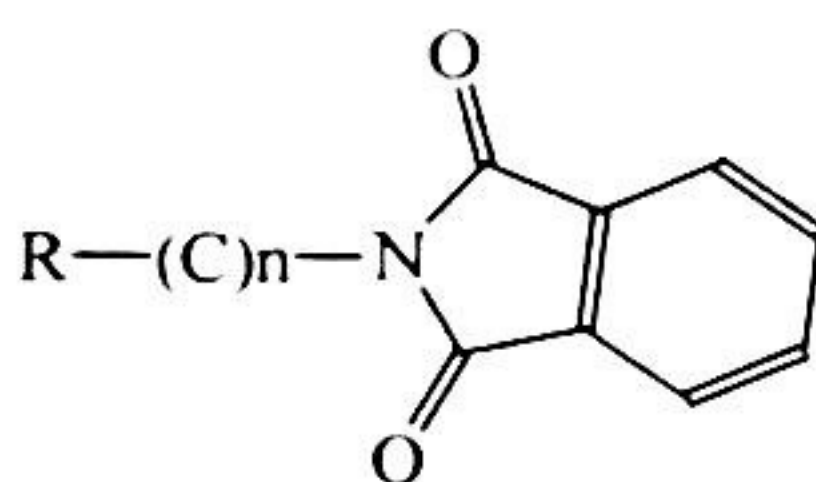


บทคัดย่อ

การวิจัยนี้ได้สังเคราะห์สารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ซึ่งอยู่ในกลุ่ม non-nucleoside กลุ่มใหม่ ได้แก่อนุพันธ์ของ phthalimide โดยสังเคราะห์จากสารประกอบ N-carboethoxyphthalimide ทำปฏิกิริยากับสารประกอบ amine และสังเคราะห์จากสารประกอบ phthalimide ทำปฏิกิริยากับ substituted benzyl halide สารที่สังเคราะห์ได้นำมาทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวในหลอดทดลองโดยวิธี radiometric assay ใช้ความเข้มข้นของสารที่ 200 $\mu\text{g/mL}$ โดยมี poly(rA).oligo(dT) เป็น template-primer, methyl-[^3H]dTTP เป็น substrate และใช้ doxorubicin (1.25 mM) เป็น positive control พบว่า 4-phthalimidomethyl-1,2-dihydroxybenzene, 2-phthalimidoethylfuran และ 2-phthalimido-5-methylpyrazine เป็นอนุพันธ์ใน 3 ลำดับแรกที่ออกฤทธิ์ยับยั้งได้ดีที่สุด โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 60.90, 98.10 และ 120.75 $\mu\text{g/mL}$ ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่ายา delavirdine (ค่า IC_{50} เท่ากับ 502.22 $\mu\text{g/mL}$ โดยมี poly(rA).oligo(dT) เป็น template-primer และ [^3H]dTTP เป็น substrate) โครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์ phthalimide จำนวน 21 อนุพันธ์และฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ของอนุพันธ์ดังกล่าวนำมาใช้ในการศึกษา 3D QSAR ด้วยวิธี comparative molecular field analysis (CoMFA) และ comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างสนามโมเลกุลกับการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ของสาร ในกรณี CoMFA model ที่ดีที่สุดมีค่า cross-validated r^2 (q^2) เท่ากับ 0.688 ค่า non-cross-validated r^2 เท่ากับ 0.996 โดยใช้ค่าพลังงาน highest occupied molecular orbital (HOMO) ในการศึกษานอกเหนือจากค่า CoMFA fields ในกรณีของ CoMSIA model ที่ดีที่สุดมีค่า q^2 เท่ากับ 0.629 ค่า non-cross-validated r^2 เท่ากับ 0.994 โดยใช้ค่า steric, electrostatic, hydrophobic และ H-bond acceptor fields ในการศึกษา อนุพันธ์ phthalimide จำนวน 12 อนุพันธ์ ใช้เป็น test set เพื่อศึกษาความสามารถในการใช้ทำนายฤทธิ์ของสาร พบว่าค่าที่ได้จากการคำนวณและจากการทดลองมีความสัมพันธ์กัน ผลของ 3D contour map ที่ได้จากการศึกษา CoMFA และ CoMSIA จะแสดงถึงโครงสร้างของสารที่ควรสังเคราะห์ที่นำจะออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ได้ดียิ่งขึ้น

