

Anti-inflammatory Properties of 4-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(3H)-thiazole thione Derivatives by Carrageenan Method in Mice

Nematollah Ahangar¹,
Saeed Emami²,
Danial Jafari³

¹ Associate Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center and Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Pharmacist, Pharmaceutical Sciences Research Center, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 8, 2013; Accepted December 22, 2014)

Abstract

Background and purpose: Cyclooxygenase II enzyme is one of the most important enzymes of prostaglandin synthesis pathway that also causes inflammations in human body. In the present study, the anti-inflammatory activity of eight new synthesized compounds with COX II inhibitory potential was evaluated in carrageenan induced paw edema in mice.

Materials and methods: Different doses of the compounds (10, 25 and 50 mg/kg), celecoxib (positive control, 10 mg/kg) and normal saline-tween (negative control) were intraperitoneally administered to the mice (female, 25-30 g, n=6). After 30 min, carrageenan was injected subcutaneously into the subplantar tissue of the left paw in all groups. The volume of paw was measured in different treatment groups at 0, 1, 3 and 5 hours following the carrageenan injection and percentage changes of paw volume was calculated. Data were reported as Mean \pm SD. T-test was used to compare the results and P < 0.05 was considered significant.

Results: At the 10 mg/kg dose, all compounds showed significant anti-inflammatory activity just in 1st hour. At the 25 mg/kg dose, some compounds had significant anti-inflammatory activity in all investigated times, and at 50 mg/kg dose, all compounds showed significant anti-inflammatory activity in 1st, 3rd and 5th hour compared to the group injected with normal saline-tween.

Conclusion: This study found 4-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2(3H)-thiazole thione derivatives with good anti-inflammatory activities.

Keywords: 4-thiazoline-2-thione, Anti-inflammatory drugs, Carrageenan, COX-2 Inhibitor

ارزیابی خواص ضدالتهابی مشتقات پارا- متیل سولفونیل- ۳ و ۴- دی آریل - ۴- تiazولین- ۲- تیون‌ها به روش کاراژینان در موش سوری

نعمت‌اله آهنگر^۱

سعید امامی^۲

دانیال جعفری^۳

چکیده

سابقه و هدف: آنزیم سیکلو اکسیژناز ۲ از مهم‌ترین آنزیم‌های مسیر سنتز پروستاگلاندین‌ها و پیدایش التهاب در بدن انسان است. در پژوهش حاضر اثر هشت ترکیب جدید سنتز شده با پتانسیل مهار سیکلواکسیژناز ۲ به روش ادم کف پای ناشی از کاراژینان در موش سوری مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: دوزهای مختلف ترکیبات (۱۰، ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، سلوکوسیب (کنترل مثبت، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و نرمال سالین- توین (کنترل منفی) به روش داخل صفاقی به موش‌ها (جنس ماده، وزن ۳۰-۲۵ گرم، تعداد در هر گروه ۶ سر) استعمال شدند. بعد از نیم ساعت، کاراژینان به شکل زیر جلدی به بافت کف پای چپ حیوان در تمامی گروه‌ها تزریق شد. حجم پا در زمان‌های ۱، ۳ و ۵ ساعت بعد از تزریق اندازه‌گیری و درصد تغییرات حجم پا به نسبت ساعت صفر اندازه‌گیری شد. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شدند. $P < 0.05$ به عنوان حداقل سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در دوز ده میلی‌گرم بر کیلوگرم تمامی ترکیبات اثر معنی‌دار ضدالتهابی را فقط در ساعت اول نشان دادند. در دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، برخی ترکیبات در تمامی زمان‌های مورد بررسی اثر ضدالتهابی معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل داشتند. در دوز پنجاه میلی‌گرم بر کیلوگرم، تمامی ترکیبات در همه زمان‌های یک، سه و پنج ساعت در مقایسه با گروه کنترل نرمال سالین- توین اثر ضدالتهابی معنی‌دار نشان دادند.

استنتاج: این مطالعه نشان داد، مشتقات پارا- متیل سولفونیل- ۳ و ۴- دی آریل - ۴- تiazولین- ۲- تیون‌ها می‌توانند فعالیت ضد التهابی مطلوبی از خود نشان دهند.

