loại bỏ ethanol, base hoá bằng NaHCO₃ 10% đến pH= 9, chiết bằng dung môi EtOAc, làm khan bằng Na₂SO₄, cát loại dung môi thu được 158 mg amine (**II**) là chất rắn màu vàng.

2.2.2. Tổng hợp *N'*-(2-cyano-4-fluorophenyl)-*N,N*-dimethylformimidamide (**III**) [17]

Hoà tan hoàn toàn 158 mg amine (**II**) trong 20 ml toluen. Thêm 2 giọt AcOH và 830 mg DMF-DMA vào hỗn hợp phản ứng, đun hỗn hợp với bể dean-stark đến khi phản ứng kết thúc. Cô loại toluen dưới áp suất giảm, thêm 20 ml nước, chiết bằng EtOAc, làm khan bằng Na₂SO₄, cất loại dung môi thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi n-hexan:EtOAc (6:4) thu được 146 mg sản phẩm **III**.

Hợp chất **III** là chất rắn màu trắng ngà, hiệu suất 65.5% (tính theo hợp chất **II**). ¹H-NMR (600 MHz), δ, ppm (*J*, Hz): 7.55 (1H, s, H-1'); 7.21 (1H, dd, *J* = 7.8, 3.0 Hz, H-2); 7.14 (1H, m, H-4); 6.90 (1H, dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz, H-5); 3.08 (3H, s, CH₃); 3.07 (3H, s, CH₃).

2.2.3. Tổng hợp một số hợp chất *N*-(bromophenyl)-6-fluoroquinazolin-4-amine (**IVa,b,c**) [17]

Hoà tan 49 mg hợp chất **III** trong 15 ml toluen, thêm 53 mg dẫn chất của aniline (**IVa,b,c**) tương ứng, 31 mg AcOH. Phản ứng được duy trì ở nhiệt độ hồi lưu đến khi kết thúc. Cất loại bỏ toluen, base hóa hỗn hợp bằng dung dịch NaOH 0,1 M đến pH= 9, thêm 20 ml nước, chiết bằng EtOAc, làm khan bằng Na₂SO₄. Cất loại bỏ dung môi hữu cơ thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ dung môi n-hexan:EtOAc (8:2) thu được các sản phẩm tương ứng **Va,b,c**.

Hợp chất **Va**: Chất rắn màu trắng ngà, hiệu suất 62%. ¹H-NMR (600 MHz), δ, ppm (*J*, Hz): 9.84 (1H, s, NH); 8.44 (1H, s, H-2); 8.33 (1H, dd, *J* = 9.9, 2.7 Hz, H-5); 7.86 (1H, dd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, H-8); 7.78 (1H, m, H-7); 7.76 (1H, dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz); 7.55 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz); 7.48 (1H, td, *J* = 7.7, 1.4 Hz); 7.29 (1H, td, *J* = 7.7, 1.4 Hz). ¹³C-NMR (150 MHz), δ, ppm: 159.3 (1C, d, *J* = 243.0

Hz, C-6); 158.7 (1C, d, *J* = 4.5 Hz, C-4); 154.2 (C-2); 146.8 (C-8a); 137.1 (C-1'); 132.9; 130.6 (1C, d, *J* = 9.0 Hz, C-4a/ C-8); 130.2; 128.4; 128.3; 122.6 (1C, d, *J* = 24.0 Hz, C-5/ C-7); 122.1; 115.1 (1C, d, *J* = 9.0 Hz, C-4a/ C-8); 107.2 (1C, d, *J* = 22.5 Hz, C-5/ C-7). HRMS tìm thấy *m/z*: 318.00208; 319.99985 [M+H]⁺ C₁₄H₁₀BrFN₃. Tính toán, *m/z*: 318.00366 (100%); 320.00162 (97.3%).

