

5-Phenyl-2,4-Pentadienoic Acid Amide 유도체의 중추 억제작용에 관한 연구

趙台淳 · 林中基 · 慎鏞會 · 申大熙

성균관대학교 약학대학

(Received December 24, 1986)

Central Nervous Depressant Activity of 5-Phenyl-2,4-pentadienoic Acid Amide Derivatives

Tai Soon Cho, Joong Ki Lim, Yong Hoe Shin and Dai Hee Shin

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 170, Korea

Abstract—In order to find out the pharmacologically active but less toxic compounds than piperine, the actions of several amide derivatives of 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid on the CNS depressant activities were examined. The nine amide derivatives were investigated by using ICR mice as an experimental animals on acute toxicities, anticonvulsant, sedative, analgesic and antipyretic effects. In the case of acute toxicities, all derivatives were weaker than piperine except compound III. Compound I showed strong anticonvulsant activity. On the other hand, compound I, III and IV significantly prolonged the sleeping time induced by hexobarbital in mice. Compound I, III and IV exhibited better analgesic effect than aspirin while compound II, V, VI and K showed similar antipyretic activity to aspirin.

우 등^{1,3)} 및 신 등²⁾에 의하여 후추의 성분인 piperine의 강력한 중추신경억제작용이 밝혀진 후 저자들은 piperine 보다도 중추신경억제작용이 강하고 독성이 약한 화합물을 개발하기 위하여 piperine의 여러가지 유도체를 합성하고 그 약리작용을 검토보고한 바 있다.

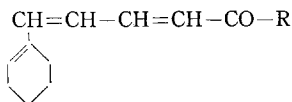
즉 임 등⁴⁾ 이 3,4-methylenedioxy cinnamic acid 유도체, 은 등⁵⁾ 이 piperic acid amide 유도체, 이 등⁶⁾ 이 N-piperoylamino acid 유도체, 심 등⁷⁾ 이 N-piperoyl-substituted piperine 유도체 및 도 등⁸⁾ 이 3,4-methylenedioxyphenyl계 carboxamide 유도체에 대하여 보고 한 바 있고 이번에는 임과 신⁹⁾이 새로운 항경련제 개발의 일환으로 piperine의 기본모핵에서 methylenedioxy기가 빠진 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid에 10종의 amine류를 반응시켜 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid amide를 합성하여 보고한바 있어, 이들 화합물을 가지고 중추신경계에 대한 약리작용을 검토하였다.


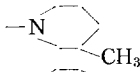





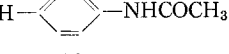
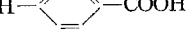
실 험 방 법

약물의 합성—임 및 신⁹⁾의 방법에 따라 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid에 aromatic amine 및 heterocyclic amine 등을 반응시켜 9종의 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid amide (Table I) 를 합성하여 시료로 사용하였다.

시약—Piperine (Sigma chemical Co.), strychnine nitrate (Shionogi pharm. Co.), pentylenetetrazol (Tokyokasei Co.), hexobarbital (Teigoku shogyo Co.), aspirin (Bayer-Korea Co.), typhoid vaccine (Dongshin pharm. Co.) 및 sod. carboxymethyl cellulose (Junsei chemical Co.) 등의 특급품을 사용하였으며 hexobarbital sodium은 hexobarbital에 sodium methoxide를 반응시키고 정제하여 사용하였다.

hexobarbital Na 및 초산은 0.9% 생리식염수에 용해시키고 그외의 시료 및 시약은 0.5%

Table I—Chemical structures, acute toxicities and analgesic activities of 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid amide derivatives.

