Axcelead Drug Discovery Partners化学部門

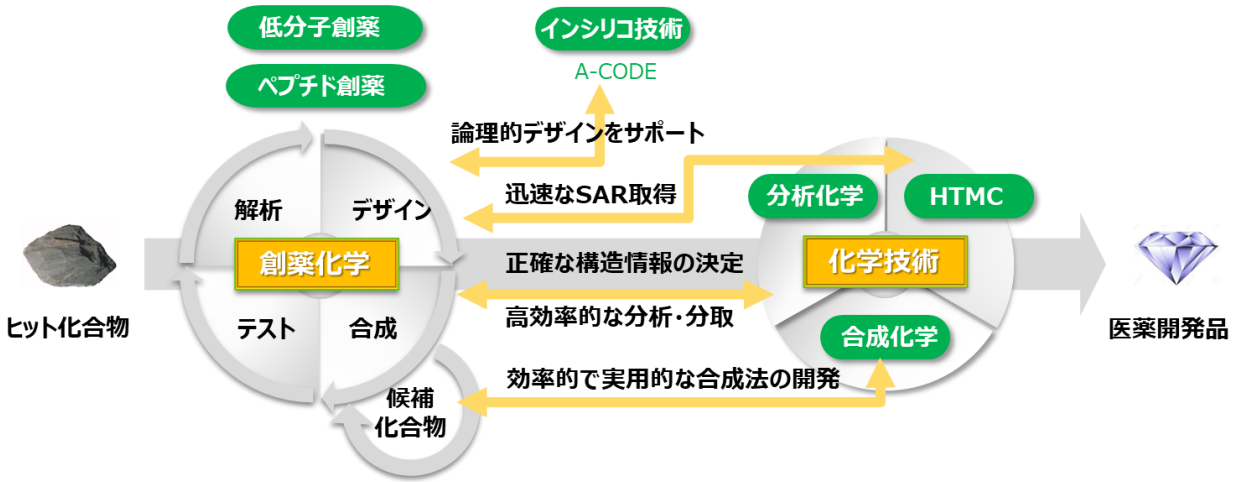
メディシナルケミストリーグループ 低分子創薬・ペプチド創薬

- 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

- 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の設計
- バーチャルスクリーニング

A-code



パラレル合成グループ

- 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

- 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

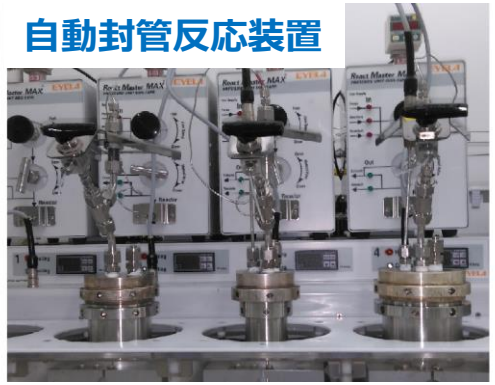
- 実用的合成ルートの開発
- Non-GLP API合成 (～1 kg)
- 内部標準物質の合成
- ラベル体合成
- 推定代謝物の合成と同定
- プラットフォーム技術
- 高温、高圧反応
- ジェットミル粉砕

Copyright © 2022 Axcelead Drug Discovery Partners Inc. All Rights Reserved.
Not for circulation to third parties without Axcelead’s permission.

