

2) 3-chloro-4-thiocyanatoaniline または *p*-thiocyanatoaniline をおのおの (1 mole) を NaNO_2 でジアゾ化 AcONa で中和。一方 0.1N NaOH に対応する phenol 類 (1 mole) を溶解した液を加え以下 I と同様処理。

抗菌試験 第6報と同一菌で同一方法で行なった。

本研究に御指導賜りました京都大学薬学部 上尾庄次郎教授に謹謝す。また元素分析を依頼した京都大学元素分析センターに謝意を表す。

名城大学薬学部

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
83 (10) 925 ~ 929

UDC 547.815.1.07 : 615.761

172. 福田弘一：キサントシン系化合物の合成研究(第5報*) 7-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline および 1-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl)theobromine およびその誘導体の合成

Hiroichi Fukuda: Studies on the Syntheses of Xanthine Derivatives. V. Syntheses of Some 7-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline and 1-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl)theobromine and their Derivatives.

(Research Laboratory, Nippon Shinyaku Co., Ltd.*1)

Twenty-three kinds of 7-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline (III to XXXV) were prepared by the reaction of amines with 7-(2,3-epoxypropyl)theophylline (I) or 7-(2-hydroxy-3-chloropropyl)theophylline, prepared from theophylline sodium and epichlorohydrin, and from theophylline and 1-dialkylamino-2,3-epoxypropane, and also 13 kinds of their acyl derivatives (XXVI to XXXVIII). Similarly, 10 kinds of 1-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theobromine (XL to XLIX) and two kinds of 1-(2-benzoyloxy-3-alkylaminopropyl)theobromine (L and LI) were prepared from theobromine. Among these compounds synthesized, 7-(2-benzoyloxy-3-diisobutylaminopropyl)theophylline was found to be an excellent coronary artery dilator.

(Received May 17, 1963)

7-(alkylaminoalkyl)theophylline の合成に関しては Moussalli 等,¹⁾ Klosa,²⁾ Zelnik³⁾ により報告されており、その利尿作用に関しては McColl 等⁴⁻⁷⁾ により検せられ、7-(2-piperidinoethyl)theophylline,⁵⁾ 7-(2-diethylaminoethyl)theophylline,⁵⁾ 7-(2-phenethylaminoethyl)theophylline⁶⁾ および 7-(2-isopropylaminopropyl)theophylline⁷⁾ が効力強いと報告されている。一方冠動脈拡張作用に関しては 7-(2-phenethylaminoethyl)theophylline,⁶⁾ 7-(2-benzylaminoethyl)theophylline,⁶⁾ 7-(2-isopropylaminopropyl)theophylline,⁷⁾ 1-(2-diethylaminoethyl)theobromine⁸⁾ がテオフィリンに相当する作用を有することを報告しているが、毒性等を考慮に入れば、優秀な作用を示す物としては 7-(2-isopropylaminopropyl)theophylline のみが浮び上って来るに過ぎない。筆者は前述のごとく、alkylaminoalkyl 誘導体中にテオフィリンに匹敵する薬理作用を示す化合物が 2, 3 存

*1 Kishoin, Minami-ku, Kyoto.

*2 第4報：薬学研究, 29, 305 (1957).

- 1) A. J. M. Moussalli, *et al.*: Brit. Pat., 669,070 (1952) (C. A., 47, 5435ⁱ (1953)).
- 2) J. Klosa: Arch. Pharm., 288, 301 (1955).
- 3) R. Zelnik, *et al.*: Bull. soc. chim. France, 1956, 1773.
- 4) J. D. McColl, *et al.*: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 110, 36 (1954).
- 5) A. Quevauviller, *et al.*: Presse Méd., 61, 1480 (1953).
- 6) H. Daweke, *et al.*: Arzneimittel-Forsch., 8, 192 (1958).
- 7) E. Busch, *et al.*: Arch. exptl. Pathol. Pharmacol., 230, 194 (1957).
- 8) R. Taugner, *et al.*: Arzneimittel-Forsch., 6, 601 (1956).

在することにかんがみ, alkyl 側鎖に hydroxyl 基を入れることにより, 水溶性が生じ, かつ毒性が減少することを期待して, 7-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline, 1-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theobromine およびその acyl 誘導体の合成を行なった.

