

## キサントシンおよびその関連骨格を有する医薬品の展望

堀 幹夫\*，松本幸治\*，桑山明二\*\*，伊藤信行\*\*

（岐阜薬科大学薬化学教室\*，株式会社三和化学研究所 研究開発部\*\*）

### A View of Medicines in the Xanthine and Related Skelton Systems

MIKIO HORI\*，YUKIHARU MATSUMOTO\*，MEIJI KUWAYAMA\*\*，  
NOBUYUKI ITOH\*\*

Department of Organic Chemistry, Gifu College of Pharmacy\*, and Research  
& Development Department, Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. LTD.\*\*

(Received July 11, 1981)

Xanthine derivatives have been widely studied on their synthesis and pharmacological properties. In this review, applications of the xanthine derivatives to drugs are discussed. This article contained 1) a survey of the xanthine derivatives, which have various substituents; 2) a view of the related skelton systems, which are used medicine; 3) miscellaneous.

#### 1. はじめに

植物体から微生物，哺乳動物に至り，広く自然界に分布し，生理的に重要な役割を演じている，あるいは，薬理活性を有して，既に医薬品として使用されている化合物には，どの様なものがあるのだろうか。また，それは化学構造的に見て，どの様な骨格を具有しているのか。著者らは，上記を満足する化合物群を探索し，先ずその1つとして，本稿ではキサントシン骨格を有する化合物およびその関連化合物を，薬学領域における研究のターゲットとして取り上げることにした。

キサントシン誘導体<sup>1)</sup>は，化学構造的には，核酸の構成塩基等と同様，プリン環系化合物として包括される。しかし，その分布，薬理活性，生理活性等は，核酸等とは大きく異っている。本来，キサントシン誘導体は，*caffeine* (1)，*theophylline* (2)，および，*theobromine* (3) 等で代表されるように，植物性アルカロイドであり，世界中で広く飲まれているコーヒー *Coffea arabica*，茶 *Tea Chinensis*，カカオ *Theobroma cacao*，コラ実 *Cola accuminata* および，ハイガイ茶 *Ilex paraguayensis* などに含有されている。古くから，これらの飲物の抗催眠作用が知られているが，*caffeine* についての現代薬理学的研究によっても，その興奮作用は十分確認され，その関連化合物も含めて，それ以外にも重要な薬理作用が見い出されており，現在広く臨床にも応用されている。

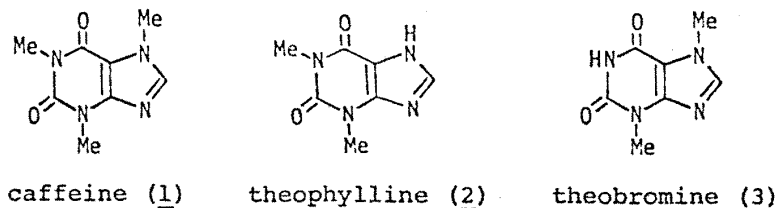


図 1

\* 岐阜市三田洞東5-6-1, 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502, Japan.

\*\* 名古屋市東区東外堀町35, 35 Higashisotobori-cho, Higashi-ku, Nagoya 461, Japan.

一方、1967年 RajBhandary らが yeast *t*-RNA<sup>Phe</sup> のアンチコドン3'末端の隣に蛍光物質を発見して以来<sup>3)</sup>、この領域での興味ある物質、wyosine (4) や wybutosine (5) の構造確定に関する研究も活発化している<sup>4)</sup>。1968年、大腸菌のチロシン *t*-RNA のアンチコドンに相当する3ケのヌクレオチドの第1番目に異常ヌクレオチドの存在が報告されて、ヌクレオチドQと名付けられた。さらに、このヌクレオチドQ(6)は、大腸菌のヒスチジンやアスパラギン酸の *t*-RNA にも同じ位置に存在することが明らかにされ、ヌクレオチドQの全合成的構造研究や関連研究も、近年発表されるに至っている<sup>5)</sup>。

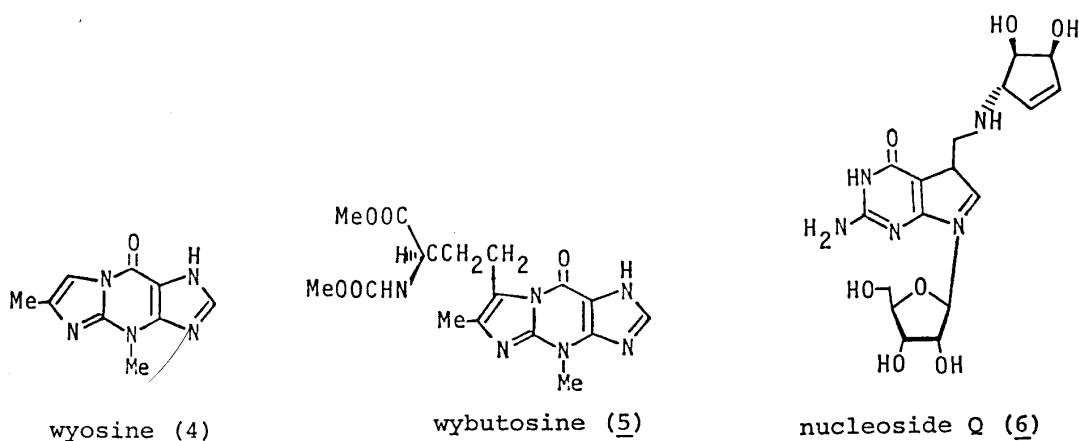


図2

最近、海洋天然物の研究が国際的に注目されはじめ、後述する saxitoxin, coformycin の他、agelasine など、興味深い化合物が報告されてきたので、これらもキサンチン関連物質として展望できるものと考えたい。

従って、本稿では、近年新しい研究領域としての“キサンチン骨格と、それを構成する2つのヘテロ環をその他の環に種々置き換えた新しいキサンチン関連化合物”を対象に、それらから見いだされた薬理作用に対する変化に焦点を合せて、今後の医薬品開発の一方向を示すべく、稿を運ぶことにする。

なお、執筆頭初<sup>6)</sup>“プリン骨格を有する薬物”として総説を計画したが、ヌクレオチドを含めて膨大なる研究が重ねられているにも拘わらず、2, 3の薬理作用を除いて、主として制癌作用を中心とした報告であることから、紙数の関係もあって割愛したことを、付記しておきたい。

