

Tổng hợp và đánh giá hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của các dẫn chất amid ibuprofen

Nguyễn Thanh Trang*, Nguyễn Thị Trâm, Phạm Thu Hương

Trường Đại học Kỹ thuật Y – Dược Đà Nẵng, thành phố Đà Nẵng, Việt Nam

*nthanhttrang@dhktyduocdn.edu.vn

Tóm tắt

Nghiên cứu này nhằm tìm kiếm các dẫn chất của ibuprofen có hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase, góp phần phát triển các tác nhân hỗ trợ điều trị đái tháo đường type 2 liên quan đến viêm mạn tính. Các dẫn chất được tổng hợp bằng phương pháp one-pot từ ibuprofen và các amin tương ứng. Hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase được đánh giá *in vitro* bằng phương pháp quang phổ UV-Vis sử dụng cơ chất *p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranosid. Bảy dẫn chất amid ibuprofen được tổng hợp thành công với hiệu suất (15,1-45,3) %. Tất cả các dẫn chất đều thể hiện hoạt tính mạnh hơn ibuprofen, với IC_{50} từ 9,90 μ M đến 89,40 μ M. Đáng chú ý, dẫn chất T3 (IC_{50} = 9,90 μ M) và T6 (IC_{50} = 23,85 μ M) thể hiện hoạt tính vượt trội hơn quercetin (IC_{50} = 36,45 μ M). Phân tích mối liên quan cấu trúc – tác dụng cho thấy dị vòng pyridinyl hoặc cyclohexyl làm tăng hoạt tính, trong khi nhóm thế halogen trên vòng thơm làm giảm hiệu quả ức chế. Kết quả nghiên cứu cho thấy việc biến đổi cấu trúc ibuprofen theo hướng amid hóa là một hướng tiếp cận triển vọng nhằm nâng cao hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase.

Nhận 25/12/2025

Được duyệt 22/01/2026

Công bố 28/07/2026

Từ khóa

Amid ibuprofen;
đái tháo đường;
one-pot; NSAIDs;
ức chế enzym
 α -glucosidase.

© 2026 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Giới thiệu

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh lý rối loạn chuyển hóa mạn tính có thể gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng trên tim, thận, mắt và hệ thần kinh [1]. Theo thống kê của Liên đoàn Đái tháo đường Quốc tế (IDF) năm 2025, tỷ lệ người trưởng thành (20-79) tuổi mắc ĐTĐ chiếm khoảng 11,1 % dân số toàn cầu. Dự đoán đến năm 2050, số người mắc bệnh có thể tăng lên 853 triệu người, tương ứng tăng 46 % [2]. Tại Việt Nam, kết quả khảo sát của Bộ Y tế năm 2023 ghi nhận

khoảng 7 triệu người đang mắc ĐTĐ, trong đó hơn 55 % đã xuất hiện các biến chứng liên quan [3]. ĐTĐ không chỉ làm suy giảm chất lượng cuộc sống người bệnh mà còn góp phần làm tăng gánh nặng cho hệ thống y tế quốc gia.

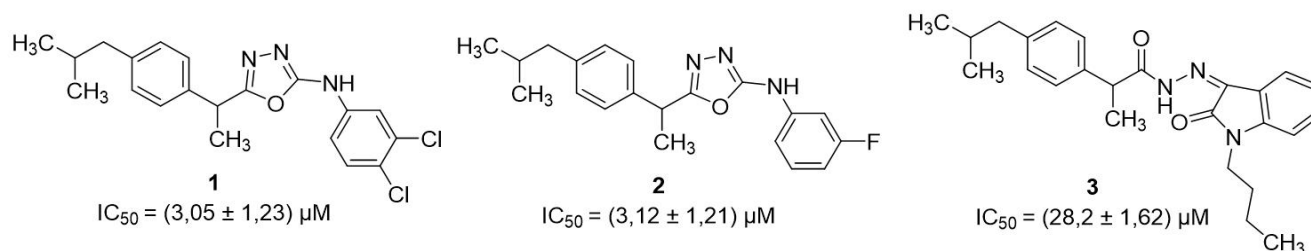
Đái tháo đường type 2 (ĐTĐT2) là bệnh lý đặc trưng bởi sự suy giảm chức năng của các tế bào beta tuyến tụy trên nền đề kháng insulin. Các rối loạn chuyển hóa đặc trưng như tăng glucose máu, rối loạn lipid máu đều có thể kích hoạt phản ứng viêm. Ngược lại,

viêm làm tăng tình trạng kháng insulin và thúc đẩy tiến triển bệnh, tạo thành một vòng xoắn bệnh lý giữa rối loạn chuyển hóa và viêm mạn tính. Cơ chế này liên quan đến các cytokine tiền viêm được giải phóng chủ yếu từ đại thực bào M1 trong mô mỡ. Việc sản xuất quá mức cytokine này gây kháng insulin ở gan, cơ và mô mỡ ngoại vi, đồng thời thúc đẩy quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis) của tế bào beta tuyến tụy, dẫn đến giảm tiết insulin [1]. Do đó, ĐTĐT2 không đơn thuần là rối loạn chuyển hóa mà còn liên quan đến rối loạn điều hòa miễn dịch và viêm mạn tính.

