

# ハイスループットパラレル合成技術を活用した創薬研究の加速化

2020.10.22

Axcelead Drug Discovery Partners株式会社  
医薬探索研究 Chemistry  
井ノ上 美佳

# 創薬におけるパラレル合成

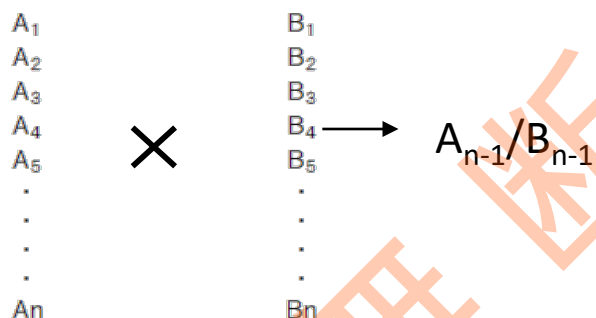
## パラレル合成とは？

= コンビナトリアルケミストリー、ライブラリ合成

多種類の化合物を同時に系統的に合成し、さらに合成フローを自動化することで、化合物合成にかかる時間を大幅に短縮できる技術

### コンビナトリアルケミストリー

- ✓ 組み合わせ論
- ✓ 網羅的なライブラリー構築



- ライブラリ化合物を増やす
- 化合物数の確保

### ハイスループットパラレル合成

- ✓ 迅速な化合物合成
- ✓ SAR取得
- ✓ 活性向上
- ✓ 物性改善

- より創薬にフォーカス
- 課題に応じたライブラリ合成
- 研究期間の短縮

## High Throughput Medicinal Chemistry

優れた医薬品候補化合物の創出を加速化します！

### 1. ハイスループットパラレル合成

数多くの化合物を一度に、かつ迅速に合成できます！

- ~96パラレル合成反応を3~10日で実施
- 構造と活性・物性・毒性の相関情報を迅速に取得

### 2. 反応条件最適化スクリーニング

一度にたくさんの反応条件を実施し、最適な条件を導きます！

- 48反応条件の検討結果を48時間以内に取得
- 自社反応データベース活用により反応条件を絞り込み、効率的に対応

研究にとって必要不可欠なスピード、効率、質、価値を高めることができます

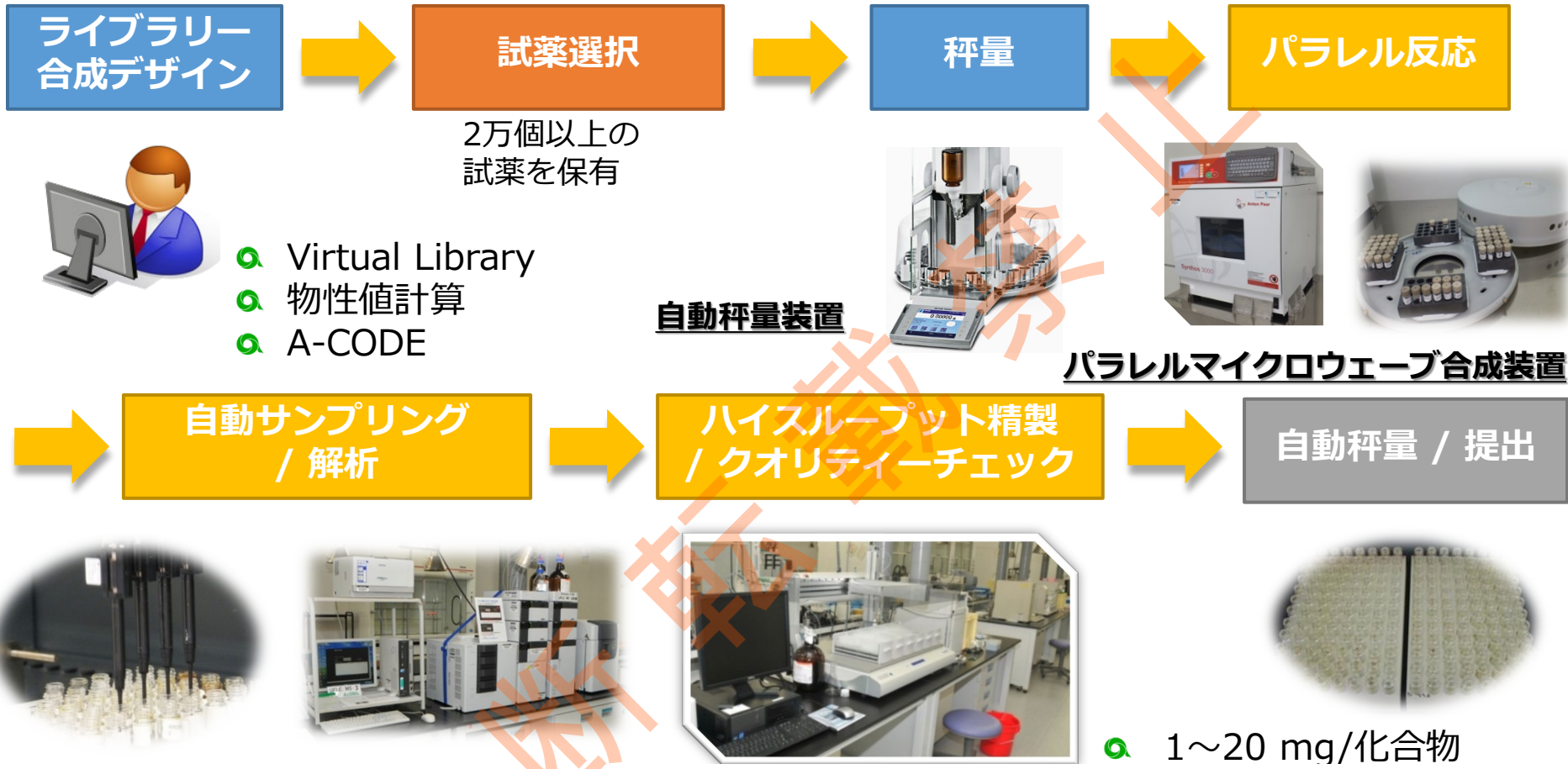
Speed

Quality

Efficiency

Value

# Speed: 確立された自動化ワークフロー



## 対応実績(FY2019)

~125 projects, ~6300 compounds (average 120 compounds / 1 week)  
(max 250 compounds / 1 week)

自動化されたワークフローで迅速に多検体を合成できます

# Quality: パラレル合成で使用できる反応例

## 反応例

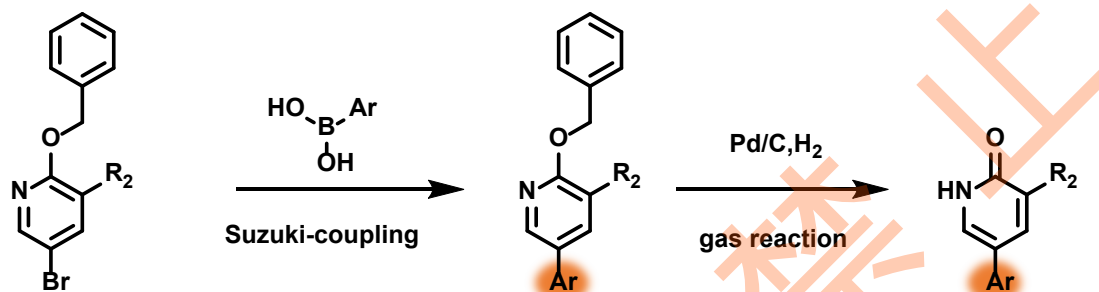
- アミド化反応
- Suzuki-Miyaura 反応
- Buchwald-Hartwing 反応
- 還元的アミノ化反応
- 求核置換反応
- 光延反応
- Ulmann coupling
- CO挿入反応 (ガス反応)
- 水素還元 (ガス反応)
- Mizoroki-Heck 反応
- Stille 反応
- シアノ化
- Photoredox触媒反応

