

EVALUATION FOR THE ANTIBACTERIAL AND ANTIFUNGAL ACTIVITIES *IN VITRO* AND *IN SILICO* OF SYNTHESIZED IMIDAZOLE-4,5-DICARBOXAMIDE DERIVATIVES

Vo Thi Cam Van, Mai Thanh Tan, Huynh Nguyen Hoai Phuong*

University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh city - 217 Hong Bang, Ward 11, Dist 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 26/10/2024

Revised: 08/11/2024; Accepted: 25/11/2024

ABSTRACT

Objectives: Imidazole-4,5-dicarboxamide (I45DC) bearing the morpholine group has shown many diverse biological activities. The study aimed to further evaluate the antibacterial and antifungal activities of this group of compounds, using the *in silico* methods to interpret the results.

Methods: Method for testing antibacterial and antifungal activities *in vitro*: agar diffusion method. Method for evaluating *in silico* antibacterial and antifungal activities include building 10 molecular docking models, evaluating the models using the redocking method, docking synthesized substances into 10 models and evaluating based on docking score. Pharmacokinetic and toxicological properties (ADMET) were evaluated using ADMETlab2.0 software.

Results: The synthesized substances did not show antibacterial or antifungal activities on the tested bacterial and fungal strains. *In silico* results showed that 10 substances were successfully docked to 10 common targets of bacteria and fungi. ADMET results showed some of the compounds are insoluble and cytotoxic.

Conclusions: The *in silico* results were not consistent with the *in vitro* results. This may be explained by the fact that the test substances may not form important interactions with the targets or due to poor solubility.

Keywords: imidazole-4,5-dicarboxamide, antibacterial activity, antifungal activity.

*Corresponding author

Email: hoaiphuonghuynh@ump.edu.vn Phone: (+84) 947989950 [Hhttps://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD12.1829](https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD12.1829)

ĐÁNH GIÁ HOẠT TÍNH KHÁNG KHUẨN, KHÁNG NẤM IN VITRO VÀ IN SILICO CÁC DẪN CHẤT IMIDAZOL-4,5-DICARBOXAMID TỔNG HỢP

Võ Thị Cẩm Vân, Mai Thành Tân, Huỳnh Nguyễn Hoài Phương*

Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh - Số 217 Hồng Bàng, P. 11, Q. 5, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 26/10/2024

Chỉnh sửa ngày: 08/11/2024; Ngày duyệt đăng: 25/11/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Imidazol-4,5-dicarboxamid (I45DC) mang nhóm morpholin đã cho thấy nhiều tác dụng sinh học phong phú. Nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá thêm hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của nhóm hợp chất này, sử dụng các phương pháp *in silico* để giải thích kết quả.

Phương pháp: Phương pháp thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in vitro*: phương pháp khuếch tán trên thạch. Phương pháp đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in silico*: bao gồm các bước: xây dựng 10 mô hình docking phân tử, đánh giá mô hình bằng phương pháp redocking, dock các chất nghiên cứu vào 10 mô hình và đánh giá dựa trên điểm số docking. Đặc tính dược động học và độc tính (ADMET) được đánh giá bằng phần mềm ADMETlab2.0.

Kết quả: Các chất thử nghiệm không thể hiện hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm trên các chủng vi khuẩn, vi nấm thử nghiệm. Kết quả *in silico* cho thấy 10 chất đều được dock thành công vào 10 đích tác động thường gặp của vi khuẩn và vi nấm. Kết quả ADMET cho thấy các chất khó tan và độc tế bào.

Kết luận: Kết quả *in silico* không phù hợp với kết quả *in vitro*. Kết quả này có thể được giải thích do các chất thử nghiệm có thể không tạo được các liên kết quan trọng với đích tác động hoặc do đặc tính dược động học (tính tan) chưa tốt.

Từ khóa: Imidazol-4,5-dicarboxamid, hoạt tính kháng khuẩn, hoạt tính kháng nấm.

