

중설

Valerian의 구성성분 및 이소발레르아미드에 관한 연구

박현정 · 이상협[#]

덕성여자대학교 약학대학

(Received November 24, 2009; Accepted December 1, 2009)

Studies on the Components of Valerian and Isovaleramide

Hyun Jung Park and Sang Hyup Lee[#]

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

Abstract — Valerian (*Valeriana officinalis* L.) is a perennial that has been used for medicinal purposes from the ancient times and valerian preparations including root and rhizome extracts are known to possess a variety of biological activities such as anticonvulsant, antidepressant, sleep aid, tranquilizer, and anti-HIV activities. Main components of the extracts were classified according to the structural features. Importantly, one of the main components, isovaleramide, has drawn our attention due to the concise structure, broad spectrum, and low toxicities. The general aspects including generation of this interesting molecule, a variety of activities, pharmacokinetic properties, derivatization, and fusion with other known drugs were described. Isovaleramide has been isolated from valerian probably as an isolation artifact after treatment of ammonia to prepare ammoniated tincture, and is known to exhibit anticonvulsant, anxiolytic, sedative, and sleep aid activities without distinct side effects such as excessive sedation and decreasing muscle tone. It was also found to be well absorbed into the circulation system without specific cytotoxicity and genotoxicity. The derivatives of isovaleramide, valpromide, valroceamide and valnoctamide were also briefly discussed.

Keywords □ valerian, isovaleramide, anticonvulsant

Valerian(서양취오즙풀, *Valeriana officinalis* L., in broad sense)은 마타리과에 속하는 다년생 식물로서 높이는 1~2미터 정도이며 짙은 청색의 잎이 있으며 흰색 또는 핑크색의 꽃을 피운다. 주로 유럽과 북아시아 지역에서 발견되지만 그 외 고위도 지역에서도 많이 발견된다. 이 식물은 이미 고래로부터 약초로 사용되어 왔고 서양취오즙풀의 이름인 Valerian은 라틴어 어원 Valera(strong, healthy and/or strong order의 의미)에서 유래하였으며 추출물의 경우 심한 냄새가 나는 것으로 알려져 있다. 그 뿌리(roots)는 기원전부터 사용된 것으로 나타나 있고 사용방법으로는 수성 또는 수알콜성 추출방법이 적용되었다. 그리스-로마 시대부터 진통 및 이뇨 목적으로 사용되었고,¹⁾ 특히 17, 18세기 부터는 진정 및 항경련 목적으로 암모니아 텅크제(ammoniated tinctures)가 영어권역에서 사용된 것으로 알려져 있다.²⁾

이 식물의 일정 부위, 특히 뿌리나 근경(rhizomes)에서부터 적

절한 공정을 거친 함유물(예, 추출물)은 여러 가지 효능을 나타내는 것으로 알려져 있는데 그 대표적인 경우를 보면 수면보조(sleep aid), 진정(sedative), 불안제거(anxiolytic), 항경련(anticonvulsant), 그리고 진통작용(pain relieve) 등을 들 수 있다.³⁾ 최근 뿌리 추출물에 대한 임상연구에서도 여러 가지 효능, 즉 anti-HIV,⁴⁾ 수면보조,^{5,6)} 진정,⁶⁾ 항우울,⁷⁻⁹⁾ anticoronary-spastic, 항고혈압, antibroncho-spastic¹⁰⁾ 효능 등이 입증되었다. 이 물질의 작용기전에 대한 연구는 부분적으로 진행되어 왔으나 현재까지도 정확한 규명을 위한 노력이 진행 중에 있는 실정이다. 여기에는 매우 다양한 종류의 성분이 함유되어 있고 또 그 개개의 성분에 대한 효능 연구가 진행되었지만 다소는 복합적인 측면도 있고 중복효과도 있는 것으로 나타나 실제로 더 많은 연구가 이루어질 필요성이 있다. 다만 현재 까지 밝혀진 바로는 신경전달물질(neurotransmitter)로 알려진 GABA(γ -aminobutyric acid), ACh(acetylcholine), 또는 NE(norepinephrine)의 농도에 영향을 미치는 것으로 추측되고 있고, 이러한 신경전달물질의 농도변화를 통해서 각종 뇌의 수용체(receptor)를 항진 또는 길항하는 것으로 여겨지고 있는데, 특히 GABA성 대사를 통해 작용하는 것으로

[#]본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 02-901-8393 (팩스) 02-901-8386
(E-mail) sanghyup@duksung.ac.kr

