アンスラニル酸関連化合物の抗炎症作用 (第2報¹⁾) アクリジン・モノおよび
ジカルボン酸, オキソアクリダン・モノカルボン酸誘導体について藤平榮一, 小友 進, 曾田 馨, 仲沢政雄
大正製薬株式会社研究部²⁾Anti-inflammatory Activities of Related Compounds to Anthranilic Acid. II.¹⁾
On Acridine Mono- and Dicarboxylic, and Oxo-acridan
Monocarboxylic Acid DerivativesEIICHI FUJIHARA, SUSUMU OTOMO, KAORU SOTA, and MASAO NAKAZAWA
Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received March 31, 1970)

Anti-carrageenin edema activity of compounds related to anthranilic acid was tested in rats by subcutaneous administration. Inhibitory effect of these compounds against heat-induced denaturation of bovine serum albumin and heat-induced hemolysis of dog red blood cells was also tested *in vitro*. Flufenamic acid and phenylbutazone, among the control drugs used here, demonstrated good correlation between their *in vivo* and *in vitro* potencies.

Almost all of N-phenylanthranilic acid derivatives showed relatively high activity in both *in vitro* tests, regardless of their *in vivo* effectiveness. In both *in vitro* tests, good agreement was found in the potencies of these derivatives against protein denaturation and hemolysis, except that the compound with either CF₃ plus COOH, COOH, or SO₃H substituent had no effect on hemolysis.

Acridine-4-carboxylic acid derivatives generally showing high toxicity in rats had no inhibitory effect on carrageenin edema even at a toxic dose, but significantly high inhibition *in vitro* was found in these derivatives.

Acridine-4,9-dicarboxylic acid derivatives were mostly inactive both *in vivo* and *in vitro*. Only the dichloro-substituted compounds slightly inhibited the development of edema in the hind paw of rats following their subcutaneous injection, and showed a marked inhibition *in vitro* against both protein denaturation and hemolysis. The dichloro-substituted derivative of 9-oxo-acridan-4-carboxylic acid was the most effective in the carrageenin edema test among the compounds related to anthranilic acid tested, except flufenamic acid. This derivative also greatly inhibited both protein denaturation and hemolysis *in vitro*. The trifluoromethyl substituted derivative was the second in its potency against carrageenin edema. Monochloro or monomethyl substitution resulted in a slight increase of the anti-edema activity of 9-oxo-acridan-4-carboxylic acid, but not so much as the dichloro compound in enhancement of the *in vitro* activities.

前報¹⁾では anthranilic acid を基本構造とする N-phenylanthranilic acid (以下 PA) 誘導体の抗炎症作用を検し, PA に salicylic acid 相当の抗浮腫作用を認め, その作用が methyl および chlor 基の導入によって増強され, amino および carboxyl 基によって著しく減退されることを報告した. ひきつづき PA と構造が類似するアクリジン-4-カルボン酸およびアクリジン-4,9-ジカルボン酸 (AMA および ADA), さらに 9-オキソアクリダン-4-カルボン酸 (ACA) をそれぞれ母核として数種の methyl, chlor および trifluoromethyl 誘導体を合成した.³⁾

1) 第1報: 曾田 馨, 野田克巳, 丸山穂高, 藤平榮一, 仲沢政雄, 薬誌, 89, 1392 (1969).

2) Location: Takada-3-chome, Toshimaku, Tokyo.

3) 曾田 馨, 西出勝彦, 太田善久, 日本薬学会第26年会で講演, 仙台, 1966.

本報⁴⁾ではこれら化合物の *in vivo* および *in vitro* における作用を検討する。*In vivo* 試験法のカラゲニン浮腫法は向神経剤, 幻覚剤, 降圧剤, そのほかの薬剤の抑制作用もあらわれるが,⁵⁾ ステロイドを含むほとんどの抗炎症剤が臨床的に意味のある用量で効果をあらわすといわれ,⁶⁾ また, *in vitro* 法のウシ血清アルブミン熱変性法ならびにイヌ赤血球熱溶血法はそれぞれの理論的根拠が炎症機序(起炎症蛋白質の出現, ならびに細胞顆粒, 特に lysosome の膜脆弱化)と関係し, 抗炎症剤の作用の強さは *in vivo* における効果とよく平行するといわれている。⁷⁾ 本報ではさきに合成した PA 誘導体についても同じく実験し, 基本構造が類似するこれら 4 種系統の化合物にみられる *in vivo*, *in vitro* の作用の相互関係について比較検討する。

