

Tổng hợp và thử hoạt tính gây độc trên dòng tế bào ung thư vú MCF-7 của một số dẫn chất amid của ibuprofen

Nguyễn Thanh Trang*, Phạm Thu Hương, Nguyễn Thị Trâm, Phan Anh Tú, Trần Thị Thúy Nga

Khoa Dược, Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng, 99 Hùng Vương, phường Hải Châu, TP. Đà Nẵng, Việt Nam

Ngày nhận bài 1/8/2025; ngày chuyển phản biện 3/8/2025; ngày nhận phản biện 27/10/2025; ngày chấp nhận đăng 31/10/2025

Tóm tắt:

Ibuprofen là một thuốc chống viêm không steroid đã được ghi nhận có khả năng làm giảm nguy cơ mắc ung thư vú trên lâm sàng. Hướng nghiên cứu tìm kiếm các dẫn chất mới của ibuprofen với hoạt tính chống ung thư thu hút được sự quan tâm của các nhà khoa học, đặc biệt là các dẫn chất amid. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm tổng hợp và khảo sát hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 của các dẫn chất amid ibuprofen. Các hợp chất được tổng hợp bằng phương pháp one-pot từ ibuprofen và các amin thơm với hiệu suất 12,1-40,2%. Khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư sau đó được xác định bằng phương pháp MTT. Đặc tính giống thuốc được đánh giá dựa trên quy tắc 5-Lipinski, trong khi các thông số dược động học - độc tính được dự đoán bằng công cụ ADMETlab 3.0. Kết quả cho thấy, cả năm dẫn chất amid ibuprofen đều có hoạt tính gây độc tế bào ung thư với IC_{50} 13,93-44,17 μ M. Trong đó, dẫn chất T5 (*N*-(3-bromopyridin-4-yl)-2-(4-isobutylphenyl) propanamid) thể hiện hoạt tính tốt nhất. Các hợp chất này cũng có đặc tính dược động học phù hợp, là cơ sở ban đầu để tiếp tục đánh giá độ chọn lọc, cơ chế tác dụng và độ an toàn của các dẫn chất.

Từ khóa: dẫn chất amid của ibuprofen, độc tính tế bào, MCF-7, phản ứng one-pot, ung thư vú.

Chỉ số phân loại: 1.4, 3.1, 3.4

Synthesis and cytotoxic evaluation of ibuprofen amide derivatives on MCF-7 breast cancer cells

Thanh Trang Nguyen*, Thu Huong Pham, Thi Tram Nguyen, Anh Tu Phan, Thi Thuy Nga Tran

Faculty of Pharmacy, Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy, 99 Hung Vuong Street, Hai Chau Ward, Da Nang City, Vietnam

Received 1 August 2025; revised 27 October 2025; accepted 31 October 2025

Abstract:

Ibuprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, has been documented in clinical studies for its potential to reduce breast cancer risk. The research direction exploring novel ibuprofen derivatives with anticancer activity has attracted significant attention from scientists, particularly amide derivatives. This study was conducted to synthesise and evaluate the cytotoxic activity of ibuprofen amide derivatives against MCF-7 breast cancer cells. These compounds were synthesised using a one-pot method from ibuprofen and aromatic amines, achieving yields ranging from 12.1 to 40.2%. The ability to inhibit the growth of cancer cells was then assessed by the MTT assay. Drug-like properties were analysed based on Lipinski's Rule of Five to predict oral availability, while pharmacokinetic and toxicological parameters were predicted using ADMETlab 3.0. The results reveal that all five ibuprofen amides had cytotoxic activity against MCF-7 cells, with IC_{50} values ranging from 13.93 to 44.17 μ M, in which compound T5 (*N*-(3-bromopyridin-4-yl)-2-(4-isobutylphenyl) propanamide) displayed the highest potency. These compounds demonstrated favourable pharmacokinetic properties, providing an initial foundation for further evaluation of the selectivity, mechanism of action, and safety of the derivatives.

Keywords: breast cancer, cytotoxicity, ibuprofen amide derivatives, MCF-7, one-pot synthesis.

Classification numbers: 1.4, 3.1, 3.4

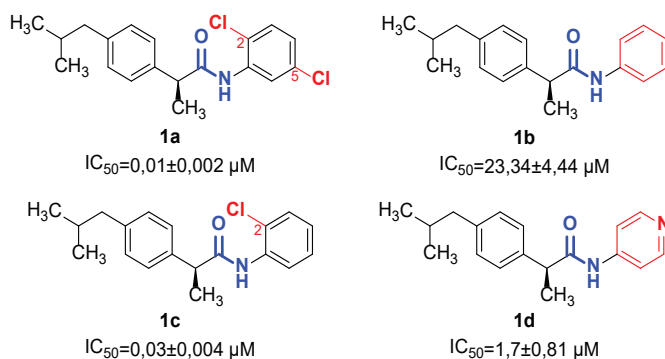
*Tác giả liên hệ: Email: nthanhttrang@dhktyduocdn.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới. Theo Cơ quan Nghiên cứu ung thư quốc tế (2022), ước tính có 20 triệu ca ung thư được báo cáo và gần 9,7 triệu ca tử vong do ung thư trên toàn cầu. Gánh nặng ung thư dự kiến đạt 35 triệu ca vào năm 2050 [1]. Tại Việt Nam, số lượng mắc mới năm 2022 là 180.480 ca và số lượng tử vong do ung thư là 120.184 ca. Trong đó, ung thư vú có tỷ lệ mắc mới cao nhất chiếm 13,6% [2].

