

***o*-Chloro- α -(*tert*-butylaminomethyl)-benzyl Alcohol Hydrochloride (C-78)**

の生体内運命 (第 2 報¹⁾) ラットにおける代謝物

山本 譲, 樋口昭平, 藤橋俊明, 清水 栄,^{2a)} 西出和憲, 上坂征夫^{2b)}

金沢大学薬学部,^{2a)} 北陸製薬株式会社中央研究所^{2b)}

The Metabolic Fate of *o*-Chloro- α -(*tert*-butylaminomethyl)-benzyl Alcohol Hydrochloride (C-78). II.¹⁾ Metabolic Products in the Rat

YUZURU YAMAMOTO, SHOHEI HIGUCHI, TOSHIKI FUJIHASHI, SAKAE SHIMIZU,^{2a)}
KAZUNORI NISHIDE and IKUO UESAKA^{2b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University^{2a)}
and Hokuriku Seiyaku Co. Ltd.^{2b)}

(Received August 5, 1976)

The metabolic fate of *o*-chloro- α -(*tert*-butylaminomethyl)-benzyl alcohol hydrochloride (C-78) in the rat was studied by oral administration of ¹⁴C-C-78, and the bronchodilating activities of the metabolites were also examined.

The major metabolites in the urine, bile, and feces were unchanged C-78 (I) and 4-hydroxy- (II), 3-hydroxy- (III), and 4-hydroxy-5-methoxy-C-78 (IV), and their corresponding conjugates. As the minor metabolites, *o*-chlorobenzoic acid, *o*-chloromandelic acid, and 1-(*o*-chlorophenyl)-1,2-ethanediol were detected by gas chromatography. These results suggested that the major metabolic pathway of C-78 in the rat is hydroxylation of the benzene ring.

Although IV had no activity, II had a stronger bronchodilating activity than C-78, and III was as effective as C-78, suggesting the participation of the metabolites in the bronchodilating action and durability of C-78.

Keywords—bronchodilating agent; drug metabolism; rat; urine; feces; bile; ring hydroxylation; active metabolites

加藤らにより新規に合成された *o*-chloro- α -(*tert*-butylaminomethyl)-benzyl alcohol hydrochloride (以下 C-78 と略称) は強い気管支拡張作用を有する化合物で、久保ら³⁾ による薬理学的研究の結果、このものは isoproterenol 類似の adrenergic β -receptor 刺激作用により気管支拡張作用を呈するが、その作用は気管支に対しかなり特異的で、心臓刺激作用は弱いことがわかっている。また、摘出気管筋に対する弛緩作用は isoproterenol より弱いにもかかわらず、*in vivo*、とくに経口投与時においては isoproterenol や salbutamol より強い作用を示し、しかも、その持続性が極めて長いことが明らかになっている。一方、前報で述べたように、C-78 のラットにおける血中濃度推移は特徴的で、経口投与、静脈内投与いずれの場合も、第一のピークの約 6 時間後に、第二のピークが出現する双峰性の推移を示す。このような現象は C-78 について高率の腸肝循環が観察されたことでも説明できるが、辰巳ら⁴⁾ は isoproterenol (イヌ),⁵⁾ metaproterenol (ウサギ)⁴⁾ の例から、isopropylaminoethanol 側鎖を持つ化合物のうち、芳香環に水酸基を持つものが一般にこのような性質を示すと推定しているので、芳香環に水酸基を有しない C-78 の場合は、体内で水酸化された代謝物が双峰性の血中濃度推移の一要因をなすとともに、薬効および長い持続性に大きく関与していることが予想される。

本報では、これらの点を明らかにするため、ラットにおける C-78 の代謝物について検討し、4-hydroxy 体

1) 第 1 報: 上坂征夫, 荒谷隆幸, 西出和憲, 越中栄一, 新田啓一, 山本 譲, 医薬品研究, 7, 547 (1976).

2) Location: a) Takaramachi 13, Kanazawa, 920, Japan; b) Inokuchi, Katsuyama, 911, Japan.

3) S. Kubo, Y. Kase, T. Miyata, G. Kito, I. Uesaka, *Arzneim. Forsch.*, 25, 1028 (1975); T. Tsurusaki, M. Yamamoto, K. Kamimura, *Clinical Report*, 8, 3028 (1974).

4) 辰巳 淳, 大和千鶴, 有馬徳行, 吉村英敏, 塚元久雄, 薬誌, 90, 639 (1970).