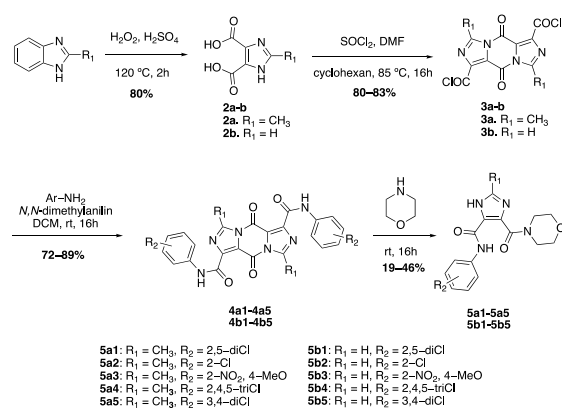
1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Imidazol-4,5-dicarboxamid (I45DC) là hợp chất diamid của imidazol hoặc dẫn chất của imidazol. Việc tạo thành các dẫn chất I45DC bất đối xứng thu hút được nhiều sự quan tâm không chỉ ở mảng tổng hợp hoá học mà còn ở hoạt tính sinh học phong phú của nó [1]. Trước đây, các nghiên cứu trên I45DC đã chỉ ra rằng nhóm này có khả năng kháng ung thư [2], kháng HIV-1 [3], kháng virus viêm gan C [4], kháng virus sốt xuất huyết [5]. Gần đây, việc thêm thành phần morpholin trong cấu trúc của các I45DC cũng đã được nghiên cứu. Một mặt, nhóm morpholin có thể thay đổi đặc tính dược động học của phân tử mang nó [6]. Mặt khác, các dẫn chất I45DC mang nhóm morpholin gần đây cho thấy hoạt tính tiềm năng trong việc ức chế bơm ngược của vi khuẩn [7] hay ức chế virus SARS-CoV-2 [8]. Một nghiên cứu khác của nhóm tác giả cho thấy hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của nhóm này yếu [9] nhưng số lượng hợp chất còn hạn chế. Nghiên cứu này nhằm mục đích đánh giá thêm hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in vitro* của các I45DC bất đối xứng chứa morpholin khác đồng thời sử dụng các phương pháp *in silico* để giải thích các kết quả thu được.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của 10 dẫn chất imidazol-4,5-dicarboxamid được tổng hợp từ 2 nguyên liệu ban đầu là benzimidazol và 2-methylbenzimidazol theo sơ đồ 1. Việc tổng hợp các dẫn chất này đã được báo cáo trong nghiên cứu trước [8].



Sơ đồ 1. Quy trình tổng hợp các dẫn chất imidazol-4,5-dicarboxamid

*Tác giả liên hệ

Email: hoaiphuonghuynh@ump.edu.vn Điện thoại: (+84) 947989950 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD12.1829>

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in vitro*

Hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in vitro* được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán trên thạch.

- Định tính khả năng kháng khuẩn

Môi trường sử dụng cho vi khuẩn là môi trường thạch Tryptic Soy Agar (TSA). Vi khuẩn thử nghiệm được cấy trên môi trường này, ủ ở 37°C trong 16–24 giờ, sau đó hoạt hoá bằng cách chuyển vào môi trường lỏng, ủ từ 2–6 giờ ở 37°C. Độ đục được chỉnh bằng nước muối sinh lý sao cho mật độ thu được tương đương với McFarland 0,5, tức là 1–2 x 10⁸ CFU/ml. Sau đó vi khuẩn được cấy trải trên hộp thạch đã được chuẩn bị. Chất thử được chuẩn bị bằng cách hoà tan vào dung môi tương ứng sao cho nồng độ thu được là 1024 mg/ml. Dung dịch chất thử được nhỏ vào trong lỗ đục trên thạch có đường kính 6mm với lượng 50 µl dung dịch chất thử trong mỗi lỗ. Tiến hành song song với chứng âm DMSO, chứng dương amikacin. Ủ hộp thạch trong tủ âm 35 – 37°C trong 16 - 24 giờ. Lỗ chứng chứa âm không ức chế sự phát triển của vi khuẩn. Chất thử có khả năng kháng khuẩn khi xung quanh lỗ có vòng kháng khuẩn.

