ภาคผนวก

การประชุมวิชาการระดับชาติ

สถาบันบัณฑิตศึกษาจุฬาภรณ์ ร่วมกับ สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ณ ศูนย์ประชุมสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ หลักสี่ กรุงเทพฯ จัดการประกวดโครงงาน และ ข้อเสนองานวิจัย นักวิทยาศาสตร์รุ่นเยาว์ CGI Award for Young Scientists

วัตถุประสงค์ :

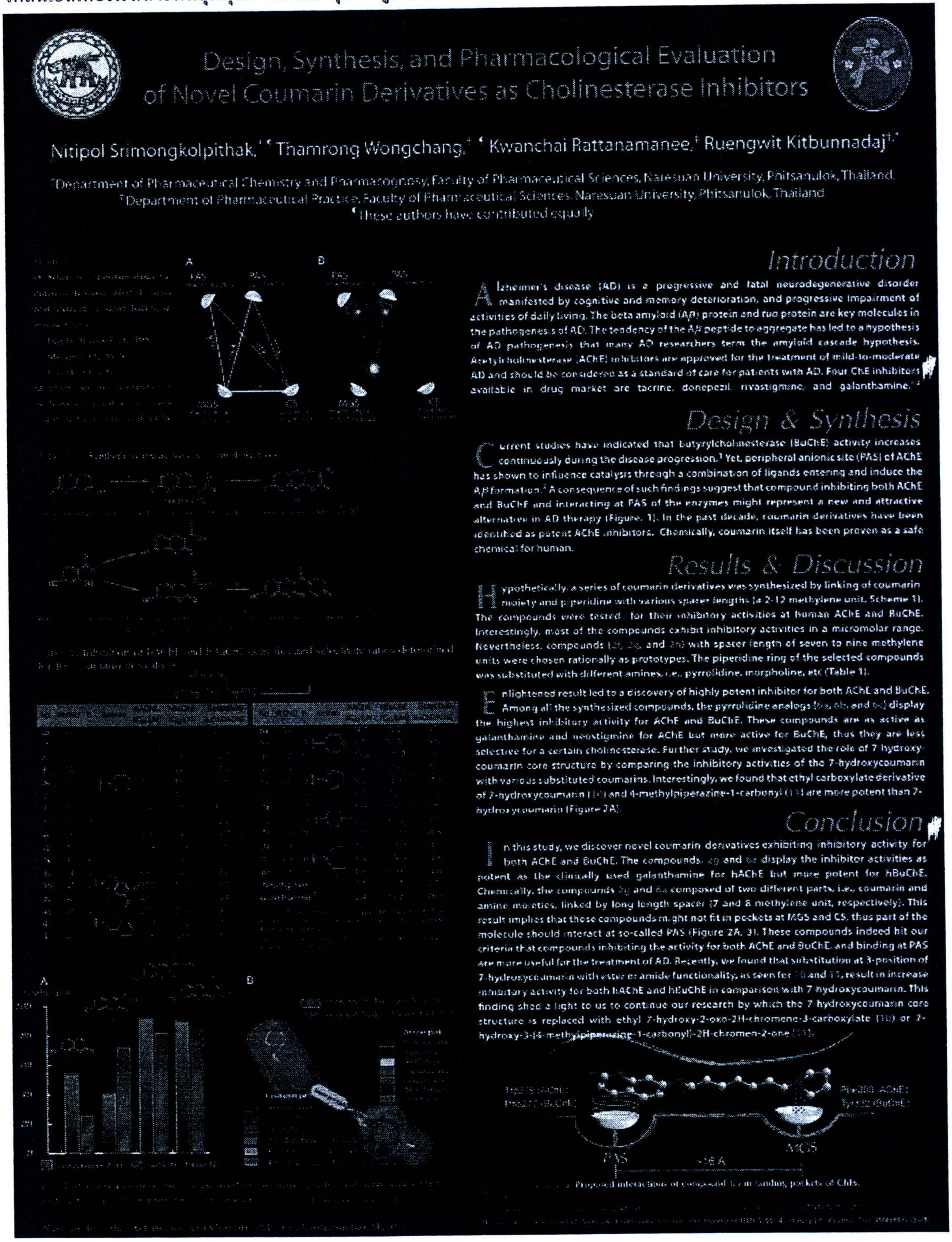
1. เพื่อสนับสนุนให้ นิสิต และ นักศึกษา ในสถาบันอุดมศึกษา ได้มีโอกาส นำเสนอผลงานวิจัย หรือ แนวคิดการทำวิจัย ทางด้านวิทยาศาสตร์
2. เพื่อเปิดโอกาสให้ นิสิต และ นักศึกษา ในสถาบันอุดมศึกษาได้แลกเปลี่ยนความคิดเห็น และ ประสบการณ์การทำวิจัย
3. เพื่อส่งเสริมและยกระดับ งานวิจัยทางด้านวิทยาศาสตร์ ในระดับปริญญาตรี และ ปริญญาโท ในประเทศไทย

ประเภทของการประกวด :

1. งานวิจัย (Research Proposal) ระดับปริญญาโท
2. งานวิจัย (Research Proposal) หรือ ข้อเสนอการทำวิจัย (Project Proposal) ระดับปริญญาตรี

สาขาวิชาที่เกี่ยวข้อง :

