Tổng hợp chất lai của 2-aminobenzothiazole có chứa nhóm 2-aminobenzamide qua cầu nối amide

Đinh Thị Cúc[1,2]*, Nguyễn Thị Hiển[3], Trịnh Thu Hà[1,2],
Trần Đăng Thuần[1,2], Nguyễn Thị Nga[4], Nguyễn Thị Kim Tuyết[5]

[1]Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam;
[2]Viện Hóa học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam;
[3]Học viện Nông nghiệp Việt Nam;
[4]Trường Cao đẳng Y tế Hà Nội;
[5]Trường Cao đẳng Y tế Phú Thọ.
*Email: dtcucvhh@gmail.com
Nhận bài: 06/4/2022; Hoàn thiện: 26/5/2022; Chấp nhận đăng: 15/8/2022; Xuất bản: 26/8/2022.
DOI: https://doi.org/10.54939/1859-1043.j.mst.81.2022.79-85

TÓM TẮT

*Hợp chất lai của 2-aminobenzothiazole có chứa nhóm 2-aminobenzamide qua cầu nối amide đã được thiết kế, tổng hợp thành công và cấu trúc được xác định bằng các phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối lượng phân giải cao (HRMS). Hợp chất (**3**) tổng hợp cũng đã được thử hoạt tính kháng tế bào ung thư người in vitro trên hai dòng tế bào A549 và SW480. Kết quả thu được cho thấy, hợp chất (**3**) không thể hiện hoạt tính đối với dòng tế bào SW480 nhưng lại thể hiện độc tính đối với dòng tế bào A549 với giá trị IC_{50} là 29.49 µM.*

Từ khóa: 2-aminobenzothiazole; 2-aminobenzamide; Tổng hợp; Độc tế bào; Chất lai.

1. MỞ ĐẦU

Ung thư là một trong những căn bệnh nguy hiểm gây tử vong hàng đầu thế giới, ước tính khoảng 10 triệu ca tử vong vào năm 2020 [1-3]. Mặc dù trong những thập kỷ gần đây, đã có nhiều nghiên cứu phát triển các loại thuốc chống ung thư mới nhưng vẫn chưa đáp ứng được cho thực tiễn. Gần đây, các thuốc có cấu trúc lai ngày càng được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu và tổng hợp nhằm tạo ra các hợp chất lai có hoạt tính sinh học cao vượt trội hơn so với các chất ban đầu, bằng cách kết hợp các hợp phần có hoạt tính sinh học để lai tạo thành các cấu trúc mới với những hoạt tính sinh học lý thú hiện đang là một hướng nghiên cứu thu hút sự chú ý của nhiều nhà khoa học.

Các dẫn xuất của benzothiazole đã được biết đến với nhiều hoạt tính sinh học thú vị như chống ung thư [4-7], kháng khuẩn [4, 8, 9], chống viêm [10], kháng vi rút [11]. Do đó, ngày càng có nhiều nghiên cứu tìm kiếm các dẫn xuất mới có hoạt tính sinh học cao và phát triển thành các loại thuốc mới có nguồn gốc từ benzothiazole. Bên cạnh đó, các hợp chất có chứa nhóm 2-aminobenzamide cũng đã được biết đến với nhiều hoạt tính chống ung thư [12]. Ví dụ như hợp chất MS-275 [13], MGCD-0103 [14] là những hợp chất có chứa nhóm 2-aminobenzamide đã được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (US-FDA) phê duyệt trong điều trị tạng đặc, ung thư bạch cầu, u hắc sắc tố ác tính di căn giai đoạn muộn. Xuất phát từ những ý tưởng trên, trong nghiên cứu này chúng tôi đã trình bày phương pháp tổng hợp chất lai đi từ nguyên liệu ban đầu là 2-aminobenzothiazole với tác nhân phản ứng là 1,2-diaminobenzene để tạo thành hợp chất lai của 2-aminobenzothiazole có chứa nhóm 2-aminobenzamide nhằm thăm dò hoạt tính sinh học trên hai dòng tế bào ung thư ở người là A549 (ung thư phổi) và SW480 (ung thư đại tràng). Đây là hướng nghiên cứu tổng hợp mới và rất có ý nghĩa khoa học, thực tiễn.

