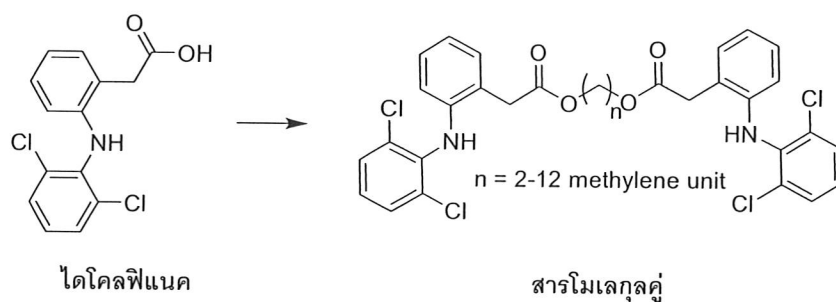


บทคัดย่อ

เอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสเป็นกลุ่มเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับขบวนการสังเคราะห์โพรสตาแกรนดิน (prostaglandins) อันเป็นสาเหตุของอาการปวดและอักเสบ เอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ เอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 โดยในธรรมชาติเอนไซม์ทั้งสองชนิดจะพบในลักษณะเป็นคู่ชนิด homodimers ในปัจจุบันเฉพาะเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสชนิดที่ 2 เป็นเป้าหมายของยาด้านอักเสบที่ไม่ใช่กลุ่มสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตามยาด้านอักเสบดังกล่าวมักก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงคือก่อให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร โดยผลข้างเคียงดังกล่าวเกิดมาจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสชนิดที่ 1 ยาไดโคลฟีแนคเป็นหนึ่งในยาด้านอักเสบที่มีประสิทธิภาพด้านอักเสบสูง แต่พบว่าก่อให้เกิดภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารรุนแรง มีรายงานการศึกษาแสดงให้เห็นว่าโครงสร้างเคมีส่วนหมู่คาร์บอกซิลิกของไดโคลฟีแนคเกี่ยวข้องโดยตรงกับการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวและยังส่งผลให้เกิดพิษต่อตับ และทำให้โครงสร้างของยาไม่ความคงตัว ดังนั้นงานวิจัยนี้ได้นำโครงสร้างของไดโคลฟีแนคมาปรับปรุงและพัฒนาโครงสร้างเคมีเพื่อให้ได้สารที่แสดงฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อเอนไซม์ไซโคลออกซีจีเนสชนิดที่ 2 โดยใช้เทคนิคโมเลกุลคู่ (bivalent ligands) ซึ่งสารโมเลกุลคู่สามารถสังเคราะห์โดยปฏิกิริยาอัลคิเลชัน โดยใช้ไดโคลฟีแนคในรูปของเกลือโซเดียมทพปฏิกิริยากับสารไดโบรโมอัลเคนที่มีความยาวต่างๆ



ABSTRACT

Cyclooxygenases (COXs) is a class of enzyme that plays an important role in inflammatory responses of the body through prostaglandin biosynthesis. Two isozymes, COX-1 and COX-2 are identified and naturally expressed as homodimers. Lately, COX-2 has been proposed as desire target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Many anti-inflammatory drugs, used nowadays, possess a serious gastro-intestinal bleeding side effect through the inhibition of COX-1 activity. One of most widely used traditional or non-selective NSAIDs diclofenac has been found to be an effective drug. However, the presence of carboxylic acid group in the molecule has been suspected to cause serious side effects such as gastric ulcer and hepatotoxic. Moreover, the acid functionality also causes an acid-labile instability problem. In order to overcome the non-selectivity profile of diclofenac. An approach so-called bivalent ligand was use for the design of novel selective COX-2 inhibitors. Two univalent diclofenac were linked to each other through a hydrocarbon spacer with various methylene unit. The desired products were readily synthesized by alkylation reaction using diclofenac, as sodium salt, and a corresponding dibromoalkane.

