

## Étude de cas 1

### Expertise Domainex

- Chimie médicinale
- Chimie computationnelle
- ADME
- Conception de médicaments basée sur la structure
- Optimisation des pistes de recherche

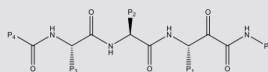
### Domaine pathologique : Asthme









Der p 1 est une protéase à cystéine excrétée par les acariens domestiques (HDM) et une cause majeure d'asthme allergique. En collaboration avec l'université St George de Londres et l'université de Manchester, nous avons entrepris d'identifier un candidat-médicament adapté à l'administration par inhalateur de poudre sèche (DPI). Le point de départ était un inhibiteur irréversible à base de peptide jugé impropre à l'administration à long terme dans le contexte des allergies en raison de préoccupations au sujet de son profil d'innocuité potentiel.

L'équipe de Domainex a réussi à remplacer le pharmacophore irréversible en employant un groupe de liaison covalent réversible qui conserve les avantages d'une vitesse de désactivation lente, mais sans risque d'effets indésirables. L'équipe de chimie computationnelle a utilisé des informations structurales provenant des structures cristallines publiées de Der p 1 et des peptidases à cystéine humaines connexes pour concevoir une sélectivité exquise et améliorer la stabilité des protéases dans le poumon. Les propriétés physicochimiques ont été affinées pour optimiser la rétention pulmonaire, ce qui a été confirmé par la longue durée d'action montrée dans les modèles d'allergie où des rongeurs ont été exposés à des pelotes d'acariens de poussière domestique. Les propriétés métaboliques, de liaison aux protéines plasmatiques et d'absorption orale ont également été optimisées pour assurer de faibles niveaux d'exposition systémique, et donc des risques réduits d'effets indésirables. L'équipe de Domainex a démontré que les composés étaient compatibles pour une utilisation avec des inhalateurs de poudre sèche en identifiant des composés aux formes cristallines stables qui pouvaient être micronisés pour donner des particules d'une taille appropriée pour l'inhalation.

### Quel a été le résultat positif ?

Un candidat-médicament et un certain nombre de composés de soutien crédibles ont été identifiés à partir de la série primaire. Les travaux sur le programme de suivi ont conduit à une série différenciée avec un mode de liaison non covalente qui a démontré une efficacité *in vivo*.



| Composé | 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   | benzyle               | Ph  | cyclohexyle   | 8                             | 17                          |                     |
| 5       | i-Pr | Me   | benzyle               | Ph  | cyclohexyle   | 18                            | 52                          |                     |
| 6       | i-Pr | Me   | benzyle               | Ph  | benzyle   | 12                            | 50                          |                     |
| 7       | t-bu | Me   | benzyle               | Ph  | cyclohexyle   | 9167                          | Non déterminé               |                     |
| 8       | i-Pr | Me   | t-butyle              | Ph  | cyclohexyle   | 14                            | 378                         | 3,9                 |
| 9       | i-Pr | Me   | C(Me) <sub>2</sub> Ph | Ph  | benzyle   | 42                            | 446                         |                     |
| 10      | i-Pr | n-Pr | benzyle               | Ph  | cyclohexyle   | 164                           | 67                          |                     |
| 11      | i-Pr | Me   | t-butyle              |  | benzyle   | 18                            | > 2 500                     | 3,4                 |
| 12      | i-Pr | Me   | t-butyle              |  | benzyle   | 6                             | 274                         | -0,9                |
| 13      | i-Pr | Me   | t-butyle              |  | cyclohexyle   | 13                            | 231                         | 2,8                 |
| 14      | i-Pr | Me   | t-butyle              | Ph  | CH <sub>2</sub> Ph  | 9                             | 512                         | 3,2                 |
| 15      | i-Pr | Me   | benzyle               | Ph  |    | 14                            | 544                         | 1,3                 |
| 16      | i-Pr | Me   | t-butyle              | Ph  |    | 14                            | > 2 500                     | 1,0                 |
| 17      | i-Pr | Me   | benzyle               | Ph  |   | 9                             | 88                          | 1,7                 |
| 18      | i-Pr | Me   | benzyle               | Ph  |  | 17                            | > 2 500                     | -0,6                |
| 19      | i-Pr | Me   | benzyle               |   |  | 20                            | 540                         | 2,0                 |

**Tableau 1** : impact de la modification des P1, P2 et P3 sur la sélectivité par rapport à la cathepsine B

### Référence

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

