

Amidasie van die trisikliese 5,6-dimetoksie-8H-indeno[1,2-d]tiazol-2-amien raamwerk met *N*-bensiel ringe as potensieële inhibeerders vir asetiel cholinesterase in Alzheimer se siekte

Authors:

AM (Michelle) Reinhardt¹,
DG van Greunen¹,
JL Panayides², DL Riley¹

Affiliations:

¹ Departement Chemie,
Universiteit van Pretoria
² Pioneer Health Sciences,
CSIR Biosciences

Corresponding author:

D Riley
darren.riley@up.ac.za
Departement Chemie,
Universiteit van Pretoria,
Privaatsak X20, Hatfield,
0028

How to cite this article:

AM (Michelle) Reinhardt,
DG van Greunen,
JL Panayides, DL Riley,
Amidasie van die trisikliese
5,6-dimetoksie-8H-
indeno[1,2-d]tiazol-
2-amien raamwerk
met *N*-bensiel ringe as
potensieële inhibeerders
vir asetiel cholinesterase
in Alzheimer se siekte,
*Suid-Afrikaanse Tydskrif
vir Natuurwetenskap en
Tegnologie* 37(1) (2018)

Copyright:

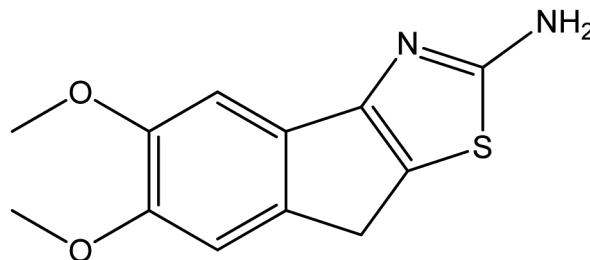
© 2018. Authors.
Licensee: *Die Suid-
Afrikaanse Akademie vir
Wetenskap en Kuns*. This
work is licensed under
the Creative Commons
Attribution License.

Amidation of the tricyclic 5,6-dimethoxy-8H-indeno [1,2-d]thiazol-2-amine scaffold with *N*-benzyl groups as potential inhibitors of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: With the use of molecular modelling and docking, AChE inhibitors based on the tricyclic 5,6-dimethoxy-8H-indeno[1,2-d]thiazol-2-amine scaffold could be identified, synthesized and characterized and were used in various amidation reactions with different sizes of *N*-benzyl ring systems to produce several novel compounds.

Alzheimer se siekte (AS) is een van die hoofoorsake van die verlies aan geheue- en kognitiewe funksie en affekteer jaarliks ongeveer agtien miljoen pasiënte. AS het 'n sterftesyfer van 89%. Die koste van behandeling van AS in die VSA beloop huidig meer as \$172 biljoen per jaar. AS is meer algemeen in persone ouer as 65 jaar en word meer algemeen in ontwikkelende lande aangetref. AS is 'n progressiewe siekte wat agteruitgang van die breinfunksie en neurone veroorsaak (Jin et al 2011). Neurone kommunikeer deur middel van chemiese impulse by sinapse. Hierdie kommunikasie word in AS pasiënte vertraag as gevolg van skade aan die sinaptiese funksies. Verskeie medikasies vir AS is ontwikkel en goedgekeur deur die Voedsel- en Dwelmadministrasie van die VSA, naamlik: Donepezil, Galantamine en Rivastigmine.

Verskeie navorsingsprojekte handel oor die oorsake en potensieële teikenareas van AS. Diagnostieke letsels van AS behels die akumulasie van beta-amiloïede plaak en neurofibrilêre drade (Garcia-Ayllon et al. 2011), wat met verhoogde aktiwiteit van Asetiel cholinesterase (AChE) geassosieer word. AChE is verantwoordelik vir die hidrolise van die neurosender asetielcholien na asetaat en cholien. Verhoogde aktiwiteit van AChE vertraag neurologiese impulse en lei tot verlies aan kognitiewe funksie. Die inhibering van die ooraktiewe AChE word in verskeie navorsingsprojekte bestudeer, spesifiek met die doel om die huidige medikasie, Donepezil, te verbeter. Donepezil bind aan die katalitiese aktiewe setel (KAS) in AChE. 'n Adisionele setel, naamlik die perifere anioniese setel (PAS), is geïdentifiseer. PAS is betrokke by plaak- en draadvorming. Trisikliese raamwerke het in vorige studies aanduiding gegee van PAS en KAS inhibering en vertraag dus die vorming van die letsels.

'n Nuwe verbinding met 'n hoër affiniteit vir AChE is met behulp van molekulêre modellering en ankering ondersoek, met die doel om beide KAS en PAS te inhibeer. Die aandag is gevestig op die trisikliese 5,6-dimetoksie-8H-indeno[1,2-d]tiazol-2-amien raamwerk (Figuur 1) en die amidasiereaksie met verskeie stikstofbevattende ringe. Die ringgroottes varieer van 3 tot 6 lede en bevat 'n *N*-bensiel groep. Die navorsing behels in silico molekulêre analise, organiese sintese van die verskeie verbindinge en die in vitro biologiese toets van die verbindinge.



FIGUUR 1: Trisikliese 5,6-dimetoksie-8H-indeno[1,2-d]tiazol-2-amien raamwerk

Nota: 'n Seleksie van referaatopsommings: Studentesimposium in die Natuurwetenskappe, 2–3 November 2017, Universiteit van Pretoria, Suid-Afrika. Reëlingskomitee: Prof Rudi Pretorius (Departement Geografie, Universiteit van Suid-Afrika); Dr Hertzog Bisset (Suid-Afrikaanse Kernenergie-korporasie – Necsa); Prof Marilé Landman (Departement Chemie, Universiteit van Pretoria).

Literatuurverwysings

García-Ayllón, M.S., Small, D.H., Avila, J. & Sáez-Valero, J., 2011, 'Revisiting the role of acetylcholinesterase in Alzheimer's disease: cross-talk with P-tau and β -amyloid', *Frontiers in molecular neuroscience*, 4, 22.

Jin, M., Shepardson, N., Yang, T., Chen, G., Walsh, D. & Selkoe, D.J., 2011, 'Soluble amyloid β -protein dimers isolated from Alzheimer cortex directly induce Tau hyperphosphorylation and neuritic degeneration', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(14), 5819-5824.