

## 5-Fluorouracil- 지질 결합체 합성 및 *in vitro* 항암효과 평가

이희주 · 장관섭 · 김재완 · 정기화  
신순희 · 신혜순 · 정순복  
덕성여자대학교 의약자원 개발연구소  
(Received November 12, 1990)

### Syntheses of 5-Fluorouracil-Fat Conjugates and Evaluation of Their *in vitro* Cytotoxic Activity

Heejoo Lee, Pan Sup Chang, Jae Wan Kim, Ki Hwa Jung, Soon Hee Shin,  
Hae Soon Shin, and Soon Bog Jung  
*Duksung Women's University Research Institute for Pharmaceutical Science*

**Abstract**— The FU-fat conjugates(4a-e) as a prodrug have been synthesized by condensing various fatty acids(1a-e) via isocyanates(2a-e) as carbamoyl group at N<sup>1</sup>-position of 5-fluorouracil and their structures characterized. Preliminary testing for their antitumor effect was carried out on leukemia L1210 cells in culture. Most of them(4a-d) like the parent FU exhibited less than 50% inhibition on growth of the cultured cells at the concentration of  $1 \times 10^{-7}$ M. Only a dicarboxylic acid derivative, 4e, showed over 50% inhibition at the same level.

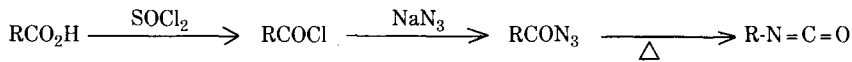
**Keywords** □ 5-fluorouracil-fat conjugates.

Pyrimidine 염기 유도체인 5-fluorouracil(FU)은 여러 종류의 암 특히 위장관암 및 유방암 치료에 널리 쓰이고 있다.<sup>1)</sup> FU는 암세포내에서 5-fluoro-2'-deoxyuridylic acid(FUdRP)로 대사되어 효소 thymidylate synthetase의 작용을 억제함으로써 DNA 합성에 필요한 thymidylic acid 합성을 저해하여 항암효과를 나타냄이 보고되어 있다.<sup>2)</sup> 한편 FU는 암세포내에서 보다는 일반 정상세포내에서  $\beta$ -( $\alpha$ -fluoro)alanine으로 쉽게 분해대사되어 생체내 반감기가 짧다( $t_{1/2}=10$  min).<sup>1)</sup> 그리하여 이 제제는 항암제로 비교적 다량을 정맥 또는 경구로 투여하고 있고, 계속 투여할 경우에는 골수독성 및 위장장해를 나타낸다.

근래 많은 FU의 prodrug 연구결과<sup>3-5)</sup> 현재 FU 보다는 약효가 지속적인 유도체 (2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil(Tegafur<sup>®</sup>)<sup>6)</sup>와 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil(HCFU, Mifuro<sup>®</sup>)<sup>7)</sup>가 항

암제로 개발되어 사용되고 있다. Tegafur는 간효소에 의해 그리고 Mifuro<sup>®</sup>은 자연분해에 의해 모 FU를 서서히 유리하여 혈중 및 조직내 FU의 농도를 오래 유지시켜 주는 장점이 있다. 그러나 이들은 경구적이기는 하나 비교적 다량이 투여되어야 하고(Tegafur, 1일 800~1200 mg; Mifuro<sup>®</sup>, 1일 600~900 mg), FU나 마찬가지로 위장장해가 심하고, 또 한편 중추신경계 장애를 일으킬 수도 있다.

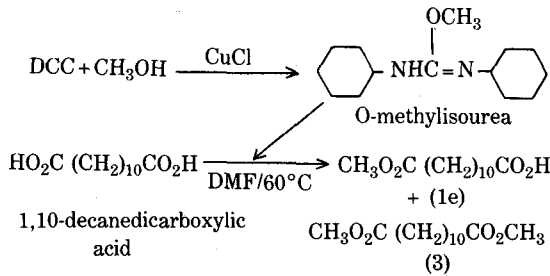
본 연구에서는 이상과 같이 체내에서 분해대사가 빠르므로 다량을 계속 투여해야 하는 항암제 FU를 천연에 널리 산재하고 인체내로 쉽게 흡수되는 지질류들과 결합시켜 FU의 효율성을 높일 수 있는지 보고자 하였다. 즉 FU를 적절한 지질류에 결합시킬 때 지질이 운반체로 작용해서 지질 흡수분포 기전을 통하여 FU를 체내 특정 부위에 보다 많이 이동시켜 줄 수 있다면 선택적인 항암효과를 나타낼 수 있다고 사료되었기 때문이다. 특히 이 결합체들



