

페닐알킬 피페라진 유도체 합성과 α -Glucosidase 저해활성

장인혜* · 이은영** · 황보경*** · 김인규**** · 손경희**** · 최란**** ·

이응석*** · 우미희* · 손종근*** · 나영희****, #

*대구가톨릭대학교 약학대학, **이화여자대학교 약학대학, ***영남대학교 약학대학,

****식품의약품안전평가원 의약품규격연구과, *****차의과학대학교 약학대학

(Received October 26, 2011; Revised November 11, 2011; Accepted November 18, 2011)

Synthesis and α -Glucosidase Inhibitory Activity of Phenylalkyl Piperazine Analogues

Inhye Chang*, Eunyoung Lee**, Kyoung Hwangbo***, In-Kyu Kim****, Kyung-Hee Sohn****,
Lan Choi****, Eung-Seok Lee***, Mi Hee Woo*, Jong-Keun Son*** and Younghwa Na****, #

*College of Pharmacy, Catholic University of Daegu, Gyeongbuk 712-702, Korea

**College of Pharmacy & Division of Life & Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul 120-750, Korea

***Pharmaceutical Standardization Research and Testing Division, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation, Cheongwon 363-951, Korea

****College of Pharmacy, Yeungnam University, Gyeongsan 712-749, Korea

*****College of Pharmacy, CHA University, Pochon 487-010, Korea

Abstract — As an effort to find a new scaffold for α -glucosidase inhibition, we have prepared total 11 phenylalkylated piperazine derivatives and tested their α -glucosidase inhibitory activities. Compounds **8** ($IC_{50}=2.73\pm 0.075$ mM) possessing two 3-methoxyphenethyl group on 1,4-position of piperazine showed comparable potency to acarbose used as reference. But other compounds were inactive to α -glucosidase. The result indicated that proper substituents on the piperazine can engender α -glucosidase inhibitory activities on the piperazine derivatives.

Keywords □ α -glucosidase, piperazine analogues, type 2 diabetes

현대 사회에서 대표적인 성인병의 하나로, 대사성 질환인 제 2형 당뇨병(type 2 diabetes)은 혈관계 질환의 위험성을 증대시키며, 그 중 심혈관계 질환으로 인한 사망률 증가의 위험성을 내포하고 있다.¹⁾ 이 질환의 발현은 그 원인이 한가지에 국한되지 않으나, 췌장에서의 인슐린의 분비 저하와 포도당 흡수 기능 손상에 의한 인슐린 저항성 등 두 가지 기능장애의 특징이 있다.²⁾ 식후 고혈당(postprandial hyperglycemia, PPHG)은 제 2 당뇨병에서 현저한 초기 기능손상으로 알려지고 있다.¹⁾ 따라서 식후 고혈당의 예방 내지 억제 기능의 물질 개발은 제 2형 당뇨병을 이겨낼 수 있는 새로운 치료제 개발에 중요한 역할을 할 것으로 기대되고 있다.

α -글루코시테이즈는 소장 췌자연(brush-border)에 많이 분포하고 있는 소화효소로 다당류나 이당류의 글리코시딕 결합을 절단하여 포도당의 방출을 촉진한다. 따라서, 이 효소의 기능억제는 우리나라에서 많이 섭취하는 탄수화물의 소화 흡수를 저해하여, 식후 고혈당 수치를 감소 시킬 수 있다.^{3,4)} 이러한 작용으로 인하여, 이 효소의 기능억제는 대사장애 증후군을 가지고 있는 환자들에서 당뇨, 고혈압, 비만, 이상지질혈증(dyslipidemia), 심혈관계 질환 등의 위험성을 감소시키는데 있어 효과적인 타겟이 될 수 있음이 알려져 있다.⁵⁾ 지금까지 두 가지 유형의 α -글루코시테이즈 저해제가 알려져 있으며, 하나는 당 유도체이며, 나머지는 다양한 골격을 포함하는 비당류의 화합물들이다.⁶⁾ 당류 화합물로서는 acarbose⁷⁾와 voglibose⁸⁾가 대표적인 화합물이며, 비당류 화합물로서는 최근에 xanthone 유도체,⁶⁾ 베타-acetamidocarbonyl 화합물,³⁾ flavones 유도체⁴⁾ 등을 포함한 다양한 골격의 화합물들이 알려져 있다.

