

31E09-pm04S

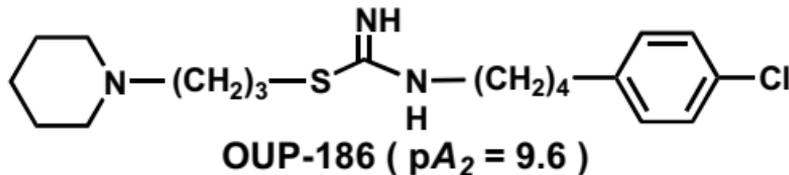
S-アルキル-N-アルキルイソチオウレア構造を持つ非イミダゾール系ヒスタミン H₃ アнтаゴニストの創製研究

○曲田 拓司¹, 澤田 紘一², 米山 浩司¹, 米山 弘樹¹, 宇佐美 吉英¹, 春沢 信哉¹, 山本 浩一², 大和谷 厚²(¹大阪薬大, ²阪大院医・保)

ヒスタミン H₃ 受容体 (H₃R) は、中枢神経系に局在し、脳全体の賦活化と調節を行っている。H₃R アнтаゴニストはアルツハイマー型認知症、統合失調症、ADHD、ナルコレプシー、てんかんなどの様々な中枢性疾患に対する治療薬として期待されている。

我々は、新しい非イミダゾール系 H₃R アнтаゴニストの創製研究を行ってきた。この中で、S-アルキル-N-アルキルイソチオウレアの効率的合成法を開発し、¹⁾ さらに、非イミダゾール系化合物への応用研究から、強力なヒト H₃R アнтаゴニスト、OUP-186 を発見した。²⁾

一方、OUP-186 をラットの生きた脳を用いる *in vivo* マイクロダイアリシスで評価すると、驚いたことに全く H₃R アнтаゴニスト活性は見られなかった。この著しい動物間種差の要因を推定するために、OUP-186 の理論計算による構造解析及び、疎水性基質と環状アミンを修飾した化合物を合成し、それらの H₃R アнтаゴニスト活性を評価した。



1) H. Yoneyama, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2096-2104

2) T. Magata, *et al.*, 61th Annual Meeting of the PSJ Kinki-branch (Kobe, 2011); Abstract P 137