

2-(3-페녹시페닐)프로피온산 유도체의 합성

장지향·김 옥*·최보길·정병호#

전남대학교 약학대학

*진양제약

(Received August 3, 1992)

Synthesis of 2-(3-Phenoxyphenyl)propionic Acid Derivatives

Ji-Hyang Jang, Wook Kim*, Bo-Gil Choi and Byung-Ho Chung#

College of Pharmacy, Chonnam National University, Kwang Ju 500-757, Korea

*Jin Yang Pharmaceutical Co., Ansan 425-080, Korea

Abstract—Four new derivatives of 2-(3-phenoxyphenyl)propionic acid, widely used as non-steroidal antiinflammatory and analgesic drug were synthesized.

Keywords □ 2-(3-Phenoxyphenyl)propionic acid, antiinflammatory agent, Ullman Ether synthesis.

근래 류마치스 관절염치료에 사용할 수 있는 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NASID)의 개발쪽으로 많은 관심을 갖게 되었는데^{1,2)} 특히 aryl alkanolic acid에 속하는 propionic acid류가 각광을 받고 있다.^{3,4)}

1971년 Nickander 등에 의해, 이들 계열에 속하는 fenoprofen을 포함한 phenoxyphenyl propionic acid 류의 화합물이 다수 합성되고 이들 약물의 구조활성 관계가 보고된 바 있는데⁵⁾ phenoxy group의 phenyl ring의 치환기가 있는 유도체에 대한 연구는 아직 보고되어 있지 않다. 따라서 이들 유도체의 소염작용을 기대해서 일차로 phenoxy group의 phenyl ring에 치환기가 있는 4종의 2-(3-phenoxyphenyl)propionic acid를 합성하였다.

실험 방법

시약 및 기기

시약은 Aldrich사 제를 주로 사용하였고 그외 합

성에 필요한 시약은 일급 시약을 정제하지 않고 그대로 사용하였다. IR 스펙트럼은 Perkin-Elmer 783 IR 분광광도계를 사용하여 측정하였다. ¹H-NMR 스펙트럼은 TMS를 내부 표준물질로 하여 Bruker 80 Sy FT-NMR을 사용하여 측정하였다. TLC는 0.2 mm silica gel 60 F254(Merck사) precoated plate를 사용하였고 칼럼크로마토그래피는 silica gel 60(70~230 mesh ASTM, Merck사)을 사용하였다.

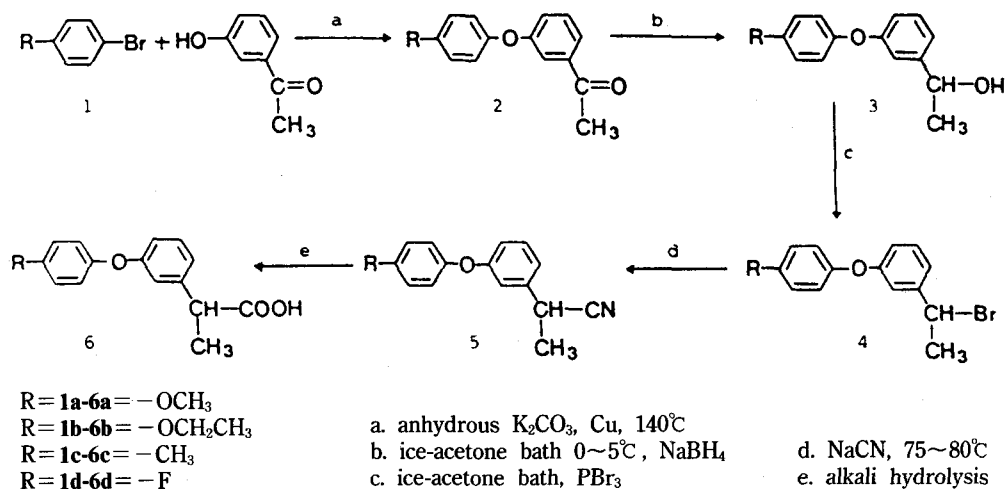
3-(4-Methoxyphenoxy)acetophenone(2a)의 합성

