

THIẾT KẾ, ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG UNG THƯ *IN SILICO* VÀ NGHIÊN CỨU ADME CỦA DẪN CHẤT TƯƠNG ĐỒNG THUỐC GEDATOLISIB NHƯ CHẤT ỨC CHẾ PI3K

● Nguyễn Huệ Minh¹ ● Lê Thị Tường Vi² ● Phạm Cảnh Em^{1,*}

¹ Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

² Bệnh viện Nhi đồng Thành phố

TÓM TẮT

Một loạt hợp chất lai mới chứa nhân benzimidazol và 1,3,5-triazin được thiết kế từ thuốc Gedatolisib. Các hợp chất này đã được sàng lọc cho hoạt tính kháng ung thư *in silico* trên thụ thể phosphoinositide 3-kinase (PI3K) bằng phương pháp docking phân tử sử dụng AutoDock Vina. Hợp chất 6 và 24 cho thấy tương tác mạnh nhất với ái lực lần lượt là -11,4 và -11,5 Kcal/mol khi so sánh với thuốc đối chứng Gedatolisib (-11,6 Kcal/mol) tại vị trí hoạt động của PI3K. Đặc biệt, hợp chất 24 đã thành lập hai liên kết hydrogen mạnh tại acid amin Lys807 và Asp758 với độ dài liên kết lần lượt là 2,96 và 1,90 Å. Ngoài ra, hợp chất này cho thấy các tương tác tĩnh điện và kỵ nước giống như phối tử đồng kết tinh Gedatolisib. Thông số ADME cũng đã được đánh giá cho hợp chất 24 khi so sánh thuốc đối chiếu Gedatolisib và Paclitaxel. Các kết quả thu được dự đoán rằng hợp chất lai này có thể có cấu hình ADME tốt. Mặt khác, hợp chất 24 cho thấy các đặc tính lý hóa của các hợp chất dẫn đầu dạng mảnh rất được quan tâm để phát triển thuốc sau này. Công trình này đã mở đường cho việc tổng hợp hợp chất lai này và đánh giá hoạt tính kháng ung thư tiềm năng của nó.

Từ khóa: benzimidazol, triazin, kháng ung thư, ADME, docking phân tử

DESIGN, EVALUATION OF *IN SILICO* ANTICANCER ACTIVITY AND ADME STUDIES OF GEDATOLISIB ANALOGUES AS PI3K INHIBITOR

● Nguyen Hue Minh ● Le Thi Tuong Vi ● Pham Canh Em

ABSTRACT

A novel series of hybrids of benzimidazole-1,3,5-triazine were designed from the Gedatolisib drug. These compounds were screened for *in silico* anticancer activity in phosphoinositide 3-kinase (PI3K) receptor by molecular docking method using AutoDock Vina. Compounds 6 and 24 showed the strongest interactions with the affinity values of -11.4 and -11.5 Kcal/mol, respectively compared with reference drug Gedatolisib (-11.6 Kcal/mol) at the active site of PI3K. In particular, compound 24 established two strong hydrogen bonds with Lys807 and Asp758 amino acids with bond lengths of 2.96 and 1.90 Å, respectively. In addition, this compound showed electrostatic and hydrophobic interactions that resemble the co-crystallization ligand Gedatolisib. ADME profile was also evaluated for compound 24 in comparison to Gedatolisib and Paclitaxel as reference drugs. The obtained results predicted that these hybrids may show a good ADME profile. On the other hand, compound 24 showed the physical-chemical properties of fragment and lead-like compounds which are of great interest for further drug development. This work paved the way for the synthesis of this hybrid and the evaluation of its potential anticancer activity.

