

## Decursin 유도체의 인지기능 개선 활성

이기용, 성상현, 김영중\*

서울대학교 약학대학

## Cognitive-enhancing activity of decursin derivatives

Ki Yong Lee, Sang Hyun Sung and Young Choong Kim\*

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

**Abstract** – Two decursin derivatives were synthesized from decursinol. Compounds **1** and **2** were determined as 7-{3-[4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-8,8-dimethyl-7,8-dihydro-6H-pyranochromen-2-one (**1**) and decursinol 3'-*O*-*E*-*p*-methoxycinnamic acid ester (**2**), respectively and newly reported. Compounds **1** and **2** significantly inhibited AChE activity and ameliorated memory impairment induced in mice by scopolamine (1.0 mg/kg body weight s.c.) as measured in passive avoidance test. We suggest, therefore, that compounds **1** and **2** has both anti-AChE and anti-amnesic activities that may ultimately hold significant therapeutic value in alleviating certain memory impairment observed in Alzheimer's disease.

**Key words** – Decursin, 7-{3-[4-(2-Methoxy-phenyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-8,8-dimethyl-7,8-dihydro-6H-pyranochromen-2-one, decursinol 3'-*O*-*E*-*p*-methoxycinnamic acid ester, anti-AChE and anti-amnesic activities, passive avoidance test

전세계적으로 노인 인구가 지속적으로 증가함에 따라 알츠하이머씨 병 (Alzheimer's disease, AD)을 비롯한 퇴행성 뇌신경계 질환의 발병률이 급격히 증가하고 있다. "Alzheimer Disease International" (<http://www.alz.co.uk>)에 따르면 선진국의 경우 1980년에 비해 2025년에는 2배, 개발국의 경우 4배 이상이 증가하며, 2025년에 치매 발병 환자의 75% 가량이 개발국에서 발생할 것으로 예상하여 2025년에는 전세계 약 6,800만명에 달하는 치매 환자가 발생할 것으로 추산하고 있다. 특히 우리나라의 경우, 선진국에 비해 노령인구의 비율이 훨씬 빠른 속도로 증가되고 있어 이에 따른 대책 마련이 시급한 상황이다.

알츠하이머씨 병은 기억력 감퇴, 언어, 공간 지각력 및 판단력 장애 등의 증상을 수반한다.<sup>1,2)</sup> 그 발병원인이나 진전에 대하여서는 다양한 설이 속속 발표되고 있으나 아직까지도 명확한 원인은 밝혀져 있지 않은 실정이다. 알츠하이머씨 병 환자의 뇌에서는 여러 종류의 신경이 손상되는 것으로 보고되고 있으며, 그 중에서도 콜린성 신경의 손상이 가장 심각한 것으로 알려졌다. 이런 콜린성 신경의 손상은 알츠하이머씨 병 환자의 학습, 기억력 감퇴, 인지력의 저하에 깊이 관련되는 것으로 보고되었다.<sup>3-6)</sup> 이와 같이 알츠하

이머씨 병의 원인을 콜린성 신경의 손상으로 간주하는 것을 "콜린 가설(Cholinergic Hypothesis in Alzheimers disease)" 이라한다. 그 동안 이를 바탕으로 손상된 콜린성 신경을 개선시키는 방향으로 알츠하이머씨 병에 대한 치료제 개발이 활발히 이루어져 왔다.<sup>7-8)</sup>

본 연구진들도 천연물로부터 기억력 개선 활성을 가지는 물질을 찾고자 연구를 수행하는 과정에서 당귀에서 분리한 decursin이 기억 및 학습력과 관련성이 깊은 해마조직에서 acetylcholinesterase (AChE)을 저해함으로써 기억력 개선 효과를 나타내는 것을 밝혔다.<sup>9-10)</sup> 한편 또 다른 coumarin계열의 화합물인 KA-672 (=anseculin, ensaculin, 7-methoxy-6-[3-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dimethyl-2H-1-benzopyran-2-one)이 알츠하이머씨 병의 치료제로 개발되어 현재 임상시험 중에 있는 것으로 보고된 바 있다.<sup>11-14)</sup>