上記以外の特殊反応でも対応実績あり

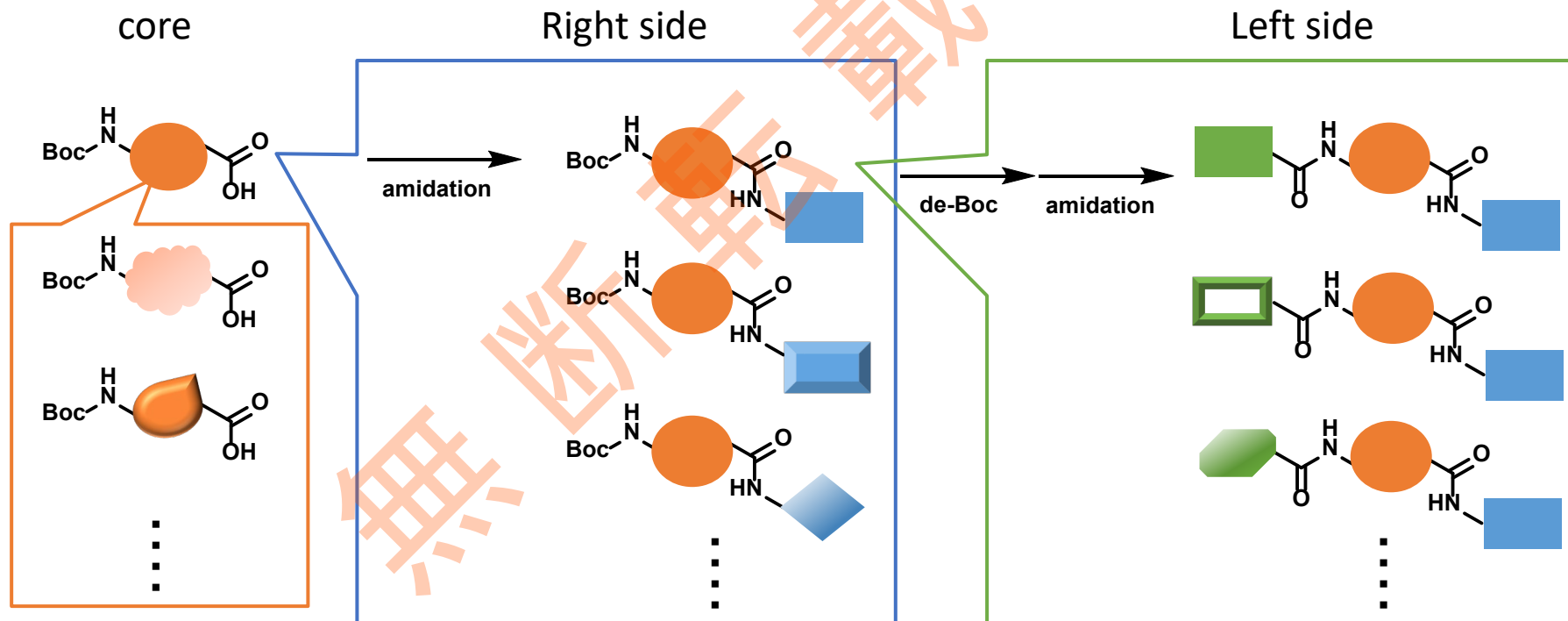
各反応、保護、脱保護を組み合わせたマルチステップ反応も実施可能

# マルチステップ反応例

## 例 1) Suzuki-coupling → 水素還元



## 例 2) core構造を含む 3steps、3か所、マトリクス変換



# Quality: パラレル合成で使用できる反応例

## 反応例

- アミド化反応
- Suzuki-Miyaura 反応
- Buchwald-Hartwing 反応
- 還元的アミノ化反応
- 求核置換反応
- 光延反応
- Ulmann coupling
- CO挿入反応 (ガス反応)
- 水素還元 (ガス反応)
- Mizoroki-Heck 反応
- Stille 反応
- シアノ化
- Photoredox触媒反応

上記以外の特殊反応でも対応実績あり

各反応、保護、脱保護を組み合わせたマルチステップ反応も実施可能

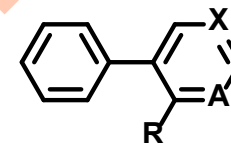
様々な反応を用い、多彩な化合物を迅速に合成できます

# Photoredox触媒反応 活用例

## 例 1) Sp<sup>3</sup>炭素の直接導入

### Suzuki-coupling反応

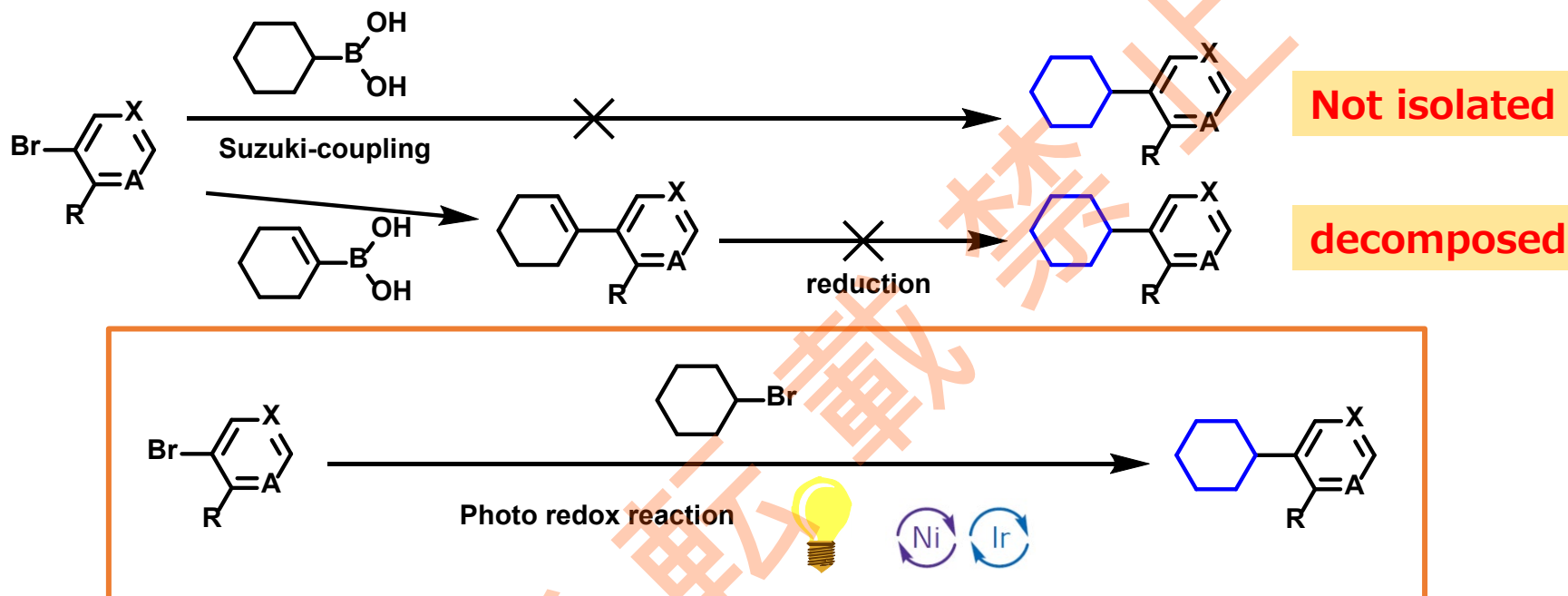
Sp<sup>2</sup>-Sp<sup>2</sup>結合のため生成物が平面的になる



