

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 14-49310- -2	FECHA: 2015-04-13 17:06:16
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	EVE: 379 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	FOLIOS: 7
ACT: 430 REQUERSOLICITA	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
SILVANA MARÍA LÓPEZ DÍAZ

Asunto: Radicación: 14-49310- -2
 Trámite: 11
 Evento: 379
 Actuación: 430
 Oficio: 3707
 Folios: 7

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I		Capítulo II	X
No. Solicitud Internacional	PCT/US2011/050795				
Fecha de Presentación Internacional	08/09/2011				

Como resultado del examen de fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado No. 14-049310-00000-0000	7/Marzo/2014
Reivindicaciones:	Radicado No. 14-049310-00000-0000	7/Marzo/2014

2. Modificaciones aceptadas

Se acepta el nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 55 a 60) porque no se amplía el objeto de la solicitud.

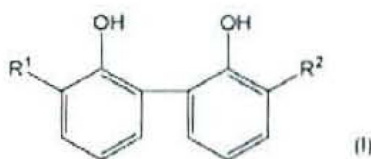
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada. En el presente caso, se tiene en cuenta la totalidad del nuevo capítulo reivindicatorio (Fls. 55 a 60 del Radicado No. 14-049310-00000-0000) para el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “Composiciones para el cuidado oral y de la piel con base en un 3,3'-dialquil-1,1'-bifenil-2,2'-diol o un 3,3'-dialquenil-1,1'-bifenil-2,2'-diol”.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de inhibir el crecimiento bacteriano en una cavidad oral.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición para el cuidado oral que comprende una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de la fórmula (I):



El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 8/34; A61Q 11/00, 15/00, 17/00, 19/06, 90/00.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 14 – 16, 18 y 19 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

Las reivindicaciones 20 – 22 definen la composición por referencia al uso en un método para tratar o prevenir una afección oral en un sujeto, por lo que no son patentables, de acuerdo con el Art 14.

6. De la solicitud de patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1 – 13 y 17, carecen de concisión porque utilizan las expresiones “un portador oralmente aceptable”, “caracterizado porque además comprende un agente activo seleccionado del grupo que consiste de (...)”, “una fuente iones de (...)”, “un agente anti-inflamatorio”, “un agente botánico”, “una combinación (...)”, “un humectante”, “un abrasivo”, “un agente anti-cálculo”, “un agente amortiguador”, “un espesante”, “un agente de limpieza”, “un blanqueador”, “un portador dermatológicamente aceptable”, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se recuerda a la solicitante que una composición se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma, donde los componentes se definen a su vez por sus características técnicas esenciales. De otra parte no se encuentra sustento en la descripción de una composición que comprende combinaciones del compuesto de fórmula I con un agente activo, además de magnolol.

Las reivindicaciones 3 – 5 utilizan el término “alrededor de”, el cual es impreciso y no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

7. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el Requisito de Unidad de Invención porque se refiere a 2 Grupos Inventivos.

Los Grupos Inventivos están definidos por las siguientes características esenciales:

1° Composición para el cuidado oral que comprende el compuesto de la fórmula (I): reivindicaciones 1 – 13.

2° Composición para el cuidado personal que comprende el compuesto de la fórmula (I): reivindicación 17.

No se guarda un concepto común inventivo porque las composiciones para el cuidado oral y el cuidado personal comprenden el compuesto de fórmula (I), el cual ya era conocido en los documentos WO2006107451, US6,500,409 y WO2011106492.

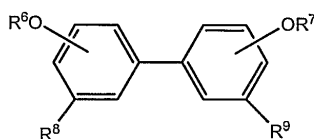
Se sugiere presentar las Solicitudes Divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación internacional: septiembre 8 de 2011, y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2006107451	"Honokiol derivatives for the treatment of proliferative disorders"	12/Octubre/2006
D2	US6,500,409	"Synergistic antiplaque/antigingivitis oral composition"	31/Diciembre/2002
D3	WO2011106492	"Oral care compositions"	1/Septiembre/2011
D4	Seo, W., et al. Arch. Pharm. Res.	"Antimicrobial activities of hydroxybiphenyl derivatives (II)"	Septiembre/1986

D1¹ divulga una composición para uso oral y tópico caracterizada porque comprende una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) (Pág. 3, línea 14):



Ia

D2² enseña una composición para el cuidado oral que comprende la combinación de triclosán y un extracto de *Magnolia* (Col. 2, líneas 17-37 y reivindicación 1).