Các nghiên cứu đã chỉ ra sự biểu hiện quá mức của COX-2 (cyclooxygenase-2) trong các loại khối u, góp phần thúc đẩy sự di căn và hình thành mạch máu, ức chế sự chết tế bào theo chương trình (apoptosis) và kích hoạt tiền chất gây ung thư. Do đó, thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) với cơ chế ức chế COX giúp ức chế sự tăng sinh tế bào và thể hiện hoạt động chống ung thư [3]. Ibuprofen là một NSAID không chọn lọc, đã được báo cáo với khả năng làm giảm nguy cơ mắc ung thư vú trên lâm sàng [4, 5]. Tuy nhiên, nguy cơ gây loét và xuất huyết tiêu hóa là yếu tố cản trở việc sử dụng lâu dài. Tác dụng phụ này được cho là do phản ứng gây kích ứng tại chỗ của nhóm carboxylic tự do. Amid hóa ibuprofen được chứng minh làm giảm độc tính trên đường tiêu hóa và cải thiện hoạt tính giảm đau, chống viêm [6, 7].

Z. Ashraf và cs (2019) [8] đã tổng hợp và đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 của 10 dẫn chất amid dexibuprofen. Kết quả cho thấy, sự hiện diện của nhóm thế cloro tại vị trí *ortho* trên vòng phenyl có vai trò quan trọng đối với hoạt tính. Cụ thể, dẫn chất **1a** và **1c** (hình 1) thể hiện khả năng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư vượt trội với IC_{50} lần lượt là 0,01 và 0,03 μM , tốt hơn chất đối chiếu doxorubicin ($IC_{50}=0,04\pm0,006 \mu M$). Bên cạnh đó, hợp chất **1d** chứa nhóm 4-pyridinyl cũng có lợi cho hoạt tính hơn khi so sánh với hợp chất **1b** mang vòng phenyl. Với mục đích tìm kiếm các dẫn chất amid ibuprofen tiềm năng, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm đánh giá thêm sự ảnh hưởng của vị trí N trên dị vòng pyridin và nhóm thế



Hình 1. Hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 của một số dẫn chất amid dexibuprofen.

halogen khác (-Br) trên vòng phenyl đối với hoạt tính gây độc tế bào.

Các dẫn chất amid ibuprofen có thể được điều chế bằng quy trình 2 giai đoạn gồm hoạt hóa acid carboxylic bằng thionyl clorid và phản ứng với amin với sự có mặt của xúc tác kiềm [9]. Quy trình này đòi hỏi các bước xử lý riêng cho từng giai đoạn, thời gian phản ứng dài và phải thực hiện ở nhiệt độ sôi của dung môi hoặc nhiệt độ thấp. Để đơn giản hóa quy trình tổng hợp, nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn phương pháp one-pot trong điều chế amid ibuprofen [10]. Các dẫn chất amid tổng hợp sau đó được khảo sát hoạt tính gây độc tế bào bằng phương pháp MTT và được đánh giá tiềm năng làm thuốc bằng công cụ ADMETlab 3.0.

2. Vật liệu và phương pháp nghiên cứu

2.1. Vật liệu

Hoá chất, dung môi hữu cơ dùng trong tổng hợp được mua từ Macklin, Xilong, Guangdong Guanghua Sci-Tech Co Ltd. (Trung Quốc) và ChemSol (Việt Nam) theo tiêu chuẩn tổng hợp và sử dụng trực tiếp. Phản ứng hoá học được tiến hành trong bình cầu và sử dụng bếp khuấy từ gia nhiệt. Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng silica gel GF254, phát hiện vết dưới đèn UV 254 nm và 365 nm. Điểm chảy đo trên máy Stuart SMP10. Phổ 1H NMR và ^{13}C NMR được đo trên máy Bruker (Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam và Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội). Phổ IR đo trên máy IRAffinity-1S Shimadzu và phổ khối MS được đo trên máy Waters UPLC Acquity H class (Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh).

Hoá chất, dung môi dùng trong thử nghiệm sinh học gồm PBS (phosphate buffered saline), (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium (MTT - Ultra Pure, QB494541, BIO BASIC, Toronto, Canada), ellipticine, dimethyl sulfoxide. Thiết bị gồm kính hiển vi ngược (Axiovert 40 CFL), buồng đếm tế bào (Fisher, Hoa Kỳ), máy quang phổ (BioTek, Ý), tủ ẩm CO_2 , tủ lạnh sâu $-80^\circ C$, bình nitơ lỏng, cân phân tích, máy đo pH và các dụng cụ thí nghiệm thông thường. Dòng tế bào ung thư vú người MCF-7 do Trường Đại học Long-Island, Hoa Kỳ và Đại học Quốc lập Dương Minh Giao Thông, Đài Loan (Trung Quốc) cung cấp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp tổng hợp các dẫn chất amid của ibuprofen