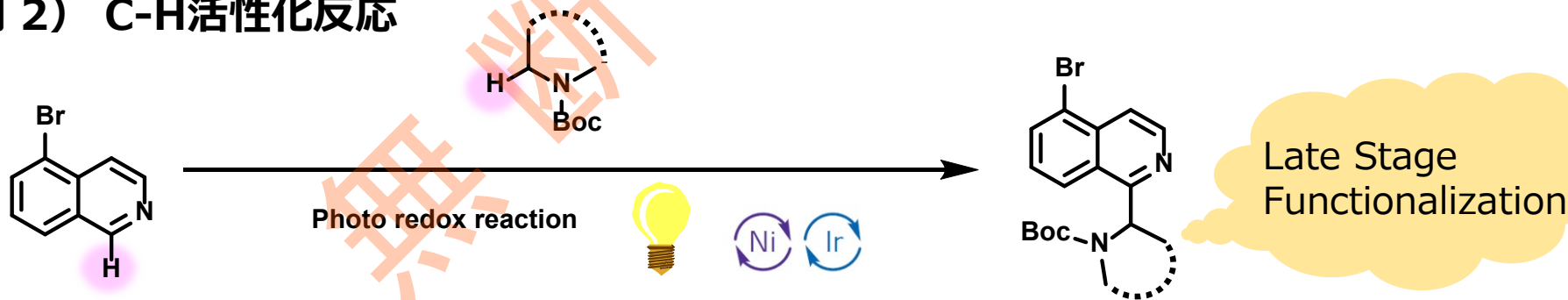
無断転載禁止

# Photoredox触媒反応 活用例

## 例 1) Sp<sup>3</sup>炭素の直接導入



## 例 2) C-H活性化反応



Chem. Sci., 2019,10, 2264-2271

新規反応も取り入れ、使用できる反応を増やしています

# Quality/Efficiency: ビルディングブロック

## Building Blocks

### diverse

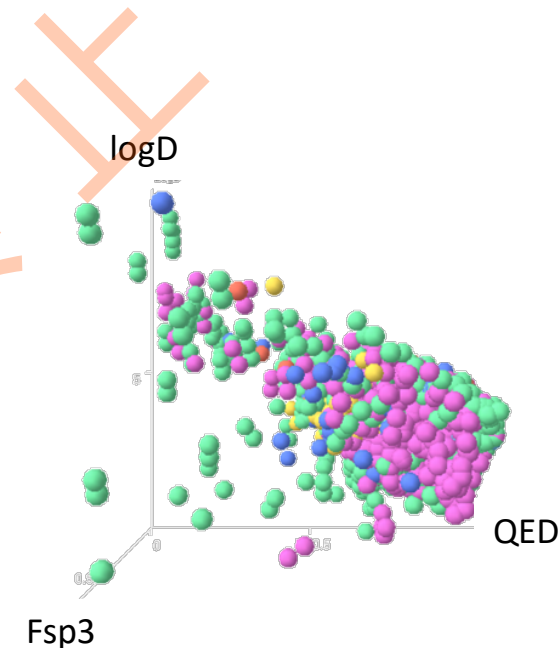
- 2万化合物以上
- 購入品、合成品
- 多様な置換基

アミン, カルボン酸, ボロン酸, ハライド, アルコール, アルデヒド, スルホニルクロライド etc.

- 多様な物性

MW, logD, Solubility, Fsp3, TPSA, pKa, chirality etc.

- drug-likeness



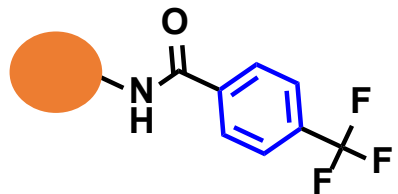
### unique

- 初期SAR取得用 Basic set
- Sp3 カーボンリッチ
- F contain
- バイオアイソスター
  - フェニル基
  - ターシャリーブチル基 etc.
- kinase drug like
- Covalent Fragments
- 反応性、安定性の問題を改善した試薬
- 市販されていない合成が難しい試薬
- 新規合成法を活用し合成した試薬

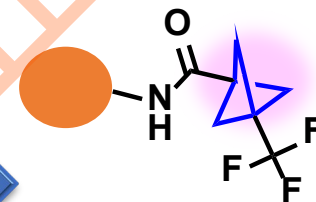
# ビルディングブロック

## 例 1) バイオアイソスター

溶解性向上



JP2: **5.5**  $\mu\text{g/ml}$   
JP2+GCDC :  $\mu\text{g/ml}$   
logD : 2.41



JP2: **57**  $\mu\text{g/ml}$   
JP2+GCDC : **>62**  $\mu\text{g/ml}$   
logD : 2

