

# TỔNG HỢP VÀ KHẢO SÁT HOẠT TÍNH ỨC CHẾ ACETYLCHOLINESTERASE *IN SILICO* VÀ *IN VITRO* MỘT SỐ DẪN CHẤT CHALCON

Trần Thái Sơn<sup>1</sup>, Thái Khắc Minh<sup>2</sup>, Trần Thành Đạo<sup>2</sup>

(1) Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Khoa Dược, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

## Tóm tắt:

**Đặt vấn đề:** Alzheimer là nguyên nhân chính gây sa sút trí tuệ ở người cao tuổi và các thuốc ức chế enzym acetylcholinesterase hiện được sử dụng trong các phác đồ điều trị triệu chứng của bệnh. Hiện nay các dẫn chất chalcon với hoạt tính sinh học phong phú đang rất được quan tâm nghiên cứu hoạt tính ức chế acetylcholinesterase. **Mục tiêu nghiên cứu:** Tổng hợp và khảo sát hoạt tính ức chế acetylcholinesterase *in vitro* của một số dẫn chất chalcon. Nghiên cứu khả năng gắn kết ở mức độ phân tử của các dẫn chất chalcon tổng hợp trên enzym acetylcholinesterase bằng mô hình mô tả phân tử docking. Từ đó định hướng tổng hợp các dẫn chất có hoạt tính ức chế acetylcholinesterase mạnh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Trong nghiên cứu này phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt được áp dụng để tổng hợp các dẫn chất chalcon. Hoạt tính ức chế acetylcholinesterase của các dẫn chất chalcon tổng hợp được xác định bằng phương pháp Ellman và mô hình mô tả phân tử docking được áp dụng để giải thích sự tương tác của các dẫn chất này với mục tiêu tác động ở mức độ phân tử. **Kết quả:** Tổng cộng 20 dẫn chất chalcon được tổng hợp và xác định hoạt tính ức chế acetylcholinesterase trên *in vitro*, trong đó 6 dẫn chất có giá trị  $IC_{50} < 100 \mu M$ , 3 dẫn chất có  $100 \mu M < IC_{50} < 300 \mu M$  và 11 dẫn chất có giá trị  $IC_{50} > 300 \mu M$ . Dẫn chất S17 (4'-amino-2-clorochalcon) có hoạt tính ức chế acetylcholinesterase cao nhất với giá trị  $IC_{50} = 36,10 \mu M$ . Kết hợp với kết quả về thử nghiệm hoạt tính ức chế acetylcholinesterase, mô hình mô tả phân tử docking giải thích khá chính xác khả năng gắn kết giữa các dẫn chất chalcon với mục tiêu tác động đồng thời rút ra được quy luật về mối liên quan giữa cấu trúc hóa học và tác dụng ức chế acetylcholinesterase. **Kết luận:** Các 2'-hydroxychalcon có nhóm thế halogen trên vòng B là những dẫn chất có hoạt tính ức chế acetylcholinesterase mạnh. Dẫn chất S17 (4'-amino-2-clorochalcon) có thể được sử dụng như là một chất khởi nguồn tiềm năng để phát triển các chất ức chế acetylcholinesterase mới.

**Từ khóa:** *Acetylcholinesterase, AChE, Alzheimer, chalcon, docking.*

## Absatret:

### SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF ANTI-ACETYLCHOLINESTERASE ACTIVITY *IN SILICO* AND *IN VITRO* OF SOME CHALCONES

Tran Thai Son<sup>1</sup>, Thai Khac Minh<sup>2</sup>, Tran Thanh Dao<sup>2</sup>

(1) Faculty of Pharmacy, Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) Faculty of Pharmacy, Ho Chi Minh University of Medicine and Pharmacy

**Background:** Alzheimer is a major cause of dementia in the elderly and acetylcholinesterase inhibitors are used to treat the symptoms of this disease. Recently, chalcones have been reported as potential acetylcholinesterase inhibitors. **Materials and methods:** In this study, Claisen-

Schmidt condensation reaction was applied to synthesize chalcones. Anti-acetylcholinesterase activity of these chalcones was determined by Ellman method. Molecular docking studies on acetylcholinesterase were performed to explain the interaction between these chalcone analogues and acetylcholinesterase active site at molecular level. **Results:** A total of twenty chalcones were synthesized and determined for *in vitro* anti-acetylcholinesterase activity. The results indicated that six compounds having  $IC_{50}$  value below 100  $\mu$ M, three compounds having  $IC_{50}$  value in the range of 100  $\mu$ M and 300  $\mu$ M, the rest having  $IC_{50}$  value above 300  $\mu$ M. Chalcone S17 (4'-amino-2-chlorochalcone) shows the strongest anti-acetylcholinesterase activity in the investigated group with  $IC_{50}$  value of 36.10  $\mu$ M. In combination with the results of the *in vitro* anti-acetylcholinesterase activity, molecular docking study is used to explain the interaction between chalcone molecules and their active site, and the structure-activity relationship is abstracted. **Conclusions:** Our study indicated that the 2'-hydroxychalcones with halogen functional groups on B ring are strong acetylcholinesterase inhibitors. Chalcone S17 (4'-amino-2-chlorochalcone) could be considered as a potential lead compound for the development of new acetylcholinesterase inhibitors.