이에 본 연구진들은 decursin이나 KA-672보다 더 높은 인지기능 개선 활성을가지는 새로운 화합물을 도출하려는 목적으로 decursin에 KA-672구조에서 약물작용발생단으로 여겨지는 부분을 붙여서 새로운 화합물을 합성하고, 또한 decursin에 partial glycine antagonism에 의하여 기억력 개선 활성을 나타내는 것으로 보고된<sup>15)</sup> *E*-*p*-methoxycinnamic acid (MCA)를 붙인 화합물을 합성하여 이들 두 화합물들에

\*교신저자(E-mail): youngkim@snu.ac.kr  
(FAX): 02-888-2933

서 decursin보다 AChE 저해활성과 기억력 개선활성이 높아 지는지를 알아 보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 실험재료 및 시약

실험에 사용한 decursin은 당귀로부터 분리하여 사용하였다. *E-P*-methoxycinnamic acid (MCA), 1,3-dicyclohexyl carbodiimide (DCC), 4-dimethylaminopyridine (DMAP), dimethylformamide (DMF), methyl ethyl ketone (MEK), 1-(2-methoxyphenyl)-piperazine, 1-chloro-3-iodopropane, NaH는 Sigma사 (St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였으며 기타 일반 시약들은 특급시약을 구입하여 사용하였다.

**Decursin의 합성** - 당귀로부터 분리한 decursin 1 g에 5% ethanolic KOH 40 ml을 넣어 60°C에서 1시간 동안 반응시킨 후 1N HCl로 중화하여 EtOAc로 분획하여 분획물을 농축 후 *n*-hexane과 EtOAc 혼합용매 (1:1)로 재결정하여 decursinol 0.906 g을 얻었다.

**1-(3-iodopropyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine의 합성** - DMSO 10 ml에 1-(2-methoxyphenyl)-piperazine 1 g, NaH 250 mg을 넣고 30분동안 N<sub>2</sub> 치환 후에 1-chloro-3-iodopropane 750 ml를 첨가하여 1시간동안 반응시킨 후 물을 넣어 반응을 종결시켰다. Ethyl ether로 분획한 후에 분획물을 silica gel column chromatography (*n*-hexane:EtOAc (5:1))를 시행하여 1-(3-chloropropyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine을 분리하였다. MEK 10ml에 분리한 1-(3-chloropropyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine 600mg, NaI 600 mg을 넣고 1시간 동안 반응시킨 후 냉각시키고 여과하여 염을 제거하였다. 여액에 10% NaHSO<sub>3</sub>와 증류수를 넣어 남은 NaI를 제거한 후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 분획하여 1-(3-iodopropyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine 437 mg을 얻었다.

**화합물 1의 합성** - DMF 10 ml에 decursinol 120 mg, NaH 100 mg을 넣고 30분 동안 Ar 치환 후에 1-(3-iodopropyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine 180 mg을 첨가하여 1시간 동안 반응시킨 후 물을 넣어 반응을 종결시켰다. *n*-BuOH로 분획한 후에 분획물을 silica gel column chromatography (CHCl<sub>3</sub>:MeOH (5:1) CHCl<sub>3</sub>:MeOH (1:1) MeOH)를 시행하여 5개의 소분획 (1-5)으로 나누었다. 소분획 3을 *n*-hexane과 EtOAc 혼합용매 (1:1)로 재결정하여 화합물 1 (77 mg)을 분리하였다.