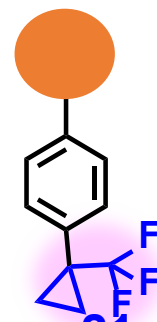
溶解性



代謝安定性向上



human : **215**  $\mu\text{l/min/mg}$   
Mouce : **38**  $\mu\text{l/min/mg}$



human : **21**  $\mu\text{l/min/mg}$   
Mouce : **-15**  $\mu\text{l/min/mg}$

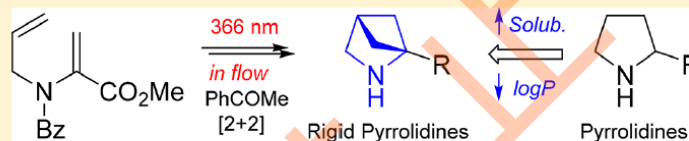
代謝安定性



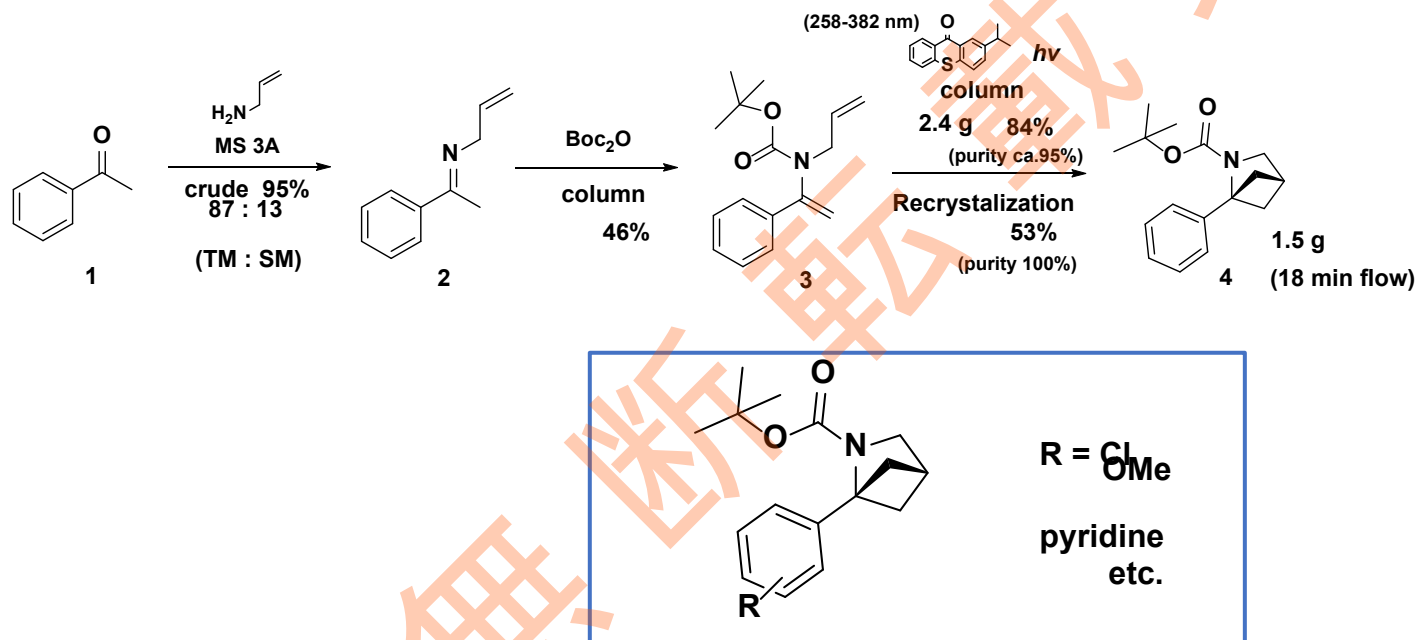
# ビルディングブロック

## 例 2) 光フロー反応を用いて合成したBuilding Blocks

**ABSTRACT:** A practical synthesis of 2,4-methanopyrrolidines was elaborated. The key synthetic step was an intramolecular photochemical [2 + 2]-cycloaddition of an acrylic acid derivative in flow. In spite of a higher molecular weight, 2,4-methanopyrrolidines were shown to have higher solubility in water and lower lipophilicity than pyrrolidines, important characteristics of bioactive molecules in drug design.

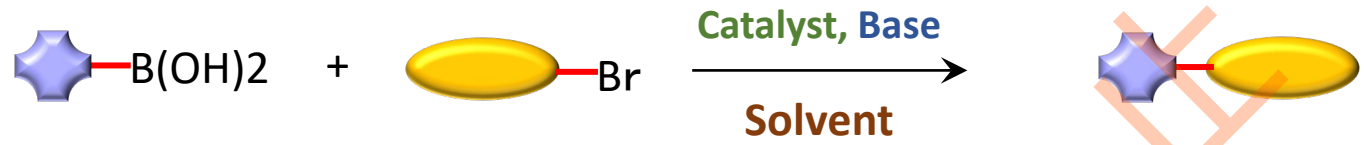


J. Org. Chem. 2018, 83, 14350–14361



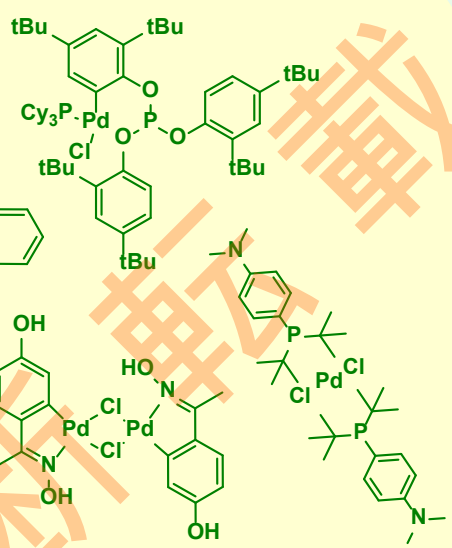
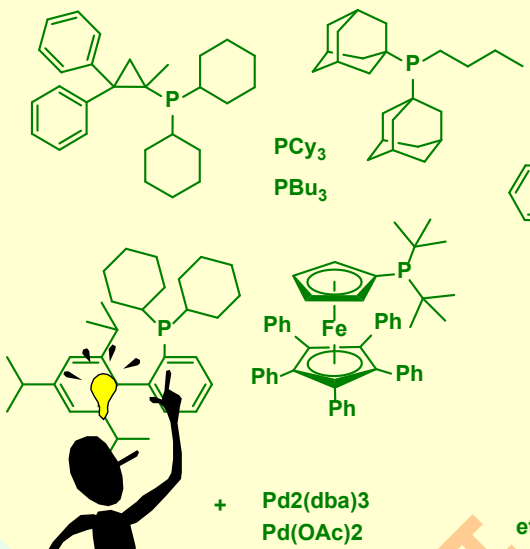
問題を解決できる多彩なBuilding blockを取り揃えています

# 反応条件最適化スクリーニング



## Conditions

### Catalyst



### Base

- $K_3PO_4$
- $Cs_2CO_3$
- $NaHCO_3$
- $CsF$
- $tBuOK$
- $DBU$
- $TEA$
- $iPr_2NEt$
- etc.

### Solvent

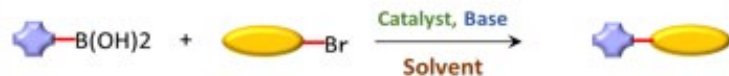
- $DME-H_2O$
- $Tol.-H_2O$
- $DMF-H_2O$
- $tAmOH-H_2O$
- $DME$
- $toluene$
- $DMF$
- $tAmOH$
- etc.



**パラレル合成技術を応用することで、迅速に最適な条件を見出すことができます**

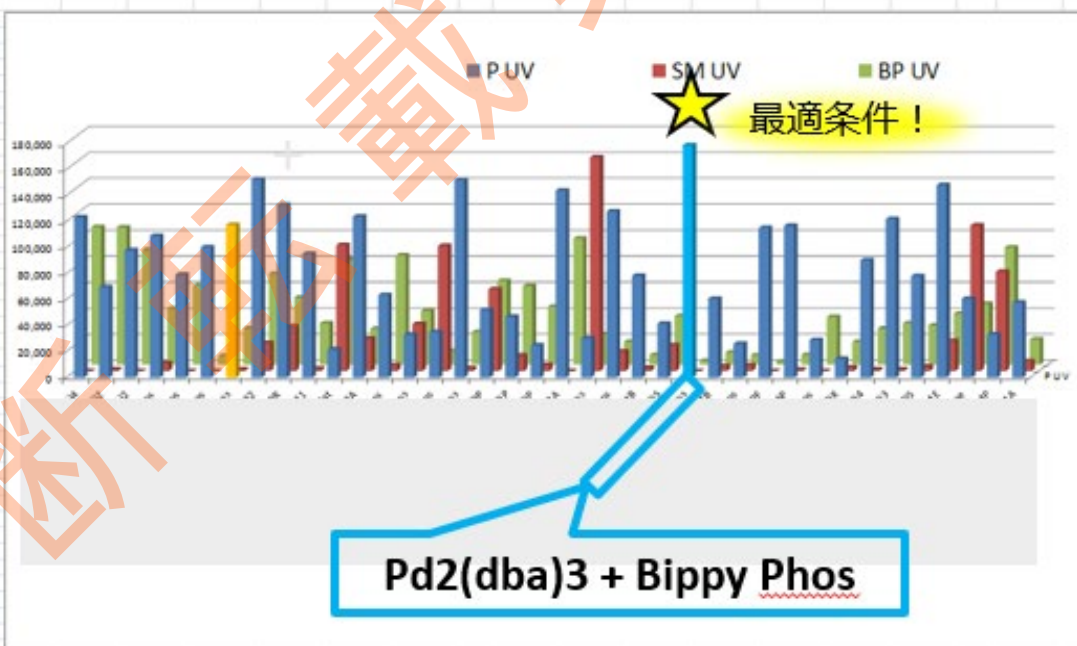
# 反応条件最適化スクリーニング

RSc No	プロジェクト	Reaction	Suzuki-Miyaura Coupling
Chemist		Lot ID	*****
Date	20141010		
PJ	*****	T/P Cat.	



