

DOI: <https://doi.org/10.59294/HIUJS.KHD.2026.005>

## TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ CỦA CÁC DẪN XUẤT 3,4,5-TRIMETHOXYPHENYLACRYLAMID

Nguyễn Đức Tri Thức<sup>1</sup>, Triệu Phương Vy<sup>1</sup>, Trần Thu Phương<sup>1</sup>, Phạm Ngọc Tuấn Anh<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Tôn Đức Thắng, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Khoa Dược, Trường Đại học Văn Lang, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Trong những nghiên cứu trước, các dẫn xuất của piperlongumin và tranilast đã được tổng hợp và thể hiện tiềm năng kháng ung thư đáng chú ý. Nghiên cứu này thực hiện tổng hợp 5 dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid với đặc điểm cấu trúc tương tự piperlongumin và tranilast, nhằm khám phá các chất tiềm năng mới trong điều trị ung thư. **Mục tiêu nghiên cứu:** Tổng hợp và sàng lọc các hợp chất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid có tiềm năng kháng ung thư. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Các dẫn xuất được tổng hợp hóa học qua 2 giai đoạn phản ứng, rồi được nghiên cứu hoạt tính trên các dòng tế bào MCF-7, HepG2 và MDA-MB-231. Nghiên cứu docking phân tử đánh giá tương tác của các dẫn xuất trên thụ thể TGF- $\beta$  type I (PDB: 1VJY), DNA Topoisomerase I (PDB: 1SC7). **Kết quả:** 5 dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid đã được tổng hợp với cấu trúc được xác định bằng phổ MS và NMR. Trong đó, chất 5c thể hiện hoạt tính mạnh nhất trên dòng tế bào MCF-7 ( $IC_{50} = 88.90 \pm 4.06 \mu M$ ), HepG2 ( $IC_{50} = 78.04 \pm 3.88 \mu M$ ), MDA-MB-231 ( $IC_{50} = 95.57 \pm 4.02 \mu M$ ). **Kết quả docking** cho thấy chất 5c có ái lực tốt nhất với TGF- $\beta$  type I (PDB: 1VJY) và DNA Topoisomerase I (PDB: 1SC7). **Kết luận:** Nghiên cứu đã tổng hợp 5 dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid và tìm thấy chất 5c có hoạt tính tiềm năng, và là cơ sở cho các nghiên cứu cải tiến cấu trúc tiếp theo.

**Từ khóa:** 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid, kháng ung thư, TGF- $\beta$ , topoisomerase

## SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY EVALUATION OF 3,4,5-TRIMETHOXYPHENYLACRYLAMIDE DERIVATIVES

Nguyen Duc Tri Thuc, Trieu Phuong Vy, Tran Thu Phuong, Pham Ngoc Tuan Anh

### ABSTRACT

**Introduction:** In previous studies, derivatives of piperlongumine and tranilast were synthesized and demonstrated notable anticancer potential. In this study, five 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamide derivatives, featuring structural characteristics related to piperlongumine and tranilast, were synthesized to explore new potential anticancer agents. **Objective:** To synthesize and identify 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamide compounds with potential anticancer activities. **Materials and Methods:** Five derivatives were chemically synthesized through a two-step process and evaluated for cytotoxic activity against MCF-7, HepG2, and MDA-MB-231 cancer cell lines. Molecular docking studies were performed to assess the interactions of derivatives with transforming growth factor- $\beta$  type I receptor (TGF- $\beta$  type I, PDB ID: 1VJY) and DNA topoisomerase I (PDB ID: 1SC7). **Results:** Five 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamide derivatives were successfully synthesized, and their chemical structures were confirmed by MS and NMR analyses. Among them, compound 5c exhibited the strongest anticancer activity against MCF-7 ( $IC_{50} = 88.90 \pm 4.06 \mu M$ ), HepG2 ( $IC_{50} = 78.04 \pm 3.88 \mu M$ ), and MDA-MB-231 ( $IC_{50} = 95.57 \pm 4.02 \mu M$ ) cell lines. Docking results indicated that compound 5c showed the best binding

\* Tác giả liên hệ: Phạm Ngọc Tuấn Anh, Email: anh.pnt@vlu.edu.vn

(Ngày nhận bài: 12/01/2026; Ngày nhận bản sửa: 12/02/2026; Ngày duyệt đăng: 28/3/2026)

affinity toward both TGF- $\beta$  type I receptor (PDB: 1VJY) and DNA topoisomerase I (PDB: 1SC7).  
 Conclusion: The study synthesized five 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamide derivatives and identified compound 5c as a promising candidate, providing a foundation for further structural optimization studies.

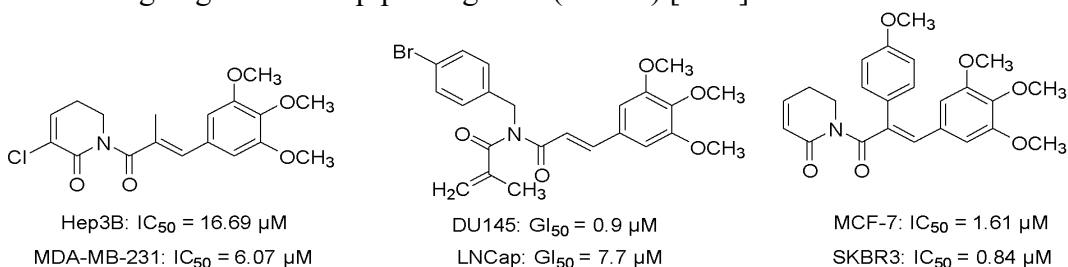
**Keywords:** 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamide, anti-cancer, TGF- $\beta$ , topoisomerase

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hiện vẫn là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu, với số ca mắc mới và tử vong tiếp tục gia tăng trong những năm gần đây [1]. Mặc dù nhiều liệu pháp điều trị đã đạt được tiến bộ đáng kể, tình trạng kháng thuốc và các tác dụng phụ không chọn lọc của hóa trị liệu truyền thống vẫn là những rào cản lớn, đặt ra nhu cầu cấp thiết trong việc phát triển các thuốc điều trị ung thư theo hướng trúng đích và an toàn hơn [2].

