

# プレストウィックケミカル社

ザ・ケミカルライブラリー  
&  
メディシナルケミストリープロジェクト  
&  
インシリコ・メディシナルケミストリー・コンサルティング・  
サービス



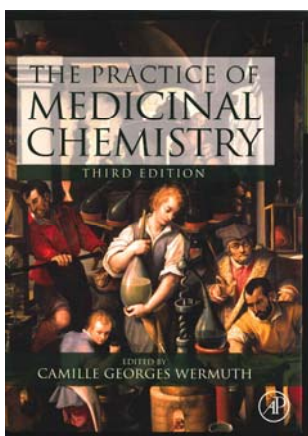
2012年1月発行

日本総代理店

## Prestwick Chemical 社 :

1. 会社名 : Prestwick Chemical S.A.S.
2. 設立年 : 1999年10月1日
3. 本社所在地 : Bld Gonthier d'Andernach, 67400 Strasbourg-Illkirch, France  
協力会社・所在地 : Pharma Plexus Holland BV:  
CJ van Houtenlaan 36, 1381 CP Weesp, The Netherlands
4. 事業内容 : メディシナルケミストリーの研究開発・受託サービス、ライブラリー販売
5. 役員 : 創業者 : **Camille G. Wermuth**, PharmD, PhD.  
CEO and President: **Thierry Langer**, Pharm MS, PhD.  
Board of Directors: **Robert Flanagan**
6. マネージメントチーム :  
**Camille G. Wermuth**, PharmD, PhD. Founder  
**Thierry Langer**, Pharm MS, PhD. Chief Executive Officer  
**Bruno Giethlen**, PharmD, PhD. Chief Science Officer  
**Christophe Morice**, PhD. Head of the Medicinal Chemistry Department  
**Paul Bikard**: COO / CFO  
**Marie-Louise Jung**, PharmD, PhD. Sales Manager  
**Eric Jamois**, PhD. Vice-President of US Operations for Prestwick Chemical in San Diego, CA.  
**Jean-Marc Simon**, M.S. Quality Assurance Manager for both the Medicinal Chemistry and Library departments





7. 社員数： 45名 (Ph.D.21名、技術者 20名)

8. 資本金： \$US 10,000

9. メディシナルケミストリーの研究開発、共同研究受託サービス実績

2001年—2011年：

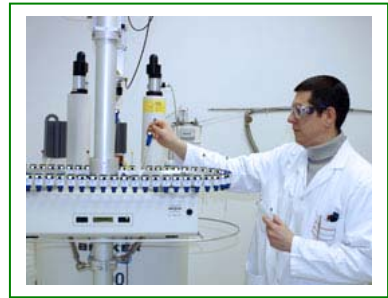
- (1) 8,000以上の特許性のある化合物を合成し、お客様へ引き渡した
- (2) フェーズ IIIに入った化合物1つ
- (3) フェーズ IIに入った化合物2つ
- (4) フェーズ Iに入った化合物3つ
- (5) 前臨床段階に入っている化合物はさらに数個ある

#### 10. 会社の設備紹介

プレストウィック社専用の建屋は合成化学のために設計された1,200平方メートルの面積に、32の実験用ベンチがあり、品質保証のためのラボには300MHzのブルッカー社製NMR、3台のLC-MS、バリアン社製の前処理用HPLC、分析用HPLCなどを装備しています。

協力会社のPharma Plexus Hollandは旧Abbott Healthcare Products社の設備を引き継いだ旧社員で構成されキログラムレベルでの合成も可能な設備を持っています。







### 1.1. 商品

- ザ・ケミカルライブラリー
- メディシナルケミストリープロジェクト
- インシリコ・メディシナルケミストリーサービス

### 1.2. プレストウィック・ザ・ケミカルライブラリー Ver.12

本ライブラリーは特許切れの既存薬だけを集めたユニークな化合物ライブラリーです。Wermuth 教授の提唱する SOSA では既存薬に潜む弱い副作用を見出し、メディシナルケミストリーを発揮して新しい構造の新規の薬に発展させます。HTS の評価基準として使用可能です。もっと良い薬が必要といわれるオーファンディジーズの研究にも使われます。

- 用途
- スクリーニングのポジティブコントロール
  - エコファーマ研究の既存薬
  - メディシナルケミストリー研究

特長

1. 「創薬化学」の教科書\*を書いている Wermuth 教授とそのスタッフが選択
- \*The Practice of Medicinal Chemistry 3rd Edition ; Elsevier
2. 特許切れの医薬品のみを日本で販売可能な 1 1 9 1 種類を提供 (元は 1 2 0 0 種類)
  3. ヒットしたものは、10mg 以上で個別にご提供
  4. ザ・ケミカルライブラリーは毎年バージョンアップします (現在は Ver. 12)