## 2. キサンチン誘導体

### 2-1 Caffeine と c-AMP

Caffeine (1), theophylline (2), および, theobromine (3) は、中枢神経系を興奮させ、腎臓に作用して利尿を起こさせ、また心筋を刺激し、平滑筋、特に気管支平滑筋を弛緩させる。これら3種の化合物の作用の強さは著明に異なっている。キサンチン類の中枢神経興奮作用、骨格筋刺激作用の強さは、caffeine > theophylline > theobromine の順であり、利尿作用、心筋刺激作用、冠血管拡張作用、平滑筋弛緩作用の強さは、theophylline > theobromine > caffeine の順である。

このような薬理作用に加えて、1960年代から1970年代前半に至る Sutherland らの研究——second messenger としての cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (c-AMP) の発見——により、c-AMP がそれぞれにある protein kinase を賦活し、この酵素が、それぞれのリン酸化を行ない、種々の生理活性を現わすことも示された。<sup>7)</sup>すなわち、Sutherland らは、生体内の c-AMP の濃度は細胞内に存在する phosphodiesterase によりコントロー

ルされるが，この酵素の活性を *caffeine* が阻害するとするもので，*caffeine* によって *c-AMP* が分解されず，*c-AMP* を通じて *caffeine* の覚醒作用，強心作用，および利尿作用等が発現した，と説明している。*Caffeine*，*theophylline* などキサンチン誘導体全般をはじめとして，*morphine*，*papaverine*，*reserpine*，*benzodiazepine*，*catecholamine* など多数の医薬品にも *phosphodiesterase* 阻害活性が認められた。

換言すれば，キサンチン誘導体は，細胞レベルにおける薬理学的研究から，*c-AMP* を不活性化する *phosphodiesterase* に対する競合的抑制作用を示し，組織内の *c-AMP* を増大させる。それにより，心臓や気管支平滑筋など種々の部位への作用機序を説明しようとする仮説である。しかしながら，キサンチン類の中樞神経系における薬理作用と，上記代謝機構に対する作用との関連性を実験的に明確にする根拠は報告されていない。新しい医薬品の開発研究と *c-AMP* や *cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (c-GMP)* などの増減との詳細な究明は，まだ将来に待たねばならない領域である。

最後に，*caffeine* は細胞膜と筋原形質の両者とカルシウムが結合するのを減退させ<sup>8)</sup>，筋小胞体からのカルシウムの遊離を促進し<sup>9)</sup>，筋の収縮状態に影響を与えることも示されている。この問題は，今後，新たな臨床応用へつながるものと期待される。

## 2-2. Theophylline 誘導体

*Theophylline* (2) 自体は，心筋の収縮力を高め，腎血管拡張作用等により，中程度の利尿作用を示す。作用の発現は早い<sup>10)</sup>が，持続は短い。近年，作用の持続化のため，喘息治療における血中濃度を指標とした薬物動態理論の応用として，*bioavailability* と *pharmacokinetics* の多くの研究が重ねられ，また徐放性製剤の研究もなされている<sup>11)</sup>。なお，*theophylline* の徐効性新薬を目指して，7 および 8 のような化合物群が検討されている。

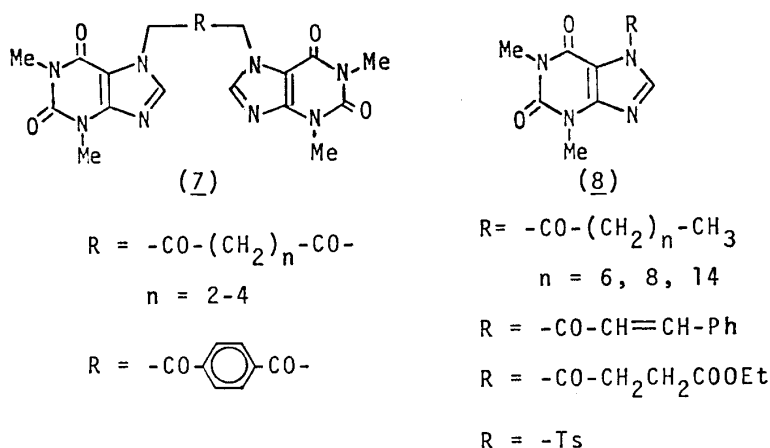


図 3

また，*theophylline* (2) は水に難溶なため，種々の複塩とし，溶解性を改善すると同時に，胃粘膜への刺激を軽減して，臨床に供されている。

### *Theophylline* の各種複塩

*Theophylline ethylenediamine* = Aminophylline (9)

*Theophylline sodium acetate* = Theophyllol (10)

*Theophylline choline* = Cholinetheophylline (11)

*Theophylline meglumine* = Glucophylline (12)

## Theophylline sodium glycinate (13)

さらに、7位に種々の置換基を導入し、theophylline の薬理作用を強化したり、特徴のある薬効を加えて、より一層胃への刺激を少なくしたものに、diprophylline (14)<sup>12)</sup>、proxiphylline (15)<sup>13)</sup>、etofylline (16)<sup>14)</sup>、etofylline nicotinate (17)<sup>15)</sup>、7-[(2-hydroxy-3-phenoxy) propyl] theophylline (18)<sup>16)</sup>がある。化合物14, 15, 16は現在わが国で発売されており、romifylline (19)<sup>17)</sup>も含め、2, 14~17の化合物は、強心作用を持ち、冠血管拡張剤として、うっ血性心不全に使用されている。

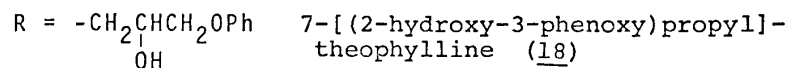
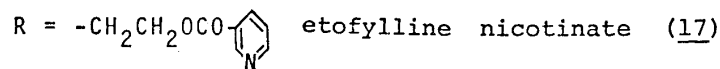
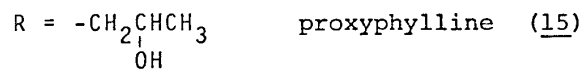
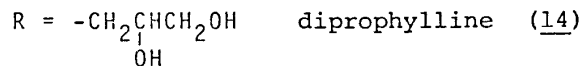
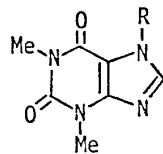


図 4

Amino moiety を側鎖に導入した 7-(3'-diisobutylamino-2'-benzyloxypropyl) theophylline (20) は、aminophylline (9) の3倍の冠拡張作用を持つが、心筋興奮作用や気管支平滑筋弛緩作用を示さず、且つ、冠血管への選択性も高く、現在、狭心症、冠硬化症の治療に用いられている。化合物20の誘導体として、21, 22, 23, 24,<sup>18)</sup> <sup>19)</sup> <sup>20)</sup> <sup>20,21)</sup> および<sup>22)</sup> 25等が知られており、同様に、冠血管拡張作用を示す。