実験の部

対照薬剤と検体 Phenylbutazone は市販品 (Dolder 社) を用いた。Hydrocortisone acetate, aminopyrine および chloroquine diphosphate は日本薬局方収載品を用いた。Prednisolone は sodium hemisuccinate (シオノギ), aurothiomalate は Na 塩 (小野薬品) を用いた。PA, AMA, ADA, ACA の各誘導体, および flufenamic acid (FA) はさきに合成したものを用いた。^{1,3)} カラゲニンは Burtonite 社製を用い, また, ウシ血清アルブミンは Armour 社製のフラクション V を用いた。

カラゲニン後肢浮腫法⁶⁾ 動物は週令 6—8 週の Wistar 系雄性ラットを用いた。対照薬剤と検体は生理食塩液に溶解もしくは懸濁させ pH 7.4 に調整後ラットの背部皮下に注射した。注射 1 hr 後に 1% カラゲニン懸濁液 (生理食塩液) 0.1 ml を右後肢皮下に注射した。カラゲニン注射前, 注射後 2, 3, 4, 5 および 24 hr の 6 回, ラットの後肢容量を既報の装置⁸⁾ を用いて測定し, 浮腫量を注射前と各時間の容量差から求めた。抑制率は対照群の 24 hr までの平均浮腫量曲線の面積と試験群の同面積の比率から計算した。

ウシ血清アルブミン熱変性法 水島の方法^{7a)} にしたがって 1% ウシ血清アルブミン・リン酸緩衝液を調製し, これに検体を終濃度 $5 \times 10^{-4}M$ に溶解し, 20 min 室温に放置後 67° , 4 min の加熱を行ない, 濁度を波長 660 m μ で測定した。熱変性抑制率は吸光度の比率から求めた。

イヌ赤血球熱溶血法 おおむね Brown らの方法^{7b)} に従ったが, この実験では予備的検討から血球濃度を 10 % と定め (Fig. 1) 加熱時間を 20 min とした (Fig. 2)。

また遠沈操作による血球破壊をふせぐために反応後の未破壊赤血球を $650 \times g$, 5 min の低速遠沈で除き, 次の

Fig. 1. Red Blood Cell Concentration and Heat-induced Hemolysis

Red blood cells were suspended in saline or in the saline solution containing phenylbutazone at $10^{-3}M$, and incubation was carried out at 53° for 20 min. Each point was obtained from four experiments.

Fig. 2. Effect of Incubation Time on Hemolysis

The RBC suspension containing phenylbutazone at $10^{-3}M$ or not was incubated at 53° . Each point was obtained from four experiments.

- 4) 小友 進, 三ッ矢正安, 藤平栄一, 日本薬学会第 86 年会, 名古屋, 1968 に一部発表。
- 5) C. Niemegeers, F. Verbruggen, B. Janssen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **16**, 810 (1964).
- 6) C. Winter, E. Risley, G. Nuss, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544 (1962).
- 7) a) Y. Mizushima, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **149**, 1 (1964); b) J. Brown, H. Mackey, D. Riggilo, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **125**, 837 (1967).
- 8) 丸山穂高, 藤平栄一, 仲沢政雄, 東邦医会誌, **16**, 558 (1969).

で $14000 \times g$, 15 min の高速遠沈を行ない澄明な上清とし, 溶血度を波長 540 m μ の吸光度の測定から求めた. 検体の終濃度は蛋白熱変性の実験と同じく $5 \times 10^{-3} M$ とした.

結 果

対照薬剤

従来から消炎, 鎮痛, 抗リウマチ剤として用いられる 6 種の薬剤について抗浮腫作用と, *in vitro* における血清アルブミン熱変性, およびイヌ血球熱溶血にたいする作用を検討し, その結果を Table I に示す.