### 화합물 1

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.27, 1.36 (3H, s, gem(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.82 (2H, q, *J*=7.2Hz, 2"-H), 2.47 (2H, t, *J*=7.5Hz, 3"-H), 2.60 (4H, m, 5", 9"-H), 2.81 (1H, dd, *J*=16.5, 7.5Hz, 4'-H), 3.04 (1H, m, 4'-H), 3.05 (4H, m, 6", 8"-H), 3.51 (2H, m, 1"-H), 3.72 (1H, m, 3'-H), 3.81 (3H,

s, -OCH<sub>3</sub>), 6.16 (1H, d, *J*=9.3Hz, 3-H), 6.89 (1H, s, 5-H), 6.98 (4H, m, 3", 4", 5", 6"-H), 7.10 (1H, s, 8-H), 7.54 (1H, d, *J*=9.3Hz, 4-H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.3, 25.8 (gem(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.2 (C-2"), 27.3 (C-4'), 50.5 (C-5", 9"), 53.4 (C-6", 8"), 55.2 (C-3"), 55.3 (-OMe), 68.0 (C-3'), 76.4 (C-1"), 78.0 (C-2'), 104.5 (C-8), 111.1 (C-6"), 112.5 (C-10), 112.9 (C-3), 117.2 (C-6), 118.1 (C-3"), 120.0 (C-4"), 122.9 (C-5"), 128.6 (C-5), 141.2 (C-1"), 143.2 (C-4), 152.2 (C-2"), 154.1 (C-9), 156.7 (C-7), 161.3 (C-2). EI-MS (m/z) (rel. int.): 493 [M]<sup>+</sup>(3), 224 (100), 143 (100).

**화합물 2의 합성** - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 ml에 decursinol 123 mg, MCA 89 mg (0.5 mmol), DMAP 61 mg을 넣고 N<sub>2</sub> 치환한 후 DCC 150 mg을 넣어 2시간 동안 반응시켰다. 반응물을 celite 545로 여과 후 여액을 농축하여 silica gel column chromatography (*n*-hexane *n*-hexane : EtOAc (10:1) *n*-hexane : EtOAc (2:1) EtOAc)를 시행하여 4개의 소분획 (1-4)으로 나누었다. 소분획 2를 *n*-hexane과 EtOAc 혼합용매 (1:1)로 재결정하여 화합물 2 (80 mg)을 분리하였다.

### 화합물 2

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 1.34, 1.38 (3H, s, gem(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.93 (1H, dd, *J*=17.7, 3.6Hz, 4'-H), 3.30 (1H, dd, *J*=17.7, 4.4Hz, 4'-H), 3.78 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 5.20 (1H, t, *J*=4.1Hz, 3'-H), 6.27 (1H, d, *J*=9.5Hz, 3-H), 6.48 (1H, d, *J*=15.9Hz, 3"-H), 6.83 (1H, s, 5-H), 6.94 (2H, d, *J*=8.7Hz, 6", 8"-H), 7.48 (1H, s, 8-H), 7.62 (1H, d, *J*=15.9Hz, 2"-H), 7.67 (2H, d, *J*=8.7Hz, 5", 9"-H), 7.92 (1H, d, *J*=9.5Hz, 4-H); <sup>13</sup>C-NMR (100MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 23.4, 24.4 (gem(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.2 (C-4'), 55.3 (-OMe), 69.4 (C-3'), 76.7 (C-2'), 103.5 (C-8), 112.6 (C-10), 112.7 (C-3), 114.3 (C-6", 8"), 114.7 (C-3"), 115.8 (C-6), 126.4 (C-4"), 129.6 (C-5), 130.4 (C-5", 9"), 144.1 (C-4), 145.2 (C-2"), 153.6 (C-9), 155.9 (C-7), 160.2 (C-2), 161.2 (C-7"), 166.0 (C-1"). EI-MS (m/z) (rel. int.): 406 [M]<sup>+</sup>(5), 228 (98), 213 (100), 178 (32), 161 (100), 133 (78)

**Acetylcholinesterase (AChE)의 활성 측정** - AChE의 활성은 Ellman 방법을 응용하여 측정하였다.<sup>16)</sup>

**실험동물 및 사육환경** - 본 실험에서는 ICR계 생쥐 (25~30 g)를 (주)오리엔트 바이오에서 공급받아 실험동물실에서 1주일 동안 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 사육장의 환경은 실내온도를 22±5°C로 유지하고 조명시간을 아침 7시에서 저녁 7시로 고정하였으며, 사료는 조단백 23.2%, 조지방 4.0%, 조섬유 6.0%, 조회분 10.0%, 조칼슘 0.6%, 조인 0.4%등이 함유된 고형사료 (에그리브랜드 퓨리나코리아)를 사용하였다. 모든 실험은 동물실험지침에 따라 수행되었다.