D3³ divulga una composición para el cuidado oral que comprende al menos uno de

¹[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2006107451A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20061012&DB=&locale=en_EP)

[CC=WO&NR=2006107451A2&KC=A2&FT=D&ND=&date=20061012&DB=&locale=en_EP](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6500409&KC=&locale=en_EP&FT=E)

²[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6500409&KC=&locale=en_EP&FT=E)

[CC=US&NR=6500409&KC=&locale=en_EP&FT=E](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6500409&KC=&locale=en_EP&FT=E)

³[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=6500409&KC=&locale=en_EP&FT=E)

los ingredientes activos presentes en el extracto de *Magnolia* o un análogo sintético de los mismos (Párrs. 3, 26-27 y 51 y reivindicaciones 1-10).

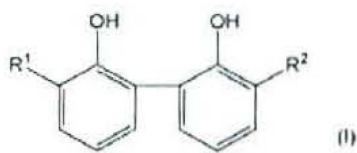
D4⁴ enseña los efectos sobre la actividad antibacteriana derivados de la introducción de grupos alilos a anillos aromáticos bifenólicos (Resumen, Pág. 129, Párr. 3 a Pág. 130, Párr. 1 y Tabla 1).

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

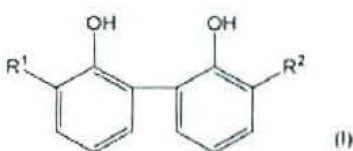
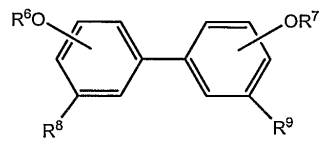
Novedad (Art 16 D486)

Grupo Inventivo 1

La reivindicación 1 consiste en una composición para el cuidado oral, caracterizada porque comprende una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de la fórmula (I):

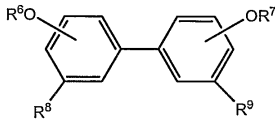


En donde R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆); y un portador oralmente aceptable.

Características esenciales	D1
Una composición para el cuidado oral, caracterizada porque comprende una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de la fórmula (I):  (I) En donde R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo (C₁-C₆) o alquenilo (C₂-C₆); y un portador oralmente aceptable.	Una composición para uso oral y tópico caracterizada porque comprende una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de la fórmula (I):  Ia En donde R⁶ y R⁷ son independientemente H, entre otros; Donde R⁸ y R⁹ son alquilo; y un portador oralmente aceptable. (Pág. 90, línea 19 a Pág. 97, línea 25)

Las características esenciales de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual enseña una composición para uso oral y tópico caracterizada porque comprende una cantidad antibacterialmente efectiva de un compuesto de la fórmula (I):

CC=WO&NR=2011106492&KC=&locale=en_EP&FT=E
4 <http://link.springer.com/article/10.1007%2FBF02899995>



Ia

En donde R⁶ y R⁷ son independientemente H, entre otros; donde R⁸ y R⁹ son alquilo; y un portador oralmente aceptable (Pág. 90, línea 19 a Pág. 97, línea 25). El documento D1 también divulga que los compuestos bifenilo sustituidos son compuestos con actividad antibacteriana (Pág. 3, línea 14).

En consecuencia, la reivindicación 1 y las reivindicaciones 2 – 5 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Nivel inventivo (Art18 D486)

Grupo Inventivo 1

La reivindicación 6 consiste en la composición para el cuidado oral de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque además comprende un agente activo seleccionado del grupo que consiste de magnolol, tetrahidromagnolol, butilmagnolol, honoquiol, tetrahidrohonoquiol, triclosan, delmopinol, cloruro de cetil piridinio, una fuente de iones de zinc, una fuente de iones de estaño , un agente anti-inflamatorio, un agente botánico, y una combinación de dos o más de los mismos.

Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D2	D3	D4
La composición para el cuidado oral de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizada porque además comprende un agente activo seleccionado del grupo que consiste de magnolol, tetrahidromagnolol, butilmagnolol, honoquiol, tetrahidrohonoquiol, triclosan, delmopinol, cloruro de cetil piridinio, una fuente de iones de zinc, una fuente de iones de estaño, un agente anti-inflamatorio, un agente botánico, y una combinación de dos o más de los mismos.	Una composición para el cuidado oral que comprende la combinación de triclosán y un extracto de <i>Magnolia cortex</i> , el tallo de <i>Magnolia officinalis</i> que contiene compuestos de tipo hidroxibifenoles, seleccionados de magnolol, honokiol y mezclas de los mismos. (Col. 2, líneas 17-37 y reivindicación 1)	Una composición para el cuidado oral que comprende al menos uno de los ingredientes activos presentes en el extracto de <i>Magnolia</i> o un análogo sintético de los mismos y un vehículo oralmente aceptable. (Párrs. 3, 26-27 y 51 y reivindicaciones 1-10)	La introducción de grupos alilos a los anillos aromáticos bifenólicos incrementa su actividad antibacteriana, sin afectar la actividad. (Resumen, Pág. 129, Párr. 3 a Pág. 130, Párr. 1 y Tabla 1)

Los documentos D2 y D3 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 6 porque:

El documento D2 enseña una composición para el cuidado oral que comprende la combinación de triclosán y un extracto de *Magnolia cortex*, el tallo de *Magnolia officinalis* que contiene compuestos de tipo hidroxibifenoles, seleccionados de magnolol, honokiol y mezclas de los mismos (Col. 2, líneas 17-37 y reivindicación 1).

Por su parte, el documento D3 divulga una composición para el cuidado oral que comprende al menos uno de los ingredientes activos presentes en el extracto de Magnolia o un análogo sintético de los mismos y un vehículo oralmente aceptable (Párrs. 3, 26-27 y 51 y reivindicaciones 1-10).

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 6 y las composiciones de los documentos D2 y D3 consiste en la posición de los grupos R¹ y R².

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la composición reclamada porque no tiene mayor actividad antibacteriana, según lo establecido en la descripción.

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en la necesidad de una composición que comprende una combinación de al menos uno de los ingredientes activos presentes en el extracto de Magnolia o una análogo sintético de los mismos, alternativa a la ya conocida en el documento D2 o en el documento D3.

Teniendo en cuenta que el documento D2 ya divulgaba una composición para el cuidado oral que comprende la combinación de triclosán y un extracto de *Magnolia cortex*, el tallo de *Magnolia officinalis* que contiene compuestos de tipo hidroxibifenoles, seleccionados de magnolol, honokiol y mezclas de los mismos (Col. 2, líneas 17-37 y reivindicación 1) o que el documento D3 ya enseñaba una composición para el cuidado oral que comprende al menos uno de los ingredientes activos presentes en el extracto de Magnolia o un análogo sintético de los mismos y un vehículo oralmente aceptable (Párrs. 3, 26-27 y 51 y reivindicaciones 1-10), y que el documento D4 enseña que la introducción de grupos alilos a los anillos aromáticos bifenólicos incrementa su actividad antibacteriana, sin afectar la actividad (Resumen, Pág. 129, Párr. 3 a Pág. 130, Párr. 1 y Tabla 1), la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, y con razonable probabilidad de éxito, considerar bifenoles sustituidos como los de la composición de la reivindicación 6, para obtener composiciones con actividad antibacteriana para el cuidado oral.

De manera que la solución propuesta por esta solicitud en la reivindicación 6 y en las reivindicaciones 7 – 13 es obvia y no tiene nivel inventivo.

10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2006107451	1 – 5	Novedad
D2	US6,500,409	6 – 13	Nivel inventivo
D3	WO2011106492	6 – 13	Nivel inventivo
D4	Seo, W., et al. Arch. Pharm. Res.	6 – 13	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir del día siguiente de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2015-04-21

Elaboró: Emilse Cano Urrego

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Roza

**Antimicrobial Activities of Hydroxybiphenyl
Derivatives (II)**
**Synthesis and Antibacterial Activities of Allylhydroxybiphenyl
Compounds against a Cariogenic Bacterium**
***Streptococcus mutans* ATCC OMZ176**

Wonjun Seo, Sunghyen Koo and Kihwan Bae

College of Pharmacy, Chungnam National University, Taejeon 300-31, Korea
(Received June 25, 1986)

Abstract □ Naturally occurring diallyldihydroxybiphenyl compounds, magnolol and honokiol were reported to have potent antibacterial activities against most of Gram positive bacteria (1-4). To develop more potent antibacterial agents, some allylhydroxybiphenyl derivatives were synthesized from the starting compounds, *o*-phenyl-phenol (I), *p*-phenylphenol (IV), *o,o'*-biphenol (VII) and *p,p'*-biphenol (XII). Among the newly synthesized compounds (III, VI, IX, XI, XIV and XVI), the antibacterial activities of 2-allyl-*p*-phenylphenol (VI), 6-allyl-*o,o'*-biphenol (IX), 2,2'-diallyl-*o,o'*-biphenol (XIV) and 2,2',6-triallyl-*p,p'*-biphenol (XVI) were more potent than those of magnolol and honokiol against a cariogenic bacterium, *Streptococcus mutans* ATCC OMZ176.

