

## 非ステロイド性抗炎症薬， 特にプロフェン系薬物の化学と薬理

第一化学薬品K.K.薬物動態研究所 菅井三朗  
神奈川大学理学部・総合理学研究所 羽島宏史，釜野徳明

### 緒言

非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)<sup>1)</sup>は、慢性関節リウマチ (RA)患者にとって欠かせない薬物であり、RA炎症の鎮静化にとどまらず、日常の疼痛の緩和やこわばりの除去に用いられている。作用薬の中には、例えば、イブプロフェン (ibuprofen)のような副作用が軽く比較的安全性の高い薬物があり、これらは、一般に市販されるようになった。従って、こうした薬物に対する化学的な面と薬理学的特性を知ることが有意義であると思われる。

著者のうち、釜野は、国産初の外用ステロイド抗炎症薬パandel (pandel)<sup>2)</sup>の開発の経験があり、さらに菅井は釜野と共に6-メチルプレドニゾロンの開発研究に携わり、その結果、臨床に供されている吉草酸メタメサゾンやフルコールの効果に匹敵するあるいはそれ以上の効果を有する数種の誘導体を見出し、第二、第三の国産外用コルチコステロイド剤開発にアプローチした。<sup>3) 4)</sup> 当時の著者らの集積した文献・資料は膨大なものであり、単にステロイド剤にとどまらず、当然非ステロイド性抗炎症薬に及んでいる。

一方、著者らは、海洋生物のフロリダ産コケムシの一種、*Amathia convoluta*から一連のβ-フェニルエチルアミン類を単離し、構造決定を行った。<sup>5) 6)</sup> β-フェニルエチルアミン類は細胞毒性を有し、開発を目指した広範囲な生物活性の検討に類似医薬系のモデルが必要であった。調査の結果、非ステロイド性抗炎症剤のフェニルプロピオン酸系 (プロフェン系) 薬物がその一つである事が分かった。さらに、羽島は、化学成分の単離・構造決定に加えて、コケムシ成分β-フェニルエチルアミン類の主要な化合物を全合成した<sup>7)</sup>、その活性評価を化学構造に対して議論する (構造活性相関) に際して再びプロフェン系薬物の資料が参考となった。

このような背景から、非ステロイド抗炎症剤のうち、フェニルプロピオン酸系薬物 (プロフェン系薬物) についての資料を集約させる事は有意義と考えた。本論文では特に、化学的側面に焦点を併せ、関連した生化学と薬理学的な事項を加えて議論した。

### 1. 非ステロイド性抗炎症薬の分類

Figure 1に非ステロイド性抗炎症薬の分類を示す。大きく、酸性化合物と塩基性化合物に分ける事ができる。しかし、塩基性薬物は、臨床的に抗炎症効果が弱く、さらに薬物の作用機序が不明であり、実際の治療には不十分な点が多い。酸性の場合、その薬物の体内分

布は、胃、腎髄質、さらに炎症や虚血部位で高くなり、塩基性の場合よりも抗炎症鎮痛作用が強いといわれている。酸性の薬物の方は、カルボン酸類とエノール酸類に分けられ、カルボン酸類は、さらにカルボン酸系と、本論文でまとめるプロピオン酸系、及び酢酸系に分けられる。さらにエノール酸類もピラズロン系とオキシカム系の2種に分けられる。(Figure 1)

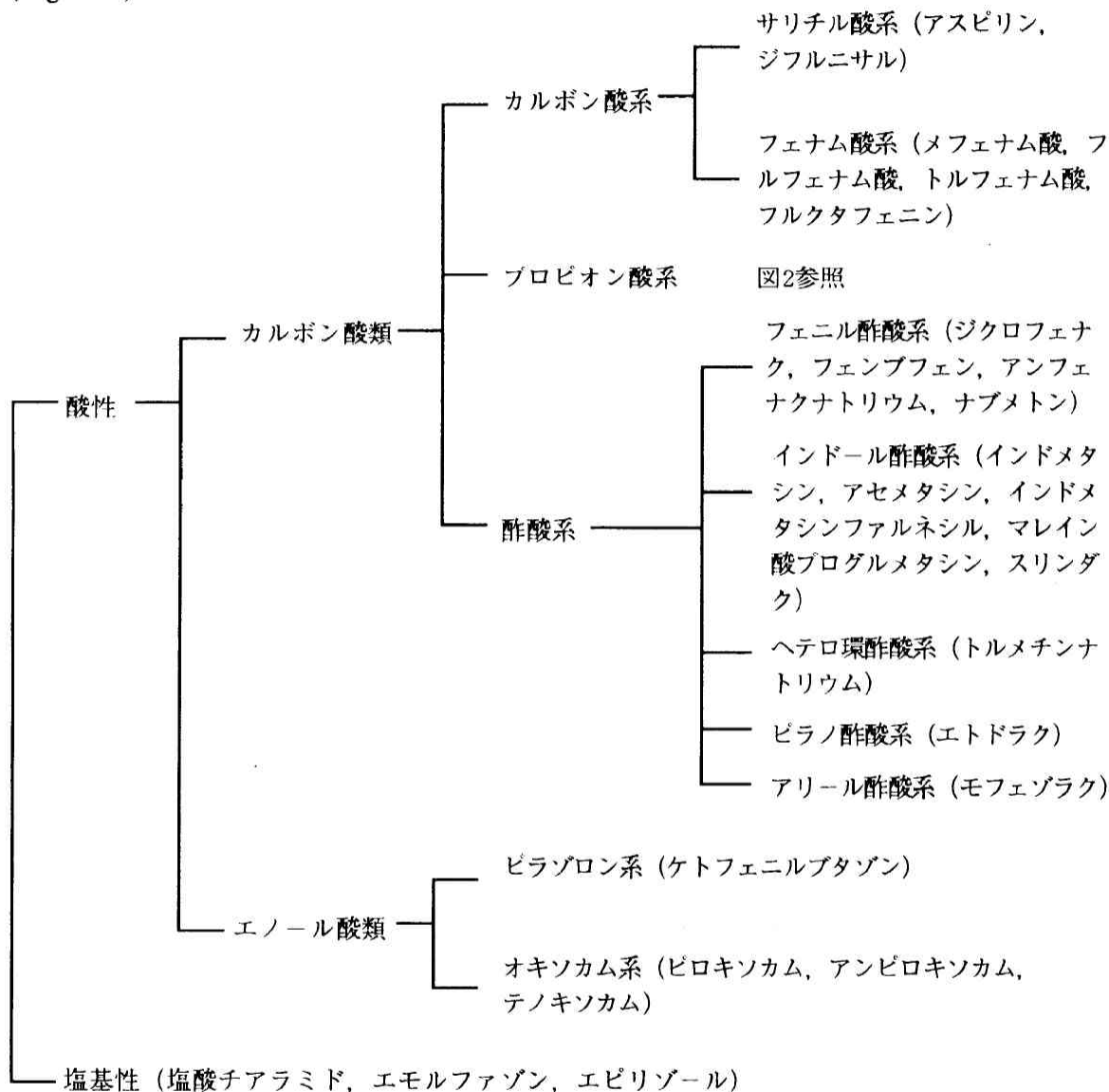


Figure 1 非ステロイド系抗炎症薬の分類

## 2. プロフェン (profen)系薬物の特性と化学構造<sup>1)</sup>

プロピオン酸系薬物は、その構造上、アリールあるいは、フェニルプロピオン酸系薬物と呼び、また薬物名からプロフェン (profen)系薬物と称する。本論文では、薬物を強調する立場から、以後、プロフェン系薬物と称する事とする。プロフェン系薬物は、酢酸系薬物ほど強力ではないが、抗炎症作用、鎮痛作用共に、中程度であり、副作用も比較的少なく、広く用いられているのが特徴である。現在、臨床に供されているプロフェン系の薬物の名称とそれらの構造式をFigure 2に示す。

プロフェン系薬物は、最初、Boots社の研究陣<sup>9)</sup>によりアリアル酢酸系化合物に抗炎症効果が認められたことに端を発している。続いて同じグループによって2-(4-isobutylphenyl) propionic acid (1, 一般名イブプロフェン) により優れた抗炎症作用の有ることが1960年代後半に見出された<sup>8)</sup>。これを契機として、以後この系統の薬物の開発が活発に行われ、プロフェン系非ステロイド性抗炎症薬としての地位を確立し、今日に至っている。

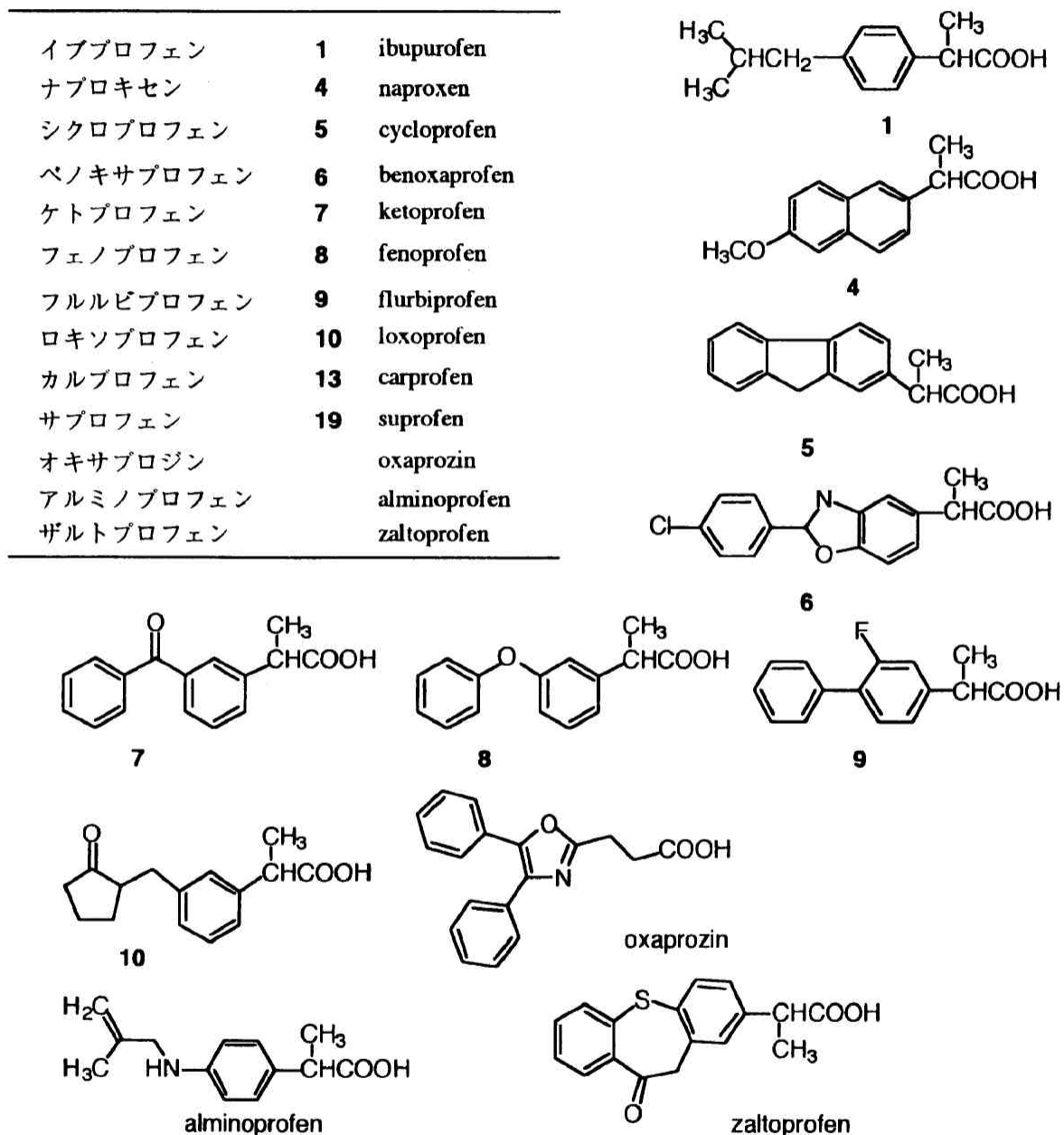
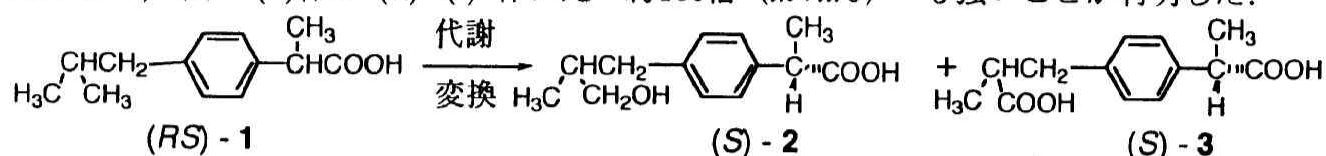


