

## บทคัดย่อ

สารต้าน Phosphodiesterase5 (PDE5) มีประโยชน์ในการรักษาอาการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศและโรคความดันปอดสูง การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาสารต้าน PDE5 จากความหลากหลายทางชีวภาพของไทย คณะผู้วิจัยได้ทดสอบฤทธิ์ต้าน PDE5 ในพืชและสิ่งมีชีวิตจากทะเลหลายชนิด พบสาร 3 กลุ่มที่มีแนวโน้มว่าจะเป็นสารต้าน PDE5 ที่มีศักยภาพ ได้แก่ 7-methoxy flavones, phenanthrenes และ curcuminoids

สารพวก 7-methoxy flavones เป็นสารที่พบในกระชายดำ *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker; Zingiberaceae) ซึ่งเป็นสมุนไพรที่มีการใช้เป็นยาบำรุงกำลังเพศชาย สาร 7-methoxyflavones มีฤทธิ์ต้าน PDE5 โดยสารที่มีฤทธิ์แรงที่สุดคือ 5,7-dimethoxyflavone จากการศึกษาความสัมพันธ์ของโครงสร้างและฤทธิ์พบว่า กลุ่ม methoxy ที่ C-5 ของ 7-methoxyflavones มีความสำคัญต่อฤทธิ์ต้าน PDE5

สารกลุ่ม phenanthrene 4 ตัว อันประกอบด้วยสารใหม่คือ 9,10-dihydro-4-(4'-hydroxybenzyl)-2,5-dimethoxyphenanthrene-1,7-diol (1) และสารที่เคยมีผู้ค้นพบมาก่อนในพืชอื่น ได้แก่ phenanthrenes i.e., 1-(4'-hydroxybenzyl)-4,8-dimethoxyphenanthrene-2,7-diol (2), (9,10-dihydro-2,5-dimethoxyphenanthrene-1,7-diol (3) และ 1,5,7-trimethoxyphenanthrene-2,6-diol (4) ถูกแยกได้จากหัวของว่านอึ้ง (*Eulophia macrobulbon* (Parish & Rchb. f.) Hook. f.; Orchidaceae) โดยการทดสอบฤทธิ์ต้าน PDE5 ควบคู่กันไป. สาร 2 ออกฤทธิ์ดีที่สุด ( $IC_{50} = 1.67 \pm 0.54 \mu M$ ) ในขณะที่สาร 1 ออกฤทธิ์อ่อน ( $IC_{50} = 62.26 \pm 3.32 \mu M$ ).

สาร curcumins จากธรรมชาติ 3 ตัว (CL1-CL3) และจากการสังเคราะห์ 6 ตัว (CL4-CL9) ได้ถูกนำมาทดสอบฤทธิ์ต้าน PDE5 และฤทธิ์ขยายหลอดเลือดปอดและ aorta ที่แยกได้จากหนูโดยทำในอ่างควบคุมอุณหภูมิ สาร curcumin มีฤทธิ์ต้าน PDE5 อย่างอ่อน ( $IC_{50} = 18 \mu M$ ) ในขณะที่ CL7 and CL9 มีฤทธิ์ที่สูง ( $IC_{50} = 4 \mu M$ ). จากการศึกษาความสัมพันธ์ของโครงสร้างและฤทธิ์พบว่า methoxyl group ที่ตำแหน่ง *ortho* ของ curcumin มีความสำคัญต่อการยับยั้ง PDE5 สารอนุพันธ์ทุกตัวให้ผลคลายหลอดเลือดปอด โดยผลขึ้นกับความเข้มข้น สารเหล่านี้มีผลน้อยมากต่อ aorta และเมื่อเลาะเอา endothelium ของหลอดเลือดปอดออก พบว่าฤทธิ์คลายหลอดเลือดของ CL2 ซึ่งเป็นสารธรรมชาติ และสารอนุพันธ์ CL5, CL8, CL9 ลดลง

การศึกษาเหล่านี้ แสดงถึงศักยภาพของสารจากสมุนไพรไทยในการเป็นแหล่งของสารต้าน PDE5 ซึ่งอาจนำไปพัฒนาใช้ในอาการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ หรือการลดความดันปอดในโรคความดันปอดสูงในอนาคตได้ต่อไป

**คำสำคัญ:** curcumin, สารอนุพันธ์ของ curcumin, ว่านอึ้ง, กระชายดำ, phenanthrene, phosphodiesterase5, methoxyflavones, ความหลากหลายทางชีวภาพของไทย, หลอดเลือดปอด

## Abstract

Phosphodiesterase5 (PDE5) inhibitors can be used for treatment of erectile dysfunction and pulmonary hypertension. In this study, we aimed at search for PDE5 inhibitor from Thai biodiversity. Several plants and marine organisms were screened. We found three groups of compound that might be good leads for PDE5 inhibitors i.e. 7-methoxy flavones, phenanthrenes and curcuminoids.

Several 7-methoxy flavones were found in *Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker (Zingiberaceae), a medicinal plant well-known for sexual performance enhancing effect. The PDE5 inhibitors were identified as 7-methoxyflavones. The most potent one is 5,7-dimethoxyflavone. Structure activity relationship showed that the methoxyl group at C-5 position of 7-methoxyflavones was necessary for PDE5 inhibition.

A new phenanthrene, 9,10-dihydro-4-(4'-hydroxybenzyl)-2,5-dimethoxyphenanthrene-1,7-diol (**1**) and three known phenanthrenes i.e., 1-(4'-hydroxybenzyl)-4,8-dimethoxyphenanthrene-2,7-diol (**2**), (9,10-dihydro-2,5-dimethoxyphenanthrene-1,7-diol (**3**) and 1,5,7-trimethoxyphenanthrene-2,6-diol (**4**) had been isolated from the pseudo-bulbs of *Eulophia macrobulbon* (Parish & Rchb. f.) Hook. f. (Orchidaceae) using the PDE5 bioassay guided fractionation. Among these phenanthrenes, **2** was the most potent PDE5 inhibitors ( $IC_{50} = 1.67 \pm 0.54 \mu M$ ) whereas **1** showed mild activity and on PDE5 ( $IC_{50}$  value of  $62.26 \pm 3.32 \mu M$ ).

Three natural curcumins (CL1-CL3) and six synthetic analogs (CL4-CL9) were tested for PDE5 inhibitory activity. Their vasodilator effects were examined in rat isolated pulmonary arteries and aorta using organ bath technique. Curcumin showed mild PDE5 inhibitory activity ( $IC_{50} = 18 \mu M$ ) while its analogs, CL7 and CL9, showed higher activity ( $IC_{50} = 4 \mu M$ ). The structure-activity relationship indicated the importance of methoxyl group at ortho-position of curcumin to PDE5 inhibition effect. All analogs possessed concentration-dependent vasorelaxant effect in pulmonary arteries while in aorta only small responses to most of the compounds. Endothelial removal of pulmonary artery reduced vasodilator responses to natural curcumin (CL2) and some analogs (CL5, CL8, CL9).

In conclusion, our studies demonstrate that Thai plants are potential sources of PDE5 inhibitors which can be develop for treatment of erectile dysfunction and pulmonary hypertension in the future.

*Keywords:* curcumin, curcumin analogs, *Eulophia macrobulbon*, *Kaempferia parviflora*, phenanthrene phosphodiesterase5, methoxyflavones, Thai biodiversity, pulmonary artery

---