

이부프로펜의 피페라진 유도체에 대한 약리활성연구

조한진·나성범·남상철·박목순·지웅길

충남대학교 약학대학

(Received March 1, 1990)

Studies of Pharmacological Activity on the Piperazine Derivatives of Ibuprofen

Han Jin Jo, Sung Bum La, Sang Cheol Nam, Mork Soon Park
and Ung Kil Jee

College of Pharmacy, Chungnam National University Taejeon, 305-764, Korea

Abstract—To enhance the activity of ibuprofen, amides of ibuprofen, 1-piperazinyl-2-(4-isobutylphenyl)propionamide(Ibu-P.A.) and 1-(4-methylpiperazinyl)-2-(4-isobutylphenyl)propionamide(Ibu-M.P.), were synthesized and the pharmaceutical properties and the pharmacological activities of the amides were studied. The lipid:water partition coefficients and pKa values were examined *in vitro*, and the antiinflammatory effect, analgesic effects, acute toxicity, and intestinal absorption were studied for the amides and compared with ibuprofen *in vivo*. The results are summarized as follows; 1) The lipid:water partition coefficients of Ibu-M.P. were higher than those of ibuprofen. 2) The calculated pKa values of ibuprofen and Ibu-M.P. were 5.49 and 8.66, respectively. 3) The antiinflammatory effects of ibuprofen, Ibu-P.A., and Ibu-M.P. were same intensity, but the duration of the effects of Ibu-P.A. and Ibu-M.P. were longer than that of ibuprofen. 4) The analgesic effect of Ibu-M.P. was more potent than those of ibuprofen and Ibu-P.A. in the acetic acid-induced writhing test. 5) The LD₅₀ was 495 mg/kg for ibuprofen, 187 mg/kg for Ibu-M.P., and over 1250 mg/kg for Ibu-P.A.. 6) The absorption rate constants(k) and half-life(t_{1/2}) were 0.74(hr⁻¹) and 0.94(hr) for ibuprofen, and 0.72 (hr⁻¹) and 0.96 (hr) respectively for Ibu-M.P..

Keywords □ Ibuprofen, piperazine anhydrous, 1-methylpiperazine, lipid: water partition coefficient, pKa value, antiinflammatory effect, analgesic effect, LD₅₀, intestinal absorption

이부프로펜, 2-(4-isobutylphenyl) propionic acid는 비스테로이드성 소염진통제로서 1960년대 초반에 개발되어 현재까지 많이 쓰이고 있는 약물이다.

한편, 약물에 피페라진 유도체를 도입한 실험으로서, Koga 등¹⁾은 3-quinolinecarboxylic acid의 7 위치에 piperazinyl moiety가 있는 화합물(예, norfloxacin)이 매우 유의한 활성을 가지고 있다고 보고했으며, Matsumoto 등²⁾은 pyrido[2, 3-d]pyrimidine-6-carboxylic acid의 2위치에 piperazinyl moiety가 있는 화합물(예, pipemidic acid)이 piropimic acid보다 *Pseudomonas*

*aeruginosa*를 포함하여 Gram-negative bacteria에 대해 *in vitro*와 *in vivo*에서 더 강력한 활성을 갖고 있는 것으로 보고하였다. Manetti 등³⁾은 이부프로펜과 피페라진의 2:1 염을 제조하여 이 염이 소염작용을 갖는다고 보고하였으며, 또한 Martin Jimenez 등⁴⁾은 ibuprofen piperazinoethyl esters를 합성하여 그 ester들이 진통작용을 갖는다고 보고하였다.

이에 저자 등은 이부프로펜에 piperazine anhydrous로, 1-piperazinyl-2-(4-isobutylphenyl)propionamide(이하 Ibu-P.A.로 약함)를, 1-methylpiperazine으로 1-(4-methylpiperazinyl)-2-

(4-isobutylphenyl) propionamide (이하 Ibu-M. P.로 약함)를 합성하고, 이를 확인한 다음, 유수분배계수 및 pK_a 를 측정하고, 또한 소염작용·진통작용·급성독성실험 및 *in situ* 환류장관 흡수실험을 하여 이부프로펜과 비교한 결과를 보고하는 바이다.