- Định tính khả năng kháng nấm

Môi trường sử dụng cho vi nấm là môi trường Sabouraud Dextrose Agar (SDA). Vi nấm thử nghiệm được cấy trên môi trường này, ủ ở 30°C trong 48–72 giờ. Độ đục của hỗn dịch vi nấm được chỉnh bằng nước muối sinh lý, sao cho độ truyền qua T là 65 đến 82% ở bước sóng 530 nm, tương đương với McFarland 0,5 là khoảng 1–5 x 10⁶ CFU/ml. Pha loãng dịch vi nấm 10 lần để đạt mật độ khoảng 10⁵ CFU/ml. Chuẩn bị sẵn đĩa thạch có chất thử và đĩa chứng không có chất thử. Cho 1–2 µl huyền phù dịch vi nấm lên đĩa để đạt được mật độ vi nấm trên thạch là 10² CFU/ml. Hộp thạch được ủ ở 30°C, 48 giờ để vi nấm phát triển. Đặt đĩa thạch trên một bề mặt sẫm màu, không phản xạ ánh sáng, quan sát sự tạo thành khóm của vi nấm thử nghiệm. Kết quả chỉ có giá trị khi vi nấm trong mẫu chứng mọc bình thường.

- Xác định MIC bằng phương pháp pha loãng trên thạch

Chất thử nghiệm được pha thành giai mẫu nồng độ khác nhau (1024–2 µg/mL) trong môi trường thử nghiệm và được cho vào môi trường rồi trải ra đĩa thạch. 1–2 µL huyền phù dịch vi khuẩn/vi nấm đã hoạt hoá được cấy lên đĩa để đạt mật độ vi khuẩn/vi nấm theo yêu cầu. Kết quả được đọc sau khi ủ ở nhiệt độ thích hợp.

Chứng âm là DMSO, chứng dương thử kháng khuẩn là amikacin, chứng dương thử kháng nấm là ketoconazol.

- Chứng vi khuẩn thử nghiệm:

+ *Escherichia coli* ATCC 25922.

+ *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

+ *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

+ *Staphylococcus aureus* (MSSA) ATCC 29213.

+ *Staphylococcus aureus* đề kháng methylcilin (MRSA) ATCC 43300.

- Chứng vi nấm thử nghiệm:

+ *Candida albicans* ATCC 10231.

+ *Aspergillus niger* ATCC 16404.

2.2.2. Phương pháp đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in silico*

Nhằm khảo sát hoạt tính *in silico*, nghiên cứu khảo sát khả năng gắn kết của các chất trên các mục tiêu tác động bằng phương pháp docking phân tử. Đích tác động được lựa chọn là những protein được chụp nhiễu xạ tia X với ligand đồng kết tinh là thuốc đang được sử dụng trên thị trường hoặc là những chất đã được chứng minh là tác động trên đích tác động đó. Cấu trúc 3 chiều (3D) của các đích tác động liên quan đến các thử nghiệm *in vitro* được tải về từ Ngân hàng Dữ liệu Protein (PDB). Các cấu trúc đại phân tử này (protein hoặc ribosom) được chuẩn bị bằng công cụ Autodock Tool 1.5, bao gồm việc xóa các phân tử nước, thêm hydro, tích điện và cuối cùng được lưu ở dạng *.pdbqt. Cấu trúc 3D của các ligand được vẽ và tối thiểu hóa năng lượng bằng phần mềm MOE rồi lưu dưới dạng *.pdb, sau đó chuyển thành dạng *.pdbqt bằng phần mềm OpenBabel. Khoang gắn kết được xác định dựa trên vị trí của ligand đồng kết tinh trong mỗi đích tác động. Tọa độ và kích thước của hộp mô phỏng docking (Grid box) được trình bày tại Bảng 2. Cuối cùng, quá trình docking được thực hiện với phần mềm Autodock Vina 1.1.2. Kết quả docking được đánh giá bởi năng lượng gắn kết ΔG_{bind} (kcal/mol) và sự tương tác giữa ligand với các acid amin trong khoang gắn kết [10].