Comment
Initial
As the
As the
(Entry
As the
(Entry

Entry	試1	P UV	SM UV	BP UV	PR
1		123,223	0	105,731	34%
2		89,889	1,230	105,499	39%
3		97,915	0	88,139	33%
4		109,050	6,092	43,021	89%
5		79,079	0	80,598	37%
6		100,309	0	8,728	94%
7		117,310	1,985	27,879	80%
8		192,214	21,506	99,741	83%
9		132,885	34,439	31,288	51%
10		95,110	1,940	31,839	74%
11		21,704	96,641	61,027	11%
12		123,773	24,637	27,422	70%
13		63,452	4,418	84,004	42%
14		32,825	36,196	41,411	30%
15		35,152	96,203	10,487	23%
16		181,974	2,196	25,119	63%
17		51,957	82,852	84,403	29%
18		46,817	11,676	60,352	39%
19		24,673	4,637	44,493	34%
20		143,981	0	98,657	80%
21		30,340	184,330	23,249	14%
22		127,782	15,184	17,904	80%
23		78,220	2,320	7,281	89%
24		41,499	19,979	37,284	42%
25		176,994	0	2,622	96%
26		60,732	3,794	6,295	82%
27		26,080	4,403	7,087	69%
28		115,124	0	2,293	98%
29		118,741	1,127	7,396	93%
30		28,952	0	36,836	44%
31	試2	14,865	2,706	17,322	42%
32	試3	90,264	1,272	27,662	70%
33	試4	121,960	1,454	31,621	79%
34	試5	78,047	3,715	29,930	70%
35	試6	148,093	23,286	39,098	70%
36	試7	80,715	131,954	46,625	29%
37	試8	33,353	78,263	29,997	17%
38	試9	57,762	7,421	19,426	68%



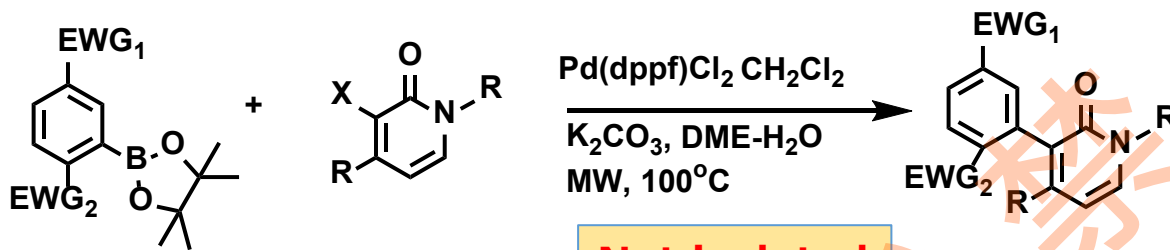
1 サイクル 48条件  
1 条件 20 μmol 使用

最短2日でスクリーニング結果をご提供します

# 反応条件最適化スクリーニング

## Suzuki-coupling

Original condition (Client)



Not isolated

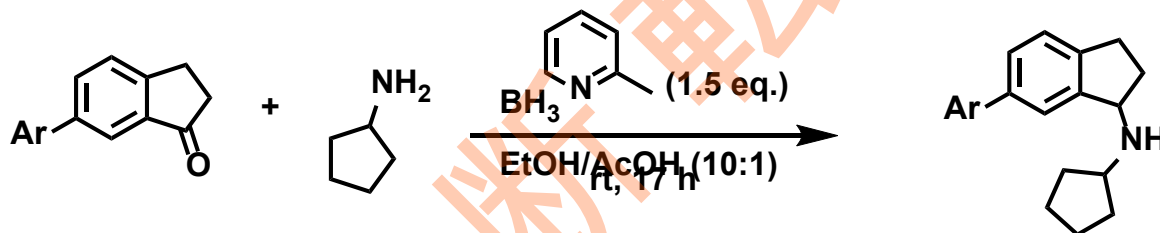
Yield: 95%

Alternative condition (AXL)

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>2</sub>, DB<sup>4</sup>PF  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DME, MW 100°C

## Reductive amination

Original condition (Client)



Yield: ~0.25%

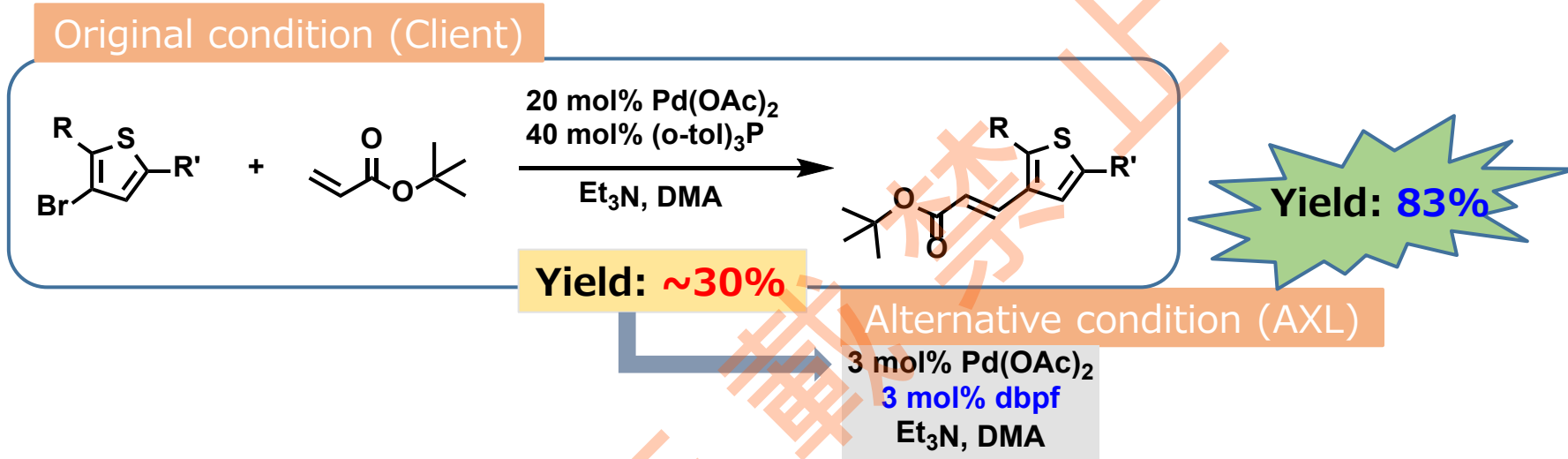
Yield: ~70%

Alternative condition (AXL)