—Marshall 등의 방법⁶⁾에 준하여 4-bromoanisole(1a) 26.18 g(140 mmol)과 3'-hydroxyacetophenone 9.52 g(70 mmol)을 혼합시키고, 무수 K₂CO₃ 11.04 g(80 mmol)과 구리가루 1.92 g(30 mmol)을 가한 후 140 °C에서 24시간 교반하였다. 실온으로 냉각한 후 CHCl₃으로 추출하여 여과하고 여액을 5% HCl(2×20 ml), 5% NaOH(2×20 ml) 및 증류수로 처리하여 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음 감압증류하고 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 황색유상물질을 얻었다.
수득율: 12.65 g(74.1%)

IR(neat) cm⁻¹: 1685(C=O), 1245(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ 2.55(3H, s, COCH₃), 3.77

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로.



Scheme 1. Synthesis of 2-(3-phenoxyphenyl)propionic acid derivatives

(3H, s, $ArOCH_3$), 7.01~7.74(8H, m, arom.)

3-(4-Ethoxyphenoxy)acetophenone(2b)의 합성—
4-Ethoxyphenylbromide(1b) 28.14 g(140 mmol)을 3'-hydroxyacetophenone 9.52 g(70 mmol)을 혼합시키고, 무수 K_2CO_3 11.04 g(80 mmol)과 구리가루 1.92 g(30 mmol)을 가한 후 2a의 제조과정과 같이 하여 황적색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 4.05 g(22.0%)

IR(neat) cm^{-1} : 1690(C=O), 1220(C-O)

$^1H-NMR(CDCl_3)$: δ 1.41(3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_2CH_3), 2.54(3H, s, CH_3), 4.02(2H, q, $J=7.2$ Hz, CH_2CH_3), 6.91~7.67(8H, m, arom.)

3-(4-Methylphenoxy)acetophenone(2c)의 합성—
4-Bromotoluene(1c) 17.1 g(100 mmol)과 3'-hydroxyacetophenone 6.81 g(50 mmol)을 혼합시키고, 무수 K_2CO_3 6.91 g(50 mmol)과 구리가루 1.27 g(20 mmol)을 가한 후 2a의 제조과정에 따라 행하여 황적색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 6.1 g(54%)

IR(neat) cm^{-1} : 1685(C=O), 1265(Ar-O-Ar)

$^1H-NMR(DMSO-d_6)$: δ 2.30(3H, s, $ArCH_3$), 2.55(3H, s, $COCH_3$), 7.00~7.77(8H, m, arom.)

3-(4-Fluorophenoxy)acetophenone(2d)의 합성—
4-Fluorophenylbromide(1d) 24.5 g(140 mmol)과 3'-hydroxyacetophenone 9.52 g(70 mmol)을 혼합시키고, 무수 K_2CO_3 11.04 g(80 mmol)과 구리가루 1.92 g

(30 mmol)을 가한 후 2a의 제조과정을 따라 행하여 황적색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 10.8 g(66.9%)

IR(neat) cm^{-1} : 1690(C=O), 1210(C-O)

$^1H-NMR(DMSO-d_6)$: δ 2.49(3H, s, CH_3), 6.91~7.67(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-methoxyphenoxy)benzyl alcohol(3a)의 합성—화합물(2a) 7.26 g(30 mmol)을 무수 메탄올 30 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath($0\sim 5^\circ C$) 상에서 교반하면서 $NaBH_4$ 1.14 g(30 mmol)을 서서히 가하고, 실온에서 18시간 교반한 후 8시간 환류시켜 반응을 종결하였다. 이 반응물을 냉수 30 ml에 주가하고 에테르(2×30 ml)로 추출한 다음, 수층은 다시 6N-HCl로 산성화하여 다시 에테르(2×20 ml)로 추출한 후, 에테르층을 모아 포화식염수로 세척하여 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압농축하여 황적색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 6.91 g(94.4% crude product)

