

# รายงานการวิจัย

(ฉบับสมบูรณ์)

ทุนอุดหนุนการวิจัยจากเงินรายได้มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ประเภททั่วไป  
ประจำปีงบประมาณ 2553

## เรื่อง

ศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบ ระวังปวด และลดไข้ และความเป็นพิษ  
เฉียบพลันของสารสังเคราะห์ไทเอโซลอะนาล็อกในสัตว์ทดลอง

(Study on anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities  
and acute toxicity of synthesized thiazole analogs  
in experimental animals)

คณะผู้ดำเนินการวิจัย

รศ. ดร. วันทนา เจริญมงคล

ผศ. ดร. เฉลิมเกียรติ สงคราม

## บทคัดย่อ

เพื่อพัฒนายาที่ออกฤทธิ์จำเพาะในการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-2 สำหรับใช้เป็นยาต้านการอักเสบในการรักษาอาการอักเสบและปวด จึงได้มีการสังเคราะห์สาร 2 ตัวในกลุ่มไทเอโซลอะนาล็อก โดยทำการสังเคราะห์สาร (E)-5-(4-isobutylbenzylidene)thiazolidine-2,4-dione (AW 01) และสาร (E)-5-(2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione (AW 05) จากการ reflux 4-isobutylbenzaldehyde หรือ 2-hydroxybenzaldehyde ใน dried toluene ตามลำดับ กับ thiazolidine-2,4-dione, glacial acetic acid และ piperidine ทดสอบเอกลักษณ์ด้วยวิธี TLC, IR และ NMR ทำการทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบของสาร AW 01 และ AW 05 ที่ได้จากการสังเคราะห์ โดยใช้โมเดล carrageenan เหนียวทำให้เกิดการบวมที่อุ้งเท้าของหนูขาวใหญ่ น้ำมันสลอดเหนียวทำให้เกิดการบวมที่หูของหนูถีบจักร และทดสอบก้อนสำลีเหนียวทำให้เกิด granuloma ในหนูขาวใหญ่ ประเมินฤทธิ์ระงับปวดและแก้ไขของสาร AW 01 และ AW 05 โดยใช้โมเดล acetic acid เหนียวทำให้เกิด writhing ในหนูถีบจักร และ yeast เหนียวทำให้เกิดไข้ในหนูขาวใหญ่ ตามลำดับ จากผลการทดลองพบว่าเมื่อป้อนสาร AW 01 และ AW 05 ทางปาก ที่ขนาด 20 มก./กก. จะยับยั้งการบวมที่อุ้งเท้าของหนูขาวใหญ่ซึ่งถูกเหนียวด้วย carrageenan ได้ร้อยละ 20.34 และ 24.23 ที่เวลา 5 ชั่วโมง ตามลำดับ ในขณะที่ขนาด 10 มก./กก. ไม่มีฤทธิ์ เมื่อทาสาร AW 01 หรือ AW 05 ที่ช่วงขนาด 0.5, 1.0 และ 2.0 มก./หู พบว่าไม่มีผลการบวมที่หูซึ่งถูกเหนียวด้วยน้ำมันสลอด สาร AW 01 และ AW 05 มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิด granuloma ได้น้อยมากในหนูขาวใหญ่ ที่ขนาด 20 มก./กก. สาร AW 01 และ AW 05 มีฤทธิ์ระงับปวดที่ขนาดต่ำกว่า (10 มก./กก. ทางปาก) ในโมเดล acetic acid เหนียวทำให้เกิด writhing โดยยับยั้งได้ร้อยละ 48.3 และ 39.6 ตามลำดับ สาร AW 01 และ AW 05 ที่ขนาด 10 มก./กก. เมื่อให้ทางปากในหนูขาวใหญ่ จะลดอุณหภูมิซึ่งวัดทางลำไส้ตรง ทุกช่วงเวลา (1-5 ชั่วโมง) เช่นเดียวกับยามาตรฐาน เมื่อให้สาร AW 01 และ AW 05 ทางปากในหนูถีบจักร มีค่า LD50 คิดเป็น 1631 มก./กก. และมากกว่า 2000 มก./กก. ตามลำดับ ในการศึกษานี้ชี้แนะว่า สาร AW 01 และ AW 05 ซึ่งอยู่ในกลุ่มไทเอโซลอะนาล็อก มีฤทธิ์ต้านการอักเสบแบบเฉียบพลัน ระงับปวด และแก้ไข เมื่อให้ทางปาก แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบเมื่อให้โดยการทาและไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบแบบเรื้อรัง ในโมเดลสัตว์ทดลอง

คำสำคัญ: ไทเอโซลอะนาล็อก อักเสบ ปวด ไข้ โมเดลสัตว์ทดลอง

## II

### Abstract

Attempting to develop selective inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme as anti-inflammatory drug candidate for the treatment of inflammation and pain, two thiazole analogs were synthesized. (*E*)-5-(4-isobutylbenzylidene)thiazolidine-2,4-dione (AW 01) and (*E*)-5-(2-hydroxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione (AW 05) were synthesized by the refluxing 4-isobutylbenzaldehyde or 2-hydroxybenzaldehyde, respectively in dried toluene, with thiazolidine-2,4-dione, glacial acetic acid and piperidine and identified by TLC, IR and NMR. Anti-inflammatory activities of the obtained compounds, AW 01 and AW 05, were investigated in rat model of carrageenan-induced paw edema, croton oil-induced mouse ear edema and cotton pellet-induced granuloma in rats. Analgesic and antipyretic activities were evaluated in the mouse model of acetic acid-induced writhing and rat model of yeast-induced fever, respectively. The results showed that oral administration of AW 01 and AW 05 at the dose of 20 mg/kg significantly inhibited carrageenan-induced rat paw edema by 20.34% and 24.23 % at 5 h, respectively, whereas they were inactive at the dose of 10 mg/kg. When topically applied compound AW 01 or AW 05 at the dose range of 0.5, 1.0 and 2.0 mg/ear, they had no significant effect on mouse ear edema induced by croton oil. Both thiazole analogs exhibited very weak suppression on granuloma formation in rats at the dose of 20 mg/kg. Analgesic activity of compounds AW 01 and AW 05 was observed at a lower dose (10 mg/kg, p.o.) in acetic acid-induced writhing model as manifested by 48.3% and 39.6 % inhibition, respectively. For antipyretic activity, AW 01 and AW 05 at the dose of 10 mg/kg, p.o. reduced rat rectal temperature at all time intervals (1-5 h) as standard drugs did. Oral LD<sub>50</sub> value of compounds AW 01 and AW 05 was 1631 mg/kg and more than 2000 mg/kg in mice, respectively. These results suggest that compounds AW 01 and AW 05, thiazole analogs, possess systemic acute anti-inflammatory, analgesic as well as antipyretic potentials but no topical and chronic anti-inflammatory activities in experimental animal models.

**Keywords:** thiazole analogs, inflammation, pain, fever, experimental animal models