

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC MỎ - ĐỊA CHẤT**



BÁO CÁO HỌC THUẬT

**ĐÁNH GIÁ ĐẶC TÍNH GIỐNG THUỐC CỦA MỘT SỐ
Dẫn chất HALOGEN THƠM MỚI MANG KHUNG
PYRIDIN-TETRAZOL**

**ThS. Nguyễn Viết Hùng
Bộ môn Hóa học**

Hà nội 6/2026

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC MỎ - ĐỊA CHẤT**



BÁO CÁO HỌC THUẬT

**ĐÁNH GIÁ ĐẶC TÍNH GIỐNG THUỘC CỦA MỘT SỐ
Dẫn chất HALOGEN THƠM MỚI MANG KHUNG
PYRIDIN-TETRAZOL**

**ThS. Nguyễn Việt Hùng
Bộ môn Hóa học**

Hà Mạnh Hùng

Hà nội 6/2026

Mục lục

Danh mục bảng.....	i
Danh mục hình.....	i
Danh mục phụ lục.....	Error! Bookmark not defined.
MỞ ĐẦU.....	1
NỘI DUNG.....	3
I. Khung pyridin và khung tetrazol trong thiết kế thuốc	3
<i>I.1. Khung pyridin trong thiết kế thuốc</i>	<i>3</i>
<i>I.2. Khung tetrazol trong thiết kế thuốc</i>	<i>4</i>
II. Tổng quan về các nền tảng SwissADME đánh giá đặc tính giống thuốc.....	5
III. Nội dung và phương pháp nghiên cứu.....	12
IV. Thực nghiệm và kết quả.....	13
<i>IV.1. Dự đoán đặc tính giống thuốc</i>	<i>13</i>
KẾT LUẬN	18
TÀI LIỆU THAM KHẢO	19

Danh mục bảng

Bảng 0.1. Dự đoán các thông số dược động học theo biểu đồ BOILED-Egg	7
Bảng 2. Các thông số cung cấp bởi nền tảng SwissADME	8
Bảng 3. Kết quả thử hoạt tính giống thuốc và khả năng qua hàng rào máu não	14

Danh mục hình

Hình 1. Các tác nhân chứa vòng pyridin hướng ức chế AChE	3
Hình 2. Một số dẫn chất ức chế AChE mang khung tetrazol.....	5
Hình 3. Các thông số hóa lý của SwissADME	6
Hình 4. Mô hình BOILED-Egg.....	7
Hình 5. Công cụ SwissDock trên nền tảng SwissADME	9
Hình 6. Dữ liệu đầu vào chạy SwissDock.....	10
Hình 7. Kết quả docking phân tử với enzyme dưới dạng 3D	11
Hình 8. Kết quả giá trị năng lượng các cấu dạng liên kết.....	11
Hình 9. Tương tác 2D của phối tử - thụ thể	12
Hình 10. Cấu trúc các dẫn chất mục tiêu dự đoán đặc tính giống thuốc.....	13
Hình 11. Kết quả chuyển đổi cấu trúc và đặc tính giống thuốc các chất IVa-d	13
Hình 12. Mô hình BOILED-Egg các chất IVa-d	14

MỞ ĐẦU

Quá trình nghiên cứu và phát triển thuốc mới thường đòi hỏi thời gian dài, chi phí lớn và tỷ lệ thành công thấp. Một trong những nguyên nhân chủ yếu dẫn đến thất bại của các ứng viên thuốc trong các giai đoạn phát triển là các đặc tính dược động học không phù hợp hoặc độc tính không mong muốn, mặc dù chúng có hoạt tính sinh học tốt trong các thử nghiệm ban đầu. Theo thống kê, hơn 40% các ứng viên thuốc bị loại bỏ trong quá trình phát triển do các vấn đề liên quan đến hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ và độc tính (ADMET) [1]. Vì vậy, việc đánh giá sớm các đặc tính giống thuốc (drug-likeness) và đặc tính ADMET của các hợp chất mới đã trở thành một bước quan trọng trong nghiên cứu hóa dược hiện đại.

Sự phát triển của các phương pháp thiết kế thuốc hỗ trợ máy tính tạo điều kiện thuận lợi cho việc sàng lọc và tối ưu hóa các ứng viên thuốc ngay từ giai đoạn đầu nghiên cứu. Các công cụ tin sinh học và hóa tin học cho phép dự đoán nhanh các thông số hóa lý, khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa, khả năng thấm qua hàng rào máu não, tương tác với các enzym chuyển hóa cũng như nguy cơ gây độc của các hợp chất mới. Việc ứng dụng các nền tảng trực tuyến như SwissADME, ADMETlab 3.0 và pkCSM giúp giảm đáng kể thời gian và chi phí nghiên cứu, đồng thời nâng cao khả năng lựa chọn các hợp chất có triển vọng phát triển thành thuốc [2-4].

Trong lĩnh vực hóa dược, các hợp chất chứa khung pyridin và tetrazol luôn nhận được sự quan tâm đặc biệt do sở hữu nhiều đặc tính sinh học có giá trị. Vòng pyridin là một dị vòng thơm chứa nitơ phổ biến trong nhiều thuốc đang lưu hành, góp phần cải thiện độ tan, khả năng liên kết với đích sinh học và các đặc tính dược động học của phân tử. Trong khi đó, vòng tetrazol được xem là một nhóm tương đương sinh học quan trọng của acid carboxylic, có khả năng tăng độ bền chuyển hóa, tăng cường tương tác phân tử và cải thiện hiệu quả sinh học của hợp chất [5, 6]. Nhiều dẫn chất chứa khung tetrazol đã được báo cáo có các hoạt tính sinh học đa dạng như chống viêm, kháng khuẩn, kháng ung thư, chống oxy hóa và tác dụng trên hệ thần kinh trung ương [6].

Xuất phát từ tiềm năng của các dẫn chất halogen thơm mang khung pyridin-tetrazol, việc đánh giá các đặc tính giống thuốc và đặc tính ADMET của các hợp chất

này là cần thiết nhằm định hướng lựa chọn các ứng viên triển vọng cho các nghiên cứu sinh học tiếp theo. Do đó, nghiên cứu **“Đánh giá đặc tính giống thuốc của một số dẫn chất halogen thơm mới mang khung pyridin–tetrazol”** được thực hiện với hai mục tiêu:

1. Nghiên cứu một số nền tảng ứng dụng đánh giá đặc tính giống thuốc SwissADME, ADMETlab 3.0 và pkCSM.
2. Đánh giá đặc tính giống thuốc của một số dẫn chất halogen thơm mới mang khung pyridin–tetrazol thông qua các nền tảng đã được nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu sẽ cung cấp cơ sở khoa học cho việc sàng lọc, lựa chọn và phát triển các hợp chất tiềm năng trong quá trình nghiên cứu thuốc mới.