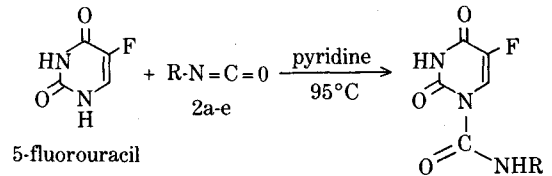
- 1a) lauric acid (C12)  
 b) stearic acid (C18)  
 c) linoleic acid (C18;  $\Delta$  9, 12)  
 d) linolenic acid (C18;  $\Delta$  9, 12, 15)  
 e) 1,10-decanedicarboxylic acid (C12)  
 monomethyl ester

- 2a)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{-N=C=O}$   
 b)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{-N=C=O}$   
 c)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_2(\text{CH}_2)_7\text{-N=C=O}$   
 d)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH})_3(\text{CH}_2)_7\text{-N=C=O}$   
 e)  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{C}(\text{CH}_2)_{10}\text{-N=C=O}$

Scheme 1



Scheme 2



- 4a) R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CH<sub>3</sub>  
 b) R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>16</sub>CH<sub>3</sub>  
 c) R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>(CH=CHCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>  
 d) R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>(CH=CHCH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>  
 e) R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>10</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Scheme 3

이 안정하여 경구투여하였을 때 장내조건에서 분해되지 않고 지질 흡수 경로로 흡수될 수 있고, 한편 체내에서 지질류와 결합하고 있는 동안 FU가 분해대사되지 않고 세포내까지 이동된 후에 서서히 FU가 유리되어 줄 수만 있다면 적은 양의 투여로 지속적인 약효를 기대할 수도 있다고 사료되었기 때문이다.

결합하고자 하는 지질류들은 다양하게 선택하였다(1a-e). 특히 생체내에서 합성되지 않고 음식물로부터 섭취하여 사용되는 필수 지방산들을 결합시켜 보고자 하였다(1c, d). 한편 결합된 지질기가 실제 흡수되는 지방산들과 마찬가지로 말단에 carboxylic acid기를 가질 수 있도록 dicarboxylic acid(1e)를 선택하였다.

FU에 지방산 결합은 여러 가지 형태로 가능하나<sup>8)</sup> FU의 N'에 carbamoyl기 형태로 결합시키자 하였다. 이는 지방산의 carboxylic acid기를 용이하게 isocyanate로 변형시켜(Scheme 1) 이와 같이 결합시킬 수 있고(Scheme 3), 한편 비교적 안정한 기로 체내 이동시 분해하지 않고 세포내에 유입 후 서서히 분해되어 모 FU를 유리시켜 줄 수도 있다고 사료되었기 때문이다.

이상의 관점들을 가지고 항암작용이 있는 FU와

지방산의 결합체들을 합성하였고(4a-e), 일차적으로 이들을 가지고 *in vitro* 항암성 작용을 leukemia L<sub>1210</sub> cell들을 이용하여 검색하여 그 결과를 보고하고자 한다.

### 실험방법

**시약 및 재료**—5-Fluorouracil은 중의제약회사로부터 기증받았고, 1-hexylcarbamoyl-5-fluorouracil(HCFU, mp. 108~110°C)은 시판 Mifuroil<sup>®</sup>로부터 분리하여 사용하였다. Thionyl chloride는 순정화학(Japan) 제품이었고 지방산류, sodium azide, N,N'-dicyclohexylcarbodiimide(DCC)은 Sigma Chemical Co.에서, 그리고 silica gel(0.063~0.200 mm) 및 TLC는 Merk Co.에서 구입하였다. 기타 시약 및 용매는 시판 일급 또는 특급시약을 사용하였다.