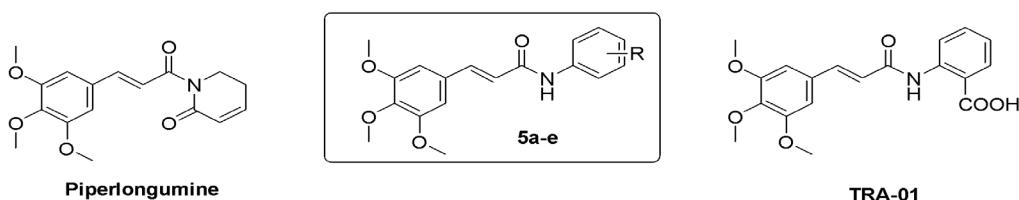
Trong xu hướng này, các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên và các dẫn xuất bán tổng hợp đang được quan tâm như những khung cấu trúc tiềm năng. Piperlongumin là một alkaloid phân lập từ *Piper longum*, chất này đã được chứng minh có khả năng ức chế sự tăng sinh của nhiều dòng tế bào ung thư thông qua tác động lên cân bằng oxy hóa nội bào [3]. Bên cạnh đó, tranilast là một thuốc kháng dị ứng đã được sử dụng trên lâm sàng, cho thấy tiềm năng tái định vị trong điều trị ung thư nhờ khả năng ức chế con đường tín hiệu TGF- $\beta$ , từ đó hạn chế sự tăng sinh của tế bào ung thư [4].

Trong nhiều nghiên cứu trước đây, các dẫn xuất của piperlongumin đã được tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng ung thư. Nhiều nghiên cứu cho thấy việc giữ nguyên khung 3,4,5-trimethoxyphenyl và biến đổi khung 5,6-dihydropyridin-2(1H)-on hoặc thêm các nhóm thế trên cầu nối acryloyl làm tăng hoạt tính kháng ung thư so với piperlongumin (Hình 1) [5 - 7].



**Hình 1.** Các dẫn xuất piperlongumin có hoạt tính kháng ung thư [5 - 7]

Trong nghiên cứu trước đây, nhóm tác giả đã tổng hợp các dẫn xuất của piperlongumin và tranilast, trong đó hợp chất TRA-01 thể hiện hoạt tính ức chế tế bào ung thư MCF-7 và HepG2 tốt hơn so với piperlongumin (Hình 2) [8 - 9]. Tuy nhiên, cấu trúc của TRA-01 có nhóm -COOH dễ bị ion hóa ở pH sinh lý, yếu tố này có thể gây bất lợi về mặt dược động học, đặc biệt là khả năng hấp thu đường uống và tính thấm qua màng sinh học. Xuất phát từ những hạn chế này, nghiên cứu này thiết kế và tổng hợp các dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid (5a-e) không mang nhóm -COOH, qua đó hướng tới việc tìm kiếm các hợp chất mới có tiềm năng ức chế tế bào ung thư.



**Hình 2.** Thiết kế cấu trúc các dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid (5a-e)

## 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Nguyên liệu - thiết bị

Nguyên liệu tổng hợp: 4-aminophenol (98%), p-nitroanilin (99%), 4-fluoroanilin (99%), 2-nitroanilin

(99%), 2-fluoro-5-nitroanilin (98%), Meldrum's acid (98%), 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd (98%), piperidin (99%). Các hóa chất nêu trên có xuất xứ hãng Macklin, Trung Quốc.

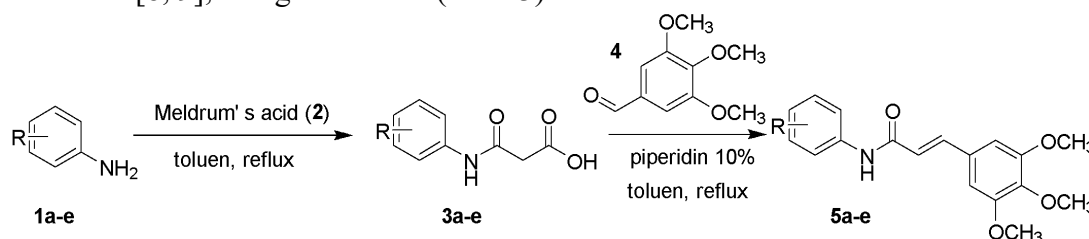
Dung môi: Toluene, dichloromethan (DCM), hexan, ethanol (xuất xứ Trung Quốc).

Các dòng tế bào thử nghiệm *in vitro*: MCF-7 (tế bào ung thư vú, xuất xứ Mỹ), MDA-MB-231 (tế bào ung thư vú thể tam âm, xuất xứ Ý), HepG2 (tế bào ung thư gan, xuất xứ Đài Loan). Thí nghiệm đánh giá hoạt tính kháng ung thư được tiến hành tại Viện Sinh học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Thiết bị: Sắc ký lớp mỏng được thực hiện với bản mỏng silica gel 60 F<sub>254</sub> (Merck) quan sát ở bước sóng 254 nm và 365 nm. Sắc ký cột được thực hiện trên cột thủy tinh, đường kính 2 cm với Silica gel (kích thước 230 - 400 mesh của hãng HIMEDIA). Nhiệt độ nóng chảy được đo bằng máy Stuart SMP10 tại Khoa Dược - Trường Đại học Tôn Đức Thắng. Phổ MS được đo bằng hệ thống X500R QTOF (Sciex) tại Trung tâm nghiên cứu thử nghiệm hoá dược. Phổ <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR được đo bằng máy Bruker Advance III HD tại Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

## 2.2. Phương pháp tổng hợp

Các dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid (5a-e) được tổng hợp bởi quy trình tương tự các nghiên cứu trước [8, 9], bao gồm 2 bước (Hình 3).



**Hình 3.** Quy trình tổng hợp các dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid (5a-e) với: 5a (4-OH), 5b (4-NO<sub>2</sub>), 5c (4-F), 5d (2-NO<sub>2</sub>), 5e (2-F, 5-NO<sub>2</sub>)

Giai đoạn 1: 1 mmol các dẫn xuất anilin (1a-e) và 1.1 mmol Meldrum's acid (2) được hòa tan trong 10 mL toluen. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở khoảng 100 - 110°C. Quá trình phản ứng được theo dõi định kỳ mỗi 30 phút bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) cho đến khi tín hiệu của các chất ban đầu 1a-e không còn xuất hiện và vết Meldrum's acid (2) nhạt đi. Kết tủa tạo thành sau khi kết thúc phản ứng được thu bằng phương pháp lọc chân không qua phễu Büchner, sau đó rửa lần lượt với toluen (5 mL), hexan (5 mL) và dichloromethane (5 mL) nhằm loại bỏ tạp chất. Tủa tiếp tục được sấy khô ở 60°C để thu các sản phẩm 3a-e ở dạng tinh khiết. Do các hợp chất 3a-e có xu hướng hút ẩm, nên cần được bảo quản trong bình hút ẩm hoặc các lọ thủy tinh kín. Các sản phẩm trung gian 3a-e được kiểm tra độ tinh khiết bằng phương pháp đo điểm chảy; xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR.