실험방법

1. 시약 및 기기

본 실험에서 이부프로펜은 대한약전품을 사용하였고, Piperazine anhydrous(Sigma Chemical Co., U. S. A.), 1-Methylpiperazine(Aldrich Chemical Co., Inc., U. S. A.) 외의 기타 시약들은 특급 또는 1급을 사용하였다. 기기로는 Infrared spectrophotometer(Model 783; Perkin-Elmer Ltd., England), FT-NMR(AC 80; Bruker, Germany), UV/Visible spectrophotometer(PU 8800; Pye Unicam Ltd., England), HPLC(Waters Associates, U. S. A.) 및 Digital grating spectrophotometer(CE 393; Cecil Instruments Ltd., England)를 사용하였다.

2. 2-(4-Isobutylphenyl) propionyl chloride의 합성

이부프로펜 8, 2508g(0.04 mole)을 무수 벤젠 80 ml에 용해하고, 여기에 SOCl_2 20.00 ml(0.2752 mole)를 가해, 5시간 환류했다. 반응 후, 벤젠 및 과잉의 SOCl_2 를 감압증류하여 제거시켜, 이부프로펜의 acid chloride를 얻었다.

3. 1-Piperazinyl-2-(4-isobutylphenyl) propionamide의 합성⁸⁾

위에서 얻은 acid chloride를 무수 tetrahydrofuran 80 ml에 혼화하고, 이를 piperazine anhydrous 17.2280g(0.20 mole), triethylamine 12.00 ml(0.0864 mole) 및 무수 tetrahydrofuran 280 ml의 혼액 중에 조금씩 적하한 다음, 실온에서 10시간 교반했다. 반응 후, 반응혼합물을 감압증류하고, 잔사를 chloroform에 전용 후, 여과했다. 여액을 물, 10%-염산 및 물로 차례로 씻고 무수황산나트륨으로 탈수했다. 그 다음에 chloroform을 증류하고 잔사를 petroleum-ether로 수회 세척하

여 백색분말의 화합물 6.60g(수율 60.1%)을 얻었다.

4. 1-(4-Methylpiperazinyl)-2-(4-isobutylphenyl) propionamide의 합성⁸⁾

위에서 얻은 acid chloride를 무수 tetrahydrofuran 80 ml에 혼화하고, 이를 1-methylpiperazine 4.0068g(0.04 mole), triethylamine 12.00 ml(0.0864 mole) 및 무수 tetrahydrofuran 280 ml의 혼액 중에 조금씩 적하한 다음 실온에서 10시간 교반했다. 반응 후 반응혼액을 감압증류하고 잔사를 chloroform에 전용 후 수세하고 무수황산나트륨으로 탈수했다. 그 다음에 chloroform을 증류하여 담황색 점조성 액체의 화합물 10.73g(수율 93.0%)을 얻었다.

5. 합성물의 확인

TLC, IR 및 NMR을 써서 확인하였는데 TLC의 경우, 전개용매는 ethyl acetate 및 ethyl acetate:methanol:strong ammonia water(85:10:5)를 사용하였고, 확인은 자외선조사 후 iodine으로 하였으며, IR의 경우 검체는 이부프로펜과 Ibu-P. A.의 경우 브롬화칼륨 정제법을 써서 조제하고, Ibu-M. P.의 경우 액막법으로 하였다. 그리고 NMR의 경우 검체는 CDCl_3 에 용해하여 조제하였다.

6. 유수분배계수의 측정

이부프로펜 5 mg 과 이에 대응량인 Ibu-M. P. 6.99 mg을 유상으로 포화시킨 pH 6.8 및 pH 8.0 인산염 완충액(USP XXI)에 용해시켜 이부프로펜으로서의 농도가 $50 \mu\text{g/ml}$ 가 되게 하였다.

