

TỔNG HỢP VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHÁNG VIÊM IN VIVO CỦA DẪN CHẤT POLYOXYCHALCON

Nguyễn Thị Thu Giang*, Đỗ Tường Hạ**, Thái Khắc Minh*, Võ Phùng Nguyễn*, Trần Thành Đạo*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Các dẫn chất flavonoid đặc biệt chalcon hiện nay được quan tâm nghiên cứu như là tác nhân kháng viêm tiềm năng.

Mục tiêu: Sàng lọc những dẫn chất chalcon có tác dụng kháng viêm in vivo có thể phát triển thành thuốc điều trị kháng viêm ít tác dụng phụ cho bệnh nhân mãn tính.

Phương pháp: Áp dụng phản ứng ngưng tụ Claisen Schmidt để tổng hợp chalcon. Tác động kháng viêm của chất thử được xác định bằng phương pháp gây viêm trên chuột bằng dung dịch carrageenin 1% của Winter và cộng sự.

Kết quả: 10 Dẫn chất chalcon đã được tổng hợp và khảo sát tác động kháng viêm in vivo trên chuột nhắt trắng. Các dẫn chất 2'-hydroxychalcon có tác dụng kháng viêm in vivo mạnh hơn chalcon gốc (không mang nhóm thế)

Kết luận: Các dẫn chất polyoxychalcon, đặc biệt 2'-hydroxychalcon có mang ít nhất 1 nhóm methoxy trên vòng B được xem có tiềm năng để phát triển chất kháng viêm mới.

Từ khóa: polyoxychalcone, hoạt tính kháng viêm

ABSTRACT

SYNTHESIS AND EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF SOME POLYOXYCHALCONES

Nguyen Thi Thu Giang, Do Tuong Ha, Thai Khac Minh, Vo Phung Nguyen, Tran Thanh Dao

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 14 - Supplement of No 1 - 2010: 93 – 99

Background: Flavonoids especially chalcones recently have reported as potential anti-inflammatory inhibitors.

Objectives: To screen for new chalcone compounds that show good in vivo anti-inflammatory activity.

Methods: Claisen Schmidt reaction is applied for synthesis of heterocyclic chalcone, and their anti-inflammatory activity is measured by the model of carrageenin-induced edema in hind paw of the rat.

Results: 10 Polyoxychalcones were obtained with good yields and the results of in vivo anti-inflammatory activity showed that chalcones with hydroxyl group at position 2 of A ring are stronger than that of mother chalcone.

Conclusions: The methoxy groups on B ring may be to have positive affect to the in vivo anti-inflammatory activity of tested chalcones. The polyoxychalcone which possessing a hydroxy group at position C2 of A ring and at least one group methoxy in B may be consider as a lead compound for generation of new chalcone analogues for potent anti-inflammatory agents.

Keywords: polyoxychalcone, anti-inflammatory activity

* Khoa Dược - Đại học Y Dược Tp.HCM ** Khoa Công nghệ Hóa - Trường Đại học Tôn Đức Thắng

Địa chỉ liên hệ: TS. Trần Thành Đạo

ĐT: 0903716482

Email: tranthanhdao@uphcm.edu.vn

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hai nhóm thuốc kháng viêm chính hiện nay đang được sử dụng nhiều là glucocorticoid và thuốc kháng viêm không steroid (NSAID), cả hai thuốc này đều có nhiều tác dụng phụ thường gặp như kích ứng, suy giảm miễn dịch, loét dạ dày... Sự ra đời của các NSAID ức chế đặc hiệu trên cyclooxygenase-2 tương như là một giải pháp mới trong điều trị nhưng lần lượt rofecoxib rồi valdecoxib bị rút khỏi thị trường vì gây tăng các yếu tố nguy cơ tim mạch.^(Error! Reference source not found.) Trong tình hình đó việc nghiên cứu tìm ra những hoạt chất kháng viêm an toàn càng trở nên hết sức cần thiết vì thuốc kháng viêm là một trong 3 thuốc đứng đầu về nhu cầu điều trị tính theo giá thuốc bán ra thị trường cùng với thuốc tim mạch và ung thư.