2. THỰC NGHIỆM

2.1. Hóa chất, thiết bị và dụng cụ

Các hóa chất dùng trong quá trình thí nghiệm: bao gồm: 2-aminobenzothiazole (TCI-Japan),

glutaric anhydride (Sigma-Aldrich), dimethylformamide (DMF) (Sigma-Aldrich), benzotriazole-1-yl-oxy-tris(dimethylamino) phosphonium hexafluorophosphate (BOP) (Sigma-Aldrich), 4-***dimethylaminopyridine*** (DMAP) (Sigma-Aldrich), triethylamine (TEA) (Sigma-Aldrich), pyridine (Macklin-Trung Quốc), hexane (Xilong-Trung Quốc), ethyl acetate (Xilong-Trung Quốc), silica gel (Merck-USA), bản mỏng TLC (RP-18 $F_{254}S$ (0.25 mm, Merck).

Các dòng tế bào A549 và SW480 do GS. TS. J. M. Pezzuto, Trường Đại học Long-Island, US và GS. Jeanette Maier, trường Đại học Milan, Italia cung cấp. Môi trường nuôi cấy tế bào: DMEM (Dulbecco s Modified Eagle Medium) hoặc MEME (Minimum Esental Medium with Eagle salt), có bổ sung thêm L-glutamine (Sigma-Aldrich), sodium pyruvat (Sigma-Aldrich), $NaHCO_3$ (Xilong-Trung Quốc), penicillin/streptomycin (Sigma-Aldrich), 10% FBS (Fetal Bovine Serum) (Merck), Trypsin-EDTA (0.05%) (Sigma-Aldrich).

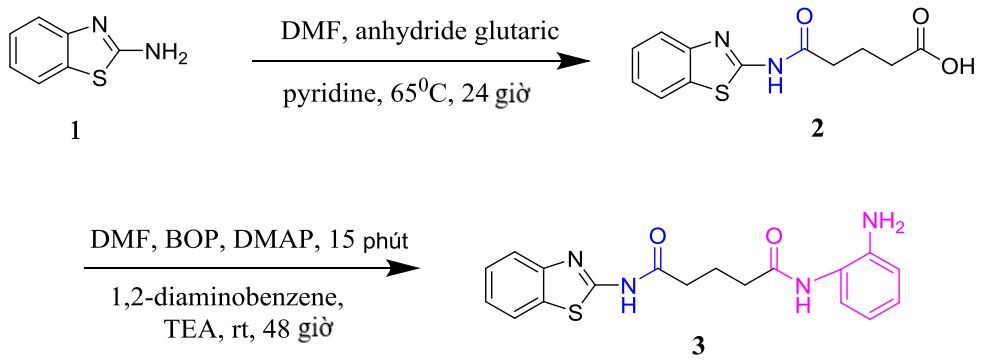
Thiết bị, dụng cụ: Máy khuấy từ gia nhiệt MS300HS (Hàn Quốc), máy cất quay chân không Buchi R-210/215 (Thụy Sĩ), máy đo điểm chảy Buchi (Melting Point B-545- Thụy Sĩ), máy đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Bruker Advance 600 MHz-Thụy Sĩ), máy đo phổ khối phân giải cao HRMS (High resolution - mass spectra) (SCIEX X500 QTOF, AB Sciex LLC., Massachusetts, USA); các dụng cụ thủy tinh trong phòng thí nghiệm như bình cầu, phễu chiết, ống nghiệm.