**Keywords:** *Acetylcholinesterase, AChE, Alzheimer, chalcon, docking.*

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Alzheimer (Alzheimer Disease, AD) là nguyên nhân đứng đầu trong các nguyên nhân gây sa sút trí tuệ ở người cao tuổi [16]. Đây là căn bệnh của hệ thống thần kinh trung ương trong đó có sự tổn thương chất xám của vỏ não. Ngày nay, số lượng người cao tuổi trên thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng mắc các chứng bệnh sa sút trí tuệ do tuổi tác ngày càng gia tăng và bệnh có tác động mạnh mẽ tới cuộc sống của mỗi người. Do đó, việc tìm ra các thuốc mới có khả năng cải thiện tình trạng này là vấn đề cấp thiết hiện nay.

Các chất ức chế acetylcholinesterase (AChEI) đã được đề nghị sử dụng trong điều trị AD từ lâu và là nhóm thuốc phát triển nhất cho đến thời điểm này [6]. Những năm gần đây, một lượng lớn các khung cấu trúc đã được thử nghiệm hoạt tính ức chế AChE. Sự đa dạng về các nhóm AChEI cung cấp một nguồn dữ liệu phong phú cho các nghiên cứu trên *in silico* (QSAR, docking...). Trong số các khung cấu trúc này, chalcon là nhóm chất rất được quan tâm hiện nay. Chalcon là một nhóm phụ của flavonoid và là dẫn chất trung gian của quá trình sinh tổng hợp ra các flavonoid khác, các dẫn chất dị vòng pyrazolin, isoxazolin...[1],[9],[12],[13]. Trong

thời gian gần đây có rất nhiều hợp chất chalcon được báo cáo là có hoạt tính sinh học đa dạng như tác dụng kháng khuẩn, kháng nấm, chống tăng sinh tế bào ung thư, chống oxy hóa, trung hòa các gốc tự do và có các đặc tính kháng viêm, giảm đau...[3],[4],[12],[14]. Đặc biệt, các nghiên cứu gần đây về hoạt tính sinh học của các dẫn chất này, chalcon còn thể hiện khả năng ức chế acetylcholinesterase [2],[8],[10],[11]. Điều này hứa hẹn sẽ tìm ra được các loại thuốc mới có khả năng ứng dụng trong điều trị bệnh Alzheimer.

Trong nghiên cứu này 20 dẫn chất chalcon được tổng hợp và khảo sát hoạt tính ức chế AChE trên *in vitro*. Khả năng gắn kết ở mức độ phân tử của các dẫn chất chalcon tổng hợp được với enzym này được giải thích bằng mô hình mô tả phân tử docking. Kết quả thu được từ nghiên cứu này về mối liên hệ cấu trúc hóa học của các dẫn chất chalcon và hoạt tính ức chế AChE có thể ứng dụng trong tổng hợp các dẫn chất chalcon mới có hoạt tính sinh học tốt hơn.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

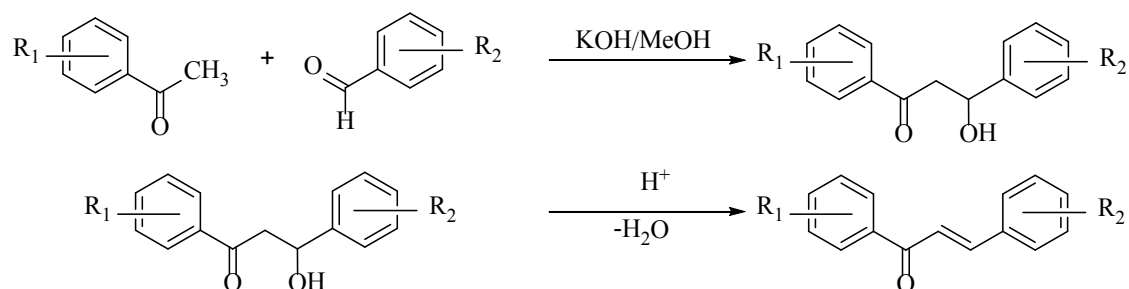
### 2.1. Tổng hợp chalcon

Nguyên liệu sử dụng cho tổng hợp được

mua từ 2 Công ty Aldrich và Merck và được sử dụng trực tiếp không tinh chế lại. Nhiệt độ nóng chảy của sản phẩm được xác định trên máy Gallenkamp với nhiệt kế không hiệu chỉnh. Phổ IR được đo trên máy FTIR

8201PC (Shimadzu) và phổ  $^1\text{H-NMR}$  được đo trên máy Bruker (500 MHz).

Phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt [15] được áp dụng để tổng hợp 20 dẫn chất chalcon



Sơ đồ 1. Phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt tổng hợp chalcon

Cho dẫn chất acetophenon và dẫn chất benzaldehyd thích hợp với tỷ lệ mol 1:1 vào bình phản ứng. Hòa tan hỗn hợp nguyên liệu ban đầu với một lượng tối thiểu methanol. Cho từ từ lượng KOH nghiền mịn tương đương xấp xỉ 2 lần số mol dẫn chất acetophenon vào hỗn hợp phản ứng (chú ý phản ứng tỏa nhiệt). Tiến hành phản ứng ở nhiệt độ phòng hoặc làm lạnh bằng nước đá nếu cần thiết, khuấy đều hỗn hợp trong suốt thời gian phản ứng. Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng với dung môi khai triển n-hexan : aceton (3:1) cho đến khi phản ứng kết thúc (phản ứng kết thúc khi một trong hai nguyên liệu ban đầu hết). Làm lạnh hỗn hợp sau phản ứng và acid hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc đến pH  $\approx$  4-6. Lọc và rửa tủa hình thành bằng nước lạnh. Kết tinh lại tủa trong dung môi thích hợp. Lọc, sấy sản phẩm ở 40°C.

## 2.2. Phương pháp thử hoạt tính ức chế acetylcholinesterase

Hoạt tính ức chế AChE của các dẫn chất chalcon được xác định bằng phương pháp Ellman (1961) [7]. Thử nghiệm này được thực hiện trên đĩa 96 giếng trong cùng điều kiện với chất đối chứng là galanthamin. Cho vào mỗi giếng đo dung dịch ATCI (acetylthiocholin iodid) 15mM (pha trong nước khử ion), dung dịch đệm phosphat 0,1M pH8, mẫu chalcon được pha trong methanol ở các nồng độ khác nhau, và dung dịch AChE 0,54U/ml (pha trong nước khử ion). Ủ hỗn hợp ở 25°C trong 15 phút. Sau khi ủ, cho thêm dung dịch DTNB (5,5'-dithio-bis-nitro benzoic) 3mM (pha trong đệm phosphat 0,1M pH8) và tiến hành đo ngay ở bước sóng 405nm trên máy Elisa Multiskan Ascent. Phần trăm (%) ức chế AChE được tính theo công thức:

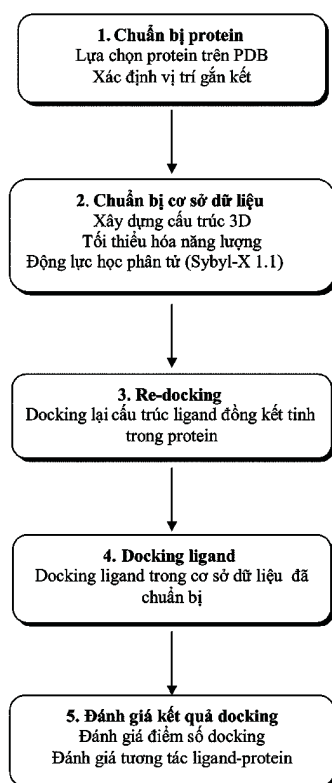
$$\% \text{ Ức chế} = \frac{(\text{Mẫu trắng chứng có enzym} - \text{Mẫu trắng}) - (\text{Mẫu thí nghiệm} - \text{Mẫu thí nghiệm trắng})}{\text{Mẫu trắng chứng có enzym} - \text{Mẫu trắng}}$$

Phương trình hồi quy tuyến tính thể hiện mối tương quan giữa log nồng độ chất khảo sát ( $\mu\text{M}$ ) và phần trăm ức chế AChE được xây dựng từ đó tính được giá trị  $\text{IC}_{50}$  (nồng độ ức chế 50% AChE) của các chalcon khảo sát.

## 2.3. Mô hình mô tả phân tử docking

### Quy trình xây dựng mô hình mô tả docking

Mô hình mô tả phân tử docking để giải thích khả năng gắn kết của các dẫn chất chalcon và vùng tác động của AChE được xây dựng theo các bước mô tả trên Sơ đồ 2.