Flavonoid nói chung và đặc biệt là nhóm chalcon đã được nghiên cứu và chứng minh *in vitro* có tác động kháng viêm theo nhiều cơ chế khác nhau.^(Error! Reference source not found.),^(Error! Reference source not found.) Về hoạt tính kháng viêm của flavonoid, rất nhiều công trình nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* đã được công bố. Đường như có sự liên quan giữa khả năng chống oxy hóa và khả năng ức chế cyclooxygenase và lipooxygenase,^(Error! Reference source not found.) một số tác giả nghiên cứu tác động kháng viêm *in vitro* của các dẫn chất flavonoid rút ra nhận xét rằng các flavonoid chứa nhiều nhóm hydroxy và chalcon cũng cho tác động ức chế sinh tổng hợp các chất tiền viêm (prostaglandin E₂, cytokin) tốt hơn các dẫn chất khác.^(Error! Reference source not found.),^(Error! Reference source not found.)

Hiện nay các flavonoid được nghiên cứu có tác dụng tốt đa phần là các flavonoid thiên nhiên như kaempferol, quercetin, catechin, chrysin... Theo các nghiên cứu, tác dụng sinh học của chúng nhờ vào sự có mặt của nhiều nhóm hợp chất OH phenol tự do.⁽⁵⁾ Tuy nhiên, các nhóm OH tự do này cũng là nguyên nhân làm tăng sự phân cực, hấp thu kém nên tác động *in vivo* thường không tốt như trong *in vitro*.

Trong một số nghiên cứu trước đây, các tác giả Haeil Park, Tran Thanh Dao (2004) đã có

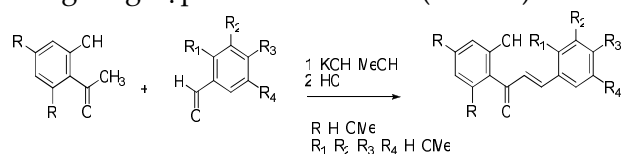
những công bố về tác dụng kháng viêm *in vitro* của một số dẫn chất polyoxyflavonoid (chalcon và flavon).^(Error! Reference source not found.),^(Error! Reference source not found.),^(Error! Reference source not found.) Với mục tiêu sàng lọc chất có tiềm năng phát triển thành thuốc điều trị kháng viêm, nghiên cứu này đã tiến hành khảo sát tác động kháng viêm *in vivo* trên chuột nhắt trắng trên mô hình gây viêm với carrageenin 1%. Liên quan cấu trúc và tác dụng kháng viêm *in vivo* cũng được bàn luận để định hướng cấu trúc cần thiết cho tác dụng kháng viêm trong nghiên cứu tổng hợp.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hóa học

Tất cả nguyên liệu tổng hợp được mua từ công ty Aldrich và Merck, sử dụng trực tiếp không tinh chế lại. Xác định nhiệt độ nóng chảy trên máy Gallenkamp với nhiệt kế không hiệu chỉnh. Ghi phổ UV trên máy U-2010 (HITACHI) và phổ IR trên máy FTIR 8201 PC (SHIMADZU), phổ ¹H-NMR đo trên máy Bruker (500 MHz).

Phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt⁽¹⁰⁾ được dùng tổng hợp dẫn chất chalcon (Sơ đồ 1).



Sơ đồ 1. Phản ứng Claisen Schmidt dùng tổng hợp polyoxychalcon

Cho vào erlen dẫn chất polyoxyacetophenon và dẫn chất polyoxybenzaldehyd với tỷ lệ mol 1:1. Hòa tan từ từ hỗn hợp nguyên liệu với một lượng tối thiểu methanol, cho từ từ lượng KOH tương đương 2 lần số mol vào. Tiến hành ở nhiệt độ phòng, theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng, dung môi khai triển n-hexan - acetone (5-2). Acid hóa từ từ hỗn hợp bằng HCl 10% đến pH khoảng 4. Tủa hình thành được lọc, rửa bằng nước lạnh, kết tinh lại trong hỗn hợp methanol thu sản phẩm. Sấy sản phẩm ở 40°C.

Khảo sát tác dụng kháng viêm in vivo

Thú thử nghiệm: chuột nhắt trắng trưởng thành không kể giới tính, chủng DDY, nặng từ 18-22 g, khoẻ mạnh do viện Pasteur Nha trang cung cấp. Chuột được nuôi cho quen với môi trường 2 ngày trước khi tiến hành thử nghiệm. Trong suốt quá trình thử nghiệm, chuột được cung cấp đầy đủ thức ăn và nước uống.