2.2. Tổng hợp 5-(benzo[d]thiazol-2-ylamino)-5-oxopentanoic acid (2)

Hợp chất 2-aminobenzothiazole (**1**) (200mg, 1.33 mmol) được hòa tan trong 5 mL dung môi DMF. Sau đó thêm tiếp 200 mg anhydride glutaric (1.75 mmol); 0.5 mL pyridine. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ và gia nhiệt ở 65 ^{0}C. Khi phản ứng kết thúc chuyển từ từ hỗn hợp vào 40 mL nước lạnh, thêm 5 mL HCl 5% và lắc đều sẽ thấy xuất hiện tủa. Lọc và rửa tủa bằng nước cất, sau đó sấy tủa ở 70^{0}C thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng, hiệu suất 83%, $t_{n.c}$: 178-180 ^{0}C; *Rf* = 0.65 (DCM: MeOH: AcOH, 90:10:1). IR (KBr, cm^{-1}): 3178 (ν_{NH}), 3475 (ν_{OHacid}), 3061 (ν_{Car-H}), 2959 (ν_{CH2}), 1689 ($\nu_{C=O}$), 1602/1554/1447 ($\nu_{C...C}$), 756 (δ_{Car-H}) [15].

2.3. Tổng hợp N^1-(2-aminophenyl)-N^5-(benzo[d]thiazol-2-yl) glutaramide (3)

Hợp chất (**2**) (100 mg, 0.38 mmol) được hòa tan trong 5 mL dung môi DMF, sau đó thêm 100.78 mg BOP (0.23 mmol), 92.72 mg DMAP (0.76 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút, sau đó thêm 61.56 mg 1,2-diaminobenzene (0.57 mmol); 0.5 mL TEA. Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, khi phản ứng kết thúc thêm nước vào bình phản ứng và chiết bằng ethyl acetate, làm khan bằng Na_2SO_4, sau đó cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột bằng silicagel với hệ dung môi rửa giản *n*-hexane/ethyl acetate (4:1) thu được sản phẩm N^1-(2-aminophenyl)-N^5-(benzo[d]thiazol-2-yl) glutaramide (**3**) là chất rắn màu trắng. Quá trình tổng hợp chất trung gian (**2**) và chất (**3**) như trong hình 1.



Hình 1. *Tổng hợp chất* ***2*** *và* ***3.***

2.4. Thử hoạt tính kháng tế bào ung thư *in vitro*

Thử hoạt tính kháng tế bào ung thư người *in vitro* trên hai dòng tế bào A549 (ung thư phổi) và SW480 (ung thư đại tràng) được thực hiện tại phòng Thử nghiệm sinh học – Viện Công nghệ Sinh học-Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, theo phương pháp SRB (Sulforhodamine B) [16-19] và giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế 50% sự phát triển) được tính dựa trên kết quả số liệu phần trăm kìm hãm sự phát triển của tế bào bằng phần mềm máy tính TableCurve 2Dv4.

Phép thử được tiến hành trong điều kiện cụ thể như sau: Đầu tiên các tế bào được trypsin hóa tế bào thí nghiệm để làm rời tế bào và đếm trong buồng đếm để điều chỉnh mật độ cho phù hợp với thí nghiệm. Sau đó tiến hành đưa 190 µL tế bào vào đĩa 96 giếng để thử nghiệm.

Các mẫu thử được hòa tan trong dung môi DMSO 100% để có nồng độ ban đầu (stock) là 20 mg/mL. Tiến hành pha loãng mẫu trên đĩa 96 giếng bằng môi trường nuôi cấy tế bào (không có FBS) thành 4 dãy nồng độ từ cao xuống thấp. Chất thử đã pha loãng ở các nồng độ (10 µL) được đưa vào các giếng của đĩa 96 giếng đã chuẩn bị tế bào ở trên. Giếng không có chất thử nhưng có TBUT (190 µL) + DMSO 1% (10 µL) sẽ được sử dụng làm đối chứng ngày 0. Sau 1 giờ, giếng đối chứng ngày 0 tế bào sẽ được cố định bằng Trichloracetic acid – TCA 20%. Sau đó ủ trong tủ ấm 72 giờ. Sau 72 giờ, tế bào được cố định bằng TCA trong 1 giờ, được nhuộm bằng SRB trong 30 phút ở 37 ^{o}C, rửa 3 lần bằng acetic acid rồi để khô ở nhiệt độ phòng. 10 mM unbuffered Tris base để hòa tan lượng SRB, lắc nhẹ trong 10 phút rồi đọc kết quả OD ở bước sóng 540 nm trên máy ELISA Plate Reader (Biotek).