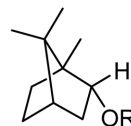
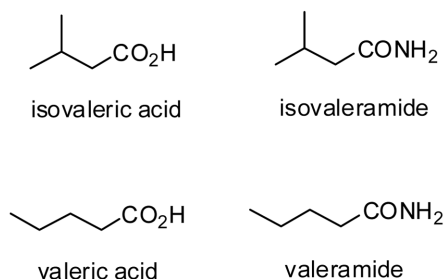
믿어지며, 이러한 조절은 중추신경계 수용체에서의 직접적인 또는 간접적인 작용에 의해 일어나거나, 또는 GABA와 관련된 흥분성 신경전달물질의 농도를 감소시키는 대사경로에 변화를 줌으로써 일어나는 것으로 추측된다.¹¹⁻¹³⁾

본 연구에서는 이 valerian의 구성성분과 특히 그 성분 중 하나인 이소발레라아미드(isovaleramide, 3-methylbutanamide)의 생성과정 및 효능, 그리고 관련유도체에 관해 집중적으로 논하고자 한다.

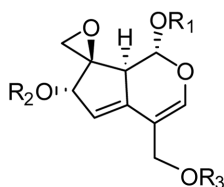
Valerian의 구성성분

이 식물의 구성성분에 관하여 매우 다양한 성분들이 소개되어 있는데 그 성분과 성분 구성비는 subspecies, 성장조건 및 기간,

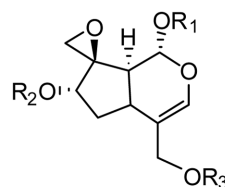
그리고 추출 부위 등에 따라 많은 차이를 보여주고 있다. 지금까지 주로 건조된 뿌리를 이용하는 경우가 많았고 뿌리를 적절히 처리하여 추출한 뿌리 추출액(root oils)에 관한 연구가 많이 진행되었다. 지금까지 약 150개 이상의 성분들이 확인되었고 부분적으로 약 28~50개 성분들을 분리 보고한 경우가 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 그 다양한 성분을 분류하기는 매우 힘들지만 현재까지 주로 분리과정에 의거하여 volatile oils(휘발성 오일: 저분자유기산 및 volatile monoterpenoids/sesquiterpenoids), non-volatile valepotriates ((valerian-epoxy-triesters(-ates)), 비휘발성 발레포트리에이트), monoterpene alkaloids(모노테르펜알칼로이드), 그리고 미량성분으로 아미노산(arginine, GABA, glutamine, tyrosine) 등을 들 수 있다.^{16,18)} 하지만 이 분류에는 어느 정도의 휘발성을 기준으로



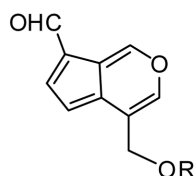
borneol: R = H
bornyl acetate: R = Ac
bornyl isovalerate: R = isovaleryl



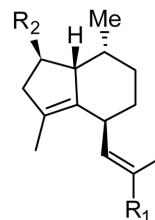
valtrate: R₁ = R₂ = isovaleryl, R₃ = Ac
isovaltrate: R₁ = R₃ = isovaleryl, R₂ = Ac
acevaltrate: R₁ = isovaleryl
 R₂ = 3-acetoxyisovaleryl, R₃ = Ac



didrovaltrate: R₁ = R₃ = isovaleryl, R₂ = Ac



baldrinal: R = Ac
homobaldrinal: R = isovaleryl



valerenic acid: R₁ = CO₂H R₂ = H
hydroxyvalerenic acid: R₁ = CO₂H R₂ = OH
acetoxyvalerenic acid: R₁ = CO₂H R₂ = OAc
valerenal: R₁ = CHO R₂ = H

Fig. 1 – Structures of the components of valerian extracts.

하느냐에 따라 다소 혼선이 있을 수 있고 동일한 기본구조(핵)를 가진 경우라도 산(acid)으로 존재하면 휘발성이 거의 없고 에스터(ester)로 되면 휘발성이 있는 등, 다소 불명확한 측면이 있을 수 있다. 그래서 또 다른 방법으로서 각성분의 구조적 유사성 또는 핵심구조에 입각한 분류방법을 제안하고자 한다. 물론 이 방법은 추출 및 증류 등의 분리방법이나 분액단계와는 별개이지만 화합물군에 입각한 분류방법으로서 의학화학(medicinal chemistry)적 관점에서 나름대로 의미 있는 분류방법이라 여겨진다. 그래서 Fig. 1에 나타난 것처럼 저분자유기산 및 관련유도체, borneol 및 그 유도체, valepotriate 유도체, 그리고 monoterpenoids/sesquiterpenoids로 분류해 보고자 한다.

1) 저분자유기산에는 이소발레린산(isovaleric acid)과 이의 아미드(amide) 유도체인 이소발레르아미드(실제로는 처리공정에서 생성된 가공물) 등이 있고, 또한 발레린산(valeric acid, pentanoic acid) 및 발레르아미드(valeramide, pentanamide)가 있다.