テオフィリンソーダを過剰の epichlorohydrin と 15~16 時間加熱反応させ, 7-(2,3-epoxypropyl)theophylline (I) を 51.7% の得量で得る. これと diethylamine をアルコール中 4~5 時間加熱することにより 76.3% の得量で 7-(2-hydroxy-3-diethylaminopropyl)theophylline (VII) を得た. 同様にしてアンモニア, methylamine, dimethylamine, ethylamine, propylamine butylamine, allylamine, 2-aminoethanol, dipropylamine, diisopropylamine, diallylamine, dibutylamine, diisobutylamine, diamylamine, diisoamylamine, benzylamine, phenethylamine, piperidine, pyrrolidine, morpholine, aniline, および *p*-toluidine と 7-(2,3-epoxypropyl)theophylline より対応する 7-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline (III)~(XXV) を 55~98% の得量で得た. なおこれら化合物はテオフィリンと epichlorohydrin より合成した 7-(2-hydroxy-3-chloropropyl)theophylline (II)⁹⁾ とアミンをアルコール中で反応させることにより, またテオフィリンと 1-dialkylamino-2,3-epoxypropane をアルコール中で加熱することによっても得られるが, これらの場合には生成物の純度低く, 精製により多くの再結晶を必要とした. 後者の反応において 1-diethylamino-2,3-epoxypropane を用いた場合 7-(2-hydroxy-3-diethylaminopropyl)theophylline (VII) 以外に m.p. 146° の結晶を 31% の得量で得た. 分析

Chart 1.

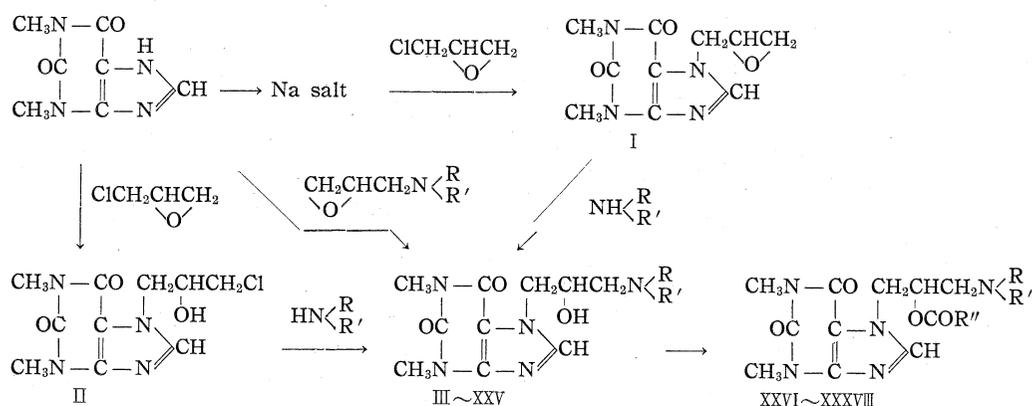


Table I. 7-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline

Compd. No.	R	R'	Yield (%)	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
III	H	H	62.1 ^{a)}	155~156.5	C ₁₀ H ₁₅ O ₃ N ₅	47.30	6.11	28.08	47.42	5.97	27.66
IV	H	CH ₃	61.0 ^{a)}	176	C ₁₁ H ₁₇ O ₃ N ₅	49.43	6.41	26.20	49.59	6.48	26.56
V	CH ₃	CH ₃	50.5 ^{a)}	106~107	C ₁₂ H ₁₉ O ₃ N ₅	51.23	6.81	24.90	51.24	7.11	24.65
VI	H	C ₂ H ₅	75.1 ^{a)}	173~175	C ₁₂ H ₁₉ O ₃ N ₅	51.23	6.81	24.90	51.30	6.77	24.97
VII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	76.3 ^{a)} 58.2 ^{c)}	91	C ₁₄ H ₂₃ O ₃ N ₅	54.35	7.49	22.64	54.32	7.64	22.64
VIII	H	C ₃ H ₇	70.0 ^{a)}	141	C ₁₃ H ₂₁ O ₃ N ₅	52.86	7.17	23.72	53.22	7.12	24.00

9) Chem. Werke Byk : Ger. Pat., 224,159 (1910).