Trong bình cầu, 3 mmol ibuprofen và 3 mmol dẫn chất amin được hòa tan trong 10 ml DCM. Tiếp tục thêm

lần lượt 9 mmol TEA và 3 mmol thionyl clorid vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng với tốc độ thấp và được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng. Thời gian phản ứng từ 2 đến 24 giờ, tùy thuộc vào cấu trúc của từng dẫn chất. Hỗn hợp sau phản ứng được lắc phân bố lần lượt với HCl 1% (20 ml x 3 lần), NaOH 1% (20 ml x 3 lần) và NaCl bão hòa (20 ml x 1 lần). Lớp DCM được tách ra, làm khan và cô dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Tinh chế bằng cách kết tinh lại trong hỗn hợp methanol nước (**T1**, **T2** và **T5**) hoặc sắc ký cột với hệ dung môi *n*-hexan:aceton (**T3** và **T4**). Chất tổng hợp sau đó được kiểm tra độ tinh khiết bằng sắc ký lớp mỏng và được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ (¹H NMR, ¹³C NMR, IR và MS).

2.2.2. Phương pháp đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7

Các dẫn chất được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 tại Phòng Công nghệ tế bào và Thử nghiệm sinh học, Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam theo phương pháp MTT của T. Mosmann (1983) [11].

Nguyên tắc thử nghiệm: Mức độ sống sót của tế bào được đánh giá qua khả năng khử MTT (màu vàng) thành phức hợp formazan (màu tím) bởi hoạt động của enzym dehydrogenase trong ty thể. Sản phẩm formazan được hòa tan bằng DMSO và được đo độ hấp thụ quang (OD) ở bước sóng 540 nm. Số lượng tế bào sống tỷ lệ thuận với cường độ màu tím đo được.

Tiến hành thí nghiệm: Mẫu thử được hòa tan trong DMSO để có nồng độ ban đầu là 20 mM, pha loãng mẫu bằng môi trường nuôi cấy tế bào (không có FBS). Trypsin hóa để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm để điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm (3x10⁴ tế bào/ml). Cho 190 μl tế bào (được nuôi trong môi trường có bổ sung 5% FBS) vào đĩa 96 giếng và đưa vào tủ ấm CO₂ cho phát triển ổn định từ 18-20 giờ. Thêm 10 μl mẫu thử đã pha loãng vào các giếng đã chuẩn bị tế bào sao cho nồng độ mẫu thử trong giếng là 150-100-50-10-1 μM. Giếng không có mẫu thử nhưng có tế bào ung thư (190 μl) và DMSO 1% (10 μl) được dùng làm đối chứng âm. Giếng không có tế bào và mẫu thử, chỉ có môi trường nuôi cấy được xem là giếng trắng. Ủ trong tủ ấm ở điều kiện 37°C, 5% CO₂ trong 48 giờ. Sau đó, 10 μl dung dịch MTT (nồng độ cuối cùng trong giếng là 0,5 mg/ml) được thêm vào mỗi giếng. Sau 4 giờ, loại bỏ môi trường, hòa tan tinh thể formazan bằng 50 μl DMSO. Giá trị OD được đo ở bước sóng 540 nm bằng máy quang phổ BioTek Elx800. Phép thử được lặp lại 3 lần. Ellipticine ở các nồng độ 10-2-0,4-0,08 μg/ml được sử dụng làm chất đối chứng.

Phần trăm ức chế sự phát triển của tế bào (%I) được xác định thông qua công thức:

$$I(\%) = \left[1 - \frac{OD_{(mẫu thử)}(mẫu thử) - OD_{(blank)}}{OD_{(DMSO)} - OD_{(blank)}} \right] \times 100$$

Giá trị IC₅₀ được xác định thông qua %I tại 5 nồng độ (mẫu thử) hoặc 4 nồng độ (chất đối chứng) và được xử lý bằng phần mềm máy tính TableCurve 2Dv4.

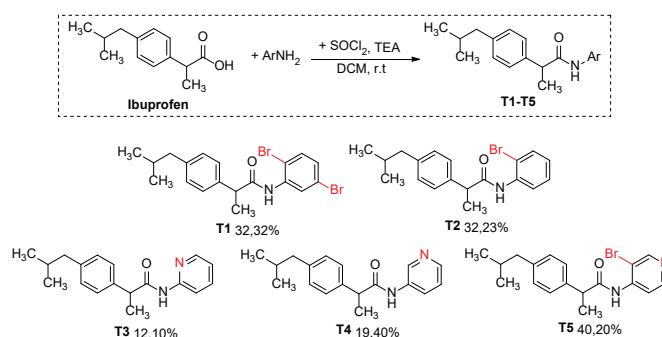
2.2.3. Phương pháp dự đoán các thông số dược động học và độc tính (ADMET)

Các đặc tính dược động học như hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ (ADME) và độc tính (T) của các dẫn chất amid ibuprofen được dự đoán bằng công cụ trực tuyến ADMETlab 3.0 (<https://admetlab3.scbdd.com/>). Các hợp chất được chuyển thành chuỗi SMILES bằng ChemDraw, sau đó dán vào ô tương ứng và nhấn Submit để đánh giá. Kết quả được phân tích dựa trên quy tắc 5-Lipinski và các thông số ADMET chính gồm pKa (acid/base), Caco-2, HIA, P-gp, PPB, LogVDss, CYP2C9, CYP3A4, t_{1/2}, Cl-plasma, Ames, H-HT và ROA. Dữ liệu được trích xuất vào ngày 3/6/2025.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả tổng hợp các dẫn chất amid của ibuprofen

Các dẫn chất amid ibuprofen được tổng hợp bằng phương pháp one-pot với hiệu suất thu được từ 12,1 đến 40,2% (hình 2).



