

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

TRẦN THÁI SƠN

**THIẾT KẾ, TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC ĐỘNG ỨC CHẾ
ACETYLCHOLINESTERASE VÀ BETA-AMYLOID CỦA
MỘT SỐ DẪN CHẤT TƯƠNG ĐỒNG
CURCUMIN VÀ FLAVONOID**

Ngành: Hóa Dược

Mã số: 62720403

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ DƯỢC HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2022

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. THÁI KHẮC MINH

GS.TS. TRẦN THÀNH ĐẠO

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

vào hồigiờ.....ngày.....tháng.....năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Bệnh Alzheimer (Alzheimer's Disease – AD) là căn bệnh có tỷ lệ cao ở người lớn tuổi. AD đang tạo một gánh nặng rất lớn về kinh tế - xã hội lên hệ thống y tế của nhiều nước, trong đó có Việt Nam. Các thuốc hiện được sử dụng trong điều trị AD không chữa lành được bệnh. Chính vì vậy, nhu cầu tìm kiếm các liệu pháp mới có thể chặn đứng hoặc đảo ngược tiến triển của bệnh hiện nay là cực kỳ lớn.

Với việc nhận thấy rõ bệnh Alzheimer là căn bệnh có nhiều yếu tố bệnh sinh, trong đó đáng chú ý nhất là sự rối loạn dẫn truyền thần kinh cholinergic và sự hình thành và kết tập các mảng β -amyloid, đồng thời cũng nhận thấy rõ các dẫn chất flavonoid và curcumin có hoạt tính sinh học rất đa dạng, trong đó có các hoạt tính quan trọng trên sinh bệnh học Alzheimer, đặc biệt là những hoạt tính liên quan đến ức chế acetylcholinesterase (AChE) và β -amyloid (thông qua ức chế BACE-1), đề tài **“Thiết kế, tổng hợp và đánh giá tác động ức chế acetylcholinesterase và β -amyloid của một số dẫn chất tương đồng curcumin và flavonoid”** được thực hiện với các mục tiêu:

1. Thiết kế *in silico* các dẫn chất curcumin và flavonoid được dự đoán có hoạt tính ức chế trên cả 2 đích tác động của AD là AChE và BACE-1: (i) Xây dựng thư viện tổ hợp ảo các dẫn chất curcumin và flavonoid phục vụ cho nghiên cứu sàng lọc để tìm kiếm các dẫn chất và các khung cấu trúc có tác động đồng thời trên AChE và BACE-1. (ii) Xây dựng các mô hình pharmacophore đối với AChE và BACE-1 và sàng lọc trên thư viện tổ hợp ảo để tìm kiếm các dẫn chất và khung cấu trúc có tiềm năng ức chế mạnh đối với AChE và BACE-1. (iii) Thiết kế mới các dẫn chất từ các khung cấu trúc được dự đoán có tiềm năng ức chế trên cả 2 enzym. (iv) Xây dựng các mô hình 2D-QSAR để dự đoán hoạt tính sinh học của các dẫn chất sàng lọc và được thiết kế mới. (v) Xây dựng các mô hình docking phân tử để đánh giá và phân tích khả năng gắn kết của các dẫn chất sàng lọc và được thiết kế mới. (vi) Đề xuất danh sách các chất tiềm năng nhất để

lựa chọn cho tổng hợp hóa học và đánh giá hoạt tính sinh học *in vitro*.

2. Tổng hợp các dẫn chất lựa chọn từ danh sách các chất được thiết kế.

3. Đánh giá hoạt tính sinh học *in vitro* các dẫn chất tổng hợp được.

2. Tính cấp thiết của đề tài

Bệnh Alzheimer (AD) là một trong những thách thức lớn nhất về mặt y tế đối với chúng ta trong kỷ nguyên hiện tại, trong khi đó thuốc điều trị hiện có lại không hữu hiệu, do đó nhu cầu tìm kiếm thuốc mới có hiệu quả tốt đối với bệnh là rất lớn. Acetylcholinesterase và BACE-1 là 2 đích tác động quan trọng trong sinh bệnh học phức tạp của AD. Bản chất đa yếu tố gây bệnh của AD đòi hỏi các thuốc muốn có hiệu quả điều trị bệnh phải tác động đồng thời trên nhiều đích trị liệu của bệnh. Các dẫn chất curcumin và flavonoid với các tác dụng sinh học đa dạng là những ứng viên tiềm năng trong nghiên cứu tìm kiếm các chất mới trong điều trị AD. Hiện trên thế giới có một số nghiên cứu được thực hiện nhằm tìm kiếm các dẫn chất curcumin hoặc flavonoid có tác động ức chế đồng thời AChE và BACE-1, tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào như vậy được tiến hành.

3. Những đóng góp mới của luận án

(i) Đã thiết kế mới được 72 dẫn chất curcumin và flavonoid (2 curcumin và 70 flavonoid) có tác dụng ức chế đồng thời trên 2 đích tác động của bệnh Alzheimer là enzym acetylcholinesterase và BACE-1 dựa trên ứng dụng của các mô hình *in silico* xây dựng được bao gồm mô hình pharmacophore, 2D-QSAR và docking phân tử. (ii) Đã tổng hợp được 25 dẫn chất flavonoid trong đó có 17 dẫn chất có cấu trúc hoàn toàn mới. (iii) Đã đánh giá hoạt tính ức chế *in vitro* đồng thời trên 2 enzym acetylcholinesterase và BACE-1 của các dẫn chất flavonoid tổng hợp được, trong đó có 2 dẫn chất tiềm năng nhất là AC4 và AC12.

4. Bố cục luận án

Luận án gồm 155 trang: mở đầu 3 trang, tổng quan 37 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 25 trang, kết quả nghiên cứu 41 trang, bàn luận 47 trang; kết luận và kiến nghị 2 trang. Luận án có 60 hình, 14 sơ đồ, 42 bảng, và 182 tài liệu tham khảo.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về bệnh Alzheimer

1.2. Tổng quan về acetylcholinesterase

Vai trò trong bệnh Alzheimer, cơ chế xúc tác, cấu trúc của acetylcholinesterase, phương pháp thử nghiệm hoạt tính ức chế acetylcholinesterase.

1.3. Tổng quan về β -secretase

Vai trò trong bệnh Alzheimer, cơ chế xúc tác của BACE-1, cấu trúc của BACE-1, phương pháp đánh giá hoạt tính ức chế BACE-1.

1.4. Tổng quan về curcumin và dẫn chất

Nguồn gốc và đặc tính hóa học, tác dụng của curcumin đối với bệnh Alzheimer, phương pháp tổng hợp curcumin.

1.5. Tổng quan về flavonoid

Nguồn gốc và đặc tính hóa học, tác dụng của flavonoid đối với bệnh Alzheimer, phương pháp tổng hợp flavonoid.

1.6. Tổng quan về nghiên cứu *in silico* trong hóa dược

Thiết kế thuốc hợp lý và vai trò trong phát minh thuốc, giới thiệu về thư viện tổ hợp ảo, giới thiệu về phương pháp nghiên cứu mô hình pharmacophore, giới thiệu về phương pháp nghiên cứu mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và tác dụng sinh học, giới thiệu về phương pháp nghiên cứu docking phân tử.

