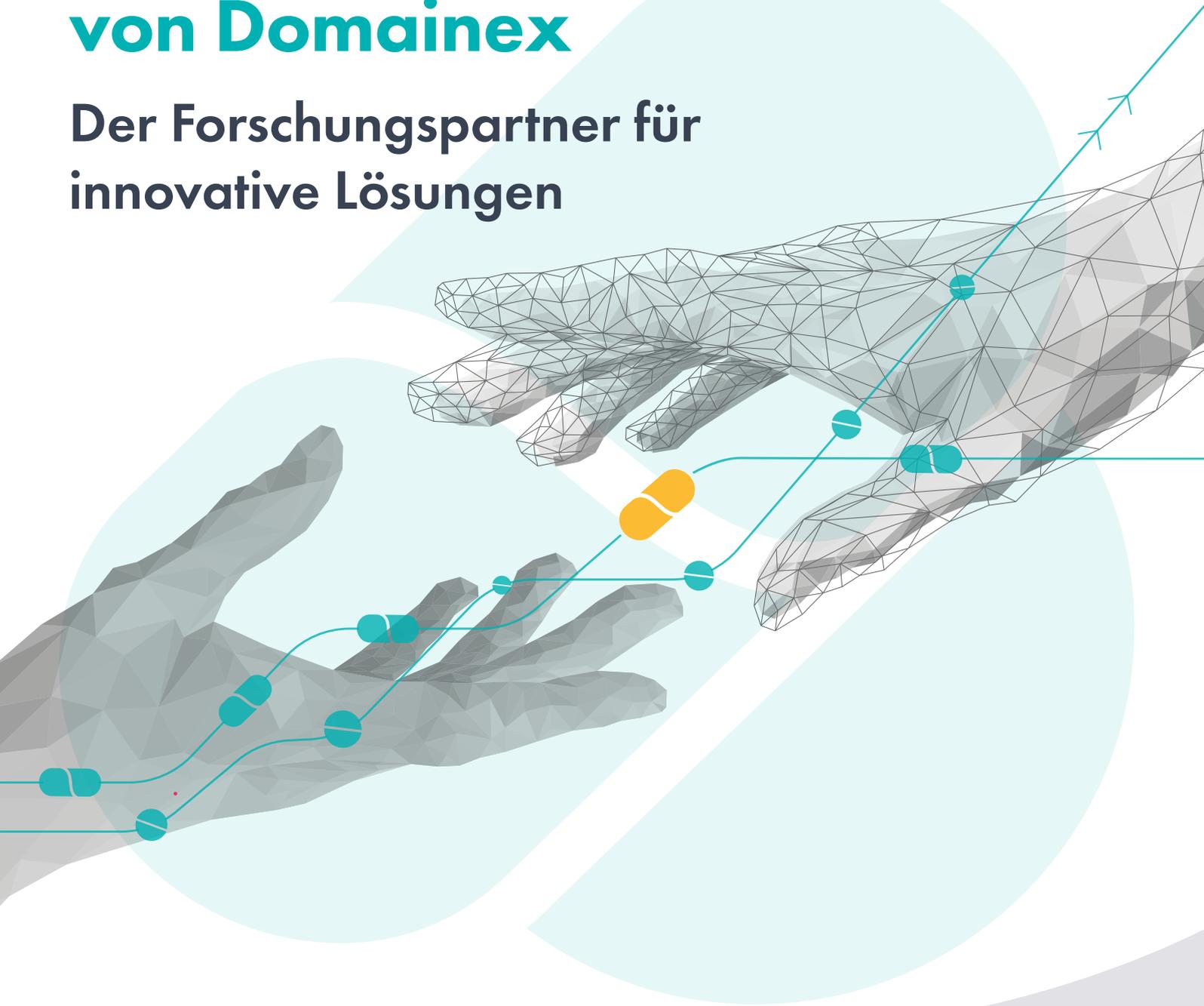


# Integrierte Arzneimittelforschungsdienste von Domainex

Der Forschungspartner für  
innovative Lösungen



## Einleitung

„Jede Verbindung zählt.“ Es ist nicht nur ein Werbespruch, es ist die Art und Weise, wie wir arbeiten. Die Arzneimittelforschung ist ein komplexer Prozess, unser Ziel ist jedoch simpel: Wir bieten eine innovative Partnerschaft an, um Ihnen zu helfen, Ihre Ideen und Entdeckungen auf effektive und effiziente Weise in Verkaufschlagerbehandlungen für Patienten umzusetzen. Das bedeutet, dass wir unser umfangreiches Wissen, unsere langjährige Erfahrung, modernste Technologien und etablierte Prozesse einsetzen, um therapeutische Durchbrüche für Sie zu erzielen.

Domainex-Wissenschaftler haben Erfahrung in der Arbeit in verschiedenen therapeutischen Bereichen, einschließlich Krebserkrankungen, Immuno-Onkologie, Entzündungen, Herz-Kreislauf- und Atemwegserkrankungen. Unser integrierter wissenschaftlicher Ansatz in der Arzneimittelforschung vereint die Talente, die Kreativität und das Know-how unseres multidisziplinären Teams, proprietäre Technologien und einen hochgradig kollaborativen Ansatz, um Ergebnisse zu liefern.

### Dynamische Zusammenarbeit

Im Jahr 2020 betreuten wir über 50 Kunden aus Großbritannien, Europa, den Vereinigten Staaten und Australien und hatten eine Projektfortsetzungsrate von **über 70 %** zur nächsten Prozessphase.

**Arbeiten Sie mit uns zusammen, um Zugang zu einem erstklassigen Team zu haben, das für Ihre Anforderungen zusammengestellt wurde.