واژه‌های کلیدی: داروهای ضدالتهاب؛ مهارکننده‌های COX-2؛ کاراژینان؛ ۴- تiazولین- ۲- تیون.

مقدمه

ضد درد و ضد تب نیز دارند، ولی خاصیت ضد التهابی آن‌هاست که موجب کنترل اختلالاتی می‌شود که در آن‌ها درد، رابطه مستقیمی با شدت التهاب دارد. فعالیت

داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی که در درمان بیماری‌های روماتیسمی به کار می‌روند، توانایی مهار علائم و نشانه‌های بیماری را دارند. این داروها اثرات

مؤلف مسئول: دانیال جعفری - مازندران، ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات علوم دارویی Email: dj_danny541@icloud.com

۱. دانشیار مرکز تحقیقات علوم دارویی و دپارتمان سم شناسی/داروشناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد مرکز تحقیقات علوم دارویی و دپارتمان شیمی دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

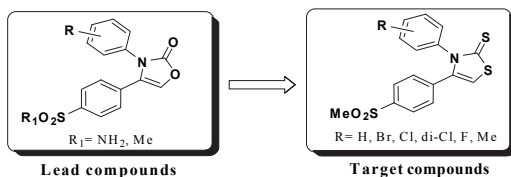
۳. دکتر داروساز. کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی و دپارتمان سم شناسی/داروشناسی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۷/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۸/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۳۹۳/۱۰/۱

Diaryl- or aryl-heteroaryl-ethers (sulfonanilide inhibitors): nimesulide, NS-398, flosulide
Vicinal diaryl heterocycles: celecoxib, rofecoxib, SC57666, DuP-697
Modified, known NSAIDs to improve COX-2 selectivity: L-748780, meloxicam, etodolac
Antioxidative compounds.

Diarylethylene derivatives (cis-stilbenes).

بسیاری از مهارکننده‌های انتخابی COX-II اواسط دهه ۱۹۹۰ ارائه شدند. در دسته دی آریل هتروسیکل‌های مهارکننده COX-II وجود p-methyl sulfone یا سولفونامید بر روی یکی از گروه‌های فنیل برای بهبود خاصیت مهارکنندگی مورد نیاز است (۵). اخیراً ۳،۴-دی آریل اکسازولون‌ها نیز به‌عنوان خانواده جدیدی از مهارکننده‌های قوی و اختصاصی COX-II ارائه شده‌اند (۶، ۷). بر این اساس در پژوهش قبلی مشتقات پارا-متیل سولفونیل -۳، ۴-دی آریل -۴-تiazولین-۲-تیون‌ها به‌عنوان سری جدیدی از دی آریل هتروسیکل‌ها سنتز شده‌اند (۸). این ترکیبات در واقع آنالوگ سری ۳، ۴-دی آریل اکسازولون‌ها هستند که در آن‌ها اتم‌های اکسیژن حلقه مرکزی اکسازولون با اتم گوگرد تعویض شده‌اند.



شامل celecoxib و rofecoxib هستند. در دسته دی آریل هتروسیکل‌های مهارکننده COX-II شامل Celecoxib و Rofecoxib، وجود p-methyl sulfone یا سولفونامید بر روی یکی از گروه‌های فنیل برای بهبود خاصیت مهارکنندگی مورد نیاز است (۸). از آنجایی که همواره دستیابی به ترکیبات دارویی جدید با اختصاصیت بیشتر و عوارض کمتر مد نظر می

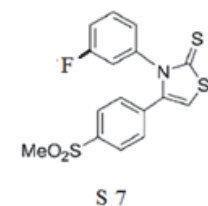
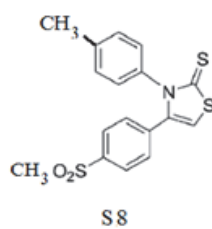
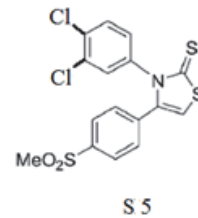
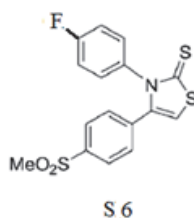
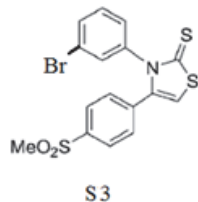
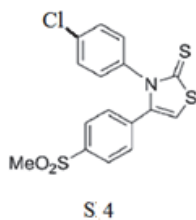
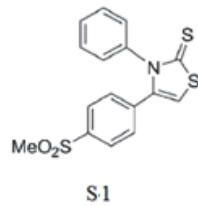
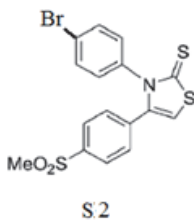
ضد التهابی NSAIDها عمدتاً به‌واسطه مهار بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها اعمال می‌شود (۱). برخی از NSAIDها مکانیسم اثر بیشتری دارند، از جمله مهار کموتاکسی، کاهش تولید اینترلوکین-۱ و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد سوپر اکسید.

