

(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl Thiamine Sulfide の合成と性状

内田哲郎,^a 塚本悟郎,^a 山本浩二,^b 亀谷俊一,^b 前川博史,^a 西口郁三*,^a

Preparation and Characterization of (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl Thiamine Sulfides

Tetsuro UCHIDA,^a Goro TSUKAMOTO,^a Koji YAMAMOTO,^b Shun-ichi KAMETANI,^b
Hirofumi MAEKAWA,^a and Ikuzo NISHIGUCHI*,^a^aDepartment of Chemistry, Nagaoka University of Technology, 1603-1 Kamitomioka-cho, Nagaoka City
940-2188, Japan, and ^bMedicinal Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,
1-403 Yoshino-cho, Kita-ku, Saitama 331-9530, Japan

(Received December 10, 2005; Accepted January 23, 2006; Published online January 23, 2006)

A new type of S-protected thiol-type thiamines (prodrugs), which have a (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl group recognized as a biologically safe promoiety, were designed, prepared, and confirmed to show higher serum thiamine levels after oral administration to rats than after that of thiamine itself and bisbentiamin as standards. Thus it was shown that the promoiety should be also used for improvement of poor oral absorption of drugs with a mercapto group, in addition to the absorption of drugs with carboxyl, amino, and hydroxyl groups.

Key words—(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl group; thiamine prodrug; preparation

緒 言

筆者らの1人はプロドラッグの新規で有用な promoiety である (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl (DMDO 基) を見出し、この基を Ampicillin に応用して Lenampicillin (**1a**) の開発に成功した。¹⁾ ついでこの promoiety は carboxyl 基を有する化合物以外にも amino 基や hydroxyl 基を有する化合物の有用な保護基にもなり得ることを報告した (Scheme 1)。²⁾ さらに、この新規 promoiety は代謝されて食品添加物である Acetion (**3**) と CO₂ になることから安全性の高い保護基であると報告されている。³⁾

その後、本 promoiety の carboxyl 基や amino 基を有する有用生理活性化合物への適応が多くの研究機関でも検討され、抗高血圧症薬: Olmesartan (**4**) (三共㈱, 2004年),⁴⁾ 第三世代ペネム薬: Faropenem daloxate (**5**) (サントリー㈱, 2003年),⁵⁾ 合成抗菌薬: Prulifloxacin (**6**) (日本新薬㈱, 2003年)⁶⁾ などが開発され、臨床で使用されている (Fig. 1)。ところが、この promoiety が mercapto 基の S 原子

を介して結合した薬物についてはいまだに知られていない。

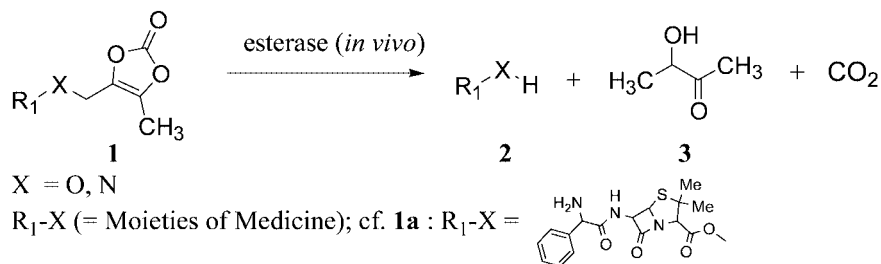
Mercapto 基を有する薬物の内で、その基を活用して腸管からの吸収を改善することに成功した著名な prodrug の例として知られているものに、生体に必須な thiamine の thiol 型 thiamine 誘導体がある。それらを大別すると disulfide 型 thiamine (**7**)、S-acyl 型 thiamine (**8**) と S-alkyl 型 thiamine (**9**) の3種類である (Fig. 2)。^{7–11)}

一方、S-alkyl 型 thiamine (**9**) の場合の mercapto 基の保護基としては、methyl 基や *t*-butyl 基などの alkyl 基などが検討されてきたが、それら誘導体は生体内で thiamine 活性をほとんど示さないことが報告された。¹²⁾

本研究では S-alkyl 型 (**9**) に属する誘導体として、thiol 型 thiamine の SH 残基を DMDO 基で修飾した化合物が、carboxyl 基、amino 基、hydroxyl 基に結合した DMDO 基の promoiety と同じように機能するかどうかについて検討するために、いくつかの S-DMDO thiamine を合成し、それらの *in vitro* と *in vivo* 試験を行った結果を報告する。

