

ヒスタミン H₃ レセプターアンタゴニストの生理活性配座解析

高木隆吉

現在薬剤の約 50%は、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) というタンパク質をターゲットにしている。細胞表面にはさまざまな受容体があるが、GPCR ファミリーはあらゆる細胞にあり、呼吸、脳の活動などの生命維持に不可欠な身体機能に関与している。そのため、認知症、肥満、パーキンソン病などさまざまな病気の治療に使われている。しかし、GPCR をターゲットにした薬剤開発の弱点として、ターゲットである GPCR タンパク質の立体構造データが乏しいことで挙げられる。そこで、筆者らはヒスタミン H₃ レセプターに注目し、それら機能を阻害する化合物をデザインし合成した。薬理的評価をもとに、ヒスタミン H₃ レセプター結合モデルを作成し、生理活性配座解析を行ったので、今回紹介する。

紹介論文

Investigation of the Bioactive Conformation of Histamine H₃ Receptor Antagonists by the Cyclopropylic Strain-Based Conformational Restriction Strategy.

Mizuki Watanabe, Takatsugu Hirokawa, Takaaki Kobayashi, Akira Yoshida, Yoshihiko Ito, Shizuo Yamada, Naoki Orimoto, Yasundo Yamasaki, Mitsuhiro Arisawa, and Satoshi Shuto

J. Med. Chem. **2010**, 53, 3585-3593.

要旨

We previously identified the highly potent histamine H₃ receptor antagonists (1*R*,2*S*)-2-[2-(4-chlorobenzylamino)ethyl]-1-(1*H*-imidazol-4-yl)cyclopropane (**1**) and its enantiomer *ent*-**1**. Although the conformations of **1** and *ent*-**1** are restricted by the central cyclopropane ring, the 2-(4-chlorobenzylamino) ethyl side chain essential for the H₃ receptor binding may somewhat freely rotate. To investigate the bioactive conformation, the 1'-ethyl-substituted derivatives **2a** and **2b** and their enantiomers *ent*-**2a** and *ent*-**2b** were designed as side chain conformation-restricted analogues of **1** and *ent*-**1**, based on the cyclopropylic strain. These compounds were synthesized, and their analysis by NMR and calculations suggested that the side chain moiety was effectively restricted in a syn-form or an anti-form by the cyclopropylic strain as expected. Pharmacological evaluation and docking simulation showed that the bioactive conformations of **1** and *ent*-**1** appear to be the syn-form and the anti-form, respectively. Thus, the cyclopropylic strain can be effectively used for conformational restriction of the side chain moiety of cyclopropane compounds.

参考文献

THE HISTAMINE H₃ RECEPTOR: FROM GENE CLONING TO H₃ RECEPTOR DRUGS

Rob Leurs, Remko A. Bakker, Henk Timmerman and Iwan J. P. de Esch.,

Nat Rev Drug Discov. **2005**, Feb;4(2), 107-20.