Hợp chất **Vb**: Chất rắn màu trắng ngà, hiệu suất 67%. ¹H-NMR (600 MHz), δ, ppm (*J*, Hz): 9.77 (1H, s, NH); 8.67 (1H, s, H-2); 8.42 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.0 Hz), H-5); 8.25 (1H, t, *J*=2.1 Hz, H-2'); 7.93-7.91 (1H, m); 7.90 (1H, dd, *J* = 9.3, 5.7 Hz, H-8); 7.80 (1H, m, H-7); 7.37 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, H-5'); 7.34-7.30 (1H, m). ¹³C-NMR (150 MHz), δ, ppm: 159.5 (1C, d, *J* = 243.0 Hz, C-6); 157.2 (1C, d, *J* = 4.5 Hz, C-4); 153.7 (C-2); 146.8 (C-8a); 140.7 (C-1'); 130.7 (1C, d, *J* = 9.0 Hz, C-4a/ C-8); 130.4; 126.1; 124.1; 122.6 (1C, d, *J* = 25.5 Hz, C-5/ C-7); 121.2; 120.6; 115.6 (1C, d, *J* = 9.0 Hz, C-4a/ C-8); 107.3 (1C, d, *J* = 24.0 Hz, C-5/ C-7). HRMS tìm thấy *m/z*: 318.00214; 319.99985 [M+H]⁺ C₁₄H₁₀BrFN₃. Tính toán, *m/z*: 318.00366 (100%); 320.00162 (97.3%).

Hợp chất **Vc**: Chất rắn màu trắng ngà, hiệu suất 69%. ¹H-NMR (600 MHz), δ, ppm (*J*, Hz): 9.78 (1H, s, NH); 8.63 (1H, s, H-2); 8.42 (1H, dd, *J* = 10.2, 3.0 Hz, H-5); 7.89 (2H, d, *J* = 9.0, H-2'+H-6' overlap 1H, m, H-8); 7.79 (1H, m, H-7); 7.59 (2H, d, *J* = 9.0, H-3'+H-5'). ¹³C-NMR (150 MHz), δ, ppm: 159.5 (1C, d, *J* = 243.0 Hz, C-6); 157.3 (1C, d, *J* = 4.5 Hz, C-4); 153.8 (C-2); 146.8 (C-8a); 138.4 (C-1'); 131.3 (2C, C-3'+C-5'); 130.7 (1C, d, *J* = 9.0 Hz, C-4a/ C-8); 123.9 (2C, C-2'+C-6'); 122.6 (1C, d, *J* = 24.0 Hz, C-5/ C-7); 115.6 (1C, d, *J* = 9.0 Hz, C-4a/ C-8); 115.4 (C-4'); 107.3 (1C, d, *J* = 24.0 Hz, C-5/ C-7). HRMS tìm

thấy m/z : 318.00211; 319.99985 $[M+H]^+$
 $C_{14}H_{10}BrFN_3$. Tính toán, m/z : 318.00366
 (100%); 320.00162 (97.3%).

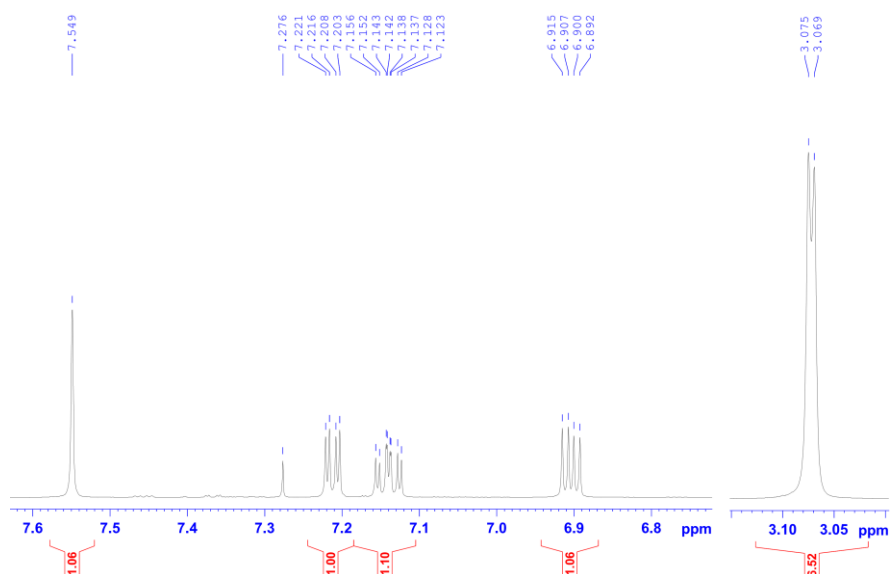
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Các hợp chất *N*-(bromophenyl)-6-fluoroquinazolin-4-amine được tổng hợp qua ba giai đoạn chính. Giai đoạn 1 được thực hiện qua ba bước phản ứng để nhận được hợp chất trung gian 2-amino-5-fluorobenzonitrile (**II**).