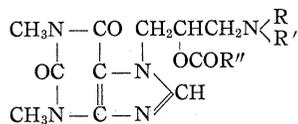
IX	H	C ₄ H ₉	54.5 ^{a)}	139	C ₁₄ H ₂₃ O ₃ N ₅	54.35	7.49	22.64	54.55	7.48	22.78
X	H	-CH ₂ CH=CH ₂	60.0 ^{a)}	133	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N ₅	53.23	6.53	23.88	53.12	6.59	24.02
XI	H	CH ₂ CH ₂ OH	66.8 ^{a)}	166 ~170	C ₁₂ H ₁₉ O ₄ N ₅	48.47	6.44	23.56	48.47	6.44	23.70
XII	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	59.5 ^{a)} 41.2 ^{a)}	129	C ₁₆ H ₂₇ O ₃ N ₅	56.95	8.07	20.76	56.78	8.10	21.10
XIII	iso-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	48.9 ^{a)}	124	C ₁₆ H ₂₇ O ₃ N ₅	56.95	8.07	20.76	57.02	8.32	20.79
XIV	-CH ₂ CH=CH ₂	-CH ₂ CH=CH ₂	59.0 ^{a)}	108 ~109	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N ₅	57.64	6.95	21.01	57.43	6.86	20.93
XV	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	62.5 ^{a)}	116	C ₁₈ H ₃₁ O ₃ N ₅	59.15	8.55	19.16	59.29	8.53	19.10
XVI	iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	71.6 ^{a)} 54.8 ^{b)}	151	C ₁₈ H ₃₁ O ₃ N ₅	59.15	8.55	19.16	58.83	8.73	19.30
XVII	C ₅ H ₁₁	C ₅ H ₁₁	64.9 ^{a)}	78	C ₂₀ H ₃₅ O ₃ N ₅	61.04	8.97	17.80	61.19	9.03	17.94
XVIII	iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁	69.9 ^{a)}	91~93	C ₂₀ H ₃₅ O ₃ N ₅	61.04	8.97	17.80	61.53	8.83	17.74
XIX	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	75.8 ^{a)}	148	C ₁₇ H ₂₁ O ₃ N ₅	59.46	6.16	20.40	59.80	6.40	19.99
XX	H	-CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	64.3 ^{a)}	117	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N ₅	60.49	6.49	19.60	60.54	6.67	19.89
XXI		-(CH ₂) ₅ -	89.0 ^{a)} 57.1 ^{c)}	136	C ₁₅ H ₂₃ O ₃ N ₅	56.06	7.21	21.79	56.24	7.36	21.94
XXII		-(CH ₂) ₄ -	94.0 ^{a)} 72.3 ^{b)}	147	C ₁₄ H ₂₁ O ₃ N ₅	54.71	6.89	22.79	54.74	7.03	22.55
XXIII		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	98.1 ^{a)} 80.5 ^{c)}	150 ~151	C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N ₅	52.01	6.44	21.67	52.16	6.78	21.61
XXIV	H	C ₆ H ₅	55.1 ^{a)}	164	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ N ₅	58.35	5.82	21.27	58.35	5.98	21.08
XXV	H	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	63.6 ^{a)}	179	C ₁₇ H ₂₁ O ₃ N ₅	59.46	6.16	20.40	59.16	6.02	19.98

a) prepared from 7-(2,3-epoxypropyl)theophylline and amine.

b) from 7-(2-hydroxy-3-chloropropyl)theophylline and amine.

c) from theophylline and 1-dialkylamino-2,3-epoxypropane.

Table II. 7-(2-Acyloxy-3-alkylaminopropyl)theophylline



Compd. No.	R	R'	R''	Yield (%)	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
XXVI	CH ₃	CH ₃	CH ₃	95.0 ^{a)}	242	C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N ₅ •HCl•H ₂ O	44.50	6.33	18.54	44.08	6.50	18.53
XXVII	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	96.0 ^{a)}	218	C ₁₉ H ₂₃ O ₄ N ₅ •HCl•H ₂ O	51.87	5.91	15.92	51.98	6.15	15.72
XXVIII	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	70.2 ^{a)}	207 ~208	C ₂₁ H ₂₇ O ₄ N ₅ •HCl•½H ₂ O	54.90	6.32	15.25	54.86	6.32	15.11
XXIX	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	CH ₃	90.2 ^{a)}	85~86	C ₁₈ H ₂₉ O ₄ N ₅	56.97	7.70	18.46	56.95	7.69	18.76
XXX	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	62.3 ^{a)}	96~98	C ₂₃ H ₃₁ O ₄ N ₅	62.56	7.08	15.86	62.49	7.13	15.56
XXXI	iso-C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	59.1 ^{a)}	245	C ₂₃ H ₃₁ O ₄ N ₅ •HCl	57.79	6.75	14.65	58.04	6.84	14.43
XXXII	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	CH ₃	74.7 ^{b)}	60~62	C ₂₀ H ₃₃ O ₄ N ₅	58.94	8.16	17.19	58.52	8.12	16.98
XXXIII	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	65.8 ^{a)}	79	C ₂₅ H ₃₅ O ₄ N ₅	63.94	7.51	14.92	64.15	7.59	15.25
XXXIV	iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	CH ₃	56.1 ^{a)} 87.2 ^{b)}	117	C ₂₀ H ₃₃ O ₄ N ₅	58.94	8.16	17.19	59.30	8.17	17.53
XXXV	iso-C ₄ H ₉	iso-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	78.4 ^{a)}	102	C ₂₅ H ₃₅ O ₄ N ₅	63.94	7.51	14.92	63.84	7.43	14.77
XXXVI		-(CH ₂) ₅ -	C ₆ H ₅	65.3 ^{a)}	246	C ₂₂ H ₂₇ O ₄ N ₅ •HCl	57.20	6.11	15.16	57.27	6.06	15.70
XXXVII		-(CH ₂) ₄ -	C ₆ H ₅	78.2 ^{a)}	231 ~235	C ₂₁ H ₂₅ O ₄ N ₅ •HCl	56.31	5.85	15.64	56.36	5.98	15.45
XXXVIII		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	C ₆ H ₅	54.8 ^{a)}	160.5	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N ₅	59.00	5.90	16.39	59.32	6.10	16.48

a) acylation with acyl chloride.

b) acylation with acetic anhydride.

値は $C_{11}H_{23}O_3N_5$ に一致し、水酸基を有するキサンチン系化合物で VII の異性体であることを示している。これら 7-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline はアミノ基が amino, methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, morpholino および 2-hydroxyethylamino のような低級または hydrophile の原子団を持つアルキルアミノ基の場合にはかなりの水溶性 (例へば dimethylamino および morpholino 体の溶解度は 18° においてそれぞれ 495, 246 mg./ml.) を示すが、他の場合には難溶である。なおこれら化合物の IR を Nujol で測定した場合、二置換高級アルキルアミノ体で示される 3μ 付近の強い OH の吸収は一置換体および二置換低級アルキルアミノ体では非常に弱かった。つぎに 7-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline をベンゾール、またはトルオール中で benzoyl chloride, acetyl chloride を作用させるか、酸無水物と反応させることにより対応する 2-acyloxy 体、すなわち 7-(2-acetyloxy-3-dimethylaminopropyl)- (XXVI), 7-(2-benzoyloxy-3-dimethylaminopropyl)- (XXVII), 7-(2-benzoyloxy-3-diethylaminopropyl)- (XXVIII), 7-(2-acetyloxy-3-dipropylaminopropyl)- (XXIX), 7-(2-benzoyloxy-3-dipropylaminopropyl)- (XXX), 7-(2-benzoyloxy-3-diisopropylaminopropyl)- (XXXI), 7-(2-acetyloxy-3-dibutylaminopropyl)- (XXXII), 7-(2-benzoyloxy-3-dibutylaminopropyl)- (XXXIII), 7-(2-acetyloxy-3-diisobutylaminopropyl)- (XXXIV), 7-(2-benzoyloxy-3-diisobutylaminopropyl)- (XXXV), 7-(2-benzoyloxy-3-piperidinopropyl)- (XXXVI), 7-(2-benzoyloxy-3-pyrrolidinopropyl)- (XXXVII), および 7-(2-benzoyloxy-3-morpholinopropyl)theophylline (XXXVIII) を得た。7 位のアミノ基に置換されたアルキル基が小さい場合には benzoyl chloride との反応物は安定な塩酸塩として析出して来るが、bulky なアルキル基を持った

Chart 2.

