

## 新規環状スクアリン酸アミド誘導体の合成

(<sup>1</sup>奈良先端大、<sup>2</sup>参天製薬(株)) 本田崇宏<sup>1,2</sup>、○真木麻香<sup>1</sup>、茂木寛幸<sup>2</sup>、青野浩之<sup>1,2</sup>、伴正和<sup>1,2</sup>

### Syntheses of novel cyclic squaric acid amide derivatives

(<sup>1</sup>Graduate School of Materials Sciences, Nara Institute of Science and Technology, <sup>2</sup>Santen Pharmaceutical Co. Ltd.)

Takahiro Honda<sup>1,2</sup>, ○Asaka Maki<sup>1</sup>, Hiroyuki Mogi<sup>2</sup>, Hiroyuki Aono<sup>1,2</sup>, Masakazu Ban<sup>1,2</sup>

Squaric acid amide is similar to an amide group in its structure and its electrical properties. So it is known that it acts as a bioisoster of the amide group and the structure appears in organic compounds with various functions. In this study, we designed novel cyclic compounds **3 - 5** which converted the amide group of **2** into 3-aminocyclobutene-1, 2-dione. Herein, we report syntheses of novel cyclic squaric acid amide derivatives and their biological activities.

#### 【背景・目的】

スクアリン酸 (3, 4-Dihydroxy-3-cyclobutene-1, 2-dione) **1** はカルボン酸やリン酸の生物学的等価構造として用いられており、また、そのアミノ誘導体もウレアやアミドなどを有する生物学的等価体として医薬品のデザインに利用されている<sup>1)</sup>。しかしながら、生理活性を有する化合物のアミド結合をスクアリン酸アミドに変換した報告例はわずかしがなく、特に環状スクアリン酸アミド誘導体の合成例は殆どないことから、それらの合成と生理活性探求は非常に興味深い。

本研究では、カルシウム拮抗作用が知られているベンゾオキサゼピンやベンゾジアゼピン、ベンゾチアゼピン骨格 **2** のアミド結合に着目し、そのカルボニル基を 3-シクロブテン-1, 2-ジオンへと変換した新規環状スクアリン酸アミド誘導体 **3 - 5** の合成を目指し、合成法を検討した (図 1)。

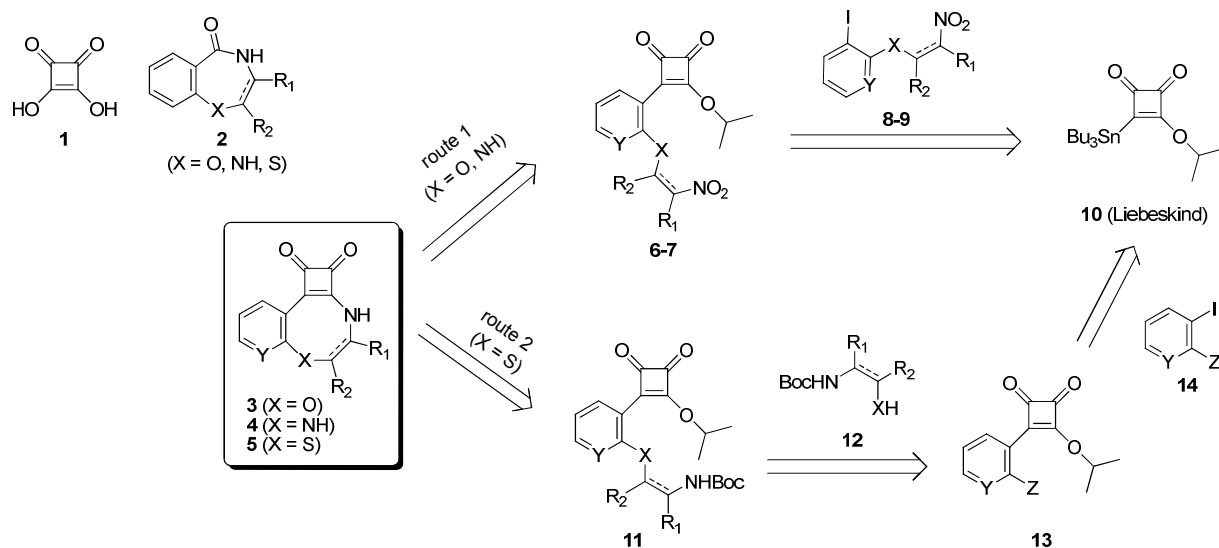


図 1 化合物 **3 - 5** の逆合成解析

#### 【方法・結果】

基本骨格である化合物 **3 - 5** ( $X = O, NH, S$ ) の逆合成解析を行った結果を図 1 に示す。ニトロ基の還元に伴う環化及び Stille カップリングによるルート 1、脱 Boc 化に伴う環化反応及びハロゲン化アリアルとの Stille カップリングによるルート 2 が考えられ、どちらも Liebeskind らにより報告されたスクアリン酸誘導体 **10**<sup>2)</sup> が原料となる。