이를 마개 달린 시험관에 10 ml씩 넣고 수상으로 포화시킨 n-hexane, carbon tetrachloride 및 chloroform을 각각 10 ml씩 가한 다음 30°C에서 1시간 진탕시키고, 12시간 방치하여 수상을 취한 것을 261.5 nm에서 이부프로펜의 흡광도를 측정하였다.⁹⁾

유수분배계수($K_{o/w}$)는 다음 식에 따라 계산하였다:

$$K_{o/w} = \frac{\text{수층의 초농도} - \text{수층의 평형농도}}{\text{수층의 평형농도}}$$

$$= \frac{\text{수층의 초흡광도} - \text{수층의 평형흡광도}}{\text{수층의 평형흡광도}}$$

(1)

7. pK_a 측정

Hasegawa 등¹³⁾의 liquid-liquid partition 방법에 따라 실험하였다. 즉 이부프로펜 5×10^{-4} M 농도로 용해시킨 유기용매(*n*-heptane) 용액 5 ml 씩을 마개달린 시험관에 넣고, 여기에 수상으로 한쪽은 pH 6.0 인산염 완충액을, 다른 한쪽은 0.1 N-HCl 용액을 5 ml 씩 각각 넣은 다음 $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 의 온도에서 2시간 동안 강하게 진탕시켰다. 시험관을 3000 rpm 으로 5분 동안 원심분리시킨 다음 다시 $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ 의 온도에서 30분간 정치시켰다. 수상의 pH 를 즉시 측정하고 유기용매층의 부분포분을 회수하여 40°C 에서 질소를 통하면서 건조될 때까지 증발시키고 잔사를 이동상에 용해하여 HPLC 로 정량하였다.

Ibu-M. P. 는 5×10^{-4} M 농도로 용해시킨 *n*-heptane 용액 5 ml 씩에 한쪽은 pH 8.0 인산염 완충액을, 다른 한쪽은 0.1 N-NaOH 용액을 5 ml 씩 각각 넣고 위와 같은 방법으로 처리하여 정량하였다. HPLC 의 조건은 다음과 같았다.^{12,13)}

검출기 : UV detector (Model 441; Waters Associates, U.S.A.)

Column : Radial-PAK C_{18} column (Waters Associates, U.S.A.)

이동상 : dibasic potassium phosphate 3.3g, monobasic potassium phosphate 4.2g, methanol 2.8l, water 1.2l

Flow rate : 2.0 ml/min

Column 온도 : 실온

Sample injection volume : 25 μ l

여기에서 Hasegawa 등의 방법을 인용하면 이부프로펜은 약산성이므로 (2)식을 인용하고

$$pK_a = pH + \log \frac{P_{app}}{P_m - P_{app}} \quad (2)$$

여기에서 P_{app} 및 P_m 은 각각 apparent partition coefficient (P_{app}) 와 true partition coefficient (P_m) 을 나타낸다. 또한, Ibu-M. P. 는 약염기성 약물이므로 똑같은 전개과정으로부터 다음 식들을 얻을 수 있다.

$$pK_a = pH + \log \frac{[BH^+]_w}{[B]_w} \\ = pH + \log \frac{P_m - P_{app}}{P_{app}} \quad (3)$$

따라서 이부프로펜은 인산염 완충액 (pH 6.0) 을 수상으로 사용한 것으로부터 P_{app} 값을 얻고 0.1 N-HCl 용액을 수상으로 사용한 것으로부터 P_m 값을 얻은 다음 식 (2) 에 적용시켜 pK_a 치를 산출하였으며, Ibu-M. P. 는 인산염 완충액 (pH 8.0) 과 0.1 N-NaOH 용액을 수상으로 사용한 것으로부터 각각 P_{app} 및 P_m 값을 얻은 다음 식 (3) 에 적용시켜 pK_a 치를 산출하였다.

8. 소염 및 진통작용의 실험

실험동물—소염작용 실험에는 웅성 Sprague-Dawley rat (체중 200g 내외) 를 사용하였고, 진통작용 실험에는 웅성 ICR 마우스 (체중 20~25g) 를 사용하였으며, 실험전 24시간 동안 물만 자유로 먹게 하고 절식시킨 후 실험에 사용하였다.

부종억제작용실험^{14,15)}—Rat 5마리씩을 1군으로 하여 0.1%-C. M. C. 용액에 현탁시킨 이부프로펜 50 mg/kg 과 Ibu-P. A. 66.5 mg/kg (이부프로펜 50 mg 과 대응량), Ibu-M. P. 69.9 mg/kg (이부프로펜 50 mg 과 대응량) 을 각각 경구투여하고 30분 후에 1%-carrageenin 용액 0.1 ml 씩을 오른쪽 뒷발 피하에 주사한 후 오른쪽 뒷발바닥의 용적을 측정하고 6시간 동안 매시간마다 발의 용적을 측정하여 부종의 증가율을 계산하였다.