IR(neat) cm^{-1} : 3400(OH), 1245(Ar-O-Ar)

$^1H-NMR(DMSO-d_6)$: δ 1.33(3H, d, $J=7.2$ Hz, $CHCH_3$), 1.99(1H, s, $CHOH$), 3.76(3H, s, $ArO-CH_3$), 4.73(1H, q, $J=6.4$ Hz, $CHCH_3$), 6.83~7.36(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-ethoxyphenoxy)benzyl alcohol(3b)의 합성—화합물(2b) 1.54 g(6.0 mmol)을 무수 메탄올 10 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath($0\sim 5^\circ C$)

상에서 교반하면서 NaBH_4 0.227 g(6.0 mmol)을 가하여 실온에서 1시간 교반한 후 **3a**의 제조과정과 같이 행하여 황적색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 1.38 g(89%)

IR(neat) cm^{-1} : 3480(OH), 1210(C-O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.39(3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.43(3H, d, $J=7.2$ Hz, CHCH_3), 1.96(1H, s, CHOH), 4.00(2H, q, $J=7.2$ Hz, CH_2CH_3), 4.81(1H, q, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 6.73~7.35(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-methylphenoxy)benzyl alcohol(3c)

의 합성-화합물(**2c**) 1.58 g(7.0 mmol)을 무수 메탄올 10 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath(0~5°C) 상에서 교반하면서 NaNH_4 0.26 g(7.0 mmol)을 서서히 가하여 실온에서 1시간 교반한 후 **3a**의 제조과정과 같이 행하여 황적색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 1.4 g(88.9% crude product)

IR(neat) cm^{-1} : 3420(OH), 1240(Ar-O-Ar)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.30(3H, d, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 1.98(1H, s, CHOH), 2.29(3H, s, ArCH_3), 4.70(1H, q, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 6.74~7.38(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-fluorophenoxy)benzyl alcohol(3d)

의 합성-화합물(**2d**) 5.13 g(22 mmol)을 무수 메탄올 30 ml에 용해시킨 후 ice-acetone bath(0~5°C) 상에서 교반하면서 NaBH_4 0.83 g(22 mmol)을 서서히 가하여 실온에서 1시간 교반한 후 **3a**의 제조과정과 같이 행하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 3.26 g(63%)

IR(neat) cm^{-1} : 3380(OH), 1210(C-O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.45(3H, d, $J=6.0$ Hz, CHCH_3), 1.94(1H, s, CHOH), 4.83(1H, q, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 6.75~7.51(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-methoxyphenoxy)benzyl bromide(4a)의 합성-화합물(**3a**) 0.48 g(2 mmol)을 무수 CCl_4 (molecular sieve 처리) 5 ml에 가하고 ice-acetone bath 상에서 교반하여 냉각시킨 후, PBr_3 0.59(2.2 mmol)을 서서히 적하하고 실온에서 12시간 교반하였다. 반응물을 냉수 10 ml에 추가하고 CCl_4 층을 분리하고 수층은 다시 CCl_4 (2×10 ml)를 가해 추출하여 얻은 CCl_4 층을 모두 합쳐 이를 증류수로 세척한 다음 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압농축하여 황적색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.61 g(97.4% crude product)

IR(neat) cm^{-1} : 1235(Ar-O-Ar), 540(CH-Br)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.94(3H, d, $J=7.2$ Hz, CHCH_3), 3.76(3H, s, ArOCH_3), 5.44(1H, q, $J=7.2$ Hz, CHCH_3), 6.86~7.34(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-ethoxyphenoxy)benzyl bromide(4b)

의 합성-화합물(**3b**) 2.0 g(7.75 mmol)을 무수 CCl_4 5 ml에 가하고 ice-acetone bath 상에서 교반하면서 PBr_3 2.16 g(8 mmol)을 가한 후 **4a**의 제조과정과 같이 행하여 황색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.18 g(87.9%)

