

Axcelead Drug Discovery Partners

化学部門のご紹介

Innovation Accelerator as the Best Partner

メディシナルケミストリーグループ^o 低分子創薬・ペプチド創薬

- ヒット同定からIND候補創出までの“All-in-One”創薬化学サービス
- 幅広い疾患領域およびターゲットクラスに対する新規化合物のデザインおよび合成
- コンサルテーション (化合物デザイン、ケモタイプ優先順位付けなど)

計算化学グループ^o

- コンピューター支援創薬 (SBDD/LBDD/FBDD)
- 分子動力学シミュレーションによる分子設計
- スクリーニングライブラリ的设计
- バーチャルスクリーニング



パラレル合成グループ^o

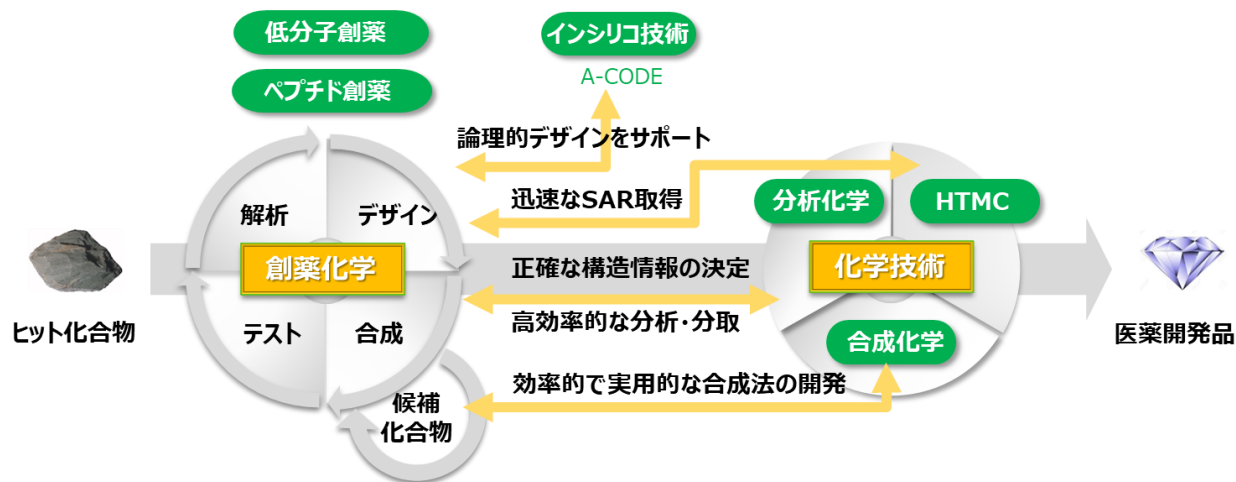
- ハイスループットパラレル合成
- 反応条件最適化スクリーニング

分析化学グループ^o

- NMR構造解析
- 定量的NMR
- 単結晶X線構造解析
- HPLC分析・精製

合成化学グループ^o

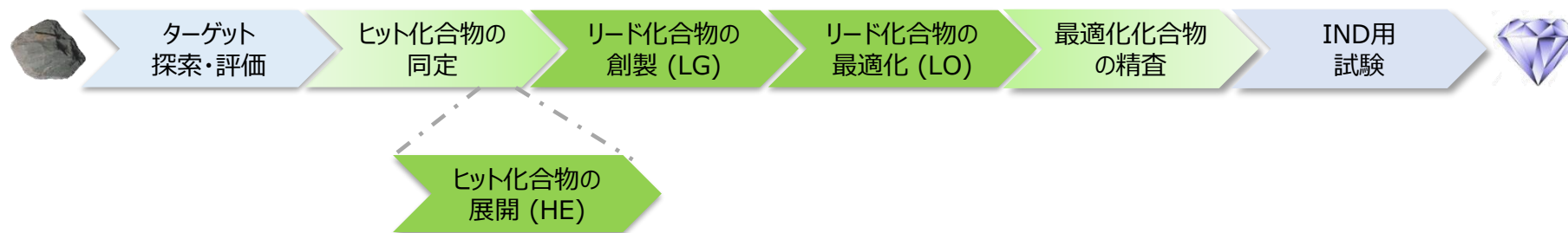
- 実用的合成ルートの開発
- Non-GLP API合成 (～1 kg)
- 内部標準物質の合成
- ラベル体合成
- 推定代謝物の合成と同定
- プラットフォーム技術
- 高温、高压反応
- ジェットミル粉碎



■ メディシナルケミストリーグループのご紹介	4ページ
■ 計算化学グループのご紹介	15ページ
■ パラレル合成グループのご紹介	22ページ
■ 分析化学グループのご紹介	28ページ
■ 合成化学グループのご紹介	34ページ

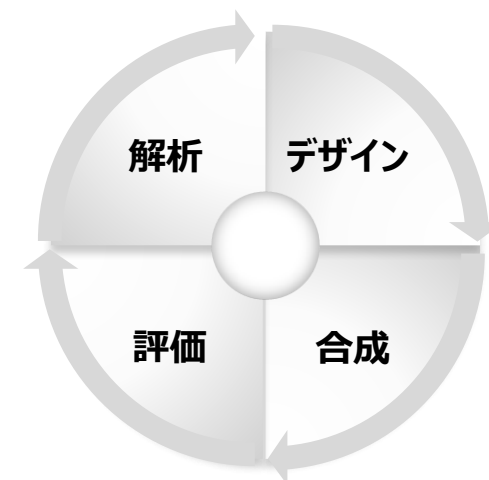


メディシナルケミストリーグループのご紹介



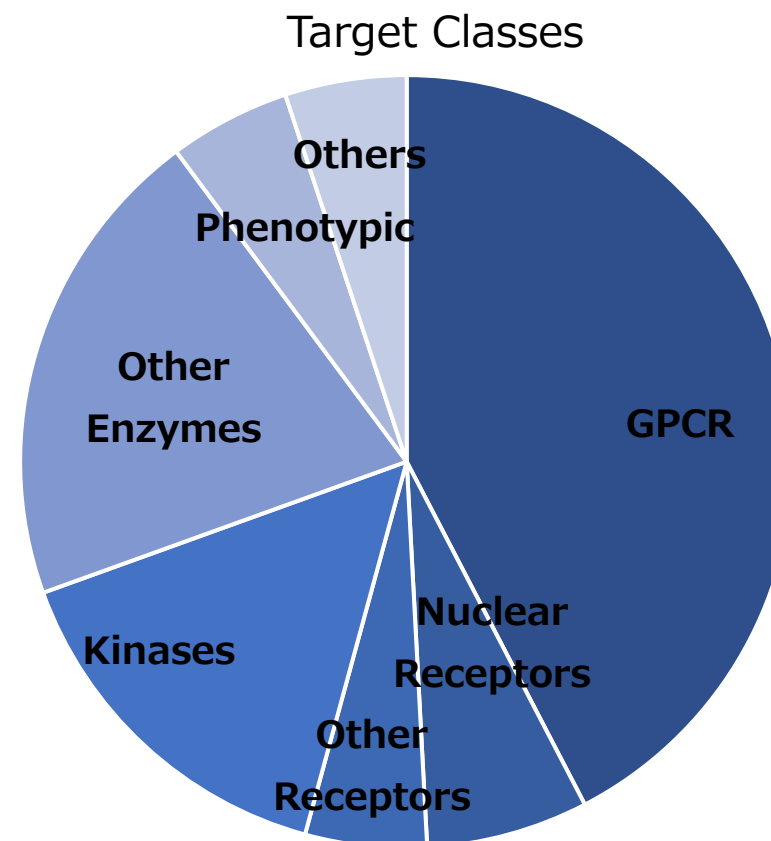
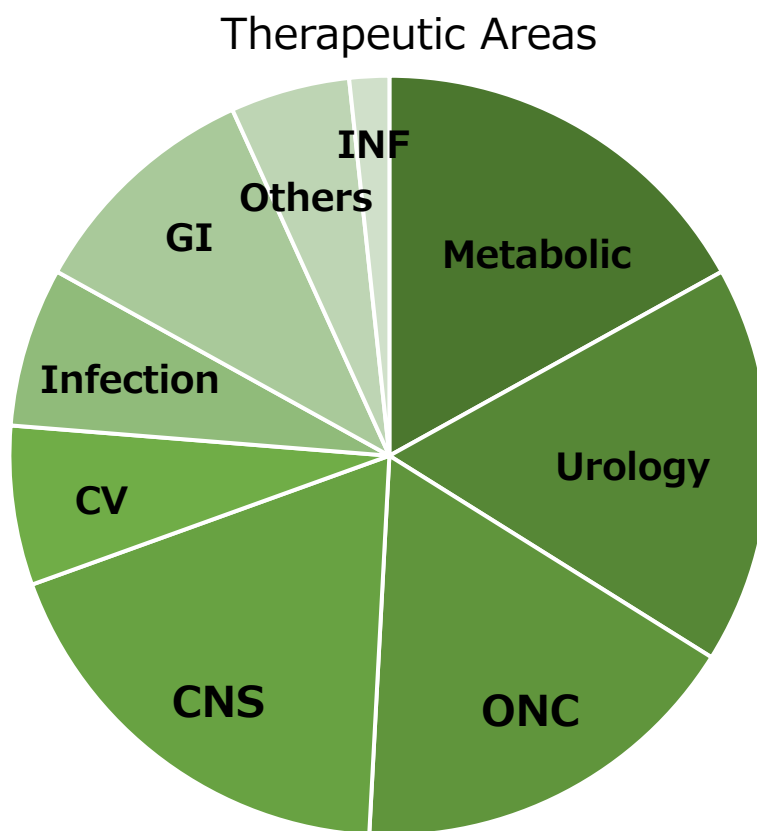
主な業務内容

- Hit Expansion (HE): 合成展開に好ましいヒット化合物を選択 (Advanced Hit創出)
- Lead Generation (LG): 選択したヒット化合物からリード化合物を創出 (in vivo POCの確認 (PDマーカーの変動))
- Lead Optimization (LO): リード化合物から開発候補化合物を創出 (好適用量で薬効 (in vivo efficacy) を示す化合物の創出)

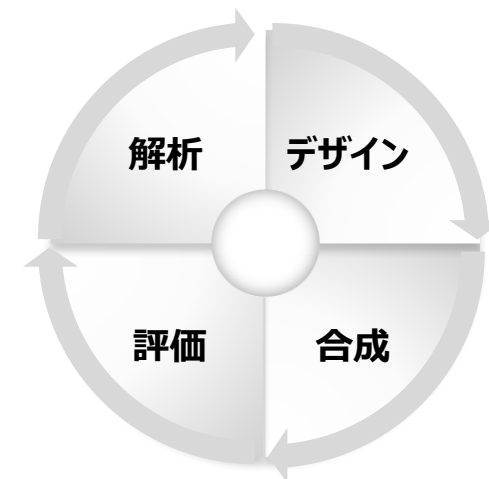


- 50以上*の開発（候補）化合物の創出に貢献（約半数のプロジェクトにおいてプロジェクトをリード）
- 幅広い疾患領域およびターゲットクラスでの実績

*低分子およびペプチドを含む



- ターゲット分子、化合物の活性・物性、ADME・Tox プロファイルに対する深い考察に基づく**論理的なドラッグデザイン**
- Legacy プロジェクト (A-HiT) データを含む、**蓄積された豊富な創薬経験と知識・技術**
- スクリーニンググループを含む他の部門との連携による、**スピーディーな『デザイン-合成-評価-解析』サイクル**
 - ・ 迅速な評価と結果報告
In vitro スクリーニング、ハイスループット ADME・Tox スクリーニング (毎週実施)
 - ・ 課題に対して部門をまたいですぐに議論できる環境
- 迅速かつ効率的な**合成化学力**
 - ・ 効率的かつ実用的な合成ルートの開発
 - ・ ハイスループットパラレル合成技術の活用
 - ・ 分析化学グループによる強力なサポート (構造決定・精製)



