

## Fenbufen-Acetaminophen Ester의 合成 및 抗炎 作用

徐 廷 珍 · 李 鍾 郁

柳韓洋行 中央研究所

(Received April 1, 1983)

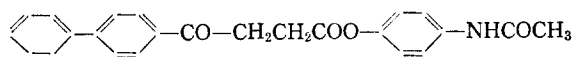
Jung-Jin Suh and Jong-Wook Lee

Yuhan Research Center, Yuhan Corporation, Siheung 171, Korea

### Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Fenbufen-Acetaminophen Ester

**Abstract**—Synthetic procedures to synthesize fenbufen-acetaminophen ester were searched by acid chloride method, DCC method and mixed acid anhydride method. The compound was synthesized by DCC method and mixed acid anhydride method but could not be synthesized by acid chloride method. Its anti-inflammatory activity was superior to acetaminophen and similar to fenbufen.

最近 aspirin<sup>1-3)</sup>, indomethacin<sup>4)</sup> 또는 ketoprofen<sup>5)</sup>과 acetaminophen의 ester등 일련의 ester系 非 steroid性 抗炎物質이 보고된 바 있다. 이와 관련하여 새로운 ester系 抗炎物質을 開發하기 위하여 [1, 1'-Biphenyl] - $\gamma$ -oxo-butanoic acid(fenbufen)<sup>8,9)</sup>와 *p*-acetaminophenol(acetaminophen)<sup>6,7)</sup>의 ester化合物(I) (F-A ester)을 acid chloride method<sup>10)</sup>, D.C.C. method<sup>11)</sup>, 混合酸無水物法으로 合成하였으며 그 抗炎效果를 測定하였다.



(I)

### 實驗 方法

**Fenbufen의 Acid Chloride合成**<sup>10)</sup>—(a) Benzene 30ml에 fenbufen 10g(0.039M)을 溶解시킨 후 thionyl chloride 28.7ml를 서서히 滴加하였다. 계속 加溫還流하면서 每時間 T.L.C.로 反應進行을 確認하였다.

(b) Benzene 10ml에 fenbufen 4.3g(0.017M)을 溶解시키고 0°C로 冷却시킨 다음 D.M.F. 0.2ml를 가하고 thionylchloride 1.56ml를 서서히 가하였다. 常溫에서 3시간동안 T.L.C.로 反應進行을 確認하였다.

**混合酸無水物法에 의한 Fenbufen-Acetaminophen (F-A) Ester合成**—Fenbufen 25.43g(0.1M)과 triethylamine 28ml를 THF 500ml에 용해시키고 攪拌하면서 -15°C以下로 冷却하였다. 여기에 ethylchloroformate 9.56ml를 서서히 가하고 溫度를 15°C로 上昇시킨 다음 acetaminophen 15.1g을 가하고 常溫으로 하여 4時間동안 攪拌하였다. 反應終了後 反應物을 氷水 1500ml에 쏟아 넣어 生成된 微赤色結晶을 濾取하고 물로 洗滌 乾燥하여 dichloromethane과 ethanol로 再結晶하여 白色結晶을 얻었다 收得量 26.0g (67%), m. p. 204~205°C.

**D.C.C. 法에 의한 Fenbufen-Acetaminophen Ester 合成**<sup>11)</sup>—THF 30ml에 fenbufen 7.63g (0.03M), acetaminophen 4.5g (0.03M) 및 pyridin 2.4ml를 混合하고 0°C로 冷却하였다. 여기에 D.C.C. 6.8g (0.03M)을 THF 10ml에 녹인 溶液을 서서히 滴加하고 常溫에서 24時間동안 攪拌하였다. 生成된 dicyclohexylurea의 白色沈澱을 濾別하고 過량의 THF로 洗滌하였다. 洗液과 濾液을 濃縮하여 白色結晶을 얻고 dichloromethane과 ethanol로 再結晶하였다 收得量 3.2g (27%) m. p. 203~204°C.