میزان انتخابی بودن برای COX-I در مقایسه با COX-II متغیر بوده و در مورد داروهای قدیمی‌تر کامل نیست. استفاده طولانی مدت از داروهای NSAID باعث آسیب به مخاط معده و سرانجام زخم معده شده، در مواردی با خونریزی در دستگاه گوارش منجر به مرگ می‌شود. خطر مرگ در نتیجه استفاده از داروهای NSAID در افراد بین ۱۶ تا ۴۵ سال در آمریکا ۱ به ۱۴۰۰۰ است. این خطر برای افراد بالای ۷۵ سال ۲۰ برابر افزایش می‌یابد، اما امروزه مهارکننده‌های انتخابی COX-II مانند: سلکوکسیب در دسترس هستند (۲).

سیکلو اکسیژناز (COX) آنزیمی است که اسید آراشیدونیک را به پیش‌سازهای اندوپروآکسید پروستاگلاندین تبدیل می‌کند. حداقل دو ایزوفرم مختلف برای این آنزیم یافت شده است: COX-I و COX-II. اگر چه ایزوفرم‌های سیکلو اکسیژناز از نظر ساختمانی مشابه هستند، اما از نظر سوبسترا، مهارکننده انتخابی، موقعیت داخل سلولی و توزیع بافتی متفاوت‌اند.

ژن آنزیم COX-I روی کروموزوم شماره ۹ و COX-II روی کروموزوم ۱ قرار دارد (۳). سایر داروهای غیراستروئیدی (NSAID) سیکلو اکسیژناز را مهار می‌کنند؛ بنابراین سنتز پروستاگلاندین را کاهش می‌دهند.

مهارکننده‌های انتخابی COX-2 از نظر ساختمانی به ۵ گروه تقسیم شده و برخلاف NSAIDهای کلاسیک دسته جدید مهارکننده‌های آنزیم فاقد گروه کربوکسیلیک هستند (۴):



تصویر ۱: ساختار شیمیایی ترکیبات تولید شده

S8: ۳-(۴-متیل فنیل)-۴-(۴-متیل سولفونیل فنیل) -
تیازول تیون (۳H)۲

ارزیابی فعالیت ضد التهابی

دستگاه پلتیسومتر به‌عنوان ابزار بسیار مفیدی در اندازه‌گیری تغییرات حجم کوچک برای تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این آزمون به‌طور معمول برای بررسی پاسخ التهابی القا شده در جوندگان استفاده می‌شود و در نمایش خواص ضد التهابی و ضد ادم بالقوه ترکیبات دارویی کاربرد دارد (۱۰).

باشد، هدف از انجام تحقیق حاضر تعیین اثرات ضد التهابی ترکیبات جدید پارا-متیل سولفونیل-۳ و ۴-دی آریل -۴-تiazولین-۲- تیون ها با آزمون کاراژینان است.

مواد و روش‌ها

ترکیبات

دکتر سعید امامی و همکارانشان در مقاله‌ای با عنوان «سنتز ترکیبات جدید مشتق ۳ و ۴-دی آریل-۴-تiazولین-۲- تیون، با اثر بالقوه مهار کننده COX-2» ترکیبات مورد استفاده را سنتز کردند. ساختار ترکیبات شیمیایی سنتز شده به نحو مقتضی به‌وسیله طیف‌های Mass و $^{13}\text{C-NMR}$ ، $^1\text{H-NMR}$ ، IR تعیین و تأیید شده است (۹).

ساختار ترکیبات در تصویر ۱ آمده است.

