

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003 - 192678

(P 2 0 0 3 - 1 9 2 6 7 8 A)

(43)公開日 平成15年 7月 9日(2003.7.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マコード [*] (参考)
C07D293/06		C07D293/06	4C086
A61K 31/41		A61K 31/41	4H039
A61P 25/00		A61P 25/00	
25/28		25/28	
35/00		35/00	

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 392861(P 2001 - 392861)

(22)出願日 平成13年12月25日(2001. 12. 25)

(71)出願人 391012257

岐阜大学長

岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

(72)発明者 瀧 守

岐阜市福光東 3 - 18 - 5

(72)発明者 石原 秀晴

岐阜市早田東 5 - 61

(74)代理人 100068755

弁理士 恩田 博宣 (外 1 名)

F ターム(参考) 4C086 AA03 AA04 BC95 NA14 ZA01

ZA16 ZB22 ZC20 ZC21

4H039 CA42 CH10

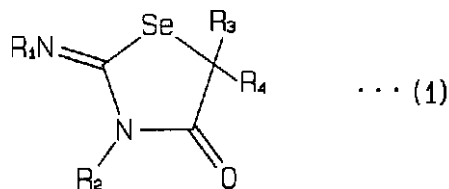
(54)【発明の名称】新規な 1, 3 - セレナゾリン誘導体及びその製造方法

(57)【要約】

【課題】 従来知られていなかった化学構造を有し、良好な生理活性を発揮することができる新規な 1, 3 - セレナゾリン誘導体及び反応性が高く、1, 3 - セレナゾリン誘導体を容易かつ高収率で製造することができる 1, 3 - セレナゾリン誘導体の製造方法を提供する。

【解決手段】 新規な 1, 3 - セレナゾリン誘導体は、下記一般式 (1) で表される化合物である。

【化 1】



(式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)この 1, 3 - セレナゾリン誘導体は、セレノ尿素

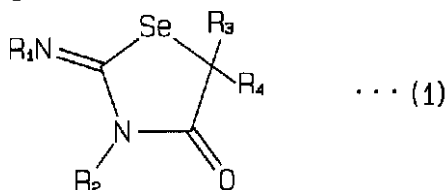
と - ハロアシルハライド類とを触媒の存在下に、溶媒中で反応させることによって製造される。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (1) で表される 1, 3 - セレナゾリン誘導体。

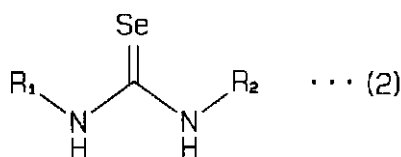
【化 1】



(式中、R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

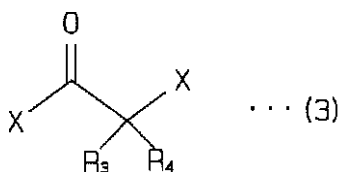
【請求項 2】 下記一般式 (2) で表されるセレノ尿素と下記一般式 (3) で表される - ハロアシルハライド類とを触媒の存在下に、溶媒中で反応させることを特徴とする請求項 1 に記載の 1, 3 - セレナゾリン誘導体の製造方法。

【化 2】



(式中、R₁ 及び R₂ は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

【化 3】



(式中、X はハロゲン原子を表し、R₃ 及び R₄ は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医薬、農薬などの原料として利用可能な新規化合物である 1, 3 - セレナゾリン誘導体及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】セレン元素を含有する複素環状化合物は、多くの生理活性が確認されており、非常に重要な化

2

合物である。従来、セレノ尿素を用いたセレン含有複素環状化合物の製造方法は、例えば以下に示すような文献に記載されている。

a) Maslankiewicz, A.; Skrzypek, L.; Niedbala, A. Pol. J. Chem. 1996, 70, 54.、b) Keil, D.; Hartmann, H., Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 1999, 152, 169.、c) Shafiee, A.; Ebrahimzadeh, M. A.; Maleki, A. J. Heterocycl. Chem. 1999, 36, 901.、d) Koke tsu, M.; Suzuki, N.; Ishihara, H. J. Org. Chem., 1999, 64, 6473.、e) Zhou, Y.; Linden, A.; Heimgartner, H., Helv. Chim. Acta 2000, 83, 1576.、f) Attanas i, O. A.; Filippone, P.; Guidi, B.; Perrulli, F. R.; Santeusano, S. Synlett, 2001, 144.