Phần trăm ức chế sự phát triển của tế bào khi có mặt chất thử sẽ được xác định thông qua công thức sau:

$$\%\ \text{ức chế}\ = 100\% - \frac{OD(mẫu) - OD(ngày0)}{OD(DMSO) - OD(ngày0)}$$

Phép thử được lặp lại 3 lần để đảm bảo tính chính xác. Ellipticine ở các nồng độ 10 µg/mL; 2 µg/mL; 0,4 µg/mL; 0,08 µg/mL được sử dụng như là chất đối chứng tham khảo. DMSO 1% luôn được sử dụng như đối chứng âm (nồng độ cuối cùng trong giếng thử là 0.05%).

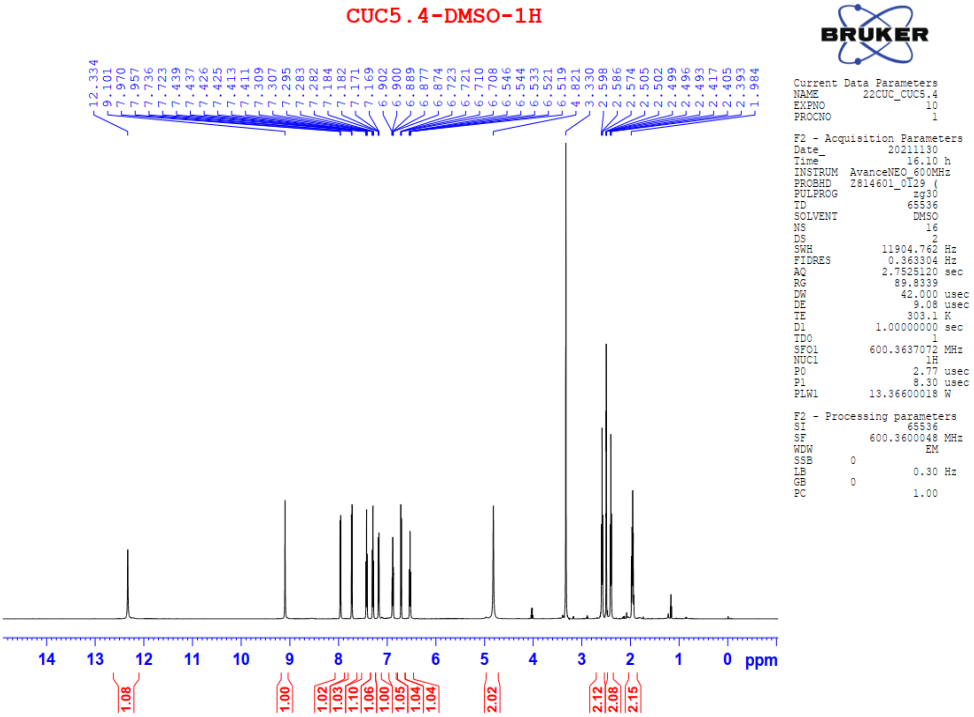
3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả tổng hợp chất (3)

