

**LEAD COMPOUND FROM TRYPTAMINE DERIVATIVES AS
β-SECRETASE (BACE1) INHIBITOR FOR TREATMENT OF
ALZHEIMER'S DISEASE**



PIYAPAN SUWATTANANURUK

**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**

2016

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

LEAD COMPOUND FROM TRYPTAMINE DERIVATIVES AS β -SECRETASE (BACE1) INHIBITOR FOR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

PIYAPAN SUWATTANANURUK 5636681 PYPP/M

M.Sc. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: OPA VAJRAGUPTA, Ph.D., JUTARAT PIMTHON, Ph.D.,

ABSTRACT

β -Secretase (BACE1) inhibitors with additional mode of action for multifunctionality were developed in this research study. The novel compounds were designed *in silico* by using a core structure of the previously reported BACE1 inhibitor **12c** as a starting motif. Expansion of tryptamine core to access S3 binding pocket was employed to increase binding affinity. Five amino acids and guanidine were selected as middle linkers to connect tryptamine core and the extended aromatic moieties. The distance between the indole of tryptamine core and the appended aromatic moiety was kept at the optimal length for binding to β -amyloid and inhibiting aggregation. Eight compounds containing serine and guanidine as middle linkers were selected from 28 designed compounds. The selection was based on docking results against BACE1, the main target. The binding modes of selected compounds provided extra H-bond interactions with key residues of BACE1 binding site (Asp32 or Asp228) and directed the added aromatic moiety to S3 pocket. Eight compounds were synthesized and evaluated for BACE1 inhibitory activity, anti-amyloid aggregation and free radical scavenging activity. Two compounds (**TSR2** and **TGN2**) were found to exhibit dual action as BACE1 inhibitor (IC_{50} 24.18 and 22.35 μ M) and anti-A β aggregation (37.06 and 36.12 μ M).

KEY WORDS: ALZHEIMER'S DISEASE/ BACE1 INHIBITOR/ ANTI-AMYLOID AGGREGATION/ ANTIOXIDANT

158 pages

สารต้นแบบที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีเครติสจากอนุพันธ์ทริปทามีนสำหรับใช้เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์

LEAD COMPOUND FROM TRYPTAMINE DERIVATIVES AS β -SECRETASE (BACE1) INHIBITOR FOR TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE

ปิยพันธุ์ สุวัฒนารักษ์ 5636681 PYPP/M

วท.ม. (เภสัชเคมีและพฤกษเคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: โอภา วัชรคุปต์, Ph.D., จุฑารัตน์ พิมพัตต์, Ph.D.

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการพัฒนาสารยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีเครติสใหม่เพื่อให้ออกฤทธิ์ได้หลายเป้าหมาย การออกแบบสารใหม่ด้วยวิธีอินซิลิโคโดยใช้ทริปทามีนซึ่งเป็นโครงสร้างแกนของสารยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีเครติส 12c ที่ได้รายงานมาก่อนหน้านี้มาเป็นตัวเริ่มต้น นำแกนทริปทามีนมาขยายความยาวของโครงสร้างเพื่อให้ยื่นเข้าไปในโพรงจับเอส-3 เพื่อเพิ่มการจับกันระหว่างสารกับเอนไซม์ให้แน่นยิ่งขึ้นในการเชื่อมต่อระหว่างแกนทริปทามีนและวงอะโรมาติกที่ใช้เพิ่มขนาดนั้นเลือกใช้กรดอะมิโน 6 ชนิดและกำนิติน ทั้งนี้จะจำกัดระยะห่างระหว่างวงอินโดลของแกนทริปทามีนและวงอะโรมาติกที่ใช้เพิ่มขนาดให้อยู่ในระยะที่เหมาะสมในการจับและยับยั้งการเกาะกลุ่มของโปรตีนอะไมลอยด์ เมื่อทำค็อกกิ้งสารที่ออกแบบ 28 สารกับแม่แบบเอนไซม์เบต้าซีเครติสที่เป็นเป้าหมายหลักเพื่อคัดกรองสาร จากผลค็อกกิ้งได้คัดเลือกสารไว้จำนวน 8 สารที่มีกรดอะมิโนเซอร์รินและกำนิตินเป็นตัวเชื่อมต่อ การวางตัวของสารในการจับกับเอนไซม์พบว่าเกิดอันตรกิริยาที่เป็นพันธะไฮโดรเจนกับเอนไซม์เบต้าซีเครติสเพิ่มขึ้น โดยเกิดพันธะกับกรดอะมิโนที่สำคัญของเอนไซม์คือ แอสปาเทสตำแหน่ง 32 และ 228 และวงอะโรมาติกที่ต่อเพื่อเพิ่มขนาดสามารถยื่นเข้าไปในโพรงจับเอส-3 นำสารทั้ง 8 มาสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีเครติส ฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของโปรตีนอะไมลอยด์ และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ว่าสาร 2 สาร คือ TSR2 และ สาร TGN2 ออกฤทธิ์ได้สองเป้าหมาย สามารถยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีเครติส และโปรตีนอะไมลอยด์เกาะกลุ่ม โดยสาร TSR2 มีค่า IC_{50} ในการยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีเครติสที่ 24.18 ไมโครโมลาร์ และค่า IC_{50} ในการยับยั้งโปรตีนอะไมลอยด์เกาะกลุ่มที่ 37.06 ไมโครโมลาร์ ในขณะที่ TGN2 มีค่า IC_{50} ในการยับยั้งเอนไซม์เบต้าซีเครติสที่ IC_{50} 22.35 ไมโครโมลาร์ และค่า IC_{50} ในการยับยั้งโปรตีนอะไมลอยด์เกาะกลุ่มที่ 36.12 ไมโครโมลาร์