Figure 2 プロフェン系薬物の種類と構造

### 3. プロフェン系薬物の体内動態

#### 3.1 体内変換と活性

Ibuprofenは(1)のラットなどでの体内動態の研究,特に代謝物の検索過程において,(*RS*)-ibuprofen(1)を投与したにも関わらず,得られた代謝物(2, 3)はいずれもdextrorotatory(右旋性)を有していることが見出された<sup>9)</sup>(Scheme 1).このことは,1922年に,*R*→*S*変換が,2-phenylpropionic acidについて初めて報告された事実<sup>10)</sup>を確認する重要な知見となった.すなわち,ibuprofen(1)もasymmetric carbon上で*R*配置→*S*配置の変換(optical inversion or biotransformation)を起こしていたからである.さらに興味ある事には,薬理活性に大きな差があり,(*S*)-(+)体が(*R*)-(-)体に比べ約160倍(*in vitro*)<sup>9)</sup>も強いことが判明した.



Scheme 1

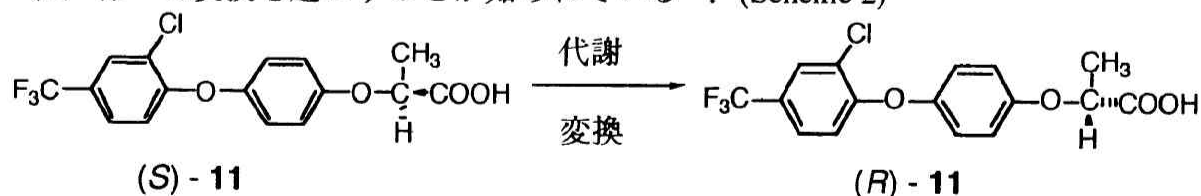
なお,当初(*R*)-(-)-ibuprofenと(*S*)-(+) -ibuprofenのそれぞれ単独投与により得られた上記代謝物の旋光度の比較から,(*R*)-(-)体は100% (*S*)-(+)体に変換するものではないとされていた<sup>9)</sup>が,これはのちにWechterら<sup>11)</sup>によって否定され,(*R*)体は(*S*)体にほぼ完全に変換することが分かった.

Ibuprofen(1)に続いて,Syntexの研究グループ<sup>12)</sup>により2-(6-methoxy-2-naphthyl)propionic acid(4,一般名naproxen)が,Squibbの研究グループ<sup>13)</sup>により2-(2-fluorenyl)propionic acid(5,一般名cycloprofen)が,さらにLillyの研究グループ<sup>14)</sup>によって2-[2-(4-chlorophenyl)benzoxazol-5-yl]propionic acid(6,一般名benoxaprofen)が,同様にいずれも(*R*)体より(*S*)体への変換を起こすことが明らかにされた.これらの化合物もibuprofen(1)と同様,(*S*)-(+)の方が高活性であった.

その他のプロフェン系化合物,ketoprofen<sup>15)</sup>,fenoprofen(8)<sup>16)</sup>,flurbiprofen(9)<sup>17)</sup>およびloxoprofen(10)<sup>18)</sup>,などにおいても同様の結果を示す事が分かった.以上の結果から,プロフェン系薬物は基質の構造や動物種によって多少異なる場合がある<sup>19)</sup>がやはり,代謝過程では,(*R*)体は(*S*)体に変換されることが明らかとなった.

これまでに知られているプロフェン系化合物の中で,*S*/*R*活性比の最も高いものはflurbiprofen(9)であり,約900<sup>17),20)</sup>であった.従って9はラセミ体であってもプロフェン系の中で最も強い活性を有する化合物に属すると言える.

なお,プロフェン系抗炎症薬ではないが,構造類似の農薬である2-[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)phenyl]propionic acid(11,一般名haloxyfop)も同様に(*S*)体より(*R*)体への変換を起こすことが知られている<sup>21)</sup>.(Scheme 2)



Scheme 2

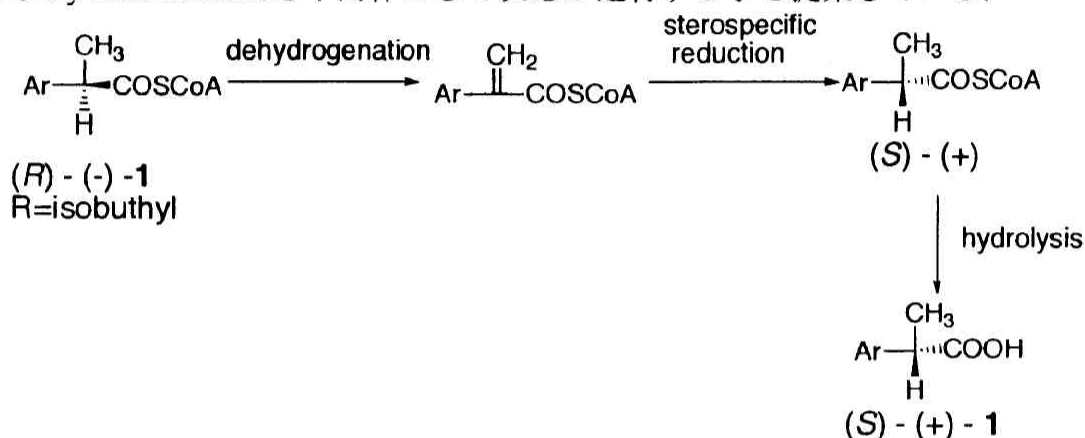
配位の表示はarylpropionic acid系化合物の場合とは逆となる.

化合物(11)のような2-(aryloxy)propionic acidにおいても光学変換が起るのは,提示されている変換のメカニズム(後述)からすれば当然のことであり,換言すれば,2位置換propionic

acid型化合物に共通した変換反応である。

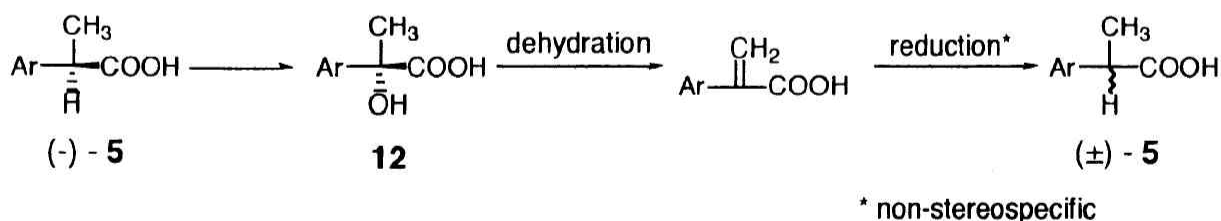
### 3. 2 光学変換のメカニズム

カルボン酸の多くはacyl-CoA thioesterを形成することが知られている。Wechterら<sup>11)</sup>は、 $\alpha$ -methineと $\alpha$ -methyl基の水素原子を重水素化 (-CD(CD<sub>3</sub>)COOH) した (R) - (-)-ibuprofen (**1**) を基質としてヒトでの代謝を調べたところ、methineとmethyl基からそれぞれ重水素が1個ずつ脱離し、水素原子と置換した(S) - (+) - 1 (-CH(CD<sub>2</sub>H)COOH) が生成している事をmassスペクトルデータより見出している。この結果に基づき、Scheme 3に示すように、メカニズムとして、**1**もacy-CoA thioesterを中間体として反応が進行する事を提案している。



Scheme 3

さらにLanら<sup>22)</sup>は、(-)-cycloprofen (**5**)のラットおよびサルへの投与により、(+)-**5**を生成することを見出した際、代謝物として僅かではあるが、 $\alpha$ -hydroxy体 (**12**, -C(OH)(CH<sub>3</sub>)COOH) を捕捉した。この結果より、これが脱水され、次いで還元を受けて(+)-**5**を生成するmechanismも存在するものと考えた (Scheme 4)。また、いずれにしてもこの時の(+)-**5**の生成は100%ではなく(+)/(-) = 55/45であったことから、先のWechterらの結論<sup>11)</sup>に反し、還元反応はnon-stereospecificであるとした。

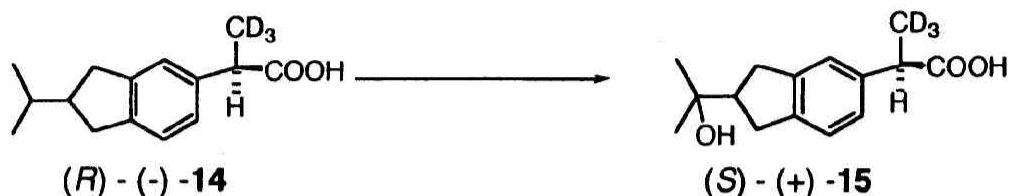


Scheme 4

両者の結論が異なったのは、用いた化合物の構造が異なることによる基質選択性に基づくものであると推定される。なお、中間体としてacyl-CoA thioesterを経由するか否かについては、何も言及していない。

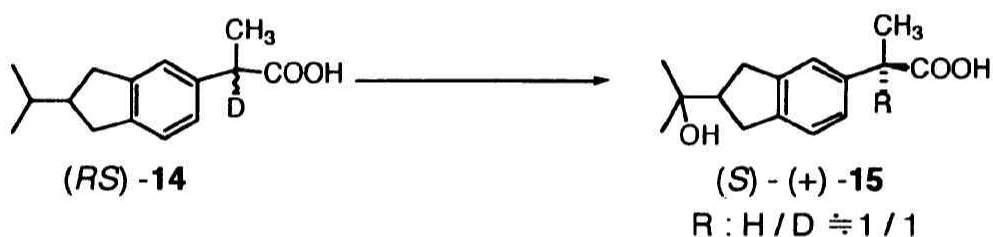
これと同様の結果が、Rubioら<sup>23)</sup>によるcarprofen (**13**)のラット、イヌおよびヒトでの代謝研究から得られており、Rubioらは $\alpha$ -hydroxy体が代謝中間体として生成することが2-arylpropionic acid (プロフェン)系化合物の光学変換にとって重要であると述べている。

一方, Tanakaら<sup>24)</sup>は, (*R*)-(-)-2-(isopropylindan-5-yl)-propionic acid (**14**)のプロピオン酸の methyl proton を重水素化した化合物のラット尿中代謝物において, isopropyl基の methine が水酸化を受けた代謝物 (**15**)を得ているが, このものは95% (*S*)-(+)-体であり, しかも mass および nmr の各スペクトルデータから, 重水素は脱離せず, 保持されたままであることを見出している. (Scheme 5)



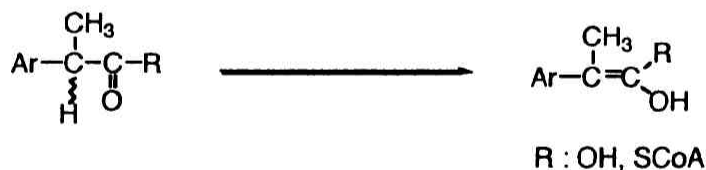
Scheme 5

さらに, **14**の methine proton を重水素化した (*RS*)-**14**より得られた (*S*)-(+)-**15**は, 重水素をほぼ50%保持していたことが分かり, これらの結果から, 先の Wechterらの推定<sup>11)</sup>した脱水素→還元の mechanism (Scheme 3) を否定している. (Scheme 6)



Scheme 6

その結果, 光学変換は,  $\alpha$ -methine proton のみの脱離によって形成されるとし, enol form (Scheme 7) あるいは acyl-CoA thioester 形成経路での enol form であることを提案している.