IR(neat) cm^{-1} : 1200(C-O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.39(3H, t, $J=7.2$ Hz, CH_2CH_3), 1.97(3H, d, $J=7.2$ Hz, CHCH_3), 4.00(2H, q, 7.2 Hz, CH_2CH_3), 5.10(1H, q, $J=7.2$ Hz, CHCH_3), 6.73~7.34(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-methylphenoxy)benzyl bromide(4c)

의 합성-화합물(**3c**) 1.14 g(5 mmol)을 무수 CCl_4 5 ml에 가하고 ice-acetone bath 상에서 교반하면서 PBr_3 1.49 g(5.5 mmol)을 가한 후 **4a**의 제정과정과 같이 행하여 황적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 1.38 g(95.2% crude product)

IR(neat) cm^{-1} : 1235(Ar-O-Ar), 540(-CH-Br)

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 1.93(3H, d, $J=7.2$ Hz, CHCH_3), 2.28(3H, s, ArCH_3), 5.40(1H, q, $J=7.2$ Hz, CHCH_3), 6.81~7.44(8H, m, arom.)

α -Methyl-3-(4-fluorophenoxy)benzyl bromide(4d)

의 합성-화합물(**3d**) 3.26 g(14 mmol)을 무수 CCl_4 5 ml에 가하고 ice-acetone bath 상에서 교반하면서 PBr_3 4.0 g(14 mmol)을 가한 후 **4a**의 제조과정과 같이 행하여 황색유상물질을 얻었다.

수득율 : 2.78 g(67.1% crude product)

IR(neat) cm^{-1} : 1210(C-O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.58(3H, d, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 5.12(1H, q, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 6.72~7.71(8H, m, arom.)

2-[3-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]propionitrile(5a)

의 합성-NaCN 0.34g(7.7 mmol)을 무수 dimethyl sulfoxide(DMSO)(molecular sieve 처리) 5 ml에 가하여 가온하여 녹이고 여기에 화합물(**3a**) 2.15 g(7.0 mmol)을 무수 DMSO 5 ml에 녹인 용액을 서서히 가하고 75~80°C로 6시간 교반하였다. 반응물을 냉수

10 ml에 추가하고 ethyl acetate(2×10 ml), ether(2×10 ml)로 추출하여 합친 유기용매층을 포화식염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음, 감압건조하였다. 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 황적색의 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.84 g(47.1%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2220(C≡N), 1230(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.53(3H, d, J=7.2 Hz, CHCH₃), 3.76(3H, s, ArOCH₃), 4.29(1H, q, J=7.2 Hz, CHCH₃), 6.92~7.38(8H, m, arom.)

2-[3-(4-Ethoxyphenoxy)phenyl]propionitrile(5b)의 합성—화합물(4b) 1.48 g(4.61 mmol)을 무수 DMSO 5 ml에 용해하고, 또한 NaCN 0.24 g(4.6 mmol)을 무수 DMSO 5 ml에 용해시켜 혼합한 후, 75~80°C에서 12시간 반응시켜 5a의 제조과정과 같이 행하여 황색유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.86 g(70.0%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2240(C≡N), 1200(C-O)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.40(3H, t, J=7.2 Hz, CH₂CH₃), 1.59(3H, d, J=7.2 Hz, CHCH₃), 3.82(1H, q, J=7.2 Hz, CHCH₃), 4.01(2H, q, J=7.2 Hz, CH₂CH₃), 6.79~7.28(8H, m, arom.)

2-[3-(4-Methylphenoxy)phenyl]propionitrile(5c)의 합성—화합물(4c) 1.34 g(4.6 mmol)을 5b의 제조과정과 같이 행하여 황적색 유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.62 g(57.0%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2240(C≡N), 1260(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.52(3H, d, J=7.2 Hz, CHCH₃), 2.30(3H, s, ArCH₃), 4.24(1H, q, J=7.2 Hz, CHCH₃), 6.96~7.40(8H, m, arom.)

