

## Sesamol 유도체의 합성 및 생물활성

차 배 천<sup>#</sup>

상지대학교 생명자원과학대학 동물생명자원학부  
(Received January 15, 2008; Revised February 19, 2008)

### Synthesis of Sesamol Derivatives and Biological Activities

Bae Cheon Cha<sup>#</sup>

Division of Animal Sciences and Biotechnology, College of Life Science and Natural Resources, Sangji University, Wonju 220-702, Korea

**Abstract** — Sesamol, one of constituents isolated from sesame seed (*Sesamum indicum* L.) has been known to have natural antioxidant property. Nicotinic acid and clofibric acid have been used for treatment of hyperlipidemia. Sesamol derivatives prepared by conjugation with nicotinic acid (SJ-301) and clofibric acid (SJ-302) were expected to have various biological activity caused by synergistic effect of sesamol. Thus, this study were carried out to investigate the synthesis of sesamol derivatives from sesamol and antihyperlipidemia drugs and their biological activities. As a result, SJ-301 showed a stronger antihyperlipidemia activity *in vivo* and inhibitory effect on TNF- $\alpha$  release *in vitro* compared to the original agents such as sesamol, nicotinic acid and clofibric acid.

**Keywords** □ sesamol, nicotinic acid, clofibric acid, SJ-301, SJ-302, derivatives, antihyperlipidemia, anti-coagulant, TNF- $\alpha$  inhibitory effect

현대 사회는 수명 연장에 따른 노년층의 증가로 인하여 성인병의 발생이 증가되고 있으며, 또한 그 발병 원인이 점차 다양화되고 있는 추세이다. 최근에는 성인병의 발생 원인이 환경 변화에 따른 환경오염, 약물 남용 등의 다양한 발병 원인 외에도 활성산소에 의한 당뇨, 암, 관절염 및 지질과산화에 따른 노화 등과 같은 성인병이 유발된다고 보고하고 있다.<sup>1-4)</sup> 따라서 다양한 성인병을 예방 및 치료하기 위해서는 하나의 작용 기전에서만 작용하는 약물보다는 복합적인 작용 기전에 따른 약물의 상승 작용 효과에 의해 보다 다양한 생물활성을 나타내는 약물의 개발이 필요하다.

이에 우리는 약물의 복합적인 작용 기전에 의해 다양한 성인병 질환에 활용할 수 있는 약물을 개발하기 위해서 항산화제로 알려진 sesamol 등을 이용하여 항염증 효능을 가진 화합물에 sesamol과 같은 항산화 물질을 결합시킨 유도체들을 합성하고, 그들의 항산화 물질의 결합에 따른 항염증 작용과 항산화 및 항응고 작용의 상승 효과에 대하여 보고하였다.<sup>5,6)</sup>

Sesamol은 국내에서 대량으로 소비되어지고 있는 유용 식품인 참깨(*Sesamum indicum* L.)로부터 얻어지는 천연 항산화 성분으로서 그의 항산화 활성은 천연항산화제로 널리 알려진 tocopherol 보다 우수하며,<sup>7)</sup> 항산화활성 외에도 기타 생리활성들이 보고되어져 있다.<sup>8,9)</sup> 또한 참깨에는 sesamol 외에도 항산화 물질인 sesamin 등의 lignan이 다량 함유되어 있다.<sup>10)</sup>

본 연구는 항염증 및 항응고 활성 유도체 약물 이외에 복합 약물의 상승 작용에 의해 고지혈증 치료에 우수한 약효를 발휘하는 성인병의 예방 및 치료제의 개발을 위해, 성인병의 가장 큰 원인으로 알려진 활성산소의 제거제인 항산화제에 혈중의 콜레스테롤과 지질의 농도를 저하시키는 고지혈증 치료 약물을 결합시킨 유도체를 개발하고자 한다. 이에 천연항산화제로 잘 알려진 sesamol에 혈중의 지질이나 콜레스테롤의 농도 증가 및 지질과산화에 의해 발생하는 고지혈증의 치료제로서 사용되어지고 있는 항고지혈증(antihyperlipidemia) 약물인<sup>11-14)</sup> clofibric acid 및 nicotinic acid를 에스테르화 반응에 의해 축합시킨 sesamol 유도체를 합성하고, 이들 유도체 화합물들의 혈청 중성지질과 콜레스테롤 저하에 따른 항고지혈증 효과, 출혈시간 연장에 따른 혈액의 항응고 효과 및 TNF- $\alpha$  생성 저해 효과를 검토한 결과 다음과 같은 지견을 얻었기에 보고하고자 한다.

<sup>#</sup>본 논문에 관한 문의는 저자에게로  
(전화) 033-730-0554 (팩스) 033-730-0503  
(E-mail) bccha@sangji.ac.kr

## 실험 방법

### 재료 및 기기

FT-NMR spectra는 Varian Mercury 300 MHz를 이용하여 TMS를 내부표준 물질로 사용하여 측정하였으며, chemical shift는  $\delta$  unit로 나타내었다. IR은 Nicolet Impact 420 FT-IR 분광광도계를 사용하여 KBr disk법으로 측정하였고, 질량 spectra는 Finnigan Mat TSQ-700을 사용하여 측정하였다. Melting point는 Mettler FP 5 용접측정기를 사용하였고 보정은 하지 않았다. Sesamol, clofibric acid 및 nicotinic acid는 Aldrich사, 반응용 시약인 1,1'-carbonyldiimidazole과 dimethylaminopyridine은 Sigma사(St. Louis, MO, USA) 제품을 구입하여 사용하였다. 생물활성 측정용 시약인 RPMI1640, penicillin과 streptomycin은 GIBCO Lab.(Grand Island, NY, USA)에서, RAW264.7 cell은 ATCC (Rockville, MD, USA)에서, LPS(lipopolysaccharide, *E. coli* 0111:B4)는 Sigma사에서 구입하여 사용하였다. 기타 시액과 용매는 모두 특급 및 1급을 사용하여 실험하였다.

### Sesamol 유도체의 합성

#### Nicotinic acid 3,4-methylenedioxyphenyl ester(SJ-301,

1) – Nicotinic acid(6.7 g, 54 mmol)를 DMF(dimethylformamide) 50 ml에 녹인 후, 저온에서 1,1'-carbonyldiimidazole(13 g, 80 mmol) 및 DMAP(dimethylaminopyridine, 0.19 g, 1.6 mmol)를 가하여 실온에서 30분간 교반 시킨다. 혼합 용액에 sesamol(7.5 g, 54 mmol)을 가하여 12시간 실온에서 교반하였다. 반응 용액을 물로 희석시킨 후 EtOAc를 가하여 분배시켜 EtOAc 층을 얻고 5% HCl, 포화 중조, 포화 NaCl 순서로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 탈수한 후 농축하여 EtOAc 혼합물을 얻었다. 얻어진 혼합물을 *n*-hexane : ether=2 : 1로 재결정하여 SJ-301(8.14 g, 수율 62%)을 얻었다. SJ-301(1): White powder; m.p. 84~85°C; Rf=0.41 (*n*-hexane : acetone=2 : 1); <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.89 (2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 6.70~6.89(3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), 7.40~9.37(4H, m, C<sub>5</sub>NH<sub>4</sub>); IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3056, 2891(CH, aromatic), 1726(CO), 1590(C=C, aromatic); MS(EI) m/z(rel. int.): 243(M<sup>+</sup>, 42), 137(3,4-methylenedioxyphenoxy, 10), 106(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-CH<sub>2</sub>, 100), 78(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 42).

#### Clofibric acid 3,4-methylenedioxyphenyl ester(SJ-302,

2) – Clofibric acid(5.4 g, 25 mmol)를 DMF(40 ml)에 녹인 후, 저온에서 1,1'-carbonyldiimidazole(6.16 g, 38 mmol)과 DMAP(0.25 g, 2 mmol)를 가하여 실온에서 30분간 교반 시킨다. 혼합 용액에 sesamol(3.45 g, 25 mmol)을 가하여 12시간 실온에서 교반하였다. 교반시킨 반응 용액을 물에 가한 후 EtOAc로 추출하여 EtOAc 층을 얻고 5% HCl, 포화 중조, 포화 NaCl 순서로 세척한 후, MgSO<sub>4</sub>로 탈수한 후 농축하여 EtOAc 혼합물을 얻었다.