Sơ đồ 2. Các bước xây dựng mô hình mô tả phân tử docking

### 3. KẾT QUẢ

#### 3.1. Tổng hợp hóa học

Tổng cộng có 20 dẫn chất chalcon được tổng hợp dựa trên phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt. Kết quả về hiệu suất tổng hợp, nhiệt độ nóng chảy và các giá trị về phổ của từng chất được trình bày cụ thể ở phần Phụ lục 2.

#### 3.2. Tác dụng ức chế acetylcholinesterase

Kết quả ức chế 50% hoạt động của enzym acetylcholinesterase ( $IC_{50}$ ) của các dẫn chất chalcon và chất đối chứng là galanthamin xác định theo phương pháp Ellman được trình bày ở Bảng 1

Bảng 1. Kết quả  $IC_{50}$  của các dẫn chất chalcon đối với acetylcholinesterase

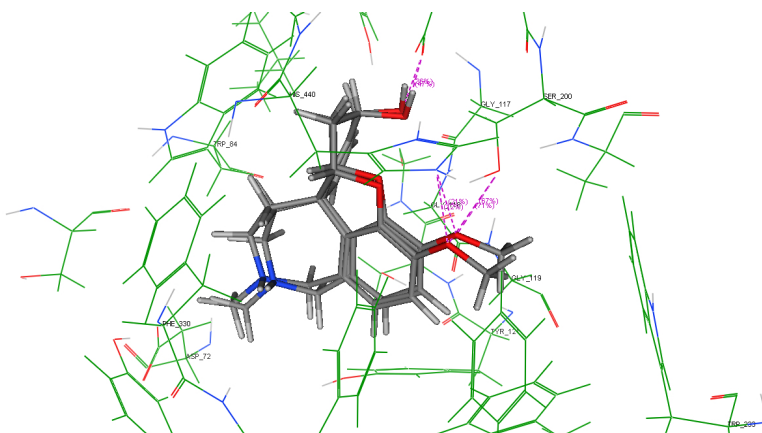
Dẫn chất	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	$R^2$	Dẫn chất	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	$R^2$
S1	92,42	0,90	S12	883,96	0,97
S2	52,71	0,97	S13	349,09	0,92
S3	51,01	0,93	S14	721,32	0,96
S4	62,37	0,81	S15	627,84	0,94
S5	86,45	0,78	S16	213,14	0,95
S6	1382,95	0,90	S17	36,10	0,84
S7	1406,39	0,90	S18	591,58	0,94
S8	743,43	0,92	S19	564,49	0,98
S9	190,98	0,97	S20	696,67	0,68
S10	129,90	0,99	Galanthamin	1,36	0,93
S11	747,99	0,96			

### 3.3. Mô hình mô tả phân tử docking

#### Kết quả docking lại ligand đồng kết tinh

Kết quả docking lại ligand đồng kết tinh của 1DX6 (galanthamin) cho cấu dạng và các tương tác lặp lại trên mô hình tinh thể tia X

(Hình 1). Giá trị RMSD đạt 0,4500 Å (<1,5 Å) chứng tỏ mô hình xây dựng có thể ứng dụng để giải thích các tương tác của ligand mới trong vùng tác động.



**Hình 1.** Gióng hàng các cấu dạng phân tử galanthamin đồng kết tinh và phân tử docking lại

#### Kết quả docking các dẫn chất chalcon

Docking tiến hành thành công với toàn bộ 20 dẫn chất. Số lượng từng loại tương tác (liên kết hydro, liên kết  $\pi$ - $\pi$ , cation- $\pi$ ) (Bảng 2) được thống kê trên phức hợp gắn kết có được từ mô hình docking. Các tương

tác được xác định trên tổng cộng 20 phân tử và mỗi phân tử được phân tích trên 10 cấu dạng tốt nhất truy xuất từ docking (cấu dạng tốt nhất là cấu dạng có điểm số docking âm nhất). Kết quả điểm số docking được trình bày ở Bảng 3.

**Bảng 2.** Các acid amin trong cấu trúc enzym AChE quan trọng cho gắn kết với phân tử hợp chất và số lượng từng loại tương tác

Acid amin	Liên kết hydro							
	Asp72	Gly118	Gly119	Tyr121	Glu199	Ser200	Phe288	His440
Số tương tác	8	25	32	16	10	80	23	24
Acid amin	Liên kết xếp chồng $\pi$ - $\pi$				Cation - $\pi$			
	Trp179	Phe330			His440			
Số tương tác	10	54			10			