Đặc tính dược động học và độc tính (ADMET) được đánh giá bằng cách sử dụng phần mềm ADMETlab2.0. Phần mềm này là công cụ được sử dụng rộng rãi để dự đoán đặc tính dược động học và độc tính của các hợp chất. ADMETlab2.0 dự đoán với 2 chế độ tính toán: đánh giá đơn phân tử và sàng lọc theo tập dữ liệu, cho phép dự đoán 88 thông số liên quan đến ADMET bao gồm 17 đặc tính hoá lý, 13 đặc tính hoá dược, 23 đặc tính ADME, 27 vấn đề về độc tính và 8 quy tắc chung của các chất mang độc tính.

Khi đưa cấu trúc hay chuỗi SMILES vào phần mềm, kết quả cho các giá trị dự đoán đặc tính ADMET được biểu diễn bằng nhiều kí hiệu khác nhau. Từng tiêu chí và ngưỡng giá trị sử dụng của mỗi tiêu chí được giải thích rõ trong phần mềm.

3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in vitro*

Kết quả thử hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in vitro*

các hợp chất 5a1, 5a3, 5a4, 5a5 đã được báo cáo [9]. Kết quả định tính hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm của các hợp chất còn lại được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Kết quả định tính kháng khuẩn, kháng nấm

Mẫu	MSSA	MRSA	<i>E.coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>
5a2	-	-	-	-	-	-	-
5b1	-	-	-	-	-	-	-
5b2	-	-	-	-	-	-	-
5b3	-	-	-	-	-	-	-
5b4	-	-	-	-	-	-	-
5b5	-	-	-	-	-	-	-
Amikacin	+	+	+	+	+	NA	NA
Ketoconazol	NA	NA	NA	NA	NA	+	+
DMSO 10%	-	-	-	-	-	-	-

“-” : không xuất hiện vòng kháng khuẩn, kháng nấm;
 “+” : có xuất hiện vòng kháng khuẩn, kháng nấm;
 NA : không thử nghiệm

Như vậy, cả 6 dẫn chất tổng hợp đều không thể hiện hoạt tính trên các chủng vi khuẩn và vi nấm thử nghiệm.

3.2. Kết quả đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm *in silico*

3.2.1. Xác định khoang gắn kết trên các đích tác động và tái gắn kết ligand đồng kết tinh

Dựa vào các đích tác động phổ biến của vi khuẩn và vi nấm, 5 đích tác động của vi khuẩn và 5 đích tác động của vi nấm đã được chọn để nghiên cứu về hoạt tính *in silico*. Trong tất cả các trường hợp, khoang gắn kết được xây dựng đảm bảo bao phủ ligand đồng kết tinh và các acid amin quan trọng quyết định hoạt tính. Quy trình docking phân tử được đánh giá bằng cách tách và tái gắn kết ligand đồng kết tinh vào khoang gắn kết bằng phần mềm Autodock Vina. Kết quả thu được được đánh giá dựa vào giá trị RMSD. Các kết quả xây dựng mô hình docking trên 10 đích tác động được tổng hợp ở bảng 2.

Kết quả cho thấy 9/10 mô hình có giá trị RMSD < 2Å, 1 mô hình có giá trị RMSD trong khoảng 2-3Å. Điều này cho thấy các mô hình tái lập tốt các kết quả thực nghiệm và có thể sử dụng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Bảng 2. Kết quả xác định vị trí gắn kết và giá trị RMSD của đích tác động trên vi khuẩn, vi nấm

Đích tác động	Mã PDB	Ligand đồng kết tinh	Thông số hộp mô phỏng docking	RMSD redocking (Å)
Vi khuẩn				
ADN gyrase (Topoisomerase II) (MRSA)	5CDQ	Moxifloxacin	center_x = 42,59 center_y = -47,317 center_z = 64,358 size_x = 10 size_y = 16 size_z = 12	0,66
Topoisomerase IV (<i>S. pneumoniae</i>)	6FM4	Levofloxacin	center_x = -33,3 center_y = 67,893 center_z = -23,84 size_x = 16 size_y = 14 size_z = 10	1,02
PBP2a allosteric (MRSA)	3ZG0	Ceftarolin	center_x = 15,615 center_y = 28,402 center_z = 25,806 size_x = 20 size_y = 28 size_z = 12	2,18