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、いずれの方法も出発原料に塩化酢酸が用いられていることから、得られる生成物は本発明で得られる 1, 3 - セレナゾリン誘導体とは構造が異なるものである。また、塩化酢酸は上記文献記載のように、- ハロアシルハライド類と比べて明らかに反応性が低く、生成物を容易かつ高収率で製造することはできないという問題があった。

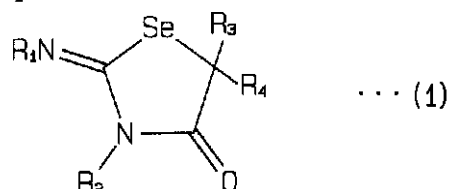
【0004】本発明は、上記の従来技術に存在する問題点に着目してなされたものである。その目的とするところは、従来知られていなかった化学構造を有し、良好な生理活性を発揮することができる新規な 1, 3 - セレナゾリン誘導体及び反応性が高く、1, 3 - セレナゾリン誘導体を容易かつ高収率で製造することができる 1, 3 - セレナゾリン誘導体の製造方法を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記の目的を達成するために、請求項 1 に記載の発明の新規な 1, 3 - セレナゾリン誘導体は、下記一般式 (1) で表されるものである。

【0006】

【化 4】



40

(式中、R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

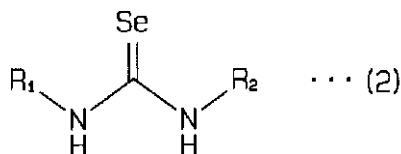
請求項 2 に記載の発明の 1, 3 - セレナゾリン誘導体の製造方法は、下記一般式 (2) で表されるセレノ尿素と下記一般式 (3) で表される - ハロアシルハライド類

50

とを触媒の存在下に、溶媒中で反応させることを特徴とするものである。

【0007】

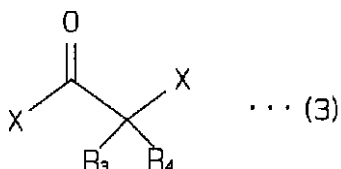
【化5】



(式中、 R_1 及び R_2 は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

【0008】

【化6】



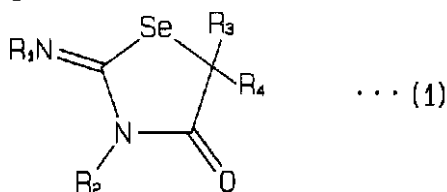
(式中、X はハロゲン原子を表し、 R_3 及び R_4 は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

【0009】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。本発明の新規な 1,3 - セレナゾリン誘導体は、下記一般式 (1) で表されるものである。

【0010】

【化7】



(式中、 R_1 , R_2 , R_3 及び R_4 は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

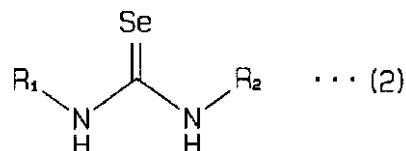
一般式 (1) において、 R_1 , R_2 , R_3 及び R_4 は全て水素原子であってもよく、また少なくとも 1 個が水素原子以外の官能基に置換されていてもよい。2 個以上が水素原子以外の官能基に置換される場合には、それらの置換基

は同じでも異なってもよい。また、 R_1 , R_2 , R_3 及び R_4 は水素原子、炭素数 2 ~ 8 のアルキル基又はシクロアルキル基であることが、1,3 - セレナゾリン誘導体の製造の容易性の点から好ましい。

【0011】上記の 1,3 - セレナゾリン誘導体は、下記一般式 (2) で表されるセレノ尿素と下記一般式 (3) で表される - ハロアシルハライド類とを触媒存在下に、溶媒中で反応させることにより製造される。

【0012】

【化8】

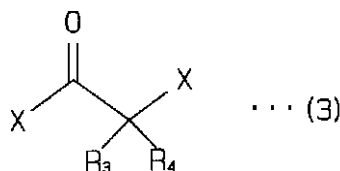


(式中、 R_1 及び R_2 は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

一般式 (2) において、 R_1 及び R_2 は全て水素原子であってもよく、また少なくとも 1 個が水素原子以外の官能基に置換されていてもよい。2 個が水素原子以外の官能基に置換される場合には、それらの置換基は同じでも異なってもよい。

【0013】

【化9】



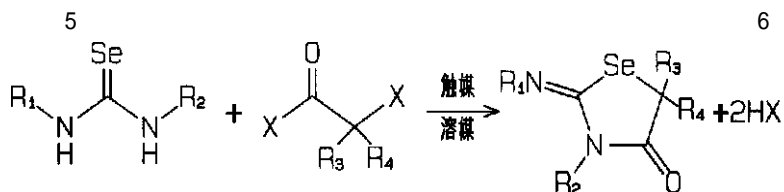
(式中、X はハロゲン原子を表し、 R_3 及び R_4 は水素原子、炭素数 1 ~ 30 のアルキル基、シクロアルキル基、アルキニル基、アリール基、アルコキシド基、アシル基、アルキルチオ基、アリールチオ基又はアルコキシカルボニル基を表す。)

