

## 29【P2】 I -340

$^{13}\text{C}$  標識 *N*-アルキル化合物の合成

○村瀬 朋子<sup>1</sup>, 梶原 正宏<sup>1</sup>(<sup>1</sup>明治薬大)

【目的】 P450 の基質となる化合物に  $^{13}\text{C}$  標識を行い、その投与後の呼気中  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  比を測定することにより被検者の P450 活性の評価が可能であると考えた。今回は、[*N*-methyl- $^{13}\text{C}$ ]clarithromycin, [*N*-dimethyl- $^{13}\text{C}_2$ ]clarithromycin, [*N*-methyl- $^{13}\text{C}$ ]erythromycin の合成を行い、さらにそれぞれの呼気試験を行う。

【方法】 1)  $^{13}\text{C}$  標識合成- Clarithromycin を methanol に溶かし、塩基性条件下、光照射しながら  $\text{I}_2$  と反応させ *N*-des-methylclarithromycin を得た。これを、palladium 触媒下、[ $^{13}\text{C}$ ]formaldehyde を用いた還元アミノメチル化反応によって[*N*-methyl- $^{13}\text{C}$ ]clarithromycin へ変換した。[*N*-dimethyl- $^{13}\text{C}$ ]clarithromycin, [*N*-methyl- $^{13}\text{C}$ ]erythromycin についても同様に合成を行った。2) 呼気試験- 7 時間絶食後、[*N*-methyl- $^{13}\text{C}$ ]clarithromycin (450 mg, 0.6 mmol) を服用し呼気試験を行った。呼気採取時間は原則として、内服直前、内服後 5、15、30、45、60、90、120、150、180、210、240 分後とした。内服前の  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  比と内服後の各時点における  $^{12}\text{CO}_2/^{13}\text{CO}_2$  比の変化量  $\Delta^{13}\text{C}$  (‰) を求めた。

【結果および考察】 clarithromycin, erythromycin の *N*-脱メチル化、[ $^{13}\text{C}$ ]formaldehyde による還元アミノメチル化反応の行程で、*N*-メチル基部分への位置選択的な  $^{13}\text{C}$  標識合成を達成した。[*N*-methyl- $^{13}\text{C}$ ]clarithromycin の呼気試験では、内服後 45~60 分後にかけて  $\Delta^{13}\text{C}$  はわずかに上昇した。今後は、さらに検体数を増やし、[*N*-dimethyl- $^{13}\text{C}_2$ ]clarithromycin, [*N*-methyl- $^{13}\text{C}$ ]erythromycin についても呼気試験を実施し、それぞれの結果を比較検討する予定である。