약학회지 제26권 제 4 호 189~196(1982)
Yakhak Hoeji, Vol. 26, No. 4

Piperine 誘導體의 合成 및 中樞抑制作用에 관한 硏究(I)

3, 4-Methylenedioxycinnamic Acid 誘導體

林中基・李東雄・李眞榮・金蓮順・禹源植*・李殷芳*
成均館大學校 藥學大學・서울大學校 生藥硏究所*

(Received April 6, 1982)

Joong Ki Rim, Dong Ung Lee, Jin Young Lee, Youn Sun Kim,
Won Sick Woo* and Eun Bang Lee*

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University, Suwon 170 and
**Natural Products Research Institute, Seoul National University, Seoul 110, Korea*

Syntheses and Central Nervous Depressant Activity of Piperine Derivatives(I)

3, 4-methylenedioxycinnamic Acid Derivatives

Abstract—Piperine was reported to have a potential central nervous system (CNS) depressant activity in mice. In order to search a more active and less toxic compound than piperine and to elucidate the active group of piperine, the aromatic amides (10 compeunds) and aromatic esters (10 cempounds) of 3, 4-methylenedioxycinnamic acid were synthesized and evaluated on CNS depressant activity in comparison with piperine. The pharmacological tests conducted are as follows; (1) Acute toxicity, (2) Antagonism against strychnine induced conduced convulsion, (4) Antagonism against maximal electroshock seizure, (5) Rotarod test, (6) Potentiation of hexobarbital sleeping time. It was observed that 3, 4-methylendioxycinanamic acid derivatives were less toxic than piperine, and showed no significant CNS depressant activities. These facts indicate that the piperoyl group might be concerned with the pharmacological activity of piperine.

일반적으로 中樞神經系에 대하여 억제적으로 작용하는 藥物인 鎭靜劑, 精神安定劑, 抗痙攣劑, 催眠劑, 痲醉劑등은 현재까지 많은 製劑가 개발되어 있으나 여러가지 副作用을 가지고 있기 때문에, 작용이 강하고 副作用이 적은 새로운 中樞神經抑制劑를 개발할 필요성이 생기게 되었다.

이러한 硏究의 일환으로서 禹等[1~3]은 辛味香辛料로 널리 사용되는 후추(胡椒, ***Piper nigrum*** L.)가 藥物代謝酵素活性을 沮害함을 밝히고, 그 活性成分인 piperine이 강력한 中樞神經抑制作用이 있음을 報告하였다. 즉 piperine은 pentetrazole 및 strychnine으로 인한 경련에 대한 抗痙攣作用이 강하며 특히 筋肉弛緩作用은 旣知의 phenytoin이나 chlormezanone보다 훨씬 강력함이 밝혀졌다. 또한 piperine이 hexobarbital의 수면 시간을 강력히 증강시킨다는 사실도 報告하였다.

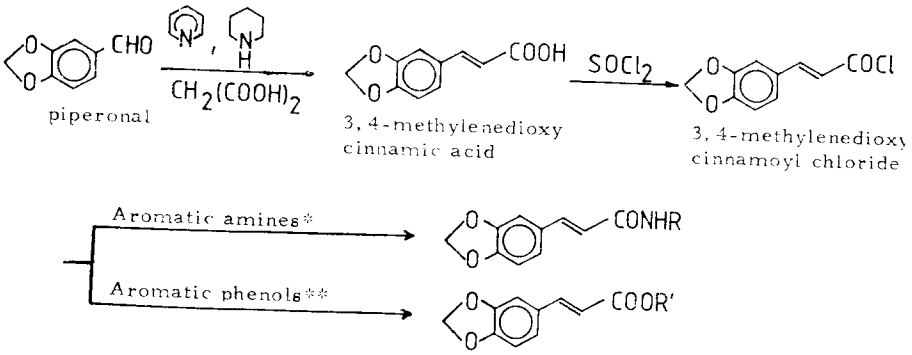
한편 piperine의 3, 4-methylenedioxyphenyl기를 기본핵으로 하는 화합물인 methysticin이 抗痙攣作用[4]을, apiol이 解熱, 鎭痛作用[5]을 가지고 있음이 報告된 바 있다.