^a長岡技術科学大学, ^b大正製薬株式会社

*e-mail: nishiiku@vos.nagaokaut.ac.jp



Scheme 1. Hydrolysis of DMDO-substituted Medicine by Esterase

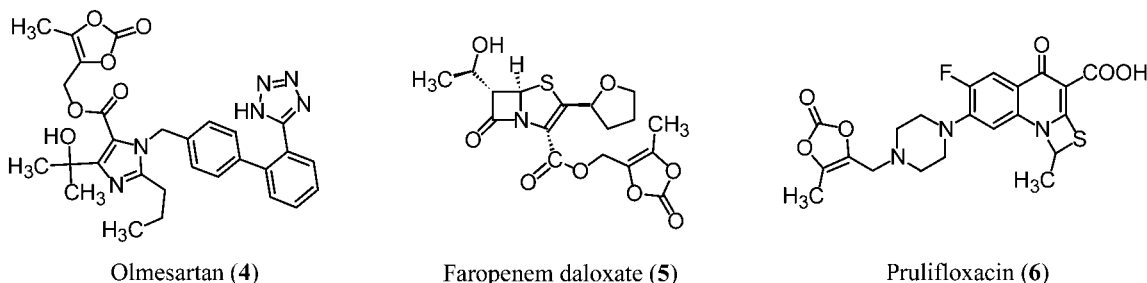
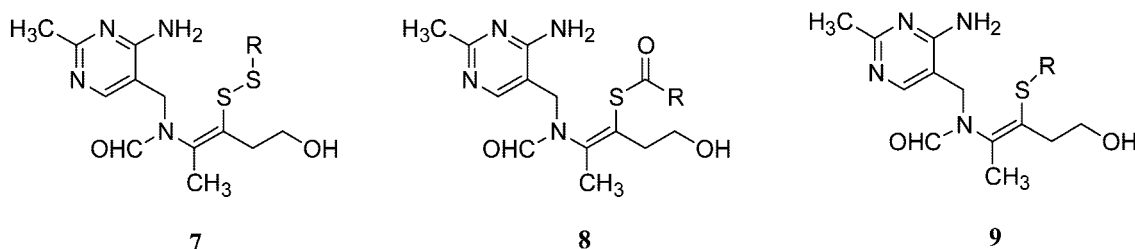


Fig. 1. Application of DMDO Group to Medicines



R = Alkyl, Allyl, Aralkyl, Aryl, Heteroalkyl

Fig. 2. Type of Thiamine Prodrugs

実験の部

本研究で使用した試薬は、ナカライテスク社、(株)東京化成、(株)和光純薬、(株)関東化学社製の一級又は特級試薬、若しくはAldrich社製の試薬をそのまま用いた。HPLCは、Shimadzu製作所LC-10AT (SPD)を用いた。HPLCのカラムはGL Science社のInertsil ODS-80A (4.6×250 mm)を用いて45℃、UV吸収254 nm、流速1.0 ml/min、H₂O-MeCN混合溶媒で測定を行った。カラムクロマトグラフィーにはMerck社製シリカゲル60 (No. 1.07734)を使用した。薄層クロマトグラフィーはMerck社製TLCプレートシリカゲル60F₂₅₄を使用した。Massスペクトル (MS) は、島津製作所製GC-MS-

QP2000A又は日本電子社製JMS-600Hを使用して測定した。赤外吸収スペクトル (IR) は、日本分光IR-810型回折格子赤外分光光度計又は日本分光社製FT-IR-470Plus型フーリエ変換赤外分光光度計を使用して測定した。核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR, ¹³C-NMR) は、日本電子社製、核磁気共鳴装置JNM-EX400及びJNM-GX270を用いて測定した。元素分析 (EI) は、ヤナコ分析工業製CHN CORDER MT-6型元素分析装置を用いて測定した。融点はヤナコ機器開発研究所製MP-J3微量融点測定装置を用いて測定した。

1. S-DMDO Thiamine (13a) の合成法 Thiamine 塩酸塩 (30.0 g, 88.9 mmol) を水 (50 ml) に溶解し、20% NaOH 水溶液 (56.4 g, 0.267 mol)

を 0—5°C にて滴加した溶液に (5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl chloride (19.8 g, 0.133 mol) を室温下 (20°C) で滴加した。反応混合物を 30 分間攪拌後、析出する結晶を濾取し、H₂O (100 ml)、2-propanol (100 ml) の順に洗浄し **13a** を得た。再結晶は、2-propanol で行い、無色結晶を得た。