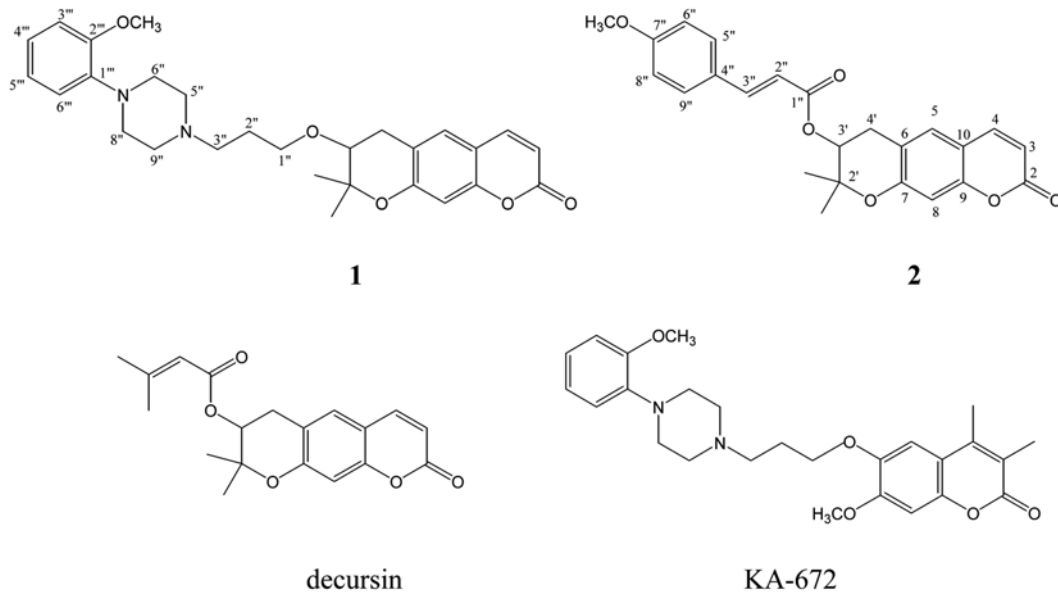


Fig. 1. Structures of compounds 1, 2, decursin and KA-672

**수동회피방법 (Passive avoidance test)에 의한 기억력 시험** - 내부구조가 두 개의 동일한 공간으로 구분되어 있고 하단에 두께 3 mm의 스테인리스 막대가 0.5 cm 간격으로 설치된 셔틀박스 (Gemini avoidance system, San Diego Inc., USA)를 사용하였다. 한쪽 방에 생쥐를 넣으면 10초 후에 자동으로 불이 켜지고 가운데 문을 통하여 생쥐가 다른 방으로 건너가면 스테인리스 막대를 통하여 0.1 mA/10 g body weight의 전기자극을 주는 훈련을 실시하였다. 동일한 시험을 24시간 후에 실시하여 생쥐가 불이 켜진 방에 머무르는 시간을 측정하였다. 화합물의 투여는 첫째 날의 훈련 1시간 30분 전에 복강 내 주사하고 1시간 후 scopolamine (1 mg/kg)을 피하주사하여 인위적으로 치매를 유발한 후 30분 후에 훈련을 실시하였다. 다음날 24시간이 경과한 후에, 전날의 훈련에 대한 기억력을 시험하였다.