Keywords: benzimidazole, triazine, anticancer, ADME, molecular docking

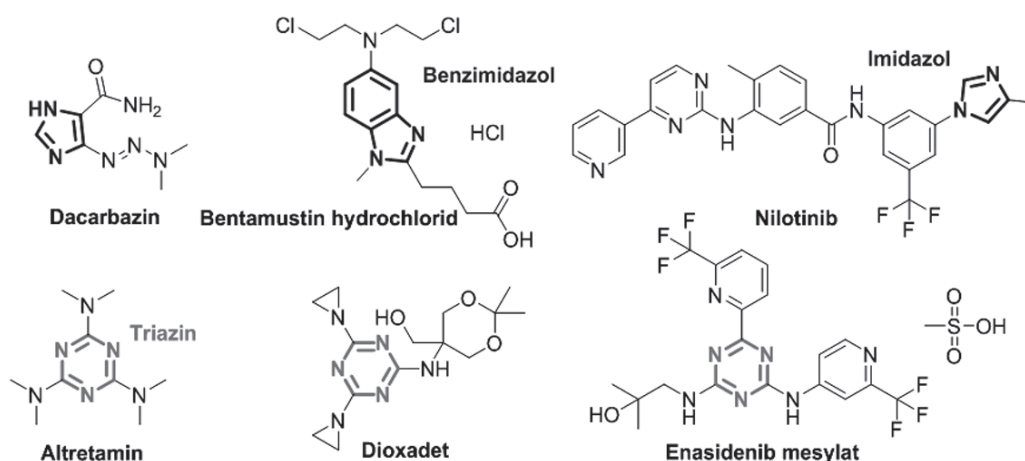
* Tác giả liên hệ, ThS. Phạm Cảnh Em, Email: empc@hiu.vn

(Ngày nhận bài: 16/10/2022; Ngày nhận bản sửa: 10/11/2022; Ngày duyệt đăng: 16/11/2022)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Báo cáo ung thư thế giới (World Cancer Report) năm 2020 thì có hơn 18 triệu ca ung thư mới và gần 10 triệu ca tử vong liên quan đến ung thư đã xảy ra trên toàn cầu vào năm 2018 [1]. Ung thư là nguyên nhân đầu tiên hoặc thứ hai gây tử vong sớm ở những người trong độ tuổi 30-69 ở phần lớn quốc gia trên thế giới. Ung thư đặc trưng bởi sự phát triển không kiểm soát của tế bào có thể lây lan sang các bộ phận khác của cơ thể (được gọi là di căn) và xâm lấn các mô khác. Các nỗ lực phòng ngừa là rất quan trọng để hạn chế tỷ lệ mắc ung thư nhưng điều trị ung thư thường liên quan đến sự can thiệp của thuốc. Tác nhân hóa trị gây độc tế bào vẫn tiếp tục đóng một vai trò quan trọng trong điều trị ung thư, đặc biệt những nỗ lực khám phá tác nhân điều trị ung thư mới đang dần chuyển sang liệu pháp hướng mục tiêu (thuốc chỉ ức chế sự tăng sinh và lây lan của tế bào ung thư) và liệu pháp miễn dịch (tăng cường hệ thống miễn dịch hoặc thay đổi cách thức hoạt động của hệ miễn dịch). Đây là hai phương pháp được trị liệu ung thư hiệu quả và ít độc hại [2,3]. Mặc dù có rất nhiều loại thuốc chống ung thư đang lưu hành nhưng nhiều loại ung thư khó điều trị dẫn đến tỷ lệ tử vong cao. Ngoài ra, độc tính, sự phát triển nhanh chóng của đề kháng và hiệu quả hạn chế liên quan đến các chất kháng ung thư hiện có cho thấy tính cấp thiết phải khám phá ra các hợp chất mới có thể khắc phục những hạn chế của các loại thuốc hiện có [4].

Một phân tích về các loại thuốc được FDA Hoa Kỳ chấp thuận cho thấy 59% các tác nhân nhóm phân tử nhỏ bao gồm các dị vòng chứa nitrogen [5]. Imidazol/ benzimidazol và triazin nằm trong top đầu các dị vòng nitrogen xuất hiện thường xuyên nhất trong các loại thuốc phân tử nhỏ [5]. Các hệ thống vòng này là thành phần quan trọng của khung cấu trúc được quan tâm nghiên cứu trong hóa dược hiện đại, do đó trở thành “nhân hoạt tính” (hay pharmacophore) quan trọng cho việc thiết kế thuốc mới. Các hợp chất chứa vòng imidazol/benzimidazol và triazin thể hiện hoạt tính dược lý đa dạng bao gồm kháng ung thư, kháng khuẩn, kháng virus và kháng nấm [6 - 8]. Một loạt các loại thuốc kháng ung thư chẳng hạn như dacarbazin, bentamustin hydrochlorid, nilotinib, altretamin, dioxadet và enasidenib mesylat có thành phần cấu trúc chứa nhân imidazol/ benzimidazol và triazin (Hình 1).