1. สาขาเคมี ประกอบด้วยกลุ่มวิชา อินทรีย์เคมี อนินทรีย์เคมี ชีวเคมี เคมีวิเคราะห์ เคมีชีวภาพ เคมีเชิงฟิสิกส์ เคมีสิ่งแวดล้อม เคมีโพลิเมอร์ เคมีเทคนิค อาหารเคมี เคมีอุตสาหกรรม ปิโตรเคมี นิวเคลียร์เคมี และ อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง
2. สาขาชีววิทยา ประกอบด้วยกลุ่มวิชา ชีววิทยา จุลชีววิทยา ชีววิทยาประยุกต์ วิทยาศาสตร์ชีวภาพ วิทยาศาสตร์ชีวภาพประยุกต์ เทคโนโลยีชีวภาพ และ อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง
3. สาขาเภสัชศาสตร์ ประกอบด้วยกลุ่มวิชา เภสัชเคมี เภสัชพฤกษศาสตร์ เภสัชเวท เภสัชวิเคราะห์ เภสัชวิทยาและพิษวิทยา เภสัชกรรม เภสัชอุตสาหกรรม เภสัชชีวภาพ และ อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง
4. สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพและสิ่งแวดล้อม ประกอบด้วยกลุ่มวิชา แพทยศาสตร์ ทันตแพทยศาสตร์ พยาบาลศาสตร์ เทคนิคการแพทย์ วิทยาศาสตร์สิ่งแวดล้อม และ อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง
5. สาขาวิศวกรรมเคมี วิศวกรรมสิ่งแวดล้อม และ อื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง


Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation
of Novel Coumarin Derivatives as Cholinesterase Inhibitors
Nitipol Srimongkolpithak, Thamrong Wongchang, Kwanchai Rattanamanee, Ruengwit Kitbunnadaj
Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand.
Department of Pharmaceutical Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok, Thailand
These authors have contributed equally
Introduction
Alzheimer's disease (AD) is a progressive and fatal neurodegenerative disorder manifested by cognitive and memory deterioration, and progressive impairment of activities of daily living. The beta amyloid (Aβ) protein and tau protein are key molecules in the pathogenesis of AD. The tendency of the Aβ peptide to aggregate has led to a hypothesis of AD pathogenesis that many AD researchers term the amyloid cascade hypothesis. Acetylcholinesterase (AChE) inhibitors are approved for the treatment of mild-to-moderate AD and should be considered as a standard of care for patients with AD. Four ChE inhibitors available in drug market are tacrine, donepezil, rivastigmine, and galanthamine.
Design & Synthesis
Current studies have indicated that butyrylcholinesterase (BuChE) activity increases continuously during the disease progression. Yet, peripheral anionic site (PAS) of AChE has shown to influence catalysis through a combination of ligands entering and induce the Aβ formation. A consequence of such findings suggest that compound inhibiting both AChE and BuChE and interacting at PAS of the enzymes might represent a new and attractive alternative in AD therapy (Figure. 1). In the past decade, coumarin derivatives have been identified as potent AChE inhibitors. Chemically, coumarin itself has been proven as a safe chemical for human.
Results & Discussion
Hypothetically, a series of coumarin derivatives was synthesized by linking of coumarin moiety and piperidine with various spacer lengths (a 2-12 methylene unit, Scheme 1). The compounds were tested for their inhibitory activities at human AChE and BuChE. Interestingly, most of the compounds exhibit inhibitory activities in a micromolar range. Nevertheless, compounds with spacer length of seven to nine methylene units were chosen rationally as prototypes. The piperidine ring of the selected compounds was substituted with different amines, i.e., pyrrolidine, morpholine, etc (Table 1).
Enlightened result led to a discovery of highly potent inhibitor for both AChE and BuChE. Among all the synthesized compounds, the pyrrolidine analogs display the highest inhibitory activity for AChE and BuChE. These compounds are as active as galanthamine and neostigmine for AChE but more active for BuChE, thus they are less selective for a certain cholinesterase. Further study, we investigated the role of 7-hydroxycoumarin core structure by comparing the inhibitory activities of the 7-hydroxycoumarin with various substituted coumarins. Interestingly, we found that ethyl carboxylate derivative of 7-hydroxycoumarin and 4-methylpiperazine-1-carbonyl are more potent than 7-hydroxycoumarin (Figure 2A).
Conclusion
In this study, we discover novel coumarin derivatives exhibiting inhibitory activity for both AChE and BuChE. The compounds display the inhibitor activities as potent as the clinically used galanthamine for hAChE but more potent for hBuChE. Chemically, the compounds composed of two different parts, i.e., coumarin and amine moieties, linked by long length spacer (7 and 8 methylene unit, respectively). This result implies that these compounds might not fit in pockets at MGS and CS, thus part of the molecule should interact at so-called PAS (Figure 2A, 3). These compounds indeed hit our criteria that compounds inhibiting the activity for both AChE and BuChE and binding at PAS are more useful for the treatment of AD. Recently, we found that substitution at 3-position of 7-hydroxycoumarin with ester or amide functionality, as seen for and, result in increase inhibitory activity for both hAChE and hBuChE in comparison with 7-hydroxycoumarin. This finding shed a light to us to continue our research by which the 7-hydroxycoumarin core structure is replaced with ethyl 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate or 7-hydroxy-3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)-2H-chromen-2-one.
PAS
MGS
Proposed interactions of compound in binding pockets of ChEs.