一般式 (3) において、 R_3 及び R_4 は全て水素原子であってもよく、また少なくとも 1 個が水素原子以外の官能基に置換されていてもよい。2 個が水素原子以外の官能基に置換される場合には、それらの置換基は同じでも異なってもよい。

【0014】上記の反応は、次の反応式に従って進行する。この場合、副生物としてハロゲン化水素 (HX) が生成する。

【0015】

【化10】



- ハロアシルハライド類は、位にハロゲン原子を有するアシルハライドであり、位に各種置換基を導入した化合物である。ハロゲン原子としては、反応性の点から塩素又は臭素が好ましい。ハロゲン原子は2個結合されているため、反応性をより高めることができる。

【0016】上記のセレノ尿素と - ハロアシルハライド類は、工業原料として容易に入手できるものである。一般式(3)で表される - ハロアシルハライド類に対する一般式(2)で表されるセレノ尿素のモル比は、1.5 ~ 2.0であることが好ましい。このモル比が1.5未満の場合、セレノ尿素が不安定な化合物であるため、1,3-セレナゾリン誘導体の収率が低下する。一方、モル比が2.0を越える場合、反応率がほぼ100%に達し、それ以上反応を進行させることは困難である。

【0017】反応の触媒として用いられるものは、一般的にこの種の有機合成化学で使用される触媒であれば問題なく用いられる。触媒を加えない場合、ほとんど反応は進行せず、触媒は本発明において必須の条件である。従って、特に限定されるものではないが、例えば金属触媒、ルイス酸触媒、塩基触媒、酵素などが用いられる。これらのうち、ピリジン、トリエチルアミンなどの塩基触媒が、生成するハロゲン化水素を捕捉できる点から好ましい。

【0018】溶媒として用いられるものは、一般的に有機合成化学で用いられる反応溶媒であれば問題なく用いられる。従って、特に限定されるものではないが例えば、アルコール類(メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノールなど)、ハロゲン系溶媒(塩化メチレン、クロロフォルム、四塩化炭素など)、エーテル系溶媒(テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルエーテルなど)、アルカン類(ヘキサン、シクロヘキサン、イソオクタンなど)、エステル類(酢酸エチル、プロピオン酸メチルなど)などが用いられる。溶媒として好ましくは、エーテル系溶媒、アルコール類、ハロゲン系溶媒、アルカン類が用いられ、反応を抑制しない点からエーテル系溶媒がより好ましく用いられる。水では、原料の溶解性が悪いことから好ましくない。

【0019】反応温度は、-100 ~ 30 が好ましく、-100 ~ 10 がより好ましい。反応温度が-100未満の場合、反応の進行が遅いことから好ましくない。一方、30を越える場合、反応速度が速くなり過ぎて副反応が起き易く、1,3-セレナゾリン誘導体の収率が低下するおそれがある。

【0020】このようにして得られる1,3-セレナゾリン誘導体は生理活性が強く、抗ガン剤、プロテインキナーゼ阻害剤、抗酸化剤、神経細胞増殖剤(アルツハイマー防止剤)などの医薬、防虫剤、除草剤などの農薬、その他写真の感光剤などとして利用することができる。

【0021】以上の実施形態により発揮される効果を以下にまとめて記載する。

・ 実施形態で説明した1,3-セレナゾリン誘導体は、これまで報告のなされていない新規な化学構造を有する化合物であり、良好な生理活性を発揮することができる。従って、例えば抗ガン剤、抗酸化剤などの医薬、防虫剤、除草剤などの農薬として利用することができ、工業的に非常に有用である。

【0022】・ また、1,3-セレナゾリン誘導体は、前記一般式(2)で表されるセレノ尿素と一般式(3)で表される - ハロアシルハライド類とを触媒の存在下に、溶媒中で反応させることにより製造される。セレノ尿素と - ハロアシルハライド類とは、工業原料として容易に入手し得るものであり、ともに反応性が高い。従って、1,3-セレナゾリン誘導体を容易かつ高収率で製造することができる。

【0023】・ 上記の反応は、常温、常圧という穏和な条件で行うことができ、反応操作が容易で、反応装置も簡易な構成のものでよい。

【0024】

【実施例】以下に、実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明する。

(実施例1)テトラヒドロフラン20mLに溶かしたN,N'-ジイソプロピルセレノ尿素 0.42 mL(2.0 mmol)にクロロアセチルクロリド0.08 mL(1.0 mmol)を加え、よく攪拌後、0 で1時間反応させた。反応混合物にピリジン 0.09 mL(1.0 mmol)を加えさらに0 で2時間攪拌した。反応混合物は、常法により抽出、水洗、乾燥を行い、溶媒留去し、3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-1,3-セレナゾリジン-4-オン 0.25 gを得た。純度は98.7%であり、収率は100%であった。

