

Tổng hợp và thử tác dụng kháng tế bào ung thư của một số dẫn chất thể 3'-2-aryl-7-methylquinazolin-4-amin

Văn Thị Mỹ Huệ¹, Nguyễn Anh Dũng², Lê Nguyễn Thành^{2*}

¹ Trường Đại học Dược Hà Nội

² Viện Hóa sinh thiên, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

*E-mail: lethanh@jmbc.vast.vn

Summary

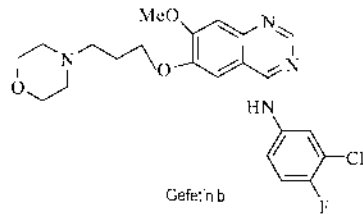
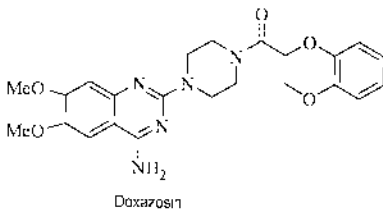
Taking quinazolinone as one of the most important heterocyclic frames in medicinal chemistry with diverse pharmacological activities such as antibacterial, antihypertensive, anti-inflammatory, and anticancer activities, some novel 2-aryl-4-aminoquinazoline derivatives were synthesized from the corresponding quinazolinones in 3 steps. The cytotoxicity of the synthesized compounds was evaluated against 4 cancer cell lines including human epidermic carcinoma (KB), hepatocellular carcinoma (Hep-G2), human lung carcinoma (LU-1) and human breast carcinoma (MCF-7). Quinazolineamine compound **8d** showed moderate antitumor activity on KB cell line.

Keywords: Quinazoline, 2-aryl-quinazolin-4-amine, anticancer.

Đặt vấn đề

Quinazolin là một trong các nhân dị vòng quan trọng, được sử dụng nhiều trong hóa dược do có nhiều hoạt tính sinh học khác nhau như kháng khuẩn, hạ huyết áp, kháng viêm, chống ung thư. Đặc biệt hợp chất 4-aminoquinazolin

được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu, phát triển, trong nhóm này có thể kể tới nhóm thuốc điều trị cao huyết áp (doxazosin) và nhóm thuốc ức chế enzym tyrosin kinase, có tác động trên thụ thể yếu tố phát triển biểu bì như gefetinib, erlotinib [1].

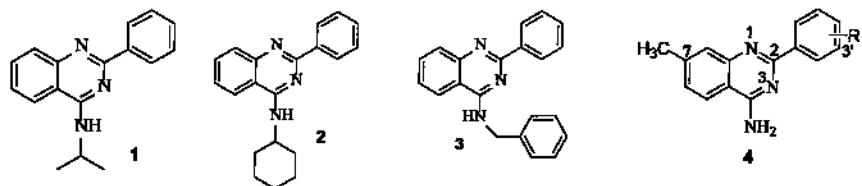


Hình 1: Các thuốc có chứa khung 4-aminoquinazolin

Các hợp chất 2-aryl-4-aminoquinazolin với tác dụng chống ung thư được phát hiện trong những năm gần đây [2-4]. Năm 2010, nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã tổng hợp và đánh giá hoạt tính chống ung thư của một số dẫn chất thể 4-aminoquinazolin. Kết quả cho thấy các dẫn chất **1-3** có hoạt tính gây độc tế bào tốt trên một số dòng tế bào ung thư như A549, HCT15, OV-3, MEL-2, thông qua việc ức chế enzym

topoisomerase I [5]. Gần đây, một số dẫn chất 2-aryl-4-aminoquinazolin cũng đã được tổng hợp và thử hoạt tính gây độc tế bào trên các dòng KB, Hep-G2, LU, MCF-7 [6-7]. Trong nghiên cứu về nhóm 2-aryl-7-methyl-quinazolin-4-amin (**4**), nhóm thể ở vị trí 3' trên vòng 2-phenyl có chiều hướng thuận lợi cho hoạt tính sinh học trên các dòng tế bào ung thư thử nghiệm [1].