#본 논문에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 031-8017-9416 (팩스) 031-8017-9420
(E-mail) yna7315@cha.ac.kr

페닐알킬 피페라진 유도체들은 우울증과 같은 정신질환이나 알츠하이머 질환과 같은 신경성 질환에 주로 작용하는 것으로 보고 되어져 있으며,⁹⁾ 대뇌 혈관 확장작용에 대한 보고도 있다.¹⁰⁾ 본 연구에서는 벤질 또는 페닐에틸기가 치환된 피페라진 화합물들을 합성하여 α -글루코시데이즈 저해작용을 측정하여, 새로운 골격의 당뇨치료 물질 발굴 가능성을 검토하고자 하였다.

실험방법

시약 및 기기

실험에 사용된 용매와 시약들은 시판되는 최고급을 사용하였으며, 용매는 따로 기술하지 않는 한 정제하지 않고 바로 사용하였다. TLC 판은 Kieselgel 60 F₂₅₄ (Art A715, Merck) 그리고 칼럼용 silica gel 60(0.040~0.063 mm ASTM, Merck)을 사용하였다. ¹H and ¹³C NMR 데이터는 Varian NMR AS 400 MHz 또는 Bruker AMX 250(250 MHz, FT) 기계를 이용하여 측정하였고, Chemical shifts(d)는 tetramethylsilane을 내부 표준 물질로 하여 parts per million(ppm) 단위로 표시하였고, coupling 상수는(*J* values) Hertz 단위로 표시하였다.

General synthetic methods for benzyloxybenzyl piperazine compounds 1-4

Piperazine(10.47 g, 0.12 mole)과 methoxybenzyl chloride (10.0 g, 0.06 mole)을 에탄올(100 ml)에 녹이고, 약 85°C에서 1 h 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물을 식힌 후 용매를 감압하에서 제거하고, 남은 잔사에 포화 NaHCO₃(100 ml)를 가하고 CHCl₃(100 ml×2회)으로 추출하였다. 유기층을 모아 무수 Na₂SO₄로 수분을 제거한 후, 용매를 감압 하에서 증발시키고 남은 잔사를 silica gel column chromatography(전개용매: MeOH/CHCl₃=1:19 → 1:9 → MeOH only)로 정제하여 원하는 화합물들을 얻었다.

1-(4-Methoxybenzyl)piperazine (1) and 1,4-bis(4-methoxybenzyl)piperazine (2)

4-Methoxybenzyl chloride를 이용하여 옅은 노란색의 고체 화합물 **1**(7.33 g, 55.7%)과 흰색 고체 화합물 **2**(1.93 g, 19.7%)을 얻었다. 화합물 **1**: R_f 0.13(MeOH/CHCl₃=2:8); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.35(brs, 4H), 2.83(t, *J*=5.2 Hz, 4H), 3.39(s, 2H), 3.75(s, 3H), 6.81(dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.19(dd, *J*=6.8, 2.0 Hz, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 46.1, 54.4, 55.3, 63.1, 113.6, 130.1, 130.4, 158.7. 화합물 **2**: R_f 0.71(MeOH/CHCl₃=1:9); ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.47(br s, 8H), 3.44(s, 4H), 3.81(s, 6H), 6.85(d, *J*=8.8 Hz, 4H), 7.22(d, *J*=8.8 Hz, 4H); ¹³C-NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 53.1, 55.4,

62.6, 113.7, 130.4, 130.5, 158.9.