TABLE I. Inhibitory Effect of Six Anti-inflammatory Drugs on Carrageenin Edema, Hemolysis and Protein Denaturation

Drug	Inhibition percent			
	Anti-edema		Anti-hemolysis $5 \times 10^{-4} M^b)$	Anti-denaturation $5 \times 10^{-4} M^b)$
	10 mg/kg ^{a)}	30 mg/kg ^{a)}		
Phenylbutazone		51.7	60.5	60.0
Flufenamic acid	38.9	63.4	94.5	86.9
Aminopyrine		41.6	15.0	11.4
Chloroquine diphosphate		13.1	0	5.6
Aurothiomalate		0	0	-143.0
Prednisolone hemisuccinate	51.3	70.6	4.0	15.4

a) subcutaneously given to rats 1 hr before carrageenin injection; 8 animals per each group

b) final concentration; five to ten determinations

Phenylbutazone と FA はカラゲニン浮腫, 熱変性および熱溶血にたいする作用が強く, *in vivo*, *in vitro* の作用の強さはたがい平行していた. Aminopyrine は phenylbutazone, FA につき比較的強い抗浮腫作用を示したが *in vitro* における両抑制作用は著しく緩和であった. Chloroquine ならびに aurothiomalate には浮腫, 熱変性および熱溶血を抑制する作用がほとんどみられなかった. 後者の場合は熱変性を顕著に促進した. しかし Gerber は⁹⁾ aurothiomalate が低濃度 ($10^{-6} M$) で強い蛋白質安定化作用を示すと報告し, また水島は¹⁰⁾ 抗炎症剤が時には蛋白質の変性剤として働くとのべているから, 熱変性にみられる aurothiomalate の作用は, 高濃度のために変性剤として働く結果であると考えられる. Prednisolone は対照薬剤のうちでもカラゲニン浮腫を最も強く抑制した. しかし *in vitro* では著しく弱い作用を示し, 熱変性, 熱溶血をほとんど抑えなかった. Brown ら¹¹⁾ の最近の報告によると, ステロイド剤を 1% dimethylsulfoxide に溶解, もしくは懸濁させると, $5 \times 10^{-4} M$ の濃度で強い抗溶血作用を示すという. そのほか *in vitro* で prednisolone を含むステロイド剤の生体膜安定化作用が知られている.¹²⁾ したがって *in vitro* ではステロイドに生体膜, ないし蛋白質に適当な affinity をもたせる実験条件が必要なのであろう.

PA 誘導体

PA 誘導体の *in vivo* ならびに *in vitro* 作用を Table II に示す. この系列の化合物は前報¹⁾ で, すでに経口投与による抗浮腫作用を報告したが, ここでは他の系列との比較のために, 皮下注射により再度検討した.

前回の実験で FA の N-methyl および 6-carboxyl 誘導体¹²⁾ に比較的強い抗炎症作用が認められたが, 今回 30 mg/kg を皮下注射した場合には両化合物の作用はともに緩和であった. *In vitro* ではいずれも熱変性を強く抑制した. しかし N-methyl 体が著明な熱溶血抑制作用を示すにもかかわらず, 6-carboxyl 体には熱溶血から赤血球を保護する作用がみられなかった. 前回の実験でこの FA-6-carboxyl 体は抗浮腫, 抗肉芽両作用を示すが, 紫外線紅斑を抑制しないという特異な性質を示した. PA の chlor, methyl 各置換体は皮下注射 30 mg/kg

9) D. Gerber, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **143**, 137 (1964).

10) Y. Mizushima, *Lancet*, **2**, 443 (1966).

11) J. Brown, H. Mackey, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **128**, 504 (1968).

12) A. Symons, D. Lewis, R. Ancill, *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 2581 (1969).

TABLE II. Effectiveness of N-Phenylanthranilic Acid Derivatives on Carrageenin Edema, Hemolysis and Protein Denaturation

R	Inhibition percent		
	Anti-edema 30 mg/kg ^{a)}	Anti-hemolysis $5 \times 10^{-4}M^b)$	Anti-denaturation $5 \times 10^{-4}M^b)$
3-CF ₃ , N-CH ₃	19.0	92.2	90
3-CF ₃ , 6-COOH	27.7	0	100
2-CH ₃	10.0	81.6	90
3-CH ₃	15.8	84.3	90
4-CH ₃	10.0	78.0	90
3-Cl	11.4	92.2	94
3-OH	0	41.1	49
3-OCH ₃	24.6	63.6	99
3-SO ₃ H	26.9	0	22
2-COOH	2.5	2.0	80
3-NH ₂	0	41.1	50
2-NH ₂	0	41.8	49
3-N(CH ₃) ₂	29.5	74.5	100
NA ^{c)}	33.8	43.6	50

a) subcutaneously given to rats 1 hr before carrageenin injection; six to seven animals per each group