2) borneol과 이의 에스터 형태인 borneol acetate 및 borneol isovalerate 등이 있다.

3) valepotriate 유도체로서 valtrate, isovaltrate, acevaltrate와 didrovaltrate 등이 있고 이의 분해 산물인 baldrin과 homobaldrin 등이 있다.

4) monoterpenoids/sesquiterpenoids로서 valerenic acid, valerenal, valerinone 등이 있다.

이러한 다양한 성분들의 조성비에 관해서 부분적으로 보고되어 왔으나 경우에 따라 상당한 차이를 보여주고 있다. 그러나 일반적으로 주성분은 borneol 유도체 및 valepotriates라고 보고되어 있다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 그러나 이중 하나의 관심성분은 이소발레린산인데 이 저분자유기산은 분리방법에 따라 차이가 나지만 Fig. 1에 나타난 것처럼 많은 valepotriates, borneol 유도체와 baldrin 유도체에 에스터 형태로 하나 또는 두 개 이상의 이소발레린산이 포함되어 있다는 것이다.¹⁵⁾ 그래서 에스터 결합의 분해에 의해 여러분자의 이소발레린산이 유리되어 나오게 된다. 많은 valepotriates를 상온에 장시간 방치하면 서서히 이소발레린산이 유리되면서 특유의 저분자유기산 냄새를 발하게 된다. 또한 이러한 valepotriates를 섭취하는 경우에도 역시 이소발레린산이 서서히 유리되게 된다. 한 예를 보면 뿌리의 휘발성오일은 전체량의 0.2~2.8% 정도이며 이중 휘발성오일의 함량이 높은 경우에 약 30~40%의 휘발성분은 이소발레린산을 생성시킨다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 결과적으로 수성추출액, 수알콜성 추출액, 그리고 수용성 기타제제의 주성분은 바로 이소발레린산으로 여겨지고 있다. 이러한 점에서 valerian 추출물의 주성분인 valepotriates 및 terpenoid-isovalerates는 이소발레린산이나 이소발레르아미드의 화학적 전구체 또는 prodrug으로 인식되고 있다.¹⁵⁾ 더욱 흥미롭기는 이소발레린산의 아미드 유도체가 바로 이소발레르아미드인데 이 화합물은 많은 정신신경계, 특히 항경련

효과가 있는 것으로 알려져 있다.

이소발레르아미드의 생성 및 효능

위에서 언급한 것처럼 관심을 끄는 구성성분으로는 이소발레린산과 이의 유도체인 이소발레르아미드가 있는데 특히 이소발레르아미드가 이 식물에 실제로 존재하는 천연성분인지 아니면 가공시 생성된 가공천연물인지에 대한 다소의 의문이 있다. 그러나 17세기 후반 영어권역에서 이 식물이 주로 암모니아 텅크제로 사용되었는데, 이 암모니아 텅크제를 만들때 생성된 가공천연물일 것이라는 추측이 설득력을 얻고 있다. 그래서 이소발레르아미드의 생성가능성을 살펴보고자 한다. 먼저 valerian 뿌리를 수성 또는 수알콜성으로 추출한 경우 이소발레린산, bornyl isovalerate, isovaleryl group을 포함한 valepotriate 등이 포함되고 이것을 암모니아를 처리하여 암모니아텅크제로 만들 때, 이소발레린산은 축합반응에 의해, 그리고 valepotriate는 아미드화반응에 의해 아미드 그룹이 형성되는 것으로 추측되고 있고(Fig. 2), 추가로 이소발레린산에 암모니아가 첨가된 ammonium isovalerate도 생성되게 된다.¹⁹⁻²²⁾ 또한 valerian 뿌리의 클로로포름(chloroform) 추출물에서도 동일한 반응에 의해 이소발레르아미드를 생성한다고 보고되어 있고 valepotriate가 분해되어 이소발레르아미드를 생성한다고 나타나 있다.²⁰⁾ 이에 바탕하여 이소발레르아미드가 천연물 그 자체이기 보다는 가공된 가공천연물로 간주하는 것이 타당하다고 판단된다.

