

ヒドロキシ-, およびアミノ-安息香酸類のベンズヒドリル誘導体の  
合成と抗菌, 鎮痛活性についてSynthesis, Antibacterial and Analgesic Activities of Benzhydryl  
Derivatives of Hydroxy- and Amino-benzoic Acids

Benzhydryl derivatives of hydroxy- and amino-benzoic acids were synthesized and their biological activities were examined.

Among them, 4-chloro-(2), 4-methyl-(4), and 4-methoxy-(5) benzhydrylsalicylic acids and 4-chloro-(7), and 4-methoxy-(10) benzhydryl anthranilic acids showed strong growth-inhibitory effects against Gram-positive bacteria. 4-(4-Methylbenzhydryl)-anthranilic acid (23) also inhibited the growth of *Bacillus subtilis*. Some of the salicylic and anthranilic acid derivatives were shown to be potent analgesics by the acetic acid-stretching method.

**Keywords**—benzhydryl derivatives; hydroxybenzoic acids; aminobenzoic acids; antibacterial activity; analgesic activity

サリチル酸の水酸基, およびアントラニル酸のアミノ基にベンズヒドリル基を置換した化合物群を合成し, その抗菌作用ならびに鎮痛活性を検討したところ, これらの中に著明な活性を有するものを見出した. そこでさらに置換ベンズヒドリルオキシ-およびベンズヒドリルアミノ安息香酸誘導体の異性体をも合成し活性を検討したので報告する.

医薬品中にはベンズヒドリル基を有する化合物が高頻度で出現している.<sup>1,2)</sup>

そこでサリチル酸, およびアントラニル酸に無置換あるいは置換ベンズヒドリル基を導入して得られる化合物群の活性を検討した. 各種反応条件を検討した結果, ベンズヒドリルクロリドあるいはそのベンゼン環に置換基をもつクロリドをサリチル酸またはアントラニル酸に希酢酸中で反応させることにより目的の化合物を得ることができた. これらの構造はいずれも元素分析値, 赤外線スペクトル, および核磁気共鳴スペクトルにより決定した.

ベンズヒドリル基上の置換基の選択は Topliss の指針<sup>3)</sup> にしたがって, 一方のベンゼン環にそれぞれ 4-クロル, 3,4-ジクロル, 4-メチル, 4-メトキシ基を有する化合物群, および無置換の化合物を合成した.

これらの抗菌試験を行ったところ, いずれもグラム陽性菌にかなりの抗菌活性を示したが, グラム陰性菌には効力は認められなかった. すなわち, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* に対し, 最小発育阻止濃度は 500  $\mu\text{g}$  以上を示した (Table I).

とくにサリチル酸誘導体中では 4(4- $\text{CH}_3$ ), 5(4- $\text{OCH}_3$ ), 2(4- $\text{Cl}$ ), またアントラニル酸誘導体中, 10(4- $\text{OCH}_3$ ), および 7(4- $\text{Cl}$ ) は 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下の濃度でグラム陽性菌の発育を阻止している. 置換基の変化による活性の変動の傾向から, 置換基のパラメータ依存性<sup>3)</sup> は  $-\sigma$ ,  $\pi-2\sigma$ ,  $\pi-3\sigma$  のいずれかでであろうと推定される.

以上の結果から, これらの被検化合物に加え, さらに安息香酸の 4-および 3-位にベンズヒドリルオキシ, あるいはベンズヒドリルアミノ基を有する化合物群をも合成し, 抗菌性を検討したところ, かなりの抗菌性を認め, 中でも化合物 23 が 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で *Bacillus subtilis* に発育阻止を示したことはパラアミノ安息香酸が発育促進因子であることと考えると興味深い.

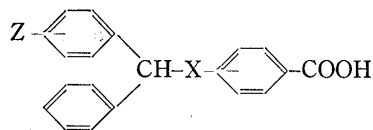
さらにベンズヒドリルサリチル酸およびアントラニル酸誘導体の一部は鎮痛性のスクリーニングを acetic acid-stretching 法で実施した (Table II).

1) M. Negwer, "Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms," Akademie-Verlag, Berlin, 1971.

2) A.F. Harms, W. Hespe, W. Th. Nauta, R. Rekker, H. Timmerman, J. de Vries, "Drug Design," Vol. VI, E.J. Ariens, Ed., Academic Press, New York, San Francisco, London, 1975, p. 2.