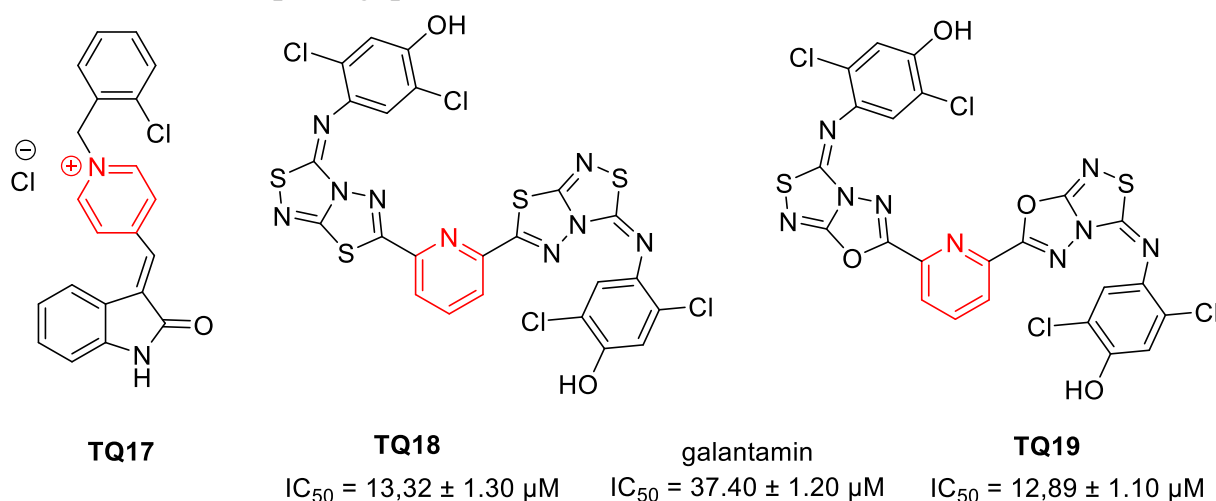
NỘI DUNG

I. Khung pyridin và khung tetrazol trong thiết kế thuốc

I.1. Khung pyridin trong thiết kế thuốc

Pyridin được Ramsay tổng hợp lần đầu tiên vào năm 1877. Khung cấu trúc của pyridin là hợp chất thơm phân cực và có thể ion hóa, giúp cải thiện các thông số về độ hòa tan và khả dụng sinh học, do vậy chúng đóng vai trò quan trọng trong nhiều ứng dụng y sinh [5]. Các đặc tính hóa học đa dạng của pyridin, bao gồm tính bazơ, độ hòa tan và khả năng tạo liên kết hydro, làm cho nó trở thành một thành phần thiết yếu của hầu hết các loại thuốc. Các tác dụng sinh học của pyridin và các dẫn xuất của nó bao gồm chống khối u, kháng khuẩn, kháng nấm, kháng virus, giảm đau, chống viêm, chống tăng sinh và đặc tính chống tiểu đường. Các dẫn xuất pyridin cũng rất quan trọng trong các ứng dụng hình ảnh sinh học được sử dụng để chẩn đoán các loại bệnh khác nhau [7].

Nhiều nghiên cứu gần đây về khung cấu trúc chứa vòng pyridin tác dụng lên hệ thần kinh hướng ức chế AChE cũng dành được nhiều sự quan tâm. Hamidreza Akrami và cộng sự tổng hợp 21 hợp chất mục tiêu bằng phản ứng ngưng tụ giữa oxindole và pyridin-4-carbalehyde, và sau đó là phản ứng N-benzyl hóa cho thấy hầu hết chúng đều có hoạt tính ức chế AChE rất mạnh, vượt trội so với thuốc chuẩn donepezil. Đặc biệt, dẫn xuất **TQ17** (Hình 1) là hợp chất mạnh nhất chống lại AChE với giá trị IC_{50} là 0,44 nM, mạnh hơn donepezil gấp 32 lần [8].



Hình 1. Các tác nhân chứa vòng pyridin hướng ức chế AChE

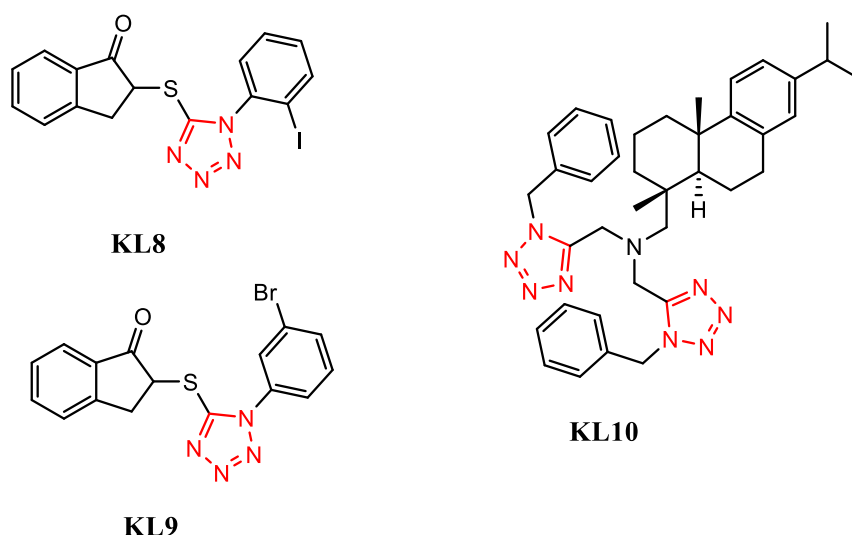
Trong 15 dẫn chất mới được công bố bởi Rafaqat Hussain cùng cộng sự năm 2024 có 10 chất có khả năng ức chế mạnh hơn chất chuẩn galantamin. Trong đó hai chất **TQ18** và **TQ19** (Hình 1) có tác dụng vượt trội hơn hẳn. Hơn nữa, các nghiên cứu ghép nối phân tử được tiến hành trên các chất cho thấy vòng pyridin có khả năng

tương tác với đích enzym AChE thông qua liên kết chồng π - π với các acid amin Tyr334, Trp297.

1.2. Khung tetrazol trong thiết kế thuốc

Tetrazol là một hợp chất dị vòng chứa một nguyên tử carbon và bốn nguyên tử nitơ trong hệ vòng thơm năm cạnh. Từ những năm 1950, các dẫn chất chứa khung tetrazol được nghiên cứu và sử dụng rộng rãi trong nông nghiệp, hóa sinh, y học, dược lý và nhiều lĩnh vực quan trọng khác [9]. Về mặt hóa học, khung tetrazol có tính acid nhờ sự có mặt của bốn nguyên tử nitơ và được coi là cấu đẳng sinh học của các nhóm acid carboxylic [10]. Bên cạnh đó, các dẫn chất mang khung tetrazol dành được nhiều sự chú ý của các nhà khoa học vì có hoạt tính sinh học đa dạng như kháng khuẩn, kháng viêm, giảm đau kháng ung thư, kháng lao chống đái tháo đường và chống đông máu [10]. Nhiều nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, các dẫn chất tetrazol có khả năng tương tác với một số đích phân tử tiềm năng trong điều trị Alzheimer, trong đó có nghiên cứu về các dẫn chất tetrazol hướng ức chế enzyme acetylcholinesterase đã và đang nhận được nhiều sự quan tâm [11-13].

Năm 2017, Ali Dişli đã tổng hợp được các dẫn chất mang khung tetrazol hướng ức chế AChE và thu được hai dẫn chất có khả năng ức chế AChE ở nồng độ μ M là **KL8** ($IC_{50} = 1.75 \mu$ M) và **KL9** ($IC_{50} = 1.84 \mu$ M) (**Hình 2**), tuy nhiên hoạt tính ức chế này vẫn thấp hơn so với chất chứng dương là Donepezil.HCl có $IC_{50} = 7.78 \times 10^{-3} \mu$ M [14]. Đầu năm 2024, Niels V. Heise cùng cộng sự công bố kết quả tổng hợp và thử hoạt tính ức chế AChE của 5 dẫn chất mang khung tetrazol mới, kết quả thử hoạt tính sinh học cho thấy cả 5 dẫn chất tổng hợp được đều cho hoạt tính ức chế AChE ở nồng độ 10μ M; trong đó có dẫn chất **KL10** (**Hình 1.9**) có khả năng ức chế AChE tốt nhất 96.8%, cao hơn chất chứng dương là galantamin (88.9% ở nồng độ 10μ M). Qua kết quả mô phỏng docking, vòng tetrazol của **KL10** cho thấy làm tăng khả năng liên kết của chất ức chế với AChE thông qua liên kết hydro với Gly118 tại trung tâm hoạt động (CAS) [15].



Hình 2. Một số dẫn chất ức chế AChE mang khung tetrazol

Như vậy, từ những thông tin về cấu trúc của AChE, cấu trúc của các chất ức chế AChE, tiềm năng của khung naphthalen và khung tetrazol trong thiết kế chất làm thuốc, nhóm nghiên cứu tiến hành **“Tổng hợp một số dẫn chất halogen thơm mới mang khung pyridin–tetrazol”**.

