

Caso práctico 1

Experiencia de Domainex

- Química medicinal
- Química computacional
- DMPK
- Diseño de fármacos basado en estructuras
- Optimización de cabezas de serie

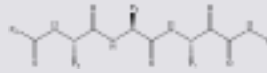
Área de enfermedad: asma

Der p 1 es una proteasa de cisteína excretada por los ácaros del polvo doméstico (HDM) y es una de las principales causas de asma alérgica. En colaboración con la St George's University de Londres y la Universidad de Mánchester, nos propusimos identificar un medicamento candidato adecuado para su administración por inhalación de polvo seco (IPS). El punto de partida fue un inhibidor irreversible con base de péptidos considerado inadecuado para la administración a largo plazo en un entorno de alergia, debido a las dudas sobre su posible perfil de toxicidad.

El equipo de Domainex diseñó un sustituto para el farmacóforo irreversible mediante el empleo de un grupo de unión reversible y covalente que conservaba los beneficios de una constante de disociación lenta, pero sin el riesgo de provocar reacciones adversas. El equipo de química computacional utilizó información estructural basado en estructuras cristalinas Der p 1 y de cisteína peptidasa humana, asociadas para diseñar una selectividad exquisita, y mejoró la estabilidad de las proteasas en el pulmón. Se modificaron las propiedades fisicoquímicas para optimizar la retención pulmonar, y esto quedó comprobado por la larga duración de la acción mostrada en modelos de alergia donde los roedores estaban expuestos a las heces de ácaros de polvo doméstico. También se optimizaron las propiedades metabólicas de absorción oral y de unión de proteínas plasmáticas para garantizar niveles bajos de exposición sistémica y, por lo tanto, menores riesgos de acontecimientos adversos. El equipo de Domainex demostró que los compuestos eran compatibles para su uso con inhaladores de polvo seco mediante la identificación de compuestos con formas cristalinas estables, que podían micronizarse para conseguir partículas de un tamaño apropiado para la administración por inhalación.

¿Cuál fue el resultado?

En la serie primaria se identificaron un fármaco candidato y una serie de compuestos de apoyo admisibles. El trabajo durante el programa de seguimiento dio lugar a una serie diferenciada con un modo de unión no covalente que verificó la eficacia *in vivo*.











| Compuesto | P1 | P2 | P3 | P4 | P' | Der p 1 IC ₅₀ (nM) | Cat B IC ₅₀ (nM) | LogD _{7.4} |
|-----------|------|------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|---------------------|
| 4 | n-Bu | Me | bencilo | Ph | ciclohexilo | 8 | 17 | |
| 5 | i-Pr | Me | bencilo | Ph | ciclohexilo | 18 | 52 | |
| 6 | i-Pr | Me | bencilo | Ph | bencilo | 12 | 50 | |
| 7 | t-bu | Me | bencilo | Ph | ciclohexilo | 9167 | No determinado | |
| 8 | i-Pr | Me | t-butilo | Ph | ciclohexilo | 14 | 378 | 3,9 |
| 9 | i-Pr | Me | C(Me) ₂ Ph | Ph | bencilo | 42 | 446 | |
| 10 | i-Pr | n-Pr | bencilo | Ph | ciclohexilo | 164 | 67 | |
| 11 | i-Pr | Me | t-butilo |  | bencilo | 18 | >2500 | 3,4 |
| 12 | i-Pr | Me | t-butilo |  | bencilo | 6 | 274 | -0,9 |
| 13 | i-Pr | Me | t-butilo |  | ciclohexilo | 13 | 231 | 2,8 |
| 14 | i-Pr | Me | t-butilo | Ph | CH ₂ Ph | 9 | 512 | 3,2 |
| 15 | i-Pr | Me | bencilo | Ph |  | 14 | 544 | 1,3 |
| 16 | i-Pr | Me | t-butilo | Ph |  | 14 | >2500 | 1,0 |
| 17 | i-Pr | Me | bencilo | Ph |  | 9 | 88 | 1,7 |
| 18 | i-Pr | Me | bencilo | Ph |  | 17 | >2500 | -0,6 |
| 19 | i-Pr | Me | bencilo | |  | 20 | 540 | 2,0 |

Tabla 1: El impacto de modificar P1, P2 y P3 en la selectividad sobre la catepsina B

Referencia

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