⇒ **創薬研究における合理性の高い課題解決策をご提案いたします。**

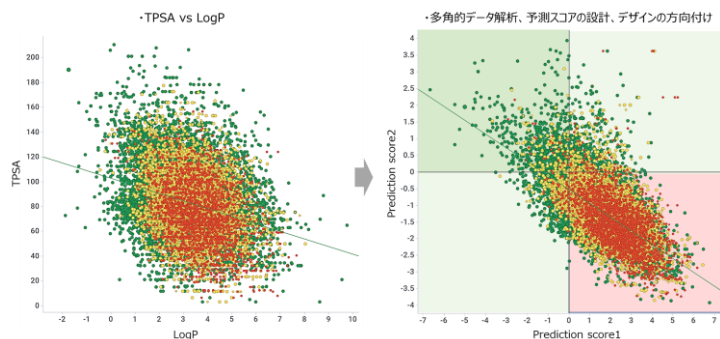
また、技術提供だけでなく、研究パートナーとして、お客様と一体感をもって課題解決にあたります。

■ In silicoツール・ハイスループット合成技術・データ解析技術など、種々の打ち手を活用し、創薬研究を推進します

● in silico/AI 創薬ツール (A-CODE) の活用

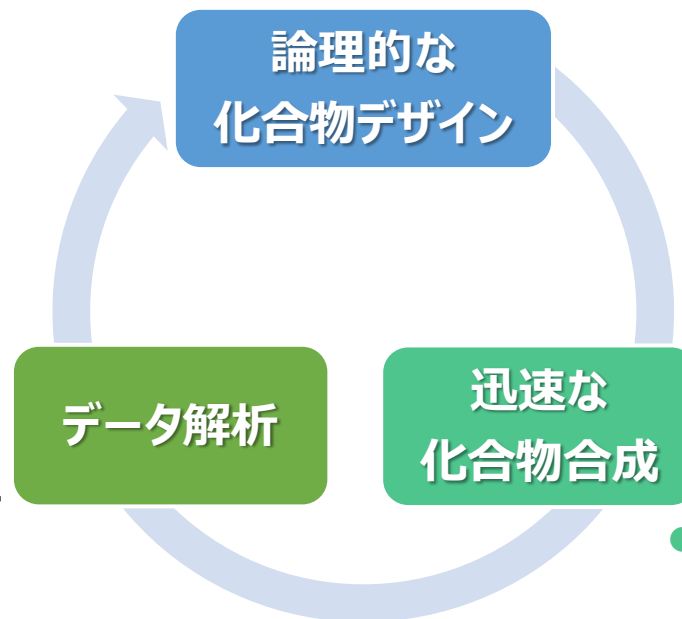


● 多角的なデータ解析と予測スコアの設計



■ : 注目エリア

● 巨大オンデマンドライブラリの活用による合成展開の加速化



■ 即時合成可能ライブラリ (巨大オンデマンドライブラリ)

- ・ 弊社保有のオリジナルBuilding Blocksからなる20億超のバーチャル化合物ライブラリ
- ・ 迅速に、実化合物をオンデマンドに合成可能 (約1~2週間/デザイン)

■ 活用プロセス

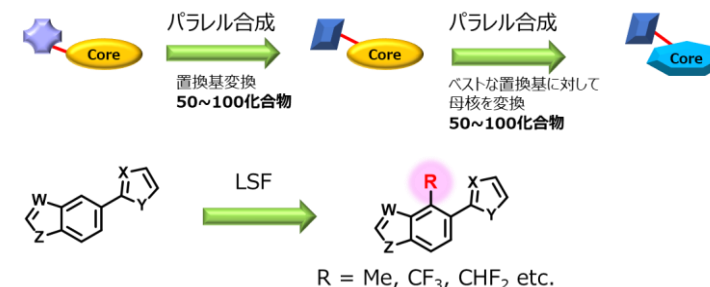
- ・ 独自のデザインガイダンスシステムでデータセット化合物から合成すべき化合物を選抜
- ・ 最適化されたDMTA*サイクルで合成展開を加速化

■ リード化合物

- ・ 多様で新規なケモタイプの創出
- ・ リード創出までの期間の短期化

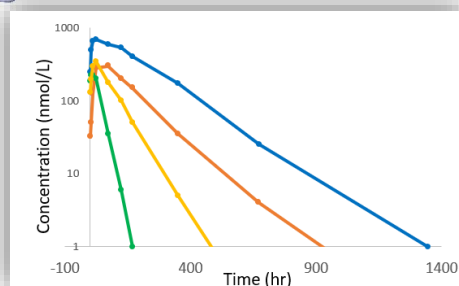
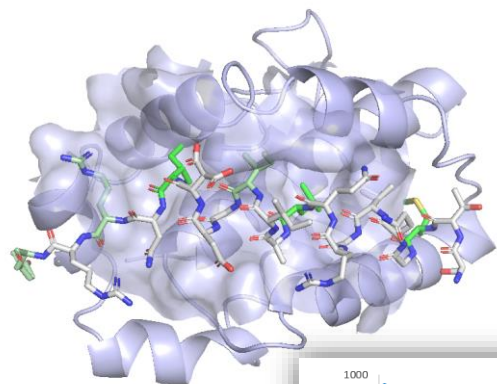
*: Design-Make-Test-Analyze

● パラレル合成/LSF*技術を活用した迅速な化合物合成



*: Late-Stage Functionalization

- ペプチド・中分子創薬を、開発候補品創出まであらゆる場面で受託可能です
- 創薬の課題を「高品質な技術」と「各プロセスの速い回転」で解決します



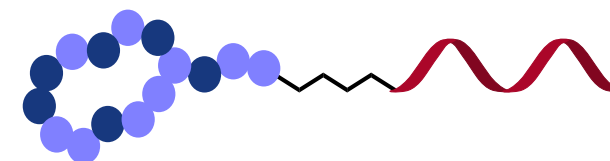
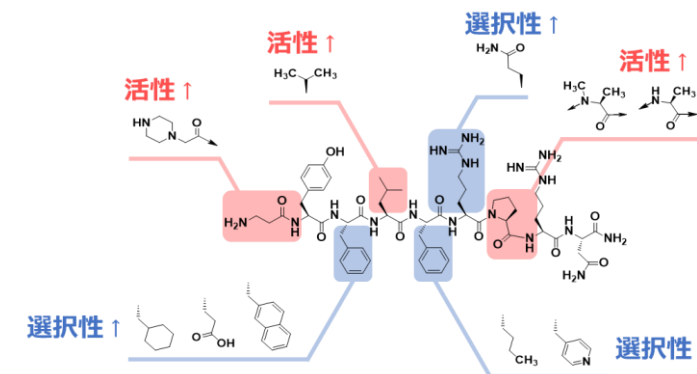
- 一拠点で in vitro 活性、薬物動態 (安定性・投与経路など) を評価

効果的な ペプチドデザイン

- 配列デザイン技術
- in silico 技術
- 構造解析技術

ペプチド評価を 加速化

ペプチド合成を 一挙に展開



- 自動合成
- 合成技術
- 精製技術

- 即時合成可能な巨大ライブラリの活用により、リード化合物を効果的に取得する

即時合成可能
ライブラリ

効率化された
プロセス

リード
化合物

■ 即時合成可能ライブラリ（巨大オンデマンドライブラリ）

- ・ 弊社保有のオリジナルBuilding Blocksからなる20億超のバーチャル化合物ライブラリ
- ・ 迅速に、実化合物をオンデマンドに合成可能（約1～2週間/デザイン）

■ 活用プロセス

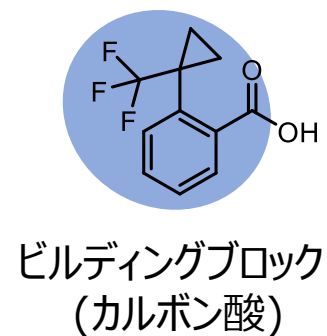
- ・ 独自のデザインガイダンスシステムでデータセット化合物から合成すべき化合物を選抜
- ・ 最適化されたDMTA*サイクルで合成展開を加速化

■ リード化合物

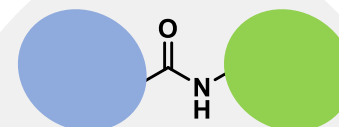
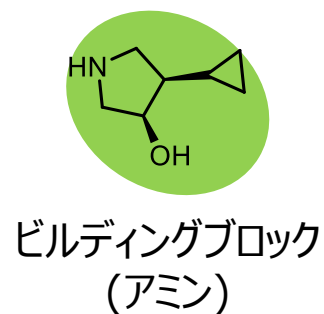
- ・ 多様で新規なケモタイプの創出
- ・ リード創出までの期間の短期化

*: Design-Make-Test-Analyze

■ オリジナリティーが高く多様な保有ビルディングブロックを掛け合わせた、即時合成可能な化合物ライブラリ



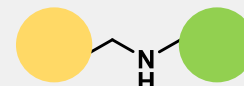
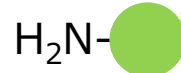
X



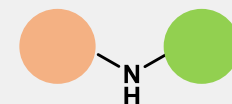
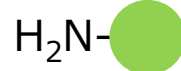
> 20億化合物