نام ترکیبات مورد استفاده نیز در ذیل آورده شده است:

- S1: ۳-(۴-متیل سولفونیل فنیل)-۳-فنیل (۳H) ۲- تیازول تیون
S2: ۳-(۴-برومو فنیل)-۴-(۴-متیل سولفونیل فنیل) -
تیازول تیون (۳H)۲
S3: ۳-(۳-برومو فنیل)-۴-(۴-متیل سولفونیل فنیل) -
تیازول تیون (۳H)۲
S4: ۳-(۴-کلرو فنیل)-۴-(۴-متیل سولفونیل فنیل) -
تیازول تیون (۳H)۲
S5: ۳-(۳ و ۴-دی کلرو فنیل)-۴-(۴-متیل سولفونیل فنیل) -
تیازول تیون (۳H)۲
S6: ۳-(۴-فلوئورو فنیل)-۴-(۴-متیل سولفونیل فنیل) -
تیازول تیون (۳H)۲
S7: ۳-(۳-فلوئورو فنیل)-۴-(۴-متیل سولفونیل فنیل) -
تیازول تیون (۳H)۲

جدول ۱: مقایسه اثر ضد التهابی دوز ۱۰ mg/kg داروهای سنتز شده با گروه شاهد (نرمال سالین - تویین)

نمونه	درصد التهاب در ساعت اول انحراف معیار ± میانگین	درصد التهاب در ساعت سوم انحراف معیار ± میانگین	درصد التهاب در ساعت پنجم انحراف معیار ± میانگین
نرمال سالین- تویین (کنترل منفی)	۱۱۴±۷	۹۷±۶	۸۰±۲
سلوکوکسیب (کنترل مثبت)	۳۰±۳***	۲۱±۲***	۱۱±۱***
ترکیب شماره ۱	۸۰±۷***	۹۴±۹	۷۰±۹
ترکیب شماره ۲	۸۱±۱۱***	۸۷±۱۰	۶۲±۹°
ترکیب شماره ۳	۶۸±۷***	۹۱±۸	۷۰±۹
ترکیب شماره ۴	۸۵±۱۱***	۹۷±۱۱	۶۹±۷
ترکیب شماره ۵	۹۲±۱۳**	۹۹±۱۵	۸۰±۱۵
ترکیب شماره ۶	۷۸±۸***	۹۴±۱۰	۷۳±۱۰
ترکیب شماره ۷	۸۷±۸***	۹۸±۵	۷۲±۸
ترکیب شماره ۸	۸۶±۴***	۹۴±۶	۷۰±۸

داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) بیان شدند.

***: P < ۰/۰۰۱ اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه شاهد.

ترکیبات و کنترل برای هر فاصله زمانی نیز ثبت شد (۱۱). میانگین حجم پا برای گروه‌های مختلف در فواصل زمانی ذکر شده محاسبه شده، نتایج به صورت Mean ± S.D بیان شد. برای محاسبات آماری، مقایسه بین گروه‌های مختلف با آزمون تی صورت گرفت. P کوچک‌تر از ۰/۰۵ به عنوان حداقل سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از آزمون ایجاد ادم در کف پای موش به وسیله کاراژینان در جداول ۱، ۲ و ۳ آمده است. بررسی اثرات ضد التهابی ترکیبات در دوز ۱۰ mg/kg در زمان اول توانسته اختلاف معنی‌داری با نرمال سالین ایجاد کند (P < ۰/۰۰۱) ولی در زمان سوم و پنجم، نتوانسته اختلاف معنی‌داری در کاهش التهاب ایجاد کند.

اختلاف به شدت معنی‌داری بین تمام ترکیبات در دوز ۲۵ mg/kg در زمان اول با نرمال سالین وجود دارد (P < ۰/۰۰۱). در ترکیبات ۴، ۶ و ۸ دوز ۲۵ mg/kg در زمان سوم اختلاف معنی‌داری با نرمال سالین وجود ندارد (P > ۰/۰۵). اختلاف به شدت معنی‌داری بین ترکیبات ۱، ۲، ۳ و ۷ در دوز ۲۵ mg/kg در زمان پنجم با نرمال