2-[3-(4-Fluorophenoxy)phenyl]propionitrile(5d)의 합성—화합물(4d) 1.47 g(5 mmol)을 무수 DMSO 5 ml에 용해하고, 또한 NaCN 0.24 g(4.6 mmol)을 무수 DMSO 5 ml에 용해시켜 혼합한 후 75~80°C에서 6시간 반응시켜 5a의 제조와 같이 행하여 황색유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.76 g(55.7%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2240(C≡N), 1210(C-O)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.58(3H, d, J=6.4 Hz, CHCH₃), 3.85(1H, q, J=7.2 Hz, CHCH₃), 6.72~7.42(8H, m, arom.)

2-[3-(4-Methoxyphenoxy)phenyl]propionic acid(6a)의 합성—화합물(5a) 0.63 g(2.4 mmol)을 5 ml 에탄올에 용해하고 10% NaOH 용액 5 ml를 가한 후 실온에서 1시간 교반한 다음 72시간 환류하면서 반응시켰다. 이 반응물을 실온으로 냉각하고 냉수 10 ml에 추가하여 에테르 10 ml로 처리한 후, c-HCl로 산성(pH 5)으로 하여 에테르(2×10 ml)로 추출하였다. 에테르추출액을 모아 증류수(2×10 ml)로 세척한 다음 무수 Na₂SO₄로 건조하고 감압농축하여 얻은 잔류물질을 칼럼크로마토그래피(벤젠)하여 황색유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.46 g(67.4%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2830(COOH), 1235(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.32(3H, d, J=7.2 Hz, CHCH₃), 3.73(3H, s, ArOCH₃), 4.70(1H, q, J=7.2 Hz, CHCH₃), 6.85~7.35(8H, m, arom.), 10.25(1H, s, COOH)

2-[3-(4-Ethoxyphenoxy)phenyl]propionic acid(6b)의 합성—화합물(5b) 0.63 g(2.3 mmol)을 5 ml 에탄올에 용해하고 10% NaOH 용액 5 ml를 가한 후 실온에서 1시간 교반한 다음 72시간 환류하면서 반응시켰다. 이 반응물을 6a의 제조과정과 같이 행하여 황색유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.46 g(21.0%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2750(COOH), 1705(C=O), 1210(C-O)

¹H-NMR(CDCl₃) : δ 1.40(3H, t, J=7.2 Hz, CH₂CH₃), 2.56(3H, d, J=7.2 Hz, CHCH₃), 4.00(2H, q, J=7.2 Hz, CH₂CH₃), 4.02(1H, q, J=7.2 Hz, CHCH₃), 6.79~7.68(8H, m, arom.), 10.00~11.99(1H, br, COOH)

2-[3-(4-Methylphenoxy)phenyl]propionic acid(6c)의 합성—화합물(5c) 0.41 g(1.7 mmol)을 6a의 제조과정과 같이 행하여 황색유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.31 g(71.2%)

IR(neat) cm⁻¹ : 2910(COOH), 1685(C=O), 1265(Ar-O-Ar)

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 1.28(3H, d, J=7.2 Hz, CHCH₃), 2.29(3H, s, ArCH₃), 4.68(1H, q, J=7.2 Hz, CHCH₃), 6.84~7.38(8H, m, arom.), 10.30(1H, s, COOH)

2-[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]propionic acid(6d)의 합성-화합물(5d) 0.51 g(2.1 mmol)을 6b의 제조 과정과 같이 행하여 황색유상물질을 얻었다.

수득율 : 0.13 g(23.6%)

IR(neat) cm^{-1} : 2750(COOH), 1710(C=O), 1210(C-O)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ 1.58(3H, d, $J=6.4$ Hz, CHCH_3), 3.85(1H, q, $J=7.2$ Hz, CHCH_3), 6.74~7.42(8H, m, arom.), 9.80~11.20(1H, br, COOH).