**Bảng 3.** Điểm số docking của các dẫn chất chalcon

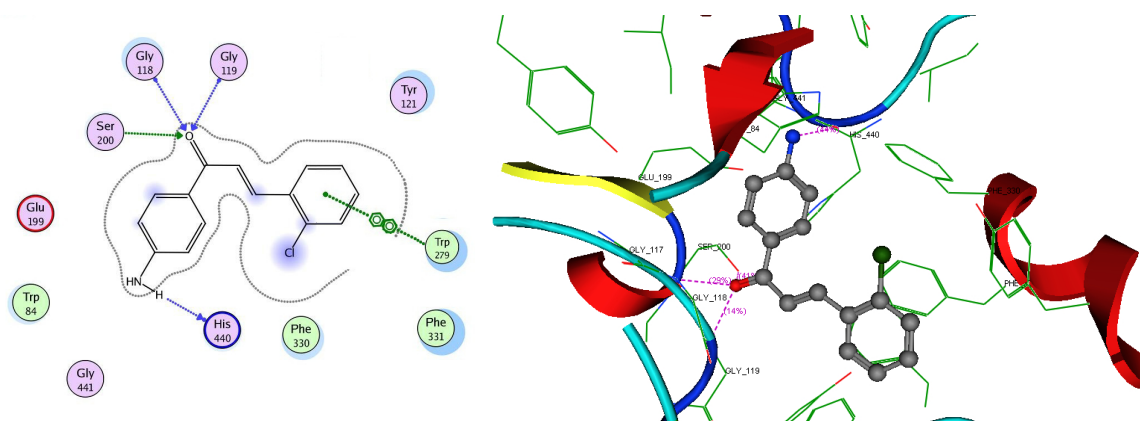
Dẫn chất	Score (kJ.mol <sup>-1</sup> )	Dẫn chất	Score (kJ.mol <sup>-1</sup> )
S1	-27,33	S11	-19,41
S2	-34,46	S12	-19,41
S3	-29,98	S13	-20,27
S4	-23,47	S14	-15,40
S5	-26,43	S15	-18,37
S6	-16,50	S16	-20,54
S7	-17,50	S17	-36,29
S8	-18,30	S18	-14,53
S9	-24,28	S19	-19,41
S10	-25,90	S20	-21,25



Mô hình mô tả phân tử docking cho thấy các dẫn chất **S1, S2, S3, S4, S5, S17** có khả năng gắn kết mạnh với vùng tác động của AChE, được thể hiện ở điểm số docking có giá trị âm lớn và các tương tác mạnh tạo nên giữa các dẫn chất này với các acid amin ở vùng tác động. Các dẫn chất còn lại có khả năng gắn kết với mức độ trung bình (**S9, S10, S16**) hoặc yếu đến rất yếu (**S6, S7, S8, S11, S12, S14, S15, S18, S19, S20**).

Trong số các dẫn chất trên, **S17** thể hiện tương tác mạnh nhất với mục tiêu tác động.

Dẫn chất này tạo được 4 liên kết hydro với vùng xúc tác, trong đó có 2 liên kết hydro với 2 acid amin của *bộ ba xúc tác* là Ser200 và His440, 2 liên kết hydro còn lại được tạo thành với 2 acid amin của *túi "oxyanion"* là Gly118 và Gly119. Ngoài ra phân tử dẫn chất **S17** còn tạo được tương tác xếp chồng  $\pi$ - $\pi$  với acid amin quan trọng nhất của vùng ngoại biên là Trp279 (Hình 2). Điểm số docking của **S17** là  $-36,29 \text{ kJ.mol}^{-1}$ , đây là điểm số có giá trị âm cao nhất trong tất cả các dẫn chất chalcon tiến hành docking.

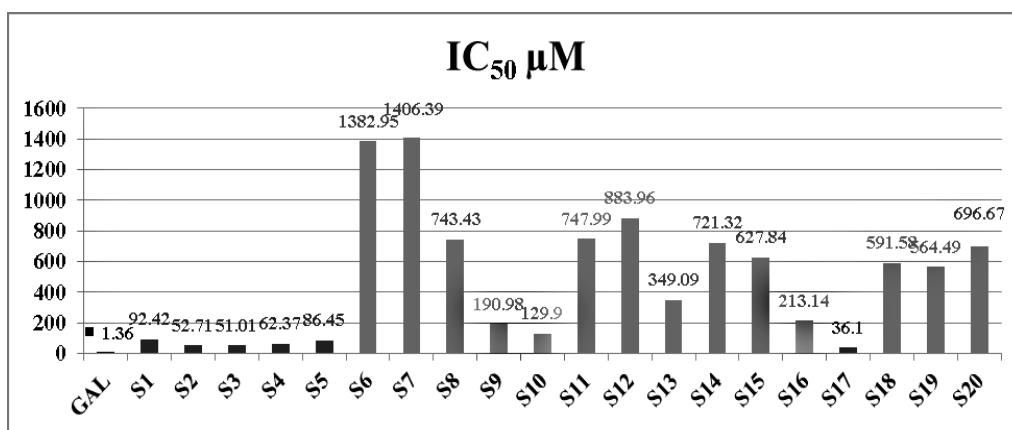


**Hình 2.** Tương tác của phân tử dẫn chất **S17** với các acid amin trong vùng tác động của AChE được biểu diễn 2D và 3D