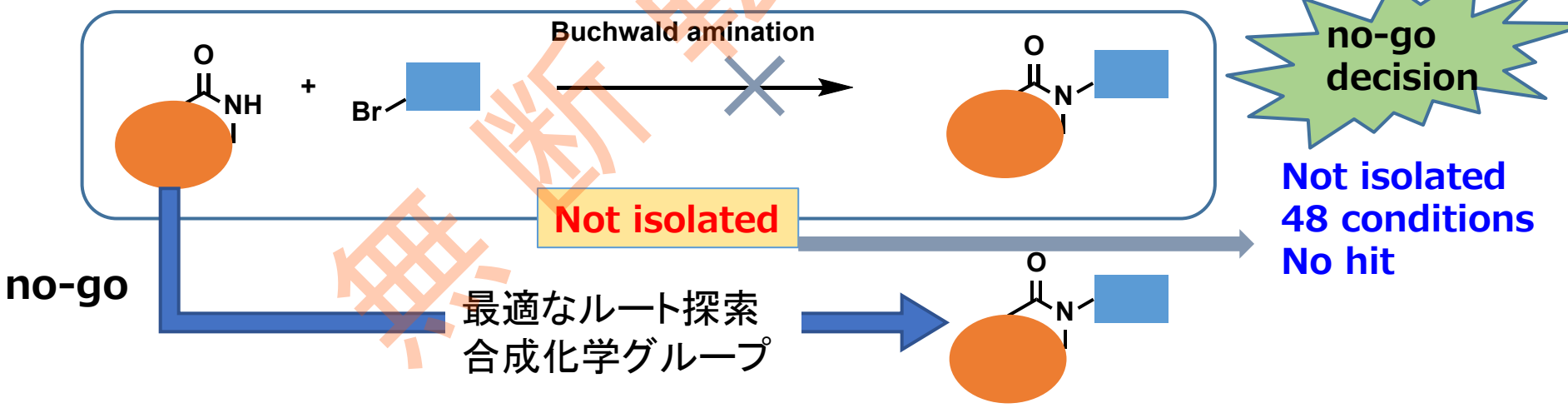
- 1) Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (0.5 eq.), THF, rt
- 2) A pyridine-derived catalyst (3 eq.), MeOH, 50°C

# 反応条件最適化スクリーニング

## Heck reaction



## go/no-go decision



# Efficiency : 過去データの活用

## 反応条件最適化スクリーニング

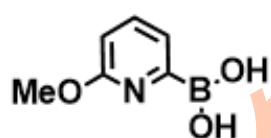
- 反応条件最適化スクリーニングのデータ約200件を集積
- 各反応において、成功確率の高い反応条件を提案
- 個別の問題に対しても、最適な反応条件をフローチャートで提示

Reaction	
General conditions	<p>PdCl<sub>2</sub>(AmPhos)<sub>2</sub> (0.1eq) (Dispense suspension) K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2eq) DME / H<sub>2</sub>O =9/1 MW100°C, 1h</p>
Other recommendations	<p>XPhos Pd G2, XPhos SPhos Pd G2, SPhos</p>
TiPs	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>

## Reactivity Search

- 過去の合成実績、約7万件をデータベース化
- 各試薬ごとの合成達成率や収率を集積
- 合成達成率の高い試薬、合成法を提案

### Low reactivity reagent

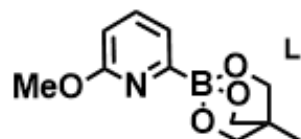


success rate

0%



### Alternative reagent



success rate

67%

過去のデータを活用し、成功確率を高めています

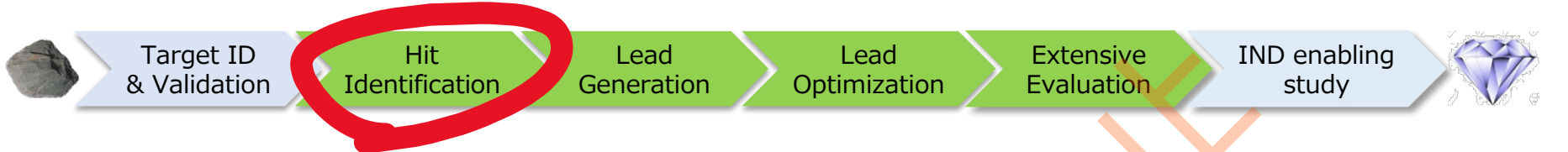
## 創薬研究において、どのように活用しているの？



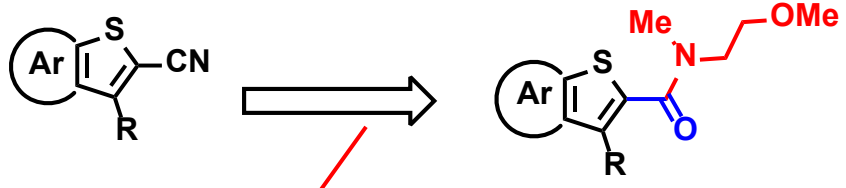
## Hit to lead / Lead Generation工程を強力に加速！

- ④ SAR取得
- ④ 活性向上
- ④ 選択性向上
- ④ 物性改善
- ④ ダイバーシティの許容性の確認
- ④ Hit化合物の優先順位付け
- ④ Advanced Hit化合物の創出
- ④ Lead Generationにおける最適化研究 etc.