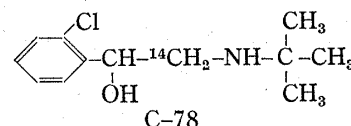
5) W.D. Conway, H. Minatoya, A.M. Lands, J.M. Shekosky, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1135 (1968).

(II), 3-hydroxy 体 (III), 4-hydroxy-5-methoxy 体 (IV) などの芳香環水酸化体, および二, 三の側鎖切断代謝物が単離同定された. また, それらの薬効を調べた結果, II は原薬物より強く, III はほぼ同等の気管筋弛緩作用を有することがわかり, これら代謝物が薬効およびその持続性に関与していることが推察されたので報告する.

実験の部

ラベル化合物 C-78 の ^{14}C -ラベル化合物 (以下 ^{14}C -C-78 と略称) は, 市販のマロン酸エチル-2- ^{14}C (第一化学薬品) を出発原料として, 前報¹⁾ に報告した方法で合成した. 標識位置は構造式に示す. 薄層クロマトグラフィー (TLC) で他の放射性物質の混在は認められなかった. 比放射能は $7.3 \mu\text{Ci}/\text{mg}$ で, 使用に際し無標識の C-78 で適宜希釈した.

L-メチオニン-メチル- ^{14}C は市販品 (第一化学薬品) を適宜希釈して用いた.



使用動物および投与方法 ラットはすべて体重 150—250 g の SD 系雄を使用した. 尿中代謝物の検索のためには, 6 匹を一群とし, 一夜絶食させたのち一匹あたり 10 mg, $5.4 \mu\text{Ci}$ ($12.0 \times 10^6 \text{ dpm}$) の ^{14}C -C-78 を 1 ml の水に溶解し, 胃ゾンデを用いて経口投与した. その後 24 時間毎に 4 回同量の無標識の C-78 を同様に経口投与した. ^{14}C -C-78 の投与後は飼料と水は自由に与え, 最終投与後 48 時間までの全尿および糞を採取した. 尿, 糞などを検索前に一時貯蔵する必要のある時は -20° で凍結保存した.

^{14}C -メチオニンを用いる実験では 3 匹のラットを用い, 一匹あたり 10 mg の無標識の C-78 を 30 分間隔で 2 回経口投与し, 2 回目の投与直後に ^{14}C -メチオニンを等張の水溶液として腹腔内に注射し (4.9 mg , $33.3 \mu\text{Ci}/\text{匹}$), その後 48 時間までの全尿を試料とした.

胆汁を用いる実験では, 胆管カニューレを施したラットに $10 \text{ mg}/\text{kg}$ の投与量で ^{14}C -C-78 ($7.3 \mu\text{Ci}/\text{mg}$) を経口投与し, 12 時間までの胆汁を採取し試料とした.

尿中代謝物の分離 採取した尿は Fig. 1 に示した方法で分画した. まず, 全尿を conc. HCl で pH 2 に調整し, AcOEt で数回抽出する. AcOEt 層は適当量まで減圧濃縮したのち 5% NaHCO_3 液で数回抽出し, 水層に移行する酸性部と AcOEt 層に残留する中性部に分画した. 最初の水層部は conc. NH_4OH で pH 10 とし再び AcOEt で抽出, 有機層に移行する塩基性部と移行しない水溶性部に分画した. 各分画はさらに分取用 TLC で分離精製した.

放射能の測定 尿, 胆汁, および代謝物分離中の各液層は, その一部をとりジオキサン系シンチレーター (PPO, 7 g; DMPOPOP, 0.3 g; ナフタレン, 100 g; ジオキサン, 1 liter) を加え 10 ml とし, 液体シンチレーションスペクトロメーター (Packard, Model 3320) で測定した. 糞は乾燥後微粉とし, その一部をフラスコ燃焼法により CO_2 とし, シンチラミン-1m メタノール液 (同仁薬化学研究所) 1 ml とジオキサン系シンチレーター 9 ml の混液に吸収させて測定した. クエンチング補正はすべて外部 γ 線源法によった.

尿中, 糞中などの代謝物の定量は, TLC で分離したのちラジオスキャナー (Aloka, TLC-Scanner TRM-1B 型) で放射性の部分を検出し, 該当する部分をかきとり MeOH で抽出し, 抽出液を濃縮または乾固したのちジオキサン系シンチレーターを加え 10 ml として測定した.