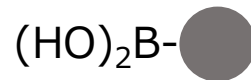
X



X



X



•

X

•

•

X

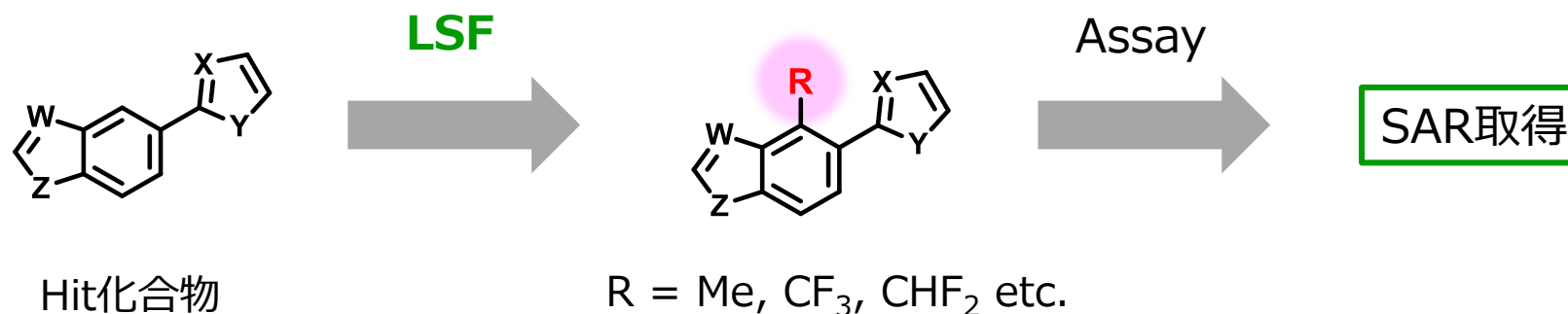
•

•

•

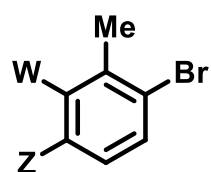
巨大ライブラリの
活用により、リード
化合物を効果的
に取得！！

- **Late-Stage Functionalization (LSF)** を用いたHit化合物修飾により迅速に特定部位のSARを提供します

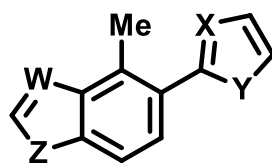


LSFを活用した効率的合成法

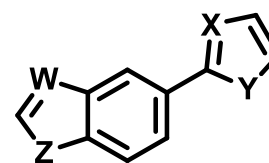
➤ Classical method



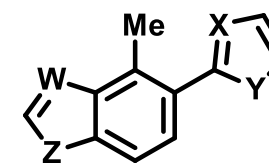
- Me基は初期段階で導入
- 目的物まで数ステップ必要



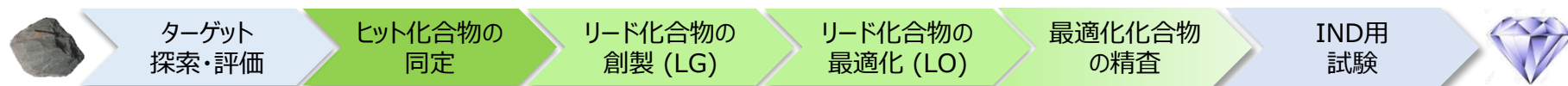
➤ LSF



1ステップで即座に目的物を合成



- High Throughput Screening (HTS) で見出された**ヒット周辺化合物の選択と評価**、および、**パラレル合成技術を活用した初期合成展開**により、LGステージでの合成研究の効率化につなげます



HTS (Quality Hit)

質の高いライブラリからのヒット化合物創出

- 物性情報
- ターゲットクラス情報
- アノテーション情報
- ライブラリに含まれる周辺化合物数



Quality Hit

HTS

Post Hit

周辺化合物の選択と評価



Post Hit



Advanced Hit

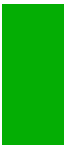
Post HTS

Advanced Hit

初期合成展開

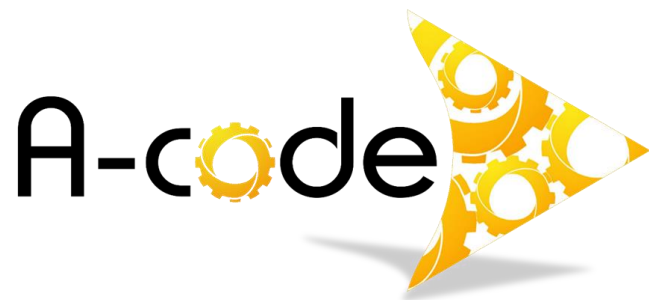
- SAR情報 (活性・選択性)
- 初期ADMEデータ

Post HTS Service Package	HTS	Hit Profiling	周辺検索 (機械的)	周辺検索 (メドケム目線)	周辺評価	SAR解析	パラレル合成	パラレル合成 + 一般合成	新規合成成品評価	ADMETox評価	
Post Hit	◆	◆	○		○					△	◆: HTS Packageに含まれるサービス ○: 各Post HTS Packageに含まれる標準サービス △: ADMETox評価は化合物数に応じて別途追加となります
Post Hit Plus	◆	◆	○	○	○					△	✓ 周辺化合物を選択 (メドケム目線) 及び評価 ✓ druglikeな構造やSAR取得に効果的かつロジカルな化合物選択 ✓ 実施期間: 約1ヶ月
Advanced Hit	◆	◆	○	○	○	○			○	△	✓ ケミスト1FTE (合成期間: 2ヶ月程度) による パラレル合成技術 をベースとした 合成展開 ✓ メドケムデザインによるAdvanced Hitの創出。複数のChemotype優先順位付けが可能 ✓ メドケムによる 新規合成化合物のSAR解析と優先順位付け ✓ 実施期間: 約3ヶ月
Advanced Hit Plus	◆	◆	○	○	○	○		○	○	△	✓ パラレル合成適用が難しいHit化合物のプラン (ケミスト2 FTE、合成期間: 3ヶ月程度) ✓ 一般合成 (パラレル適用可能な骨格への変換含む) + パラレル合成 ✓ メドケムによる 新規合成化合物のSAR解析と優先順位付け ✓ 実施期間: 約4ヶ月
	HTS package		Post HTS package								



計算化学グループのご紹介

Axcelead high performance Computing systems for Drug dEsign



開発ポリシー 創薬研究の加速と挑戦

■ 18種の独自システム群

分子動力学をコア技術とするSBDDシステム 8種

新規分子を設計するLBDDシステム 3種

膨大な測定データから抽出したナレッジシステム 3種


自動処理ケムインフォマティクスシステム 4種

■ AXL-大規模計算システム

GPU (2018/04設備導入)

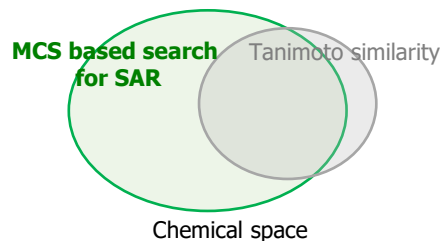
約2000 CPUのクラスタ計算機

■ 新規開発を継続

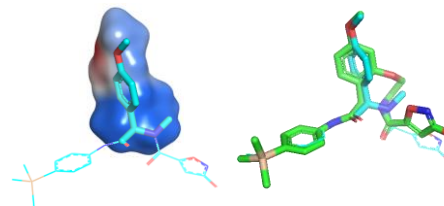
 **AutoDesign** をリリース (2019/03)

ペプチド・中分子の分子動力学計算 (2021/03)

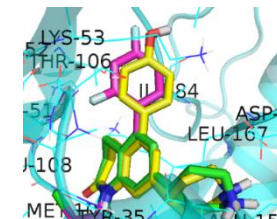
MACSar



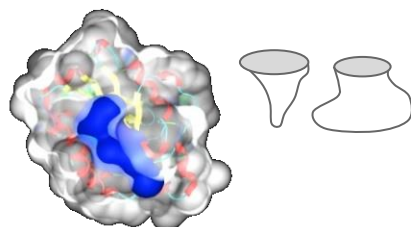
Hopping



AutoDesign



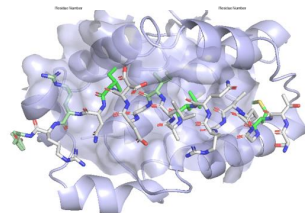
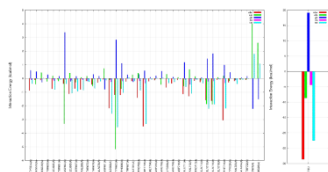
Pocket



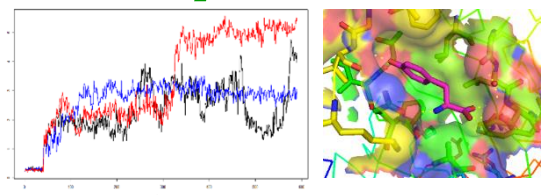
e-ADME

Property	Property
PAMPA	PAMPA
BA	BA
MDR1	MDR1
MS	MS
HERG	HERG
CYSs	CYSs
Cytotox	Cytotox
Solubility	Solubility
logD	logD

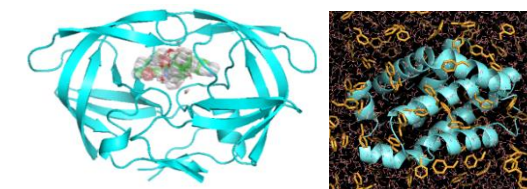
MMPBSA



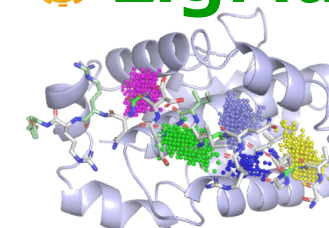
Dynamics



DDM



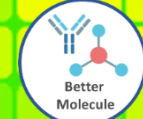
LigMap



A-code

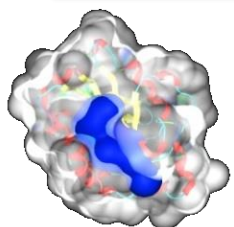


One-stop shop in silicoワークフロー（イメージ）



Pocket

実行可能性評価

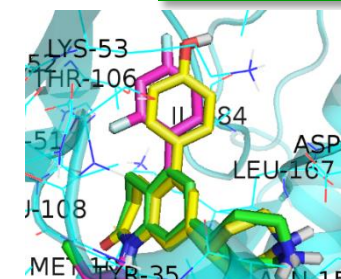


タンパク表面を網羅的に評価、低分子が結合可能なポケットを探索

Design

網羅的デザイン

AutoDesign
Hopping
e-ADME

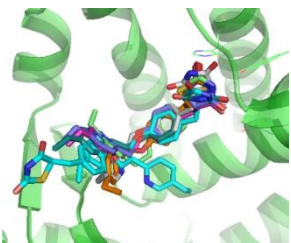


LigMap、MMPBSAを使った化合物の自動デザイン

A-CODE

ドッキングモデル生成

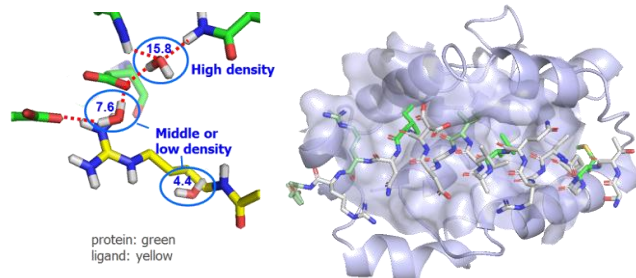
通常複数の候補ポーズを取得
(市販ソフトウェア)



Dynamics

結合モード確定
MD simulation

短時間MDで溶媒効果を考慮して結合モードを決定、X線による結合モードと良く一致

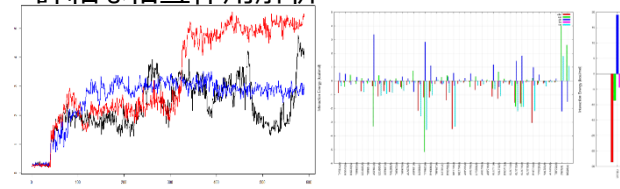


MMPBSA

高精度IC50/EC50予測

動的構造予測 (MD)

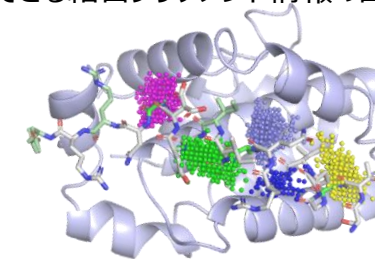
変換の程度、予測の確度により手法を使い分けてデザインを精密評価
溶媒効果を考慮した計算と詳細な相互作用解析



