

Étude de cas 1

Expertise Domainex

- Chimie médicinale
- Chimie computationnelle
- DMPK
- Conception de médicaments basée sur la structure
- Optimisation des leads

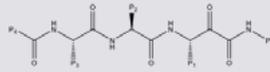
Domaine pathologique : Asthme

Der p 1 est une protéase à cystéine excrétée par les acariens domestiques (HDM) et une cause majeure d'asthme allergique. En collaboration avec l'université St George de Londres et l'université de Manchester, nous avons entrepris d'identifier un candidat-médicament adapté à l'administration par inhalateur de poudre sèche (DPI). Le point de départ était un inhibiteur irréversible à base de peptide jugé impropre à l'administration à long terme dans le contexte des allergies en raison de préoccupations au sujet de son profil d'innocuité potentiel.

L'équipe de Domainex a réussi à remplacer le pharmacophore irréversible en employant un groupe de liaisons réversibles et covalentes qui a conservé les avantages d'une lente élimination, mais sans risque d'effets indésirables. L'équipe de chimie computationnelle a utilisé des informations structurelles provenant des structures cristallines publiées de Der p 1 et des peptidases à cystéine humaines connexes pour concevoir une sélectivité extrême et améliorer la stabilité des protéases dans le poumon. Les propriétés physicochimiques ont été affinées pour optimiser la rétention pulmonaire, ce qui a été confirmé par la longue durée d'action montrée dans les modèles d'allergie où des rongeurs ont été exposés à des pelotes d'acariens de poussière domestique. Les propriétés métaboliques, de liaison aux protéines plasmatiques et d'absorption orale ont également été optimisées pour assurer de faibles niveaux d'exposition systémique, et donc des risques réduits d'effets indésirables. L'équipe de Domainex a démontré que les composés étaient compatibles pour une utilisation avec des inhalateurs de poudre sèche en identifiant des composés aux formes cristallines stables qui pouvaient être micronisés pour donner des particules d'une taille appropriée pour l'inhalation.

Quel a été le résultat positif ?

Un candidat-médicament et un certain nombre de composés dérivés crédibles ont été identifiés à partir de la série originelle. Les travaux sur le programme de suivi ont conduit à une série différenciée avec un mode de liaison non covalente qui a démontré une efficacité *in vivo*.



Composé	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{7.4}
4	n-Bu	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	8	17	
5	i-Pr	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	18	52	
6	i-Pr	Me	benzyle	Ph	benzyle	12	50	
7	t-bu	Me	benzyle	Ph	cyclohexyle	9167	Non déterminé	
8	i-Pr	Me	t-butyle	Ph	cyclohexyle	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ Ph	Ph	benzyle	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	benzyle	Ph	cyclohexyle	164	67	
11	i-Pr	Me	t-butyle		benzyle	18	> 2 500	3,4
12	i-Pr	Me	t-butyle		benzyle	6	274	-0,9
13	i-Pr	Me	t-butyle		cyclohexyle	13	231	2,8
14	i-Pr	Me	t-butyle	Ph	CH ₂ Ph	9	512	3,2
15	i-Pr	Me	benzyle	Ph		14	544	1,3
16	i-Pr	Me	t-butyle	Ph		14	> 2 500	1,0
17	i-Pr	Me	benzyle	Ph		9	88	1,7
18	i-Pr	Me	benzyle	Ph		17	> 2 500	-0,6
19	i-Pr	Me	benzyle			20	540	2,0

Tableau 1 : Impact de la modification des P1, P2 et P3 sur la sélectivité par rapport à la cathepsine B

Référence

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