薄層クロマトグラフィー (TLC) Kieselgel GF₂₅₄ (Merck) を用い常法により薄層を作製した. 展開溶媒に

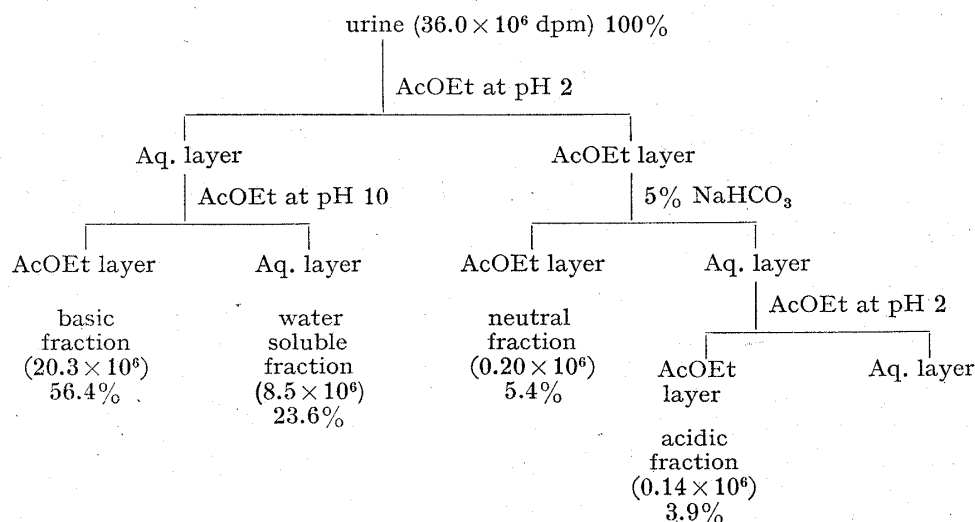


Fig. 1. Separation Method for Rat Urine

は (1) CHCl_3 -MeOH-conc. NH_4OH (77:20:3, v/v), (2) CHCl_3 -MeOH (4:1, v/v), (3) CHCl_3 -MeOH- $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ (3:1:1, v/v) の 3 種を用いた。スポットの検出には主としてラジオスキャナーを用い、発色試薬として 1% $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$ (10% H_2SO_4 中), Dragendorff 試薬, ナフトレゾルシン試薬も適宜使用した。紫外線灯 (254 nm) も検出に広く用いた。

ガスクロマトグラフィー (GLC) 島津 GC-4 型装置を用い, Shimalite W を担体とした diethyleneglycol succinate (DEGS) (5%), polyethyleneglycol succinate (PEGS) (5%), または OV-17 (1.5%) を充填したガラスカラム (4 mm×2 m) で分析した。カラム温度は 200°, 検出部温度は 230° とし, キャリアガスは N_2 を 60 ml/min の流速で用い, 検出は hydrogen flame ionization detector (FID) によった。

代謝物のモルモット摘出気管筋に対する作用 体重 300—500 g の Hartley 系モルモットを撲殺瀉血後ただちに気管を摘出し, 高木らの方法⁶⁾ で tracheal strip-chain 標本を作製した。標本を混合ガス (O_2 , 95%; CO_2 , 5%) で飽和した $37 \pm 1^\circ$ の Ringer-Locke 液 (30ml) 中に懸垂し, Magnus 法により気管筋の収縮および弛緩をキモグラフに記録した。

結 果

尿中代謝物の分離・同定

6 匹のラットに計 60mg (50 mg/kg), 71.9×10^6 dpm の ^{14}C -C-78 を投与した。単離同定に必要な量を確保するため, その後 24 時間ごとに同量の無標識 C-78 を連続投与した。投与実験で得られた全尿の放射能は 36.0×10^6 dpm で, 投与量の 50.0% であった。

この尿を実験の部に記載した方法で塩基性部, 酸性部, 中性部および水溶性部に分画した。各分画への放射能の移行は Fig. 1 に示したように, それぞれ 56.4%, 3.9%, 5.4%, および 23.6% であった。

塩基性部は尿中放射能の約 2/3 を占める主要分画で, TLC-ラジオスキャニング (Fig. 2) では少なくとも 4 種の放射性物質の存在が認められた。溶媒系 (1) を用いて数回 TLC をくり返し, 他の溶媒系でも単一のスポットを与える化合物 I, II, III, および IV を単離した。その存在比は, 放射能の測定結果から 7:4:47:40 であった。