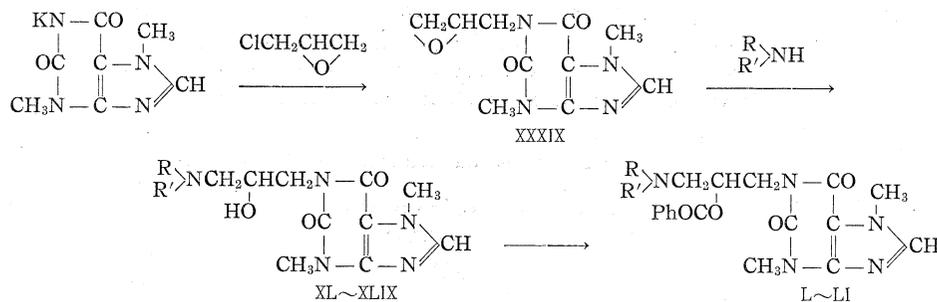


Table III. 1-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl)- and 1-(2-Benzoyloxy-3-alkylaminopropyl)theobromine

Compd. No.	R	R'	R''	Yield (%)	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
XL	CH ₃	H	H	56.4	177	C ₁₁ H ₁₇ O ₃ N ₅	49.43	6.41	26.20	49.77	6.50	25.70
XLI	C ₂ H ₅	H	H	60.2	187	C ₁₂ H ₁₉ O ₃ N ₅	51.23	6.81	24.90	50.86	6.82	24.61
XLII	C ₃ H ₇	H	H	35.6	134	C ₁₃ H ₂₁ O ₃ N ₅	52.86	7.17	23.72	52.82	7.16	24.04
XLIII	iso-C ₃ H ₇	H	H	66.2	143	C ₁₃ H ₂₁ O ₃ N ₅	52.86	7.17	23.72	52.99	7.22	23.82
XLIV	C ₄ H ₉	H	H	34.4	131	C ₁₄ H ₂₃ O ₃ N ₅	54.35	7.49	22.64	54.67	7.43	22.79
XLV	cyclo-C ₆ H ₁₂	H	H	45.2	143	C ₁₆ H ₂₅ O ₃ N ₅	57.29	7.51	20.88	57.49	7.49	20.89
XLVI	PhCH ₂ CH ₂ -	H	H	61.0	156	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N ₅	60.49	6.49	19.60	60.03	6.64	19.71
XLVII	-(CH ₂) ₄ -	H	H	77.5	138	C ₁₄ H ₂₁ O ₃ N ₅	54.71	6.89	22.79	54.51	6.94	22.67
XLVIII	-(CH ₂) ₅ -	H	H	74.0	155	C ₁₅ H ₂₃ O ₃ N ₅	56.06	7.21	21.79	55.94	7.10	21.42
XLIX	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	H	H	75.5	127	C ₁₄ H ₂₁ O ₄ N ₅	52.00	6.55	21.66	51.95	6.48	21.42
L	-(CH ₂) ₅ -	Bz	Bz	50.1	102	C ₂₂ H ₂₇ O ₄ N ₅	62.10	6.40	16.46	61.96	6.70	16.54
LI	-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	Bz	Bz	75.0	163.5	C ₂₁ H ₂₅ O ₅ N ₅	59.00	5.90	16.39	59.10	5.85	16.55

場合には、生成物の塩基性が低下し、生成物は遊離塩基として溶媒中に溶存している。つぎにテオフィリンの場合と同様にして、テオブロミンカリウムと epichlorohydrin より 69% の得量で 1-(2,3-epoxypropyl)theobromine (XXXIX) を得、精製することなく methylamine, ethylamine, propylamine, isopropylamine, butylamine, cyclohexylamine, β -phenethylamine, pyrrolidine, piperidine および morpholine を作用させ対応する 1-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theobromine (XL)~(XLIX) を 35~76% の得量で得、さらに 2, 3 の化合物の benzoyl 化を試み 1-(2-benzoyloxy-3-piperidinopropyl)theobromine (L) および 1-(2-benzoyloxy-3-morpholinopropyl)theobromine (LI) を 50~70% の得量で得た。

これら化合物の薬理作用に関しては、利尿作用は関西医科大学 森田教授、冠動脈拡張作用は日本医科大学 大橋教授および矢後長敬氏の下で行なわれ、その詳細はすでに発表されているが、概要を述べれば、利尿作用は一般に弱い¹⁰⁾ が、テオフィリン系化合物の冠動脈拡張作用は強く、とくに 7-(2-benzoyloxy-3-diisobutylaminopropyl)theophylline (XXXV) は aminophylline の 3 倍程度の効力を有し、¹¹⁾ 毒性低く、¹²⁾ 末梢血管拡張作用弱く、¹³⁾ かつまたキサンチン誘導体であるにもかかわらず、心臓に対する刺激作用弱く、¹³⁾ 冠動脈拡張剤として優秀な作用態度を示し、またそのことは日本医科大学木村教授を始め各大学で行なわれた臨床実験の結果よりも裏付けられている。

