

**SYNTHESIS, ANTI HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE AND  
CYTOTOXIC ACTIVITY OF PHTHALIMIDE DERIVATIVES**

**SURATSAWADEE PIYAVIRIYAKUL**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT  
OF THE REQUIREMENTS FOR  
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
(PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)  
FACULTY OF GRADUATE STUDIES  
MAHIDOL UNIVERSITY  
2007  
COPY RIGTH MAHIDOL UNIVERSITY**

การสังเคราะห์ การทดสอบฤทธิ์ต้านเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase และความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของอนุพันธ์ phthalimide (SYNTHESIS, ANTI HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF PHTHALIMIDE DERIVATIVES)

สุรัสวดี ปิยะวิริยะกุล 4636365 PYPP/M

วท.ม. (เภสัชเคมีและพฤกษเคมี)

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

### บทคัดย่อ

วิทยานิพนธ์นี้ได้ทำการออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของสาร phthalimide โดยอาศัยข้อมูลจากผลของการศึกษาหาความสัมพันธ์เชิงปริมาณระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ของยาแบบ 3 มิติ ด้วยวิธี comparative molecular field analysis (CoMFA) และวิธี comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) และทำการสังเคราะห์ โดยใช้ phthalimide ทำปฏิกิริยากับสาร substituted benzyl halide โดยมี KOH เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ได้สารอนุพันธ์ใหม่ 6 ตัว จากนั้นทดสอบฤทธิ์ในการต้านเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase โดยวิธี radiometric assay ที่ความเข้มข้น 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  โดยใช้ poly(rA).oligo(dT) เป็น template-primer และใช้ methyl- $^3\text{H}$ dTTP เป็น substrate และ doxorubicin เป็น positive control ที่ความเข้มข้น 1.25 mM พบว่าสารที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อยู่ในช่วง 7.9-22.9 % มีรายงานว่าเชื้อ HIV-1 มีความสัมพันธ์กับอัตราเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็ง จึงนำอนุพันธ์ phthalimide ทั้งหมดมาทำการทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง 3 ชนิด คือ มะเร็งช่องปาก (KB), มะเร็งปากมดลูก (HeLa) และเซลล์ปกติ (vero) โดยวิธี MTT colorimetric method พบว่ามี อนุพันธ์ 36 แสดงความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งและไม่เป็นพิษต่อเซลล์ปกติ

87 หน้า

**SYNTHESIS, ANTI HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE AND CYTOTOXIC ACTIVITY OF PHTHALIMIDE DERIVATIVES****SURATSAWADEE PIYAVIRIYAKUL 4636365 PYPP/M****M.Sc. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)****THESIS ADVISORS: JIRAPORN UNGWITAYATORN, Ph.D. CHANPEN WIWAT, Ph.D.****ABSTRACT**

The novel phthalimide derivatives were designed and synthesized by modifying of the phthalimide structures based on the three-dimensional quantitative structure-activity relationship (3D QSAR), comparative molecular field analysis (CoMFA) and comparative molecular similarity indices analysis (CoMSIA) studies. These derivatives were synthesized using phthalimide and substituted benzyl halide in the presence potassium hydroxide. Six newly synthesized compounds were evaluated for HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity by radioactivity assay at concentration 200 µg/mL using poly(rA).oligo(dT) as template-primer, methyl-<sup>3</sup>H]dTTP as substrate and doxorubicin (1.25 mM) as positive control. The synthesized compounds showed low inhibitory activity in the range of 7.9-22.9 % inhibition. Since infection with HIV-1 is associated with an increase risk of developing certain types of cancer, the previously and newly synthesized phthalimide derivatives have been subjected to cytotoxic activity testing using MTT colorimetric method against the cancer cell lines KB and HeLa and normal vero cell line. 1-Phthalimidomethyl-4-*tert*-butylbenzene, compound **36** demonstrated promising cytotoxic activity that was less toxic to normal cells.

**KEY WORDS: HIV-1 REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORACTIVITY/  
CYTOTOXIC ACTIVITY/ PHTHALIMIDE DERIVATIVES.**