2. S- (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl thiamine (13a) M.p.152-153, ¹H-NMR (CD₃OD, TMS, 400 MHz) δ (ppm): 2.06 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.66 (2H, *t*, *J*=7.0 Hz), 3.58 (2H, s), 3.72 (2H, *t*, *J*=7.0 Hz), 7.92 (1H, s), 7.93 (1H, s). ¹³C-NMR (CD₃OD, 100 MHz) δ (ppm): 19.3, 24.6, 25.7, 26.0, 35.9, 41.4, 61.6, 111.6, 134.6, 137.0, 137.7, 139.0, 152.9, 154.5, 165.5, 166.6, 167.3. IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3350, 3225, 2860, 1820 (DMDO), 1735, 1650, 1555, 1475, 1350, 1250, 1205, 1130, 1060, 1040, 980, 805, 760, 540. Anal. Calcd. for C₁₇H₂₂N₄O₅S H₂O: C, 49.50; H, 5.86; N, 13.58; S, 7.77. Found; C, 49.78; H, 5.62; N, 13.42; S, 7.67.

3. S-DMDO Thiamine (13a) の O-acyl 化法
S-DMDO thiamine (**13a**) (1.00 g, 2.50 mmol) を pyridine (20 ml) に溶解し、室温で acyl chloride (7.50 mmol) を滴加した。反応混合物を 2 時間攪拌した後、水 (300 ml) と chloroform (500 ml) を加え、攪拌後、有機層を分取、MgSO₄ で乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを充填剤とするカラムクロマトグラフィー (CHCl₃-Ethanol) により精製し、2-propanol を加えることにより結晶化させ、**13b—f** を得た。再結晶は、2-propanol で行い、無色結晶を得た。

4. O-Benzoyl S-DMDO Thiamine (13b)
M.p.154-155, ¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz) δ (ppm): 2.01 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.81 (2H, br), 3.29 (2H, s), 4.47 (2H, br), 6.02 (2H, s), 7.24-7.54 (2H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.96-7.99 (2H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 9.19, 18.34, 24.58, 25.69, 31.12, 40.21, 62.19, 108.19, 128.48, 129.43, 129.51, 131.17, 133.27, 134.12, 136.32, 136.51, 151.71, 156.25, 161.98, 163.33, 166.36, 168.04. IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3325, 3145, 2950, 1820 (DMDO), 1715, 1650, 1585, 1560, 1475, 1430, 1370, 1310, 1270, 1200, 1110, 1070, 1030. MS (EI) *m/z* 498 (M⁺). Anal. Calcd. for C₂₄

H₂₆N₄O₆S: C, 57.82; H, 5.26; N, 11.24; S, 6.43. Found: C, 57.56; H, 5.41; N, 11.01; S, 6.55.

5. O-Butyryl S-DMDO Thiamine (13c) ¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz) δ (ppm): 0.97 (3H, *t*, *J*=7.3 Hz), 1.60-1.69 (2H, m), 2.03 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.29 (2H, *t*, *J*=7.3 Hz), 2.45 (3H, s), 2.70 (2H, br), 3.32 (2H, s), 4.21 (2H, *t*, *J*=7.0 Hz), 6.22 (2H, br), 7.80 (1H, s), 7.84 (1H, -CHO, s). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 9.21, 13.72, 18.36, 18.68, 24.40, 25.50, 30.81, 36.05, 40.22, 61.53, 108.27, 131.22, 134.18, 135.92, 136.50, 151.71, 156.11, 162.01, 163.30, 167.89, 173.47. IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3310, 3200, 2960, 1820 (DMDO), 1740, 1680, 1590, 1560, 1460, 1440, 1370, 1260, 1200, 1190, 1140, 1090, 1040. Anal. Calcd. for C₂₁H₂₈N₄O₆S: C, 54.30; H, 6.08; N, 12.06; S, 6.90. Found: C, 54.55; H, 6.04; N, 11.89; S, 6.79.