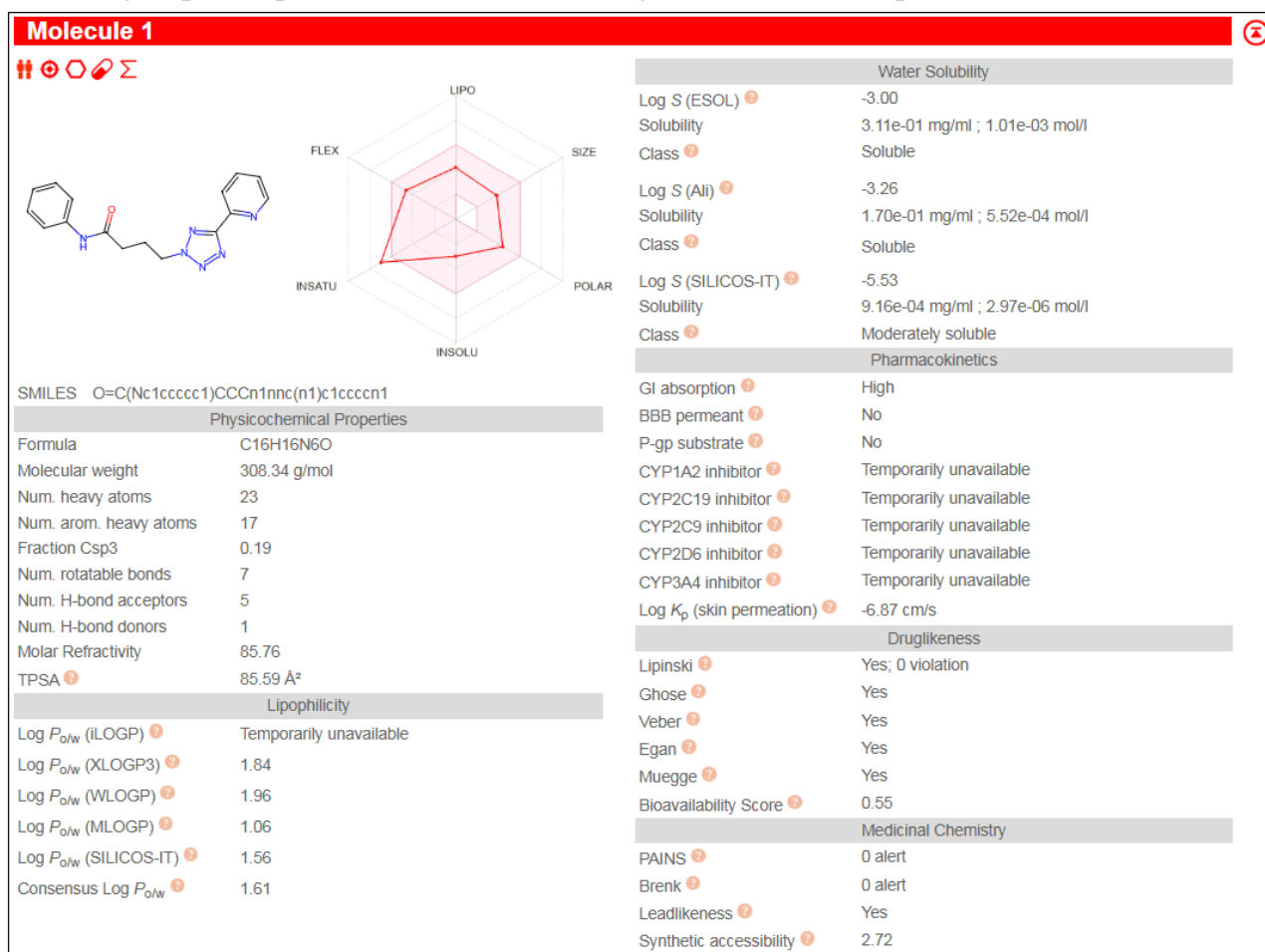
II. Tổng quan về các nền tảng SwissADME đánh giá đặc tính giống thuốc

Đánh giá đặc tính giống thuốc là một bước quan trọng trong quá trình sàng lọc và phát triển các ứng viên thuốc mới. Với sự phát triển của các công cụ hóa tin học, nhiều nền tảng dự đoán trực tuyến đã được xây dựng nhằm hỗ trợ đánh giá các thông số hóa lý, dược động học và độc tính của hợp chất. Trong đó nền tảng SwissADME là phổ biến được sử dụng các nhà khoa học sử dụng nhiều nhất. Trong nghiên cứu này khai thác phần mềm SwissADME để đánh giá đặc tính giống thuốc của các dẫn chất halogen thơm mang khung pyridin–tetrazol.

SwissADME là một nền tảng trực tuyến miễn phí được phát triển bởi nhóm nghiên cứu thuộc Viện Tin học Sinh học SIB (Swiss Institute of Bioinformatics), Thụy Sĩ nhằm hỗ trợ đánh giá các đặc tính hóa lý, dược động học, tính giống thuốc (drug-likeness) và mức độ thân thiện trong hóa dược của các phân tử nhỏ [2]. Công cụ được giới thiệu lần đầu vào năm 2017 bởi Daina, Michielin và Zoete và nhanh chóng trở thành một trong những nền tảng được sử dụng phổ biến nhất trong nghiên cứu hóa dược và thiết kế thuốc hỗ trợ máy tính (CADD) [2].

SwissADME cho phép người dùng nhập cấu trúc phân tử dưới dạng SMILES hoặc tệp cấu trúc hóa học để dự đoán đồng thời nhiều thông số quan trọng liên quan đến khả năng phát triển thuốc. Các thông số hóa lý được cung cấp bao gồm khối lượng phân tử (MW), độ tan trong nước, hệ số phân bố lipid/nước (LogP), số liên kết hydro cho và nhận (HBD, HBA), diện tích bề mặt phân cực tổng (TPSA), số liên kết quay

được và các thông số cấu trúc khác. Những dữ liệu này là cơ sở quan trọng để đánh giá khả năng hấp thu, phân bố và tính khả dụng sinh học của hợp chất.



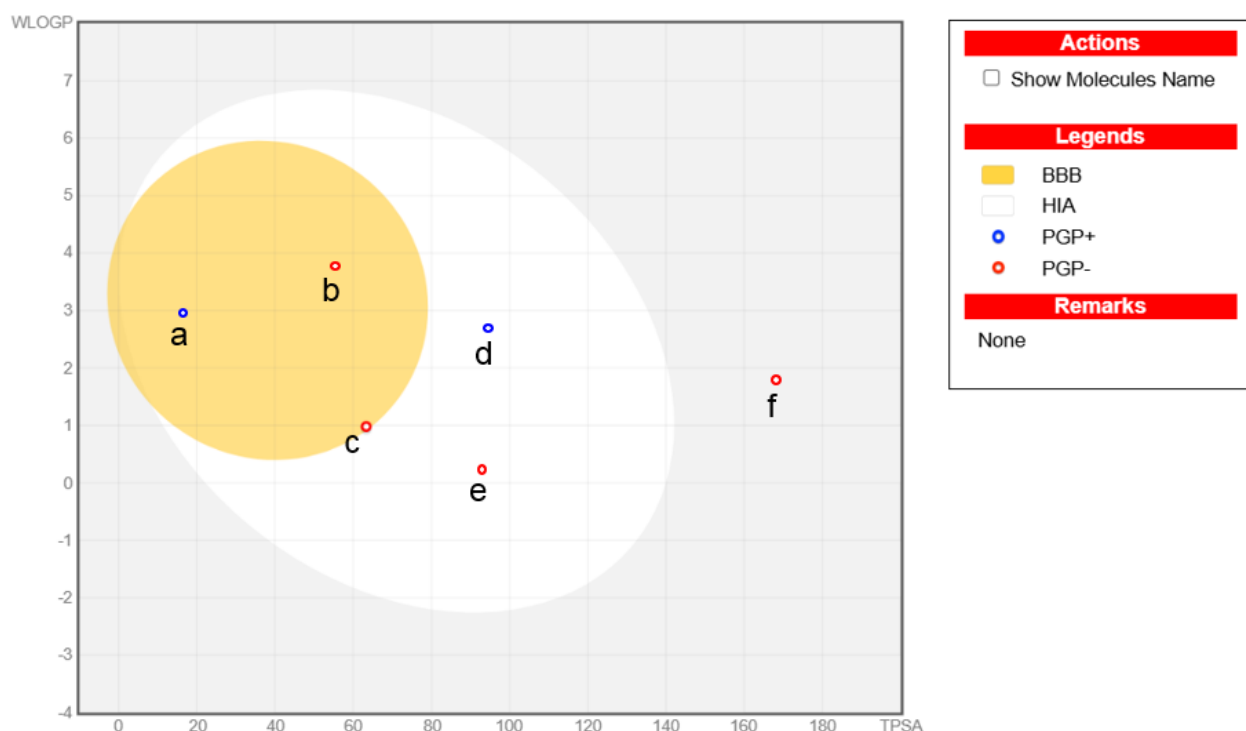
Hình 3. Các thông số hóa lý của SwissADME

Một trong những ưu điểm nổi bật của SwissADME là khả năng đánh giá tính giống thuốc dựa trên nhiều bộ quy tắc được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu phát triển thuốc như quy tắc 5 của Lipinski (Rule of Five), Veber, Ghose, Egan và Muegge. Các quy tắc này giúp xác định mức độ phù hợp của một hợp chất đối với đường dùng đường uống cũng như khả năng trở thành ứng viên thuốc tiềm năng [16]. Ngoài ra, SwissADME còn cung cấp chỉ số Bioavailability Score nhằm dự đoán khả năng sinh khả dụng của phân tử sau khi sử dụng.

Đối với các đặc tính dược động học, SwissADME có thể dự đoán khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa (GI absorption), khả năng thấm qua hàng rào máu não (BBB permeation), tương tác với protein vận chuyển P-glycoprotein (P-gp) và khả năng ức chế một số isoenzym cytochrom P450 quan trọng như CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4 [2]. Đây là những thông số có ý nghĩa quan trọng trong việc dự đoán hiệu quả điều trị và nguy cơ tương tác thuốc.

Bên cạnh các bảng dữ liệu định lượng, SwissADME còn cung cấp các công cụ trực quan như Bioavailability Radar và mô hình BOILED-Egg. Trong đó,

Bioavailability Radar cho phép đánh giá nhanh mức độ phù hợp của các đặc tính hóa lý đối với thuốc dùng đường uống, còn mô hình BOILED-Egg hỗ trợ dự đoán khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa và khả năng thấm qua hàng rào máu não dựa trên mối tương quan giữa độ thân lipid và diện tích bề mặt phân cực của phân tử [2].



Hình 4. Mô hình BOILED-Egg

BBB: hàng rào máu não; HIA: hấp thu qua đường ruột; PGP+: cơ chất của P-glycoprotein (bơm tổng thuốc); PGP-: không phải cơ chất của P-glycoprotein.

Theo mô hình này, các hợp chất nằm trong **vùng màu vàng (yolk)** của biểu đồ BOILED-Egg được dự đoán có **khả năng thấm qua hàng rào máu não**, trong khi các hợp chất nằm ngoài vùng này có xu hướng hạn chế hơn trong việc tiếp cận hệ thần kinh trung ương. Kết quả dự đoán được sử dụng như một **tiêu chí tham khảo** trong quá trình đánh giá tiềm năng phát triển các hợp chất hướng tới điều trị bệnh Alzheimer. Cụ thể, trong **Error! Reference source not found.**:

- Vùng màu vàng (BBB): chất có khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu não.
- Vùng màu trắng (HIA): chất có khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa.
- Chất màu đỏ (PGP-): không bị bơm tổng thuốc (P-glicoprotein) đẩy ra.
- Chất màu xanh (PGP+): bị bơm tổng thuốc đẩy ra.

Tổng hợp đánh giá các chất trong **Error! Reference source not found.** được tổng kết và nhận định theo Bảng 0.1 dưới đây:

Bảng 0.1. Dự đoán các thông số dược động học theo biểu đồ BOILED-Egg

Chất	HIA	BBB	PGP	Dự đoán
------	-----	-----	-----	---------

a	Có	Có	+	Có khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu não và hấp thu qua đường tiêu hóa nhưng bị bơm tống ra
b	Có	Có	-	Có khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu não, đường tiêu hóa và không bị bơm tống ra
c	Có	Trung bình	-	Có khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu não, đường tiêu hóa và không bị bơm tống ra
d	Có	Không	+	Không có khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu não, có khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa nhưng bị bơm tống ra
e	Có	Không	-	Không có khả năng thẩm thấu qua hàng rào máu não, có khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa và không bị bơm tống ra
f	Không	Không	-	Khả năng hấp thu kém

Từ kết quả dự đoán từ sơ đồ BOILED-Egg là một trong những cơ sở để định hướng thiết kế chất tiềm năng trở thành thuốc.

Nhờ giao diện thân thiện, khả năng xử lý nhanh, miễn phí và cung cấp nhiều thông tin hữu ích, SwissADME hiện là một trong những công cụ được sử dụng rộng rãi trong nghiên cứu hóa dược nhằm sàng lọc các hợp chất tiềm năng trước khi tiến hành các nghiên cứu thực nghiệm chuyên sâu.

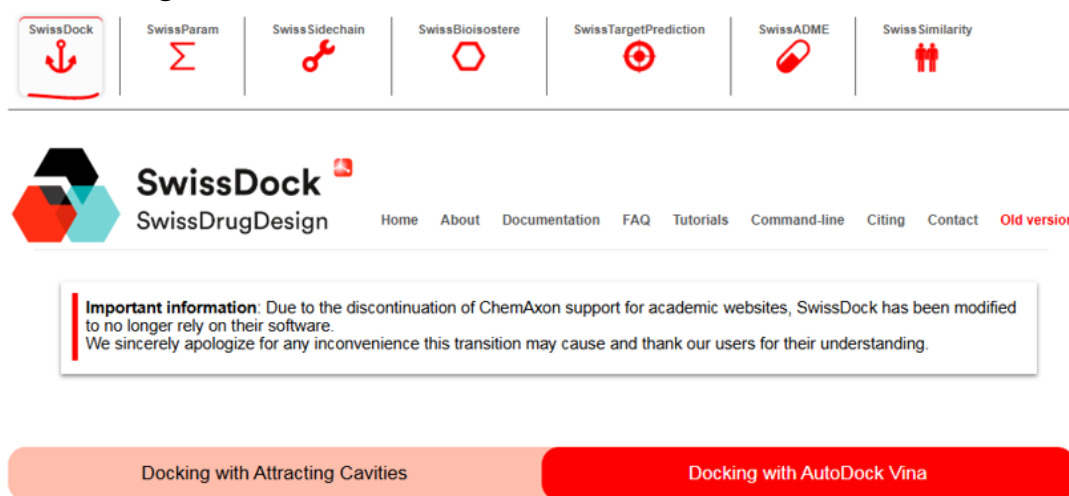
Ý nghĩa các thông số mà SwissADME cung cấp được tóm tắt trong bảng dưới đây:

Bảng 2. Các thông số cung cấp bởi nền tảng SwissADME

Nhóm thông số	Thông số đánh giá	Ý nghĩa
Tính chất hóa lý	- Khối lượng phân tử (Molecular Weight: MW) - Độ khúc xạ phân tử (Molar Refractivity: MR) - Bề mặt phân cực tô pô (TPSA), - Số liên kết quay (Number of Rotatable Bonds) - Số nguyên tử nhận liên kết hydro (H-bond Acceptors: HBA)), - Số nguyên tử cho liên kết hydro (H-bond Donors: HBD)	Đánh giá các đặc tính hóa lý cơ bản ảnh hưởng đến hấp thu và phân bố thuốc; khả năng tạo các liên kết giữa phối tử với thụ thể.
Tính ưa lipid (thân dầu)	iLOGP, XLOGP3, WLOGP, MLOGP, SILICOS-IT LogP, Consensus LogP	Đánh giá tính thân lipid của phân tử, liên quan đến khả năng thẩm qua màng sinh học

Độ hòa tan trong nước	ESOL LogS, Ali LogS, SILICOS-IT LogS, Solubility Class	Dự đoán độ tan trong nước, ảnh hưởng đến hấp thu và sinh khả dụng
Dược động học	GI Absorption, BBB Permeant, P-gp Substrate, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 Inhibition	Dự đoán hấp thu đường uống, khả năng qua hàng rào máu não, tương tác với protein vận chuyển và enzym chuyển hóa thuốc
Hóa học dược phẩm	PAINS Alert, Brenk Alert, Lead-likeness, Synthetic Accessibility (SA Score)	Đánh giá khả năng phát triển thành thuốc và mức độ thuận lợi trong tổng hợp hóa học
Sinh khả dụng	Bioavailability Score	Dự đoán khả năng sinh khả dụng đường uống của hợp chất
Công cụ trực quan hóa	Bioavailability Radar, BOILED-Egg	Minh họa trực quan khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa và thẩm qua hàng rào máu não

Ngoài ra trong nền tảng này còn có công cụ SwissDock, cho phép dự đoán cách thức và mức độ gắn kết giữa phân tử ligand với đích sinh học như enzyme hoặc thụ thể. Phương pháp này cho phép xác định vị trí gắn kết, tư thế liên kết tối ưu và ước tính năng lượng tương tác giữa ligand và protein đích. Kết quả docking góp phần làm sáng tỏ cơ chế tác dụng ở mức độ phân tử, hỗ trợ phân tích mối liên hệ cấu trúc – hoạt tính (SAR) và sàng lọc các hợp chất tiềm năng trước khi tiến hành các nghiên cứu thực nghiệm tốn kém hơn. Hiện nay, docking phân tử được ứng dụng rộng rãi trong nghiên cứu phát hiện thuốc mới, tối ưu hóa cấu trúc hợp chất dẫn đầu và dự đoán tương tác thuốc – đích trong nhiều lĩnh vực dược học và hóa dược.