얻어진 혼합물을 *n*-hexane : ether=2 : 1로 재결정하여 70% 수율로 SJ-302(5.85 g)를 얻었다. SJ-302(2): White powder; m.p. 64~65°C; Rf=0.51(*n*-hexane : acetone=2 : 1); <sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.71(6H, s, CH<sub>3</sub>×2), 5.99(2H, s, -CH<sub>2</sub>-), 6.38~7.31 (7H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>+C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3072, 2988(CH, aromatic), 1745(CO), 1481(C=C, aromatic); MS(EI) m/z(rel. int.): 334 (M<sup>+</sup>, 10), 169(C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Cl, 38), 138(sesamol, 100), 78(M-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 30).

### 생물학적 활성

**혈청 콜레스테롤 및 지질 저하 효과** – 체중 180~200 g 정도의 Wistar계 흰쥐를 오전 6시부터 자연 조명을 제공하였으며 온도는 약 25°C, 습도는 약 60% 유지되도록 하여 사육하였다. 사료는 시판 pellet형 흰쥐 사료를 사용하였으며, 고지혈증 유발 흰쥐는 콜레스테롤 함량이 평균 2%인 사료를 1% CMC에 녹여 경구 투여하였으며 최종 투여 24시간 후 5마리에 대하여 혈중 콜레스테롤 수치를 측정하여 고지혈증 유발을 확인하였다. 실험군은 sesamol 유도체 약물을 1% CMC에 녹여 각각 20 mg/kg와 50 mg/kg을 1일 1회 7일간 경구 투여하였으며, 정상군은 실험군의 시료 투여 시 1% CMC 만을 투여하였다. 최종 투여 24시간 후 채혈하여 냉장고에 정치한 후 원심분리(1,000 rpm, 10분간)에 의하여 혈청을 얻었다.

혈청 중의 triglyceride와 콜레스테롤은 Masuda 등의 방법<sup>15)</sup>에 따라 시판 시약(TG-Five Kainos Laboratories, Inc., Tokyo, Japan; Cholesterol E-Test Wako. Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Osaka, Japan)을 사용하여 측정하였다.

**출혈 시간 연장 효과** – 체중 160~210 g의 웅성 Sprague-Dawley계 흰쥐 5마리를 1군으로 하여 sesamol 유도체인 실험군은 시료 20 mg/kg을 1% CMC에 녹여 각각 1일 1회 10일간 강제 급여하였고, 정상군은 실험군의 시료 투여 시 1% CMC 만을 강제 급여하였다. 대조군으로는 출혈 시간 연장 효과가 우수한 것으로 알려진<sup>16)</sup> aspirin을 실험군과 동일하게 20 mg/kg을 1% CMC에 녹여 10일간 경구 투여하여 대조군으로 하였다. 출혈 시간의 측정은 약물을 10일간 투여한 후 각 흰쥐에 sodium phenobarbital 50 mg/kg을 복강 내 주사하여 마취 시킨 다음 ether를 보조마취제로 사용하면서 흰쥐 꼬리 3 mm를 칼로 절단한 후 37°C로 유지된 생리식염수에 흰쥐 꼬리를 말단으로부터 5 cm가 되게 담가 꼬리의 절단 직후부터 지혈될 때까지의 시간을 출혈 시간으로 정하는 Hornstra 방법<sup>17)</sup>에 준하여 측정하였다.

**TNF- $\alpha$  생성 억제 효과** – Sesamol과 sesamol 유도체의 TNF- $\alpha$  생성 억제 작용은 Cho *et al.*<sup>18)</sup>의 방법에 의하여 실험하였다. TNF- $\alpha$ 의 유도는 murine macrophage cell line인 RAW264.7 세포를 1×10<sup>6</sup> cell/ml 농도로 24 well plate에 깔고 100 U/ml의 penicilline, 100  $\mu$ g/ml의 streptomycin 및 5% fetal bovine

serum을 함유한 RPMI1640에서 37°C, 5% CO<sub>2</sub>를 함유한 흡습 조건에서 사전 배양하였다. 이후 1 µg/ml의 LPS(lipopolysaccharide)와 DMSO와 EtOH을 이용하여 여러 농도로 조제된 약물을 동시 처리하여 6시간 동안 배양한 후, 배양액을 원심분리(12,000 rpm, 2분간)하여 상등액을 취하여 분비된 TNF-α 양을 정량할 때까지 -70°C에서 보관하였다. TNF-α의 정량은 Amersham(Little Chalfont, Buckinghamshire, UK)에서 판매하는 mouse TNF-α ELISA Kit를 구입하여 Kit로 정량하였으며, 저해율은 LPS 단독 처리군의 TNF-α 양과 비교하여 계산하였다. TNF-α의 정량 시 상관계수는 0.99 이상이었다.