그러나 여기서 한 가지 언급할 것은 이소발레린산과 이소발레르아미드의 효능에 관한 부분인데 이 두 가지 성분 중 특정효능에 대한 약효성분(active ingredient)이 어느 것이냐에 대해서는 다

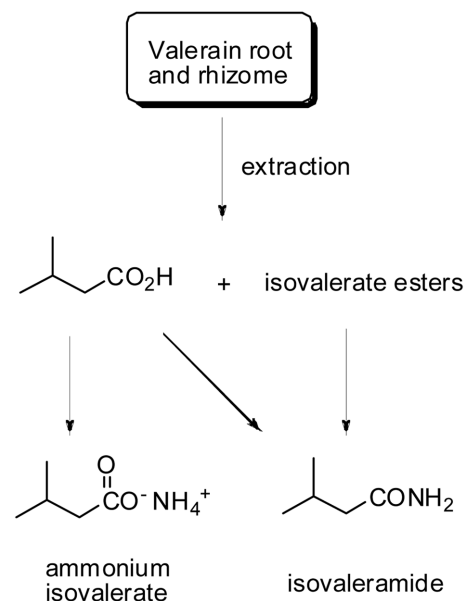


Fig. 2 – Formation of isovaleramide and ammonium isovalerate.

소 의문의 여지가 있으나^{6,15)} 이소발레린산과 이소발레르아미드의 각각의 효능은 오래전부터 입증되어온 상황이다.²³⁾ 하지만 이소발레르아미드의 효능은 생체내에서 변화되어 이소발레린산으로 전환되어 나타나는 것인지 이소발레르아미드 자체로 나타나는 것인지에 대하여는 체계적인 규명이 이루어져 있지 않다.^{15,23)} 다만 이소발레르아미드를 복용하면 생체내에서 효능이 나타난다는 것이 알려져 있지만 이들의 대사체에 관한 연구결과를 보면 반드시 이소발레린산이 형성되는지는 분명치 않다.²⁴⁾ 이러한 상황임에도 불구하고 이소발레르아미드는 이소발레린산보다 여러모로 유용한 면이 있는데 특히 저분자유기산에서 나는 악취를 제거할 수 있고 다루기 어려운 저분자유기산보다는 취급하기 용이한 장점이 있어 경구투여에 유리한 측면이 있다.

다음 아미드형태인 이소발레르아미드의 구체적 효능을 보면 항불안(anxiolytic), 진정(sedative), 항경련(anti-convulsant), 진통(pain relieve), 수면유도 작용 등이 보고되어 있다.²³⁾ 또한 최면효과(hypnotic activity)와 마취효과(narcotic activity) 등도 보고되었다.²⁵⁾ 특히 용량에 따라 저용량 및 중간용량에서는 항불안 효과를 나타내고 고용량에서는 진정효과를 나타내는 특징이 있다. 그리고 대부분 항불안제 및 진정제의 부작용이 최면효과(hypnotic activity)가 심하게 나타나는 것인데 용량조절에 의해 최면작용을 나타내지 않는 범위에서 항불안효과 및 진정작용을 나타내는 매우 유용한 특성을 보여주고 있다.²³⁾ 항경련효과에 대해서는 오래전부터 그 작용이 있음이 알려져 왔고 최근 동물에서의 체계적 연구를 통해 그 가능성이 입증되었으며 간질치료제로서 임상연구가 시작되었다(NPS 1776).^{26,27)} 일반적으로 다른 화합물들(예: 벤조다이아제핀류(benzodiazepines), 바클로펜(baclofen) 등)이 인지능력을 둔감하게 하거나 과도한 진정작용 및 근육약화의 부작용이 있으나, 이소발레르아미드는 중추신경계를 약하게 억제시킴으로서 이러한 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있다.²⁸⁾ 이러한 중추신경계 억제효과로서 동물실험(mice)에서 ED₅₀(effective dose 50 percent)는 30~100 mpk(milligram per kilogram, i.p.)이고 LD₅₀(lethal dose 50 percent)는 4000 mpk(i.p.)이므로 TI(therapeutic index)값은 최소 40 이상인 것으로 보고되었다.^{23,28)} 이러한 특징에 의해 이소발레르아미드는 효능면에서 매우 조절이 잘 된 균형 있는 물질이라는 주장도 제기되었다. 진통효과로는 특히 편두통(migraine)에 유효하다고 보고되었다.²⁹⁾ 종합적으로 여러 가지 적응증에 대한 후속 연구가 계속 진행되고 있다.