Enzym α -glucosidase là một mục tiêu quan trọng trong điều trị ĐTĐT2. Enzym này xúc tác quá trình thủy phân các oligosaccharid và disaccharid thành monosaccharid tại ruột non để cơ thể hấp thu. Việc ức chế enzym α -glucosidase sẽ làm chậm quá trình này, từ đó giúp kiểm soát hiệu quả tình trạng tăng đường huyết sau ăn ở bệnh nhân ĐTĐ. Hiện nay, chỉ có acarbose và miglitol được Cục Quản lý Thực phẩm và

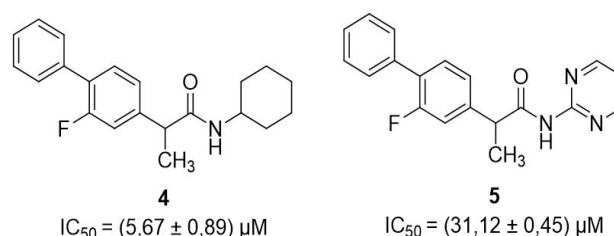
Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận để điều trị ĐTĐ theo cơ chế này. Tuy nhiên, lựa chọn sử dụng các thuốc này trên lâm sàng hạn chế do các tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa như: buồn nôn, đầy hơi, tiêu chảy và đau bụng, làm ảnh hưởng đến khả năng dung nạp và tuân thủ điều trị của bệnh nhân [1]. Do đó, việc tìm kiếm các chất ức chế α -glucosidase mới có hiệu quả và độ an toàn cao hơn vẫn là hướng nghiên cứu được quan tâm.

Các thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs) đã được chứng minh có khả năng kiểm soát đường huyết thông qua nhiều cơ chế như tăng tiết insulin, giảm kháng insulin, bảo vệ tế bào beta tuyến tụy và ức chế enzym α -glucosidase [1]. Trong đó, benzydamin hydroclorid, diclofenac và ketorolax tromethamin đã được báo cáo có hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase [4]. Các nghiên cứu cho thấy, việc biến đổi cấu trúc của NSAIDs có thể làm tăng đáng kể hiệu lực ức chế enzym này [5-7].



Hình 1 Một số dẫn chất của ibuprofen với hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase

Hàng loạt dẫn chất ibuprofen gồm thiosemicarbazid, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-thiadiazol, 1,2,4-triazol và các dẫn xuất *S*-alkyl hóa đã được tổng hợp và khảo sát hoạt tính ức chế α -glucosidase. Hai dẫn chất có hoạt tính tốt nhất (hợp chất 1 và 2) đều thuộc nhóm dẫn chất 1,3,4-oxadiazol với $IC_{50} = (3,05-3,12) \mu M$, thể hiện khả năng ức chế vượt trội so với acarbose ($IC_{50} = 375,82 \mu M$) [6]. Năm 2024, nhóm nghiên cứu này tiếp tục báo cáo các dẫn chất base Schiff mới của ibuprofen có chứa isatin (hợp chất 3) với khả năng ức chế kép enzym α -glucosidase và enzym urease (Hình 1) [7].



Hình 2 Hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của một số dẫn chất amid flurbiprofen

Bên cạnh đó, 14 dẫn chất amid flurbiprofen đã được báo cáo có hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase đáng kể với $IC_{50} = (5,67-90,51) \mu M$, gấp (10-150) lần acarbose ($IC_{50} = (875,75 \pm 1,24) \mu M$) (Hình 2). Hợp chất tốt nhất trong nghiên cứu là dẫn chất amid flurbiprofen chứa vòng cyclohexan 4 với $IC_{50} = (5,67 \pm 0,89) \mu M$ [5].

Tuy nhiên, cho đến nay hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của các dẫn chất amid ibuprofen vẫn chưa được khảo sát. Trên cơ sở đó, nghiên cứu được thực hiện nhằm tổng hợp và đánh giá hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của các dẫn chất amid ibuprofen. Hướng tiếp cận này nhằm khám phá các dẫn chất tiềm năng có tác dụng đa cơ chế – vừa hạ đường huyết, vừa chống viêm – góp phần hỗ trợ kiểm soát bệnh ĐTĐT2 một cách hiệu quả hơn.

2 Phương pháp nghiên cứu

2.1 Vật liệu

Hóa chất và dung môi hữu cơ dùng trong tổng hợp được mua từ Macklin, Xilong, Guangdong Guanghua Sci-Tech Co Ltd. (China) và ChemSol (Việt Nam) theo tiêu chuẩn tổng hợp và sử dụng trực tiếp. Phản ứng được thực hiện trong bình cầu với bếp khuấy từ gia nhiệt và theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng silica gel GF254 dưới đèn UV 254 nm và 365 nm. Điểm nóng chảy đo trên máy Stuart SMP10. Phổ ^1H NMR được đo trên máy Bruker.

Hóa chất, dung môi, enzym α -Glucosidase từ *Saccharomyces cerevisiae* dùng trong thử nghiệm sinh học được mua từ Nanjing Duly Biotech Co Ltd., Xilong, Guangdong Guanghua Sci-Tech Co Ltd. (China) theo tiêu chuẩn sinh học và tiêu chuẩn phân tích. Thử nghiệm đánh giá hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase *in vitro* được thực hiện trên máy đo quang phổ UV-Vis Hitachi UH-5300.