1-(3-Methoxybenzyl)piperazine (3) and 1,4-bis(3-methoxybenzyl)piperazine (4)

3-Methoxybenzyl chloride를 이용하여 옅은 노란색의 고체 화합물 **3**(7.48 g, 56.8%)과 연갈색 고체 화합물 **4**(3.79 g, 38.7%)를 얻었다. 화합물 **3**: R_f 0.24(MeOH/CHCl₃=2:8); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.41(brs, 4H), 2.89(t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.47(s, 2H), 3.81(s, 3H), 6.79(dd, *J*=8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.89~6.91(m, 2H), 7.22(dd, *J*=8.0, 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 46.3, 54.7, 55.4, 63.8, 112.6, 114.8, 121.7, 129.3, 140.0, 159.8. 화합물 **4**: R_f 0.78(MeOH/CHCl₃=1:9); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.50(brs, 8H), 3.51(s, 4H), 3.81(s, 6H), 6.80(ddd, *J*=8.0, 4.0, 1.2 Hz, 2H), 6.90~6.92(m, 4H), 7.23(dd, *J*=8.4, 8.0 Hz, 2H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 53.3, 55.4, 63.2, 112.6, 114.8, 121.7, 129.3, 140.1, 159.8.

General synthetic methods for phenethylpiperazine compounds 5-8

Piperazine과 phenethyl halide를 ethanol(30 ml)를 넣고 85°C에서 환류 교반시킨다. 반응 종료 후 실온으로 식히고 감압 하에서 용매를 증발, 제거한다. 포화 NaHCO₃(100 ml)를 가하고 CHCl₃(100 ml×2회)로 추출한 후 유기층을 모아 무수 Na₂SO₄를 넣어 수분을 제거한다. 유기용매를 감압 하에서 증발, 제거한 후 남은 잔사를 silica gel column chromatography(전개용매: MeOH/CHCl₃=1:19)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다.

1-(4-Methoxyphenethyl)piperazine (5)

Piperazine(1.0 g, 11.6 mmol)과 4-methoxyphenethyl chloride (0.99 g, 5.81 mmol)를 68 h 동안 반응시킨 후 정제하여 상아색 고체(275 mg, 10.8%)를 얻었다. R_f 0.08(MeOH/CHCl₃=1:9); ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 2.52~2.57(m, 6H), 2.74(t, *J*=8.2 Hz, 2H), 2.88(t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.75(s, 3H), 6.83(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12(d, *J*=8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR(100 MHz, CD₃OD) δ 33.0, 46.1, 54.8, 55.8, 62.5, 115.1, 130.7, 133.3, 159.8.

1-(3,4-Dimethoxyphenethyl)piperazine (6)

Piperazine(1.0 g, 11.6 mmol)과 3,4-dimethoxyphenethyl chloride(1.17 g, 5.81 mmol)를 64 h 동안 반응시킨 후 정제하여 상아색 고체(295 mg, 10.2%)를 얻었다. R_f 0.11(MeOH/CHCl₃=1:9); ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 2.52~2.55(m, 4H), 2.56(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.74(t, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.94(t, *J*=4.8 Hz, 4H), 3.85(s, H), 3.86(s, 3H), 6.72~6.74(m, 2H), 6.79(d, *J*=

8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 33.1, 46.1, 54.4, 56.0, 56.1, 61.4, 111.4, 112.2, 120.7, 133.1, 147.5, 149.0.

1-(3-Methoxyphenethyl)piperazine (7) and 1,4-bis(3-methoxyphenethyl)piperazine (8)

