

Caso práctico 1

Experiencia de Domainex

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

Área de enfermedad: asma

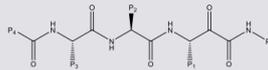
Der p 1 es una proteasa de cisteína excretada por los ácaros del polvo doméstico (HDM) y es una de las principales causas de asma alérgica. En colaboración con la St George's University de Londres y la Universidad de Manchester, nos propusimos identificar un medicamento candidato adecuado para su administración por inhalador de polvo seco (IPS). El punto de partida fue un inhibidor irreversible a 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 acontecimientos adversos. El equipo de química computacional utilizó información estructural de estructuras de cristal publicadas de Der p 1 y péptidos de cisteína humana asociados para diseñar una selectividad exquisita, y mejoró la estabilidad de las proteasas en el pulmón. Se afinaron 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	CH2Ph	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	Ph		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

