DESIGN AND SYNTHESIS OF CHROMONE DERIVATIVES AS PLASMEPSIN II INHIBITORS

PRADITH LERDSIRISUK 5237765 PYPP/M

M.Sc. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: JIRAPORN UNGWITYATORN, Ph.D., CHANPEN WIWAT, Ph.D.

ABSTRACT

Plasmepsin II (Plm II) is an aspartic protease which is involved in the hemoglobin degradation inside the food vacuole during the erythrocytic phase of the malaria parasite's life cycle. This enzyme has received considerable attention as a promising target for antimalarial drug design. Since HIV-1 protease (HIV-1 PR) is also an aspartic protease, several HIV-1 PR inhibitors exhibit activity against Plm II and antimalarial activity against *P. falciparum*. These findings indicate that HIV-1 PR inhibitors may aid the removal of plasmodium parasites and be used as antimalarial drugs. The preliminary screening of Plm II inhibitory activity of the previous forty-six synthesized chromones with HIV-1 PR inhibitory activities was performed by docking study using AutoDock program. Chromone derivatives which showed good binding energy with Plm II and high HIV-1 PR inhibitory activity (more than 70 % inhibition) were selected to be evaluated for their antimalarial activity against *P. falciparum* (K1) by using the microculture radioisotope method. Chromone **35** was found to be the most active compound with IC_{50} value of 0.95 μM while primaquine and tafenoquine possessed IC_{50} = 2.41 ± 0.10 and 1.95 ± 0.06 μM, respectively. Based on docking study of chromone structure, a series of newly designed chromones were synthesized as Plm II inhibitors. The synthetic route was mainly divided into two parts. Firstly, the chromone core structure was prepared by Baker-Venkataraman rearrangement and subsequence intramolecular cyclization with a catalytic amount of strong acid. This synthesis pathway was a practical and economical method for chromone structure preparation. Secondly, the esterification at positions 6 and 7 of the chromone structure was performed to provide the designed chromone derivatives. All of these new compounds were evaluated for their antimalarial activity. It was found that the new designed chromone was inactive against *P. falciparum*.

KEY WORDS: CHROMONE DERIVATIVES / PLASMEPSIN II INHIBITORS / ANTIMALARIAL AGENT / MOLECULAR DOCKING / SYNTHESIS

110 pages

การออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธุ์ของโครโมนเพื่อใช้เป็นสารยับยั้งเอนไซม์พลาสเมบซิน II
DESIGN AND SYNTHESIS OF CHROMONE DERIVATIVES AS PLASMEPSIN II INHIBITORS

ประดิษฐ์ เลิศสิริสุข 5237765 PYPP/M

วท.ม. (เภสัชเคมีและพฤกษเคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: จิรภรณ์ อังวิทยาธร, Ph.D., จันทร์เพ็ญ วิวัฒน์, Ph.D.

บทคัดย่อ

พลาสเมบซิน II เป็นเอนไซม์ในกลุ่มแอสปาติกโปรทีเอส ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการย่อยสลายฮีโมโกลบินภายในถุงอาหารของเชื้อปรสิต ซึ่งเกิดขึ้นระหว่างช่วงวงจรชีวิตที่เชื้ออาศัยอยู่ภายในเม็ดเลือดแดง เอนไซม์ชนิดนี้ได้รับความสนใจในการเป็นเป้าหมายสำหรับการออกแบบยาที่คาดว่าจะเป็นยาต้านมาลาเรีย เนื่องจากเอชไอวี-1 โปรทีเอส เป็นเอนไซม์ในกลุ่มของแอสปาติกโปรทีเอสเช่นเดียวกับพลาสเมบซิน สารซึ่งยับยั้งเอชไอวี-1 โปรทีเอสหลายชนิดสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งพลาสเมบซิน II และมีฤทธิ์ต้านมาลาเรียกับเชื้อพลาสโม-เดียม ฟาลซิปารัมได้ จากการค้นพบเหล่านี้บ่งชี้ว่าสารยับยั้งเอชไอวี-1 โปรทีเอส อาจช่วยในการกำจัดเชื้อพลาสโม-เดียมและใช้เป็นยาต้านมาลาเรียได้ การคัดกรองเบื้องต้นในการออกฤทธิ์ยับยั้งพลาสเมบซิน II ของอนุพันธุ์โครโมนจำนวน 46 อนุพันธุ์ ซึ่งได้สังเคราะห์ในงานวิจัยก่อนหน้านี้และพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอชไอวี-1 โปรทีเอส ทำโดยวิธีด๊อกกิง นำอนุพันธุ์โครโมนที่แสดงค่าพลังงานการจับกันกับพลาสเมบซิน II ได้ดีและมีฤทธิ์ในการยับยั้งเอชไอวี-1 โปรทีเอสที่ดี (ฤทธิ์ยับยั้งมากกว่า 70%) มาประเมินความสามารถในการออกฤทธิ์ต้านมาลาเรียกับเชื้อพลาสโมเดียม ฟาลซิปารัม (สายพันธุ์ K1) ด้วยวิธี microculture radioisotope พบว่าโครโมน **35** เป็นสารที่มีฤทธิ์ดีที่สุด โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.95 ไมโครโมลาร์ ในขณะที่ primaquine และ tafenoquine มีค่า IC_{50} เท่ากับ 2.41 ± 0.10 และ 1.95 ± 0.06 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ ผลจากการศึกษาด๊อกกิงได้ทำการออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์โครโมนกลุ่มใหม่เพื่อใช้เป็นสารยับยั้งพลาสเมบซิน II วิธีการสังเคราะห์แบ่งออกเป็นสองส่วนหลัก ส่วนแรก คือ การสังเคราะห์โครงสร้างหลักของโครโมนเตรียมโดยปฏิกิริยา Baker-Venkataraman rearrangement และตามด้วยการปิดวงโดยมีกรดแก่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา วิธีการนี้เป็นวิธีที่เหมาะสมและประหยัดค่าใช้จ่ายในการสังเคราะห์โครงสร้างหลักของโครโมน ส่วนที่สอง คือ ทำการปฏิกิริยาเอสเทอริฟิเคชัน ที่ตำแหน่ง 6 และ 7 ของโครโมน เพื่อให้ได้อนุพันธุ์โครโมนที่ได้ออกแบบไว้ สารประกอบที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่นำไปประเมินทางชีวภาพสำหรับการออกฤทธิ์ต้านมาลาเรีย พบว่าสารที่ออกแบบขึ้นใหม่ไม่มีฤทธิ์ต้านเชื้อพลาสโมเดียม ฟาลซิปารัม

110 หน้า