Chất đối chiếu: ketoprofen nồng độ 2,5%, dạng kem.

Chất gây viêm: carrageenin được cung cấp bởi Sigma Aldrich. Dung dịch carrageenin 1% pha trong dung dịch sinh lý được chuẩn bị trước khi thử nghiệm 2 giờ.

Dụng cụ đo thể tích chân chuột: thiết bị Plethymometer model 7140, hãng Ugo basile.

Khảo sát tác động kháng viêm⁽⁹⁾: chuột được gây viêm bằng cách tiêm vào gan bàn chân trái 0,025 ml dung dịch carrageenin 1%. Đo thể tích chân chuột 3 giờ sau khi tiêm. Các chuột có thể tích chân sưng phù trên 50% so với bình thường được lựa chọn cho thử nghiệm. Chuột được chia ngẫu nhiên thành các lô, mỗi lô 8-10 con: lô thử nghiệm dùng kem nồng độ 2,5% và 5% của các dẫn chất Flavone; lô thuốc đối chứng dùng kem ketoprofen nồng độ 2,5%; lô chứng dùng kem tá dược; lô trắng không dùng kem. Theo dõi thể tích sưng phù của chân chuột mỗi ngày vào 1 giờ nhất định trong 6 ngày liên tiếp.

Mức độ phù chân chuột được tính theo công thức:

$$X = \frac{V_n - V_o}{V_o} \times 100$$

X: mức độ phù tính theo %

V_o: thể tích chân chuột trước khi gây viêm (đơn vị đo 1/100 ml)

V_n: thể tích chân chuột sau khi gây viêm (đơn vị đo 1/100 ml)

Phương pháp thống kê mô tả được sử dụng để tính giá trị trung bình của thể tích chân chuột. Dữ liệu được trình bày dưới dạng số trung bình (Mean) ± SEM. Sự khác biệt giữa

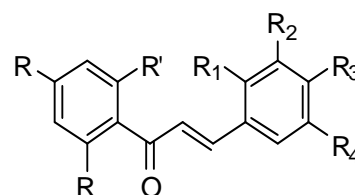
các lô được phân tích bằng phương pháp Kruskal-Wallis, sau đó là Mann-Whitney với phần mềm Minitab 14.0. P<0,05 được cho là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Tổng hợp

Từ các polyoxyacetophenon và polyoxybenzaldehyd, 10 dẫn chất polyoxychalcon được tổng hợp (xem Bảng 1) và phân tích cấu trúc bằng các phổ phân tích IR, UV và NMR.

Bảng 1. Cấu trúc các dẫn chất polyoxychalcon tổng hợp (G1-G10)



STT	Chất thử	R1	R2	R3	R4	R	R'
1	G1	OCH3	OCH3	H	H	OCH3	OH
2	G2	OCH3	H	OCH3	H	OCH3	OH
3	G3	OCH3	H	H	OCH3	OCH3	OH
4	G4	H	OCH3	OCH3	H	OCH3	OH
5	G5	H	OCH3	OCH3	OCH3	OCH3	OH
6	G6	H	H	Cl	H	OCH3	OH
7	G7	OCH3	OCH3	OCH3	H	OCH3	OH
8	G8	OCH3	H	OCH3	OCH3	OCH3	OH
9	G9	H	H	H	H	H	H
10	G10	OCH3	H	OCH3	H	H	OH

2'-Hydroxy-2,3,4',6'-tetramethoxychalcon(G1)

Hiệu suất: 70%. Nhiệt độ nóng chảy: 121°C. Phổ UV (λ_{max} nm, dicloromethan): 229, 346. Phổ IR ($\nu_{cm^{-1}}$, KBr): 1625,9 ($\nu_{C=O}$), 1579,6 ($\nu_{C=C}$ nhân thơm), 1110,9 (ν_{C-O})

Phổ ¹H-NMR (500MHz, DMSO, δ ppm): 13,364 (s, 1H, OH phenol); 7,876 – 7,884 (d, J = 16 Hz, 1H, H _{β}); 7,799 – 7,768 (d, J = 16 Hz, 1H, H _{α}); 7,344 – 7,309 (t, J = 9 Hz, 8,5 Hz, 1H, H₅); 7,168 – 7,125 (dd, J = 8,5 Hz, 8,5 Hz, 2H, H₄ và H₆); 6,116-6,612 (d, J = 2 Hz, 1H, H₃); 6,136 – 6,132 (d, J = 2 Hz, 1H, H₅); 3,893 (s, 3H, OCH₃); 3,841 (s, 3H, OCH₃); 3,828 (s, 3H, OCH₃); 3,782 (s, 3H, OCH₃).