● Nghiên cứu - Kỹ thuật



Hình 2: Cấu trúc hóa học một số dẫn chất 2-aryl-4-aminoquinazolin có tác dụng chống ung thư

Tiếp tục nghiên cứu về các hợp chất 4-aminoquinazolin với tác dụng chống ung thư, trong nghiên cứu này chúng tôi tổng hợp một số dẫn chất 2-aryl-7-methyl-quinazolin-4-amin mới mang nhóm thế ở vị trí 3' trên vòng 2-aryl và thử tác dụng kháng tế bào ung thư của các chất tổng hợp được.

Nguyên vật liệu và phương pháp nghiên cứu

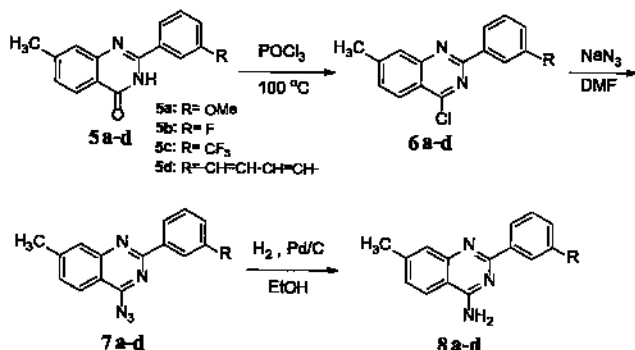
Nguyên vật liệu và thiết bị

Hóa chất và dung môi được mua từ công ty hóa chất Merck hay Aldrich, sử dụng không qua tinh chế. Sắc kí lớp mỏng thực hiện trên bản mỏng silica gel 60 F₂₅₄ (Merck) và quan sát dưới đèn UV, bước sóng 254 nm. Phổ khối lượng được ghi trên máy LC/MS Agilent 1260. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân được ghi trên máy Bruker Avance 500 MHz với TMS làm chất chuẩn nội.

Phương pháp nghiên cứu

Tổng hợp hóa học

Các chất được tổng hợp theo sơ đồ sau:



Sơ đồ 1: Tổng hợp các dẫn chất thế 3' của 2-aryl-7-methylquinazolin-4-amin (8 a-d)

Thử tác dụng sinh học

Tác dụng gây độc tế bào của các chất 8 a-d thử trên 4 dòng tế bào ung thư: KB (Human epidemic carcinoma) – ung thư biểu mô; Hep – G2 (Hepatocellular carcinoma) – ung thư gan; LU (Human lung carcinoma) – ung thư phổi và MCF-7 (Human breast carcinoma) – ung thư vú theo phương pháp MTT [8] tại Phòng Hóa sinh ứng dụng – Viện Hóa học – Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam. Các chất có IC₅₀ ≤ 128 µg/ml được coi là có hoạt tính.

Kết quả nghiên cứu

Tổng hợp các dẫn chất 4-cloro-2-aryl-quinazolin (6 a-d)

Quy trình chung

Hợp chất quinazolinon 5 a-d và POCl₃ (2-3 mL) được khuấy ở 100°C trong khoảng 7 – 8 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, POCl₃ dư được loại bỏ bằng cách cất dưới áp suất giảm, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá và được chiết với ethyl acetat. Pha hữu cơ được rửa với

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

dung dịch NaCl bão hòa, làm khan bằng Na_2SO_4 . Dịch chiết được cất loại dung môi dưới áp suất giảm, phần cặn được tinh chế bằng sắc kí cột silica gel (*n*-hexan-ethylacetat (9:1)) để thu được sản phẩm imin clorid **6 a-d**.

