

ケーススタディ1

Domainexの専門技術

- ・ 医薬品化学
- ・ 計算化学
- ・ DMPK
- ・ 構造ベースの化合物設計
- ・ リード最適化

疾患分野: 喘息

Der p 1は、イエダニから分泌されるシステインプロテアーゼで、アレルギー性喘息の主な原因となっています。

私達は、ロンドン・セント・ジョージ大学やマンチェスター大学と共に、ドライパウダー吸入器での送達に適した候補化合物の特定を試みました。

スターティング・ポイントでは、潜在的な安全性への懸念から、アレルギー性疾患での長期投与には適さないと判断されたペプチドベースの不可逆阻害剤を使用しました。

Domainexチームは、解離速度が遅い利点を保持しながらも、有害事象リスクのない、可逆的な共有結合基を採用することで、不可逆的なファーマコフォアの代替物を設計することに成功しました。

計算化学チームは、Der p 1の発表済みの結晶構造と関連するヒトシステインペプチダーゼの構造情報を用いて極めて強い選択性をデザインし、肺におけるプロテアーゼに対する安定性を改善しました。

物理化学的特性は肺内残留を最適化するために微調整され、マウスを使ったアレルギーモデル(イエダニのペレットに暴露)によって長時間作用することが確認されました。

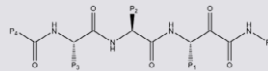
また、代謝特性、血漿タンパク質結合特性、経口での吸収特性も、全身への暴露や、それによる有害事象リスクを低減するために最適化されました。

Domainexチームは、吸入送達に適したサイズまで微粒子化できる安定した結晶形態の化合物を特定し、ドライパウダー吸入器での使用に適していることを証明しました。

本プロジェクトの成果

1つの候補化合物と複数の予備化合物が、初期のシリーズから特定されました。

フォローアッププログラムの取り組みで、非共有結合状態の異なるタイプが特定でき、*in vivo*で有効性が証明されました。











化合物	P1	P2	P3	P4	P'	Der p 1 IC ₅₀ (nM)	Cat B IC ₅₀ (nM)	LogD _{1.4}
4	n-Bu	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	8	17	
5	i-Pr	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	18	52	
6	i-Pr	Me	ベンジル	Ph	ベンジル	12	50	
7	t-bu	Me	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	9167	未定	
8	i-Pr	Me	t-butyl	Ph	シクロヘキシル	14	378	3.9
9	i-Pr	Me	C(Me) ₂ Ph	Ph	ベンジル	42	446	
10	i-Pr	n-Pr	ベンジル	Ph	シクロヘキシル	164	67	
11	i-Pr	Me	t-ブチル		ベンジル	18	>2500	3.4
12	i-Pr	Me	t-ブチル		ベンジル	6	274	-0.9
13	i-Pr	Me	t-ブチル		シクロヘキシル	13	231	2.8
14	i-Pr	Me	t-ブチル	Ph	CH ₂ Ph	9	512	3.2
15	i-Pr	Me	ベンジル	Ph		14	544	1.3
16	i-Pr	Me	t-ブチル	Ph		14	>2500	1.0
17	i-Pr	Me	ベンジル	Ph		9	88	1.7
18	i-Pr	Me	ベンジル	Ph		17	>2500	-0.6
19	i-Pr	Me	ベンジル	Ph		20	540	2.0

表1: P1、P2、P3の修飾によるカテプシンBへの選択性に対する影響

参考文献

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