Hình 1. Một số thuốc trị ung thư có chứa nhân imidazol/ benzimidazol và triazin

Phương pháp lai phân tử là một chiến lược tổng hợp/thiết kế sáng tạo liên quan đến việc hợp nhất hoặc pha trộn các đơn nhân hoạt tính (hay pharmacophore) của các loại thuốc khác nhau thành một cấu trúc phân tử mới hoặc kết hợp hai hoặc nhiều dược chất kháng ung thư tiềm năng trực tiếp thông qua liên kết phân ly/không phân ly, và dựa trên khả năng của các nhóm chức để giữ lại ái lực và hoạt tính đối với các mục tiêu sinh học trong phân tử lai được thiết kế. Sự hiện diện của hai hoặc

nhiều dược chất/“nhân pharmacophore” trong một đơn vị không chỉ hiệp đồng tác dụng mà còn tăng cường khả năng ức chế đa mục tiêu sinh học.

Mục đích của nghiên cứu này là thiết kế, nghiên cứu *in silico* docking phân tử nhóm dẫn chất lai imidazol - triazin tương đồng với thuốc trị ung thư Gedatolisib đi vòng tiềm năng cho hoạt tính kháng ung thư trên thụ thể PI3K. Dẫn chất tối ưu sẽ tiếp tục được nghiên cứu thông số hóa lí Lipinski và dược động học ADME *in silico* (hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ) để tạo nền tảng và cơ sở khoa học cho các giai đoạn tiếp theo của nghiên cứu, phát triển thuốc điều trị ung thư mới là tổng hợp và đánh giá hoạt tính *in vitro* và *in vivo*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

Dẫn chất tương đồng với thuốc Gedatolisib tiềm năng về hoạt tính kháng ung thư.

2. Nguyên liệu và thiết bị

Laptop DELL Inspiron 15 5000 core i5, RAM 20 GB, Window 10, card đồ họa NVIDIA được sử dụng để nghiên cứu trên máy tính *in silico* thông qua các phần mềm chuyên dụng bao gồm: AutoDock Vina, AutoDock Tools, Chem3D, Discovery Studio, SwissADME và ADMETlab2.0.

3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu docking phân tử

Để sàng lọc tương tác của các dẫn xuất lai imidazol - triazin tương đồng với thuốc Gedatolisib với các đích tác động tiềm năng PI3K, nghiên cứu docking được thực hiện bằng phần mềm Autodock Vina. Cấu trúc 3D của phosphoinositide 3-kinase loại I (PI3K, PDB id: 7JWE) được tải từ ngân hàng dữ liệu protein (www.rcsb.org). Trước khi thực hiện docking, thụ thể protein được chuẩn bị bằng cách kết hợp tất cả hydrogen không phân cực và loại bỏ nước kết tinh thông qua giao diện đồ họa Autodock và Discovery Studio. Thông số “grid box” được tùy chỉnh theo enzym PI3K sao cho kích thước lưới bao phủ hoàn toàn vị trí tác động của enzym (Bảng 1).

Bảng 1. Thông số “grid box” của enzym

Enzym	Kích thước			Trung tâm		
	x	y	z	x	y	z
PI3K	26	26	26	29.778	0.000	21.111

PI3K: phosphoinositide 3-kinase

Nghiên cứu dược động học *in silico* (ADME)

Nghiên cứu hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ (ADME) và thông số Lipinski trên máy tính được thực hiện bằng giao thức phần mềm online (SwissADME và ADMETlab2.0).

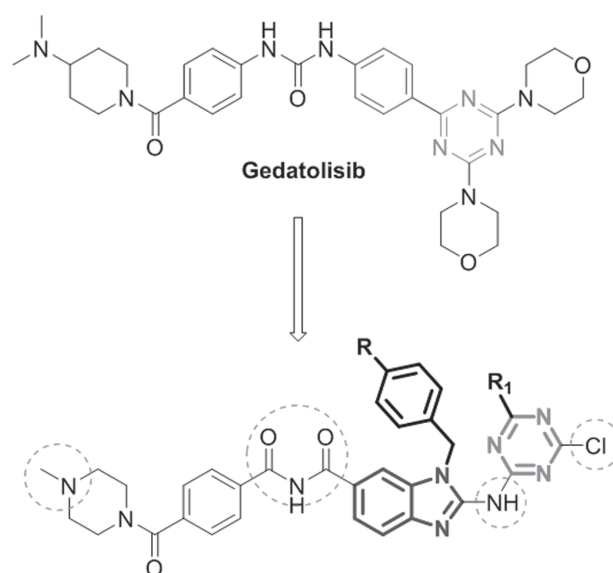
3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Thiết kế dẫn chất lai imidazol - triazin tương đồng với thuốc Gedatolisib