โครงการวิจัยนี้ยังได้ใช้เทคนิคทาง docking simulation นำมาศึกษาปฏิกิริยาการจับกันระหว่างอนุพันธ์ phthalimide กับเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ผลที่ได้จากการศึกษาจะให้ข้อมูลทางด้านโครงสร้างของสารที่ทำให้จับกับเอนไซม์ได้ดีขึ้นซึ่งนำไปสู่การออกฤทธิ์ที่ดีขึ้น

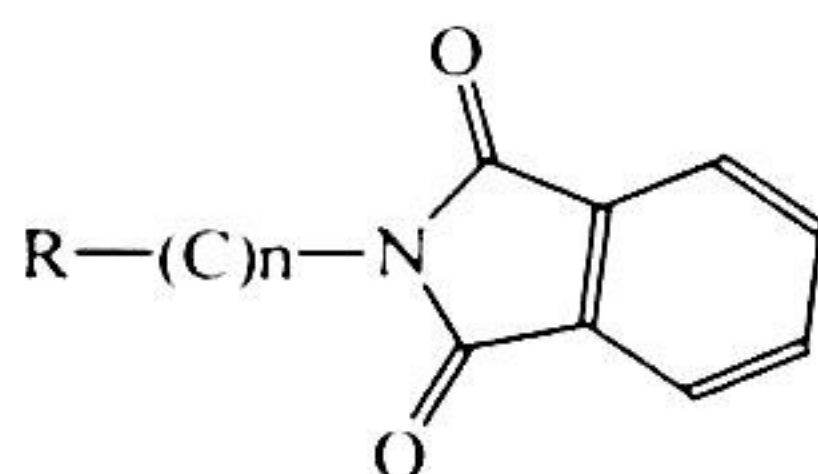


R = substituted aromatics or alicyclic rings
n = 0,1,2,3

Abstract

New type of non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors in phthalimide series has been synthesized from either the reaction of N-carboethoxyphthalimide with amines or phthalimide with appropriate alkyl halides. The *in vitro* inhibitory activity of the synthesized compounds was performed by radiometric assay at concentration 200 $\mu\text{g/ml}$ using poly(rA).oligo(dT) as template-primer, methyl- $[^3\text{H}]$ dTTP as substrate and doxorubicin (1.25 mM) as positive control. The three most potent compounds, 4-phthalimidomethyl-1,2-dihydroxybenzene, 2-phthalimidoethylfuran and 2-phthalimido-5-methylpyrazine exhibited IC_{50} of 60.90, 98.10 and 120.75 $\mu\text{g/mL}$, respectively, which were lower than IC_{50} of delavirdine (502.22 $\mu\text{g/mL}$, using poly(rA).oligo(dT) as template-primer and $[^3\text{H}]$ dTTP as substrate). The structures and activity of 21 derivatives were subjected to 3D QSAR study, using comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) to correlate the molecular fields with their enzyme inhibitory activity. The best predictive CoMFA model gave cross-validated r^2 (q^2) = 0.688, non-cross-validated r^2 = 0.996, included the highest occupied molecular orbital (HOMO) energies in addition to CoMFA fields, and the best predictive CoMSIA model has q^2 = 0.629, non-cross-validated r^2 = 0.994, included steric, electrostatic, hydrophobic and hydrogen bond acceptor fields. A test set of 12 compounds was used to determine the predictive value of the models. The calculated (predicted) and experimental inhibitory activities were well correlated. The analysis of the 3D contour maps from both CoMFA and CoMSIA models offer important structural insight into designing novel and more active compounds prior to their synthesis.

The docking simulation technique was also performed with phthalimide series in order to investigate the inhibitor/enzyme binding interactions. The results suggested structural features required for tighter binding and better inhibitory activity.



R = substituted aromatics or alicyclic rings
n = 0,1,2,3