**

**>150** die **Anzahl an Patenten**, in denen unsere Wissenschaftler als Erfinder genannt werden

**>350** die Anzahl an **Peer-Review-Publikationen**, die von unseren Wissenschaftlern verfasst wurden

**>85%** unserer 70 Mitarbeiter sind **aktive Wissenschaftler**

**>80%** unserer **Wissenschaftler haben promoviert**

**>8** die durchschnittliche **Erfahrung** unserer Wissenschaftler in der Arzneimittelforschung in Jahren

**3** die Anzahl der Kandidatenmedikamente, die unsere Kunden **in klinische Studien gebracht haben**

**4** die Anzahl der Kandidatenmedikamente, die wir bei der **präklinischen Entwicklung miterfunden haben**

## Unser integrierter Ansatz zur Arzneimittelforschung

Domainex bietet eine Reihe von Arzneimittelforschungsdienstleistungen an, von der Proteinproduktion und Assay-Entwicklung bis hin zur medizinischen Chemie für Lead-Optimierung. Ihr engagierter Projektleiter wird sich Ihre Bedürfnisse anhören und maßgeschneiderte und durchdachte wissenschaftliche Lösungen anbieten, um Ihr Projekt in jeder Phase zu unterstützen. Unser integrierter Ansatz, wenn er vom Zielprotein bis zum Kandidatenmedikament verfolgt wird, hat sich darin bewährt, zeitnahe und kostengünstige Lösungen zu liefern und neues geistiges Eigentum für unsere Kunden zu generieren.



### Integrierte Arzneimittelforschung

**Sir Simon Campbell** mit Tom Mander, CEO von Domainex, bei der Eröffnung des Domainex Medicines Research Centre (November 2016).

Die 20.000 m<sup>2</sup> große Forschungsanlage befindet sich im Bioscience-Hub von Cambridge und umfasst mehr als 50 Chemie-Abzüge und spezielle Biologielabore, einschließlich Zellkultureinrichtungen.

## Proteinproduktion und Assayentwicklung

Unsere Wissenschaftler verwenden für das Design von Proteinexpressionskonstrukten oft literaturinformierte oder bioinformatische Ansätze, aber unsere CDH (Combinatorial Domain Hunting)-Technologie kann für anspruchsvollere Proteine eingesetzt werden.



