DESIGN AND SYNTHESIS OF CHROMONE DERIVATIVES AS TOPOISOMERASE I INHIBITORS

CHIRATTIKAN MAICHEEN

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
2011

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

Copyright by Mahidol University

DESIGN AND SYNTHESIS OF CHROMONE DERIVATIVES AS TOPOISOMERASE I INHIBITORS

CHIRATTIKAN MAICHEEN 5136807 PYPE/ M

M.SC. in Pharm. (MASTER OF SCIENCE IN PHARMACY (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY))

THESIS ADVISORY COMMITTEE: JIRAPORN UNGWITAYATORN, Ph.D., JIRAPHUN JITTIKOON, Ph.D.

ABSTRACT

The new chromone derivatives were designed and synthesized as potential topoisomerase I (TOP I) inhibitors. The structures were designed based on the docking simulation study using the AutoDock program. Compound **11c** was the best docked ligand for DNA TOP I with a binding energy of -11.39 kcal/mole. The 2-substituted phenyl and 3-substituted benzoyl chromones were used as starting structures. The steric substituent was added at the 7-OH of the chromone nucleus. Sixteen designed compounds were synthesized using one-pot cyclization with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ene (DBU) as the catalyst. The steric group was added by esterification or etherification reactions at 7-OH. The synthesized compounds were tested for their inhibitory activity against TOP I by gel electrophoresis using a eukaryotic TOP I drug screening kit. The synthesized chromone compounds showed 33.41-66.03 % inhibition. Structure-activity relationships revealed that R_1 and R_2 preferred no substituent at benzoyl or phenyl rings respectively, but electron withdrawing substituent such as NO_2 was allowed at *para*- position while substituent at R_3 could be varied. The IC_{50} values were determined from the calibration curve plotted between inhibition percentage and log concentration (logC). The most potent inhibitor, compound **11b** (IC_{50} = 1.46 μM) showed greater inhibitory activity than the known TOP I inhibitors, camptothecin, fisetin and morin.

KEY WORDS: TOPOISOMERASE I INHIBITORS / CHROMONE DERIVATIVES DOCKING / AUTODOCK / SYNTHESIS /

124 pages

Copyright by Mahidol University

การออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของโครโมนเพื่อใช้ในการยับยั้งเอนไซม์โทโพไอโซเมอเรส I
DESIGN AND SYNTHESIS OF CHROMONE DERIVATIVES AS TOPOISOMERASE I INHIBITORS

จิรัฐติกาล ไม้จีน 5136807 PYPE/ M

ภ.ม. (เภสัชเคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: จิรภรณ์ อังวิทยาธร, Ph.D., จิระพรรณ จิตติคุณ, Ph.D.

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้ได้ทำการออกแบบและสังเคราะห์อนุพันธ์ของโครโมนชนิดใหม่เพื่อใช้ยับยั้งเอนไซม์โทโพไอโซเมอเรส 1 การออกแบบโครงสร้างของสารทำโดยการศึกษา docking simulation โดยใช้โปรแกรม AutoDock พบว่าสารที่สามารถจับกับเอนไซม์ได้ดีที่สุดคือ สาร **11c** มีค่า binding energy เท่ากับ -11.39 kcal/mole ทำการสังเคราะห์โดยใช้โครงสร้าง 2-substituted phenyl and 3-substituted benzoyl chromones เป็นโครงสร้างตั้งต้นและเติมหมู่แทนที่ที่มี steric ที่ตำแหน่ง 7-OH ของโครโมน สังเคราะห์สารทั้งสิ้น 18 อนุพันธ์ด้วยวิธี one-pot cyclization โดยใช้ DBU เป็นเบส จากนั้นจึงทำการเติมหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 7-OH ด้วยปฏิกิริยา esterification หรือ etherification ทำการทดสอบหาความสามารถในยับยั้งเอนไซม์โทโพไอโซเมอเรส 1 ด้วยวิธีเจลอิเลคโตรโฟเรซิสโดยใช้ชุดทดสอบ eukaryotic TOP I drug screening kit พบว่าสารสังเคราะห์ทั้งหมดยับยั้งเอนไซม์อยู่ในช่วงร้อยละ 33.41-66.03 ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของสารกับการออกฤทธิ์พบว่า R_1 และ R_2 ไม่ควรมีหมู่แทนที่ที่ benzoyl ring และ phenyl ring ตามลำดับ ยกเว้นหมู่แทนที่ที่มีคุณสมบัติดึงอิเล็คตรอน เช่น NO_2 แต่ต้องอยู่ที่ตำแหน่ง para เท่านั้น สำหรับในกรณีของตำแหน่ง R_3 อาจเป็นหมู่แทนที่ชนิดต่างๆได้ การหาค่า IC_{50} ทำได้โดยสร้างกราฟระหว่างร้อยละของการยับยั้งกับค่า log ของความเข้มข้นของสาร พบว่าสาร **11b** ยับยั้งเอนไซม์ได้ดีที่สุด (IC_{50} = 1.46 ไมโครโมลาร์) และดีกว่าสารที่มีการศึกษามาแล้วว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์โทโพไอโซเมอเรส 1 ได้แก่ camptothecin, fisetin และ morin

124 หน้า

Copyright by Mahidol University