부종증가율은 다음 식에 따라 계산하였다.

$$\text{부종증가율 (\%)} = \frac{V_t - V_n}{V_n} \times 100 \quad (4)$$

V_t : 주입 후 일정시간 후의 용적

V_n : 주입 직후의 용적

진통작용실험—Acetic acid-Induced Writhing^{14,15)}은 마우스 5~10마리씩을 1군으로 하여 이부프로펜 30 mg, 50 mg, Ibu-P. A. 39.9 mg (이부프로펜 30 mg 과 대응량) · 66.5 mg (이부프로펜 50 mg 과 대응량), Ibu-M. P. 41.9 mg (이부프로펜 30 mg 과 대응량) · 69.9 mg (이부프로펜 50 mg 과 대응량) 을 0.1%-C. M. C. 용액 10 ml 에 현탁시킨 다음 체중 kg 당 30, 50 mg 단위 (0.1 ml/10g) 로 각각 경구투여하였다. 30분 후에 0.7%-acetic acid 를 0.1 ml/10g 단위로 복강내에 주사한 다음 5분 후부터 20분까지 마우스의 writhing 수를 측정하여 그 억제작용을 산출하였다.

9. 급성 독성실험

실험은 음성 ICR 마우스(체중 20~25g 범위)를 사용하였다. 7군 각군을 7마리씩으로 하고 Ibu-P. A., 375, 500, 625, 750, 875, 1000, 1250 mg/kg, Ibu-M. P., 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250 mg/kg 을 복강내에 주사하였다.

화합물을 투여한 후 72시간 동안에 죽은 동물수를 가지고 그 LD₅₀치를 산출하였다.

10. *In situ* 에 의한 환류장관흡수실험

음성 Sprague-Dawley rat(체중 200g 내외)에 12%-urethane 으로 10 mg/kg 단위로 복강내 주사하여 마취시키고 고정대에 배위 고정된 다음 복부의 중양선을 개복하여 십이지장 상부에 silicon tube 를 꽂고 묶었다. 소장하부를 절개하여 37°C의 생리 식염수로 20분 동안 5 ml/min의 속도로 환류시켜 소장의 내용물을 세척한 다음 다시 Schanker 등¹⁷⁾의 완충액(pH 7.2)으로 30분 동안 환류시키고, 15 µg/ml phenol red 40 ml를 5 ml/min의 속도로 환류시키면서 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60분마다 환류액 1 ml씩을 취하고, Schanker 등의 완충액 1 ml씩을 추가하여 용적을 동일하게 하였다. 취한 환류액 1 ml를 0.45 µm millipore filter로 여과한 다음 여액 0.5 ml에 1N-NaOH 용액 1.5 ml씩을 가하여 알카리성으로 한 것을 550 nm에서 흡광도를 측정하였다.

다음 Schanker 등의 완충액으로 30분간 환류시켜 Phenol red를 씻어낸 다음 Schanker 등의 완충액에 이부프로펜 100 µg/ml, Ibu-M. P. 139.8 µg/ml(이부프로펜 100 µg/ml와 대응량)가 함유되도록 한 용액 40 ml씩을 37°C에서 5 ml/min의 속도로 환류시키면서 0, 5, 10, 15, 20, 30, 60, 90분마다 환류액 1 ml씩을 취하고 Schanker 등의 완충액 1 ml씩을 추가하여 용적을 동일하게 한 다음 환류액 1 ml를 0.45 µm millipore filter로 여과하고 여액 0.5 ml에 Schanker 등의 완충액으로 4배 희석하여 261.5 nm에서 흡광도를 측정하여 다음 식으로 잔존률을 계산하여 약물의 흡수율을 산정하였다.

$$\begin{aligned} \text{잔존율}(\%) &= 100 \times \frac{C_{Dt}}{C_{Do}} \times \frac{C_{Io}}{C_{It}} \\ &= 100 \times \frac{A_{Dt}}{A_{Do}} \times \frac{A_{Io}}{A_{It}} \end{aligned} \quad (5)$$