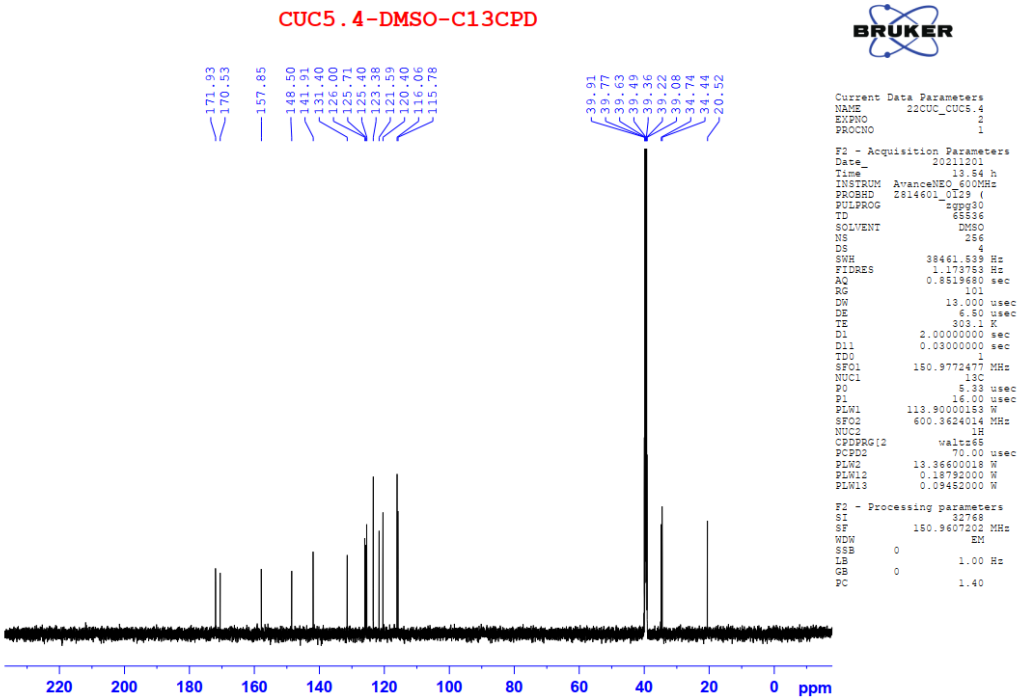
Trong tổng hợp chất (**3**) để tổng hợp được chất (**3**) thì phải đi qua một bước trung gian là tổng hợp chất (**2**), đây là một chất trung gian cũ đã được nhóm của tác giả Đào Thị Kim Oanh [15] nghiên cứu trước đó nên trong phần này chúng tôi không biện luận phần kết quả phổ của chất (**2**). Trong quá trình tổng hợp chất (**3**) có chứa nhóm 2-aminobenzamide thì việc lựa chọn tác nhân hoạt hóa rất quan trọng, đóng vai trò quyết định đến việc phản ứng có chạy hay không. Do vậy, trong nghiên cứu này tiến hành lựa chọn BOP là một tác nhân hoạt hóa nhóm cacboxylic trong hợp chất (**2**) để giúp cho phản ứng dễ dàng thuận lợi hơn khi gắn với tác nhân phản ứng là 1,2-diaminobenzene, có bổ sung môi trường bazơ là TEA để thu được hợp chất N^1-(2-aminophenyl)-N^5-(benzo[d]thiazol-2-yl) glutaramide (**3**), hiệu suất phản ứng 59.5%, $t_{n.c:}$ 184-186^{0}C. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-*d6*) δ: 12.33 (1H, s, NH), 9.10 (1H, s, NH), 7.96 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 8.0 Hz)), 7.42 (1H, t, *J* = 7.5 Hz), 7.29 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 7.17 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 6.88 (1H, t, *J* = 8.0 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 7.0 Hz), 6.53 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 4.82 (2H, s, NH_2), 2.58 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.58 (2H, t, *J* = 7.0 Hz), 2.40 (2H, t, *J* = 7.0 Hz). ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-*d6*) δ: 171.9 (C=O), 170.0 (C=O), 157.8, 148.5, 141.9, 131.4, 126.0, 125.7, 125.4, 123.3, 121.5, 120.4, 116.0, 115.7, 34.7, 34.4, 20.52. HRMS: Mảnh tìm thấy *m/z* 355.1211 $[M+H]^+$, khối lượng tính toán theo lý thuyết $C_{18}H_{18}N_4O_2S$: 355.1229.

Trên phổ ^{1}H NMR của hợp chất (**3**) có các tín hiệu cộng hưởng tại δ_H 12.33 ppm (1H, s, NH) và 9.10 ppm (1H, s, NH) đặc trưng cho một nhóm NH ở cầu nối amide, và một nhóm NH của