【0025】この3-イソプロピル-2-イソプロピルイミノ-1,3-セレナゾリジン-4-オンの元素分析値、核磁気共鳴吸収スペクトル、質量分析(マスペクトル)及び赤外吸収スペクトルは次の通りであった。

元素分析値:

	C	H	N
計算値	43.73	6.52	11.33
測定値	43.70	6.66	11.36

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl₃: 溶媒、TMS 内部標

7

準) : $^1\text{H-NMR}$; 1.18 (6H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3), 1.41 (6H, d, $J = 7.6$ Hz, CH_3), 3.14 (1H, m, CH), 3.78 (2H, s, CH_2 , $2J$ ($^{77}\text{Se}-^1\text{H}$) = 12.4 Hz), 4.79 (1H, m, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$; 18.6, 23.6, 24.8 (1J ($^{77}\text{Se}-^{13}\text{C}$) = 60.2 Hz), 48.8, 57.5, 143.2, 173.0.

$^{77}\text{Se NMR}$ (78.2 MHz, CDCl_3) 226.8.

MS (CI): $m/z = 249$ [$M^+ + 1$].

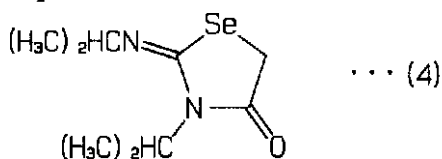
赤外吸収スペクトル (KBr 錠剤) : 1698, 1644 cm^{-1} .

従って、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ -

1, 3 - セレナゾリジン - 4 - オンは、次の化学構造式 (4) を有する化合物であることが確認された。

【 0 0 2 6 】

【化 1 1】



(実施例 2) テトラヒドロフラン 20 L に溶かした N,N' -シクロヘキシルセレノ尿素 0.58 L (2.0 mol) にクロロアセチルクロリド 0.08 L (1.0 mol) を加え、よく攪拌後、0 で 1 時間反応させた。反応混合物にトリエチルアミン (1.0 mol) を加え、さらに 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物は、常法により抽出、水洗、乾燥を行い、溶媒留去し、3 - シクロヘキシル - 2 - シクロヘキシルイミノ - 1, 3 - セレナゾリジン - 4 - オン 0.33 kg を得た。純度は 99.7 % であり、収率は、100 % であった。

【 0 0 2 7 】 この 3 - シクロヘキシル - 2 - シクロヘキシルイミノ - 1, 3 - セレナゾリジン - 4 - オンの元素分析値、核磁気共鳴吸収スペクトル、質量分析 (マススペクトル) 及び赤外吸収スペクトルは次の通りであった。

元素分析値 :

	C	H	N
計算値	55.04	7.39	8.56
測定値	55.04	7.35	8.36

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl_3 溶媒、TMS 内部標準) : $^1\text{H-NMR}$; 1.18 (6H, d, $J = 6.4$ Hz, CH_3), 1.1-1.82 (18H, m), 2.38 (2H, qd, $J = 12.8$ Hz, 3.2 Hz, CH_2), 2.84 (1H, m, CH), 3.78 (2H, s, CH_2 , $2J$ ($^{77}\text{Se}-^1\text{H}$) = 16.0 Hz), 4.3-4.42 (1H, m, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$; 24.2, 24.8, 25.3, 25.7, 26.2, 28.0, 33.4, 57.0, 64.9, 142.9, 173.1.

$^{77}\text{Se NMR}$ (78.2 MHz, CDCl_3) 224.0.

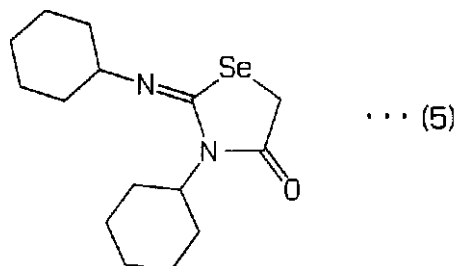
MS (CI): $m/z = 329$ [$M^+ + 1$]

従って、3 - シクロヘキシル - 2 - シクロヘキシルイミノ - 1, 3 - セレナゾリジン - 4 - オンは、次の化学構造式 (5) を有する化合物であることが確認された。

8

【 0 0 2 8 】

【化 1 2】



(実施例 3) - ハロアシルハライド類として、クロロアセチルクロリドに代えてクロロメチルアセチルクロリド (1.0 mmol) を用いた以外は実施例 1 と同様にして反応を行った。その結果、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5 - メチル - 1, 3 - セレナゾリジン - 4 - オン を得た。収率は 100 % であった。