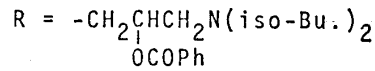
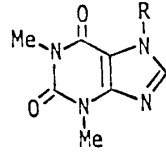
Theophylline (2) の薬理作用のうち、心臓に対する作用以外のものとして、気管支平滑筋に対する作用がある。Reproterol (26)<sup>23)</sup>、teasuprine (27)、7-(β-chloroethyl) theophylline (28)<sup>24)</sup> および前記の2, 14, 15は気管支平滑筋弛緩作用を示し、特に、2, 14, 15については、実際臨床において気管支喘息の治療に使用されている。

また、周知のごとく、theophylline 誘導体は腎の糸球体濾過を促進して、利尿作用を示す。Theophylline (2) および proxiphylline (15) は腎性浮腫の治療に使用されるほか、7-morpholinomethyl- theophylline (29)<sup>25)</sup>、meralluride (30)<sup>26)</sup>、7-theophylline acetic acid (31)<sup>27)</sup> に利尿作用が見い出されている。

Theophylline (2) の中枢神経興奮作用は、caffeine (1) に劣るが、23および fenethylline (32)<sup>28)</sup> にその作用が知られている。

近年、新しいタイプの theophylline 誘導体として、clofibrate 基を側鎖に導入した etofylline clofibrate (33)<sup>29)</sup>、また nicotinic acid との複塩である xanthinol nicotinate (34)<sup>30)</sup> に抗高脂血作用のあることが報告された。新しい

臨床応用例として注目すべきであろう。



7-(3'-diisobutylamino-2'-benzyloxypropyl)-  
 theophylline (20)

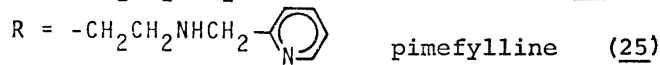
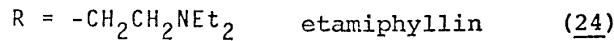
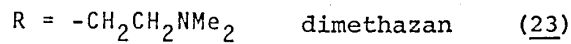
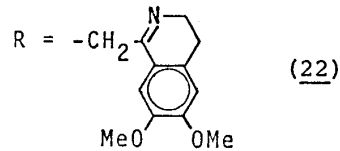
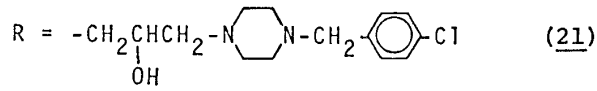
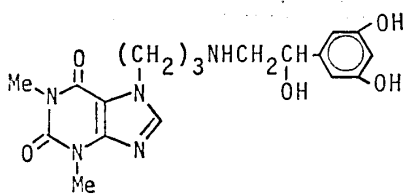
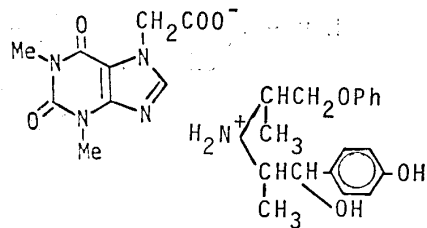


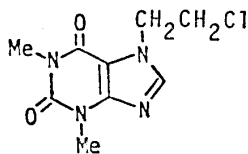
図 5



reproterol (26)



teasuprine (27)



7-(β-chloroethyl)theophylline (28)

図 6

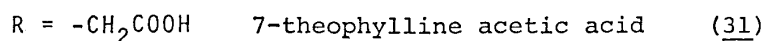
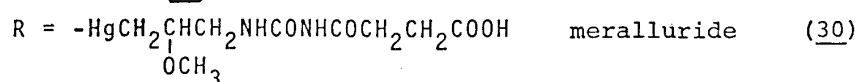
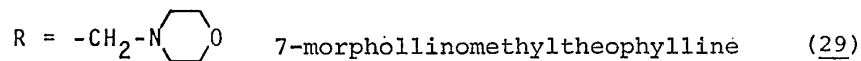
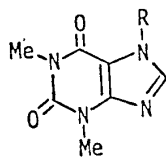
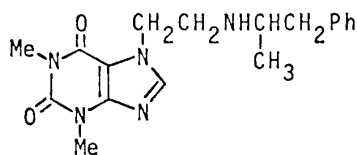


図 7



fenethylamine (32)

図 8

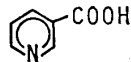
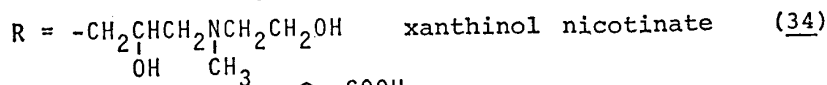
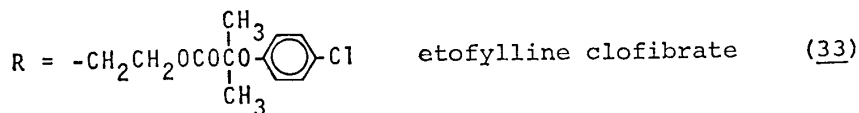
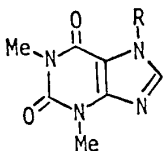


図 9

### 2-3 Theobromine 誘導体

Theobromine (3) は, theophylline (2) よりも利尿作用は弱いが持続的である。Theophylline (2) と同様, 水に難溶であるため複塩の形で用いられる。

Theobromine の各種複塩

Theobromine calcium salicylate = Theosalicin (35)

Theobromine sodium salicylate = Diuretin (36)

Theobromine sodium acetate (37)

これらは共に心筋に作用して, その緊張を高めるとともに, 冠状動脈, 脳血管を拡張する。臨床的には, うっ血性心不全に用いられる。1-Theobromine acetic acid (38)<sup>31)</sup>, pentifylline (39)<sup>32)</sup> にも同様の作用が認められている。

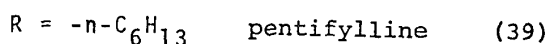
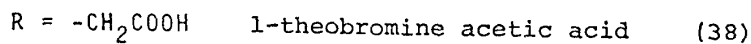
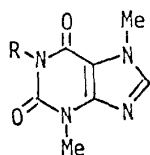


図 10

Theobromine 誘導体に特徴的なものとして，protheobromine (40)<sup>33)</sup>，pentoxifylline (41)<sup>34)</sup>， $\gamma$ -hydroxypropyltheobromine (42)<sup>35)</sup> に末梢循環改善作用，脳循環改善作用がある。特に41は，現在臨床においても広く使用されており，赤血球内ATP含量の増加，さらに，それともなう赤血球変形能の増大，血小板凝集傾向の抑制等の薬理作用により微小循環を改善するため，脳血栓に基づく後遺症の改善に用いられており，今後期待される薬物群である。