1.7. Các nghiên cứu có liên quan đến đề tài

Nghiên cứu trên *in silico*, nghiên cứu tổng hợp hóa học và đánh giá hoạt tính sinh học

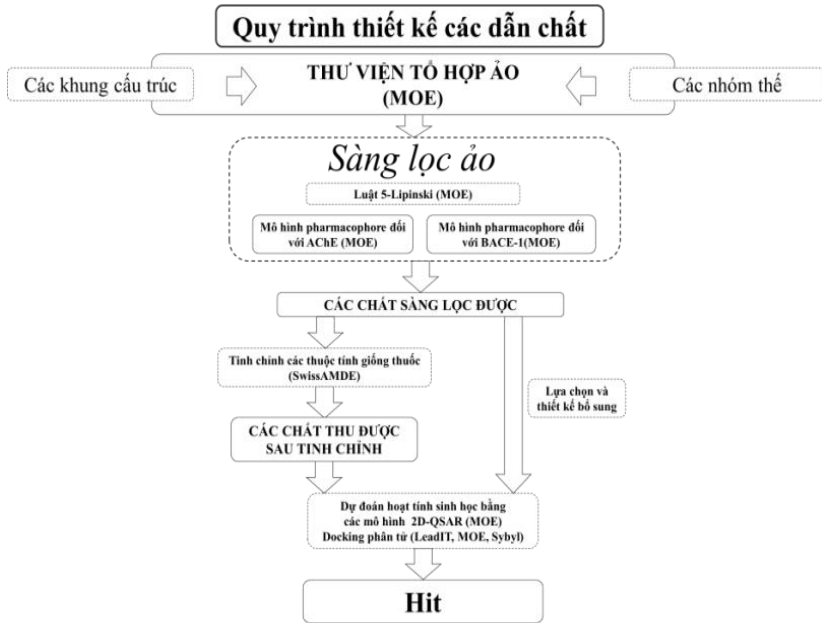
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Các dẫn chất curcumin
- Các dẫn chất flavonoid
- Enzym acetylcholinesterase
- Enzym BACE-1

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế các dẫn chất *in silico*



Hình 2.2. Tóm tắt quy trình thiết kế các dẫn chất *in silico*.

2.2.2. Tổng hợp hóa học

2.2.2.1. Tổng hợp các phenothiazin chalcon

Áp dụng phương pháp ngưng tụ Claisen–Schmidt để tổng hợp các dẫn chất phenothiazin chalcon (AC1–AC13). Nguyên liệu sử dụng là acepromazin và các dẫn chất benzaldehyd thích hợp. Phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phòng trong dung môi là ethanol với xúc tác natri ethanolat và với sự hỗ trợ của siêu âm.

2.2.2.2. Tổng hợp các dẫn chất flavon

Từ baicalein, thực hiện các phản ứng ether hóa (trong dung môi aceton với chất xúc tác là K_2CO_3) và phản ứng ester hóa (trong dung môi pyridin) để thu được các dẫn chất B2–B8. Thực hiện phản ứng thủy phân diosmin để thu được diosmetin. Từ diosmetin tiến hành các phản ứng ether hóa và ester hóa để tổng hợp các dẫn chất D2–D7.

2.2.3. Đánh giá hoạt tính sinh học *in vitro*

2.2.3.1. Thử nghiệm hoạt tính ức chế acetylcholinesterase

Hoạt tính ức chế AChE của các dẫn chất flavonoid được xác định bằng phương pháp đo quang sử dụng thuốc thử Ellman tại bước sóng 405 nm. Các mẫu thử được pha với DMSO để có các nồng độ cuối cùng trong giếng đo là 200 μM , 100 μM , 50 μM , 25 μM và 12,5 μM . Galantamin được sử dụng làm mẫu so sánh song song với các mẫu flavonoid đem đo. Các nồng độ của galantamin được pha loãng trong giếng đo lần lượt là 0,625 μM ; 1,25 μM ; 2,5 μM ; 5 μM ; 10 μM . Phần trăm ức chế enzym được tính theo công thức:

$$\% \text{ ức chế enzym} = \frac{(A_{\text{đối chiếu dương}} - A_{\text{đối chiếu âm}}) - (A_{\text{mẫu thử}} - A_{\text{mẫu trắng}})}{A_{\text{đối chiếu dương}} - A_{\text{đối chiếu âm}}} \times 100\%$$

Trong đó: A là độ hấp thụ quang.

Xây dựng phương trình hồi quy tuyến tính thể hiện mối tương quan giữa log nồng độ chất thử nghiệm (μM) và phần trăm hoạt tính enzym bị ức chế, từ đó tính được giá trị nồng độ mẫu thử ở đó hoạt tính của enzym AChE bị ức chế 50% (IC_{50}).

2.2.3.2. Thử nghiệm hoạt tính ức chế BACE-1

Hoạt tính ức chế BACE-1 được xác định bằng phương pháp truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang ở bước sóng kích thích / bước sóng phát xạ là 320 nm / 405 nm. Các mẫu thử được pha với DMSO để có các nồng độ cuối cùng trong giếng đo là 200 μM , 100 μM , 50 μM , 25 μM và 12,5 μM . Quercetin được sử dụng làm mẫu so sánh song song với các mẫu flavonoid đem đo. Phần trăm ức chế enzym được tính theo công thức:

$$\% \text{ ức chế enzym} = 1 - \frac{\text{FU}_{\text{đối chiếu dương}} - \text{FU}_{\text{mẫu thử}}}{\text{FU}_{\text{đối chiếu dương}} - \text{FU}_{\text{đối chiếu âm}}} \times 100\%$$

Trong đó, FU là đơn vị huỳnh quang của các mẫu đo tại thời điểm 2 giờ sau khi ủ ở 37°C trừ đi giá trị đo lúc bắt đầu.

Lập đồ thị tương quan giữa % ức chế enzym theo log nồng độ chất thử. IC_{50} của chất thử được tính từ phương trình hồi quy, đó là nồng độ của chất thử có khả năng ức chế % hoạt tính của enzym.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu thiết kế các dẫn chất *in silico*

Bảng 3.21. Tóm tắt các kết quả thu được từ nghiên cứu thiết kế các dẫn chất *in silico*.

Stt	Nghiên cứu	Kết quả
1	Xây dựng thư viện tổ hợp ảo	Thư viện tổ hợp ảo chứa 3.012.708 chất (715.040 dẫn chất curcumin và 2.297.668 dẫn chất flavonoid)
2	Xây dựng và phát triển các mô hình pharmacophore	02 mô hình pharmacophore trên AChE và BACE-1 sử dụng cho sàng lọc ảo
3	Sàng lọc ảo	- 4.199 chất (2 curcumin và 4.197 flavonoid với các dẫn chất flavon và phenothiazin chalcon chiếm ưu thế). - 47 chất: 2 curcumin và 45 flavonoid thỏa mãn các đặc tính giống thuốc
4	Thiết kế các dẫn chất phenothiazin chalcon và flavon mới	- 38 dẫn chất phenothiazin chalcon - 40 dẫn chất của baicalein - 40 dẫn chất của diosmetin
5	Nghiên cứu xây dựng các mô hình 2D-QSAR	02 mô hình 2D-QSAR đối với AChE và BACE-1 sử dụng để dự đoán hoạt tính sinh học của các dẫn chất sàng lọc được và những dẫn chất thiết kế mới
6	Dự đoán hoạt tính sinh học của các dẫn chất sàng lọc được và các dẫn chất thiết kế mới	Các dẫn chất được dự đoán có hoạt tính ức chế cao trên cả 2 enzym AChE và BACE-1
7	Nghiên cứu docking phân tử	Các dẫn chất có kết quả docking phân tử tốt trên cả 2 enzym AChE và BACE-1
8	Kết quả cuối cùng của nghiên cứu thiết kế thuốc từ tổng hợp kết quả của dự đoán hoạt tính sinh học bằng các mô hình 2D-QSAR và nghiên cứu docking phân tử	Danh sách 72 chất có hoạt tính ức chế tiềm năng trên cả 2 enzym AChE và BACE-1 có thể sử dụng để lựa chọn cho tổng hợp hóa học và đánh giá hoạt tính sinh học <i>in vitro</i> .