【 0 0 2 9 】 この 3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5 - メチル - 1, 3 - セレナゾリジン - 4 - オンの元素分析値、核磁気共鳴吸収スペクトル、質量分析 (マススペクトル) 及び赤外吸収スペクトルは次の通りであった。

元素分析値 :

	C	H	N
計算値	45.98	6.95	10.72
測定値	45.99	6.99	10.68

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl_3 溶媒、TMS 内部標準) : $^1\text{H NMR}$: d 1.17, 1.18 (6H, d, $J = 6.4$ Hz, C H_3), 1.40, 1.41 (6H, d, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.74 (3 H, d, $J = 7.0$ Hz, CH_3), 3.11 (1H, m, CH), 4.12 (1 H, q, $J = 7.0$ Hz, CH), 4.79 (1H, m, CH).

$^{13}\text{C NMR}$: d 18.7, 20.5, 23.6, 36.2 (1J ($^{77}\text{Se}-^{13}\text{C}$) = 62.3 Hz), 48.6, 57.6, 142.4, 176.5.

$^{77}\text{Se NMR}$ (78.2 MHz, CDCl_3) d 330.7.

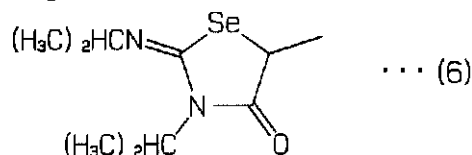
MS (CI): $m/z = 263$ [$M^+ + 1$].

赤外吸収スペクトル (KBr 錠剤) : 1706, 1633 cm^{-1} .

従って、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5 - メチル - 1, 3 - セレナゾリジン - 4 - オンは、次の化学構造式 (6) を有する化合物であることが確認された。

【 0 0 3 0 】

【化 1 3】



(実施例 4) - ハロアシルハライド類として、クロロアセチルクロリドに代えてプロモエチルアセチルプロミド (1.0 mmol) を用いた以外は実施例 1 と同様にして反応を行った。その結果、3 - イソプロピル - 2 - イソプ

ロピルイミノ - 5 - エチル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オン を得た。収率は100 % であった。

【0031】この3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5 - エチル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オンの元素分析値、核磁気共鳴吸収スペクトル、質量分析(マススペクトル)及び赤外吸収スペクトルは次の通りであった。

元素分析値:

	C	H	N
計算値	48.00	7.32	10.18
測定値	48.12	7.43	10.06

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl₃ 溶媒、TMS 内部標準): ¹H NMR : d 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz, CH₃), 1.17, 1.19 (6H, d, J = 6.0 Hz, CH₃), 1.40 (6H, d, J = 6.8 Hz, CH₃), 1.92 (1H, m, CH₂), 2.23 (1H, m, CH), 3.15 (1H, m, CH), 4.12 (1H, q, J = 4.8 Hz, CH), 4.79 (1H, m, CH).

¹³C NMR : d 11.8, 18.6, 18.8, 23.6, 27.4, 45.1 (¹J (⁷⁷Se-¹³C) = 62.2 Hz), 48.5, 57.6, 142.8, 175.7.

⁷⁷Se NMR (78.2 MHz, CDCl₃) d 288.5.

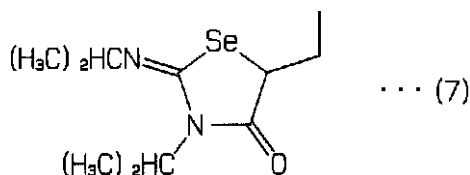
MS (CI): m/z = 277 [M⁺ + 1].

赤外吸収スペクトル (KBr 錠剤): 1702, 1644 cm⁻¹

従って、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5 - エチル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オンは、次の化学構造式(7)を有する化合物であることが確認された。

【0032】

【化14】



(実施例5) - ハロアシルハライド類として、クロロアセチルクロリドに代えてプロモジメチルアセチルプロミド(1.0 mmol)を用いた以外は実施例1と同様にして反応を行った。その結果、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5,5 - ジメチル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オン を得た。収率は98% であった。

【0033】この3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5,5 - ジメチル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オンの元素分析値、核磁気共鳴吸収スペクトル及び質量分析(マススペクトル)は次の通りであった。

元素分析値:

	C	H	N
計算値	48.00	7.32	10.18
測定値	48.23	7.51	10.16

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl₃ 溶媒、TMS 内部標準): ¹H NMR : d 1.17 (6H, d, J = 5.6 Hz, CH₃), 1.4

1(6H, d, J = 6.8 Hz, CH₃), 1.74 (6H, s, CH₃), 3.08 (1H, m, CH), 4.80 (1H, m, CH).

¹³C NMR : d 18.8, 23.6, 30.0, 47.8, 48.5, 57.7, 141.8, 179.5.