C_{Do}, C_{Dt}: 측정시간 0 과 t에서의 약물농도

C_{Io}, C_{It}: 측정시간 0 과 t에서의 phenol red 농도

A_{Do}, A_{Dt}: 측정시간 0 과 t에서의 약물 흡광도

A_{Io}, A_{It}: 측정시간 0 과 t에서의 phenol red 흡광도

$$\text{흡수율}(\%) = 100 - \text{잔존률} \quad (6)$$

실험결과 및 고찰

이부프로펜 아마이드의 확인—전개용매 ethyl acetate : methanol : strong ammonia(85 : 10 : 5)에서 TLC를 한 결과 이부프로펜의 R_f치는 0.12인데 반해 합성물질인 Ibu-P. A.는 0.85, Ibu-M. P.는 0.59로서 원료와 다르며 amide 간에도 서로 다른 위치에 전개되었다. IR 측정시 이부프로펜은 1724 cm⁻¹에 acid의 C=O band, 1505 cm⁻¹에 aromatic ring의 C=C band가 있고, 1421 cm⁻¹에 CH₃(assymetrical)의 C-H deformation이, 1231 cm⁻¹에 CH₃(symetrical) C-H deformation이 나타났으나 Ibu-P. A.는 C=O band가 1630 cm⁻¹으로 이동했다. 또 Ibu-M. P.는 C=O band의 1630 cm⁻¹로 이동과 더불어 amine에 인접한 CH₃기의 흡수대가 2780 cm⁻¹에 나타났다. 한편 NMR 측정결과 Ibu-P. A.는 피페라진의 methylene 기의 chemical shift가 3.22 ppm에 나타나 있고 11.31 ppm에서 carboxylic acid의 OH proton이 나타나 있었다. 또 Ibu-M. P.는 Ibu-P. A.와 같은 pattern이지만, 더불어 amine에 인접한 methyl 중의 proton이 2.2 ppm 부근에서 나타났다.

유수분배계수 및 pK_a—Table I에서와 같이 Ibu-M. P.의 유수분배계수가 이부프로펜보다 n-hexane을 유기용매로 했을 때 약 10배가 증가되었고, carbon tetrachloride의 경우에는 pH 6.8에서 약 2배, pH 8.0에서 약 76배가 각각 증가되었다. chloroform의 경우에는 pH 8.0에서 약 4배가 증가되었으나 pH 6.8에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(p < 0.2222). pK_a는 이부프로펜이 5.49, Ibu-M. P.가 8.66이었다. 이 값을 이용하여 인공장액인 pH 6.8에서 각 약물의 해리형과 비해리형의

Table I—Apparent Partition Coefficients (Papp) of Ibuprofen and Ibu-M.P.

	pH 6.8 phosphate buffer		pH 8.0 phosphate buffer	
	ibuprofen	Ibu-M.P.	ibuprofen	Ibu-M.P.
n-hexane	0.28±0.02	2.83*±1.19	0.27±0.12	2.14*±0.48
carbon tetrachloride	1.59±0.45	3.62*±0.79	0.13±0.00	9.85*±9.21
chloroform	7.61±3.73	5.03±1.42	1.44±0.18	5.27*±2.76

Ibu-M.P.: 1-(4-methylpiperazinyl)-2-(4-isobutylphenyl) propionamide.

Mean±S.D. of five experiments. *:P<0.01.

Table II—Antiinflammatory Effect of Ibuprofen, Ibu-P.A., and Ibu-M.P. on the Carrageenin-induced Articular Edema of the Rats

Compound	Vol. ±S.E. increase in mm ³ after hours					
	1	2	3	4	5	6
control	520±80.0	560±51.0	700±70.0	700±83.7	780±80.0	860±81.2
ibuprofen	40±67.8**	100±31.6**	320±128.1	340±60.0**	460±60.0*	840±107.7
Ibu-P.A.	0±31.6**	220±97.0*	360±24.5**	480±66.3	260±67.8**	240±51.0**
Ibu-M.P.	60±24.5**	220±66.3**	260±24.5**	400±31.6**	360±40.0**	280±58.3**

Ibu-P.A.: 1-piperazinyl-2-(4-isobutylphenyl) propionamide.