3.2. Kết quả nghiên cứu tổng hợp hóa học

3.2.1. Tổng hợp các dẫn chất phenothiazin chalcon

(*E*)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (AC1). Hiệu suất: 68%. T_{nc}^o : Chất lỏng ở nhiệt độ phòng. IR (ν cm^{-1} , KBr): 2939; 1658; 1599; 1491; 1061. MS: m/z [M+H]⁺ (C₂₆H₂₇N₂OS) tính toán 415,1844; đo được 415,1814. ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 7,76 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,70–7,71 (m, 2H); 7,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,61 (dd, J_1 = 1,0 Hz, J_2 = 8,0 Hz, 1H); 7,48 (d, 1H); 7,40–7,42 (m, 3H); 7,16–7,21 (m, 2H); 7,09 (dd, J_1 = 1,0 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H); 6,92–6,97 (m, 2H); 3,94 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 2,51 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,22 (s, 6H); 1,90–1,96 (m, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD): 191,1; 146,7; 146,1; 145,5; 138,4; 136,1; 133,7; 131,8; 130,1 (2xC); 129,7 (2xC); 128,9; 128,3; 128,2; 125,2; 124,3; 124,1; 122,8; 117,2; 115,8; 57,6; 46,1; 45,2 (2xC); 25,2.

(*E*)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (AC2). Hiệu suất: 43%. T_{nc}^o : Chất lỏng ở nhiệt độ phòng. IR (ν cm^{-1} , KBr): 2970; 1658; 1601; 1462; 1245; 1088. MS: m/z [M+H]⁺ (C₂₇H₂₉N₂O₂S) tính toán 445,1950; đo được 445,1977. ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 7,78 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H); 7,72 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 8,5 Hz, 1H); 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,32–7,38 (m, 3H); 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,23–7,25 (m, 1H); 7,15 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H); 7,05 (dd, J_1 = 1,5 Hz, J_2 = 7,5 Hz, 1H); 7,02–7,04 (m, 1H); 6,98–7,00 (m, 1H); 4,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H); 3,88 (s, 3H); 2,56 (t, J = 7,5 Hz, 2H); 2,24 (s, 6H); 1,98–2,04 (m, 2H). ¹³C-NMR (125 MHz, MeOD): 191,5; 146,9; 146,1; 145,8; 138,2; 137,6; 133,9; 131,0 (2xC); 129,0; 128,4; 128,2; 125,4; 124,4; 124,1; 123,2; 122,4; 117,7; 117,3; 115,9; 114,6; 57,8; 55,9; 46,2; 45,3 (2xC); 25,4.

(*E*)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (AC3). Hiệu suất: 41%. T_{nc}^o : Chất lỏng ở nhiệt độ phòng. IR (ν cm^{-1} , KBr): 2968; 1655; 1593; 1462; 1254; 1036. MS: m/z [M+H]⁺ (C₂₇H₂₉N₂O₂S) tính toán 445,1950; đo

được 445,1923. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,76 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,68–7,70 (m, 2H); 7,64 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,21–7,24 (m, 2H); 7,13 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,96–6,98 (m, 3H); 4,03 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 2,70 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,37 (s, 6H); 2,00–2,06 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD): 191,4; 146,7; 146,3; 145,6; 138,9; 133,6; 131,7 (2xC); 129,0; 128,8; 128,4; 128,2; 125,5; 124,3; 124,2; 120,3; 117,4; 117,3; 115,8; 115,5 (2xC); 57,4; 55,9; 45,9; 44,7 (2xC); 24,7.

(*E*)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-en-1-on (AC4). Hiệu suất: 51%. T_{nc}^o : 167–168 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 2925; 1657; 1582; 1461; 1280; 1124. MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$) tính toán 505,2161; đo được 505,2132. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,75 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,74 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,24 (td, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H); 7,15 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H); 7,09 (s, 2H); 7,05 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,98 (td, $J = 1\text{Hz}$, $J = 6,5$ Hz, 1H); 4,06 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 3,92 (s, 6H); 3,83 (s, 3H); 2,60 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,28 (s, 6H); 1,99–2,04 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD): 191,5; 154,9 (2xC); 146,9; 146,4; 145,8; 141,7; 138,7; 133,9; 132,1; 129,0; 128,4; 128,2; 125,4; 124,5; 124,2; 122,3; 117,3; 115,8; 107,4 (2xC); 61,2; 57,7; 56,8 (2xC); 46,1; 45,2 (2xC); 25,2.

(*E*)-3-(4-chlorophenyl)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (AC5). Hiệu suất: 78%. T_{nc}^o : Chất lỏng ở nhiệt độ phòng. IR (ν cm^{-1} , KBr): 2936; 1657; 1590; 1461; 1089; 744. MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{OS}$) tính toán 449,1454; đo được 449,1451. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,56–7,63 (m, 4H); 7,44 (s, 1H); 7,35 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,91–6,94 (m, 2H); 3,91 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H); 2,48 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,20 (s, 6H); 1,90–1,93 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz,

MeOD): 190,7; 146,7; 145,5; 144,3; 138,3; 137,4; 134,9; 133,7; 131,1 (2xC); 130,2 (2xC); 128,8; 128,3; 128,1; 125,1; 124,3; 124,1; 123,4; 117,2; 115,6; 57,6; 46,1; 45,2 (2xC); 25,2.

(*Z*)-3-(2,4-dichlorophenyl)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (**AC6**). *Hiệu suất*: 62%. T_{nc}^o : Chất lỏng ở nhiệt độ phòng. *IR* (ν cm^{-1} , *KBr*): 2940; 1658; 1584; 1463; 1222. *MS*: m/z $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{25}Cl_2N_2OS$) tính toán 483,1065; đo được 483,1054. 1H -NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆): 8,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,97–7,98 (m, 2H); 7,82 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,25 (td, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H); 7,18 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 6,5$ Hz, 1H); 7,08 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,98 (td, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz, 1H); 4,0 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,35 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,11 (s, 6H); 1,80–1,86 (m, 2H). ^{13}C -NMR (125 MHz, *DMSO-d*₆): 188,1; 144,9; 143,9; 137,2; 136,5; 135,6; 135,1; 131,3; 131,0; 129,8; 129,5; 128,0; 127,9; 127,2; 127,1; 125,3; 123,4; 122,8; 122,3; 116,2; 114,3; 56,2; 45,2 (2xC); 44,7; 24,1.

(*E*)-3-(2-chloro-6-fluorophenyl)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (**AC7**). *Hiệu suất*: 43%. T_{nc}^o : 152–155 °C. *IR* (ν cm^{-1} , *KBr*): 2935; 1660; 1596; 1467; 1062. *MS*: m/z $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{25}ClFN_2OS$) tính toán 467,1360; đo được 467,1368. 1H -NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆): 7,81 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,74 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,63 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H); 7,47–7,54 (m, 3H); 7,37–7,41 (m, 1H); 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,23 (td, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H); 7,16 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H); 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,97 (td, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H); 3,97 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,34 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2,10 (s, 6H); 1,79–1,84 (m, 2H). ^{13}C -NMR (125 MHz, *DMSO-d*₆): 188,4; 144,8; 143,8; 136,4; 135,0; 133,1; 132,1; 130,9; 128,8; 128,0; 127,2; 126,2; 123,0; 122,8; 122,1; 121,4; 121,3; 116,1; 115,6; 115,4; 114,2; 56,2; 45,2 (2xC); 44,7; 24,0.

(*E*)-3-(2-chlorophenyl)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10*H*-phenothiazin-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (**AC8**). Hiệu suất: 81%. T_{nc}^o : 224–227 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 2957; 1658; 1598; 1468; 1070. MS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{26}ClN_2OS$) tính toán 449,1454; đo được 449,1475. 1H -NMR (500 MHz, MeOD): 8,23 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 8,03 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, 1H); 7,80 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,78 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,65 (s, 1H); 7,52 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 1H); 7,40–7,46 (m, 2H); 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,04 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,19 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 3,24 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,81 (s, 6H); 2,22–2,25 (m, 2H). ^{13}C -NMR (125 MHz, MeOD): 190,9; 146,8; 145,5; 141,3; 138,5; 136,5; 134,6; 134,2; 132,8; 131,2; 129,3; 129,2; 128,7; 128,6; 128,5; 125,9; 125,4; 124,9; 124,6; 117,5; 115,9; 56,9; 45,2; 43,8 (2xC); 23,4.