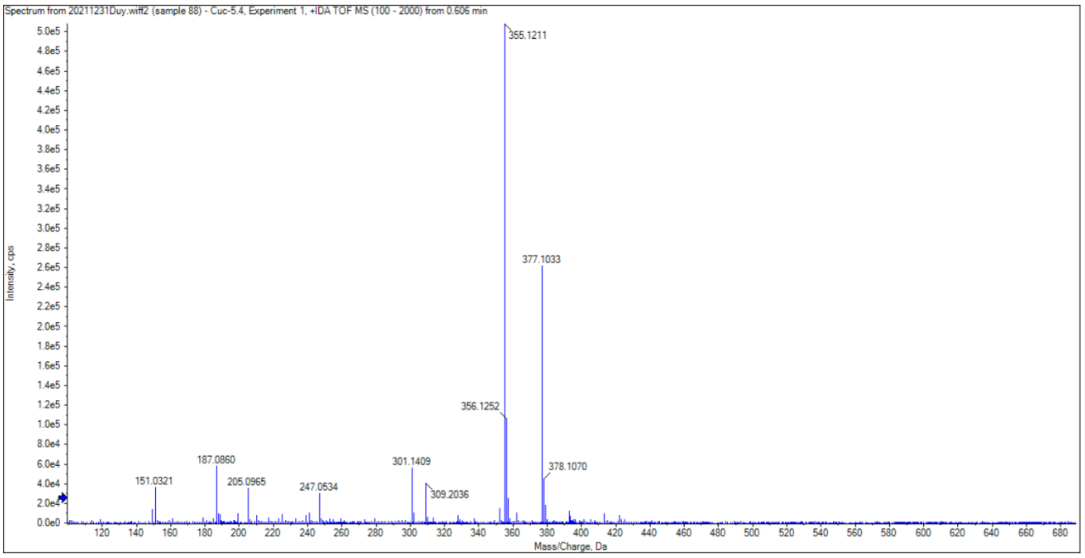
nhóm 2-aminobenzamide trong phân tử. Các tín hiệu đặc trưng cho 8 hydro ở hai vòng thơm tại δ_H 7.96-6.53 ppm, mạch hydrocacbon tại δ_H 2.58-2.40 ppm. Ngoài ra, trong phổ ^{1}H NMR của hợp chất **3** còn xuất hiện tín hiệu cộng hưởng proton đặc trưng của nhóm NH_2 tại δ_H 4.82 ppm (2H, s, NH_2) (hình 2).



Hình 2. *Phổ ^{1}H NMR của hợp chất* ***3.***



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



Hình 4. *Phổ HRMS của hợp chất* ***3.***

Trên phổ ^{13}C NMR của hợp chất (**3)** cũng xuất hiện đầy đủ các tín hiệu của nguyên tử cacbon, trong đó, tín hiệu đặc trưng của 2 nhóm -C=O tại 171.9 ppm và 170.5 ppm (hình 3). Phổ khối lượng phân giải cao HRMS của hợp chất **3** tìm thấy mảnh *m/z* 355.1211 $[M+H]^+$ (hình 4) phù hợp với khối lượng tính toán theo lý thuyết cho công thức phân tử $C_{18}H_{18}N_4O_2S$ của hợp chất **3** là 355.1229. Từ các kết quả phân tích phổ ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, phổ khối phân giải cao HRMS có thể khẳng định cấu trúc của hợp chất **3** phù hợp với các dữ liệu trên phổ đồ.

3.2. Kết quả thử hoạt tính kháng tế bào ung thư *in vitro*

Hợp chất **(3)** có chứa nhóm 2-aminobenzamide sau đó được đánh giá hoạt tính gây độc tế bào trên hai dòng tế bào ung thư ở người là A549 và SW480 và kết quả được tóm tắt trong bảng 1. Kết quả chỉ ra rằng hợp chất (**3)** không thể hiện hoạt tính ở nồng độ nghiên cứu đối với dòng tế bào SW480 nhưng lại có độc tính ở mức trung bình đối với dòng tế bào A549 với giá trị IC_{50} là 29.49 µM. Đây là những kết quả rất có ý nghĩa, có thể làm tiền đề cho những nghiên cứu sâu tiếp theo đối với lớp chất có chứa nhóm 2-aminobenzamide và có thể phát triển thành thuốc.