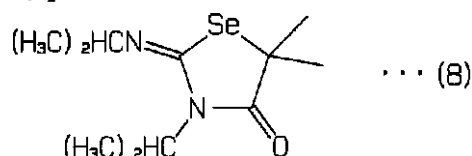
⁷⁷Se NMR (78.2 MHz, CDCl₃) d 429.1.

MS (CI): m/z = 277 [M⁺ + 1].

従って、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5,5 - ジメチル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オン は、次の化学構造式(8)を有する化合物であることが確認された。

【0034】

【化15】



(実施例6) - ハロアシルハライド類として、クロロアセチルクロリドに代えてクロロフェニルアセチルクロリド(1.0 mmol)を用いた以外は実施例1と同様にして反応を行った。その結果、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5 - フェニル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オン を得た。収率は98% であった。

【0035】この3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5 - フェニル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オンの元素分析値、核磁気共鳴吸収スペクトル及び質量分析(マススペクトル)は次の通りであった。

元素分析値:

	C	H	N
計算値	50.35	6.69	9.79
測定値	50.24	6.69	9.74

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl₃ 溶媒、TMS 内部標準): ¹H NMR : d 1.21, 1.22 (6H, d, J = 10.0 Hz, CH₃), 1.44, 1.45 (6H, d, J = 6.8 Hz, CH₃), 3.17 (1H, m, CH), 4.87 (1H, m, CH), 5.21 (1H, s, CH, ²J (⁷⁷Se-¹H) = 13.6 Hz), 7.25-7.36 (5H, m, Ar).

¹³C NMR : d 18.7, 18.9, 23.6, 23.7, 45.7 (¹J (⁷⁷Se-¹³C) = 62.2 Hz), 49.2, 57.6, 128.1, 128.3, 129.0, 138.3, 142.5, 174.3.

⁷⁷Se NMR (78.2 MHz, CDCl₃) d 381.9.

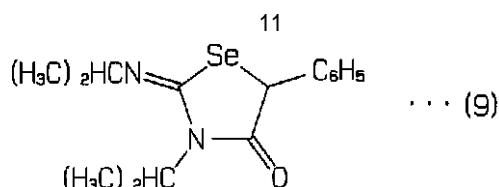
MS (CI): m/z = 325 [M⁺ + 1].

従って、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 5 - フェニル - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オン は、次の化学構造式(9)を有する化合物であることが確認された。

【0036】

【化16】

1.4 50



(実施例 7) セレノ尿素として、N,N'-ジイソプロピル
セレノ尿素に代えてN,N'-t-ブチルセレノ尿素 (2.0 mmol)
を用いた以外は実施例 1 と同様にして反応を行っ
た。その結果、3-t-ブチル-2-t-ブチルイミノ-1,
3-セレナゾリジン-4-オンを得た。収率は88%であ
った。

【0037】この3-t-ブチル-2-t-ブチルイミノ-
1,3-セレナゾリジン-4-オンの元素分析値、核磁
気共鳴吸収スペクトル及び質量分析(マススペクトル)
は次の通りであった。

元素分析値:

	C	H	N
計算値	48.00	7.32	10.18
測定値	48.12	7.38	10.19

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl₃ 溶媒、TMS 内部標
準): ¹H NMR: d 1.32 (9H, s, CH₃), 1.62 (9H, s, CH₃)
3), 3.69 (2H, s, CH₂, ²J (⁷⁷Se-¹H) = 12.0 Hz).

¹³C NMR: d 26.1 (¹J (⁷⁷Se-¹³C) = 52.2 Hz), 28.8,
29.1, 55.6, 62.2, 136.4, 172.6.

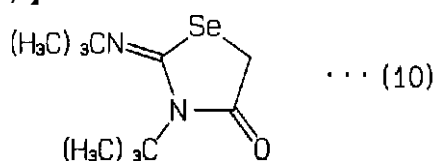
⁷⁷Se NMR (78.2 MHz, CDCl₃) d 247.9.

MS (CI): m/z = 277 [M⁺ + 1].

従って、3-t-ブチル-2-t-ブチルイミノ-5-フェニ
ル-1,3-セレナゾリジン-4-オンは、次の化学構
造式(10)を有する化合物であることが確認された。

【0038】

【化17】



(実施例 8) セレノ尿素として、N,N'-ジイソプロピル
セレノ尿素に代えてN,N'-4-メチルフェニルセレノ尿素
(2.0 mmol)を用いた以外は実施例 1 と同様にして反応
を行った。その結果、3-p-トルイル-2-p-トル
イルイミノ-1,3-セレナゾリジン-4-オンを得
た。収率は100%であった。