LigMap

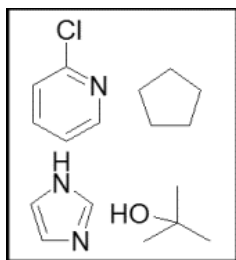
ホットスポット探索

MDによるhot spot探索とドラッグデザインに活用できる結合フラグメント情報の出力

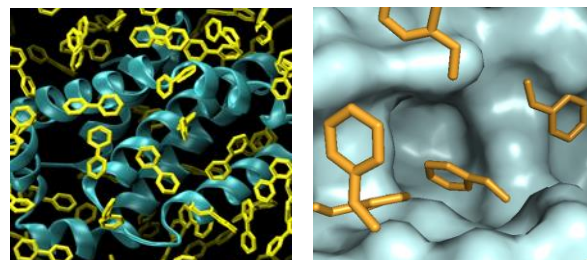


- タンパク質表面に化合物が結合しやすいホットスポットを探索
- タンパク質タンパク質相互作用阻害、ペプチドの低分子での置き換え等に有効
- 薬物フラグメントを溶媒と混ぜた共溶媒中で、タンパク質のMDシミュレーションを実施し、フラグメントごとの各結合位置での密度（頻度）を解析し、フラグメントが結合しやすいサイトを予測

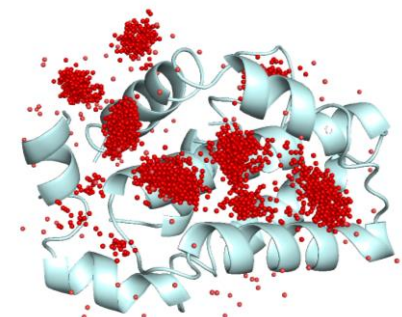
Small molecule library



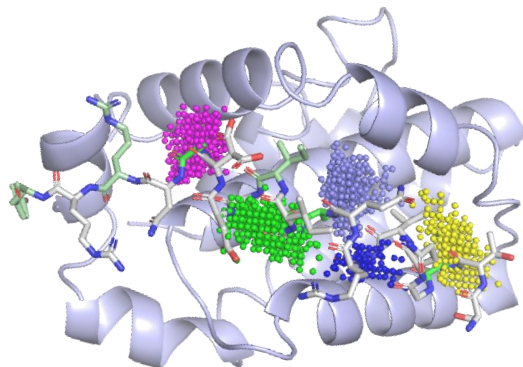
MD simulation in cosolvent solutions



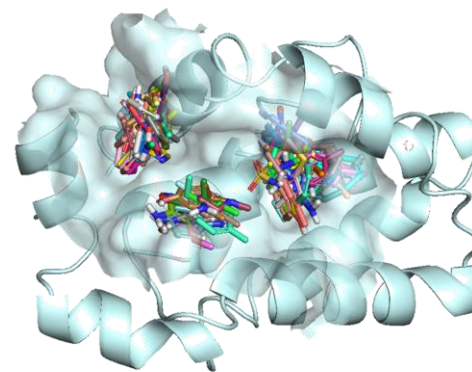
Acquisition of density map



Hot spot for fragment binding

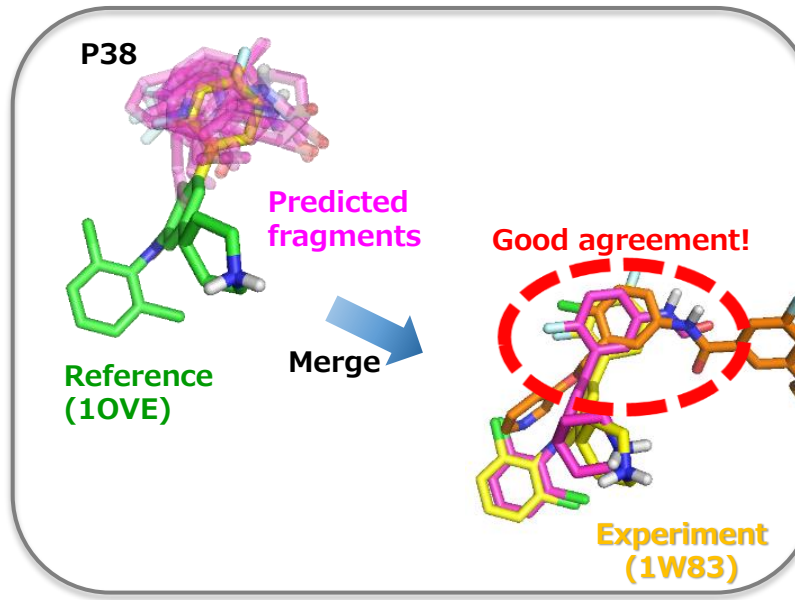
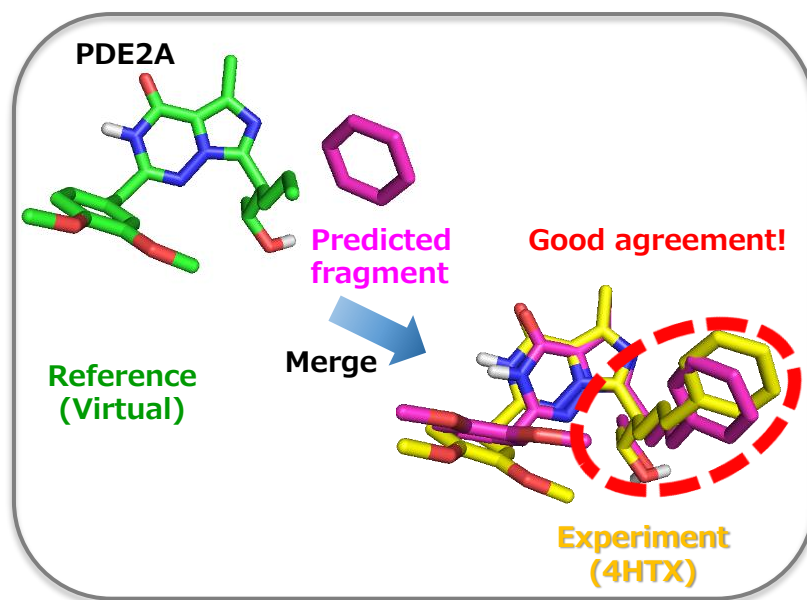
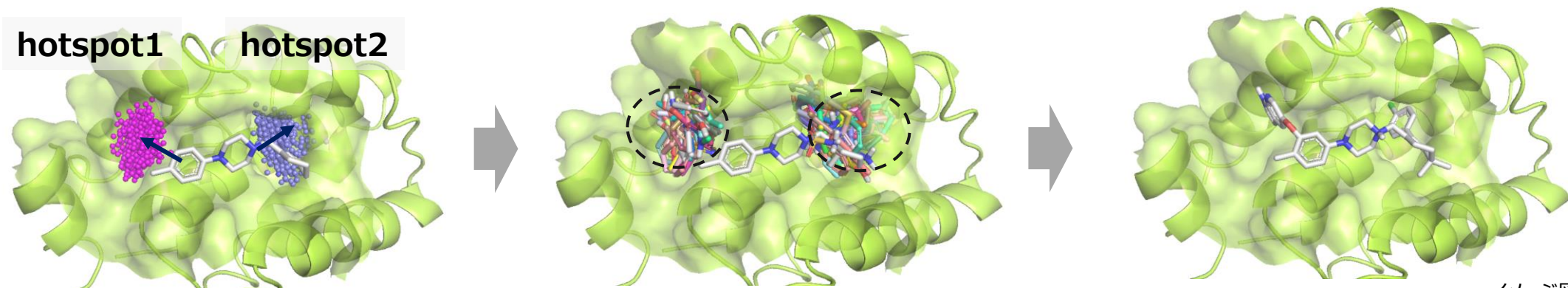


Prediction of appropriate molecules and binding modes



H. Kokubo, A. Yokota, A. Okabe, *Ensemble* (Molecular Simulation Society of Japan), 2015, 17(2), 72-76. 第53回日本生物物理学会, 3Pos031, 2015.

- MDシミュレーションの大規模データから、タンパク質が本質的に“好む”（相互作用をして系が安定化する）構造をデザイン

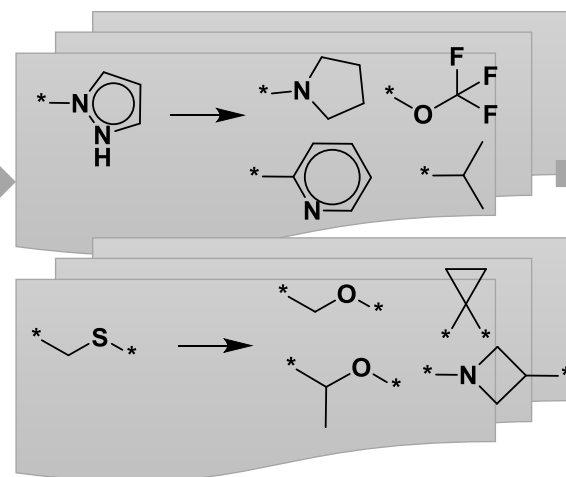
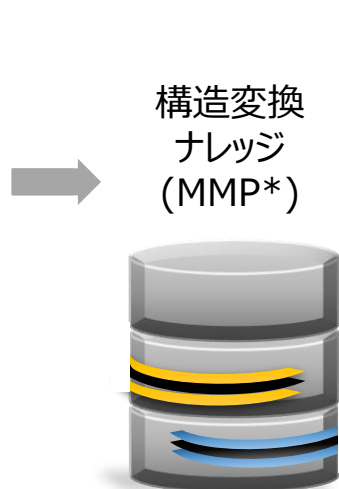


H. Kokubo, N. Miyamoto, Y. Nara, S. Itono, "Autodesign -an automated drug design by using molecular simulation data of protein-ligand systems". 5th International Symposium for Medicinal Sciences, 2019.