2'-Hydroxy-2,4,4',6'-tetramethoxychalcon(G2)

Hiệu suất: 56%. Nhiệt độ nóng chảy: 132 °C. Phổ UV (λ_{\max} nm, dicloromethan): 227, 379. Phổ IR (vcm^{-1} , KBr): 1548,7 ($\text{v}_{\text{C=O}}$), 1504,4 ($\text{v}_{\text{C=C}}$ nhân thơm), 1118,6 ($\text{v}_{\text{C-O}}$)

Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO, δ ppm): 13,785 (s, 1H, OH phenol); 7,906 – 7,875 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H_β); 7,802 – 7,770 (d, J = 16 Hz, 1H, H_α); 7,645 – 7,628 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H_6); 6,652 – 6,648 (d, J = 2 Hz, 1H, H_3); 6,634- 6,612 (dd, J = 2,5 Hz, 2,5 Hz, 8,5 Hz, 1H, H_5); 6,144 – 6,140 (d, J = 2 Hz, 1H, H_3); 6,110 – 6,106 (d, J = 2 Hz, 1H, H_5); 3,907 (s, 3H, OCH_3); 3,897 (s, 3H, OCH_3); 3,838 (s, 3H, OCH_3); 3,819 (s, 3H, OCH_3).

2'-Hydroxy-2,5,4',6'-tetramethoxychalcon(G3)

Hiệu suất: 60%. Nhiệt độ nóng chảy: 141°C. Phổ UV (λ_{\max} nm, dicloromethan): 228, 268, 333, 380. Phổ IR (vcm^{-1} , KBr): 1622,0 ($\text{v}_{\text{C=O}}$), 1566,1 ($\text{v}_{\text{C=C}}$ nhân thơm), 1180,4 ($\text{v}_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO, δ ppm): 13,443 (s, 1H, OH phenol); 7,850 – 7,811 (dd, J = 16 Hz, 2H, H_β và H_α); 7,220 – 7,215 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_6); 7,064 – 7,046 (d, J = 9 Hz, 1H, H_3); 7,031 – 7,077 (dd, J = 3 Hz, 3 Hz, 9 Hz, 1H, H_4); 6,162 – 6,157 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_3); 6,127 – 6,123 (d, J = 2 Hz, 1H, H_5); 3,890 (s, 3H, OCH_3); 3,842 (s, 3H, OCH_3); 3,825 (s, 3H, OCH_3); 3,770 (s, 3H, OCH_3).

2'-Hydroxy-3,4,4',6'-tetramethoxychalcon(G4)

Hiệu suất: 72%. Nhiệt độ nóng chảy: 130 °C. Phổ UV (λ_{\max} nm, dicloromethan): 227, 374. Phổ IR (vcm^{-1} , KBr): 1780,2 ($\text{v}_{\text{C=O}}$), 1548,7 ($\text{v}_{\text{C=C}}$ nhân thơm), 1303,8 ($\text{v}_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO, δ ppm): 13,373 (s, 1H, OH phenol); 7,665 – 7,634 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H_β); 7,620 – 7,589 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H_α); 7,299 – 7,281 (dd, J = 7 Hz, 2 Hz, 2H, H_6 và H_2); 7,032 – 7,015 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H_5); 6,159- 6,154 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_3); 6,122 – 6,117 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_5); 3,890 (s, 3H, OCH_3); 3,830 (s, 3H, OCH_3); 3,819 (s, 3H, OCH_3); 3,815 (s, 3H, OCH_3).

2'-Hydroxy-3,4,5,4',6'-pentamethoxychalcon (G5)

Hiệu suất: 65%. Nhiệt độ nóng chảy: 150 °C.