이소발레라미드의 약동학(pharmacokinetics)적 측면을 살펴보면, 먼저 전임상 연구에서 흡수가 매우 빠르고 거의 전량이 흡수된다고 알려져 있고, 반감기(half-life)는 0.9 hr(rat), 1.6 hr(dog)이고 특정 장기(organ)에 축적되는 현상은 발견되지 않는 것으로 나타나 있으며, 그리고 낮은 생체내 급성독성을 나타내었다.^{23,28,30-33)} 또한 1800 mpk/day(6 mo., rat) 그리고 1200 mpk/day(28 days,

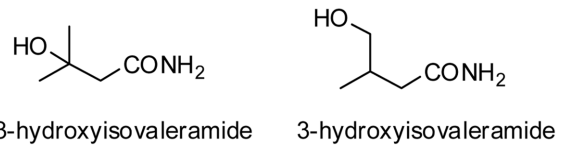


Fig. 3 - Structures of major metabolites of isovaleramide.

dog)에서 안전성이 입증되었고, 생식독성에 관해서는 rat와 rabbit에서 현재 사용되고 있는 valproic acid보다 더 안전한 것으로 인정되었으며, 유의한 유전독성은 없는 것으로 보고되었다.²³⁾ 그리고 임상연구에서는 100~1600 mg 투여시 반감기가 2.5 hr 이고 최대농도 도달시간(T_{max})은 30~45 min로 알려져 있고, 매일 1200~2400 mg(10 days) 투여시에도 유의한 독성은 발견되지 않은 것으로 입증되었다.^{34,35)} 그러나 다소 짧은 반감기가 단점으로 인식되었고 이를 극복하기 위해 서방형(sustained release)제제가 개발되었다.³²⁾ 그리고 Fig. 3에 나타난 것처럼 300 mg(oral 또는 i.v.)에서 주요대사체(metabolites)로서 3-hydroxyisovaleramide와 4-hydroxyisovaleramide가 생성되는 것으로 보고되었다.²⁴⁾

이소발레르아미드 유도체

이와 같은 이소발레르아미드의 가능성에 대한 탐구와 더불어 그 유도체에 대한 연구도 활발하게 진행되었다. 먼저 Fig. 4에 나타난 것처럼 valproic acid(VPA)는 항경련제로서 이미 1967년도에 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)사에 의해 개발되었고 조증(mania)으로의 적응증 전환이 시도 되었다.^{36,37)} 또한 편두통(migraine)과 조울증(bipolar disorder)의 치료에도 유효함이 밝혀졌다.^{36,38,39)} 그 이후 저분자유기산의 악취 및 취급상의 난점을 극복하기 위해 산이 아미드로 전환된 valpromide가 사노피-아벤티스사에 의해 개발되었고, 이것 역시 항경련제 및 조증 치료제로 사용되었다.^{40,41)} 또한 쥐를 이용한 동물실험에서 valpromide는 valproic acid보다 뇌-혈액 관문(Blood-Brain Barrier, BBB)을 더 잘

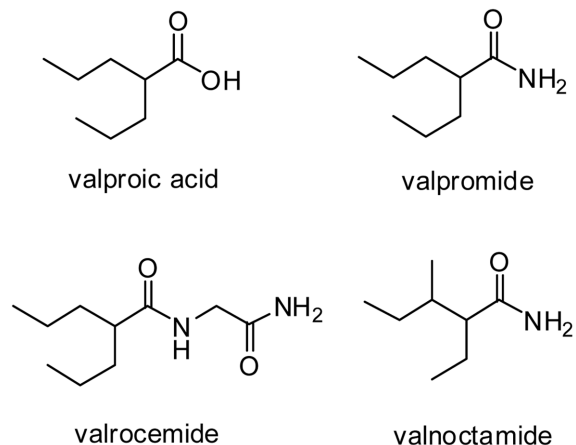


Fig. 4 - Structures of isovaleramide-related compounds.

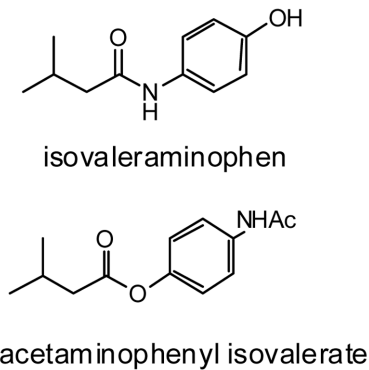


Fig. 5 – Coupled products of isovaleric acid with acetaminophen.

통과하여 더 높은 CNS 농도를 나타내는 것으로 밝혀졌다.⁴⁰⁾ 그러나 또 다른 임상연구에서 valpromide는 인체내에서 순환계로 들어가기 전에 이미 아미드 분해반응에 의해 valproic acid로 전환된다고 보고되었고, 그러한 면에서 valpromide는 valproic acid의 prodrug으로 여겨지면서 임상적 개발 의미가 다소 약화되었다.⁴¹⁾ 다음, valroceamide(valproylglycinamide)를 들 수 있는데 이것은 valpromide의 아미드 그룹에 glycine amide가 연결된 화합물로서 valproic acid보다 동물실험에서 항경련효과가 더 높은 것으로 나타났다.⁴²⁾ Valnoctamide는 valpromide와 동일한 탄소숫자를 가졌지만 구조가 약간 다른 화합물로서 2개의 chiral carbon을 가지고 있는데, 역시 항경련 및 항불안 효능을 나타내었다.⁴³⁾ Valnoctamide의 dog에서의 약동학적 특성은 valpromide와 유사한 것으로 밝혀졌지만 valnoctamide는 산형태인 valnoctic acid의 prodrug이 아닌 것으로 나타났다.⁴⁴⁾ 그러므로 이러한 유도체에 있어서 aliphatic amide의 생체내변화(biotransformation)가 약리적 활성을 나타내는데 매우 중요한 요인이 됨을 알 수 있다.