2.2 Phương pháp

Bảng 1 Thành phần và thứ tự tham gia phản ứng của quy trình đánh giá hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase

	Mẫu chứng âm (C)	Mẫu trắng của chứng âm (TC) *	Mẫu thử (T)	Mẫu trắng của thử (TT) *
Đệm kali phosphat 50 mM, pH = 6,8 (μL)	525	600	525	600
Enzym α -glucosidase 2,5 U/mL (μL)	75	-	75	-
Chất ức chế (μL)	-	-	75	75
DMSO 10 % (μL)	75	75	-	-
Ủ hỗn hợp phản ứng ở 37 °C trong 10 phút				
Dung dịch <i>p</i> -NPG 20 mM (μL)	75	75	75	75
Ủ hỗn hợp phản ứng ở 37 °C trong 20 phút				
Thêm 250 μL dung dịch natri carbonat 1,0 M vào để kết thúc phản ứng				
Đo độ hấp thụ quang ở bước sóng 402,5 nm bằng máy quang phổ UV-Vis hai chùm tia				
Tổng thể tích (μL)	1000	1000	1000	1000

*Mẫu trắng được sử dụng để loại trừ ảnh hưởng của các mẫu thử ở bước sóng 402,5 nm.

2.2.1 Tổng hợp các dẫn chất amid của ibuprofen

Ibuprofen (3 mmol) và dẫn chất amin tương ứng (3 mmol) được hòa tan với 10 mL dicloromethan (DCM) trong bình cầu, rồi lần lượt thêm vào triethylamin (TEA) (9 mmol) và thionyl clorid (3 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng và theo dõi bằng sắc ký lớp mỏng với hệ dung môi thích hợp. Sau phản ứng, hỗn hợp được lắc phân bố lần lượt với HCl 1 %, NaOH 1 % và NaCl bão hòa. Lớp DCM được tách ra, làm khan và cô quay chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm được tinh chế bằng kết tinh lại trong hỗn hợp ethanol nước (T0, T1, T2, T5 và T6) hoặc sắc ký cột với hệ dung môi *n*-hexan:aceton (T3 và T4). Độ tinh khiết được kiểm tra sơ bộ bằng sắc ký lớp mỏng trước khi xác định cấu trúc bằng phương pháp phổ.

2.2.2 Khảo sát hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của các dẫn chất amid ibuprofen

Hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của các dẫn chất amid ibuprofen được đánh giá dựa trên quy trình tham khảo từ các nghiên cứu đã công bố, với một số điều chỉnh về điều kiện thí nghiệm nhằm bảo đảm tính ổn định của phản ứng và độ hấp thụ quang nằm trong khoảng đo thích hợp của thiết bị [6, 8].

Tiến hành thử nghiệm: hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase được đánh giá bằng phương pháp đo quang phổ hấp thụ UV-Vis ở bước sóng 402,5 nm với cơ chất là *p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranosid (*p*-NPG). Trình tự và thành phần phản ứng được trình bày ở Bảng 1.

Xử lý số liệu: độ hấp thụ quang thực tế của các mẫu được tính bằng cách lấy độ hấp thụ quang của mẫu chứng hoặc mẫu thử trừ cho độ hấp thụ quang mẫu trắng tương ứng. Phần trăm ức chế enzym α -glucosidase (%I) được tính theo công thức (1):

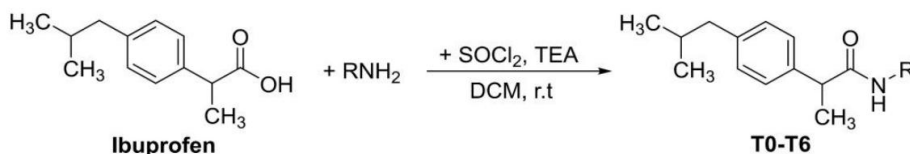
$$I(\%) = \left(1 - \frac{\Delta A_T}{\Delta A_C}\right) \times 100 \quad (1)$$

Trong đó: ΔA_T là độ hấp thụ quang của mẫu thử,

$$\Delta A_T = A_T - A_{TT}$$

ΔA_C là độ hấp thụ quang của mẫu chứng,

$$\Delta A_C = A_C - A_{TC}$$



Hợp chất	R	H%
T0	phenyl	31,4
T1	2,5-dibromophenyl	35,3
T2	2-bromophenyl	36,4
T3	pyridin-2-yl	15,1
T4	pyridin-3-yl	18,7
T5	2-bromopyridin-4-yl	45,3
T6	cyclohexyl	38,4

Hình 3 Kết quả hiệu suất tổng hợp các dẫn chất amid ibuprofen

Chất T0 (2-(4-isobutylphenyl)-N-phenylpropanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và anilin, hiệu suất 31,4 %. Sản phẩm thu được dạng bột màu trắng; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethyl acetat, tan vừa trong ethanol và ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 105 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f = 0,53$ [*n*-hexan:aceton (5:1)]. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ (ppm): 7,39 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-Ar), 7,24 (m, 4H, H-Ar và NH), 7,14 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H-Ar), 7,04 (m, 2H, H-Ar), 3,68 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH), 2,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,84 (n, $J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃), 0,89 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H, CH₃). Dữ liệu phổ ^1H NMR phù hợp với công bố trước đây [9].