برای ارزیابی اثر ضد التهابی ترکیبات از روش شناخته شده و معتبر ایجاد ادم کف پای ناشی از تزریق کاراژینان استفاده شد. در این تحقیق از موش‌های سوری (ماده، محدوده وزنی ۳۰-۲۵ گرم، نژاد swiss albino) استفاده شد. دوزهای مختلف ترکیبات مورد مطالعه و سلوکوکسیب (کنترل مثبت، ۱۰ mg/kg) و نرمال سالین- تویین (کنترل منفی) به روش داخل صفاقی تزریق شد. تعداد حیوانات در هر گروه شش سر بود. ترکیبات مورد مطالعه با غلظت ۱۰ mg/kg، ۲۵ mg/kg و ۵۰ mg/kg اندازه‌گیری و با حلال نرمال سالین- تویین با نسبت ۹ به ۱ در دستگاه سونیکاسیون به مدت ۰/۵ ساعت سونیکه شد تا سوسپانسیون مطلوب به دست آید. به صورت داخل صفاقی تزریق شد. ۰/۵ ساعت بعد از تزریق داخل صفاقی هر کدام از ترکیبات فوق، محلول کاراژینان یک درصد به صورت زیرجلدی در کف پای چپ موش تزریق شد. بعد از علامت‌گذاری در ناحیه میچ، حجم پای تزریق شده پس از غوطه‌ورسازی در دستگاه پلتیسومتر در زمان‌های صفر، یک، سه و پنج ساعت بعد از تزریق کاراژینان ثبت شد. تفاوت حجم پا در زمان‌های یک، سه و پنج ساعت در مقایسه با زمان صفر بر حسب درصد بیان شد. داشتن اثر ضد التهابی سبب کاهش ایجاد ادم و حجم پا می‌شود. تفاوت میانگین داده‌ها میان گروه‌های دریافت‌کننده

جدول ۲: مقایسه اثر ضد التهابی دوز ۲۵ mg/kg داروهای سنتز شده با گروه شاهد (نرمال سالین - توین)

نمونه	درصد التهاب در ساعت اول انحراف معیار ± میانگین	درصد التهاب در ساعت سوم انحراف معیار ± میانگین	درصد التهاب در ساعت پنجم انحراف معیار ± میانگین
نرمال سالین - توین (کنترل منفی)	۱۱۴±۷	۹۷±۶	۸۰±۲
سلکوکسیب (کنترل مثبت)	۳۰±۳ ^{***}	۲۱±۲ ^{***}	۱۱±۱ ^{***}
ترکیب شماره ۱	۵۹±۸ ^{***}	۷۴±۸ ^{***}	۵۱±۹ ^{***}
ترکیب شماره ۲	۶۴±۸ ^{***}	۸۲±۱۰ [°]	۵۵±۴ ^{***}
ترکیب شماره ۳	۴۵±۱۱ ^{***}	۷۲±۱۲ ^{***}	۵۵±۸ ^{***}
ترکیب شماره ۴	۶۸±۸ ^{***}	۸۴±۷	۶۶±۶
ترکیب شماره ۵	۷۱±۹ ^{***}	۷۸±۸ [°]	۶۱±۱۰ [°]
ترکیب شماره ۶	۵۹±۶ ^{***}	۸۳±۴	۶۱±۶ [°]
ترکیب شماره ۷	۶۷±۷ ^{***}	۷۸±۴ [°]	۵۷±۶ ^{***}
ترکیب شماره ۸	۷۲±۱۲ ^{***}	۸۵±۴	۶۶±۹

داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) بیان شدند.

°: $P < 0.05$ اختلاف معنی دار نسبت به گروه شاهد

°°: $P < 0.01$ اختلاف معنی دار نسبت به گروه شاهد

°°°: $P < 0.001$ اختلاف معنی دار نسبت به گروه شاهد

جدول ۳: مقایسه اثر ضد التهابی دوز ۵۰ mg/kg داروهای سنتز شده با گروه شاهد (نرمال سالین - توین)

