抗炎症剤, ナブメントのラット尿中代謝物の単離と同定

石橋 光治, 石村 里佳, 土屋 為弘, 野口 英世

藤沢薬品工業㈱・開発研究所 〒532 大阪市淀川区加島2丁目1番6号

島谷 憲司, 佐藤 明啓

藤沢薬品工業㈱・物性研究所 〒532 大阪市淀川区加島2丁目1番6号

Key words : Nabumetone/4-(6-Methoxy-2-naphthyl)butan-2-one/Anti-inflammatory drug/Urinary metabolites/Identification/Rats

Isolation and identification of urinary metabolites of nabumetone in rats

Koji ISHIBASHI, Rika ISHIMURA, Tamehiro TSUCHIYA and Hideyo NOGUCHI

Product Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,

1-6, 2-Chome, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532

Kenji SHIMATANI and Akihiro SATO

Analytical Research Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.,

1-6, 2-Chome, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532

Summary

The metabolites of nabumetone, a new nonsteroidal anti-inflammatory agent, were identified in rats. Urine from rats dosed orally with nabumetone was hydrolysed with a mixture of β -glucuronidase and arylsulfatase and extracted with ethyl acetate. Sixteen metabolites were isolated by HPLC and TLC from urine extracts and then structural analysis was carried out using IR, NMR and mass spectrometry. The results showed that nabumetone was metabolized by various reactions involving demethylation of the methoxy group, reduction of the ketone group, hydroxylation of the alkyl side chain and cleavage of the C-C bond. A major urinary metabolite was 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid (M-I), and minor metabolites were 2,3-dihydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-4-one (M-XII), 6-hydroxy-2-naphthoic acid (M-XIII) and 3-(6-hydroxy-2-naphthyl)propionic acid (M-XV), accounted for 32.4, 7.4, 5.9, and 2.9% of the administered dose, respectively, which were predominantly excreted as conjugates. Identified metabolites accounted for about 55% of the dose.

緒 言

ナブメトン, 4-(6-methoxy-2-naphthyl)butan-2-one は, 英国ビーチャム社で合成された非酸性のステロイド性抗炎症剤であり, ひろい抗炎症活性スペクトルを有し, 酸性抗炎症剤に比べて胃粘膜刺激などの副作用が少ないと考えられている¹⁾.

ナブメトンのヒトおよび実験動物における体内動態は, すでに Haddock ら²⁾によって報告されている. ナブメトンは体内で速やかに代謝され, そのほとんどが代謝物として尿中に排泄される. ラットに ¹⁴C-ナブメトンを経口投与すると, 投与後24時間までの尿中に投与量の87.6%が排泄される. 尿中には未変化体はほとんど認められず, 主代謝物として 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid と, ごくわずかの 6-methoxy-2-naphthylacetic acid および 4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-2-one が同定されているが, その他の代謝物については明らかにされていない. 今回, これら以外の代謝物を単離・精製し, 構造推定を行った. また, 尿中代謝物の排泄率も測定した.

実験材料および方法

1. 標識化合物

¹⁴C-ナブメトンの化学構造ならびに標識位置を Fig. 1 に示した.

Fig. 1. Chemical structure of ¹⁴C-nabumetone.

本実験に用いた標識化合物の比放射能は 18.1 μ Ci/mg, 薄層クロマトグラフィー (TLC) により求めた放射化学的純度は99%以上であった.

2. 合成標品

ヒトならびに実験動物の尿中代謝物として, すでに構造が明らかとなっている代謝物の標品, 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid (M-I), 6-methoxy-2-naphthylacetic acid (M-II), 4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-2-ol (M-III), 4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-2-one (M-IV) および

4-(6-methoxy-2-naphthyl)butan-2-ol (M-V) は, 英国ビーチャム社で合成されたものを用いた.

3. 実験動物

体重 210~250 g の Sprague-Dawley 系雄性ラットを用いた. 実験期間中, 水・飼料は自由に与えた.

4. 薬物投与および試料採取法

4匹のラットに ¹⁴C-ナブメトンを 1%メチルセルロース懸濁液として 20 mg/kg 経口投与し, 代謝ケージ中で2日間飼育した. その間, 糞は室温で, 尿は氷冷下で採取し, 代謝物の検索および定量に用いた. また別に, 20匹のラットに非標識ナブメトンを 1%メチルセルロース懸濁液として 300 mg/kg/day, 17日間にわたり経口投与した. 最終投与後24時間まで室温で採尿し, 代謝物の単離に用いた.

5. 放射能の計測

尿, 投与液のメタノール希釈液, 凍結乾燥した尿のメタノール抽出液ならびに高速液体クロマトグラフィー (HPLC) における分取液は, その一部をバイアルに取りアクアゾル (NEN) を加えて計測した.

糞は水で10%ホモジネートにした後, 一部をサンプリングし, プロトゾル (NEN) を加えて加温, 溶解後 1 N-HCl : アクアゾル (1 : 9, v/v) を加えて測定した. 代謝物を TLC で分離後, 放射活性部位のシリカゲルなど削り取り試料は, メタノールを加えて放射能を溶出した後, トルエンシンチレーターを加えて計測した. 放射能の計測は液体シンチレーションカウンター (Packard Model 4640) で行い, 試料のクエンチング補正は外部線源法によった.

6. 薄層クロマトグラフィー

シリカゲルプレート (Kieselgel 60 F₂₅₄, 20×20 cm, 厚さ 0.25 mm, Merck) と RP-8 (RP-8 F₂₅₄, 20×20 cm, 厚さ 0.25 mm, Merck) を用いた. 展開溶媒系は

- (1) クロロホルム : メタノール : 氷酢酸
(90 : 30 : 2, v/v)
- (2) クロロホルム : メタノール : 氷酢酸
(90 : 10 : 2, v/v)
- (3) クロロホルム : 酢酸エチル : 氷酢酸
(90 : 30 : 2, v/v)