CDH ist unsere patentierte Technologie zur Erzeugung von Tausenden von Varianten von Zielproteinen, um geeignete neuartige Proteinkonstrukte zu identifizieren, die in Assays oder für die Strukturbioogie verwendet werden können.



PoLiPa ist unsere etablierte generische Plattform für die effiziente Herstellung stabiler und hochgereinigter Membranproteine wie GPCRs für den Einsatz bei der Arzneimittelforschung. Unsere Technologie kommt ohne thermostabilisierende Mutationen oder Detergencien aus und ermöglicht einen schnellen Zugriff auf pharmakologisch intakte Membranproteine mit vielseitigen Anwendungen, die über mehrere Monate stabil sind.



Ganz gleich, ob Sie hochwertige Assay-Biologielösungen auf Basis etablierter Techniken oder innovativere Assays suchen, das talentierte Domainex-Team wird sich bemühen, genau das Richtige für Sie zu liefern. Wir bieten eine umfassende Palette von Dienstleistungen, einschließlich maßgeschneiderter biophysikalischer, biochemischer und zellbasierter Assays, Screenings und ADME-Tests. Routinemäßig führen wir Screening-Kaskaden von Wirkstärke, Selektivität, MOA und phänotypischen Assays durch, um jede Phase der Arzneimittelforschung zu unterstützen.

## Hit-Identifizierung

Ein entscheidender Faktor für die effiziente Verfolgung eines erfolgreichen Arzneimittelforschungsprojekts ist die Qualität des Ausgangspunktes. Domainex bietet schnelle und kostengünstige Hit-Screening-Services, die Ihren Anforderungen entsprechen.



*LeadBuilder* ist der neuartige Ansatz von Domainex für das virtuelle Screening. Im Mittelpunkt steht unsere virtuelle NICE (Anzahl interessanter chemischer Wirkstoffe)-Datenbank mit 1,5 Millionen Verbindungen, die aus bekannten kommerziellen Lieferantensammlungen zusammengestellt und selektiert wurden, so dass nur noch Verbindungen mit Wirkstoff ähnlichen Eigenschaften erhalten bleiben. Diese Sammlung kann in nur 2 Wochen gescreent werden, um eine virtuelle Trefferliste von 500–1000 Verbindungen zu erstellen.



*FragmentBuilder* ist die FBDD (fragmentbasierte Wirkstoffentdeckungs)-Plattform von Domainex, mit der wir schnell Hits für das von Ihnen gewählte Zielprotein identifizieren können. Ausgehend von einem Zielgen setzt Domainex seine FBDD-Expertise in Proteinforschung, Assay-Biologie und medizinischer Chemie ein, um gut entwickelbare, patentierbare Leads kostengünstig zu entdecken.

## Hit-to-Lead und Lead-Optimierung



In der Hit-to-Lead-Phase Ihres Projekts ist es unser Ziel, das Potenzial jedes Ihrer Hits so schnell wie möglich zu Leads zu entwickeln, um unsere anschließende Lead-Optimierungsarbeit auf die vielversprechendste Chemieserie zu fokussieren. Wir können ein voll integriertes Team mit Erfahrung in medizinischer, computergestützter und analytischer Chemie zur Entwicklung, Synthese und Reinigung neuartiger Verbindungen sowie Assay-Biologen zur Durchführung von Compound-Screenings und zur Entwicklung der optimalen Screening-Kaskade für Ihr Projekt bereitstellen.



Unsere Strukturbioologen können hochauflösende Röntgenkristallstrukturen generieren, die unschätzbare Strukturinformationen für Ihr Programm liefern. Darüber hinaus bieten wir eine breite Palette von *In-vitro*-ADME-Dienstleistungen an, um Ihre Verbindungen zu profilieren und sicherzustellen, dass nur Verbindungen mit den höchsten Erfolgsaussichten vorangebracht werden.