Giai đoạn 2, là phản ứng ngưng tụ giữa chất trung gian **II** với DMF-DMA, phản

ứng này cần sử dụng bể dean-stark để loại nước ra khỏi hỗn hợp phản ứng, phản ứng được duy trì ở nhiệt độ hồi lưu và thu được hợp chất chìa khóa **III** (sơ đồ 1). Cấu trúc của hợp chất **III** được khẳng định phương pháp bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân.

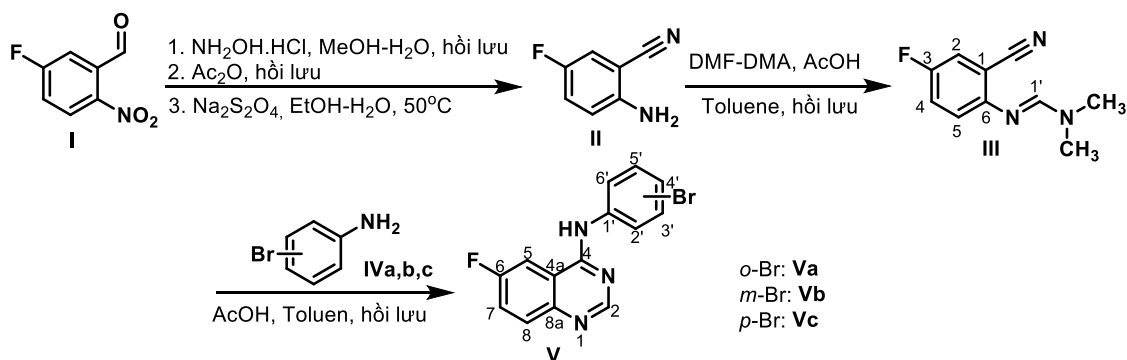
Phổ proton của hợp chất **III** được đưa ra như hình 1 sau đây. Trên phổ đồ của hợp chất **III** có đầy đủ các tín hiệu cộng hưởng của các proton có mặt trong phân tử. Trong đó có các tín hiệu xuất hiện như sau:



Hình 1. Phổ 1H -NMR của hợp chất **III**

Proton imine H-1' đứng cạnh hai nguyên tử nitrogen có độ âm điện cao và không liên kết với bất kỳ proton khác nào nên tín hiệu cộng hưởng dạng singlet tại 7.55 ppm; Proton thơm H-2 do tương tác spin-spin với proton H-4 qua bốn liên kết và tương tác spin-spin với nguyên tử F qua ba liên kết nên dạng tín hiệu là doublet-doublet và cộng hưởng tại 7.21 ppm; Proton thơm H-4 có tương tác với F (qua 3 liên kết) và H-5 (qua 3 liên kết), tương tác xa với H-2 (qua 4 liên kết) nên tín hiệu có dạng multiplet và tại 7.14 ppm. Proton thơm H-5 tương tác spin-spin qua ba liên kết với H-4 và tương tác xa qua