I は溶媒系 (1) を用いる TLC で R_f 値最大の部分から抽出され, 紫外線吸収スペクトル (UV) [$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$, 265 nm ($\epsilon=188$)], マススペクトル (MS) [m/e , 228 (M^++1)], Fig. 3a, Chart 1 にそのフラグメンテーションを示す], 赤外線吸収スペクトル (IR), TLC の比較により未変化の C-78 (遊離塩基) と同定した。

代謝物 II は UV で吸収極大が 281 nm ($\epsilon=1640$, EtOH) で, pH 10 においては 296 nm ($\epsilon=2290$) まですべて深色シフトするので, フェノール類と考えられる。MS では (Fig. 3b) M^++1 のピーク (m/e , 244) をはじめ, 芳香環部に由来するフラグメンテーションピークが m/e 16 だけ大きくなっている。また, II をエ

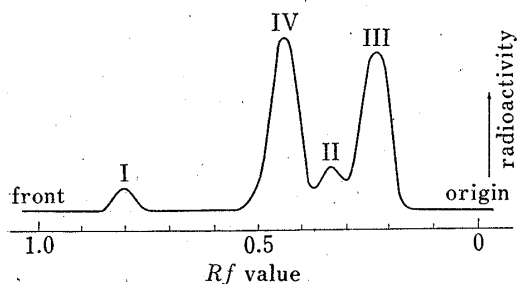


Fig. 2. Radiochromatogram Profile of the Basic Fraction of Rat Urine.

TLC plate: Kieselgel GF₂₅₄; Solvent: CHCl_3 -MeOH-conc. NH_4OH (77:20:3, v/v).

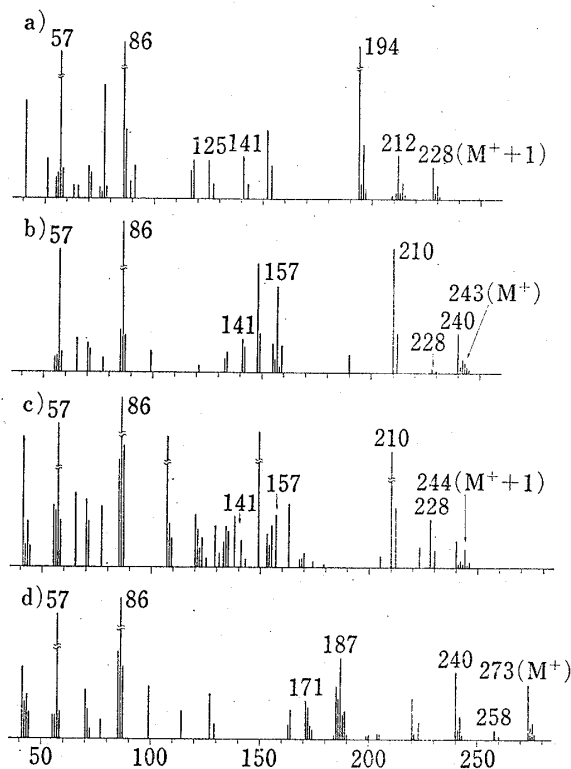


Fig. 3. Mass Spectra of Compound I (Chart a), II (Chart b), III (Chart c), and IV (Chart d)

6) K. Takagi, I. Takayanagi, K. Fujie, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 716 (1958).

