

## Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten

Histamin, im Gehirn ist für die Regelung des Wachzustands des Menschen von zentraler Bedeutung. Die im Gehirn wirksame Histaminmenge wird maßgeblich über Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptoren determiniert. Mit Hemmstoffen des H<sub>3</sub>-Rezeptors (Histamin-H<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten) kann das im Gehirn verfügbare Histamin deutlich gesteigert werden. H<sub>3</sub>-Antagonisten sind daher erfolgversprechende Kandidaten für die Behandlung von Aufmerksamkeitsstörungen, Schizophrenie, *Morbus* Alzheimer, Demenz sowie verschiedenen anderen Krankheitsbildern mit gestörten kognitiven Fähigkeiten.

Ziel des Projekts, in dem Wissenschaftler des Instituts für Pharmazie der Freien Universität Berlin und des *Department of Chemical Technology of Drugs* der Jagiellonen Universität in Krakau sowie des *INSERM* in Paris zusammenarbeiten, ist die Synthese und pharmakologische Untersuchung von potenten Hemmstoffen der H<sub>3</sub>-Rezeptoren. Diese Stoffe sollten mit hoher Selektivität nur an H<sub>3</sub>-Rezeptoren, nicht jedoch an anderen (Histamin-)Rezeptortypen angreifen, um ein gezieltes Wirkprofil zu erreichen. Nachdem gezeigt werden konnte, dass sich der H<sub>3</sub>-Rezeptoren-Satz des Menschen von H<sub>3</sub>-Rezeptoren verschiedener Versuchstiere (Mäuse, Ratten, Meerschweinchen) unterscheidet, musste speziell nach Wirkstoffen gesucht werden, die den menschlichen H<sub>3</sub>-Rezeptor blockieren.

Forscher in Berlin als auch in Krakau führten die Synthesen der putativen Wirkstoffe durch. Zur Realisierung komplizierter Syntheseschritte arbeiten polnische Wissenschaftler auch in den Berliner Laboratorien. Die analytische Charakterisierung der Wirkstoffe sowie die spektroskopischen Messungen zur Sicherstellung der chemischen Struktur der H<sub>3</sub>-Antagonisten werden ebenfalls an beiden Standorten durchgeführt. Die pharmakologischen und biochemischen Untersuchungen finden in Berlin und Paris statt.

Die deutsch-polnische-französische Kooperation hat bereits zu angenommenen potenten H<sub>3</sub>-Antagonisten geführt, deren Eigenschaften und Wirkprofil in spezialisierten Laboratorien genauer untersucht werden. Einige Substanzen befinden sich bereits in der präklinischen Entwicklung. Für die Substanz FUB 649 sind erste klinische Untersuchungen für 2002 geplant.