

## Casestudie 1

### Domainex-expertise

- Medicinale chemie
- Computatieve chemie
- DMPK
- Structuurgebaseerd geneesmiddelenontwerp
- Lead-optimalisatie

### Ziektegebied: Astma

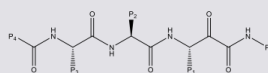
Der p 1 is een cysteineprotease dat wordt uitgescheiden door huisstofmijten en een belangrijke oorzaak is van allergische astma. In samenwerking met de St George's University London en de University of Manchester zijn wij op zoek gegaan naar een kandidaat-geneesmiddel dat geschikt is voor toediening via een poederinhalator (DPI). Het uitgangspunt was een onomkeerbare remmer gebaseerd op peptiden, die ongeschikt werd geacht voor langdurige toediening in een allergiesituatie wegens bezorgdheid over het potentiële veiligheidsprofiel.









Het Domainex-team slaagde erin de onomkeerbare farmacofoor te vervangen door een omkeerbare, covalente bindingsgroep die de voordelen van een langzame off-rate behield, maar zonder het risico van bijwerkingen. Het computationeel-chemische team gebruikte structurele informatie uit gepubliceerde kristalstructuren van Der p 1 en verwante menselijke cysteinepeptidasen om een uitstekende selectiviteit en verbeterde stabiliteit tegen proteasen in de long te ontwerpen. De fysisch-chemische eigenschappen werden nauwkeurig afgestemd om de longretentie te optimaliseren, en dit werd bevestigd door de lange werkingsduur die werd aangetoond in allergiemodellen waarbij knaagdieren aan huisstofmijtpellets werden blootgesteld. De metabolische, plasma-proteïnebindende en orale absorptie-eigenschappen werden eveneens geoptimaliseerd om een lage systemische blootstelling te garanderen en zo het risico op bijwerkingen te beperken. Het Domainex-team toonde aan dat verbindingen compatibel waren voor gebruik met droogpoederinhalatoren door verbindingen te identificeren met stabiele kristallijne vormen die konden worden gemiconiseerd tot deeltjes met een grootte die geschikt is voor inhalatietoediening.

### Wat was het succesvolle resultaat?

Uit de primaire reeks werden een kandidaat-geneesmiddel en een aantal geloofwaardige back-up-verbindingen geïdentificeerd.

De werkzaamheden in het kader van het vervolgprogramma hebben geleid tot een gedifferentieerde reeks met een niet-covalente bindingsmodus, waarvan de werkzaamheid *in vivo* is aangetoond.



Samenstelling	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC50 (nM)	Cat B IC50 (nM)	LogD7.4
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	Niet bepaald	
8	i-Pr	Me	t-butyl	Ph	cyclohexyl	14	378	3,9
9	i-Pr	Me	C(Me) <sub>12th</sub>	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

**Tabel 1:** Het effect van wijziging van P1, P2 en P3 op de selectiviteit ten opzichte van kathepsine B

### Referentie

Newton G *et al.* (2014), De ontdekking van krachtige, selectieve en omkeerbare remmers van het huisstofmijtenpeptidase-allergeen Der p 1: een innovatieve benadering van de behandeling van allergisch astma. *J. Med. Chem.*, **57** (22), 9447-9462

