



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران

پردیس بین‌الملل دانشکده داروسازی

پایان‌نامه جهت اخذ درجه دکتری عمومی داروسازی

عنوان

طراحی و سنتز سری جدید از ۳-فنیل کومارین‌های متصل به آمین‌های

مختلف و بررسی اثر مهارکنندگی آنزیم کولین استراز

استاد راهنما:

دکتر سید اسمعیل سادات ابراهیمی

استاد مشاور:

دکتر مهدی خوبی شورکائی

نگارش

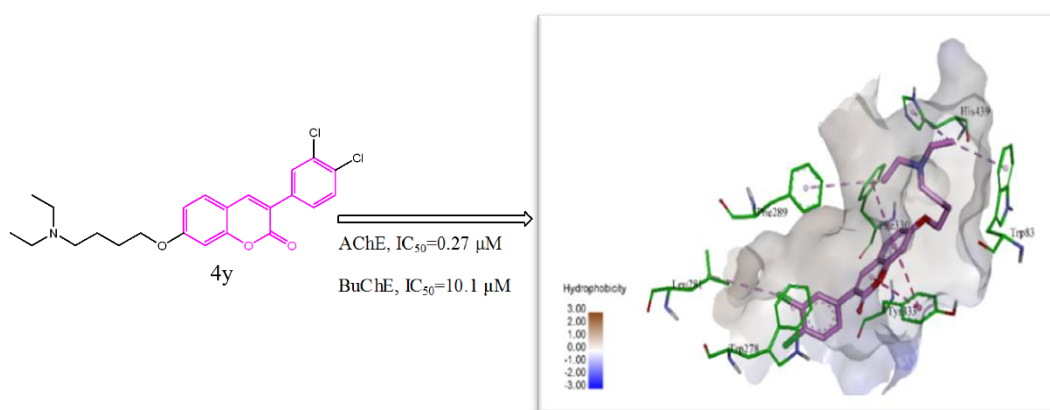
هلیا عبدشاهزاده

بهمن ۹۶

چکیده

سری جدیدی از مشتقات ۳-فنیل کومارین طی ۳ مرحله سنتز شدند و به عنوان ترکیباتی با اهمیت چندگانه در بیماری آلزایمر مورد آزمایش قرار گرفتند. این ترکیبات فعالیت مهارتی متوسط مناسبی بر علیه استیل و بوتیریل کولین استراز از خود نشان دادند. ترکیب ۴y (۳-۳-۳-دی کلروفنیل)-۷-۴-دی اتیل آمینو بوتوکسی-*HX*-کرومن-۲-ان) بیشترین قدرت مهارکنندگی استیل کولین استراز را از خود نشان داد (AChE, $IC_{50}=0.27 \mu M$). همچنین این مشتق (۴y) کارایی بسیار خوبی در مهار خود تجمعی آمیلوئید بتا ($A\beta$) از خود نشان داد (۴۴/۱٪ در غلظت $100 \mu M$). همچنین مشتق ۴w (۳-۳-۳-بروموفنیل)-۷-۴-دی اتیل آمینو بوتوکسی-*HX*-کرومن-۲-ان) توانست به صورت وابسته به دوز از سلول‌های PC12 در برابر استرس اکسیداسیون ناشی از H_2O_2 محافظت کند. بر طبق مطالعات کینتیکی انجام شده، مشتق ۴y قابلیت مهار مخلوط آنزیم را نشان داد و مطالعات داکینگ نشان داد که این ترکیب قابلیت مهار همزمان سایت فعال کاتالیتیکی (CAS) و سایت آنیونی محیطی (PAS) آنزیم را دارا می‌باشد.

کلمات کلیدی: آلزایمر، استیل کولین استراز، نروپروتکتینو، ۳-فنیل کومارین، آمیلوئید بتا



Abstract:

Two series of novel coumarin (Cou) derivatives substituted at 3 and 7 position by aminoalkoxy units were synthesized, characterized and screened as novel potential anti-Alzheimer drug candidates. The effect of amine substituents, different functional groups on Cou ring, the length of cross-linker as well as orientation of aminoalkoxy functionalization at Cou ring were investigated in acetyl- and butyrylcholinesterase (AChE and BuChE) inhibition. Target compounds presented moderate to potent inhibition activity towards AChE and BuChE. Among them, compound **4y** containing 3,4-dichlorophenyl group at 3 position and diethylamine part linked to the 7 position of the Cou framework via four carbon chain length was the most potent compound towards AChE ($IC_{50} = 0.27 \mu M$). Kinetic and molecular modeling studies affirmed that compound **4y** worked in a mixed-type way, and could interact simultaneously with the catalytic active site (CAS) and peripheral anionic site (PAS) of AChE. In addition, compound **4y** could also block β -amyloid ($A\beta$) self-aggregation with a ratio of 44.1% at 100 μM and significantly protect PC12 cells from H_2O_2 -damage in a dose-dependent manner.

Keywords: Alzheimer's disease; Acetylcholinesterase; Neuroprotective activity; 3-phenylcoumarin; Amyloid beta



Tehran University of Medical Science
International Campus-School of Pharmacy

A thesis submitted to the Graduate studies office in partial fulfillment of the
requirement for the degree of Pharmacy

Title:

Novel 3-phenylcoumarine derivatives bearing aminoalkoxy
moiety as multi-target agents against Alzheimer's disease

Supervisor:

Dr. Seyed esmaeil Sadat ebrahimi

Adviser:

Dr. Mehdi Khoobi

By:

Helia Abdshahzadeh

2018