| Compound | Structure | Acute toxicity | | Analgesic activity | | |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|----------------|
| | R | No. of Animals | LD ₅₀ (mg/kg) | Dose (mg/kg) p.o. | No. of writhing (M±S.E.) | Inhibition (%) |
| I |  | 6 | >2,000 | 200 | 11.8±2.15* | 61.1 |
| II |  | 6 | >2,000 | 200 | 16.7±2.26 | 44.9 |
| III |  | 48 | 93.36 [†] | 50 | 12.5±3.33* | 58.7 |
| IV |  | 18 | >1,000 | 200 | 12.2±2.64* | 59.7 |
| V |  | 6 | >2,000 | 200 | 32.2±5.33 | -6.3 |
| VI |  | 18 | >1,000 | 200 | 20.8±2.63 | 31.4 |
| VII |  | 18 | >1,000 | 200 | 27.5±5.03 | 9.2 |
| VIII |  | 6 | >2,000 | 200 | 18.5±3.42 | 38.9 |
| IX |  | 6 | >2,000 | 200 | 21.0±3.22 | 30.7 |

[†] Litchfield-Wilcoxon method.

* : Significantly different from the control group ($p < 0.05$)

CMC에 균등히 현탁 또는 용해시켜 사용하였다. 시료의 경구 투여 용량을 마우스 체중 20g당 0.2~0.4ml가 되도록 하였다.

실험동물—1주일 이상 동일한 조건에서 사육하여 실험실 환경에 적응시킨 체중 20 ± 4 g의 ICR 계 마우스를 사용하여 실온 $20 \pm 4^\circ\text{C}$ 에서 실험하였으며 실험할 때를 제외하고는 마우스용 고품사료(삼양배합사료 Co.)와 물은 충분히 공급하였다.

급성독성—6마리의 마우스를 1군으로 하여 시료를 1,000 및 2,000mg/kg씩 경구투여한 후 72시간까지의 사망수를 관찰하였다. LD₅₀가 1,000 mg/kg 이하가 예상되는 화합물에서는 Litchfield-Wilcoxon법에 따라 LD₅₀값을 구하였다.

항 pentylenetetrazole 경련작용 실험—8마리의 마우스를 1군으로하고 piperine 및 화합물 III을 제외한 모든 화합물은 200mg/kg씩, 화합물 III

은 LD₅₀의 약 반량인 50mg/kg을 경구투여하고 1시간후에 pentylenetetrazole 75mg/kg씩을 피하 주사하고 1시간동안 간대성경련의 유무를 관찰 하였다.

이때 발생된 경련이 5초 이상 지속될때 간대성 경련을 일으키는 것으로 판정하였다.

항 Strychnine 경련작용 실험—8마리의 마우스를 1군으로 하여 piperine의 ED₅₀인 73.8mg/kg⁵⁰⁾과 비슷한 양인 75mg/kg을 투여양으로 정하고 화합물 III만은 그 반량인 37.5mg/kg을 경구투여 한뒤 1시간후에 strychnine nitrate 1.5mg/kg을 피하주사하고 주사직후 부터 30분동안 강직성경련으로 인한 사망수를 측정하여 판정하였다.

항전기경련작용 실험—6마리의 마우스를 1군으로 하고 시료 600mg/kg씩을 경구투여하고 1시간후에 전기자극장치(ECT unit 7801, Ugo basil

Co.)를 사용하여 50mA, 60Hz의 전류를 0.3초 동안 두귀에 통전하였을 때 나타나는 강직성 신전의 소실을 지표로 경련억제효과를 판정하였다.

Rotarod 실험—Rotarod 실험장치(KN-75 Natzume Co.)를 사용하여 직경 4cm의 회전봉이 1분간에 6회전이 되도록 조절하고 이 회전봉에서 1분 이상 떨어지지 않고 걷는 마우스를 따로 골라 3회 반복 훈련시킨 다음 8마리의 마우스를 1군으로 하여 piperine은 90mg/kg, 화합물 III은 50mg/kg, 나머지 시료는 200mg/kg씩을 경구투여하고 1시간후에 rotarod 실험을 실시했을 때 1분 이내에 낙하하는 마우스의 수를 측정하여 효과를 검토하였다.