여러가지 ***Piper*** 屬植物에 대한 植物化學的, 藥物學的 硏究가 다수 報告되어 있으나[6~13] piperine이 필발(蓽茇, ***Piper retrofractum***)에서 單離되어 그 藥理作用이 究明된 것은 최근의 일이다.[1~3]

이와같이 강력한 中樞神經抑制作用이 입증된 piperine은 1882년 이후 여러가지 방법으로 합성

된 바 있으며[14~20] 그 화학명이 N-〔5-(3′,4′-methylenedioxyphenyl)-1-oxo-2,4-pentadienyl〕 piperidine으로서 예상할 수 있는 藥理活性基는 3,4-methylenedioxyphenyl基, 2,4-pentadienoyl基 및 piperidine基, 또는 이들 原子團의 複數基로 생각할 수 있다.

著者들은 1次的으로 上記 活性豫想原子團의 하나인 piperoyl基가 藥理活性이 있는지의 與否를 검토하고 동시에 piperine보다 毒性이 적고 작용이 강한 화합물을 추구하기 위하여, piperine의 3,4-methylenedioxyphenyl基를 기본핵으로 하는 3,4-methylenedioxycinnamic acid의 aromatic amide 10種 및 aromatic ester 10種을 각각 合成하였으며 (Scheme I) 이들의 中樞神經抑制 作用을 piperine과 비교 검토하였다.



Scheme I—Synthetic process of 3,4-methylenedioxy cinnamic acid amides and esters.

* A-1: 4-acetaminoaniline, A-2: 4-nitroaniline, A-3: p-toluidine, A-4: 4-aminobenzoic acid, A-5: 2-ethoxy-4-aminomonoethyl benzamide, A-6: nicotinamide, A-7:4-anisidine, A-8: 4-aminobenzoic acid methylester, A-9:2-aminobenzoic acid ethylester

** P-1: 4-acetaminophenol, P-2: 4-nitrophenol, P-3: m-xylenol, P-4: 2-hydroxybenzoic acid, P-5: 2-hydroxybenzoic acid methylester, P-6: 3-aminophenol, P-7: l-naphthalenol, P-8: 3-dimethylaminophenol, P-9: benzyl alcohol, P-10: thymol

藥效評價를 위한 실험으로서는 ① 急性毒性試驗 ② 抗痙攣作用試驗 3種 ③ 筋肉弛緩作用試驗 ④ 催眠增强作用試驗 등을 실시하였다.

實 驗 方 法

試料 및 試藥—Piperine은 Sigma Co製, strychnine nitrate는 Shionogi 製品, hexobarbital은 Teigoku 製品, Piperonal 및 기타의 반응 시약은 Tokyo Kasei 製로서 모두 特級品을 사용하였으며 Sodium carboxymethyl cellulose는 0.9% NaCl용액에 현탁시켜 0.5% 용액으로 하였고 hexobarbital-Na은 hexobarbital을 常法에 의해 Na염으로 만들어 0.9% NaCl에 용해시켜 사용하였으며, 그 외의 시료 및 시약은 모두 0.5% CMC용액에 균등히 현탁 또는 용해시켰다.

實驗動物—일주일 이상 동일한 조건에서 사육하여 실험실 환경에 적응된 체중 20±2g의 dd系 雄性 mouse를 사용하여 22±2°C의 室溫下에서 실험하였으며, 실험중 固形飼料 및 물을 충분히 공급하였다.