Hình 2. Kết quả tổng hợp các dẫn chất amid ibuprofen.

Chất **T1** (*N*-(2,5-dibromophenyl)-2-(4-isobutylphenyl) propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 2,5-dibromoanilin, hiệu suất 32,32%. Sản phẩm thu được dạng bột màu trắng đến vàng nhạt; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethyl acetat, tan vừa trong methanol, ethanol và rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 88°C. Sắc ký lớp mỏng: R_f=0,2 [*n*-hexan:DCM (3:1)], R_f=0,57 [*n*-hexan:EtOAc

(15:1)], $R_f=0,61$ [*n*-hexan:aceton (10:1)]. FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3304,06 (ν_{N-H}), 2953,02 (ν_{C-H}), 1658,78 ($\nu_{C=O}$), 1456,26 (ν_{C-H} methylene), 1396,47 (ν_{C-H} methyl), 567,07 (ν_{C-Br}). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 8,63 (d, $J=2,4$ Hz, 1H, H-Ar), 7,61 (s, 1H, NH), 7,28-7,26 (m, 3H, H-Ar), 7,19 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, H-Ar), 7,04 (dd, $J_1=8,5$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H, H-Ar), 3,76 (q, $J=7,2$ Hz, 1H, CH), 2,48 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,86 (n, $J=6,8$ Hz, 1H, CH), 1,64 (d, $J=7,2$ Hz, 3H, CH₃), 0,90 (d, $J=6,6$ Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 173,02; 141,69; 137,19; 136,91; 133,08; 130,26 (2C); 127,89 (2C); 127,86; 123,97; 122,11; 111,54; 48,20; 45,14; 30,39; 22,47 (2C); 17,90. HRMS (ESI) [M+H]⁺ dự kiến 440,00422 (đồng vị Br-79, Br-81) và 442,00217 (đồng vị Br-81), thực tế đo 440,00522 và 442,00356.

Chất **T2** (*N*-(2-bromophenyl)-2-(4-isobutylphenyl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 2-bromoanilin, hiệu suất 32,23%. Sản phẩm thu được dạng bột màu trắng đến vàng nhạt; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethyl acetat, tan vừa trong methanol, ethanol và rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 58 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f=0,2$ [*n*-hexan:DCM (5:1)], $R_f=0,56$ [*n*-hexan:aceton (15:1)], $R_f=0,8$ [toluen:aceton (10:1)]. FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3273,20 (ν_{N-H}), 2953,02 (ν_{C-H}), 2868,15 (ν_{C-H}), 1656,85 ($\nu_{C=O}$), 1467,83 (ν_{C-H} methylene), 1435,04 (ν_{C-H} methyl), 1381,03 (ν_{C-H} methyl), 557,43 (ν_{C-Br}). ¹H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 8,37 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, H-Ar), 7,63 (s, 1H, NH), 7,42 (dd, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,4$ Hz, 1H, H-Ar), 7,30 (d, $J=8,2$ Hz, 2H, H-Ar), 7,27 (d, $J=8,8$ Hz, 1H, H-Ar), 7,19 (d, $J=8,2$ Hz, 2H, H-Ar), 6,94-6,87 (m, 1H, H-Ar), 3,77 (q, $J=7,2$ Hz, 1H, CH), 2,49 (d, $J=7,0$ Hz, 2H, CH₂), 1,87 (n, $J=6,7$ Hz, 1H, CH), 1,65 (d, $J=7,3$ Hz, 3H, CH₃), 0,91 (d, $J=6,6$ Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 172,95; 141,52; 137,55; 135,94; 132,24; 130,18 (2C); 128,43; 127,91 (2C); 125,02; 121,45; 113,30; 48,24; 45,17; 30,38; 22,48 (2C); 18,01. HRMS (ESI) [M+H]⁺ dự kiến 360,09575 (đồng vị Br-79) và 362,09370 (đồng vị Br-81), thực tế đo 360,09709 và 362,09533.

Chất **T3** (2-(4-isobutylphenyl)-*N*-(pyridin-2-yl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 2-aminopyridin, hiệu suất 12,10%. Sản phẩm thu được dạng tinh thể hình kim trong suốt; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethanol, ethyl acetat, methanol, rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy

104°C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f=0,18$ [*n*-hexan:EtOAc (7:1)], $R_f=0,45$ [*n*-hexan:aceton (7:1)], $R_f=0,63$ [toluen:aceton (5:1)]. FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3259,70 (ν_{N-H}), 2962,66 (ν_{C-H}), 1664,57 ($\nu_{C=O}$), 1575,84 ($\nu_{C=N}$), 1456,26 (ν_{C-H} methylene), 1357,89 (ν_{C-H} methyl). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 8,23 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, H-Ar), 8,19 (d, $J=3,2$ Hz, 1H, H-Ar), 7,82 (s, 1H, NH), 7,67 (dd, $J_1=7,0$ Hz, $J_2=1,6$ Hz, 1H, H-Ar), 7,24 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-Ar), 7,14 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, H-Ar), 6,99 (dd, $J_1=5,2$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1H, H-Ar), 3,70 (q, $J=1$ Hz, 1H, CH), 2,45 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,86 (n, $J=6,6$ Hz, 1H, CH), 1,58 (d, $J=7,1$ Hz, 3H, CH₃), 0,90 (d, $J=6,7$ Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 173,10; 151,51; 147,85; 141,30; 138,46; 137,75; 130,05 (2C); 127,49 (2C); 119,82; 113,95; 48,09; 45,18; 30,29; 22,55 (2C); 18,57. HRMS (ESI) [M+H]⁺ dự kiến 283,18049, thực tế đo 283,18081.

