

消炎鎮痛劑에 관한 研究

Arylpropionic acid 類의 合成 및 抗浮腫試驗

蔡 東 圭

서울대학교 藥學大學

(Received March 14, 1979)

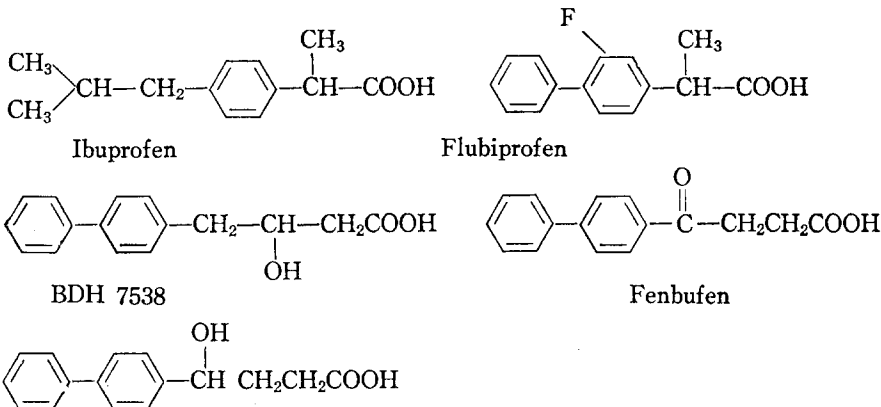
Dong Kyu Chae

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151, Korea

Studies on the Synthesis of Arylpropionic Acids and their Antiinflammatory Activity

Abstract— Eight derivatives of arylpropionic acid, arylcarbonylpropionic acid, and arylhydroxybutyric acid were synthesized and their structures were elucidated on the basis of elemental analysis and spectral data. Also their antiinflammatory activities were evaluated by the method of the inhibitory effect on the carrageenin-induced rat paw edema and compared with phenylbutazone. Compound (I) exhibited 59% edema inhibition *vs* control when 100 mg/kg, was orally administered, whereas phenylbutazone showed 57.8% for 50mg/kg.

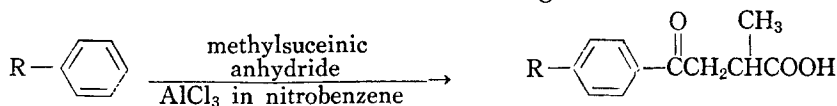
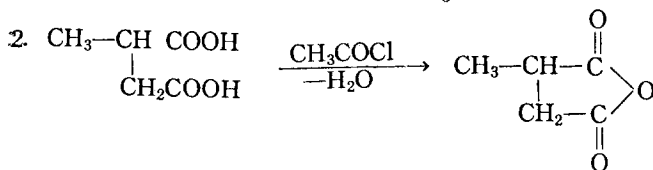
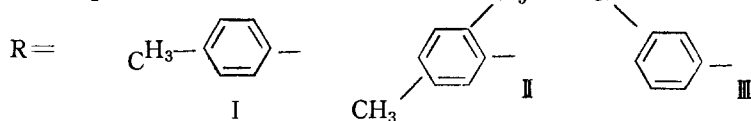
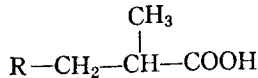
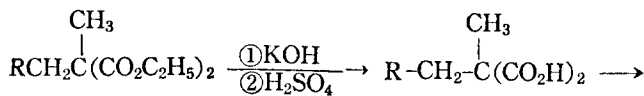
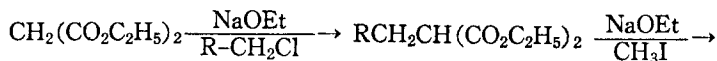
1961年 Nicholson, Adams 等¹⁾에 의해 ibufenac (4-isobutylphenyl acetic acid)이 開發된 후 지난 수년동안 非스테로이드性 消炎劑로서 arylalkanoic acid 系 化合物에 대한 研究가 활발히 進行되어 Nicholson 등²⁾이 ibufenac의 毒性을 輕減시킨 ibufenac의 α -methyl 유도체인 ibuprofen을 合成하였고 이 recemi 化合物은 消炎, 鎮痛, 解熱作用이 aspirin의 16~32배나 되며 carrageenin-induced rat paw edema에 대한 實驗에서 phenylbutazone 보다 월등히 優秀함이 報告^{2,3)}되었다. 또한 aromatic ring에 弗素를 도입한 flubiprofen 역시 현저한 antiarthritic activity가 있음이 알려져 있고 4-aryl-3-hydroxybutyric acid類의 化合物로서는 Barren 등이 aryl group으로서 *p*-biphenyl 核을 가진 BDH 7538 (4-biphenyl 3-hydroxybutyric acid)이 phenylbutazone 보다 2.5배의 antiinflammatory activity가 있음을 報告⁴⁾하였다. biphenyl의 alkanolic acid 系 化合物은 Hey와 Wilkinson이 1940年 合成한 fenbufen [3-(4-biphenylcarbonyl) propionic acid]⁵⁾이 最初이며 1971年 Tomcufcik 등이 이 化合物에 대한 藥理시험결과 aspirin이나 phenylbutazone과 같은 정도의 消炎作用이 있음을 報告⁶⁾하였고 또한數種의 fenbufen 유도체를 合成하여 rat paw edema에 대한 消炎作用을 試驗한 結果 fenbufen의 還元體인 *d, l*-4-(4-biphenyl)-4-hydroxybutyric acid가 aspirin, phenylbutazone, indomethacin과 비슷한 消炎作用이 있음을 報告⁷⁾하였다.