**사용기기**—mp. 측정은 Büchl 535(Switzerland)를 사용하였고, IR(Perkin-Elmer 1310) 및 NMR(Varian FT-80A 또는 60 MHz)을 써서 각 화합물의 spectra를 얻었다. UV lamp(Spectroline, 365, 245 nm)를 써서 TLC상의 물질을 확인하였

**Table I**—Inhibitory activity of prepared compounds against *in vitro* cultured leukemia L1210 cells.

Compounds	Inhibition (%)	
	$1 \times 10^{-6}$ M	$1 \times 10^{-7}$ M
4a	88	33
4b	100	18
4c	93	11
4d	58	15
4e	90	58
FU	95	18
HCFU	97	94
		48 ( $1 \times 10^{-8}$ M)

다.

일반적인 alkyl isocyanate 합성법—문헌<sup>9)</sup>의 방법을 응용하여 각 지방산 **1a-e**와 과잉의  $\text{SOCl}_2$  (2 배 정도)를  $\text{CHCl}_3$  용매로 하여 2 시간 가열반응시킨 후 여분의  $\text{SOCl}_2$ 를 증류제거하고 acyl chloride를 얻었다 (IR  $1790 \text{ cm}^{-1}$  흡수로 확인). 이어 냉조에서 acetone-수용액에  $\text{NaN}_3$  (1.5 배)와 서서히 첨가하며 2 시간 정도 반응시켰다. 이 때 기질에 따라 석출하는 경우가 있어 물과 acetone을 적절히 가하여 과잉의 침전이 석출되는 것을 막았다. 형성된 acyl azide는 충분한 물을 가하였을 때 oil 상으로 상층에 분리되어, 분리 후 물에 한번 더 세척하고 건조하였다 (IR  $2100 \text{ cm}^{-1}$  흡수로 확인). 얻은 acyl azide를 benzene 용액에서 가열하여 isocyanates (**2a-e**)를 얻어 (IR  $2260 \text{ cm}^{-1}$  흡수로 확인) FU와 축합반응에 사용하였다.

본 반응 중에서 불포화 지방산들 (**1c, d**)을 원료로 하여  $\text{SOCl}_2$ 와 반응시킬 때 가열하는 상법에 준하면 착색이 심해,  $0^\circ\text{C}$  냉조에서 서서히 반응시키고 용매 및 잔여  $\text{SOCl}_2$  제거도 낮은 온도에서 진행하여 acyl chloride를 얻었고 그 후 반응조건은 다른 지방산들과 유사하였다.

**1, 10-Decanedicarboxylic acid monomethyl ester (1e) 합성**—DCC를 사용하는 O-alkylisourea 법<sup>10)</sup>을 적용하여 monoester를 얻었다. 즉  $\text{CHCl}_3$ 에 DCC (0.1 mole)를 녹이고  $\text{CH}_3\text{OH}$  (0.1 mole)을 가하고  $\text{CuCl}$  (250 mg)을 촉매로 하여 상온에서 2일간 반응시켰다. 반응액에 hexane을 가하고 침전을 여과제거하고 용매를 증류한 후 O

-methylisourea를 얻었다. DMF에 녹인 decanedicarboxylic acid (0.1 mole)에 얻은 O-methylisourea (0.1 mole)을 가하고  $60^\circ\text{C}$ 에서 2시간 반응시켰다. 냉각 후 침전 DCU (dicyclohexylurea, mp.  $223^\circ\text{C}$ )을 여과제거하고, DMF 용매를 감압증류제거하였다. 잔액에 hexane-EtOAc를 가하고 방치 후 백색결정 1,10-decanedicarboxylic acid monomethyl ester (**1e**)를 얻었다 : mp.  $32\sim 34^\circ\text{C}$  ; Rf 0.34 ( $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (nujol)  $1730, 1700 \text{ cm}^{-1}$  ; NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.1~1.9 (m, 16H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (t, J=6 Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.68 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ).