Piperazine(0.4 g, 4.65 mmol)과 3-methoxyphenethyl bromide (1.0 g, 4.65 mmol)를 60 h 동안 반응시킨 후 정제하여 베이지색 반고체(329 mg, 32.0%) 화합물 7과 갈색 고체(288 mg, 17.4%) 화합물 8을 얻었다. 화합물 7: R_f 0.08(MeOH/ CHCl_3 =1:9); ^1H NMR(250 MHz, CDCl_3) δ 2.52(t, J =5.0 Hz, 4H), 2.60(dd, J =12.5, 5.0 Hz, 2H), 2.78(dd, J =12.5, 5.0 Hz, 2H), 2.94(t, J =5.0 Hz, 4H), 3.79(s, 3H), 6.72~6.81(m, 3H), 7.20(ddd, J =7.5, 7.5, 2.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR(67.5 MHz, CDCl_3) δ 33.4, 46.0, 54.2, 55.1, 60.9, 111.3, 114.5, 121.1, 129.3, 142.0, 159.7. 화합물 8: R_f 0.62(MeOH/ CHCl_3 =1:9); ^1H NMR(250 MHz, CDCl_3) δ 2.61~2.65(m, 12H), 2.76~2.82(m, 4H), 3.79(s, 6H), 6.72~6.81(m, 6H), 7.22(dd, J =7.5, 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR(67.5 MHz, CDCl_3) δ 33.7, 53.2, 55.1, 60.3, 111.3, 114.5, 121.1, 129.3, 142.0, 159.7.

General synthetic methods for 1-acetyl-4-phenethyl-piperazine compounds 9-11

화합물 5, 6, 혹은 7을 CH_2Cl_2 (10 mL)에 녹이고, acetic anhydride(0.11 mL)를 가한 후 실온에서 30분 동안 교반시킨다. 반응 종료 후, 포화 NaHCO_3 를 조금씩 천천히 가한 후 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기층을 무수 Na_2SO_4 를 넣어 수분을 제거한다. 유기용매를 감압 하에서 제거하고 silica gel column chromatography(전개용매: MeOH/ CHCl_3 =1:9)로 정제하여 원하는 화합물을 얻었다.

1-Acetyl-4-(4-methoxyphenethyl)piperazine (9)

화합물 5(50 mg, 0.23 mmol)과 acetic anhydride(0.11 mL)를 이용하여 노란색 시럽상 화합물 9(59.5 mg, 100%)를 얻었다. R_f 0.45(MeOH/ CHCl_3 =1:9); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.10(s, 3H), 2.52~2.58(m, 4H), 2.62(t, J =4.4 Hz, 2H), 2.76(t, J =4.4 Hz, 2H), 3.52(t, J =4.4 Hz, 2H), 3.67(t, J =4.4 Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 6.83(d, J =8.4 Hz, 2H), 7.11(d, J =8.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 22.3, 41.2, 46.1, 52.7, 53.2, 55.5, 60.4, 114.1, 129.8, 131.8, 158.3, 169.3.

1-Acetyl-4-(3,4-dimethoxyphenethyl)piperazine (10)

화합물 6(50 mg, 0.20 mmol)과 acetic anhydride(0.09 mL)를 이용하여 노란색 시럽상 화합물 10(58.4 mg, 100%)를 얻었다. R_f 0.54(MeOH/ CHCl_3 =1:9); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3)

δ 2.08(s, 3H), 2.48~2.52(m, 4H), 2.58~2.62(m, 2H), 2.73~2.76(m, 2H), 3.49(t, J =4.4 Hz, 2H), 3.64(t, J =4.4 Hz, 2H), 3.84(s, 3H), 3.86(s, 3H), 8.71~8.79(m, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 33.1, 41.4, 46.2, 52.7, 53.4, 56.0, 56.1, 60.4, 111.4, 112.1, 120.7, 132.6, 147.6, 149.0, 169.1.

1-Acetyl-4-(3-methoxyphenethyl)piperazine (11)

화합물 7(50 mg, 0.23 mmol)과 acetic anhydride(0.11 mL)를 이용하여 노란색 시럽의 화합물 11(59.5 mg, 100%)를 얻었다. R_f 0.55(MeOH/ CHCl_3 =1:9); ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 2.08(s, 3H), 2.47~2.52(m, 4H), 2.60~2.64(m, 2H), 2.76~2.80(m, 2H), 3.48(t, J =4.8 Hz, 2H), 3.64(t, J =4.8 Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 6.71~6.73(m, 2H), 6.78(d, J =7.6 Hz, 1H), 7.18(dd, J =8.8, 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 33.5, 41.4, 46.3, 52.8, 53.4, 55.3, 60.1, 111.5, 114.7, 121.2, 129.6, 141.6, 159.8, 169.1.