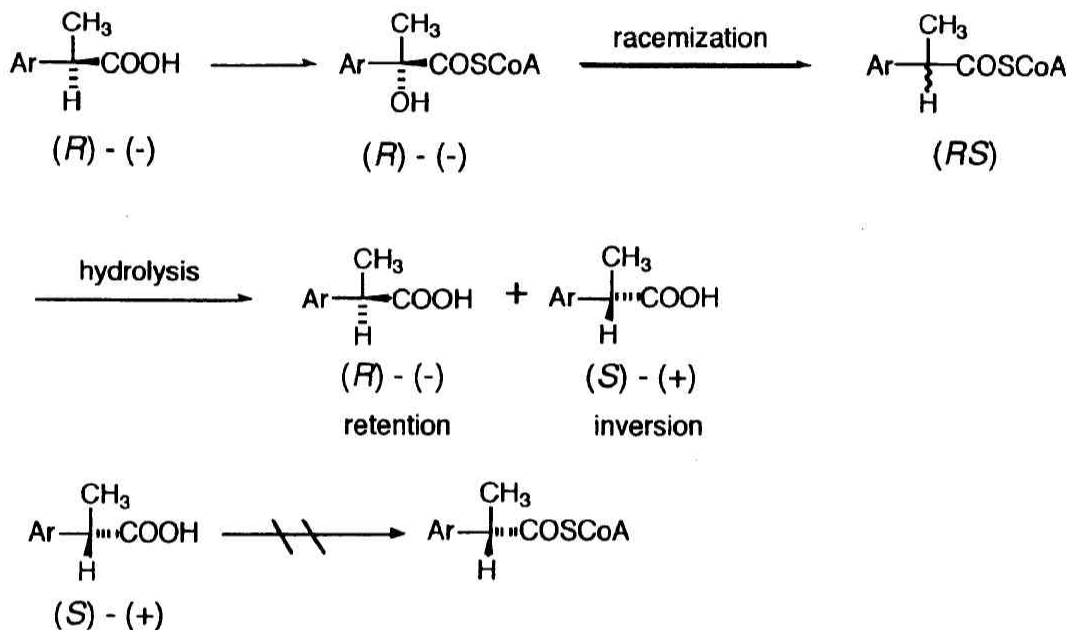
Scheme 7

なお, Wechterらの結果<sup>11)</sup>との違いについては, 基質の構造の相違や動物種差によるのではないかと推定している. また, enol form 経路での mechanism の可能性も考えているが, 変換によってもたらされる (*S*)-(+)-体の増加を, (*R*)-(-)-体と (*S*)-(+)-体との thermodynamic あるいは thermokinetic control (平衡の片寄りなど) の相違のみで説明することには無理があり, 酵素の関与による立体選択性の亢進と考えるべきであろう.

Nakamuraら<sup>25)</sup>は, 先の Tanakaら<sup>24)</sup>の結果を踏まえ, それぞれ1の  $\alpha$ -methine proton の重水素化体 (-CD(CH<sub>3</sub>)COOH) および  $\alpha$ -methyl proton の重水素化体 (-CH(CD<sub>3</sub>)COOH) を用いてさらに検討を加えた. その結果,  $\alpha$ -methine 重水素化体をラットに投与して得られた plasma 中の (*S*)-(+)-体には, 重水素は殆ど認められなかったが, (*R*)-(-)-1 の  $\alpha$ -methyl 重水素化体の投与



によって得られた (*S*) - (+)体では重水素は3個とも保持されていることが分かった。同様の結果を、ラット肝灌流実験からも得ている。さらに、ラット肝ホモジネートを用い、acyl-CoAを単離し、1のCoA thioesterを合成することにより、光学変換にはAcyl-CoAとATPの両者が必要であることを明らかにした。また、(*R*) - (-)体と (*S*) - (+)体をacyl-CoAと肝ホモジネートとともに振盪したところ、(*R*) - (-)体にのみCoA thioesterの合成反応が起り、(*S*) - (+)体には全く反応が起こらないこと、およびこのthioesterはラセミ化を受け、さらに加水分解されて(*R*) - (-)体と(*S*) - (+)体をほぼ50%ずつ生成することを見出し、このような一連の反応は酵素の介在<sup>26)</sup>で起ることを示した (Scheme 8)。この結果は、光学変換の過程においてacyl-CoA thioesterを中間体として形成することが必要であることを強く訴えるものとなった。



Scheme 8

しかしながら、酵素の関与が示されたこの様な結果をもってしても、(*R*) - (-)体のラセミ化はCoA thioesterを経由するか否かに関らず、化学的にも起り得るのではないか、という意見もあり<sup>27)</sup>、今なおこの考え方を完全に否定するには至っていない。

いずれにしても、今日においては、Nakamuraら<sup>125)</sup>によって示されたmechanismが、プロフェン系化合物の光学変換の考え方に対する結論である。なお、動物種によっては光学変換が認められないプロフェン系化合物もある<sup>28)</sup>ことから、使用動物種と代謝との関係には十分に留意する必要がある。

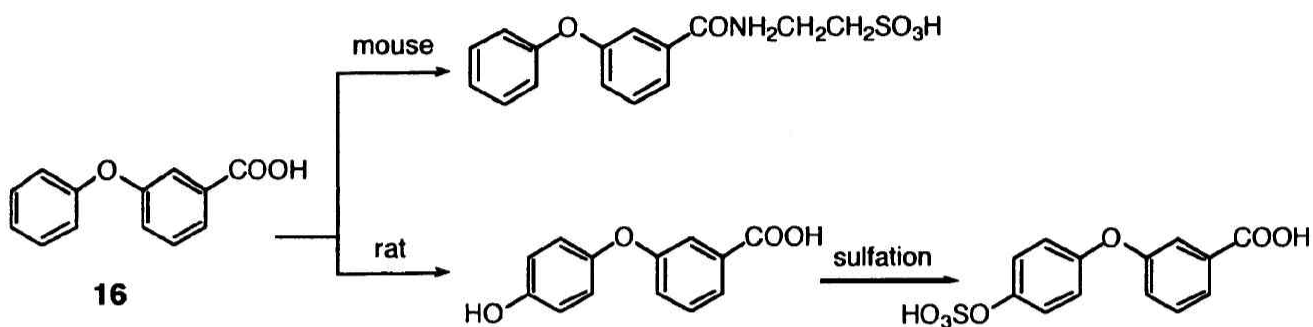
一方、acyl-CoA thioesterの形成は、光学変換のみならず、アミノ酸抱合化およびtriglyceride形成にとっても重要な中間体となっていることから、このthioesterの合成し易さあるいはthioester自身の反応性の程度が以後の代謝を律し易い可能性が考えられる<sup>27a)</sup>。Acyl-CoA thioester生成に関しては、他にCaldwell<sup>29)</sup>やKnightsら<sup>30)</sup>の報告もあるので参照されたい。

光学変換を起す組織についても種々検討されており、主たる臓器は肝臓であることが示されている<sup>31)</sup>。

#### 4. プロフェン系薬物の代謝と立体選択性

#### 4.1 代謝と組織移行性

最もシンプルな芳香族カルボン酸の一つである安息香酸のラットにおける代謝では、主として glycine 抱合体 (hippurate) やグルクロン酸抱合体 (glucuronide) として排泄されることが知られている<sup>32)</sup>。Hutson ら<sup>33)</sup>は、より脂溶性の高い 3-phenoxybenzoic acid (**16**) を用いて代謝を検討し、マウスで taurine 抱合体として、ラットでは水酸化を受けたのち硫酸抱合体としてそれぞれ排泄され、先の安息香酸の場合とは抱合様式が異なること、さらに代謝様式に種差のあることを見出した (Scheme 9)。



Scheme 9

なお、**16** は殺虫剤として汎用されている pyrethroid 系薬物 (**17**) 代謝産物でもある。(Figure 3)

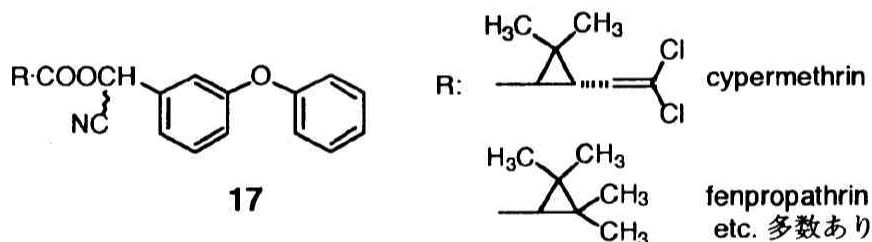


Figure 3

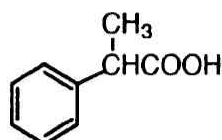
次いで Crayford ら<sup>34)</sup>は、<sup>14</sup>C-**16** の代謝をさらに検討したところ、予想とは異なり、皮膚に蓄積することを認めた。カルボン酸化合物は生理的 pH で解離しているため、これまでは皮膚や脂肪組織への移行 (蓄積) は認められないものであるとされていた。皮膚中の放射性化合物を単離したところ、それは中性物質であり、mass スペクトル解析により、1, 3 (or 2) dipalmitoyl 1-2 (or 3) - (3-phenoxybenzoyl) glycerol であることが確認された。その後 Imhof ら<sup>35)</sup>は、**16** の代謝についてさらに検討を加え、酵素により、monoglycerol 経由で中性脂質に取り込まれることを明らかにした。同様に、抗高脂血症薬物であるペンジルオキシ安息香酸誘導体も代謝によって脂質に取り込まれることが明らかにされた<sup>36)</sup>。

以上のような安息香酸誘導体の動態が明らかとなるに軌を同じくして、プロフェン系化合物の態様についても立体選択性 (stereoselectivity or enantioselectivity) を含めて明らかにされた。

Meffin ら<sup>37)</sup>は、初めに 2-phenylpropionic acid (**18**) (Figure 4) のラセミ体を用い、ウサギにおける動態を検討し、正常腎機能ウサギでは、蛋白非結合の (S) 体と (R) 体の分布容積 (Vd)



に差があり、それぞれ 0.30 および 0.62 l / kg であること、および腎機能障害ウサギでは、蛋白非結合 (S) 体のクリアランスは 25% に減少することなどを認めたが、glucuronide 生成に対する enantioselectivity はなかったことを報告している。



18

Figure 4

次いで同グループの Hayball ら<sup>38)</sup>は、fenoprofen (8)の動態がウサギで検討し、蛋白結合と非結合を加えた (R)-8 と (S)-8 の Vd は、それぞれ 50.3 および 98.5 ml / kg であることを明らかにし、この違いが AUC の相違に相関するものと考え、Pheno-barbital 投与での影響についても検討している。その結果、(R)-8-glucuronide のクリアランスは (S) 体のそれよりも大きいこと、また (S)-8-glucuronide のクリアランスも Phenobarbital 投与によって、2.1 倍増大したことを見出したが、(R) → (S) の変換には増加も減少も何ら変化を与えなかった。従って、phenobarbital の投与により、薬理活性である (S) 体の AUC は低減されることが分かった。