نمونه	درصد التهاب در ساعت اول انحراف معیار ± میانگین	درصد التهاب در ساعت سوم انحراف معیار ± میانگین	درصد التهاب در ساعت پنجم انحراف معیار ± میانگین
نرمال سالین - توین (کنترل منفی)	۱۱۴±۷	۹۷±۶	۸۰±۲
سلکوکسیب (کنترل مثبت)	۳۰±۳ ^{***}	۲۱±۲ ^{***}	۱۱±۱ ^{***}
ترکیب شماره ۱	۴۴±۵ ^{***}	۳۴±۶ ^{***}	۲۲±۶ ^{***}
ترکیب شماره ۲	۶۳±۶ ^{***}	۴۹±۶ ^{***}	۴۰±۸ ^{***}
ترکیب شماره ۳	۳۴±۵ ^{***}	۲۱±۴ ^{***}	۱۷±۲ ^{***}
ترکیب شماره ۴	۵۸±۴ ^{***}	۵۵±۶ ^{***}	۳۷±۴ ^{***}
ترکیب شماره ۵	۵۱±۶ ^{***}	۳۸±۵ ^{***}	۲۷±۴ ^{***}
ترکیب شماره ۶	۵۳±۱۱ ^{***}	۴۳±۴ ^{***}	۳۳±۶ ^{***}
ترکیب شماره ۷	۵۲±۸ ^{***}	۳۶±۳ ^{***}	۲۴±۵ ^{***}
ترکیب شماره ۸	۶۷±۱۲ ^{***}	۵۴±۱۲ ^{***}	۴۲±۱۵ ^{***}

داده‌ها به صورت انحراف معیار ± میانگین (Mean±SD) بیان شدند.

°°°: $P < 0.001$ اختلاف معنی دار نسبت به گروه شاهد

سالین وجود دارد ($P < 0.001$). اختلاف معنی داری بین ترکیبات ۵ و ۶ در دوز ۲۵ mg/kg در زمان پنجم با نرمال سالین وجود دارد ($P < 0.01$). بین ترکیبات ۴ و ۸ در دوز ۲۵ mg/kg در زمان پنجم اختلاف معنی داری با نرمال سالین وجود ندارد ($P > 0.05$).

تمام ترکیبات در تمام زمان‌ها با غلظت ۵۰ mg/kg اختلاف معنی داری با گروه نرمال سالین داشتند.

در دوز ۵۰ mg/kg ترکیب دارای کلر در موقعیت پارا با ترکیب حاوی کلر در موقعیت متا و پارای حلقه (۳ و ۴) فقط در زمان سوم ($P < 0.001$) و پنجم ($P < 0.05$) اختلاف معنی دار دارد، ولی در زمان اول

اختلاف معنی داری وجود ندارد ($P > 0.05$).

ترکیب دارای برم در موقعیت متا با ترکیب دارای برم در موقعیت پارا در دوز ۵۰ mg/kg در تمام زمان‌ها اختلاف معنی داری دارد ($P < 0.001$).

ترکیب حاوی فلئور در موقعیت متا با ترکیب حاوی فلئور در موقعیت پارا در زمان اول اختلاف معنی داری ندارد ($P > 0.05$)، اما در زمان سوم و پنجم اختلاف معنی داری دارد ($P < 0.05$).

ترکیب فاقد استخلاف (-H) در موقعیت‌های مختلف حلقه متصل به گروه تiazol تیون اثر ضد التهابی مناسبی در مقایسه با سلکوکسیب دوز ۵۰ mg/kg دارد.

ترکیب ۱ در غلظت ۵۰ mg/kg در تمامی زمان‌ها اختلاف معنی‌داری با ترکیب ۸ دارد ($p < 0/001$).

استخلاف فلونور (S6)، کلر (S4)، برم (S2)، متیل (S8) و هیدروژن (S1) در موقعیت پارای حلقه جانشین شدند. ترکیبات (S6)، (S4)، (S2)، (S8) در دوز ۵۰ mg/kg اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند، ولی همگی آن‌ها در هر سه زمان با ترکیب یک اختلاف معنی‌داری دارند. ($p < 0/05$).

استخلاف فلونور (S7) و برم (S3) در موقعیت متای حلقه جانشین شدند. وجود استخلاف در موقعیت متا میزان اثر ضد التهابی را در مقایسه با ترکیبات دارای یک استخلاف در موقعیت پارا بالا برد و در تمام زمان‌ها در دوز ۵۰ mg/kg بین این ترکیبات با سلوکوسیب هیچ اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

بین ترکیب دارای استخلاف فلونور (S7) و ترکیب دارای استخلاف برم (S3) فقط در زمان اول و سوم اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p < 0/001$). با این حال با توجه به میانگین افزایش درصد حجم پا و P value، ترکیب دارای استخلاف برم (S3) در موقعیت متای حلقه دارای اثر ضد التهابی بیشتری نسبت به استخلاف فلونور (S7) در این موقعیت است.