Giai đoạn 2: 1 mmol các dẫn xuất 3a-e được cho phản ứng với 1.1 mmol 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd (4) trong 10 mL toluen, thêm 1 mL dung dịch piperidin 10% (pha trong toluen) làm xúc tác. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở 100 - 110°C. Tiến trình phản ứng được theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) cho đến khi xuất hiện vết sản phẩm 5a-e đồng thời tín hiệu của aldehyde ban đầu (4) trở nên mờ. Sau khi phản ứng hoàn tất, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ phòng và quan sát sự hình thành kết tủa. Phần chất rắn thu được được lọc chân không qua phễu Büchner, sau đó rửa lần lượt bằng toluen (5 mL) và dichloromethane (5 mL) để thu sản phẩm thô. Sản phẩm này tiếp tục được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng hệ dung môi hexan:DCM (1:1), thu được các dẫn xuất 5a-e ở dạng tinh khiết. Các sản phẩm 5a-e được kiểm tra độ tinh khiết bằng cách đo nhiệt độ nóng chảy; xác định công thức cấu tạo bằng phương pháp phổ MS, <sup>1</sup>H-NMR và <sup>13</sup>C-NMR.

## 2.3. Phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế các dòng tế bào ung thư

*Nguyên tắc:* Phép thử hoạt tính ức chế tế bào ung thư *in vitro* thực hiện theo phương pháp

sulforhodamin B (SRB) dựa trên nguyên tắc định lượng gián tiếp số lượng tế bào sống [10]. Trong môi trường acid, thuốc nhuộm SRB liên kết bền vững với các nhóm amino của protein nội bào trong tế bào sống. Cường độ hấp thụ quang học đo tại bước sóng 540 nm tỉ lệ thuận với lượng SRB gắn kết, qua đó phản ánh mức độ tăng sinh hoặc ức chế sự phát triển của tế bào ung thư sau khi xử lý bằng hợp chất cần nghiên cứu.

**Chuẩn bị mẫu:** Các hợp chất 5a-e được hòa tan hoàn toàn trong dimethyl sulfoxid (DMSO) 100% để thu được các dung dịch gốc có nồng độ 20 mM. Từ các dung dịch gốc, mẫu được pha loãng tuần tự trong môi trường nuôi cấy tế bào không bổ sung FBS (phosphate buffered saline) để chuẩn bị các dung dịch trung gian với nồng độ 2,000, 400, 80 và 16  $\mu$ M. Tế bào được tách bằng trypsin, điều chỉnh mật độ phù hợp. Gieo 190  $\mu$ L huyền phù tế bào trong môi trường có bổ sung 5% FBS vào từng giếng trên đĩa 96 giếng và ủ ổn định trong tủ ấm CO<sub>2</sub> từ 18 - 20 giờ. Sau đó, 10  $\mu$ L dung dịch mẫu được thêm vào mỗi giếng và tiếp tục ủ trong 48 giờ. Kết thúc thời gian ủ, tế bào được cố định bằng TCA lạnh, nhuộm bằng SRB 0.4%, rửa bằng acid acetic 1% và hòa tan SRB bằng Tris base 10 mM.

**Đo kết quả và tính toán:** Dung dịch hòa tan SRB đo OD tại bước sóng 540 nm để tính phần trăm ức chế tăng trưởng và giá trị IC<sub>50</sub> bằng phần mềm TableCurve 2D. Thí nghiệm được lặp lại ba lần, sử dụng ellipticin làm đối chứng dương và DMSO làm đối chứng âm.

## 2.4. Phương pháp docking phân tử

### 2.4.1. Docking phân tử với receptor TGF- $\beta$ type I

Cấu trúc tinh thể của receptor TGF- $\beta$  type I (PDB ID: 1VJY) được tải từ Protein Data Bank (RCSB PDB). Cấu trúc này có độ phân giải 2.0 Å với coligand là Ligand 460 [11]. Ligand 460 được sử dụng làm tham chiếu để xác định vùng docking. Receptor được xử lý bằng AutoDockTools 1.5.7 rồi lưu ở định dạng PDBQT. Cấu trúc 3D các chất 5a-e được vẽ bằng website *chemicalize.com*, tối ưu năng lượng, chuẩn hóa trạng thái proton hóa ở pH sinh lý và gán điện tích, rồi chuyển sang định dạng PDBQT bằng phần mềm AutodockTools 1.5.7. Quá trình docking phân tử được thực hiện bằng phần mềm AutoDock vina. Gridbox được thiết lập bao phủ hoàn toàn hốc gắn của receptor dựa trên vị trí co-ligand, với tâm hộp lưới tại tọa độ x = 12.299, y = 67.923, z = 3.864 và kích thước hộp lưới 64  $\times$  52  $\times$  46 Å. Kết quả docking được phân tích và trực quan hóa 2D/3D bằng phần mềm Discovery Studio 2024.

### 2.4.2. Docking phân tử với receptor DNA Topoisomerase I

Cấu trúc tinh thể của DNA Topoisomerase I ở người (PDB ID: 1SC7) được tải từ Protein Data Bank (RCSB PDB). Cấu trúc này có độ phân giải 3.0 Å với coligand là dẫn xuất indenoisoquinoline, ký hiệu M38 [12]. Ligand này được sử dụng làm tham chiếu để xác định vùng docking. Receptor được xử lý bằng AutoDockTools 1.5.7 rồi lưu ở định dạng PDBQT. Cấu trúc 3D các chất 5a-e được vẽ bằng website *chemicalize.com*, tối ưu năng lượng, chuẩn hóa trạng thái proton hóa ở pH sinh lý và gán điện tích, rồi chuyển sang định dạng PDBQT bằng phần mềm AutodockTools 1.5.7. Quá trình docking phân tử được thực hiện bằng phần mềm AutoDock vina. Gridbox được thiết lập bao phủ hoàn toàn hốc gắn của receptor dựa trên vị trí co-ligand, với tâm hộp lưới tại tọa độ x = 99.023, y = 0.585, z = 11.812 và kích thước hộp lưới 26  $\times$  14  $\times$  26 Å. Kết quả docking được phân tích và trực quan hóa 2D/3D bằng phần mềm Discovery Studio 2024.

## 3. KẾT QUẢ

### 3.1. Kết quả tổng hợp hóa học

#### 3.1.1. Kết quả tổng hợp các dẫn xuất 3a-e

**Bảng 1.** Kết quả tổng hợp và xác định cấu trúc các dẫn xuất 3a-e

Hợp chất	Tính chất	Phổ <sup>1</sup> H-NMR*	Phổ <sup>13</sup> C-NMR**
3a	- Danh pháp: Acid 3-((4-hydroxyphenyl) amino)-3-oxopropanoic	3.29 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 6.70 (m, 2H, Ar-H), 7.35	56.0, 105.8, 118.5, 129.8,