**통계 처리** - 통계적 유의성 검토는 대조치로부터의 변동을 “one way ANOVA” test로 하였다. P값이 5% 미만일 때는 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결과 및 고찰

화합물 1은 decursinol에 1-(3-iodopropyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine를 반응시켜 얻었다. 화합물 1의 구조는 HMBC spectrum에서 C-1"이 H-2", H-3", H-3'과 각각 correlation됨을 확인하였으며  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  spectra 및 EI-MS 자료를 근거로 7-{3-[4-(2-Methoxyphenyl)-piperazin-1-yl]-propoxy}-8,8-dimethyl-7,8-dihydro-6H-pyranochromen-2-one으로 결정하였다. Decursinol을 출발물질로 사용하여 에스테르화 반응을 통하여 화합물 2를

합성하였다. 화합물 2의 구조는 HMBC spectrum에서 C-1"이 H-2", H-3", H-3'과 각각 correlation됨을 확인하였으며  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  spectra 및 EI-MS 자료를 근거로 decursinol 3'-O-E-p-methoxycinnamic acid ester로 결정하였다.

새롭게 합성한 두 화합물들의 AChE 저해 활성을 측정해 보았다. 합성한 두 화합물 모두 유의성 있는 AChE 저해 활성을 나타내었으며 화합물 2의  $\text{IC}_{50}$ 은 51  $\mu\text{M}$ 로 화합물 1보다 더 높은 AChE 저해 활성을 나타내었다. 화합물 1과 유사한 구조인 KA-672의 경우 흰쥐의 뇌조직 중의 AChE에 대하여 *in vitro*에서  $\text{IC}_{50}$ 이 0.36  $\mu\text{M}$ 로 보고되었으나,<sup>13)</sup> 화합물 1은 이보다 낮은 활성을 나타내었다. MCA는 AChE에 대하여 저해 활성을 나타내지는 않았었지만,<sup>15)</sup> decursin에 MCA를 붙인 화합물 2는 decursin 보다 높은 AChE 저해 활성을 나타내었다. 양성대조약물인 donepezil은  $\text{IC}_{50}$ 가 59nM이었다. 양성대조약물로 사용한 donepezil은 AChE 저해제로 미국 식품의약품안전청 (FDA)의 승인을 받아 알츠하이머서 병 치료에 가장 널리 사용되고 있는 약물이다.

또한 화합물 1과 2에 대하여 스코폴라민으로 인위적으로 치매를 유발한 생쥐를 이용하여 수동회피방법으로 기억력 개선 효과를 알아보았다. 수동회피실험에서 화합물 1 투여군은 스코폴라민에 의해 감소된 step through latency를 증가시켜 0.1 mg/kg에서 정상군의 약 56%정도에 달하는 기억력 개선 효과를 나타내었다. KA-672는 스코폴라민으로 유도한 치매 생쥐의 수동회피방법에 의한 기억력 시험에서 0.3 mg/kg에서 가장 뛰어난 기억력 개선 효과를 나타내며<sup>17)</sup> 이는 cholinergic, noradrenergic, serotonergic neurotransmission의 상호작용으로 인지기능 개선 활성을 나타내는 것으로 보고된 바 있다.<sup>14)</sup> 화합물 1은 KA-672보다

**Table I.** AChE inhibition by compounds **1** and **2**

Compound	IC <sub>50</sub> (M)
<b>1</b>	1.9×10 <sup>-4</sup>
<b>2</b>	5.1×10 <sup>-5</sup>
Decursin	3.9×10 <sup>-4</sup>
Donepezil	5.9×10 <sup>-8</sup>

**Table II.** Anti-amnestic effects of compounds **1** and **2** on scopolamine-induced memory impairment in mice<sup>a</sup>