4-Cloro-7-methyl-2-(3-(methoxy)phenyl)quinazolin (**6a**)

Hợp chất **6a** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (102 mg, hiệu suất 40%) từ 240 mg hợp chất **5a**. $T^{\circ}nc$: 121-123 °C. R_f = 0,60 (*n*-hexan/ethyl acetat = 9/1). ^1H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-6'), 8,13 (s, 1H, H-2'), 8,12 (d, J = 8 Hz, 1H, H-5), 7,87 (s, 1H, H-8), 7,47 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, H-6); 7,42 (t, J = 8 Hz, 1H, H-5'), 7,06 (dd, J = 8,5 Hz, J = 3 Hz, 1H, H-4'); 3,94 (s, 3H, OCH_3); 2,60 (s, 3H, CH_3). $ESI-MS$: m/z $[M+H]^+$ 285,1 (100), 287,1 (32).

4-Cloro-7-methyl-2-(3-fluorophenyl)quinazolin (**6b**)

Hợp chất **6b** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (145 mg, hiệu suất 91%) từ 150 mg hợp chất **5b**. $T^{\circ}nc$: 132-134 °C. R_f = 0,64 (*n*-hexan/ethyl acetat = 9/1). ^1H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,36 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-6'), 8,26 (m, 1H, H-2'), 8,12 (d, J = 8 Hz, 1H, H-5), 7,86 (s, 1H, H-8), 7,50-7,45 (m, 2H, H-6, H-4'), 7,20 (m, 1H, H-5'), 2,60 (s, 3H, CH_3). $ESI-MS$: m/z $[M+H]^+$ 273,1 (100), 275,1 (32).

4-Cloro-7-methyl-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin (**6c**)

Hợp chất **6c** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (114 mg, hiệu suất 43%) từ 250 mg hợp chất **5c**. $T^{\circ}nc$: 123-125 °C. R_f = 0,65 (*n*-hexan/ethyl acetat = 9/1). ^1H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,86 (s, 1H, H-2'), 8,77 (d, J = 8 Hz, 1H, H-6'), 8,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-5), 7,89 (s, 1H, H-8), 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-4'), 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H-5'), 7,51 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1 Hz, 1H, H-6); 2,61 (s, 3H, CH_3). $ESI-MS$: m/z $[M+H]^+$ 323,0 (100), 325,0 (32).

4-Cloro-7-methyl-2-(naphthalen-1-yl)quinazolin (**6d**)

Hợp chất **6d** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (176 mg, hiệu suất 71%) từ 233 mg hợp chất **5d**. $T^{\circ}nc$: 136-138 °C. R_f = 0,63 (*n*-hexan/ethyl acetat = 9/1). ^1H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,82 (d, J = 8 Hz, 1H, H-8'); 8,23 (dd,

J = 7 Hz, J = 1 Hz, 1H, H-5'); 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-5), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-4'); 7,99 (s, 1H, H-8), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-2'), 7,64-7,53 (m, 4H, H-6, H-3', H-6', H-7'), 2,64 (s, 3H, CH_3). $ESI-MS$: m/z $[M+H]^+$ 305,1 (100), 307,1 (32).

Tổng hợp các dẫn chất 4-azid-2-aryl-7-quinazolin (**7 a-d**)

Quy trình chung: Hợp chất imin clorid **6 a-d** và natri azid (2eq) trong DMF được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được đổ vào nước đá và được chiết với ethyl acetat. Dịch ethyl acetat được làm khô, cất loại dưới áp suất giảm. Cặn thu được tinh chế bằng sắc kí cột silica gel (*n*-hexan-ethylacetat (5:1)) để thu được sản phẩm azid **7 a-d**.

4-Azido-2-(3-methoxyphenyl)-7-methylquinazolin (**7a**)

Hợp chất **7a** thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (89 mg, hiệu suất 88%) từ 100 mg hợp chất **6a**. $T^{\circ}nc$: 140-142 °C. R_f = 0,43 (*n*-hexan/ethyl acetat = 5/1). ^1H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H-6'), 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H, H-5), 8,18 (m, 1H, H-2'), 8,00 (s, 1H, H-8), 7,63 (dd, J = 8,5 Hz, J = 1,5 Hz, 1H, H-6); 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H, H-5'), 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H, H-4'); 3,95 (s, 3H, OCH_3); 2,64 (s, 3H, CH_3). $ESI-MS$: m/z $[M+H]^+$ 292,1.