모액을 silica gel column과 전개용매  $\text{CHCl}_3$ 를 써서 분리하여 투명 판상 결정의 1,10-decanedicarboxylic acid dimethyl ester (**3**)을 얻었다 : mp.  $25^\circ\text{C}$  ; Rf 0.57 ( $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (neat)  $1730 \text{ cm}^{-1}$  ; NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.1~1.8 (m, 16H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (t, J=6 Hz, 4H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 3.68 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ).

**일반적인 1-alkylcarbamoyl-5-fluorouracil 합성법**—FU (0.01 mole)을 pyridine에 녹이고 합성해서 얻은 각 isocyanate (0.015 mole)을 가하고  $95^\circ\text{C}$ 에서 2시간 가열하여 축합시켰다. 반응 후 감압증류하여 pyridine을 제거하고 잔액에 EtOAc를 가하고 생긴 침전을 제거하였다 (isocyanate의 어떤 중합체같은 미확인 물질). EtOAc액을 농축제거하고  $\text{Et}_2\text{O}$ 에 녹인 후 물로 세척한 후,  $\text{Et}_2\text{O}$ 층을 용매제거하였다. 잔액을 alcohol에 녹인 후 방치하여 결정상 1-alkylcarbamoyl-5-fluorouracil을 얻었다.

**1-Undecanylecarbamoyl-5-fluorouracil (4a)**—5-Fluorouracil에 undecanyleisocyanate (**2a**)를 위와 같은 방법으로 결합시킨 후 얻은 결정을  $\text{CH}_3\text{OH}$ 에서 재결정하여 백색분말의 1-undecanylecarbamoyl-5-fluorouracil (**4a**)를 얻었다 : mp.  $105\sim 106^\circ\text{C}$  ; Rf 0.35 (3% MeOH- $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (KBr)  $2900, 1730, 1670, 1530 \text{ cm}^{-1}$  ; NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  0.75~1.75 (m, 21H,  $(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ ), 3.1~3.3 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 8.3 (d, J=8 Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}$ ).

**1-Heptadecanylecarbamoyl-5-fluorouracil (4b)**—같은 방법으로 FU와 heptadecanyleisocyanate (**2b**)를 결합시켜 백색분말의 화합물 (**4b**)를 얻었다 : mp.  $109\sim 110^\circ\text{C}$  ; Rf 0.37 (3% MeOH- $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (KBr)  $2900, 2840, 1730, 1660 \text{ cm}^{-1}$  ;

NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.8~1.6(m, 33H,  $(CH_2)_{15}CH_3$ ), 3.1~3.3(m, 2H,  $CH_2N$ ), 8.3(d,  $J=8$  Hz, 1H,  $C_6H$ ).

**1-(8', 11'-Heptadecdienyl)carbamoyl-5-fluorouracil(4c)**—FU와 8,11-heptadecdienylisocyanate(**2c**)를 반응시켜 분리한 침전을 EtOH에서 재결정하여 미황색 화합물(**4c**)를 얻었다: mp. 45°C; Rf 0.30(3% MeOH- $CHCl_3$ ); IR(KBr) 3000, 2900, 1700  $cm^{-1}$ ; NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.75~2.0(m,  $CH_2$ ,  $CH_3$ ), 3.0~3.5(m, 2H,  $CH_2N$ ), 5.2~5.5(m, 4H,  $CH=CH$ ), 8.3(d, 8 Hz, 1H,  $C_6H$ ).

**1-(8', 11', 14'-Heptadectrienyl)carbamoyl-5-fluorouracil(4d)**—FU와 8,11,14-heptadectrienylisocyanate(**2d**)를 반응시켜 얻은 반응액에 용매를 증류제거하고, 잔액을 물에 녹이고 ether로 추출하였다. Ether 층을 용매제거 후 silica gel column과 1% MeOH- $CHCl_3$  용매를 써서 분리하여 해당 분획을 모아 용매제거하니 상온에서 미황색 고형 화합물 **4d**를 얻었다: mp. 42°C; Rf 0.32(3% MeOH- $CHCl_3$ ); IR(nujol) 3050, 1700  $cm^{-1}$ ; NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.7~3.0(m), 3.3~3.6(m, 2H,  $CH_2N$ ), 5.2~5.6(m, 6H,  $CH=CH$ ), 8.5(d, 8 Hz, 1H,  $C_6H$ ).