بحث

در این تحقیق گروهی از مشتقات پارا-متیل سولفونیل - ۳ و ۴-دی آرپل - ۴-تiazولین - ۲- تیون‌ها که قبلاً با پتانسیل مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ سنتز شده بودند، مورد ارزیابی فارماکولوژیک قرار گرفتند.

در این مطالعه از سه استخلاف هالوژن برم، کلر و فلونور استفاده شد. این گروه‌ها در موقعیت‌های سه و چهار فینیل متصل به حلقه تiazول جانشین شدند.

با توجه به میانگین درصد افزایش حجم پای موش‌ها در هر گروه، ترکیب دارای کلر در موقعیت متا و پارای

حلقه اثر ضد التهابی بهتری نسبت به ترکیب حاوی کلر در موقعیت پارا دارد. وجود کلر در موقعیت متا و پارای حلقه (۳ و ۴) سبب بهبود اثر ضد التهابی در مقایسه با جانشینی اتم کلر منفرد در موقعیت پارای حلقه می‌شود. ترکیب دارای برم نیز در موقعیت متا اثر ضد التهابی بیشتری نسبت به ترکیب حاوی برم در موقعیت پارای حلقه دارد. در مورد فلونور نیز این مطلب صادق است.

ترکیب فاقد استخلاف (H-) متصل به گروه تiazول تیون در دوز ۵۰ mg/kg اثر ضد التهابی مناسبی در مقایسه با سلوکوسیب دارد.

با توجه به میانگین درصد افزایش حجم پای موش‌ها و نیز P value محاسبه شده، ترکیب فاقد استخلاف در موقعیت پارای حلقه اثر ضد التهابی بیشتری نسبت به ترکیب حاوی گروه عاملی متیل در موقعیت پارای حلقه دارد. همچنین وجود استخلاف الکترون دهنده متیل (CH3) اثر ضد التهابی مناسبی در مقایسه با ترکیب کنترل (سلوکوسیب) ندارد.

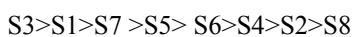
عدم وجود استخلاف (هیدروژن) بیشترین میزان اثر ضد التهابی را در مقایسه با سایر ترکیبات دارای استخلاف در موقعیت پارا دارد و این ترکیب در دوز 50 mg/Kg در تمام زمان‌ها با سلوکوسیب به عنوان داروی شناخته شده مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ هیچ اختلاف معنی‌داری ندارد که اثر قابل توجهی است.

وجود استخلاف در موقعیت متا میزان اثر ضد التهابی را در مقایسه با ترکیبات دارای یک استخلاف در موقعیت پارا بالا می‌برد و در تمام زمان‌ها در دوز ۵۰ mg/kg بین این ترکیبات با سلوکوسیب هیچ اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. همچنین با توجه به نتایج به‌دست آمده، ترکیب دارای استخلاف برم (S3) در موقعیت متای حلقه دارای اثر ضد التهابی بیشتری نسبت به استخلاف فلونور (S7) در این موقعیت است.

اثر سلوکوسیب با بازه زمانی یک تا پنج ساعت در

استخلاف برم در موقعیت متا بیشترین اثر ضد التهابی را در مقایسه با سایر ترکیبات دارد. بعد از این ترکیب، استخلاف هیدروژن (فقدان استخلاف) بیشترین اثر ضد التهابی را در مقایسه با سایر ترکیبات دارد.

ترتیب اثر ضد التهابی ترکیبات به صورت ذیل است:



۴-متیل > ۴-برم > ۴-کلرو > ۴-فلوئور > ۳ و ۴-

دی کلرو > ۳-فلوئور > هیدروژن > ۳-برم

در مجموع این مطالعه نشان داد مشتقات پارا-متیل سولفونیل-۳ و ۴-دی آریل-۴-تiazولین-۲-تیون‌ها می‌توانند از خود فعالیت ضد التهابی مطلوبی نشان دهند. انجام مطالعات بیشتر فارماکولوژیک و نیز توکسیکولوژیک بر روی ترکیبات دارای بهترین اثر در این تحقیق، می‌تواند زمینه‌ای برای دستیابی به داروهای جدیدتر در خانواده مهار کننده‌های آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ باشد.

