

## 31-1052 W19-8

In vivo アッセイにおけるヒスタミン H<sub>3</sub>-受容体に対する 4(5)-(5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル) イミダゾールの立体配置と薬理作用の関係

○春沢 信哉<sup>1</sup>, 谷口 隆亮<sup>1</sup>, 松田 千春<sup>1</sup>, 川村 誠<sup>1</sup>, 荒木 理佐<sup>1</sup>, 坂本 靖彦<sup>3</sup>, 栗原 拓史<sup>1</sup>, 藤田 岳志<sup>2</sup>, 山本 亮子<sup>2</sup>, 大和谷 厚<sup>2</sup> (<sup>1</sup>大阪薬大,<sup>2</sup>大阪大・医・保健,<sup>3</sup>アルフレッサファーマ)

プロトタイプ of H<sub>3</sub>-受容体遮断薬チオペラミドと H<sub>3</sub>-作用薬イメピップは、共に 6 員環ピペリジンの 1, 4 位二置換あるいは 4 位一置換体である。しかし、これらはキラリティのない化合物である。一方、4(5)-(5-アミノテトラヒドロピラン-2-イル)イミダゾール **1** (R = H) は、2, 5 位に不斉炭素を持つため 4 つの立体異性体が存在し、それらはいずれも安定なイス型配座をとる分子である (Fig.)。

今回、**1** に関する化合物の H<sub>3</sub>-遮断薬としての可能性を見出すため、**1** の 4 異性体とそれらの 5 位 *N*-置換誘導体を合成し、それぞれの H<sub>3</sub>-受容体に対する薬理作用の検討をラット脳 *in vivo* マイクロダイアリシス法を用いて行った。その結果、2*S*, 5*R* 体で、*N*-末端にアルキル基を有する **OUP-133** およびカルバモイル基を有する **OUP-142** が、ヒスタミンの基礎遊離量を 150 % 以上に増加させ、さらに H<sub>3</sub>-作用薬であるイメピップに拮抗した。以上の結果より、H<sub>3</sub>-受容体の遮断活性を惹起するに適切な立体配置は 2*S*, 5*R* であり、*N*-末端の官能基は、アルキル基およびカルバモイル基が適していることが示唆された。

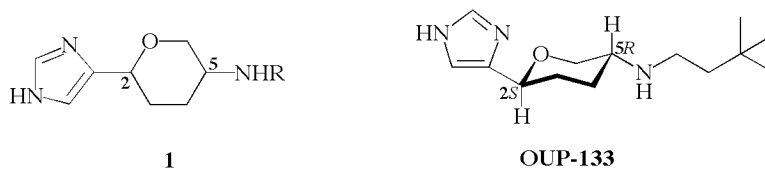


Fig.