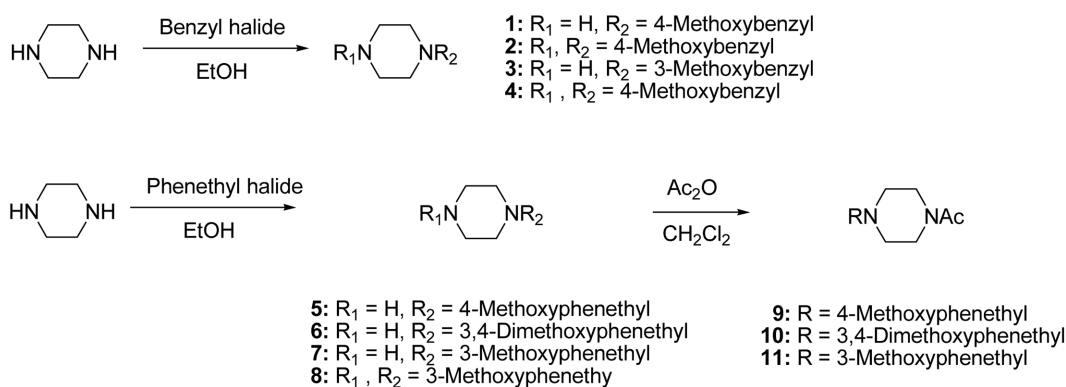
α -Glucosidase assay

화합물의 α -glucosidase 억제 활성은 기존의 알려진 방법을 변형하여 다음과 같이 측정하였다.¹¹⁾ 반응 완충액의 조성은 100 mM phosphate buffer, pH 7.0, 0.02% sodium azide이고, α -glucosidase(Sigma-Aldrich, USA)는 반응액에 녹여 사용하였다. 최종 반응액(final reaction volume)이 100 μL 가 되도록, 반응 완충액, 화합물, α -glucosidase(최종 농도 0.05 unit/mL가 되도록)를 순서로 넣고 마지막에 p-nitrophenyl α -D-glucopyranoside (PNGP, Sigma-Aldrich, USA)를 최종 농도 300 μM 가 되도록 첨가한 후 37°C에서 30분 배양시킨 후 405 nm 파장에서 흡광도를 측정하였다. 양성 대조군으로 α -glucosidase 억제제로 이미 알려진 acarbose(Sigma-Aldrich, USA)를 사용하였다. 사용한 화합물은 dimethylsulfoxide(DMSO)에 녹여 100 mM의 농도가 되도록 하여 -20°C에 보관하였으며, 활성 측정 시험에서 DMSO의 첨가량이 5%가 넘지 않도록 하였다.

실험결과 및 고찰

피페라진 유도체 합성

페닐알킬 피페라진 유도체의 합성은 전형적인 N-alkylation 방법을 이용하였다. 반응은 피페라진 과 해당하는 페닐알킬 할라이드를 1시간(benzyl halide, 화합물 1~4) 또는 60~68시간(phenethyl halide, 화합물 5~8) 환류 교반하여 원하는 화합물들을 얻었다. Benzyl halide반응에서는 mono- 또는 bis- 치환된 화합물들이 동시에 얻어졌으나, phenethyl halide 반응에서는 3-methoxyphenethyl bromide와의 반응에서만 동일한 결과를 얻었다. 하지만 4-methoxyphenethyl chloride와 3,4-dimethoxy-



Scheme 1 – Synthetic method for the compounds 1~11.