実験の部

7-(2,3-Epoxypropyl)theophylline (I) テオフィリンソーダ 50 g. を epichlorohydrin 250 ml. 中で、14~15 hr. 攪拌下還流、冷後固体を濾別し、濾液を減圧留去、残渣を MeOH より再結晶すれば m.p. 160~161° の結晶 30.2 g. を得 (51.7%)。C₁₀H₁₂O₅N₄ Anal. Calcd.: C, 50.83; H, 5.09; N, 23.73. Found: C, 50.33; H, 5.29; N, 23.68.

7-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline (III)~(XXV) a) 7-(2,3-epoxypropyl)theophylline より: 7-(2,3-epoxypropyl)theophylline 1 mole に対し、やや過剰のアミンを加え、EtOH 中または直接両者を 5~6 hr. 加熱、冷後析出する結晶、あるいは溶媒留去残渣を再結晶することにより目的物を得。再結晶溶媒として主として、アルコール系溶媒を使用した。

b) 7-(2-hydroxy-3-chloropropyl)theophylline とアミンより: 7-(2-hydroxy-3-chloropropyl)theophylline 1 mole とアミン 2 mole を EtOH 中 3 hr. 還流、冷後常法処理して目的物を得。

c) テオフィリンと 1-(dialkylamino)-2,3-epoxypropane より: テオフィリンとやや過剰の 1-dialkylamino-2,3-epoxypropane を EtOH 中 3~4 hr. 加熱し、冷後常法処理することにより目的物を得。1-diethylamino-2,3-epoxypropane との反応の場合には、反応溶媒留去後、残渣を Me₂CO より再結晶することにより m.p. 146° の結晶を得 (31%)。C₁₄H₂₃O₅N₅ Anal. Calcd.: C, 54.35; H, 7.49; N, 22.64. Found: C, 54.47; H, 7.50; N, 22.31. 再結晶母液より 7-(2-hydroxy-3-diethylaminopropyl)theophylline (VII) を得 (58.2%)。

7-(2-Acyloxy-3-alkylaminopropyl)theophylline (XXVI)~(XXXVIII) 7-(2-hydroxy-3-alkylaminopropyl)theophylline と AcCl または BzCl をベンゾールまたはトルオール中で 4~5 hr. 加熱することにより得。3 位のアルキルアミノ基のアルキル基が低級の場合には析出する生成物の HCl 塩を再結晶し、高級アルキル基の場合には溶媒中に溶存している遊離塩基より精製を行なった。また過剰の Ac₂O と 3 hr. 加熱後常法処理することにより 2-acetyloxy 体を得。

1-(2,3-Epoxypropyl)theobromine (XXXIX) テオブロミンカリウム 97 g. を 400 ml. の epichlorohydrin と 14 hr. 還流、後 I の場合と同様に処理し 70 g. の粗結晶を得 (69.0%)。

1-(2-Hydroxy-3-alkylaminopropyl)theobromine (XL)~(XLIX) 粗 1-(2,3-epoxypropyl)theobromine とアミンよりテオフィリン系の場合と同様に処理し目的物を得。

1-(2-Benzoyloxy-3-alkylaminopropyl)theobromine (L)~(LI) 1-(2-hydroxy-3-piperidinopropyl) および 1-(2-hydroxy-3-morpholinopropyl)theobromine と BzCl よりテオフィリン系の場合と同様に処理し、目的物を得。

終わりに臨み、研究の機会を与えられた日本新薬株式会社 森下 弘社長、御鞭撻、御助言をいただいた開発室 室次長 里田 勲博士、研究所長 楠田冬樹博士、学術部長 吉田二郎博士に厚く感謝します。また元素分析などの労をとられた当社分析課の諸氏に謝意を表します。

日本新薬株式会社研究所

10) 秋岡、他: 関西医大誌, 12, 405 (1960).

12) 矢後: 日本循環誌, 26, 419 (1962).

11) 矢後: 日本循環誌, 26, 407 (1962).

13) 矢後: 日薬理誌, 57, 116§ (1961).