Keywords □ Allylhydroxybiphenyl derivatives, *Streptococcus mutans* ATCC OMZ176

Magnolol and honokiol are naturally occurring diallyldihydroxybiphenyl compounds. Magnolol was isolated from the stem bark of *Magnolia obovata* Thunberg and its structure was elucidated by Sug (5). Honokiol was isolated and characterized by Fujita *et al.* (6). The two components were reported to have potent antibacterial activities against most of Gram positive bacteria including a cariogenic bacterium, *Streptococcus mutans* ATCC OMZ176, (1-4). For developing more potent antibacterial agents than these two components, some allylhydroxybiphenyl compounds were synthesized by Claisen's rearrangement (7-8) and tested for their activities against a cariogenic bacterium, *S. mutans* ATCC OMZ176.

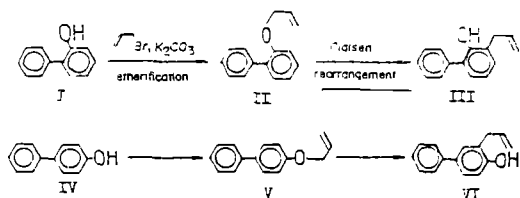
EXPERIMENTAL METHODS

All the melting points and boiling point were uncorrected. The IR spectra were taken with Perkin-Elmer 783, NMR with Varian EM 360. The turbidity of the bacterial cell suspensions was checked with Cecil 393. The chemicals of *o*-phenylphenol (I) and *p*-phenylphenol (IV) were the products of Wako, *o,o'*-biphenol (VII) and *p,p'*-biphenol (XII) were Aldrich allylbromide was Tokyokasei and Bacto Brain Heart Infusion (BHI) was Difco.

Synthesis of allylmonohydroxybiphenyl derivatives (Scheme 1, comp. III and VI)

Two steps, etherification and Claisen rearrangement were applied to the synthesis of comp. III and VI. In the first step, allylbiphenylethers (2-allyloxybiphenyl, comp. II and 4-allyloxybiphenyl, comp. V) were synthesized from *o*,01mol comp. I (1.7g) or *o*,01 mol comp. IV (1.7g) and *o*,01 mole allylbromide (1.21g) in *o*,01mol pot. carbonate (2g) acetone solution. The reaction was carried out at room temperature for 4 hours. After the reaction, the reaction mixture was cooled, filtrated, and concentrated. The concentrated product was extracted with ether and washed with N-hydrochloric acid. The ethereal layer was then dried over anhydrous sulfate and purified by silica gel column chromatography with petroleum ether and benzene (2 : 1, v/v). In the second step, comp. II and V were refluxed in N,N-diethylaniline (20ml) for 30 minutes. By the procedures of two steps, 6-allyl-*o*-phenylphenol (comp. III, yield 18%) and 2-allyl-*p*-phenylphenol (comp. VI, yield 20%) were synthesized from comp. I and IV, respectively.

Comp: III: Yellowish liq., bp. 248° , IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3280 (OH), 756 (1,2,3-substituted benzene), 1640, 1410, 990 and 915 (-CH=CH₂), NMR(CDCl₃, TMS) δ : 3.5 (2H, d, aryl-CH₂,



Scheme 1. Synthetic Procedure of Allylmono-hydroxybiphenyl Derivatives.

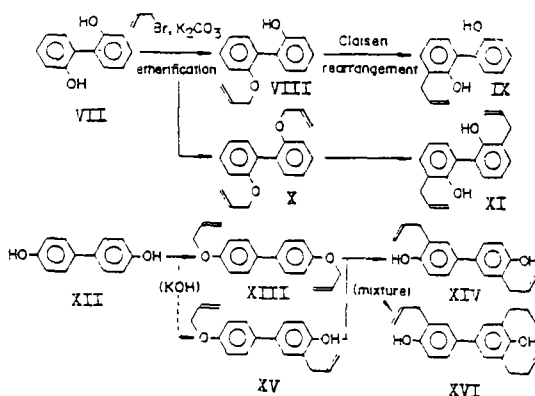
-CH=), 5.1 (1H, bs, -OH), 5.4 (2H, m, -CH=CH₂), 6.0 (1H, m, -CH=CH₂), 6.8-7.6 (8H, m, aromatic H).