Chất T1 (N-(2,5-dibromophenyl)-2-(4-isobutylphenyl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 2,5-dibromoanilin, hiệu suất 35,3 %. Sản phẩm thu được dạng bột màu trắng đến vàng nhạt; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethyl acetat, tan vừa trong ethanol và

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel và giá trị %I được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Giá trị IC₅₀ được xác định từ phương trình hồi quy tuyến tính biểu diễn mối tương quan giữa nồng độ chất thử và phần trăm ức chế enzym α -glucosidase.

3 Kết quả và thảo luận

3.1 Tổng hợp các dẫn chất amid của ibuprofen

Các dẫn chất amid ibuprofen được tổng hợp bằng phương pháp one-pot với hiệu suất thu được từ 15,1 % đến 45,3 % (Hình 3).

rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 88 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f = 0,56$ [*n*-hexan:EtOAc (15:1)]. ^1H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ (ppm): 8,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, H-Ar), 7,61 (s, 1H, NH), 7,28-7,26 (m, 3H, H-Ar), 7,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-Ar), 7,04 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 1H, H-Ar), 3,76 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH), 2,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,86 (n, $J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H, CH₃). Dữ liệu phổ ^1H NMR phù hợp với công bố trước đây [10].

Chất T2 (N-(2-bromophenyl)-2-(4-isobutylphenyl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 2-bromoanilin, hiệu suất 36,4 %. Sản phẩm thu được dạng bột màu trắng đến vàng nhạt; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethyl acetat, tan vừa trong ethanol và rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 58 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f = 0,56$ [*n*-hexan:aceton (15:1)]. ^1H NMR (600 MHz, Cloroform-*d*) δ (ppm): 8,37 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-Ar), 7,63 (s, 1H, NH), 7,42 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 1,4$ Hz,

1H, H-Ar), 7,30 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-Ar), 7,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, H-Ar), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H, H-Ar), 6,94-6,87 (m, 1H, H-Ar), 3,77 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH), 2,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH₂), 1,87 (n, $J = 6,7$ Hz, 1H, CH), 1,65 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H, CH₃), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H, CH₃). Dữ liệu phổ ¹H NMR phù hợp với công bố trước đây [10].

Chất T3 (2-(4-isobutylphenyl)-*N*-(pyridin-2-yl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 2-aminopyridin, hiệu suất 15,1 %. Sản phẩm thu được dạng tinh thể hình kim trong suốt; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethanol, ethyl acetat, rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 104 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f = 0,43$ [*n*-hexan:aceton (7:1)]. ¹H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ (ppm): 8,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, H-Ar), 8,19 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, H-Ar), 7,82 (s, 1H, NH), 7,67 (dd, $J_1 = 7,0$ Hz, $J_2 = 1,6$ Hz, 1H, H-Ar), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-Ar), 7,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-Ar), 6,99 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 2,1$ Hz, 1H, H-Ar), 3,70 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H, CH), 2,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,86 (n, $J = 6,6$ Hz, 1H, CH), 1,58 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH₃), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H, CH₃). Dữ liệu phổ ¹H NMR phù hợp với công bố trước đây [11].

Chất T4 (2-(4-isobutylphenyl)-*N*-(pyridin-3-yl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 3-aminopyridin, hiệu suất 18,7 %. Sản phẩm thu được dạng tinh thể hình kim trong suốt hoặc màu trắng; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethanol, ethyl acetat, methanol, rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 98 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f = 0,41$ [toluen:aceton (5:1)]. ¹H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ (ppm): 8,39 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H, H-Ar), 8,27 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H, H-Ar), 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H-Ar), 7,45 (s, 1H, NH), 7,27-7,18 (m, 3H, H-Ar), 7,15 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H, H-Ar), 3,72 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H, CH), 2,47 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,86 (n, $J = 6,7$ Hz, 1H, CH), 1,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H, CH₃). Dữ liệu phổ ¹H NMR phù hợp với công bố trước đây [11].

Chất T5 (*N*-(3-bromopyridin-4-yl)-2-(4-isobutylphenyl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và 4-amino-3-bromopyridin, hiệu suất

45,3 %. Sản phẩm thu được dạng tinh thể hình kim trong suốt; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethyl acetat, ethanol và rất ít tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 68 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f = 0,51$ [*n*-hexan:aceton (3:1)]. ¹H NMR (500 MHz, Cloroform-*d*) δ (ppm): 8,51 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H, H-Ar), 8,38 (dd, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 2H, H-Ar), 7,79 (s, 1H, NH), 7,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-Ar), 7,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H-Ar), 3,79 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH), 2,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,85 (n, $J = 6,8$ Hz, 1H, CH), 1,64 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH₃), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H, CH₃). Dữ liệu phổ ¹H NMR phù hợp với công bố trước đây [10].