【0039】この3-p-トルイル-2-p-トルイル
イミノ-1,3-セレナゾリジン-4-オンの元素分析
値、核磁気共鳴吸収スペクトル及び質量分析(マスペ
クトル)は次の通りであった。

元素分析値:

	C	H	N
計算値	59.48	4.70	8.16
測定値	59.44	4.73	8.25

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl₃ 溶媒、TMS 内部標
準): ¹H NMR: d 2.31 (3H, s, CH₃), 2.37 (3H, s, CH₃)
3), 3.96 (2H, s, CH₂, ²J (⁷⁷Se-¹H) = 12.8 Hz), 6.7
9 (2H, d, J = 7.8 Hz, Ar), 7.10 (2H, d, J = 7.8 H
z, Ar), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz, Ar), 7.30 (2H, d,
J = 8.0 Hz, Ar).

¹³C NMR: d 20.9, 21.2, 25.1 (¹J (⁷⁷Se-¹³C) = 70.3
Hz), 120.2, 127.7, 129.7, 130.1, 133.7, 134.3, 13
8.9, 146.9, 151.0, 173.1.

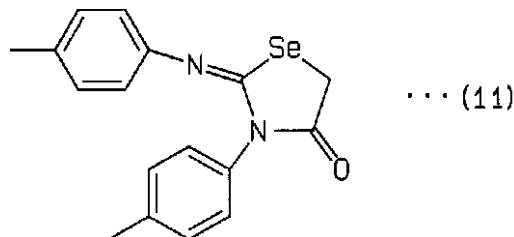
⁷⁷Se NMR (78.2 MHz, CDCl₃) d 264.9.

MS (CI): m/z = 345 [M⁺ + 1].

従って、3-p-トルイル-2-p-トルイルイミノ-
1,3-セレナゾリジン-4-オンは、次の化学構造式
(11)を有する化合物であることが確認された。

【0040】

【化18】



(実施例 9) セレノ尿素として、N,N'-ジイソプロピル
セレノ尿素に代えてN,N'-2-メチルフェニルセレノ尿素
(2.0 mmol)を用いた以外は実施例 1 と同様にして反応
を行った。その結果、3-o-トルイル-2-o-トル
イルイミノ-1,3-セレナゾリジン-4-オンを得
た。収率は92%であった。

【0041】この3-o-トルイル-2-o-トルイル
イミノ-1,3-セレナゾリジン-4-オンの元素分析
値、核磁気共鳴吸収スペクトル及び質量分析(マスペ
クトル)は次の通りであった。

元素分析値:

	C	H	N
計算値	59.48	4.70	8.16
測定値	59.65	4.81	8.02

核磁気共鳴吸収スペクトル (CDCl₃ 溶媒、TMS 内部標
準): ¹H NMR: d 2.09 (3H, s, CH₃), 2.29 (3H, s, CH₃)
3), 3.97 (2H, d, J = 1.2 Hz, CH₂, ²J (⁷⁷Se-¹H) = 3
5.6 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz, Ar), 7.01
(1H, td, J = 7.2, 1.6Hz, Ar), 7.13 (2H, m, Ar), 7.
23 (1H, m, Ar), 7.35(3H, m, Ar).

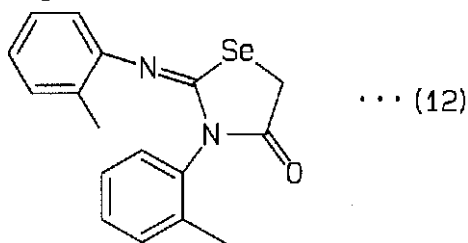
¹³C NMR: d 17.6, 17.7, 32.9, 119.7, 124.6, 126.4,
127.2, 128.5, 129.4, 129.7, 130.5, 131.2, 134.0, 1
36.0, 146.7, 153.8, 171.1.

MS (CI): m/z = 345 [M⁺ + 1].

従って、3 - o - トルイル - 2 - o - トルイルイミノ - 1, 3 - セレナゾリジン - 4 - オンは、次の化学構造式 (1 2) を有する化合物であることが確認された。

【 0 0 4 2 】

【 化 1 9 】



(実施例 1 0、複数のプロテインキナーゼに対する作用) 複数のプロテインキナーゼ活性を同一のゲル上で同時に検出する方法 [アナル・ピオケム (Anal. Biochem.) 212:106-110, 1993] を用いて検討した。すなわち、v-src でトランスフォームした NIH3T3 細胞を低張バッファーで破碎し、軽く遠心して除核した。その遠心上清に各種キナーゼのアクチベータ (activator) [1 μM PMA (ホルボ - ルミリステ - トアセテ - ト) , 20 μM cAMP (サイクリックアデノシン - 3 , 5 - ーリン酸) , etc.] を加え、実施例 1 で得た 3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オン [化学構造式