(*E*)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10*H*-phenothiazin-2-yl)-3-(4-fluorophenyl)prop-2-en-1-on (**AC9**). Hiệu suất: 57%. T_{nc}^o : 138–140 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 2931; 1656; 1593; 1463; 1061. MS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{26}FN_2OS$) tính toán 433,1750; đo được 433,1754. 1H -NMR (500 MHz, MeOD): 7,77–7,80 (m, 2H); 7,75 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,64 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,22 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,02–7,06 (m, 1H); 6,96–6,99 (m, 1H); 4,04 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 2,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,39 (s, 6H); 2,02–2,06 (m, 2H). ^{13}C -NMR (125 MHz, MeOD): 191,1; 146,8; 145,6; 144,8; 138,6; 134,0; 132,7; 132,0; 129,0; 128,4; 128,2; 125,5; 124,4; 124,2; 122,7; 117,3; 117,1; 116,9; 115,8; 115,4; 115,2; 56,4; 45,8; 44,7 (2xC); 24,7.

(*E*)-3-(3-bromophenyl)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10*H*-phenothiazin-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (**AC10**). Hiệu suất: 51%. T_{nc}^o : 178–180 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 2932; 1659; 1598; 1462; 1059. MS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{26}BrN_2OS$) tính toán 493,0949; đo được 493,0949. 1H -NMR (500 MHz, MeOD): 7,94 (s, 1H); 7,67–7,73 (m,

4H); 7,57–7,58 (m, 1H); 7,55 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 7,33–7,36 (m, 1H); 7,21–7,26 (m, 2H); 7,12 (dd, $J_1 = 1,0$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz, 1H); 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,97 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 4,02 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H); 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2;22 (s, 6H); 1,97–2,03 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD): 190,9; 146,9; 145,7; 144,1; 138,6; 138,3; 134,3; 134,0; 132,2; 131,7; 129,0; 128,6; 128,4; 128,2; 125,3; 124,5; 124,4; 124,1; 124,0; 117,3; 115,8; 57,8; 46,2; 45,3 (2xC); 25,4.

(*E*)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-(2-trifluoromethylphenyl)prop-2-en-1-on (AC11). Hiệu suất: 58%. T_{nc}^o : Chất lỏng ở nhiệt độ phòng. IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$, KBr): 2942; 1662; 1592; 1463; 1123. MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$) tính toán 483,1718; đo được 483,1721. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 8,13 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 8,07–8,11 (m, 1H); 7,76–7,78 (m, 1H); 7,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,65–7,71 (m, 1H); 7,57–7,60 (m, 1H); 7,54 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H); 7,20–7,25 (m, 2H); 7,10–7,12 (m, 1H); 7,01 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,94–6,98 (m, 1H); 3,97–4,02 (m, 2H); 2,49–2,53 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 1,94–1,98 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD): 190,5; 146,9; 145,6; 140,5; 138,1; 134,9; 134,2; 133,7; 131,2; 129,9; 129,5; 129,0; 128,4; 128,2; 127,1; 127,0; 126,7; 125,2; 124,4; 124,1; 117,3; 115,8; 57,7; 46,2; 45,3 (2xC); 25,3.

(*E*)-3-(4-(dimethylamino)phenyl)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10H-phenothiazin-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (AC12). Hiệu suất: 39%. T_{nc}^o : Chất lỏng ở nhiệt độ phòng. IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$, KBr): 2936; 1647; 1572; 1459; 1168. MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{OS}$) tính toán 458,2266; đo được 458,2298. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,76 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,57–7,61 (m, 3H); 7,51 (s, 1H); 7,43 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,11 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 6,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,72 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H); 3,98 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); 3,01 (s, 6H); 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2;22 (s, 6H); 1,94–1,98 (m, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, MeOD): 191,5; 153,9 (2xC); 147,8; 146,7; 145,8; 139,4; 132,9; 131,9

(2xC); 128,9; 128,4; 128,1; 125,4; 124,1; 123,7; 117,3; 117,0; 115,8; 113,0 (2xC); 57,7; 46,1; 45,3 (2xC); 40,2 (2xC); 25,3.

(*E*)-3-(4-(benzyloxy)phenyl)-1-(10-(3-(dimethylamino)propyl)-10*H*-phenothiazin-2-yl)-3-phenylprop-2-en-1-on (**AC13**). *Hiệu suất*: 40%. T_{nc}^o : 183–185 °C. *IR* (ν cm^{-1} , *KBr*): 2936; 1655; 1592; 1459; 1247; 1060. *MS*: m/z $[M+H]^+$ ($C_{33}H_{33}N_2O_2S$) tính toán 521,2263; đo được 521,2243. 1H -NMR (500 MHz, *MeOD*+*DMSO-d*₆): 7,80 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,78–7,80 (m, 2H); 7,74 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H); 7,67 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H); 7,43–7,46 (m, 2H); 7,37–7,40 (m, 1H); 7,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,28 (td, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H); 7,20 (dd, $J = 2,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,12–7,14 (m, 2H); 7;10 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7;00 (td, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 1H); 5,22 (s, 2H); 4,10 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 2,24 (s, 6H); 1,98–2,05 (m, 2H). ^{13}C -NMR (125 MHz, *MeOD*+*DMSO-d*₆): 190,8; 162,4; 146,8; 145,9; 145,8; 138,9; 138,3; 133,1 (3xC); 131,9 (2xC); 129,2; 129,1; 128,8 (3xC); 128,4; 128,2; 125,1; 124,3; 124,2; 120,7; 117,4; 116,6 (2xC); 115,9; 71,1; 57,8; 46,2; 45,6 (2xC); 25,5.

3.2.2. Tổng hợp các dẫn chất flavon

5-Hydroxy-6,7-dimethoxyflavon (**B2**). *Hiệu suất*: 65%. T_{nc}^o : 160–161 °C. *IR* (ν cm^{-1} , *KBr*): 3453; 3064; 2941; 1662; 1616; 1456; 1128. *MS*: m/z $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{15}O_5$) tính toán 299,0919; đo được 299,0917. 1H -NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆): 12,76 (s, 1H); 8,09 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 2H); 7,57–7,63 (m, 3H); 7,02 (s, 1H); 6,97 (s, 1H); 3,94 (s, 3H); 3,75 (s, 3H). ^{13}C -NMR (125 MHz, *DMSO-d*₆): 182,3; 163,4; 158,8; 152,7; 151,0; 132,1; 132,0; 130,6; 129,1 (2xC); 126,3 (2xC); 105,3; 104,9; 91,7; 60,0; 56,4.

6,7-Diethoxy-5-hydroxyflavon (**B3**). *Hiệu suất*: 50%. T_{nc}^o : 140–141 °C. *IR* (ν cm^{-1} , *KBr*): 3447; 3071; 2982; 1661; 1614; 1454; 1125. *MS*: m/z $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{19}O_5$) tính toán 327,1232; đo được 327,1230. 1H -NMR (500 MHz, *DMSO-d*₆): 12,72 (s, 1H); 8,09 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 2H); 7,56–7,64 (m, 3H); 7,00 (s, 1H); 6,94 (s, 1H); 4,19

(q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,99 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): 182,3; 163,3; 158,3; 152,6; 152,2; 132,0; 130,9; 130,6; 129,0 (2xC); 126,3 (2xC); 105,2; 104,9; 92,1; 67,8; 64,6; 15,3; 14,3.