合成化学グループのサービス・技術・設備

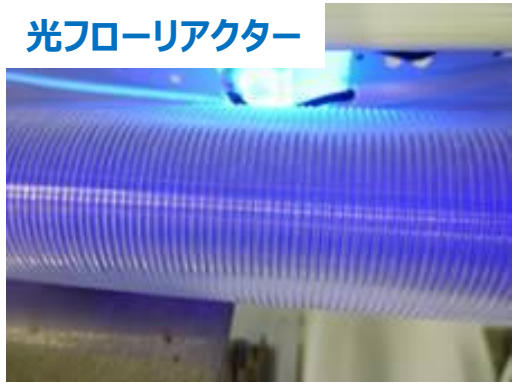
- ■ 効率的で実用的な合成法の開発
  - 鍵中間体、スケールアップ、ラベル体、代謝物などの合成に活用可能な合成法の開発
- ■ Non-GLP バルク合成 (～1 kg)
  - 高品質なバルク (純度、残留溶媒、残留金属、結晶形などをコントロール) の提供
- ■ ラベル体合成
  - 安定同位元素 (^{2}H, ^{18}O など) を含む化合物の合成
  - 放射性同位元素 (^{3}H, ^{11}C, ^{14}C など) を含む化合物の合成法開発およびCRO委託
- ■ プラットフォーム技術
  - 連続フロー合成、光レドックス反応 など
- ■ 設備
  - 自動封管反応装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

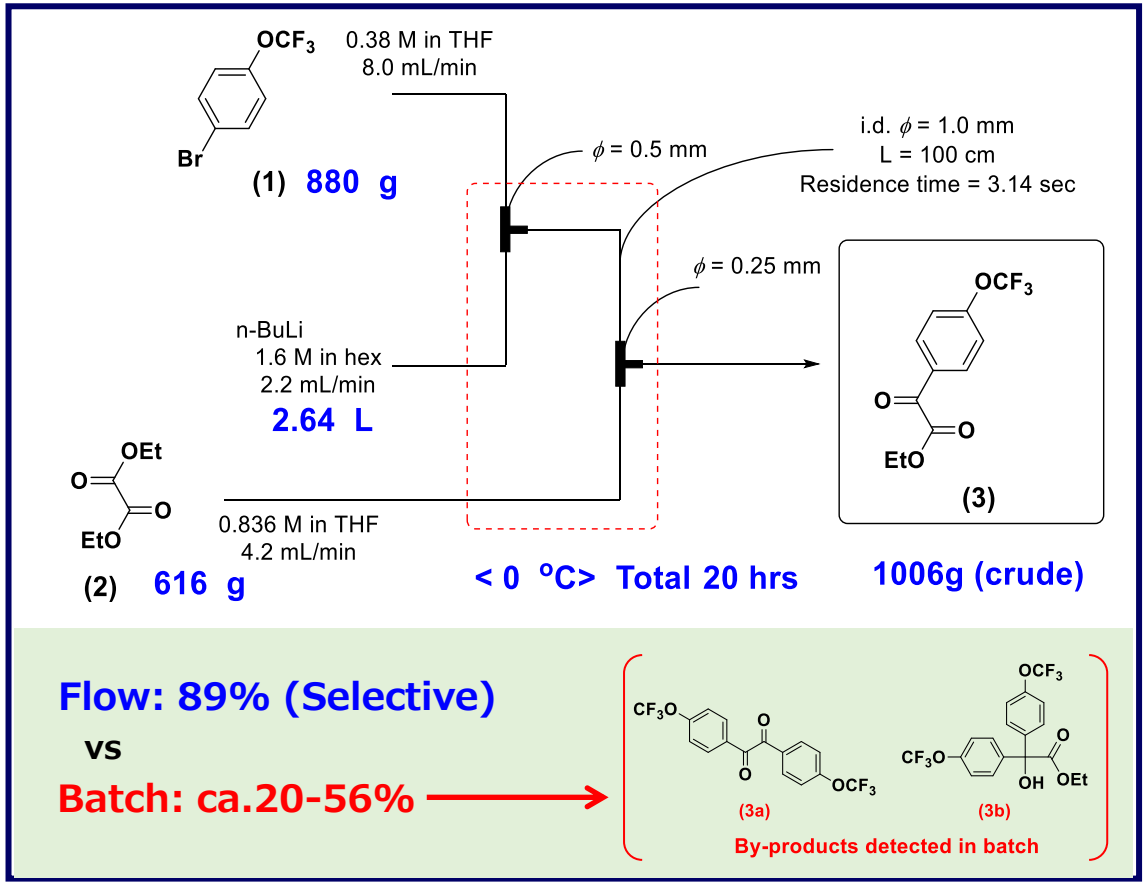


オートクレーブ

Copyright © 2022 Axcelead Drug Discovery Partners Inc. All Rights Reserved.
Not for circulation to third parties without Axcelead's permission.