## Fallstudie 1

### Domainex-Expertise

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

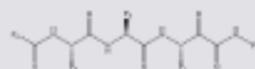
### Krankheitsgebiet: Asthma

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 Allergiereinstellung 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 Wirkdauer 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 Expositionsniveau 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 <sub>50</sub> (nM)	Cat B IC <sub>50</sub> (nM)	LogD <sub>7.4</sub>
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) <sub>2</sub> 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	CH2Ph	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			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

## Fallstudie 2

### Domainex-Expertise

- Virtuelles Screening über *LeadBuilder*
- Hit-Identifizierung
- Strukturbasiertes Wirkstoffdesign
- DMPK
- Medizinische Chemie
- Lead-Optimierung

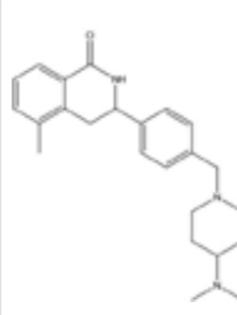
### Krankheitsgebiet: Onkologie

Tankyrase gehört zur PARP-Familie, die nachweislich eine wichtige Rolle im Wnt-Signalweg spielt. *LeadBuilder* wurde verwendet, um Hit-Verbindungen zu identifizieren, die als Tankyrase-Inhibitoren fungierten. Zuvor veröffentlichte Kristallstrukturen zeigten Tankyrase in geschlossener Form, in der das aktive Zentrum für Liganden unzugänglich war. Domainex baute ein Homologiemodell der Tankyrase unter Verwendung der geschlossenen Konformation und eine veröffentlichte Kristallstruktur von PARP1 in einer offenen Konformation. Dieses Modell wurde verwendet, um Domainex' NICE-Datenbank von 1,5 Mio. kommerziell erhältlichen Verbindungen zu durchsuchen, von denen ca. 1000 Verbindungen gekauft wurden. 59 Treffer mit IC<sub>50</sub>-Werten zwischen 100 nM und 10 µM wurden identifiziert.

Unterstützt von Röntgenkristallographie erzeugte ein nachfolgendes strukturbasiertes Wirkstoffdesignprogramm (mit integriertem DMPK zur Information jeder Iteration der medizinischen Chemie und Frühscreening auf andere Verbindlichkeiten) mehrere Serien potenter Tankyrase-Inhibitoren (< 20 nM Tankyrase, < 100 nM in Wnt-Reporterzelltest), mit ausgezeichneter Selektivität über PARP1 (> 30-fach) und guten DMPK-Eigenschaften (z. B. orale Bioverfügbarkeit bei Nagetieren von > 50 %). Es wurde gezeigt, dass Leitverbindungen das Wachstum von APC-null-Tumor-Xenografts hemmen.

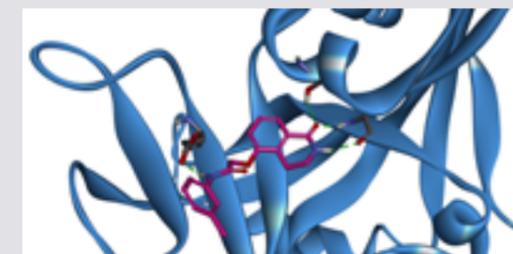
### Was war das erfolgreiche Ergebnis?

Einem kleinen Team gelangt es in weniger als 400 Verbindungen vom Hit zum Kandidatenmedikament zu gelangen. Das Projekt erhielt weitere Mittel, um einen Ersatz-Kandidaten zu generieren, und wurde anschließend an ein großes Pharmaunternehmen lizenziert, um diese Verbindungen als Krebsmedikamente zu entwickeln.



