

Caso di studio 1

Competenza Domainex

- Chimica farmacologica
- Chimica computazionale
- DMPK
- Progettazione di farmaci basata sulla struttura
- Ottimizzazione dei composti guida

Ambito patologico: Asma

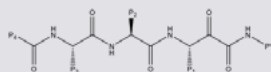
Der p 1 è una cisteina proteasi escretta dagli acari della polvere domestica ed è una delle principali cause dell'asma allergica. In collaborazione con la St George's University London e l'Università di Manchester, ci siamo proposti di identificare un candidato farmaco adatto alla somministrazione tramite inalatore di polvere secca (DPI). Il punto di partenza era un inibitore irreversibile a base peptidica ritenuto inadatto alla somministrazione a lungo termine in ambito allergico a causa di dubbi sul suo potenziale profilo di sicurezza.

Il team Domainex ha progettato con successo un sostituto per il farmacoforo irreversibile impiegando un gruppo di legame reversibile e covalente che ha mantenuto i benefici di un tasso di dissociazione lento, ma senza il rischio di eventi avversi. Il team di chimica computazionale ha utilizzato le informazioni strutturali provenienti dalle strutture cristalline pubblicate di Der p 1 e dalle relative peptidasi della cisteina umana per conferire una eccellente selettività e una migliore stabilità alle proteasi nel polmone. Le proprietà fisico-chimiche sono state messe a punto per ottimizzare la ritenzione polmonare, confermata dalla lunga durata di azione mostrata nei modelli allergici in cui roditori sono stati esposti a granuli di acari della polvere domestica. Anche le proprietà metaboliche, di legame alle proteine plasmatiche e di assorbimento orale sono state ottimizzate per garantire bassi livelli di esposizione sistemica e quindi ridurre i rischi di effetti avversi. Il team Domainex ha dimostrato che i composti erano compatibili per l'uso con inalatori di polvere secca identificando composti con forme cristalline stabili che potevano essere micronizzate per creare particelle di dimensioni appropriate per la somministrazione tramite inalatore.

Qual è stato l'esito positivo?

Un candidato farmaco e una serie di composti di backup credibili sono stati identificati dalla serie primaria.

Il lavoro sul programma di follow-up ha portato a una serie differenziata con una modalità di legame non covalente, che ha dimostrato efficacia *in vivo*.











Composto	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{7,4}
4	n-Bu	Me	benzile	Ph	cicloesile	8	17	
5	i-Pr	Me	benzile	Ph	cicloesile	18	52	
6	i-Pr	Me	benzile	Ph	benzile	12	50	
7	t-bu	Me	benzile	Ph	cicloesile	9167	Non determinato	
8	i-Pr	Me	t-butile	Ph	cicloesile	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ Ph	Ph	benzile	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	benzile	Ph	cicloesile	164	67	
11	i-Pr	Me	t-butile		benzile	18	>2500	3,4
12	i-Pr	Me	t-butile		Benzile	6	274	-0,9
13	i-Pr	Me	t-butile		cicloesile	13	231	2,8
14	i-Pr	Me	t-butile	Ph	CH ₂ Ph	9	512	3,2
15	i-Pr	Me	benzile	Ph		14	544	1,3
16	i-Pr	Me	t-butile	Ph		14	>2500	1,0
17	i-Pr	Me	benzile	Ph		9	88	1,7
18	i-Pr	Me	benzile	Ph		17	>2500	-0,6
19	i-Pr	Me	benzile			20	540	2,0

Tabella 1: Impatto della modifica di P1, P2 e P3 sulla selettività rispetto alla Catepsina B

Riferimento

Newton G *et al.* (2014), The discovery of potent, selective, and reversible inhibitors of the house dust mite peptidase allergen Der p 1: an innovative approach to the treatment of allergic asthma. *J. Med. Chem.*, **57** (22), 9447-9462