Comp. VI: Whitish crystal, mp. 72-73°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300(OH), 825 (1, 2, 4-substituted benzene), 1640, 1410, 990 and 915 (-CH=CH₂), NMR(CDCl₃, TMS) δ : 3.5 (2H, d, aryl-CH₂-CH=), 5.1 (2H, m, -CH=CH₂), 5.4 (1H, bs, OH), 5.9 (1H, m, -CH=CH₂), 6.8-7.6 (8H, m, aromatic H).

Synthesis of allyldihydroxybiphenyl derivatives (Scheme 2, comp. IX, XI XIV and XVI)

The Claisen rearrangement (7-8) was also applied to the synthesis of allyldihydroxybiphenyl derivatives 6-Allyl-*o,o'*-biphenol (comp. IX) and 6,6'-diallyl-*o,o'*-biphenol (comp. XI) were synthesized from 0.04 mol comp VII, 0.1 mol allylbromide and 0.1 mol pot. carbonate in acetone and methanol (1:2, v/v) solution. The etherification was carried out at room temperature for 4 hours. In the procedure, two compounds, 2-allyloxy-2'-hydroxybiphenyl (comp. VIII) and 2,2'-diallyloxybiphenyl (comp. X) were produced. Comp VIII and comp. X were separated by silica gel column chromatography with the solvents of chloroform and methanol (9:1, v/v) and purified by recrystallization. With the Claisen rearrangement (7-8), comp. IX (yield 43%) and comp. XI (yield 12%) were prepared from comp. VIII and comp. X, respectively.

2,2'-Diallyl-*p,p'*-biphenol (comp. XIV) and 2,2'-6-triallyl-*p,p'*-biphenol (comp. XVI) were synthesized from the mixture of 4,4'-diallyloxy-biphenyl (comp. XIII) and 3-allyl-4'-allyloxy-4-hydroxybiphenyl (comp. XV) through the Claisen rearrangement (7-8). Comp. XIII, one of the intermediates of comp. XIV and XVI, was prepared from 0.04 mol comp. XII, 0.1 mol allylbromide and 0.1 mol pot. carbonate in acetone and methanol (1:2, v/v). Comp. XV, the other intermediate of comp. XIV and XVI, was prepared from 0.04 mol comp. XII, 0.1 mol allylbromide and 0.1 mol pot. hydroxide (9) in acetone and methanol (1:2, v/v). The yields of comp. XIV and XVI were 36% and 8%, respectively.



Scheme 2. Synthetic Procedure of Allyldihydroxybiphenyl Derivatives.

Comp. IX: Reddish white crystal, mp. 51.9°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 750 (1, 2-substituted benzene), 784 (1, 2, 3-substituted benzene), NMR (CDCl₃, TMS) δ : 3.4 (2H, d, aryl-CH₂-CH=), 5.1 (2H, m, -CH=CH₂), 6.0 (1H, m, -CH=CH₂), 6.2 (2H, bs, OH), 6.7-7.3 (7H, m, aromatic H).

Comp. XI: Brownish white crystal, mp. 37.5°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 772 (1, 2, 3-substituted benzene), NMR (CDCl₃, TMS) δ : 3.4 (4H, d, aryl-CH₂-CH=), 5.1 (4H, m, -CH=CH₂), 5.2 (2H, bs, OH), 6.0 (2H, m, -CH=CH₂), 6.7-7.2 (6H, m, aromatic H).

Comp. XIV: Yellowish white crystal, mp. 75.2°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 813 (1, 2, 4-substituted benzene), NMR (CDCl₃, TMS) δ : 3.4 (4H, d, aryl-CH₂-CH=), 5.2 (6H, m, -CH=CH₂), 5.3 (3H, bs, OH), 6.0 (3H, m, -CH=CH₂), 6.7-7.4 (5H, m, aromatic H).