4-Azido-7-methyl-2-(3-fluorophenyl)quinazolin (**7b**)

Hợp chất **7b** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (129 mg, hiệu suất 87%) từ 145 mg hợp chất **6b**. $T^{\circ}nc$: 163-165 °C. R_f = 0,44 (*n*-hexan/ethyl acetat = 5/1). ^1H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,56 (d, J = 8 Hz, 1H, H-5), 8,53 (d, J = 8 Hz, 1H, H-6'), 8,41 (m, 1H, H-2'), 7,98 (s, 1H, H-8), 7,65 (dd, J = 8 Hz, J = 1 Hz, 1H, H-6), 7,66 (td, J = 6,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H, H-5'), 7,38 (m, 1H, H-4'); 2,64 (s, 3H, CH_3). $ESI-MS$: m/z $[M+H]^+$ 280,1.

4-Azido-7-methyl-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin (**7c**)

Hợp chất **7c** thu được dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (85 mg, hiệu suất 77%) từ 108 mg hợp chất **6c**. $T^{\circ}nc$: 139-140 °C. R_f = 0,45 (*n*-hexan/ethyl acetat = 5/1). ^1H-NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,96-8,94 (m, 2H, H-6', H-2'), 8,59 (d, J = 8 Hz, 1H, H-5), 8,03 (s, 1H, H-8), 7,92 (d, J = 7,5

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

H_z, 1H, H-4'), 7,79 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-5'), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-6), 2,66 (s, 3H, CH₃). **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 330,0.

4-Azido-7-methyl-2-(naphthalen-1-yl)quinazolin (7d)

Hợp chất 7d thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (118 mg, hiệu suất 69%) từ 167 mg hợp chất 6d. **T_p nc:** 176-178 °C. **R_f** = 0,44 (*n*-hexan/ethyl acetat = 5/1). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,65 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-8'); 8,15 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-5); 8,09 (dd, *J* = 7,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, 1H, H-5'); 8,04 (s, 1H, H-8), 8,00 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4'), 7,94 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-2'); 7,77-7,50 (m, 4H, H-6, H-3', H-6', H-7'), 2,67 (s, 3H, CH₃). **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 312,1.

Tổng hợp 2-aryl-quinazolin-4-amin (8 a-d)

Quy trình chung

Hỗn hợp của azid 7 a-d và 5% Pd/C (10% khối lượng) trong ethanol được hydro hóa ở nhiệt độ phòng trong 6-8 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được lọc rửa với ethanol. Chất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được cần, tinh chế bằng sắc kí cột silica gel (*n*-hexan- ethylacetat (4:1)) để thu được sản phẩm quinazolin-4-amin 8 a-d.

7-Methyl-2-(3-(methoxy)phenyl)quinazolin-4-amin (8a)

Hợp chất 8a thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (68 mg, hiệu suất 88%) từ 85 mg hợp chất 7a. **T_p nc:** 187-188 °C. **R_f** = 0,31 (*n*-hexan/ethyl acetat = 4/1). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,96 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-6'), 7,94 (s, 1H, H-2'), 7,69 (s, 1H, H-8), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-5), 7,36 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-5'), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-6), 6,99 (dd, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-4'), 6,03 (s, 2H, NH₂), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 2,48 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161,3, 160,7, 159,7, 150,9, 144,0, 140,0, 129,3, 127,7, 1287,7, 121,4, 120,8, 116,5, 112,9, 111,0, 55,3, 21,8. **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 266,1.