Ibu-M.P.: 1-(4-methylpiperazinyl)-2-(4-isobutyl) propionamide.

Values of five experiments. *: P<0.05, **: P<0.01.

비를 구해보면 이부프로펜이 1:0.05, Ibu-M.P.가 1:0.01이었다. 그러므로 이부프로펜 및 Ibu-M.P.의 비해리형끼리의 비는 약 5:1이다. 여기서 유수분배계수는 Ibu-M.P.가 이부프로펜보다 대체적으로 높았으나, 비해리형의 분율은 낮음을 알 수 있다.

소염 및 진통작용—부종억제작용은 Table II의 수치를 식 (4)에 의하여 부종증가율을 계산한 것을 Fig. 1에 나타낸 바 control과 비교하여 6시간대의 이부프로펜(P=0.8413)을 제외하고는 세 화합물 모두 유의성 있는 억제효과를 나타내었다. 화합물간의 뚜렷한 차이는 보이고 있지 않으나 6시간대에는 Ibu-P.A와 Ibu-M.P.가 이부프로펜보다 유의한(p<0.01) 지속적인 억제효과를 나타내었다. 진통작용은 Table III에서와 같이 투여용량이 30 mg/kg에서 이부프로펜과 Ibu-M.P.의 진통효과는 control과 비교할 때 유의성 있게 나타났으나, Ibu-P.A.는 진통효과가 보이지 않았다.

50 mg/kg을 투여한 경우에도 이부프로펜과 Ibu-M.P.는 유의성 있는 진통효과를 나타냈으나, Ibu-P.A.는 유의성 있게 나타나지 않았다(P=0.1655). 그러므로 이 실험 결과 진통효과는 이부프로

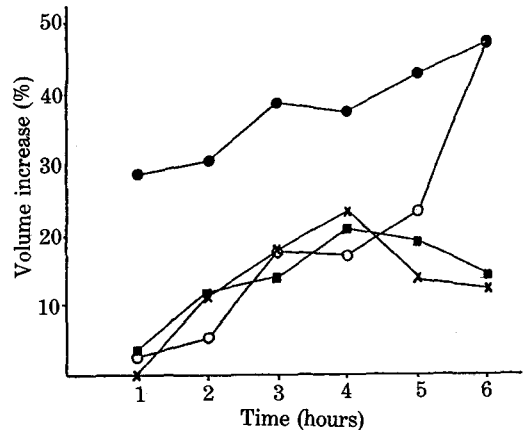


Fig. 1—Antiinflammatory effect of ibuprofen, Ibu-P.A. and Ibu-M.P. on the carrageenin-induced articular edema of the rats.

● Control ○ Ibuprofen × Ibu-P.A.: 1-Piperazinyl-2-(4-isobutylphenyl) propionamide.

■ Ibu-M.P.: 1-(4-Methylpiperazinyl)-2-(4-isobutylphenyl) propionamide.

펜에 비하여 piperazine anhydrous(Ibu-P.A.)를 도입함으로써는 감소하였고, 1-methylpiperazine(Ibu-M.P.)을 도입함으로써 유의성있게(P=0.0079) 증가함을 알 수 있었다.

Table III—Analgesic Effect of Ibuprofen, Ibu-P.A. and Ibu-M.P. on the Acetic Acid-induced Pain Writhing Test in the Mice.

Compound	Dose (mg/kg) ^a	No. of writhings ± S.E. (N Label)
control	-	45.2 ± 4.61(10)
ibuprofen	30	25.8 ± 3.01 (5)*
Ibu-P.A.	30	46.6 ± 8.69 (5)
Ibu-M.P.	30	13.3 ± 3.53(10)**
ibuprofen	50	10.2 ± 2.01 (5)**
Ibu-P.A.	50	34.9 ± 4.83(10)
Ibu-M.P.	50	0.0 ± 0.00 (5)**

^a Amount as ibuprofen. *: P < 0.05, **: P < 0.001.

Ibu-P.A.: 1-Piperazinyl-2-(4-isobutylphenyl) propionamide.

Ibu-M.P.: 1-(4-Methylpiperazinyl)-2-(4-isobutylphenyl) propionamide.