	- Hiệu suất tổng hợp 74.41%. - Tính chất: Dạng bột màu nâu nhạt, tan tốt trong ethanol, môi trường nước có pH > 7; tan kém trong DCM, hexan, ethyl acetat. - Điểm chảy: 148.4 - 149.6°C	(m, 2H, Ar-H), 7.35 (m, 2H, Ar-H), 9.44 (s, 1H, OH), 9.86 (s, 1H, NH)	144.2, 153.1, 167.7
3b	- Danh pháp: Acid 3-((4-nitrophenyl)amino)-3-oxopropanoic - Hiệu suất tổng hợp 62.29%. - Tính chất: Dạng bột màu cam, tan tốt trong ethanol, môi trường nước có pH > 7; tan kém trong DCM, hexan, ethyl acetat. - Điểm chảy: 176.6 - 177.0°C	3.45 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.84 - 7.83 (m, 2H, Ar-H), 8.24 - 8.23 (m, 2H, Ar-H), 10.74 (s, 1H, NH).	44.2, 118.6, 118.8, 125.0, 142.4, 145.0, 165.6, 168.9.
3c	- Danh pháp: Acid 3-((4-fluorophenyl)amino)-3-oxopropanoic - Hiệu suất tổng hợp 58.45%. - Tính chất: Dạng bột màu trắng ngà, tan trong ethanol, môi trường nước có pH > 7; tan kém trong DCM, ethyl acetat; không tan trong hexan. - Điểm chảy: 190.0 - 191.3°C	3.39 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.64 - 7.62 (m, 2H, Ar-H), 10.19 (s, 1H, NH).	44.0, 115.4 (d, J = 22.5 Hz), 121.0 (d, J = 7.5 Hz), 135.4 (d, J = 1.25 Hz), 158.2 (d, J = 238.75 Hz, C-F), 164.6, 169.4.
3d	- Danh pháp: Acid 3-((2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropanoic - Hiệu suất tổng hợp 57.13%. - Tính chất: Dạng tinh thể màu vàng nhạt, tan tốt trong ethanol, môi trường nước có pH > 7; không tan trong DCM, ethyl acetat và hexan. - Điểm chảy: 178.0 - 179.1°C	3.44 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.39 - 7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.73-7.70 (m, 1H, Ar-H), 7.81-7.79 (m, 1H, Ar-H), 7.99 - 7.98 (m, 1H, Ar-H), 10.56 (s, 1H, NH).	43.2, 125.0, 125.1, 125.2, 131.1, 134.1, 141.7, 164.9, 168.8.
3e	- Danh pháp: Acid 3-((2-fluoro-5-nitrophenyl) amino)-3-oxopropanoic - Hiệu suất tổng hợp 66.93%. - Dạng bột màu nâu, tan tốt trong ethanol, môi trường nước có pH > 7; tan kém trong DCM, ethyl acetat và không tan trong hexan. - Điểm chảy: 163.7 - 164.6°C	3.53 (s, 2H, CH <sub>2</sub> ), 7.60 - 7.57 (m, 1H, Ar-H), 8.06-8.04 (m, 1H, Ar-H), 9.05 - 9.03 (m, 1H, Ar-H), 10.48 (s, 1H, NH).	43.5, 116.6 (d, J = 22.5 Hz), 117.4, 120.3 (d, J = 10 Hz), 127.2 (d, J = 12.5 Hz), 143.8, 157.0 (d, J = 253.75 Hz, C-F), 166.0, 169.1

\*Tần số máy: 600 MHz, dung môi: DMSO-d<sub>6</sub>, đơn vị δ: ppm

\*\*Tần số máy: 125 MHz, dung môi: DMSO-d<sub>6</sub>, đơn vị δ: ppm

### 3.1.2. Tổng hợp các dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid (5a-e)

**Bảng 2.** Kết quả tổng hợp và xác định cấu trúc các dẫn xuất 5a-e

Hợp chất	Tính chất	Phổ MS (ESI)	Phổ <sup>1</sup> H-NMR*	Phổ <sup>13</sup> C-NMR**
5a	- Danh pháp: N-(4-hydroxy phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy phenyl) acrylamid - Hiệu suất tổng hợp: 35.26%. - Dạng tinh thể màu trắng, tan tốt trong ethanol; tan kém	m/z tính toán [M+H] <sup>+</sup> (C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>5</sub> ) <sup>+</sup> = 330.1341; tìm thấy 330.1350	3.70 (s, 3H, 4-OCH <sub>3</sub> ), 3.83 (s, 6H, 3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6.74 - 6.72 (m, 3H, Ar-H và -CH=), 6.94 (s, 2H, Ar-H), 7.50 - 7.47 (m, 3H, Ar-H và -CH=),	55.89, 60.1, 115.2, 120.8, 121.8, 130.5, 131.1, 138.8, 139.5, 153.1, 153.4, 163.0