Chất T6 (*N*-cyclohexyl-2-(4-isobutylphenyl)propanamid) được tạo thành từ phản ứng giữa ibuprofen và cyclohexanamin, hiệu suất 38,4 %. Sản phẩm thu được dạng tinh thể hình màu trắng; tan tốt trong aceton, cloroform, dicloromethan, ethyl acetat, ít tan trong ethanol và hầu như không tan trong nước; nhiệt độ nóng chảy 94 °C. Sắc ký lớp mỏng: $R_f = 0,45$ [*n*-hexan:EtOAc (5:1)]. ¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm): 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-Ar), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H, H-Ar), 5,16 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H, NH), 3,78 – 3,67 (m, 1H, H-cHex), 3,48 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H, CH), 2,45 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH₂), 1,87 – 1,72 (m, 3H, H-cHex và CH), 1,60 – 1,47 (m, 6H, H-cHex và CH₃), 1,36 – 1,26 (m, 2H, H-cHex), 1,13 – 0,93 (m, 3H, H-cHex), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H, CH₃). Dữ liệu phổ ¹H NMR phù hợp với công bố trước đây [9].

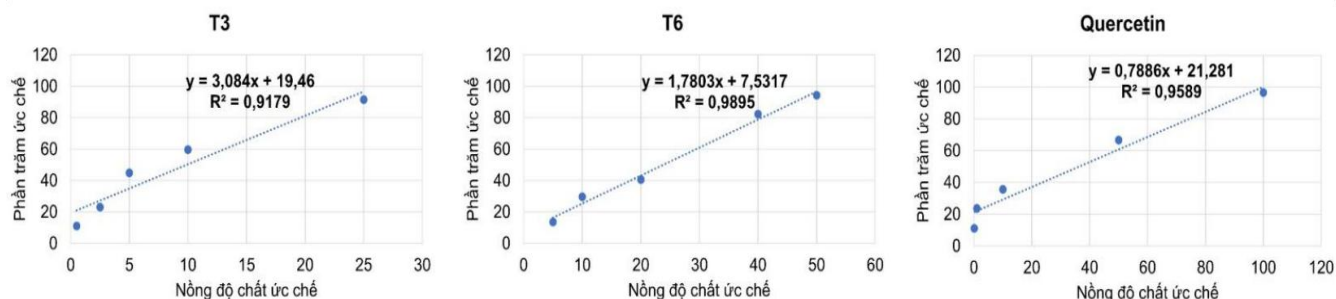
Cấu trúc 07 chất tổng hợp được xác định bằng phổ ¹H NMR. Kết quả cho thấy dữ liệu phổ thực nghiệm phù hợp với cấu trúc dự kiến và dữ liệu phổ đã công bố. Phương pháp one-pot được sử dụng trong nghiên cứu này dựa trên quy trình đã phát triển trước đó [10]. Hiệu suất tổng hợp các dẫn chất amid ibuprofen đạt (15,1-45,3) %. So với các nghiên cứu trước, hiệu suất tổng hợp trong nghiên cứu này thấp hơn [9, 11]. Sự khác biệt này có thể do quy trình one-pot thực hiện đồng thời bước hoạt hóa nhóm carboxyl và amid hóa trong cùng một bình phản ứng mà không phân lập chất trung gian acyl clorid, làm tăng khả năng xảy ra

phản ứng phụ hoặc thủy phân trung gian. Mặc dù hiệu suất còn khiêm tốn, phương pháp tổng hợp được sử dụng trong nghiên cứu hiện tại vẫn có một số ưu điểm đáng chú ý. Đầu tiên, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phòng nên phù hợp hơn với các cơ chất hoặc sản phẩm kém bền nhiệt. Bên cạnh đó, thời gian phản ứng tương đối ngắn ((0,5-12) giờ), trong khi nghiên cứu trước đây yêu cầu thời gian phản ứng dài hơn (16-96) giờ. Hệ tác nhân phản ứng sử dụng SOCl_2 kết hợp TEA có chi phí thấp hơn so với carbodiimid nên phù hợp cho việc sản xuất ở quy mô lớn. Ngoài ra, việc sử dụng dung môi DCM dễ bay hơi cũng tạo điều kiện

thuận lợi cho quá trình xử lý sau phản ứng, dễ loại bỏ hơn so với dimethyl sulfoxid. Điều này góp phần đơn giản hóa quy trình sơ chế và tinh chế.

3.2 Khảo sát hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase của các dẫn chất amid ibuprofen

Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa phần trăm ức chế enzyme α -glucosidase và nồng độ chất thử cho thấy hoạt tính ức chế enzyme của các hợp chất tăng theo nồng độ khảo sát (Hình 4). Phương trình hồi quy tuyến tính thu được có hệ số tương quan R^2 dao động từ 0,9179 đến 0,9895.



Hình 4 Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa phần trăm ức chế enzyme và nồng độ chất thử T3, T6, quercetin

Dựa trên các phương trình này, nồng độ ức chế 50 % hoạt tính enzyme α -glucosidase (IC_{50}) của quercetin, ibuprofen và các dẫn chất amid ibuprofen được xác định và trình bày ở Bảng 2.