3,4-methylenedioxycinnamamides (I~X)의 合成—Scheme I의 A-1~A-10 각 0.006M을 脫水 pyridine에 용해시키고 여기에 Grewe 등의 방법[21]에 의하여 合成한 3,4-methylenedioxy-

cinnamoyl chloride 0.009M을 냉각시키면서 가한 다음 水浴上에서 2시간 반응시키고 반응물을 냉각후 氷水 30ml에 교반하면서 注加하고 d-HCl으로 中和시킨 다음 여과하고 10%-Na_2CO_3 용액으로 세척한 후 MeOH 또는 Acetone으로 재결정하였다.

3,4-methylenedioxy-4′-acetaminocinnamanilide의 合成—4-Acetaminoaniline 0.9g (0.006 M)을 脫水 pyridine 20ml에 용해시키고 여기에 Grewe등[12] 방법으로 合成한 3,4-methylene dioxy-cinnamoyl chloride 1.89g (0.009M)을 냉각시키면서 가한 다음 水浴上에서 2시간 교반하면서 반응시킨 후 냉각시키고, 氷水 300ml에 교반하면서 注加하여 1.0% HCl로 중화시킨 다음 여과하고 10% Na_2CO_3 용액으로 세척하여 acetone으로 再結晶하여 m.p. 238~239°C의 3,4-methylene dioxyphenyl-4′-acetamino-cinnamanilide (Ⅰ) 1.54g (yield 79%)을 얻었다.

3,4-methylenedioxycinnamic acid esters (XI~XX)의 合成—Scheme Ⅰ의 P-1~P-10 각 0.006M을 脫水 pyridine 10ml에 용해시키고 Ⅰ~X과 同一한 방법으로 합성하였다.

3,4-methylendioxyphenyl-4′-acetaminocinnamate의 合成—4-Acetamimophenol 0.91g (0.006 M)을 脫水 pyridine 10ml에 용해시키고 Grewe등[12]의 방법에 따라 合成한 3,4-methylenedioxy-cinnamoyl chloride 1.89g (0.009M)을 냉각시키면서 加한 다음 水浴上에서 2시간 反應시키고 反應物을 냉각시킨 후 氷水 300ml에 교반하면서 加하고 d-HCl로 中和시킨 다음 여과 하여 10%-Na_2CO_3 용액으로 세척한 다음 methanol로 재결정 하여 mp 201~202°C의 3,4-methylenedioxy-4′-acetaminocinnamate (XI) 1.68g (yield 86%)을 얻었다.

急性毒性試驗—6마리의 mouse를 1群으로 하여 4시간 絶食시킨 뒤에 각 화합물 2g/kg, 3g/kg을 각각 경구 투여한 후 72시간까지의 mouse의 死亡數를 관찰하였다.

抗 pentetrazole 痙攣作用試驗—10마리의 mouse를 1群으로 하여 piperine 200mg/kg 및 각 화합물 400mg/kg을 경구 투여하고, 1시간 후에 延髓興奮劑로서 間代性痙攣을 일으키는 pentetrazole을 Swinyard등의 방법[22]에 따라 85mg/kg을 皮下注射 후 1시간동안 間代性痙攣 유무를 관찰하였다. 이때 경련이 5초이상 지속될 때 間代性痙攣을 일으킨 것으로 판정하였다.

抗strychnine 痙攣作用試驗—藥效 비교를 위한 投與量을 정하기 위하여 먼저 piperine의 ED_{50}를 산출하였다.

8마리의 mouse를 1群으로 하여 piperine 각 10mg/kg, 300mg/kg, 100mg/kg, 300mg/kg을 4개群으로 나누어 경구 투여하고, 1시간 후에 脊髓興奮劑로서 强直性痙攣을 일으키는 strychnine nitrate를 Araki등의 방법[23]에 따라 1.5mg/kg을 皮下注射하고 주사 직후부터 30분동안 mouse의 死亡數를 측정한 후, Probit法으로 ED_{50}를 산출하였다. 이어서 각 화합물을 piperine ED_{50}의 약 2배량을 투여하고 위와 동일한 방법으로 strychnine 경련 억제 효과를 검토하였다.