#### 통계학적 분석

생물학적 실험의 통계 처리에서 수치는 mean±S.E.로 나타내었고, SPSS package에 의한 Duncan's multiple test를 이용하여 분석하였으며  $p < 0.05$  일 때만 유의성이 있는 것으로 판단하였다.

### 결과 및 고찰

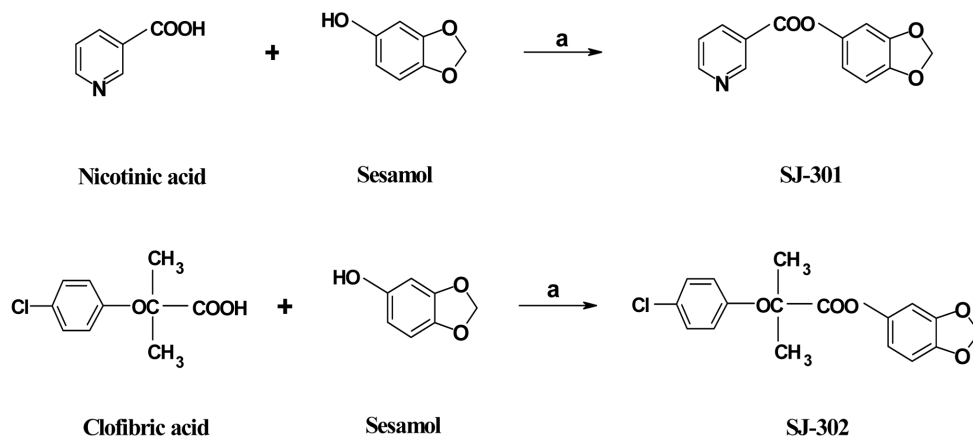
#### Sesamol 유도체의 합성

Sesamol 유도체인 SJ-301 및 302의 합성에 있어서 먼저 일반적으로 널리 사용되는 ester화 시약인 DCC(1,3-Dicyclohexylcarbodiimide)를 사용하여 합성을 수행하였지만, 반응성이 약한 페놀성 수산기와 카르복실기의 축합 반응으로 인하여 수율에 문제가 있었다. 따라서 본 합성에서는 Scheme 1에서 나타낸 것과 같이 보다 강력한 ester화 시약으로 알려진 1,1'-carbonyldiimidazole을 에스테르화 중간체 시약으로 사용하여 SJ-301 및 302를 합성하였다. 합성된 SJ-301은 <sup>1</sup>H-NMR에 있어 δ 7.40~9.37에서 nicotinic acid의 pyridine 환 유래의 수소 피크가, δ 5.89에서

sesamol의 methylene 유래의 피크를 확인할 수 있었다. IR에 있어 sesamol 유래의 OH band를 확인할 수 없었고, 1726 cm<sup>-1</sup>에서 에스테르의 전형적인 band를 확인할 수 있었다. 또한 질량분석의 결과에서도 243에서 M<sup>+</sup>를 확인할 수 있음에 의하여 SJ-301의 구조를 명확히 하였다. 한편 SJ-302는 <sup>1</sup>H-NMR에 있어 δ 6.38~7.31에서 벤젠환 유래의 수소 피크가, δ 5.99에서 sesamol의 methylene 유래의 피크를, δ 1.71에서 clofibric acid의 methyl 유래의 피크가 확인되었다. IR에 있어 sesamol 유래의 OH band를 확인할 수 없었고, 1745 cm<sup>-1</sup>에서 에스테르의 전형적인 band를 확인할 수 있었다. 동시에 질량분석의 결과에 있어서도 334에서 M<sup>+</sup> 피크가 확인됨에 따라 SJ-302의 구조를 명확히 할 수 있었다.