6. O-Nicotinyl S-DMDO Thiamine (13d)
M.p. 138-139, ¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz) δ (ppm): 2.04 (3H, s), 2.08 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.87 (2H, br), 3.31 (2H, br), 4.53 (2H, br), 6.07 (2H, br), 7.43 (1H, br), 7.80 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.27 (2H, br), 8.80 (1H, br), 9.18 (1H, br). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 9.17, 18.57, 24.61, 25.64, 30.97, 40.13, 62.68, 108.08, 123.37, 125.47, 130.86, 134.05, 136.56, 136.96, 150.63, 151.65, 153.66, 156.19, 161.98, 163.20, 165.07, 168.02. IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3360, 3150, 1820 (DMDO), 1710, 1660, 1590, 1420, 1290, 1205, 1120, 990. MS (EI) *m/z* 500 ((M+1)⁺). Anal. Calcd. for C₂₃H₂₅N₅O₆S: C, 55.30; H, 5.04; N, 14.02; S, 6.42. Found: C, 55.16; H, 5.26; N, 13.74; S, 6.12.

7. O-(4-Nitrobenzoyl) S-DMDO Thiamine (13e)
M.p. 164-165, ¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz) δ (ppm): 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.89 (2H, br), 3.32 (2H, s), 4.55 (2H, *t*, *J*=7.0 Hz), 6.22 (2H, br), 7.80 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.18-8.33 (4H, m). ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 9.12, 18.53, 24.66, 25.56, 30.93, 40.11, 63.09, 108.02, 123.52, 130.50, 133.94, 134.76, 136.52, 136.80, 150.44, 151.53, 156.04, 156.13, 161.91, 162.99, 164.38, 167.86. IR (KBr) ν (cm⁻¹): 3350, 3120, 1820 (DMDO), 1730, 1650, 1560, 1530, 1460, 1420,

1350, 1270, 1210, 1110, 1040, 1020. Anal. Calcd. for $C_{24}H_{25}N_5O_8S$: C, 53.03; H, 4.64; N, 12.88; S, 5.90. Found: C, 52.85; H, 4.79; N, 12.56; S, 6.11.

8. O-(4-Methoxybenzoyl) S-DMDO Thiamine (13e) M.p. 157–158. 1H -NMR ($CDCl_3$, TMS, 400 MHz) δ (ppm): 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.82 (2H, br), 3.33 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.46 (2H, br), 6.22 (2H, br), 6.91–6.95 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.93–7.97 (2H, m). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 9.15, 18.61, 24.53, 25.59, 31.15, 40.16, 55.44, 61.85, 108.22, 113.73, 121.81, 131.25, 131.46, 134.12, 136.14, 136.49, 156.16, 158.71, 161.98, 163.34, 163.49, 166.04, 167.91. IR (KBr) ν (cm^{-1}): 3350, 3150, 2950, 1820 (DMDO), 1710, 1650, 1600, 1510, 1460, 1440, 1420, 1380, 1320, 1260, 1200, 1160, 1120, 1030. Anal. Calcd. for $C_{25}H_{28}N_4O_7S$: C, 56.81; H, 5.34; N, 10.60; S, 6.07. Found: C, 57.11; H, 5.53; N, 10.45; S, 6.29.

9. S-DMDO Thiamine (13a) のアルカリ加水分解 S-DMDO thiamine (13a) (0.94 g, 2.38 mmol) を 80% EtOH 水溶液 (20 ml) に溶解し, NaOH (0.11 g, 2.38 mmol) の 80% EtOH (20 ml) 溶液を室温下滴加した. 30 分間攪拌した後, 10% MeOH-塩酸 (20 ml, 8.25 mmol) を室温下 (20°C) で滴加する. 30 分間攪拌した後, 反応溶液を減圧濃縮する. 得られた残渣を水-EtOH 混合溶媒にて再結晶することにより, thiamine 塩酸塩 (0.75 g, 収率 93%) で得た.

10. 溶解度 過剰量の被験化合物をネジロ試験管に入れ, pH 6.8, 20 mM リン酸緩衝液を 1 ml 加えた後, 室温で 2 時間振盪後 25°C で 22 時間インキュベートした. インキュベートした懸濁液を遠心分離 (25°C, 11000 rpm, 10 分) して得られた上清を 50% アセトニトリル/水混液で希釈して HPLC で定量した.

11. 分配係数 被験化合物約 1 mg をネジロ試験管に量り取り, あらかじめ pH 6.8 リン酸緩衝液で飽和させておいたオクタノール 2.5 ml を加え, 激しく振盪して溶解後, 0.45 μ m メンブランフィルターでろ過して試験液を調製した. この液 2 ml を分取し, オクタノールで飽和させた pH 6.8 リン酸緩衝液 2 ml を加えた. 1 時間室温で振盪し, 30 分

間インキュベート (25°C) 後, 遠心分離 (3000 rpm, 25°C, 10 分) して, 上相 (オクタノール相) と下相 (水相) の濃度を HPLC で測定した. 次式に従い分配係数 Log P を算出した.

