การศึกษาทางเภสัชควอนตัมของสารประกอบกลุ่มคล้ายคลอโรควินและกลุ่มคล้ายเมโฟลควิน

นางสาว สุภา พลมั่น

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเคมี

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2531

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ISBN 974-569-675-7

QUANTUM PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CHLOROQUINE AND MEFLOQUINE ANALOGS

MISS SUPA POLMAN

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Department of Chemistry

Graduate School

Chulalongkorn University

1988

ISBN 974-569-675-7

Thesis Title	Quantum Pharmacological Studies on Chloroquine and Mefloquine analogs
By	Miss Supa Polman
Department	Chemistry
Thesis Advisor	Associate Professor Sirirat Kokpol, Ph.D.
	Professor Bernd M. Rode, Ph.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree.

Thavorn Vajrabhaya .....Dean of Graduate School

(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

Thesis Committee

Salag Dhabanandana ..... Chairman

(Associate Professor Salag Dhabanandana, Ph.D.)

Sirirat Kokpol ..... Member

(Associate Professor Sirirat Kokpol, Ph.D.)

S. Hannongbua ..... Member

(Supot Hannongbua, Ph.D.)

Prapin Wilairat ..... Member

(Prapin Wilairat, Ph.D.)

สุภา พลมั่น : การศึกษาทางเภสัชควอนตัมของสารประกอบกลุ่มคล้ายคลอโรควินและกลุ่มคล้ายเมโฟลควิน (QUANTUM PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CHLOROQUINE AND MEFLOQUINE ANALOGS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ศิริรัตน์ กักผล,อ.ที่ปรึกษาร่วม ศ.ดร.บี เอ็ม โรเด, 226 หน้า

ได้ทำการประเมินแบบจำลองเชิงเส้นสำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง โครงสร้างอิเล็กทรอนิกส์และฤทธิ์ในการต้านเชื้อมาลาเรีย ของสารประกอบกลุ่มคล้ายคลอโรควินและกลุ่มคล้ายเมโฟลควิน ที่ได้จากการคำนวณแบบซีเอนดีโอ (CNDO/2) โมเลคิวลาร์ออร์บิทัล ได้คำนวณสารประกอบกลุ่มคล้ายคลอโรควินโดยวิธีแอบอินนิชิโอด้วย เพื่อเปรียบเทียบผลจากวิธีซีเอนดีโอ จากสมการฟิตติงเชิงเส้นที่ได้พบว่าวิธีแอบอินนิชิโอไม่ได้ปรับปรุงให้แบบจำลองให้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามค่าพารามีเตอร์ที่สำคัญของทั้งสองวิธีให้ผลที่คล้ายคลึงกัน การศึกษาในแนวทางเดียวกันนี้ ได้กระทำกับสารในกลุ่มคล้ายเมโฟลควินโดยวิธีใช้ประจุสุทธิจากวิธีซีเอนดีโอ จากขนาดของค่าพารามีเตอร์ของสมการได้นำมาทำนายศูนย์กลางความไวของยาในกลุ่มทั้งสอง การศึกษานี้ทำให้ทราบว่าการคำนวณโดยวิธีเซมิเอมไพริคัลแบบซีเอนดีโอ เป็นวิธีที่สามารถช่วยในการออกแบบยาตัวใหม่และทำให้ทราบถึงศูนย์กลางความไวของยาด้วย

ภาควิชา เคมี ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เคมีฟิสิกัล

ปีการศึกษา 2531 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

SUPA POLMAN : QUANTUM PHARMACOLOGICAL STUDIES ON CHLOROQUINE AND MEFLOQUINE ANALOGS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SIRIRAT KOKPOL, Ph.D. PROF. BERND M. RODE, 226 PP.

Linear models for the relationships between electronic structure and antimalarial activity of chloroquine and mefloquine analogs have been evaluated, based on CNDO/2 molecular orbital calculations. Ab initio method has also been calculated for chloroquine series. According to the linear fitting equations, the models are not improved by the ab initio approach compared to CNDO/2 data. However, the relative important of parameters from both calculations is well comparable. A similar approach has been made for the CNDO/2 net charges of mefloquine analogs. The active center of both drugs have been predicted according to the parameter size of the fitting equations. This study have suggested that semiempirical CNDO/2 calculations seem to be good enough for searching of eletronic structure - activity relationships and can be a useful tool in designing potential new drugs and revealing a drug's active center.

ภาควิชา เคมี ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา เคมีฟิสิกัล

ปีการศึกษา 2531 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ACKNOWLEDGEMENT

This thesis was made possible with the assistance of several individuals. The auther wishes to express her deep gratitude to Associate Professor Dr. Sirirat Kokpol, her major advisor for generous guiding, kindly helping and encouraging throughout the course of this research. Appreciations are also expressed to Professor Dr. B.M. Rode for his valuable guidances and assistance in suggestion the problems and to Dr. Supot Hannongbua for his kindness, constant encouragement and transfering knowledge of various computer programs and techniques. In addition, she wishes to thank her committees, Associate Professor Dr. Salag Dhabanandana, Dr. Prapin Vilairat and Dr. Supot Hannongbua for their valuable construction, criticism and helpful suggestions.

Sincerely thanks are due to Miss Suchada Kheawsrikul for her being best friend and valuable coordination since the beginning of this study. Thanks also to M.G. Schwendinger for his various supported data.

She also grateful to the Computational Chemistry Unit Cell for the computational facilities support throughout the research and to System Analyzers and Operators of the Computer Center of Chulalongkorn University for many helpfulnesses. Somdetpra Mahitalathibeth Praboorommarachanok funds and Dr. Buaret Khamthong Funds should be acknowledged for valuable study supports and also Graduate School of Chulalongkorn University for all study and research financial aids.

Deep affectioness gratitude is acknowledge to her parents, sisters and brothers for their understanding and encoragement throughout the entire study.

CONTENTS

Pages

Pages

Pages

Pages

List of Figure

Figure Pages

List of Table

Table | Pages

Table | Pages

Table Pages

Table | Pages

Table Pages