Hình 5. Công cụ SwissDock trên nền tảng SwissADME

SwissDock kết nối trực tiếp với hệ máy chủ, đặc biệt là Docking with AutoDock Vina. Các thao tác và sử dụng đơn giản hơn rất nhiều so với phần mềm riêng biệt

*Don't know where to start? Try with an example: binding of **SNJ-1715** (CCD ID 0m6) to calpain-1 catalytic subunit (PDB ID 2g8e), of **WRR-99** (r99) to cruzipain (1ewl), or of **dabrafenib** (p06) to B-Raf (5hie).*

1 - Submit a ligand

Provide a SMILES

... or upload a Mol2 file or a PDBQT file 

... or input, or modify, or check the molecule **using the sketcher**

... or use the **advanced search**



2 - Submit a target

Provide a PDB id (e.g. 5hie)

Choose chain(s) to keep*:

Choose heteroatom(s) to keep*: 

... or upload a PDB file or a PDBQT file

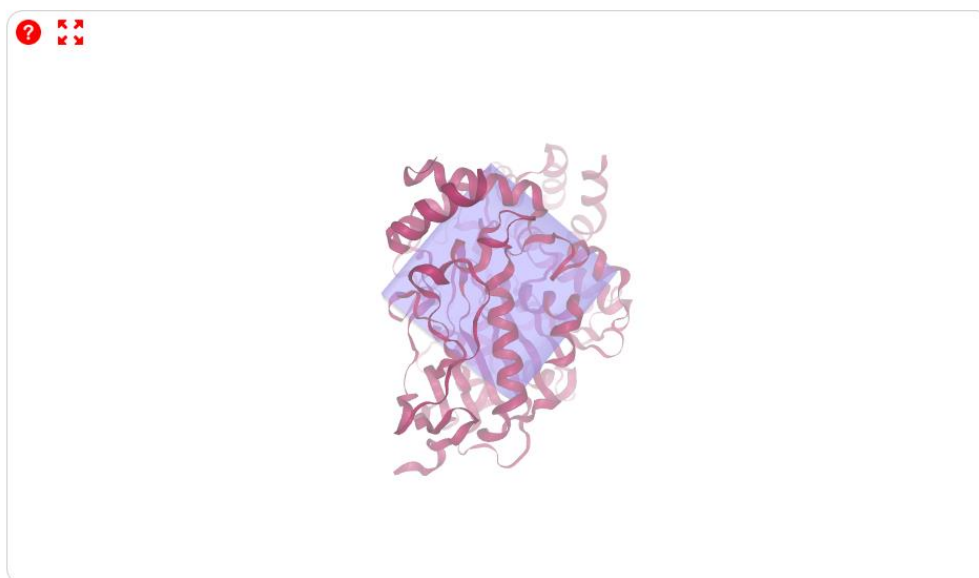
... or use the **advanced search**



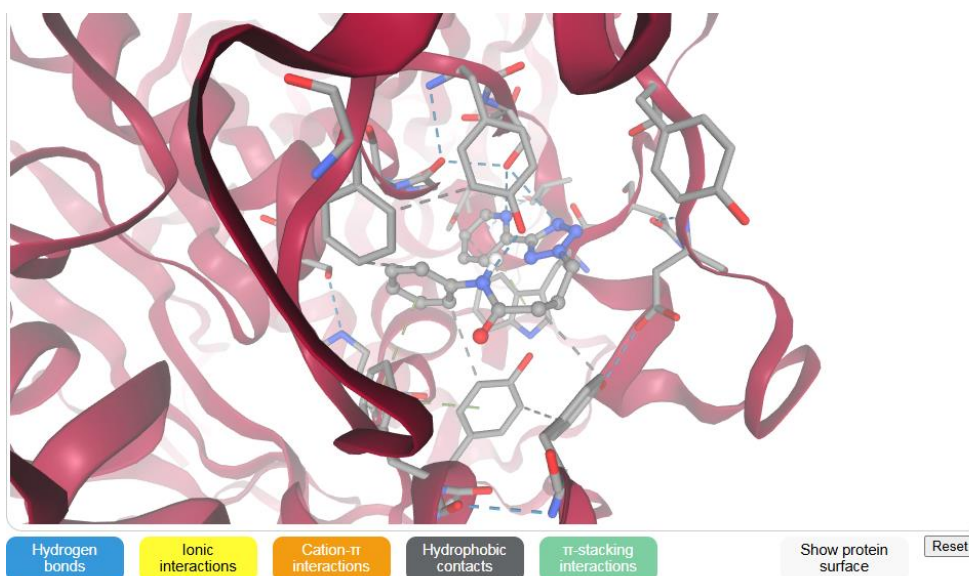
3 - Define search space

Search box center Å

Search box size Å



Hình 6. Dữ liệu đầu vào chạy SwissDock



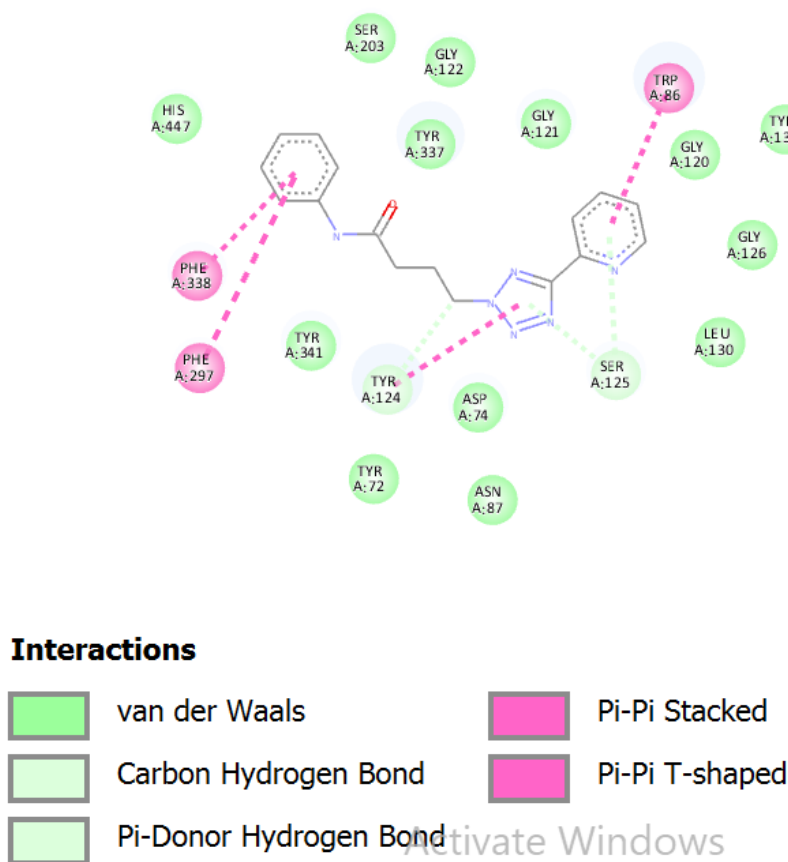
Hình 7. Kết quả docking phân tử với enzyme dưới dạng 3D

Model	Calculated affinity (kcal/mol)
1	-8.321
2	-8.280
3	-8.167
4	-7.955
5	-7.921
6	-7.919
7	-7.910
8	-7.884
9	-7.869
10	-7.792
11	-7.787
12	-7.598
13	-7.570
14	-7.476
15	-7.366
16	-7.318
17	-7.198
18	-7.195
19	-7.029
20	-6.937

Hình 8. Kết quả giá trị năng lượng các cấu dạng liên kết

Link kết quả Dock: <https://www.swissdock.ch/results.php?job=24946558>

Có thể tải dữ liệu về và sử dụng thêm phần mềm Discovery Studio để chuyển dạng 2D và cho kết quả tương tác 2D ở Hình 9.



Hình 9. Tương tác 2D của phối tử - thụ thể

III. Nội dung và phương pháp nghiên cứu

III.1. Nội dung nghiên cứu

- *Nghiên cứu cấu trúc*: Nghiên cứu các khung cấu trúc phân tử pyridin-tetrazol.
- *Cấu trúc SMILES*: Chuyển thể từ cấu trúc hóa học sang cấu trúc SMILES.
- *Đánh giá đặc tính giống thuốc và docking phân tử*: Nghiên cứu tương tác phối tử - thụ thể, các quy tắc được sử dụng trong dự đoán đặc tính giống thuốc.