抗電氣痙攣作用試驗—10마리의 mouse를 1群으로하여 piperine 및 각 화합물 1,300mg/kg을 경구 투여하고 1시간 후에 Woodbury and Davenport 방법[24]에 따라 50mA, 60cycle의 電流를 電極을 통하여 mouse의 두 눈에 0.2초간 通電하여 强直性伸展性痙攣의 유무를 관찰하였다. 이때 mouse의 뒷다리와 몸통과의 각도가 90도 이상의 경련을 일으켰을 때를 electroshock에 의한 强直性伸展性 痙攣으로 판정하였다.

筋肉弛緩作用試驗—Dunham and Miya 방법[25]에 따라 직경 4cm의 回轉棒이 1분에 10회전하도록 장치를 만들어 사용하였다. 이 回轉棒에서 1분 이상 떨어지지 않고 견디는 mouse를 따로 골라내어 3회 반복 훈련을 시킨 다음, 그 10마리를 1群으로 하여 piperine 90mg/kg 및 각 화합물 200mg/kg을 경구 투여하고 1시간 후에 rotarod test를 실시하여 1분 이내에 떨어지는 mouse수를

관찰하였다. 시험은 2회 반복 실시하여 平均値를 택하였다.

催眠增強作用試驗—藥效 비교를 위한 投與量을 정하기 위하여 먼저 대조군의 수면시간을 2배 증가시키는 piperine의 有效量을 산출하였다.

10마리의 mouse를 1群으로 하여 piperine 각 7mg/kg, 15mg/kg, 30mg/kg, 100mg/kg을 경구 투여한 뒤, 1시간 후에 hexobarbital—Na 50mg/kg을 腹腔內注射하고 그 수면시간을 측정하여 대조군의 수면시간을 2배 증가시키는 piperine의 有效量을 最小自乘法(least-square method)으로 산출하였다. 이어서 각 화합물을 piperine 유효량의 약 2배량을 1群 6마리의 mouse에 투여한 후, 이와 동일한 방법으로 수면시간을 측정하였다. 이때 正向反射가 消失될 때로부터 回復될 때까지의 기간을 수면시간으로 하였다.

實 驗 結 果

3,4-methyldioxycinnamic acid amide 및 ester의 合成—이들 化合物의 수득량, mp, 원소분석치등은 Table I, II에 표시하였다.

急性毒性試驗—經口投與時 piperine의 LD_{50}는 1636.8mg/kg으로 보고된 바 있으며[2] 이에 준하여 각 화합물 2g/kg, 3g/kg을 각각 투여시 amides에서는 1마리도 致死되지 않았으며 esters에서는 XI화합물만이 2g/kg에서 4마리가, 3g/kg에서는 모두 致死되었고 나머지 화합물에서는 1마리도 致死되지 않았다. 본 결과를 위시한 全 藥理試驗 結果는 Table III에 표시하였다.

抗 pentetrazole 痙攣作用試驗—經口投與時 pipeine의 ED_{50}는 211.5mg/kg으로 보고된 바 있으며[2] piperine 200mg/kg, 각 화합물 400mg/kg 투여시 piperine이 55.6%의 경련 억제 효과를 보인 반면 amides 및 esters에서는 共히 0~22.2%의 경련 억제 효과를 나타내었다.

抗 strychnine 痙攣作用試驗—piperine의 용량 증가에 따른 strychnine 경련 억제 효과는 Table V에 표시되었다. 여기서 piperine의 ED_{50}는 73.8mg/kg으로 산출되었으며 이 용량에서 piperine이 50%의 경련 억제 효과를 나타내는데 비해 amides 및 esters에서는 共히 그 약 2배량인 150mg/kg에서 0~25%의 경련 억제 효과를 나타내었다.

抗電氣痙攣作用試驗—經口投與時 piperine의 ED_{50}는 1300mg/kg 이상으로 보고된 바 있으나[2] piperine 및 가 화합물을 1300mg/kg을 투여시 모두 electroshock에는 경련 억제 효과가 없는 것으로 나타났다.

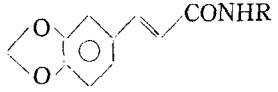
筋肉弛緩作用試驗—經口投與時 piperine의 ED_{50}는 89.1mg/kg으로 보고된 바 있으며[2] piperine은 90mg/kg 투여시 50%의 근육 이완 효과를 나타내는데 비해 amides 및 esters에서는 共히 그 약 2배량인 200mg/kg에서 0~10%의 근육이완 효과를 나타내었다.

催眠增強作用試驗—piperine의 용량 증가에 따른 hexobarbital 催眠增强效果는 Table VI에 표시되었다. 여기서 對照群의 수면시간을 2배 증가시키는 piperine의 유효량은 18.0mg/kg으로 산출되었으며 이 용량에서 piperine이 100%의 수면 증가 효과를 나타내는데 비해 각 화합물은 그 약 2배량인 30mg/kg 투여시 amides에서는 −9.3~25.6%의 수면 증가 효과를, esters에서는 −22.1~19.3%의 수면 증가 효과를 나타내었다.

考 察 및 結 論

3,4-methylenedioxycinnamic acid의 방향족 amide 및 ester를 合成하는데 있어서 3,4-methylenedioxycinnamic acid의 alkyl ester(methyl 또는 ethyl eter)를 각각의 amide類나 phenol類에 加

Table I—3, 4-methylenedioxycinnamic acid amide derivatives.



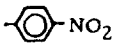
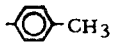
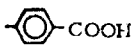
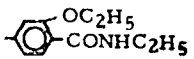
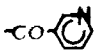
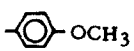
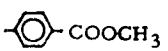
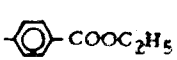
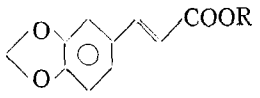
No.	Chemical name of compoueds	R	mp °C	Yield %	Recryst. solvent	Formula (mol. wt.)	Analysis (%) Cacld. C	Cacld. H	Found C	Found H
I	3, 4-methylenedioxy -4′-acetaminocinnamanilde		238~239	79	acetone	$C_{18}H_{16}N_2O_4$ (324.29)	66.66	5.17	66.29	5.01
II	3, 4-methylenedioxy -4′-nitrocinnamanilide		251~252	76	acetone	$C_{16}H_{12}N_2O_5$ (312.24)	61.54	3.87	61.79	3.98
III	3, 4-methylenedioxy -4′-methylcinnamanilide		161~162	74	acetone	$C_{17}H_{15}NO_3$ (281.29)	72.58	5.38	72.79	5.20
IV	3, 4-methylenedioxy -4′-carboxycinnamanilide		298~299	84	acetone	$C_{17}H_{13}NO_5$ (311.26)	65.60	4.21	65.19	4.49
V	3, 4-methylenedioxy -3′-ethoxy-4′-monoethyl amidocinnamanilide		241~242	65	MeOH	$C_{21}H_{22}N_2O_5$ (382.36)	65.96	5.80	65.71	5.66
VI	3, 4-methylenedioxy -3′-pyridylcarboxamido cinnamamide		192~193	69	acetone	$C_{16}H_{11}N_2O_4$ (295.25)	65.08	3.76	64.75	3.79
VII	3, 4-methylenedioxy -4′-methoxycinnamanilide		163~194	69	MeOH	$C_{17}H_{15}NO_4$ (297.29)	68.68	5.09	68.39	5.01
VIII	3, 4-methylenedioxy -4′-methoxycarbonylcinnam anilide		189~190	77	acetone	$C_{18}H_{15}NO_5$ (325.29)	66.46	4.65	66.81	4.92
IX	3, 4-methylenedioxy -2′-pyridylcinnamamide		192~193	81	MeOH	$C_{15}H_{12}N_2O_3$ (268.23)	67.16	4.51	67.38	4.50
X	3, 4-methylenedioxy -4′-ethoxycarbonylcinnam anilide		167~168	68	acetone	$C_{19}H_{17}NO_5$ (339.31)	97.25	5.05	67.21	5.37

Table II—3, 4-methylenedioxy cinnamic acid ester derivatives.



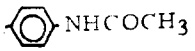
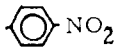
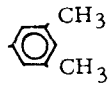
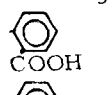
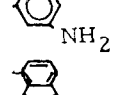
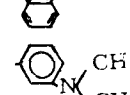
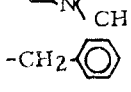
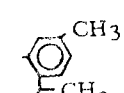
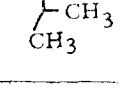
No.	Chemical name of compounds	R	mp °C	Yield %	Recryst. solvent	Formula (mol. wt.)	Analysis (%) Cacld. C	Cacld. H	Found C	Found H
XI	3, 4-methylenedioxy -4′-acetaminocinnamate		201~202	86	MeOH	$C_{18}H_{15}NO_5$ (325.25)	66.47	4.65	66.66	4.47
XII	3, 4-methylenedioxy -4′-nitrocinnamate		218~219	82	MeOH +DMF	$C_{16}H_{11}NO_6$ (313.19)	61.36	3.54	61.72	3.83
XIII	3, 4-methylenedioxy -3′, 5′-dimethylcinnamate		115~116	80	MeOH	$C_{18}H_{16}O_4$ (296.27)	72.97	4.08	73.17	4.32
XIV	3, 4-methylenedioxy -2′-carboxycinnamate		243~244	79	MeOH	$C_{17}H_{12}O_6$ (312.19)	65.40	3.87	65.19	3.62
XV	3, 4-methylenedioxy -2′-methoxycarbonylcinnamate		139~140	81	MeOH	$C_{18}H_{14}O_6$ (326.22)	66.27	4.33	66.59	4.62
XVI	3, 4-methylenedioxy -3′-aminocinnamate		217~218	53	Acetone	$C_{16}H_{12}NO_4$ (282.26)	68.08	4.29	68.39	4.50
XVII	3, 4-methylenedioxy cinnam-1′-naphthalenolate		205~206	70	Acetone +DMF	$C_{20}H_{14}O_4$ (318.26)	75.47	4.43	75.12	4.09
XVIII	3, 4-methylenedioxy -3′-dimethylaminocinnamate		224~225	71	Acetone	$C_{18}H_{17}NO_4$ (311.30)	69.44	5.50	69.73	5.68
XIX	3, 4-methylenedioxy cinnam benzylate		84~ 85	82	MeOH	$C_{17}H_{14}O_4$ (282.27)	72.33	5.71	72.72	5.99
XX	3, 4-methylenedioxy -5′-methyl-2′-(1-methylethyl) cinnamate		243~244	61	Acetone +DMF	$C_{20}H_{19}O_4$ (332.35)	74.28	5.92	74.13	5.84

Table III—Pharmacological activities of amides and esters of 3,4-methylenedioxycinnamic acid.

Compound	Acute toxicity		scPT[1]		scSTN[2]		MES[3]		RR[4]		ipHB[5]	
	LD_{50} mg/kg, p.o.	No. of died/ no. of used	Dose mg/kg, p.o.	No. of bonv./ no. of used	Dose mg/kg, p.o.	No. of died/ no. of used	Dose mg/kg, p.o.	No. of conv./ no. of used	Dose mg/kg, p.o.	No. of drop./ no. of used	Dose mg/kg, p.o.	Sleeping time (min.)[6]
Control	—	—	—	9/10	—	8/8	—	10/10	—	0/10	—	31.2±1.32
piperine	1636.8	NS[7]	400	4/10	73.8[8]	4/8	1,300	10/10	90	5/10	18.0[7]	
I	3000<	0/6	200	7/10	150	8/8	1,300	10/10	200	0/10	30	35.3±5.36
II	3000<	0/6	200	7/10	150	7/8	1,300	10/10	200	1/10	30	28.3±0.95
III	3000<	0/6	200	8/10	150	8/8	1,300	10/10	200	0/10	30	31.3±3.57
IV	3000<	0/6	200	8/10	150	6/8	1,300	10/10	200	1/10	30	29.8±2.17
V	3000<	0/6	200	7/10	150	7/8	1,300	10/10	200	0/10	30	32.2±5.98
VI	3000<	0/6	200	8/10	150	6/8	1,300	10/10	200	1/10	30	30.3±1.20
VII	3000<	0/6	200	8/10	150	8/8	1,300	10/10	200	0/10	30	33.5+6.19
VIII	3000<	0/6	200	9/10	150	8/8	1,300	10/10	200	0/10	30	33.8±2.57
IX	3000<	0/6	200	9/10	150	8/8	1,300	10/10	200	0/10	30	39.2±3.09*
X	3000<	0/6	200	9/10	150	8/8	1,300	10/10	200	1/10	30	32.0±3.47
XI	2000<	4/6	200	8/10	150	6/8	1,300	10/10	200	0/10	30	31.0±0.42
XII	3000<	0/6	200	8/10	150	7/8	1,300	10/10	200	0/10	30	39.0±1.14
XIII	3000<	0/6	200	9/10	150	8/8	1,300	10/10	200	0/10	30	31.3+1.52
XIV	3000<	0/6	200	8/10	150	8/8	1,300	10/10	200	1/10	30	33.5±2.56
XV	3000<	0/6	200	8/10	150	7/8	1,300	10/10	200	1/10	30	38.2±1.21
XVI	3000<	0/6	200	9/10	150	6/8	1,300	10/10	200	0/10	30	41.5±2.32
XVII	3000<	0/6	200	7/10	150	8/8	1,300	10/10	200	1/10	30	35.6±1.25
XVIII	3000<	0/6	200	8/10	150	8/8	1,300	10/10	200	0/10	30	32.8±2.68
XIX	3000<	0/6	200	8/10	150	7/8	1,300	10/10	200	1/10	30	27.1±2.69
XX	3000<	0/6	200	8/10	150	6/8	1,300	10/10	200	0/10	30	35.1±1.55

1) scPT, Subcutaneous pentetrazole (85mg/kg) seizure threshold test.
2) scSTN, Subcutaneous strychnine (1.5mg/kg) mortality test.
3) MES, Maximal electroshock (50mA, 0.2sec.) seizure test.
4) RR, Rotarod test.
5) ipHB, Intraperitoneal hexobarbital (50mg/kg) hypnosis test.
6) Data were expressed as mean±S.E.
7) NS, Not shown.
8) The oral ED_{50} value of piperine.
9) The doses highering by 100% the duration of narcosis observed in control group.

* Significant at P>0.05

壓反應시키는 방법과 3,4-methylenedioxycinnamoyl chloride를 각각의 amide類 또는 phenol類에 反應시키는 방법등이 있으나 本실험에서는 조작이 간편한 後者의 방법을 택하였다.