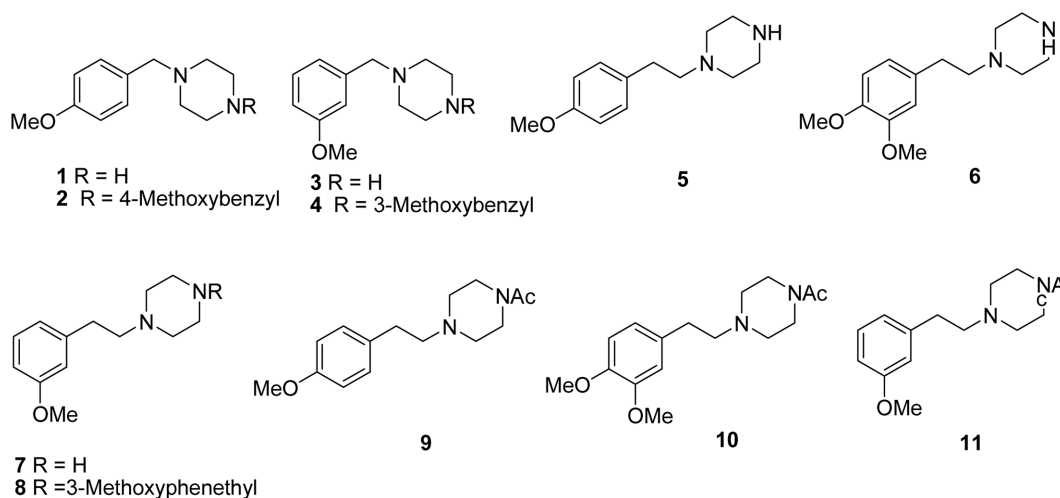


Fig. 1 – Structures of prepared compounds 1~11.

phenethyl chloride 반응에서는 하나의 phenethyl기만이 도입된 화합물들이 얻어졌다. 화합물들은 ^1H -과 ^{13}C -NMR spectrum을 이용한 분광학적인 방법으로 그 구조를 확인하였다. Acetylation 된 화합물들(9~11)은 phenethyl기가 도입된 유도체들(5~7)과 acetic anhydride를 반응시켜서 정량적인 반응수율로 얻을 수 있었다(Scheme 1). 또 다른 방법으로 acetylpiperazine과 해당하는 phenethyl halide와의 반응조건에서는 반응시간이 상대적으로 길고(30 min: 78 h), 반응 수율도 낮게 진행되었다, (data not shown) 얻어진 화합물들의 구조는 분광학적인 방법으로 확인하였다. 반응에서 얻어진 모든 화합물들의 구조를 Fig. 1에 나타내었다.

α -글루코시데이즈 저해활성

합성한 총 11종의 피페라진 유도체들의 α -글루코시데이즈 저해활성을 acarbose를 대조물질로 하여 측정하였다. 저해활성 결과는 Table I에 나타내었다. 실험 결과에서 대부분의 화합물들은 α -글루코시데이즈에 대한 저해활성을 보이지 않았으나, 두 개의

Table I – The α -glucosidase inhibitory activity of compounds

Compound	IC_{50} (mM) ^a
Acarbose	2.64 ± 0.063
1	>5
2	>5
3	>5
4	>5
5	>5
6	>5
7	>5
8	2.73 ± 0.075
9	>5
10	>5
11	>5

페닐에틸기가 도입된 화합물 8은 대조군으로 사용한 acarbose와 비교될 정도의 저해활성을 보여주었다. 벤질기 두 개가 도입된 화합물 2와 4는 전혀 활성을 보이지 않는 것으로 보아 피페라진의 경우 두 개의 아민기에 적절한 길이를 가진 페닐 알킬기를 도입하는 경우 α -글루코시데이즈 저해 작용을 나타냄을 확인하였다.

비록 연구에 적용된 피페라진 유도체들의 수가 적어 이들 화합물들의 명확한 구조-활성 상관관계에 대한 정확한 정보는 얻을 수가 없지만, 적절한 치환체의 도입은 피페라진 유도체가 α -글루코시데이즈 저해제로 개발될 수 있는 가능성을 보여주고 있다.