Bảng 1. *Khả năng gây độc tế bào của hợp chất* ***3.***

TT	**Chất** (Hiệu suất, %)	IC_{50} (µM) A549	IC_{50} (µM) SW480
1	**3a** (59.5)	**29.49±3.30**	>100
2	Ellipticine*	1.42±0.12	1.75±0.12

*Chất đối chứng dương

Như vậy, với những kết quả về tổng hợp và thử hoạt tính, có thể thấy rằng, việc lựa chọn tối ưu quá trình phản ứng tổng hợp bằng tác nhân hoạt hóa BOP, có thêm xúc tác DMAP cho hiệu suất phản ứng tương đối tốt 59.5%, dẫn chất có chứa nhóm 2-aminobenzamide (**3**) cũng thể hiện hoạt tính với dòng tế bào A549. Điều đó góp phần cho những khẳng định ban đầu về lớp chất này có nhiều hoạt tính chống ung thư là đúng. Kết quả này là hoàn toàn mới và phù hợp với một số công bố trước đây về lớp chất có chứa nhóm 2-aminobenzamide [20]. Tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế như chưa thử được hoạt tính trên nhiều dòng tế bào khác nhau, để có thể đưa ra được kết luận về sự chọn lọc dòng tế bào đới với lớp chất này. Và những kết quả này cũng gợi ý cho nhóm nghiên cứu có thể mở rộng hơn nữa hướng nghiên cứu ra các lớp chất khác để sàng lọc tìm kiếm các chất có hoạt tính chống ung thư và xa hơn nữa là những thử nghiệm lâm sàng để phát triển thành thuốc.

4. KẾT LUẬN

Đã nghiên cứu tổng hợp được một dẫn xuất amide (**2)** và một hợp chất lai có chứa nhóm 2-aminobenzamide (**3**) qua cầu nối amide. Cấu trúc của hợp chất đã được xác minh bằng các phương pháp phổ NMR, HRMS. Hợp chất (**3)** thể hiện hoạt tính đối với dòng tế bào A549 với giá trị IC_{50} là 29.49 µM.

Lời cảm ơn: *Nhóm tác giả cảm ơn sự tài trợ về kinh phí của Học viện Khoa học và Công nghệ- chương trình hỗ trợ Nghiên cứu sau Tiến sĩ năm 2020 cho đề tài mã số: UST.STS.ĐT2020-HH14.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. World Health Organization (WHO). *"Cancer". https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1*. (2021).

[2]. Ferlay J, E.M., Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, *"Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer"; https://gco.iarc.fr/today*, (2020)

[3]. Sung, H., et al., *"Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries"*. CA Cancer J Clin, **71**(3), pp. 209-249, (2021).

[4]. Victor Facchinetti, R.d.R.R., Claudia R.B. Gomes and Thatyana R.A. Vasconcelos, *"Chemistry and Biological Activities of 1,3-Benzothiazoles"*. Mini-Reviews in Organic Chemistry, **9**, pp. 44-53, **(**2012).

[5]. Kok, S.H., et al., *"Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines"*. Bioorg Med Chem, **16**(7), pp. 3626-31, (2008).

[6]. Mohamed, L.W., et al., "*Synthesis and cytotoxic activity of certain benzothiazole derivatives against human MCF-7 cancer cell line"*. Chem Biol Drug Des, **89**(4), pp. 566-576, (2017).

[7]. Heo, Y., et al., "*A highly regioselective synthesis of 2-aryl-6-chlorobenzothiazoles employing microwave-promoted Suzuki–Miyaura coupling reaction"*. Tetrahedron Letters, **47**(18), pp. 3091-3094, (2006).

[8]. R J Alaimo, S.S.P., R Freedman, "*Synthesis and antibacterial evaluation of 2-(Substituted Phenylureido)-4-thiocyanatobenzothiazoles"*. Journal of Pharmaceutical Sciences, **67**(2), pp. 281–282, (1978).

[9]. Singh, M., et al., "*Design, synthesis and mode of action of some benzothiazole derivatives bearing an amide moiety as antibacterial agents"*. RSC Adv., **4**(36), pp. 19013-19023, (2014).

[10]. Deniz Songül Dogruer, S.Ü., Mustafa Fethi Sahin, Erdem Yegilada, "*Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of some (2-benzoxazolone-3-yl and 2-benzothiazolone-3-yl) acetic acid derivatives"*. IL Farmaco, **53**(1), pp. 80-84, (1998).