b) final concentration; five determinations

c) N- α -naphthylanthranilic acid

ではカラゲニン浮腫抑制作用が比較的弱く、抑制率はわずかに 10—16% にすぎなかった。しかし, methoxy, dimethylamino および sulfonic acid 各置換体は chlor, methyl 置換体よりもわずかに強い抗浮腫作用を示した。一方, これら PA 誘導体の *in vitro* 作用は概して顕著であり, *in vivo* では無効である。Hydroxyl, carboxyl および amino 各置換体にも比較的強い熱変性, 熱溶血の抑制作用を認めた。また 2, 3 の例外を除くと, 同じ化合物の両 *in vitro* 作用の強さは同濃度においてほぼ一致した。したがって PA 誘導体の熱変性ならびに熱溶血にたいする作用は基本的化学構造から由来しているように考えられる。ただし, 多少とも *in vivo* で有効性がう

TABLE III. Effectiveness of Acridine-4-carboxylic Acid Derivatives on Carrageenin Edema, Hemolysis and Protein Denaturation

R	Inhibition percent		
	Anti-edema 30 mg/kg ^{a)}	Anti-hemolysis $5 \times 10^{-4}M^b)$	Anti-denaturation $5 \times 10^{-4}M^b)$
H	5.0	30.0	30.0
7-Cl	1.2	68.9	51.1
8-Cl	0	80.6	93.8
5-CH ₃	0	36.6	51.6

a) subcutaneously given to rats 1 hr before carrageenin injection; seven to eight animals per each group

b) final concentration; five determinations

かがえる化合物は, *in vitro* でもまた両作用が著しく強い傾向がある. N- α -Naphthylanthranilic acid は *in vivo*, *in vitro* の抑制作用が各々たがいに平行していた. ただしそれぞれの強さは FA の約 1/2 に相当した.

AMA 誘導体

AMA 誘導体の結果を Table III に示す. この種化合物の毒性は極めて強く, 30 mg/kg 投与で明らかな中毒症状を示した. また, この用量では, ほとんどカラゲニン浮腫を抑制しなかった. しかし *in vitro* では, AMA が 30% の抑制を示し, monomethyl 体はこれよりわずかに作用が増強し, monochlor 体は明らかに強い抗熱変性, 抗溶血作用を示した. しかも両作用の強さは一致していた.

ADA 誘導体

AMA に carboxyl 基を導入した ADA は毒性が著しく低下し, 400 mg/kg を静注しても何ら異常を示さなかった. これは carboxyl 基導入による生物活性の減弱効果とうけとられ, すでに前報の PA 誘導体についての実験でも経験した現象である. ADA 誘導体の *in vivo*, *in vitro* 作用を Table IV に示す. ADA そのものは 100 mg/kg を投与しても抗浮腫作用を示さず, また, 5×10^{-4} M の濃度では *in vitro* 作用も示さなかった.

TABLE VI. Effectiveness of Acridine-4,9-dicarboxylic Acid Derivatives on Carrageenin Edema, Hemolysis and Protein Denaturation

R	Inhibition percent			
	Dose(mg/kg) ^{a)}	Anti-edema (%)	Anti-hemolysis 5×10^{-4} M ^{b)}	Anti-denaturation 5×10^{-4} M ^{b)}
H	100	0	0	0
	30	0		
5-Cl	60	38.5	10.2	0
	30	26.4		
6-Cl	60	39.9	0	0
	30	27.5		
7-Cl	100	1.7	6.1	0
	60	6.9		
	30	0		
8-Cl	60	20.4	2.2	13.3
	30	14.5		
5,8-diCl	100	54.1	95.2	100
	30	35.0		
5,6-diCl	30	32.6	92.5	100
7-CH ₃	100	22.4	11.6	4.5
	30	18.5		
5,7-diCH ₃	100	0	25.0	0
	30	0		
8-CF ₃	30	0	2.3	0

a) subcutaneously given to rats 1 hr before carrageenin injection; ten to fourteen animals per each group

b) final concentration; at least five determinations

Monochlor 体は 5 および 6 位置換体が 60 mg/kg 皮下注射により約 40% のカラゲニン浮腫抑制率を示したが, 7 位置換体は 100 mg/kg でも有意な作用は認められず, また 8 位置換体の作用も緩和であり, *in vivo* では置換位置の相違により抑制作用の強さに変動が認められた. しかし ADA および monochlor 体は *in vitro* では熱溶血, 熱変性にたいする作用を示さなかった. 一方 2 つの dichlor 体のカラゲニン浮腫抑制作用は mono 体に

比較し著明に増強されることはなかったが, *in vitro* 活性は両作用とも著しく増強し, 100% 近い抑制率を示した. Methyl および trifluoromethyl 置換体の抗浮腫作用ならびに *in vitro* 作用はもとの化合物 ADA と同じく, ほとんど認められなかった.