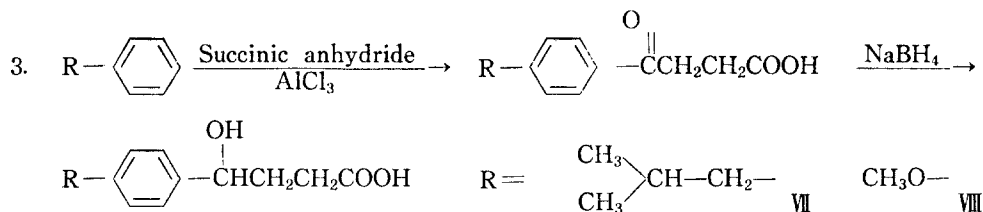


著者は消炎作用을 發現하는 化合物들의 構造의 상관성에 着眼하여 ibuprofen의 炭素를 하나 增加시킨 α -methylarylpropionic acid 系化合物를 benzyl chloride 유도체로 부터 malonic ester 合成法을 應用하여 合成하였고 α -methyl- β -arylcarbonylpropionic acid 類는 methylsuccinic anhydride⁹⁾와 iso-butylbenzene, biphenyl, anisole을 Friedel-Crafts 反應에 의해 合成하였으며 γ -hydroxybutyric acid는 arylcarbonylpropionic acid의 NaBH_4 還元에 의해 合成하였다.

이들의 合成經路는 다음과 같다.

1. α -Methyl- β -arylpropionic acid





合成實驗

1) α -(*p*-methylbenzyl) propionic acid (I)의 合成

Ethyl *p*-Methylbenzylmalonate—100ml의三口후라스크에 교반기, 환류 냉각기를 장치 無水에탄올 25ml를 취하고 금속나트륨 1.2g을 가하여 完全 용해시킨후 반응액의 온도를 50~55°C를 유지하며 분액여두로 부터 diethylmalonate 8.0g (0.05mole)을 10분간 걸쳐 滴下시키고 다시 *p*-methylbenzyl chloride 7.0g(0.05mole)을 滴下하고 30分 수욕상에서 還流시킨다. 에탄올을 유거하고 물 20ml를 가해 生成되는 有機層을 취하고 水層은 5ml chloroform으로 抽出하여 有機層과 합해서 無水 MgSO₄로 건조시킨 다음 감압 증류한다.

bp 176~182°/14mmHg. 收得量 9.5g (72%), NMR(CDCl₃) δ: 7.10 (s, 4H), 4.15 (q, 4H), 3.62 (t, 1H), 3.17 (d, 2H), 1.19 (t, 6H) 2.28 (s, 3H).

Ethyl methyl-*p*-methylbenzylmalonate—無水 EtOH 12.5ml에 금속 Sodium 0.6g을 溶解시키고 Ethyl-*p*-methylbenzylmalonate 0.6g (0.025 mole)을 滴下하며 30分 水浴에서 還流反應시킨 후, CH₃I 4.0g (0.028 mole)을 소량씩 滴下하고 5時間 還流시킨다.

反應液에 물 15ml를 가해 有機層을 분리하고 水層은 5ml chloroform으로 抽出 有機層과 합하여 無水 MgSO₄로 乾燥한 후 減壓蒸溜한다. b. p. 172~178°/14mmHg, 收得量 5.2g (60%). NMR(CDCl₃)δ; 7.05(s, 4H), 4.2(q, 4H), 3.2(s, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.32(s, 3H), 1.22(t, 1H).

α -(*p*-methylbenzyl) propionic acid—100ml의 환저후라스크에 ethyl methyl-*p*-methyl benzyl malonate 4.2g을 취하고 KOH 3.3g을 ethanol 20ml에 용해시킨 액을 가해 2시간 還流反應시킨다음 ethanol을 유거한다. *d*-H₂SO₄를 가해 生成된 침전을 여취, 건조후 油浴에서 210~220°C로 15分간 가열하여 脫炭酸시키고 감압 증류한다. 145~150°C/14mmHg, mp. 39~40°, 收得量 1.8g, IR_{max} cm⁻¹; 3180, 2600~2400, 1700.

NMR(CDCl₃)δ; 7.13(s, 4H), 2.5~3.12(m, 3H), 2.33(s, 3H), 1.17(d, 3H).

Anal. Calcd. for C₁₁H₁₄O₂; C, 74.16; H, 7.87; Found; C, 74.38; H, 7.91

2) α -(2,5-Dimethylbenzyl) propionic acid (II)의 合成

Ethyl-2,5-dimethylbenzyl malonate—ethyl-*p*-methylbenzylmalonate의 合成과 同一한 方法으로 금속 sodium 1.2g, diethylmalonate 8.0g과 2,5-dimethylbenzyl chloride 7.7g (0.05 mole)로 부터 合成한다. bp. 170~176°/13mmHg, 收得量 9g (65%), NMR (CDCl₃)δ; 6.95 (s, 3H), 4.15(q, 4H), 3.62(t, 1H), 3.17(d, 2H), 2.25(s, 6H), 1.16(t, 6H),

Ethyl methyl 2,5-dimethylbenzylmalonate—Ethyl- 2,5-dimethylbenzylmalonate 8.4g (0.03 mole)과 CH₃I 4.9g (0.035mole)으로 부터 合成한다. b. p. 172~178°/14mmHg, 收得量 5.2g(60%) NMR(CDCl₃)δ; 6.92 (s, 4H), 4.18(q, 4H) 3.26 (s, 2H) 2.21 (s, 6H), 1.29(s,

3H) 1.21(t, 6H).

α -(2,5-Dimethylbenzyl) propionic acid—Ethylmethyl-2,5-dimethylbenzylmalonate 4.4g 을 (I)의 α -(*p*-methylbenzyl)propionic acid의 합성 방법과 同一하게 脫炭酸한 後 減壓蒸溜하여 162~165°/14mmHg 部分을 取해 放置하면 結晶化한다. mp 58~59°, 收得量 1.6g, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3150, 2600~2400, 1700. NMR(CDCl₃) δ : 7.0(s, 4H) 2.50~3.16 (m, 3H) 2.31(s, 6H) 1.20(d, 3H). *Anal. Calcd.* for C₁₂H₁₆O₂; C, 75.0; H, 8.33; Found; C, 75.13; H, 8.25.