Chất **T4** (2-(4-isobutylphenyl)-*N*-(pyridin-3-yl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 3-aminopyridin, hiệu suất 19,40%. Sản phẩm thu được dạng tinh thể hình kim trong suốt hoặc màu trắng; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethanol, ethyl acetat, methanol, rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 98 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f=0,10$ [*n*-hexan:EtOAc (4:1)], $R_f=0,41$ [toluen:aceton (5:1)], $R_f=0,56$ [*n*-hexan:aceton (2:1)]. FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3309,85 (ν_{N-H}), 2949,16 (ν_{C-H}), 1662,64 ($\nu_{C=O}$), 1598,99 ($\nu_{C=N}$), 1458,18 (ν_{C-H} methylene), 1421,54 (ν_{C-H} methyl). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 8,39 (d, $J=2,7$ Hz, 1H, H-Ar), 8,27 (d, $J=5,6$ Hz, 1H, H-Ar), 8,11 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, H-Ar), 7,45 (s, 1H, NH), 7,27-7,18 (m, 3H, H-Ar), 7,15 (d, $J=7,9$ Hz, 2H, H-Ar), 3,72 (q, $J=7,1$ Hz, 1H, CH), 2,47 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,86 (n, $J=6,7$ Hz, 1H, CH), 1,58 (d, $J=7,2$ Hz, 3H, CH₃), 0,90 (d, $J=6,6$ Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 173,33; 145,23; 141,45; 141,08; 137,81; 134,96; 130,09 (2C); 127,50 (2C); 127,15; 123,74; 47,75; 45,13; 30,30; 22,50 (2C); 18,63. HRMS (ESI) [M+H]⁺ dự kiến 283,18049, thực tế đo 283,18111.

Chất **T5** (*N*-(3-bromopyridin-4-yl)-2-(4-isobutylphenyl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 4-amino-3-bromopyridin, hiệu suất 40,20%. Sản phẩm thu được dạng tinh thể hình kim trong suốt; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethyl acetat, ethanol, methanol và rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 68 °C. Sắc ký lớp mỏng:

$R_f=0,28$ [toluen:EtOAc (2:1)], $R_f=0,50$ [*n*-hexan:aceton (3:1)], $R_f=0,77$ [*n*-hexan:EtOAc (1:1)]. FT-IR (ATR, ν cm⁻¹): 3365,78 (ν_{N-H}), 2958,80 (ν_{C-H}), 1705,07 ($\nu_{C=O}$), 1575,84 ($\nu_{C=N}$), 1450,47 (ν_{C-H} methylene), 1394,53 (ν_{C-H} methyl), 567,07 (ν_{C-Br}). ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 8,51 (d, $J=7,2$ Hz, 1H, H-Ar), 8,38 (dd, $J_1=5,7$ Hz, $J_2=1,2$ Hz, 2H, H-Ar), 7,79 (s, 1H, NH), 7,27 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, H-Ar), 7,21 (d, $J=8,1$ Hz, 2H, H-Ar), 3,79 (q, $J=7,2$ Hz, 1H, CH), 2,49 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,85 (n, $J=6,8$ Hz, 1H, CH), 1,64 (d, $J=7,2$ Hz, 3H, CH₃), 0,90 (d, $J=6,6$ Hz, 6H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d) δ (ppm): 173,56; 151,62; 149,79; 142,45; 141,96; 136,80; 130,42 (2C); 127,86 (2C); 114,41; 110,50; 48,39; 45,13; 30,39; 22,46 (2C); 17,73. HRMS (ESI) [M+H]⁺ dự kiến 361,09100 (đồng vị Br-79) và 363,08895 (đồng vị Br-81), thực tế đo 361,09108 và 363,08933.

Quy trình 2 giai đoạn thông thường gồm bước hoạt hóa acid carboxylic bằng thionyl clorid trong cloroform, đun hồi lưu 3 giờ và sau đó acyl clorid phản ứng với amin ở nhiệt độ thấp (0°C) [9]. Trong khi đó, quy trình one-pot hoạt hóa acid carboxylic *in situ* bằng thionyl clorid, đồng thời TEA giúp khử proton tạo carboxylat, góp phần thúc đẩy phản ứng diễn ra hiệu quả hơn. Điều này giúp rút ngắn thời gian phản ứng và không cần phải phân lập dẫn chất acyl clorid trung gian. Phản ứng cũng được thực hiện ở điều kiện nhiệt độ phòng, chỉ sử dụng một dung môi duy nhất nên giúp tiết kiệm nguyên liệu và giảm chi phí.