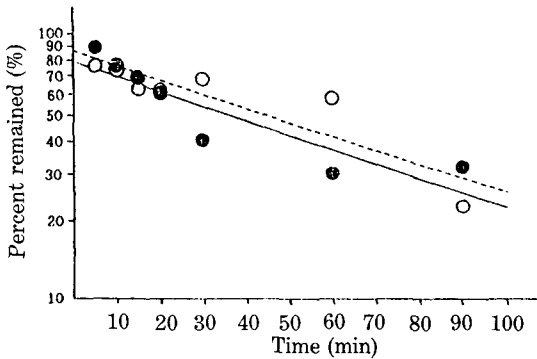


Fig. 2—The log plots of percent remained against time in the rat small intestine.

●—Ibuprofen.
○—Ibu-M.P.: 1-(4-Methylpiperazinyl)-2-(4-isobutylphenyl) propionamide.

급성독성실험—이부프로펜의 LD₅₀치는 Orzalesi 등¹⁵⁾에서 인용한 것으로 이부프로펜의 LD₅₀이 495 mg/kg 인데 비하여 Ibu-P.A.는 1250 mg/kg 을 초과함으로써 LD₅₀치가 높았으나 Ibu-M.P.는 187 mg/kg 으로서 LD₅₀치가 ibuprofen 보다 낮았다.

또한 acetic acid-induced writhing의 실험치에서 이부프로펜과 Ibu-M.P.의 ED₅₀치와 LD₅₀치를 이용하여 therapeutic index(TI)를 구하였는데, 그 결과는 이부프로펜의 ED₅₀치와 TI가 각각 33 mg/kg 과 15이었고, Ibu-M.P.의 경우는 21 mg/kg 과 8.9이었다.

In situ에 의한 환류장관흡수실험—식 (5)로부

터 계산한 잔존률의 대수를 시간에 대하여 plot 한 것이 Fig. 2로서, 이 직선으로부터 구한 소실속도정수 및 반감기는 이부프로펜이 0.741 hr⁻¹와 0.935 hr, Ibu-M.P.는 0.704 hr⁻¹와 0.957 hr로서 두 물질은 흡수에 차이가 없음을 알 수 있었다.

이것은 Ibu-M.P.의 유수분배계수 실험치가 이부프로펜보다 대체적으로 높은 수치를 나타내었으나, 소장액 (pH=6.8) 중에서의 비헤리형의 분율은 이부프로펜이 Ibu-M.P.보다 높은 것에 원인이 있을 것으로 추정된다.

결 론

1-piperazinyl-2-(4-isobutylphenyl) propionamide(이하 Ibu-P.A.로 약함) 및 1-(4-methylpiperazinyl)-2-(4-isobutylphenyl) propionamide(이하 Ibu-M.P.로 약함)를 합성, 확인한 후 *in situ* 흡수, 약효(진통, 소염작용) 및 급성독성을 본 결과는 다음과 같다.

1. 겉보기 유수분배계수는 Ibu-M.P.가 이부프로펜보다 컸다.
2. pK_a치는 이부프로펜이 5.49, Ibu-M.P.가 8.66이었다.
3. 부중억제작용은 Ibu-P.A.와 Ibu-M.P.가 이부프로펜과 비슷했으나, Ibu-P.A.와 Ibu-M.P.가 이부프로펜보다 지속성을 알 수 있었다.
4. 진통작용은 Ibu-M.P.이 이부프로펜보다 강한 작용을 나타냈으나, Ibu-P.A.는 오히려 이부프로펜보다 낮은 진통작용을 나타내었다.
5. 급성독성은 이부프로펜의 LD₅₀치가 495 mg/kg, Ibu-P.A.가 >1250 mg/kg, Ibu-M.P.가 187 mg/kg 이었다.
6. *In situ*에 의한 환류장관흡수실험 결과 Ibu-M.P.와 이부프로펜의 흡수속도는 비슷한 수치를 나타내었다.

결론적으로 이부프로펜에 piperazine, methylpiperazine의 유도체를 만듦으로서 부중억제작용에서는 지속성을 나타냈으나, 진통작용 및 급성독성은 Ibu-M.P.는 증가되고 Ibu-P.A.는 감소된 것으로 피파라진은 약리활성이 감소되나 methylpiperazine은 증가시키는 것으로 나타났다.