Phổ UV (λ_{\max} nm, dicloromethan): 227, 365. Phổ IR (vcm^{-1} , KBr): 1633,6 ($\text{v}_{\text{C=O}}$), 1562,2 ($\text{v}_{\text{C=C}}$ nhân thơm), 1188,1 ($\text{v}_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO, δ ppm): 13,115 (s, 1H, OH phenol); 7,673 – 7,642 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H_β); 7,574 – 7,543 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H_α); 7,040(s, 2H, H_2 và H_6); 6,166 – 6,162 (d, J = 2 Hz, 1H, H_3); 6,129 – 6,124 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_5); 3,880 (s, 3H, OCH_3); 3,841 (s, 6H, OCH_3); 3,820 (s, 3H, OCH_3); 3,711 (s, 3H, OCH_3).

4-Cloro-2'-hydroxy-4',6'-dimethoxychalcon(G6)

Hiệu suất: 69%. Nhiệt độ nóng chảy: 138 °C. Phổ UV (λ_{\max} nm, dicloromethan): 230, 244. Phổ IR (vcm^{-1} , KBr): 1629,7 ($\text{v}_{\text{C=O}}$), 1568,0 ($\text{v}_{\text{C=C}}$ nhân thơm), 1290,3 ($\text{v}_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO, δ ppm): 13,309 (s, 1H, OH phenol); 7,766 – 7,734 (t, J = 8,5 Hz, 7,5 Hz, 16 Hz, 3H, H_β và H_3 , H_4); 7,640 – 7,608 (d, J = 16 Hz, 1H, H_α); 7,515 – 7,498 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_2 và H_5); 6,166 – 6,162 (d, J = 2 Hz, 1H, H_3); 6,136 – 6,131 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_5); 3,895 (s, 3H, OCH_3); 3,827 (s, 3H, OCH_3).

2'-Hydroxy-2,3,4,4',6'-pentamethoxychalcon(G7)

Hiệu suất: 75%. Nhiệt độ nóng chảy: 135 °C. Phổ UV (λ_{\max} nm, dicloromethan): 228, 368. Phổ IR (vcm^{-1} , KBr): 1637,5 ($\text{v}_{\text{C=O}}$), 1593,1($\text{v}_{\text{C=C}}$ nhân thơm), 1112,9 ($\text{v}_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO, δ ppm): 13,541 (s, 1H, OH phenol); 7,816 – 7,784 (d, J = 16 Hz, 1H, H_β); 7,759 – 7,728 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H_α); 7,496 – 7,749 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H_6); 6,923 - 6,905 (d, J = 9 Hz, 1H, H_5); 6,157 – 6,152 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_3); 6,124 – 6,119 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_5); 3,892 (s, 3H, OCH_3); 3,862 (s, 3H, OCH_3); 3,850 (s, 3H, OCH_3); 3,823 (s, 3H, OCH_3); 3,776 (s, 3H, OCH_3).

2'-Hydroxy-2,4,5,4',6'-pentamethoxychalcon(G8)

Hiệu suất: 57%. Nhiệt độ nóng chảy: 150 °C. Phổ UV (λ_{\max} nm, dicloromethan): 225, 372, 400. Phổ IR (vcm^{-1} , KBr): 1618,2 ($\text{v}_{\text{C=O}}$), 1558,4 ($\text{v}_{\text{C=C}}$ nhân thơm), 1128,3 ($\text{v}_{\text{C-O}}$). Phổ $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO, δ ppm): 13,659 (s, 1H, OH); 7,918-7,887 (d, J = 15,5 Hz, 1H, H_β); 7,766-7,734 (d, J=16 Hz, 1H, H_α); 7,208 (s, 1H, H_6); 6,751 (s, 1H, H_3); 6,148-6,143 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_3); 6,109-6,104 (d, J = 2,5 Hz, 1H, H_5); 3,898 (s, 3H,

OCH₃); 3,891 (s,3H,OCH₃); 3,871 (s,3H, OCH₃); 3,817 (s,3H, OCH₃); 3,780 (s, 3H, OCH₃).

Chalcon (G9)

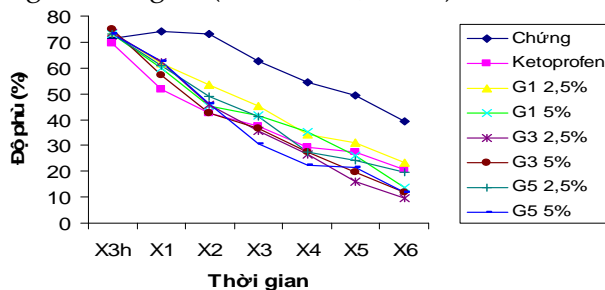
Hiệu suất 68%. Nhiệt độ nóng chảy 55 °C. IR (ν_{cm⁻¹}, KBr) : 1660 (ν_{C=O}), 1600 (ν_{C=C} nhân thơm). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, δ ppm): 6,9 (d, J = 17 Hz, 1H, H_a) 7,3 – 7,9 (m, 11H, H_b và Ar-H).