Dích tác động	Mã PDB	Ligand đồng kết tinh	Thông số hộp mô phỏng docking	RMSD redocking (Å)
Ribosom 30S* (MRSA dựa trên sự giống hệt với <i>Thermus thermophilus</i>)	7BGD và 1HNW*	Tetracyclin	center_x = 205,07 center_y = 111,58 center_z = 3,97 size_x = 13 size_y = 13 size_z = 13	0,55
Ribosome 50S (MRSA)	6WQQ	Radezolid	center_x = 242,28 center_y = 227,71 center_z = 210 size_x = 13 size_y = 11 size_z = 15	1,47
Vị nấm (<i>Candida albicans</i>)				
Sterol 14a-demethylase	5TZ1	VT1161	center_x = 70,278 center_y = 64,556 center_z = 6,722 size_x = 14 size_y = 20 size_z = 20	1,70
Dihydrofolat reductase	1IA4	GW2021 (chứa morpholin)	center_x = 28,977 center_y = -6,135 center_z = 2,594 size_x = 20 size_y = 20 size_z = 20	0,61
Exo-beta-(1,3)-glucanase	1EQC	Castanospermin	center_x = 34,154 center_y = 38,229 center_z = 56,995 size_x = 18 size_y = 18 size_z = 18	0,33
N-myristoyl-transferase	1IYL	(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-(3-methyl-4-benzofuran-2-yl)-methanon	center_x = 12,444 center_y = 47,51 center_z = 0,14 size_x = 12 size_y = 8 size_z = 14	0,88
Serin-Threonin phosphatase	5JPF	Microcystin	center_x = 143,353 center_y = -7,108 center_z = 15,202 size_x = 20 size_y = 20 size_z = 26	1,60

3.3.2. Kết quả sàng lọc qua mô hình docking phân tử

Tất cả các chất tổng hợp được tiến hành dock vào khoang gắn kết của 10 đích tác động trên. Kết quả cho thấy 100% các chất đều được dock thành công vào 10 khoang gắn kết với điểm số docking đều âm, thể hiện ở bảng 3 và bảng 4.

Bảng 3. Kết quả điểm số docking của các chất tổng hợp trên 5 đích tác động của vi khuẩn

Mẫu	Điểm số docking (kcal/mol) (Autodock vina 1.1)				
	DNA gyrase (MRSA)	Topoisomerase IV (<i>S. pneumoniae</i>)	PBP2a allosteric (MRSA)	Ribosome 30S (MRSA)	Ribosome 50S (MRSA)
5a1	-7,3	-9,6	-5,8	-6,9	-8,7
5a2	-6,7	-9,6	-6,8	-7,4	-8,2
5a3	-7,4	-10,9	-7,1	-6,9	-8,3
5a4	-7,5	-9,9	-6,3	-7,1	-8,4
5a5	-7,4	-9,8	-6,7	-6,7	-8,3
5b1	-7,1	-10,0	-7,7	-7,5	-8,3
5b2	-7,0	-9,0	-6,9	-6,7	-8,1
5b3	-7,4	-10,3	-7,4	-7,4	-8,3
5b4	-7,4	-9,9	-7,5	-7,8	-8,6
5b5	-7,2	-9,8	-7,3	-6,8	-8,1

Bảng 4. Kết quả điểm số docking của các chất tổng hợp trên 5 đích tác động của vi nấm

Mẫu	Điểm số docking (kcal/mol) (Autodock vina 1.1) [<i>Candida albicans</i>]				
	Sterol 14a-de- methylase	Dihydrofolat reductase	Serin/Threonin phosphatase	Exo-beta-(1,3)- glucanase	N-myristoyl- transferase
5a1	-8,6	-8,6	-6,6	-8,9	-9
5a2	-8,1	-8,3	-6,5	-9,4	-9,4
5a3	-7,9	-8,7	-6,9	-8,4	-8,2
5a4	-8,5	-8,8	-6,8	-8,7	-8,5
5a5	-8,8	-8,5	-6,7	-9,6	-8,5
5b1	-7,9	-8,4	-6,7	-8,9	-8,4
5b2	-8,1	-7,9	-6,7	-9	-8,9
5b3	7,9	-8,4	-7,1	-8,9	-8,2
5b4	-8,3	-8,2	-6,3	-8,8	-9,7
5b5	-8,5	-8,1	-6,5	-9,2	-8,3