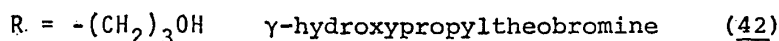
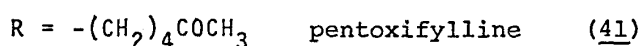
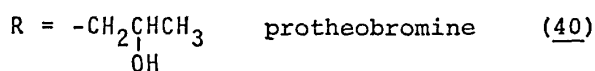


図 11

なお，著者らの含硫黄医薬品に関する研究から合成された下記の内，43 (X = S) や44 (X = SO<sub>2</sub>) に41と同等もしくはそれ以上の作用と毒性の軽減が見られた。<sup>36)</sup>

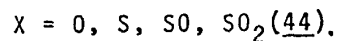
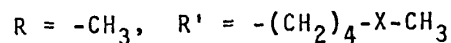
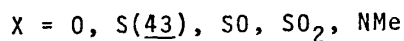
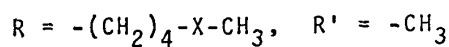


図 12

### 2-4 1 および 7 位に官能基を導入したキサンチン誘導体

前記の冠血管拡張作用を有する pentifylline (39) に 5-hydroxyhexyl 基を 7 位に導入した HWA-153 (45)<sup>37)</sup> は、心臓血管系への作用はわずかしがなく、強い気管支拡張作用を示す薬物であり、抗喘息薬として現在開発中と言われる。このほか、46<sup>38)</sup> も検討されているが、血管拡張作用が知られるのみである。

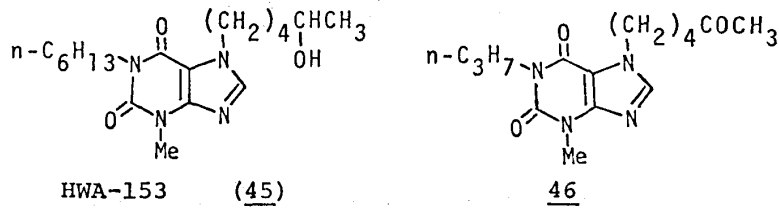


図 13

### 2-5 8 位に側鎖を有する誘導体

8 位に側鎖を入れた化合物は多く知られているが、現在我国で医薬品として用いられているものはない。8 位に aralkyl 基を導入した bamifylline (47)<sup>39)</sup>, 7-(2-hydroxyethyl)-8-(3-pyridylmethyl) theophylline (48)<sup>40)</sup>, 8-(3-pyridylmethyl) theophylline (49)<sup>41)</sup> は、それぞれ気管支拡張作用を有する。化合物 50<sup>42)</sup> は血圧降下作用、fencamine (51) は蘇生作用、52<sup>43)</sup> には histamine H<sub>1</sub> antagonist としての作用が報告されている。

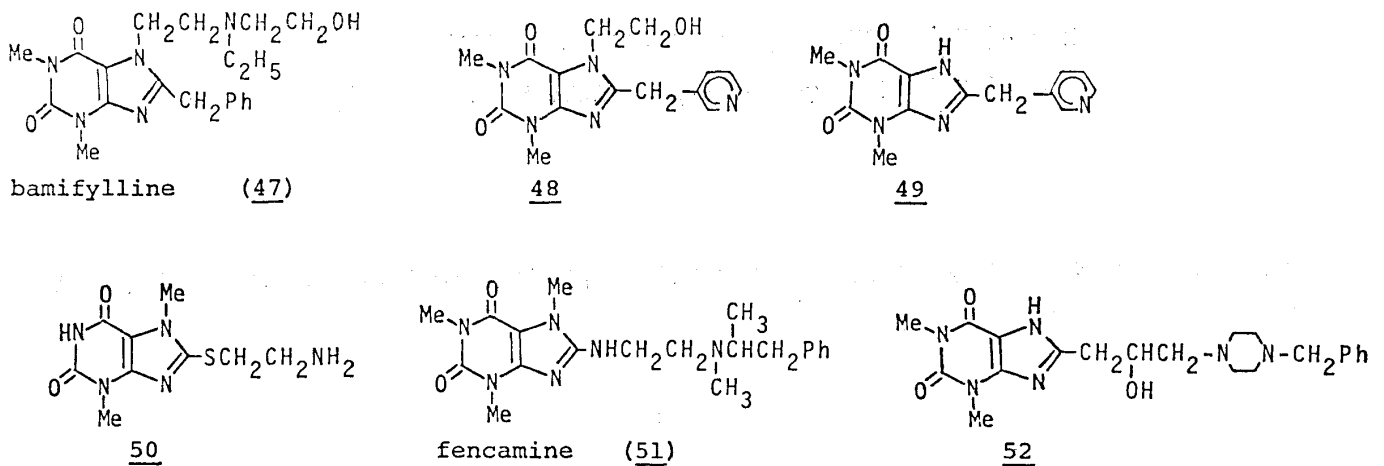


図 14

### 2-6 薬理活性を持つ化合物との複塩

抗ヒスタミン作用を有する薬物との複塩を形成させたものに、dimenhydrinate (53)<sup>44)</sup>, promethazine theoclate (54)<sup>45)</sup>, piprinhydrinate (55)<sup>45)</sup>, および pyrabrom (56) があり、向精神薬、抗ヒスタミン薬としてメニエール症候群、動揺病等の治療に使用されている。



