

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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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 EC<sub>50</sub> 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.

ชื่อ เรื่องวิทยานิพนธ์

ชื่อผู้เขียน

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์:

ฤทธิ์ขยายหลอดลมของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล

นางสาว พิลาศลักษณ์ ศรีสวัสดิ์

สาขาวิชา เกสซิวิทยา

ผศ. ดร. ดวงตา กาญจน์โพธิ์

ผศ. ดร. อร่าม ปั้นทอง

รศ. ดร. อุดม บุณยบรรพ

### บทคัดย่อ

ในการคัดเลือกอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลที่มีฤทธิ์ขยายหลอดลมทางหมวด 11 ตัว ซึ่งทำการทดลองโดยใช้กล้ามเนื้อ เรียบหลอดลมที่แยกออกจากหนูตะเภา และทำให้เหตุตัวด้วยยีสตามีน พบว่ามีเพียงอนุพันธ์ 6 ตัว เท่านั้นที่สามารถต้านฤทธิ์ยีสตามีนได้ โดยมีค่า EC50 อยู่ในช่วง 24-154 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกับสาร D ซึ่งเป็นสาร เฟนนิลบีวีทีนอลที่พบในไฟล (Zingiber cassumunar Roxb.) พบว่าอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลมีความแรงในการทำให้กล้ามเนื้อ เรียบหลอดลมคลายตัวต่ำกว่าสาร D ประมาณ 10 เท่า ได้มีการเสนอถึงความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างของสาร เฟนนิลบีวีทีนอลและฤทธิ์ในการขยายหลอดลมโดยอาศัยจากค่า EC50 ที่ได้จากการทดลอง PB-8, PB-2 และ PB-4 เป็นอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลที่มีฤทธิ์แรงและฤทธิ์คัด เลือก เป็นตัวแทนของกลุ่มสำหรับศึกษาต่อไป ในการทดลองซึ่งใช้หลอดลมที่แยกออกจากหนูตะเภาพบว่าค่า EC50 ของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลในการต้านฤทธิ์ยีสตามีนและอะเซทิกิลโคลีน อยู่ในช่วง 25-29 และ 50-174 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรตามลำดับ การทดสอบฤทธิ์ขยายหลอดลมโดยวัดความสามารถของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลในการต้านฤทธิ์ของยีสตามีนและอะเซทิกิลโคลีน ที่ทำให้หลอดลมหดตัวในหนูตะเภาและหนูขาวที่สลบด้วยเพนโตบารบิทัลโซเดียม ค่า EC50 ของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลอยู่ในช่วง 8 - 18 และ 11 - 26 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมตามลำดับ ความแรงในการขยายหลอดลมของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล เรียงลำดับได้เป็น PB-8 > PB-2 > PB-4 จากการเปรียบเทียบฤทธิ์ขยายหลอดลมของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลกับยา

มาตรฐาน (ไอโซ่พีร เทอร์นอล พาพา เวอร์น ออมิโนฟิลลีน เวอราฟามิล และ อช ไทรปีน) พบว่าความแรงของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลต่ำกว่าของยาตรฐาน ยกเว้น เมื่อทดสอบฤทธิ์ในตัวสัตว์ทดลอง พบว่าความแรงของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล สูงกว่าออมิโนฟิลลีน Dose-response curves ของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล ยานาน กับ dose-response curves ของพาพา เวอร์น เวอราฟามิล และออมิโนฟิลลีน แต่ไม่ขานานกับของไอโซ่พีร เทอร์นอล และอช ไทรปีน นอกจากนี้ยังพบว่าฤทธิ์ในการขยายหลอดลมของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล ไม่ถูกขัดขวางโดยโปรดราโนลอล เมื่อทดสอบโดยใช้การทดลองกล้ามเนื้อ เรียบหลอดลมที่แยกออกจากหนูตะเภา จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่ากลไกการออกฤทธิ์ในการขยายหลอดลมของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล ไม่ได้ผ่านการกระตุ้นที่ เป็ต้าแอกตีรี เนอจิคิรี เชพ เตอร์ แต่อ้างจะมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายดึงกับของ พาพา เวอร์น ออมิโนฟิลลีน และ เวอราฟามิล เมื่อฉีดอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล เข้าทางหลอดเลือตด้วยหูขว่าที่สลบ ด้วย เพนโตบารีทอลโซ่ เติมมีผลทำให้ความดันโลหิตต่ำลง (ประมาณ 40-50 มิลลิ เมตรปรอท นาน 10 นาที) และอัตราการเต้นของหัวใจ เพิ่มขึ้น เชื่อว่าอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มขึ้นนี้ เป็นผลของรี เฟลิกซ์ เกิดตอบสนองต่อการลดลงของความดันโลหิตมากกว่า เป็นผลของอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอลต่อหัวใจโดยตรง เพราะจากการศึกษาโดยใช้หัวใจที่แยกออกจากหนูตะเภาพบว่าอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล ไม่มีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจ “เมื่อฉีดอนุพันธ์ เฟนนิลบีวีทีนอล เข้าทางช่องห้องหนูขว่าที่ไม่สลบพบว่าหนูมีอาการของระบบประสาทส่วนกลางถูกกดและขนาดของ PB-2 PB-4 และ PB-8 ที่กำให้หนูขาดหายจากการหายใจล้มเหลวคือ 1280, 640 และ 160 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมตามลำดับ.