

크로몬 유도체의 물성 및 활성검색

김영로 · 이상현 · 김경순 · 정춘식* · 정재훈** · 김박광#
서울대학교 약학대학, *덕성여자대학교 약학대학, **삼육대학교 약학과
(Received March 5, 2000)

Properties and Activitiy Screening of Chromone Derivatives

Young Ro Kim, Sang Heyn Lee, Kyoung Soon Kim, Chun Sik Cheong*,
Jae Hoon Cheong** and Bak Kwang Kim#

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 152-742, Korea

**College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-174, Korea*

***Korean Sam Yook University, Seoul 139-742, Korea*

Abstract --- We have synthesized 4-isonitroso-4H-1-benzopyran and 4-amino-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran of chromone derivatives by using condensation method. Physico-chemical properties of these compounds were measured and analyzed by UV and HPLC method. The correlation coefficient of their methanol solutions by UV were 0.9992 and 0.9994, respectively. And oxime compound was resolved within 4 min and had a detection limit of 3 ng at S/N=3 by HPLC using a reversed phase column with three solvents (MeOH, H₂O, HAc). The amino compound was resolved within 4.5 min and had a detection limit of 10 ng at S/N=3 by HPLC under the same conditions. Anti-diabetic effect of chromone derivatives were investigated in the streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Diabetes was induced in male Sprague-Dawley rats by injections of STZ (45 mg/kg, i.v.). The investigation of the hair growth effect of isonitrosobenzopyran and 4-aminobenzopyran on the hair of black mouse (C57BL/6) was also carried out. The administraiton of their ethanol solution to the black mouse (C57BL/6) through skin them promoted the growth of hair.

Keywords □ 4-Isonitroso-4H-1-benzopyran, 4-amino-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran, synthesis, blood glucose level, black mouse (C57BL/6), hair growth effect.

Chromone은 carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons(PAHs)에 의해 유도되는 tumor에 대한 뚜렷한 억제작용과 미미한 부작용을 가지고 있으며,¹⁾ *Candida albicans*와 *Cladosporium cucumerinum*에 대해 항진균작용²⁾을 나타낸다. 그 유도체들중에서 2-(4-morpholinyl)-8-phenylchromone은 뚜렷한 메카니즘에 의해 P13-K(phosphatidylinositol 3-kinase)를 억제하여 chemoattractant fMet-Leu-Phe(fMLP)와 더불어 자극되어 neutrophil속에서 빠른 속도로 활성화되는 것으

로 알려진 대부분의 novel protein kinase의 활성을 현저히 감소시킴으로서 oxygen free radical release와 깊은 관련이 있다.³⁾ 또 (diphenylmethylene-), (diphenylmethyl), (diphenylmethoxy)piperidine via an alkyloxy spacer를 가진 일련의 유도체들은 antiallergic agents와 antiasthmatic agents로서의 기능도 갖고 있으며,⁴⁾ 또한 deletional switch recombination의 차단을 통해 human B-cell이 합성하는 IL(interleukin)-3-dependent Immunoglobulin과 T-cell-driven을 억제하는 작용⁵⁾ 등을 갖고 있음이 알려져 있다. 당뇨병(diabetes mellitus)에는 인슈린 의존성 당뇨병(제1형)과 비의존성 당뇨병(제2형)이 있으며, 원인에 따라 유전적, 특발성, 원발성,

본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-880-7841 (팩스) 02-878-1652

본태성 당뇨병이나 췌성, 내분비성 및 위원성 당뇨병으로 분류하는데 근본적인 치료법이나 특별한 예방법이 없어서 계속 환자가 증가하는 추세이다.⁶⁾ 현재 당뇨병 치료제로써 사용되고 있는 인슐린 또는 sulfonylurea제제는 약물의 과량투여로 인슐린과잉을 야기시켜 저혈당을 일으킨다. 많은 당뇨병환자들은 인슐린 저항성으로 인해 혈중에 인슐린이 과량 존재하는 고인슐린증을 나타내어 혈관과피와 동맥경화가 유발되므로⁷⁾ 부작용이 적은 당뇨병의 치료제개발이 요망되는 실정이다. 최근 민간생약에 대한 항 당뇨병성 검색도 활발히 진행되고 있다.⁸⁻¹¹⁾

저자 등은 신약개발연구¹²⁻²³⁾의 일환으로서 chrysin 유도체가 항당뇨활성이 있다는 보고에 의해 이와 유사한 구조인 chromone을 택하여 옥시유도체 및 아민유도체를 합성한 다음 그 물성, 구조 및 정량법 등을 검토하였으며, 또한 새로운 혈당강하제 및 옥모제를 개발하고자 활성을 검색하였으므로 그 결과를 보고하고자 한다.

실험방법

시약 및 기기 - chromone(Aldrich. Co. USA) 및 etylamine(Sigma Chem. Co. USA) 등은 시판 특급품을 구입하여 정제하지 않고 그대로 사용하였다. 칼럼크로마토그래프용 silica gel은 Kiesel 60(230~400 mesh ASTM Merck AA 9385), 박층크로마토그래프용 precoated plate는 Kiesel 60 F₂₅₄(layer thickness 0.25 mm, 20×20, Merck Art.5615)를 사용하였으며, 발색은 254 nm UV lamp 및 dragendorff시약을 사용하였다. 당노시험은 triglyceride kit(Yeoungong Pharmaceutical Co., Korea), STZ Foline ciocalteu's phenol reagent, sodium citrate, citric acid, sodium bicarbonate, sodium poassium tartarate, potassium phosphate, sodium acetate(Sigma Chemical Co., USA) 등을 사용하였다. 사용한 기기로는 Gallenkamp Melting point apparatus, shimadzu UV-2100UV-visible recording spectrophotometer, Perkin Elmer 1710 IR spectrophotometer, MS는 VG Trio-II GC/MS system, Bruker DPX-400 NMR Spectrometer 등을 사용하였다. 그리고 완충액은 Shugaar,²⁴⁾ Daawson²⁵⁾ 및 Bower²⁶⁾의 방법에 따라 각각 조제하였다.

4-isonitroso-4H-1-benzopyran(INBP) 합성 - Chro-

me 29.5 mg(0.2 mmole)을 MeOH에 녹여 여기에 NH₂OH·HCl메탄올용액(17.4 mg, 0.2 mmole×1.25 eq)을 가한 다음 45°C하에 교반하면서 K₂CO₃메탄올용액(17.3 mg, 0.1 mmole×1.25 eq)를 서서히 가한 후 실온에서 1시간 정도 더 반응시켰다. 반응물을 CHCl₃-MeOH(25:1)혼합액으로 실리카겔 칼럼크로마토그래피를 실시하여 얻은 열은 황색분말을 에탄올로 재결정하여 옥시화합물을 얻었다 : 수율 50%; mp 185°C, R_f 0.32(CHCl₃:MeOH=25:1); UV λ_{max}^{MeOH} nm 259.8, 270.4, 305; IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ 3405, 3184, 3062, 2925, 2361, 1650, 1617, 1576, 1484, 1449, 1343, 1307, 1260, 1193, 1155, 1085, 1036, 925, 826, 801, 749, 733; MS(EL, m/z, relative intensity): 161[M]⁺(22.80), 133(5.91), 121(51.10), 105(84.62), 92(42.31), 77(100), 65(82.42), 51(73.08); ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 6.85(1H, d, J=2.6Hz, 3CH), 6.94(1H, t, 6CH), 7.02(1H, d, J=10.88Hz, 5CH), 7.30(1H, t, 7CH), 7.77(1H, d, J=10.4Hz, 8CH), 8.59(1H, d, J=2.6Hz, 2CH), 10.55(1H, s, -OH)

4-amino-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran 합성 - 위에서 합성한 옥시화합물 31 mg(0.1925 mmole)에 H₂ gas를 통하면서 10% Pd-C 41 mg을 넣은 후 수조로 치환하여 실온에서 20시간 반응시켰다. 10% Pd-C를 여과하여 제거하고 감압농축하여 얻은 잔사를 CHCl₃-MeOH(10:1)혼합액으로 실리카겔 칼럼크로마토그래피를 실시하여 아민화합물 5 mg(14%)을 얻었다.

또 다른 방법으로서 에테르에 현탁시킨 lithium aluminum hydride 14.4 mg(0.19×2 eq)에 건조 에테르에 옥시화합물 30.6 mg(0.19 mmole)을 녹인 액을 적가한 다음 실온에서 2시간 교반한 후 과량의 lithium aluminum hydride를 제거하기 위해 ethyl acetate 1 ml를 서서히 가하고 이어 5N NaOH용액 0.5 ml를 가하였다. 여기서 생성되는 현탁액을 celite를 통해 여과한 다음 celite cake는 에테르로 5회 정도 세척한 후 여액과 세척액을 합쳐 포화 NaHCO₃용액을 넣고 진탕한 다음 brine처리, MgSO₄로 건조시킨 다음 용매를 감압증발시켜 황갈색 액체인 아민화합물 9.6 mg(27%)을 얻었다 : 수율 27%; R_f 0.12 (CHCl₃:MeOH=10:1); UV λ_{max}^{MeOH} nm 212.6, 260.8; 304.8; IR ν_{max}^{NEAT} cm⁻¹ 3307, 2927, 2362, 1647, 1457, 1260, 756; MS(EL, m/z, relative intensity): 149[M]⁺(100), 125(4.97), 111(8.23), 97(11.38), 85(11.33), 83

(11.35), 71(18.39), 57(26.58), 55(13.69); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.96(2H, q, 3CH), 6.57(1H, t, 4CH), 6.67(2H, m, 5, 6CH), 6.94(2H, m, 7, 8CH), 7.21(2H, t, 2CH)

항 당뇨병 시험 방법

실험동물 - 실험동물로는 삼육실험동물로부터 공급 받은 Sprague-Dawley계 수컷 흰쥐를 고형사료(삼양사료)와 물을 충분히 공급하면서 실험실환경에 1주일 이상 적응시킨 후 사용하였다.

당뇨유발 - 실험동물을 16시간 절식시킨 후 랫트의 꼬리정맥에 STZ(streptozotocin, 45 mg/kg BW/0.01M citrate buffer)을 주사하여 당뇨를 유발시켰다. STZ주사 24시간 후에 랫트의 안구정맥총으로 혈액을 채취하여 3,000 rpm에서 15분간 원심분리한 후 혈장을 분리하여 혈당을 측정하였다. 혈장중 포도당 농도가 300 mg/dl 이상인 것을 당뇨가 유발된 것으로 판정하고 실험에 사용하였다. 혈청내의 글루코즈 농도는 다 음식에 따라 계산하였다.

$$\text{글루코즈(mg/dl)} = \frac{\text{시료의 흡광도}}{\text{표준액의 흡광도}} \times 100$$

시료조제 및 투여 - Flavone 시료는 45 mg/kg의 용량으로 3% Tween 80에 녹여 시료로 사용하였다. 실험군에서는 각각의 시료를 정상군과 당뇨대조군에는 3% Tween 80을 1 ml/100g의 용량으로 1일 1회 7일간 경구투여하였다.

체질 및 혈장분리 - 시료의 최종투여 24시간 후 실험동물을 ether로 마취시킨 다음 복부정중선을 절개하여 심장에서 채혈하고 혈액을 heparinized tube에 모아 원심분리한 후 혈장을 취하여 분석하였다.

혈장 생화학적 분석 - 혈장중 포도당은 glucose oxidase법(Raabo와 Terkilsen, 1960)을 이용한 glucose kit를 사용하여 spectrophotometer로 흡광도를 측정하였다.

통계분석 - 모든 실험결과는 평균과 표준편차를 계산하였고 대조군과 해당실험군은 F-test를 한 후 유의성 검증을 하였으며, 각 군간의 유의성은 LSD검사법을 이용하였다.

육모시험 방법

실험동물 - 실험동물은 체중이 20 ± 2 정도인 수컷

Black Mouse(C57BL/6)를 대한실험동물에서 공급받아 사용하였다. 실험동물은 실험목적에 따라 3군; 정상대조군(30% 알코올용액), 약물처치군(2%) 및 미녹시딜군(2%)으로 구분하였으며, 각 군당 실험동물은 6마리 이상을 사용하였다.

실험재료 - 미녹시딜은 시중에서 판매되는 중외제약제품(상품명 : 불두민)을 구입하여 사용하였고, 그외 시약들은 Merck chemical Co.(Germany)에서 구입하였다.

육모효과측정 - 실험동물의 등부분에 있는 털을 electric clipper(Oster #40, USA)를 이용하여 가로·세로 약 2.5 cm의 넓이로 1차 제거한 후 blade shaver로 털을 깨끗하고 완전하게 2차 제거하였다. 제모 후 첫째날로부터 27일간 처치약물을 1회/일 실험동물의 제모된 부위에 도포하고 그 결과를 관찰하였다. 털 길이의 측정은 10일, 16일, 20일, 22일, 24일, 27일(6회)에 이루어 졌으며, 육모정도는 털의 복원면적 % × 복원된 털길이 %를 기준으로 판정하였다. 처치약물에 의한 동물에의 기본적인 이상유무를 알기 위하여 체중의 변화를 관찰하였다.

통계처리 - 상기 실험결과의 유의성 검정에 ANOVA test와 post hoc test로서 Newman-Keuls test를 사용하였다.

실험결과 및 고찰

화합물의 구조 - 합성한 옥심화합물은 UV 스펙트럼(Fig. 1)으로부터 218, 259, 305 nm에서 공액 이중결합의 특징적인 흡수밴드를 볼 수 있었으며, IR 스펙트럼(Fig. 2)으로부터 3200 cm^{-1} 부근에 유리 OH기 피크, 1650 cm^{-1} 부근에 방향환의 C=C double bond, 1307 cm^{-1} 부근에서 C-O기 피크를 관찰할 수 있었고, MS 스펙트럼(Fig. 3)으로부터 분자량 161의 분자이온 피크를 확인할 수 있었다. 또한 $^1\text{H NMR}$ (Fig. 4)로부터 6.851~6.857 ppm(1H, d)에서 3CH peak, 6.915~6.969 ppm(1H, t)에서 6CH peak, 7.007~7.037 ppm(1H, d)에서 5CH peak, 7.275~7.333 ppm(1H, t)에서 7CH peak, 7.756~7.788 ppm(1H, d)에서 8CH peak, 8.583~8.588 ppm(1H, d)에서 2CH peak, 10.547 ppm(1H, s)에서 -OH peak를 확인하였다. 이들 데이터 등으로부터 chromone의 4-OH군이 하이드록실아민의 아민기와 반응하여 물이 1분자 탈수된 분자량 161 ($\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$)인 4-isonitroso-4H-1-benzopyran

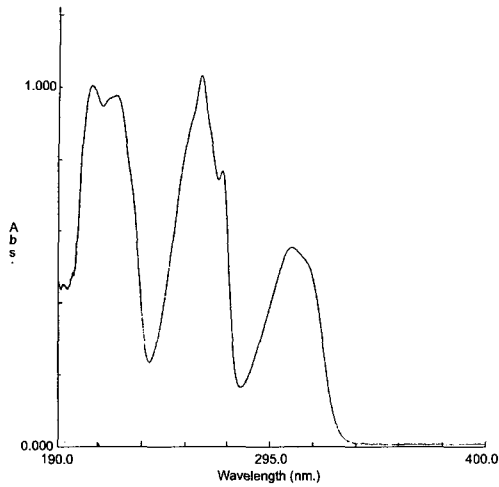


Fig. 1 - UV spectrum of INBP (MeOH).

(INBP)이 생성됨을 동정할 수 있었다.

아민화합물은 UV 스펙트럼으로부터 212.6, 260.8, 304.8 nm에서 공액 이중결합의 특징적인 흡수를 볼 수 있었으며, IR 스펙트럼으로부터 3307 cm^{-1} 부근에 유리 OH기 피크, 1647 cm^{-1} 부근에 방향환의 C=C double bond를 관찰할 수 있었고, MS 스펙트럼으로부터 분자량 149의 분자이온 피크를 확인할 수 있었다. 또한 $^1\text{H-NMR}$ 로부터 6.550~6.598 ppm(1H, t)에서 4CH peak, 6.623~6.713 ppm(2H, m)에서 5,6CH peak, 6.883~6.993 ppm(2H, m)에서 7,8CH peak, 7.198~7.218 ppm(2H, t)에서 2CH peak를 확인하였다. 이들 데이터 등으로부터 isonitrosobenzopyran의

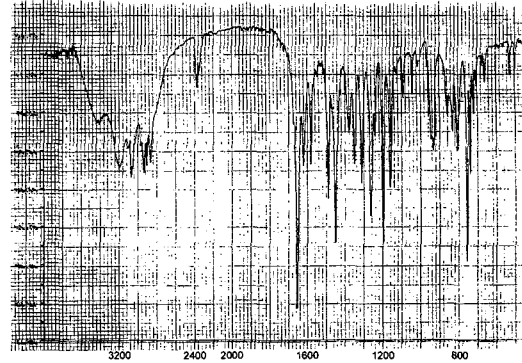


Fig. 2 - IR spectrum of INBP (KBr).

OH가 수소와 반응하여 환원된 분자량 149($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}$)인 4-amino-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran(ADBP)이 생성됨을 동정할 수 있었다.

성상 - INBP는 mp 185°C, 분자식 $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$ (mw : 161)인 미황색분말로서, 1 mg을 용해시키는데 필요한 용매량은 DMSO 및 DMF에는 대략 30 μl 이하, 메탄올 및 아세톤에는 50 μl , 에틸아세테이트 및 에탄올에는 150 μl , 클로로포름 1 ml, 헥산에는 거의 녹지 않으며, 물에는 불용이었다. 이 화합물을 전개용매 CHCl_3 로 박층크로마토그래피를 실시한 결과 대략 Rf=0.32 이었다. 그리고 ADBP는 분자식 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ON}$ (mw : 149)인 황갈색 액체로서, 1 mg을 용해시키는데 필요한 용매의 m/량은 DMSO 및 DMF에는 대략 300 μl 이고, 메탄올 및 EtOH에는 거의 불용이며, 클로로포름, 아세톤, 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 헥산

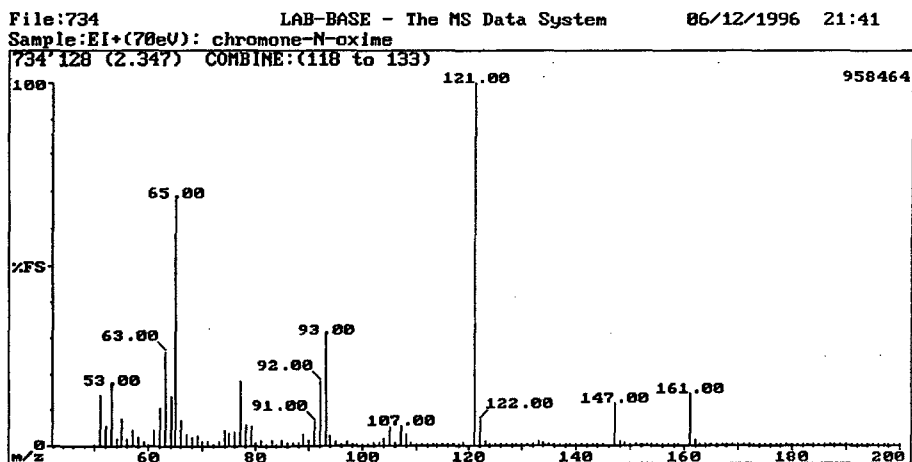


Fig. 3 - MS spectrum of INBP (EI).

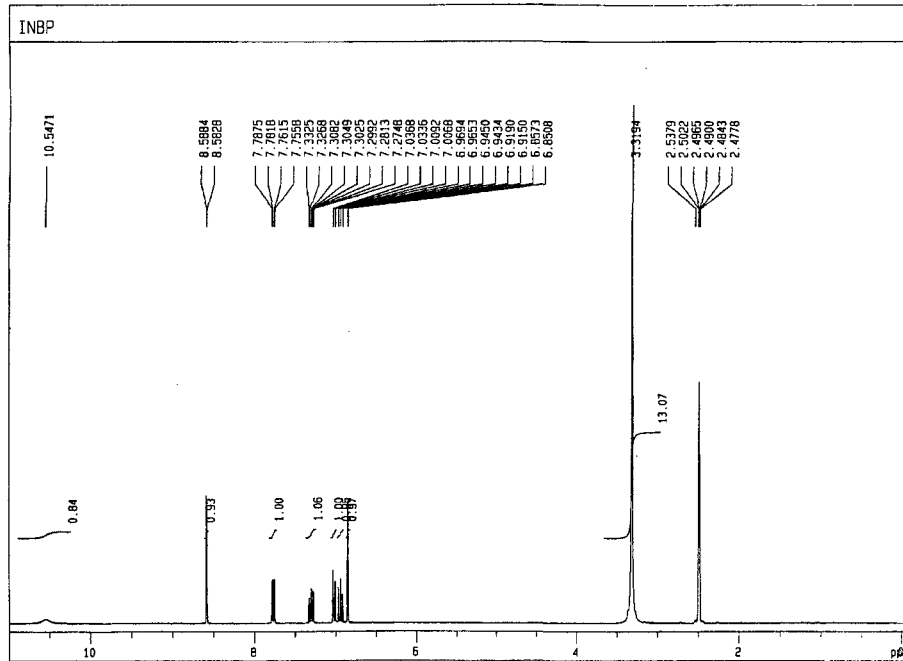


Fig. 4 - $^1\text{H-NMR}$ spectrum of INBP (300 MHz, CDCl_3).

및 물 등에는 불용이었다. 이 화합물을 전개용매 $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}(10:1)$ 로 박층크로마토그래피를 실시한 결과 대략 $R_f=0.12$ 이었다.

UV 흡수스펙트럼 및 경시변화 - 10 ml 용량플라스크에 $1 \times 10^{-5}\text{M}$ INBP 메탄올용액 1ml를 넣고 인산완충액(pH 4.3)으로 표선을 맞추어 blank를 대조로 하여 흡수스펙트럼을 측정된 결과 최대흡광파장은 218.4, 259.8, 305.0 nm 였으며, 이 용액의 경시변화는 나타나지 않았다. 이후 실험에서는 305 nm를 사용하였다. 그리고 $1 \times 10^{-5}\text{M}$ ADBP 메탄올용액에 대해서도 같은 방법으로 시험한 결과 최대흡광파장은 212.6, 260.8, 304.8 nm 였으며, 1일간 방치하여도 경시변화는 없었다. 이후 실험에 있어서는 인산완충액(pH 4.3) 및 λ_{max} 304.8 nm를 사용하였다.

정량법 - (1) 흡광도법에 의한 정량 : $1 \times 10^{-4}\text{M}$ INBP 메탄올표준액 1~5 ml를 각각 10 ml용 용량플라스크에 넣고 여기에 인산완충액(pH 4.3) 5ml 및 메탄올로 표선을 맞추어 조제한 표준액을 1cm 셀을 사용하여 최대흡광파장 305 nm에서 각각의 흡광도를 측정하여 작성한 검량선 식은 $Y=7.784 \times 10^3 X + 0.0207$ (상관계수 : 0.9992) 이었다. 그리고 $1 \times 10^{-4}\text{M}$ ADBP 메탄올표준액에 대해서도 위와 같은 방법으로 최대흡광파장 304.8 nm에서

각각의 흡광도를 측정하여 작성한 검량선 식은 $Y=5.482 \times 10^3 X + 0.0055$ (상관계수 : 0.9994) 이었다.

(2) HPLC법에 의한 정량 : INBP 메탄올표준액 농도를 $1-7 \times 10^{-5}\text{M}$ 로 조제한 다음 0.45 μm membrane filter로 여과하여 표준액으로 하였다. 이 각각의 표준액에 대하여 Table I과 같은 실험조건하에서 HPLC를 이용하여 작성한 검량선 식은 $Y_{\text{area}}=9.9470 \times 10^9 X + 2.1067 \times 10^4$ (상관계수 : 0.9996)로서 직선성을 나타내었으며, 검출한계는 $S/N=3$ 에서 대략 3 ng 이었다. 그리고 $1-7 \times 10^{-5}\text{M}$ ADBP 메탄올표준액에 대해서도 위와 같은 실험조건하에서 작성한 검량선 식은 $Y_{\text{area}}=4.3814 \times 10^9 X - 1.5509 \times 10^3$ (상관계수 : 0.9999), 검출한계는 $S/N=3$ 에서 대략 10 ng 이었다.

활성검색 - 본 화합물들의 활성검색에 있어서 항 당

Table I - Analytical conditions of HPLC

Column	: Hibar Lichrosorb RP-18 (250 mm \times 4 mm, 7 μm)
Mobile phase	: MeOH : HAc : $\text{H}_2\text{O}=76:2:22$
Flow rate	: 0.85 ml/min
Aufs	: 0.01
Detection	: UV 254 nm
Injection volume	: 20 μl

Table II – Effect of chromone compound on blood glucose level in diabetic rats

Group	Dose (mg/kg p.o.)	No. of animal	Blood glucose level (mg/dl)	
			0 day	7 day
Control	-	7	451.7 ± 21.5	491.0 ± 40.5
Chromone	45	7	488.4 ± 58.0	441.9 ± 51.9*
INBP	45	7	436.6 ± 65.3	325.1 ± 143.3*
Control	-	5	461.2 ± 122.8	400.0 ± 78.8
INBP	50	5	347.0 ± 27.7	258.8 ± 74.9*
Control	-	11	595.1 ± 63.7	568.1 ± 100.0
Chromone	45	7	558.6 ± 75.4	522.9 ± 49.5
INBP	45	7	577.1 ± 44.1	547.2 ± 72.2
ADBP	45	7	599.0 ± 73.5	446.4 ± 69.5*

Values are mean ± S.D. Significantly different from the control (* $p < 0.05$)

Table III – Hair growth score of black mouse (C57BL/6)

Treatment	Hair growth score (recovery ratio of the hair length × recovery ratio of the hairing area × 100)		
	10	16	20 day
Vehicle (30% alc)	11.59 ± 4.91	30.24 ± 11.46	54.62 ± 20.21
Minoxidil (2%)	25.44 ± 6.03**	51.78 ± 17.48*	71.70 ± 23.09
Chromone (2.5%)	20.34 ± 1.16**	36.72 ± 7.31	60.98 ± 11.44
Vehicle (30% alc)	10.68 ± 9.07	53.26 ± 11.60	83.00 ± 5.24
Minoxidil (2%)	13.76 ± 11.61	72.10 ± 17.14	95.00 ± 5.00
INBP (2.5%)	11.26 ± 0.96	44.92 ± 11.73	86.40 ± 9.00

Each value represents the mean ± S.D. of 6 animals.

indicates a significant difference from control value ($p < 0.05$, ** $p < 0.01$). The hair growth score was determined by recovery ratio of the hair length and the hairing area.

노효과는 Table II와 같이 chromone유도체를 당뇨 유발 흰쥐에게 7일간 경구투여시 blood glucose level (mg/dl)이 chromone은 488.4±58.0에서 441.9±51.9 (또는 558.6±75.4에서 522.9±49.5)로, 옥심화합물은 436.6±65.3에서 325.1±143.3(또는 577.1±44.1에서 547.2±72.2)로, 아민화합물은 599.0±73.5에서 446.4±69.5로 유의성있는 혈당강하효과를 나타내었다.

그리고 옥모효과는 Table III과 같이 양성대조군인 미녹시딜의 51.78±17.48, chromone은 36.72±7.31, 옥심화합물은 44.92±11.73로서 미녹시딜에 비해서는 활성이 약간 떨어지지만 뚜렷한 옥모효과를 나타내었다.

결 론

옥심화합물은 mp 185°C, 분자식 $C_9H_7O_2N$ (mw: 161)인 미황색분말로서, 기기분석 data로부터 4-isonitroso-4H-1-benzopyran으로 동정되었다. 용해성은 DMSO, DMF, 메탄올 및 아세톤에는 녹고, 에틸아세테이트 및 에탄올에는 약간 녹지만 클로로포름 및 헥산에는 거의

녹지 않으며, 물에는 불용이었다. 그리고 흡광도법에 의한 최대흡광파장 305 nm에서의 검량선식은 $Y = 7.784 \times 10^3 X + 0.021$ (상관계수: 0.9992)이었다. 또 HPLC를 이용한 검량선식은 $Y_{\text{area}} = 9.9470 \times 10^9 X + 2.1067 \times 10^4$ (상관계수: 0.9996)였으며, 검출한계는 S/N=3에서 대략 3 ng 이었다.

아민화합물은 분자식 $C_9H_{11}ON$ (mw: 149)인 황갈색 액체로서, 기기분석 data로부터 4-amino-2,3-dihydro-4H-1-benzopyran으로 동정되었다. DMSO, DMF에 용해되고, 메탄올 및 EtOH에는 거의 불용이며, 클로로포름, 아세톤, 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 헥산 및 물 등에는 불용이었다. 그리고 흡광도법을 이용하여 최대흡광파장 304.8 nm에서 흡광도를 측정하여 작성한 검량선식은 $Y = 5.482 \times 10^3 X + 0.006$ (상관계수: 0.9994)이었다. 또 HPLC를 이용한 검량선식은 $Y_{\text{area}} = 4.3814 \times 10^9 X - 1.5509 \times 10^3$ (상관계수: 0.9999)였으며, 검출한계는 S/N=3에서 대략 10 ng 이었다.

본 화합물들의 활성검색에 있어서 항 당뇨효과면에서는 chromone, INBP, ADBP가 유의성있는 효과를

나타내었고, 그리고 육모효과면에서는 옥심화합물이 뚜렷한 효과를 나타내어 새로운 당뇨제 또는 육모제로서의 가능성을 제시하는 바 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다고 사료된다.

감사의 말씀

이 연구는 1999년도 보건복지부연구비(HMP-97-D-4-0018) 및 서울대학교 종합약학연구소 연구비의 일부로 수행되었으며, 이에 심심한 사의를 표하는 바이다.

문헌

- 1) Harvey, R. G., Han, J. T., Maria Bukowska and Henry Jacson, A New Chromone and Synthesis and its Utilization for the Synthesis of Potentially Antitumorigenic Polycyclic Chromones and Flavones, *J. Org. Chem.* **55**, 6161 (1990).
- 2) Ma, W. G., Fuzzati, N., Lu, S. L., Gu, D. S., Hostettmann, K. : Futher Chromones from *Eriosematuberosum*, *Phytochemistry*, **43**, 1339 (1996).
- 3) Ding, J., Vlahos, C. J., Liu, R., Brown, R. F. Badwey, J. A. : Antagonists of phosphatidylinositol 3-kinase block activation of several novel protein kinases in neutrophils, *J. Biol. Chem.* **270**, 11684 (1995).
- 4) Zhang, M. Q., Wada, Y., Sato, E., Timmerman, H. : (Piperidinylalkoxy)Chromone; Novel antihistamines with additional antagonistic activity against leukotrienes D sub(4), *J. Med. Chem.* **38**, 2472 (1995).
- 5) Farrar, J. R., Rainey, D. K., Norris, A. A. : Pharmacologic modulation of Th1 and Th2 cell subsets by nedocromil sodium, *Int. Arch. Allergy-Immunol.* Scheffer, A. L.; Galli, S. J., eds. Basel-Switzerland *S. karger* **107**, 414 (1995).
- 6) 김창중, 병태생리학, 한림상사 pp. 723 (1991).
- 7) Ginsberg H. and Rayfield, E. J. : Effect of insulin therapy on insulin resistance in type II diabetic subjects : Evidence for heterogeneity. *Diabetes* **30**, 739 (1981).
- 8) Choi, J. S., Chung, H. Y. and Young, H. S. : A predimmar study on hypocholesterolemic and hypoglycemic activities of some medical plants. *Kor. J. Pharmacogn.* **21**, 153 (1989).
- 9) Jeong, C. S., Han, H. K. and Jung, K. H. : The effects of Tahebo on the streptozotocin-induced diabetes in the rats during pregnancy and in the fetal life. *J. Appl. Pharmacol.* **4**, 443 (1996).
- 10) Jeong, C. S. and Jung, K. H. : Hypoglycemic effect of *Tabebuia avellandae* on the streptozotocin-induced diabetic rats. *J. Appl. Pharmacol.* **4**, 437 (1996).
- 11) Kim, J. H., Kim, K. S., Park, J. H., Lee, B. J., Huh, H., Jeong, G. H., Cheong, C. S. and Kim, B-K. : Antidiabetic effect screening of some natural products. *J. Appl. Pharmacol.* **4**, 291 (1996).
- 12) Katritsky, A. R. and Lapowski, J. M. : Chemistry of the Heterocyclic N-oxides. Academic Press, New York, pp. 22 (1971).
- 13) McCall, J. M., Aiken, J. W., Chidester, C. G., Ducharme, D. W. and Wendling, M. G. : Pyrimidine and Triazine 3-oxide sulfates: A New Family of Vasodilators. *J. Med. Chem.* **26**, 1791 (1983).
- 14) Carlson, R. G. and Feenstra, E. S. : Toxicologic Studies with the Hypotensive Agent Minoxidil. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **39**, 1 (1977).
- 15) Frentz, G. : Topical Minoxidil for Extended Areata Alopecia. *Acta. Derm. Venereol (Stockh)* **65**, 172 (1985).
- 16) Fiedler-Weiss, V. C., West, D. P., Buys, C. M. and Rumsfield, J. A. : Topical Minoxidil Dose-Response Effect in Alopecia Areata. *Arch. Dermatol.* **122**, 180 (1986).
- 17) De Villez, R. L. : Topical Minoxidil Thearapy in Hereditary Androgenetic Alopecia. *Arch. Dermatol.* **121**, 197 (1985).
- 18) Fenton, D. A. and Wilkinson, J. D. : Alopecia areata treated with topical minoxidil. *J.R. Soc. Med.*, **75**, 963 (1982).
- 19) Kim, K. S., Shin, J. S., Kang, K. H., Suh, Y-G. and Kim, B-K. : Condensation of salicylic acid with minoxidil. *Yakhak Hoeji*, **39**, 511 (1995).
- 20) Shin, J. S., Kang, K.H., Lee, J.W. and Kim, B-K. : Effect of piperidinopyrimidine derivative on the blood pressure of rat. *J. Appl. Pharmacol.* **3**, 238 (1995).
- 21) Shin, J. S., Kim, K. S., Kang, K. H., Moon, S. J., Lee, W. Y. and Kim, B-K. : Antialopepic effect of piperidinopyrimidine derivative. *J. Pharm. Chem. Bull.* **40**, 340 (1996).
- 22) Shin, J. S., Shin, Y. A., Park, J. H., Moon, D. C. and Kim, B. K. : Properties and activity of the cinnamyl

- chloride with minoxidil. *J. Appl. Pharmacol.* 4, 275 (1996).
- 23) Shin, J. S., Kim, J. H., Park, J. H., Son, E. D., Park, H. G. and Kim, B. K. : Properties and antiallopecic effect on eugenol-cinnamic acid derivative. *S.N.U. J. Pharm. Sci.* 21, 1 (1996).
- 24) Gershon J. Shugar and Jack T. Ballinger, *Chemical Technician's Ready Reference Handbook*, 3rd ed. pp. 655.
- 25) Rex M. C. Dawson, Dapne C. Elliott, William H. Elliott and Kenneth M. Jones, *Data for Biochemical Research*, 3rd ed. pp. 429.
- 26) Bower and Bates, *J. Res. Natn. Bur. Stand.* 55. 197 (1955).