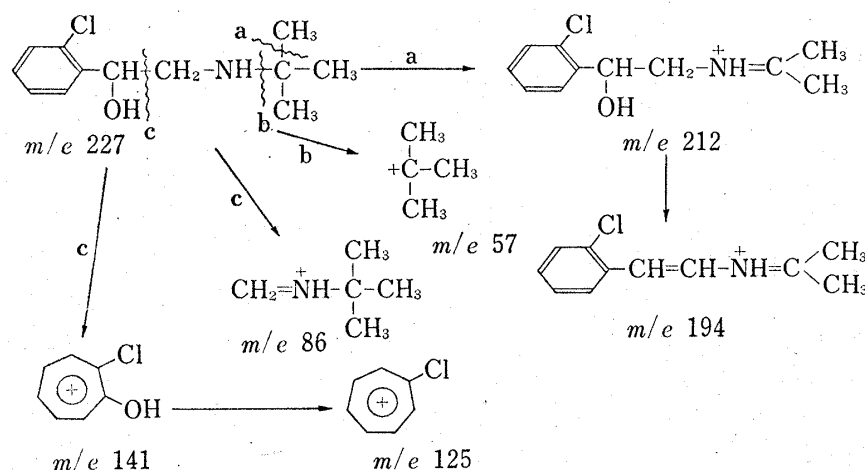


Chart 1. MS-Fragmentation of C-78

ーテル中ジアゾメタンでメチル化すると、それらのピークがさらに m/e 14 だけ大きくなる。側鎖部に由来する m/e 57, および 86 のピークは C-78 と同様に強いピークとして存在する。

核磁気共鳴スペクトル (NMR) (D_6 -アセトン中) では、側鎖部に由来するシグナルは C-78 のそれらとほとんど一致するが、芳香環のシグナルは異なり、3 個のカップルした芳香環プロトンが δ 7.50 (dd, $J=11$ および 0.5 Hz), 6.84 (dd, $J=2.5$ および 0.5 Hz) および 6.82 (dd, $J=11$ および 2.5 Hz) にみられる。

以上の知見から、II は C-78 の芳香環の 4 位が水酸化されたものと推定されたので、2-chloro-4-hydroxybenzoic acid を出発物質として C-78 と同様な経路で合成した標品 (修酸塩, mp 154—156°) と MS, IR, UV, NMR, および TLC により比較し同定した。

代謝物 III は UV において 278 nm ($\epsilon=2820$) (EtOH) に極大吸収を有し、C-78 より約 13 nm 長波長である。MS (Fig. 3c) においては、III およびそのジアゾメタンによるメチル化体のピークが対応する C-78 のピークよりそれぞれ m/e 16 および 30 ずつ大きくなっている。しかし、側鎖に由来する m/e 57 および 86 のピークは C-78 および II と同様である。したがって、III は II と同じく C-78 のモノ水酸化体と考えられた。NMR (D_6 -セアトン中) では 3 個の芳香環プロトン [δ 7.24 (d, $J=10$ Hz, 全く重なった CH 2 個), 6.99 (dd, $J=10$ および 10 Hz, 1CH)] がみられ、そのカップリングの形から、これらは互に隣接していることが示唆された。したがって、III の水酸基は 3 位に存在するものと推定される。最終的に 2-chloro-3-hydroxybenzoic acid から合成した標品 (修酸塩, mp 240—243°) と MS, IR, NMR, TLC などと比較しすべての点で一致をみた。

代謝物 IV は MS (Fig. 3d) において、分子ピーク (m/e , 273) をはじめ芳香環に基づくフラグメンテーションピークは C-78 より m/e 46 ($O+CH_2O$) だけ高く移動しており、ジアゾメタンでメチル化するとそれらはさらに m/e 14 だけ高くなる。しかし、 m/e 57 および 86 のピークは C-78 と同様に存在する。UV では吸収極大が 288 nm ($\epsilon=2900$) (EtOH) にあり、モノ水酸化体である II および III よりさらに長波長である。アルカリ性下ではさらに深色シフトして 299 nm ($\epsilon=3490$) に達する。これらの結果から、IV は C-78 の芳香環部におのおの 1 個の水酸基とメトキシ基が置換した化合物と推定された。また、無標識の C-78 と ^{14}C -メチオニンを同時に投与し、その尿中代謝物を検索すると、放射能は IV にのみ取り込まれている。このことから、IV はメチオニン由来の O-メチル基を持つことが明らかになった。

NMR において IV の芳香環プロトンは δ 7.04 および 6.81 にそれぞれ 1 H のシグナルがほとんどシングレットとして観察されるので、水酸基とメトキシ基は 4 位と 5 位を占めるものと考えられる。4 位および 5 位の水酸基のうち 5 位のものがより求核的と考えられるので、IV は 4-hydroxy-5-methoxy 体と推定し、2-chloro-4-hydroxy-5-methoxybenzoic acid から合成した標品 (塩酸塩, mp 204—206°) と MS, IR, NMR, TLC などと比較同定した。

酸性部には尿中総放射能の 3.8% が存在するにすぎず、常成分も多量のため代謝物を単離することはできなかった。しかし、C-78 の側鎖切断で生じた酸性代謝物の存在は十分に推測されるので GLC で分析した。試料は