7-Methyl-2-(3-(fluorophenyl)quinazolin-4-amin (8b)

Hợp chất 8b thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (108 mg, hiệu suất 97%) từ 123 mg hợp chất 7b. **T_p nc:** 176-178 °C. **R_f** = 0,33 (*n*-hexan/ethyl acetat 4/1). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H-6'), 8,19 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H-2'), 7,73 (s, 1H, H-8), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-5), 7,45-7,41 (m, 1H, H-4'), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H-6), 7,13 (td, *J* = 8,5 Hz, *J* = 2,5 Hz, 1H, H-5'), 5,63 (s, 2H, NH₂), 2,53 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163,1, 161,2, 159,7, 151,1, 144,1, 141,1, 129,7, 128,1, 128,0, 123,8, 121,3, 116,8, 115,1, 111,0, 21,9. **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 254,1.

7-Methyl-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)quinazolin-4-amine (8c)

Hợp chất 8c thu được dưới dạng chất rắn màu trắng ngà (56 mg, hiệu suất 76%) từ 80 mg hợp chất 7c. **T_p nc:** 168-169 °C. **R_f** = 0,35 (*n*-hexan/ethyl acetat = 4/1). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,79 (s, 1H, H-2'), 8,69 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-6'), 7,75 (s, 1H, H-8), 7,70 (d, *J* = 8 Hz, 1H, H-4'), 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-5), 7,59 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-5'), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-6), 5,68 (s, 2H, NH₂); 2,54 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161,3, 159,4, 151,1, 144,2, 139,4, 131,4, 130,8, 128,7, 128,1, 128,1, 126,5, 125,3, 124,4 (C-F), 121,3, 111,0, 21,9. **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 304,1.

7-Methyl-2-(naphthalen-1-yl)quinazolin-4-amin (8d)

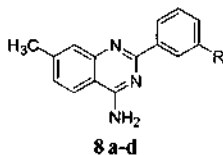
Hợp chất 8d thu được dưới dạng chất rắn màu vàng (85 mg, hiệu suất 83%) từ 112 mg hợp chất 7d. **T_p nc:** 203-205 °C. **R_f** = 0,34 (*n*-hexan/ethyl acetat = 4/1). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,50 (m, 1H, H-8'); 7,96-7,89 (m, 3H, H-5, H-4', H-5'), 7,77 (s, 1H, H-8), 7,61-7,47 (m, 4H, H-6, H-3', H-6', H-7'); 7,30 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 2 Hz, 1H, H-2'); 5,95 (s, 2H, NH₂); 2,54 (s, 3H, CH₃). **¹³C-NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 163,3, 161,1, 150,9, 144,1, 137,4, 134,0, 131,2, 129,5, 128,2, 128,0, 128,0, 128,0, 126,3, 126,2, 125,7, 125,2, 121,3, 110,5, 21,9. **ESI-MS:** *m/z* [M+H]⁺ 286,1.

Hoạt tính kháng tế bào ung thư

Đã thử độc tính tế bào của các chất tổng hợp được trên 4 dòng tế bào ung thư: KB, Hep - G2, LU và MCF-7. Ngoài ra các chất 8 a-d được tính giá trị logP để tìm hiểu đặc tính thân dầu-nước của phân tử. Kết quả hoạt tính gây độc tế bào và giá trị logP của các chất tổng hợp IC₅₀ (μg/ml) được thể hiện ở bảng 1.

● Nghiên cứu - Kỹ thuật

Bảng 1: Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào và giá trị logP của các chất **8 a-d**



Hợp chất	R	Giá trị IC ₅₀ (µg/ml)				LogP
		KB	Hep-G2	LU	MCF-7	
8a	OMe	26,0	> 128	> 128	> 128	3,60
8b	F	57	kt	kt	kt	3,72
8c	CF ₃	15,56	> 128	84,97	> 128	4,48
8d	-CH=CH-CH=CH-(2')	14,12	24,22	51,69	56	4,70
Ellipticin		0,31	0,36	0,43	0,5	

kt: không thử

Bàn luận

Các dẫn chất 2-aryl-4-aminoquinazolin được tổng hợp từ 2-aryl-quinazolin tương ứng qua 3 bước như ở sơ đồ 1, tương tự như nghiên cứu trước đây của chúng tôi [7]. Hợp chất 2-arylquinazolin được phản ứng với phosphoryl oxychlorid để tạo imin clorid với hiệu suất phản ứng từ 40-91%. Tiếp đó hợp chất imin clorid được phản ứng với natri azid trong dung môi DMF để thu được hợp chất quinazolin azid với hiệu suất cao từ 69-88%. Tiếp đó nhóm azid được khử hóa bằng phản ứng với khí hydro, xúc tác Pd/C trong dung môi EtOH để thu được hợp chất 2-aryl-quinazolin-4-amin thu được với hiệu suất cao: 76-97% [8].