- (4) クロロホルム：酢酸エチル：氷酢酸
(90：20：2, v/v)
- (5) クロロホルム：氷酢酸 (100：2, v/v)
- (6) 酢酸エチル：イソプロパノール：氷酢酸
(90：10：2, v/v)
- (7) 酢酸エチル：イソプロパノール：氷酢酸：
水 (90：10：8：2, v/v)
- (8) 酢酸エチル：氷酢酸 (200：1, v/v)
- (9) 酢酸エチル：氷酢酸 (100：2, v/v)
- (10) ベンゼン：酢酸エチル (7：2, v/v)
- (11) ヘキサン：酢酸エチル (7：2, v/v)
- (12) アセトニトリル：1%酢酸 (6：4, v/v)
- (13) メタノール：5%酢酸 (6：4, v/v)
- (14) メタノール5%酢酸 (10：95, v/v)
- (15) 酢酸エチル

を用いた。

スポットの検出は、短波長 UV ランプ (254nm, マナスル工業) と長波長 UV ランプ (366 nm, UVP INC.) を照射することにより行った。また、ナフタレン環のメトキシ基が脱アルキルを受けた代謝物が予想されたことから、フェノール試薬による呈色反応も試みた。

放射性代謝物の確認のため、TLC 展開後 SAKURA X-RAY FILM^{NEW} A, medicalあるいは SAKURA MACRO AUTORADIOGRAPH FILM, ³H TYPE (いずれも小西写真工業) を用いてオートラジオグラムを作製した。

7. 高速液体クロマトグラフィー

高速液体クロマトグラフは Varian LC 5060 を用いた。

尿中代謝物の分画ならびに精製の最終工程における HPLC 条件は、カラム：TSK-GEL ODS-120 T (5 μ , ϕ 7.8×300 mm, 東洋曹達), 移動相：グラジエント法 (メタノール：1%酢酸 (3：7, v/v) を15分間で (8：2, v/v) に変化させた), 流速：3 ml/min, 検出法：UV 330 nm および TRACE 7140 (Packard)。

代謝物 M-VII, M-VIII の単離はカラム：NOVA-PAK C₁₈ (5 μ , Waters), 移動相：グラジエント法 (メタノール：1%酢酸 (3：7, v/v) を15分間で (8：2, v/v) に変化させた), 流速：1.2 ml/min, 検出法：UV 330 nm。代謝物 M-XIV の単離にはカラム：NOVA-PAK C₁₈, 移動相：

メタノール：水 (1：1, v/v), 流速：1.2 ml/min, 検出法：UV 330 nm およびカラム：LiChrosorb SI 60, 移動相：クロロホルム：酢酸エチル (9：1, v/v), 流速：1.0 ml/min, 検出法：UV 330 nm で行った。

8. 代謝物の構造解析

8-1 核磁気共鳴スペクトル (NMR)

¹H および ¹³C-NMR は測定溶媒として DMSO-d₆ (必要なら重水を添加) を用い, JNM-FX270 (日本電子) により測定した。なお、内部標準としてテトラメチルシラン (TMS) を用いた。

8-2 質量スペクトル (MS)

EI-MS は直接導入法により JMS-D 300質量分析計 (日本電子) あるいは Hitachi M-80 質量分析計 (日立製作所) で, SIMS は Hitachi M-80 質量分析計で測定した。測定条件は EI-MS の場合、イオン化エネルギー：70 eV, イオン加速電圧：3 KV, 試料加熱温度：100~300°C, SIMS の場合は一次イオン種：Xe⁺, イオン加速電圧：8 KV, マトリクス：グリセロールあるいはグリセロール + DMSO で行った。

8-3 赤外線吸収スペクトル (IR)

Nujol 法を用い, IR-420 型 (島津製作所) で測定した。

8-4 元素分析

単離・精製した代謝物のうち、必要なものについては YANAKO CHN CORDER MT-3 (柳本製作所) により測定した。

9. 尿中代謝物の定量

¹⁴C-ナブメトン投与後のラットプール尿に2倍容の pH 5 酢酸緩衝液を加えた後、1/10容量の β -glucuronidase/arylsulfatase (from *Helix pomatia*, それぞれ 5.2 U/ml, 2.6 U/ml, Boehringer Mannheim GmbH) を加え、37°Cで24時間インキュベーションした。酵素非水解尿ならびに上記酵素水解尿を凍結乾燥後、放射能をそれぞれメタノールで抽出した。この時、抽出物の放射能を測定し、いずれもほぼ完全に抽出されていることを確認した。得られたメタノール抽出物を HPLC に注入し、すでに述べたグラジエント溶出条件下放射能のクロマトグラムに従い、12個のフラクションに分画した (Fig. 2)。注入放射能および各フラクションに含まれる放射能を測定し、カラム

Fig. 2. Radiochromatograms showing HPLC separation of urinary metabolites after oral dosing of ^{14}C -nabumetone at 20 mg/kg to rats.

(A) before hydrolysis, (B) after hydrolysis.

への吸着がないのを確認の上、放射能の分布を求めた。次に、分取した各フラクションについて TLC を行い、オートラジオグラム (ARG) を作製した後、削り取り法により主要代謝物の定量を行った (Fig. 3)。

10. 代謝物の単離・精製

非標識ナブメトン投与後のラットプール尿を酢酸緩衝液で pH 5 に調整後、すでに述べた方法に準じて酵素水解した。濃塩酸で pH を 1~2 に調整後、2 倍容の酢酸エチルで 2 回抽出した。溶媒を乾固した後、残渣を HPLC に注入し、尿中代謝物の定量のところで述べたように、12 個のフラクションに分画した。各分画は、以下に述べる方法により、さらに分離・精製し代謝物を単離した。なお、TLC は合成標品および予備実験で得た放射性代謝物を対照として同時に展開した。

代謝物 M-VI

Fig. 2 に示した HPLC 溶出 F 1 分画を、シリカゲルプレートに塗布し、溶媒系(1)で展開後、相当する部分を溶出し、さらにシリカゲルカラム、溶媒系(15)で精製し、約 60 mg の代謝物を得た。

代謝物 M-VII, M-VIII, M-IX

F 2 分画をシリカゲルプレートに塗布し、溶媒系(1)で展開後、それぞれ相当する部分を溶出した。M-VII は、さらに溶媒系(9)で展開後、HPLC で精製し約 9 mg 単離した。M-VIII の分画は、溶媒系(6)で TLC を行った後、HPLC を行い約 19 mg を得た。M-IX の分画は、溶媒系(7)で展開後、RP-8 プレートを用いて溶媒系(14)でさらに展開した。約 15 mg の代謝物を得た。