分配係数 $\text{Log } P = \text{Log} \left(\frac{\text{分配後オクタノール相濃度}}{\text{分配後水相濃度}} \right)$

12. ラットでの経口吸収性試験 雄性 SD ラット (日本チャールズ・リバー株式会社, Yokohama, Japan) を 8 週齢にて絶食下で実験に供した. 試験化合物を 5% (w/v) アラビアゴム水溶液に 5 mg/ml の濃度で懸濁させ, 10 mg/kg の用量で経口投与した. 経時的に頸静脈より採血し, EDTA 2 Na 処理した後, 血液中 thiamine 量を HPLC 法により定量を行った. 以上の動物試験は大正製薬実験動物倫理委員会の承認を受け実施した. Figures 3 及び 4 の Δ Concentration of Thiamine in Blood の

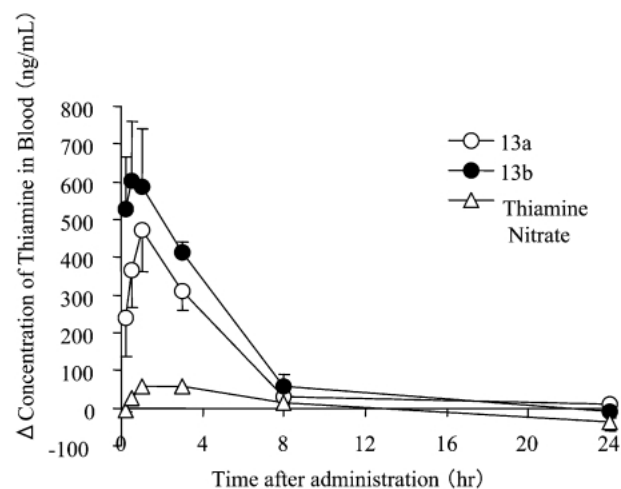


Fig. 3. Blood Concentration of Thiamine after Oral Administration of 13a, 13b and Thiamine Nitrate to Rats
Each point represents the mean \pm S.D. of three animals.

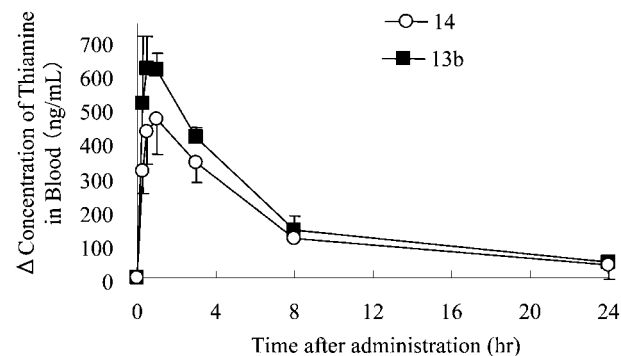


Fig. 4. Blood Concentration of Thiamine after Oral Administration of 13b, 14 to Rats
Each point represents the mean \pm S.D. of three animals.

算出方法は、被験化合物の投与直前に採血し、その時の血中 thiamine 濃度を内因性 thiamine 濃度 (C0) として、投与後の血中 thiamine 濃度 (Ct) から減算して算出した。なお C0 は 264—445 ng/ml の範囲であった。