#### 혈청 콜레스테롤 및 지질 저하 효과

Sesamol 유도체인 SJ-301 및 302의 혈청 콜레스테롤 저하 효과 실험에서는 Table I에서 나타낸 바와 같이 SJ-301과 302가 대조군인 nicotinic acid와 함께 혈청의 total cholesterol의 저하 효과가 유의성 있게 관찰되었으며, triglyceride의 저하에 있어서는 대조군인 nicotinic acid 보다 현저하게 감소시키는 효과를 나타내었다. 특히 SJ-301은 50 mg/kg의 농도에서 84.5±4.13 mg/dl로서 정상군의 수치인 71.2±1.20 mg/dl에 가장 근접하는 우수한 triglyceride의 저하 효과를 보였다. 본 실험의 결과 항산화 활성 약물들이 고지혈증에도 효과를 가지는 것으로 보고한 논문<sup>19)</sup>과 마찬가지로, 우수한 항산화 활성을 가진 sesamol을 고지혈증 치료제로서 이용되는 약물에 결합시킨 유도체들을 경구 투여하였을 때에는 유도체 약물이 간 등에서 esterase 등에 의해 분해되어 항산화제인 sesamol이 고지혈증 치료 약물의 혈중 콜레스테롤 및 지질 농도의 감소 효과를 상승시키는 것으로 추정된다. 그



a : 1,1'-Carbonyldiimidazole / Dimethylaminopyridine / Dimethylformamide

Scheme 1 – Synthesis of SJ-301 and SJ-302 from sesamol, nicotinic acid and clofibric acid by 1,1'-carbonyldiimidazole.

**Table I** – Antihyperlipidemic effect of sesamol derivatives on serum levels in normal rats

Treatment	Dose (mg/kg)	Total cholesterol (mg/dl)	Triglyceride (mg/dl)
Normal	-	84.8±0.20 <sup>d</sup>	71.2±1.20 <sup>d</sup>
Cholesterol	-	125.3±3.70 <sup>c</sup>	116.2±1.02 <sup>c</sup>
Nicotinic acid	20	108.5±1.85 <sup>b</sup>	107.3±1.03 <sup>d,e</sup>
SJ-301	20	108.0±1.47 <sup>b</sup>	94.8±0.85 <sup>b,c</sup>
SJ-301	50	106.3±1.33 <sup>b</sup>	84.5±4.13 <sup>b</sup>
SJ-302	20	107.5±1.26 <sup>b</sup>	95.3±10.01 <sup>b,c</sup>
SJ-302	50	106.0±1.41 <sup>b</sup>	100.0±5.00 <sup>c,d</sup>

Values are mean±S.E. from 5 separate experiments.

<sup>a,b,c,d,e</sup>Values with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ ).

<sup>a,b,c,d,e</sup>Values followed by the same letter are not significantly different ( $p < 0.05$ ).

러나 SJ-301은 이론적인 기대에 따라 효과를 발현하였으나, 동일한 상승 효과를 기대한 SJ-302는 농도 증가에 따른 효과를 발현하지 못함에 따라 동일한 에스테르 화합물이라도 생체 내에서의 에스테르 결합의 분해 속도 및 그들의 작용 기전을 보다 심도 있게 연구할 필요가 있다고 생각된다.

#### 출혈 시간 연장 효과

출혈 시간의 연장에 효과가 있는 약물은 NSAID 계열 약물로서 arachidonic acid로부터 prostaglandin으로의 전환 효소인 cyclooxygenase를 차단함에 의해 혈소판 응집 효과를 지닌 prostaglandin의 한 종류인 thromboxane A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)의 과다 생성을 억제하여 출혈 연장 효과를 나타내는 약물들이 알려져 있다. 특히 이들 약물 중 aspirin이 가장 유용한 약물로서 평가되고 있으며,<sup>20)</sup> 최근에는 이의 유도체들의 합성 및 약효 연구가 활발히 진행되고 있다.<sup>9)</sup>

Table II에 나타난 것과 같이 출혈시간 연장효과 실험에 있어서는 20 mg/kg의 농도에서 정상군(195.9±29.1, n=5)에 비교하여 SJ-301은 0.8%(197.4±22.4, n=5), SJ-302는 5.7%(207.0±32.0, n=5)로서 모두 대조군인 aspirin의 64.8%(322.9±43.6,

**Table II** – Effect of sesamol derivatives on bleeding time prolongation in rats

Treatment	Dose (mg/kg)	No. of animals	Bleeding times (sec)
Control	1% CMC	5	195.9±29.1 <sup>a</sup>
Aspirin	20	5	322.9±43.6 <sup>b</sup>
SJ-301	20	5	197.4±22.4 <sup>a</sup>
SJ-302	20	5	207.0±32.0 <sup>a</sup>

Values are mean±S.E. from 5 separate experiments.

