

ระบบไซคลิกเชื่อมผ่านเอสเทอร์หรือไตรเอซิล ที่เป็น
ไลแกนด์เฉพาะสำหรับโรคอัลไซเมอร์

นายภาณุพงศ์ เทียนสุวรรณ
นายณัฐกร ทาแป็ง

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2556

COUPLE OF TWO CYCLIC RING SYSTEMS VIA
ESTER OR TRIAZOLE AS SELECTIVE LIGANDS FOR
ALZHEIMER'S DISEASE.

MR. PANUPONG TIANSUWAN

MR. NATAKORN TAPANK

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

2013

โครงการพิเศษ
เรื่อง ระบบไซคลิกเชื่อมผ่านเอสเทอร์หรือไตรเอซิล ที่เป็นไลแกนด์เฉพาะสำหรับ
โรคอัลไซเมอร์

.....
(นายภาณุพงศ์ เทียนสุวรรณ)

.....
(นายณัฐกร ทาแป็ง)

.....
(รองศาสตราจารย์ ดร. กิตติศักดิ์ ศรีภา)
อาจารย์ที่ปรึกษา

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

.....
(อาจารย์ ดร.วรวรรณ กิจผาติ)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
(อาจารย์ ดร.จุฑามาศ เลี้ยวชัยกุลวานิช)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

.....
(ผช.อ.สลินทิพย์ จารุสินธนากร)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

ระบบไซคลิกเชื่อมผ่านเอสเทอร์หรือไตรเอซิล ที่เป็นไลแกนด์เฉพาะ สำหรับโรคอัลไซเมอร์

ภาณุพงศ์ เทียนสุวรรณ, ณัฐกร ทาแปง

อาจารย์ที่ปรึกษา : กิตติศักดิ์ ศรีภา*, จุฑามาศ เจียรนัยกุลวานิช*, สลิมทิพย์ จารุสินธนากร*,

จตุรงค์ ประเทืองเดชกุล**, วรวรรณ กิจผาติ***

*ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

**ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

***ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : β -secretase, coumarin, ferulic acid, โรคอัลไซเมอร์

โครงการพิเศษนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ออกแบบและสังเคราะห์ อนุพันธ์เอสเทอร์และไตรเอซิล ที่ คาดว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ β -secretase เนื่องจาก เอนไซม์ β -secretase จะทำหน้าที่ตัดสาย โปรตีนอะไมลอยด์ตั้งต้น ให้กลายเป็นโปรตีนอะไมลอยด์เบต้าขนาด 40-42 ซึ่งจะรวมกลุ่มกัน กลายเป็นอะไมลอยด์พลาคว์ อันเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ การทดลองแบ่งเป็น 2 ส่วน ส่วนแรกเป็นการออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ ใหม่ที่มีโครงสร้างประกอบด้วยไซคลิกสองวง เชื่อมต่อกันผ่านเอสเทอร์หรือไตรเอซิล มีสารใหม่ 4 ตัวที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในงานวิจัยนี้ โดยผ่านการ เปลี่ยน ferulic acid ให้มีลักษณะที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกิริยากับหมู่แทนที่ของ coumarin ได้สารที่มี พันธะ ester เป็นส่วนประกอบจำนวน 3 สาร (compound 1, 2 และ 3) โดยเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ คิด เป็นร้อยละ 24.90, 16.89 และ 10.09 ตามลำดับ และได้สารที่มีไตรเอซิลเป็นส่วนประกอบ 1 สาร (compound 4) ผ่านการเปลี่ยน ferulic acid ให้มีเทอร์มินอลอัลโคไนด์ที่ใช้เชื่อมต่อกับ 4-(azidomethyl)-7-methoxycoumarin โดยเกิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ คิดเป็นร้อยละ 36.77 ส่วนที่สอง เป็นการนำสารที่สังเคราะห์ได้ ใหม่ 4 สารและสารอนุพันธ์ไตรเอซิลที่ได้สังเคราะห์มาก่อนหน้า มา ทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ β -secretase โดยใช้หลักการ fluorescence resonance energy transfer (FRET) จากการศึกษพบว่า อนุพันธ์ไตรเอซิล 4 ตัวมีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ β -secretase อยู่ ในช่วง 20-70% ที่ความเข้มข้น 50 μ M สาร PP6 มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ β -secretase ที่ 63% ส่วน compound 1-4 มีผลเล็กน้อยกับการทำงานของเอนไซม์ β -secretase อย่างไรก็ตามควรมี การออกแบบโดยใช้ โมเลกุลลาร์ โมเดลลิ่งและ สังเคราะห์ อนุพันธ์ใหม่ๆ ให้มากขึ้น เพื่อให้สามารถ ศึกษาต่อไปถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ได้

Abstract

Couple of two cyclic ring systems via ester or triazole as selective ligands for Alzheimer's disease.

Panupong Tiansuwan, Natakorn Tapank

Project advisor : Kittisak Sripha*, Jutamas Jiaranaikulwanitch*, Salinthip Jarusintanakorn*, Jaturong Pratuagdejkul**, 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

Key word : Beta-secretase, Ferulic acid, Coumarin, Alzheimer's disease

The aim of this study was to design and synthesis of ester and triazole derivatives as β -secretase inhibitors. β -secretase (BACE1) is the main enzyme that cleaves amyloid precursor protein to generate non-soluble amyloid beta peptide (A β) 40-42. The aggregation of these A β leads to A β plaques which is the one pathological hallmark of Alzheimer's disease. The conducted experiment was divided into two parts. The first part involved the design and synthesis of new derivatives which comprised of two cyclic rings coupled via ester or triazole linkages. Four new compounds were synthesized in this research. Ferulic acid which was transformed to the appropriate key precursors was coupled to various substituted coumarins. Three ester compounds, compound 1, 2, and 3 were accomplished by esterification and obtained in 24.90, 16.89 and 10.09 %yield, respectively. Terminal alkyne form of ferulic acid was another coupled to 4-(azidomethyl)-7-methoxycoumarin to obtain compound 4 in 36.77 %yield. The second part, the four newly synthesized compounds and other 33 triazole derivatives from previous works were evaluated BACE1 inhibitory activity by fluorescence resonance energy transfer (FRET) assay. Interestingly, four triazole derivatives showed inhibitory activity against BACE1 in the range of 20-70% at 50 μ M. Compound PP6 revealed interestingly inhibitory activity against β -secretase (63%). Unfortunately, compound 1-4 gave low activity to inhibit the function of β -secretase. More design using molecular modeling and synthesis of new derivatives should be carried out for the further study of structure-activity relationship.