$$\Delta \text{Concentration of Thiamine in Blood} = Ct - C0$$

結果と考察

1. S-DMDO Thiamine 誘導体 (13) の合成

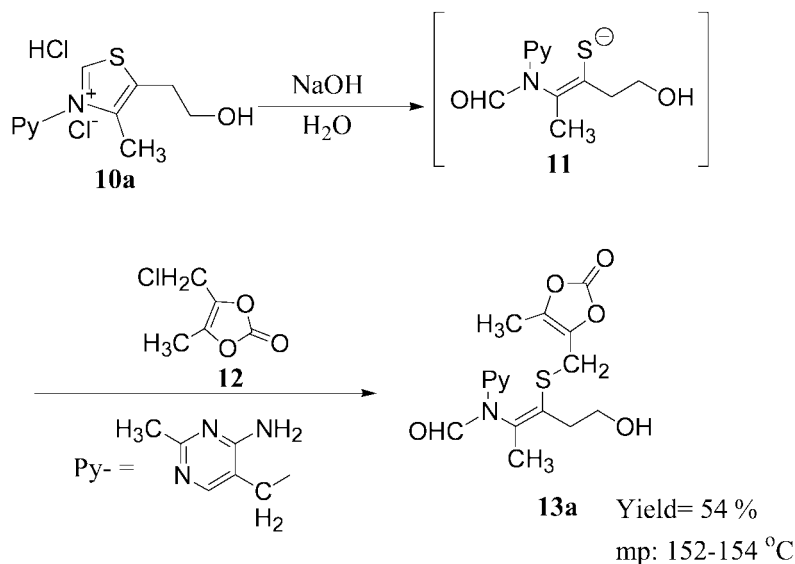
本研究における、*in vitro* 及び *in vivo* での挙動を検索するための試料としての S-DMDO thiamine 誘導体 (13) は、以下の方法で合成した。まず、常法¹³⁾に従い、thiamine 塩酸塩 (10a) の水溶液中に、NaOH 水溶液を作用させることにより生成する thiol 型 thiamine (11a) に対して、(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl chloride (DMDO-Cl) (12)¹⁴⁻¹⁶⁾を室温下にて作用させることにより、対応する S-DMDO thiamine (13a) をワンポットにて 54% の収率で合成することに成功した (Scheme 2)。しかし、この目的化合物 (13a) の収率がかならずしも満足いくものでない原因として、強塩基性水溶液中の反応であるために、生成物を単離する間に 13a の一部が加水分解されて、thiamine (1) と diacetyl と CO₂ に分解され、かつ 13a そのものが水への溶解性をかなり有することが考えられた。そこで、そのことを確認するとともに、*in vitro* での塩基性条件下での挙動を調査するために、13a を 80%

EtOH 水溶液中での NaOH による分解を検討したところ、20°C、30 分で完全に分解されることが判明した (Scheme 3)。

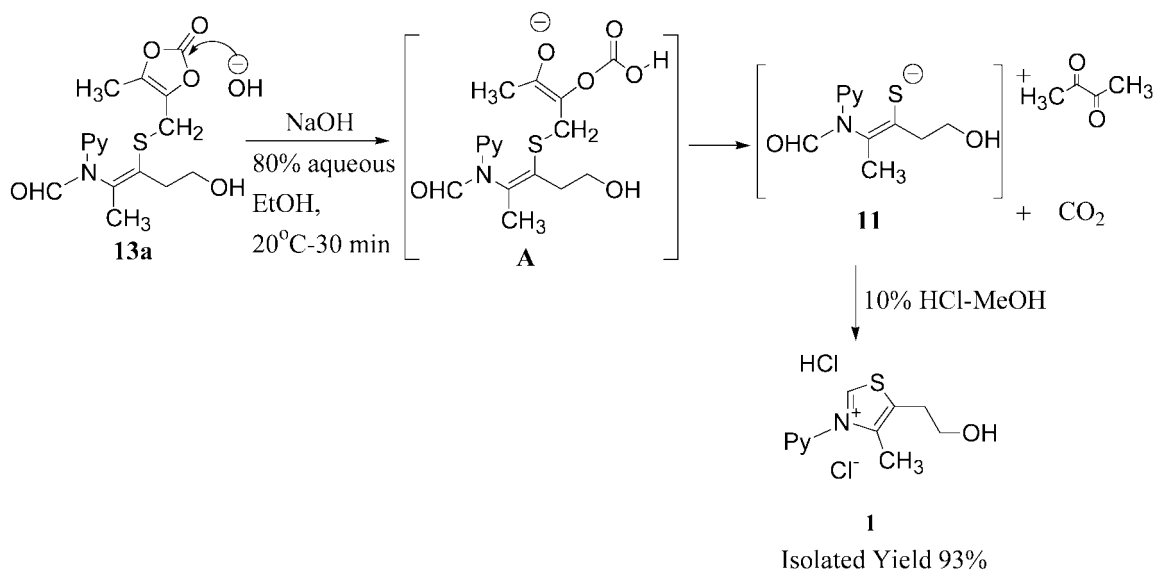
また、13a の誘導体である O-acyl 体の合成では、S-DMDO thiamine (13a) と種々の酸塩化物をピリジン中で反応させることにより、対応する O-acyl 誘導体 (13b)–(13f) を比較的良好な収率で得ることができた (Table 1)。

また、ラットへの経口投与における血液中濃度を検討するために、投与化合物を選択する基準の 1 つとして合成化合物 (13a–f) と対照サンプルである硝酸 thiamine (15) と、さらに市販されている prodrug の bisbentiamine (14) の分配係数 Log P を測定した (Table 2)。