# 創薬研究における活用例

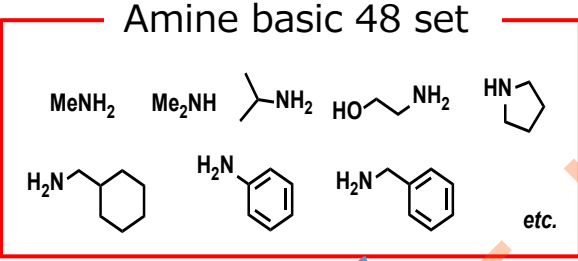


## ヒット化合物



Compound A  
IC<sub>50</sub> = 2000 nM

Compound B  
IC<sub>50</sub> = 200 nM



初期SAR取得用ベーシック試薬セット

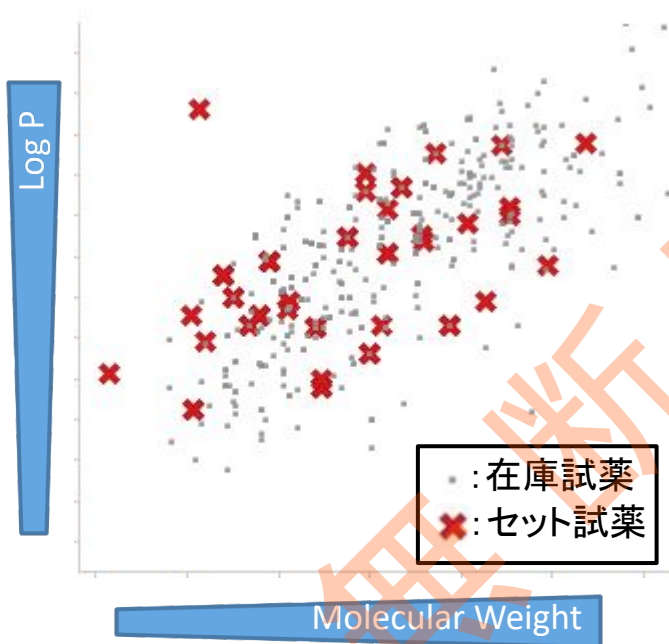
# 初期SAR取得用ベーシック試薬セット

## 共通の特徴

- 高い合成達成率
- 入手しやすい
- 値段が安い
- 論理的に次のステップにすすめる

## 多様性

- 1級, 2級
- 大きさ, 嵩高さ
- 電子密度
- 柔軟性
- 物性値



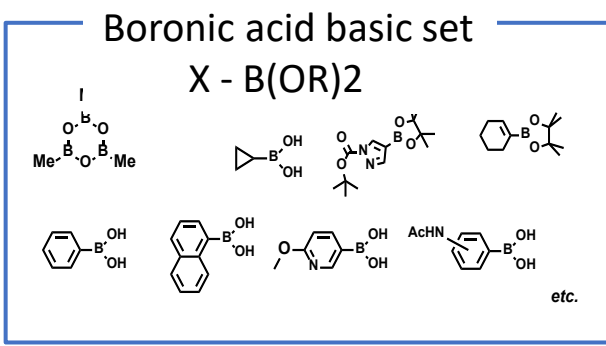
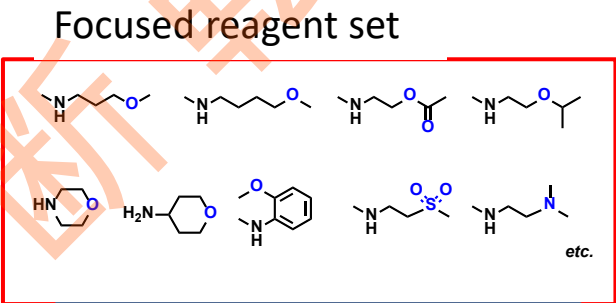
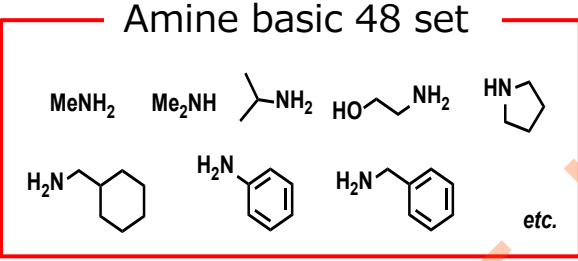
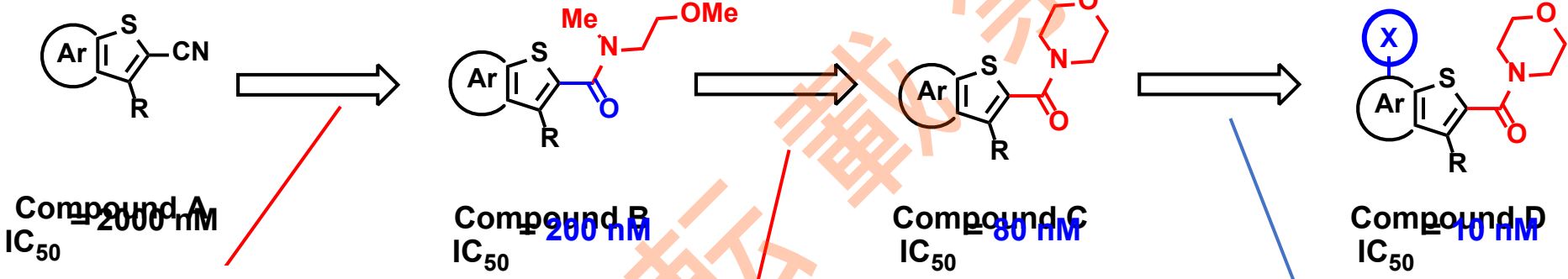
## セット試薬選定方法

- ✓ 計算化学的手法により、構造・物性のダイバーシティーを担保
- ✓ 豊富な合成実績から割り出した、**反応成功確率の高さ**
- ✓ 熟練メディシナルケミストの視点、経験的法則を加味

# 創薬研究における活用例



## ヒット化合物



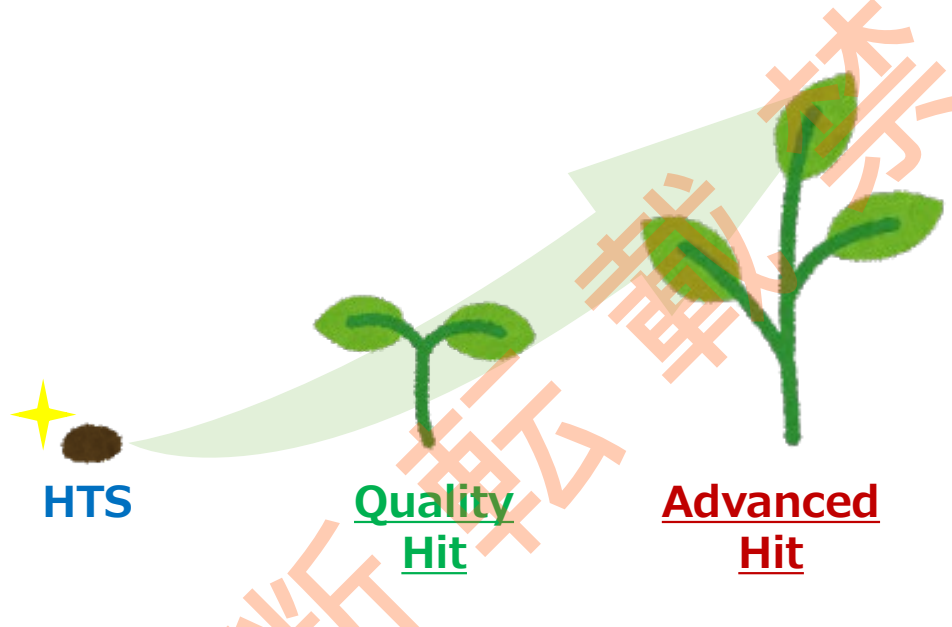
期間は最短で2ヶ月

3回のライブラリ合成と化合物評価で200倍の活性向上を達成

# Advanced Hit



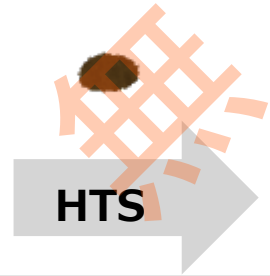
**Advanced Hit Generation service**



- Advanced Hit**
- SAR情報 (活性・選択性)
  - 初期ADMEデータ

- Quality Hit**
- 質の高いライブラリからのヒット化合物
  - 物性情報
  - ターゲットクラス情報
  - ライブラリに含まれる周辺化合物数