■ 膨大なADME/Toxプロファイル改善ナレッジから、課題を解決しうる構造変換を提案

リード化合物 → インシリコ解析 → 変換の提案 (MPO**) → インシリコ評価 → デザイン

Property
PAMPA
BA
MDR1
MS
hERG
CYPs
Cytotox
Solubility
logD



ADME/Tox	Property
Absorption	PAMPA, BA, MDR1
Metabolism	MS, CYPs
Toxicity	hERG, Cytotox.
Property	Solubility, LogD

Machine
Learning
(AI)

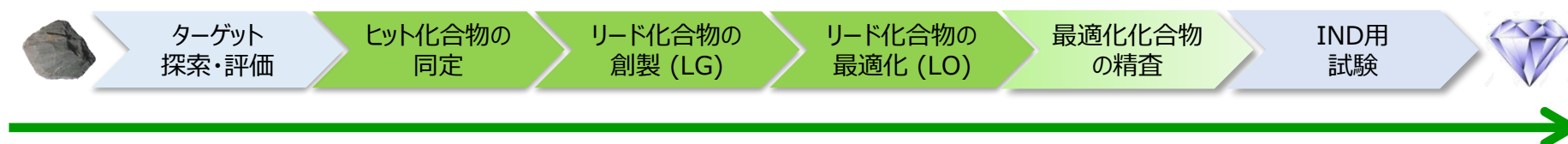
Property
PAMPA
BA
MDR1
MS
hERG
CYPs
Cytotox
Solubility
logD

*: matched molecular pair
**: multiple parameter optimization

Hara, H., Development of a novel matched molecular pair methodology, SABUN. P038, 19th Euro QSAR, Vienna Austria (2012)



パラレル合成グループのご紹介



優れた医薬品候補化合物の創出を加速化します

■ ハイスループットパラレル合成

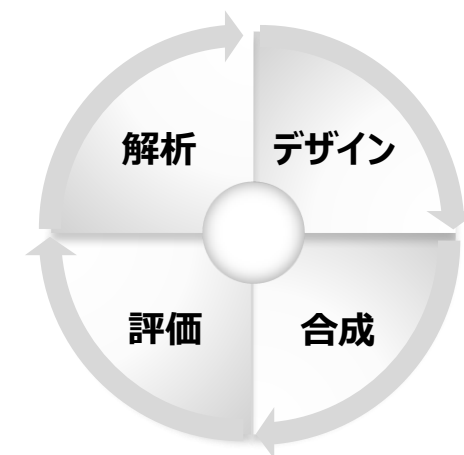
数多くの化合物を一度に、かつ迅速に合成できます

- ~96パラレル合成反応を5~10日で実施
- 構造と活性・物性・ADMEToxの相関情報を迅速に取得
- 多種・多様なビルディングブロックを揃えています

■ 反応条件最適化スクリーニング

一度に数多く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、価値を高めます

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

主な反応は上記の通りです。これ以外の特殊反応にも対応可能です
脱保護を含めた上記のマルチステップ反応でも多数の実績があります

実績:

FY18: ~120 プロジェクト、~4800 化合物 (~100 化合物 / 1 週間)

FY19: ~125 プロジェクト、~6300 化合物 (~130 化合物 / 1 週間)

多くのお客様にご好評いただき、繰り返しご利用いただいております

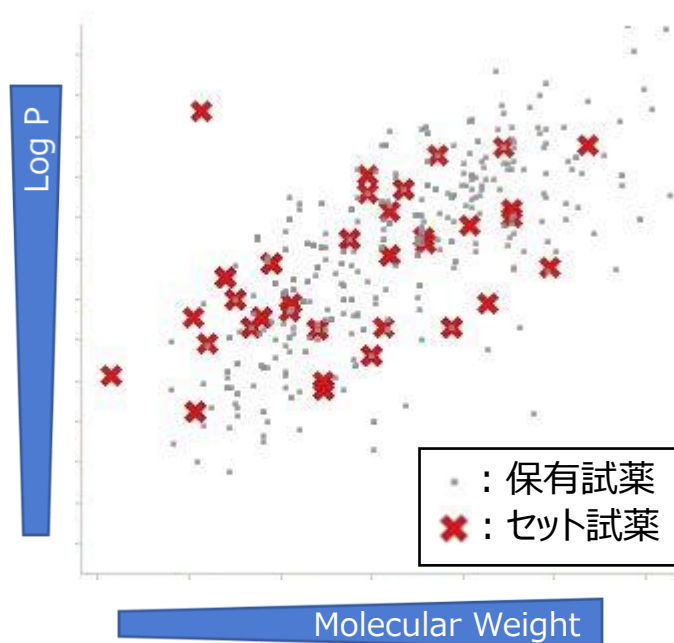
■ 基本試薬セットの特徴

共通の特徴

- 高い合成達成率
- 入手しやすい
- 値段が安い
- 2ndステップで論理的なデザインが可能

構造の多様性

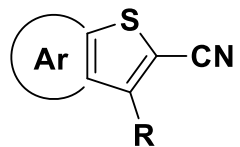
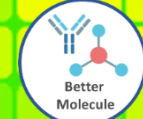
- 1級, 2級
- 大きさ, 嵩高さ
- 電子密度
- 回転可能結合数
- 物性値
etc.



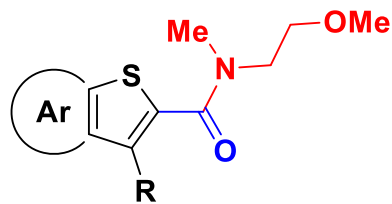
■ セット試薬選定方法

- **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

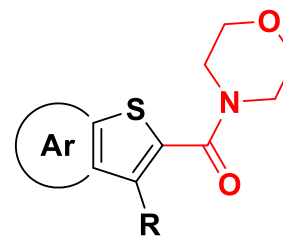
最適化研究におけるパラレル合成の活用例



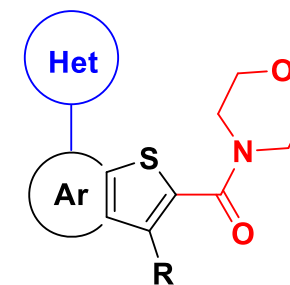
Compound A
 $IC_{50} = 2000 \text{ nM}$



Compound B
 $IC_{50} = 200 \text{ nM}$

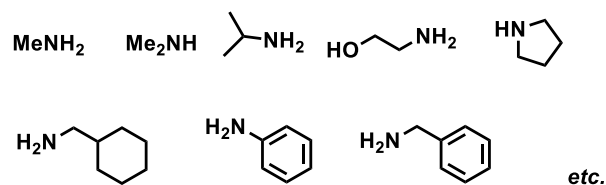


Compound C
 $IC_{50} = 80 \text{ nM}$

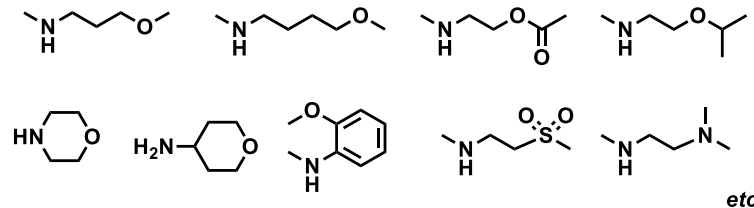


Compound D
 $IC_{50} = 10 \text{ nM}$

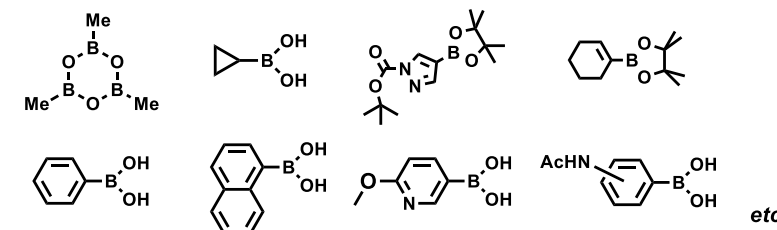
Amine basic set (48 amines)



Focused reagent set

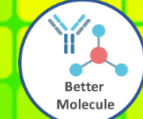


Boronic acid basic set

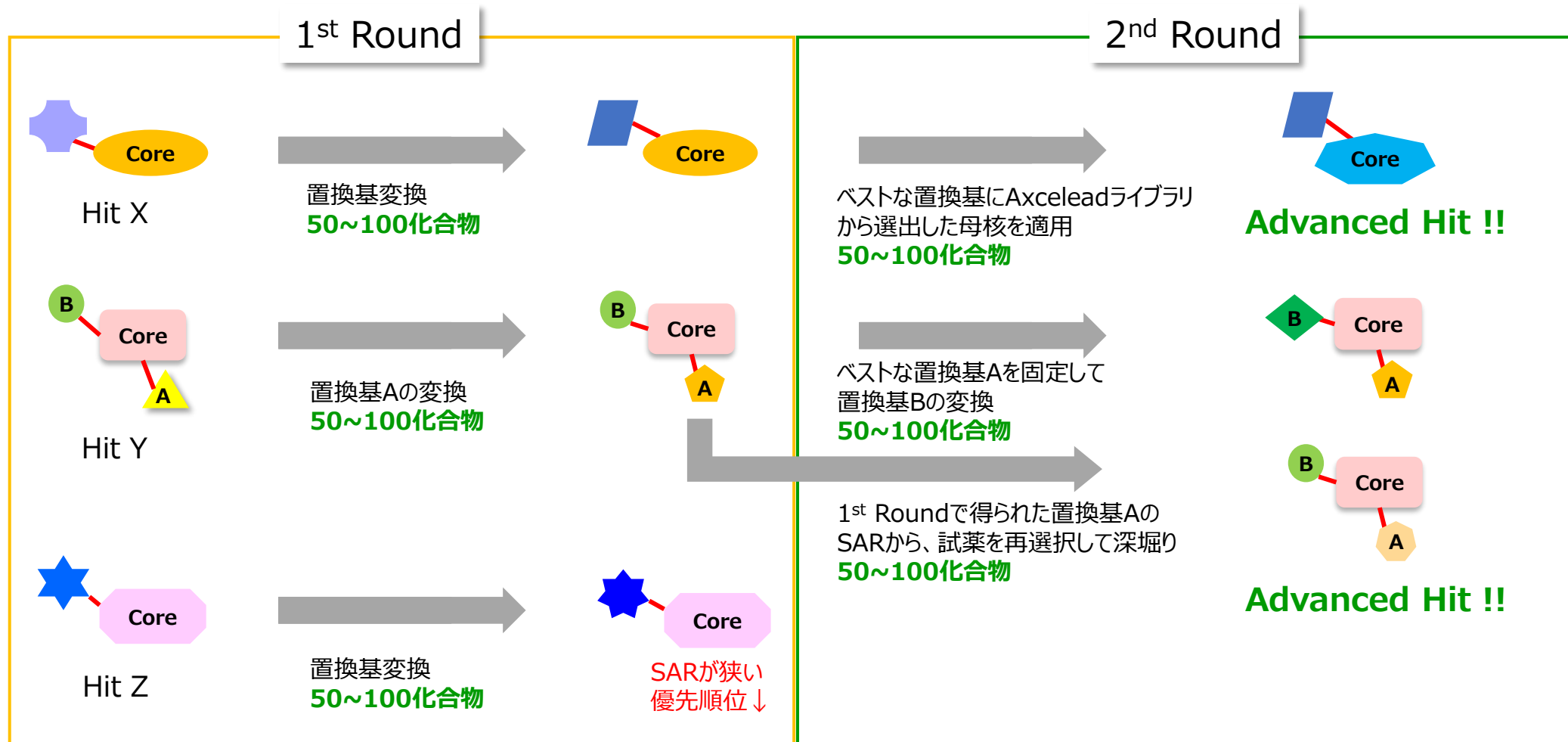


3回のライブラリ合成と化合物評価で200倍の活性向上を達成 (実施期間：2か月)

パラレル合成技術を活用したAdvanced Hit 創出サービス



- **パラレル合成技術を複数のHit化合物に同時に適用**することで短期間で密度の高い合成展開が可能
- Diversityを考慮した**約250-350化合物を取得**
- **期間: 12~13週間** (中間体合成、アッセイ、ADME/Toxプロファイリング含む)





分析化学グループのご紹介

- 専門チームが創薬合成研究を加速するための価値ある情報をタイムリーに提供します

HPLC 分析・精製

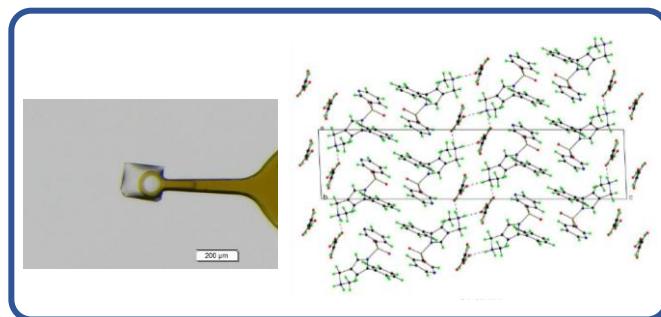
- 光学分割、光学純度測定 (キラル化合物)
- 分離精製、純度測定 (アキラル化合物)

NMR 構造解析

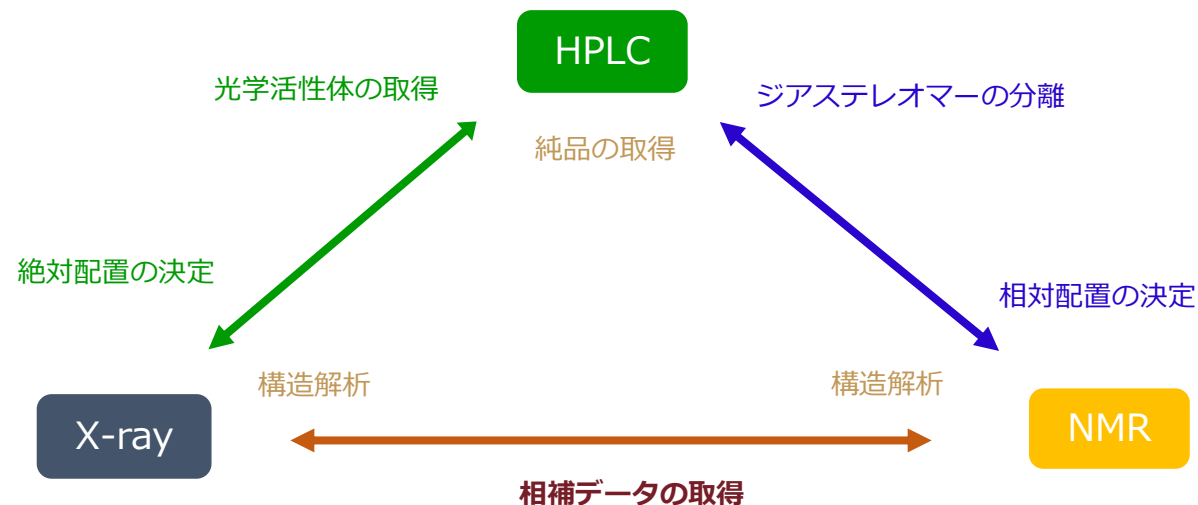
- H-H、H-C、H-N、H-Fなどの2次元NMRの測定
- 低分子構造解析
- qNMR分析

単結晶X線構造解析

- X線回折測定・解析
- 絶対配置の決定
- 結晶構造の確認



多彩なメニューを複合的に活用したサービス提供

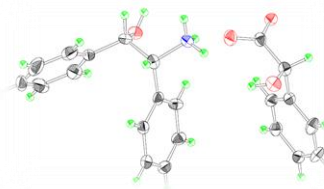
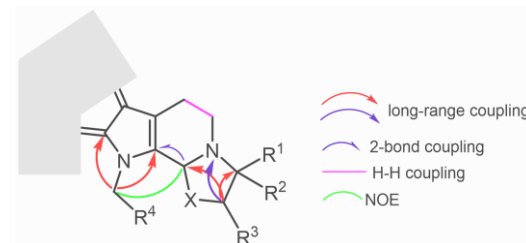


高純度の化合物が有益な情報と共に迅速に得られることから
ご好評いただいております

■ 創薬合成研究の様々なニーズにお応えします

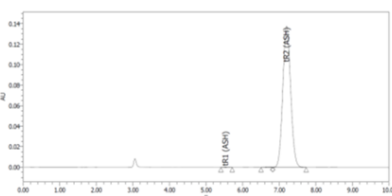
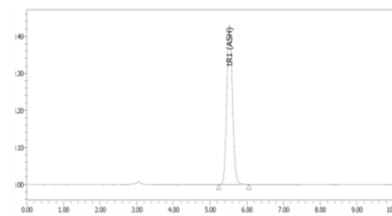
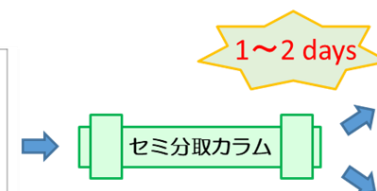
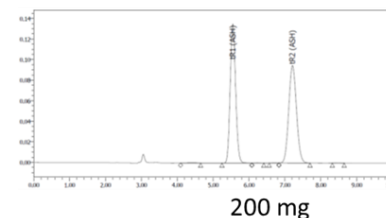
➤ 合成研究で中間体や目的物の構造を確認したい

- NMR構造解析により2次元構造や相対配置の情報を提供します
- X線構造解析により3次元構造を提供します



➤ 製造法検討で副生成物（夾雑物）の構造を知りたい

- HPLC精製で副生成物を単離、高分解能NMRで構造解析します

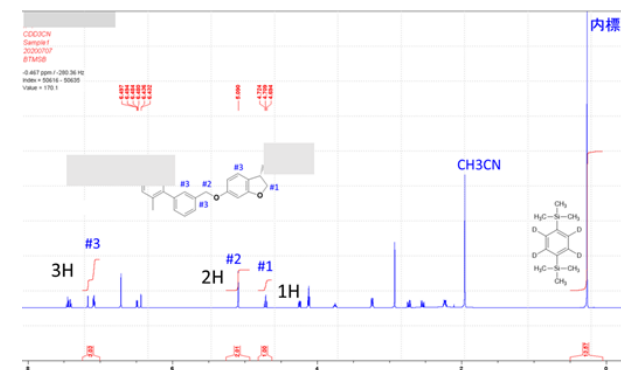


➤ 光学活性候補化合物を取得して迅速に研究を進めたい

- キラル分析条件を設定して光学純度を確認します
- HPLC光学分割で光学活性体を取得します (数 mg ~ 数 g)
- ジアステロマー塩分割法を構築してkgスケール製造も可能な光学活性体の調製法を構築します
- X線構造解析でeutomerの絶対配置を決定します

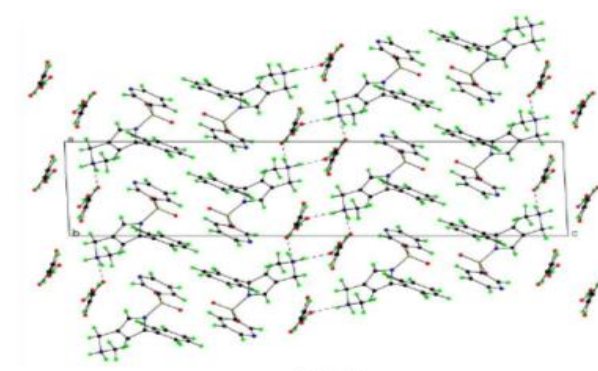
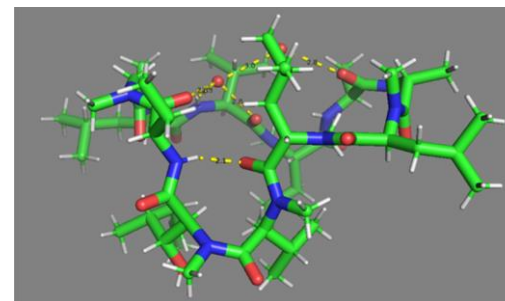
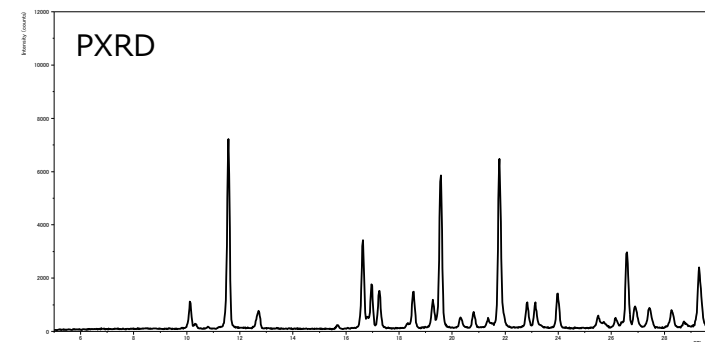
➤ 化合物の純度を確認したい

- HPLC絶対検量線法で定量分析を行います
- 定量NMRを活用して標品の準備が困難な化合物の定量分析を行います

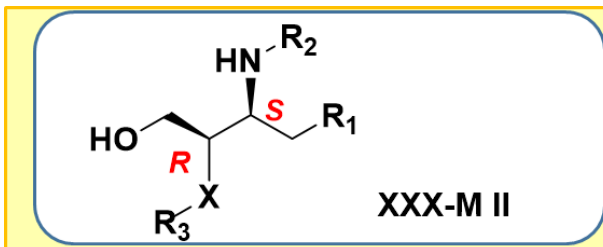


■ 医薬品化学研究の様々なニーズにお応えします

- 低分子・中分子医薬品の高純度品（精製品）を取得したい
 - 様々なHPLC条件（順相、逆相、逆相イオンペア、イオン交換、HILIC条件）で精製品を提供します
- 結晶を取得したい、結晶の溶解性を改善したい
 - 迅速に約100条件をスクリーニングして結晶化を検討します（サンプル量：～50 mg）
 - 無機/有機酸を用いて造塩結晶化を検討します
 - 多形検討を行い粉末X線回折測定（PXRD測定）で多形を確認します*
 - 株式会社 創晶様と連携して結晶化に導きます*
 - * 弊社 物性グループとの連携メニューです
- 結晶構造を確認したい
 - X線構造解析で結晶水・カOUNTERイオンの存在比を推定します
 - X線構造解析で分子内水素結合情報を提供します