フローケミストリー

■ 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

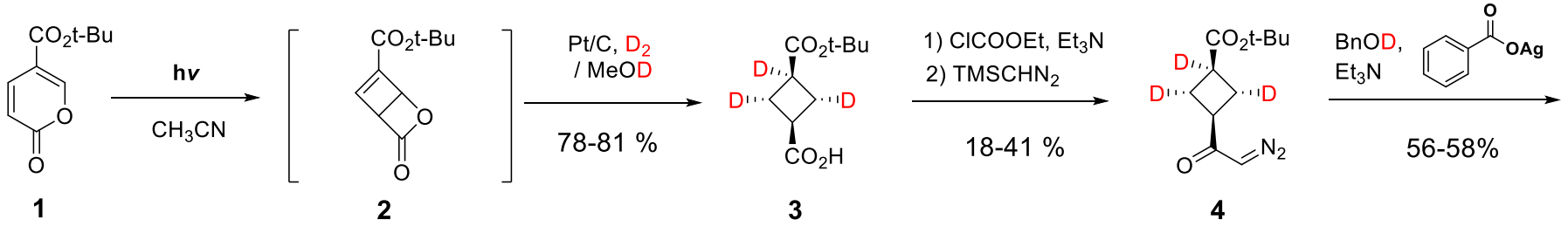
C. Kilo-gram scale synthesis

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

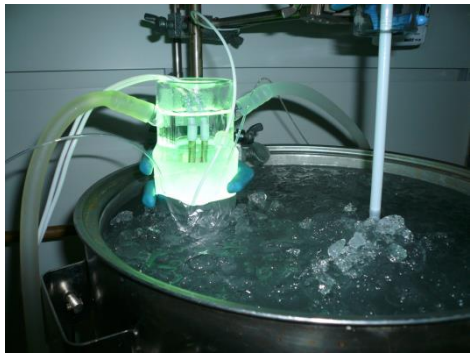
Copyright © 2022 Axcelead Drug Discovery Partners Inc. All Rights Reserved.
Not for circulation to third parties without Axcelead's permission.

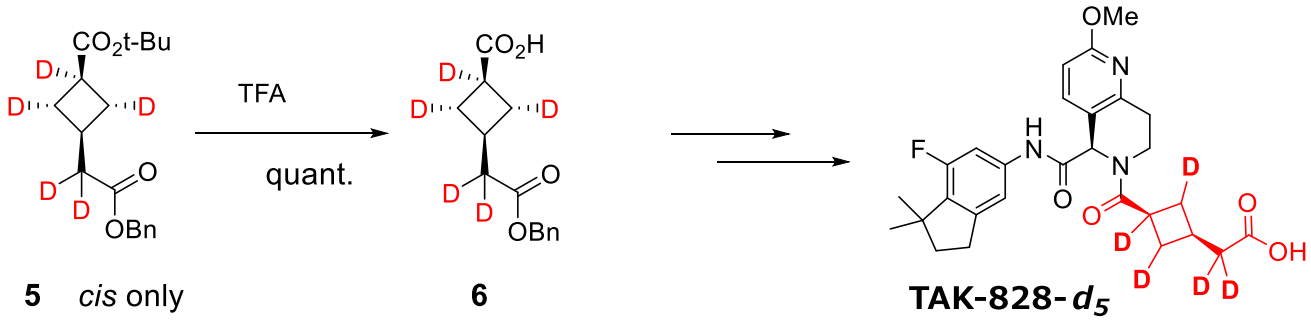
光フロー反応による重水素化合物の合成

■ 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





$d_0 : d_1 : d_2 : d_3 : d_4 : d_5$ =
n.d. : n.d. : 0.7 : 9 : 47 : 100

ROR inverse agonist (WO 2016002968)