6,7-Diallyloxy-5-hydroxyflavon (**B4**). Hiệu suất: 69%. T_{nc}^o : 132–133 °C. IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$, KBr): 3449; 3071; 2922; 1661; 1612; 1456; 1132. MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_5$) tính toán 351,1233; đo được 351,1224. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 12,79 (s, 1H); 8,09 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 2H); 7,57–7,63 (m, 3H); 7,03 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 6,01–6,13 (m, 2H); 5,48 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,5$ Hz, 1H); 5,33 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,0$ Hz, 1H); 5,33 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H); 5,18 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H); 4,75 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); 4,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): 182,3; 163,4; 157,8; 152,6; 152,3; 134,4; 132,7; 132,0; 130,6; 130,5; 129,1 (2xC); 126,3 (2xC); 117,8; 117,5; 105,3; 104,9; 92,5; 73,0; 69,2.

5,6,7-Triallyloxyflavon (**B5**). Hiệu suất: 48%. T_{nc}^o : 117–118 °C. IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$, KBr): 3053; 2978; 1638; 1603; 1453; 1117. MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_5$) tính toán 391,1546; đo được 391,1549. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 8,05 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 2H); 7,55–7,59 (m, 3H); 7,23 (s, 1H); 6,79 (s, 1H); 6,02–6,17 (m, 3H); 5,49 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,0$ Hz, 1H); 5,37 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,0$ Hz, 1H); 5,36 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 17,0$ Hz, 1H); 5,34 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 1H); 5,20 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 10,5$ Hz, 2H); 4,76 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H); 4,54 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H); 4,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): 175,7; 160,1; 156,4; 153,8; 150,4; 138,8; 134,6; 134,2; 132,6; 131,4; 130,9; 129,0 (2xC); 125,9 (2xC); 117,8; 117,4; 117,2; 112,4; 107,5; 98,2; 75,0; 73,8; 69,2.

5,6,7-Tribenzyloxyflavon (**B6**). Hiệu suất: 79%. T_{nc}^o : 126–127 °C. IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$, KBr): 3032; 2940; 1643; 1601; 1450; 1117. MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{O}_5$) tính toán 541,2015; đo được 541,2011. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 8,08 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 2H); 7,45–7,61 (m, 8H); 7,43 (s, 1H); 7,26–7,41 (m, 10H); 6,85 (s, 1H); 5,33 (s,

2H); 5,03 (s, 2H); 4,97 (s, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): 175,8; 160,2; 156,7; 154,0; 150,6; 139,2; 137,3; 137,1; 135,9; 131,5; 130,9; 129,0 (2xC); 128,5 (6xC); 128,2; 128,0 (2xC); 127,9 (4xC); 127,8 (2xC); 126,0 (2xC); 112,6; 107,6; 98,6; 75,6; 74,9; 70,6.

5,6,7-Triacetoxyflavon (**B7**). Hiệu suất: 58%. T_{nc}° : 196–197 °C. IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$, KBr): 3065; 2936; 1784; 1645; 1452; 1175. MS: m/z [M+H] $^{+}$ (C₂₁H₁₇O₈) tính toán 397,0923; đo được 397,0916. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 8,08 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,57–7,62 (m, 3H); 6,94 (s, 1H); 2,37 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); 2,3 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): 175,3; 167,8; 167,5; 167,4; 162,0; 153,6; 146,7; 141,2; 132,6; 132,0; 130,4; 129,1 (2xC); 126,4 (2xC); 115,1; 111,1; 107,5; 20,4; 20,3; 19,7.

5,6,7-Tripropionyloxyflavon (**B8**). Hiệu suất: 75%. T_{nc}° : 167–168 °C. IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$, KBr): 3063; 2984; 2943; 1782; 1643; 1454; 1111. MS: m/z [M+H] $^{+}$ (C₂₄H₂₃O₈) tính toán 439,1393; đo được 439,1384. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 8,08 (dd, $J_1 = 1,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 2H); 7,83 (s, 1H); 7,57–7,62 (m, 3H); 6,93 (s, 1H); 2,68 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,67 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 2,66 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); 1,16 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): 175,3; 171,0; 170,8; 170,7; 162,0; 153,6; 146,8; 141,2; 132,5; 132,0; 130,4; 129,1 (2xC); 126,3 (2xC); 115,1; 111,0; 107,5; 26,7; 26,6; 26,2; 9,0; 8,7; 8,6.

5,7,3'-Trihydroxy-4'-methoxyflavon (**DI**). Hiệu suất: 85%. T_{nc}° : 277–278 °C. IR ($\nu\text{ cm}^{-1}$, KBr): 3387; 3089; 2940; 2844; 1652; 1610; 1507; 1166. MS: m/z [M+H] $^{+}$ (C₁₆H₁₃O₆) tính toán 301,0712; đo được 301,0709. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): 12,92 (s, 1H); 10,82 (s, 1H); 9,43 (s, 1H); 7,52 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,86 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): 181,6; 164,1; 163,5; 161,4; 157,3; 151,1; 146,7; 123,0; 118,6; 112,9; 112,1; 103,7; 103,5; 98,8; 93,8; 55,7.

5-Hydroxy-3',4',7-trimethoxyflavon (D2). Hiệu suất: 56%. T_{nc}° : 200–201 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 3444; 3001; 2951; 2835; 1662; 1589; 1502; 1168. MS: m/z [M+H]⁺ (C₁₈H₁₇O₆) tính toán 329,1025; đo được 329,1015. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12,92 (s, 1H); 7,72 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 6,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,86 (s, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 182,0; 165,2; 163,6; 161,1; 157,3; 152,2; 149,0; 122,7; 120,1; 111,7; 109,5; 104,7; 104,0; 98,0; 92,7; 56,0; 55,9; 55,7.

3',7-Diethoxy-5-hydroxy-4'-methoxyflavon (D3). Hiệu suất: 57%. T_{nc}° : 173–174 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 3452; 3057; 2920; 2835; 1654; 1622; 1510; 1168. MS: m/z [M+H]⁺ (C₂₀H₂₁O₆) tính toán 357,1338; đo được 357,1327. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12,90 (s, 1H); 7,70 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 7,13 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 7,00 (s, 1H); 6,69 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 6,45 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 4,15 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 181,9; 164,4; 163,6; 161,1; 157,3; 152,4; 148,2; 122,7; 120,1; 111,8; 110,5; 104,6; 103,9; 98,3; 93,1; 64,2; 64,1; 55,7; 14,6; 14,3.

3',7-Diallyloxy-5-hydroxy-4'-methoxyflavon (D4). Hiệu suất: 81%. T_{nc}° : 126–127 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 3446; 3082; 2931; 2841; 1662; 1608; 1498; 1168. MS: m/z [M+H]⁺ (C₂₂H₂₁O₆) tính toán 381,1338; đo được 381,1333. ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12,90 (s, 1H); 7,71 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H); 7,61 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,04–6,11 (m, 2H); 5,45 (dd, $J_1 = 17,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 5,44 (dd, $J_1 = 17,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 5,31 (dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 5,29 (dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 4,69–4,71 (m, 4H); 3,87 (s, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): 181,9; 164,0; 163,5; 161,2; 157,2; 152,5; 147,8; 133,6; 132,8;