Gedatolisib là một loại thuốc thử nghiệm để điều trị ung thư bởi Celcuity, Inc. Thuốc ban đầu được phát triển bởi Wyeth, sau đó hãng dược Pfizer mua lại vào năm 2009. Gedatolisib là một tác nhân nhắm mục tiêu kép phosphoinositide 3-kinase (PI3K) và rapamycin (mTOR) ở động vật có vú trong con đường tín hiệu PI3K/mTOR, có hoạt tính kháng ung thư tiềm năng. Việc kích hoạt con đường PI3K/mTOR thúc đẩy sự phát triển, tồn tại và khả năng đề kháng của tế bào chống lại hóa trị và xạ trị. Khi tiêm tĩnh mạch, Gedatolisib ức chế cả PI3K và mTOR kinase, có thể dẫn đến quá trình

apoptosis và ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư biểu hiện quá mức PI3K/mTOR [9]. Hiện nay, Gedatolisib đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng về điều trị neoplasm, ung thư buồng trứng, ung thư vú, ung thư tiến triển và ung thư nội mạc tử cung.

Sau quá trình sàng lọc sơ bộ trên 400 hợp chất có chứa nhân benzimida và triazin (< 10 Kcal/mol trên PI3K) cũng như với sự tiềm năng trong điều trị nhiều loại ung thư khác nhau của Gedatolisib (-11,6 Kcal/mol trên PI3K), nghiên cứu đã tiến hành thiết kế các dẫn chất tương đồng với thuốc Gedatolisib dựa trên sự biến đổi một số vị trí cấu trúc và bổ sung nhân pharmacophore cho hoạt tính kháng ung thư (Hình 2). Dẫn chất lai benzimida – triazin đã thay vòng benzimi (Gedatolisib) thành nhân benzimidazole với nhóm thế *N*-benzyl và nhân di-thể triazin gắn trên nhóm 2-aminobenzimidazol được chuyển đổi từ tri-thể triazin của Gedatolisib. Các nhóm thế R (Br, Cl, F, Ome và N(Me)₂) và R₁ (amin vòng no của N bậc 2) khác nhau được chọn dựa trên tiềm năng kháng ung thư trong các nghiên cứu đã công bố (Bảng 1). Các dẫn chất được thiết kế là hoàn toàn mới trên thế giới đồng thời có thể tổng hợp theo quy trình đã nghiên cứu.



Hình 2. Thiết kế dẫn chất lai imidazol - triazin tương đồng với thuốc Gedatolisib

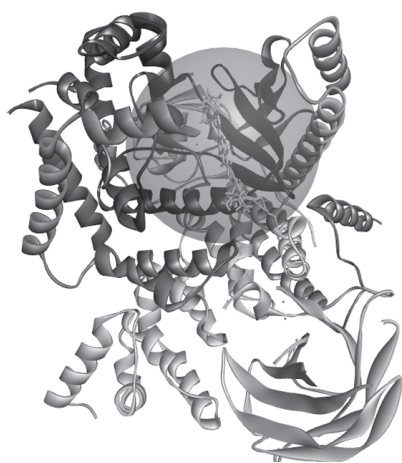
Bảng 2. Cấu trúc dẫn chất lai imidazol - triazin tương đồng với thuốc Gedatolisib

Hợp chất	R	R ₁	Hợp chất	R	R ₁
1	Br	Piperidinyl	26	F	Pyrrolidinyl
2	Br	4-Methylpiperidinyl	27	F	4-(dimethylamino)piperidinyl
3	Br	Morpholino	28	F	3-Chloropyrrolidinyl
4	Br	Piperazinyl	29	F	4-Chloropiperidinyl
5	Br	4-Methylpiperazinyl	30	F	4-Bromopiperidinyl
6	Br	Pyrrolidinyl	31	OMe	Piperidinyl
7	Br	4-(dimethylamino)piperidinyl	32	OMe	4-Methylpiperidinyl
8	Br	3-Chloropyrrolidinyl	33	OMe	Morpholino