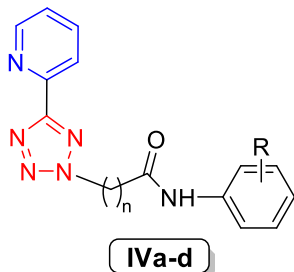
III.2. Phương pháp nghiên cứu

- *Nghiên cứu cấu trúc và chuyển đổi cấu trúc sang định dạng SMILES hóa cấu trúc*: Sử dụng phần mềm ChemDraw để xây dựng cấu trúc và chuyển đổi sang định dạng SMILES.
- *Đánh giá đặc tính giống thuốc và docking phân tử*: Phương pháp dự đoán đặc tính giống thuốc trên nền tảng SwissADME, ghép nối phân tử trên công cụ SwissDock.

IV. Thực nghiệm và kết quả

IV.1. Dự đoán đặc tính giống thuốc

Các dẫn chất mục tiêu mang khung cấu trúc pyridin-tetrazol nhằm dự đoán đặc tính giống thuốc được biểu diễn ở hình 10.



IVa: $n = 3$; $R = 4\text{-Cl}$

IVb: $n = 3$; $R = 4\text{-Br}$

IVc: $n = 4$; $R = 4\text{-Cl}$

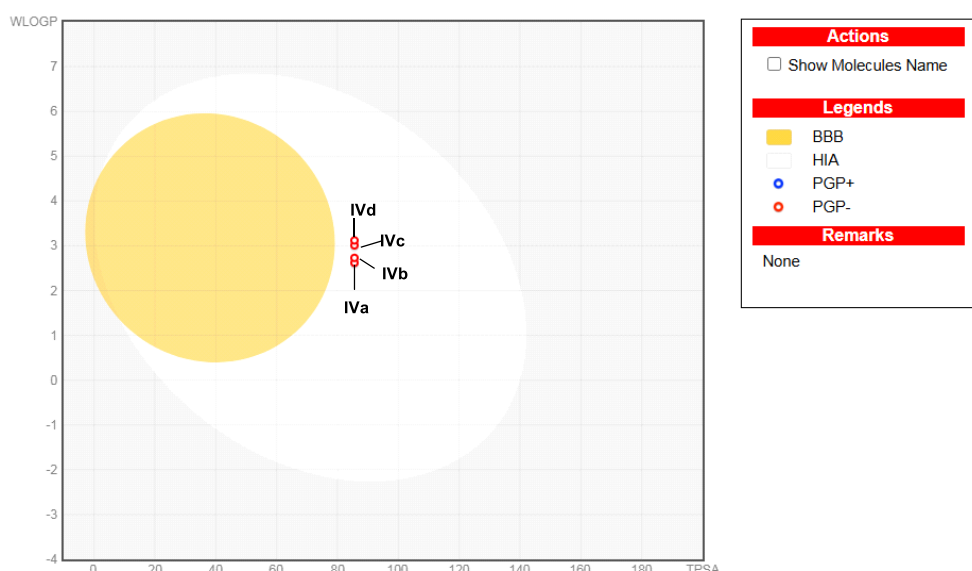
IVd: $n = 4$; $R = 4\text{-Br}$

Hình 10. Cấu trúc các dẫn chất mục tiêu dự đoán đặc tính giống thuốc

Kết quả chuyển đổi cấu trúc sang định dạng SMILES và dự đoán đặc tính giống thuốc theo SwissADME và mô hình BOILED-Egg được thể hiện ở hình 11.



Hình 11. Kết quả chuyển đổi cấu trúc và đặc tính giống thuốc các chất IVa-d



Hình 12. Mô hình BOILED-Egg các chất **IVa-d**

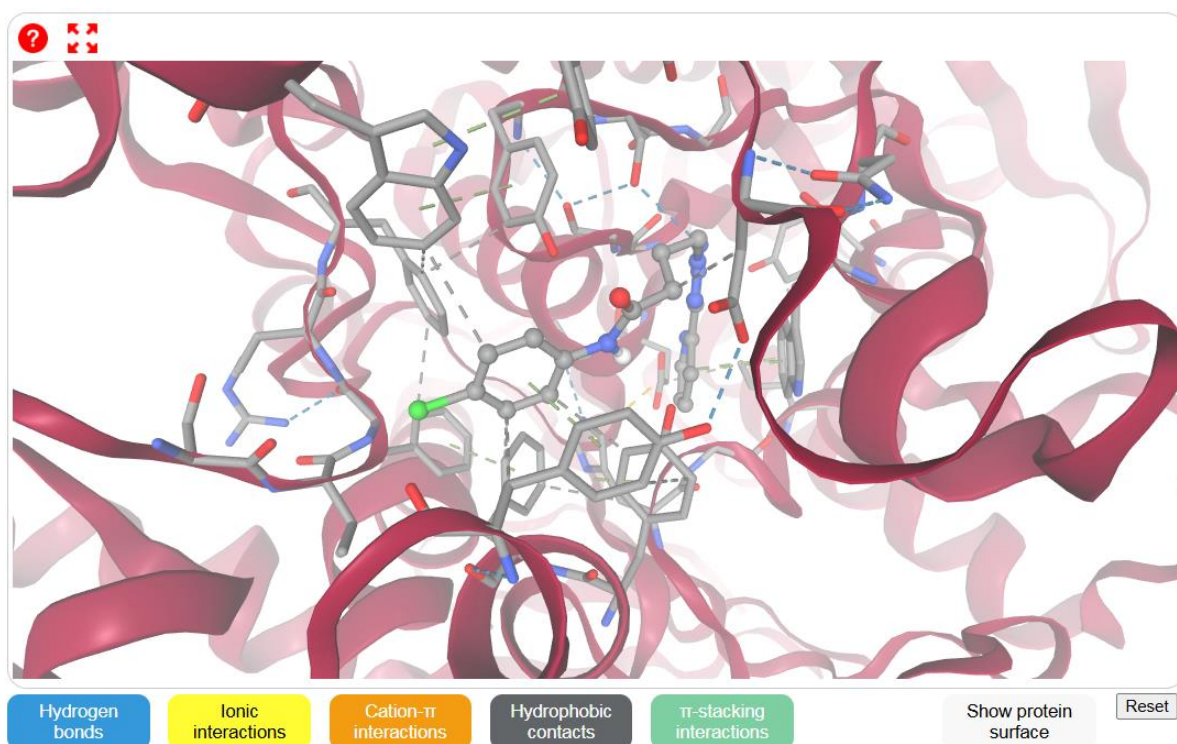
Một số thông số đặc trưng dự đoán tính chất giống thuốc, chiếu theo chất đối chứng là donepezil và các quy tắc 5 Lipinski, quy tắc Veber so sánh với dưới đây được tổng kết trong bảng 3 dưới đây:

Bảng 3. Kết quả thử hoạt tính giống thuốc và khả năng qua hàng rào máu não

CTPT: công thức phân tử; **KLPT:** khối lượng phân tử; **HBD:** số nhóm có khả năng cho liên kết hydro; **HBA:** số nguyên tử có khả năng nhận liên kết hydro; **TPSA:** diện tích bề mặt phân cực tổng; **RB:** số liên kết quay; **PGP:** bơm tổng thuốc; **HIA:** hấp thu qua đường tiêu hóa.

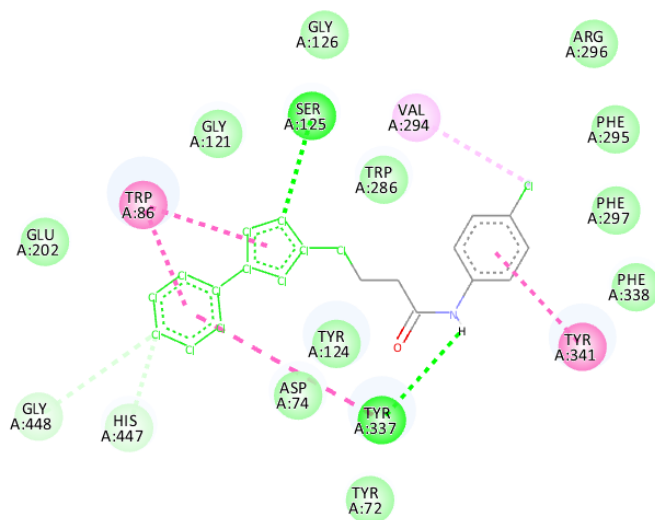
Chất	CTPT	KLPT (Da)	MlogP	HBD	HBA	TPSA (Å ²)	RB	PGP (+/-)	HIA
RO5*		≤500	≤5	≤5	≤10				
Veber				≤12		≤140	≤10		
Donepezil (C₂₄H₂₉NO₃)		379,49	3,06	0	4	38,77	6		có
IVa	C ₁₆ H ₁₅ ClN ₆ O	342,78	2,38	1	5	85,59	7	-	có
IVb	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₆ O	387,23	2,50	1	5	85,59	7	-	có
IVc	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₆ O	356,81	2,62	1	5	85,59	8	-	có
IVd	C ₁₇ H ₁₇ BrN ₆ O	401,26	2,73	1	5	85,59	8	-	có

Kết quả dự đoán đặc tính giống thuốc bằng SwissADME cho thấy tất cả các chất dãy **IVa-d** đều thỏa mãn quy tắc Lipinski và Veber với khối lượng phân tử dưới 500 Da, MlogP nằm trong khoảng 2,38–3,23 và số liên kết xoay phù hợp. Tuy nhiên, hầu hết các chất đều được dự đoán không qua hàng rào máu não (BBB), chủ yếu do TPSA tương đối cao (85,59 Å²). Khả năng hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, không phải là cơ chất của PGP nên không bị bơm tổng ra khỏi màng tế bào.