반응조건의 결정은 보통 무수 benzene中에서 1시간 환류시키는 방법이 일반적이나 반응용매로 benzene이나 acetone을 사용했을 경우보다 pyridine中에서 2시간 水浴上에서 반응시켰을 경우 수득량이 더 양호하였으므로 반응용매로 pyridine을 사용하였다. 반응용매로 dimethylformamide를 사용했을 경우에는 반응이 너무 격렬하게 진행되어 本실험에서는 사용하지 않았다. 화합물 VIII, X, XV등의 alkylation時 methyl iodide나 ethyl iodide를 사용했을 경우 반응시간이 길고 수득량이 저조하였으므로 alkyl化劑로서는 dimethyl sulfate나 diethyl sulfate를 사용하였다. 이와같이 하여 合成된 화합물 20종의 약리작용을 piperine과 비교 검토해 본 결과 19種의 化合物은 piperine에 비해 毒性이 현저하게 약하며 1種 化合物만이 piperine과 비슷한 毒性을 나타내었다. 또한 抗 pentetrazole 및 抗 strychnine 痙攣作用은 piperine에 비해 효과가 거의 없는 것으로 나타났고 抗電氣痙攣作用은 piperine의 LD_{50}에 가까운 용량에서 piperine과 마찬가지로 효과가 없었으며 筋肉弛緩作用 및 催眠增强作用에 있어서도 piperine에 비해 효과가 거의 없는 것으로 認知하였다. 전체 20種의 화합물中 시험부분별로 약간의 약리작용을 보인 화합물이 數種있으나 piperine의 강력한 중추억제작용과 비교해볼때 유의성을 거의 인정할 수 없었다.

文 獻

1. 禹源植, 申國鉉, 金仁喆, 生理學會誌, **8** 115 (1977).
2. W.S. Woo, E.B. Lee and K.H. Shin, *Arch. Pharm. Res.*, **2**, 121(1979).
3. 申國鉉, 尹惠淑, 禹源植, 李智熒, 生理學會誌, **10** 69(1979).
4. Kretzschmar and Meyer, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **177**, 261(1969).
5. W.S. Spector, in *Hand book of Toxicology*, vol **1**, p. 30.
6. O.P. Gupta, C.K. Atal and K.N. Atal, *Phytochemistry*, **11**, 2646(1972).
7. C.P. Dutta., L.P.K. Ray, A. Chatterjee and D.N. Roy, *Phytochemistry*, **11**, 2891(1972).
8. R. Hänsel and A. Leushke, *Phytochemistry*, **12**, 1323(1976).
9. J. Singh, D.D. Santani and K.L. Dhar, *Phytochemistry*, **15**, 2018(1976).
10. B.L. Sodengam, S.F. Kimbu and J.D. Connolly, *Phytochemistry*, 1121(1978).
11. O.P. Gupta, S.C. Gupta, K.L. Dhar and C.K. Atal, *Phytochemistry*, **17**, 601(1978).
12. I. Borup Grochtmann, *Ph. D. Thesis*, Ludwig-Maximilians Universität (1978).
13. A.M.P. De Diaz and O.R. Gottlieb, *Planta Med.*, **35**, 190(1979).
14. L. Rugheimer, *Ber.*, **15**, 1890(1882).
15. Newman, *Chem. Products*, **16**, 379(1953).
16. Normant and Feugeas, *Compt. Rent.*, **258**, 2846(1964).
17. E. Martin *et al.*, Contrib. Boyce, Thompson Int., **13**, 433(1945).
18. R. Grewe, W. Freist and H. Neumann, *Ber.*, **103**, 3752(1970).
19. O. Erwin and O. Lüdemann, *Ber.*, **57**, 214(1924).
20. O. Erwin and F. Eichler, *Ber.*, **55** 2653(1922).
21. Grewe, Freist and Neumann, *Ber.*, 103, 3766(1970).
22. E.A. Swinyard, W.C. Brown and L.S. Goodman, *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*' **106**, 319(1952).
23. Y. Araki and S. Ueki, *Japan J. Pharmacol.*, **22**, 447(1972).
24. L.A. Woodbury and V.D. Davenport, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **92**, 97(1952).
25. N.W. Dunham and T.S. Miya, *J.Am. Pharm. Ass.* (Sci. Ed.), **46**, 208(1957).