(4)] とラベル化した ATP (アデノシン三リン酸) を加えて反応させた。反応停止後リン酸化された蛋白を SDS-PAGE、オートラジオグラフィー (autoradiography) で解析した。

【 0 0 4 3 】 その結果、3 - イソプロピル - 2 - イソプロピルイミノ - 1,3 - セレナゾリジン - 4 - オンは、強い阻害活性を示し、従来プロテインキナーゼ阻害剤として用いられているロットレリンと比べて 20 倍以上の阻害活性を示した。

- 10 (実施例 1 1、ヒト HT-1080 線維肉腫細胞に対する増殖抑制作用) 37 °C、5 % CO₂、95 % Air インキュベータ内で 1 0 % の牛胎児血清を含む EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) 培地で増殖している HT-1080 線維肉腫細胞を 96-穴プレートに 1 × 10⁴ cells/穴の割合で播種した。48 時間後、0 . 1 % の仔牛血清アルブミンを含む DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) /F12 培地に切り替えるとともに、各種濃度 (0.1 μM、100 μM) の被験薬を加え、さらに 2 4 時間培養した。ヒト HT-1080 線維肉腫細胞の増殖抑制作用はクリスタル・バイオレット法を用いて染色された染色濃度から求めた。その結果を表 1 に示した。
- 20

【 0 0 4 4 】

【 表 1 】

	化学構造式の番号									
	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	
増殖抑制作用 (μM / IC ₅₀)	3.2	100 以上	89.0	2.5	98.0	100 以上	4.5	100 以上	75.0	

表 1 に示したように、HT-1080 線維肉腫細胞に対して化学構造式 (4)、(7) 及び (1 0) の 1, 3 - セレナゾリジン誘導体が強い増殖抑制作用を示した。

【 0 0 4 5 】 なお、前記実施形態又は実施例を以下のように変更して実施してもよい。

- ・ 前記各実施例では、溶媒中にセレノ尿素と - ハロアシルハライド類を加えて反応させた後、触媒を加えてさらに反応を行ったが (2 段階)、溶媒中にセレノ尿素と - ハロアシルハライド類、さらに触媒を加えて反応を行ってもよい (1 段階) 。

- 【 0 0 4 6 】 ・ 1, 3 - セレナゾリジン誘導体の生理活性に基づいて、1, 3 - セレナゾリジン誘導体を殺菌剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗生物質などとして利用してもよい。さらに、前記実施形態より把握される技術的思想について以下に記載する。

- 【 0 0 4 7 】 ・ 前記一般式 (1) 中の R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は水素原子、炭素数 2 ~ 8 のアルキル基、シクロアルキル基又はアリアル基である請求項 1 に記載の 1, 3 - セレナゾリジン誘導体。このように構成した場合、1, 3 - セレナゾリジン誘導体が容易かつ確実に得られる

とともに、優れた生理活性を發揮することができる。

- 【 0 0 4 8 】 ・ 前記一般式 (2) 中の R₁ 及び R₂ は水素原子、炭素数 2 ~ 8 のアルキル基、シクロアルキル基又はアリアル基である請求項 2 に記載の 1, 3 - セレナゾリジン誘導体の製造方法。この製造方法によれば、1, 3 - セレナゾリジン誘導体を容易かつ確実に製造することができる。

- 【 0 0 4 9 】 ・ 前記一般式 (3) で表される - ハロアシルハライド類に対する一般式 (2) で表されるセレノ尿素のモル比は 1 . 5 ~ 2 である請求項 2 に記載の 1, 3 - セレナゾリジン誘導体の製造方法。この製造方法によれば、1, 3 - セレナゾリジン誘導体の収率を向上させることができる。
- 40

- 【 0 0 5 0 】 ・ 前記一般式 (3) 中の X は塩素原子又は臭素原子である請求項 2 に記載の 1, 3 - セレナゾリジン誘導体の製造方法。この製造方法によれば、反応性を向上させることができる。

【 0 0 5 1 】

- 【 発明の効果 】 以上詳述したように、本発明によれば次のような効果を奏する。請求項 1 に記載の発明の新規な
- 50

1,3 - セレナゾリン誘導体によれば、従来知られていなかった化学構造を有し、良好な生理活性を発揮することができる。従って、抗ガン剤、抗酸化剤などの医薬、防虫剤、除草剤などの農薬などとして利用することができ、工業的に有用である。

【 0 0 5 2 】 請求項 2 に記載の発明の新規な 1,3 - セレナゾリン誘導体の製造方法によれば、反応性が高く、1,3 - セレナゾリン誘導体を容易かつ高収率で製造することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ド' (参考)
A 6 1 P 39/06		A 6 1 P 39/06	
	43/00		1 0 7
			1 1 1
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0