#### 4. BÀN LUẬN

Kết quả thử hoạt tính ức chế AChE cho thấy rằng, so với chất đối chiếu là galanthamin, các dẫn chất chalcon tổng hợp được có hoạt tính thấp hơn. Dựa vào giá trị về hoạt tính này có thể phân các dẫn chất chalcon thành 3 nhóm: nhóm các dẫn chất có hoạt tính cao gồm **S1,**

**S2, S3, S4, S5, S17** có giá trị  $IC_{50}$  thay đổi từ  $36,10 \mu\text{M}$  (**S17**) đến  $92,42 \mu\text{M}$  (**S1**), nhóm các dẫn chất có hoạt tính trung bình gồm **S9, S10, S16** có giá trị  $IC_{50}$  nằm trong khoảng từ  $129,90$  (**S10**) đến  $213,14$  (**S16**), nhóm các dẫn chất có hoạt tính thấp gồm các dẫn chất còn lại (Hình 3).



**Hình 3.** Giá trị  $IC_{50}$  của các dẫn chất chalcon tổng hợp

Mô hình mô tả phân tử docking được sử dụng để giải thích hoạt tính sinh học của các dẫn chất chalcon dựa vào giải thích tương tác của các phân tử với mục tiêu tác động và năng lượng gắn kết. Kết quả của mô hình này (được trình bày chi tiết ở phần Phụ lục 3) cho thấy rằng:

Các dẫn chất **S1**, **S2**, **S3**, **S4**, **S5**, và **S17** có hoạt tính cao hơn hẳn các dẫn chất còn lại do có khả năng gắn kết mạnh với vùng tác động, đặc biệt là tạo được liên kết hydro với 2 acid amin Gly118, Gly119 của túi "oxyanion" và với Ser200 của bộ ba xúc tác, ngoài ra còn có tương tác xếp chồng  $\pi$ - $\pi$  giữa vòng B với nhân thơm trên phân tử Phe330 của vùng anion thứ cấp (**S3**, **S4**). Sự có mặt của các nhóm  $-OCH_3$  trong phân tử ở vị trí 4' và 6' cản trở sự hình thành các tương tác có lợi của dẫn chất chalcon với đích tác động (**S12** so với **S2**, **S9** so với **S6**, **S14** so với **S10**) hoặc tạo điều kiện để hình thành những tương tác mới có lợi (**S16** so với **S12**).

Sự có mặt của nhóm  $-OCH_3$  ở vị trí số 3 và 5 trong phân tử cũng cản trở hình thành các liên kết có lợi trong một số dẫn chất và đã giải thích được nguyên nhân thay đổi về hoạt tính sinh học của chúng (**S6** và **S7** so với **S5**).

Sự thay đổi vị trí của nhóm thế trong phân tử cũng đã làm thay đổi khả năng gắn kết của phân tử đối với đích tác động mà đặc biệt là định hướng gắn kết. Thay đổi vị trí của nhóm  $-Cl$  từ vị trí 2 sang 4 làm đảo ngược định hướng của **S18** so với **S17** vào vùng tác động đã giải thích cho sự thay đổi đột biến điểm số docking cũng như hoạt tính sinh học của **S18** so với **S17**.

Một số nhóm thế khi có mặt trong phân tử đã không tạo được một thay đổi đột biến khả năng gắn kết của các thành phần cấu trúc cũng như tạo ra được một tương tác mạnh giữa nhóm thế đó với vùng tác động (nhóm  $-NO_2$  trong **S19** và **S20**).

#### **Liên quan cấu trúc và tác dụng**

Từ kết quả thử nghiệm hoạt tính sinh học

kết hợp với mô hình mô tả phân tử docking, mối liên quan về cấu trúc và tác dụng ức chế enzym acetylcholinesterase của các dẫn chất chalcon được rút ra như sau:

- Các dẫn chất có định hướng cấu trúc ở vùng tác động với vòng A có xu hướng gắn kết với vùng xúc tác và vòng B có xu hướng gắn kết với vùng ngoại biên sẽ có hoạt tính ức chế AChE cao.

- Nhóm  $-OH$  ở vị trí 2' là cần thiết để cho hoạt tính cao, nhóm này ở vị trí số 4 không làm tăng hoạt tính.

- Các nhóm thế halogen có mặt trong phân tử không tạo được tương tác trực tiếp với vùng tác động nhưng sự thay đổi vị trí của các nhóm thế halogen trên nhân thơm lại ảnh hưởng đến sự định hướng gắn kết của phân tử với mục tiêu tác động.