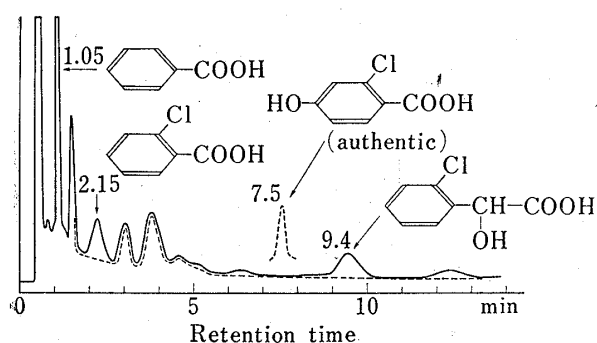


Fig. 4. Gas Chromatogram of the Acidic Fraction of Rat Urine, Column: PEGS, 200°

—: after oral administration of C-78
 ----: control

の存在が認められた。他に 3 個の小さなピーク (t_R , 6.1, 7.0, 7.9 min) が認められたが同定には至らなかった。

水溶性部には尿中放射能の約 24% が存在する。TLC 上の多くの放射性スポットはナフトレゾルシン反応が陽性で、グルクロナイドの存在が推定される。水溶性部を 5% 塩酸と 3 時間加熱して加水分解後、Fig. 1 の方法で塩基性部、酸性部、中性部、水溶性部に分画した。放射能から求めたこれらの分画の存在率はそれぞれ尿中総放射能の 7.0, 0.4, 2.1 および 11% であった。塩基性部は TLC (溶媒系 (1)) で 4 個の放射性スポットを与える。これらを TLC で精製したのち、MS, UV, TLC により、それぞれ未変化体 I, ならびに代謝物 II, III および IV と同定した。

糞中の代謝物

乾燥した糞を粉末としたのち、テフロンホモジナイザーを用いて、5% 塩酸とともに磨砕し、遠心分離で上澄液を集める。この操作を 3 回くり返したのち、沈渣をメタノールで数回加温抽出する。塩酸抽出液とメタノール抽出液は合し (糞中総放射能の 89% が存在)、メタノールを留去したのち Fig. 1 の方法で分画した。各分画への放射能の移行率 (抽出液の総放射能を 100% として) は塩基性部へ 6.8%, 酸性部と中性部へ計 19.3%, 水溶性部へは 73.9% であった。これらの分画のうち、塩基性部は TLC により 4 個の放射性スポットを与え、このうち 1 個は未変化体 (I) と同定し、この分画の 27% を占めることがわかった。他の 3 個は代謝物 II, III, および IV と推定された。

糞の抽出物から得られた酸性、中性、および水溶性部には多量の放射能が認められ、代謝物が存在することは確実であるが、多量の妨害物質のため単離には成功していない。

胆汁中の代謝物

胆汁中への排泄が極めて高率 (投与量の 60—85%) であったので、 ^{14}C -C-78 を 1 回投与して投与後の胆汁を集めて代謝物を検索した。胆汁を Fig. 1 の方法に準じて分画したところ、有機層に移行しない水溶性部にその放射能の大部分 (96%) が存在した。この分画を 5% 塩酸で加水分解すると水溶性部の 53% が、また、常法により β -グルクロニダーゼ (大腸菌 K_{12} 由来) で加水分解すると 47% が酢酸エチル可溶となる。グルクロニダーゼによる加水分解で酢酸エチルに可溶となった部分を Fig. 1 の方法で分画すると、塩基性部にその 95% (胆汁中総放射能の 43%) の放射能が存在した。TLC で分析の結果、この塩基性部には未変化体 I, および代謝物 II, III, および IV の存在が明らかになった。存在率はそれぞれ塩基性部の 22%, 12%, 29%, および 25% で、全胆汁中の 9.5%, 5.2%, 12.5%, および 10.8% であった。5% 塩酸で加水分解したときは、それぞれ全胆汁中の 16.8%, 4.8%, 13.5%, および 9.1% であった。

代謝物の気管筋弛緩作用

C-78 およびその芳香環が水酸化された代謝物 (II, III, IV) および未単離の推定代謝物である 4,5-dihydroxy 体 (V) について、モルモット摘出気管筋に対する弛緩効果を調べた。結果を 50% 弛緩濃度 (ED_{50}) により Table I に示した。II は ED_{50} で C-78 の 3—4 倍の効力を有し、III の効力は C-78 とほとんど同等であった。IV の作用は極めて弱く、体内に存在すると推定されるカテコール型化合物 V は C-78 の約 1/10 の効力を示し