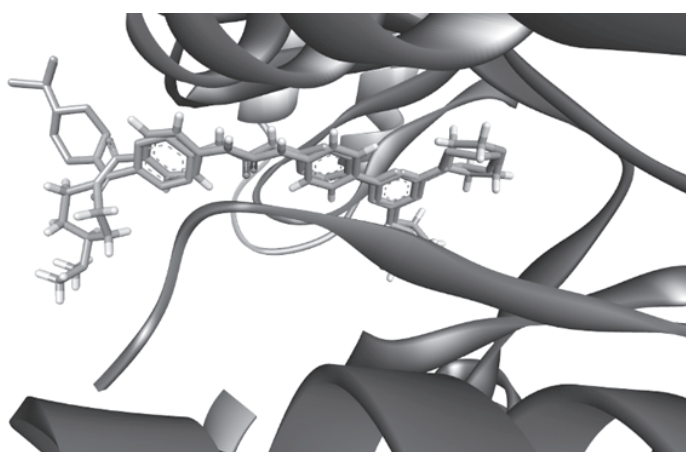
9	Br	4-Chloropiperidinyl	34	OMe	Piperazinyl
10	Br	4-Bromopiperidinyl	35	OMe	4-Methylpiperazinyl
11	Cl	Piperidinyl	36	OMe	Pyrrolidinyl
12	Cl	4-Methylpiperidinyl	37	OMe	4-(dimethylamino)piperidinyl
13	Cl	Morpholino	38	OMe	3-Chloropyrrolidinyl
14	Cl	Piperazinyl	39	OMe	4-Chloropiperidinyl
15	Cl	4-Methylpiperazinyl	40	OMe	4-Bromopiperidinyl
16	Cl	Pyrrolidinyl	41	N(Me) ₂	Piperidinyl
17	Cl	4-(dimethylamino) piperidinyl	42	N(Me) ₂	4-Methylpiperidinyl
18	Cl	3-Chloropyrrolidinyl	43	N(Me) ₂	Morpholino
19	Cl	4-Chloropiperidinyl	44	N(Me) ₂	Piperazinyl
20	Cl	4-Bromopiperidinyl	45	N(Me) ₂	4-Methylpiperazinyl
21	F	Piperidinyl	46	N(Me) ₂	Pyrrolidinyl
22	F	4-Methylpiperidinyl	47	N(Me) ₂	4-(dimethylamino)piperidinyl
23	F	Morpholino	48	N(Me) ₂	3-Chloropyrrolidinyl
24	F	Piperazinyl	49	N(Me) ₂	4-Chloropiperidinyl
25	F	4-Methylpiperazinyl	50	N(Me) ₂	4-Bromopiperidinyl

3.2. Kết quả docking phân tử

Sau khi thiết kế dẫn chất lai imidazol - triazin, nghiên cứu *in silico* được thực hiện trên receptor kháng ung thư phosphoinositide 3-kinase (PI3K) để sàng lọc ái lực liên kết với thuốc đối chiếu dương Gedatolisib bằng phần mềm Autodock Vina. Để đánh giá chất lượng mô hình docking, phối tử thuốc Gedatolisib trên PI3K được tiến hành gắn kết bằng Autodock Vina và so sánh với cấu trúc tinh thể đồng kết tinh sẵn có trên PI3K. Kết quả pre-docking của ligand đồng kết tinh cho thấy phương pháp tương thích tốt (Hình 2). Kết quả docking tương tác giữa receptor - ligand thể hiện trong Bảng 3-4 và Hình 3-4.



Vị trí tác động



Cấu trúc Gedatolisib và đồng kết tinh

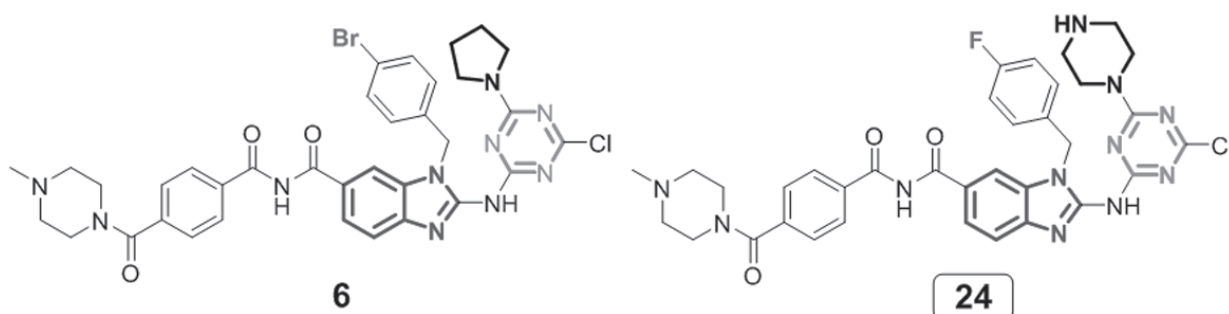
Hình 2. Kết quả pre-docking của Gedatolisib

