

การสังเคราะห์อนุพันธ์ไดไพริโด ไดอะซีพิโนน เพื่อเพิ่มกัมมันตภาพในการยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี-1

หัวหน้าโครงการ : รศ. ดร.สุพรรณา เตชะสกุล (DBG4780013)

บทคัดย่อ

จากข้อมูลการออกแบบโครงสร้างของสารยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 RT ที่ไม่มีการกลายพันธุ์ (wild type) และที่มีการกลายพันธุ์ (Y181C และ K103C mutant) โดยการปรับปรุงโครงสร้างของเนวिरาพิน พบว่า กลุ่มสารไดไพริโด ไดอะซีพิโนน ที่มีแอโรเจนเกาะตำแหน่งที่ 2 และมีหมู่แทนที่เกาะที่ตำแหน่งที่ 8 จะออกฤทธิ์ยับยั้งทั้งชนิดที่ไม่มีการกลายพันธุ์ และที่มีการกลายพันธุ์ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในรายงานการวิจัยนี้ จะกล่าวถึงการสังเคราะห์สารยับยั้งเอนไซม์ที่ได้จากการคัดสรรจำนวน 9 สาร (T1-T9) การศึกษาการออกฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวีในหลอดทดลอง พบว่าสาร T1 และ T2 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวีเข้าเซลล์เป้าหมาย (virustatic) ที่ระดับ 2.5 μM และ 23.5 μM ตามลำดับ แต่ไม่มีผลในการฆ่าเชื้อในหลอดทดลอง สารสังเคราะห์ T1, T2, T4, T6 และ T7 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวี ชนิด wild type ได้ดีกว่าทั้ง 68nv และ เนวिरาพิน ในขณะที่สารสังเคราะห์ T4 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวี ชนิดที่มีการกลายพันธุ์ (K103N) ได้ดีกว่าทั้ง 68nv และ เนวिरาพิน สารสังเคราะห์ T1-T6 และ T9 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวี ชนิดที่มีการกลายพันธุ์ (Y181C) ได้ดีกว่า เนวिरาพิน แต่มีประสิทธิภาพต่ำกว่า 68nv

โดยสรุป สารสังเคราะห์ T4 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวีได้ดี ทั้งชนิด ที่ไม่มีการกลายพันธุ์ (wild type) และที่มีการกลายพันธุ์ (Y181C และ K103C mutant)

คำหลัก: ไดไพริโด ไดอะซีพิโนน, เนวिरาพิน, สารยับยั้งเอนไซม์การถ่ายแบบ เอช ไอ วี-1

Project Code : DBG4780013

Project Title : A New Method for the Synthesis of Protoberberine Alkaloids

Investigator : Supanna Techasakul, Associate Professor

Kasetsart University and Chulabhorn Research Institute

E-mail Address : fscispt@ku.ac.th, supanna@cri.or.th

Project Period : 36 Months

ABSTRACT

On the basis of molecular modeling analysis against both wild type and mutant (K103C and Y181C) HIV-1 RT to modify the nevirapine structure, the unsubstituted lactam nitrogen compounds containing 2-chloro-8-arylthiomethyl are found to be the effective inhibitors. In this report, the syntheses of nine dipyrindiazepinone derivatives (T1-T9) will be presented. All compounds were evaluated for their antiviral activity against both wild type and mutant type (K103C and Y181C) HIV-1 RT. Compound T1 and T2 exhibited virustatic activity at concentration 2.5 μM and 23.5 μM , respectively, comparable to some clinically used therapeutic agent but did not show virucidal activity. Compounds T1, T2, T4, T6 and T7 showed higher activity against wild type HIV-1 RT than 68nv and nevirapine, while compound T4 showed higher activity against mutant type (K103N) HIV-1 RT than both 68nv and nevirapine. Compounds T1-T6 and T9 showed higher activity against mutant type (Y181C) HIV-1 RT than nevirapine but showed lower activity compare to 68nv.

In conclusion, compound T4 had the highest anti-HIV-1 activity both wild type and mutant type (K103N and Y181C).

Key word: Dipyrindiazepinone, Nevirapine, HIV-1 reverse transcriptase inhibitor