ACA 誘導体

ACA とその誘導体の作用を Table V に示す. 緩和な抗浮腫作用, 抗熱変性作用および抗溶血作用が, ACA そのものにもみられたが, chlor 基導入によりそれぞれの作用は著明に増強された. Monochlor 体は 60 mg/kg の皮下注射によりカラゲニン浮腫を約 40% 近く抑制した. Dichlor 体の抗浮腫作用はさらに強く, 抑制の強さは phenylbutazone のそれにほぼ一致した. 一方, *in vitro* における両作用の強さでも dichlor 体が最も高い抑制率を示した. Methyl 基導入によっても ACA の抗浮腫作用はわずかに強まる傾向を示したが, chlor 基導入に比較して緩和であり, dimethyl 体も特に強い抑制作用を示さなかった. 同じように *in vitro* 活性は monomethyl 体で明らかに増強されたが, dimethyl 体でさらに強まることはなかった. Trifluoromethyl 置換体のカラ

TABLE V. Effectiveness of 9-Oxo-acridan-4-carboxylic Acid Derivatives on Carrageenin Edema, Hemolysis and Protein Denaturation

R	Inhibition percent			
	Anti-edema		Anti-hemolysis $5 \times 10^{-4}M^b)$	Anti-denaturation $5 \times 10^{-4}M^b)$
	Dose(mg/kg) ^{a)}	(%)		
H	60	25.8	14.7	28.9
	30	15.2		
5-Cl	60	42.7	33.1	42.0
	30	30.0		
6-Cl	100	71.0	38.8	42.0
	60	43.8		
	30	10.3		
7-Cl	100	72.0	56.1	48.5
	60	37.5		
	30	9.0		
8-Cl	60	45.8	9.7	44.4
	30	15.2		
5,8-diCl	30	52.3	69.5	73.1
	10	11.0		
5-CH ₃	100	47.8	32.9	15.1
	60	33.6		
	30	19.1		
7-CH ₃	100	44.5	33.6	41.4
	60	39.4		
	30	17.3		
5,7-diCH ₃	100	39.9	31.8	48.2
	60	27.1		
	30	.0		
8-CF ₃	30	41.8	26.8	38.8

a) subcutaneously given to rats 1 hr before carrageenin injection; ten to fourteen animals per each group

b) final concentration; at least five determinations

ゲン浮腫抑制作用は dichlor 体に次いで強く, trifluoromethyl 基の導入により ACA の *in vivo* 作用は明らかに増強された. しかし *in vitro* 活性は比較的弱く, 熱変性, 熱溶血にたいする作用の強さは monochlor 体および methyl 体とほぼ同等で dichlor 体にはおよばなかった.

考 察

AMA 誘導体は *in vivo* においてラットのカラゲニン浮腫を抑制する作用はないが, *in vitro* では血清アルブミンの熱変性とイヌ赤血球の熱溶血を抑制し, ADA 誘導体は *in vivo*, *in vitro* の活性は概して低いが, dichlor 体のみ緩和な抗浮腫作用と強い *in vitro* 活性を示した. ADA 誘導体でも dichlor 体の作用が最も強く, *in vivo*, *in vitro* の活性は monochlor, dichlor の順に増強される傾向を示した. 一方, 対照薬剤のうち *in vivo*, *in vitro* の作用の強さに平衡がみられるのは FA, phenylbutazone の酸性化合物であった. 水島^{7a)}や Brown ら^{7b)}によると, *in vivo* および *in vitro* 活性の平衡は salicylic acid, aspirin, indomethacin などでもみられるといわれ, このような現象は酸性の非ステロイド系抗炎症剤に特有なものであるように思われる.