실험은 2회 반복하여 두번 다 떨어지는 것을 양성으로 하였다.

수면증강작용 실험—7마리의 마우스를 1군으로 하여 piperine과 화합물 III은 50mg/kg, 나머지 시료는 90mg/kg씩 경구투여하고 1시간후에 hexobarbital sodium 50mg/kg씩을 복강내에 주사하고 정향반사가 소실될 때로부터 회복될 때까지

지의 시간을 측정하였다.

진통작용 실험—6마리의 마우스를 1군으로 하고 화합물 III은 50mg/kg, 나머지 시료는 200mg/kg씩 경구투여하고 30분후에 0.7% 초산-생리식염용액 0.1ml/10g을 복강내에 주사하고 10분 후부터 10분 동안에 나타나는 writhing syndrome의 발생수를 측정하였다.

해열작용 실험—8마리의 마우스를 1군으로 하여 typhoid vaccine 0.1ml/20g을 복강내에 주사하여 발열시킨 다음 2시간후에 화합물 III은 50mg/kg, 나머지 시료와 aspirin은 200mg/kg씩 경구투여 하였다.

vaccine 투여후 1시간 간격으로 5시간 동안 digital 직장체온계(立石電機 Co.)를 사용하여 체온을 측정하였다.

실험 결과

급성독성—Table 1에 나타난바와 같이 화합물 I, II, V, VIII, X의 LD₅₀는 2,000mg/kg 이상으로

Table II—Anticonvulsant activity, motor coordination and hexobarbital sleeping time of 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid amides in mice.

| Compound | scPT ¹⁾ | | scSTN ²⁾ | | MES ³⁾ | | RR ⁴⁾ | | ipHB ⁵⁾ | | Prolongation (%) |
|----------|--------------------|------------|---------------------|------------|-------------------|------------|------------------|-----------|--------------------|------------------------|------------------|
| | Dose (mg/kg) | conv./used | Dose (mg/kg) | conv./used | Dose (mg/kg) | conv./used | Dose (mg/kg) | drop/used | Dose (mg/kg) | sleeping time(min.) | |
| Control | — | 8/8 | — | 8/8 | 600 | 6/6 | — | 0/8 | — | 19.3±1.50 ⁺ | — |
| Piperine | 200 | 3/8 | 75 | 4/8 | 600 | 3/6 | 90 | 6/8 | 50 | 42.9±2.89** | 122.3 |
| I | 200 | 6/8 | 75 | 7/8 | 600 | 3/18 | 200 | 1/8 | 90 | 40.7±3.40** | 110.1 |
| II | 200 | 8/8 | 75 | 8/8 | 600 | 5/6 | 200 | 1/8 | 90 | 26.3±3.40 | 36.3 |
| III | 50 | 8/8 | 37.5 | 7/8 | 50 | 4/6 | 50 | 1/8 | 50 | 56.3±5.00** | 191.7 |
| IV | 200 | 6/8 | 75 | 6/8 | 600 | 3/6 | 200 | 0/8 | 90 | 50.4±5.77** | 161.1 |
| V | 200 | 7/8 | 75 | 8/8 | 600 | 5/6 | 200 | 0/8 | 90 | 28.5±3.04* | 47.7 |
| VI | 200 | 7/8 | 75 | 7/8 | 600 | 5/6 | 200 | 2/8 | 90 | 35.8±6.65* | 85.5 |
| VII | 200 | 8/8 | 75 | 8/8 | 600 | 6/6 | 200 | 0/8 | 90 | 40.0±1.68** | 107.3 |
| VIII | 200 | 6/8 | 75 | 7/8 | 600 | 6/6 | 200 | 0/8 | 90 | 30.8±4.04* | 59.6 |
| IX | 200 | 7/8 | 75 | 8/8 | 600 | 6/6 | 200 | 1/8 | 90 | 38.2±4.08** | 97.9 |

1) : Subcutaneous pentylenetetrazole(75mg/kg) seizure threshold test.