Bleeding time of adult male rats administrated orally with various compounds (20 mg/kg/day) for 10 days.

<sup>a,b</sup>Values with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ ).

<sup>a,b</sup>Values followed by the same letter are not significantly different ( $p < 0.05$ ).

**Table III** – Inhibitory effect of sesamol derivatives on TNF- $\alpha$  production from LPS-stimulated macrophage cell line (RAW264.7 cell) at 10  $\mu$ M concentration

Treatment	Concentration ( $\mu$ M)	% Inhibition (n=3)
Sesamol	10	7.0±9.9 <sup>a</sup>
SJ-301	10	15.6±3.4 <sup>b</sup>
SJ-302	10	1.3±7.1 <sup>a</sup>

RAW264.7 cells were incubated for 6 hr with each compound and LPS of 1  $\mu$ g/ml. Supernatants were tested for TNF- $\alpha$  content using mouse TNF- $\alpha$  ELISA kit.

Values are mean±S.E. from 3 separate experiments.

<sup>a,b</sup>Values with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ ) with respect to stimulation with LPS alone.

<sup>a,b</sup>Values followed by the same letter are not significantly different ( $p < 0.05$ ) with respect to stimulation with LPS alone.

n=5)에는 훨씬 못 미치는 효과를 나타내었다. 이는 항산화제에 의한 자유라디칼의 소거 효과, 고지혈증 치료제에 의한 혈중 내의 지질의 감소 효과 및 폐놀계 화합물의 cyclooxygenase 저해 효과<sup>21)</sup>에 의하여 혈관 내부의 불순물이 감소됨에 따라 혈액 순환에 영향을 줄 것이라는 기대에는 도달하지 못하는 결론이 도출되었다. 따라서 출혈 시간 연장에 효과를 나타내는 약물의 개발은 aspirin과 같이 cyclooxygenase를 차단할 수 있는 약물을 출발 물질로 한 유도체 약물 개발이 바람직한 것으로 판단되어졌다.

#### TNF- $\alpha$ 생성 억제 효과

TNF- $\alpha$ 는 macrophages 또는 monocytes에서 생성되는 암세포의 괴사 외에 여러 염증 반응 및 자가 면역 질환을 유도하는 pro-inflammatory cytokine의 하나이다.<sup>22)</sup> 최근에는 TNF- $\alpha$ 는 과산화 지질 생성 및 알코올성 간염이나 바이러스성 간염 등과 같은 여러 간장 질환과도 관련되어 있다고 보고되어져 있다.<sup>23)</sup>

따라서 간 보호 효과가 있는 것으로 알려져 있는<sup>24)</sup> 항산화 물질들이 TNF- $\alpha$  생성 억제 작용을 나타낼 경우 보다 광범위한 간 보호 및 치료 효과가 기대되어짐에 따라, 본 연구에서도 항산화제를 출발 물질로 하는 sesamol 유도체인 SJ-301 및 302에 대

**Table IV** – Inhibitory effect of SJ-301 on TNF- $\alpha$  production from LPS-stimulated macrophage cell line (RAW264.7 cell) at each concentration

Concentration ( $\mu$ M)	% Inhibition (n=3)
10	15.6±3.4 <sup>a</sup>
50	25.1±3.6 <sup>b</sup>
100	36.2±2.2 <sup>c</sup>
250	45.5±4.5 <sup>d</sup>

RAW264.7 cells were incubated for 6 hr with each compound and LPS of 1  $\mu$ g/ml. Supernatants were tested for TNF- $\alpha$  content using mouse TNF- $\alpha$  ELISA kit.

Values are mean±S.E. from 3 separate experiments.

<sup>a,b,c,d</sup>Values with different superscripts are significantly different ( $p < 0.05$ ) with respect to stimulation with LPS alone.

<sup>a,b,c,d</sup>Values followed by the same letter are not significantly different ( $p < 0.05$ ) with respect to stimulation with LPS alone.