- Khi trong phân tử có nhóm  $-OH$  ở vị trí số 2' thì vị trí và số lượng các nhóm thế halogen trên vòng B không ảnh hưởng đến hoạt tính của các dẫn chất.

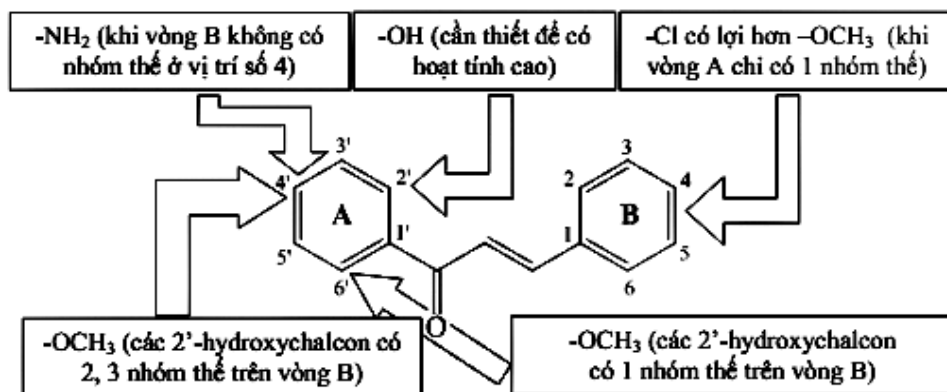
- Nhóm  $-NH_2$  ở vị trí số 4' có thể làm tăng hoạt tính của dẫn chất nhưng khi trong phân tử có thêm nhóm thế ở vị trí số 4 thì hoạt tính của dẫn chất lại giảm.

- Nhóm  $-NO_2$  không có ảnh hưởng lớn đến hoạt tính của các dẫn chất.

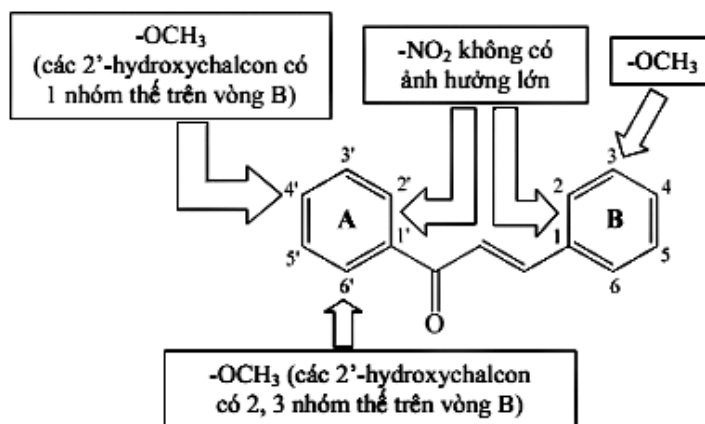
- Nhóm  $-OCH_3$  ở vị trí số 3 làm giảm hoạt tính. Đối với các dẫn chất 2'-hydroxychalcon, khi trên vòng B chỉ có 1 nhóm thế, sự có mặt của nhóm  $-OCH_3$  ở vị trí 4' trên vòng A làm giảm hoạt tính, ở vị trí 6' làm tăng hoạt tính. Ngược lại khi trên vòng B có 2 hoặc 3 nhóm thế, sự có mặt của nhóm  $-OCH_3$  ở vị trí 4' trên vòng A làm tăng hoạt tính, ở vị trí 6' làm giảm hoạt tính.

- Khi trên vòng A chỉ có một nhóm thế thì sự có mặt của nhóm  $-Cl$  trên vòng B có lợi hơn nhóm  $-OCH_3$ .

Các hướng biến đổi có lợi và không có lợi cho khả năng gắn kết với acetylcholinesterase của các dẫn chất chalcon lần lượt được tóm tắt và trình bày ở Hình 4 và 5.



**Hình 4.** Các hướng biến đổi có lợi cho khả năng gắn kết với acetylcholinesterase của các dẫn chất chalcon



**Hình 5.** Các biến đổi không có lợi hoặc không có ảnh hưởng đến khả năng gắn kết với acetylcholinesterase của các dẫn chất chalcon

## 5. KẾT LUẬN

Áp dụng phương pháp ngưng tụ Claisen-Schmidt đề tài đã thực hiện tổng hợp được 20 dẫn chất chalcon. Các dẫn chất này đã được tinh khiết hóa và xác định các thông số lý hóa đặc trưng, trong đó có phổ IR và <sup>1</sup>H-NMR. Trong số 20 dẫn chất được xác định hoạt tính ức chế acetylcholinesterase trên *in vitro* thì 6 dẫn chất có giá trị IC<sub>50</sub> < 100 μM, 3 dẫn chất có 100 μM < IC<sub>50</sub> < 300 μM và 11 dẫn chất có giá trị IC<sub>50</sub> > 300 μM. Dẫn chất S17 (4'-amino-2-clorochalcon) có hoạt tính ức chế AChE cao nhất với giá trị