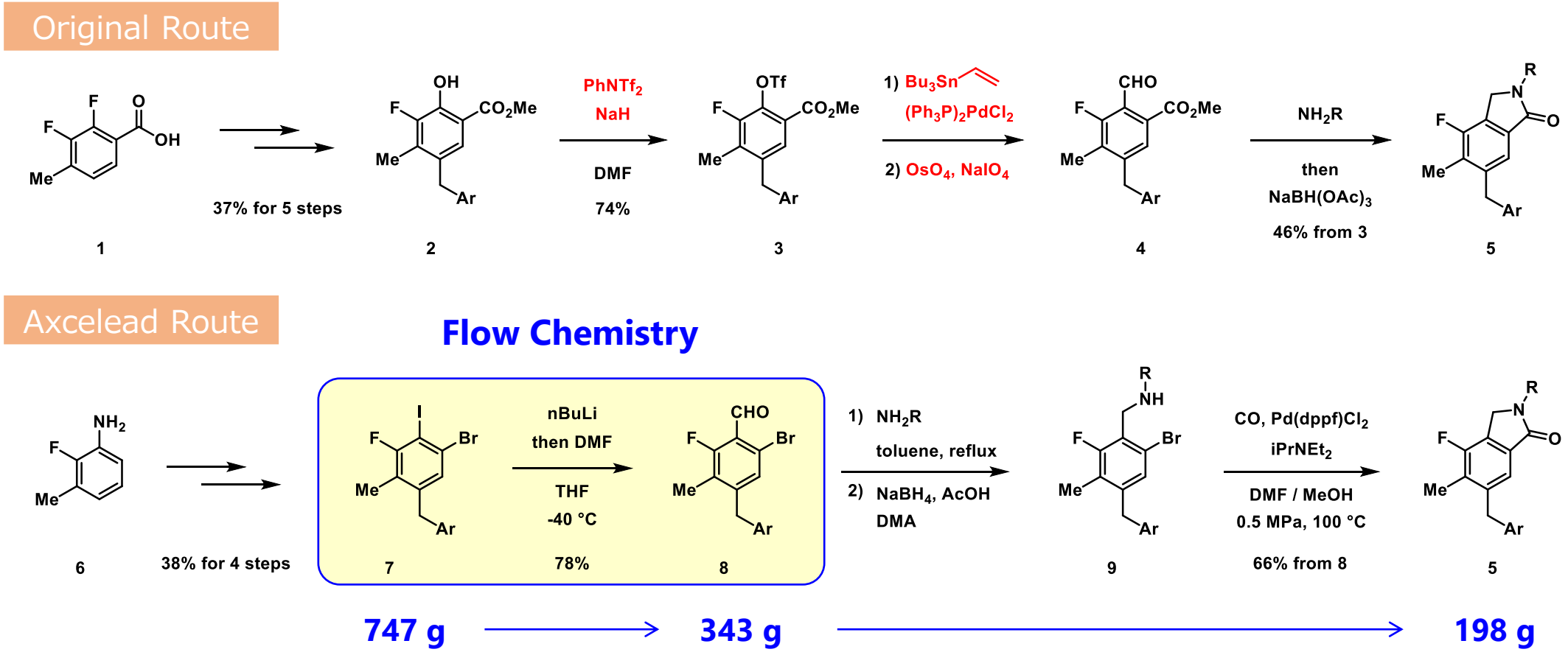
- 光フロー反応によるシクロブテン誘導体 **2** の合成および重水素ガスを用いた接触還元の組み合わせにより、3つの重水素原子が導入されたシクロブタン誘導体 **3** を合成
- Wolff転位反応により、メチレン部位に2つの重水素原子が導入された化合物 **5** を合成

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

Copyright © 2022 Axcelead Drug Discovery Partners Inc. All Rights Reserved.
Not for circulation to third parties without Axcelead's permission.

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



- 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.

Copyright © 2022 Axcelead Drug Discovery Partners Inc. All Rights Reserved.
Not for circulation to third parties without Axcelead's permission.