代謝物 M-X, M-XI, M-XII

F 3 の分画をシリカゲルプレート、溶媒系(2)で展開後、相当する部分をそれぞれかきとり溶出した。次に、各分画をシリカゲルプレート、溶媒系(15)で展開後、HPLC で精製し、それぞれ 10, 1 および 50 mg 単離した。

代謝物 M-XIII

F 5 分画をシリカゲル充填カラムに入れ、溶媒系(8)で展開し、長波長 UV ランプ照射下蛍光分画を分取した。次に、以下に示す 3 種類の系で TLC を行い、最後にシリカゲルカラムを通して精製し、約 45 mg の代謝物を得た。1: RP-8 プレート、溶媒系(13), 2: シリカゲルプレート、溶

Fig. 3. Autoradiograms showing TLC separation of metabolites fractionated by HPLC after enzyme hydrolysis of rat urine.

Solvent system : F1, system (1) ; F2, system (1), 1st, system (7), 2nd ; F3, system (1), 1st, system (2), 2nd ; F4, F5, system (1) ; F6, F7, system (2) ; F8, system (1) ; F9, system (1) ; F10, system (1), 1st, system (2), 2nd.

TLC plate : silica gel plates were used except that RP-8 plates were used for F4 and F5.

媒系(8), 3 : シリカゲルプレート, 溶媒系(3).

代謝物 M-XIV, M-XV, M-XVI

F 6 分画をシリカゲルプレート, 溶媒系(2)で展開後, 相当する部分を溶出した. 次に, M-XIV と M-XV 分画をシリカゲルプレート, 溶媒系(5)でさらに展開後, HPLC で精製し, それぞれ 6, 24 mg を得た. M-XVI 分画はシリカゲルプレート, 溶媒系(9)で TLC を行い, HPLC で精製して約 8 mg の代謝物を単離した.

代謝物 M-XVII, M-XVIII

F 7 分画をシリカゲルプレート, 溶媒系(2)で展開後, M-XVII と M-XVIII が含まれる部分を溶出した. 次に, 溶媒系(4)で再度展開し, 相当する部分をかきとり HPLC で精製した. それぞれ

26, 2.4 mg 単離した.

代謝物 M-XIX, M-XX

F 10 分画をシリカゲルプレート, 溶媒系(10)で展開後, 相当する部分を溶出した. 次に, 溶媒系(2)で展開後, HPLC で精製し, 代謝物 M-XIX, M-XX をそれぞれ 7.4, 22 mg 単離した.

代謝物 M-XXI

F 4 分画の一部をメタノールで 3 回再結晶し, 約 100 mg 単離した.

代謝物 M-XXII

F 8 分画をシリカゲルプレート, 溶媒系(10)で展開後, さらに RP-8 プレート, 溶媒系(11)で展開し, 相当する部分を精製し, 約 60 mg の代謝物を得た.

Table I. Spectroscopic analysis of urinary metabolites of nabumetone in rats.

<p>Nabumetone</p>	<p>EI-MS (m/z (%)) : 228 (45) M⁺, 171 (100) (M-CH₂COCH₃)⁺</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.11 (3H, s, CH₃ (d)), 2.7–3.0 (4H, m, CH₂CH₂ (a, b)), 3.85 (3H, s, CH₃ (e)), 7.13 (1H, dd, H₇), 7.26 (1H, d, H₅), 7.33 (1H, dd, H₃), 7.60 (1H, s, H₁), 7.73 (2H, d, H₄, H₈)</p>
<p>M-VI</p>	<p>EI-MS (m/z (%)) : 204 (30) M⁺, 173 (100) (M-CH₂OH)⁺</p> <p>acetyl derivative 300 (7) M⁺</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.51 (2H, d, CH₂ (b)), 4.65 (1H, t, CH (a)), 4.70, 5.22 (1H × 2, brs, OH × 2), 7.06 (1H, dd, H₇), 7.10 (1H, d, H₅), 7.38 (1H, dd, H₃), 7.62 (1H, d, H₈), 7.70 (1H, s, H₁), 7.72 (1H, d, H₄), 9.50 (1H, brs, OH)</p> <p>¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ : 67.3 (t, CH₂, (b)), 73.9 (d, CH (a)), 108.4, 118.4, 124.5, 125.1, 125.4, 129.1 (d, C₁, C₃, C₄, C₅, C₇, C₈), 127.3, 133.7, 137.5, 154.8 (s, C₂, C₆, C₉, C₁₀)</p>
<p>M-VII</p>	<p>EI-MS (m/z (%)) : 232 (21) M⁺, 173 (57) (M-CH₂COOH)⁺, 170 (100) (M-OH-COOH)⁺</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.60 (2H, d, CH₂ (b)), 3.34 (2H, brs, OH, COOH, H₂O), 5.03 (1H, t, CH (a)), 7.05 (1H, dd, H₇), 7.08 (1H, d, H₅), 7.39 (1H, dd, H₃), 7.63 (1H, d, H₈), 7.70 (1H, s, H₁), 7.72 (1H, d, H₄), 9.65 (1H, brs, OH)</p> <p>¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ : 44.4 (t, CH₂ (b)), 69.6 (d, CH (a)), 108.4, 118.5, 123.9, 124.6, 125.8, 129.1 (d, C₁, C₃, C₄, C₅, C₇, C₈), 127.3, 133.7, 139.0, 155.0 (s, C₂, C₆, C₉, C₁₀), 172.2 (s, C=O (c))</p>
<p>M-VIII</p>	<p>EI-MS (m/z (%)) : 274 (6) M⁺, 257 (11) (M-OH)⁺, 172 (100)</p> <p>SIMS (m/z (%)) : 275 (26) (M+H)⁺, 215 (28) (M-NHCONH₂)⁺, 185 (40) (M-CONH₂, -CHOHCH₃)⁺, 171 (100) (M-CO NH₂, -CH₂CHOHCH₃)⁺</p> <p>IR (cm⁻¹, nujor) : 3100–3500 (NH), 1635 (C=O), 1560 (NH)</p> <p>Elemental analysis : C₁₅H₁₈N₂O₅</p>