Tankyrase IC <sub>50</sub>	13 nM
WNT-luc Reporter IC <sub>50</sub>	61 nM
Zellhemmung SF <sub>50</sub> (APC <sub>null</sub> )	80 nM
MW	377,5
LE	0,38

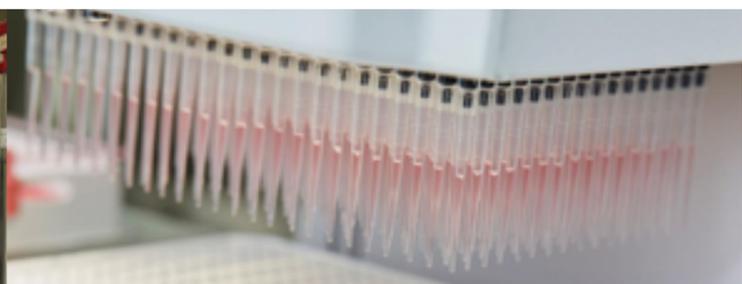
**Abbildung 1** : Beispiel für einen Isoquinolon-Tankyrase-Inhibitor, der bei Domainex entwickelt und synthetisiert wurde



**Abbildung 2** : Röntgenkristallstruktur einer unserer Verbindungen, die an Tankyrase gebunden sind

### Quellenangabe

Elliott R, Ashley J *et al.* (2015), Design and discovery of 3-aryl-5-substituted-isoquinolin-1-ones as potent tankyrase inhibitors. *Med. Chem. Commun.*, **6**, 1687-1692



## Fallstudie 3

### Domainex-Expertise

- Computergestützte Chemie
- Medizinische Chemie
- Assay-Biologie
- Lead-Optimierung
- DMPK
- Röntgenkristallographie

### Krankheitsgebiet: Herzkrankheiten

Mitogen-aktivierte Protein-Kinase-Kinase-Kinase-4 (MAP4K4), eine Serin/Threonin-Kinase, die den JNK-Signalweg aktiviert, wird in versagenden menschlichen Herzen und entsprechenden Nagetiermodellen aktiviert. Daher postulierten Professor Michael Schneider und sein Team am Imperial College London, dass ein Inhibitor von MAP4K4 in der Lage wäre, den Tod menschlicher Herzzellen zu unterdrücken, was die Möglichkeit einer Kardioprotektion nach Herzinfarkten bietet.

Es wurde ein empirisches Screening gegen humanes MAP4K4 mit etwa 1800 bioaktiven Verbindungen durchgeführt, und der erste Treffer, DMX-4640 (Abbildung 1), wurde als Ausgangspunkt für medizinische Chemiestudien identifiziert. Wir unternahmen dann ein Programm zum rationalen Wirkstoffdesign, einschließlich Röntgenkristallographie, um DMX-5804 zu produzieren, eine Verbindung mit einer deutlich höheren Wasserlöslichkeit und reduziertem metabolischem Abbau.

Wir zeigten, dass die MAP4K4-Hemmung durch DMX-5804 Schutz bei hiPSC-CMs bietet (Abbildung 2) und die Ischämie-Reperfusionverletzung bei Mäusen um >50 % reduziert (Abbildung 3). Die Löslichkeit und die pharmakokinetischen Eigenschaften von DMX-5804 waren für einen Humanarzneimittel-Kandidaten gegen akute ischämische Verletzungen, bei denen eine schnelle intravenöse Infusion wünschenswert ist, unzureichend. Weitere strukturelle Veränderungen führten jedoch zu Verbindungen, deren Eigenschaften für klinische Kandidaten geeignet sind (Abbildung 1).

### Was war das erfolgreiche Ergebnis?

Wir nutzten hiPSC-CMs als wichtigster Plattform für Gen-Silencing und Wirkstoffentdeckung, um kleinmolekulare Inhibitoren von MAP4K4 zu entwickeln. DMX-5804, ein neuartiger, potenter, hochselektiver, kleinmolekularer Inhibitor von MAP4K4, wurde für Proof-of-Concept-Studien identifiziert.

Darüber hinaus konnten wir die Serie weiter optimieren und eine Reihe von Verbindungen, deren Eigenschaften für einen klinischen Kandidaten geeignet sind, identifizieren.

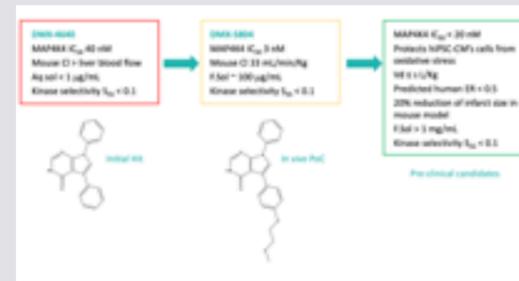


Abbildung 1: Fortschritt in der medizinischen Chemie vom ersten Hit, DMX-4640, bis zur Ermittlung der präklinischen Kandidaten

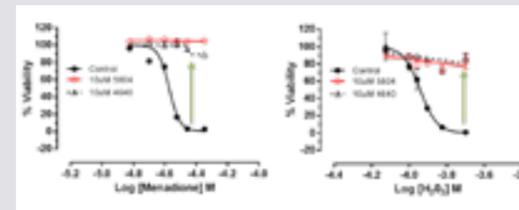


Abbildung 2: DMX-5804 schützt 100% vor zwei oxidativen Stresssignalen in Kardiomyozyten-Stammzellen

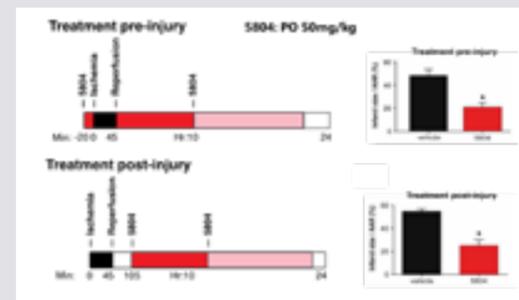


Abbildung 3: Erste Proof-of-Concept-Studien an Mäusen mit 50 mg/kg oraler Dosis von DMX-5804

### Quellenangabe

Schneider MD et al. (2019). MAP4K4 inhibition promotes survival of human stem cell-derived cardiomyocytes and reduces infarct size in vivo. *Cell Stem Cell*, 24 (4), 579-591

## Aufbau von Partnerschaften

Mit einer beispiellosen Erfolgsbilanz bei der Lösung von Forschungsherausforderungen liefert unser erfahrenes wissenschaftliches Team effizient und schnell erfolgreiche Ergebnisse.

Wir arbeiten eng mit ambitionierten Life-Science-Organisationen auf der ganzen Welt zusammen. Schauen Sie sich an, was einige von ihnen über die Arbeit mit Domainex zu sagen haben:



Professor Alan Ashworth – Institut für Krebsforschung (ICR)

„Das Domainex-Team hat unsere Erwartungen an einen Dienstleister weit übertroffen. Sie waren proaktive, sachkundige und vollwertige Partner in dem, was wir zu erreichen versuchten. Ich würde ohne zu zögern wieder mit ihnen zusammenarbeiten.“



Dr. Rich Boyce – Leitender Direktor für Forschung, PhoreMost Ltd.

„Domainex ist ein sehr wertvoller Partner in PhoreMosts Arzneimittelforschungsprogrammen. Die Expertise des Unternehmens im Bereich des virtuellen Screenings über seine LeadBuilder-Plattform hat es ermöglicht, kleine Molekültreffer für schwierige biologische Ziele zu identifizieren, die jetzt bei PhoreMost verfolgt werden.“

Durch das umfassende Wissen und Know-how von Domainex in der computergestützten Chemie können wir mehrere Projekte schnell und kostengünstig voranbringen.“