Bảng 2 Phương trình tuyến tính, hệ số tương quan và giá trị IC_{50} của quercetin, ibuprofen và các dẫn chất amid ibuprofen

Chất thử	Phương trình tuyến tính	R^2	IC_{50} (μM)
Quercetin	$y = 0,7886x + 21,281$	0,9589	36,45
Ibuprofen	$y = 0,1526x + 20,971$	0,9397	190,23
T0	$y = 0,7033x + 22,227$	0,9207	39,49
T1	$y = 0,4127x + 13,106$	0,9574	89,40
T2	$y = 0,5406x + 20,059$	0,9355	55,38
T3	$y = 3,084x + 19,46$	0,9179	9,90
T4	$y = 0,7969x + 20,312$	0,9212	37,25
T5	$y = 0,915x + 8,6592$	0,9289	45,18
T6	$y = 1,7803x + 7,5317$	0,9895	23,85

Tất cả các dẫn chất amid ibuprofen đều có hoạt tính ức chế enzyme tốt hơn ibuprofen ban đầu. Đáng chú ý, hai hợp chất T3 và T6 cho hoạt tính vượt trội so với quercetin. Trong khi T0 và T4 có giá trị IC_{50} tương đương quercetin, các hợp chất còn lại thể hiện hoạt tính thấp hơn. Dựa trên các nghiên cứu đã công bố, quercetin nhìn chung đều thể hiện hoạt tính ức chế

enzyme α -glucosidase mạnh hơn acarbose [12, 13]. Mặc dù các nghiên cứu đều sử dụng enzyme α -glucosidase có nguồn gốc từ nấm men *Saccharomyces cerevisiae* và cơ chất là *p*-NPG, giá trị IC_{50} của quercetin vẫn có sự dao động đáng kể (10,98-39,78) μM . Sự khác biệt này có thể liên quan đến nồng độ enzyme, nồng độ cơ chất, thời gian ủ và quy trình thực

nghiệm giữa các nghiên cứu. Điều kiện thực nghiệm và giá trị IC_{50} của quercetin được báo cáo trong một nghiên cứu trước đây có sự tương đồng với nghiên cứu hiện tại [13]. Do đó, có thể tham chiếu gián tiếp để nhận định rằng các dẫn chất amid ibuprofen T0-T6 với IC_{50} trong khoảng 9,90 μM đến 89,40 μM cho tiềm năng ức chế enzym α -glucosidase vượt trội hơn so với acarbose.

Mặc dù T3 và T6 cho hoạt tính vượt trội so với quercetin, phần lớn các dẫn chất amid ibuprofen còn lại thể hiện hoạt tính thấp hơn. Điều này có thể liên quan đến sự hiện diện của nhiều nhóm OH phenol trong cấu trúc quercetin, cho phép hình thành các liên kết hydro với các acid amin tại vị trí hoạt động của enzym [12]. Trong khi đó, các dẫn chất amid ibuprofen trong nghiên cứu này chứa số lượng nhóm cho liên kết hydro hạn chế, có thể làm giảm khả năng tương tác với enzym. Kết quả này gợi ý rằng việc bổ sung các nhóm thế hydroxyl trên khung amid ibuprofen có thể là hướng tiếp cận tiềm năng nhằm cải thiện hoạt tính ức chế enzym.

Bên cạnh đó, đặc tính điện tử của nhóm thế và bản chất của vòng (thơm, no hoặc dị vòng) có ảnh hưởng đến hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase.

Thay đổi vị trí, số lượng nhóm thế trên vòng thơm

Sự hiện diện của nhóm thế hút electron ($-Br$) trên vòng thơm làm giảm hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase. Cụ thể, các hợp chất T1 và T2 mang nhóm $-Br$ tại vị trí 2 và/hoặc 5 có hoạt tính thấp hơn T0 (không có nhóm thế) khoảng (1,5-2) lần. Tương tự, hợp chất T5 với vòng pyridin mang nhóm $-Br$ cũng cho hoạt tính kém hơn so với T3 và T4. Đồng thời, việc gia tăng số lượng nhóm thế $-Br$ trên vòng làm giảm đáng kể hoạt tính. Đáng chú ý, nhóm thế $-Br$ tại vị trí số 5 làm giảm hoạt tính rõ rệt, trong đó T1 là hợp chất amid ibuprofen có hoạt tính thấp nhất trong nghiên cứu. Xu hướng này chưa được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây trên dẫn chất của ibuprofen.

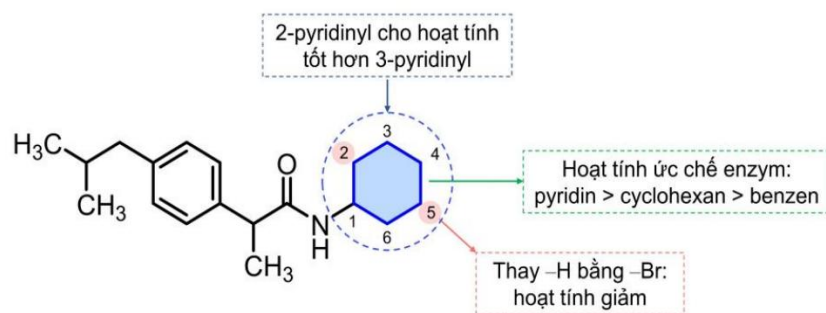
Thay đổi vòng benzen thành dị vòng pyridin và vị trí của N trên dị vòng