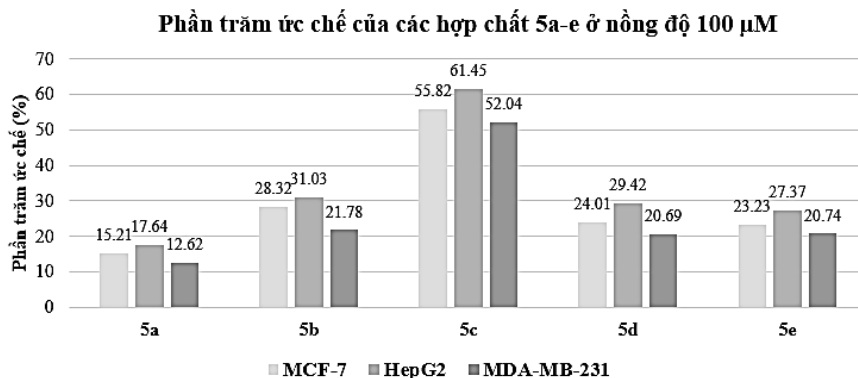
Hợp chất	Tính chất	Phổ MS (ESI)	Phổ <sup>1</sup> H-NMR*	Phổ <sup>13</sup> C-NMR**
	trong DCM, ethyl acetat và không tan trong hexan. - Điểm chảy: 184.6 - 185.5°C		9.20 (s, 1H, OH), 9.91 (s, 1H, NH)	
<b>5b</b>	- Danh pháp: N-(4-nitro phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy phenyl)acrylamid - Hiệu suất tổng hợp: 49.66%. - Tính dạng tinh thể vàng, tan tốt trong ethanol, tan kém trong DCM, không tan trong hexan. - Điểm chảy: 184.6 - 185.5°C	<i>m/z</i> tính toán [M+H] <sup>+</sup> (C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sup>+</sup> = 359.1243; tìm thấy 359.1239	3.72 (s, 3H, 4-OCH <sub>3</sub> ), 3.85 (s, 6H, 3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6.79 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, -CH=), 7.00 (s, 2H, Ar-H), 7.63 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, -CH=), 7.95 - 7.94 (m, 2H, Ar-H), 8.26 - 8.24 (m, 2H, Ar-H), 10.77 (s, 1H, NH)	55.9, 60.1, 105.4, 118.5, 118.9, 120.6, 124.9, 125.0, 129.9, 139.3, 141.9, 142.2, 145.5, 153.1, 164.3
<b>5c</b>	- Danh pháp: N-(4-fluoro phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy phenyl)acrylamid - Hiệu suất tổng hợp: 27.31%. - Tính chất: Dạng chất rắn màu trắng, tan tốt trong ethanol, DCM, cloroform, kém tan trong hexan, không tan trong nước. - Điểm chảy: 181.6 - 186.8°C	<i>m/z</i> tính toán [M+H] <sup>+</sup> (C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> FNO <sub>4</sub> ) <sup>+</sup> = 332.1298; tìm thấy 332.1281	3.71 (s, 3H, 4-OCH <sub>3</sub> ), 3.85 (s, 6H, 3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6.75 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, -CH=), 6.97 (s, 2H, Ar-H), 7.19 - 7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, -CH=), 7.75 - 7.72 (m, 2H, Ar-H), 10.23 (s, 1H, NH)	55.9, 60.1, 105.2, 115.3 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz), 120.8 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz), 121.3, 130.2, 135.8, 139.0, 140.4, 153.1, 158.0 (d, <i>J</i> = 238.75 Hz, C-F), 163.5
<b>5d</b>	- Danh pháp: N-(2-nitro phenyl)-3-(3,4,5-trimethoxy phenyl)acrylamid - Hiệu suất tổng hợp 51.89%. - Dạng chất rắn màu trắng, tan tốt trong ethanol, DCM, cloroform, kém tan trong hexan, không tan trong nước. - Điểm chảy: 181.6 - 186.8°C	<i>m/z</i> tính toán [M+H] <sup>+</sup> (C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sup>+</sup> = 359.1243; tìm thấy 359.1251	3.71 (s, 3H, 4-OCH <sub>3</sub> ), 3.85 (s, 6H, 3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6.89 - 6.86 (dd, <i>J</i> = 15.6 Hz, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H, -CH=), 7.02 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.39 - 7.36 (m, 1H, Ar-H), 7.58-7.55 (dd, <i>J</i> = 15.6 Hz, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, -CH=), 7.75 - 7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H, Ar-H), 10.46 (s, 1H, NH)	56.0, 60.1, 105.5, 120.4, 124.9, 125.0, 130.0, 131.6, 134.1, 139.3, 141.9, 153.1, 163.9
<b>5e</b>	- Danh pháp: N-(2-fluoro-5-nitrophenyl) -3-(3,4,5-trimethoxy phenyl) acrylamid - Hiệu suất tổng hợp 14.37%. - Tính chất: Dạng chất rắn màu đen, tan tốt trong ethanol, tan ít trong DCM, không tan trong hexan và nước. - Điểm chảy: 159.2 - 186.8°C	<i>m/z</i> tính toán [M+H] <sup>+</sup> (C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> ) <sup>+</sup> = 377.1149; tìm thấy 377.1144	3.73 (s, 3H, 4-OCH <sub>3</sub> ), 3.86 (s, 6H, 3,5-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), 6.97 (s, 2H, Ar-H), 7.08 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, -CH=), 7.58 - 7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.60 (d, <i>J</i> = 15.6 Hz, 1H, -CH=), 8.03 - 8.00 (m, 1H, Ar-H), 9.25 - 9.23 (m, 1H, Ar-H), 10.27 (s, 1H, NH)	55.9, 60.1, 105.4, 116.4 (d, <i>J</i> = 22.5 Hz), 117.3, 119.9 (d, <i>J</i> = 10 Hz), 120.4, 130.0, 139.3, 141.9, 143.7, 153.1, 155.9 (d, <i>J</i> = 253.75, C-F), 164.6

\*Tần số máy: 600 MHz, dung môi: DMSO-d<sub>6</sub>, đơn vị δ: ppm

\*\*Tần số máy: 125 MHz, dung môi: DMSO-d<sub>6</sub>, đơn vị δ: ppm

### 3.2. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng ung thư

Kết quả đánh giá hoạt tính ức chế trên 3 dòng tế bào ung thư của các dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid (5a-e) được thể hiện trong Hình 4, Bảng 3. Dẫn xuất 5c thể hiện hoạt tính ức chế sự phát triển cả 3 dòng tế bào thử nghiệm với  $IC_{50} = 78.04 - 95.57 \mu M$ . Trong khi đó, 4 chất còn lại không thể hiện rõ hoạt tính ức chế với  $IC_{50} > 100 \mu M$ .



**Hình 4.** So sánh tỉ lệ ức chế các dòng tế bào ung thư của các hợp chất 5a-e ở nồng độ 100  $\mu M$

**Bảng 3.** Hoạt tính kháng ung thư của các dẫn xuất 5a-e

Hợp chất	$IC_{50} \pm SD (\mu M)$		
	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231
5a	> 100	> 100	> 100
5b	> 100	> 100	> 100
5c	$88.90 \pm 4.06$	$78.04 \pm 3.88$	$95.57 \pm 4.02$
5d	> 100	> 100	> 100
5e	> 100	> 100	> 100
Ellipticin	$0.35 \pm 0.03$	$0.33 \pm 0.02$	$0.40 \pm 0.03$

### 3.3. Kết quả docking phân tử

**Docking phân tử với receptor TGF- $\beta$  type I (1VJY):** Ligand 460 được redocking với receptor 1VJY. RMSD là 0.112 Å (< 2 Å), đạt yêu cầu về độ tin cậy. Sau đó, các ligand 5a-e được docking và cho kết quả trong Bảng 2. Đáng chú ý kết quả docking chất 5c cho kết quả tốt nhất với điểm số docking là -9.1 Kcal/mol và tương tác với nhiều residue quan trọng của receptor như Asp-351, His-283, Val-219, Lys-232, Leu-278.

**Docking phân tử với receptor DNA Topoisomerase I (1SC7):** Ligand M38 được redocking vào receptor 1SC7. RMSD là 0.902 Å (< 2 Å) đạt yêu cầu về độ tin cậy. Tiếp theo, các ligand 5a-e được docking vào receptor và cho kết quả trong Bảng 4. Đáng chú ý kết quả docking chất 5c cho kết quả tốt nhất với điểm số docking là -8.2 Kcal/mol và tương tác với nhiều residue quan trọng của receptor như Asn-722, Ala-351.