실험결과 및 고찰

Aryl halide와 3'-hydroxyacetophenone을 Ullman ether 합성법에 따라 K_2CO_3 와 구리 존재하에 반응시켜 arylacetophenone류(2a, 2b, 2c 및 2d)을 얻었으며, IR 스펙트럼에서 aryl ether 형성으로 인한 C-O-C의 강한 흡수대가 1250 cm^{-1} 부근에서 나타났고, NMR 스펙트럼에서 반응물인 3'-hydroxyacetophenone에서 볼 수 있었던 9.72 ppm의 OH 피이크가 사라졌다. Arylacetophenone에 NaBH_4 를 처리하여 얻은 arylbenzyl alcohol(3a, 3b, 3c 및 3d)에서는 C=O기의 소실과 함께 OH기를 3400 cm^{-1} 부근에서 볼 수 있었고, NMR 스펙트럼의 경우 1.99 ppm 부근에서 완전한 피이크와 Ar-CH(OH)- CH_3 의 -CH-에 해당하는 피이크가 4.7~4.8 ppm 부근에서 4중선으로 나타났다. 또한 arylbenzyl alcohol에 PBr_3 를 처리하여 얻은 α -methyl arylbenzyl bromide(4a, 4b, 4c 및 4d)에서는 IR 스펙트럼의 경우 OH에 기인한 3400 cm^{-1} 피이크가 소실되었고, NMR 스펙트럼에서도 OH 피이크의 소실 및 -CH-의 피이크가 저자기장쪽으로 화학적이동을 하여 4중선을 나타남을 확인했다. α -Methyl arylbenzyl bromide를 NaCN 처리하여 합성한 arylpropionitrile(5a, 5b, 5c 및 5d)는 IR 스펙트럼에서는 2240 cm^{-1} 부근에서 $\text{C}\equiv\text{N}$ 의 피이크를 확인하였으며, NMR 스펙트럼에서는 -CH(CH_3)-CN의 -CH-가 전기음성도로 인해 고자기장인 4.2 ppm 부근으로 화학적이동이 되어 나타났다.

Aryl propionic acid(6a, 6b, 6c 및 6d)는 aryl propionitrile류를 알칼리 가수분해하여 얻었는데 IR 스

펙트럼결과 $\text{C}\equiv\text{N}$ 의 특징적인 피이크는 소실되고 1700 cm^{-1} 부근에서 C=O의 피이크를 볼 수 있었고, NMR 스펙트럼의 경우 10.3 ppm에서 COOH의 양성자 피이크를 확인할 수 있었으며 -CH(CH_3)COOH의 -CH-에 해당하는 한 개의 양성자는 4.7 ppm로 화학적이동이 되어 나타났다.

결 론

Aryl halide와 3'-hydroxyacetophenone으로부터 2-(3-phenoxyphenyl)propionic acid 유도체인 2-[3-(4-methoxyphenoxy)phenyl]propionic acid, 2-[3-(4-ethoxyphenoxy)phenyl]propionic acid, 2-[3-(4-methylphenoxy)phenyl]propionic acid 및 2-[3-(4-fluorophenoxy)phenyl]propionic acid 4종을 새로 합성하였다.

문 헌

- Scherrer, R.A. and Whitehouse, M.W.: *Antiinflammatory Agents*, Vol. 1, Academic Press, London, 1st. ed. (1974).
- Ogawa, N., Yoshida, T., Makino, E., Koshinaka, E., Kato, H. and Ito, Y.: Synthesis and antiinflammatory activity of (2-pyrimidinylamino)phenylacetic acid derivatives. *Yakugaku Zasshi*, **107**, 111 (1987).
- Lombardino, J.G.: *Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs*, John Wiley & Sons, New York, 1st. ed. (1985).
- Hino, K., Nakamura, H., Nagai, Y., Uno, H. and Nishimura, H.: Nonsteroidal antiinflammatory agents. 2. [(Heteroaryl amino)phenyl]alkanoic Acids. *J. Med. Chem.*, **26**, 226 (1983).
- Nickender, R., Marshall, W., Emmerson, J.L., Todd, G.C., McMahon, R. and Culp, H.W.: Fenoprofen in *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances*, (Goldberg, M.E. eds) American Pharmaceutical Association, p. 183 (1977).
- Marshall, W.S.: *United State Patent*, **4**, 145, 557 (1979).