การสังเคราะห์อนุพันธ์ของอินโดเมธาซิน เพื่อประเมินผลการลดแอมีลอยด์เบต้า (Aβ) พลากส์

นางสาว สาวิณี โชคเฉลิมวงศ์
นางสาว สโรชิน สันติวรางกูร

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2553

SYNTHESIS OF INDOMETHACIN ANALOGUES FOR EVALUATION AS AMYLOID-BETA (Aβ) PLAQUES LOWERING

MISS SAWINEE CHOKCHALERMWONG
MISS SAROCHIN SANTIWARANGKOOL

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

โครงการพิเศษ
เรื่อง การสังเคราะห์อนุพันธ์ของอินโดเมธาซิน
เพื่อประเมินผลการลดแอมีลอยด์เบต้า (Aβ) พลาก์

.....
(นางสาวสาวิณี โชคเฉลิมวงศ์)

.....
(นางสาวสโรชิน สันติวรางกูร)

.....
(ผศ.ดร.กิตติศักดิ์ ศรีภา)
อาจารย์ที่ปรึกษา

บทคัดย่อ
การสังเคราะห์อนุพันธ์ของอินโดเมธาซิน เพื่อประเมินผลการลดแอมีลอยด์เบต้า (Aβ) พลากส์

สาวิณี โชคเฉลิมวงศ์, สโรชิน สันติวรางกูร

อาจารย์ที่ปรึกษา : กิตติศักดิ์ ศรีภา*

* ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : indomethacin, แอมีลอยด์เบต้า (Aβ) พลากส์, ยับยั้งการเกาะกลุ่ม, ด็อกกิ้ง

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสังเคราะห์และออกแบบโครงสร้างอนุพันธ์ของ indomethacin ตัวใหม่ ซึ่งมีประสิทธิภาพยับยั้งการเกาะกลุ่มแอมีลอยด์เบต้า (Aβ) พลากส์ อนุพันธ์ esters และ amide ถูกสังเคราะห์ด้วยปฏิกิริยา acid-catalyzed esterification และ coupling reaction ซึ่งใช้ conc.H_2SO_4 และ DCC, DMAP เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาตามลำดับ % Yield ของอนุพันธ์ methyl ester, ethyl ester, phenyl ester และ *N*-phenyl amide เท่ากับ 72, 72, 86 และ 23 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังเตรียมอนุพันธ์ของ indomethacin โดยใช้ปฏิกิริยา reduction ด้วย $LiAlH_4$ อย่างไรก็ตามภายใต้สภาวะการทำปฏิกิริยาดังกล่าวไม่เกิดอนุพันธ์รูป reduced ของ indomethacin แต่พบว่าพันธะเอไมด์แตกออกได้ส่วนของ indole (5-methoxy-2-methyl indole-3 acetic acid) และ *p*-chlorobenzaldehyde การพิสูจน์เอกลักษณ์ของโครงสร้างสารที่สังเคราะห์ได้ทำโดยเทคนิค FT-IR, LC-MS และ ^{1}H-NMR การทดสอบฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของ Aβ พลากส์ใช้วิธี Thioflavin T assay โดยเปรียบเทียบกับ indomethacin และ curcumin จากการทดลองพบว่าอนุพันธ์ esters และ amides ไม่แสดงฤทธิ์ดังกล่าว ขณะที่ 5-methoxy-2-methyl indole-3 acetic acid ออกฤทธิ์ยับยั้งดี (88 %) ที่ความเข้มข้น 150 μM นอกจากนี้ยังมีการออกแบบอนุพันธ์ของ indomethacin ตัวใหม่ด้วยวิธี molecular docking โดยวาดโครงสร้างอนุพันธ์ด้วยโปรแกรม SYLBYL 8.1 และ ด็อกกิ้งโครงสร้างกับ $A\beta_{25-35}$ (pdb code: 1QWP) ด้วยโปรแกรม Autodock 4.0 พบว่าการเปลี่ยน carbonyl group ซึ่งอยู่ระหว่าง aromatic และ indole ring ของ indomethacin ด้วยหมู่ thiol (Compound 6) ให้ค่า binding energy ต่ำสุดที่ -7.43 kcal/mol และมีค่า inhibition constant ที่ 3.56 μM ในอนาคตสารดังกล่าวจะถูกสังเคราะห์และนำไปศึกษาฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของ Aβ พลากส์ต่อไป

Abstract

Synthesis of indomethacin analogues for evaluation as amyloid-beta (Aβ) plaques lowering

Sawinee Chokchalermwong, Sarochin Santiwarangkool

Project advisor : Kittisak Sripha*

* Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : Indomethacin, Amyloid-beta (Aβ) plaques, Anti-aggregation, Molecular docking

The purpose of this work aimed to synthesize and design new indomethacin derivatives as potential of anti-Aβ plaques formation. Ester and amide derivatives were synthesized by acid-catalyzed esterification, using conc. H_2SO_4 and coupling reaction, using DCC and DMAP as the catalysts, respectively. % Yield of obtaining synthesized indomethacin derivatives, i.e., methyl ester, ethyl ester, phenyl ester, *N*-phenyl amide were 72, 72, 86, and 23, respectively. Reduction of indomethacin by $LiAlH_4$ was additionally investigated. Unfortunately, no reduced form of indomethacin was achieved. Under our reduced conditions, the amide bond was broken to give indole part (5-methoxy-2-methyl indole-3 acetic acid) and *p*-chlorobenzaldehyde. Identification of the all synthesized structures was characterized by FT-IR, LC-MS, and ^{1}H-NMR. The anti-Aβ plaques formation could be tested by Thioflavin T assay comparing with indomethacin and curcumin and it was found that the ester and amide derivatives of indomethacin exhibited no activity whereas indole part showed a good inhibitory activity (88%) at 150 μM. Furthermore, a molecular docking was employed to design new indomethacin derivatives. All desired structures were drawn by SYBYL 8.1 and docked with $A\beta_{25\text{-}35}$ (pdb code: 1QWP) by using Autodock 4.0. It was noticed that replacing of carbonyl group between aromatic and indole ring of indomethacin with thiol group (Compound 6) showed the lowest binding energy at -7.43 kcal/mol This compound will be investigated for the anti-Aβ plaques formation.