3.3.3. Kết quả sàng lọc dược động học – độc tính

Các chất tổng hợp được sàng lọc qua mô hình dược động học – độc tính (ADMET) qua phần mềm ADMETlab2.0. Các chất này được đánh giá trên một số chỉ tiêu gồm đặc tính lý hoá của phân tử bao gồm logS (khả năng tan trong nước, giá trị thích hợp là -4 đến 0,5 log mol/l), logP (tính chất phân bố dầu/nước, giá trị

thích hợp là 0 đến 3 log mol/l); khả năng hấp thu bao gồm HIA (khả năng hấp thu qua ruột, giá trị thích hợp nhỏ hơn 0,7), độc tính bao gồm carcinogenicity (giá trị thích hợp là nhỏ hơn 0,7), đánh giá chung theo luật 5-Lipinski. Kết quả sàng lọc trên một số chỉ tiêu chính được trình bày trong bảng 5.

Bảng 5. Kết quả đánh giá ADMET trên một số chỉ tiêu

Yêu cầu về ngưỡng rủi ro	Thoả	Không thoả
Khả năng tan trong nước (logS) (-4 – 0,5)	5	5
Tính chất phân bố dầu/nước (logP (0 – 3))	10	0
Hấp thu qua ruột (HIA) (<0,7)	10	0
Độc tính gây ung thư (Carcinogenicity) (<0,7)	5	5
Luật 5-Lipinski	10	0

4. BÀN LUẬN

Kết quả docking cho thấy trên nhiều đích tác động, nhóm hợp chất này cho điểm số docking âm nhất trong tổng số các chất khảo sát. Trên vi khuẩn, cụ thể là trên topoisomerase IV hay trên ribosom 50S, hầu hết các chất của nhóm này cho điểm số docking nhỏ hơn -8 kcal/mol. Điều này chứng tỏ nhóm hợp chất này cho gắn kết tốt vào các đích tác động tương ứng. Tuy nhiên, khi phân tích kỹ hơn vào tương tác ligand – protein, có thể thấy rằng nhóm hợp chất imidazol-4,5-dicarbox-amid tạo liên kết với các vị trí quan trọng trên đích tác động nhưng không tạo được liên kết chelat với ion Mg²⁺, cần thiết cho hoạt tính kháng khuẩn của nhóm hợp chất tác động trên topoisomerase IV. Trên ribosom 50S, nhóm dẫn chất này cũng tạo được các liên kết quan trọng tương tự như ligand đồng kết tinh. Trên vi nấm, nhóm dẫn chất này đều cho điểm số docking nhỏ hơn -8 kcal/mol trên tổng số 4/5 đích tác động khảo sát, trừ serin/threonin phosphatase. Điều này chứng tỏ nhóm hợp chất cho gắn kết tốt trên các đích tác động tương ứng. Phân tích tương tác ligand – protein cũng cho thấy các chất tiềm năng nhất cũng tạo được liên kết với vị trí quan trọng tương tự như ligand đồng kết tinh. Như vậy, kết quả *in vitro* không hoàn toàn trùng khớp với kết quả *in silico*. Điều này có thể được lý giải bởi một số các khả năng sau đây:

(1) Nhóm dẫn chất này không có khả năng tạo liên kết chelat với Mg²⁺, cần thiết cho hoạt tính kháng khuẩn nên mặc dù điểm số docking thấp nhưng hoạt tính *in vitro* không có. Điều này là phù hợp với kết quả.

