

Sintesis dan Bioaktivitas 4-[(E)-2-(4-Okso-3-fenilkuinazo-2-yl)etenil]benzensulfonamida dan Analognya sebagai Inhibitor Siklooksigenase-2 (COX-2) Selektif

Hayun, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20306950&lokasi=lokal>

Abstrak

Turunan 4(3H)-kuinazolin-4-on dilaporkan mempunyai aktivitas inhibisi COX-2 dan antiinflamasi. Sebagai upaya optimisasi aktivitasnya, pada penelitian ini, 32 senyawa 2,3-diaril-4(3H)-kuinazolinon tersubstitusi sulfonamida telah didisain dan diskriminasi secara virtual. Hasil studi menunjukkan bahwa senyawa turunan 2,3-diaril-4(3H)-kuinazolinon mempunyai gugus p-benzensulfonamida pada C-2 dan cincin fenil pada N-3 mempunyai afinitas pengikatan sepadan hingga lebih tinggi dibandingkan ligan acuan SC-558 dengan orientasi pose penambatan yang serupa. Atas dasar hasil tersebut, 4-[(E)-2-(4-Okso-3-fenilkuinazolin-2-yl)etenil]benzensulfonamida dan lima analognya disintesis dan diuji aktivitas inhibisinya pada COX-1 dan COX-2 secara in vitro. Sintesis dilakukan melalui empat tahap. Tahap 1, sintesis 2-metil-3,1-benzoksazin-4-on dari asam antranilat. Tahap 2, sintesis 2-metil-3-fenil-4(3H)-kuinazolinon dan analognya dari 2-metil-3,1-benzoksazin-4-on dan anilin/anilin tersubstitusi. Tahap 3a, sintesis 4-sianobenzensulfonamida dari 4-aminobenzensulfonamida. Tahap 3b, sintesis 4-formilbenzensulfonamida dari 4-sianobenzensulfonamida. Tahap 4, sintesis 4-[(E)-2-(4-okso-3-fenilkuinazolin-2-yl)etenil]benzensulfonamida dan analognya dari 2-metil-3-fenil-4(3H)-kuinazolinon/analognya dengan 4-formilbenzensulfon amida. Struktur senyawa hasil sintesis dikonfirmasi menggunakan spektra UV-Vis, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMQC, HMBC, LC-MS-ESI+ dan HRMS-ESI+ dan bioaktivitas diuji menggunakan kit uji skrining inhibitor COX. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 4-[(E)-2-(4-okso-3-fenilkuinazolin-2-yl)etenil]benzensulfonamida dan analognya (2a-f) berhasil disintesis, diperoleh murni dan struktur molekulnya sesuai dengan yang diharapkan. Senyawa 2a hanya aktif menginhibisi COX-1, senyawa 2e dan 2f hanya aktif menginhibisi COX-2, sedangkan senyawa 2b, 2c dan 2d aktif menginhibisi COX-1 dan COX-2. Hasil ini menunjukkan bahwa gugus fungsi pada posisi para N3-fenil meningkatkan aktivitas inhibisi senyawa tersebut pada COX-2. Senyawa 2d menunjukkan aktivitas inhibisi terbesar pada COX-1 (43,7% pada konsentrasi 100 µM), dan senyawa 2c menunjukkan aktivitas inhibisi terbesar pada COX-2 (47,1% pada konsentrasi 20 µM). Hasil studi pemodelan molekul menunjukkan bahwa adanya gugus fungsi pada posisi para cincin N3-fenil meningkatkan afinitas pengikatan pada COX-2 dan mendekatkan jarak antara oksigen karbonil 4(3H)-kuinazolinon dengan OH Ser530.

<hr>

Some of 4(3H)-quinazolinone derivatives reported to have COX-2 inhibition and anti-inflammatory agent. As aims to optimize their activity, in this research, 32 sulfonamide-substituted 4(3H)-quinazolinone derivatives have been designed and screened virtually. The results show that 2,3-disubstituted-4(3H)-quinazolinones possessing p-benzenesulfonamide moiety at C-2 and phenyl ring at N-3 had equal to higher binding affinity than that of reference ligand SC-558 with similar docking orientation pose. Then, 4-[(E)-2-(4-Oxo-3-phenylquinazolin-2-yl)ethenyl]benzenesulfonamide and analogs were synthesized and evaluated their COX-1 and COX-2 inhibitory activity. The synthesis of titled compounds are performed via four steps. Step 1, synthesize 2-methyl-3,1-benzoxazin-one from antranilic acid. Step 2, synthesize 2-methyl-3-phenyl-4(3H)-

quinazolinone and analogs from 2-methyl-3,1-benzoxazin-one and aniline/substituted aniline. Step 3a, synthesize 4-cyanobenzenesulfonamide from 4-aminobenzenesulfonamide. Step 3b, synthesize 4-formylbenzenesulfonamide from 4-cyanobenzene sulfonamide. Step 4, synthesize 4-[(E)-2-(4-oxo-3-phenylquinazolin-2-yl)ethenyl] benzenesulfonamide and analogs from 2-methyl-3-phenyl-4(3H)-quinazolinone/ analogs and 4-formylbenzenesulfonamide. Structures of the synthesized compounds were confirmed using UV-Vis, FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, HMQC, HMBC, LC-MS-ES+ and HR-MS-ESI+ spectral data and their bioallogical activity were investigated using COX inhibitor screening assay kit. The results show that 4-[(E)-2-(4-oxo-3-phenylquinazolin-2-yl)ethenyl]benzenesulfonamide and analogs (2a-f) were successfully synthesized, were sufficiently pure and structurally confirmed. Compound 2a inhibits only to the activity of COX-1, compound 2e and 2f inhibit only to the activity of COX-2 and compound 2b, 2c and 2d inhibit to the activity of COX-1 and COX-2. The results indicate that the substituent at para position of N3-phenyl of the compound enhances COX-2 inhibitory potency. Compound 2d shows the highest inhibition activity to COX-1 (43,7% at 100 μM concentration) and compound 2c shows the highest inhibition activity to COX-2 (47,1 % at 20 μM concentration). Results of molecular docking studies show that the presence of substituent at para position of N3-phenyl ring enhances the binding affinity toward COX-2 enzyme and brings the distance between O atom of carbonyl 4(3H)-quinazolinone closer to OH of Ser530.