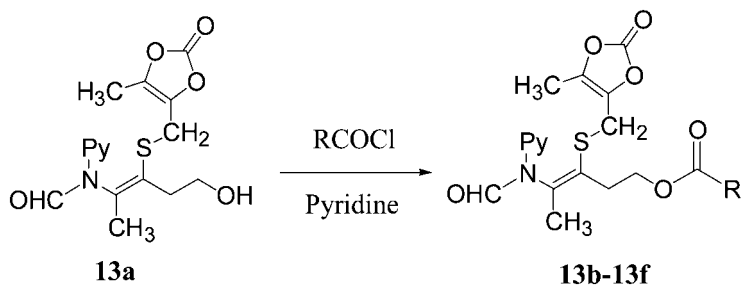
2. S-DMDO Thiamine 誘導体のラットを用いた経口吸収試験 S-DMDO 型プロドラッグの中では、疎水性官能基を持たない 13a が最も Log P 値が低値であったが、13a に疎水性官能基を導入することにより Log P 値が増加することを見出した (Table 2)。そこで S-DMDO 型プロドラッグの中で、Log P 値が低値で疎水性官能基を持たない S-DMDO thiamine (13a) と代表的な疎水性官能基である benzoyl 基を導入した 13b を選定し、ラットでの経口吸収性試験を実施した。なお 13a 及び 13b とともに pH 6.8 リン酸緩衝液中 (37°C, 3 hr) では残存率が約 80% 以上であり、溶液中で化学的に安定であった。さらに、13a と 13b のラット新鮮血漿中



Scheme 2. Preparation of S-DMDO-thiamine Derivatives from Thiamine Hydrochloride with DMDO-Cl



Scheme 3. Hydrolysis Mechanism of S-DMDO-thiamine Derivatives with NaOH

Table 1. *O*-Acylation of S-DMDO Thiamine (13a)

Compd. No.	RCO-	Yield (%)	mp (°C)
13b	Benzoyl-	78	154–155
13c	Butyryl-	82	— ^{a)}
13d	Nicotinoyl-	59	138–139
13e	4-Nitrobenzoyl-	68	164–165
13f	4-Methoxybenzoyl-	74	157–158

^{a)} Liquid compounds.

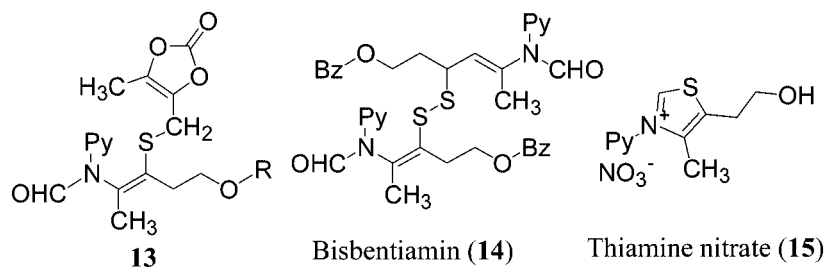
での生物学的安定性を検討したところ (5 μ M, 25°C, 15 分), 血漿中での残存率はそれぞれ 22.4% 及び 0.3% であり, 両プロドラッグ化合物ともに血漿中では速やかに分解した. したがって, 消化管から吸収された両化合物は血中で速やかに thiamine に変換されると予測されるために, 両プロドラッグの肝臓での代謝速度の血漿中チアミン濃度に与える影響は極めて少ないと考えられた.

絶食した雄性 SD 系ラット (1 群 3 匹, 7–8 週齢) に試験化合物の 5% アラビアゴム懸濁液 (10 mg/kg) を経口投与し, 投与後 0, 0.25, 0.5, 1.0, 3.0, 8.0, 24

時間後の血液中 thiamine 量を HPLC で定量しその結果を Fig. 1 に示した.