Cấu trúc 5 chất tổng hợp được xác định bằng các phương pháp phổ hóa học gồm ¹H NMR, ¹³C NMR, IR và MS. Kết quả cho thấy dữ liệu phổ thực nghiệm phù hợp với cấu trúc dự kiến. Phổ IR có đỉnh của các nhóm chức đặc trưng như N-H, C=O, C=N, C-Br, C-H thơm, C-H methylene và C-H methyl. Phổ ¹H NMR và ¹³C NMR cho các đỉnh tương ứng với cấu trúc dự kiến và số tích phân phù hợp. Phổ MS cho giá trị *m/z* phù hợp với khối lượng phân tử của hợp chất tổng hợp. **T1**, **T2** và **T5** đều là chất mới và chưa được công bố dữ liệu phổ. Kết quả dữ liệu phổ ¹H NMR của hợp chất **T3** và **T4** phù hợp với cấu trúc và dữ liệu phổ đã công bố [6].

3.2. Kết quả đánh giá hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 của các dẫn chất amid ibuprofen

Phần trăm ức chế sự phát triển của tế bào (%I) ở nồng độ 100 μ M và nồng độ ức chế 50% sự phát triển tế bào (IC₅₀) của chất đối chứng ellipticine và các dẫn chất amid ibuprofen được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Kết quả thử hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 của 5 dẫn chất amid ibuprofen và chất đối chứng ellipticine bằng phương pháp MTT.

Mẫu thử	%I (100 μ M)	IC ₅₀ $\pm$ SD (μ M)
T1	89,82	19,83 $\pm$ 0,41
T2	83,20	44,17 $\pm$ 2,36
T3	96,46	22,14 $\pm$ 0,56
T4	97,55	40,91 $\pm$ 1,05
T5	95,97	13,93 $\pm$ 0,44
Ellipticine		1,54 $\pm$ 0,12

Cả 5 hợp chất tổng hợp đều thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào ung thư vú MCF-7 với IC₅₀ từ 13,93-44,17 μ M, **T5** là dẫn chất có hoạt tính tốt nhất. So với chất đối chứng là ellipticine (IC₅₀=1,54 $\pm$ 0,12 μ M) các dẫn chất tổng hợp đều cho giá trị IC₅₀ cao hơn. Tuy nhiên, với cùng phương pháp thử nghiệm thì dẫn chất **T5** (IC₅₀=13,93 μ M) cho hoạt tính tốt hơn trên dòng tế bào ung thư vú MCF-7 khi so sánh với cisplatin (IC₅₀=19,67 $\pm$ 5,94 μ M) được báo cáo trong nghiên cứu của H. Ciftci và cs (2022) [13]. Như vậy, mặc dù các dẫn chất amid ibuprofen chưa có mức độ ức chế mạnh như ellipticine nhưng vẫn thể hiện được tiềm năng ức chế tế bào MCF-7 ở mức độ nhất định.

T2 với nhóm thế bromo ở vị trí số 2 trên vòng phenyl có giá trị IC₅₀=44,17 μ M. Gắn thêm nhóm thế -Br ở vị trí số 5 trên vòng phenyl làm tăng khả năng ức chế hơn 2 lần (IC₅₀ **T1**=19,83 μ M). Xu hướng này cũng quan sát thấy trong nghiên cứu của Z. Ashraf và cs (2019) [8]. Liên quan đến vai trò của nhóm thế halogen đối với hoạt tính chống ung thư vú, một nghiên cứu khảo sát *in silico* khả năng gắn kết của các dẫn chất halogen với thụ thể Estrogen Alpha (ER α) cũng đã chứng minh liên kết halogen góp phần ổn định phức hợp phối tử-protein và nâng cao ái lực gắn kết [14]. Thay thế vòng benzen bằng dị vòng pyridin làm tăng hoạt tính lên đáng kể, cụ thể **T5** (IC₅₀=13,93 μ M) có khả năng gây độc tế bào ung thư tốt hơn gấp 3 lần **T2** (IC₅₀=44,17 μ M). Kết quả này cũng tương đồng với một nghiên cứu trước đây [8]. Bên cạnh đó, vị trí của N trên dị vòng pyridin cũng ảnh hưởng đến khả năng ức chế sự phát triển tế bào ung thư vú MCF-7. Hợp chất **T3** với N ở vị trí số 2 cho hoạt tính tốt hơn hợp chất với N ở vị trí số 3 (**T4**). Như vậy, sự có mặt của nhóm thế -Br ở vị trí 2, 5 và việc thay thế vòng phenyl bằng pyridinyl giúp cải thiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7.

Bảng 2. Kết quả đánh giá *in silico* quy tắc 5-Lipinski và một số thông số ADMET của các dẫn chất T1-T5 và ibuprofen.