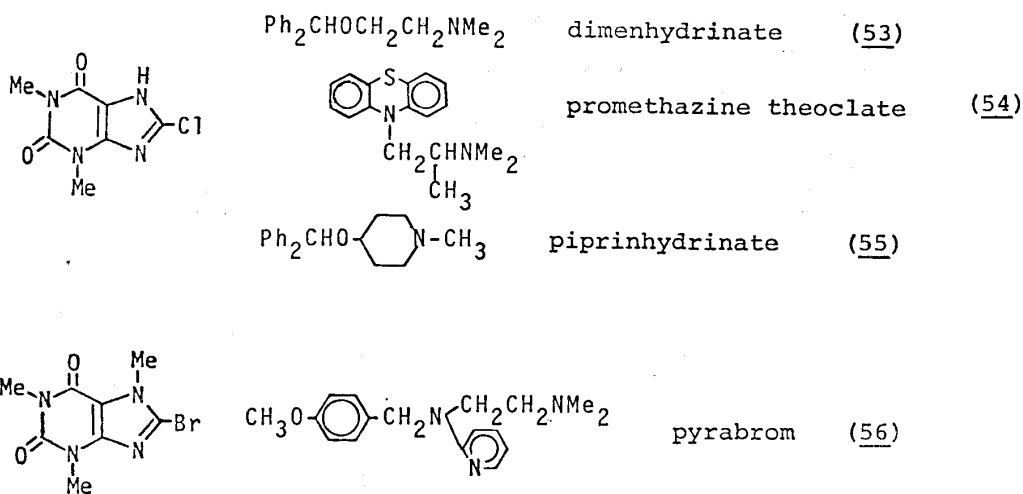


図 15

### 3. キサントシン骨格を他のヘテロ環に置換した化合物群

本項には、多種多様なものがあり、ここでは、そのおもなものを記載するに留める。

7-Deazaxanthine (57), (58)<sup>46)</sup>は、caffeine と同等、もしくはそれ以上の心刺激作用が認められている。また、8-azaxanthine (59), (60)<sup>47)</sup>においては、aminophylline (9) よりは作用は弱いが冠拡張作用が観察された。最近、

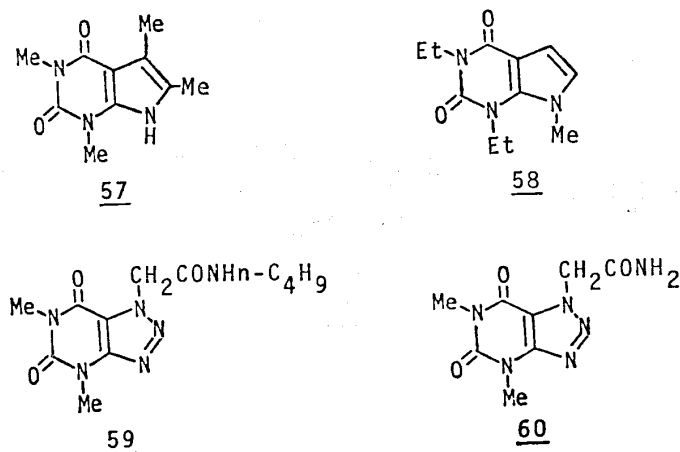


図 16

抗菌作用を有する化合物として<sup>48)</sup>61が報告され、さらに、その同族体と考えられる mesoionic structure を持つ62、63も続いて合成された。化合物61については、c-AMP phosphodiesterase 阻害活性も検討されており、興味深いものである。

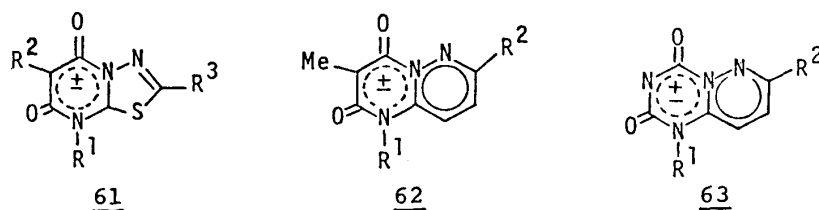


図 17

イミダゾール環部分を変換したものととして薬理作用は明らかではないが, thiophene に変えた<sup>49)</sup>64 また, 環拡大して 6員環にしたものととして fervenulin<sup>50)</sup> (65), 2-methylfervenulon<sup>51)</sup> (66) および toxoflavin<sup>52)</sup> (67) が知られており, いずれも抗菌活性を示す。

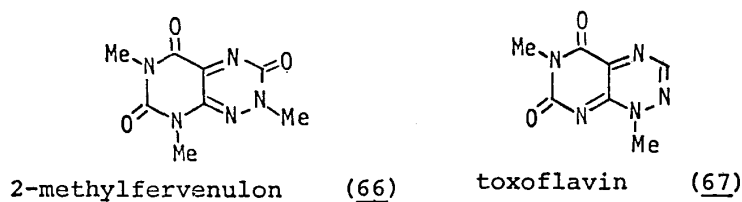
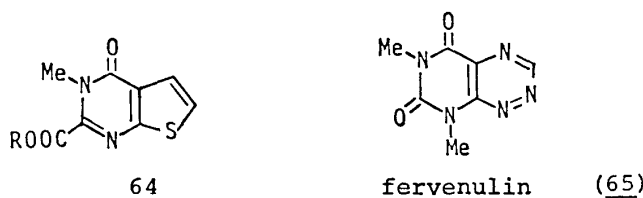


図 18

また, ごく最近, 68-72 のような 3 環系の化合物が合成され,<sup>53)</sup> それぞれ今までのキサンチン誘導体にはない薬効を 目指して現在開発が進められている。

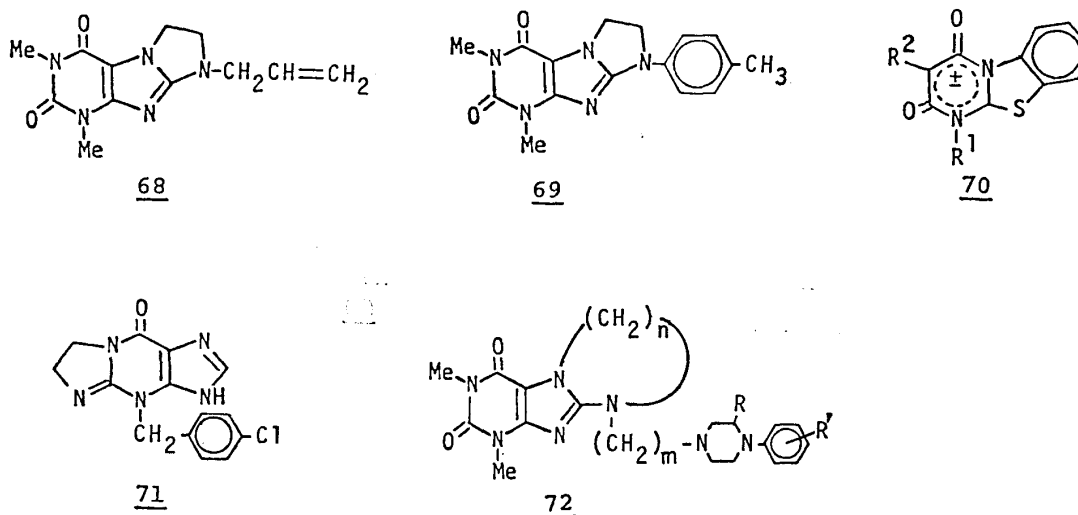


図 19

#### 4. キナゾリン誘導体およびベンツイミダゾール誘導体

キサントニン骨格のうちウラシル環もしくはイミダゾール環のいずれか一方をベンゼン環に変換したキノゾール誘導体およびベンツイミダゾール誘導体について特に開発中の新薬を記載する。

