222288

Project Code : MRG5080107

Project Title : การสังเคราะห์และสมบัติการต้านการอักเสบของอนุพันธ์ของ NAMDA

Investigator : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.เอกรัฐ ศรีสุข ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

E-mail Address : ekaruth@buu.ac.th

Project Period : 2 ปี (ธันวาคม 2549 - พฤศจิกายน 2551)

ไนตริกออกไซด์ผลิตขึ้นจาก L-arginine โดยเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) การผลิตไนตริกออกไซด์ที่มากเกินไปของ iNOS เกี่ยวข้องในการเกิดโรคหลายชนิด การยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์ที่มากเกินไปนี้อาจเป็นหนทางในการรักษาโรค มีรายงานว่า *N*-acetyl-3-*O*-methyldopamine (NAMDA, **1**) สามารถยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์ได้ โดยปราศจากความมีพิษต่อเซลล์ ในงานวิจัยนี้ ได้ทำการสังเคราะห์และทดสอบการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของอนุพันธ์ NAMDA จำนวน 43 โครงสร้าง สมบัติการต้านปฏิกิริยาออกซิเดชันของอนุพันธ์ NAMDAทดสอบโดย DPPH radical scavenging assay ค่า IC_{50} ของ NAMDA เท่ากับ 0.2033 mM. ในขณะที่ อนุพันธ์ที่มีสายโซ่ที่ยาวที่สุดสาร *N*-[3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propyl]acetamide (**11**) แสดงการออกฤทธิ์ที่ดีมาก (IC_{50} = 0.0798 mM) และทำการศึกษาการยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์จากการกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide ของอนุพันธ์ NAMDA ในเซลล์แมคโครฝาจ RAW 264.7 และความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและการออกฤทธิ์ การทดสอบความเป็นพิษทำโดย MTT assay. จากการทดลองพบว่าอนุพันธ์ของ NAMDA ส่วนใหญ่แสดงประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ยับยั้งที่ดี สารกลุ่ม styrenyl ที่มีพันธะคู่แสดงประสิทธิภาพมากกว่า NAMDA อย่างชัดเจน (IC_{50} = 7.1-24.3 μM) โดยเฉพาะสาร 3-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]-pentane-2,4-dione (**41**) แสดงประสิทธิภาพการออกฤทธิ์มากที่สุดและพบว่าการยับยั้งนั้นบางส่วนเกิดมาจากการกระตุ้นการแสดงออกของยีน HO-1

Project Code : MRG5080107

Project Title : Synthesis and anti-inflammatory properties of NAMDA derivatives

Investigator : Asst.Prof.Dr.Ekaruth Srisook

E-mail Address : ekaruth@buu.ac.th

Project Period : 2 years (December 2006 - November 2008)

Nitric oxide (NO) is produced from L-arginine by enzyme nitric oxide synthase (NOS). The NO overproduced by iNOS is implicated in various diseases. Thus, the inhibition of NO overproduction is a potential therapeutic approach. It has been reported that *N*-acetyl-3-*O*-methyldopamine (NAMDA, **1**) inhibited the production of NO and was not cytotoxic. In this research, forty-three derivatives of NAMDA were synthesized and determined for their biological activities. The antioxidant activities of NAMDA and analogues were determined by DPPH radical scavenging assay. IC_{50} value of NAMDA (**1**) was 0.2033 mM. The longest chain derivative, *N*-[3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propyl]-acetamide (**11**) showed excellent activity (IC_{50} value 0.0798 mM). The inhibitory effects of forty-three NAMDA derivatives on lipopolysaccharide (LPS)-induced nitric oxide (NO) production in RAW 264.7 macrophage cells and their structure-activity relationships were studied. Their cytotoxicity was also determined by MTT assay. It was found that most NAMDA derivatives strongly inhibited NO production. The inhibitory activity on NO production induced by LPS-stimulated RAW 264.7 macrophage cells was determined. The inhibitory effect of NAMDA (**1**) was 4.0 %. Strikingly, its styrenyl system compounds, with double bond as the linker, are obviously more potent than that of NAMDA, inhibiting the NO production >90% (IC_{50} values ranging from 7.1 to 24.3 μM). In particular, 3-[(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methylidene]pentane-2,4-dione (**41**) showed strongest inhibitory activity, as it could exhibit NO inhibitory activity at least in part by the induction of HO-1 expression.