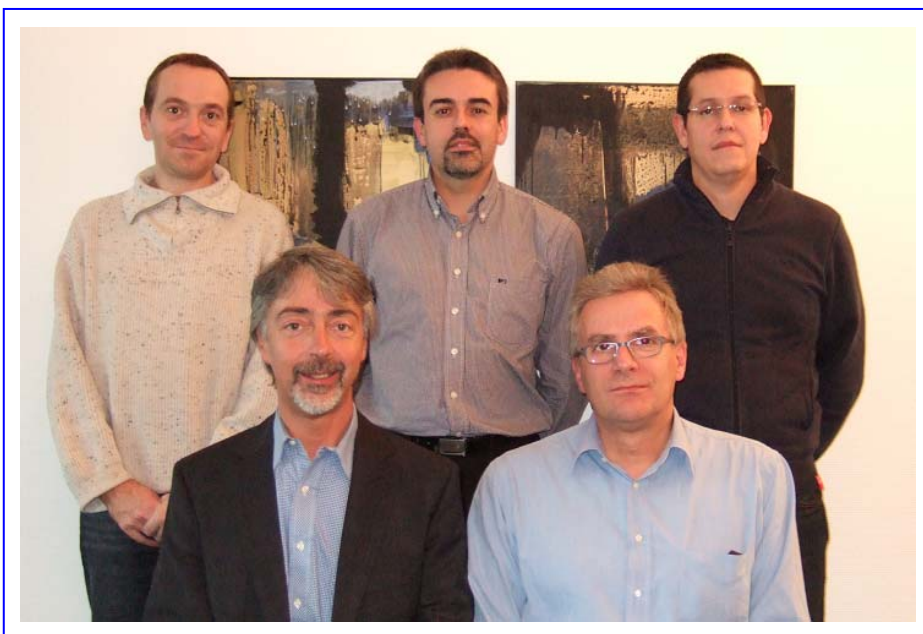
### 13. メディシナルケミストリープロジェクト

- (1) ヒットからリードの開発
- (2) リードから最適化
- (3) 総合的受託サービス

お客様のニーズに応じてメディシナルケミストリーの戦略を ADME/Tox を考慮して立案することでできるだけ短時間に成果を出します。(開始から納品可能な薬物候補物質の創出まで平均 18 ヶ月の実績)

#### 実績 2001年—2011年:

- (1) 8,000以上の特許性のある化合物をお客様へ引渡し
- (2) フェーズIII に入った化合物1つ
- (3) フェーズII に入った化合物2つ
- (4) フェーズI に入った化合物3つ
- (5) 前臨床段階に入っている化合物はさらに数個



#### お客様のプロジェクトを推進する主要なスタッフのご紹介

前列向かって左より Thierry Langer (CEO), Bruno Giethlen (CSO)

後列向かって左より Patrick Bazzini (Team Leader), Christoph Morice (Head of Medicinal Chemistry), Jean-Marie Contreras (Team Leader)

#### 14. メディシナルケミストリープロジェクト・成果紹介：

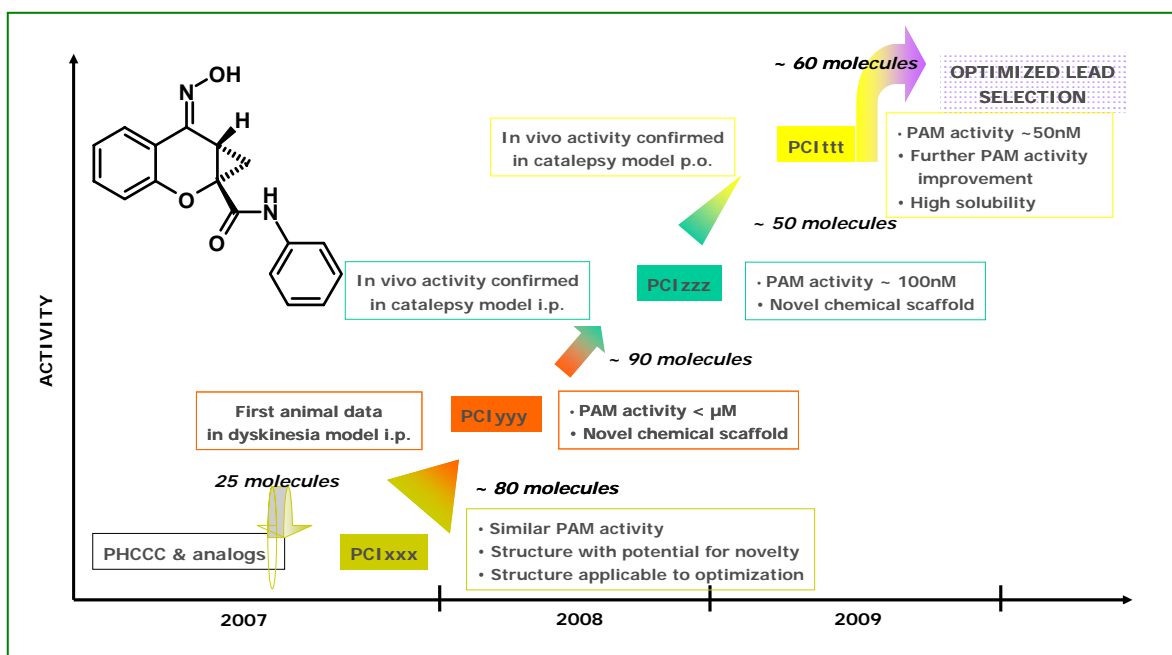
プレストウィック社は様々な疾患領域の薬作りに貢献しています。

##### (1) mGluR4 Positive allosteric modulators

##### mGluR4 に対するポジティブなアロステリックなモジュレーター

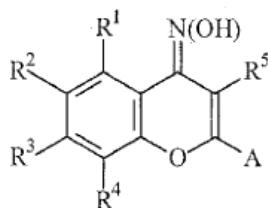
Domain Therapeutics 社（フランス、ストラスブルグ）との共同研究において、同社の DETECT-ALL 技術（FRET アッセイ）を用いて GPCR リガンドを同定することで metabotropic glutamate type 4 receptor (mGluR4 PAMs) のアロステリックなポジティブモジュレーターを見出しました。プレストウィック社のメディシナルケミスト達は 24 ヶ月の期間で、nM の濃度で有効な活性を示すと同時に ADME 的にも良好ないくつかのファミリー化合物を生成することに成功しました。そのうち、一つのシリーズは前臨床の候補物質として開発が進み、IN vivo での原理確認にも成功しております。