Bảng 3. Kết quả ái lực liên kết với PI3K tại vị trí tác động của các dẫn chất thiết kế

Comp.	AL	Comp.	AL	Comp.	AL	Comp.	AL	Comp.	AL
1	-10,8	11	-11,2	21	-11,2	31	-11,1	41	-10,8
2	-10,8	12	-10,8	22	-11,0	32	-11,0	42	-11,2
3	-10,7	13	-11,1	23	-11,3	33	-10,9	43	-11,1
4	-11,0	14	-11,2	24	-11,5	34	-10,9	44	-11,1
5	-10,8	15	-10,8	25	-10,8	35	-10,4	45	-11,1
6	-11,4	16	-11,0	26	-11,2	36	-11,0	46	-11,3
7	-10,4	17	-10,5	27	-10,4	37	-10,7	47	-10,8
8	-10,7	18	-10,7	28	-11,0	38	-10,6	48	-11,3
9	-10,8	19	-10,9	29	-10,8	39	-10,5	49	-11,2
10	-10,8	20	-10,8	30	-10,8	40	-10,4	50	-11,0
Ged	-11,6					PTX	-8,4		

Comp.: Hợp chất, AL: Ái lực (Kcal/mol), Ged: Gedatolisib, PTX: Paclitaxel

Tất cả các dẫn chất lai imidazol - triazin thiết kế đều có ái lực tốt (-10,4 đến -11,5 Kcal/mol) và tạo được liên kết hydrogen với receptor PI3K. Hai hợp chất 6 và 24 có tương tác tốt nhất với receptor PI3K với ái lực liên kết lần lượt là -11.4 và -11.5 Kcal/mol khi so sánh với thuốc Gedatolisib (-11.6 Kcal/mol) tại vị trí tác động. Cấu trúc của hai hợp chất này được thể hiện ở Hình 3. Hợp chất 24 có cấu trúc chứa nhóm *N*-(4-fluorobenzyl) tại vị trí 1 trên nhân benzimidazol và nhóm piperazinyl trên nhân 1,3,5-triazin.



Hình 3. Cấu trúc 2 hợp chất tiềm năng tác động trên thụ thể PI3K

Bảng 4. Kết quả nghiên cứu *in silico* của một số dẫn xuất lai imidazol - triazin tiềm năng

Ligand	Ái lực (Kcal/mol)	Loại liên kết	Vị trí acid amin liên kết
6	-11,4	Liên kết carbon hydrogen (3,52 Å)	Val882
		Liên kết carbon hydrogen (3,10 Å)	Asp950
		Liên kết π -anion (3,87 Å)	Asp964
		Liên kết π - σ (3,88 Å)	Ile879
		Liên kết π -alkyl (4,38-5,44 Å)	Ile831, Ile963, Leu1090, Lys807

Hợp chất 6 không tạo được liên kết hydrogen mạnh và chỉ tạo được 2 liên kết carbon hydrogen tại acid amin Val882 và Asp950 với độ dài liên kết lần lượt là 3,52 và 3,10 Å. Điều này cho thấy hợp chất 6 ít tiềm năng hơn hợp chất 24 và Gedatolisib trong hình thành liên kết quan trọng (liên kết hydrogen mạnh) để tương tác với receptor PI3K. Hợp chất 24 đã tạo được 2 liên kết hydrogen mạnh với acid amin Lys807 (2,96 Å) và Asp758 (1,90 Å) với độ dài liên kết ngắn < 3.0 Å tại nhân triazin và nhóm thế piperazinyl. Ngoài ra, hợp chất 24 cũng hình thành được 2 liên kết carbon hydrogen tại C của nhóm *N*-methylpiperazinyl và benzyl với acid amin Val882 và Asp950 với độ dài liên kết lần lượt là 3,57 và 3,17 Å. Hợp chất 24 còn tạo được liên kết halogen (Fluorine) với độ dài 3,02 Å với acid amin Met804 tại nhóm 4-fluoro của *N*-(4-fluorobenzyl) trên nhân benzimidazol. Mặt khác, hợp chất 24 cũng tạo được các tương tác kỵ nước với PI3K gồm: π -anion (3,98 Å), π - σ (3,87 Å) và π -alkyl (4,42-5,42 Å). Đặc biệt, hợp chất 24 có sự tương tác với PI3K ở vị trí tác động tương đồng với Gedatolisib tại các acid amin sau: Val882, Asp950, Ile879, Ile831 và Ile963. Kết quả nghiên cứu docking đã dự đoán hợp chất mới 24 có mức độ tiềm năng tương đương với thuốc kháng ung thư mạnh Gedatolisib.

