

สรุปผลการวิจัย

ในการศึกษานี้สารอนุพันธ์ใหม่คูมารินถูกออกแบบขึ้นด้วยการเชื่อมองค์ความรู้ระหว่างการเลือกใช้โครงสร้างคูมารินที่เหมาะสม และการเลือก spacer lengths ของ methylene unit ที่เหมาะสม ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสาร 2f และ 2g ที่มี spacer lengths เป็น 7 และ 8 methylene unit แสดงฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE และ BuChE ได้แรงมากในขณะที่สาร 2h ที่มี spacer lengths เป็น 9 methylene unit ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองแบบ non selective ผลการศึกษายังแสดงให้เห็นอีกว่าโครงสร้างคูมาริน และหมู่ amine ของสาร 2f และ 2g สามารถเกิดปฏิกิริยาที่ PAS และ MGS binding site ของเอนไซม์ทั้งสอง อันเป็นผลสืบเนื่องจากการมีระยะห่างระหว่างโครงสร้างคูมาริน และ basic nitrogen ประมาณ 16-17 Å ซึ่งเป็นระยะห่างพอกับระยะห่างระหว่าง amino acids ของ PAS และ MGS binding site ของเอนไซม์ AChE และ BuChE

สาร 2f-2h ถูกเลือกเป็นสารต้นแบบในการออกแบบอนุพันธ์ใหม่คูมาริน โดยผู้วิจัยได้แทนที่โครงสร้าง piperidine ด้วยหมู่ amines ต่างๆ เช่น pyrrolidine (3a-c), diethylamine (4a-c), morpholine (5a-c), N-methylpiperazine (6a-c), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (7a-c), และ 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (8a-c) ซึ่งพบว่า pyrrolidine derivative 3a มีความแรงสูงที่สุดในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE และ BuChE โดยมีค่า IC₅₀ ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองเป็น 0.3 μM และ 8.4 μM ตามลำดับ ผลของการแทนที่ด้วยหมู่ amines ต่างๆยังแสดงให้เห็นว่า binding pocket site ที่ MGS ของเอนไซม์ AChE และ BuChE น่าจะมีลักษณะเป็น shallow- broad และ deep-narrow shape ดังแสดงในรูปที่ 3-9 ดังนั้นหมู่ amines เช่น pyrrolidine และ piperidine น่าจะสามารถใช้ในการพัฒนาต่อเพื่อให้ได้สารที่มีความแรง และออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE และ BuChE แบบ non selective ได้ และถึงแม้ว่าอนุพันธ์ของ tetrahydroisoquinoline และ dimethoxy tetrahydroisoquinoline จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE และ BuChE แบบ non selective แต่กลับพบว่ามีความแรงในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองต่ำ

ในการศึกษานี้พบว่าความแรงของการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE และ BuChE ของสาร 2g (IC₅₀ = 0.7 μM สำหรับ AChE และ 6.8 μM สำหรับ BuChE) และสาร 3a (IC₅₀ = 0.3 μM สำหรับ AChE และ 8.4 μM สำหรับ BuChE) สูงกว่าความแรงในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองของยา 2 ตัวที่มีใช้ในทางคลินิก คือ neostigmine (IC₅₀ = 0.8 μM สำหรับ AChE และ 35.1 μM สำหรับ BuChE) และ galantamine (IC₅₀ = 0.4 μM สำหรับ AChE และ 18.6 μM สำหรับ BuChE) ดังแสดงในตารางที่ 3-1 ดังนั้นสาร 2g และ 3a จึงเป็นสารอนุพันธ์ใหม่ที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE และ BuChE และเกิดปฏิกิริยากับ PAS binding site

นอกจากนี้การแทนที่ที่ตำแหน่ง 3 ของ 7-hydroxycoumarin ด้วยโครงสร้าง ester หรือ amide 10 และ 11 ตามลำดับ ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองได้มากขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับสาร 7-hydroxycoumarin แสดงดังตารางที่ 7-2 ซึ่งผลการศึกษาทั้งหมดนำไปสู่แนวคิดในการพัฒนาต่อโดยการแทนที่ 7-hydroxycoumarin core structure ด้วย ethyl 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylate (10) หรือ 7-hydroxy-3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)-2H-chromen-2-one (11) ต่อไป