3) α -(*m*-Chlorobenzyl) propionic acid(III)의 합성

Ethyl *m*-Chlorobenzylmalonate—금속 Sodium 1.2g, diethylmalonate 8.0g, *m*-chlorobenzyl chloride 8.05g(0.05 mole) 로 부터 合成한다.

b. p. 182~186°C 18mmHg, 6.2g(43.7%) NMR (CDCl₃) δ ; 7.05~7.25(m, 4H) 4.12 (q, 4H) 3.53(t, 1H) 3.18(d, 2H) 1.15(t, 6H).

Ethyl methyl-*m*-Chlorobenzylmalonate—Ethyl *m*-chlorobenzylmalonate 6g(0.021 mole), 금속 Sodium 0.56g, CH₃I 3.55g(0.025 mole)으로 부터 合成한다. b. p. 160~166°/18mmHg, 收得量 2.7g(43%), NMR(CDCl₃) δ ; 7.09~7.22(m, 4H) 4.19(q, 4H) 3.2(s, 2H) 1.34(s, 3H) 1.24(t, 6H)

α -(*m*-chlorobenzyl) propionic acid—Ethyl methyl-*m*-chlorobenzylmalonate 2.7g 을 (I)의 α -(*p*-methylbenzyl) propionic acid의 合成方法과 同一하게 脫炭酸한 後 減壓 蒸溜한다. 130~134°/13mmHg, m. p 12~15°, 收得量 1.2g IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3200, 2700~2500, 1700. NMR(CDCl₃) δ : 7.05~7.25 (m, 4H) 2.50~3.18(m, 3H) 1.15(d, 3H) *Anal. Calcd.* for C₁₀H₁₁O₂; C, 60.45; H, 5.54; Found; C, 60.90; H, 5.31.

4) α -Methyl- β -(*p*-isobutylbenzyl) propionic acid (IV)의 합성

250ml flask에 攪拌器를 장치하고 nitrobenzene 25ml를 取해 無水 aluminum chloride 5.6g 을 용해, 5°C 이하로 냉각, 교반하면서 isobutylbenzene 2.7g (0.02 mole)과 methylsuccinic anhydride의 미세분말 2.28g (0.02 mole)을 소량씩 가해준다. 同一온도에서 3시간 교반후, 실온에서 一夜방치한 다음 c-HCl 5ml와 빙수 30ml를 加해 수증기증류하여 nitrobenzene을 유거하고 냉각시키면 結晶이 析出한다. 結晶을 여취하여 3% sodium carbonate 용액에 녹여 여과, 여액에 6N-H₂SO₄을 加해 재침전시켜 얻은 結晶을 ethanol-H₂O로 再結晶 한다. mp. 95~97°C, 收得量 2.5g (50%)

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3200~3400, 2700~2500, 1690, 1670. NMR(DMSO-d₆) δ : 7.95 and 7.30 (d, 4H), 2.85~3.62 (m, 3H), 2.56(d, 2H), 1.65~2.25(m, 1H), 1.34 (d, 3H), 0.93(d, 6H) *Anal. Calcd.* for C₁₅H₂₆O₃; C, 72.58; H, 8.06; Found; C, 72.29; H, 8.12

5) α -Methyl- β -(*p*-methoxybenzoyl) propionic acid (V)의 합성

(IV)의 合成과 同一한 方法으로 anisole 2.16g(0.02 mole)과 methylsuccinic anhydride 2.28g (0.02 mole)로 부터 合成하였다. mp. 143~145°C, 收得量 2.18g(53%), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 3400, 2700~2500, 1700, 1670. NMR (DMSO-d₆) δ : 7.43 and 8.25(d, 4H), 4.15(s, 3H) 3.15~3.75 (m, 3H), 1.47 (d, 3H). *Anal. Calcd.* for C₁₂H₁₄O₄; C, 64.86; H, 5.97; Found; C, 65.18; H, 6.05.

6) α -Methyl- β -(*p*-phenylbenzoyl) propionic acid (VI)의 합성

(IV)의 合成과 同一한 方法으로 biphenyl 3.08g(0.02 mole)과 methylsuccinic anhydride 2.28

g (0.02 mole)로 부터 合成, 收得量 2.5g (47%), mp 212~214°C

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ 3400, 2700~2500, 1705. NMR(DMSO-d₆) δ : 7.72~8.48 (m, 9H) 3.26~3.92(m, 3H) 1.55(d, 3H) *Anal. Calcd.* for C₁₇H₁₆O₃: C, 76.12; H, 5.97; Found: C, 75.81; H, 6.23

7) 4-(*p*-Isobutylphenyl)-4-hydroxybutyric acid(VII)의 合成

a) 3-(*p*-Isobutylbenzoyl) propionic acid의 合成

(IV)의 合成과 同一한 方法으로 isobutylbenzene 2.7g (0.02 mole)과 succinic anhydride 2g (0.02 mole)로 부터 合成한다. mp. 110~111°C, 收得量 3.5g (74.8%)

b) 4-(*p*-Isobutylphenyl)4-hydroxybutyric acid의 合成

100ml 환저 후라스크에 3-(*p*-isobutylbenzoyl) propionic acid 2.34g(0.01 mole) 을 取해 isopropyl alcohol에 溶解시키고 NaBH₄ 0.38g (0.01 mole)을 가해 常溫에서 反應시킨후 30分間 수욕에서 還流하여 反應을 完決하고 生成된 침전을 10% NaOH에 용해시켜 *d*-HCl로 中和하여 Ethyl acetate로 抽出한다. 溶媒를 減壓溜去하여 生成된 物質을 isopropanol로 再結晶한다.

mp. 64~66° 收得量 1.5g (63%)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3400, 2700~2500, 1760. NMR(CDCl₃) δ : 10.66(s, 1H)7.08~7.32(m, 4H) 4.73(t, 1H) 2.37~2.61(m,4H) 2.09(q, 2H) 1.62~2.01(m, 1H) 0.90(d, 6H). *Anal. Calcd.* for C₁₄H₂₀O₃: C, 71.19; H, 8.47. Found: C, 70.85; H, 8.32.

8) 4-(*p*-Methoxyphenyl)-4-hydroxybutyric acid(VIII)의 合成

3-(*p*-Methoxybenzoyl) propionic acid—(IV)의 合成과 同一한 方法으로 anisole 2.16g (0.02 mole)과 succinic anhydride 2g(0.02 mole)로 부터 合成한다. 收得量 3.1g (74.5%)

4-(*p*-Methoxyphenyl)-4-hydroxybutyric acid—(V)와 同一한 方法으로 3-(*p*-methoxybenzoyl) propionic acid 2.08g (0.01 mole), sodium borohydride 0.38g (0.01 mole)로 부터 合成한다. 收得量 1.3g (62%)

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹; 3400, 2700~2500, 1760. NMR(CDCl₃) δ : 7.32~6.95(m, 4H) 5.45(t, 1H) 3.83

Table I-Effect of the compounds on carrageenin-induced rat paw edema

Compounds	Dose (mg/kg, po)	No. of rats	Degree of edema ^{a)}	Inhibition (%)
Control	—	4	0.83±0.08	—
I	100	4	0.34±0.02 ^{b)}	59.0
	50	4	0.53±0.05 ^{c)}	36.1
II	100	4	0.38±0.02 ^{b)}	54.2
	50	4	0.54±0.05 ^{c)}	34.9
III	100	4	0.42±0.03 ^{c)}	49.4
IV	100	4	0.43±0.05 ^{c)}	48.2
V	100	4	0.61±0.05 ^{d)}	26.5
VI	100	4	0.56±0.04 ^{c)}	32.5
VII	100	4	0.39±0.03 ^{b)}	51.8
	50	4	0.52±0.04 ^{c)}	37.3
VIII	100	4	0.47±0.05 ^{c)}	43.3
phenylbutazone	50	4	0.35±0.03 ^{b)}	57.8