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.08 (3H,d,CH₃ (d)), 1.5—1.9 (2H,m,CH₂ (b)), 3.5—3.8 (1H,m,CH (c)), 4.68 (1H,d,OH), 4.85 (1H,m,CH (a)), 5.50 (2H,s, NH₂ (g)), 6.49 (1H,d,NH (e)), 7.06 (1H,dd,H₇), 7.08 (1H,d,H₅), 7.31 (1H,dd,H₃), 7.60 (1H,s,H₁), 7.63 (1H,d,H₈), 7.70 (1H,d,H₄), 9.63 (1H,s,OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 23.6 (q,CH₃ (d)), 46.7 (t,CH₂ (b)), 50.4 (d,CH (a)), 62.9 (d,CH (c)), 108.4, 118.5, 123.9, 125.3, 125.9, 128.9 (d,C₁,C₃,C₄,C₅,C₇,C₈), 127.4, 133.4, 138.9, 154.9 (s,C₂,C₆,C₉,C₁₀), 158.5 (s,C=O (f))

M-IX

EI-MS (m/z (%)) : 245(30) M⁺, 200(8) (M-COOH)⁺, 171 (100) (M-NHCH₂COOH)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.97 (2H,d,CH₂ (c)), 7.16 (1H,dd,H₇), 7.18 (1H,d,H₅), 7.75 (1H,d,H₈), 7.84 (1H,dd,H₃), 7.88 (1H,d,H₄), 8.36 (1H,s,H₁), 8.85 (1H,t,NH (b)), 10.00 (1H,brs,OH), 12.54 (1H,brs,COOH)

and

M-X (M-X X)

EI-MS (m/z (%)) : 212 (76) M⁺, 197 (100) (M-CH₃)⁺, 169(40) (M-COCH₃)⁺

IR (cm⁻¹, nujor) : 3200 (OH), 1665(C=C), 1620 (C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : Major 2.36 (3H,s,CH₃ (d)), 6.85 (1H,d,CH (a) or (b)), 7.13 (1H,dd,H₇), 7.14 (1H,d,H₅), 7.71 (1H,d,H₈), 7.72 (1H,d,CH (a) or (b)), 7.76 (1H,dd,H₃), 7.81 (1H,d,H₄), 8.07 (1H,s,H₁), 10.00 (1H,s,OH)

Minor 2.20 (s), 6.28 (d,CH (a) or (b)), 6.95 (d,CH (a) or (b)), 7.64 (d), 7.71 (d), 8.00 (s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : Major 27.3 (q,CH₃ (d)), 109.0, 119.3, 124.1, 125.9, 126.7, 130.2, 130.2, 143.6 (d,C₁,C₃,C₄,C₅,C₇,C₈,C (a), C (b)), 127.4, 128.8, 135.7, 157.0 (s,C₂,C₆,C₉,C₁₀), 197.8 (s,C=O (c))

Minor 30.9 (q,CH₃ (d)), 108.6, 119.1, 125.6, 127.1, 127.8, 129.9, 130.1, 139.8 (d,C₁,C₃,C₄,C₅,C₇,C₈,C (a), C (b)), 127.0, 129.5, 134.8, 156.6 (s,C₂,C₆,C₉,C₁₀), 200.0 (s,C=O(c))

EI-MS (m/z (%)) : 202 (16) M^+ , 171 (100) ($M-CH_2OH$) $^+$
 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 4.87 (2H, d, CH_2 (b)), 5.03 (1H, t, OH), 7.17 (1H, dd, H_7), 7.19 (1H, d, H_5), 7.76 (1H, d, H_8), 7.84 (1H, dd, H_3), 7.95 (1H, d, H_4), 8.48 (1H, s, H_1), 10.20 (1H, brs, OH)

EI-MS (m/z (%)) : 246 (4) M^+ , 171 (100) ($M-CHOHCHOHCH_3$) $^+$
 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.15 (3H, d, CH_3 (d)), 3.9–4.1 (1H, m, CH (c)), 4.56 (1H, d, OH), 4.83 (1H, d, OH), 4.93 (1H, q, CH (b)), 7.17 (1H, dd, H_7), 7.19 (1H, d, H_5), 7.75 (1H, d, H_8), 7.88 (1H, dd, H_3), 7.96 (1H, d, H_4), 8.56 (1H, d, H_1), 10.19 (1H, s, OH)
 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ : 23.9 (q, CH_3 (d)), 68.3 (d, CH (b) or (c)), 77.2 (d, CH (b) or (c)), 108.7, 120.0, 124.3, 125.9, 130.6, 131.2 (d, $C_1, C_3, C_4, C_5, C_7, C_8$), 126.0, 129.1, 137.2, 159.1 (s, C_2, C_6, C_9, C_{10}), 200.0 (s, C=O)

EI-MS (m/z (%)) : 188 (100) M^+ , 171 (67) ($M-OH$) $^+$
 IR (cm^{-1} , nujol) : 3400 (OH), 2550–3100 (COOH), 1680 (C=O)
 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.19 (1H, dd, H_7), 7.22 (1H, d, H_5), 7.77 (1H, d, H_8), 7.90 (1H, dd, H_3), 7.98 (1H, d, H_4), 8.50 (1H, d, H_1), 11.5 (2H, brs, COOH, OH)
 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ : 108.6, 119.4, 125.4, 126.1, 130.5, 131.0 (d, $C_1, C_3, C_4, C_5, C_7, C_8$), 124.8, 126.6, 136.9, 157.4 (s, C_2, C_6, C_9, C_{10}), 167.6 (s, C=O(a))

EI-MS (m/z (%)) : 230 (18) M^+ , 171 (100) ($M-CH_2CHOHCH_3$) $^+$
 1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.17 (3H, d, CH_3 (d)), 3.01, 3.24 (2H, d of ABq, CH_2 (b)), 4.1–4.3 (1H, m, CH (c)), 4.65 (1H, d, OH), 7.16 (1H, dd, H_7), 7.19 (1H, d, H_5), 7.74 (1H, d, H_8), 7.87 (1H, dd, H_3), 7.98 (1H, d, H_4), 8.53 (1H, s, H_1), 10.16 (1H, s, OH)

