



การออกแบบและสังเคราะห์ยาต้านมะเร็งตัวใหม่  
ที่เป็นอนุพันธ์เบนโซอิลซัลโฟนามิด  
ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์โปรตีนไทโรซีนไคเนส

Design and Synthesis of Novel Antineoplastic Drugs :  
Benzoylsulfonamide analogs as potent PTKs inhibitors

ดร.อนงค์ ตีระวนิชพงศ์

การวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากทบวงมหาวิทยาลัยและ  
มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

ปีการศึกษา 2539



1000903441

ชื่อเรื่อง	การออกแบบและสังเคราะห์ยาค้านมะเร็งตัวใหม่ที่เป็นอนุพันธ์เบนโซอิลซัลโฟนามิด ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส
ผู้วิจัย	ดร. อนงค์ ทิระวนิชพงศ์
สถาบัน	มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
แหล่งที่เก็บรายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์	มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
จำนวนหน้างานวิจัย	65 หน้า
คำสำคัญ	ไทโรซีนไคเนส เอนไซม์ เบนโซอิลซัลโฟนามิด
ลิขสิทธิ์	มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

## บทคัดย่อ

ไทโรซีนไคเนส (Protein tyrosine kinase, PTK) เป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญต่อการแบ่งตัวและเจริญเติบโตของเซลล์ ถ้าเอนไซม์ตัวนี้ทำงานมากเกินไปจะทำให้เซลล์มีการแบ่งตัวและเติบโตมาก ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดเนื้องอกและพัฒนาเป็นมะเร็งต่อไป

การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสเป็นแนวทางใหม่ที่ใช้ในการหยุดการเจริญเติบโตของเนื้องอกและเซลล์มะเร็ง สารที่ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ควรมีความจำเพาะเจาะจงต่อเซลล์ที่อัตราการเจริญเติบโตและแบ่งตัวมากที่สุดชนิดที่นั้น โดยจะมีผลต่อเซลล์ปกติน้อยมาก

การพัฒนาสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ ในปัจจุบันยังให้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ สารที่แสดงฤทธิ์สูงสุด ( $IC_{50} = 54 \text{ nm}$ ) ในกลุ่มทดลอง ก็มีความเป็นพิษสูงมากเมื่อทดลองในสัตว์ ขณะเดียวกันความคงตัวเมื่อให้เข้าสู่ร่างกายก็มีอยู่ในช่วงระยะเวลาสั้นเกินไป

ด้วยเหตุนี้ สาร 1-8 จึงถูกออกแบบขึ้นมาโดยพัฒนามาจากสารคิงด้าวข้างต้นโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อค้นคว้ายาใหม่ที่มีฤทธิ์ด้วยกลไกเดียวกัน ซึ่งจะให้ฤทธิ์ที่ใกล้เคียงกับสารต้นแบบ แต่จะมีความคงตัวมากกว่า และความเป็นพิษก็ควรต่ำกว่าด้วย

สาร 1-8 ได้ถูกออกแบบมาตามแนวทางการออกแบบวิธีใหม่ที่อาศัยคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วยสร้างและจำลองโครงสร้างสาร

สาร 5 ได้ถูกเลือกขึ้นมาเพื่อทำการสังเคราะห์ก่อนตามขั้นตอนวิธีการสังเคราะห์และตรวจสอบเอกลักษณ์โดยคร่าวๆ

Research Title	Design and Synthesis of Novel Antineoplastic Drugs : Benzoylsulfonamide analogs as Potent PTKs inhibitors
Researcher	Anong Teeravanichpong, Ph.D
Institution	Huachiew Chalermprakiet University
Year of Publication	2001
Publisher	Huachiew Chalermprakiet University
Sources	Huachiew Chalermprakiet University
Number of Pages	65 Pages
Keywords	Protein Tyrosine Kinase, Enzyme, Benzoylsulfonamide
Copyright	Huachiew Chalermprakiet University

#### Abstract

Protein tyrosine kinases (PTKs) are important enzymes that mediate signal transduction processes associated with growth and differentiation. These enzymes also play a key role in certain neoplastic processes and have been associated with the etiology of a number of human cancers. This realization of tyrosine kinase activities promote the hypothesis that PTKs blockers can in principle become useful anti-proliferative agents and useful molecular tools to investigate signal transduction of PTKs. Such agents which specifically inhibit the function of PTKs are targets in the development of a new anticancer chemotherapeutics and a number of compounds have been synthesized.

Although some of them exhibit high potency ( $IC_{50} = 54$  nm) against PTKs, they also possess very high toxicity in animal models and instability *in vivo*.

The proposed compounds 1-8 are designed based on an inhibitory tyrosine mimic or analogs attached to a triphosphate mimic or spacer. The structures of these compounds were also generated for molecular modeling studies.

Compound 5 was chosen for synthesis. The synthetic methods and identification of this compound were described.

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาเกษตรเคมี และศูนย์เครื่องมือกลาง คณะเกษตรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ภาควิชาเกษตรเขตและเกษตรเคมี และภาควิชาเกษตรผลิตภัณฑ์ คณะเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ ที่ได้เอื้อเฟื้อสถานที่ สารเคมีและเครื่องมือที่จำเป็นในการทำวิจัย

โครงการวิจัยได้รับเงินสนับสนุนการวิจัยจากทบวงมหาวิทยาลัยและมหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ