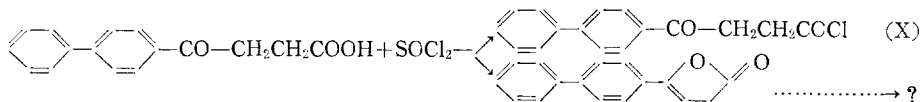
**Enol Lactone의 合成**<sup>8)</sup>—Fenbufen 5g (0.02M)과 acetic acid anhydride 50ml의 混合物를 1시간 동안 還流한 후 冷却하여 生成된 結晶을 濾取하고 ethanol로 再結晶하였다 收得量 3.69g, 79.3%, m. p. 182.7°C.

**抗炎效果 測定**—Winter<sup>12)</sup>의 carrageenin 부종억제율 측정방법에 의거 실험하였다. 즉 피검물질을 Sprague-Dawley系 雄性 白鼠(체중 약 130g)에 경구 투여하고 1시간 경과후에 1% carrageenin 생리식염수용액 0.1ml를 발바닥에 주사하여 부종을 誘發시켰다. 이후 4시간동안 매시간마다 부종이 誘發된 발의 부피를 測定하고 부종억제율을 계산하였다.

**LD<sub>50</sub>值 測定**—合成한 藥物을 雄性 마우스에 경구 또는 복강내 투여한 다음 7일간 관찰하고 Behren<sup>13)</sup>의 方法에 따라 LD<sub>50</sub>值를 계산하였다.

### 實驗 結果 및 考察

**Fenbufen의 Acid Chloride 合成**—T.L.C.에 의해 反應中間體인 [1,1'-biphenyl]- $\gamma$ -oxo-butanoyl chloride가 生成치 않고 lactone 化合物이 生成되었다가 다른 物質로 變하는 것으로 推定된다. DMF축매로 室溫에서 反應시킨 結果도 初期에는 enol-lactone이 生成되었다가 다른 物質로 變化되는 것을 觀察하였다. (Scheme I)



Scheme I—Attempted synthesis of fenbufen acid chloride.

**混合酸無水物法에 의한 Fenbufen-Acetaminophen Ester 合成**—Ethylchloroformate를 사용하여 比較的 양호한 收率로 ester를 合成하였고 benzenesulfonyl chloride로는 ester가 合成되지 않았다. F-A ester 合成品의 分析結果는 다음과 같았으며 그 구조가 예상구조와 一致하였다.

원소분석  $\left\{ \begin{array}{l} \text{calculated C : 74.40\%, H : 5.46\%, N : 3.62\%} \\ \text{found C : 74.20\%, H : 5.53\%, N : 3.30\%} \end{array} \right.$

I.R. (KBr) : 3360(NH), 1740, 1680(C=O),  $1\text{cm}^{-1}$  690(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

NMR[DMSO-d<sub>6</sub>] :  $\delta$ 1.94(s, 3H, —CH<sub>3</sub>), 2.89(t, 2H, —CH<sub>2</sub>—), 3.36(t, 2H, —CH<sub>2</sub>—), 7.65(m, 13H, —phenyl $\times$ 3), 9.86(s, 1H, —NH)

**D.C.C.法에 의한 Fenbufen-Acetaminophen Ester 合成**—反應 生成物의 溶解度가 극히 낮으나, 生成된 dicyclohexylurea를 除去할 때 많은 部分이 같이 소실되므로 收率이 낮았다.

**抗炎效果**—Acetaminophen, fenbufen 및 ester化合物 투여에 의한 부종억제율을 Table I에 나타내었다. Ester化合物에 의한 부종억제율은 acetaminophen보다 강하였으며 fenbufen 단독투여군과 유사하였다.

**LD<sub>50</sub>**—合成된 ester化合物의 LD<sub>50</sub>值는 경구투여시 9,667mg/kg이었으며 복강내 투여시 6,375mg/

Table I-Anti-inflammatory activity of fenbufen-acetaminophen ester.