3.3. Kết quả in silico được động học ADME

Nghiên cứu *in silico* của dẫn chất 24 được thực hiện để xác định diện tích bề mặt (PSA) và các thông số hóa lý khác theo quy tắc Lipinski [10]. Lipinski đã gợi ý rằng khả năng hấp thu của một hợp chất tốt hơn nếu phân tử đạt được ít nhất ba trong bốn quy tắc sau:

- Nhóm cho liên kết hydrogen (nHD) ≥ 5
- Nhóm nhận liên kết hydrogen (nHA) ≥ 10
- Khối lượng phân tử (MW) nhỏ hơn 500
- LogP nhỏ hơn 5

Dẫn chất 24 tuân thủ ba trên bốn quy tắc Lipinski giống với thuốc Gedatolisib (PSA = 128,29 Å², nHD = 2, nHA = 8, MW = 615,73 g/mol và logP = 2,71) trong khi thuốc ung thư khác paclitaxel (PTX) chỉ tuân thủ hai quy tắc Lipinski. Hợp chất 24 (C₃₅H₃₅ClFN₁₁O₃, PSA = 153,51 Å²) có thông số nHD = 3, nHA = 10 và logP = 2,71 thỏa quy tắc Lipinski, trong khi MW = 712,18 g/mol > 500 không thỏa quy tắc. Điều này dự đoán hợp chất 24 có thể hấp thu tốt.

Sau khi đánh giá ADME *in silico*, dẫn chất 24 thể hiện ưu điểm hấp thu tốt ở ruột người khi so sánh với Ged và PTX. Điều này cho thấy tiềm năng phát triển thuốc ung thư dùng đường uống của các dẫn chất này. Ngoài ra, dẫn chất 24 được dự đoán không thể hiện tính thấm qua hàng rào máu não, do đó ít độc trên thần kinh trung ương (Bảng 5).

Bảng 5. Thông số được động học *in silico* của dẫn chất 24

Thông số	24	Ged	PTX
Độ tan trong nước (mg/mL)	2,1.10 ⁻⁴	9,36.10 ⁻³	1,85.10 ⁻⁴
Phân loại	Tan kém	Tan trung bình	Tan kém
Dược động học			
Hấp thu qua đường ruột	Tốt	Tốt	Thấp
Thấm qua hàng rào máu não	Không	Không	Không
Cơ chất P-gp	Có	Có	Có
Chất ức chế CYP1A2	Không	Không	Không

Chất ức chế CYP2C19	Có	Có	Không
Chất ức chế CYP2C9	Có	Có	Không
Chất ức chế CYP2D6	Có	Có	Không
Chất ức chế CYP3A4	Có	Có	Không
Log K_p (thấm qua da, cm/s)	-7,70	-8,34	-8,91
CL (mL/phút/kg)	4,346	4,658	2,99

CL - hệ số thanh thải, Ged: Gedatolisib, PTX: Paclitaxel

Log K_p càng âm (với K_p tính bằng cm/s) thì phối tử càng ít thấm qua da. Do đó, dẫn chất 24 (log K_p = -7,70) cho thấy khả năng thấm qua da tốt hơn Ged (log K_p = -8,34) và PTX (log K_p = -8,91). Nghiên cứu về chuyển hóa cho thấy dẫn chất 24 có thể ức chế nhiều enzym như CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 và CYP3A4 tương tự như Ged.