**Bảng 4.** Kết quả docking các hợp chất 5a-e vào receptor TGF- $\beta$  type I (1VJY) và DNA Topoisomerase I (1SC7)

Hợp chất	1VJY		1SC7	
	Docking score (Kcal/mol)	Amino acid tương tác	Docking score (Kcal/mol)	Amino acid tương tác
5a	-8.20	Liên kết hydrogen (Lys-213, Ser-280, Ser-287), tương tác kỵ nước (Val-219, Ala-230, Leu-260, Lys-232)	-7.10	Liên kết hydrogen (Arg-349, Thr-747), tương tác bất lợi giữa 2 nhóm cho điện tử (Ser-432), tương tác kỵ nước (Ala-351, Pro-431, Leu-721, Lys-751)

Hợp chất	1VJY		1SC7	
	Docking score (Kcal/mol)	Amino acid tương tác	Docking score (Kcal/mol)	Amino acid tương tác
5b	- 8.70	Liên kết hydrogen (Asp-351); tương tác bất lợi giữa 2 nhóm cho điện tử (Lys-232); tương tác hydrogen-carbon (Asp-281, His283, Glu-284, Asp-290); tương tác kỵ nước ( $\pi$ - $\sigma$ , alkyl, $\pi$ -alkyl) (Ile-211, Val-219, Ala-230, Leu-260, Tyr-282, Leu-340, Ala-350)	-7.00	Liên kết hydrogen (Arg-349, Thr-747), tương tác bất lợi giữa 2 nhóm cho điện tử (Ser-432), tương tác kỵ nước (Ala-351, Pro-431, Leu-721, Lys-751)
5c	-9.10	Liên kết hydrogen (Asp-351); tương tác hydrogen-carbon (Asp-281, His-283); tương tác kỵ nước ( $\pi$ - $\sigma$ , alkyl, $\pi$ -alkyl) (Val-219, Leu-260, Ile-211, Ala-230, Lys-232, Tyr-282, Leu-340); tương tác halogen (fluoro) (Leu-278, Val-279)	-8.20	Liên kết hydrogen (Asn-722), tương tác hydrogen-carbon (Asn-430, Thr-747), tương tác halogen (Lys-436), tương tác kỵ nước (Ala-351, Pro-431, Leu-721, Lys-751)
5d	-8.70	Liên kết hydrogen (Asp-351); tương tác hydrogen-carbon (Ser-280); tương tác kỵ nước ( $\pi$ - $\sigma$ , alkyl, $\pi$ -alkyl) (Ile-211, Val-219, Ala-230, Lys-232, Leu-340)	-7.20	Liên kết hydrogen (Ser-432, Asn-722, Thr-747), tương tác kỵ nước (Pro-431, Leu-721).
5e	-8.80	Liên kết hydrogen (Tyr-249, Ser-280, Asp-351); tương tác bất lợi giữa 2 nhóm cho điện tử (Lys-232); tương tác hydrogen-carbon (Asp-281, His-283, Asp-290); tương tác kỵ nước (alkyl, $\pi$ -alkyl) (Ile-211, Val-219, Ala-230, Leu-260, Tyr-282, Leu-340, Ala-350); tương tác halogen (fluoro) (Lys-232)	-7.50	Hydrogen Bond (Asn-722, Lys-751), tương tác hydrogen-carbon (Asn-430), tương tác kỵ nước (Pro-431, Lys-436)

#### 4. BÀN LUẬN

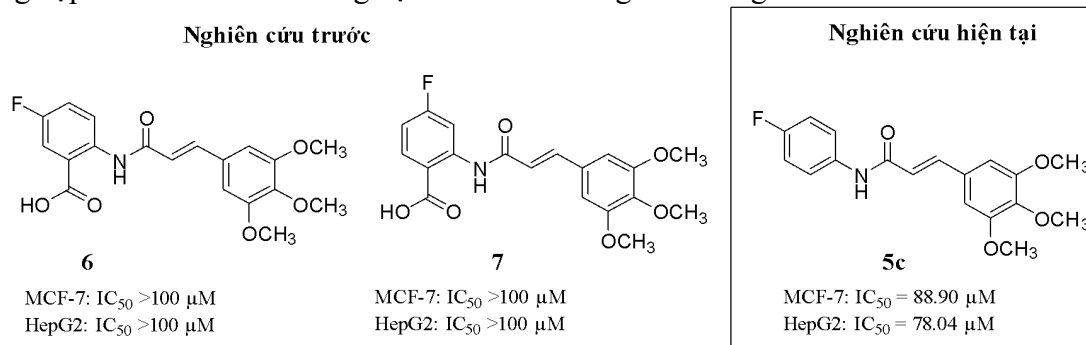
Trong nghiên cứu này, các dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid (5a-e) được thiết kế theo hướng giữ lại khung 3,4,5-trimethoxyphenyl đặc trưng của piperlongumin, đồng thời loại bỏ nhóm -COOH có mặt trong một số dẫn xuất trong nghiên cứu trước đây nhằm hạn chế mức độ ion hóa ở pH sinh lý và cải thiện khả năng thấm qua màng tế bào. Hướng đi này nhằm tối ưu hóa hoạt tính gây độc tế bào ung thư.

Về mặt tổng hợp, bước đầu tiên của quy trình diễn ra theo cơ chế thế acyl hóa ái nhân đặc trưng của Meldrum's acid. Thời gian phản ứng của dẫn xuất amin thơm (như 1b, 1c, 1d, 1e) kéo dài trong khoảng 4 - 8 giờ. Chất 4-aminophenol (1a) có phản ứng xảy ra nhanh hơn đáng kể và hoàn tất sau 30 phút. Sự khác biệt về thời gian phản ứng giữa các dẫn xuất mang nhóm thế khác nhau có thể được giải thích bởi ảnh hưởng đến mật độ điện tử và tính ái nhân của nguyên tử nitơ. Các nhóm hút điện tử mạnh như nitro hoặc fluoro (1b, 1c, 1d, 1e) làm giảm mật độ electron trên vòng thơm và nguyên tử nitơ, từ đó làm giảm tốc độ phản ứng. Ngược lại, nhóm hydroxyl ở vị trí *para* (1a) có hiệu ứng đẩy điện tử cộng hưởng, góp phần tăng tính ái nhân và rút ngắn đáng kể thời gian phản ứng.

Ở giai đoạn thứ hai, các chất trung gian 3a-e tiếp tục tham gia phản ứng ngưng tụ với 3,4,5-trimethoxybenzaldehyd trong dung môi toluen, sử dụng piperidin làm xúc tác, nhiệt độ trong khoảng 100 - 110°C trong 4 - 6 giờ. Các hợp chất cuối 5a-e thu được với độ tinh khiết cao, dễ được tinh chế bằng phương pháp kết tinh lại hoặc phương pháp sắc ký cột. Kết quả phân tích phổ NMR của các sản phẩm 5a-e cho các tín hiệu phù hợp với công thức cấu tạo dự đoán. Điển hình, phổ <sup>1</sup>H-NMR của hợp

chất 5a cho thấy tín hiệu của proton amid, proton hydroxyl, các proton thơm và olefin liên hợp, cùng với các tín hiệu đặc trưng của nhóm methoxy với tỉ lệ tích phân phù hợp với số lượng proton tương ứng. Kết quả này phản ánh phản ứng ngưng tụ Knoevenagel-Doebner diễn ra thành công.