Đặc tính	Thông số	T1	T2	T3	T4	T5	Ibuprofen
Quy tắc 5-Lipinski (số tiêu chí vi phạm)		0	0	0	0	0	0
Tính chất lý hoá	pKa acid	10,24	9,86	9,72	9,44	9,56	4,61
	pKa base	3,10	3,91	5,03	5,33	4,64	3,05
Hấp thu	Caco-2 (log unit)	-4,79	-4,67	-4,54	-4,57	-4,63	-4,30
	HIA	>30%	>30%	>30%	>30%	>30%	>30%
	Ức chế Pgp	+++	-	-	--	---	---
	Cơ chất Pgp	---	---	---	---	---	--
Phân bố	PPB (%)	99,07	98,86	96,97	97,19	98,17	97,58
	LogVDss (L/kg)	0,44	0,30	-0,14	0,09	0,14	-0,80
Chuyển hóa	Ức chế CYP2C9	+++	+++	-	+++	+++	---
	Cơ chất CYP2C9	---	---	+++	---	---	+++
	Ức chế CYP3A4	--	--	---	+++	+++	---
	Cơ chất CYP3A4	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Thải trừ	t _{1/2} (giờ)	0,79	0,71	0,81	0,61	0,83	1,45
	Cl-plasma (ml/phút/kg)	5,22	6,07	4,13	7,60	6,35	1,04
Độc tính	Đột biến Ames	---	--	--	--	--	---
	Độc gan H-HT	+	+	++	++	+	++
	ROA	--	--	--	--	-	-

Các ký hiệu từ rất thấp (---) đến rất cao (+++) biểu thị xác suất dự đoán theo mô hình ADMETlab 3.0, với thang phân loại: (---): 0,00-0,10; (--): 0,10-0,30; (-): 0,30-0,50; (+): 0,50-0,70; (++) : 0,70-0,90; (+++): 0,90-1,00; Độc gan H-HT: nguy cơ gây độc tính trên gan; ROA: độc tính cấp đường uống ở chuột cống.

3.3. Dự đoán *in silico* các thông số dược động học và độc tính của các dẫn chất

Kết quả phân tích các thông số dược động học và độc tính của các dẫn chất amid ibuprofen và ibuprofen được trình bày trong bảng 2.

Cả 5 hợp chất khảo sát đều thỏa mãn các tiêu chí của quy tắc 5-Lipinski. Về tính chất lý hóa, các dẫn chất amid ibuprofen với pKa acid từ 9,44-10,24 cho thấy xu hướng giảm nguy cơ gây loét và kích ứng đường tiêu hóa so với ibuprofen (pKa acid=4,61). Đồng thời, pKa base trong khoảng 3,10-5,33 nên phân tử tồn tại chủ yếu ở dạng không ion hóa tại ruột, giúp cải thiện khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa. **T1-T5** cũng được dự đoán có khả năng thẩm qua màng tế bào ruột Caco-2 tốt (>-5,15) và hấp thu tốt ở ruột (HIA >30%), tương đương ibuprofen. P-glycoprotein (P-gp) là bơm vận chuyển ngược, có chức năng bơm thuốc ra ngoài tế bào. P-gp là một trong những cơ chế chính gây kháng thuốc đa kháng (MDR) trong điều trị ung thư. Ức chế P-gp giúp tăng nồng độ thuốc trong tế bào đích, cải thiện hiệu quả điều trị và giảm kháng thuốc [15]. Cả 5 dẫn chất đều không phải là cơ chất của P-gp nên có khả năng duy trì nồng độ thuốc cao bên trong tế bào ung thư. Đặc biệt, **T1** còn có khả năng ức chế P-gp mạnh nên có thể góp phần làm giảm

tình trạng kháng thuốc của các thuốc ung thư phổi hợp. Đặc tính phân bố được đánh giá qua phần trăm gắn kết protein huyết tương (PPB) và log thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng (LogVDss). Cả 5 dẫn chất khảo sát và ibuprofen đều gắn kết mạnh với protein huyết tương (>95%). Amid hóa giúp cải thiện khả năng phân bố ở mô, cụ thể LogVDss của **T1-T5** trong khoảng -0,14 đến 0,44 và đều lớn hơn LogVDss của ibuprofen. Về chuyển hóa, hệ cytochrom P450 có vai trò quan trọng đối với quá trình chuyển hóa thuốc ở gan. Ibuprofen được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9. Ngoài ra, CYP3A4 cũng tham gia chuyển hóa ibuprofen ở nồng độ cao [16]. Các dẫn chất amid ibuprofen được dự đoán chuyển hóa chủ yếu qua CYP3A4. **T4** và **T5** ức chế cả CYP3A4 và CYP2C9 nên cần lưu ý khi phối hợp với các thuốc cũng chuyển hóa qua hai enzym này. Khả năng thải trừ của các dẫn chất được thể hiện qua thông số thời gian bán thải (t_{1/2}) và độ thanh thải (Cl-plasma). Thời gian bán thải của **T1-T5** dưới 1 giờ, ngắn hơn ibuprofen. Amid hóa ibuprofen dự đoán cũng làm tăng độ thanh thải lên 4-7 lần. Điều này có thể góp phần giảm nguy cơ tích lũy thuốc, hạn chế độc tính toàn thân nên có ý nghĩa khi sử dụng với mục đích điều trị lâu dài. Ngoài ra, theo dự đoán từ mô hình thì **T1-T5** đều không gây đột biến gen và độc tính cấp đường

uống trên chuột-ROA thấp ($LD_{50} > 500$ mg/kg). Nguy cơ độc gan của **T1**, **T2** và **T5** cũng được dự đoán thấp hơn ibuprofen. Như vậy, các dẫn chất amid ibuprofen nhìn chung đều có đặc điểm dược động học tương đối tốt như hấp thu tốt qua ruột, khả năng phân bố vừa phải, thải trừ nhanh cũng như không gây đột biến gen và độc tính cấp đường uống thấp. Tuy nhiên cần lưu ý đến nguy cơ tương tác thuốc và độc gan. Các nghiên cứu sâu hơn *in vitro* và *in vivo* cần được thực hiện để đánh giá toàn diện về hiệu quả và độ an toàn của các dẫn chất này.

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, 5 dẫn chất amid ibuprofen đã được tổng hợp bằng phương pháp one-pot với hiệu suất 12,1-40,2%. Các dẫn chất được kiểm tra độ tinh khiết và xác định cấu trúc bằng các phương pháp phổ. Cả 5 dẫn chất đều thể hiện hoạt tính gây độc tế bào ung thư vú MCF-7 với IC_{50} là 13,93-44,17 μ M. Trong đó, dẫn chất **T5** với nhóm thế -Br ở vị trí *ortho* trên dị vòng pyridin có hoạt tính tốt nhất. Các dẫn chất khảo sát đều thỏa quy tắc 5-Lipinski và được dự đoán có đặc tính dược động học phù hợp, cho thấy tiềm năng phát triển thành thuốc điều trị ung thư vú.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng cấp cho Nguyễn Thanh Trang trong đề tài mã số CS2025-13. Các tác giả xin chân thành cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, et al. (2024), "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**(3), pp.229-263, DOI: 10.3322/caac.21834.
- [2] International Agency for Research on Cancer (2022), *Vietnam Fact Sheet-GLOBOCAN 2022*, pp.1-2, <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheet.pdf>, accessed 18 June 2025.
- [3] A.M. Gouda, E.A. Beshr, F.A. Almalki, et al. (2019), "Arylpropionic acid-derived NSAIDs: New insights on derivatization, anticancer activity and potential mechanism of action", *Bioorganic Chemistry*, **92**, DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103224.
- [4] R.E. Harris, R.T. Chlebowski, R.D. Jackson, et al. (2003), "Breast cancer and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Prospective results from the Women's Health Initiative", *Cancer Research*, **63**(18), pp.6096-6101.

- [5] T.L. Ratliff (2005), "Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade", *The Journal of Urology*, **174**(2), pp.787-788, DOI: 10.1016/S0022-5347(01)68393-9.
- [6] M.T. Cocco, C. Congiu, V. Onnis, et al. (2003), "Synthesis of ibuprofen heterocyclic amides and investigation of their analgesic and toxicological properties", *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**(5), pp.513-518, DOI: 10.1016/s0223-5234(03)00074-6.
- [7] N. Mehta, S. Aggarwal, S. Thareja, et al. (2010), "Synthesis, pharmacological and toxicological evaluation of amide derivatives of ibuprofen", *International Journal of Chemtech Research*, **2**, pp.233-238.
- [8] Z. Ashraf, T. Mahmood, M. Hassan, et al. (2019), "Dexibuprofen amide derivatives as potential anticancer agents: Synthesis, *in silico* docking, bioevaluation, and molecular dynamic simulation", *Drug Design, Development and Therapy*, **13**, pp.1643-1657, DOI: 10.2147/dddt.S178595.
- [9] M.A. Nakeeb, T.N.A. Omar (2019), "Synthesis, characterization and preliminary study of the anti-inflammatory activity of new pyrazoline containing ibuprofen derivatives", *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, **28**(1), pp.131-137, DOI: 10.31351/vol28iss1pp131-137.
- [10] A. Leggio, E. Belsito, G.D. Luca, et al. (2016), "One-pot synthesis of amides from carboxylic acids activated using thionyl chloride", *RSC Advances*, **6**(41), pp.34468-34475, DOI: 10.1039/C5RA24527C.
- [11] T. Mosmann (1983), "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays", *Journal of Immunological Methods*, **65**(1-2), pp.55-63, DOI: 10.1016/0022-1759(83)90303-4.
- [12] S. Patel, N. Gheewala, A. Suthar, et al. (2009), "*In-vitro* cytotoxicity activity of *Solanum nigrum* extract against HeLa cell line and Vero cell line", *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **1**(1), pp.38-46.
- [13] H. Ciftci, B. Sever, N. Bayrak, et al. (2022), "*In vitro* cytotoxicity evaluation of plastoquinone analogues against colorectal and breast cancers along with *in silico* insights", *Pharmaceuticals*, **15**(10), DOI: 10.3390/ph15101266.
- [14] A. Saba, S. Muhammad, R.A. Khera, et al. (2022), "Identification of halogen-based derivatives as potent inhibitors of estrogen receptor alpha of breast cancer: An *in-silico* investigation", *Journal of Computational Biophysics and Chemistry*, **21**(2), pp.181-205, DOI: 10.1142/S2737416522500090.
- [15] C. Karthika, R. Sureshkumar, M. Zehravi, et al. (2022), "Multidrug resistance of cancer cells and the vital role of p-glycoprotein", *Life (Basel)*, **12**(6), DOI: 10.3390/life12060897.
- [16] L.L. Mazaleuskaya, K.N. Theken, L. Gong, et al. (2015), "PharmGKB summary: Ibuprofen pathways", *Pharmacogenetics and Genomics*, **25**(2), pp.96-106, DOI: 10.1097/FPC.0000000000000113.