合成法開発・スケールアップ合成

■ ジアステレオマー塩分割による光学分割

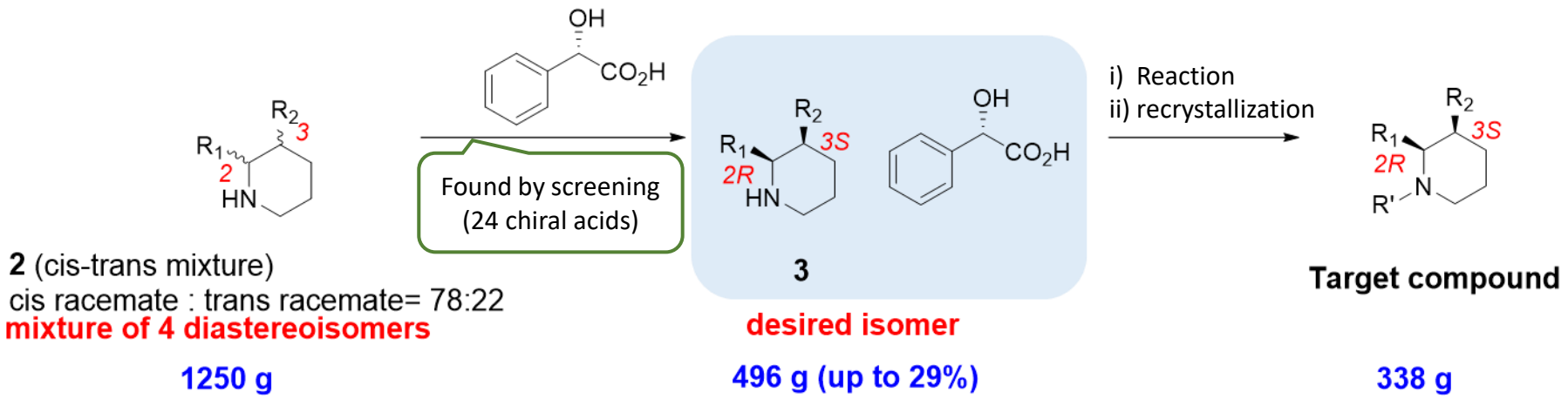
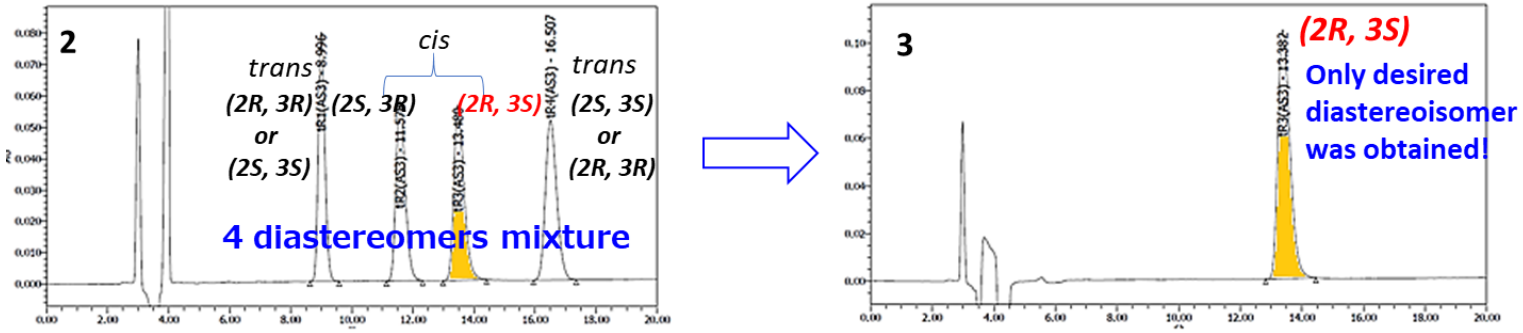


image of HPLC chart



- 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

Copyright © 2022 Axcelead Drug Discovery Partners Inc. All Rights Reserved.
Not for circulation to third parties without Axcelead's permission.