|               | Dose<br>(mg/kg) | No. of<br>rats | Inhibitory % (meant SE) |            |            |            |
|---------------|-----------------|----------------|-------------------------|------------|------------|------------|
|               |                 |                | 1hr                     | 2hr        | 3hr        | 4hr        |
| Acetaminophen | 50              | 6              | 15.2±6.2                | 17.1±9.3   | *25.5±6.6  | 15.6±6.4   |
|               | 100             | 6              | 38.3±14.6               | 26.4±12.6  | 21.0±9.0   | 18.1±8.0   |
|               | 200             | 6              | 51.0±11.8               | 46.0±4.2   | **34.8±4.3 | 24.4±6.6   |
| Fenbufen      | 50              | 6              | 29.2±8.2                | **39.2±7.9 | **44.0±8.8 | *25.9±7.0  |
|               | 100             | 6              | —                       | 17.3±5.6   | **34.0±4.5 | **31.1±4.5 |
|               | 200             | 6              | 8.1±4.8                 | **34.4±3.5 | **52.1±2.6 | **48.0±5.6 |
| F-A ester     | 50              | 6              | *29.2±5.6               | *28.2±7.7  | **28.3±5.4 | **24.6±4.5 |
|               | 100             | 12             | 20.3±5.6                | **29.1±5.8 | **30.7±5.5 | **27.0±5.8 |
|               | 200             | 12             | 29.8±4.1                | **51.3±6.3 | **49.0±6.4 | **44.7±7.8 |

\* $p < 0.05$     \*\* $p < 0.01$ 

kg이었다. Fenbufen 단독투여시 LD<sub>50</sub>値는 경구투여시 1,800mg/kg이었고 복강내 투여시 750mg/kg이었다.

### 結 論

Acetaminophen과 fenbufen의 ester化合物의 合成法을 검토하였으며 그 抗炎效果를 측정하였다. Acid chloride method로는 中間物質인 fenbufen acid chloride가 生成되지 않아 fenbufen-acetaminophen ester를 合成할 수 없었고 D.C.C. method는 副產物과 ester의 分離問題로 收率이 낮았으며 mixed acid anhydride method에 의해서는 ethylchloroformate를 使用한 경우에 比較的 좋은 收率로 fenbufen-acetaminophen ester를 合成할 수 있었다.

Fenbufen-acetaminophen ester化合物의 부종억제율 測定에 의한 抗炎效果는 acetaminophen보다 강하였으며 fenbufen과 유사하였다.

### 文 獻

1. D.L. Beales, H.C. Burry, and R. Grahame, Comparison of aspirin and benorylate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Brit. Med. J.* 2, 483 (1972).
2. D.N. Croft, J.H.P. Cuddigan, and C. Sweetland, Gastric bleeding and benorylate, a new aspirin. *ibid* 2, 545 (1972).
3. J.E. Murphy, Drug profile: Benoral. *J. Int. Med. Res.* 1, 65 (1972).
4. A.G. Sterwin, Substituted acetic acid esters. Belgium patent 867,760 (1978), [CA 90, 121413d].
5. A.S.A. Gallardo, 3-Benzoyl phenylacetic acid derivatives. Spain patent, 411,400 (1976), [CA 87, p52958j].
6. B.B. Brodie, and J. Axelord, The fate of acetanilide in man. *J. Pharm. Exptl. Therap.* 94, 29(1948).
7. A.J. Batterman and Grossman, Analgesic effectiveness and safety of N-acetyl para-aminophenol. *Fed. Proc.* 14, 315 (1955).
8. R.G. Child, A.C. Osterberg, A.E. Sloboda, and A.S. Tomcufcik, A new non-steroidal anti-inflammatory analgesic:  $\gamma$ -oxo(1,1'-biphenyl)-4-butanoic acid (fenbufen). *Arzneim. Forsch.* 30, 695 (1980).

9. R.G. Child, A.C. Osterberg, A.E. Sloboda, and A.S. Tomcufcik, Fenbufen, a new anti-inflammatory analgesic: Synthesis and structure-activity relations of analogs. *J. Pharm. Sci.* **66**, 466 (1977).
10. A. Robertson, and E., Miller, Salicylamide derivatives. Brit. patent, 1, 101, 747 (1968).
11. M. Portelli, G. Renzi, and G. Vicenza, Verfahren zur Herstellung von Benorilat. Ger. Offen., 2, 402, 231 (1974).
12. C.A. Winter, E.A. Risley, and G.W. Nuss, Carrageenin induced edema in hind paw of the rat as a assay for anti-inflammatory drugs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **111**, 544(1962).
13. B.B. Behrens, Zur Auswertung der Digitalisblätter in Froschversuch. *Arch. Exper. Path. u. Pharmkol.* **140**, 237 (1929).