EI-MS (m/z (%))	: 216 (7) M ⁺ , 157 (11) (M-CH ₂ COOH) ⁺
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	δ : 2.59 (2H, t, CH ₂ (a) or (b)), 2.92 (2H, t, CH ₂ (a) or (b)), 7.04 (1H, dd, H ₇), 7.07 (1H, d, H ₅), 7.28 (1H, dd, H ₃), 7.56 (1H, s, H ₁), 7.59 (1H, d, H ₈), 7.66 (1H, d, H ₄), 9.60 (1H, brs, OH), 12.09 (1H, brs, COOH)

EI-MS (m/z (%))	: 259 (31) M ⁺ , 214 (13) (M-COOH) ⁺ , 185 (100) (M-NHCH ₂ COOH) ⁺
IR (cm ⁻¹ , nujor)	: 3280 (NH), 2600-3100 (COOH), 1710, 1730 (C=O)
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	δ : 3.91 (3H, s, CH ₃ (e)), 3.97 (1H, d, CH ₂ (c)), 7.24 (1H, d, H ₇), 7.39 (1H, d, H ₅), 7.90 (2H, dd, d, H ₃ , H ₈), 7.94 (1H, d, H ₄), 8.41 (1H, s, H ₁), 8.89 (1H, t, NH (b)), 12.5 (1H, brs, COOH)

EI-MS (m/z (%))	: 216 (34) M ⁺ , 157 (100) (M-COOCH ₃) ⁺
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	δ : 3.62 (3H, s, CH ₃ (c)), 3.76 (2H, s, CH ₂ (a)), 7.08 (1H, dd, H ₇), 7.12 (1H, d, H ₅), 7.29 (1H, dd, H ₃), 7.63 (1H, s, H ₁), 7.64 (1H, d, H ₈), 7.71 (1H, d, H ₄), 9.70 (1H, s, OH)

EI-MS (m/z (%))	: 186 (53) M ⁺ , 171 (100) (M-CH ₃) ⁺
SIMS (m/z (%))	: 187 (100) (M+H) ⁺ , 171 (26) (M-CH ₃) ⁺
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	δ : 2.64 (3H, s, CH ₃ (b)), 7.17 (1H, dd, H ₇), 7.19 (1H, d, H ₅), 7.75 (1H, d, H ₈), 7.87 (1H, dd, H ₃), 7.97 (1H, d, H ₄), 8.53 (1H, d, H ₁), 10.2 (1H, s, OH)

EI-MS (m/z (%))	: 242 (100) M ⁺ , 227 (99) (M-CH ₃) ⁺
¹ H-NMR (DMSO-d ₆)	δ : 2.36 (3H, s, CH ₃ (d)), 3.86 (3H, s, CH ₃ (e)), 6.86 (1H, d, CH (a) or (b)), 7.23 (1H, d, H ₇), 7.60 (1H, d, H ₈), 7.73 (1H, d, CH (a) or (b)), 7.80 (1H, dd, H ₃), 7.94 (1H, d, H ₄), 8.11 (1H, d, H ₁), 9.82 (1H, s, OH)

M-X XI (M-I)

EI-MS (m/z (%)) : 202 (44) M^+ , 157 (100) ($M-COOH$)⁺
¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 3.66 (2H, s, CH_2 (a)), 7.07 (1H, dd, H_7), 7.10 (1H, d, H_5), 7.29 (1H, dd, H_3), 7.62 (1H, d, H_1), 7.63 (1H, d, H_8), 7.70 (1H, d, H_4), 9.56 (1H, brs, OH), 12.29 (1H, brs, COOH)

M-X XII (M-IV)

EI-MS (m/z (%)) : 214 (25) M^+ , 157 (100) ($M-CH_2COCH_3$)⁺
¹H-NMR (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s, CH_3 (d)), 2.7-3.0 (4H, m, CH_2CH_2 (a, b)), 7.05 (1H, dd, H_7), 7.08 (1H, d, H_5), 7.25 (1H, dd, H_3), 7.54 (1H, s, H_1), 7.59 (1H, d, H_8), 7.66 (1H, s, H_4), 9.60 (1H, s, OH)

実験結果

1. 代謝物の構造推定 (Table I)

M-VI

¹³C-NMR において、芳香族領域にナフチル基の10個の炭素シグナル (d; 6個, s; 4個), 脂肪族領域に CH_2 , CH と思われるシグナルが認められた。¹H-NMR においても、それらを裏付けるシグナルが観測されたほか、3個の活性プロトンと思われるシグナルが認められた。また、フェノール試薬との呈色反応で陽性を示したことから、この代謝物はナブメトンのメトキシ基が脱メチル化され、側鎖炭素が2個減少した物質と考えられた。一方、EI-MS では m/z 204 に分子イオンピーク M^+ が、 m/z 173 に $[M-CH_2OH]^+$ と思われるフラグメントイオンピークが観測された。この代謝物を無水酢酸でアセチル化すると、 M^+ が m/z 330 に変化したことは、この代謝物1モルに対し3モルのアセチル基が導入されたことを示しており、先の活性プロトンの数と一致する。

以上の結果から、M-VI の化学構造を 2-hydroxy-2-(6-hydroxy-2-naphthyl)ethanol と推定した。

M-VII

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。¹³C-NMR において、172.2 ppm に $C=O$ と考えられるシグナルが観測された以外は、先の M-VI とほぼ同じ結果が得られた。一方、EI-MS でも M-VI に比べて質量数が28高い m/z 232 に

M^+ が認められた。

以上の結果から、M-VII の化学構造を 3-hydroxy-3-(6-hydroxy-2-naphthyl)propionic acid と推定した。

M-VIII

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。¹³C-NMR では芳香族領域に11個の炭素シグナル、脂肪族領域に CH_3 , CH_2 および2個の CH と思われるシグナルが認められた。¹H-NMR では芳香族領域に6個のプロトンが、脂肪族領域に CH_3 , CH_2 および2個の CH (そのうち一方は重水添加により multiplet から triplet に変化した) のシグナルが認められた。その他に5個の活性プロトンが観測された。これらのことより、本代謝物は $-CHCH_2CHCH_3$ というナブメトン由来の炭素鎖を有していることが推定された。