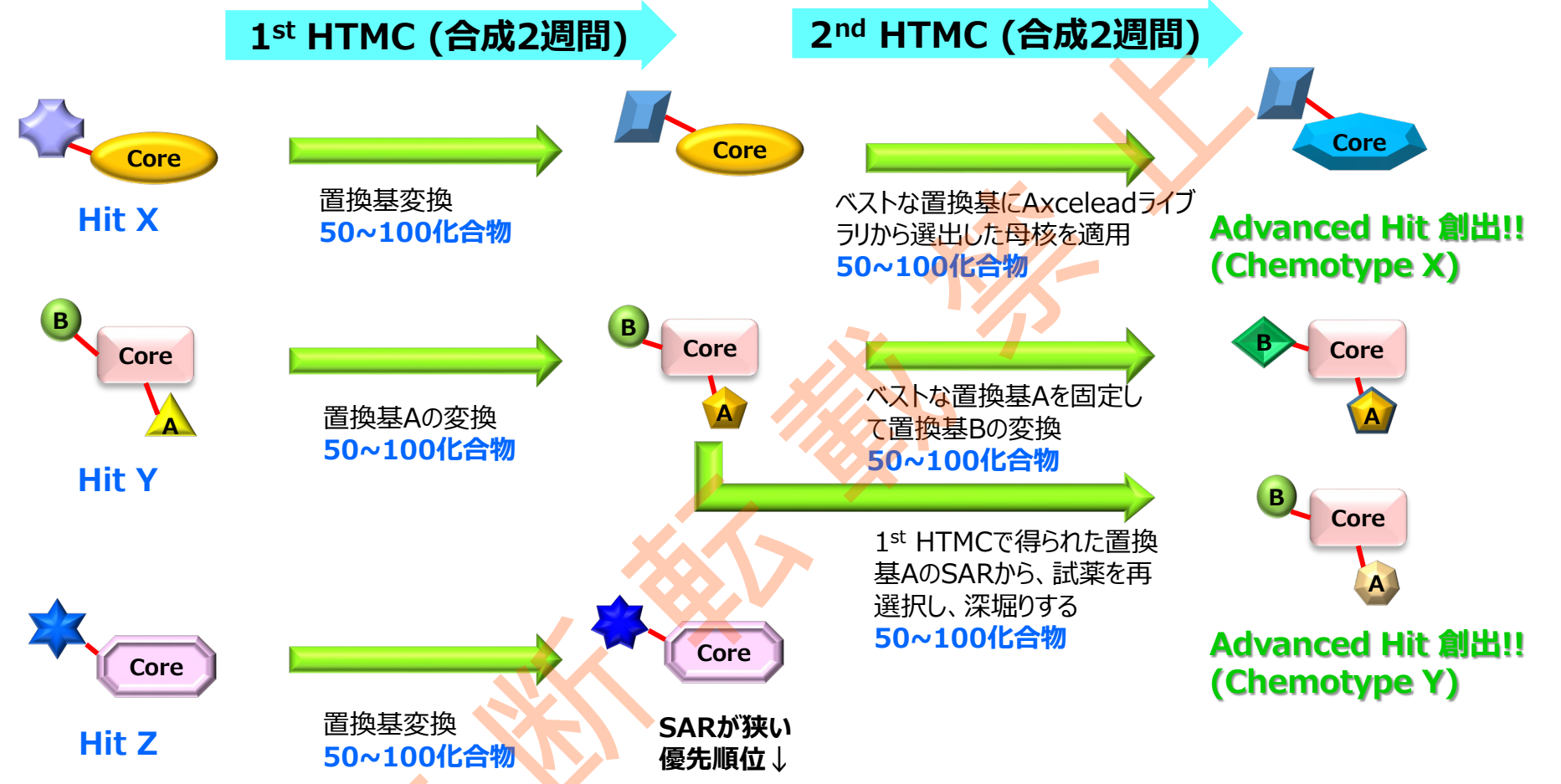
**Typical CRO**  
*HTS service (Ready-Made)*



**Hit compounds:** from typical library



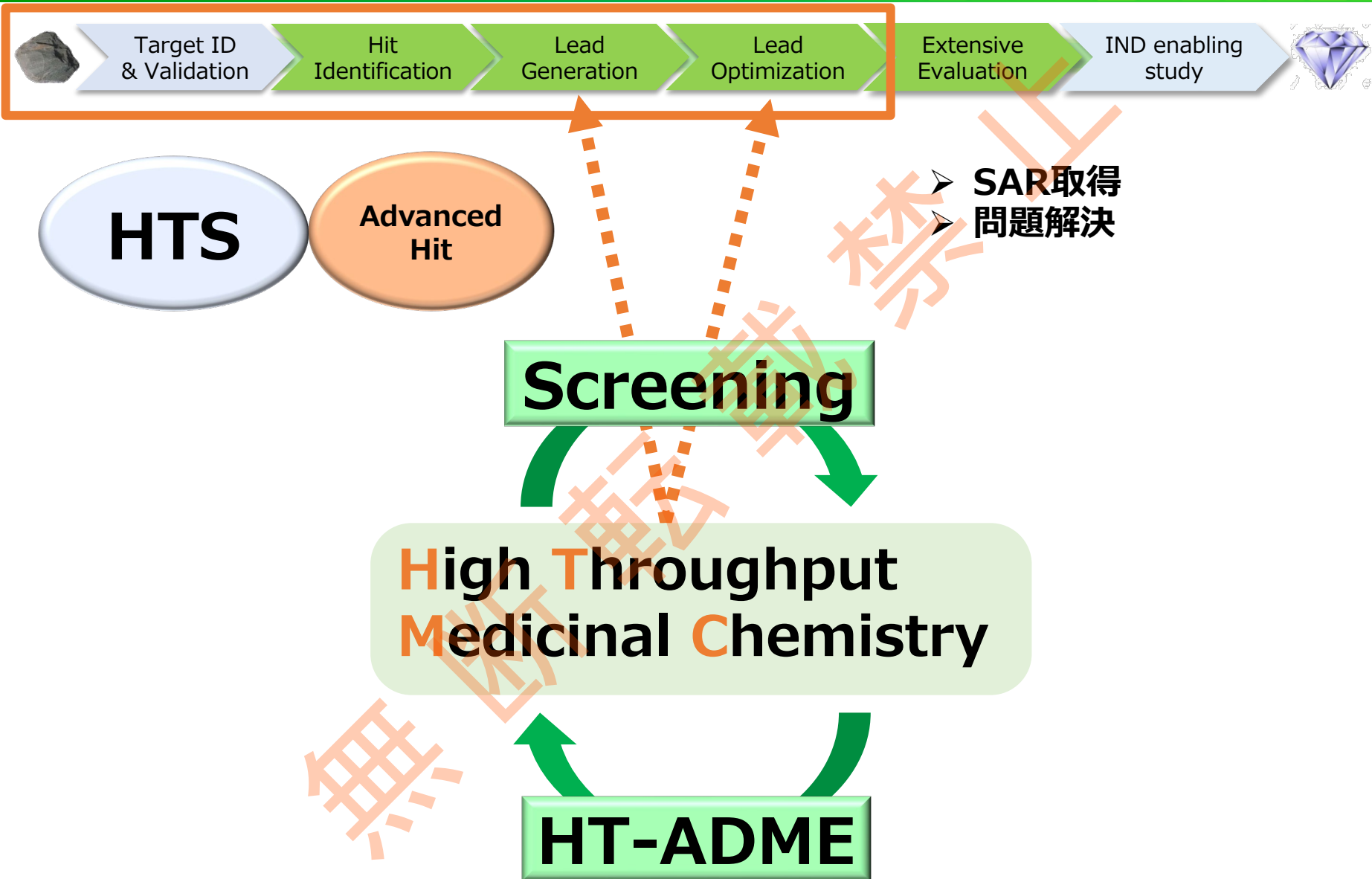
# Advanced Hit 創出のイメージ



期間は12~13週間 (約3か月)  
 中間体合成、アッセイ、ADMEToxプロファイリングを含む

HTS、化学、HT-ADME部門が密に連携しているAxceleadだから早い!

# HTMCを活用したサービスのご紹介



# Summary

Hit  
Identification

Lead  
Generation

Lead  
Optimization

Hit to lead /Lead Generation工程を強力に加速！