エーテル中ジアゾメタンで処理したのち、DEGS および PEGS のカラムで分析し、C-78 を投与していない尿の酸性部を同様に処理したものを対照とした。その結果 Fig. 4 に示すように対照のピーク以外に 2 個のピークが認められ、未知代謝物の存在を示した。合成標品と比較検討した結果、これらのピークは *o*-chlorobenzoic acid および *o*-chloromandelic acid のものと同定できた。しかし、同時に検討した *o*-chloro-*p*-hydroxybenzoic acid の存在は認められなかった。

中性部も酸性部と同様、代謝物の単離には成功しなかった。トリメチルシリル化したのち OV-17 のカラムを用い GLC で分析した。合成標品との比較により 1-(*o*-chlorophenyl)-1,2-ethanediol (t_R , 3.5 min)

TABLE I. Relaxing Activities of the Metabolites of C-78 on the Isolated Guinea Pig Tracheal Muscle

Compound	ED ₅₀ (g/ml)
4-Hydroxy-C-78 (II)	1.5×10^{-8}
3-Hydroxy-C-78 (III)	3×10^{-8}
4,5-Dihydroxy-C-78 (V)	7×10^{-7}
4-Hydroxy-5-methoxy-C-78 (IV)	ineffective
C-78 (I)	5×10^{-8}
Isoproterenol ^{a)}	3×10^{-9}

a) reference compound

たに過ぎなかった。

考 察

¹⁴C-C-78 をラットに経口投与したのち、尿、糞、および胆汁中の代謝物を検索した。尿は Fig. 1 の方法で分離し、その塩基性部から未変化の C-78 (I)、芳香環が水酸化された代謝物 II (4-hydroxy-C-78)、III (3-hydroxy-C-78)、および IV (4-hydroxy-5-methoxy-C-78) を単離同定した。その存在率はそれぞれ全投与量の 2.0%、1.1%、13.2%、および 11.2% であった。これらのうち 3-hydroxy 体 (III) はこの種の薬物の代謝物としては初めて得られたものであり、C-78 の薬効にも関連することが考えられ興味深い。

また、IV が存在したことから、それに至る中間体としてカテコールアミン型の 4,5-dihydroxy 体 (V) の存在が予測されるが、合成したこのものの標品は比較的不安定で TLC を行なう間にも分解するので、今回の分離法では単離できなかったものと思われる。

尿の酸性代謝物中には *o*-chloromandelic acid および *o*-chlorobenzoic acid が、中性部には 1-(*o*-chlorophenyl)-1,2-ethanediol が存在することを GLC によって認めた。

尿の水溶性代謝物にはナフトレゾルシン反応陽性の物質が存在し、加水分解によって I, II, III, および IV を与えるので、これらは遊離型で存在するとともに、極性化された抱合体（主としてグルクロン酸抱合体と思われる）として存在することが明らかである。

胆汁中には有機溶媒で抽出されない極性の高い代謝物が大部分を占める (95% 以上)。この部分を β -グルクロニダーゼまたは塩酸で加水分解すると、そのほぼ半量が酢酸エチルに可溶となる。酢酸エチル可溶となった部分を分画すると、その塩基性部に大部分の放射能が集まり、この分画は I, II, III, および IV がほとんど全部を占めた。したがって、胆汁中の代謝物のうち 50% 程度は I, II, III, および IV のグルクロン酸抱合体であり、他の代謝物も何らかの形で極性化されていると考えられる。

糞中には遊離の C-78 を少量認めたのみで (全糞中の 1.6%、全投与量の 0.8%)、精査は困難であったが、糞中の代謝物のうち 70% 程度は極性化されていることが明らかになった。

これらの結果から、ラットでは C-78 は主としてその芳香環が変化を受け、それらがかなりの部分グルクロン酸などと抱合されて排泄されることが明らかである。これに対し、側鎖部分の切断による代謝の寄与は小さい。推定代謝経路を Chart 2 に示す。