다음, 유도체의 하나로서 기존약과 공유결합을 통한 융합(fusion)이 보고 되었다. 즉 현재 약으로 사용되는 acetaminophen의 알콜이나 아민과 이소발레린산을 연결하여 생성된 isovaleraminophen 또는 acetaminophenylisovalerate(Fig. 5)가 그 예이며 이렇게 함으로서 시너지 효과를 기대하거나 prodrug화 하여 약동학적 측면에서의 장점을 강화시킬 수 있다.²⁸⁾

무엇보다도 분자량이 작고 간단한 구조의 이소발레르아미드 또는 이의 유도체들이 항경련효과를 나타낸다는 것이 다소 놀라운 측면이 있다. 그러나 이소발레르아미드 또는 이의 유도체 화합물들, 또는 valerian 추출물이 항경련 효과가 어느 정도인지에 관해 많은 관심이 집중되고 있고 관련 연구가 계속되고 있는 실정인데, 정확한 효능과 기전에 대한 지속적 연구의 필요성이 강조되고 있다.

결 론

고래로부터 유용한 약용식물로 사용되어온 valerian의 구성성

분과 특히 주성분의 하나로 인식되어온 이소발레르아미드에 관해 집중적으로 살펴보았다. 먼저 valerian의 일반적 효능 및 그 뿌리나 근경에서 나온 추출물들의 기본성분들을 구조적 관점에서 분류하고 그 구조를 예시하였다. 지금까지 약 150개 이상의 성분들이 확인 되었고 구조적인 관점에서 저분자유기산 및 관련 유도체, borneol 유도체, valepotriates, 그리고 monoterpenoids/sesquiterpenoids로 분류하였다. 나아가 이의 주성분인 이소발레르아미드에 관해 생성 및 분리과정, 구체적 효능, 약동학적 특성, 독성, 그리고 관련 유도체에 관한 내용을 기술하였다.

이소발레르아미드는 이소발레린산의 아미드형태로서 매우 간단한 화합물이며, 뿌리나 근경 추출물을 암모니아로 처리하여 암모니아 텅크제로 만들 때 생겨난 하나의 가공천연물로 여겨지고 있다. 이소발레르아미드는 항불안, 진정, 항경련, 진통 및 수면유도 등의 다양한 정신신경계 효능을 나타내고 있는데, 특히 중추신경계를 약하게 억제함으로써 기타 다른 부작용(과도한 진정작용, 최면, 근육약화 등)을 나타내지 않는 잘 조절된 물질로 평가되고 있다. 또한 흡수를 포함한 약동학적 측면에서도 양호한 결과를 나타내었고 독성측면에서도 valproic acid보다 더 안전하며 과량투여시에도 세포독성 및 유전독성을 포함한 유의한 독성은 발견되지 않았다. 다만 반감기가 다소 짧은 측면이 있어 이의 극복을 위해 서방형체제가 개발된 경우도 있고 기타 다른 유도체 연구도 병행되고 있다. 관련 화합물로서 valproic acid와 이의 아미드유도체인 valpromide는 이미 오래전부터 효능이 입증되었고 항경련 및 조울증치료제로 개발되었다. 그리고 구조적으로 유사하나 탄소숫자가 다른 valroceamide와 valnoctamide도 항경련 및 항불안 효능을 나타내었다. 또한 기존 약과의 공유결합을 통한 융합이 보고되었는데 특히 아세트아미노펜과 융합함으로써 시너지효과를 낼 수 있는 연구가 보고되었다. 결과적으로 valerian 추출물, 이소발레르아미드 및 이의 유도체들에 대한 충분한 가능성이 인식되었고, 더욱 정확한 효능 및 기작에 대한 지속적 연구의 필요성이 증대되고 있다.

감사의 말씀

본 연구는 덕성여자대학교 2009년도 교내연구비 지원에 의해 수행되었음.

참고문헌

- 1) Polydeonny, L. V., Juravleev, U. P. and Hlapseev, H. J. : *Medicinal and aromatic plants of the USSR, their use, cultivation & processing*. Kolos Press, Moscow, USSR, p. 360 (1979).
- 2) Hobbs, C. : Valerian, a literature review. *HerbalGram* **21**, 19 (1989).