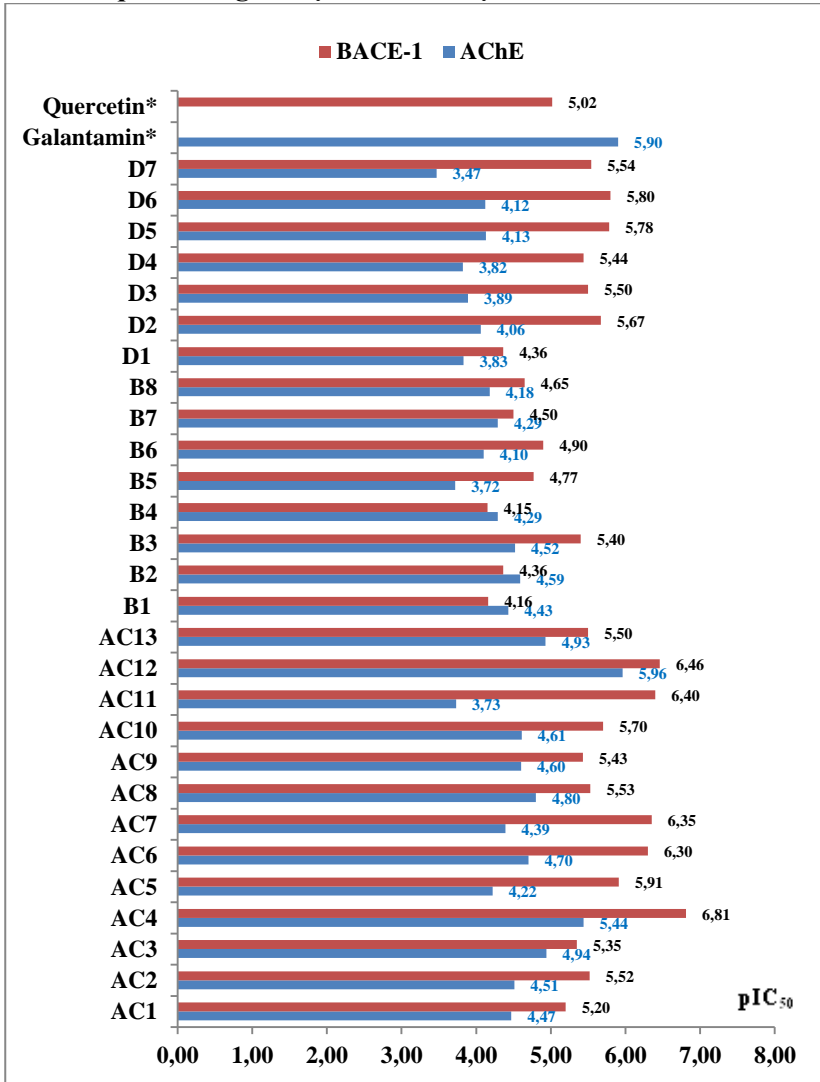
122,7; 120,4; 118,1; 117,9; 112,0; 111,1; 104,8; 104,0; 98,4; 93,4; 69,2; 68,9; 55,8.

3',4',5,7-Tetramethoxyflavon (D5). Hiệu suất: 42%. T_{nc}^o : 196–197 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 3001; 2938; 2841; 1605; 1514; 1018. MS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{19}O_6$) tính toán 343,1182; đo được 343,1179. 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7,61 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,74 (s, 1H); 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,82 (s, 3H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 175,6; 163,5; 160,1; 159,5; 159,0; 151,5; 148,9; 123,0; 119,2; 111,5; 109,0; 108,2; 106,9; 96,0; 93,3; 55,9; 55,8; 55,7; 55,6.

3',5,7-Triethoxy-4'-methoxyflavon (D6). Hiệu suất: 35%. T_{nc}^o : 167–168 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 3082; 2977; 2929; 1601; 1514; 1115. MS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{25}O_6$) tính toán 385,1651; đo được 385,1645. 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 7,62 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 6,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 6,69 (s, 1H); 6,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 4,18 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 4,14 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 4,08 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 3,85 (s, 3H); 1,37 (t, $J = 7,0$ Hz, 9H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 175,5; 162,6; 159,4; 159,3; 159,0; 151,6; 148,1; 123,1; 119,1; 111,6; 109,9; 108,3; 106,9; 97,1; 93,6; 64,2; 64,0; 63,9; 55,5; 14,6; 14,3 (2xC).

3',7-Dibenzoyloxy-5-hydroxy-4'-methoxyflavon (D7). Hiệu suất: 68%. T_{nc}^o : 227–228 °C. IR (ν cm^{-1} , KBr): 3066; 1742; 1608; 1503; 1250; 1054. MS: m/z $[M+H]^+$ ($C_{30}H_{21}O_8$) tính toán 509,1236; đo được 509,1226. 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 12,93 (s, 1H); 8,11–8,16 (m, 6H); 7,76–7,79 (m, 2H); 7,61–7,64 (m, 4H); 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H); 7,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 7,14 (s, 1H); 6,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H); 3,89 (s, 3H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): 182,4; 163,8; 163,7; 163,2; 160,7; 156,1; 155,8; 154,3; 139,6; 134,3; 134,2; 129,9 (2xC); 129,8 (2xC); 129,0 (2xC); 128,9 (2xC); 128,4; 128,3; 126,2; 122,7; 121,5; 113,3; 108,2; 105,3; 104,6; 101,7; 56,3.

3.3. Kết quả đánh giá hoạt tính sinh học



Hình 3.18. Kết quả pIC₅₀ của các dẫn chất tổng hợp trong nghiên cứu đối với AChE và BACE-1. *Galantamin và Quercetin tương ứng là các chất đối chiếu trong thử nghiệm đánh giá hoạt tính ức chế AChE và BACE-1.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Nghiên cứu thiết kế dẫn chất *in silico*

Việc xây dựng thư viện tổ hợp ảo các dẫn chất hóa học để sàng lọc hoạt tính sinh học nhằm tìm kiếm các chất mới có hoạt tính sinh học hoặc hoạt tính sinh học được cải thiện là cách tiếp cận mà nhiều nghiên cứu đã thực hiện. Thư viện tổ hợp ảo được xây dựng trong nghiên cứu này chứa số lượng rất lớn các hợp chất định hướng trên các khung cấu trúc flavonoid và curcumin. Hiện chưa có nghiên cứu nào trong nước cũng như trên thế giới thực hiện xây dựng thư viện tổ hợp ảo các dẫn chất flavonoid và curcumin phục vụ cho các nghiên cứu sàng lọc các chất mới có hoạt tính sinh học trên các đích trị liệu nói chung và 2 đích trị liệu liên quan đến AD là AChE và BACE-1.

Trong nghiên cứu này các mô hình pharmacophore 4 điểm đối với AChE và BACE-1 được xây dựng. Các mô hình pharmacophore này đã được đánh giá thông qua hệ số làm giàu EF và điểm số GH với giá trị tương ứng 23,65 và 0,62 (AChE), và 29,79 và 0,69 (BACE-1), và đạt các tiêu chuẩn đánh giá của một mô hình dự đoán tốt. Mặt khác, các mô hình được xây dựng từ cấu trúc của các phân tử thuốc đã được cấp phép sử dụng trên lâm sàng hoặc đang được thử nghiệm trên lâm sàng. Do đó, việc sử dụng các mô hình này trong sàng lọc ảo có khả năng sẽ thu được kết quả với độ tin cậy cao.

Áp dụng các mô hình dự đoán để sàng lọc thư viện tổ hợp ảo. Kết quả cho thấy từ thư viện ban đầu gồm trên 3 triệu cấu trúc, sau quá trình sàng lọc, số dẫn chất có tiềm năng ức chế trên cả AChE và BACE-1 là 47 chất (2 curcumin và 45 flavonoid).

Việc lựa chọn thiết kế mới các dẫn chất có khung cấu trúc phenothiazin chalcon và flavon dựa trên cơ sở của nghiên cứu sàng lọc thư viện tổ hợp ảo, trong đó kết quả cho thấy 2 khung cấu trúc này chiếm ưu thế về số lượng chất được sàng lọc qua các mô hình pharmacophore trên cả 2 enzym. Ngoài ra, các dẫn chất phenothiazin chalcon có sự kết hợp trong cấu trúc là nhân phenothiazin được đánh

giả có tác dụng ức chế AChE và một nhân chalcon được phát hiện có tác dụng ức chế AChE và BACE-1 trong nhiều nghiên cứu nên việc khảo sát trên các dẫn chất này sẽ có nhiều cơ hội tìm ra được các chất có tác dụng ức chế kép trên AChE và BACE-1. Trong nhóm các dẫn chất flavon, nghiên cứu thực hiện thiết kế các dẫn chất ether hóa và ester hóa của baicalein và diosmetin dựa trên các phát hiện của một số tác giả khi nghiên cứu thay thế các nhóm -OH trên các dẫn chất flavonoid bằng các nhóm ether hoặc ester thì thu được các dẫn chất có hoạt tính sinh học cao hơn chất mẹ ban đầu.