本研究には、プレストウィック社からは 3 人の従業員（Full time employee:FTE）が 2007 年半ばから 2010 年の末まで参加し、2009 年末には特許を申請しました。2010 年末にはメジャー製薬会社にライセンスされました。WO2011051478



#### WO2011051478

1. A compound of the general formula (I)



## (2) C-Kit Tyrosine kinase inhibitors

### C-Kit チロシンキナーゼ阻害剤

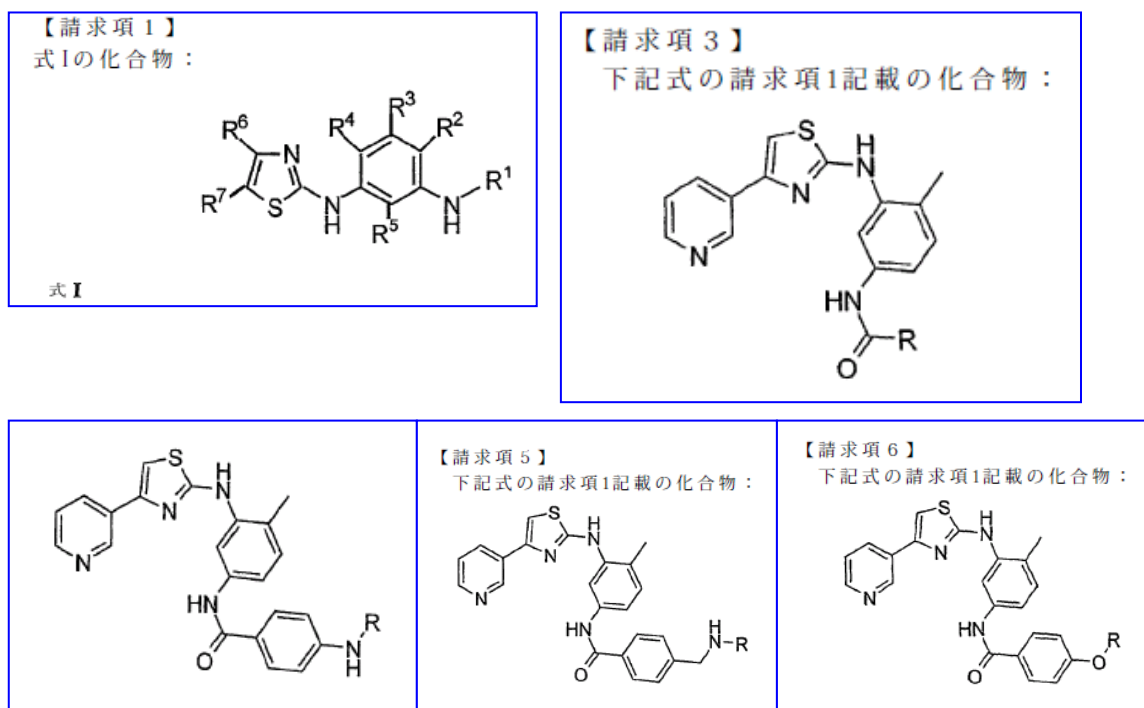
お客様よりチロシンキナーゼ阻害剤について選択性が弱いという欠点を持つ、いくつかの候補が提供されました。ヒット化合物を見出す努力を続けた後に短期間で独自の **c-kit** チロシンキナーゼ阻害剤を設計し、合成しました。

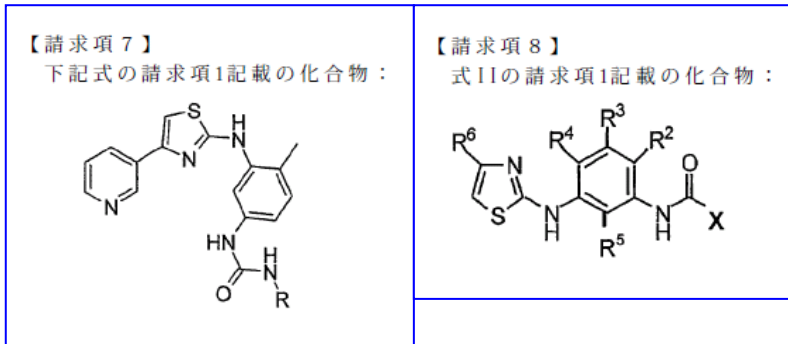
これらの化合物は **nM** 濃度レベルで活性を示し、**ADME** や毒性についても好ましい性能を示しました。お客様が引き続きそれらのうち、一つの化合物を合成して、現在はフェーズ III の臨床試験を単剤として肥満細胞症 (*mastocytosis*) の治療に用いること、消化管間質腫瘍(GIST) の第一選択薬として単剤で使用する事、あるいは他のキナーゼ阻害剤と併用で膵臓癌の治療に使用することを実施中です。

本研究には、二人の FTE を 2001 年後半から 2004 年まで専従させました。

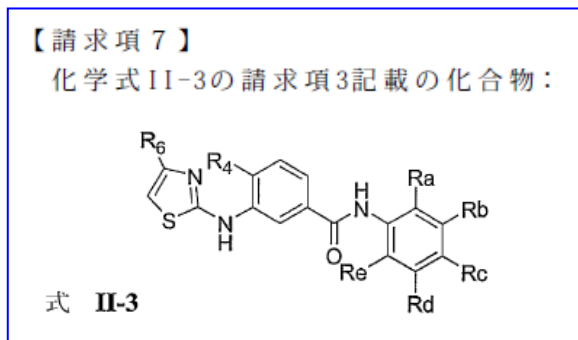
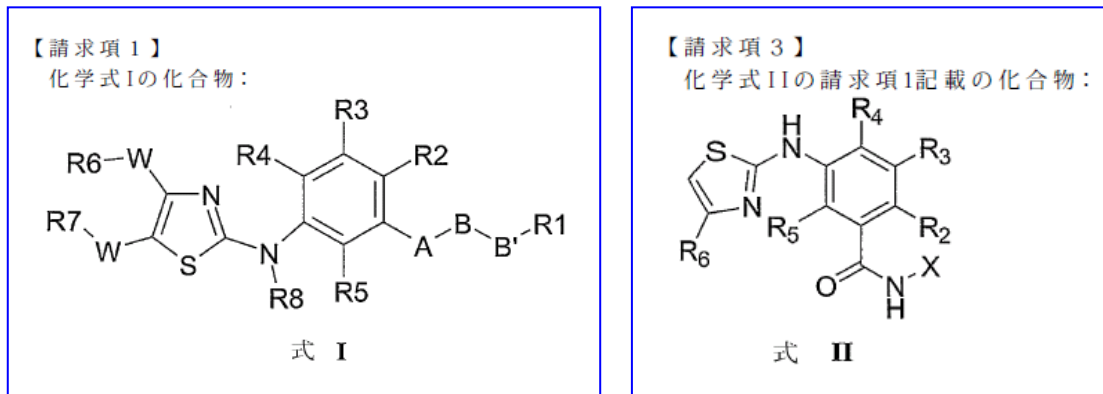
対応特許: WO 2004014903 (特表 2005-532091) , WO 2005073225 (特表 2007-519711) , WO 2005040139 (特表 2007-509130)

**特表 2005-532091** : 2-(3-アミノアリアル)アミノ-4-アリアル-チアゾールおよびそれらの **c-kit** 阻害薬としての使用法

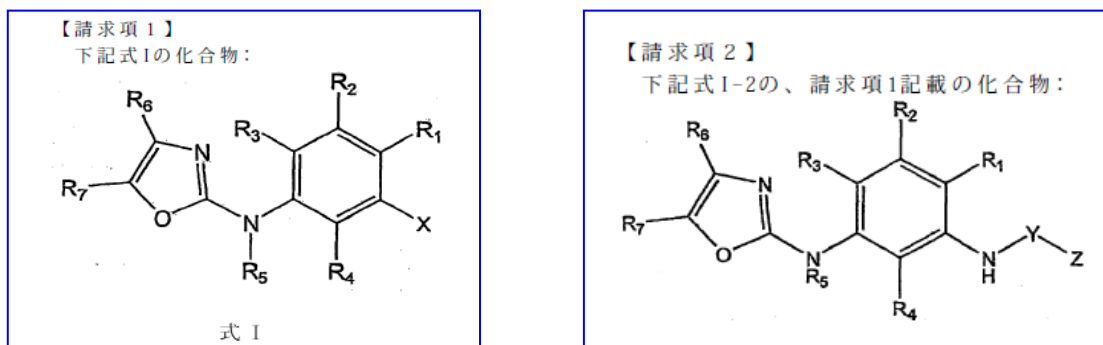


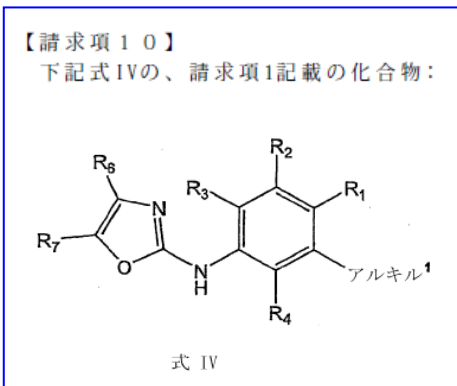
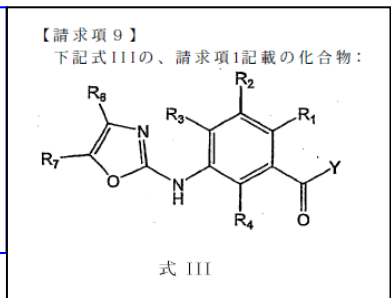
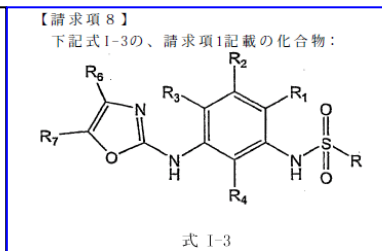
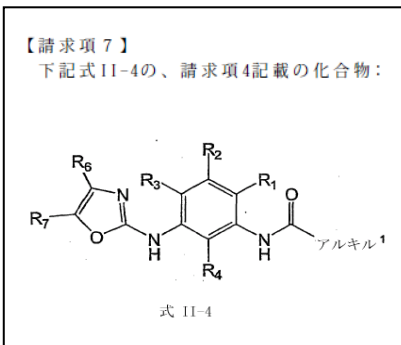
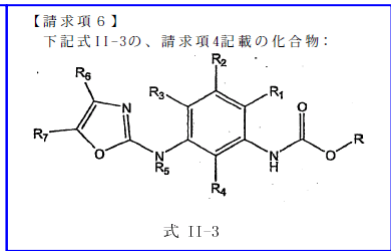
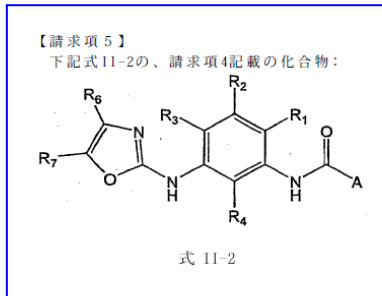
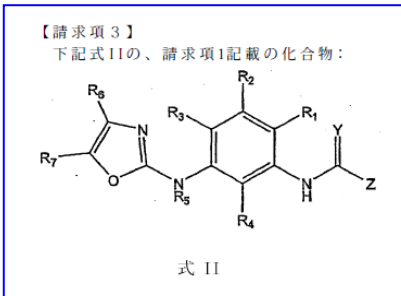