EI-MS において m/z 274 に M^+ が、SIMS では m/z 275 に $[M+H]^+$ が観測された。一方、元素分析により分子式 $C_{15}H_{18}H_2O_3$ が得られ、ナフチル基および上記の推定側鎖を差し引くと、その差は OH と $NHCONH_2$ に相当した。IR において NH と $C=O$ によると思われる吸収帯が認められ、この推定が妥当であること、SIMS において m/z 171 に $[M-CONH_2-CH_2CH(OH)CH_3]^+$ と考えられるフラグメントが観測されたことから、本代謝物の化学構造を 4-ureido-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-2-ol と推定した。

M-IX

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示し

た。 $^1\text{H-NMR}$ において芳香族領域に 6 個のシグナルが観測されたが、そのうち 2 個は、ナブメトンおよびすでに述べた代謝物に比べて著しく低磁場にシフトしていることから、ナフチル基に電子吸引基の結合していることが示唆された。その他、3.97 ppm に CH_2 およびこのプロトンとカップリングしている 1 個の活性プロトンが認められた。EI-MS では m/z 245 に M^+ が観測され、窒素ルールにより本代謝物は 1 個の窒素原子を有していることが推定された。その他、 m/z 200, m/z 171 にフラグメントが観測され、それぞれ $[\text{M-COOH}]^+$, $[\text{M-NHCH}_2\text{COOH}]^+$ とすると先の $^1\text{H-NMR}$ の結果と一致した。

以上の結果から、M-IX は (6-hydroxy-2-naphthoyl)glycine と推定した。

M-X, M-XX

両代謝物はいずれもフェノール試薬に対して陽性を示し、構造解析の結果同一物質であることがわかった。

NMR と TLC 挙動から、本代謝物は 2 種の異性体からなることが推定された。 $^{13}\text{C-NMR}$ において、芳香族領域にナブメトンに比べ 2 個多い 12 個の炭素シグナル (s; 4 個, d; 8 個), 197.8 ppm に C=O と思われるシグナル、そして 27.3 ppm に CH_3 のシグナルが観測され、また、それぞれのシグナルに対応する強度が 1/10 のシグナルも観測された。一方、 $^1\text{H-NMR}$ では芳香族領域に 8 個 (ナブメトンでは 6 個) のプロトン、2.36 ppm に CH_3 および 10.00 ppm に 1 個の活性プロトンが観測され、 $^{13}\text{C-NMR}$ と同様、各シグナルに対応していると思われる 1/10 の強度を有するシグナルも観測された。6.85 ppm の 1 個のプロトンは 7.72 ppm の 1 個のプロトンとカップリングしており、そのカップリング定数は 16.3 Hz、それに相当するマイナーなシグナルでは 12.7 Hz であった。IR では 1665 cm^{-1} にビニル基によると思われる吸収帯が認められた。EI-MS では m/z 212 に M^+ , m/z 197 に $[\text{M-CH}_3]^+$, および m/z 169 に $[\text{M-COCH}_3]^+$ と考えられるフラグメントイオンピークが観測された。

以上の結果から、本代謝物の化学構造は 4-(6-hydroxy-2-naphthyl)-3-buten-2-one で、カップリング定数から主成分は trans 型でマイナーな

成分は cis 型と推定した。なお、本代謝物は TLC 展開中に互変異性化することが認められた。

M-XI

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。 $^1\text{H-NMR}$ において、M-IX と類似した芳香族プロトンのシグナルが観測された。4.87 ppm に doublet の CH_2 , 5.03 ppm に triplet の 1 個のプロトンシグナルが認められ、重水添加により、前者は singlet に変化し、後者のシグナルは消失した。このことから $-\text{CH}_2\text{OH}$ の存在が推定された。その他 10.20 ppm にも、1 個の活性プロトンが認められた。一方、EI-MS において、 m/z 202 に M^+ が、 m/z 171 に $[\text{M-CH}_2\text{OH}]^+$ と思われるフラグメントが認められた。 m/z 171 は、代謝物 M-IX でも観測されたフラグメントであることから、M-XI の化学構造を 6-hydroxy-2-naphthyl hydroxymethyl ketone と推定した。

M-XII

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。 $^{13}\text{C-NMR}$ において、芳香族領域に 10 個の炭素シグナル、200.0 ppm に C=O と思われるシグナル、さらに脂肪族領域に CH_3 , およびヘテロ原子と結合していると思われる 2 個の CH シグナルが観測された。一方、 $^1\text{H-NMR}$ では、芳香族領域に M-IX と類似したシグナルが観測されたほか、脂肪族領域に CH_3 , 互いにカップリングしている 2 個の CH プロトンおよび 3 個の活性プロトンのシグナルが認められ、重水添加により 1 個の CH プロトンのシグナルは quartet から doublet に変化した。これらのことから、本代謝物は側鎖として $-\text{CO-CH(OH)CH(OH)CH}_3$ を有することが推定された。一方、EI-MS では m/z 246 に M^+ , M-IX と同様 m/z 171 にフラグメントイオンピークが観測された。

以上の結果から、本代謝物の化学構造は 2,3-dihydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl) butan-4-one と推定した。

M-XIII

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性であった。 $^1\text{H-NMR}$ において、芳香族領域に M-IX と類似した 6 個のプロトンシグナルが認められた。さらに、低磁場にも 2 個の活性プロトンのシグナルが認められた。 $^{13}\text{C-NMR}$ では、芳香族領域に

10個のナフチル基炭素シグナルと 167.6 ppm に C=O と思われるシグナルが認められた。一方, EI-MS では m/z 188 に M^+ が, M-IX でも見られた m/z 171 に $[M-OH]^+$ と思われるフラグメントイオンピークが認められたことから, M-XIII の化学構造を 6-hydroxy-2-naphthoic acid と推定した。

M-XIV

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。 1H -NMR において, 芳香族領域に代謝物 M-IX と類似した6個のプロトンシグナルが認められた。脂肪族領域では CH_3 , CH_2 , CH および1個の活性プロトンのシグナルが観測された。重水添加により 4.1~4.3 ppm の CH シグナルが全体的に鋭く変化した。これらのことより, 本代謝物は側鎖として $-CH_2CH(OH)CH_3$ を有することが推定された。一方, EI-MS では m/z 230 に M^+ が, m/z 171 に $[M-CH_2CH(OH)CH_3]^+$ と思われるフラグメントイオンピークが観測された。