Experimental treatment	Step through latency (s) (% of control)
Control <sup>b</sup>	179.7.0±0.3 (100%)
Scopolamine <sup>c</sup>	28.4±2.8 (15.8%)
Scopolamine+	
Compound <b>1</b> 0.1 mg/kg	101.7±5.3 <sup>***</sup> (56.5%)
0.2 mg/kg	78.0±6.3 <sup>**</sup> (43.4%)
Compound <b>2</b> 1 mg/kg	42.0±8.0 (23.4%)
5 mg/kg	171.2±6.2 <sup>***</sup> (95.3%)
Decursin 1 mg/kg	108.6±5.3 <sup>***</sup> (60.4%)
5 mg/kg	90.3±7.8 <sup>***</sup> (50.3%)
Donepezil 0.1 mg/kg	84.6±14.9 <sup>**</sup> (47.0%)

<sup>a</sup>Ninety min before the training trial, mice received test sample (i.p.). After 60 min, amnesia was induced in mice with scopolamine (1 mg/kg body weight, s.c.). Twenty-four hours after the training trial, the mice were again placed in the light compartment. The latency time to enter the dark compartment was measured. The values shown are the mean latency ± S.E.M. Results differ significantly from value in scopolamine-treated group: \*\**P*<0.01; \*\*\**P*<0.001.

<sup>b</sup>Control means 5% tween 80 and saline-treated group (10 ml/kg body weight, i.p.).

<sup>c</sup>Scopolamine means 5% tween 80 and scopolamine-treated group (1.0 mg/kg body weight, s.c.)

저농도에서도 기억력 개선 활성을 나타내었으며 decursin과 양성대조약물인 donepezil보다 우수한 기억력 개선 활성을 나타내었다. 그러나 AChE 저해 활성은 donepezil보다 낮으므로 화합물 **1**의 기억력 개선 활성은 AChE 저해 활성뿐만 아니라 또 다른 작용기전에 의해 상승효과를 나타내는 것으로 예상되어 추가적인 연구가 요구된다. 화합물 **2** 투여군은 스코폴라민에 의해 감소된 step through latency를 증가시켜 5 mg/kg에서 정상군의 약 95%정도에 달하는 기억력 개선 효과를 나타내었다. Decursin 투여군은 1 mg/kg에서 정상군의 약 60%정도의 기억력 개선 활성을 나타내었다. 화합물 **2**의 경우 decursin보다는 고농도에서 활성을 나타내지만 거의 정상상태의 수준까지 기억력을 회복시킴을 확인하였다.

Decursin과 decursinol angelate는 장과 blood-brain barrier (BBB, 뇌-혈관관문) 투과의 *in vitro* 모델인 Caco-2와 MDR-

MDCK cell monolayers에서 모두 유의성 있는 투과를 나타내어 CNS 질환의 치료제로서의 가능성을 뒷받침하였다.<sup>18)</sup> 또한 최근에 참당귀에서 분리된 쿠마린 계열 화합물인 nodakenin도 콜린성 신경전달을 강화시켜 인지기능 개선 활성이 있음이 알려졌다.<sup>19)</sup> 다양한 종류의 쿠마린 계열 화합물들의 인지기능 개선 활성이 보고되고 있으므로 이들 화합물들에 대한 구조 상관관계 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 결 론

새롭게 합성한 decursin 유도체 화합물 **1**과 **2**는 *in vitro*에서 AChE 저해 활성을 나타내었고, *in vivo*에서 스코폴라민으로 유도된 치매에 대한 개선효과를 나타내어 치매치료제 개발을 위한 후보물질로 제시될 가능성을 보여주었다.

## 사 사

본 연구는 서울시 전략산업 혁신 클러스터 육성 지원사업 (No. 10524)의 지원을 받아 수행되었다.