2,4-Dimethoxychalcon (G10)

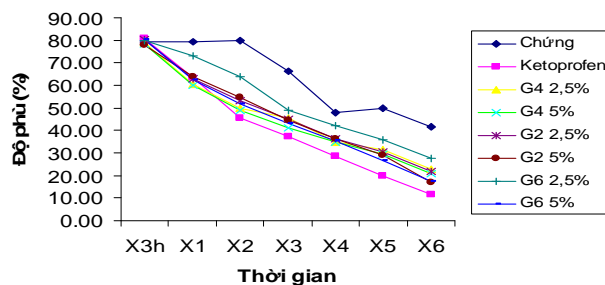
Hiệu suất: 54%. Nhiệt độ nóng chảy: 132 °C. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃ δ ppm): 7,7-7,8 (m, 2H); 7,5-7,65 (m, 3H); 7,3-7,4 (m, 4H); 6,45-6,6 (m, 2H); 3,8 – 3,95 (s, 6H, OCH₃).

Kết quả thử kháng viêm trên chuột của các dẫn chất chalcon

Tất cả các chalcon tổng hợp được (G1-G8) đều có hoạt tính kháng viêm tốt, khởi phát tác dụng ngay từ ngày đầu tiên và duy trì cho đến khi kết thúc thử nghiệm (ngoại trừ G6 khởi phát tác dụng vào ngày thứ 2). Tác dụng giảm độ phù chân chuột tại các thời điểm thử nghiệm của các chất G1-G8 (ở cả 2 nồng độ 2,5% và 5%) so với lô chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê (xem Đồ thị 1, 2, 3).

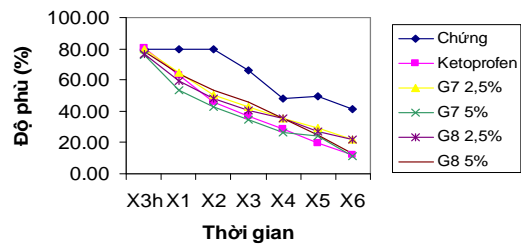


Đồ thị 1. Độ phù chân chuột (%) tại các thời điểm của các lô thử nghiệm dẫn chất chalcon G1, G3, G5 (2,5% và 5%) so với lô chứng và lô ketoprofen

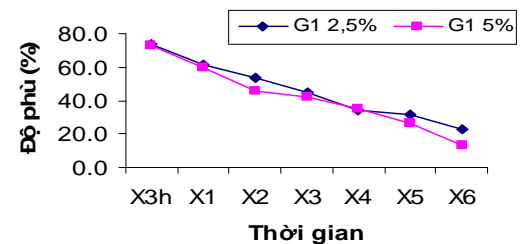


Đồ thị 2. Độ phù chân chuột (%) tại các thời điểm của các lô thử nghiệm dẫn chất chalcon G2, G4, G6 (2,5% và 5%) so với lô chứng và lô ketoprofen

Các chất thử nghiệm G1, G5 ở nồng độ 5% cho thấy sự giảm độ phù chân chuột khác biệt có ý nghĩa thống kê nhanh hơn so với lô nồng độ 2,5% tương ứng, nhưng với các chất còn lại thì cả 2 lô có tác dụng tương đương ví dụ như G2 (xem đồ thị 4 và 5). Nói chung giữa 2 nồng độ thử nghiệm không có sự khác biệt lớn về tác dụng kháng viêm.