酸性非ステロイド系抗炎症剤の蛋白質安定化作用^{7a,10)} および赤血球膜安定化作用^{7b)} は臨床で効果の認められている薬物の作用がそれぞれの強さにしたがいがあられるために, *in vitro* でのすぐれた screening 法であると同時に, 酸性非ステロイド系抗炎症剤の作用機序を示唆するものとして重要である. 特に赤血球の膜安定化作用は生体膜, たとえば, リソゾーム膜などの膜機能と薬物の関係を示している. Inglot ら¹³⁾や Sheppard ら¹⁴⁾によると非ステロイド系抗炎症剤は低張圧 (hypotonic) における赤血球破壊を抑制するが, digitonin, deoxycholate などによる構造破壊には作用しない. おそらく薬物は膜表面におこる微妙な荷電変化に影響し, 熱および低張圧溶血を抑制するのであろう.

この研究に用いた 4 系列の anthranilic acid 関連化合物では, 導入した置換基の種類がもとの化合物の *in vitro* ないし *in vivo* 活性に強く影響し, 置換位置の違いはあまり重要でない. すなわち化合物の抗炎症作用をきめるのは特異な受容体と化合物の化学構造との関係ではなく, 化合物の一般的な物理化学的性状であるように受けとられる. 水島¹⁵⁾は抗炎症剤の化学構造には分子内の親水性と親油性部分の適当な平衡が必要であろうとしているが, anthranilic acid 関連化合物の構造と活性の関係もこのような比較的単純な性状で説明できるように思われる. 有機化合物の溶解性等の物理的性状を予知するために, 藤田¹⁶⁾は“有機概念図”という経験則を発表している. それによると有機化合物の性状は分子内の置換基等の無機性と methylene 基による有機性の平衡から説明できるといわれる. 試みにこの経験則に anthranilic acid 関連化合物をあてはめると, 有機性, 無機性の比率が 1 に近いものほど *in vitro* 活性が強くあらわれている. 一方, 対照の酸性薬物, flufenamic acid, phenylbutazone さらに mefenamic acid, indomethacin でも両性はほぼ均等である. おそらくこのようにどちらにも片寄らない性質は生体膜面等で作用をあらわすために都合がよいのではないかと考えられる. *In vitro* の結果がかならずしも正確に *in vivo* での薬理作用の強さを反映するとはかぎらないが, 酸性物質においては上記の性質を考慮して適した置換基を導入し *in vitro* 試験を試みることは抗炎症作用を予測するために有用であると考えられる.

結 論

アンスラニル酸関連化合物の *in vivo* におけるカラゲニン浮腫抑制作用と, *in vitro* におけるウシ血清アルブミン熱変性およびイヌ赤血球熱溶血抑制作用を検討した.

1) N-フェニルアンスラニル酸誘導体はラットでの抗浮腫作用の有無にかかわらず, 概して強い *in vitro* 作用を示した. それぞれの *in vitro* 作用の強さは各誘導体で平行関係を示したが, CF₃, plus COOH, COOH, および SO₃H の各置換体は熱溶血にたいする作用がみられなかった.

13) A. Inglot, E. Wolna, *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 269 (1968).

14) H. Sheppard, W. Tsien, C. Burghardt, *Biochem. Pharmacol.*, **18**, 2215 (1969).

15) 水島 裕, “炎症と抗炎症剤,” 南江堂, 東京, 1967.

16) 藤田 穆, 化学の領域, **11**, 719 (1957).

2) アクリジンカルボン酸誘導体は概して高い毒性を示し、また毒性発現量において浮腫抑制作用をあらわさなかった。ただし *in vitro* では溶血ならびに変性を顕著に抑制した。

3) アクリジン-4,9-ジカルボン酸誘導体は *in vivo*, *in vitro* ともに低活性であったが dichlor 置換体のみ緩和な抗浮腫作用を示し、さらに *in vitro* では顕著に強い活性を示した。

4) 9-オキソ-アクリダン-4-カルボン酸誘導体は dichlor 体が最も強い抗浮腫作用を示した。Trifluoromethyl 体の *in vivo* 活性がこれにつぎ、monochlor 体にも緩和な作用がみられた。Dichlor 体は *in vitro* においても最も強い作用をあらわしたが、ほかの誘導体の活性はもとの化合物よりわずかに強い程度であった。

謝辞 本研究発表の機会をあたえられた大正製薬株式会社 上原昭二，井川俊一，両常務取締役 田中一郎 研究部長，赤 輝也合成研究室室長に深謝いたします。また，実験に終始協力された三ツ矢正安，谷口優美子両氏に謝意を表します。