

การพัฒนาภาษาเบ้าหวานโดยใช้เอ็นไซม์ดีพีพีเอสเป็น  
โมเลกุลเป้าหมายร่วมกับการประยุกต์ใช้  
คอมพิวเตอร์เข้าช่วย

นาย พงศ์ธร ตันติวรรัตน์  
นาย เอนก ไทรทองพิทักษ์

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ.2551

DRUG DEVELOPMENT USING DPP-IV AS A  
MOLECULAR TARGETS AND COMPUTER AIDED  
DRUG DESIGN

MISTER PHONGTHORN TUNTIVARARUT  
MISTER ANEK SAITONGPITAK

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR  
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ

เรื่อง การพัฒนาพยาบาลโดยใช้นวัตกรรมใหม่ดีฟิฟิเป็นโมเดลเป้าหมายร่วมกับการประยุกต์ใช้คอมพิวเตอร์เข้าช่วย

ลายเซ็น

(นาย พงศ์ธร ตันติวารัตน์)

ลายเซ็น

(นาย เอนก ไทรทองพิทักษ์)

ลายเซ็น

(รศ.ดร. โสภา วัชรคุปต์)

อาจารย์ที่ปรึกษา

## บทคัดย่อ

# การออกแบบและสังเคราะห์สารยับยั้งเอนไซม์ไดเปปทิดิลเปปติเดสส์ที่มีศักยภาพในการเป็นสารลดน้ำตาลในเลือด

พงศ์ธร ตันติวารัตน์, เอนก ไทรทองพิทักษ์

อาจารย์ที่ปรึกษา : โอบา วัชรคุปต์

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : ไดเปปทิดิลเปปติเดสส์, ดีพีพีเอส, ฤทธิ์การลดน้ำตาล, Alliaceae, *Allium ascalonicum*, *Allium cepa* Linn., S-methylcysteine sulfoxide, ดอกกิ้ง

เนื่องจากการใช้สมุนไพรไทยหลายชนิดในโรคเบาหวาน อาทิ พืชในวงศ์ *Alliaceae* เช่น *Allium ascalonicum* และ *Allium cepa* Linn. ซึ่งสารสำคัญที่พบในสมุนไพรทั้งสองนี้คือ S-methylcysteine sulfoxide (SMCS) ดังนั้นโครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อออกแบบและสังเคราะห์ยาที่สามารถลดน้ำตาลได้ โดยออกฤทธิ์กับเป้าหมายยาใหม่คือเอนไซม์ไดเปปทิดิลเปปติเดสส์(ดีพีพีเอส) ในการออกแบบสาร ใช้โครงสร้างพื้นฐานของ SMCS มาดัดแปลงต่อโดยการเติม side chain เพื่อให้จับกับดีพีพีเอส และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ทั้งนี้โดยการประยุกต์ใช้คอมพิวเตอร์และจำลองโมเลกุลด้วยวิธีการดอกกิ้งในการหาโครงสร้างที่สามารถจับกับเอนไซม์ดีพีพีเอสได้แน่น มีแรงในการจับ(binding energy)ที่ดี ส่งผลให้เกิดผลการยับยั้งเอนไซม์ดีพีพีเอสด้วยศักยภาพสูง ซึ่งพบว่าสารประกอบที่ให้ผลการดอกกิ้งที่ดีที่สุดจากทั้งหมด 9 ตัว มีแรงในการจับเท่ากับ -9.02 กิโลแคลอรีต่อโมล และค่า  $K_i$  เท่ากับ 242.67 นาโนโมลาร์ คือ 2-amino-N-benzyl-3-(benzylthio)-N-(4-hydroxyphenyl) propanamide จึงได้ทำการสังเคราะห์สารนี้เพื่อทดสอบฤทธิ์โดยใช้ Boc-Cys(Bzl)-OH ซึ่งมีโครงสร้างที่เลียนแบบ SMCS และมีหมู่ Boc สำหรับป้องกันหมู่อะมิโนไว้ มาทำปฏิกิริยา coupling กับ p-(benzylamino)phenol หลังจากนั้นทำปฏิกิริยากำจัดหมู่ Boc ออกได้เป็นสารที่ต้องการ เมื่อนำสารที่สังเคราะห์ขึ้นมาทำให้บริสุทธิ์และพิสูจน์เอกลักษณ์โดยวิธีทางโครมาโตกราฟีและ สเปกโตรสโกปี(IR, NMR และ MS) พบว่าสารที่สังเคราะห์ได้มีโครงสร้างตรงตามทีออกแบบไว้ ปัจจุบันสารนี้อยู่ระหว่างการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ดีพีพีเอสในหลอดทดลอง (*in vitro*)

## Abstract

### Design and Synthesis of Dipeptidyl Peptidase IV inhibitors as Potential Antiglycemic Agents

Phongthorn Tuntivararut, Anek Saitongpitak

Project advisors : Opa Vajragupta

Department of Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol university

**Keywords** : Dipeptidyl Peptidase IV inhibitors, DPP-IV, Antiglycemic, Alliaceae, *Allium ascaloncum*, *Allium cepa* Linn, S-methylcysteine sulfoxide, docking.

A large number of Thai medicinal plants have been used as antidiabetic drugs such as *Allium ascaloncum* and *Allium cepa* Linn. The active component of these medicinal plants is S-methylcysteine sulfoxide (SMCS). The purpose of this research study is to design and synthesize a potential antiglycemic agent acting on a new drug target, dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV). The proposed structure were the combined structures between SMCS and the modified side chains. Computer drug design and molecular modelling were employed by docking the designed structures with DPP-IV active binding site to get the structures with increasing binding capacity, which lead to potent inhibitory action. According to docking data of nine compound, 2-amino-N-benzyl-3-(benzylthio)-N-(4-hydroxyphenyl)propanamide showed the best binding energy of -9.02 Kcal/mole (  $K_i = 242.67$  nanomolar ). This compound was synthesized by coupling reaction between Boc-Cys(Bzl)-OH (the mimic structure of SMCS) and p-(benzylamino)phenol. The protecting group(Boc) of the synthesized intermediate were cleaved out by deprotection reaction. The structure of the synthesized compound was purified and confirmed by chromatography and spectroscopy (IR, NMR and MS). The designed compound is currently further to the evaluation of its inhibitory action against DPP-IV(*in vitro*).