## 인용문헌

1. Deutsch, J.A. (1971) The cholinergic synapse and the site of memory. *Science* **174**: 788-794.
2. Iqbal, K., Winblad, B., Nishimura, T., Takeda, M. and Wisniewski, H.M., eds. (1997) *Alzheimer's disease: biology, diagnosis and therapeutics*. Chichester, England: Wiley
3. Davies, P. and Maloney, A.F. (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* **2**: 1403-1410.
4. Whitehouse, P.J., Price, D.L., Clark, A.W., Coyle, J.T. and DeLong, M.R. (1981) Alzheimer disease: evidence of selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann. Neurol.* **10**: 122-126.
5. Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B. and Lippa, A.S. (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* **217**: 408-414.
6. Coyle, J.T., Price, D.L., DeLong, M.R. (1983) Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science* **219**: 1184-1190.
7. Lang, W. and Henke, H. (1983) Cholinergic receptor binding and auto-radiography in brains of non-neurological and senile dementia of Alzheimer-type patients. *Brain Res.* **267**: 271-280.
8. Christensen, H., Maltby, N., Jorm, A.F., Creasey, H. and Broe, G.A. (1992) Cholinergic 'Blockade' as a model of the cognitive deficits in Alzheimer' disease. *Brain* **115**: 1681-1699.
9. Kang, S.Y., Lee, K.Y., Sung, S.H., Park, M.J. and Kim, Y.C.

- (2001) Coumarins isolated from *Angelica gigas* inhibit acetylcholinesterase: structure-activity relationships. *J. Nat. Prod.* **64**: 683-685.
10. Kang, S.Y., Lee, K.Y., Park, M.J., Kim, Y.C., Markelonis, G.J., Oh, T.H. and Kim Y.C. (2003) Decursin from *Angelica gigas* mitigates amnesia induced by scopolamine in mice. *Neurobiol. Learn. Mem.* **79**: 11-18.
  11. Knauber J. and Müller, W.E. (2003) Anseculin improves passive avoidance learning of aged mice. *Pharmacol. Res.* **47**: 225-233.
  12. Hilgert, M., Nöldner, M., Chatterjee, S.S. and Klein, J. (1999) KA-672 inhibits rat brain acetylcholinesterase in vitro but not in vivo. *Neurosci. Lett.* **263**: 193-196.
  13. Reisner, E., Nöldner, M., Roßner S, Chatterjee, S.S., Bigl, V. and Schliebs, R. (1999) Acute effect of KA-672, a putative cognitive enhancer, on neurotransmitter receptor binding in mouse brain. *Neurosci. Lett.* **274**: 187-190.
  14. Teismann, P. and Ferger, B. (2000) In vivo effects of the putative cognitive enhancer KA-672.HCl in comparison with 8-hydroxy-2-(DI-N-propylamino) tetralin and haloperidol on dopamine, 3,4-dihydroxyphenyl-acetic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in striatal and cortical brain regions. *Prog. Neuro-Psychoph.* **24**: 337-348.
  15. Kim, S.R., Kang, S.Y., Lee, K.Y., Kim, S.H., Markelonis, G.J., Oh, T.H. and Kim, Y.C. (2003) Anti-amnesic activity of *E-p*-methoxycinnamic acid from *Scrophularia buergeriana*. *Cogn. Brain Res.* **17**: 454-461.
  16. Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M. (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* **7**: 68-75.
  17. Hoerr, R. and Noeldner, M. (2002) Ensaculin (KA-672 · HCl): A Multitransmitter Approach to Dementia Treatment. *CNS Drug Reviews* **8**: 143-158.
  18. Madgula, V.L., Avula, B., Reddy, V.L.N., Khan, I.A. and Khan, S.I. (2007) Transport of decursin and decursinol angelate across Caco-2 and MDR-MDCK cell monolayers: in vitro models for intestinal and blood-brain barrier permeability. *Planta Med.* **73**:330-335.
  19. Kim, D.H., Kim, D.Y., Kim, Y.C., Jung, J.W., Lee, S., Yoon, B.H., Cheong, J.H., Kim, Y.S., Kang, S.S., Ko, K.H., Ryu, J.H. (2007) Nodakenin, a coumarin compound, ameliorates scopolamine-induced memory disruption in mice. *Life Sci.* **80**: 1944-1950.

(2008년 2월 26일 접수)