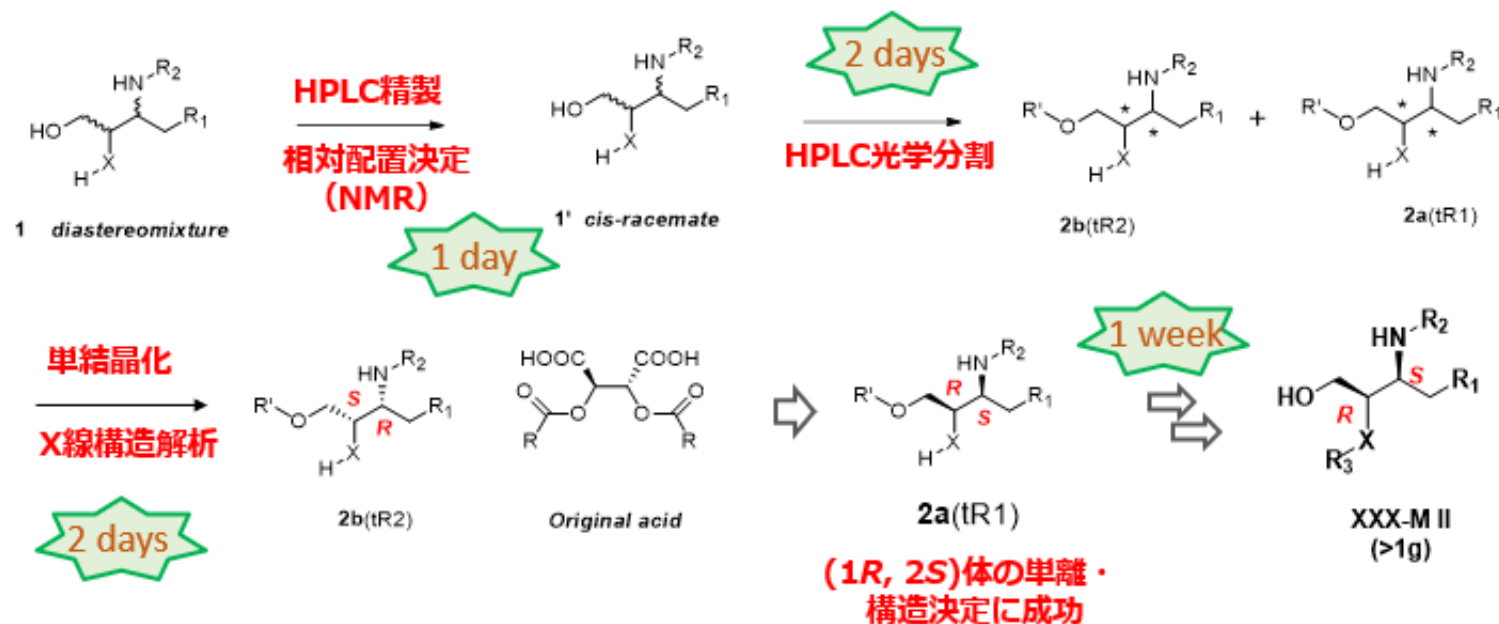
■ 医薬品化学研究の様々なニーズにお応えします (分析メニューを活用した代謝物合成の例)



目的：(1*R*, 2*S*)-XXX-MIIの合成

- ・ 4つの異性体から (1*R*, 2*S*) のみを合成
- ・ 旋光度やchiral HPLCの保持時間情報は無し

- ① 4種のジアステレオマー混合物中間体 (**1**) を合成
- ② *cis*と*trans*体をHPLC分取
- ③ NMR構造解析で*cis*-ジアステレオマー (**1'**) を特定
- ④ *cis*-racemateの光学分割
- ⑤ 造塩単結晶化 (**2b**)
- ⑥ 単結晶X線構造解析
- ⑦ eutomer中間体の特定 (**2a(tR1)**)
- ⑧ 目的代謝物への誘導 (XXX-MII >1 g合成)



様々な作業を必要としながら、4週間で完了 (予備検討、再合成込み)
豊富な機能を有するAxcelead DDPだからこそ実現できるスピーディなOne stop serviceです

分析化学グループのサービスをYouTubeでもご紹介しています！



[構造解析・HPLC光学分割・精製等、分析化学のソリューションのご紹介](#)



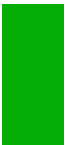
[創薬合成研究を加速するNMR構造解析サービスのご紹介](#)



[担当者が紹介！単結晶作製から提供するX線構造解析サービス](#)



[HPLC分析、精製サービスで創薬合成研究を加速します！](#)



合成化学グループのご紹介

- 効率的で実用的な合成法の開発
 - ・ 鍵中間体、スケールアップ、ラベル体、代謝物などの合成に活用可能な合成法の開発
- Non-GLP バルク合成 (～1 kg)
 - ・ 高品質なバルク (純度、残留溶媒、残留金属、結晶形などをコントロール) の提供
- ラベル体合成
 - ・ 安定同位元素 (^2H , ^{18}O など) を含む化合物の合成
 - ・ 放射性同位元素 (^3H , ^{11}C , ^{14}C など) を含む化合物の合成法開発およびCRO委託
- プラットフォーム技術
 - ・ 連続フロー合成、光レドックス反応 など
- 設備
 - ・ 自動封管反応装置、ジェットミル粉砕機、光フローリアクター、オートクレーブ など

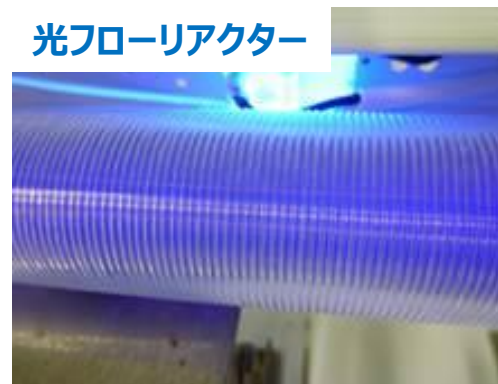
自動封管反応装置



ジェットミル粉砕機



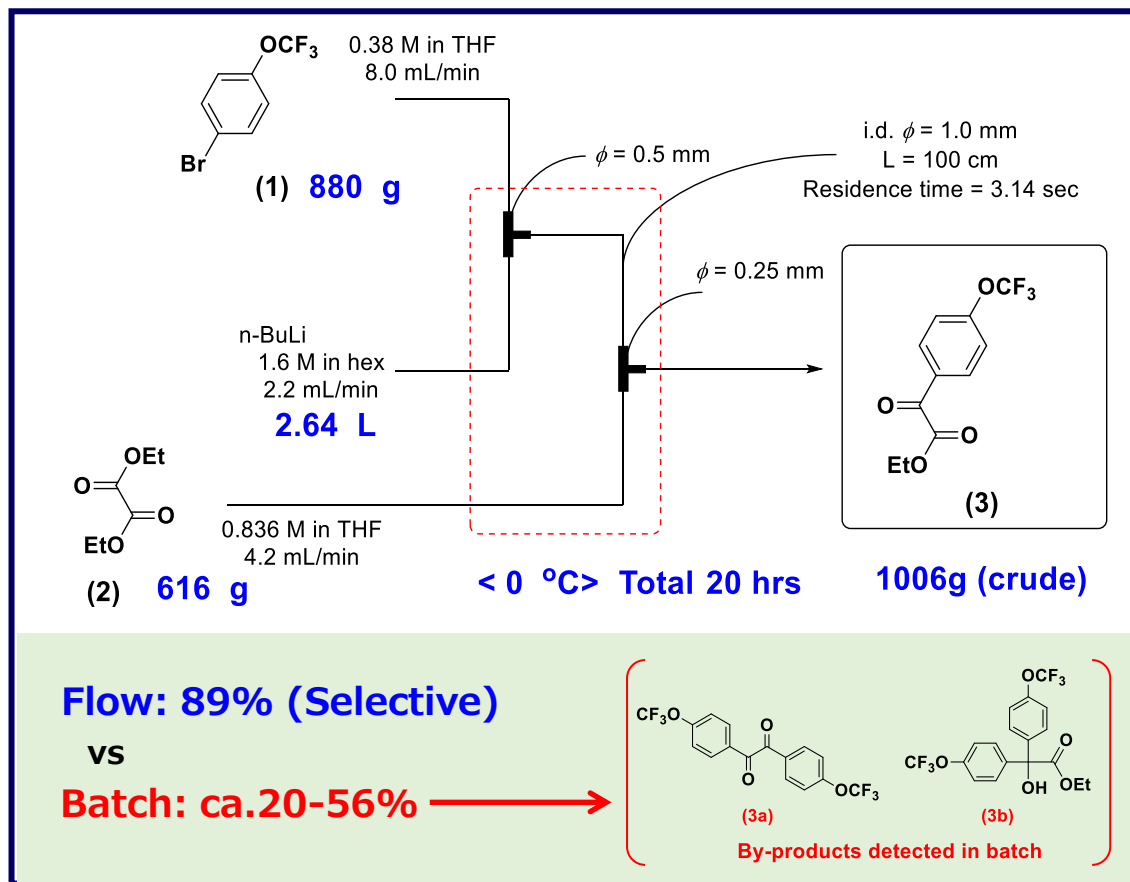
光フローリアクター



オートクレーブ



■ 連続フロー合成装置の活用によるキログラムスケールの合成



検討の流れ

A. Flow microreactor



B. Multi-gram scale synthesis

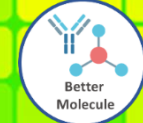


C. Kilo-gram scale synthesis

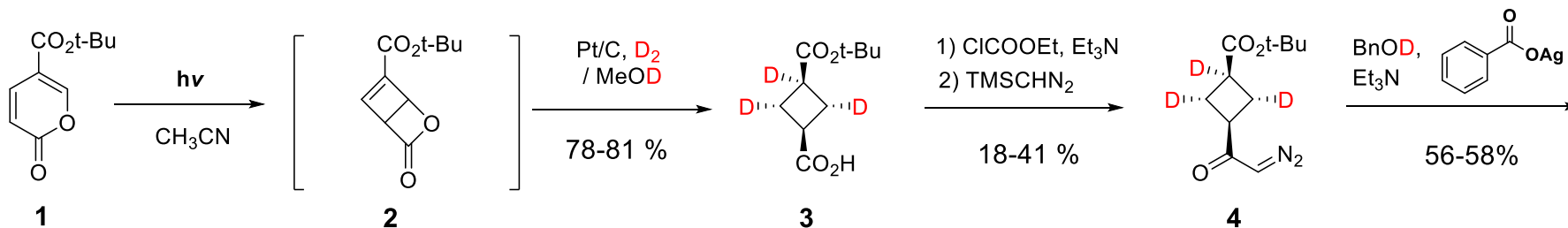


フロー合成の活用により、従来のバッチ合成では困難な反応のスケールアップが可能

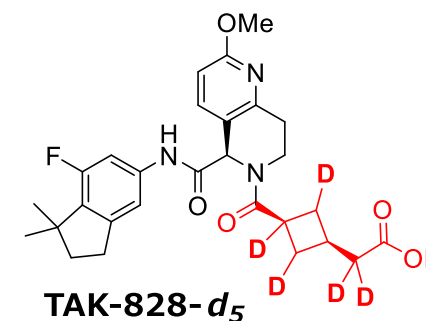
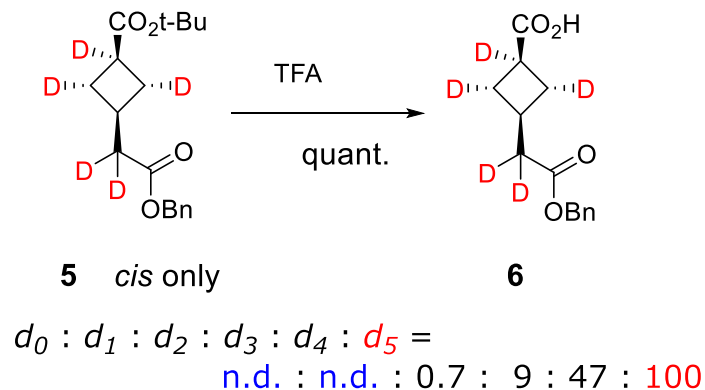
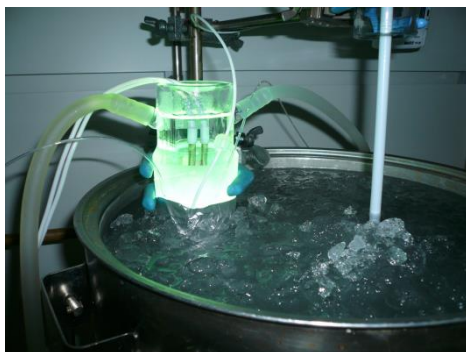
光フロー反応による重水素化合物の合成