以上の結果, 代謝物 M-XIV の推定化学構造を 2-hydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-4-one とした。

M-XV

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。 1H -NMR において, 芳香族領域に6個のプロトンのシグナルが認められた。脂肪族プロトンとしては, 2個の CH_2 シグナルが認められ, $-CH_2CH_2-$ の存在が推定された。その他, 低磁場に2個の活性プロトンのシグナルが観測された。一方, EI-MS において m/z 216 に M^+ が, m/z 157 に $[M-CH_2COOH]^+$ と思われるシグナルが認められた。

以上の結果から, M-XV の化学構造を 3-(6-hydroxy-2-naphthyl)propionic acid と推定した。

M-XVI

フェノール試薬に対して陰性であり, 本代謝物は脱メチル化を受けていないことが推察された。 1H -NMR において, 3.91 ppm に OCH_3 のシグナルが観測された以外は M-IX とほぼ一致した。また, EI-MS でも m/z 259 に M^+ , m/z 214, m/z 185 にそれぞれ $[M-COOH]^+$, $[M-NHCH_2$

$COOH]^+$ と思われるフラグメントイオンが認められ, これらはいずれも M-IX のそれに比べ 14 amu (CH_2) 大きかった。

以上の結果から, M-XVI の化学構造は (6-methoxy-2-naphthoyl)glycine と推定された。

M-XVII

本物質はフェノール試薬に対して陽性を示した。 1H -NMR において後述する M-XXI と類似したスペクトルが得られたが, M-XXI で認められた活性プロトンのシグナルが消え, 代わって CH_3 シグナルが観測された。

EI-MS では m/z 216 に M^+ が認められ, M-XXI の分子量202に比べて 14 amu 大きいこと, m/z 157 は $[M-COOCH_3]^+$ と考えられることから, 本物質の推定化学構造は 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid methyl ester とした。

M-XVIII

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。 1H -NMR において, M-IX と類似した芳香族プロトンシグナルが観測された。その他 CH_3 と1個の活性プロトンのシグナルが観測された。一方, EI-MS では m/z 186 に M^+ が, m/z 171 に代謝物 M-IX でも認められた $[M-CH_3]^+$ と考えられるフラグメントイオンピークが観測された。

以上の結果, 代謝物 M-XVIII の化学構造を 6-hydroxy-2-naphthyl methyl ketone と推定した。

M-XIX

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。 1H -NMR において, 脂肪族プロトン領域に CH_3 および互いにカップリングしたそれぞれ1個のプロトンに相当するシグナルが得られた ($J=16.3$ Hz)。これらは M-X で観測されたシグナルと類似しており, 本代謝物は側鎖として $-CH=CHCOCH_3$ を有していることが示唆された。その他 3.86 ppm にナブメトンと同様メトキシ基の CH_3 シグナル, 9.82 ppm に活性プロトン1個が観測された。一方, 芳香族領域では 7.23, 7.60, 7.94 ppm にそれぞれオルトカップリングしたプロトンが, 7.80 ppm にオルト・メタカップリングしたプロトンが, そして 8.11 ppm にはメタカップリングしたプロトンが観測された。これは,

Table II. Quantitative determinations of metabolites excreted in the urine after oral dosing of ^{14}C -nabumetone at 20 mg/kg to rats.

Metabolite	Chemical name	Enzymic hydrolysis*	
		after	before
M-I	6-hydroxy-2-naphthylacetic acid	32.39	12.02
M-IV	4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-2-one	0.78	0.01
M-VI	2-hydroxy-2-(6-hydroxy-2-naphthyl)ethanol	1.29	0.03
M-VII	3-hydroxy-3-(6-hydroxy-2-naphthyl)propionic acid	0.33	0.13
M-VIII	4-ureido-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-2-ol	0.08	0.01
M-IX	(6-hydroxy-2-naphthyl)glycine	0.50	0.04
M-X (M-XX)	4-(6-hydroxy-2-naphthyl)-3-buten-2-one	0.78	<0.01
M-XI	6-hydroxy-2-naphthyl hydroxymethyl ketone	1.06	0.04
M-XII	2,3-dihydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-4-one	7.44	0.04
M-XIII	6-hydroxy-2-naphthoic acid	5.94	0.81
M-XIV	2-hydroxy-4-(6-hydroxy-2-naphthyl)butan-4-one	0.55	0.02
M-XV	3-(6-hydroxy-2-naphthyl)propionic acid	2.89	0.08
M-XVI	(6-methoxy-2-naphthoyl)glycine	0.32	0.39
M-XVII	6-hydroxy-2-naphthylacetic acid methyl ester	0.06	<0.01
M-XVIII	6-hydroxy-2-naphthyl methyl ketone	0.15	0.01
M-XIX	4-(6-hydroxy-5-methoxy-2-naphthyl)-3-buten-2-one	0.05	<0.01
Total		54.61	13.63

* Hydrolysis with β -glucuronidase and arylsulfatase.

(% of dose)

代謝物 M-X の芳香族プロトンのうち、メタカップリングしている 1 位あるいは 5 位のプロトンが消失し、代わってメトキシ基が導入されたことを意味し、1 位のプロトンが 8.11 ppm に観測されていることから、その位置は 5 位と考えられた。EI-MS では m/z 242 に M^+ , m/z 227 に $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ と思われるピークが観測された。

以上の結果から、M-XIX の化学構造を 4-(6-hydroxy-5-methoxy-2-naphthyl)-3-buten-2-one と推定した。

M-XXI

フェノール試薬に対して陽性を示した。 $^1\text{H-NMR}$ において、芳香族領域に 6 個のプロトン、3.66 ppm に CH_2 および 2 個の活性プロトンが観測された。EI-MS では m/z 202 に M^+ , m/z 157 に $[\text{M}-\text{COOH}]^+$ と思われるフラグメントが認められた。これらのデータは合成標品 M-I のそれと一致したことから、本代謝物を 6-hydroxy-2-naphthylacetic acid と同定した。