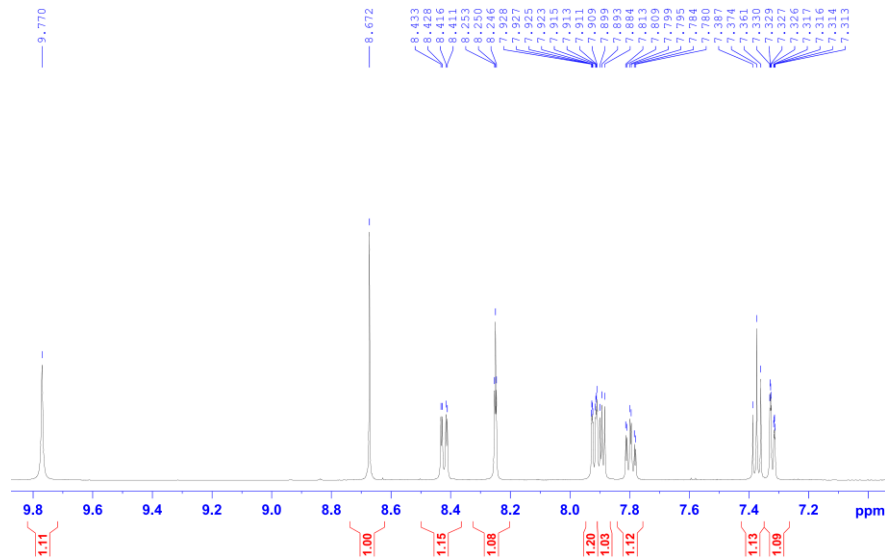
bốn liên kết với F do đó tín hiệu có dạng doublet-doublet và tại 6.90 ppm; Hai nhóm methyl liên kết trực tiếp với N có độ âm điện cao nên tín hiệu cộng hưởng chuyển về trường yếu hơn so với các nhóm methyl no thông thường và cộng hưởng ở khoảng 3.1 ppm. Do N trong nhóm $-N(CH_3)_2$ liên hợp $p-\pi$ với liên kết đôi $N=C^1$ nên hai nhóm methyl không tương đương và có độ chuyển dịch hóa học khác nhau không đáng kể và tại 3.08 và 3.07 ppm, có chồng lấn vào nhau. Từ các kết quả phân tích phổ 1H -NMR có thể khẳng định cấu trúc của hợp chất chìa khóa **III** là hoàn toàn đúng.



Sơ đồ 1. Tổng hợp một số *N*-(bromophenyl)-6-fluoroquinazolin-4-amine (**Va, b, c**)

Giai đoạn cuối cùng, hợp chất chìa khóa **III** phản ứng với các amine (**IVa, b, c**) khác nhau, trong sự có mặt của acid acetic, dung môi toluene ở điều kiện hồi lưu (sơ đồ 1) nhận được các chất mục tiêu **Va, b, c**. Các chất mục tiêu **Va, b, c** được xác định là đúng bằng cách sử dụng các phương pháp phổ hiện đại: $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ và HRMS.

Phổ proton của hợp chất **Vb** được đưa ra như hình 2 dưới đây. Do hợp chất **Vb** có mặt nguyên tử fluorine trong phân tử, hạt nhân của fluorine là hạt nhân có từ tính nên trên phổ $^1\text{H-NMR}$ ngoài tương tác spin-spin của $^1\text{H-}^1\text{H}$ còn tương tác spin-spin của $^{19}\text{F-}^1\text{H}$, vì vậy các proton gần nguyên tử fluorine sẽ có thêm tương tác spin-spin của ^{19}F .