Kết quả xây dựng và đánh giá các mô hình 2D-QSAR cho thấy các mô hình này thỏa mãn các tiêu chí đánh giá đối với một mô hình có khả năng dự đoán tốt. Các mô hình này có thể dự đoán một cách tương đối chính xác hoạt tính sinh học của các phối tử mới không nằm trong tập xây dựng của mô hình. Chất lượng của các mô hình được xây dựng trong nghiên cứu này so với các nghiên cứu đã công bố, xét trên các giá trị về đánh giá nội và đánh giá ngoại, là đủ cao và phù hợp để dự đoán hoạt tính sinh học của các dẫn chất mới. Đặc biệt mô hình đã dự đoán khá chính xác hoạt tính sinh học của các dẫn chất flavonoid tổng hợp được trong nghiên cứu.

Các mô hình docking phân tử được xây dựng và đánh giá thỏa mãn tiêu chí của một mô hình dự đoán đáng tin cậy, với giá trị RMSD được xác định trong quá trình docking lại các phối tử đồng kết tinh vào các tinh thể tương ứng đều $< 2,00$ Å. Kết quả docking của các dẫn chất curcumin và flavonoid sàng lọc được và thiết kế mới giúp tìm ra được các dẫn chất có khả năng tương tác mạnh đối với cả 2 enzym là AChE và BACE-1.

Kết hợp giữa kết quả dự đoán hoạt tính sinh học bằng mô hình 2D-QSAR và kết quả nghiên cứu docking phân tử, danh sách các chất ức chế tiềm năng trên cả 2 enzym đã được đề xuất gồm 72 chất. Đây là những chất được dự đoán có hoạt tính ức chế cao trên cả 2 enzym và/hoặc có kết quả docking phân tử tốt trên cả 2 enzym. Đối

với các dẫn chất phenothiazin chalcon và các dẫn chất flavon được thiết kế mới, các chất tiềm năng nằm trong danh sách này đều là những chất có giá trị pIC_{50} dự đoán trung bình trên cả 2 enzym và/hoặc giá trị pIC_{50} dự đoán trên BACE-1 cao hơn so với các chất mẹ (AC1, baicalein, diosmetin). Nhiều chất thiết kế mới trong danh sách này cũng có kết quả docking phân tử tốt hơn so với chất mẹ trên AChE và/hoặc BACE-1.

4.2. Về tổng hợp hóa học

Nghiên cứu ưu tiên lựa chọn các dẫn chất được dự đoán có hoạt tính sinh học cao, đặc biệt đối với hoạt tính ức chế BACE-1 (vì hoạt tính dự đoán trên AChE cho kết quả gần tương đương nhau), kết hợp với kết quả thu được từ docking phân tử. Ngoài ra, những dẫn chất có khả năng dễ dàng tổng hợp hơn cũng được xét đến. Và một điều quan trọng, việc lựa chọn các dẫn chất để tổng hợp cũng phụ thuộc rất nhiều vào điều kiện nghiên cứu hiện có.

Nghiên cứu lựa chọn tổng hợp 13 dẫn chất phenothiazin chalcon (trong đó dẫn chất không có nhóm thế trên vòng benzen được tổng hợp để so sánh), 7 dẫn chất của baicalein và 6 dẫn chất của diosmetin.

Các dẫn chất phenothiazin chalcon được tổng hợp bằng phản ứng ngưng tụ Claisen–Schmidt. Aglycon diosmetin được thủy phân từ dạng glycosid tương ứng là diosmin. Nghiên cứu đã lựa chọn phương pháp Williamson để tổng hợp các dẫn chất ether của baicalein và diosmetin. Đây là các phản ứng đơn giản và dễ thực hiện trong điều kiện hiện có của nghiên cứu.

Cấu trúc các dẫn chất tổng hợp được xác định thông qua phân tích phổ IR, MS, 1H -NMR, và ^{13}C -NMR. Trên phổ IR có dải hấp thụ ở số sóng ứng với các dao động của các nhóm liên kết đặc trưng. Từ các dữ liệu phổ khối MS $[M+H]^+$ của các dẫn chất cho thấy trên phổ đã xuất hiện các giá trị của pic ion phân tử trùng khớp với phân tử khối dự kiến. Các dữ liệu phổ NMR của các dẫn chất đều thể hiện các tín hiệu của cấu trúc dẫn chất như dự kiến.

4.3. Về đánh giá hoạt tính sinh học trên *in vitro*

4.3.1. Hoạt tính ức chế AChE

Có 8 dẫn chất phenothiazin chalcon có hoạt tính ức chế AChE được cải thiện hơn so với chất mẹ là AC1. Điều này cho thấy các nhóm thế trong nhân thơm trên các dẫn chất này đã giúp làm tăng hoạt tính ức chế trên AChE. Đối với các dẫn chất của baicalein, có 2 chất có hoạt tính sinh học được cải thiện hơn so với chất mẹ, trong đó dẫn chất B2 là chất có hoạt tính ức chế AChE cao nhất trong số các dẫn chất flavon được tổng hợp. Đối với các dẫn chất của diosmetin, có 4 chất có hoạt tính ức chế AChE được cải thiện hơn so với chất mẹ. Kết quả từ đánh giá hoạt tính *in vitro* cũng cho thấy các dẫn chất phenothiazin chalcon có khả năng ức chế AChE mạnh hơn so với các dẫn chất flavon. Ngoài ra, kết quả thực nghiệm cũng chỉ ra rằng AC12 có hoạt tính ức chế AChE cao nhất và cao hơn so với galantamin. Sự khác biệt về hoạt tính sinh học của các dẫn chất tổng hợp được trong nghiên cứu có thể được giải thích một phần thông qua phân tích tương tác giữa các dẫn chất này với AChE.

4.3.2. Hoạt tính ức chế BACE-1

Có 8 dẫn chất phenothiazin chalcon có hoạt tính ức chế BACE-1 được cải thiện hơn so với chất mẹ là AC1 (không có nhóm thế trong vòng B) Như vậy, cũng có thể nhận thấy rằng các nhóm thế trong nhân thơm trên các dẫn chất này đã giúp làm tăng hoạt tính ức chế BACE-1. Đối với các dẫn chất flavon, ngoại trừ B4, tất cả các dẫn chất còn lại đều có hoạt tính trên BACE-1 cải thiện hơn so với chất mẹ (là baicalein và diosmetin). Kết quả từ đánh giá hoạt tính *in vitro* cũng cho thấy các dẫn chất phenothiazin chalcon có khả năng ức chế BACE-1 mạnh hơn so với các dẫn chất flavon. Ngoài ra, kết quả thực nghiệm cũng chỉ ra rằng AC4 có hoạt tính ức chế BACE-1 cao nhất. Sự khác biệt về hoạt tính sinh học của các dẫn chất tổng hợp được trong nghiên cứu có thể được giải thích một phần thông qua phân tích tương tác giữa các dẫn chất này với BACE-1. Kết quả phân tích tương tác giữa các chất với các đích tác động cho thấy 2 dẫn chất

AC4 và AC12 là 2 dẫn chất có hoạt tính ức chế mạnh nhất đồng thời trên AChE và BACE-1.