■ 光フロー反応の活用により、効率的なTAK-828-d5 の合成法を確立



光フロー反応 : 3.6 g/10 hr
Batch: 0.48 g/68 hr

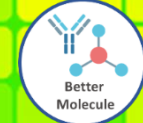


ROR inverse agonist (WO 2016002968)

- 光フロー反応によるシクロブテン誘導体 **2** の合成および重水素ガスを用いた接触還元との組み合わせにより、3つの重水素原子が導入されたシクロブタン誘導体 **3** を合成
- Wolff転位反応により、メチレン部位に2つの重水素原子が導入された化合物 **5** を合成

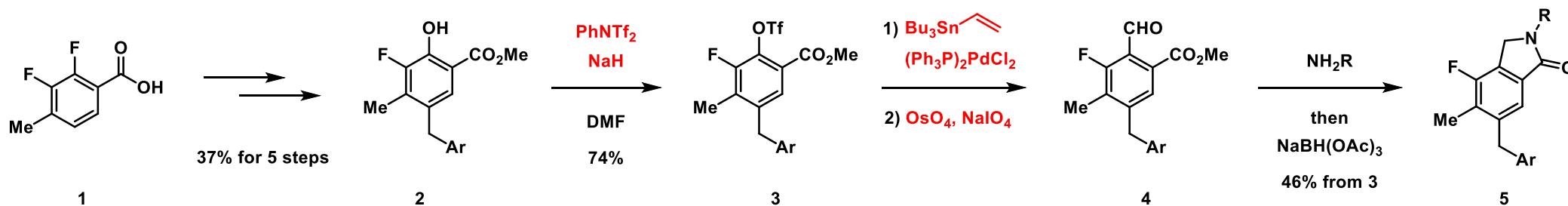
T. Yamashita, 4th International Symposium for Medicinal Sciences (2018).

フローケミストリーを取り入れたスケールアップ合成



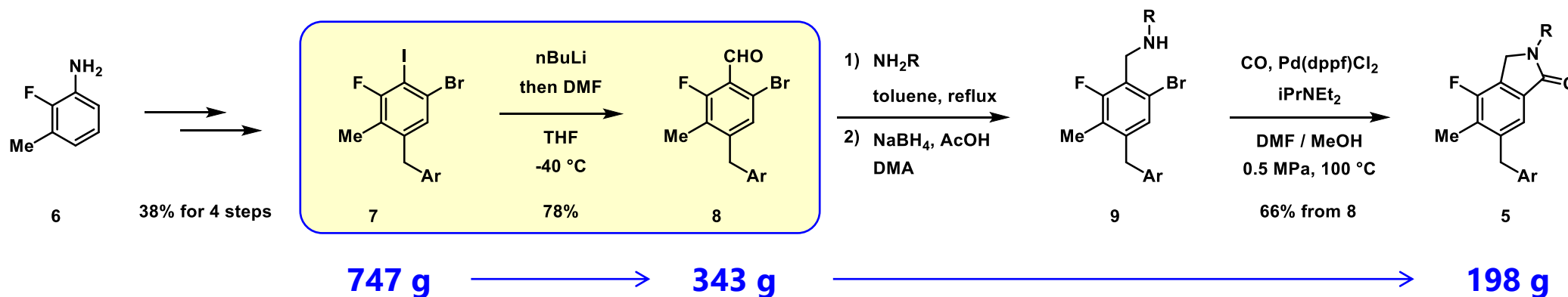
■ 毒性の強い金属試薬、高価な試薬の使用を回避

Original Route



Axcelead Route

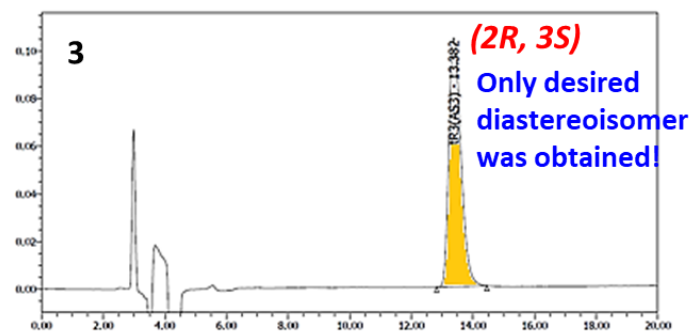
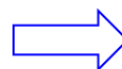
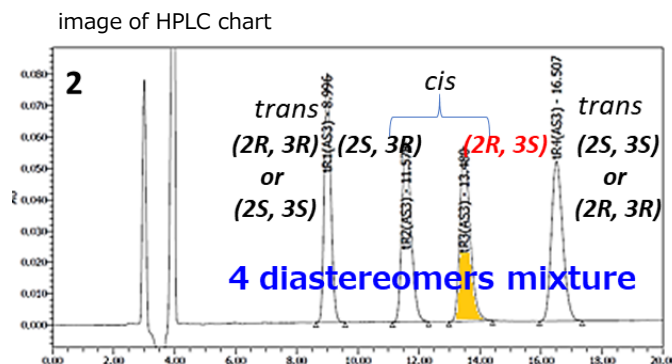
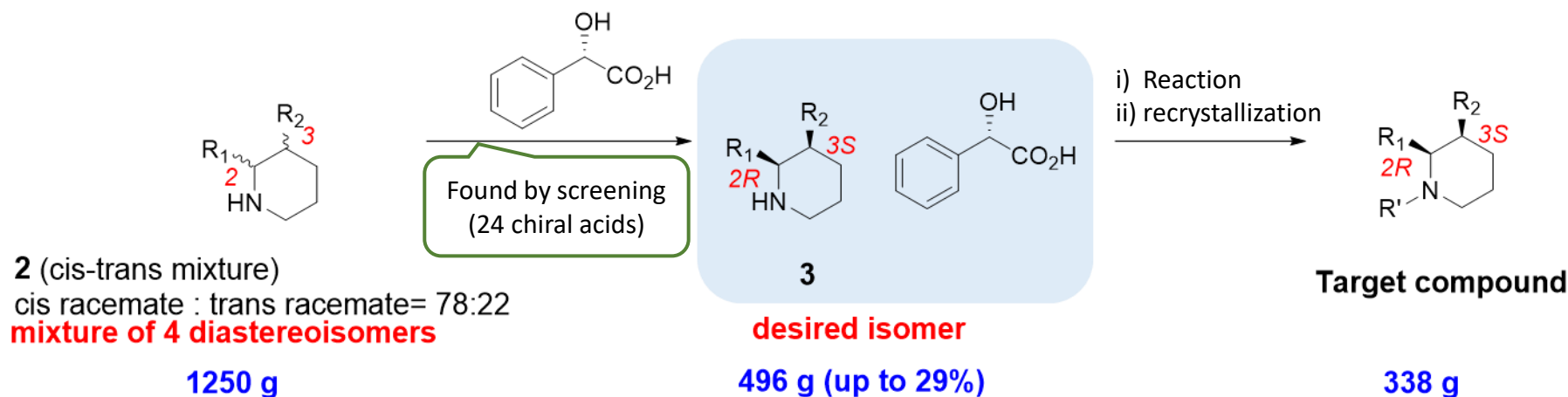
Flow Chemistry



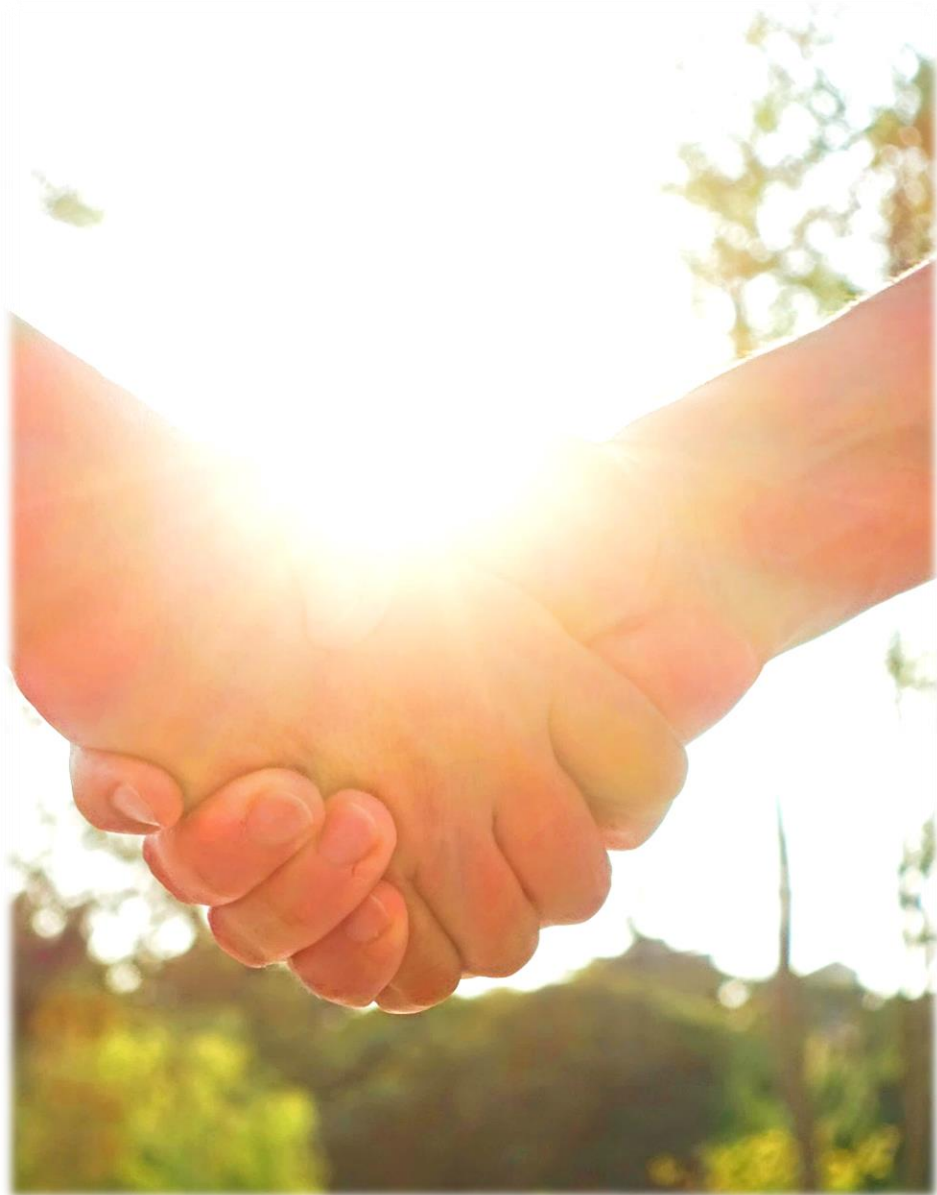
- フローケミストリーの活用により、スケールアップ合成時に問題となる試薬類の使用を回避
- 効率的なイソインドリノン環構築法を確立

Org. Biomol. Chem., 2019, **17**, 8166.

■ ジアステレオマー塩分割による光学分割



- ジアステレオマー塩形成による光学分割により、カラム精製を実施することなく単一生成物として目的物を取得可能な方法を確立
- 得られたジアステレオマー塩の単結晶X線構造解析により、絶対配置を決定



共に手を取り
創薬を通して
希望ある未来を創りたい

Axcelead Drug Discovery Partners
<https://www.axcelead.com>
contact@axcelead.com