



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران

پردیس بین‌الملل - دانشکده داروسازی

عنوان

طراحی و سنتز مشتقات کومارینی جدید به‌عنوان مهارکننده‌های آنزیم استیل
کولین استراز

استاد راهنما

دکتر سید اسماعیل سادات ابراهیمی

استاد مشاور

دکتر مهدی خوبی شورکایی

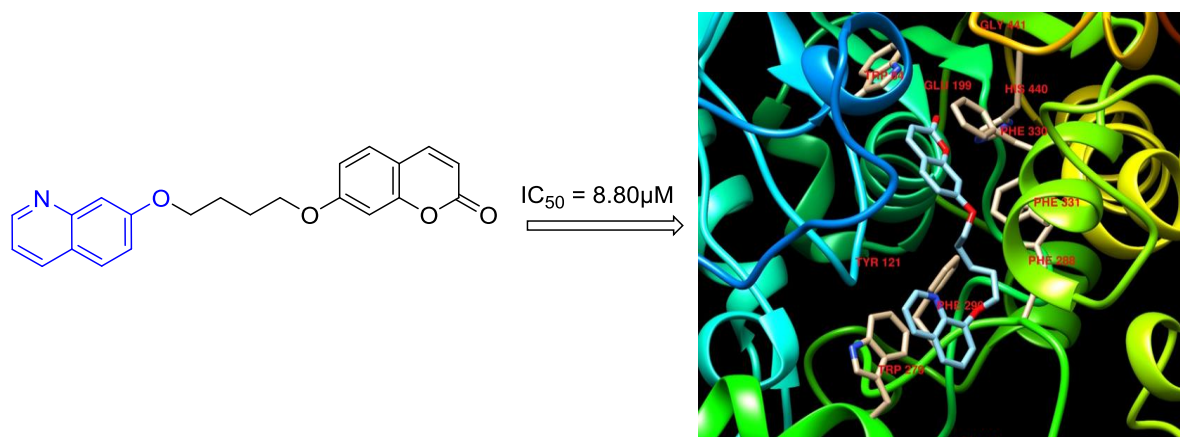
نگارش

کیمیا هیربد

اسفند ۱۳۹۵

چکیده:

باتوجه به اهمیت مهار آنزیم استیل کولین استراز به عنوان مهمترین راهکار در جلوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر و با توجه به خاصیت مهارکنندگی کومارین ها به عنوان ترکیبات طبیعی، در این رساله برای سنتز مشتقات نهایی، (3a-3m) در ابتدا مشتقات مختلف کومارین با استفاده از دو روش مختلف تهیه شد و سپس به لینکرهای مختلف الکیل دی برماید متصل شد و در نهایت با گروه ۸-هیدروکسی کینولین و ۲-مرکاپتوبنزوکسازول و بنزوایمیدازول وارد واکنش شد که با هدف مهارکنندگی آنزیم کولین استراز طراحی و تهیه شد. ترکیب **3d** دارای گروه ۸-هیدروکسی کینولین با $IC_{50}=8.80\mu M$ بیشترین قدرت مهارکنندگی را از خود نشان داده اند. همچنین مطالعات کینتیکی این ترکیب نشان می دهد که مهارکننده از نوع مهار مخاوط آنزیم می باشد و نتایج مطالعات داکینگ این ترکیب با آنزیم استیل کولین استراز نشان داد که این ترکیب با سایت فعال آنیونی آنزیم برهمکنش مناسبی دارد.



کلید واژه : بیماری آلزایمر، استیل کولین استراز، بوتیریل کولین استراز، کومارین، بنزو هتروسیکل ها.

Abstract

Objective(s): To investigate the efficiency of a novel series of coumarin derivatives bearing benzoheterocycle moiety as novel cholinesterase inhibitors.

Materials and Methods: Different 7-hydroxycoumarin derivatives were synthesized via Pechmann or Knoevenagel condensation and conjugated to different benzoheterocycle (8-hydroxyquinoline, 2mercaptobenzoxazole or 2-mercaptobenzimidazole) by aim of dibromoalkanes **3a-m**. Final compounds were evaluated against acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE) by Ellman's method. Kinetic study of AChE inhibition and Ligand-protein docking simulation was also carried out for the most potent compound **3b**.

Results: Some of the compounds revealed potent and selective activity against AChE. Compound **3b** containing quinoline group showed the best activity with IC₅₀ value of 8.80 μ M against AChE. Kinetic study of AChE inhibition revealed the mixed-type inhibition of the enzyme by compound **3b**. Ligandprotein docking simulation also showed that the flexibility of the hydrophobic five carbons linker allows the quinoline ring to form π - π interaction with Trp279 in the PAS.

Conclusion: We suggest these synthesized compounds could become a potential leads for AChE inhibition and prevention of AD symptoms.

Keywords: Alzheimer's disease; Acetylcholinesterase; Butyrylcholinesterse; Coumarin; Benzoheterocycles.



Tehran University of Medical Science
International Campus-School of Pharmacy

Title

**Design and synthesis of new derivate coumarin
as acetylcholinesteras inhibitors**

Thesis Supervisor

Seyed esmaeil Sadat ebrahimi

By

Kimia hirbod

March2017