特表 2007-519171： チロシンキナーゼ阻害薬としての 2-(3-置換-アリール)アミノ-4-アリール-チアゾール



特表 2007-509130： チロシンキナーゼ阻害薬としての 2-アミノアリールオキサゾール化合物





### (3) Original anti-cancer drugs

#### 独自の抗がん剤

構造活性相関の出発物質はお客様が開発された  $\mu\text{M}$  レベルのヒット化合物です。12 ヶ月後には数  $\text{nM}$  レベルの一連の抗がん剤候補物質を創出しました。これらの化合物は薬剤耐性の生じた癌にも効果が見られました。

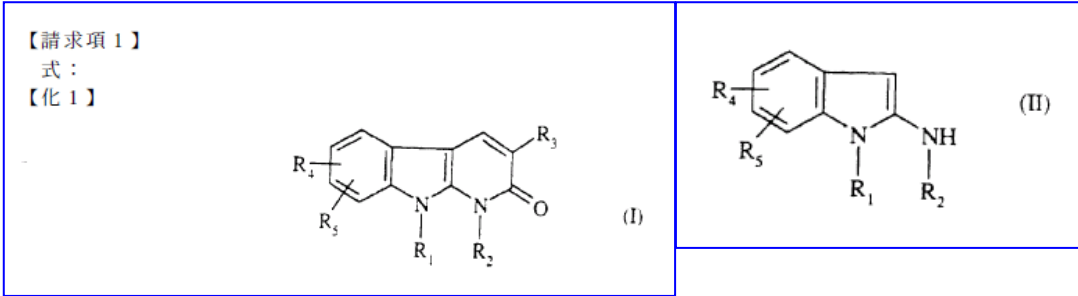
この一連のアナログには *In vivo* においても  $\text{nM}$  レベルで効果が見られたものがありました。これらの中からフェーズ I を完了し、フェーズ II に入るための準備中です。さらに追加的な研究によってバックアップ候補物質も ADME-Tox や心臓血管系へのプロフィールが良好で前臨床試験中です。

本研究には 2002 年から 2007 年まで FTE を最初 2 名ついで 3 名投入しました。

対応特許：[WO2004041817](#)(日本特許 4488891)、特表、[WO2005108398](#) (特表 2007-533710)

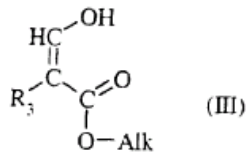
さらに2つの特許を申請中です。

日本特許 448891 : 3-フェニル置換ピロイドロン、それらの製造方法および治療用途



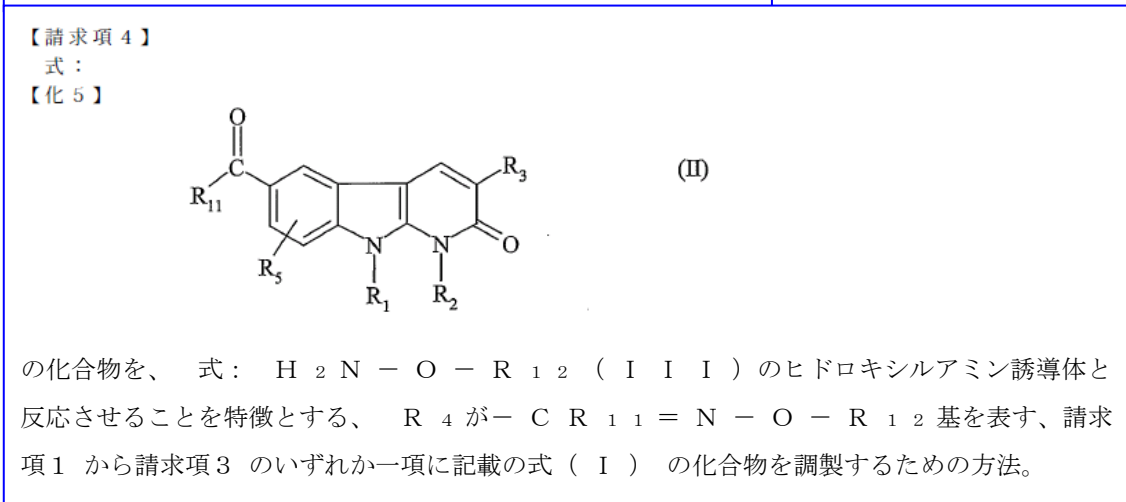
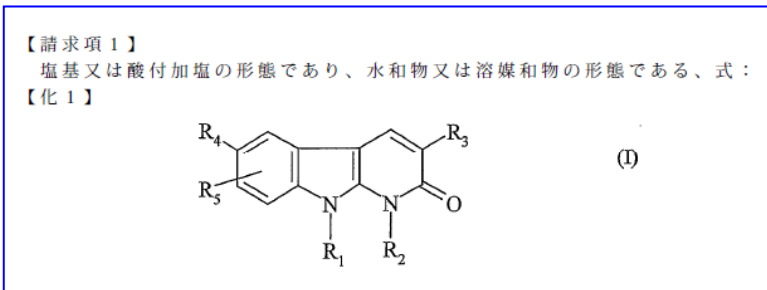
(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_4$ および $R_5$ は式(I)の化合物について定義されたとおりである)の2-アミノインドールを、式：