**1-(10'-Methoxycarbonyldecanyl)carbamoyl-5-fluorouracil(4e)**—1,10-Decanedicarboxylic acid monomethyl ester(**1e**)로부터 얻은 isocyanate(**2e**)와 FU를 반응시켜 얻은 반응물에서 여러번의 재결정을 거쳐 EtOAc 용매로부터 백색 분말의 1-(10'-methoxycarbonyldecanyl)-carbamoyl-5-fluorouracil(**4e**)를 얻었다: mp. 125~126°C; Rf 0.31(3% MeOH- $CHCl_3$ ); IR(KBr) 3390, 2900, 1720, 1690, 1500  $cm^{-1}$ ; NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.0~1.75(m, 16H,  $CH_2$ ), 2.75~3.4(m, 4H,  $CH_2CO$ ,  $CH_2NH$ ), 3.45(s, 3H,  $CH_3O$ ), 8.30(d, 1H,  $C_6H$ ).

**Leukemia L<sub>1210</sub> cells를 이용한 in vitro 항암성 작용 검색**—문헌에 보고된 방법에 준해 실험하였다.<sup>11)</sup> 이를 요약하면 Fisher's 배지에 배양한 L<sub>1210</sub> cell( $5 \times 10^4$  cells/ml  $\times$  5 ml)에 각 합성화합물들을 DMSO-배지액에 녹여 Table I의 농도로 첨가하고 CO<sub>2</sub>-incubator 내에서 37°C로 48 시간 배양하였다. 배양 후 일정량을 취하여 trypan blue 액으로

염색하고 염색배출법에 의하여 염색되지 않은 세포수를 hemacytometer를 써서 구하였다. 시험군 각각의 농도에서 세포증식 억제율 Y(%)값을 다음과 같은 식으로 계산하고, 각 실험은 3회의 평균값을 취하였다.

$$\left(1 - \frac{T - C_0}{C - C_0}\right) \times 100 = Y(\%)$$

T: 48시간 배양 후 각 농도에서 생존 세포수의 평균

C: 48시간 배양 후 대조군의 세포수의 평균

C<sub>0</sub>: 배양시작시의 세포수의 평균

Y(%): 세포증식 억제율

## 결과 및 고찰

**FU-지방산 결합체 합성**—각 지방산들을 FU에 결합하기 위하여 carboxylic acid기를 결합형 isocyanate로 전향하였다(Scheme 1). 즉 지방산 lauric acid(**1a**) 및 stearic acid(**1b**)는 상법에 준해<sup>9)</sup> 여분의 thionyl chloride와 가열반응시켜 acyl chloride를 얻었고(IR 1790  $cm^{-1}$ 에서 흡수), 이어 냉조에서 acetone-수용액에 녹인 NaN<sub>3</sub>(1.5 배)와 반응시켜 acyl azide를 oil 상으로 분리하였다(IR 2100  $cm^{-1}$  흡수로 확인). Acyl azide은 benzene 용액에서 가열분해하여 alkyl isocyanate(**2a-b**)를 얻었다(IR 2260  $cm^{-1}$  흡수로 확인).

불포화 지방산들인 linoleic acid(**1c**) 및 linolenic acid(**1d**)는 thionyl chloride와 가열반응시키니 착색하여, 냉조에서 서서히 반응시키고 용매 및 잔여 SOCl<sub>2</sub> 제거도 저온감압에서 진행하니 큰 문제없이 acyl chloride가 얻어지고, 다음 반응은 타 지방산의 경우와 같이 하여 alkenyl isocyanate(**2c-d**)를 얻었다.

