

Title	PKC $\beta$ 選択的阻害薬の創薬研究 シクロプロパン開環反応によるピロリジン環構築反応の開発
Author(s)	田中, 正浩
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/49179">https://hdl.handle.net/11094/49179</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	田中まさひろ
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第21662号
学位授与年月日	平成20年2月1日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	PKC $\beta$ 選択的阻害薬の創薬研究 シクロプロパン開環反応によるピロリジン環構築反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行 (副査) 教授 田中 徹明 教授 今西 武 教授 小林 資正

### 論文内容の要旨

糖尿病の患者数は先進国を中心に増加の一途を辿っており、糖尿病患者の30~50%が網膜症や腎不全等の糖尿病合併症を併発するため、失明や透析導入など著しいQOLの低下が社会的問題となっている。血糖降下薬は多数上市されているが、これら合併症の治療薬は存在せず、その開発意義は非常に大きい。糖尿病合併症の基本病態は高血糖による微小血管障害とされている。著者は糖尿病合併症に至る様々な機序中のPKC $\beta$ に着目し、これを選択的に阻害することにより糖尿病性合併症を抑制できると考え、その阻害薬の創製を目的として本研究に着手した。

PKC $\beta$ 阻害薬の探索に際し、ランダムスクリーニングからリード化合物が得られなかったため、既知のPKC阻害化合物からリード化合物を創出することとした。最初に非選択的PKC阻害化合物であるstaurosporineと著者が本研究に着手した当時、PKC $\beta$ を選択的に阻害する唯一の化合物であったruboxistaurinの酵素阻害選択性の差がこれら2化合物の上部芳香環部分の構造の違いに基づくものではないかと考えた。すなわち、staurosporineの上部芳香環部分(indolocarbazole-lectam構造)は平面性が高い構造であるのに対し、ruboxistaurin(bisindolylmaleimide構造)では2つのインドール環の2位水素原子の立体反発により、インドール環がマレイミド環平面から逸脱しており、この平面性からの適度な逸脱がruboxistaurinに選択性を与えるものと仮定した。この仮説に基づき、bisindolylmaleimideのベンゼン環A、Bと3次的に近い位置にベンゼン環を配する**1**をmolecular modeling studyによりデザインした。実際に**1**は比較的良好な酵素阻害選択性及びIC<sub>50</sub>=約200 nMのPKC $\beta$ 阻害活性を示したことから、これをリード化合物とすることとした。

まず、**1**のインドール1位窒素原子にメチレン鎖数3または4を介して親水性基(水酸基やアミノ基)を導入した**2**において10-20倍の阻害活性向上を認めた。しかし、その阻害活性は不十分であり、また、医薬品として必要な経口吸収性も示さなかった。そこで、これらの問題点を解決すべく、次にインドール1、2位へのピロリジン縮環体**3**及びペリジン縮環体**4**、**5**を合成した(eq. 1)。**4**、**5**については既存の反応を組み合わせることにより合成可能であったが、**3**については適当な合成法が存在せず、著者は他の用途のために開発中であったシクロプロパン開環反応による新規なピロリジン環構築法を**3**の合成に応用することとした。

本方法は2位に脱離基を持つイミダゾールやインドールに電子不足のシクロプロパンを反応させることにより、生理活性物質の部分構造に散見される対応するヘテロ環に縮環したピロリジンを与えるものである。本方法を応用し、**6**と光学活性な**7**を塩基存在下で反応させると**8**、**9**が高収率(85%合計収率)で得られ、この混合物の全てのエス