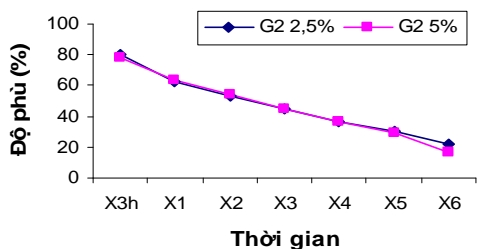


Đồ thị 3. Độ phù chân chuột (%) tại các thời điểm của các lô thử nghiệm G7, G8 (2,5% và 5%) so với lô chứng và lô ketoprofen

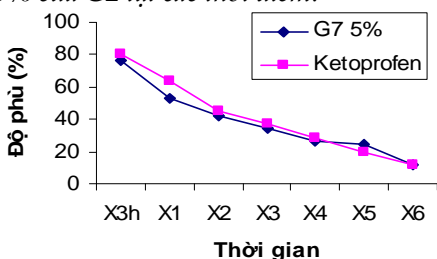


Đồ thị 4. Độ phù chân chuột (%) ở lô 2,5% so với 5% của G1 tại các thời điểm

Chất thử nghiệm G2, G3, G4, G7, G8 ở cả 2 nồng độ và G1, G5 ở nồng độ 5% khi so sánh với lô đối chứng (dùng ketoprofen 2,5%) thì khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Nói cách khác các chất thử nghiệm này đều có tác dụng kháng viêm tương đương với ketoprofen. Đặc biệt chất G7 ở nồng độ 5% có giá trị độ phù giảm nhiều hơn so với ketoprofen, được trình bày ở Đồ thị 6.

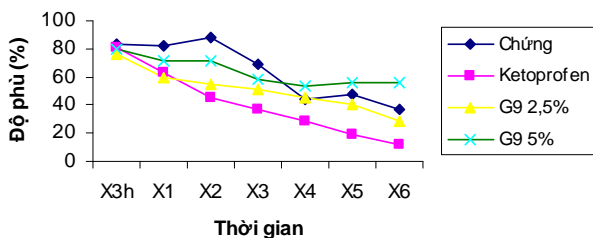


Đồ thị 5. Độ phù chân chuột (%) ở lô 2,5 % so với 5% của G2 tại các thời điểm.



Đồ thị 6. Độ phù chân chuột (%) ở lô G7 5% và lô ketoprofen tại các thời điểm.

Trong khi các chất G1-G8 giảm độ phù chân chuột có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ngay từ những ngày đầu và duy trì tác dụng thì lô G9 chỉ khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ở 1 hoặc 2 ngày đầu, không duy trì (Đồ thị 7). Điều này gián tiếp cho thấy các chất G1-G8 tác dụng mạnh hơn G9 là do ảnh hưởng của các nhóm thế methoxy trên vòng A và B.



Đồ thị 7. Độ phù chân chuột (%) ở lô G9 so với lô chứng và lô ketoprofen

Bàn luận

Nhóm 2'-hydroxy quan trọng đối với tác dụng kháng viêm *in vivo* của các chất thử nghiệm, kết quả kháng viêm *in vivo* phù hợp với kết quả kháng viêm *in vitro* đã công bố trước đây. [2] [6] Các dẫn chất 2'-hydroxychalcon đều có tác dụng giảm độ phù chân chuột mạnh, khác có ý nghĩa thống kê so với lô chứng, trong khi G9 là chalcon không có nhóm thế 2'-hydroxy có tác dụng giảm độ phù chân chuột rất yếu.

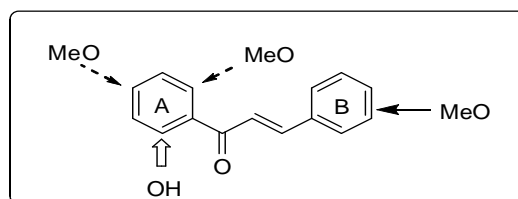
Các nhóm methoxy có ảnh hưởng đến hoạt tính kháng viêm của chalcon. Theo tài liệu, các nhóm methoxy trên vòng B có khả năng tạo liên kết với phân tử Arg-120 của enzym COX-2 dẫn đến ức chế enzym này hoạt động và kết quả ức chế được quá trình viêm^[3]. Trong thử nghiệm này các dẫn chất chalcon mang các nhóm methoxy trên vòng B đều có tác dụng làm giảm đáng kể độ phù chân chuột thử nghiệm. Giải thích hiện tượng này, ngoài cơ chế tương tác thuốc và thụ thể qua nối hydrogen, các nhóm methoxy còn góp phần giảm bớt tính phân cực của phân tử, giúp hoạt chất hấp thu tốt hơn vào tổ chức, mô bị viêm.