Hình 2. Phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất **Vb**

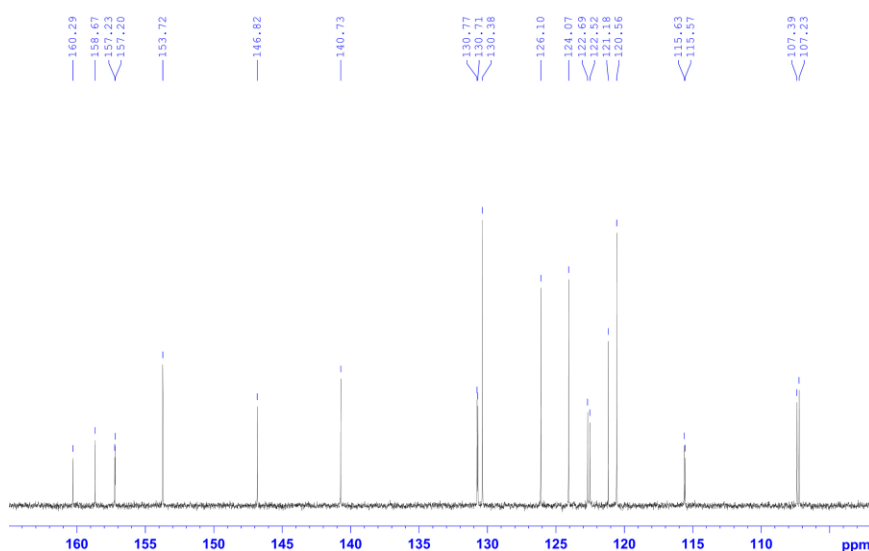
Trong đó, proton nhóm $-\text{NH}-$ xuất hiện dạng dạng singlet tại 9.77 ppm. Proton đặc trưng cho khung quinazoline (H-2) đứng gần hai nguyên tử N có độ âm điện cao nên tín hiệu cộng hưởng tại 8.67 ppm và dạng singlet. Proton H-5 do đứng gần

một nguyên tử F có từ tính và tương tác với proton H-7 (qua bốn liên kết) nên tín hiệu cộng hưởng có dạng doublet-doublet và cộng hưởng tại 8.42 ppm. Proton H-2' thuộc nhân thơm gần nguyên tử bromine nên cộng hưởng tại 8.25 ppm và tương tác

spin-spin với proton ở vị trí H-4'/H-6' nên có dạng triplet với hằng số tương tác spin-spin $J=2.1$ Hz. Proton H-8 tương tác spin-spin với proton H-7 và nguyên tử F nên tín hiệu cộng hưởng của proton H-8 có dạng doublet-doublet và tại 7.90 ppm. Proton H-7 tương tác spin-spin với H-5 (4 liên kết), H-8 (3 liên kết) và nguyên tử fluorine; Tuy nhiên, $^3J_{78}$ và $^3J_{F7}$ gần tương đương nhau và khác xa $^4J_{57}$ nên tín hiệu cộng hưởng có dạng multiplet gần giống với dạng triplet-doublet và cộng hưởng tại 7.80. Proton H-5' đứng gần H-4' (3 liên kết) và H-6' (3 liên kết) nên tín hiệu có dạng triplet với $J=7.8$ Hz và có độ chuyển dịch hóa học tại 7.37 ppm. Hai proton còn lại của vòng aniline H-4' và H-6' có tín hiệu cộng hưởng ở khoảng 7.93-7.91 (1H, m); 7.34-7.30 (1H, m).

Mặt khác, hợp chất **Vb** còn được khẳng định cấu trúc bằng phương pháp phổ ^{13}C -NMR. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C của hợp chất **Vb** được đưa ra như hình 3 dưới đây. Trên phổ đồ của của hợp chất **Vb** có mặt đầy đủ các tín hiệu của các nguyên tử carbon trong phân tử. Trên phổ