IVa_3D. <https://www.swissdock.ch/results.php?job=69439281>

$\Delta G = -9,495$ kcal/mol

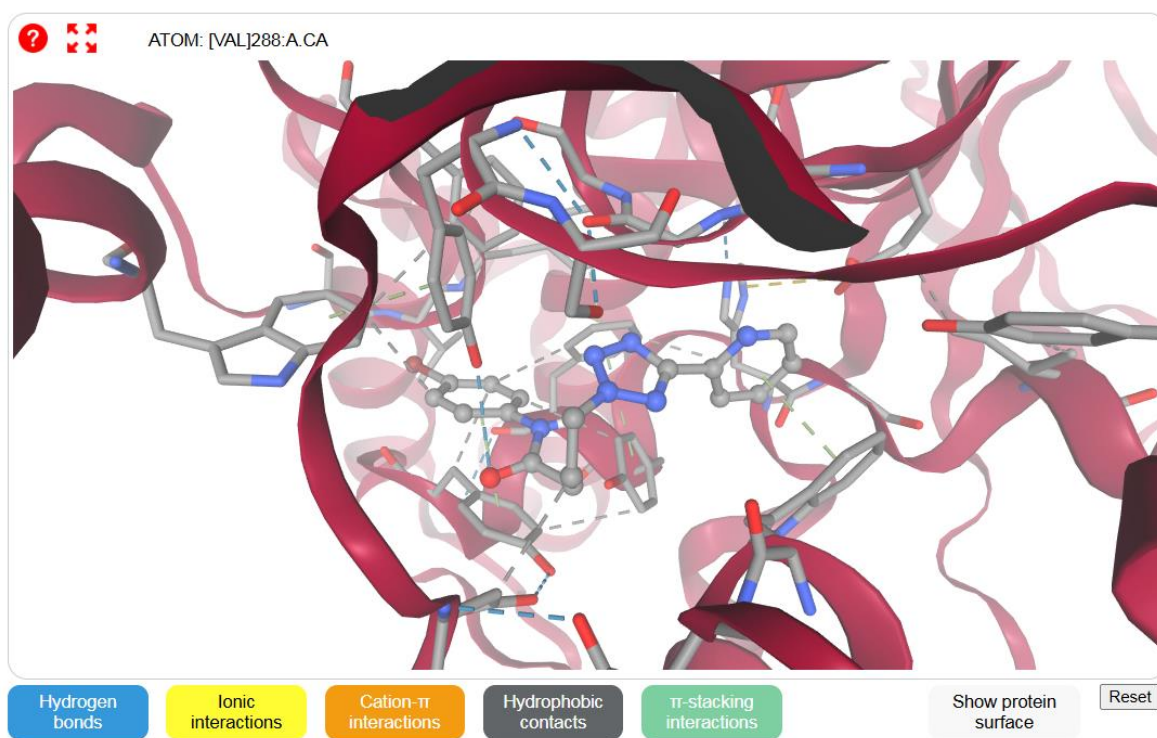


Interactions

- van der Waals
- Conventional Hydrogen Bond
- Carbon Hydrogen Bond

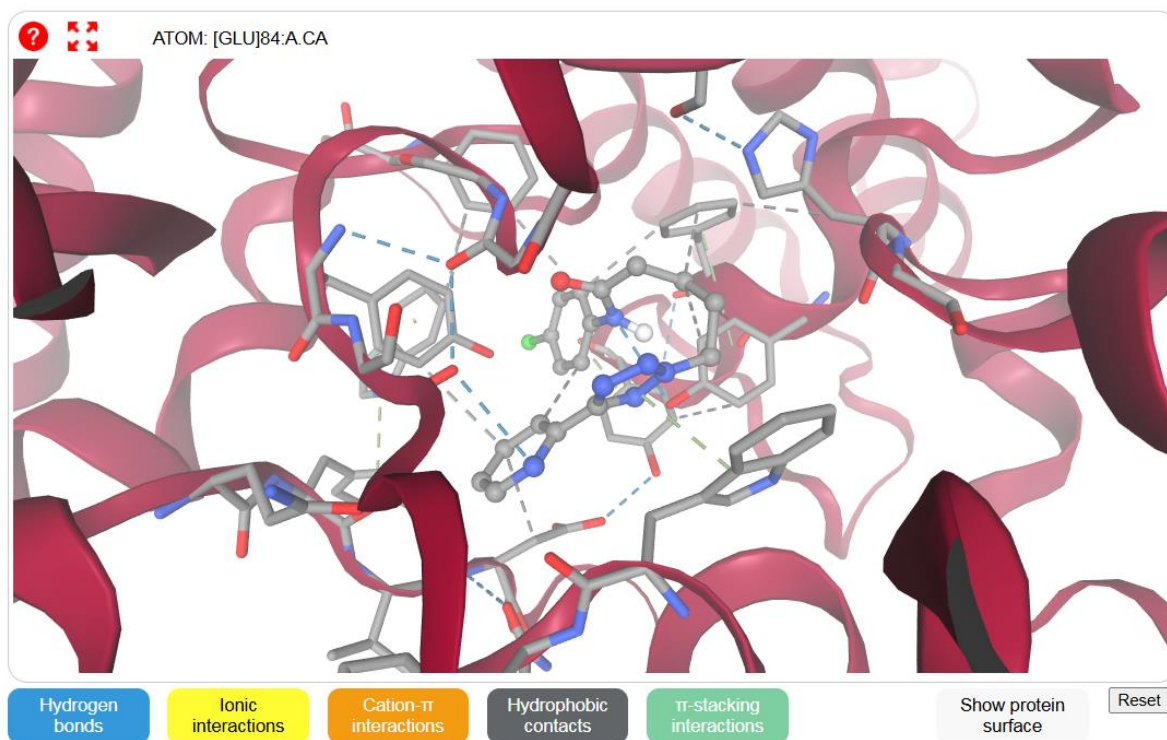
- Pi-Pi Stacked
- Pi-Pi T-shaped
- Alkyl

IVa_2D



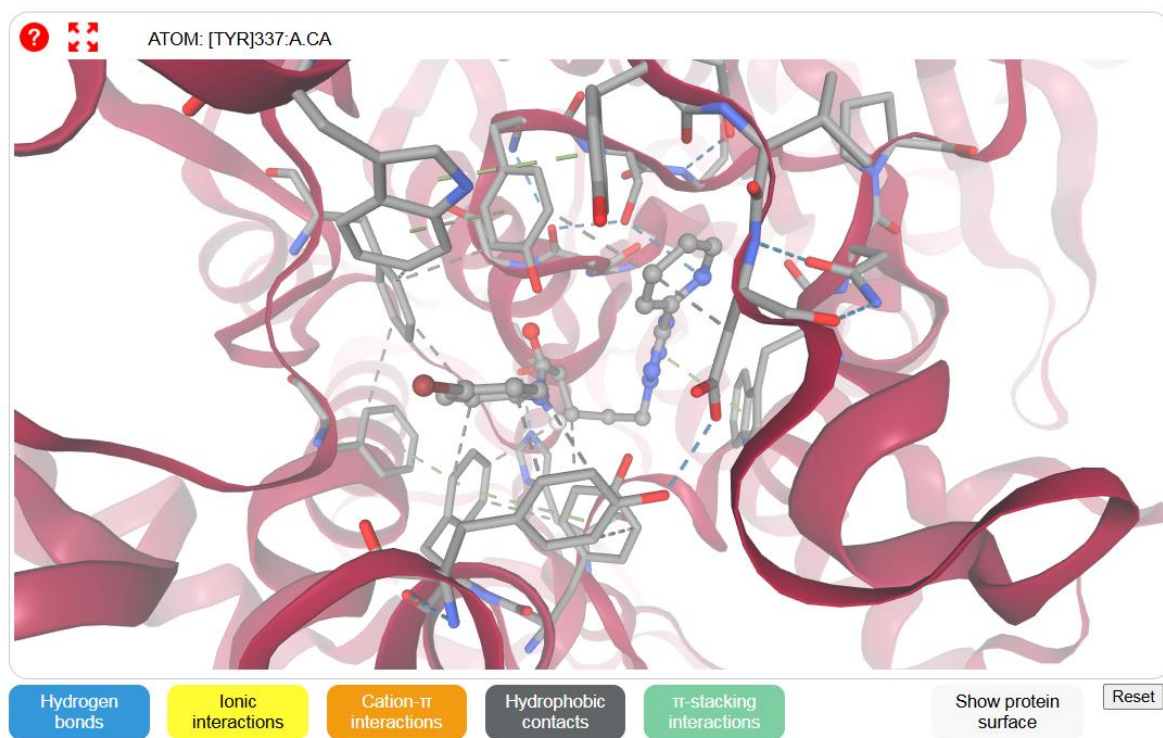
IVb_3D. <https://www.swissdock.ch/results.php?job=4845831>

