

**SYNTHESIS AND EVALUATION OF NEW POTENT HIV-1
PROTEASE INHIBITORS**

NARUMOL PHOSRITHONG

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN
PHARMACY(PHARMACEUTICAL CHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2005

ISBN 974-04-6357-6

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การสังเคราะห์และประเมินประสิทธิผลของสารใหม่ที่มีฤทธิ์สูงในการยับยั้งเอนไซม์เอชไอวี-1 โปรตีเอส.
(SYNTHESIS AND EVALUATION OF NEW POTENT HIV-1 PROTEASE INHIBITORS)

นฤมล โพธิ์ศรีทอง 4537370 PYPE / M

ภ.ม. (เภสัชเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : จิรภรณ์ อังวิทยาธร, Ph.D., จันทร์เพ็ญ วิวัฒน์, Ph.D.

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้ได้ทำการออกแบบสารซึ่งเป็นอนุพันธ์โครโมนตัวใหม่จำนวน 10 อนุพันธ์ตามผลของการศึกษาหาความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ของยาแบบ 3 มิติ ด้วยวิธี comparative molecular field analysis (CoMFA) และวิธี comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) และทำการสังเคราะห์ด้วยวิธี one-pot cyclization โดยใช้ DBU เป็นเบส จากนั้นทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์เอชไอวี-1 โปรตีเอสของอนุพันธ์โครโมนที่สังเคราะห์ได้ด้วยวิธี HPLC โดยใช้เอนไซม์ recombinant HIV-1 protease ซึ่ง expressed ในเชื้อ *E. coli* และใช้ anthranilyl His-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-(*p*-NO₂-Phe)-Glu-Ala-Nle-Ser-NH₂ เป็น substrate โดยใช้ความเข้มข้นของสาร 12.5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร พบว่าสารทั้ง 10 อนุพันธ์สามารถยับยั้งเอนไซม์ได้ในระหว่าง 35-88 % inhibition โดยสารที่สามารถยับยั้งเอนไซม์เอชไอวี-1 โปรตีเอสได้สูงที่สุด 3 อนุพันธ์ได้แก่ 7-hydroxy-2-(4'-*tert*-butylphenyl)-3-(4''-*tert*-butylbenzoyl) chromone **1**, 6-hydroxy-2-(3'-methoxyphenyl) chromone **7**, and 6-hydroxy-2-(3'-trifluoromethylphenyl) chromone **10** สารทั้ง 3 มีค่า IC₅₀ เท่ากับ 6.89 ไมโครโมลาร์, 23.35 ไมโครโมลาร์, และ 26.92 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ.

การวิจัยครั้งนี้ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาหาความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ของยาแบบ 3 มิติ ด้วยวิธี comparative molecular field analysis (CoMFA) และวิธี comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) กล่าวคือ อนุพันธ์ของโครโมน ที่ประกอบด้วยหมู่ phenyl และ benzoyl ที่ตำแหน่งที่ 2 และ 3 ของ benzopyran nucleus ตามลำดับ จะให้ผลการยับยั้งเอนไซม์เอชไอวี-1 โปรตีเอสที่สูง นอกจากนี้หมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง *meta* และ *para* ของ phenyl และ benzoyl ring ควรเป็นหมู่แทนที่ที่มีขนาดใหญ่ สำหรับ ring A ของ benzopyran nucleus ควรมีหมู่ที่มีคุณสมบัติเป็น hydrogen bond donor.

SYNTHESIS AND EVALUATION OF NEW POTENT HIV-1 PROTEASE INHIBITORS

NARUMOL PHOSRITHONG 4537370 PYPE/M

M.Sc. in Pharm (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY)

THESIS ADVISORS: JIRAPORN UNGWITAYATORN, Ph.D. CHANPEN WIWAT, Ph.D.

ABSTRACT

A new series of chromone derivatives has been designed based on the previous 3D QSAR, CoMFA and CoMSIA studies. Ten derivatives of this series have been synthesized by one-pot cyclization reaction using DBU as a base. All compounds at concentration 12.5 $\mu\text{g/mL}$ were evaluated for their *in vitro* enzyme inhibitory activity by HPLC assay using recombinant HIV-1 protease enzyme expressed in *E.coli* and anthranilyl His-Lys-Ala-Arg-Val-Leu-(*p*-NO₂-Phe)-Glu-Ala-Nle-Ser-NH₂ as substrate. The results showed that the inhibitory activity of the synthesized compounds were in the range of 35-88 % inhibition. The three most potent compounds, 7-hydroxy-2-(4'-*tert*-butylphenyl)-3-(4''*tert*-butylbenzoyl) chromone **1**, 6-hydroxy-2-(3'-methoxyphenyl)chromone **7**, and 6-hydroxy-2-(3'-trifluoromethylphenyl) chromone **10**, possessed IC₅₀ values of 6.89 μM , 23.35 μM , and 26.92 μM , respectively.

The results from this study correspond to the previous 3D QSAR, comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) studies that compounds in this chromone series with substituted phenyl and substituted benzoyl groups at position 2 and 3 of the benzopyran nucleus, respectively showed high potency. Moreover, both *meta* and *para* position of the phenyl and benzoyl rings should contain bulky substituents. The hydrogen bond donor substituent(s) should be presented in ring A of the benzopyran nucleus

KEY WORDS: HIV-1 PROTEASE / CHROMONE DERIVATIVES

99 P. ISBN 974-04-6357-6