Professor Michael Schneider – Imperial College

„Für mich war die Partnerschaft mit Domainex ganz einfach ideal. Die Fähigkeiten, die Schnelligkeit, die Wissensbasis, die Bemühungen, die Reaktionsfähigkeit und die Effektivität aller Teammitglieder jedes Dienstalters sind hervorragend. Ich freue mich immer auf unsere monatlichen Projektteam-Meetings und lerne von ihnen immens.“

Ich würde gerne wieder mit Domainex zusammenarbeiten und in der Tat die soeben begonnene Zusammenarbeit intensivieren. Bereit, willig und sehr, sehr fähig.“



Dr. Neil Weir – ehemaliger Senior Vice President, Discovery Research UCB

„Die Partnerschaft mit Domainex war von unschätzbarem Wert für unser MEK-Entdeckungsprogramm. Erfolgreiche Kooperationen wie diese sind ein wichtiger Bestandteil der innovativen Spitzenforschung der UCB. Wir hoffen, dass die neuartige Klasse der MEK-Inhibitoren, die das UCB-Team entdeckt hat, Vorteile für die Patienten bringt.“



# Über Domainex

Domainex ist ein vollintegriertes Unternehmen für Arzneimittelforschungsdienste mit Sitz in Cambridge, Großbritannien. Wir betreuen pharmazeutische, biotechnologische und akademische Organisationen sowie Patientenstiftungen weltweit. Unser Team aus über 70 erfahrenen Biologen und Chemikern arbeitet mit unseren Kunden vom Krankheitsauslöser bis zur Ernennung von Kandidatenmedikamenten zusammen. Wir haben uns einen guten Ruf darin erarbeitet, dass wir unseren Kunden innovative Ideen liefern und qualitativ hochwertige, bahnbrechende experimentelle Studien durchführen. Unser Ziel ist es, starke, dynamische Beziehungen zu unseren Kunden aufzubauen. Im Jahr 2020 betreuten wir über 50 Kunden aus Großbritannien, Europa, den Vereinigten Staaten und Australien und hatten eine Projektverlängerungsrate von über 70 %.

## Wie kann Domainex Ihnen bei Ihrem Arzneimittelforschungsprojekt helfen?

Unsere erfahrenen, fachübergreifend arbeitenden Wissenschaftler – Molekularbiologen, Proteinbiochemiker, Assay-Biologen, Strukturbiologen, Chemiker der medizinischen, computergestützten und analytischen Chemie – unterstützen Sie dabei, Ihre Arzneimittelforschungsprojekte effektiv und effizient in Richtung Wirkstoffentwicklung voranzutreiben. Wir bieten maßgeschneiderte Programme, um Ihre spezifischen Bedürfnisse in jeder Phase der Wirkstoffentdeckung zu erfüllen. Wir verfügen über umfangreiches Fachwissen, das wir in den letzten 20 Jahren bei der Verfolgung einer Vielzahl von Wirkstofftargets und in verschiedenen therapeutischen Bereichen aufgebaut haben. Da wir an einem einzigen Standort mit Zugang zu den neuesten Technologien ansässig sind, sind wir in der Lage, Ihnen dabei zu helfen, Ihre Ziele zu erreichen und Ihre Entdeckungspipeline zu bereichern.

## Kontakte

Wenn Sie mehr über die Entdeckungsdienste von Domainex erfahren oder mit uns über Ihre eigenen Arzneimittelforschungsbedürfnisse sprechen möchten, kontaktieren Sie uns bitte unter: [enquiries@domainex.co.uk](mailto:enquiries@domainex.co.uk)

Alternativ können wir wie folgt direkt kontaktiert werden:

### Dr. Thomas Mander MBA

Chief Executive Officer  
[tom.mander@domainex.co.uk](mailto:tom.mander@domainex.co.uk)  
**Tel.:** +44 (0) 1223 743174  
**Mobil:** +44 (0)7584 578024

### Domainex

Chesterford Research Park  
Little Chesterford  
Cambridge  
CB10 1XL, Vereinigtes Königreich

### Soziale Netzwerke

 [Domainex](#)  
 [@Domainex\\_UK](#)

