

Thesis Title Bronchodilator Activity of Phenyl
 Butenol Derivatives.

Author Miss Pilastlak Srisawatdi

M.Sc. Pharmacology

Examining committee: Assist. Prof. Duangta Kanjanapothi
 Assist. Prof. Ampai Panthong
 Assoc. Prof. Udom Boonayathrap

ABSTRACT

Eleven derivatives of phenyl butenol (PBs) were screened for bronchodilator activity using histamine-induced contraction of the isolated guinea-pig tracheal chain experiment. Six derivatives seemed to be potential bronchodilators, having EC₅₀ values in the range of 25-154 ug/ml. However, the bronchodilator activity of the PBs was found to be 10 times less potent than that of compound D (a phenyl butenol compound presented in Zingiber cassumunar Roxb.). According to their EC₅₀ values, the structure activity relationship of the phenyl butenol compound was preliminary proposed. The 3 highest potent derivatives: PB-8; PB-2 and PB-4 were selected to be representatives of the PBs for further study. The EC₅₀ values of 25-29 and 50-174 ug/ml were obtained from the histamine-induced and

acetylcholine-induced contraction of the guinea-pig tracheal chain experiments, respectively. In the in vivo evaluation of bronchodilator activity, the effect of the PBs to counteract the increased intratracheal pressure induced either by histamine in guinea-pigs or acetylcholine in rats under pentobarbital anesthesia were determined quantitatively. The PBs exhibited bronchodilator activity having the EC50 values in range of 8-18 and 11-26 mg/Kg bodyweight in the guinea-pig and the rat experiments, respectively. The order of potency of the PBs was all the same (PB-8 > PB-2 > PB-4) in both in vitro and in vivo experiments. Bronchodilator activity of the PBs were compared with reference drugs (isoproterenol, verapamil, atropine, aminophylline and papaverine) in several tests. The potencies of the PBs were lower than those of reference drugs except that the potencies of the PBs were higher than that of aminophylline in the in vivo study. The dose response curves of the PBs were parallel to those of papaverine, verapamil and aminophylline but not to those of isoproterenol and atropine. In addition, the bronchodilator activity of the PBs was not blocked by propranolol, a beta adrenergic antagonist. The results suggest that neither beta-adrenergic stimulation nor muscarinic blockade is the mechanism of action of the PBs and that the PBs,

papaverine, verapamil, as well as aminophylline might share similar mechanism of action.

An intravenous injection of the PBs in the rat under pentobarbital anesthesia caused brief hypotension (40-50 mmHg, 10 minutes) and tachycardia. The tachycardia was thought to be due to a reflex occurring in response to hypotension rather than cardiac stimulating effect since the latter effect of the PBs could not be found in the isolated guinea-pig atrium experiment. In Hippocratic screening test in rats, signs of the CNS depression were observed in response to i.p. injections of the PBs. The doses of PB-2, PB-4 and PB-8 that caused the rats die with respiratory failure were 1280, 640 and 160 mg/Kg bodyweight, respectively.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University

All rights reserved

มาตรฐาน (ไอโซโพร เทอรินอล พาวาเวอริน อมิโนฟิลลีน เวอรานามิล และ อะโทรป็น) พบว่าความแรงของอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอลต่ำกว่าของยามาตรฐาน ยกเว้น เมื่อทดสอบฤทธิ์ในตัวสัตว์ทดลอง พบว่าความแรงของอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอลสูงกว่าอามิโนฟิลลีน Dose-response curves ของอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอลขนานกับ dose-response curves ของพาวาเวอริน เวอรานามิล และอามิโนฟิลลีน แต่ไม่ขนานกับของไอโซโพร เทอรินอล และอะโทรป็น นอกจากนี้ยังพบว่าฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดของอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอลไม่ถูกขัดขวางโดยโพรพรานอลอล เมื่อทดสอบโดยใช้การทดลองกล้ามเนื้อ เรียบหลอดเลือดที่แยกออกจากหนูตะเภา จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่ากลไกการออกฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดของอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอลไม่ได้ผ่านการกระตุ้นที่ เบต้าแอดรี เอนจิครี เซพเตอร์ แต่อาจจะมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับของ พาวาเวอริน อมิโนฟิลลีน และ เวอรานามิล

เมื่อฉีดอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอล เข้าทางหลอดเลือดดำของหนูขาวที่สลบด้วยเพนโทบาบิทัลโซ เดียมมีผลทำให้ความดันโลหิตต่ำลง (ประมาณ 40-50 มิลลิเมตรปรอท นาน 10 นาที) และอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น เชื่อว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นผลของรี เฟล็กซ์ เกิดตอบสนองต่อการลดลงของความดันโลหิตมากกว่า เป็นผลของอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอลต่อหัวใจโดยตรง เพราะจากการศึกษาโดยใช้หัวใจที่แยกออกจากหนูตะเภาพบว่าอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอลไม่มีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจ เมื่อฉีดอนุพันธ์ เฟนนิลบิวทีนอล เข้าทางช่องท้องหนูขาวที่ไม่สลบพบว่าหนูมีอาการของระบบประสาทส่วนกลางถูกกดและขนาดของ PB-2 PB-4 และ PB-8 ที่ทำให้หนูขาวตายจากการหายใจล้มเหลวคือ 1280, 640 และ 160 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมตามลำดับ.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright © by Chiang Mai University

All rights reserved