2) : Subcutaneous strychnine (1.5mg/kg) mortality test.

3) : Maximal electroshock(50mA, 60Hz, 0.3sec) seizure test.

4) : Rotarod (6 rotation/min, diameter 4cm) test.

5) : Peritoneal hexobarbital-Na (50mg/kg) hypnosis test.

* : mean±S.E. * : p<0.05, ** : p<0.01

Table III—Antipyretic effect of 5-phenyl -2,4-pentadienoic acid amides in mice.

| Compound | Dose (mg/kg, p.o.) | Rectal Temperature (°C, M±S.E.) | | | | | |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-------------|
| | | -2 | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 (hr.) |
| Saline (not vaccinated) | — | 37.3±0.15 | 37.5±0.15 | 37.4±0.14 | 37.3±0.08* | 37.1±0.17 | 37.2±0.10 |
| Saline (Vaccinated) | (0.1ml/20g) | 37.4±0.15 | 37.0±0.45 | 37.1±0.39 | 38.0±0.31 | 37.2±0.21 | 37.2±0.14 |
| Aspirin | 200 | 38.0±0.16 | 37.8±0.26 | 36.9±0.32 | 35.5±0.45** | 34.3±0.61** | 34.6±0.85** |
| I | 200 | 37.6±0.27 | 37.7±0.32 | 36.8±0.41 | 36.1±0.38** | 35.6±0.44 | 35.1±0.90 |
| II | 200 | 38.0±0.16 | 37.4±0.18 | 37.0±0.27 | 36.4±0.34** | 35.0±0.47** | 35.0±0.43** |
| III | 50 | 37.9±0.17 | 37.4±0.19 | 36.7±0.28 | 33.1±0.89** | 33.8±1.42* | 34.7±1.42 |
| IV | 200 | 38.1±0.17 | 36.5±0.35 | 37.0±0.30 | 36.7±0.37* | 36.0±0.35* | 35.7±0.50* |
| V | 200 | 37.3±0.21 | 35.1±0.69 | 34.4±0.67 | 34.8±0.75** | 34.3±0.62** | 33.4±0.61** |
| VI | 200 | 37.7±0.28 | 37.4±0.33 | 36.3±0.43 | 36.5±0.52* | 35.6±0.51* | 35.1±0.54* |
| VII | 200 | 36.5±0.38 | 36.0±0.68 | 35.2±0.59 | 35.5±0.73* | 35.5±0.63* | 35.2±0.63* |
| VIII | 200 | 37.2±0.25 | 36.1±0.46 | 35.5±0.53 | 35.4±0.65** | 34.7±0.61** | 34.4±0.58** |
| IX | 200 | 36.0±0.36 | 35.7±0.51 | 35.7±0.56 | 36.0±0.30** | 35.4±0.25** | 34.9±0.45** |

The drugs were given orally 2hr after Vaccine injection (i.p)

* : Significantly different from the Vaccinated control group ($p < 0.05$), ** : $p > 0.01$

Table IV—The general Pharmacological effects of 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid amide derivatives.

| Compound | LD ₅₀ (mg/kg, p.o.) | Anticonvulsant effect | | | Sedative effect | | Analgesic effect | Antipyretic effect |
|----------|-----------------------------------|-----------------------|-------|-----|-----------------|-------|---------------------|-----------------------|
| | | scPT | scSTN | MES | R.R. | ip HB | | |
| Control | | — | — | — | — | — | — | — |
| Piperine | | ‡ | ‡ | ‡ | ‡ | ‡ | | |
| Aspirin | | | | | | | ‡ | ‡ |
| I | >2,000 | + | + | ‡ | + | ‡ | ‡ | + |
| II | >2,000 | — | — | + | + | + | + | ‡ |
| III | 93.36 | — | + | + | + | ‡ | ‡ | + |
| IV | >1,000 | + | + | ‡ | — | ‡ | ‡ | + |
| V | >2,000 | + | — | + | — | + | — | ‡ |
| VI | >1,000 | + | + | + | + | + | + | ‡ |
| VII | >1,000 | — | — | — | — | ‡ | + | ‡ |
| VIII | >2,000 | + | + | — | — | + | + | ‡ |
| IX | >2,000 | + | — | — | + | + | + | ‡ |

— : no effect, + : fair effect, ‡ : good effect, ‡ : excellent effect.