Kết quả đánh giá hoạt tính *in vitro* cho thấy trong loạt năm hợp chất khảo sát, dẫn xuất 5c mang nhóm *p*-fluoro thể hiện hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào nổi bật hơn so với các dẫn xuất còn lại trên ba dòng tế bào ung thư MCF-7, MDA-MB-231 và HepG2. Tuy nhiên, giá trị  $IC_{50}$  của 5c vẫn nằm trong khoảng trung bình (78 - 95  $\mu$ M), cho thấy phân tử này có thể được xem là hợp chất định hướng (lead) sơ bộ thay vì ứng viên thuốc. Sự khác biệt về hoạt tính giữa 5c và các dẫn xuất còn lại gợi ý rằng bản chất nhóm thế trên vòng anilin có ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính kháng ung thư. Mặt khác, khi so sánh hoạt tính của hợp chất 5c với các hợp chất trong nghiên cứu trước trên 2 dòng tế bào MCF-7 và HepG2 cho thấy hoạt tính ức chế của 5c rõ ràng hơn 2 hợp chất 6 và 7 (Hình 5) [9]. Kết quả này có thể cho thấy việc loại bỏ nhóm chức -COOH ở vị trí *ortho* có thể góp phần cải thiện hoạt tính gây độc tế bào trong phạm vi cấu trúc khảo sát. Tuy nhiên, luận điểm này cần được làm rõ trong những nghiên cứu tiếp theo bằng cách mở rộng tổng hợp các dẫn xuất và thử nghiệm trên nhiều dòng tế bào ung thư khác.

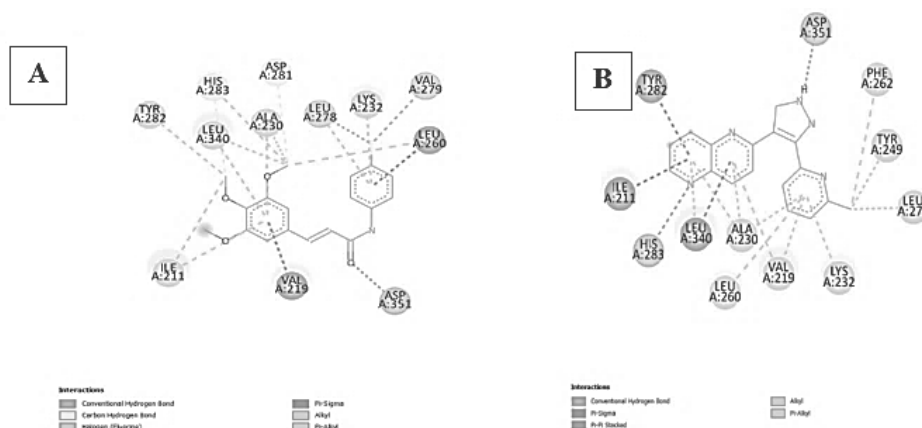


**Hình 5.** So sánh hoạt tính kháng ung thư giữa hợp chất 5c với 2 hợp chất trong công bố trước [9]

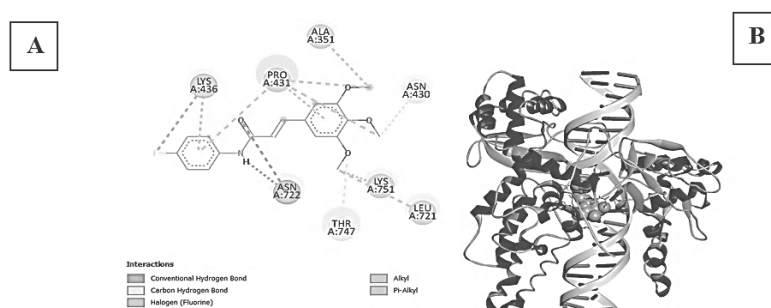
Kết quả docking phân tử cho thấy tất cả các hợp chất 5a-e đều có khả năng gắn kết trong hốc hoạt tính của receptor TGF- $\beta$  type I và DNA Topoisomerase I. Trong cả hai mô hình, 5c cho điểm số docking thuận lợi nhất và hình thành các tương tác hydrogen, kỵ nước và tương tác halogen với một số amino acid quan trọng [13 - 14] (Bảng 5, Hình 6, Hình 7). Đặc biệt, sự hiện diện của nhóm *p*-fluoro trong cấu trúc 5c cho phép hình thành tương tác halogen tiềm năng, có thể góp phần ổn định phức hợp ligand-protein. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng chênh lệch điểm số docking giữa các hợp chất không quá lớn và docking chỉ phản ánh ái lực gắn kết dự đoán trong điều kiện tĩnh. Do đó, các kết quả này chỉ mang tính chất hỗ trợ giả thuyết cơ chế và chưa đủ để khẳng định đích tác động thực sự của các hợp chất. Việc xác nhận vai trò của TGF- $\beta$  type I hoặc DNA Topoisomerase I sẽ được thực hiện trong các nghiên cứu tiếp theo trên nhiều cấu trúc hơn bằng các thí nghiệm sinh học khác như đánh giá hoạt tính ức chế enzym DNA Topoisomerase I hoặc nghiên cứu tín hiệu nội bào TGF- $\beta$  type I.

**Bảng 5.** So sánh kết quả hoạt tính *in vitro* và kết quả docking phân tử

Hợp chất	Hoạt tính <i>in vitro</i> - $IC_{50}$ ( $\mu$ M)			Điểm số docking (Kcal/mol)	
	MCF-7	HepG2	MDA-MB-231	TGF- $\beta$	DNA Topoisomerase I
<b>5a</b>	>100	>100	>100	-8.20	-7.10
<b>5b</b>	>100	>100	>100	- 8.70	-7.00
<b>5c</b>	88.90 $\pm$ 4.06	78.04 $\pm$ 3.88	95.57 $\pm$ 4.02	-9.10	-8.20
<b>5d</b>	>100	>100	>100	-8.70	-7.20
<b>5e</b>	>100	>100	>100	-8.80	-7.50



**Hình 6.** Mô phỏng tương tác 5c với receptor TGF- $\beta$  (A) và tương tác Ligand 460 với receptor TGF- $\beta$  (B) cho thấy nhiều amino acid tương đồng với nhau như Asp-351, Ile-211, Ala-230, Leu-260, Val-219, Leu-278, Leu-340



**Hình 7.** Mô phỏng tương tác giữa 5c và receptor DNA Topoisomerase I (PDB: 1SC7) 2 chiều (A) và 3 chiều (B)

Nhìn chung, các kết quả trong nghiên cứu này cho thấy việc điều chỉnh nhóm thế trên vòng anilin của khung 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid có ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính gây độc với 3 dòng tế bào ung thư khảo sát. Mặc dù hoạt tính *in vitro* còn ở mức trung bình, các kết quả thu được bao gồm sự xuất hiện nhóm fluoro ở vị trí *para* và loại bỏ nhóm carboxyl ở vị trí *ortho* góp phần định hướng khung cấu trúc trong những nghiên cứu tiếp theo nhằm tối ưu hoạt tính kháng ung thư.