(2) Đánh giá ADMET cho thấy giá trị logS của nhóm này đều cho kết quả nhỏ hơn hoặc gần đến giá trị tới hạn là -4 (giá trị tối ưu là từ -4 đến 0,5). Như vậy khả năng tan trong nước của nhóm này không tốt. Điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng khuếch tán các chất thử

nghiệm qua thạch trong thử nghiệm hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm. Điều này cũng có thể ảnh hưởng đến các kết quả khảo sát.

Đánh giá ADMET trên nhóm hợp chất này còn cho thấy hoạt tính độc tế bào, nhất là hoạt tính độc tế bào gan nên nên đây cũng có thể là đích tác động tiềm năng cho nhóm hợp chất này.

5. KẾT LUẬN

Kết quả *in vitro* cho thấy các chất tổng hợp không cho hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm trên các chủng vi khuẩn, vi nấm thử nghiệm. Kết quả *in silico* cho thấy các chất này đều gắn kết tốt trên 10 đích tác động thường gặp của vi khuẩn và vi nấm, thể hiện ở điểm số docking âm. Trên vi khuẩn, kết quả điểm số docking thấp nhất trên đích tác động là topoisomerase IV. Trên vi nấm là N-myristoyl-transferase. Kết quả *in silico* không phù hợp với kết quả *in vitro*. Kết quả này có thể được giải thích do các chất thử nghiệm có thể không tạo được các liên kết quan trọng với đích tác động hoặc do đặc tính dược động học (tính tan) chưa tốt.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ kinh phí bởi Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh theo hợp đồng số 185/2022/HĐ-ĐHYD ngày 15 tháng 9 năm 2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Shalini K., Sharma P., Kumar N., (2010), Imidazole and its biological activities: review. Chem. Sin. 1(3), 36-47.
- [2] Ozkay Y., Işikdağ I., Incesu Z., et al., (2010), Synthesis of 2-substituted-N-[4-(1-methyl-4,5-diphenyl-1H-imidazole-2-yl)phenyl]acetamide derivatives and evaluation of their anticancer activity. European journal of medicinal chemistry. 45(8), 3320-3328.
- [3] Baures P.W., (1999), Heterocyclics HIV-1 protease inhibitors. Organic Letters. 1(2), 249-252.
- [4] VanCompernelle S. E., Wiznycia A. V., Rush J. R., et al, (2004), Small molecule inhibition of hepatitis C virus E2 binding to CD81. Virology. 314(1), 371-380.
- [5] Saudi M., Zmurko J., Kaptein S., et al, (2014) Synthesis and evaluation of imidazole-4,5-and pyrazine-2,3-dicarboxamide targeting dengue and yellow fever virus. European Journal of Medicinal Chemistry, 87, 529-539.
- [6] Kourounakis A. P., Xanthopoulos D., Tzara A., (2019), Morpholine as a privileged structure: A review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. Med. Res. Rev. 1-44.
- [7] -Vy P., Phuong N. H. H., Vu-Thuy-Vy N., et al, (2023), Discovery of a novel AcrAB-TolC pump inhibitor using the multistep virtual screening, synthesis and biological evaluation of asymmetric imidazole-4,5-dicarboxamide derivatives. New. J. Chem. 47, 20718-20722.
- [8] Phuong N. H. H., Phatcharin K., Minh-Hoang P., et al, (2024), Asymmetric imidazole-4,5-dicarboxamide derivatives as SARS-CoV-2 main protease inhibitors: design, synthesis and biological evaluation. RSC. Med. Chem. Advanced article, DOI: 10.1039/D4MD00414K
- [9] Phuong H. N. H., Phuc N. T., Phuong T., et al, (2024), Tổng hợp và đánh giá hoạt tính kháng khuẩn, kháng nấm các dẫn chất 2-methylimidazol-4,5-dicarboxamid bất đối xứng chứa morpholin. Sci. Tech. Dev. J. -Eng. Tech., 6(4), 2060-2072.
- [10] Hoang M. P., Tan T. M., Thinh N. Q. Đ., et al, (2024), Synthesis and Evaluation of Antibacterial and Antifungal Activities In vitro and In silico of Novel Morpholinoalkoxychalcones. Med. Chem., in press, DOI: 10.2174/0115734064316022240801093905