

การค้นหายาต้านการเกาะกลุ่มของแอมิโลยด์เบต้า
และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะชีทิล- และ บิวทiril
โคลิโนเอสเทอเรสตัวใหม่ โดยพัฒนาจากอนุพันธ์ของกรด
เฟอรริกและวานิลลิก

นายวุฒิพร วงศ์เลิศศิริ
นายอัศววิทย์ จัตุรเกษ

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2555

DISCOVERY OF NEW ANTI A β AGGREGATION
AND ACETYL- AND BUTYRYLCHOLINESTERASE
INHIBITORS DEVELOPED FROM FERULIC AND
VANILLIC ACID DERIVATIVES

MR. WUTTIPORN WONGLERDSIRI
MR. AKARAVIT CHATKET

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

2012

โครงการพิเศษ

เรื่อง การค้นหาต้านการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้าและยับยั้งการทำงานของ
ของเอนไซม์อะซีทิล- และ บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสตัวใหม่ โดยพัฒนาจาก
อนุพันธ์ของกรดเฟอรริกและวานิลลิก

ลายเซ็น

.....
(นายวุฒิพร วงศ์เลิศศิริ)

ลายเซ็น

.....
(นายอัศววิทย์ ฉัตรเกษ)

ลายเซ็น

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. กิตติศักดิ์ ศรีภา)

อาจารย์ที่ปรึกษา

ลายเซ็น

.....
(อาจารย์ ดร. จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

ลายเซ็น

.....
(อาจารย์ ดร. วรวรรณ กิจผาติ)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การค้นหายาต้านการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้าและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซีทิล- และ บิวทิลโคลีนเอสเทอเรสตัวใหม่ โดยพัฒนาจากอนุพันธ์ของกรดเฟอรริกและวานิลลิก

วุฒิพร วงศ์เลิศศิริ, อัครวิทย์ จัตุรเกษ

อาจารย์ที่ปรึกษา : กิตติศักดิ์ ศรีภา*, จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล**, วรพรรณ กิจผาติ***

*ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

***ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : การเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า, อะซีลโคลีนเอสเทอเรส, บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส, กรดเฟอรริก, กรดวานิลลิก, โรคอัลไซเมอร์

อนุพันธ์ตัวใหม่ของกรดเฟอรริกและกรดวานิลลิกได้ถูกออกแบบ สังเคราะห์และประเมิน 3 ฤทธิ์การยับยั้งของ การเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า การทำงานของเอนไซม์อะซีทิล- และ บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส สารจำนวน 6 ตัวได้ถูกออกแบบและสังเคราะห์โดยใช้ปฏิกิริยาคลิก โดยเริ่มจากการทำปฏิกิริยาของกรดเฟอรริกและกรดวานิลลิกกับโพรพาจิลเอมีนและโพรพาจิลแอลกอฮอล์ เพื่อให้ได้สารตั้งต้นที่มีเทอร์มินอล อัลไคน์ (ปริมาณ 19-52%) การทำปฏิกิริยาอะซิเดชันของอนุพันธ์เบนซิล คลอไรด์ ทำให้ได้สารตั้งต้นชนิดเบนซิลเอไซด์ ปริมาณปานกลาง (37-46%) ภายใต้สภาวะมาตรฐานของปฏิกิริยาคลิก การทำปฏิกิริยาของสารตั้งต้นทั้งสองชนิด ทำให้ได้อนุพันธ์ที่ออกแบบไว้ในปริมาณที่แตกต่างกัน (36-91%) ในการทดสอบฤทธิ์ทางชีววิทยาใช้วิธีวิเคราะห์ปริมาณจากการเรืองแสงของ ไทโอฟลาวิน ที และ วิธีเอดแมน เพื่อทดสอบฤทธิ์การยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้าและยับยั้งการทำงานของอะซีทิล- และ บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส ในการอธิบายการจับกันของสารที่ออกแบบกับโปรตีนเป้าหมาย ใช้โปรแกรม Discovery studio 3.1 เป็นเครื่องมือในการศึกษา ในการศึกษาพบว่ามีสาร 2 ตัว ที่มีฤทธิ์ยับยั้งได้เพียง 2 แบบ สาร 4a มีฤทธิ์ดีสุดในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้าและยับยั้งการทำงานของอะซีทิลโคลีนเอสเทอเรส แสดงเปอร์เซ็นต์การยับยั้งเท่ากับ 43% และ 86% ตามลำดับ โดยไม่มีฤทธิ์ยับยั้งบิวทิลโคลีนเอสเทอเรส ในขณะที่ สาร 1n สามารถยับยั้งการทำงานของอะซีทิล- และ บิวทิลโคลีนเอสเทอเรส ด้วยค่าปานกลาง (63% และ 53%ตามลำดับ) โดยมีผลเล็กน้อยในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของแอมิลอยด์เบต้า

Abstract

Discovery of new anti A β aggregation and acetyl- and butyrylcholinesterase inhibitors developed from ferulic and vanillic acid derivatives

Wuttiorn Wonglerdsiri, Akaravit Chatket

Project advisor : Kittisak Sripha*, Jaturong Pratuangdejkul**, Worawan Kitphati***

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

** Department of Microbiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

*** Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keyword : Amyloid-beta (A β) aggregation, Acetylcholinesterase, Butyrylcholinesterase, Ferulic acid, Vanillic acid, Alzheimer's disease

New derivatives of ferulic and vanillic acid derivatives were designed, synthesized and evaluated as potential tri functional inhibitory activities of A β aggregation, acetyl- and butyrylcholinesterase enzymes. Six compounds were designed and synthesized by click reaction. Ferulic and vanillic acid were coupled with propargyl amine and propargyl alcohol to be as terminal alkyne precursors (yield 19-52%). Azidation of benzyl chloride derivatives obtained the azide precursors with moderate yield (37-46%). Under standard condition of click reaction, the reaction of two precursors accomplished the desired compounds in moderate to high yield (36-91%). For biological tests, Thioflavin T fluorescence assay and Ellman's method were used to investigate the inhibitory activities of A β aggregation and the function of acetyl- and butyrylcholinesterase enzymes. Molecular docking approach was carried out by using Discovery studio 3.1 provided a possible binding interaction of all compounds and targeted proteins. In this study, only duo actions were observed from two synthesized compounds. Compound **4a** resulted as the most A β aggregation and acetylcholinesterase inhibitors, exhibiting % inhibition of 43% and 86%, respectively, without inhibitory activity on butyrylcholinesterase. Meanwhile, compound **1n** could inhibit the function of acetyl- and butyrylcholinesterase in moderate value (63% and 53%), with low anti A β aggregation.