以上述べたように、C-78 はラットにおいて、その芳香環が活発に水酸化されることが明らかになったので、代謝物の気管筋弛緩作用を調べた。Table I に示したように、モルモットの摘出気管筋を用いる試験では、C-78 の代謝物のうち芳香環に水酸化を受けた II および III は ED₅₀ で原薬物より強いが、または同等の効力を示した。尿中および胆汁中のそれらの量を考え合わせると、C-78 の *in vivo* での薬効には代謝物の寄与が大きいことが示唆される。カテコールアミン型の V の作用は弱く C-78 の約 1/10 に過ぎず、このものがメチル化された IV は一般のカテコールアミン型薬物のメチル化体と同様ほとんど無効であることが示された。

一般にフェネチルアミン系薬物の代謝には、脱アミノを経て側鎖が酸化的に切断される経路と、芳香環が水酸化される経路があり、いずれが主経路になるかはとくに動物種によって異なると言われている。例えば ephedrine⁷⁾

7) 馬場茂雄, 榎垣一憲, 松田暁忠, 長瀬雄三, 薬誌, 92, 1270 (1972).

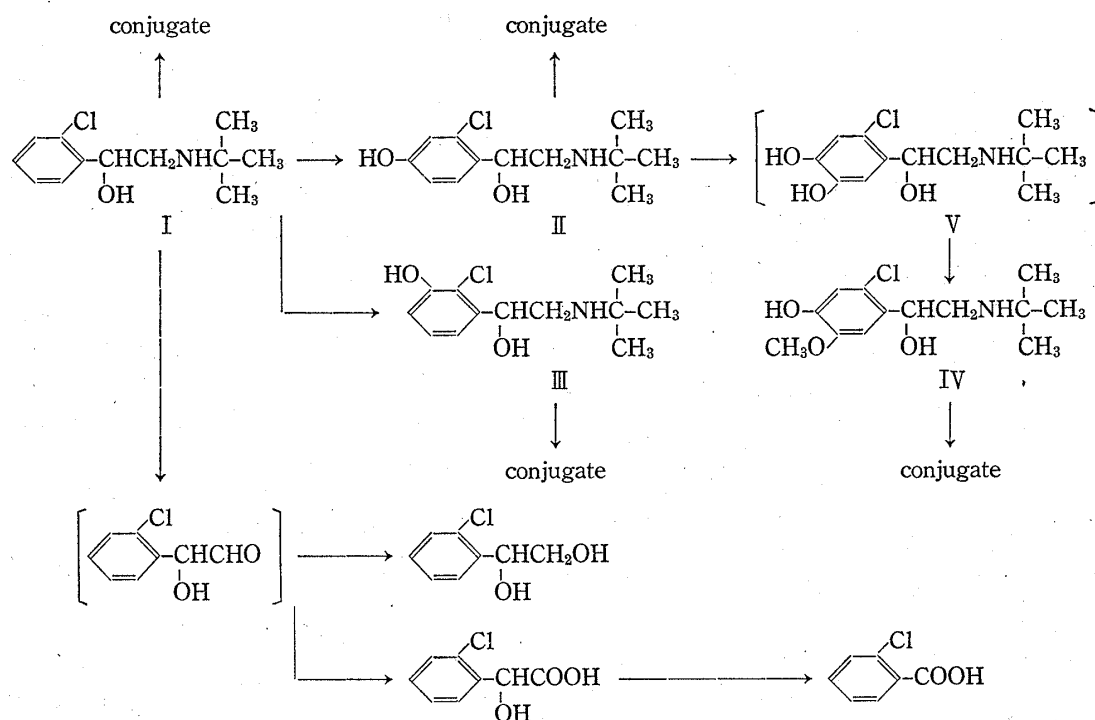


Chart 2. Possible Metabolic Pathway of C-78 in the Rat

はウサギ，モルモットでは側鎖の切断が主経路で，ラットでは芳香環の水酸化が主な経路とされている．また，amphetamine⁸⁾ ではラットでは芳香環水酸化体が多く，ヒト，ウサギ，モルモットでは側鎖切断代謝物が多く得られている．C-78 の動物種による代謝の差については，現在各種動物を用いて *in vivo* および *in vitro* で検討中である．また，今回得られた代謝物の薬理作用および毒性に関しては別途に詳しく発表の予定である．

謝辞 本研究に際し，NMR は板谷芳京氏に，MS は日向秀子氏に測定していただき，GLC, TLC など各種分析は尾角伊穂子，下川明美両氏にお願いした．ここに深謝の意を表します．

8) L.G. Dring, R.L. Smith, R.T. Williams, *Biochem. J.*, **116**, 425 (1970).