결 론

피페라진을 메톡시기가 치환된 벤질 또는 페닐에틸 할라이드와 반응시켜 총 11종의 화합물을 합성하여 그 구조는 분광학적인 방법으로 확인하였다. 이들 화합물들의 α -글루코시데이즈에 대한 저해활성실험에서 두 개의 페닐에틸기가 도입된 화합물 **8** ($IC_{50}=2.73\pm 0.075$ mM)이 대조화합물과 유사한 정도의 저해활성을 보여주었으며, 나머지 화합물들은 실험 범위내의 농도에서 활성을 나타내지 않았다. 이 결과들은 피페라진 유도체의 경우 적절한 치환체의 도입은 이들 유도체가 α -글루코시데이즈 저해작용을 가지는 새로운 골격이 될 수 있음을 제시하는 것으로 판단된다.

감사의 말씀

본 연구는 2010년도 식품의약품안전평가원 마약류 표준품 확보 및 품질관리 선진화 연구(09102의사평302)의 연구비 지원에 의해 수행되었으며 이에 감사 드립니다.

참고문헌

- Carroll, M. F., Gutierrez, A., Castro, M., Tsewang, D. and Schade, D. D. : Targeting postprandial hyperglycemia: a comparative study of insulinotropic agents in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 5248 (2003).
- Hwang, I. K., Kim, H. Y., Woo, K. S., Hong, J. T., Hwang, B. Y., Jung, J. K., Lee, J. and Jeong, H. S. : Isolation and characterisation of an α -glucosidase inhibitory substance from fructose-tyrosine Maillard reaction products. *Food. Chem.* **127**, 122 (2011).
- Tiwari, A. K., Kumbhare, R. M., Agawane, S. B., Ali, A. Z. and Kumar, K. V. : Reduction in post-prandial hyperglycemic excursion through α -glucosidase inhibition by β -acetamido carbonyl compounds. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 4130 (2008).
- Gao, H. and Kawabata, J. : α -Glucosidase inhibition of 6-hydroxyflavones. Part 3: Synthesis and evaluation of 2,3,4-trihydroxybenzoyl-containing flavonoid analogs and 6-amino-flavones as α -glucosidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **13**, 1661 (2005).
- Yamagishi, S., Nakamura, K. and Takeuchi, M. : Inhibition of postprandial hyperglycemia by acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with the metabolic syndrome. *Med. Hypotheses* **65**, 152 (2005).
- Li, G.-L., He, J.-Y., Zhang, A., Wan, Y., Wang, B. and Chen, W.-H. : Toward potent α -glucosidase inhibitors based on xanthenes: A closer look into the structure-activity correlations. *Eur. J. Med. Chem.* **46**, 4050 (2011).
- Schmidt, D., Frommer, W., Junge, B., Muller, L., Wingender, W., Truscheit, E. and Schafer, D. : α -Glucosidase inhibitors. *Naturwissenschaften* **64**, 535 (1977).
- Matsuo, T., Odaka, K. and Ikeda, H. : Effect of an intestinal disaccharidase inhibitor (AO-128) on obesity and diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* **55**, 314s (1992).
- Kumar, K., Michalik, D., Catsro, I. G., Tillack, A., Zapf, A., Arlt, M., Heinrich, T., Böttcher, H. and Beller, M. : Biologically active compounds through catalysis: efficient synthesis of *N*-(heteroarylcarbonyl)-*N'*-(aryl)piperazines. *Chem. Eur. J.* **10**, 746 (2004).
- Ohtaka, H., Fuzimoto, Y., Yoshida, K., Kanazawa, T., Ito, K. and Tsukamoto, G. : Benzylpiperazine Derivatives. II. Syntheses and cerebral vasodilating activities of 1-[(3-alkyl-3-hydroxy-3-phenyl)propyl]-4-benzylpiperazine derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **35**, 2782 (1987).
- Mai, T. T., Thu, N. N., Tien, P. G. and Van Chuyen, N. : Alpha-glucosidase inhibitory and antioxidant activities of Vietnamese edible plants and their relationships with polyphenol contents. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (Tokyo). **53**, 267 (2007).