この結果から, O-free 体 (13a) と O-benzoyl 体 (13b) は, 速やかに腸管から吸収され, 血液中に高濃度の thiamine を与えることが分かった. 硝酸 thiamine (15) の Log P 値が -1.55 であるのに対して, O-free 体 (13a) 及び O-benzoyl 体 (13b) の Log P はそれぞれ -0.23 及び 2.07 に上昇しており, 脂溶性の改善により消化管吸収性が向上したと考えられる. 化合物の消化管吸収速度定数は Log P 値が -1 付近で劇的に変化し, Log P が -1 よりも

Table 2. Physicochemical Properties of Thiamine Prodrugs



Compd. No.	R-	Log P	Solubility ($\mu\text{g/ml}$, pH6.7—7.0)
13a	H-	-0.23	164.67
13b	Benzoyl-	2.07	39.93
13c	Butyryl-	1.31	853.46
13d	Nicotinoyl-	0.66	>799.83
13e	4-Nitrobenzoyl-	1.92	20.27
13f	4-Methoxybenzoyl-	2.21	20.32
14	—	3.50	14.88
15	—	-1.55	>1528.81

小さい場合には消化管吸収速度定数が著しく減少することが報告されている^{17,18)} さらに Log P が 0 よりも大きい場合には、消化管吸収速度定数が定常状態に達することも報告されており^{17,18)} O-free 体 (13a) と O-benzoyl 体 (13b) の場合も、Log P がこの領域にあることから消化管吸収速度定数が定常状態に達しているものと推察され、実際に両化合物をラットに投与したときの血液中 thiamine 動態に差が認められなかった。以上により、thiol 型 thiamine の mercapto 基の S 原子への DMDO 基の導入が極めて有効なプロドラッグであることが明らかになった。さらに S-DMDO 型プロドラッグの有用性を確認する目的で、S-DMDO 型の代表例である O-benzoyl 体 (13b) と上市されている bisbentiamine (14) をラットに同用量で経口投与したときの血液中 thiamine 濃度の比較検討を実施した (Fig. 2)。

ラットにおける市販品との比較検討の結果、今回設計され、合成された S-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl thiamine (13a) の O-benzoyl 体 (13b) の場合の thiamine 血中濃度は、対照の市販品である bisbentiamine (14) に対して同等以上の血中 thiamine 濃度を与えることが明らかとなった。安全性の高い汎用性のある腸管吸収改善用修飾剤の開発を目的として見出された promoiety は、carboxyl 基、amino 基、hydroxyl 基を有する薬物

に適用できるだけでなく、今回の成果はその promoiety が、mercapto 基を有する薬物の吸収改善にも役立つことを初めて示した。

謝辞 本研究の生物試験の対照薬 bisbentiamine を快く御供与下さった田辺製薬株式会社 大水 博 博士に深謝します。

REFERENCES

- 1) Sakamoto F., Ikeda S., Tsukamoto G., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2241-2248 (1984).
- 2) Tsukamoto G., Sakamoto F., The 10th Symposium of Medicinal Chemistry, Kyoto, 1989.
- 3) Kawai H., Sakamoto F., Taguchi M., Kitamura M., Satomura M., Tsukamoto G., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 1422-1425 (1991).
- 4) Mizuno M., Sada T., Ikeda M., Fukuda N., Miyamoto M., Yanagisawa H., Koike H., *Eur. J. Pharmacol.*, **285** (2), 181-188 (1995).
- 5) Nakatsuka T., Fukami J., Shibata M., Sekiuchi K., Iwanami T., Mizukawa Y., Shima K., Yoshida T., Iwata H., *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 06192270 (1994).
- 6) Yoshida T., Mitsuhashi S., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **37** (4), 793-800 (1993).
- 7) Yurugi S., Fushimi T., *Yakugaku Zasshi*, **78**, 602 (1958).

- 8) Deguchi Y., Miura K., *Yakugaku Zasshi*, **83**, 717 (1963).
- 9) Fujita T., Mushika Y., Hagio K., *Yakugaku Zasshi*, **82**, 1452 (1962).
- 10) Kawasaki H., *Yakugaku Zasshi*, **74**, 588 (1954).
- 11) Yoshida S., *Yakugaku Zasshi*, **74**, 993 (1954).
- 12) Matsui M., *Vitamins*, **23**, 163 (1961).
- 13) Zima O., Williams R. R., *Ber*, **73**, 941 (1940).
- 14) Hiyama T., Fujita S., Nozaki H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2797–2801 (1972).
- 15) Fischler M. H., Heine G. H., Hartmann W., *Tetrahedron Lett.*, **17**, 1701–1704 (1972).
- 16) Ikeda S., Takebe Y., Hirayama R., Sakamoto F., Iuchi K., Tsukamoto G., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 394–397 (1988).
- 17) Taylor D. C., Pownall R., Burke W., *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 280–283 (1985).
- 18) Martin Y. C., *J. Med. Chem.*, **24**, 229–237 (1981).