- 3) Bos, R. : Analytical and phytochemical studies on valerian and valerian based preparations. Offsetdrukkerij Ridderprint B. V., Ridderkerk, Groningen (1997).
- 4) Murakami, N., Ye, Y., Kawanishi, M., Aoki, S., Kudo, N., Yoshida, M., Nakayama, E. E., Shioda, T. and Kobayashi, M. : New Rev-transport inhibitor with anti-HIV activity from *Valeriana Radix*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **12**, 2807 (2002).
- 5) Francis, A. J. P. and Dempster, R. J. W. : Effect of valerian, *Valeriana edulis*, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: Randomized trial. *Phytotherapy* **9**, 273 (2002).
- 6) Houghton, P. J. : The scientific basis for the reputed activity of valerian. *J. Pharm. Pharmacol.* **51**, 505 (1999).
- 7) Andreatini, R., Sartori, V. A., Seabra, M. L. and Leite, J. R. : Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: A randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother. Res.* **16**, 650 (2002).
- 8) Miyasaka, L. S., Atallah A. N. and Soares, B. G. : Valerian for anxiety disorders. *Cochrane Database Syst. Rev.* **4**. Art. No. CD004515 (2006).
- 9) Hattesoehl, M., Feistel, B., Sievers, H., Lehnfeld, R., Hegger, M. and Winterhoff, H. : Extracts of *Valeriana officinalis* L. s.l. show anxiolytic and antidepressant effects but neither sedative nor myorelaxant properties. *Phytotherapy* **15**, 2 (2008).
- 10) Circosta, C., De-Pasquale, R., Samperi, S., Pinoand, A. and Occhiuto, F. : Biological and analytical characterization of two extracts from *Valeriana officinalis*. *J. Ethnopharmacol.* **112**, 361 (2007).
- 11) Ruggero, G. F., Varsi, M. and Smith, M. C. : *Antiepileptic Drugs* 4th ed., Raven Press, New York, p. 581 (1995).
- 12) Nogrady, T. : *Medicinal Chemistry: A biochemical approach* 2nd ed., Oxford University Press, p. 225 (1988).
- 13) Fonnum, F. and Morselli, P. L. : *Psychopharmacology: The third generation of progress*, Raven press, New York, p. 173 and 183 (1987).
- 14) Letchamo, W., Ward, W., Heard, B. and Heard, D. : Essential oil of *Valeriana officinalis* L. cultivars and their antimicrobial activity as influenced by harvesting time under commercial organic cultivation. *J. Agric. Food Chem.* **52**, 3915 (2004).
- 15) Eadie, M. J. : Could valerian have been the first anticonvulsant? *Epilepsia* **45**, 1338 (2004).
- 16) Hassan, E., Tayebbeh, R., Samaneh, E. T., Vahid, N. and Vali-O-Allah, M. : Evaluation of some Iranian wild species from valerianaceae as commercial sources of valepotriates. *J. Boil. Sci.* **8**, 549 (2008).
- 17) Kumar, V. : Potential medicinal plants for CNS disorders: an overview. *Phytother. Res.* **20**, 1023 (2006).
- 18) Upton, R., Petrone, C., Swisher, D., Goldberg, A., McGuffin, M. and Pizzorno, N. D. : Valerian root, *Valeriana officinalis*, analytical, quality control and therapeutic monograph. *American Herbal Pharmacopoeia (AHP) and Therapeutic Compendium* (1999).
- 19) Balandrin, M. F., Van Wagenen, B. C. and Cordell, G. A. : Valerian-derived sedative agents. II. Degradation of Valmanederived valepotriates in ammoniated hydroalcoholic tinctures. *J. Toxicol.-Toxin Rev.* **14**, 165 (1995).
- 20) Buckova, A., Grznar, K., Haladova, M. and Eisenreichova, E. : Active sbstances in *Valeriana officinalis* L. *Cesk. Farm.* **26**, 308 (1977).
- 21) Bos, R., Woerdenbag, H. J., Hendriks, H., Zwaving, J. H., De Smet, P. A. G. M., Tittel, G., Wikstrm, H. V. and Scheffer, J. J. C. : Analytical aspects of phytotherapeutic valerian preparations. *Phytochem. Anal.* **7**, 143 (1996).
- 22) Fuzzati, N., Wolfender, J. L., Hostettmann, K., Msonthi, J. D., Mavi, S. and Molleyres, L. P. : Isolation of antifungal valepotriates from *Valeriana capense* and the search for valepotriates in crude Valerianaceae extracts. *Phytochem. Anal.* **7**, 76 (1996).
- 23) Balandrin, M. F. and Van Wagenen, B. C. : Use of isovaleramide as a mild anxiolytic and mild sedative agent. WO 94-28888 (1994).
- 24) Heybroek, M., Rule, G., Wells, D. S., Pesyan, A. and McCaffrey, J. : Identification and Quantitation of Isovaleramide Metabolites in Human Urine. *American Association of Pharmaceutical Sciences*, San Antonio, TX (2006).
- 25) Teychenne, P. F., Walters, I., Claveria, L. E., Calne, D. B., Price, J., Macgillivray, B. B. and Gompertz, D. : The encephalopathic action of five-carbon-atom fatty acids in the rabbit. *Clin. Sci. Molec. Med.* **50**, 463 (1976).
- 26) Isoherranen, N., Yagen, B. and Bialer, M. : New CNS-active drugs which are second-generation valproic acid: can they lead to the development of a magic bullet? *Curr. Opin. Neurol.* **16**, 203 (2003).
- 27) Bialer, M., Johannessen, S. I., Kupferberg, H. J., Levy, R. H., Loiseau, P. and Perucca, E. : Progress report on new anticonvulsant drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference. *Epilepsy. Res.* **43**, 11 (2001).
- 28) Artman, L. D. and Balandrin, M. F. : Treatment of spasticity, convulsions by isovaleric acid derivatives CNS depressants. WO 98-08498 (1998).
- 29) Artman, L. D. : Migrain treatments including isovaleramide compounds and serotonin agonists. US patent Appl. US 0101655 A1 (2005).
- 30) Artman, L. D. and Balandrin, M. F. : Composition comprising valerian extracts, isovaleric acid or derivatives thereof with a NSAID. WO 99-446238 (1999).
- 31) Artman, L. D., Balandrin, M. F. and Smith, R. L. : Treating a variety of pathological conditions, including spasticity and