Việc thay thế vòng thơm bằng dị vòng pyridin cho thấy sự cải thiện đáng kể về hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase. Cụ thể, các hợp chất T3 và T4 đều có giá trị IC_{50} thấp hơn so với T0, hợp chất T5 có giá trị IC_{50} thấp hơn dẫn chất T2 tương ứng. Đáng chú ý, T3 mang nguyên tử N ở vị trí số 2 trên vòng pyridin là hợp chất có hoạt tính mạnh nhất trong các hợp chất nghiên cứu ($IC_{50} = 9,90 \mu M$), tốt hơn khoảng 4 lần so với T0 và quercetin. Trong khi đó, T4 với nguyên tử N ở vị trí số 3 cho hoạt tính kém hơn. Điều này cho thấy vị trí của nguyên tử N trên dị vòng pyridin có ảnh hưởng đến hoạt tính ức chế enzym. Xu hướng này cũng phù hợp với nghiên cứu trước đây, trong đó số lượng và vị trí N trên dị vòng ảnh hưởng đến hoạt tính ức chế enzym của các dẫn chất amid flurbiprofen [5]. Bên cạnh đó, nghiên cứu trên aryl imin ghi nhận sự hiện diện của vòng pyridin có liên quan đến sự gia tăng hoạt tính ức chế thông qua tương tác với acid amin Ser676 tại vị trí hoạt động của enzym. Ngoài ra, hợp chất chứa pyridin trong nghiên cứu này còn cho thấy tính chọn lọc cao trên enzym α -glucosidase so với α -amylase, gợi ý tiềm năng hạn chế tác dụng phụ trên đường tiêu hóa [14].

Thay đổi vòng benzen thành vòng no cyclohexan

Việc thay thế vòng benzen bằng vòng no cyclohexan cho thấy ảnh hưởng tích cực đến hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase. Cụ thể, hợp chất T6 ($IC_{50} = 23,85 \mu M$) cho hoạt tính mạnh hơn so với dẫn chất amid ibuprofen chứa vòng thơm T0 ($IC_{50} = 39,49 \mu M$). Quan sát tương tự cũng đã được ghi nhận trong nghiên cứu trước đây trên các dẫn chất amid flurbiprofen [5].

Từ các kết quả nghiên cứu thu được, có thể đưa ra một số nhận định ban đầu về mối liên quan giữa đặc điểm cấu trúc của các dẫn chất amid ibuprofen và hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase (Hình 5).



Hình 5 Sự liên quan giữa cấu trúc của amid ibuprofen với hoạt tính ức chế enzyme

Bên cạnh những kết quả đạt được, một hạn chế của nghiên cứu là thử nghiệm hoạt tính ức chế α -glucosidase chưa được thực hiện với số lần lặp đủ để tính toán độ lệch chuẩn (SD). Do đó, cần thực hiện các thí nghiệm lặp độc lập trong các nghiên cứu tiếp theo nhằm nâng cao độ tin cậy của các giá trị IC_{50} .

4 Kết luận và kiến nghị

Cả 07 dẫn chất amid ibuprofen khảo sát đều thể hiện hoạt tính ức chế enzyme α -glucosidase với giá trị IC_{50} dao động từ 9,90 μ M đến 89,40 μ M. Kết quả cho thấy sự hiện diện của các nhóm thế -Br trên vòng thơm làm giảm hoạt tính. Các dẫn chất chứa dị vòng pyridinyl hoặc vòng no cyclohexyl cho khả năng ức chế enzyme tốt hơn dẫn chất với nhóm thế phenyl. Đồng thời, vị trí N trên vòng pyridin cũng ảnh hưởng

đến hoạt tính. Trong các hợp chất nghiên cứu, dẫn chất T3 thể hiện hoạt tính mạnh nhất với $IC_{50} = 9,90 \mu$ M, tốt hơn quercetin khoảng 4 lần. Kết quả này cho thấy các dẫn chất amid ibuprofen là nhóm hợp chất tiềm năng trong định hướng phát triển chất ức chế enzyme α -glucosidase. Các nghiên cứu tiếp theo cần tiếp tục làm rõ mối liên quan cấu trúc – tác dụng, đồng thời khảo sát thêm hoạt tính chống viêm của các hợp chất nổi bật như T3 và T6 nhằm đánh giá khả năng tác dụng đa cơ chế của amid ibuprofen trong hỗ trợ điều trị ĐTĐT2.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này nhận tài trợ kinh phí của Trường Đại học Kỹ thuật Y – Dược Đà Nẵng cấp cho Nguyễn Thanh Trang, đề tài mã số CS2026-05.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thanh Trang, Nguyễn Thị Trâm. (2026). Tiềm năng của dẫn chất kháng viêm không steroid trong điều hòa đường huyết ở đại tháo đường típ 2. *Tạp chí Khoa học Y Dược Đà Nẵng*, 2(1), 26-37.
2. International Diabetes Federation. (2025). *Diabetes facts and figures*. <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures>.
3. Bộ Y tế. (2023). *Việt Nam hiện tỷ lệ người mắc bệnh đại tháo đường đang gia tăng nhanh*. https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset_publisher/3Yst7YhbKA5j/content/viet-nam-hien-ty-le-nguoi-mac-benh-ai-thao-uong-ang-gia-tang-nhanh.
4. Boztaş, F. Y. & Tunalı, S. (2024). *In Vitro* Inhibitory Effects of Some Antiviral, Antidiabetic, and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Active Compounds on α -Glucosidase and Myeloperoxidase Activities. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 11(2), 691-703. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.1404431>.