하여 TNF- $\alpha$  생성 억제 효과에 대하여 실험하였다. 그 결과 Table III과 IV에 나타낸 것과 같이 SJ-301이 *in vitro*에서 대조군인 sesamol(7%)에 비해 농도 의존적으로 비교적 높은(15.6~45.5%) TNF- $\alpha$  생성 억제 효과를 나타내었다. 그러나 SJ-302는 TNF- $\alpha$  생성 억제 작용을 가지지 않는 것으로 판명되었다.

SJ-301의 TNF- $\alpha$  생성 억제 작용은 protein tyrosine kinase나 protein kinase C 등과 같은 효소 저해제의 억제 작용 만큼은 크지 않으나 동일 항산화 물질로서 TNF- $\alpha$  억제제이며 transcription factor인 NF-KB의 작용을 억제하는 것으로 보고<sup>25)</sup>된 pyrrolidine dithiocarbamate와 거의 유사한 억제 효과를 보여주었다.

## 결 론

약물의 복합적인 상승 작용에 의해 고지혈증 치료에 우수한 약효를 발휘하는 성인병의 예방 및 치료제의 개발을 위해, 우수한 항산화 활성을 가진 sesamol과 고지혈증 치료제로서 사용되는 nicotinic acid와 clofibril acid를 ester화제에 의해 축합시킨 sesamol 유도체를 합성하고, 이들 유도체의 생물활성을 검토하였다. 그 결과 1,1'-carbonyldiimidazole을 ester화 반응 시약으로 사용하여 sesamol 유도체 SJ-301과 302를 합성하여 그 구조를 명확히 하였다. 생물활성에 있어서는 고지혈증 예방 및 치료 효과의 입증을 위해 혈청 콜레스테롤 및 지질 저하 효과를 검토한 결과, SJ-301과 302가 혈청 콜레스테롤 저하에서는 nicotinic acid와 유사한 저하 효과를 보였지만 지질 저하 효과에서는 우수하였다. 특히 SJ-301이 우수한 혈청 콜레스테롤 및 지질 저하 효과를 보였다. 출혈시간 연장 효과 실험에서는 유도체 모두가 대조군인 aspirin보다 낮은 효과를 보였다. 항염증 및 간장 질환과 관련된 TNF- $\alpha$  생성 억제 효과 실험에서는 SJ-301이 농도 의존적으로 활성을 보였다. 이상의 실험 결과 sesamol과 nicotinic acid를 결합시킨 sesamol 유도체 SJ-301은 고지혈증 및 지질 과산화에 의해 발생하는 간장 질환의 예방 및 치료제로서의 개발 가능성이 있는 약물로서 사료되어진다.

## 사 사

본 연구는 상지대학교 2006년 교내연구비에 의해 수행되었으며, 이에 감사드립니다.

## 참고문헌

- 1) Fukuzawa, K. and Takaishi, Y. : Antioxidants. *J. Act. Oxyg. Free Rad.* **1**, 55 (1990).
- 2) Halliwell, B : Drug antioxidant effects. *Drugs* **42**, 569 (1991).
- 3) Finkel, T. and Holbrook, N. J. : Oxidants, oxidative stress and