^{a)} Mean±Standard error ^{b)} p<0.001 vs. control ^{c)} p<0.01 vs. control ^{d)} p<0.02 vs. control

(s, 3H) 2.65(t, 2H) 2.2(q, 2H) *Anal. Calcd.* for $C_{11}H_{14}O_4$: C, 62.86; H, 6.67. Found: C, 62.57; H, 6.71

II. 動物 實驗(Carrageenin-induced edema test in rats)

Winter 等の 方法^(10,11)에 의해 체중 150~200g female rat 4 마리를 一群으로 하여 16時間 굶기고 나서 Comp. I~VIII의 1% Tween solution 의 현탁액과 1% Tween solution(對照用)을 체중 Kg 當 100mg 을 經口투여한다. 1시간 經過後에 바른쪽 뒷다리 부피를 Plethysmometric apparatus를 使用測定⁽¹²⁾하고 즉시 1% Carrageenin 0.9% 生理食鹽水溶液 0.1ml를 바른쪽 뒷다리 발바닥에 注射하고 3시간후 그 부피를 測定한다. 浮腫의 程度는 처음 부피에 대한 Carrageenin 주사후 증가된 부피의 비율로 나타내었다. 체중 Kg 當 100mg 투여에서 50% 以上 浮腫抑制 效果가 있는 化合物 3種(Comp. I, II, VII)은 Kg 當 50mg 을 투여하여 다시 測定하였다. 그 結果는 Table I 과 같다.

考察 및 結論

1) Benzyl chloride 誘導體로부터 malonic ester synthesis 를 利用. 3種의 arylpropionic acid 를 合成하였고 Friedel-Crafts 반응을 응용하여 3種의 arylcarbonylpropionic acid 를 合成하고 다시 還元하여 2種의 arylhydroxybutyric acid를 合成하였다. 合成한 物質은 다음과 같다.

(I) α -(*p*-Methylbenzyl) propionic acid, (II) α -(2,5-Dimethylbenzyl) propionic acid, (III) α -(*m*-chlorobenzyl) propionic acid, (IV) α -Methyl- β -(*p*-isobutylbenzoyl) propionic acid, (V) α -Methyl- β -(*p*-methoxybenzoyl) propionic acid, (VI) α -Methyl- β -(*p*-phenylbenzoyl) propionic acid, (VII) 4-(*p*-Isobutylphenyl)-4-hydroxybutyric acid, (VIII) 4-(*p*-Methoxyphenyl)-4-hydroxy butyric acid.

2) Carrageenin-induced edema에 대한 浮腫抑制效果를 측정한 結果, 化合物 (I)(II)(VII)이 유의성을 가졌음을 알았다.

本 實驗을 실시하는데 李晶竣君의 協助에 대하여 감사한다.

文 獻

- Boots, *Brit. pat.* 971,700 [C. A., **61**, 14591(1964)].
- S. S. Adams, E. R. Cliffe, B. Lessel, and J. S. Nicholson, *Nature*, **200**, 271(1963).
- idem.*, *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1686(1967).
- D. I. Barren, P. J. Bysouth, R. W. Clarke, A. R. Copley, O. Stephenson, D. K. Vallance, and A. M. Wild, *J. Med. Chem.*, **11**, 1139(1968).
- D. H. Hey and R. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, 1030(1940).
- A. S. Tomcufcik, R. G. Child, and A. E. Sloboda, *Brit. Pat.*, 1,320,076(1972).
- idem.*, *J. Pharm. Sci.*, **66**, 466(1977).
- A. H. Blatt, *Org. Syn. Coll.*, Vol. **II**, 560(1960).
- W. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **53**, 564(1888).
- C. A. Winter, E. A. Risley, and G. W. Nuss, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **111**, 544(1962).
- idem.*, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **141**, 369(1963).
- J. M. Harris and P. S. J. Spencer, *J. Pharm. Pharmacol.*, **14**, 464(1962).