【化3】



(式中、 $R_3$ は式(I)の化合物について定義されたとおりであり、Alkは $C_1$ - $C_4$ アルキルを表す)のエステルと反応させることを特徴とする、請求項1~3のいずれか一つに記載の化合物の製造方法。

特表 2007-533710 : 6-置換ピロイドロン誘導体、それらの調整及び治療的使用



#### (4) The first p53/Hdm2 antagonist in clinics

##### P53/Hdm2 として初めて臨床に使われたアンタゴニスト

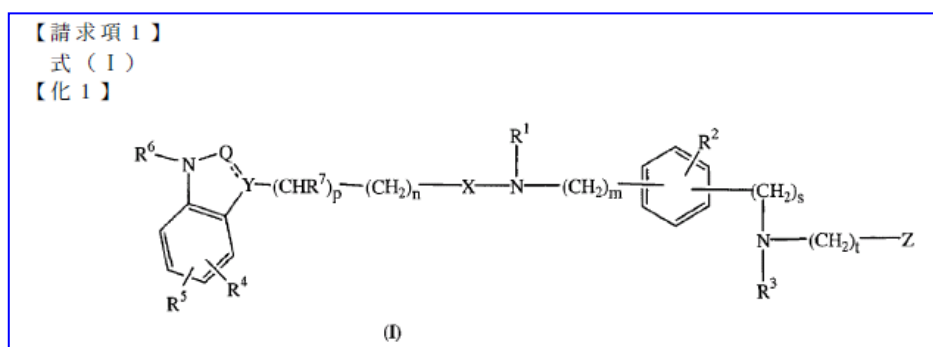
お客様から提供されたヒット化合物を出発物質として一連の非キラル体の低分子化合物で溶解性が良く PK 性能が優れたものを見出しました。親和性の向上研究を行った後に、ADMET プロフィールの改善に注力しました。

お客様がさらに一つの化合物を作り、現在フェーズ I を完了しました。

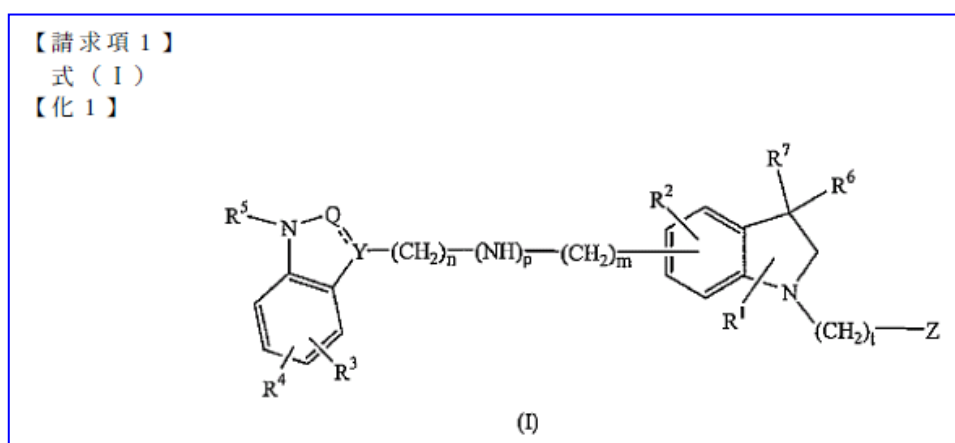
本研究には 5 人の F T E を 2004 年から 2005 年まで投入しました。

対応特許 : WO 2006032631 (特表 2008-513532) , WO 2007107545 (特表 2009-530345)

##### 特表 2008-513532 : MDM2 と p53 の間の相互作用の阻害剤



##### 特表 2009-530345 : MDM2 及び P53 間の相互作用のインヒビターとしての環式アルキルアミン



#### (5) Novel HIV-1 integrase inhibitors

##### 新規の HIV-1 インテグラーゼ阻害剤

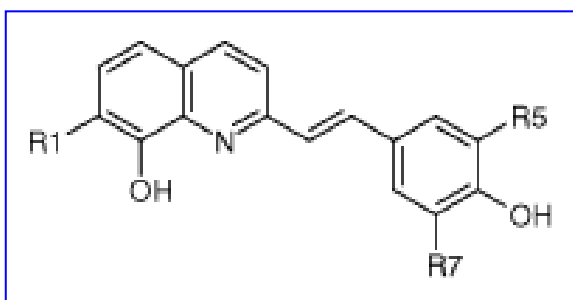
HIV-1 インテグラーゼ阻害剤として評価済みの化合物を出発点として、それが持っている

