

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) โดยการปรับปรุงโครงสร้างของเนวิราพิน พบว่า กลุ่มสารไดไพริโด ไดอะซีพิโนน ที่มีแอโรเจนเกาะตำแหน่งที่ 2 และมีหมู่แทนที่เกาะที่ตำแหน่งที่ 8 จะออกฤทธิ์ยับยั้งทั้งชนิดที่ไม่มีการกลายพันธุ์ และที่มีการกลายพันธุ์ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในรายงานการวิจัยนี้ จะกล่าวถึงการสังเคราะห์สารยับยั้งเอนไซม์ที่ได้จากการคัดสรรจำนวน 9 สาร (T1-T9) การศึกษาการออกฤทธิ์ต้านเชื้อเอชไอวีในหลอดทดลอง พบว่าสาร T1 และ T2 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวีเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย (virustatic) ที่ระดับ $2.5 \mu\text{M}$ และ $23.5 \mu\text{M}$ ตามลำดับ แต่ไม่มีผลในการฆ่าเชื้อในหลอดทดลอง สารสังเคราะห์ T1, T2, T4, T6 และ T7 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวี ชนิด wild type ได้ดีกว่าทั้ง 68nv และ เนวิราพิน ในขณะที่สารสังเคราะห์ T4 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวี ชนิดที่มีการกลายพันธุ์ (K103N) ได้ดีกว่าทั้ง 68nv และ เนวิราพิน สารสังเคราะห์ T1-T6 และ T9 มีประสิทธิผลในการยับยั้งเชื้อเอชไอวี ชนิดที่มีการกลายพันธุ์ (Y181C) ได้ดีกว่า เนวิราพิน แต่มีประสิทธิผลต่ำกว่า 68nv

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

คำหลัก: ไดไพริโด ไดอะซีพิโนน, เนวิราพิน, 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 dipyrindodiazepinone 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: Dipyrindodiazepinone, Nevirapine, HIV-1 reverse transcriptase inhibitor