キノゾリン誘導体で現在医薬品となっている例は少なく，また，開発中の新薬においても同様である。化合物73には解熱鎮痛消炎作用が，また74には抗セロトニン作用が認められている。

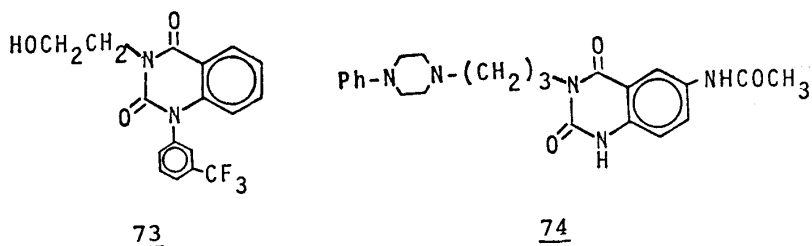
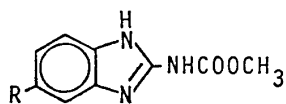


図 20

ベンツイミダゾール誘導体では，2 位に  $-NHCOOCH_3$  基を導入した mebendazole (75)，oxfendazole (76) および albendazole (77) はそれぞれ駆虫薬として使用されている。Clemizole (78) は速効性でかつ持続性の抗ヒス



- |             |             |      |
|-------------|-------------|------|
| R = -COPh   | mebendazole | (75) |
| R = -SOPh   | oxfendazole | (76) |
| R = -S-n-Pr | albendazole | (77) |

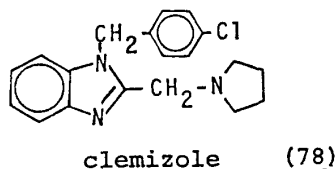


図 21

タミン剤として現在わが国でも使用されている。そのほか，開発中の新薬として，<sup>54)</sup> 血圧降下剤79，80，免疫抑制剤81，<sup>55)</sup> 抗菌剤82，抗癌剤83等が検討されている。なお，Timoprazole (84) には，近年，抗潰瘍作用が見い出されている。従って，キサントニン骨格のどちらか一方をベンゼン環とした場合は，本質的に異った薬理作用が見られ，生体での作用点を変えることになる。

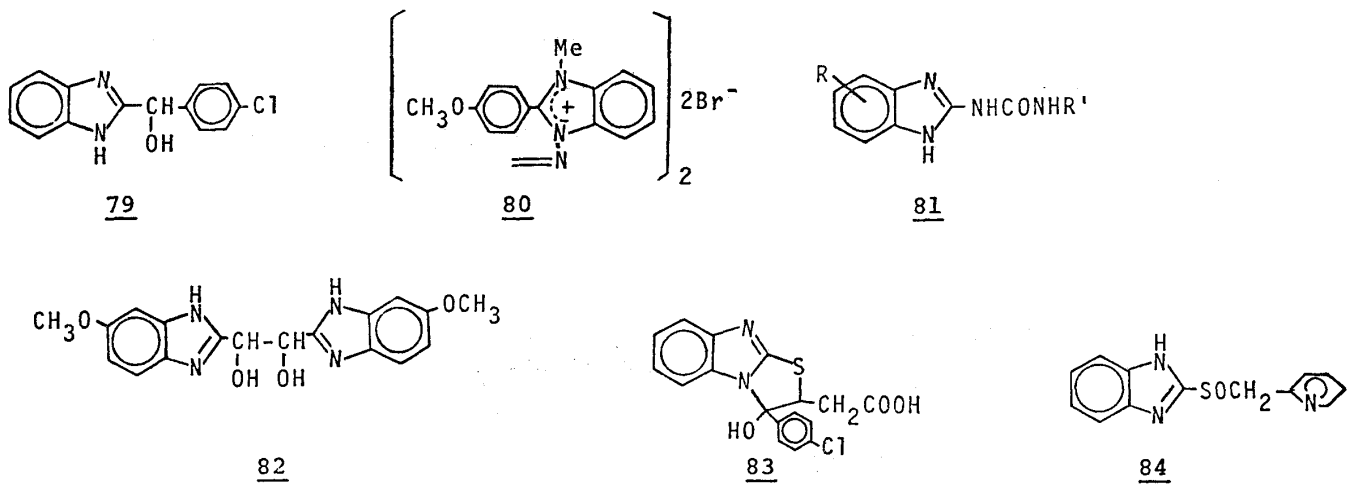


図 22

## 5. おわりに

プリン骨格を持った化合物の1つとしてキサンチン誘導体の構造変換を中心に現在臨床で用いられている医薬品、また、開発中の新薬の簡単な紹介を試みたが、紙面の関係もあり、合成法の記述については省略した。

最後に、近年自然界より見いだされたこの種の誘導体のうち、化学構造的に興味深いものを2-3掲げたい。ウズベン毛藻類の *Gonyaulax catenella* を基源とする saxitoxin<sup>56)</sup> は、アラスカ産ハマグリ *Saxidomus giganteus* より単離された強力な神経毒である。構造解折、さらに全合成等により、部分構造として還元型プリンが含まれている。最近、その作用と構造の関係の追求とも関連して、還元型プリンの研究が進んできている。また、ホモプリンともいべき構造を持った coformycin<sup>57)</sup> は、それ自体では抗菌力を持たず、formycin との併用でその抗菌作用を示す、と報告されている。さらに、agelasine<sup>58)</sup> に示すようなアンモニウム塩構造をした化合物も天然に見いだされるようになった。

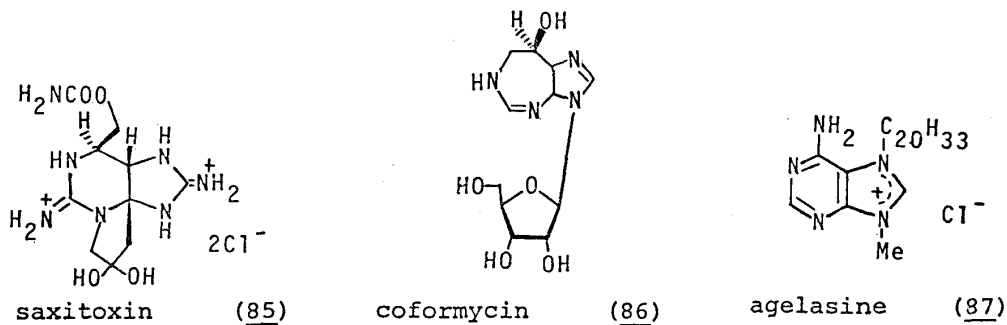


図 23

最近, 和泉らは, 環状スルファミド類の研究から<sup>59)</sup>88や89とその誘導体を合成し, 88に強い制癌性や除草性を認め, さらに, 90-93の様な領域を検索中である。また, Stud<sup>60)</sup>らも同様な化合物群の合成を中心に研究中である。著者らは, 新しい ring systems を目標として, キサントシン骨格を94のような含窒素, 含硫黄ヘテロ環や種々なる環系誘導体へと展開中であり, 95や96を最近新規骨格として報告した。<sup>61)</sup>