$\Delta G = -9,052 \text{ kcal/mol}$



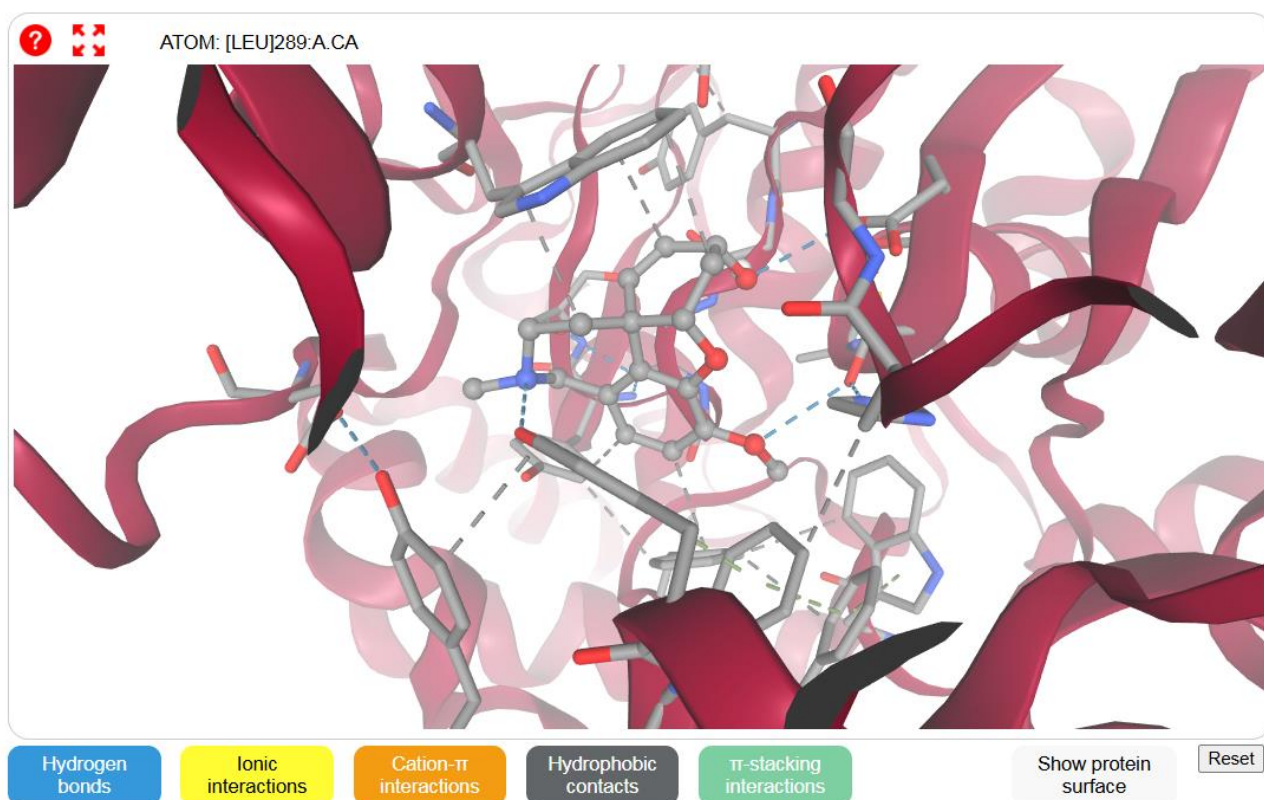
IVc_3D. <https://www.swissdock.ch/results.php?job=47564626>

$\Delta G = -8,816 \text{ kcal/mol}$



IVd_3D. <https://www.swissdock.ch/results.php?job=89721683>

$\Delta G = -8,877$ kcal/mol



Galantamin_3D. <https://www.swissdock.ch/results.php?job=70860699>

$\Delta G = -7,876$ kcal/mol

KẾT LUẬN

Bốn chất mới **IVa-d** mang khung pyridin-tetrazol đều thỏa mãn quy tắc Lipinski và Veber, không qua hàng rào máu não (BBB), chủ yếu do TPSA tương đối cao (85,59 Å²). Tuy nhiên khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa tốt do giá đều có PGP âm. Nghiên cứu mô phỏng docking phân tử các chất với enzym acetylcholinesterase (AChE) 4EY6 cho thấy các chất có năng lượng liên kết cao và có khả năng tương tác với các acid amin của AChE qua các liên kết hydro, liên kết chồng π - π .

Kết quả đề tài là định hướng phát triển hướng nghiên cứu khoa học, hoàn thành khóa luận tốt nghiệp cho sinh viên ngành hóa dược và các ngành liên quan tại trường Đại học Mở - Địa chất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. I. Kola and J. Landis (2004), "Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates?", *Nat Rev Drug Discov* 3 (8):711-5. doi: 10.1038/nrd1470.
2. A. Daina, et al. (2017), "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules", *Scientific reports* 7 (1):42717.
3. J. Dong, et al. (2018), "ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database", *J Cheminform* 10 (1):29. doi: 10.1186/s13321-018-0283-x.
4. D. E. Pires, et al. (2015), "pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures", *J Med Chem* 58 (9):4066-72. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00104.
5. S. R. Alizadeh and M. A. Ebrahimzadeh (2021), "Antiviral activities of pyridine fused and pyridine containing heterocycles, a review (from 2000 to 2020)", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 21 (17):2584-611.
6. V. A. Ostrovskii, et al. (2017), "Chapter One - Developments in Tetrazole Chemistry (2009–16)". in E. F. V. Scriven and C. A. Ramsden (eds.), *Advances in heterocyclic chemistry*. Academic Press. pp. 1-62.
7. D. Sahu, et al. (2024), "Advances in synthesis, medicinal properties and biomedical applications of pyridine derivatives: A comprehensive review", *European Journal of Medicinal Chemistry Reports* 12:100210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100210>.
8. H. Akrami, et al. (2014), "Indolinone-based acetylcholinesterase inhibitors: Synthesis, biological activity and molecular modeling", *European Journal of Medicinal Chemistry* 84:375-81. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.017>.
9. C.-X. Wei, et al. (2015), "Tetrazolium compounds: synthesis and applications in medicine", 20 (4):5528-53.
10. N. Kaushik, et al. (2018), "Tetrazoles: Synthesis and biological activity", 18 (1):3-21.
11. P. Gupta and A. Sharma (2022), "Pharmacological Significance of Triazoles and Tetrazoles in Neurodegenerative Disease: An Overview", *N-Heterocycles: Synthesis Biological Evaluation*:355-93.
12. Y. Zou, et al. (2020), "Bioisosteres in drug discovery: focus on tetrazole". In, *Future Science*, pp. 91-93.
13. P. Kushwaha, et al. (2019), "Synthesis, biological evaluation and molecular dynamic simulations of novel Benzofuran-tetrazole derivatives as potential agents against Alzheimer's disease", 29 (1):66-72.
14. A. Dişli, et al. (2018), "New multifunctional agents and their inhibitory effects on the acetyl cholinesterase enzyme", 37 (1):21-34.
15. N. V. Heise, et al. (2024), "Dehydroabietylamine derived bistetrazoles from ultrasound-assisted pseudo-seven-component Ugi reactions act as efficient and selective inhibitors of cholinesterases", 10:100124.

16. C. A. Lipinski, et al. (2001), "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings", *Adv Drug Deliv Rev* 46 (1-3):3-26. doi: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.