미약하였고 화합물 IV, VI, VII도 LD₅₀가 1,000~2,000mg/kg 정도로 추정되었으나 화합물 III의 LD₅₀은 Litchfield-Wilcoxon법에 의하여 측정한 결과 93.36mg/kg으로서 제일 강하였다.

항 Pentylenetetrazole 경련작용—화합물 I, IV, VIII에서 약간의 항 pentylenetetrazole 작용이

나타났을 뿐 piperine에 비하여 현저히 미약하였다(Table II).

항 Strychnine 경련작용—화합물 IV에서 약한 항 strychnine 작용이 나타났으나 piperine에 비하면 약하였다(Table II).

항전기경련 작용—화합물 I에서 piperine 보다

강력한 항진기경련작용을 나타냈고 화합물 IV에서도 piperine과 동등한 항경련작용을 나타냈고 그 다음이 화합물 III 그리고 II, V, VI의 순이었다(Table II).

Rotarod 실험—화합물 VI만이 약간의 낙하작용을 나타냈고 화합물 I, II, III, IX는 경미한 작용을, 화합물 IV, V, VII, VIII는 작용이 없었다(Table II).

Hexobarbital 수면증강 작용—화합물 III은 piperine 보다 월등한 수면연장작용을 나타냈고(Table II), 화합물 I, IV, VII도 비교적 강한 작용을 나타냈다.

진통작용—대조군의 writhing수가 30.3 ± 6.85 이고 aspirin에서 18.5 ± 3.04 였는데 table I.에서 보면 화합물 I, III, IV에서 aspirin 보다 강력한 진통작용을 나타냈다.

해열작용—Typhoid vaccine에 의하여 발열반응을 나타낸 대조군에 비하여 화합물 I, II, III, V, VIII, IX는 경구투여후 1시간에서 통계학적으로 유의성 ($p < 0.01$)있는 해열작용을 나타냈고 화합물 IV, VI, VII도 $p < 0.05$ 의 의의있는 해열작용을 나타냈으며 이들 중에서도 화합물 II, V, VIII, IX 등이 aspirin과 같이 3시간 후까지도 $p < 0.01$ 의 의의있는 해열작용을 나타냈다.

고 찰

종합된 성적은 table IV에서 보는 바와 같이 급성독성에서 화합물 IV, VI, VII은 piperine과 유사했으며 화합물 I, II, V, VIII, IX는 독성이 매우 약하고 화합물 III만이 약취가 나고 독성이 매우 강했다.

Pentyleneetetrazole 및 strychnine 경련에 대해서 이들 화합물들이 억제작용을 별로 나타내지 못했으나 최대진격경련에서 강직성신전의 억제작용이 화합물 I에서 piperine 보다도 강력한 작용이 나타났고 화합물 IV에서도 piperine과 동등한 역가를 나타내어 R이 piperidine이나 pyrrolidine 같은 질소환 화합물에 대발작 억제작용이 있음을 알 수 있었다.

Hexobarbital 수면시간에 대하여 R이 morpho-

line과 pyrrolidine인 화합물 III과 IV에서 piperine 보다도 훨씬 긴 유의성 있는 증강작용을 나타냈으나 이들이 rotarod 실험에서는 별작용을 나타내지 않는 것은 상용량에서 증추억제작용은 있으나 근육이완작용이 없는 것으로 해석될 수도 있어 piperine 보다도 대발작의 항경련제로는 더 선택적이라고 사료된다.