Comp. XVI: Brownish grey crystal, mp. 84°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$: 813 (1, 2, 4-substituted benzene), 869 (1, 2, 3, 5-substituted benzene), NMR (CDCl₃, TMS) δ : 3.4 (6H, d, aryl-CH₂-CH=), 5.2 (6H, m, -CH=CH₂), 5.3 (3H, bs, OH), 6.0 (3H, m, -CH=CH₂), 6.7-7.4 (5H, m, aromatic H).

Antibacterial test

For the test, the strain of *B. anthracis* was cultured in liquid BHI broth at 37° overnight and subcultured again for 6 hours. The bacterial cell suspension was adjusted with the same sterile broth to 0.07 optical density unit at 550nm and then used for the test. For the paper disk method, 0.6ml of the bacterial cell suspension was poured uniformly into the plates made of BHI as medium. Five paper disks containing 5, 10, 20, 40, 80 and 120mg of the compounds and one control were carefully placed on the seeded plates. The culture was carried out at 37° for 24 hours.

Minimal time for bactericidal action of comp. III and VI

The precultured bacterial suspension (0, 1ml) which had about 0,07 optical density unit at 550 nm was mixed with BHI broth (4, 9ml) containing comp. III or comp. VI (100 μ g/ml). The suspension (0, 1ml) was transferred to BHI medium (5 ml) at an indicated time. The bacterial growth was cultured for 48 hours and measured turbidimetrically at 550 nm.

RESULTS AND DISCUSSION

1. For the purpose of more potent antibacterial agents than naturally occurring compounds, magnolol and honokiol, 6-allylhydroxybiphenyl derivatives are synthesized by Claisen etherification and rearrangement (7-8). In the synthetic procedure, comp. XV and XVI are newly occurred. These compounds may be occurred from the results of the mechanisms of C-alkylation (10-11) and intermolecular migration of allyl groups in strong base medium like pot. hydroxide (9) rather than partial rearrangement in the allylether of diallylresorcinol (12).

2. The antibacterial activities of synthetic allylhydroxybiphenyl derivatives (comp. III, VI, IX, XI, XIV and XVI) and starting chemicals (comp. I, IV, VII and XII) against *S. mutans* are as shown in Table I. Among the newly synthesized com-

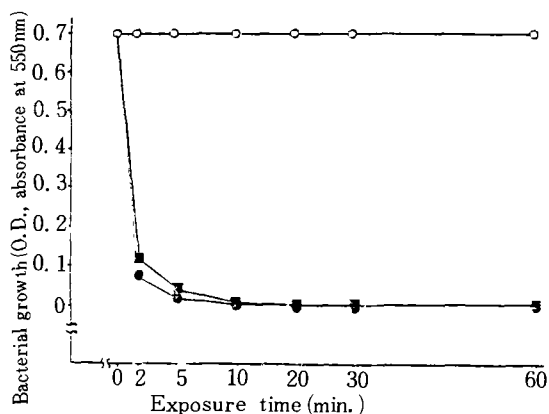


Fig.1. Bacterial grow vs. time exposed to 2-allyl-*p*-phenylphenol (III) and 2,2'-diallyl-*p,p'*-biphenol (VI).

○: Control; bacterial culture without sample ■: Bacterial culture containing 100mg/ml of 2-allyl-*p*-phenylphenol ●: Bacterial culture containing 100mg/ml of 2,2'-diallyl-*p,p'*-biphenol.

pounds, the antibacterial activities of 2-allyl-*p*-phenylphenol (comp. VI), 6-allyl-*o,o'*-biphenol (comp. IX), 2,2'-diallyl-*o,o'*-biphenol (comp. XIV) and 2,2',6-triallyl-*p,p'*-biphenol (XVI) are more potent against *S. mutans* than those of

Table I. Antibacterial Activities of Starting, Synthesized and Related Compounds against *Streptococcus mutans* ATCC OMZ176.