M-XXII

本代謝物はフェノール試薬に対して陽性を示した。 $^1\text{H-NMR}$ において、芳香族領域に代謝物

M-XXI と類似した 6 個のプロトンのシグナルが観測された。脂肪族プロトン領域には、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ および CH_3 プロトンのシグナルが観測された。これらのシグナルはナブメトンのそれとほぼ一致した。その他 9.60 ppm に 1 個の活性プロトンのシグナルが認められた。EI-MS において、ナブメトンに比べ 14 amu 低い m/z 214 に M^+ が、 m/z 157 に $[\text{M}-\text{CH}_2\text{COCH}_3]^+$ と考えられるフラグメントイオンピークが認められたことから、本代謝物は M-IV と同一物質と推定された。

2. 尿中代謝物の定量

ラットに ^{14}C -ナブメトンを経口投与後、48 時間までの尿に投与放射能の 85.4%、糞に 11.2% が排泄された。

4 匹の 0 ~ 48 時間プール尿から求めた各尿中代謝物の割合を Table II に示した。未変化体および M-II は検出されず、M-I が投与量の 32.39% ともっとも多く、次に、M-XII の 7.44%、M-XIII の 5.94%、そして M-XV の 2.89% の順であり、今回、構造が明らかとなった代謝物を総計すると 54.6% となった。その中で非抱合体の占める割合は約 25% であり、残りは抱合体として排泄されて

いることが明らかとなった。

考 察

今回、ナブメトンの尿中代謝物として17個の代謝物を単離した。そのうち M-XXI と M-XXII は、すでに構造が明らかとなっている M-I, M-IV であり、M-X と M-XX は同一物質、そして M-XVII は M-I のメチルエステルであった。M-X と M-XX は異なったフラクションから単離していることから、これらには前駆物質があり、精製過程でこのような構造に変化した可能性が考えられる。また、M-XVII も同様に、単離精製過程で用いたメタノールと M-I が反応し、生成したと考えられる。

構造推定した代謝物のうち、M-XVI 以外はすべて 6-hydroxy naphthyl 基を有しており、ナブメトンおよびその代謝物のメトキシ基が体内で脱メチル化を受けやすいことを示している。また、ナブメトンの4個の側鎖炭素において、種々の酸化・還元ならびに炭素-炭素結合の開裂などの反応を受けていることも今回明らかになった。M-XIII, M-I および M-XV は、ナブメトンに比べて側鎖炭素がそれぞれ3個、2個、そして1個少ない酸性代謝物であり、類似の反応が同じ側鎖を有する raspberry ketone³⁾や zingerone⁴⁾で報告されている。そこではまずケトンが二級アルコール、さらにジオール体になり、次に炭素結合の開裂という反応経路が提唱されており、M-XV, M-I も同様な反応経路により生成していることが考えられるが、その中間体である 1,2-ジオール体、2,3-ジオール体は今回単離されておらず、さらに検討が必要である。一方、M-XIII に対してはジオール体を介した経路とは異なる経路が示唆された。

Solheim ら⁵⁾は、ラットにおける p-methoxy cinnamic acid の代謝経路として、まずβ位の側鎖炭素が水酸化された3-hydroxy-3-(p-methoxy phenyl)propionic acid が生成し、さらに酸化さ

れて側鎖炭素が2個少ない p-methoxybenzoic acid と1個少ない p-methoxyacetophenone が生成し、benzoic acid はさらにグリシン抱合を受けるという経路を報告している。

今回、単離した代謝物の中にそれらに相当するものが認められ、M-VII が 3-hydroxy 体で以下 M-XIII, M-XVIII, M-IX がそれらにあたる。これらのことから、M-XIII は p-methoxy cinnamic acid に相当するような中間体もしくは M-XV からβ位の水酸化を経て生成した可能性が考えられる。

17個の代謝物の中でもっとも比率の高いのが M-I であり、M-IV は1%以下、M-II, M-III および M-V は検出されず、Haddock らの報告²⁾とはほぼ一致した。しかし、彼らの結果では、酵素水解後に求めた M-I の尿中排泄率が投与量の43%を占めるのに対し、われわれの結果では32%と低かった。Haddock らが用いている TLC 法で測定しても同様の結果が得られた。ただ、これらの値は4匹のラットのプール尿の結果であり、個々のラットについて定量すると、最高値と最低値に約15%の差が認められ、このことは本代謝物の生成率の個体間変動がかなりあることを示しており、上記の差はこれに起因するのかもしれない。

まとめ

ラットに非ステロイド性抗炎症薬であるナブメトンを、経口投与後の尿から16種類の代謝物を単離し、構造を推定した。その結果、ナブメトンは体内でメトキシ基の脱メチル化、側鎖炭素上での酸化・還元、炭素-炭素結合の開裂ならびに抱合など、種々の代謝反応を受けていることが明らかとなった。

主たる代謝物は投与量の32%を占める M-I で、次に、7.4%の M-XII, 5.9%の M-XIII の順であり、そのほとんどが抱合体として尿中に排泄された。今回、構造が明らかとなった代謝物は投与量の約55%を占めた。

文 献

- 1) Haddock, R.E., Jeffery, D.J., Mangan, F.R. and Pardon, I.S.: Penetration of nabumetone into inflammatory exudates in rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, **35**: 358-362 (1983).
- 2) Haddock, R.E., Jeffery, D.J., Lloyd, J.A. and Thawley, A.R.: Metabolism of

nabumetone (BRL 14777) by various species including man. *Xenobiotica*, **14** : 327-337 (1984).

- 3) Sporstøl, S. and Scheline, R.R. : The metabolism of 4-(4-hydroxy phenyl)butan-2-one(raspberry ketone) in rats, guinea pigs and rabbits. *Xenobiotica*, **12** : 249-257 (1982).
- 4) Mongle, P., Scheline, R. and Solheim, E. : The metabolism of Zingerone, a Pungent Principle of Ginger. *Xenobiotica*, **6** : 411-423 (1976).
- 5) Solheim, E. and Scheline, R. : Metabolism of Alkenebenzene (Estragole) and p-Methoxy propenylbenzene (Anethole). *Xenobiotica*, **3** : 493-510 (1973).