さらに同グループの Abas ら<sup>39)</sup>により、ketoprofen (7)についてもウサギを用いて検討され、(R)-7 と (S)-7 に対する Vd はそれぞれ 114 および 294 ml / kg であり、Plasm からのクリアランスはそれぞれ 292 および 36 mg / kg / hr と enantioselectivity が顕著であることが示された。また、腎機能障害ウサギでは、(R)-7 と (S)-7 の Vd はそれぞれ 200 および 183% に増加することが分かったが、蛋白結合体に非結合体を加えたそれぞれの (R)-7 と (S)-7 のクリアランスには変化は認められなかった。これらの結果から、プロフェン系化合物には代謝のみならず分布や移行性にも enantioselectivity の存在することが明らかとなった。

一方、Williams ら<sup>40)</sup>は、先にも述べたように異物であるカルボン酸化合物の多くが CoA thioester を中間体として形成し、これが triglyceride の脂肪酸とエステル交換反応を起して "hybrid" triglyceride<sup>34, 36a)</sup> を作ることを示した。さらに、プロフェン系化合物においては、(R) 体と (S) 体の CoA thioester 形成能に enantioselectivity の有ることから、プロフェン系化合物は hybrid triglyceride として脂肪へ移行する可能性があり、その際は (R)-(-)体を選択的に取り込まれるであろうと予測して、ibuprofen (1)を用い腎周辺部脂肪の分析を行った結果、その事実を明らかにした。即ち、(S) 体投与では、脂肪に殆ど取り込まれず、(RS) 体および (R) 体投与でのみ取り込まれ、(RS) 体投与では (R) 体投与時の 60% であることが分かった。(RS) および (R) 体のいずれの投与においても脂肪中には (S) 体が (R) 体の 50~60% 認められたが、これは (R) 体が CoA thioester 形成後にラセミ化を起し、そののちに triglyceride として取り込まれたことによるものと推定される。なお、一旦取り込まれた (R) 体および (S) 体は、長時間残留することも判明した。

Sallustio ら<sup>41)</sup>は、(R)-および (S)-fenoprofen (8) と <sup>3</sup>H-glycerol とをラット遊離肝細胞や脂肪細胞とともに incubate し、取り込みに対する検討を行ったところ、(R)-(-)体のみが triglyceride 中に取り込まれることを認めた。同様の知見が荏原ら<sup>42)</sup>により、suprofen (19)

(Figure 5)の hybrid triglyceride への取り込みについて検討した結果においても得られている。

これらの結果より、プロフェン系化合物においても (*R*)体が enantioselective に hybrid triglyceride として脂肪組織に取り込まれることが分かった。また、取り込まれたプロフェン系化合物は消失が遅いことから、毒性との関係で留意される必要がある。

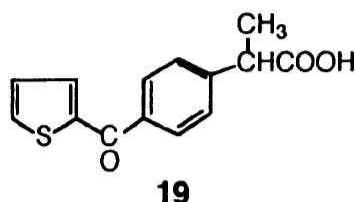


Figure 5

この他に、Caldwell ら<sup>43)</sup>により、いくつかのプロフェン系化合物について簡単に実験を行っている。

#### 4.2 グルクロン酸抱合における立体選択性

カルボン酸が種々の抱合体を形成することについては前にも触れたが、主たるものにグルクロン酸抱合化 (glucuronidation) があり、しかも脂溶性の高い化合物程形成し易い傾向にある。一般的に、プロフェン系薬物においても、尿中の主たる抱合代謝物は Glucuronide<sup>44)</sup> である。グルクロン酸自体が chirality を有しているため、相手のプロフェン系化合物に対し、enantioselective であろうことは容易に推定できる。プロフェン系化合物のカルボン酸結合位炭素原子との間で、新たに diastereoisomerism を生起させるため、抱合体形成時、enantiomer 間において立体的要因に基づく大きなエネルギー差 (立体障害エネルギー、配座エネルギー etc) を生じ、よりエネルギー障害の低い enantiomer との抱合化が優先的に起り易くなるものと考えられる。また、種差によっても選択性に相違が認められる。

ヒトにおける ibuprofen (1)<sup>45)</sup> や benoxaprofen (6)<sup>46)</sup> およびマウスにおける 2-phenylpropionic acid (18)<sup>47)</sup> の glucuronide の尿中排泄は、いずれも (*S*)-glucuronide の方が対応する (*R*)-glucuronide よりも多い ((*S*)/(*R*) = 8.3 (1), 2.2(6))が<sup>s</sup>, fenoprofen (8)<sup>38)</sup> や ketoprofen (7)<sup>39)</sup> は、ウサギではおける 18<sup>47)</sup> の glucuronide の方が<sup>s</sup> (*S*)-glucuronide よりも多かった ((*R*)/(*S*) = 2.12 (8), 1.43 (7))。この他、ヒトにおける tiaprofenic acid (24) (Figure 6)<sup>48)</sup> やウサギにおける 18<sup>47)</sup> の glucuronide は、いずれも (*S*) 体と (*R*) 体の排泄率はほぼ等しいことが分かった。

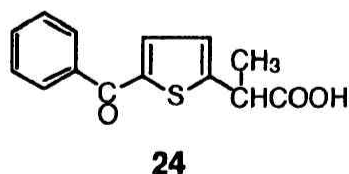


Figure 6

化合物 18 のように、同じ基質でも種によって選択性が変化し、さらにこの化合物は同じ種 (ラット) でも、胆汁中排泄率では (*S*)-glucuronide が対応する (*R*)-glucuronide よりも高

く、尿中排泄率では逆に (R)-glucuronide が (S)体のそれよりも高くなるなど、排泄ルートによって選択性が逆転しているケースもある<sup>49)</sup>。この場合、排泄ルート毎に異なった enantioselectivity があるのみで、グルクロン酸抱合化の受け易さには selectivity が無いか、あったとしても低いのかもしれない。

また 18 のラット肝ミクロソームによるグルクロン酸抱合の enantioselectivity ( (S) / R) Vmax)が phenobarbitone の添加により、無添加 (control)に比べ約 3 倍に誘導されたとの報告<sup>50)</sup>もあるが、この理由として、UDPGT の複数の isozyme による抱合化への寄与よりも、むしろ一つの enzyme の複数の異なる結合様式への誘導が考えられている<sup>43)</sup>。

Nakamura ら<sup>31)</sup>はラセミ体の 18 について、*in vitro* でラットの種々の組織を用いて調べたところ、肝ホモジネートにおいて、経時的に (S)-18-glucuronide が増加することを見出した。これは (R)-18-glucuronide は enantioselective に加水分解され、free となった (R)-18 は CoA thioester 形成後ラセミ化を経てグルクロン酸抱合化という recycle pathway に乗るためではないかと推定した。また、(R)-18-glucuronide の選択的 (優先的) 加水分解は、抱合化率は低いが腎でも起ることを認めている。なお、incubation 時に用いる buffer によって (R)→(S) 変換率やグルクロン酸抱合化率が変動するとし、buffer の選択の適否が結果を左右する可能性を示唆している。小腸で (R)→(S)変換を 3%程認めたが、他の組織 - 肺、精巣、心、脾 - では(R)→(S)変換も起らなかった。

一方、Mouelhi ら<sup>51)</sup>は、ラセミ体の ibuprofen (1), naprofen (4)および benoxaprofen (6)について、グルクロン酸抱合化に対し、種差 (UDPGT 源としてヒト、サルおよびウサギの肝固定化ミクロソームを用いる *in vitro* 法で) と enantioselectivity の有無を検討した。その結果 (肝 LC で標品と同定)、1, 4 および 6 のいずれにおいてもグルクロン酸抱合化には enantioselectivity が認められたが<sup>52)</sup>、質的にも量的にも、基質差と種差のあることが明らかとなった。

(S)-4 のグルクロン酸抱合化は、ヒトにおいて (R)-4 の存在で、また (R)-4 のそれは (S)-4 の存在で妨げられ<sup>53)</sup>、サル尿 (*in vitro*) 中の (S)-6 と (R)-6 に対する glucuronide 生成比は、個体差が激しい上に、投与時間の変動によっても変化した。さらに、(R)-4 および(S)-4 の glucuronide の加水分解は、阻害剤である 1, 4-saccharolactone に対し、濃度により抵抗性を示した。1, 4-saccharolactone (mM) /  $\beta$ -glucuronidase (unit, bovine)  $\cong$  0.06 では (R)-4 および (S)-4-glucuronide はいずれも加水分解が阻害され、0.009 では (S)-4-glucuronide の大部分 (73%) は残存していたが、(R)体は阻害を受けず完全に加水分解された。即ち、(R) 体の glucuronide は、(S) 体のそれに比較して、1, 4-saccharolactone の阻害作用を受けにくく、enantiomer 間に選択性のあることを示した。(Figure 7)

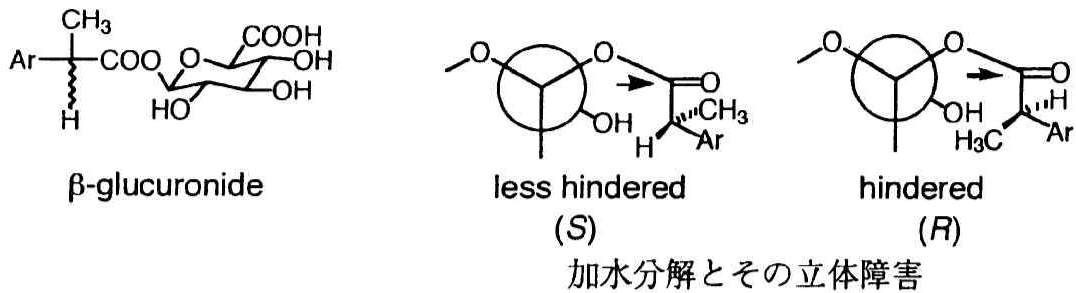


Figure 7

## 5. プロフェン系薬物の蛋白結合とその測定

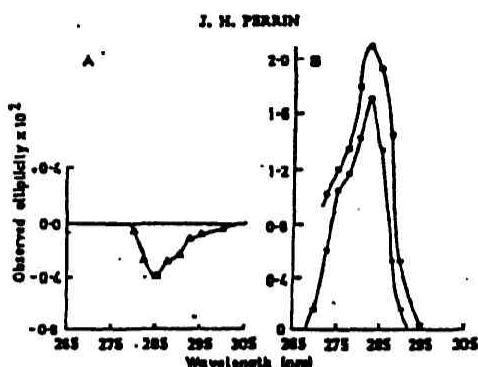
プロフェン系薬物のヒト血精アルブミン (HAS) 蛋白結合について、古くは Perrin<sup>54)</sup> により、fenopropfen (8) や類縁体を基質に用い、円二色性 (circular dichroism CD) の Cotton 効果<sup>55)</sup> に基づいて検討された例がある。CD スペクトルのシグナルは分子内の疎水性グルーブの構造変化に相関するため、蛋白の結合サイト (数, 性質) に対し、良い示唆を与える<sup>55)</sup>。

8 は pH 4-10 の範囲で HSA に対する結合に変化はなく、また (R)-8 と (S)-8 との CD スペクトルにも変化を認めなかったことから、8 の蛋白結合には enantioselectivity はないとした。さらに、(RS)-8 と位置異性体である (RS)-(4-phenoxy) 体および (RS)-(2-phenoxy) 体との CD スペクトルを比較すると、前二者間には、殆ど差がないが、両者とも後者との間には差があり、スペクトルの強度比から、前二者の方が蛋白に強く結合していることが示唆された。後者は phenoxy 基が ortho 配位で steric hindrance が高いことにより結合 (接近) が妨げられたものと推定され、8 の HSA への結合には hydrophobic な phenyl 基とカルボキシル基やエーテル酸素への水素結合が必要であるとした。