Các sản phẩm trung gian **6 a-d**, **7 a-d** và hợp chất quinazolinamin **8 a-d** được kiểm tra độ tinh khiết, cấu trúc của chúng được khẳng định bằng phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân và phổ khối. Các số liệu phổ thu được là phù hợp với cấu trúc hóa học.

Tiếp đó các hợp chất quinazolinamin **8 a-d** được thử hoạt tính gây độc tế bào trên 4 dòng tế bào ung thư biểu mô (KB), tế bào ung thư gan (Hep-G2), tế bào ung thư phổi (LU), tế bào ung thư vú (MCF-7). Kết quả thử độc tính tế bào IC₅₀ được thể hiện ở bảng 1

Số liệu ở bảng 1 cho thấy các chất ức chế các dòng tế bào thử nghiệm ở các mức độ khác nhau, tuy nhiên đều có tính chọn lọc trên dòng tế bào KB với giá trị IC₅₀ trong khoảng 14,12-57 µg/ml.

Chất **8b** mang nhóm thế -F có hoạt tính ức chế tế bào yếu nhất (57 µg/ml-KB), các chất **8a** và **8c** mang nhóm thế OCH₃ và CF₃ có kích thước lớn hơn thể hiện tác dụng ức chế mạnh hơn (26,0 và 15,56 µg/ml-KB), chất **8d** mang nhóm thế

naphthalen-1-yl công kênh nhất, ức chế mạnh nhất (14,12 µg/ml-KB) và tác dụng trên cả 4 dòng tế bào thử nghiệm. Như vậy, có thể thấy yếu tố không gian của nhóm thế ở vị trí 3' trên vòng phenyl có ảnh hưởng nhất định đến hoạt tính gây độc tế bào của các chất tổng hợp được. Trong các nghiên cứu trước đây của chúng tôi, một số hợp chất 2-arylquinazolin-4-amin kháng ung thư được phát triển như là chất đẳng cấu sinh học từ 3-arylisquinolinamin với cơ chế gây độc tế bào là ức chế topoisomerase I [9]. Kết quả thử hoạt tính của các chất **8 a-d** cho thấy có thể vùng trung tâm hoạt động của enzym topoisomerase thích hợp với những nhóm thế công kênh trên nhân quinazolin, từ đó dẫn đến tăng tác dụng ức chế tế bào.

Về đặc tính thân dầu-nước, các chất **8 a-d** đều có giá trị logP < 5, thỏa mãn điều kiện của qui tắc 5 của Lipinsky về yêu cầu của các phân tử được dùng làm thuốc.

Kết luận

Đã tổng hợp được 4 dẫn chất 2-aryl-7-methylquinazolin-4-amin **8 a-d** mang nhóm thế ở vị trí 3' trên vòng phenyl qua 3 bước trung gian từ dẫn chất 2-aryl-4-quinazolin tương ứng **6 a-d**. Các chất tổng hợp được đều chưa thấy công bố trong các tài liệu tham khảo được.

Đã thử hoạt tính gây độc tế bào của các chất tổng hợp được trên 4 dòng tế bào ung thư người là tế bào ung thư biểu mô (KB), tế bào ung thư gan (Hep-G2), tế bào ung thư phổi (LU), tế bào ung thư vú (MCF-7). Kết quả các dẫn chất có hoạt tính ức chế ở mức độ khác nhau trên các dòng tế bào ung thư thử nghiệm nhưng có tính

(Xem tiếp trang 35)