Dicarboxylic acid인 1,10-decanedicarboxylic acid는 monoester로 한쪽 carboxylic acid기를 보호한 후 한쪽기만을 isocyanate로 전향하고자 하였다. Diazomethane을 사용하면 monomethyl ester의 합성이 보다 용이하리라고 보여지지만 조건이 여의치 않아 Scheme 2에서와 같이 CH<sub>3</sub>OH를 CuCl 촉매하에 DCC와 반응시켜 N,N'-dicyclohexyl-O-methylisourea<sup>10)</sup>를 얻은 후 DMF

용액에서 1,10-decanedicarboxylic acid(1:1 비로)와 60°C로 가열반응시킴으로 주로 monomethyl ester (**1e**)를 얻고, 모액에서 일부 dimethyl ester (**3**)를 분리하였다. 이들은 NMR spectrum 상의 CH<sub>3</sub>O기가 δ 3.68에서 singlet으로 나타나는 peak의 크기비와 IR에서 monoester는 carbonyl기 흡수 peak가 1730 및 1690 cm<sup>-1</sup>로 분리되고, diester는 1730 cm<sup>-1</sup>에 단일 peak로 나타나는 것으로 확인하였다. 얻은 monomethyl ester (**1e**)는 타 지방산들과 같은 방법으로 하여 isocyanate (**2e**)로 전향하였다.

얻은 각 isocyanate들을 pyridine에 녹인 FU와 대략 1.5:1의 비율로 하여 95°C 근처에서 2시간 가열하므로 FU-지질 축합체를 형성하고, 주로 alcohol을 사용하여 반복 재결정하여 각 결합체 (**4a-e**)를 얻었다(Scheme 3). 그 중 불포화 지방산들의 유도체들(**4c, d**)은 결정화가 어려웠고, mp.도 낮았다(각각 45°C, 42°C). 반응은 대개 1~2회에 한하고, 반복되는 재결정으로 수율은 비교적 낮았다(50% 미만). 얻어진 화합물들은 물에는 거의 녹지 않고, 가열 alcohol에는 잘 녹았다.

FU-지질 결합체의 구조확인에는 NMR spectrum을 주로 이용하였다. 즉 alkyl-FU 결합체인 **4a**와 **4b**는 NMR spectrum에서 δ 1.0 근처에서 alkyl기에 의한 거대한 peak와 δ 8.3 근처에서 pyrimidine 환내 C<sub>6</sub>H에 의한 doublet(J=8 Hz, C<sub>5</sub>F의 F에 의해 분열됨)으로 확인하였다. Alkenyl-FU 결합체들 **4c**와 **4d**의 구조는 위의 peak들과 함께 δ 5.4 근처에서 이중결합 -CH=CH-의 수소 peak로 확인하였다. Methoxycarbonylalkyl-FU 결합체인 **4e**의 구조는 δ 1 및 δ 8.3의 peak들과 δ 3.45에서 CH<sub>3</sub>O의 singlet으로 확인하였다. 기타 각 화합물의 물성 data는 실험부에 기재하였다.

**합성 화합물들의 *in vitro* 항암작용**—보고된 방법<sup>11)</sup>에 준해 Fisher 배지에서 배양되는 leukemia L<sub>1210</sub> cell들을 이용하여 합성된 화합물들과 대조 약물들로 모 FU와 기존 HCFU(시판약품 Mifuro®)로부터 분리, mp. 108~110°C)의 암세포 증식억제 정도를 실험하여 보았다. Table I에 보이는 바와 같이 HCFU는 1×10<sup>-7</sup>M 농도에서 90% 이상의 세포증식을 억제하였고 IC<sub>50</sub>는 10<sup>-8</sup>M보다 약간 높으리라 예상되었다. 합성 화합물들은 전반적으로 모

FU와 비슷한 정도의 저해작용을 보였으며, 필수지방산의 유도체인 **4c** 및 **4d**는 특히 저해작용이 낮았다. 그 중 dicarboxylic acid의 유도체인 **4e**(monoester로)가 1×10<sup>-7</sup>M 농도에서 50% 이상의 저해작용을 나타내었다. 전체적으로 FU-지질 결합체가 *in vitro* 실험에서 FU보다 크게 우수한 작용을 보이지 못하였다.