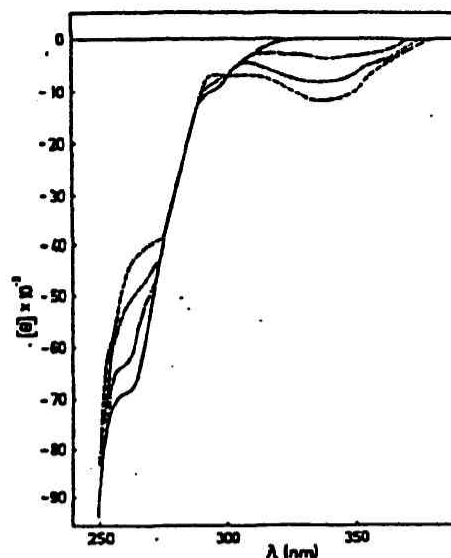
これに対して Rendic<sup>ら</sup><sup>56)</sup> は、同様に CD スペクトルの検討により、ketoprofen (7) では HSA に対し (S) 体が (R) 体に比べて強く相互作用することを見出しており、さらに Hayball<sup>ら</sup><sup>32)</sup> は、ウサギ plasma では 8 は同様に (S) 体の方が強く結合しており、8 の蛋白結合には enantioselectivity があるとして先の Perrin<sup>54)</sup> の結果に異を唱えている。

Ibuprofen (1) enantiomer の *in vitro* の研究において、albumin に対する結合比は (S)/(R) ≃ 1.7 と selectivity のあることが示され、これは 1 の enantiomer 間の pharmacokinetics の差に基づくものと考えられた<sup>57)</sup>。また、この kinetics の相違は、enantiomer 間でお互いに (負の) 相互作用を起すためにもたらされるものと推定されている<sup>45)</sup>。

一方、2-phenylpropionic acid (18) では、定常状態でのウサギ plasma との結合比は (S)/(R) ≃ 2.0 であり<sup>37)</sup>、enantiomer 間に selectivity のあることが認められた。さらに、Jones<sup>ら</sup><sup>58)</sup> により、ウサギ albumin との結合を脂肪酸を含まない条件とオレイン酸の添加または無添加の条件で行われた詳細な検討によって、albumin に対しては、2 つの特異的結合部位があり、ひとつには先の遊離脂肪酸と選択的に結合し、他の残ったひとつには (R)-enantiomer が (S)-enantiomer と競合的に結合する、ということが見出された。この場合や、enantiomer 間でお互いに相手の結合を阻害していることが推定されている。



Induced optical activity of ibuprofen analogues binding to  $7.25 \times 10^{-4}$  M HSA. (A) (±)-2-(4-Phenoxyphenyl)propionic acid. (B) (○) (±)-2-(4-Phenoxyphenyl)propionic acid. (●) (±)-2-(3-(4-Phenoxyphenyl)acetyl)propionic acid.



CD spectra of enantiomers and racemate of  $\alpha$ -(2-benzyloxyphenyl)propionic acid ( $1: 2.18 \cdot 10^{-4}$  M), in the presence of HSA ( $1.66 \cdot 10^{-4}$  M). (-----) (+)-1 + HSA, (—) (-)-1 + HSA, (.....) (±)-1 + HSA, (—) HSA

## 6. プロフェン系薬物の pharmacokinetics

代謝（光学変換，抱合体），分離・分析や薬理作用などの豊富な研究例に比べ，pharmacokinetics に関する研究は少ない。

Antal ら<sup>59)</sup>は，(RS)-ibuprofen (1) 800mg を 1 日 3 回，14 日間血液透析患者に投与し，透析の影響を検討したところ，透析前の動脈血と静脈血の plasma 中には 1 の連投による蓄積は認められなかったとした。また，透析 plasma 中に 1 は存在せず，主代謝物である isobutyl 基の水酸化体 (57  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) とカルボン酸化 (249  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) が有意に認められたことから，代謝を通しての 1 のクリアランスは高いものと推定した。動脈血と静脈血との間に顕著な差はないことも明らかにされた。立体選択性については言及されていない。

これに対し，Singh ら<sup>48)</sup>は，(RS)-thiaprofenic acid (24) 200 mg を 8 時間毎に 1 週間関節炎患者に投与し，enantioselective な pharmacokinetics について検討を加えた。血中，尿，関節液（滑液）中の 24 を (S) - (+)-amphetamine (2-aminopropyl-benzene) との amide 型 diastereoisomer に導き，GLC で分析したところ，Plasma 中，尿中および滑液中のいずれにおいても 24 の (R) 体と (S) 体の比は等しく，enantio-selectivity を認めることはできなかった。このことは，24 は kinetic 定において，(R) 体と (S) 体間に異なる性質はなく，また (R)  $\rightarrow$  (S) 変換も起らないか，起る前に消失してしまう程クリアランスの方が早いといえる。グルクロン酸抱合体について，(R) 体および (S) 体に差がないことは前にも述べた。Foster ら<sup>60)</sup>も，ketoprofen (7) の (R)，(S)-enantiomer 50 mg をそれぞれ 6 時間毎に健康人に単回および反復（3 日）投与した後，Plasma と尿中（glucuronide を含めて）におけるそれらの pharmacokinetics を HPLC 分析により検討し，先の Singh らの結果と同様，7 について単回，反復投与のいずれにおいても enantiomer 間に有意な差のないことを認めている。これも enantiomer 間に差の有ることを動物で認めても，ヒトで認められないケース<sup>27a 61, 62)</sup>のひとつであろう。

この他，ibuprofen (1) の (R)，(S)-各 enantiomer を用いて一次吸収と消失について presystemic 部位 (gastro-intestinal tract) や systemic 部位での (R)  $\rightarrow$  (S) 変換の観点から pharmacokinetics を検討した例<sup>63)</sup>もある。この報告では，さらにこれまで発表された論文中

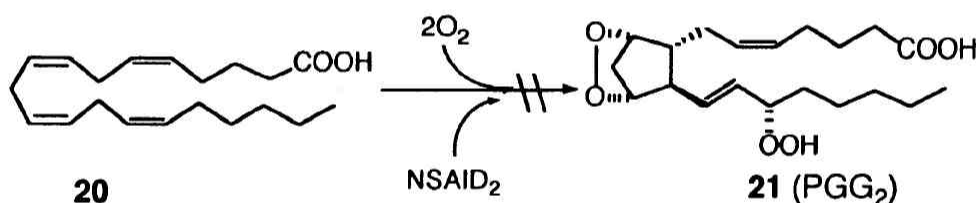


のデータを用いての解析により、総じてプロフェン系薬物では enantiomer 間に selective な pharmacokinetics を有するものは少ないと結論づけている。

(S) - (+) -Naproxen (4)の発熱している小児と術後小児(6~13才)における代謝と pharmacokinetics についても検討されている<sup>64)</sup>。AUCにおいては、発熱している小児の方が術後小児に比べて高かったが、これは小腸部位からの吸収率が後者では低下したためと考えられた。また消失も前者の方が早かった。主代謝物は、大部分が4の glucuronide であり、また methoxy 基よりの脱 methyl 体も認められたが、両タイプの患者間に差はなかった。未変化体や代謝物についての pharmacokinetics の研究は、欧米ではヒトを用いて行われる場合が多く、動物では少ない。日本では、まだ動物でのデータで解析せざるを得ない状況にあるが、薬物はヒトに適用されるものであることを考えると、animal scale up におけるデータのギャップなどの問題とも考え合わせ、今後は(臨床の場合における)ヒトでの試験と pharmacokinetics の解析が増々重要となろう。

## 7. プロフェン系薬物の薬理作用

Vaneら<sup>65)</sup>は、indomethacin (22)や aspirin(23) (Figure 8)などの代謝研究によって、初めてプロフェン系薬物の抗炎症作用発現が、cyclooxygenase を阻害する事を見出した。(Chart 7) cyclooxygenase は、prostaglandin (PGs)生合成における arachidonic acid (20)代謝カスケードの初期反応生成物である endoperoxide (21, PGG<sub>2</sub>)の生合成を司る lipoxygenase の一つである。(Scheme 10) Vane は他の二人 (Samuelsson, Bergström) と共に、こうした PG 関連の研究業績により 1982 年度 Nobel 生理学・医学賞を受賞している。



Scheme 10

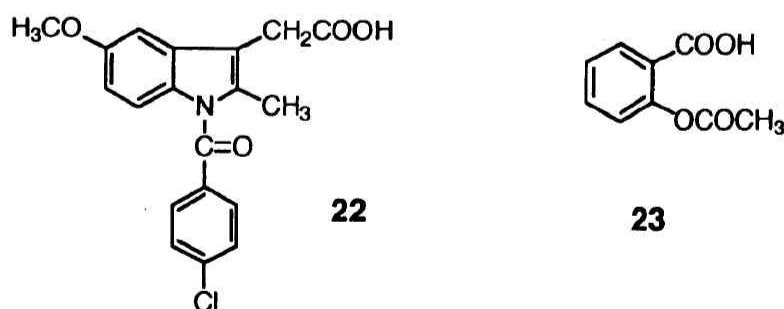


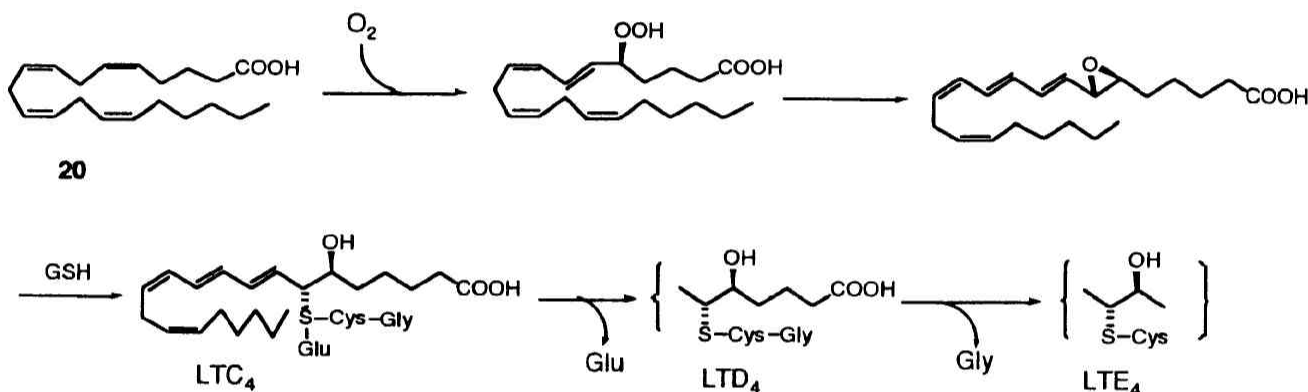
Figure 8

このような研究を契機として、それ以降プロフェン系薬物の抗炎症作用に対し、膨大な数にのぼる研究が行われ、cyclooxygenase 阻害が主たる作用機作であることが一般的に受け



入れるに至っている。研究の中には、Tamura ら<sup>28a)</sup>による構造と conformation との関係から PG 合成阻害を論じたものもある。なお、endoperoxide (21)以降の PGs のどれが炎症 mediator であるかについては特定されておらず、また複数である可能性が高い。一方、cyclooxygenase 阻害（誘導抑制）については、glucocorticosteroid 系化合物の作用機作のひとつであるという報告<sup>66)</sup>もあり、このような化合物とプロフェン系化合物との関連は今後の研究の発展に益々興味もたれる。