好ましくないADMET特性や溶液中の不安定性を解決し、さらに優れた新規の一連の化合物を開発しました。ADMET特性や溶液中の安定性の問題も同時に解決しました。前臨床試験の候補物質としていくつかを提案し、一つを選んでさらに開発を進めています。

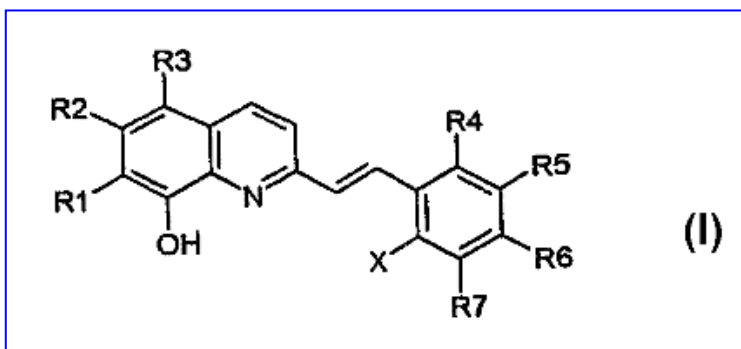
本研究にはプレストウィックの2名のFTEを2007年から2008年まで投入しました。

対応特許：

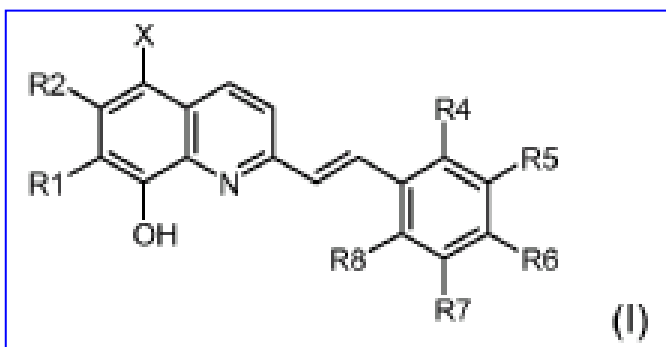
WO 10010147 (STYRYLQUINOLINES, THEIR PROCESS OF PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC USES) , EP 2147913,



WO 10010148 (STYRYLQUINOLINES, THEIR PROCESS OF PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC USES) , EP 2149557,



WO 10010149 (STYRYLQUINOLINES, THEIR PROCESS OF PREPARATION AND THEIR THERAPEUTIC USES) , EP 2147912



## (6) Pyrrolodihydroisoquinolines as phosphodiesterase (PDE) 10 inhibitors

### PDE10 阻害剤としてのピロロジヒドロイソキノリン類

抗がん剤としての活性を証明されたPDE10阻害剤を出発物質として、2年間でPD活性も改良された、選択性の高い、一連の独自の化合物を合成することに成功しました。

前臨床の候補物質としていくつかの化合物が提案されています。これらの化合物は神経系の疾患にも有効である可能性があります。

本研究にはプレストウィックの2名のFTEを2002年から2004年まで投入しました。

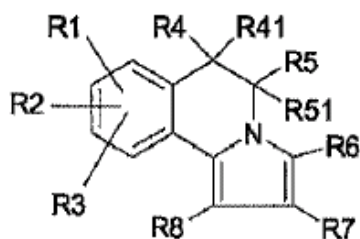
対応特許： WO2005003130 (特表 2009-513495) , WO2005003129 (特表 2009-513494) , WO2006075012 (特表 2008-526817) , WO2006089815 (特表 2008-526818)

特表 2009-523495 : 癌の治療において有効な新規のピロロジヒドロイソキノリン

【請求項1】

式 I

【化1】



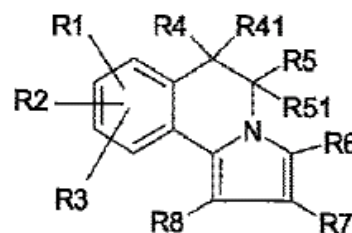
(I)

特表 2009-513494 : PDE10 阻害剤としてのピロロジヒドロイソキノリン

【請求項1】

式 I

【化1】



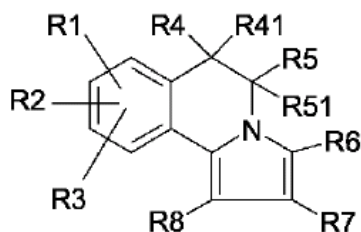
(I)

特表 2008-526817 : 新規のピロロジヒドロイソキノリン

【請求項1】

式 I

【化1】



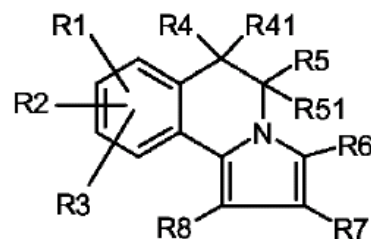
(I)

特表 2008-526818 : PDE インヒビターとしての新規のピロロジヒドロイソキノリン

【請求項1】

式 I

【化1】



(I)

## (7) Novel compounds active against severe depression

### 新規の化合物による強力な抗うつ剤

ファルマコフォアに基づくバーチャルスクリーニング研究の結果より中枢神経回路を再構築するようないくつかのクラスの化合物を見出しました。この生化学的なメカニズムは従来の治療に応答しない強度のうつ病の患者さんに対する新しい治療法についての示唆を与えるものです。一つのシリーズの化合物について最適化を行い、経口投与で *In vivo* で有効な化合物を得ることに成功しました。