Compounds	Diameter of inhibitory zone (mm) ¹⁾					
	5 ²⁾	10	20	40	80	120
<i>o</i> -phenylphenol (I)	— ³⁾	—	—	—	8.4	10.1
<i>p</i> -phenylphenol (IV)	—	—	—	—	—	9.4
<i>o,o'</i> -biphenol (VII)	—	—	—	—	—	8.5
<i>p,p'</i> -biphenol (XII)	—	—	—	—	—	8.9
6-allyl- <i>o</i> -phenylphenol (III)	9.3	10.6	13.8	15.8	17.8	19.0
2-allyl- <i>p</i> -phenylphenol (VI)	12.5	14.4	17.2	19.9	22.1	24.1
6-allyl- <i>o,o'</i> -biphenol (IX)	12.5	14.8	17.5	20.1	23.0	24.8
6,6'-diallyl- <i>o,o'</i> -biphenol (XI)	11.5	13.3	15.9	18.2	19.4	21.8
2,2'-diallyl- <i>p,p'</i> -biphenol (XIV)	13.0	17.0	20.9	24.5	29.0	30.9
2,2',6-triallyl- <i>p,p'</i> -biphenol (XVI)	12.7	16.5	20.0	22.9	27.7	29.4
magnolol ⁴⁾	—	9.5	13.1	15.5	18.6	21.6
honokiol ⁴⁾	—	10.5	15.1	18.3	21.5	23.3

1) Added amounts (μ g) per a disk

2) Mean values from 3 observations

3) No inhibitory zone was formed

4) Reported values in reference 3.

magnolol and honokiol as reported in the previous paper (3). From the results, the number and positions of allyl groups in the hydroxybiphenyl rings may influence to the antibacterial activities. It has also been clarified that the introduction of allyl groups to the hydroxybiphenyl compounds to enhance the activities in comparison with those of starting materials. We will study the structure-activity relationships in hydroxybiphenyl compounds.

relationships in hydroxybiphenyl compounds.

3. The minimal time for the bactericidal action of comp. III and VI are determined as shown in Fig. 1. This is one of the most important criteria required for an oral bactericide. The cells of *S. mutans* are sterilized in 2-5 minutes by exposing to 100 µg/ml of comp. III or comp. VI. The synthesized allylhydroxybiphenyl derivatives may be used as an oral bactericide or general antibacterial agents after testing of toxicity.

ACKNOWLEDGEMENT

We are grateful to Prof. T. Choi, School of Medicine, Chungnam National Univ., for providing the strain of *Streptococcus mutans* ATCC OMZ176. We also should like to thank Mr. J. Noh and Miss J. Byun for their experimental assistance.

LITERATURE CITED

1. Bae, K., Yoo, B., Lee, M. and Seo, W. : Antimicrobial activities of hydroxybiphenyl derivatives (I), Antibacterial activities and HPLC determination of magnolol and honokiol, *Arch. Pharm. Res.* **8**(2), 85 (1985).
2. Namba, T., Tsunetzuka, M., Bae, K. and Hattori, M. : Studies on dental caries prevention by traditional chinese medicines (Part 1), Screening of crude drugs for antibacterial action against *Streptococcus mutans*, *Shoyakugaku Zasshi*, **35**(4), 295 (1981).
3. Namba, T., Tsunetzuka, M. and Hattori, M. : Dental caries by traditional chinese medicines (Part II), Potent antibacterial action of Magnoliae cortex extracts against *Streptococcus mutans*, *Planta Medica*, **44**(2), 100 (1982).
4. Namba, T., Hattori, M., Tsunetzuka, M., Yanagishi, T. and Konishi, K. : Studies on dental caries prevention by traditional chinese medicines (Part III), In vitro susceptibility of a variety of bacteria to magnolol and honokiol, the components of Magnoliae cortex, *Shoyakugaku Zasshi*, **36**(3), 222 (1982).
5. Sugii, Y. : Constituents of the bark of *Magnolia officinalis* and *M. obovata*, *J. Pharm. Soc., Japan*, **50**, 183 (1930).
6. Fujita, M., Itokawa, H. and Sashida, Y. : A new phenolic compound isolated from bark of *Magnolia obovata*, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**(1), 212 (1972).
7. Runerberg, J. : Phenol dehydrogenation, *Acta Chem. Scand.*, **12**, 188 (1958).
8. Hilgetag, G. and Martini, A. : *Preparative Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, Inc., New York, p.1070 (1972).
9. Buu, H., Hiong, K. and Royer, R. : The allyl rearrangement in phenols, *Bull. Soc. Chim.*, **12**, 866 (1945).
10. March, J. : *Advanced Organic Chemistry*, 2nd ed., McGraw-Hill Kogakusha, Ltd., Tokyo, p.315 (1977).
11. House, H.O. : *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., Benjamin-Cummings Co., California, p. 510 (1972).
12. Hurd, C.D., Greengard, H. and Pilgrim, F. D. : Behavior of allyl derivatives of pyrocatechol and resorcinol toward heat, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 1700 (1930).