- the biology of ageing. *Nature* **408**, 239 (2000).
- 4) Azzi, A. : Oxidative stress: A dead end or a laboratory hypothesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **362**, 230 (2007).
- 5) Cha, B. C. and Lee, S. B. : Synthesis and biological activity of aspirin derivatives. *Arch. Pharm. Res.* **23**, 116 (2000).
- 6) Cha, B. C. : Synthesis of mefenamic acid derivatives and antioxidative and anticoagulant activities. *J. Appl. Pharmacol.* **8**, 349 (2000).
- 7) Kitahara, K., Matsumoto, Y., Ueda, H. and Ueoka, R. : A remarkable antioxidant effect of natural phenol derivatives on the autoxidation of  $\gamma$ -irradiated methyl linoleate. *Chem. Pharm. Bull.* **40**, 2208 (1992).
- 8) Chen, P. R., Lee, C. C., Chang, H. and Tsai, C. E. : Sesamol regulates plasminogen activator gene expression in cultured endothelial cells: a potential effect on the fibrinolytic system. *J. Nutr. Biochem.* **16**, 59 (2005).
- 9) Parihar, V. K., Prabhakar, K. R., Veerapur, V. P., Kumar, M. S., Reddy, Y. R., Joshi, R., Unnikrishnan, M. K. and Rao, C. M. : Effect of sesamol on radiation-induced cytotoxicity in Swiss albino mice. *Mutat. Res.* **611**, 9 (2006).
- 10) Hemalatha, S. and Ghafoorunissa : Sesame lignans enhance the thermal stability of edible vegetable oils. *Food Chem.* **105**, 1076 (2007).
- 11) Carlson L. A. and Olsson A. G. : Effect of hypolipidemic drugs on serum lipoproteins. *Prog. Biochem. Pharmacol.* **15**, 238 (1979).
- 12) Olsson, A. G. : Nicotinic acid and derivatives. *Handb. Exp. Pharmacol.* **109**, 349 (1994).
- 13) Cercos-Del-Pozo, R. A., Perez-Gimenez, F., Galvez-Alvarez, J., Salabert-Salvador, M. T., Garcia-March, F. J. and Anton-Fos, G. M. : Correlation of pharmacological properties of a group of hypolipemic drugs by molecular topology. *J. Pharm. Pharmacol.* **48**, 240 (1996).
- 14) Teslariu, E., Danila, G., Filip, C. and Nechifor, M. : Research on hypolipidemic effect of a clofibril acid derivative (CL-1530). *Toxicol. Lett.* **172**, S238 (2007).
- 15) Masuda, H., Ohsumi, K., Kako, M., Miura, T., Nishiyama, Y., Ichimaru, M., Moriyasu, M. and Kato, A. : Intraperitoneal administration of Senegae Radix extract and its main component, senegin-II, affects lipid metabolism in normal and hyperlipidemic mice. *Biol. Pharm. Bull.* **19**, 315 (1996).
- 16) Underwood, M. J. and More, R. S. : Aspirin benefits patients with vascular disease and those undergoing revascularisation. *Br. Med. J.* **308**, 71 (1994).
- 17) Hornstra, G., Christ-Hazelhof, E., Haddenman, E., Ten-Hoor, F. and Nugteren, D. H. : Bleeding time. *Prostaglandins* **21**, 727 (1981).
- 18) Cho, J. Y., Park, J. S., Yoo, E. S., Baik, K. U., Yoshikawa, K., Lee, J. S. and Park, M. H. : Inhibitory effect of lignans isolated

- from *Coptis japonica* var. *dissecta* on TNF- $\alpha$  production in LPS-stimulated RAW264.7 cells. *Arch. Pharm. Res.* **21**, 12 (1998).
- 19) Hasty, A. H., Gruen, M. L., Terry, E. S., Surmi, B. K., Atkinson, R. D., Gao, L. and Morrow, J. D. : Effects of vitamin E on oxidative stress and atherosclerosis in an obese hyperlipidemic mouse model. *J. Nutr. Biochem.* **18**, 127 (2007).
- 20) Vane, J. R. : Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Bio.* **231**, 232 (1971).
- 21) Dewhirst, F. E. : Structure-activity relationships for inhibition of prostaglandin cyclooxygenase by phenolic compounds. *Prostaglandins* **20**, 209 (1980).
- 22) Vileek, J. and Lee, T. H. : Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanism of its multiple actions. *J. Biol. Chem.* **266**, 7313 (1991).
- 23) Leist, M., Gantner, F., Bohlinger, I., Germann, P. G., Tiegs, G. and Wendel, A. : Murine hepatocyte apoptosis induced *in vitro* and *in vivo* by TNF-alpha requires transcriptional arrest. *J. Immunol.* **153**, 1778 (1994).
- 24) Suzuki, M., Kumazawa, N., Ohta, S., Kamogawa, A. and Shinoda, M. : Protective effects of antioxidants on experimental liver injuries. *Yakugaku Zasshi* **110**, 697 (1990).
- 25) Ziegler-Heitbrock, H. W. L., Sternsdorf, T., Liese, J., Belohradsky, B., Weber, C., Wedel, A., Schreck, R., Bauerle, P. and Strobel, M. : Pyrrolidine dithiocarbamate inhibits NF-KB mobilization and TNF production in humana monocytes. *J. Immunol.* **151**, 6989 (1993).