سپاسگزاری

این تحقیق حاصل پایان‌نامه دکترای داروسازی آقای دانیال جعفری، دانشجوی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران و نیز طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی مازندران است. نویسندگان مقاله مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاران گروه سم‌شناسی و فارماکولوژی و نیز مرکز تحقیقات علوم دارویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران ابراز می‌دارند.

این آزمایش، به‌طور پیوسته با شیب ملایمی کاهش یافته است. سیر اثر ضد التهابی ترکیبات در دوز ۵۰ mg/kg مشابه سلکوکسیب است. اما اثر ضد التهابی ترکیبات در دوز ۲۵mg/kg و ۱۰ mg/kg در ساعت سوم و پنجم به شدت کم می‌شود که نشان از حذف اثر ضد التهابی در این دو دوز دارد. این نتایج نشان‌دهنده وابستگی شدید اثر این ترکیبات به غلظت است.

ترکیب کنترل سلکوکسیب در تمام زمان‌ها و غلظت‌ها دارای اثر ضد التهابی قابل توجهی در مقایسه با گروه شاهد نرمال سالین-تویین بوده است. تمام ترکیبات سنتز شده در دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با گروه شاهد نرمال سالین-تویین اختلاف معنی‌داری دارند. این اثر در دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به شدت کاهش یافته و اختلاف معنی‌دار بودن با گروه شاهد به زمان اول برای همه ترکیبات و زمان سوم و پنجم برای تعدادی از ترکیبات محدود شده است. در کل در دوزهای ۱۰ و ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فقط در زمان اول اثر ضد التهابی مناسبی مشاهده می‌شود.

در مجموع ترکیباتی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند از لحاظ ساختاری شباهت زیادی به کوکسیب‌ها دارند، به این معنا که دی آریل هتروسیکل هستند و در ناحیه پارای یکی از حلقه‌ها گروه متیل سولفونیل وجود دارد. نتایج حاصل نشان می‌دهد با تغییر نوع استخلاف و موقعیت آن روی حلقه دیگر می‌توان اثرات ضد التهابی ترکیبات را تغییر داد. بر این اساس

the National Academy of Sciences. 1998; 95(2):681-686.

- White TJ, Arakelian A, Rho JP. Counting the costs of drug-related adverse events. *Pharmacoeconomics*. 1999;15(5):445-458.

References

- Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal antiinflammatory drug-mediated apoptosis. *Proceedings of*

3. Robinson BH. Human cytochrome oxidase deficiency. *Pediatric research*. 2000;48(5):581-585.
4. Weraarpachai W, Antonicka H, Sasarman F, Seeger J, Schrank B, Kolesar JE, et al. Mutation in TACO1, encoding a translational activator of COX I, results in cytochrome c oxidase deficiency and late-onset Leigh syndrome. *Nature genetics*. 2009;41(7):833-837.
5. Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors—current status and future prospects. *Eur J Med Chem* 2001;36(2):109-126.
6. Puig C, Crespo MI, Godessart N, Feixas J, Ibarzo J, Jiménez J-M, et al. Synthesis and biological evaluation of 3, 4-diaryloxazolones: a new class of orally active cyclooxygenase-2 inhibitors. *J Med Chem*. 2000; 43(2):214-223.
7. Roy K, Chakraborty S, Saha A. Exploring selectivity requirements for COX-2 versus COX-1 binding of 3, 4-diaryloxazolones using E-state index. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;13(21):3753-3757.
8. Emami S, Foroumadi A. Synthesis of 4-(4-Methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2 (3H)-thiazole Thione Derivatives as New Potential COX-2 Inhibitors. *Chinese Journal of Chemistry*. 2006;24(6):791-794.
9. Block J. Organic medicinal and pharmaceutical chemistry. In: Beale JM, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. P.198.
10. Singh H, Ghosh M. Modified plethysmometer for measuring foot volume of unanaesthetized rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1968;20(4):316-317.
11. Rathish I, Javed K, Ahmad S, Bano S, Alam M, Pillai K, et al. Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1, 3, 5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009; 19(1):255-258.