^{13}C -NMR chỉ khử tương tác spin-spin của ^1H - ^{13}C , không khử tương tác của ^{13}F - ^{13}C , do đó tín hiệu cộng hưởng của carbon gần fluorine sẽ bị tách và cụ thể như sau: C-6 gần fluorine nhất nên có dạng doublet với hằng số $J = 243$ Hz và cộng hưởng tại 159.5 ppm; Nguyên tử carbon C-4 cách nguyên tử fluorine bốn liên kết và gần 2 nguyên tử nitrogen nên tín hiệu cộng hưởng tại 157.2 ppm và có hằng số tương tác nhỏ với $J = 4.5$ Hz; Hai carbon C-5 và C-7 cách fluorine hai liên kết nên $J = 25.5$ Hz và $J = 24.0$ Hz và độ chuyển dịch hóa học tại 122.6 ppm và 107.3 ppm; Hai carbon C-4a và C-8 cách fluorine ba liên kết nên hằng số tương tác spin-spin là $J = 9.0$ Hz và tại 130.7 ppm và 115.6 ppm. Nguyên tử carbon C-2 liên kết trực tiếp với hai nguyên tử nitrogen có độ âm điện cao nên cộng hưởng tại 153.7 ppm. Nguyên tử carbon C-8a và C-1' liên kết trực tiếp với một nguyên tử nitrogen có độ âm điện cao nên tín hiệu cộng hưởng tại 146.8 và 140.7 ppm. Các nguyên tử carbon còn lại có độ chuyển dịch hóa học lần lượt: 130.4; 126.1; 124.1; 121.2; 120.6 ppm.



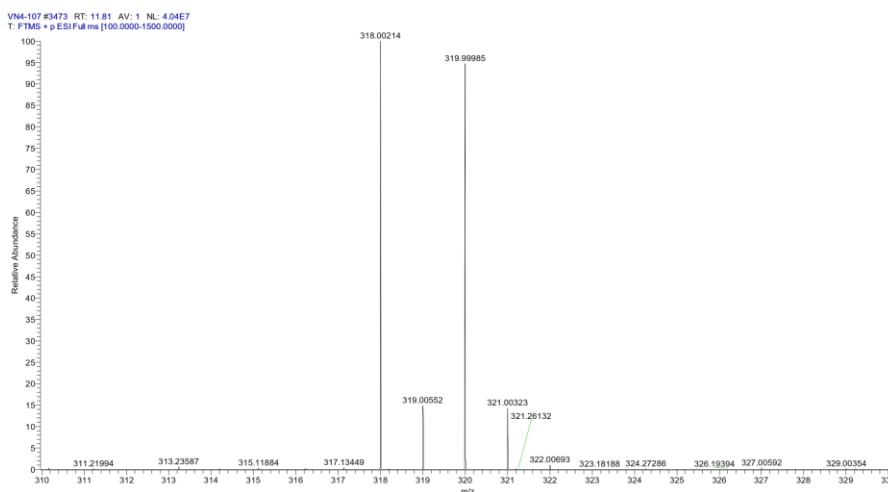
Hình 3. Phổ ^{13}C -NMR của hợp chất **Vb**

Thêm vào đó, hợp chất **Vb** còn được khẳng định bằng phổ khối phân giải cao.

Phổ khối phân giải cao của hợp chất **Vb** được đưa ra như hình 4 sau đây. Trên phổ đồ của hợp chất **Vb** xuất hiện pic ion giả

phân tử có tín hiệu m/z lần lượt là 318.00214 và 319.99985 với cường độ mạnh gần 100%. Thêm vào đó, nguyên tử bromine có hai đồng vị là ^{79}Br (50,6%) và ^{81}Br (49,4%) nên theo tính toán ion giả phân tử cho ion $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrFN}_3 [\text{M}+\text{H}]^+$ sẽ

xuất hiện hai tín hiệu m/z có cường độ gần 100% và lần lượt là 318.00366 và 320.00162. Từ đó khẳng định, các giá trị tìm thấy hoàn toàn phù hợp với giá trị tính toán của hợp chất **Vb**.



