

Fallstudie 1

Domainex-Expertise

- Medizinische Chemie
- Computergestützte Chemie
- DMPK
- Strukturbasiertes Wirkstoffdesign
- Lead-Optimierung

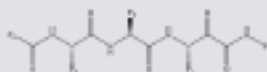
Krankheitsgebiet: Asthma

Der p 1 ist eine Cysteinprotease, die von Hausstaubmilben (HSM) ausgeschieden wird und eine Hauptursache für allergisches Asthma ist. In Zusammenarbeit mit der St. George's University London und der University of Manchester haben wir daran gearbeitet, ein Kandidatenmedikament zu identifizieren, das für die Abgabe per Trockenpulverinhalator (TPI) geeignet ist. Ausgangspunkt war ein irreversibler Peptid-basierter Inhibitor, der aufgrund von Bedenken hinsichtlich seines potenziellen Sicherheitsprofils für eine langfristige Verabreichung in der Allergiejeeinstellung ungeeignet war.

Das Domainex-Team hat erfolgreich einen Ersatz für das irreversible Pharmakophor entwickelt, indem es eine reversible, kovalente Bindungsgruppe einsetzte, die die Vorteile einer langsamen Dissoziationskonstante beibehält, jedoch ohne das Risiko unerwünschter Ereignisse. Das Team für computergestützte Chemie verwendete strukturelle Informationen aus veröffentlichten Kristallstrukturen von Der p 1 und verwandten humanen Cysteinpeptidasen, um eine hervorragende Selektivität und verbesserte Stabilität der Proteasen in der Lunge zu entwerfen. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften wurden auf die Optimierung der Lungenretention abgestimmt, was durch die lange Wirkungsdauer bestätigt wurde, die in Allergiemodellen gezeigt wurde, bei denen Nagetiere Hausstaubmilbenpellets ausgesetzt waren. Metabolische, plasmaproteinbindende und orale Absorptionseigenschaften wurden ebenfalls optimiert, um ein geringes systemisches Expositions-niveau zu gewährleisten und damit das Risiko von Nebenwirkungen zu reduzieren. Das Domainex-Team zeigte, dass Verbindungen für die Verwendung mit Trockenpulverinhalatoren kompatibel sind, indem Verbindungen mit stabilen kristallinen Formen identifiziert wurden, die mikronisiert werden können, um Partikeln eine für die inhalierte Abgabe geeignete Größe zu verleihen.

Was war das erfolgreiche Ergebnis?

Ein Kandidatenmedikament und eine Reihe glaubwürdiger Ersatzverbindungen wurden aus der Primärserie identifiziert. Die Arbeit am Folgeprogramm führte zu einer differenzierten Reihe mit einem nicht-kovalenten Bindungsmodus, die In-vivo-Wirksamkeit zeigte.











Verbindung	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{7.4}
4	n-Bu	Me	Benzyl	Ph	Cyclohexyl	8	17	
5	i-Pr	Me	Benzyl	Ph	Cyclohexyl	18	52	
6	i-Pr	Me	Benzyl	Ph	Benzyl	12	50	
7	t-bu	Me	Benzyl	Ph	Cyclohexyl	9167	Nicht bestimmt	
8	i-Pr	Me	t-butyl	Ph	Cyclohexyl	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ Ph	Ph	Benzyl	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	Benzyl	Ph	Cyclohexyl	164	67	
11	i-Pr	Me	t-butyl		Benzyl	18	>2500	3,4
12	i-Pr	Me	t-butyl		Benzyl	6	274	-0,9
13	i-Pr	Me	t-butyl		Cyclohexyl	13	231	2,8
14	i-Pr	Me	t-butyl	Ph	CH ₂ Ph	9	512	3,2
15	i-Pr	Me	Benzyl	Ph		14	544	1,3
16	i-Pr	Me	t-butyl	Ph		14	>2500	1,0
17	i-Pr	Me	Benzyl	Ph		9	88	1,7
18	i-Pr	Me	Benzyl	Ph		17	>2500	-0,6
19	i-Pr	Me	Benzyl	Ph		20	540	2,0

Tabelle 1 : Die Auswirkungen von Änderungen an P1, P2 und P3 auf die Selektivität gegenüber Cathepsin B

Quellenangabe

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