3) J.G. Topliss, *J. Med. Chem.*, **15**, 1006 (1972); *idem, ibid.*, **20**, 463 (1977).

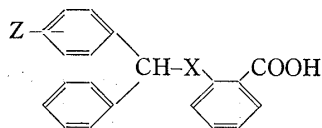
TABLE I. Antibacterial Activity of Benzhydryloxy- and Benzhydrylamino-Benzoic Acids



| Compd. | Position of X | X    | Z                     | Melting point (C°) | Antibacterial activity (μg/ml) <sup>a)</sup> |                               |                                    |
|--------|---------------|------|-----------------------|--------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
|        |               |      |                       |                    | <i>Bacillus subtilis</i> PCI-219             | <i>Sarcina lutea</i> PCI-1001 | <i>Staphylococcus aureus</i> 209-P |
| 1      | 2-            | -O-  | -H                    | 187                | 20                                           | 20                            | 20                                 |
| 2      | 2-            | -O-  | 4-Cl-                 | 138                | 5                                            | 5                             | 20                                 |
| 3      | 2-            | -O-  | 3,4-Cl <sub>2</sub> - | 112—113            | 40                                           | 30                            | 20                                 |
| 4      | 2-            | -O-  | 4-CH <sub>3</sub> -   | 185                | 3                                            | 20                            | 6                                  |
| 5      | 2-            | -O-  | 4-OCH <sub>3</sub> -  | 129—130            | 3                                            | 20                            | 6                                  |
| 6      | 2-            | -NH- | H-                    | 190—192            | 10                                           | 10                            | 10                                 |
| 7      | 2-            | -NH- | 4-Cl-                 | 126—128            | 6                                            | 20                            | 20                                 |
| 8      | 2-            | -NH- | 3,4-Cl <sub>2</sub> - | 98—100             | —                                            | —                             | —                                  |
| 9      | 2-            | -NH- | 4-CH <sub>3</sub> -   | 143—145            | 20                                           | 20                            | 20                                 |
| 10     | 2-            | -NH- | 4-OCH <sub>3</sub> -  | 177—179            | 1                                            | 50                            | 50                                 |
| 15     | 4-            | -O-  | -H                    | 177—178            | 20                                           | 20                            | 20                                 |
| 16     | 4-            | -O-  | 4-Cl-                 | 91—92              | 20                                           | 20                            | 20                                 |
| 20     | 4-            | -NH- | -H                    | 162—164            | 20                                           | 20                            | 20                                 |
| 21     | 4-            | -NH- | 4-Cl-                 | 113—115            | 10                                           | 6                             | 10                                 |
| 22     | 4-            | -NH- | 3,4-Cl <sub>2</sub> - | 92                 | 20                                           | 20                            | 20                                 |
| 23     | 4-            | -NH- | 4-CH <sub>3</sub> -   | 104                | 6                                            | 9—10                          | 20                                 |
| 24     | 4-            | -NH- | 4-OCH <sub>3</sub> -  | 145—146            | 10                                           | 50                            | 50                                 |
| 30     | 3-            | -NH- | H-                    | 168                | 40                                           | 50                            | 50                                 |
| 31     | 3-            | -NH- | 4-Cl-                 | 80—82              | 20                                           | 6                             | 40                                 |
| 33     | 3-            | -NH- | 4-CH <sub>3</sub> -   | 115                | 100                                          | 100                           | 100                                |

a) Minimum inhibitory concentration (MIC); paper disk method (Toyo roshi, 8 m/m Thick).

TABLE II. Inhibitory Effect of 2-Benzhydryloxy- and 2-Benzhydrylamino- Benzoic Acids on Acetic Acid-Stretching