Hình 4. Phổ HRMS của hợp chất **Vb**

Các hợp chất mục tiêu còn lại **Va,c** cũng được khẳng định bằng các phương pháp phổ hiện đại tương tự. Cuối cùng, các hợp chất mục tiêu *N*-(bromophenyl)-6-fluoroquinazolin-4-amine (**Va,b,c**) được thử nghiệm hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* trên hai dòng tế bào ung thư gan (HepG2) và ung thư phổi (A549). Trong thử nghiệm này ellipticine được sử dụng làm chất đối chứng. Kết quả hoạt tính được đưa ra như bảng 1 dưới đây.

Bảng 1. Kết quả hoạt tính của các hợp chất *N*-(bromophenyl)-6-fluoroquinazolin-4-amine (**Va,b,c**)

Chất	IC ₅₀ (µg/ml)	
	Hep-G2	A549
Va	28.79 ± 0.30	13.17 ± 0.52
Vb	78.87 ± 1.52	41.94 ± 0.48
Vc	60.56 ± 1.09	87.49 ± 1.74
Ellipticine	0,44 ± 0,02	0,43 ± 0,02

Từ kết quả hoạt tính cho thấy, ba hợp chất mục tiêu có hoạt tính gây độc tế bào thấp

hơn so với ellipticine. Tuy nhiên, trong ba hợp chất, dẫn chất có nhóm thế -Br ở vị trí ortho (**Va**) cho thấy hoạt tính mạnh nhất trên cả hai dòng tế bào thử nghiệm: Hep-G2 (28,79 µg/ml) và A549 (13,17 µg/ml)..

Hợp chất có nhóm thế ở vị trí *ortho* (**Va**) có hoạt tính cao hơn từ 2.1-6.6 lần so với các hợp chất có nhóm thế ở vị trí *meta* (**Vb**) và *para* (**Vc**). Điều đó chứng tỏ vị trí nhóm thế -Br trong các hợp chất quinazoline trên có ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính gây độc tế bào trên các tế bào thử nghiệm.

4. KẾT LUẬN

Đã tổng hợp thành công ba hợp chất mục tiêu *N*-(bromophenyl)-6-fluoroquinazolin-4-amine (**Va,b,c**). Các hợp chất này đã được khẳng định cấu trúc bằng các phương pháp phổ hiện đại.

Đã thử hoạt tính gây độc tế bào *in vitro* của 03 hợp chất trên hai dòng tế bào ung thư HepG2 và A549. Kết quả, hợp chất

có nhóm thế -Br ở vị trí *ortho* có hoạt tính gây độc tế bào ung thư thử nghiệm cao nhất.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu này được tài trợ bởi Học viện Y Dược học Cổ truyền Việt Nam thông qua đề tài: Số 4957/QĐ-HVYDCT ngày 30/12/2024.