この他、抗炎症作用としては直接関係はないが、血小板凝集抑制作用についての報告<sup>67)</sup>もある。この作用は、プロフェン系化合物よりも酢酸系化合物の方が強いようである。また、喘息やアレルギーの原因物質のひとつである SRS-A (slow reacting Substance of anaphylaxis) の生合成の阻害、即ち同じ arachidonic acid (20) を基質としたもうひとつの代謝経路にある leukotriene (LT) は合成に関係する 5-lipoxy-genase を阻害することも明らかにされている<sup>17)</sup> (Scheme 11)。

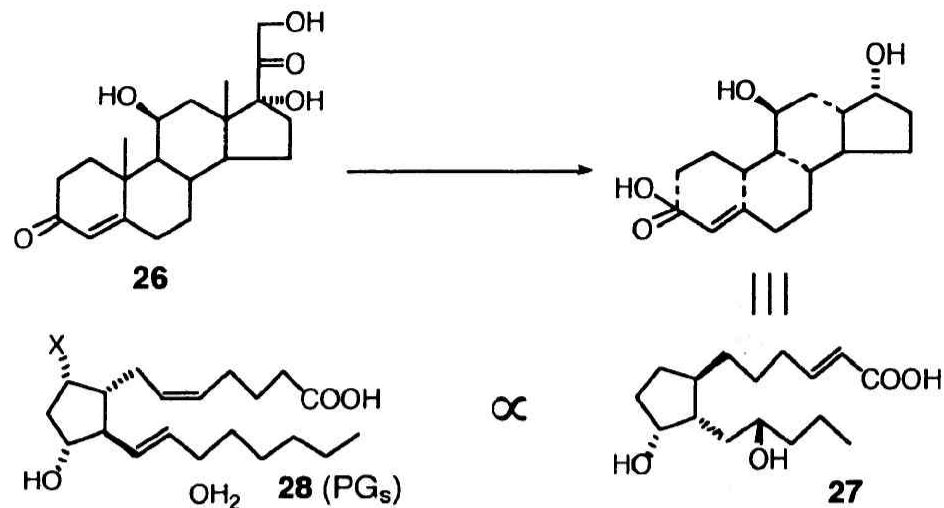


Scheme 11

前述した如く、特に後者の SRS-A 生合成阻害については lipoxygenase を阻害することが作用機作であるとする考えに立てば、当然そのような作用を持っていても不思議ではない。

## 8. プロフェン化合物の構造と活性の相関

プロフェン系薬物の抗炎症作用（機構）を steroid 系抗炎症作用との関連で解析しようとする試みもあるが、一方において、steroid 系化合物の抗炎症作用が phospholipase A<sub>2</sub> からの arachidonic acid (20) の遊離阻害に基づくものであることから、steroid 系化合物の構造と 20 あるいは 20 由来の PGs の構造との関連を、プロフェン系薬物との関連に敷衍して論じようとする試みもある。たとえば、生体内 glucocorticosteroid である hydrocortisone (26) を antagonist として考え、その骨格の 5 員環 (D 環) 部を PGs の 5 員環部に見立てた構造に導き、antagonist - agonist の関係として相関性を考察している。(Scheme 12)



Scheme 12

PGs は 5 員環部分だけが rigid 構造であり，比較的自由的な conformation を取り得るのに対し，26 はその環構造のためほぼ全体が rigid であり，自由度は殆どない。また両者の不斉炭素上の立体配置も大部分逆配位である。受容体 (receptor) から見た薬物の構造に対する認識は通常極めて厳密であるため，26 と 28 の構造の相違は明確に峻別され，receptor が共通しているとは考えにくいものがある。27 と 28 との間においても同様であり，類似性を言及するには根拠希薄と言うべきであろう。Glucocorticosteroid と PGs の作用機作の相違が根本にある以上，antagonist - agonist の観点も含め，両者に相関性を持たせようとする考え方には無理がある。

先に述べたように，プロフェン系化合物と 26 の構造上の類似点から相関性を論じようとした例もある。Glucocorticosteroid と PGs との関係よりは構造上に類似性はあるものの，これによっても活性との相関性を明解には説明できない。(Figure 9)

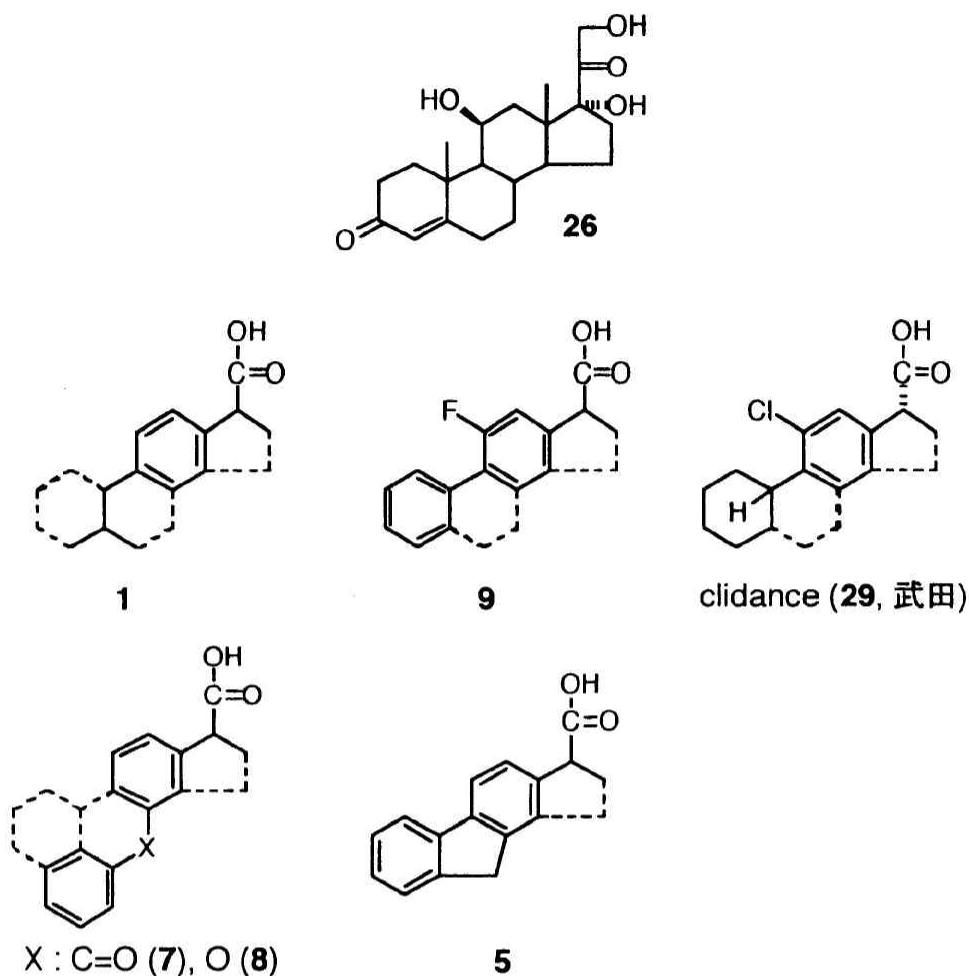


Figure 9

プロフェン系薬物の抗炎症作用機作はGlucocorticosteroidのそれとは異なることから、仮に構造を互いによくsuperimposeできても相関性を論じにくい理由のひとつとなっているのかも知れない。しかしながら、プロフェン系薬物間における活性との相関性を考察するには有用であろう。

一方、arachidonic acid (20)とcyclooxygenase siteとのconformationに基づいて解析した結果から、endoperoxide反応点においてはhydrophobicityが重要であるとし、プロフェン系化合物の立体構造中、その反応点に相当する位置におけるhydrophobicityとの相関性を考察した報告<sup>68)</sup>もある。

このような観点から眺めても、プロフェン系化合物全般に互り相関性に普遍性を見いだすことは難しいようである。

## 9. プロフェン系薬物の光学異性体の分離・同定

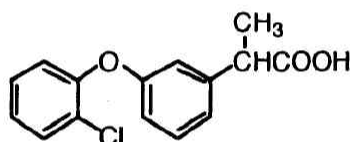
プロフェン系薬物の enantiomer の分離・同定の報告は、古くはヒトに投与された (RS)-Ibuprofen (1)について行われた例がある<sup>69)</sup>。Plasma と尿中の 1 および代謝物をクリーンアップ後、1- $\alpha$ -methylbenzylamide 誘導体に変換し、TLC と GLC を用いて分析され、末梢血中と

尿中排泄の **1** は (*S*)体であることが見出されている。その後、Sugawara ら<sup>70)</sup>は、(*S*) - (+)-naproxen (**4**)を6種の動物(ミニブタ, マウス, ラット, ウサギ, モルモットおよびイヌ)とヒトに経口投与し、**4** および代謝物を直接 TLC, GLC, HPLC および GC/MS で詳細に精査し、種々明らかにしている。

**4** は体内で(*S*) →(*R*)変換しないことから、検出される **1** および代謝物は全て (*S*) - (+)-configuration を保持していると考えてよい。当然の事ながら diastereoisomer 等に誘導することなく直接分析できる。24時間後の尿中排泄率(%)は上記( )内の動物の順に古く、それぞれ82.5, 80.4, 74.7, 70.3, 48.5 および 23.0であった。また、全ての種の尿中代謝物は、(*S*) - (+) - **4**, (*S*) - (+) - **4**-glucuronide, (*S*) - (+) - **4** の methoxy 基からの脱 methyl 体 (6-DMN) およびその glucuronide と sulfate であり、主たるものは 6-DMN-sulfate であった。ヒトと尿中代謝物プロフェンの類似しているものはラットとミニブタであることも見出している。

(*S*) - (+)-**4** および 6-DMN については、authentic sample との上記検出法での比較により、また抱合体については、加水分解前後の HPLC 分析により同定している。

Tamegai ら<sup>71)</sup>は、(*RS*)- 2-[3-(2-chlorophenoxyphenyl)]propionic acid (**25**)標品について、それぞれ(*R*) - (+)および(*R*) - (-) - phenethylamine の塩となし、常法である分別再結晶によって分割し、前者の塩からは (*S*) - (+)- **25** を、後者の塩からは (*R*) - (-) - **25** をそれぞれ得、CD スペクトル分析により確認し、enantiomer 標品とした。(Figure 10)



**25**

Figure 10

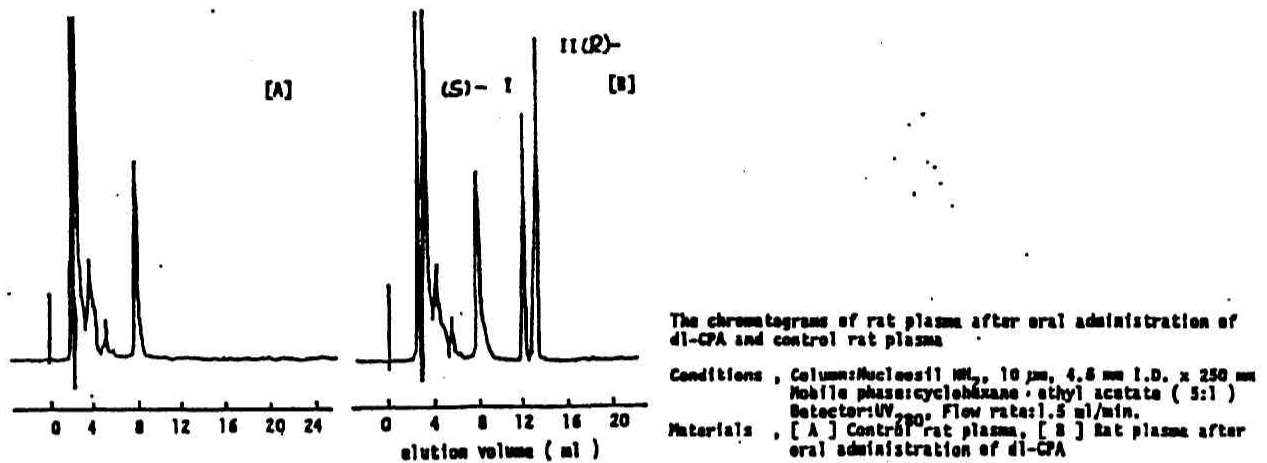
しかしながら、ラット plasma 中の **25** の分析法として、CD スペクトル分析法は不適であった。Plasma 中に混在する脂肪酸との塩も新たに生成し、これらとの分離が困難であったことによる。Diastereoisomer への誘導化試薬として (+) - 2-methylbutane を用いたところ、他の脂肪酸の妨害もなく、HPLC (280 nm) での分離・分析が可能であることを見出した。(RS) - プロフェン系薬物の生体試料からの enantiomer 分析に HPLC を用いた初期の例である。