| Compd. | Substituent |      | mp (C°)         | Dose (mg/kg, i.p.) | No. of animals | Reduction of stretching (%) | ED <sub>50</sub> (mg/kg, i. p.) |
|--------|-------------|------|-----------------|--------------------|----------------|-----------------------------|---------------------------------|
|        | X           | Z    |                 |                    |                |                             |                                 |
| 1      | -O-         | -H   | — <sup>a)</sup> | 12.5               | 10             | 13.5                        | 22.0<br>(12.9—37.4)             |
|        |             |      |                 | 25.0               | 10             | 61.1                        |                                 |
|        |             |      |                 | 50.0               | 8              | 94.3                        |                                 |
| 2      | -O-         | 4-Cl | — <sup>a)</sup> | 12.5               | 10             | 16.9                        | 23.5<br>(15.6—35.5)             |
|        |             |      |                 | 25.0               | 10             | 55.5                        |                                 |
|        |             |      |                 | 50.0               | 8              | 85.5                        |                                 |
| 6      | -NH-        | -H   | — <sup>a)</sup> | 25.0               | 10             | 32                          | 35.0<br>(25.0—49.0)             |
|        |             |      |                 | 50.0               | 10             | 69                          |                                 |
|        |             |      |                 | 100.0              | 5              | 100                         |                                 |

|                |      |                     |                 |       |    |      |                      |
|----------------|------|---------------------|-----------------|-------|----|------|----------------------|
| 7              | -NH- | 4-Cl                | — <sup>a)</sup> | 5.0   | 10 | 24.5 | 14.5<br>(6.9—30.5)   |
|                |      |                     |                 | 15.0  | 10 | 51.5 |                      |
|                |      |                     |                 | 45.0  | 10 | 76.5 |                      |
| 8              | -NH- | 3,4-Cl <sub>2</sub> | — <sup>a)</sup> | 50.0  | 3  | —3.6 | Inactive             |
|                |      |                     |                 | 100.0 | 3  | —3.6 |                      |
|                |      |                     |                 | 200.0 | 2  | 1.6  |                      |
| 10             | -NH- | 4-OCH <sub>3</sub>  | — <sup>a)</sup> | 50.0  | 5  | 36   | 84.0<br>(44.2—159.6) |
|                |      |                     |                 | 100.0 | 8  | 53   |                      |
|                |      |                     |                 | 200.0 | 8  | 80   |                      |
| 11             | -NH- | 4-F                 | 108             | 50.0  | 3  | 24   | =100                 |
|                |      |                     |                 | 100.0 | 4  | 46   |                      |
|                |      |                     |                 | 200.0 | 3  | 89   |                      |
| 12             | -NH- | 3-F                 | 195             | 50.0  | 3  | 29   | =90                  |
|                |      |                     |                 | 100.0 | 3  | 58   |                      |
|                |      |                     |                 | 200.0 | 3  | 77   |                      |
| Mefenamic acid |      |                     |                 | 25.0  | 10 | 16   | 47.5<br>(31.9—70.8)  |
|                |      |                     |                 | 50.0  | 10 | 53   |                      |
|                |      |                     |                 | 100.0 | 10 | 88   |                      |
| Aminopyrine    |      |                     |                 | 12.5  | 8  | 26   | 25.0<br>(14.3—43.8)  |
|                |      |                     |                 | 25.0  | 8  | 47   |                      |
|                |      |                     |                 | 50.0  | 7  | 77   |                      |

<sup>a)</sup> See Table I.

化合物 1, 2, 6, 7 に対照化合物として用いたメフェナム酸, アミノピリンに匹敵する活性が認められた.

しかしベンズヒドリル基にフッ素を導入した 11, 12, 3,4-位にクロルが二個置換した 8 は全く効果がなかった. これらの中, 4-位にクロルが置換した化合物 7 が最も優れた鎮痛活性を示した. 以上の知見にもとづき, さらに有効な化合物の検索, および他の生物活性についても現在検討中である.

Faculty of Pharmaceutical Sciences,  
Kinki University  
3-4-1, Kowakae, Higashi-Osaka  
(近畿大学薬学部,  
東大阪市小若江 3-4-1)

Osaka College of Pharmacy  
2-10-65, Kawai, Matsubara,  
Osaka-fu  
(大阪薬科大学,  
大阪府松原市河合 2-10-65)

Research Laboratory of  
Toyo Seiyaku Co., Ltd.  
Tsurumi-ku Osaka  
(東洋製薬化成株式会社研究所,  
大阪市鶴見区)

Received May 28, 1979

SHOJI TAKEMURA  
(竹村 庄司)  
HIROMI TERAUCHI  
(寺内 弘実)  
YASUYOSHI MIKI  
(三木 康義)  
KEIKO NAKANO  
(中野 恵子)

YOSHIHIKO INAMORI  
(稲森 善彦)

KUNIHIRO MIYAZEKI  
(宮関 都啓)

HIDEAKI NISHIMURA  
(西村 英明)