해열진통작용면에서 보면 R이 piperidine, morpholine, pyrrolidine인 화합물 I, III, IV에서 aspirin 보다도 강력한 진통작용을 나타내어 진통작용에서는 치환기가 없고 질소환 화합물이 필수 치환기임을 예측할 수 있었고 해열작용에서는 질소환화합물인 화합물 III, IV 이외에 aniline의 방향환에 acetoamino기와 carboxyl기가 치환된 화합물 VIII과 IX에서도 aspirin과 역가가 유사한 해열작용을 나타내어 해열진통제의 공통말단기인 acetoamino기와 carboxyl기의 존재를 다시 한번 증명해 주었다.

이상에서 화합물 I과 IV는 대발작치료제, 화합물 I, III 및 IV는 진통제, 화합물 II, IV, VIII 및 IX는 해열제의 새로운 기본 모핵이 될 수 있음을 제시하였으며 근원화합물의 drug design에 기대가 된다.

결 론

마우스에서 5-phenyl-2,4-pentadienoic acid amides 9종에 대한 급성독성, 항경련, 진정, 진통 및 해열작용등을 piperine 및 aspirin과 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 화합물 III 이외의 모든 화합물은 piperine에 비하여 현저히 미약한 급성독성을 나타냈다.
2. 화합물 I과 IV에서 우수한 항진격경련작용을 나타냈다.
3. 화합물 I, III, IV 및 VII에서 의의있는 수면증강작용을 나타냈다.
4. 화합물 I, III 및 IV에서 aspirin 보다도 우수한 진통작용을 나타냈다.
5. 화합물 II, V, VII 및 IX에서 aspirin과 동등한 해열작용을 나타냈다.

감사의 말씀

이 논문은 1985년도 문교부 학술연구 조성비에 의하여 연구되었다.

문 헌

- 1) Woo, W.S., Shin, K.H., Kim, I.C., and Lee, C.K.: A survey of the response of Korean medicinal plants on drug metabolism. *Arch. Pharm. Res.* **1**, 13 (1978).
- 2) Shin, K.H., Yun, H.S., Woo, W.S., and Lee, C.K.: Pharmacologically active principle of *Pipper retrofractum*. *Kor. J. Pharmacogn.* **10**, 69 (1979).
- 3) Woo, W.S., Lee, E.B., and Shin, K.H.: Central nervous depressant activity of piperine. *Arch. Pharm. Res.* **2**, 121 (1979).
- 4)林中基, 李東雄, 李眞榮, 金蓮順, 禹源植, 李殷芳: Piperine 유도체의 합성 및 중추억제작용에 관한 연구(I). 3,4-Methylene dioxycinnamic acid 유도체. 약학회지 **26**, 189 (1982).
- 5) 殷載順, 林中基, 金完柱, 禹源植, 李殷芳: Piperine 유도체의 합성 및 중추억제작용에 관한 연구(II). Piperic acid 유도체. 약학회지 **27**, 283(1983).
- 6) 李漢九, 林中基, 李殷芳, 禹源植: Piperine 유도체의 합성 및 중추억제작용에 관한 연구(III). N-Piperoyl acid 유도체. 약학회지 **27**, 289 (1983).
- 7) 沈英基, 林中基, 李殷芳, 禹源植: 피페린유도체의 합성 및 중추 억제작용에 관한 연구(IV). 피페리딘에 치환기를 도입한 피페린유도체. 약학회지 **29**, 253 (1985).
- 8) 都京三, 林中基, 禹源植, 李殷芳: 피페린유도체의 합성 및 중추억제 작용에 관한 연구(V). Methylene dioxycinnamic acid amide 유도체. 약학회지 **30**, 163 (1986).
- 9)林中基, 申大熙: 5-Phenyl-2,4-pentadienoic acid 유도체의 합성연구. 성균관대학교 논문집(자연계) **34**, 9(1983).