

การสังเคราะห์อนุพันธ์ทริปทามีนสำหรับยับยั้งเอนไซม์
เบต้าซีเครเทส

นางสาววริยา เรืองวิเศษ
นางสาวสุธิดา สิงห์ชัย

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2557

SYNTHESIS OF TRYPTAMINE DERIVATIVES
AS BETA-SECRETASE INHIBITOR

MISS WARIYA RUANGWISED
MISS SUTIDA SINGCHAI

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

2014

โครงการพิเศษ

เรื่อง การสังเคราะห์อนุพันธ์ทริปทามีนสำหรับยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีคริเทส

.....

(นางสาววริยา เรืองวิเศษ)

.....

(นางสาวสุธิดา สิงห์ชัย)

.....

(ศ.โอภา วัชรคุปต์)

อาจารย์ที่ปรึกษา

.....

(อ.ดร.จุฑามาศ เจียรนัยกุลวานิช)

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

การสังเคราะห์อนุพันธ์ทริปทามีนสำหรับยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทส

วริยา เรืองวิเศษ, สุธิดา สิงห์ชัย

อาจารย์ที่ปรึกษา : โอบา วัชรคุปต์*, จุฑามาศ เจียรนัยกุลวานิช*

* ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ : เอนไซม์เบต้าซีครีเทส, อนุพันธ์ทริปทามีน, โรคอัลไซเมอร์

เอนไซม์เบต้าซีครีเทสมีบทบาทสำคัญในกระบวนการสร้างโปรตีนเบต้าอะไมลอยด์ ที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพในโรคอัลไซเมอร์ การยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทสมีผลทำให้การสร้างโปรตีนอะไมลอยด์เบต้าลดลง เอนไซม์นี้จึงเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการพัฒนายารักษาโรคอัลไซเมอร์ จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าโครงสร้างหลักทริปทามีนมีความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทส งานวิจัยนี้จึงทำการปรับปรุงและสังเคราะห์สารอนุพันธ์ทริปทามีน ที่มีโครงสร้างหลักคือ (S)-2-(2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-2-methylpropanoic acid โดยใช้หมู่คาร์บอกซิลิกทำปฏิกิริยากับสารอนุพันธ์เอมีน จากนั้นนำสารที่สังเคราะห์ได้จำนวน 3 สารไปทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทสโดยหลักการ fluorescence resonance energy transfer (FRET) จากการศึกษาพบว่าสาร TIA03 คือ (S)-2-amino-N-(1-((4-hydroxyphenethyl)amino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propanamide เป็นสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทสได้สูงสุดคือ 33.72% ที่ความเข้มข้น 50 μ M และสารสังเคราะห์อีกจำนวน 2 สาร TIA01 และ TIA02 มีฤทธิ์ยับยั้ง 28.36% และ 28.25% ตามลำดับที่ความเข้มข้นเดียวกัน ผลในการยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีครีเทสของสารที่สังเคราะห์ขึ้นยังไม่มีฤทธิ์ที่ติดนัก ดังนั้นจึงควรนำโครงสร้างที่ได้นี้ไปศึกษาเพื่อปรับปรุงและพัฒนาโครงสร้างต่อไป

Abstract

Synthesis of tryptamine derivatives as beta-secretase inhibitor

Wariya Ruangwised, Sutida Singchai

Project advisor : Opa Vajragupta*, Jutamas Jiaranaikulwanitch*

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

Keyword : Beta-secretase, Tryptamine derivatives, Alzheimer's disease

Beta-secretase or Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1 (BACE1) plays important role in the production of beta-amyloid (β A), a hallmark protein of Alzheimer's disease. The inhibition of BACE1 caused reduction of β A, thus BACE1 is a promising drug target for the treatment of Alzheimer's disease. The tryptamine core was identified as BACE1 inhibitors in the previous study. In this study, optimized and synthesis of the tryptamine derivatives were conducted by using (S)-2-(2-amino-3-(1H-indol-3-yl)propanamido)-2-methylpropanoic acid as core structure. Then, the carboxylic group of core structure couple with amine derivatives. Three compounds, **TIA01** **TIA02** and **TIA03** were synthesized and evaluated for BACE1 inhibitory activity by fluorescence resonance energy transfer (FRET) techniques. Compound **TIA03**, (S)-2-amino-N-(1-((4-hydroxyphenethyl)amino)-2-methyl-1-oxopropan-2-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propanamide is the most active compound in this series with 33.72% inhibition at concentration of 50 μ M and 2 others synthesized compounds **TIA01** and **TIA02** showed BACE1 inhibitory activity of 28.36% and 28.25%, respectively at the same concentration. As the BACE1 inhibitory action activity of synthesized compounds were apparently modest, further optimization of these structure should be continued.