Hệ số thanh thải (CL) là một thông số quan trọng trong việc quyết định khoảng liều cũng như là một công cụ để đánh giá sự bài tiết. Dẫn chất 24 (CL = 4,35 mL/phút/kg) và Ged (CL = 4,66 mL/phút/kg) đều có giá trị < 5.0 mL/phút/kg và thể hiện giá trị CL cao hơn thuốc đối chiếu PTX (CL = 2,99 mL/phút/kg). Do đó, các dẫn chất 24 có thể được bài tiết nhanh hơn và khoảng liều dùng thuốc ngắn hơn PTX.

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã sàng lọc sơ bộ hơn 400 dẫn chất chứa nhân imidazol và triazin cho tác động trên receptor PI3K. Kết quả cho thấy các dẫn chất đều có ái lực < 10 Kcal/mol và Gedatolisib có ái lực cao nhất với giá trị -11,6 Kcal/mol trên PI3K. Nghiên cứu tiến hành thiết kế 50 dẫn chất lai chứa cả nhân benzimidazol và 1,3,5-triazin mới có cấu trúc tương đồng với Gedatolisib để cho tác động tiềm năng trên receptor PI3K. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy hợp chất 24 có ái lực tốt nhất với receptor PI3K (-11,5 Kcal/mol), đặc biệt có thông số hóa lí Lipinski và dược động học tốt. Đây là dẫn chất rất tiềm năng để tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng ung thư trên tế bào *in vitro* và trên động vật *in vivo* cho phát triển thuốc điều trị ung thư mới.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng cấp kinh phí thực hiện dưới mã số đề tài GVTC15.23.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C. P. Wild, E. Weiderpass and B. W. Stewart, "World cancer report: cancer research for cancer prevention; International agency for research on cancer: Lyon, France, 2021. Available online: <http://publications.iarc.fr/586>.
- [2] A. M. Tsimberidou, "Targeted therapy in cancer. Cancer Chemother," *Pharmacol.*, vol. 76, pp. 1113-1132, 2015.
- [3] N. A. Seebacher, A. E. Stacy, G. M. Porter and A.M. Merlot, "Clinical development of targeted and immune based anti-cancer therapies," *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, vol. 38, p. 156, 2019.
- [4] A. Rana, J. Alex, M. Chauhan, G. Joshi and R. Kumar, "A review on pharmacophoric designs of antiproliferative agents," *Med. Chem. Res.*, vol. 24, pp. 903-920, 2015.
- [5] E. Vitaku, D. T. Smith and J. T. Njardarson, "Analysis of the structural diversity, substitution patterns, and frequency of nitrogen heterocycles among U.S. FDA approved pharmaceuticals,"

- J. Med. Chem.*, vol. 57, pp. 10257-10274, 2014.
- [6] Ali, M. N. Lone and H. Y. Aboul-Enein, "Imidazoles as potential anticancer agents," *Med. Chem. Commun.*, vol. 8, pp. 1742-1773, 2017.
- [7] Phạm Cảnh Em, Đỗ Thị Thúy và Trương Ngọc Tuyên, "Tổng hợp, hoạt tính ung thư và nghiên cứu docking một số dẫn chất *N*-benzyl 2-arylbenzimidazol", *Tạp chí Y Dược học Việt Nam*, vol. 17, pp. 33-41, 2021.
- [8] Phạm Cảnh Em, Lê Thị Tường Vi, Nguyễn Thị Thanh Vân, Lê Thị Bích Ngọc, Nguyễn Thị Kim Ngân và Trương Ngọc Tuyên, "Tối ưu hóa tổng hợp với hỗ trợ vi sóng và nghiên cứu docking một số dẫn chất 1,3,5-triazin trong ứng chế DHFR", *Tạp chí Y Dược học Việt Nam*, vol. 19, pp. 60-69, 2021.
- [9] S. P. Langdon, C. Kay, I. H. Um, M. Dodds, M. Muir, G. Sellar, J. Kan, C. Gourley and D. J. Harrison, "Evaluation of the dual mTOR/PI3K inhibitors Gedatolisib (PF-05212384) and PF-04691502 against ovarian cancer xenograft models," *Sci Rep.*, VOL. 9, p. 18742, 2019.
- [10] E. C. Pham, T. N. Truong, N. H. Dong, D. D. Vo, T. T. Hong Do, "Synthesis of a series of novel 2-amino-5-substituted 1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-thiadiazole derivatives as potential anticancer, antifungal and antibacterial agents", *Med. Chem.*, vol. 18, pp. 558 - 573, 2022.