これら 1970 年代後半より、HPLC が漸く分析手段としての地歩を固め始め、それ以後は enantiomer 代謝物分析には HPLC 法が主流となってきた。

その他、プロフェン系薬物の enantiomer の HPLC 分析に関する報告として次のようなものがある。Naproxen (**4**)については、(*S*) - (+) - **4** 投与でのヒト plasma および serum 中代謝物について行われた例<sup>72)</sup>や、(*RS*) - **4** をウサギに投与したのちの serum 中 enantiomer の分離・分析を 1 - 1 (4 - dimethylamino-1-naphthyl) ethylamine で diastereoisomer に誘導化後、順相カラムを用いて行った例<sup>73)</sup>などがある。また、ibuprofen (**1**)については、ヒトに (*RS*) - を投与後の尿中 **1** およびその代謝物を、(*S*) -  $\alpha$ -methylbenzylamine の塩に誘導したのちに逆相カラムを用いて行った例<sup>74)</sup>や固定相に光学活性な  $\beta$ -cyclodextrin カラム (Cyclobond I, Astec, ICT Frankfurt / Main, 250 mm  $\times$  4.5 mm  $\phi$ )を用いて分離 (先に (*R*) - (-)体が溶出)した例<sup>75)</sup>が

ある。

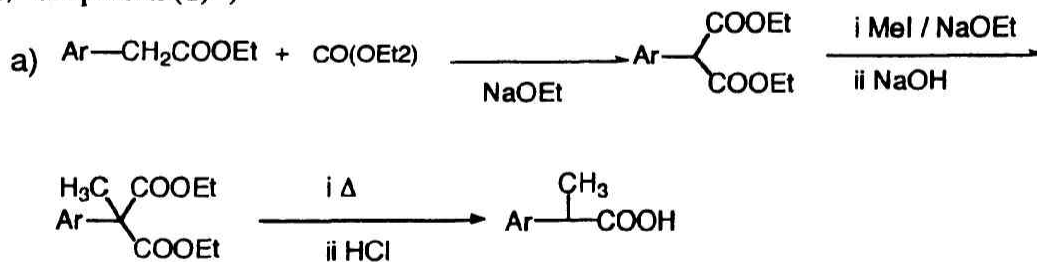
この他に、ibuprofen (1)<sup>76)</sup>や flurbiprofen (9)<sup>77)</sup>をラセミ体として分析している報告も多く、中でも 9 のヒト尿中代謝物について、分子内に有しているフッ素原子 (F) を磁気共鳴核として利用し <sup>19</sup>F-NMR スペクトル解析法<sup>78)</sup>は興味深い。NMR スペクトル解析にとっては検出感度が重要な要件のひとつであるが、376 MHz (5 mm φ probe) で 5~10 μM 以上のサンプルが必要との事から、動物試料の代謝分析に応用するのは難しいと思われる。



## 10. プロフェン系薬物の合成

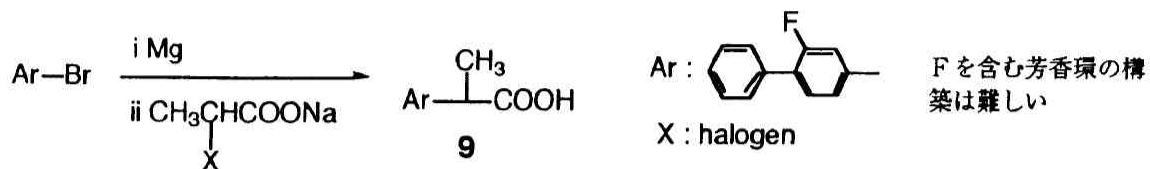
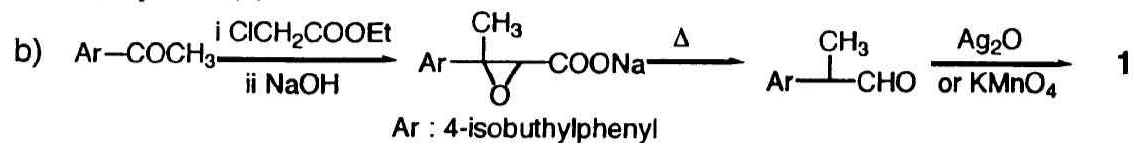
プロフェン系化合物の合成法は、大別すれば芳香環骨格系とプロピオン酸の 2 つのグループの構築法から成る。前者の合成法は化合物の構造によりそれぞれ異なるので、ここではプロフェン系化合物に共通しているプロピオン酸の合成法についていくつか紹介する。

### 1) Ibuprofen (1)<sup>78)</sup>



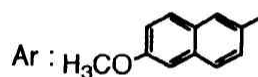
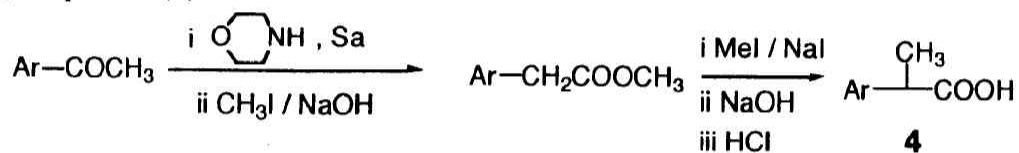
Scheme 13

2) Flurbiprofen (9)<sup>79</sup>



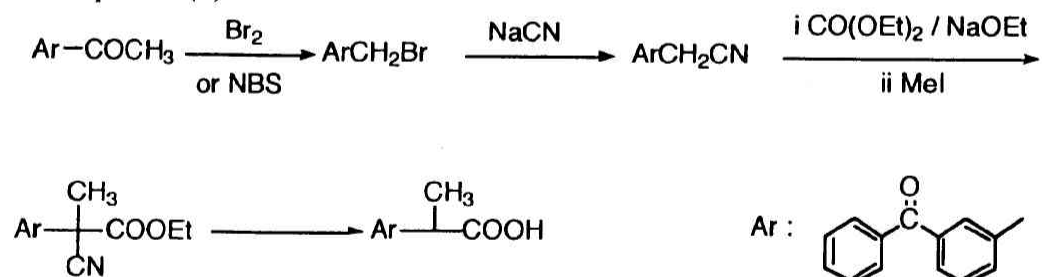
Scheme 14

3) Naproxen (4)<sup>11)</sup>



Scheme 15

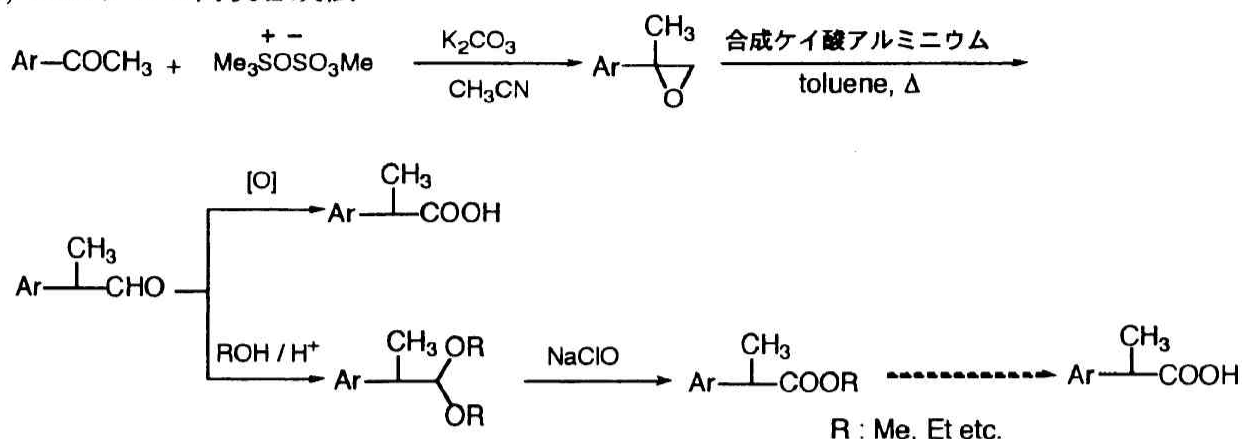
4) Ketoprofen (7)<sup>80)</sup>



Scheme 16



5) エステルの簡便合成法<sup>81)</sup>



一般的プロフェン系化合物またはacetyl基のプロピオン酸への変換に適用可

Scheme 17

このようにして得られた目的化合物は、当然のことながらラセミ体である。これより光学活性体を得る方法としては、一般的には (*R*) または (*S*) の光学活性な amine と反応させて diastereoisomer, すなわち結晶性の塩あるいは amide に導いた後分画する分別再結晶法が便利に用いられている。分割用光学活性 amine としては、最も汎用性の高い  $\alpha$ -metby-benzylamine ( $\alpha$ -phenetbylamne)<sup>14a, 24, 28a, 48)</sup> や cinchonidine<sup>12)</sup>, 1-(4-dimethy-amino-1-naphthyl) ethylamine<sup>18a, 70)</sup>, L-leucine<sup>21)</sup> あるいは 2-aminobutane<sup>68)</sup> などが適しているようである。一方、光学活性な alcohol との ester 型 diastereoisomer に導いて分割する方法もあるが、alcohol の種類によっては生成する ester が結晶性でない場合もあり、分別再結晶法を意図して ester に誘導しても狙い通りには行かないケースも生じてくる。少量で十分な場合には、chromatography (column, TLC, HPLC etc) 法などがむしろ好都合に利用できるというメリットはあるものの、大量に必要とする場合は結晶性のほうが分割用前駆体として適しているため、誘導化には熟考を要する。

いずれにしても、ラセミ体の分割法では理論上、50%の異性体を得られる筈であるが、現実には難かしく、極めて生産性の低い方法であるといわざるを得ない。不斉合成が近年目覚ましく発展しており、一部の医薬品合成にも適用されつつある。ラセミ体の一方は異物 (distomer) であるという基本的な考え方からすれば、真に活性な enantiomer のみを医薬品として供することが望まれる。これからは、Chirality を持った構造であれば光学活性な医薬品開発を意識せざるを得ず、特許上の問題も場合によっては絡んでくるので簡単には行かないと思われるが、より以上に enantioselective な普遍性の古い合成法の開発が切望されている。