IC<sub>50</sub> = 36,10 μM. Đây có thể là một chất khởi nguồn cho các nghiên cứu tiếp theo về khả năng ức chế AChE của các dẫn chất chalcon. Kết hợp với kết quả về thử nghiệm hoạt tính ức chế acetylcholinesterase, mô hình mô tả phân tử docking giải thích khá chính xác khả năng gắn kết giữa các dẫn chất chalcon với mục tiêu tác động đồng thời rút ra được quy luật về mối liên quan giữa cấu trúc hóa học và tác dụng ức chế acetylcholinesterase. Từ đó có thể định hướng để thiết kế và tổng hợp được những dẫn chất mới có hoạt tính ức chế acetylcholinesterase cao.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Al-Issa, S. A.; Andis, N. AL. (2005). Solvent-Free Synthesis of Chalcones and N-Phenyl-2-Pyrazolines under Microwave Irradiation. *Journal of Saudi Chemical Society*, **9** (3), pp 687-692.
2. Ansari FL, Umbreen S, Hussain L, Makhmoor



- T, Nawaz SA, Lodhi MA, Khan SN, Shaheen F, Choudhary MI; Atta-ur-Rahman (2005). Syntheses and biological activities of chalcone and 1,5-benzothiazepine derivatives: promising new free-radical scavengers, and esterase, urease, and alpha-glucosidase inhibitors. *Chemistry & Biodiversity*, **2**(4), pp 487-496.
3. Azad, M.; Munawar, M. A.; Siddiqui, H. L. (2007). Antimicrobial Activity and Synthesis of Quinoline-Base Chalcones. *Journal of Applied Sciences*, **7** (17), pp 2485-2489.
  4. Bohm, B. A., (1998) *Introduction to Flavonoids*. Harwood academic publishers, Bangalore, Volume 2, pp 244-247.
  5. Chen, S. et al. (2007) Current experimental therapy for Alzheimer's disease. *Current Neuropharmacology*, **5**, pp 127-134.
  6. Drachman, D.A. and Leber, P. (1997). Treatment of Alzheimer's disease searching for a breakthrough, settling for less. *The New England Journal of Medicine*, **336**, pp 1245-1247.
  7. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Jr., Featherstone RM (1961). A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*, **7**, pp. 88-95.
  8. Jung, M.; Park, M. (2007). Acetylcholinesterase Inhibition by Flavonoids from *Agrimonia pilosa*. *Molecules*, **12**(9), pp 2130-2139.
  9. Kalirazan, R.; Sivakumar, S. U.; Jubie, S.; Gowramma, B.; Suresh, B. (2009). Synthesis and Biological evaluation of some heterocyclic derivatives of Chalcones. *International Journal of ChemTech Research*, **1**(1), pp 27-34.
  10. Kim, H.; Park, B. S.; Lee, K. G.; Choi, C. Y.; Jang, S. S.; Kim, Y. H.; Lee, S. E. (2005). Effects of naturally occurring compounds on fibril formation and oxidative stress of beta-amyloid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53**, pp 8537.
  11. Lim, S. S.; Han, S. M.; Kim, S. Y.; Bae, Y. S.; Kang, I. J. (2007). Isolation of acetylcholinesterase inhibitors from the flowers of *Chrysanthemum indicum* Linne. *Food Science and Biotechnology*, **16**, pp 265-269.
  12. Mistry, R. N.; Desai, K. R. (2005). Studies on Synthesis of Some Novel Heterocyclic Chalcone, Pyrazoline, Pyrimidine -2-One, Pyrimidine-2-Thione, para-Acetanilide Sulphonyl and Benzoyl Derivatives and their Antimicrobial Activity. *E-Journal of Chemistry*, **2**(6), pp. 30-41.
  13. Munawar, M.A.; Azad, M.; Siddiqui, H.L.; Nasim, F.-U.-H. (2008). Synthesis and Antimicrobial Studies of Some Quinolinympyrimidine Derivatives. *J. Chin. Soc.*, **55**, pp. 394-400.
  14. Sharma, M.; Chaturvedi, V.; Manju, Y.K.; Bhatnagar, S.; Srivastava, K.; Puri, S. K.; Chauhan, P. M. S. (2008). Substituted quinolinyl pyrimidines as a new class of anti-infective agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **15**, pp. 1-11.
  15. Smith, M. B.; March, J. (5th ed. 2001). *Advanced Organic Chemistry*. New York: Wiley Interscience. pp. 1218-1223.