## 5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã tổng hợp thành công năm dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid (5a-e) thông qua quy trình hai bước và xác định cấu trúc bằng phổ MS,  $^1\text{H-NMR}$  và  $^{13}\text{C-NMR}$ . Kết quả đánh giá *in vitro* cho thấy trong các hợp chất khảo sát, dẫn xuất 5c mang nhóm thế fluoro ở vị trí *para* thể hiện hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào rõ rệt hơn so với các dẫn xuất còn lại trên cả ba dòng tế bào MCF-7, MDA-MB-231 và HepG2. Phân tích docking phân tử gợi ý khả năng tương tác thuận lợi của 5c với receptor TGF- $\beta$  type I và DNA Topoisomerase I thông qua các liên kết hydrogen, tương tác kỵ nước và tương tác halogen. Tuy nhiên, các kết quả docking chỉ mang tính chất dự đoán *in silico* và cần được kiểm chứng bằng các nghiên cứu sinh hóa chuyên sâu hơn. Các kết quả trong nghiên cứu này đóng vai trò cơ sở góp phần định hướng tối ưu hóa cấu trúc các dẫn xuất 3,4,5-trimethoxyphenylacrylamid nhằm phát triển các tác nhân kháng ung thư tiềm năng trong những giai đoạn nghiên cứu tiếp theo.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] A. M. Filho, M. Laversanne, J. Ferlay, M. Colombet, M. Piñeros, A. Znaor, D. M. Parkin, I. Soerjomataram, and F. Bray, “The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide,” *International Journal of Cancer*, vol. 156, no. 7, pp. 1336-1346, 2025, doi: 10.1002/ijc.35278.

- [2] J. Ingham, J.-L. Ruan, and M. A. Coelho, "Breaking barriers: We need a multidisciplinary approach to tackle cancer drug resistance," *BJC Reports*, vol. 3, no. 1, p. 11, 2025, doi: 10.1038/s44276-025-00129-2.
- [3] D. Parama, V. Rana, S. Girisa, E. Verma, U. D. Daimary, K. K. Thakur, A. Kumar, and A. B. Kunnumakkara, "The promising potential of piperlongumine as an emerging therapeutics for cancer," *Exploration of Targeted Anti-Tumor Therapy*, vol. 2, no. 4, p. 323, 2021, doi: 10.37349/etat.2021.00049.
- [4] S. Osman, A. Raza, L. Al-Zaidan, V. P. Inchakalody, M. Merhi, K. S. Prabhu, N. Abdelaziz, S. Hydrose, S. Uddin, and S. Dermime, "Anti-cancer effects of tranilast: An update," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 141, p. 111844, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111844.
- [5] Y. Wu, X. Min, C. Zhuang, J. Li, Z. Yu, G. Dong, J. Yao, S. Wang, Y. Liu, S. Wu, S. Zhu, C. Sheng, Y. Wei, H. Zhang, W. Zhang, and Z. Miao, "Design, synthesis and biological activity of piperlongumine derivatives as selective anticancer agents," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 82, pp. 545-551, 2014, doi: 10.1016/j.ejmech.2014.05.070.
- [6] Y. H. Kim, Y. J. Yoon, Y. J. Lee, C. H. Kim, S. Lee, D. H. Choung, D. C. Han, and B. M. Kwon, "Piperlongumine derivative, CG-06, inhibits STAT3 activity by direct binding to STAT3 and regulating the reactive oxygen species in DU145 prostate carcinoma cells," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 28, no. 14, pp. 2566-2572, 2018, doi: 10.1016/j.bmcl.2018.05.025.
- [7] S. R. Punganuru, H. R. Madala, S. N. Venugopal, R. Samala, C. Mikelis, and K. S. Srivenugopal, "Design and synthesis of a C7-aryl piperlongumine derivative with potent antimicrotubule and mutant p53-reactivating properties," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 107, pp. 233-244, 2016, doi: 10.1016/j.ejmech.2015.10.052.
- [8] P.-T. T. Phan, T.-A. N. Pham, N. P. Nguyen, V.-A. T. Nguyen, and T. H. Nguyen, "Synthesis, bioactivity evaluation, and molecular docking study of tranilast analogs as anticancer agents," *Letters in Organic Chemistry*, vol. 21, no. 3, pp. 271-278, 2024, doi: 10.2174/0115701786268073230926160649.
- [9] T.-T. D. Nguyen, L. C. Phan, N.-L. N. Dao, P.-T. T. Phan, D.-H. H. Phan, and T.-A. N. Pham, "Synthesis and anticancer activity evaluation of N-(3,4,5-trimethoxycinnamoyl)anthranilic acid derivatives," *Letters in Organic Chemistry*, vol. 22, no. 7, pp. 580-590, 2025, doi: 10.2174/0115701786355190241214054126.
- [10] A. Monks, D. Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, K. Paull, D. Vistica, C. Hose, *et al.*, "Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 83, no. 11, pp. 757-766, 1991, doi: 10.1093/jnci/83.11.757.
- [11] F. Gellibert, J. Woolven, M.-H. Fouchet, N. Mathews, H. Goodland, V. Lovegrove, A. Laroze, *et al.*, "Identification of 1,5-naphthyridine derivatives as a novel series of potent and selective TGF- $\beta$  type I receptor inhibitors," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 47, no. 18, pp. 4494-4506, 2004, doi: 10.1021/jm0400247.
- [12] B. L. Staker, M. D. Feese, M. Cushman, Y. Pommier, D. Zembower, L. Stewart, and A. B. Burgin, "Structures of three classes of anticancer agents bound to the human topoisomerase I-DNA covalent complex," *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 48, no. 7, pp. 2336-2345, 2005, doi: 10.1021/jm049146p.
- [13] S. C. Araujo, V. G. Maltarollo, M. O. Almeida, L. L. G. Ferreira, A. D. Andricopulo, and K. M. Honorio, "Structure-based virtual screening, molecular dynamics and binding free energy calculations of hit candidates as ALK-5 inhibitors," *Molecules*, vol. 25, no. 2, p. 264, 2020, doi: 10.3390/molecules25020264.
- [14] R. M. A. Borik, A. H. F. Abd El-Wahab, A. A. Alamri, H. M. Mohamed, M. S. Mostafa, M. R. El-Aassar, K. S. Ismail, A.-M. M. Al-Dies, A. A. Elhenawy, and A. M. El-Agrody, "Design, synthesis, antimicrobial and antitumor activities of benzo[f]chromene derivatives: DFT and molecular docking," *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2025, doi: 10.2174/0118715206403354250808100701.