문헌

- 1) Koga, H., Itoh, A., Murayama, S., Suzue, S. and Irikura, T.: Structure-activity Relationships of Antibacterial 6,7- and 7,8-Disubstituted 1-Alkyl-1,4-dihydro-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids. *J. Med. Chem.*, **23**, 1358 (1980).
- 2) Krishnan, R. and Lang, S.A., Jr.: Synthesis and Antibacterial Activity of 6-Difluoromethoxy-7-piperazinyl-3-quinolinecarboxylic Acid Derivatives. *J. Pharm. Sci.*, **77**(5), 458 (1988).
- 3) Matsumoto, J. and Minami, S.: Pyrido[2,3-*d*]pyrimidine Antibacterial Agents. 3. 8-Alkyl- and 8-Vinyl-5,8-dihydro-5-oxo-2-(1-piperazinyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylic Acids and Their Derivatives. *J. Med. Chem.*, **18**(1), 74 (1975).
- 4) Manetti, L. and Roberts, H.E.C.: Piperazine di-*p*-Isobutyl- α -methylbenzene Acetate. *Belg.*, **825**, 185 (1975).
- 5) Sommers, A.H., Michaels, R.J. and Weston, A.W.: Homopiperazines Related to Chlorocyclizine. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5805 (1954).
- 6) Biere, H., Rufer, C. and Boettcher, I.: Diphosphonic Acid Derivatives and Pharmaceutical Preparations Containing Them. *Ger. Offen. DE 3,203,309* (1983).
- 7) Martin Jimenez, J.L. and Boya Amenos, M.T.: Ibuprofen Piperazinoethyl Esters with Analgesic Activity. *Span. ES 517,286* (1983).
- 8) Komoto, T., Sato, S., Koda, T., Isomae, K. and Katori, T.: Ester Derivatives. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 61 60, 649* (1986).
- 9) Hogben, C.A.M., Tocco, D.J., Brodie, B.B. and Schanker, L.S.: On the mechanism of Intestinal Absorption of Drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **125**, 275 (1959).
- 10) Ezumi, K. and Kubota, T.: Simultaneous Determination of Acid Dissociation Constants and True Partition Coefficients by Analysis of the Apparent Partition Coefficients. I. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**(1), 85 (1980).
- 11) Hasegawa, J., Fujita, Hayashi, Y. Iwamoto, K. and Watanabe, J.: pKa Determination of Verapamil by Liquid-liquid Partition. *J. Pharm. Sci.*, **73**, 442 (1984).
- 12) Lockwood, G.F. and Wagner, J.G.: High-performance Liquid Chromatographic Determination of Ibuprofen and Its Major Metabolites in Biological Fluids. *J. Chromatogr.*, **232**, 335 (1982).
- 13) Tsao, J.C. and Savage, T.S.: High-performance Liquid Chromatographic Determination of Ibuprofen in Bulk Drug and Tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **11**(5), 1123 (1985).
- 14) Kameyama, T., Amanuma, F., Okuyama, S., Higuruchi, S. and Aihara, H.: Pharmacological Studies of Furo[3,2-*b*]Indole Derivatives. I. Analgesic, Anti-pyretic and Antiinflammatory Effects of FI-302, N-(3-Piperidinopropyl)-4-methyl-6-trifluoromethylfuro[3,2-*b*] indole-2-carboxamide, in Experimental Animals. *J. Pharmacobio-Dyn.*, **8**, 477 (1985).
- 15) Orzalesi, G., Selleri, R., Caldini, O., Volpato, I., Innocenti, F., Colome, J. Sacristan, A. and Varez, G.: Ibuproxam and Ibuprofen. *Arzneim. Forsch./Drug Res.*, **27**, 1006 (1977).
- 16) Schanker, L.S., Tocco, D.J., Brodie, B.B. and Hogben, C.A.M.: Absorption of Drugs from the Rat Small Intestine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **123**, 81 (1958).
- 17) Schanker, L.S.: Absorption of Drugs from the Rat Colon. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **126**, 283 (1959).