Từ những phân tích ở trên có thể rút ra một số nhận xét như sau:

- Quá trình thiết kế trên *in silico* đã giúp định hướng cho việc tổng hợp những dẫn chất có tác dụng ức chế đồng thời trên AChE và BACE-1. Trong đó, **(i)** các mô hình pharmacophore đã giúp xác định được 2 khung cấu trúc phenothiazin chalcon và flavon có hoạt tính ức chế tiềm năng trên 2 enzym; **(ii)** có mối tương quan tương đối cao giữa hoạt tính sinh học thực nghiệm và được dự đoán bằng các mô hình 2D-QSAR, đồng thời sự sai khác giữa hoạt tính sinh học thực nghiệm và dự đoán là rất nhỏ; **(iii)** các mô hình docking phân tử được sử dụng để phân tích tương tác phân tử giữa các dẫn chất với đích tác động, qua đó dự đoán được chiều hướng của hoạt tính sinh học. Trong nghiên cứu này, các tương tác với đích tác động để có được hoạt tính ức chế mạnh trên 2 enzym được chỉ ra như sau:

- Đối với AChE: các tương tác với Asp72, Trp84, Gly119, Glu199, Ser200, His440. Trong đó, tương tác với Asp72 hoặc Glu199 sẽ cho hoạt tính ức chế mạnh nhất.
 - Đối với BACE-1: các tương tác với Asp93, Gln134, Phe169, Thr232, Thr293. Trong đó, các tương tác đồng thời với Asp93, Phe169, Thr293 sẽ cho hoạt tính ức chế mạnh nhất.
- Một số mối liên quan cấu trúc – hoạt tính sinh học cũng được rút ra từ nghiên cứu:

- Khung phenothiazin chalcon cho tác dụng ức chế đồng thời AChE và BACE-1 mạnh hơn so với khung flavon.
- Đối với khung phenothiazin: **(i)** các nhóm thế trên vòng B làm tăng hoạt tính ức chế AChE so với dẫn chất không có nhóm thế (ngoại trừ nhóm Cl ở vị trí số 4 và nhóm CF₃ ở vị trí số 2); **(ii)** các nhóm thế trên vòng B làm tăng hoạt tính ức chế BACE-1 so với dẫn chất không có nhóm thế; **(iii)** nhóm –N(CH₃)₂ ở vị trí số 4 và nhóm –OCH₃ nằm ở cả 3 vị trí 3, 4, 5 trên vòng B cho hoạt tính ức chế mạnh đồng thời AChE và BACE-1.

- Đối với khung flavon: **(i)** các nhóm $-\text{OCH}_3$ và $-\text{OC}_2\text{H}_5$ có lợi hơn so với $-\text{OH}$ đối với hoạt tính ức chế AChE; **(ii)** các nhóm ether và ester đều có lợi hơn so với $-\text{OH}$ đối với hoạt tính ức chế BACE-1; **(iii)** nhóm $-\text{OC}_2\text{H}_5$ cho hoạt tính ức chế mạnh đồng thời trên cả 2 enzym.

KẾT LUẬN

Qua quá trình thực hiện, nghiên cứu đã đạt được các mục tiêu đặt ra với 3 nội dung, bao gồm: thiết kế được 72 dẫn chất curcumin và flavonoid (2 curcumin và 70 flavonoid) được dự đoán có hoạt tính ức chế trên cả 2 đích tác động của bệnh Alzheimer là AChE và BACE-1 (Nội dung 1), tổng hợp được 25 dẫn chất lựa chọn từ danh sách các chất được thiết kế (Nội dung 2), đánh giá hoạt tính sinh học *in vitro* các dẫn chất tổng hợp được (Nội dung 3). Cụ thể như sau:

1. Trong thiết kế *in silico* các dẫn chất curcumin và flavonoid: **(i)** Đã xây dựng được một thư viện tổ hợp ảo các dẫn chất flavonoid và curcumin với số lượng cấu trúc lớn (715.040 curcumin và 2.297.668 flavonoid). **(ii)** Đã xây dựng được 2 mô hình pharmacophore đối với AChE và BACE-1. Các mô hình này được sử dụng để sàng lọc trên thư viện tổ hợp ảo, từ đó xác định được 47 dẫn chất (45 flavonoid và 2 curcumin) và 2 khung cấu trúc là phenothiazin chalcon và flavon được dự đoán có tiềm năng ức chế trên cả 2 enzym AChE và BACE-1. **(iii)** Từ kết quả sàng lọc ảo, đã thiết kế mới được 38 dẫn chất phenothiazin chalcon và 80 dẫn chất flavon dẫn xuất từ baicalein và diosmetin. **(iv)** Đã xây dựng được 2 mô hình 2D-QSAR để dự đoán hoạt tính sinh học của các dẫn chất sàng lọc được và được thiết kế mới. **(v)** Đã xây dựng và đánh giá được các mô hình docking phân tử để đánh giá và phân tích khả năng gắn kết của các dẫn chất sàng lọc và được thiết kế mới. **(vi)** Từ các kết quả dự đoán trên các mô hình 2D-QSAR và docking phân tử, đã đề xuất được một danh sách 72 chất tiềm năng nhất để lựa chọn cho tổng hợp hóa học và đánh giá hoạt tính sinh học *in vitro*.

2. Đã tổng hợp và xác định cấu trúc được 25 dẫn chất flavonoid được lựa chọn từ danh sách các dẫn chất tiềm năng thu được từ quá trình thiết kế *in silico*. Trong đó có 11 dẫn chất phenothiazin chalcon và 6 dẫn chất flavon có cấu trúc hoàn toàn mới.

3. Đã tiến hành đánh giá hoạt tính sinh học của các dẫn chất tổng hợp được và xác định được những chất có tác dụng ức chế tốt trên cả 2 enzym AChE và BACE-1, trong đó có 2 dẫn chất tiềm năng nhất là AC4 và AC12.

KIẾN NGHỊ

Hai kiến nghị lớn được rút ra từ nghiên cứu này, gợi ý cho các nghiên cứu tiếp theo như sau:

1. Thực hiện đánh giá hoạt tính sinh học *in vivo* và đánh giá độc tính đối với 2 dẫn chất tiềm năng nhất thu được trong nghiên cứu này là AC4 và AC12.

2. Nghiên cứu xây dựng công thức bào chế đối với 2 dẫn chất tiềm năng này.

Ngoài ra, một số kiến nghị khác cũng được đề xuất như sau:

- Về thiết kế thuốc: **(i)** sử dụng thư viện tổ hợp ảo được xây dựng trong nghiên cứu này để sàng lọc trên các đích tác động khác của AD cũng như các bệnh khác, **(ii)** sử dụng các mô hình dự đoán xây dựng được trong nghiên cứu này, gồm các mô hình pharmacophore, 2D-QSAR và docking để áp dụng trên các nhóm dẫn chất khác trong tìm kiếm các chất mới có tác dụng ức chế AChE và BACE-1.

- Về tổng hợp hóa học: thực hiện tổng hợp tiếp các dẫn chất tiềm năng trong danh sách được đề xuất trong nghiên cứu này để đánh giá tác dụng ức chế AChE và BACE-1.

- Về đánh giá hoạt tính sinh học: tiến hành thử nghiệm hoạt tính sinh học của các dẫn chất được tổng hợp trong nghiên cứu này trên các đích tác động khác.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN

1. **Tran T.-S.**, Le M.-T., Tran T.-D., Tran T.-H., Thai K.-M. (2020), “Design of Curcumin and Flavonoid Derivatives with Acetylcholinesterase and Beta-Secretase Inhibitory Activities Using in Silico Approaches”, *Molecules*, 25 (16), pp. 3644.
2. **Tran T.-S.**, Le M.-T., Nguyen T.-C.-V., et al. (2020), “Synthesis, In Silico and In Vitro Evaluation for Acetylcholinesterase and BACE-1 Inhibitory Activity of Some N-Substituted-4-Phenothiazine-Chalcones”, *Molecules*, 25 (17), pp. 3916.
3. **Tran T.-S.**, Tran T.-D., Tran T.-H., et al. (2020), “Synthesis, In Silico and In Vitro Evaluation of Some Flavone Derivatives for Acetylcholinesterase and BACE-1 Inhibitory Activity”, *Molecules*, 25 (18), pp. 4064.