[11]. Vicini, P., et al., "*Synthesis and biological evaluation of benzo[d]isothiazole, benzothiazole and thiazole Schiff bases"*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, **11**(22), pp. 4785-4789, (2003).

[12]. Xie, R., et al., "*Design, synthesis and biological evaluation of novel 2-aminobenzamides containing dithiocarbamate moiety as histone deacetylase inhibitors and potent antitumor agents"*. Eur J Med Chem, **143**, pp. 320-333, (2018).

[13]. Ryan, Q.C., et al., *"Phase I and pharmacokinetic study of MS-275, a histone deacetylase inhibitor, in patients with advanced and refractory solid tumors or lymphoma"*. J Clin Oncol, **23**(17), pp. 3912-22, (2005).

[14]. Zhou N, M.O., Raeppel S, Leit S, Frechette S, Gaudette F, Paquin I, Bernstein N, Bouchain G, Vaisburg A, Jin Z, Gillespie J, Wang J, Fournel M, Yan PT, Trachy-Bourget MC, Kalita A, Lu A, Rahil J, MacLeod AR, Li Z, Besterman JM, Delorme D, *"Discovery of N-(2-aminophenyl)- 4-[(4-pyridin-3-ylpyrimidin-2-ylamino)methyl]benzamide (MGCD0103), an orally active histone deacetylase inhibitor"*. Journal of Medicinal Chemistry, **51,** pp. 4072-4075, **(**2008).

[15]. Đào Thị Kim Oanh, Luận án tiến sĩ, *"Tổng hợp và thử hoạt tính sinh học của một số dẫn chất acid hydroxamic hướng ức chế enzym histon deacetylase"*, trang 60, (2013).

[16]. Robert H. Shoemaker, D.A.S., Giovanni Melillo, Michael J. Currens, Anne P. Monks, Alfred A. Rabow, David G. Covell and Edward A. Sausville, *"Application of high-throughput, molecular-targeted screening to anticancer drug discovery"*. Current topics in medicinal chemistry , **2**(3), 229-246, (2002).

[17]. Hughes, J.P., et al., *"Principles of early drug discovery"*. Br J Pharmacol, **162**(6), pp. 1239-49, (2011).
[18]. Michael C. Alley, D.A.S., Anne Monks, Miriam L. Hursey, Maciej J. Czerwinski, Donald L. Fine, Betty J. Abbott, Joseph G. Mayo, Robert H. Shoemaker, and Michael R. Boyd, *"Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay"*. Cancer research. **48**(3), pp. 589-601, (1988).
[19]. Philip Skehan, R.S., Dominic Scudiero, Anne Monks, James, D.V. McMahon, Jonathan T. Warren, Heidi Bokesch, Susan, and M.R.B. Kenney, *"New colorimetric cytotoxic assay for anticancer-drug screening"*. Journal of the National Cancer Institute, **82**(13), pp. 1107-1112, (1990).
[20]. Dang Thi Tuyet Anh, D.T.C., Le Nhat Thuy Giang, Nguyen Thi Hien, Vu Ngoc Doan, Nguyen Ha Thanh, Nguyen Van Tuyen, Phan Van Kiem, *"Design, Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Novel Lupane Triterpenoid and Ursolic Acid Derived 2-Aminobenzamides"*. Natural Product Communications, **13**(7), pp. 817-822, (2018).

ABSTRACT

Synthesis of 2-aminobenzothiazole hybrids containing 2-aminobenzamide group via amide bridge

*The hybrid compound of 2-aminobenzothiazole containing 2-aminobenzamide group via amide bridge was designed and successfully synthesized, and the structure was determined by the methods of Nuclear Magnetic Resonance (NMR), High resolution - mass spectra (HRMS). The synthesized compound was also evaluated for its anticancer activity in vitro on two cell lines A549 and SW480. The obtained results showed that compound (**3**) showed no activity against SW480 cell line but showed toxicity against A549 cell line with IC_{50} value of 29.49 µM.*

Keywords: 2-aminobenzothiazole; 2-aminobenzamide; Synthesis; Cytotoxicity; Hybrids.