Cam kết: Tôi xin cam đoan đây là công trình của Tôi và chưa gửi đăng nội dung này ở bất kỳ tạp chí nào.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. GLOBOCAN 2022: Latest global cancer data shows rising incidence and stark inequities. Available at <https://www.uicc.org/news-and-updates/news/globocan-2022-latest-global-cancer-data-shows-rising-incidence-and-stark> (assessed in 2nd July 2025).
- [2]. Alagarsamy, V., Chitra, K., Saravanan, G., Solomon, V. R., Sulthana, M. T., & Narendhar, B. (2018). An overview of quinazolines: Pharmacological significance and recent developments. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **151**, 628–685.
- [3]. Sak, K. (2012). Chemotherapy and Dietary Phytochemical Agents. *Chemotherapy Research and Practice*, **2012**, 1–11.
- [4]. Tran Dang Thinh, Tran Khac Vu. (2020). Synthesis and In vitro Cytotoxic Evaluation of New Quinazolinone Derivatives. *VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology*, **36(3)**, 30-37.
- [5]. Nerkar, A. G., Saxena, A. K., Ghone, S. A., & Thaker, A. K. (2009). *In Silico* Screening, Synthesis and *In Vitro* Evaluation of Some Quinazolinone and Pyridine Derivatives as Dihydrofolate Reductase Inhibitors for Anticancer Activity. *Journal of Chemistry*, **6(S1)**, S97-S102.
- [6]. Cohen, M. H., Johnson, J. R., Chen, Y.-F., Sridhara, R., & Pazdur, R. (2005). FDA Drug Approval Summary: Erlotinib (Tarceva®) Tablets. *The Oncologist*, **10(7)**, 461–466.
- [7]. Alan E. W., Simon P. G., Jim R. W., Susan E. A., Brenda J. C., Andrew J. B., Keith H. G. (2002). An Orally Active Inhibitor of Epidermal Growth Factor Signaling with Potential for Cancer Therapy. *American Association for Cancer Research*, **62(20)**, 5749–5754.
- [8]. Cameron, D. A., Stein, S. (2008). Drug Insight: intracellular inhibitors of HER2—clinical development of lapatinib in breast cancer. *Nature Clinical Practice Oncology*, **5(9)**, 512–520.
- [9]. Fry, D. W., Kraker, A. J., McMichael, A., Ambroso, L. A., Nelson, J. M., Leopold, W. R., Connors, R. W., Bridges, A. J. (1994). A Specific Inhibitor of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. *Science*, **265(5175)**, 1093–1095.
- [10]. Zayed, M. F., Hassan, M. H. (2013). Design, Synthesis and Biological Evaluation Studies of Novel Quinazoline Derivatives as Cytotoxic Agents. *Drug Research*, **63(04)**, 210–215.
- [11]. Zayed, M. F., Ahmed, H. E. A., Ihmaid, S., Omar, A.-S. M., Abdelrahim, A. S. (2015). Synthesis and screening of some new fluorinated quinazolinone–sulphonamide hybrids as anticancer agents. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, **10(3)**, 333–339.
- [12]. Isanbor, C., O’Hagan, D. (2006). Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents. *Journal*

- of *Fluorine Chemistry*, **127(3)**, 303–319.
- [13]. Layeva, A. A., Nosova, E. V., Lipunova, G. N., Trashakhova, T. V., Charushin, V. N. (2007). A new approach to fluorinated 4(3H)-quinazolinones. *Journal of Fluorine Chemistry*, **128(7)**, 748–754.
- [14]. Nguyen Tien Dung, Ngo Hanh Thuong, Tran Thu Hien, Dinh Phuong Thao, Do Thi Phuong, Nguyen Ba Hau, Tran Thi Phuong Linh, Ta My Hanh (2021). Synthesis and Anticancer Activity of 11-azaartemisinin Derivatives Bearing 1,2,3-triazole Moiety. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **57(10)**, 1037–1044.
- [15]. Nguyen Tien Dung, Ngo Hanh Thuong, Tran Thanh Mai, Nguyen Thi Thanh Hao, Ho Thanh Hien, Nguyen Van Dat, Nguyen Thi Tinh, Ly Duc Khang, Nguyen Thi Thao, Vuong Thi Tam, Tran Vu Hung. (2024). 11-Azaartemisinin derivatives bearing halogenated aromatic moieties: Potent anticancer agents with high tumor selectivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **113**, 129969.
- [16]. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, **65(1–2)**, 55–63.
- [17]. Le Nhat Thuy Giang, Dinh Thuy Van, Pham The Hai, Nguyen Quang Hung, Nguyen Thi Nga, Dang Thi Tuyet Anh, Hoang Thi Phuong, Le Thi Tu Anh, Nguyen Ha Thanh, Nguyen Thanh Phuong, Le Duc Trung, Nguyen Van Tuyen. (2018). Design, synthesis and evaluation of novel hybrids between 4-anilinoquinazolines and substituted triazoles as potent cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **28(23–24)**, 3741–3747.