그러나 이러한 결과는 1-β-D-arabinofuranosylcytosine의 N<sup>4</sup>에 지질유도체 N<sup>4</sup>-behenoyl-1-β-arabinofuranosylcytosine이 *in vitro*에서 L<sub>1210</sub> cell에 대한 IC<sub>50</sub>가 모 araC보다 100배쯤 높은 농도인 것에 반해(N<sup>4</sup>-behenoyl-araC IC<sub>50</sub> 3.1×10<sup>-6</sup>M; araC IC<sub>50</sub> 3.2×10<sup>-8</sup>M), *in vivo* leukemia L<sub>1210</sub> 실험에서 쥐의 수명을 araC보다 훨씬 오래 연장한 것<sup>12)</sup>(N<sup>4</sup>-behenoyl-araC 수명연장(T/C) 360% at 100 mg/kg/day; araC<200%)을 고려하면 합성된 FU-지질 결합체들도 *in vivo* 실험을 통하여 작용평가를 제대로 할 수 있다고 사료된다.

## 결 론

여러 가지 지방산들(**1a-e**)의 carboxylic acid기를 isocyanate기로 전향하여 FU의 N<sup>1</sup> 위치에 carbamoyl기 형태로 축합시켜 FU-지질 유도체 **4a-e**를 얻어 구조를 확인하였다. 얻은 화합물들을 *in vitro*에서 leukemia L<sub>1210</sub> cell들의 증식억제작용을 검색하니 10<sup>-6</sup>M 및 10<sup>-7</sup>M에서 대체로 모 FU와 유사한 정도의 작용성을 보였다.

## 감사의 말씀

본 연구는 1989년도 문교부 대학부설연구소 학술 연구조성비 지원에 의하여 이루어졌으며 이에 깊이 감사드립니다.

본 연구가 진행될 수 있도록 기기 협조를 해주신 서울대학교 생약연구소와 암세포 배양실을 만들게 협조하여 주신 한국인삼연초연구소에 감사드립니다.

## 문 헌

- 1) Reynolds, J.E.F., Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 28 Ed., The Pharmaceutical Press, London.

- p209 (1982).
- 2) Woff, M.E., *Burger's Medicinal Chemistry. Part 2*, John Wiley & Sons, Inc., p608 (1980).
  - 3) Ozaki, S., Ike, Y., Mizuno, H., Ishikawa, K., Mori, H., 5-Fluorouracil derivatives. I. The synthesis of 1-carbamoyl-5-fluorouracils. *Bull. Chem. Soc. (Japan)*, **50**, 2406 (1977).
  - 4) Yamashita, J., Yamawaki, I., Ueda, S., Yasumoto, M., Unemi, N., and Hashimoto, S., Studies on anti-tumor agents. V. Synthesis and antitumor activities of 5-fluorouracil derivatives. *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 4258 (1982).
  - 5) Ozaki, S., Watanabe, Y., hoshiko, T., Mizuno, H., Ishikawa, K., and Mori, H., 5-Fluorouracil derivatives. IV. Synthesis of antitumor active acyloxyalkyl-5-fluorouracils. *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 733 (1984).
  - 6) Kawaguchi, Y., Takeda, S., Nagayama, S., Tajima, K., Masuda, M., Unemi, N., The 11th International Congress of Chemotherapy. Boston U. S. A. Oct. 1979.
  - 7) Mitsui Pharamaceutical, Inc, and Mitsui Toatsu Chemicals, Inc., Japan Patent Open, 50-148365 (1975).
  - 8) Ahmad, S., Ozaki, S., Nagase, T., Ilgo, M., Takuzen, R., and Hoshi, A., A fragile method for synthesis of N-acyloxymethyl-5-fluorouracils, as a class of antitumor agents. *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4137 (1987).
  - 9) Fieser, L.F., Fieser, M., *Reagent for Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc., p. 1158, 1041 (1967).
  - 10) Mathias, L.H., Esterification and alkylation reactions employing isoureas. *Syntheses*, 561 (August, 1979).
  - 11) 김영숙, 인삼 Polyacetylene 화합물의 암세포 증식 억제 기전에 관한 연구. 중앙대학교 논문집 (1988).
  - 12) Ashima, M. Tsukagoshi, S., Sakurari, Y., Ohishi, J., Ishida, T., and Kobayashi, H., N<sup>4</sup>-Behenoyl-1-β-D-arabinofuranosylcytosine as a potential new antitumor agent. *Cancer Res.*, **37**, 2481 (1977).