

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: PDF57/2540

ชื่อโครงการ: การสังเคราะห์คอมบิเนทอเรียลไลบรารีของสารยับยั้งเอ็นไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเตส

ผู้ร่วมวิจัย: นายธีรยุทธ วิไลวัลย์ นางสาวเนตรนภา เจริญเศรษฐกุล นางสาวหนึ่งฤทัย แสแสงสีรุ่ง(ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) นายยอดหทัย เทพชรานนท์ (ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล) นายวรชาติ สิริวรรณภรณ์ (ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล) นายยงยุทธ ยุทธวงศ์ นางสาวบงกช ธารชมพู นางสาวชะวະณี ศิริชัยวัฒน์ นางสาวสุมาลี กำจรวงศ์ไพศาล (ศูนย์พันธุวิศวกรรมและเทคโนโลยีชีวภาพแห่งชาติ) Mr. Gordon Lowe Miss Rachel Quarrell (Dyson Perrins Laboratory, Oxford, UK)

หมายเลข e-mail: vtirayut@chula.ac.th

ระยะเวลาที่ทำวิจัย: 3 ปี (1 สิงหาคม 2540 - 31 กรกฎาคม 2543)

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารยับยั้งเอ็นไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเตสซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ 2,4-ไดอะมิโนไพริมิดีน และ 4,6-ไดอะมิโน-1,2-ไดไฮโดรไตรอะซีน โดยวิธีการสังเคราะห์แบบคอมบิเนทอเรียล

วิธีการที่ได้ข้อมูลและขอบเขตการวิจัย: เคมีอินทรีย์สังเคราะห์และการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคโครมาโตกราฟีและสเปกโตรสโคปี และการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารที่สังเคราะห์ได้โดยใช้เอ็นไซม์ โดยขอบเขตของการวิจัยคือการสังเคราะห์คอมบิเนทอเรียลไลบรารีของ 2,4-ไดอะมิโนไพริมิดีน ซึ่งมีหมู่แทนที่ต่างๆ ที่ตำแหน่ง C⁵ และ C⁶ และ 4,6-ไดอะมิโน-1,2-ไดไฮโดรไตรอะซีน ซึ่งมีหมู่แทนที่ต่างๆ ที่ตำแหน่ง N¹ และ C² ในวัฏภาคสารละลาย และวัฏภาคของแข็ง

ผลที่ได้จากการวิจัย: ได้วิธีการสังเคราะห์สารยับยั้งเอ็นไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเตสในกลุ่ม 4,6-ไดอะมิโน-1,2-ไดไฮโดร-1,3,5-ไตรอะซีน ที่มีประสิทธิภาพสูง และได้นำวิธีนี้ไปสังเคราะห์คอมบิเนทอเรียลไลบรารี ซึ่งเมื่อนำไปศึกษากับเอ็นไซม์พบสารยับยั้งเอ็นไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเตสที่ดีกว่าไซโคลกัวนิลหลายชนิด

สรุปสาระสำคัญของผลที่ได้จากการวิจัย: เทคนิคการสังเคราะห์และตรวจสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารยับยั้งเอ็นไซม์ไดไฮโดรโฟเลตรีดักเตสที่พัฒนาขึ้นโดยอาศัยเคมีคอมบิเนทอเรียลนำไปสู่โครงสร้างของสารยับยั้งเอ็นไซม์ชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้น

ข้อเสนอแนะสำหรับงานวิจัยในอนาคต: ออกแบบสารยับยั้งตัวใหม่ๆ โดยอาศัยความรู้ที่ได้จากงานวิจัยนี้ เพื่อนำสารดังกล่าวไปศึกษาทางพิษวิทยาเพื่อพัฒนาเป็นยาต่อไป

คำสำคัญ: *Plasmodium falciparum*, malaria, dihydrofolate reductase, DHFR, inhibitor, combinatorial

Abstract

Project Code : PDF57/2540

Project Title : Synthesis of combinatorial libraries of dihydrofolate reductase inhibitors

Investigators : Mr. Tirayut Vilaivan, Miss Netnapha Chareonsethakul, Miss Nungruthai Saesaengseerung (Department of Chemistry, Chulalongkorn University) Mr. Yodhathai Thebtaranonth (Department of Chemistry, Mahidol University) Mr. Yongyuth Yuthavong, Miss Bongkoch Tamchompoo, Miss Chawanee Sirichaiwat, Miss Sumalee Kamchonwongpaisan (National Center for Genetic Engineering and Biotechnology) Mr. Worachart Sirawaraporn (Department of Biochemistry, Mahidol University) Mr Gordon Lowe, Miss Rachel Quarrell (Dyson Perrins Laboratory, Oxford, UK)

E-mail Address : vtirayut@chula.ac.th

Project Period : 3 years (August 1st, 1997 - July 31st, 2000)

Objectives : To develop a synthetic method for dihydrofolate reductase inhibitors belonging to the group 2,4-diaminopyrimidine and 4,6-diamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazine using combinatorial techniques

Methodology : Chemical synthesis and chromatographic and spectroscopic analysis, together with biological assay with dihydrofolate reductase enzyme. The scope of this research is to synthesize combinatorial libraries of 2,4-diaminopyrimidine carrying substituents at C⁵ and C⁶ positions and 4,6-diamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazine carrying substituents at N¹ and C² positions in solution and solid phase.

Results : An efficient method for synthesis of dihydrofolate reductase inhibitors belonging to the group 4,6-diamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazine was developed and used in synthesis of combinatorial libraries of such compounds. Screening the libraries with enzyme revealed a number of inhibitors which are more effective than cycloguanil.

Discussion/Conclusion : Synthesis and biological assay of dihydrofolate reductase inhibitor libraries using combinatorial techniques lead to novel compounds possessing better DHFR-inhibiting properties.

Suggestion/Further implication/ Implementation : Design and synthesis of new inhibitors based on the knowledge obtained from this study and test the toxicological properties of the compounds which will ultimately lead to new drugs discovery.

Keywords: *Plasmodium falciparum*, malaria, dihydrofolate reductase, DHFR, inhibitor, combinatorial