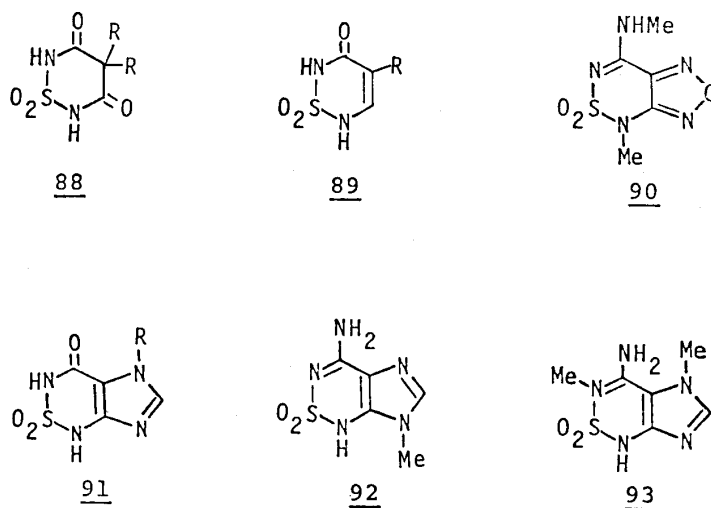


図 24

以上, キサントシン誘導体の化学は歴史が古く, すでに研究つくされたかに見えるが, しかし, 現在もなお, キサントシン骨格を基盤とした新しい構造の化合物, また新しい薬理作用の追求が続いており, 今後もこの環系から発展しうる新しい ring systems も含め, 医薬品として重要な位置を占めていくものと考えられる。

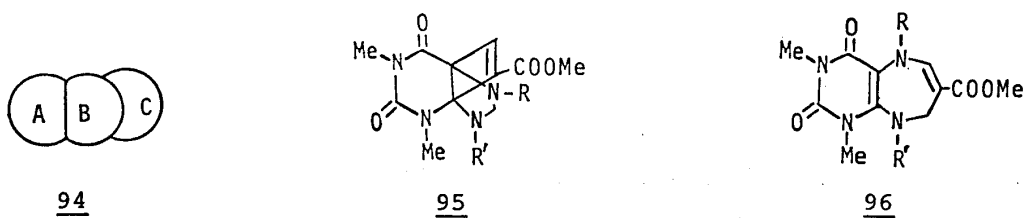


図 25

## 謝 辞

本稿の完成にあたり, 種々研究調査に対して御支持と御援助を賜りました, 株式会社三和化学研究所鈴木信次社長に深甚なる謝意を表します。

## 引用文献

- 1) キサンチン誘導体を含んだプリン環の化学についての総説には次のようなものがある。 a) R. K. Robins, "Heterocyclic Compounds" Vol. 8ed. R. C. Elderfield, John Wiley and Sons, Inc. New York (1967), pp 162-442. b) J. H. Lister, "Fused Pyrimidines, Part II, Purines" ed D. J. Brown, Wiley-Interscience, New York (1971), xxiv-655pp. c) 米田文郎, 化学の領域, **29**, 482, 584 (1975).
- 2) L. S. Goodmann, and A. Gilman, 上条一也他訳, 薬理書, 第4版, 広川書店 (1974).
- 3) U. L. RajBhandary et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **57**, 751 (1967).
- 4) S. Nakatsuka, T. Ohgi, and T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, 2579 (1978).
- 5) a) T. Ohgi, T. Kondo, and T. Goto, *Tetrahedron Lett.*, 4051 (1977). b) T. Ohgi, T. Kondo, and T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 3629 (1979).
- 6) 核酸関係の医薬品の総説には次のようなものがある。 a) 上田亨, 化学工業, **28**, 1242 (1977). b) 水野義久, 化学増刊, **79**, 99 (1979). c) 池原森男, 福井寿一, 有機合成化学, **37**, 948 (1979).
- 7) R. W. Butcher, and E. W. Sutherland, *J. Biol. Chem.*, **237**, 1244 (1962).
- 8) a) C. P. Bianchi, *J. gen. Physiol.*, **44**, 845 (1961). b) C. P. Bianchi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **138**, 41 (1963).
- 9) A. Weber, and R. Hertz, *J. gen. Physiol.*, **52**, 750 (1968).
- 10) 洞井由紀夫, 石崎高志, ファルマシア, **17**, 624 (1981).
- 11) N. Bodor, K. B. Sloan, Y-N. Kuo, and T. Higuchi, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 1045 (1978).
- 12) a) H. J. Roth, *Arch. Pharm.* **292**, 234 (1959). b) F. E. R. Simons, and C. W. Bierman, *J. Allergy, Clin. Immunol.*, **56**, 347 (1975).
- 13) R. V. Rice, U. S. pat. 2715125 (1955).
- 14) W. Erking, P. W. Lücker, G. Niebch, K. Thiemer, and K. Wetzelsberger, *Arzneim.-Forsch.*, **31**, 371 (1981).
- 15) R. Fischbach, R. Haas, *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 313 (1967).
- 16) D. S. Bariana, and M. Savic, *Chim. Ther.*, **6**, 101 (1971).
- 17) H. J. Hinze, A. Soeder, and K. Pependiker, **Ger. Offen. 2207860**.
- 18) Y. Shiraki, S. Sugano, and Y. Ikeda, *Yakugaku Zasshi* **90**, 785 (1970).
- 19) J. Mercier, S. Dessaigne, and A. Lespagnol, *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, **167**, 90 (1973).
- 20) J. Klosa, *Arch. Pharm.*, **288**, 301 (1955).
- 21) K. Bättig, *Arzneim.-Forsch.*, **21**, 355 (1971).
- 22) a) D. Pitre, *Formaco. Ed. Prat.*, **29**, 46 (1974). b) D. Pitre, U. Tieplo, and A. Mengassini, *Formaco. Ed. Prat.*, **29**, 486 (1974).
- 23) K. H. Klingler, *Arzneim.-Forsch.*, **27**, 4 (1977).
- 24) F. Cacace, G. Fabrizi, and M. Zifferero, *Ann. Chim.*, **46**, 91 (1956).
- 25) J. H. Burckhalter, and D. R. Dill, *J. Org. Chem.*, **24**, 562 (1959).
- 26) D. E. Pearson, and M. V. Sigal, *J. Org. Chem.*, **15**, 1055 (1950).
- 27) M. Milletti, and F. Virgili, *Chimica (Milan)*, **6**, 394 (1951). [C. A., **46**, 8615h (1952)].