2つの化合物が前臨床の試験中です。

本研究にはプレストウィックの2名のFTE2007年から2008年まで投入しました。

## (8) Positive ionic channel modulators for the treatment of depressive states

### うつ状態の治療に用いる陽イオンチャンネル制御剤

特許済みの弱い陽イオンチャンネル制御剤を出発物質として、6ヵ月後には300倍の活性を持つアゴニストを見出すことに成功しました。ここで開発された一連の化合物は新規の独自のものであり一つの化合物はさらにフェーズIの評価に進みました。

本研究はプレストウィックの2名のFTEが2004年から2006年まで投入しました。

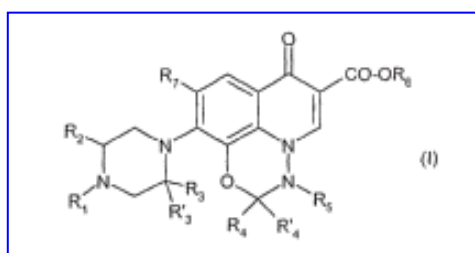
## (9) Potent and broad-spectrum quinolone antibiotics

### 薬効範囲が広く有効性の高いキノロン系抗生物質

数年前に特許されたキノロン系抗生物質を出発物質として、18ヵ月後には選択性についてお客様の要望する特性を発揮する化合物を作り出しました。グラム陽性菌とグラム陰性菌に対する活性が元のものよりも高く、主要な5つのP450酵素との干渉も無く、化学的安定性も十分に高く、水溶性も許容範囲となるものでした。

本研究にはプレストウィックの2名のFTEを2005年から2007年まで投入しました。

対 応 特 許 : WO 10004394 (9-SUBSTITUTED-B-CARBOXY-OXADIAZINO-QUINOLONE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND THEIR APPLICATION AS ANTI-BACTERIALS) , US 2010009980, EP 2145891, 特表 2011-527336





## (2) Hit To Lead Decision Support Service

ヒット化合物評価と新規リード化合物ご提案サービス

- ヒット化合物から 300 種類の薬理評価項目に対するインシリコプロファイリング作成
- 熟練のメディシナルケミストの目で有望なプロファイルを示す化合物を選択
- 知財状況、合成の容易さの観点で有望なヒット化合物の抽出. さらに第 1 回構造活性相関デザインのご提案

LigandScout 以外に Pharmacophore Database というソフトも開発しております。これは化合物の構造からファルマコフォアを作り、そのファルマコフォアと一部分でも一致する活性中心をもつタンパク質を予測し、そのタンパク質が示す薬理効果と関連づけるものです。下図の示すようなアウトプットを示し、hERG 阻害、CYP 阻害なども予測可能です。

Matching all pharmacophore features of listed target proteins

inteligand  
Your partner for in-silico drug discovery

| FitValue | Drug_Classification | Pharmacological_Target   | Class              | Subclass                    | Family                      |
|----------|---------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 0.395    | cardiovascular      | ADRA2A                   | Receptors          | G-protein coupled receptors | Family 1/A (rhodopsin-like) |
| 0.729    | antiinfective       | ChiB1 (A.fumigatus)      | Enzymes            | EC3.- (hydrolases)          | glycosidases                |
| 0.679    | antiinfective       | MSOX (bacterial)         | Enzymes            | EC1.- (oxydo-reductases)    | sarcosine oxidases          |
| 0.866    | oncolytic           | CDK2                     | Enzymes            | EC2.- (transferases)        | kinases (serine-threonine)  |
| 0.986    | metabolism          | CYP 2A6                  | Enzymes            | EC1.- (oxydo-reductases)    | monooxygenases              |
| 0.455    | oncolytic           | Hck                      | Enzymes            | EC2.- (transferases)        | kinases (tyrosine)          |
| 0.000    | cardiovascular      | hERG                     | Transport proteins | Membrane transporters       | ion channels                |
| 0.782    | endocrine           | HLGP                     | Enzymes            | EC2.- (transferases)        | phosphorylases              |
| 0.467    | cardiovascular      | IR2                      | Receptors          | G-protein coupled receptors | Family 1/A (rhodopsin-like) |
| 0.206    | immunologic         | myeloperoxidase          | Enzymes            | EC1.- (oxydo-reductases)    | peroxydases                 |
| 0.520    | endocrine           | PTP 1B                   | Enzymes            | EC3.- (hydrolases)          | phosphatases                |
| 0.566    | antiinfective       | chitinase (S.marcescens) | Enzymes            | EC3.- (hydrolases)          | glycosidases                |

## (3) Patent Analysis Service

特許スループアスサービス

お客様が関心を持つ領域に多数の他社特許が存在しているときに、それらを回避して新規の構造を提案することは至難の技です。Prestwick 社はこのような場合にも御手伝いが可能です。

- お客様の関心ある他社特許を一つあるいは複数開示
- 標的に関する情報を開示、あるいは非開示のいずれでも遂行可能
- 対象特許のカバーする範囲を明確化し、その外にある有望な構造を見出します

以上



問い合わせ先 E-mail : [sales-g@caliperls.jp](mailto:sales-g@caliperls.jp)

〒113-0034 東京都文京区湯島2-17-15 斎藤ビル2F TEL 03-5840-6551

キャリパーライフサイエンス日本支社

©2012 Caliper Life Sciences. All rights reserved.