## 文献と註

- 1) a) S. S. Adams et al., *Nature*, **200**, 271 (1963).  
b) J. S. Nicholson et al., *Brit. Pat.* 971, 700 (1964).  
c) S. S. Adams et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **20**, 305 (1968).
- 2) 大正製薬 K. K. 編, Hydrocortisone 17 $\alpha$ -butyrate 21-propionate (Pandel) (許可, 昭和 57 年 10 月 7 日; 発売 昭和 58 年 2 月); 釜野徳明, 道下一彦, 館 安英, 中神浄二, 五井正美, 沢田次郎, 田中一郎, “コルチコステロイド 17, 21-環状オルトエステルの生成と開裂”, 第 20 回天然有機化合物討論会 (1976, 仙台), 講演要旨集 p.p. 336-343 など.
- 3<sup>p</sup>) a) S. Sugai, T. Okazaki, Y. Kajiwara, T. Kanbara, Y. Naito, S. Yoshida, S. Akaboshi, S. Ikegami, Y. Kamano, *Chem. Pharm. Bull.*, **33** (5), 1889 (1985).  
b) S. Sugai, T. Okazaki, Y. Kajiwara, T. Kanbara, Y. Naito, S. Yoshida, S. Akaboshi, S. Ikegami, Y. Kamano, *Chem. Pharm. Bull.*, **34** (4), 1607 (1986).  
c) S. Sugai, Y. Kajiwara, T. Kanbara, Y. Naito, S. Yoshida, S. Akaboshi, S. Ikegami, Y. Kamano, *Chem. Pharm. Bull.*, **34** (4), 1613 (1986).
- 4) S. Sugai, T. Okazaki, S. Akaboshi, S. Ikegami, Y. Kamano, *Synthesis*, No. **12**, 1023, (1982).
- 5) Y. Kamano, A. Kotake, H. Hashima, H. Hayakawa, H. Hiraide, H-P. Zhang, H. Kizu, K. Komiyama, M. Hayashi, G. R. Pettit, *Collect. Czech. Chem. Commun.* in press.
- 6) a) “フロリダ産海洋コケムシ *Amathia convoluta* の新規アルカロイド Lutamide C および D の構造” 釜野徳明, 平出初江, 早川一郎, 小竹文乃, 張 恵平, 木津治久 日本化学会第 72 春季年会 (平成 9 年 3 月, 東京) 講演 4PB016.  
b) “フロリダ産の海洋コケムシ *Amathia convoluta* から得られた 2 種の新規アルカロイド Convolutamine G と Convolutamidine E の構造” 釜野徳明, 小竹文乃, 渡辺利裕, 平出初江, 羽島宏史, G. R. Pettit. 日本化学会第 76 春季年会 (平成 11 年 3 月, 横浜) 講演 1A527
- 7) “フロリダ産海洋コケムシ *Amathia convoluta* より得られた新規アルカロイド, lutamide 類と convolutamine 類の全合成と生物活性” 佐藤信裕, 羽島宏史, 釜野徳明 日本化学会第 76 春季年会 (平成 11 年 3 月, 横浜) 講演 1A527.
- 8) a) S. S. Adams et al., *J. Pharm. Sci.*, **56**, 1686 (1967).  
b) S. S. Adams et al., *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, **178**, 115 (1969).
- 9) a) R. F. N. Millsetal. *Xenobiotica*, **3**, 589 (1973).  
b) S. S. Adams et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 256 (1976).
- 10) H. D. Kay et al., *Biochem. J.*, **16**, 465 (1922).
- 11) W. J. Wechter et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **61**, 833 (1974).
- 12) I. T. Harrison et al., *J. Med. Chem.*, **13**, 20 (1970).
- 13) K. J. Kripalani et al., *Xenobiotica*, **6**, 159 (1976).
- 14) a) R. J. Bopp et al., *DrugMetab. Dispos.*, **7**, 356 (1979).  
b) R. G. Simmonds et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetic.*, **5**, 169 (1980).
- 15) a) A. Lomard et al., *IRCS Med. Sci.*, **13**, 1025 (1985).  
b) B. Rossetti et al., *ibid.*, **14**, 256 (1986)
- 16) a) R. C. Nickander et al., *Fedn. Pro.*, **30**, 563 (1971).  
b) A. Rubin et al., *J. Pharm. Scic.*, **74**, 82 (1985).
- 17) M. E. Greig et al., *J. Med. Chem.*, **18**, 112 (1975).

- 18) a) H. Nagashima et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 251 (1984).  
 b) 田中瀬久ら, *ファルマシア*, **25**, 324 (1989).
- 19) a) F. Jamali et al., *J. Pharm. Sci.*, **77**, 666 (1988).  
 b) C. A. Binskin et al., *Clin. Exp. Pharmac. Physiol. Suppl.*, **11**, 151 (1987).
- 20) A. J. Hutt et al., *Clin. Pharmacokinec.*, **9**, 371 (1984).
- 21) M. J. Bartels et al., *Drug Metab. Dispos.*, **17**, 286 (1988).
- 22) S. J. Lan et al., *ibid.*, **4**, 330 (1976).
- 23) F. Rubio et al., *J. Pharm. Sci.*, **69**, 1245 (1980).
- 24) Y. Tanaka et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2542 (1980).
- 25) Y. Nakamura et al., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **4**, S-1 (1981).
- 26) R. D. Knihinicki et al., *Biochem. Pharmacol.*, **38**, 4389 (1989).
- 27) a) A. J. Hutt et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**, 693 (1983).  
 b) C-S. Chen et al., *Biochem. Biophys. Acta.*, **1003**, 1 (1990).
- 28) a) S. Tamura et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **33**, 29 (1981).  
 b) Idem, *ibid.*, **33**, 701 (1981).
- 29) J. Caldwell., *Biochem. Soc. Trans.*, **12**, 9 (1984).
- 30) K. M. Knights et al., *Biochem. Pharmacol.*, **37**, 3539 (1988).
- 31) a) Y. Nakamura et al., *Drug Metab. Dispos.*, **15**, 529 (1987).  
 b) T. Yamaguchi et al., *ibid.*, **15**, 535 (1987).  
 c) S. M. Sanins et al., *ibid.*, **18**, 527 (1987).  
 d) K.M. Knights et al., *Eur. J. Pharmacol.*, **183**, 1358 (1990).
- Cf. Benoxapofen (6)は吸収部位(小腸)で変換が起こるとした報告<sup>31)</sup>に対し、ketoprofen (7)は小腸部位での変換は殆ど起こっていないとした発表もある：丸山淳ら, 日本薬学会第111年会講演要旨集, P.149 (1991).
- 32) P. C. Hirom et al., In *Drug Metabolism-from Microbe to Man*, edited by D. V. Parke and R. L. Smith, London, Taylor and Francis, p.299 (1977).
- 33) D. H. Hutson et al., *Xenobiotica.*, **8**, 565 (1978).
- 34) J. V. Crayford et al., *ibid.*, **10**, 349 (1980).
- 35) D. A. imhof et al., *Biochem. Pharmacol.*, **34**, 3009 (1985).
- 36) a) R. Fears et al., *J. Lip. Res.*, **19**, 3 (1978).  
 b) K. Yagasaki et al., *ibid.*, **33**, 3151 (1984).
- 37) P. J. Meffin et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **238**, 280 (1986).
- 38) P. J. Hayball et al., *ibid.*, **240**, 631 (1987).
- 39) A. Abas et al., *ibid.*, **240**, 637 (1987).
- 40) K. Williams et al., *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 3403 (1986).
- 41) B. C. Sallustio et al., *ibid.*, **37**, 1919 (1988).
- 42) 篠原佳彦ら, 日本薬学会第111年会講演要旨集, p.115 (1991).
- 43) J. Caldwell et al., *ibid.*, **37**, 105 (1988).
- 44) P. A. F. Dixon et al., *Xenobiotica*, **7**, 707 (1977).
- 45) E. J. D. Lee et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 669 (1985).
- 46) H. Spahn et a., Abstract of ISSX and European Symposium on Foreign Compound Metabolism, Frankfurt, p.17 (1987).
- 47) S. Fournel et al., *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 4153 (1986).

- 48) N. N. Singh et al., *J. Pharm. Sci.*, **75**, 439 (1986).
- 49) T. Yamaguchi et al., *Drug Metab. Dispos.*, **13**, 614 (1985).
- 50) S. Fournel-Gigleux et al., *ibid.*, **16**, 627 (1988).
- 51) M. E. Mouelhi et al., *ibid.*, **15**, 767 (1987).
- 52) UDPGT 酵素種 (isozyme)の相違により oxazepam の enantiomer に対するグルクロン酸抱合に選択性ありとする報告: G. S. Yostetal., *ibid.*, **13**, 5 (1985).
- 53) Propranolol の (R)および (S)体のグルクロン酸抱合化は、互いに相手の enantiomer の存在で阻害されることが見出されている。B. K. Wilson et al., *ibid.*, **12**, 161 (1984). なお第一相および第二相の代謝において、enantiomer 同士が互いに相手の inhibitor として作用しているという報告は、最近極めて多くなってきている。プロフェン系薬物や $\beta$ -blocker 系薬物に留まらず、Chiral な薬物について普遍的に認められる現象であるのかもしれない。Cf. 管井三郎, 日本薬学会第 111 年会参加報告書(1991. 5. 2 付).
- 54) J. H. Perrin, *J. Pharm. Pharmacol.*, **25**, 208 (1973).
- 55) Cotton 効果は結合 site の数や結合定数を反映する。A. Rosen, *Biochem. Pharmacol.*, **19**, 2075 (1970).
- 56) S. Rendic', et al., *Chimica*, **29**, 170, (1975).
- 57) T. Hansene et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. Suppl.*, **9**, 82 (1985).
- 58) M. E. Jones et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **238**, 288 (1986).
- 59) E. J. Antal et al., *J. Clin. Pharmacol.*, **26**, 184 (1986).
- 60) R. T. Foster et al., *J. Pharm. Sci.*, **77**, 70 (1988).
- 61) Y. C. Lee et al., *Pharm. Res.*, **3**, 7S (1986).
- 62) A. Buttinoni et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**, 603 (1983).
- 63) R. Mehvar et al., *Pharm. Res.*, **5**, 76 (1988).
- 64) R. E. Kauffmann et al., *Dev. Pharmacol. Ther.*, **5**, 1A (1982).
- 65) a) J. R. Vane, *Nat. New Biol.*, **231**, 232 (1971).  
b) J. B. Smith et al., *ibid.*, **231**, 235 (1971).  
c) S. H. Ferreira et al., *ibid.*, **231**, 237 (1971).  
d) R. Flower et al., *ibid.*, **238**, 104 (1972).
- 66) Ji-Yi Fu et al., *J. Biol. Chem.*, **265**, 16737 (1990).
- 67) K. Tsurumi et al., *Arzneim- Forsch./ Drug Res.*, **36** (II), 1818 (1986).
- 68) F. Salvetti et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **16**, 81 (1981).
- 69) G. J. Vangiessen et al., *J. Pharm. Sci.*, **64**, 798 (1975).
- 70) Y. Sugawara et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 3312 (1978).
- 71) T. Tamegai et al., *J. Liq. Chromatogr.*, **2**, 551 (1979).
- 72) J. T. Slattery et al., *Clin. Biochem.*, **12**, 100 (1979).
- 73) J. Goto et al., *J. Chromatogr.*, **239**, 559 (1972).
- 74) A. C. Rudy et al., *ibid.*, **528**, 395 (1990).
- 75) G. Geisslinger et al., *ibid.*, **491**, 139 (1989).
- 76) a) G. F. Lockwood et al., *ibid.*, **232**, 335 (1982).  
b) C. Shah et al., *ibid.*, **378**, 232 (1986).  
c) B. Chai et al., *ibid.*, **430**, 93 (1988).
- 77) a) P. C. Risdall et al., *Xenobiotica*, **8**, 691 (1978).  
b) W. J. Adams et al., *Anal. Chem.*, **59**, 150A (1987).

---

c)  $^{19}\text{F}$ および $^1\text{H}$ -NMRスペクトル解析により代謝物を検索した例：

K. E. Wade et al., *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **8**, 401 (1990).

<sup>78)</sup> a) Boots Co., Brit. Pat. 971,700 [*chem.Abstr.*, **61**, 14591 (1964)].

b) U. S. Pat. 3,228,831.

<sup>79)</sup> Boots Co., U. S. Pat. 3,558,690.

<sup>80)</sup> Rhone-Poule'nc, U. S. Pat. 3,641,127.

<sup>81)</sup> S. Sugai et al., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 99 (1984).