- convulsions, by effecting modulation of CNS activity with isovaleramide, isovaleric acid, or a related compound. *WO 00-51586* (2000).
- 32) Bialer, M., Johannessen, S. I., Kupferberg, H. J., Levy, R. H., Perucca, E. and Tomson, T. : Progress report on new anticonvulsant drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference on new epileptic drugs. *Epilepsy Res.* **61**, 1 (2004).
- 33) Rogawski, M. A. : Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res.* **69**, 273 (2006).
- 34) Abdelhameed, M. H., Balan, G., Hunter, J., Teitelbaum, P. and Wells, D. : Pharmacokinetics (PK) of NPS 1776 in normal healthy subjects. *Annu. Meet. Am. Assoc. Pharm. Sci.* Abst. 2039 (2000).
- 35) Abdelhameed, M. H., Balan, G., Hunter, J., Teitelbaum, P. and Wells, D. : Pharmacokinetics (PK) of NPS 1776 after multiple oral doses in normal healthy subjects. *Annu. Meet. Am. Assoc. Pharm. Sci.* Abst. 460 (2001).
- 36) Perucca, E. : Pharmacological and therapeutic properties of valproate. A summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* **16**, 695 (2002).
- 37) Bialer, M. and Yagen, B. : Valproic acid: second generation. *Neurotherapeutics* **4**, 130 (2007).
- 38) Loscher, W. : Basic pharmacology of valproate. A review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* **16**, 669 (2002).
- 39) Peterson, G. M. and Maunton, M. : Valproate: a simple chemical with so much to offer. *J. Clin. Pharm. Ther.* **30**, 417 (2005).
- 40) Bialer, M. : Clinical pharmacology of valpromide. *Clin. Pharmacokinet.* **20**, 114 (1991).
- 41) Payen, C., Frantz, P., Martin, O., Parant, F., Moulisma, M., Place, C. and Descotes, J. : Delayed toxicity following acute ingestion of valpromide. *Hum. Exp. Toxicol.* **23**, 145 (2004).
- 42) Isoherranen, N., Woodhead, J. H., White, H. S. and Bailer, M. : Anticonvulsant profile of valroceamide (TV 1901): a new antiepileptic drug. *Epilepsia* **42**, 831 (2001).
- 43) Winkler, I., Blotnik, S., Shimshoni, J., Yagen, B., Devor, M. and Bailer, M. : Efficacy of antiepileptic isomers of valproic acid and valpromide in a rat model of neuropathic pain. *Br. J. Pharmacol.* **146**, 198 (2005).
- 44) Barel, S., Yagen, B., Schurig, V., Soback, S., Pisani, F., Perucca, E. and Bailer, M. : Stereoselective pharmacokinetic analysis of valnoctamide in healthy subjects and epileptic patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* **61**, 442 (1997).