G10 (2'-hydroxy-2,4-dimethoxychalcon) không có các nhóm thế methoxy trên vòng A nhưng vẫn có tác dụng làm giảm độ phù chân chuột có ý nghĩa thống kê so với lô chứng. Điều này có thể giả thuyết rằng nhóm methoxy trên vòng A không quan trọng, có thể giảm bớt một hoặc hai nhóm methoxy trên vòng A để phân tử không cồng kềnh dễ hấp thu.

Liên quan cấu trúc và tác dụng kháng viêm *in vivo*

Liên quan cấu trúc và tác dụng kháng viêm trên chuột nhất các dẫn chất chalcon (G1-G10) kết quả có thể tóm tắt như sau (xem Hình 1):

- Các nhóm methoxy trên vòng A có thể không ảnh hưởng đến hoạt tính kháng viêm *in vivo*, trong khi các nhóm methoxy trên vòng B làm tăng tác dụng kháng viêm *in vitro* và *in vivo* của chalcon.
- Nhóm 2'-hydroxy có ảnh hưởng quyết định đến tác dụng kháng viêm *in vitro* và *in vivo* của chalcon.



➡ Tăng tác động kháng viêm cho chalcon

--> Có khả năng không ảnh hưởng đến tác dụng kháng viêm của chalcon

→ Có khả năng làm tăng tác dụng kháng viêm của chalcon

Hình 1. Ảnh hưởng của các nhóm thế đối với tác dụng kháng viêm của chalcon

KẾT LUẬN

Bằng phản ứng ngưng tụ giữa dẫn chất acetophenon và dẫn chất benzaldehyd trong môi trường kiềm, chúng tôi đã tổng hợp được 10 dẫn chất chalcon, trong đó 9 dẫn chất thuộc nhóm 2-hydroxychalcon, 1 dẫn chất chalcon không mang bất cứ nhóm thế nào. Các chất này đều được kiểm tra các thông số lý hóa và các phổ IR, UV và NMR-H¹.

Khảo sát tính kháng viêm trên chuột nhắt dạng cream bôi ngoài da, mô hình gây sưng phù của Winter dùng chất gây viêm là dung dịch carrageenin 1%, so sánh với chất đối chiếu ketoprofen dạng cream 2,5%. Kết quả sàng lọc được 6 dẫn chất G2, G3, G4, G7, G8 và G10 tác động kháng viêm so với ketoprofen khác nhau không có ý nghĩa thống kê tại mọi thời điểm thử nghiệm. Điều này cho thấy sự triển vọng của các hợp chất chalcon vừa điều chế vì ketoprofen là một loại thuốc kháng viêm thông dụng trên thị trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bohm, B.A., Introduction to Flavonoids, Volume 2; Harwood Academic publishers:Bangalore, 1998, pp244-256.
2. Khan, S. A.; Ahmed, B.; Alam, T. Synthesis and Antihepatotoxic Activity of Some New Chalcones Containing 1,4 – Dioxane Ring System. Pak. J. Pharm. Sci. 2006, 19 (4), 290-294.
3. Kim, H. P.; Son, K. H.; Chang, H. W.; Kang, S. S. Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanism. Journal of Pharmacological Science. 2004, 96, 229 – 245.
4. Miller, A.L. Antioxidant Flavonoids: Structure, Function and Clinical Usage. (1996). Alternative Medicine Review, 2(1), 103 – 111.
5. Tran, D.-T.; Kim, H. P.; Park, H. Synthesis and inhibitory activity of prostaglandin production of 7-oxygenated-flavone analogs. (2005). The Fourth Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, Ho Chi Minh City (Vietnam).
6. Tran Thanh Dao, Synthesis and Biological Activities of Flavones and Related Compounds as Anti-inflammatory Agents. (2004). Dissertation for the Degree of Doctor; Graduate School Kangwon National University, Korea.
7. Tran, D.-T.; Kim, H. P.; Park, H. Synthesis and inhibitory activity of prostaglandin production of 7-oxygenated-flavone analogs. (2005). The Fourth Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences, Ho Chi Minh City (Vietnam).
8. Tran, D.-T.; Park, H.; Kim, H. P.; Ecker, G. F.; Thai, K.-M. Inhibitory activity of prostaglandin E₂ production by the synthetic 2'-hydroxychalcone analogues: Synthesis and SAR study. (2009). Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter. 19, 1650 – 1653.
9. Winter C. A; Risley E. A. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for anti-inflammatory drugs. (1962). Proc. Soc. Exp. Biol Med. 111, 5544-7.