- 28) E. Kohlstaedt, and K. H. Klinger, **Ger. pat.**, 1123329 (1962). [C. A., 57, 5933c (1962)].
- 29) G. Metz, M. Specker, W. Sterner, E. Heisler, and G. Grahwit, *Arzneim.-Forsch.*, 27, 1173 (1977).
- 30) G. Brenner, *Arzneim.-Forsch.*, 25, 237 (1975).
- 31) E. Merck, O. Wolfes, and E. Kornick, **Ger. pat.**, 352980, [C. A., 17, 1307' (1923)].
- 22) a) W. Mohler, K. Pependiker, and M. Reiser, *Arzneim.-Forsch.*, 16, 1524 (1966). b) I. Heppt-Becker, and W. Schuack, *Arzneim.-Forsch.*, 26, 317 (1976).
- 33) D. P. Mertz, T. Wick, T. Thonghoubesra, and T. Decker, *Med. Welt.*, 22, 2004 (1971).
- 34) a) W. Mohler, and A. Söder, *Arzneim.-Forsch.*, 21, 1159 (1971). b) I. Boksay, V. Bollmann, and K. Pependiker, *Arzneim.-Forsch.*, 21., 1174 (1971). c) U. J. Jovanovic' *Arzneim.-Forsch.*, 22, 994 (1972).
- 35) K. Wilhelm, and R. Richard, **Ger. Offen.**, 2447444.
- 36) a) 堀 幹夫, 宮垣充弘, 今井英治, 松本幸治, 片岡 貞, 和泉 弘, 日本薬学会第99年会講演要旨集 p258 (1979). b) 堀 幹夫, 片岡 貞, 清水 洋, 今井英治, 松本幸治, 日本薬学会第 100 年会講演要旨集 p97 (1980) (薬誌投稿中).
- 37) a) J. H. Hinze, J. Komarek, M. Reiser, M. Jayme, W. Mohler, and A. Soeder, **Ger. Offen.**, 2335170, 2207860. b) V. Stefanovich, and E. Porsche, *Arzneim.-Forsch.*, 29, 917 (1979). c) V. C. Anagnostopoulos, and J. Komarek, *Arzneim.-Forsch.*, 29, 917 (1979). c) V. C. Anagnostopoulos. and J. Romarek, *Arzneim.-Forsch.*, 29, 1013 (1979).
- 38) M. Werner, J. Manfred, and K. Jaromir, **Ger. Offen.**, 2330742.
- 39) L. Dodion, Ph. Dusart, and P. Temmerman, *Arzneim.-Forsch.*, 19, 785 (1969).
- 40) A. Lespagnol, M. Debaert, and N. Minard-Vaillant, *Chim. Ther.*, 5, 321 (1970).
- 41) M. Debaert, F. Laude, Minard-Vaillant, and A. Robelet, *Therapie*, 25, 683 (1970).
- 42) R. S. Tsirkin, *Fiziol. Zhur. S. S. S. R.*, 46, 1282 (1960) [C.A., 55, 9672a (1960)].
- 43) a) R. Czarnecki, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 29, 123 (1977). b) E. A. Harrison, K. C. Rice, and M. E. Rogers, *J. Heterocycl. Chem.*, 14, 909 (1977).
- 44) a) Cusic, *Science*, 109, 574 (1949). b) Cusic, U. S. pats., 2499058, and 2534813 (1950).
- 45) Schuler, **Ger. pat.**, 934890 (1955).
- 46) S. Senda, and K. Hirota, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 22, 1459 (1974).
- 47) D. S. Bariana, *J. Med. Chem.*, 14, 543 (1971).
- 48) a) R. A. Coburn, and R. A. Carapellotti, *J. Pharm. Sci.*, 65, 1505 (1976). b) R. A. Glennon, M. E. Rogers, R. G. Bass, and S. B. Ryan, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1762 (1978).
- 49) a) D. L. Temple, J. P. Yevich, R. R. Covington, C. A. Hanning, R. J. Seidehamel, H. K. Mackey, and M. J. Bartek, *J. Med. Chem.*, 22, 505 (1979). b) M. B. Devani, C. J. Shishoo, U. S. Pathak, S. K. Parikh, G. F. Shah, and A. C. Padhya, *J. Pharm. Sci.*, 65, 660 (1976).
- 50) G. D. Daves, R. K. Robins, and C. C. Cheng, *J. Org. Chem.*, 26, 5256 (1961).
- 51) E. C. Taylor, and F. Sowinski, *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 2143 (1969).
- 52) F. Yoneda, and T. Nagamatsu, *Chem. Pharm. Bull. Jap.*, 23, 2001 (1975).

- 53) E. Hong, *Arzneim.-Forsch.*, **23**, 1726 (1973).
- 54) P. Demenge, C. Silice, C. Luu Duc, and G. Carraz, *Arzneim.-Forsch.*, **29**, 751 (1979).
- 55) P. B. Berntsson, S. A. I. Carlsson, L. E. Garberg, U. K. Junggren, S. E. Sjostrand, and G. W. Von Wittken Sundell, *Belg.*, **834973** (1976) [*C. A.*, **85**, 149139g (1976)].
- 56) J. L. Wong, R. Oesterlin, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 7344 (1971).
- 57) H. Nakamura, G. Koyama, Y. Iitaka, M. Ohno, N. Yagisawa, S. Kondo, K. Maeda, and H. Umezawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 4327 (1974).
- 58) E. Cullen, and J. P. Devlin, *Can. J. Chem.*, **53**, 1690 (1975).
- 59) 和泉 弘, 藤村 一, 堀 幹夫, 伴 正敏, 馬場 豊, 日本薬学会第101年会講演要旨集 p339 (1981), (国際誌へ投稿準備中).
- 60) P. Goya, C. Ochoa, and M. Stud, *Heterocycles*, **16**, 525 (1981).
- 61) M. Hori, T. Kataoka, H. Shimizu, E. Imai, Y. Matsumoto, and I. Miura, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1259 (1981).