5. Alam, A., Elhenawy, A., Rehman, M. U., Islam, M., Dahlous, K., Talab, F., Shah, A. S., Ali, M., & Ahmad, M. (2024). Synthesis of Flurbiprofen Based Amide Derivatives as Potential Leads for Diabetic Management: In Vitro α -glucosidase Inhibition, Molecular Docking and DFT Simulation Approach. *ChemistrySelect*, 9(17), 1-12. <https://doi.org/10.1002/slct.202401296>.
6. Daud, S., Abid, O. U., Sardar, A., Abdullah, S., Shahid, W., Ashraf, M., Ejaz, S. A., Saeed, A., Shah, B. A., & Niaz, B. (2022). Exploring ibuprofen derivatives as α -glucosidase and lipoxygenase inhibitors: Cytotoxicity and in silico studies. *Archiv der Pharmazie*, 355(8), 1-16. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200013>.
7. Daud, S., Abid, O. U. R., Saadullah, M., Fakhar-e-Alam, M., Carradori, S., Sardar, A., Niaz, B., Atif, M., Zara, S., & Rashad, M. (2024). Isatin-based ibuprofen and mefenamic acid Schiff base derivatives as dual inhibitors against urease and α -glucosidase: In vitro, in silico and cytotoxicity studies. *Journal of Saudi Chemical Society*, 28(5), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2024.101905>.
8. Nguyễn Ngọc Nhã Thảo, Lê Minh Luân, Võ Đức Linh. (2023). Xây dựng quy trình đánh giá hoạt tính ức chế enzym α -glucosidase của cao chiết dược liệu sử dụng máy quang phổ hai chùm tia. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 63 (2023), 225-235. <https://doi.org/10.58490/ctump.2023i63.1253>.
9. Mart, M., Jurczak, J., & Karakaya, I. (2022). Efficient Catalyst-Free Direct Amidation of Non-Activated Carboxylic Acids from Carbodiimides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 20(40), 7748-7757. <https://doi.org/10.1039/D2OB01322C>.
10. Nguyễn Thanh Trang, Phạm Thu Hương, Nguyễn Thị Trâm, Phan Anh Tú, Trần Thị Thúy Nga. (2025). Tổng hợp và thử hoạt tính gây độc tế bào MCF-7 của các dẫn chất amid ibuprofen. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam (Bản B)*. <https://doi.org/10.31276/VJST.2025.3497>.
11. Cocco, M.T., Congiu, C., Onnis, V., Morelli, M., & Cauli, O. (2003). Synthesis of ibuprofen heterocyclic amides and investigation of their analgesic and toxicological properties. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(5), 513-518. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(03\)00074-6](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(03)00074-6).
12. Proença, C., Freitas, M., Ribeiro, D., Oliveira, E. F., Sousa, J. L., Tome, S. M., Ramos, M. J., Silva, A. M., Fernandes, P. A., & Fernandes, E. (2017). α -Glucosidase inhibition by flavonoids: an in vitro and in silico structure–activity relationship study. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 32(1), 1216-1228. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1368503>.
13. Soltesova-Prnova, M., Milackova, I., & Stefek, M. (2016). 3'-O-(3-Chloropivaloyl) quercetin, α -glucosidase inhibitor with multi-targeted therapeutic potential in relation to diabetic complications. *Chemical Papers*, 70(11), 1439-1448. <https://doi.org/10.1515/chempap-2016-0078>.
14. Aispuro-Pérez, A., López-Ávalos, J., García-Páez, F., Montes-Avila, J., Picos-Corrales, L. A., Ochoa-Terán, A., Bastidas, P., Montaña, S., Calderón-Zamora, L., Osuna-Martínez, U., & Sarmiento-Sánchez, J. I. (2020). Synthesis and molecular docking studies of imines as α -glucosidase and α -amylase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 94, 103491. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103491>.

Synthesis and Evaluation of α -glucosidase Inhibitory Activity of Ibuprofen Amide Derivatives

Nguyen Thanh Trang*, Nguyen Thị Tram, Pham Thu Huong

Da Nang University of Medical Technology and Pharmacy, Da Nang City, Viet Nam

*nthanhrang@dhktyduocdn.edu.vn

Abstract This study aimed to identify ibuprofen derivatives exhibiting α -glucosidase inhibitory activity, contributing to the development of adjunctive agents for the treatment of type 2 diabetes associated with chronic inflammation. The derivatives were synthesized via a one-pot method from ibuprofen and the corresponding amines. The α -glucosidase inhibitory activity was evaluated *in vitro* by UV-Vis spectrophotometry using *p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside as substrate. Seven ibuprofen amide derivatives were successfully synthesized, with yields ranging from 15.1% to 45.3%. All derivatives exhibited stronger inhibitory activity than ibuprofen, with IC_{50} values ranging from 9.90 μ M to 89.40 μ M. Notably, derivatives T3 (IC_{50} = 9.90 μ M) and T6 (IC_{50} = 23.85 μ M) showed more potent inhibitory activity than quercetin (IC_{50} = 36.45 μ M). Structure-activity relationship analysis revealed that pyridinyl heterocycles or cyclohexyl groups enhanced inhibitory activity, whereas halogen substituents on the aromatic ring reduced inhibitory efficacy. These findings indicate that structural modification of ibuprofen through amidation represents a promising approach for enhancing α -glucosidase inhibitory activity.

Keywords α -glucosidase enzyme inhibition, amid ibuprofen, diabetes, one-pot, NSAIDs.