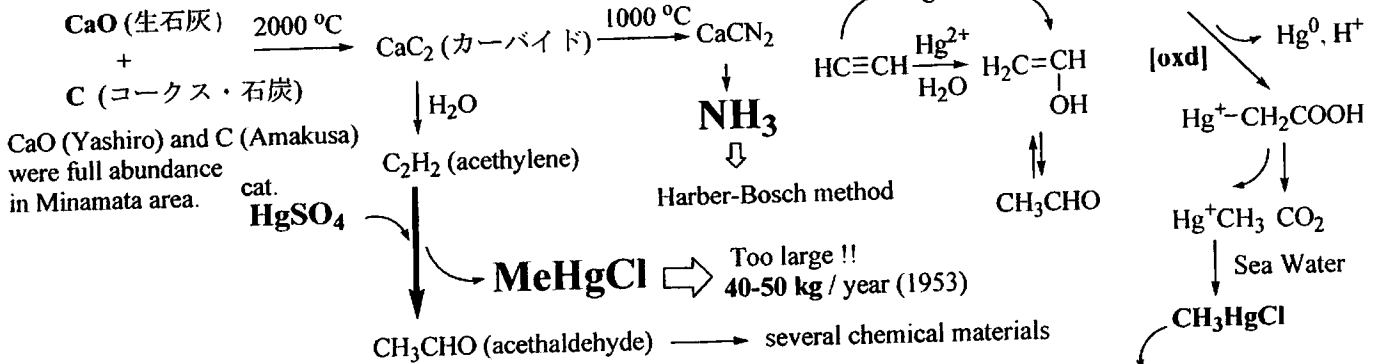


Drug Development

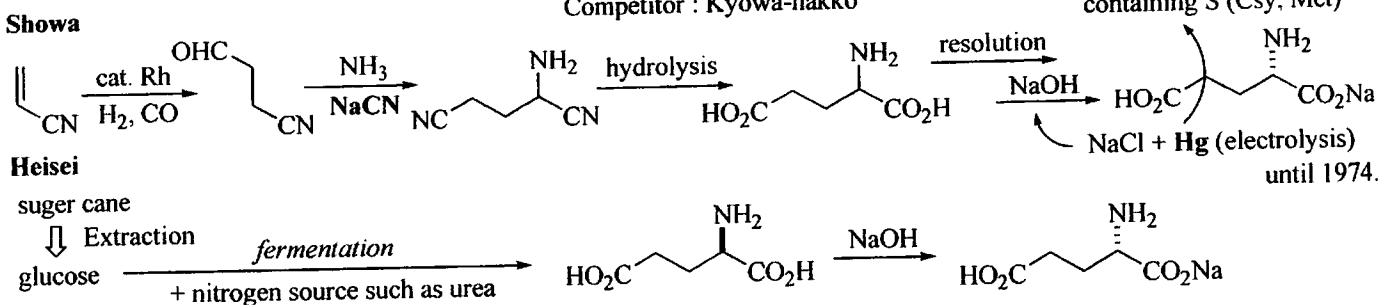
Process Research

Development of chemical technology

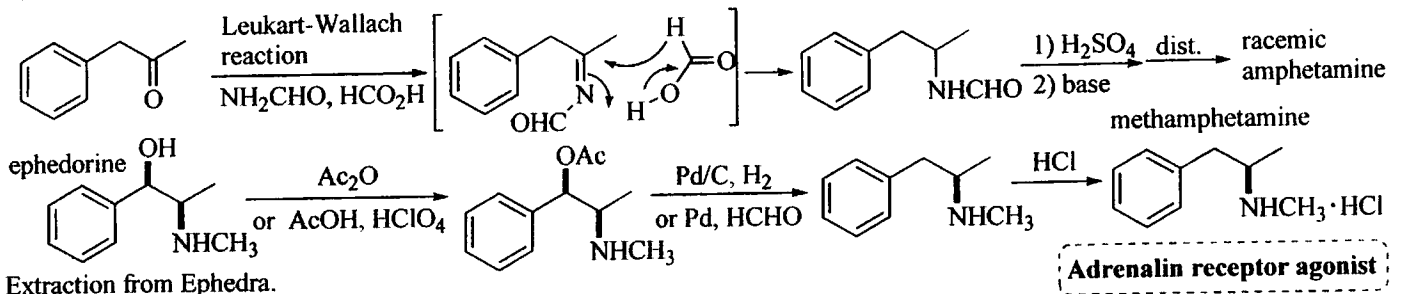
1) Making chemical materials



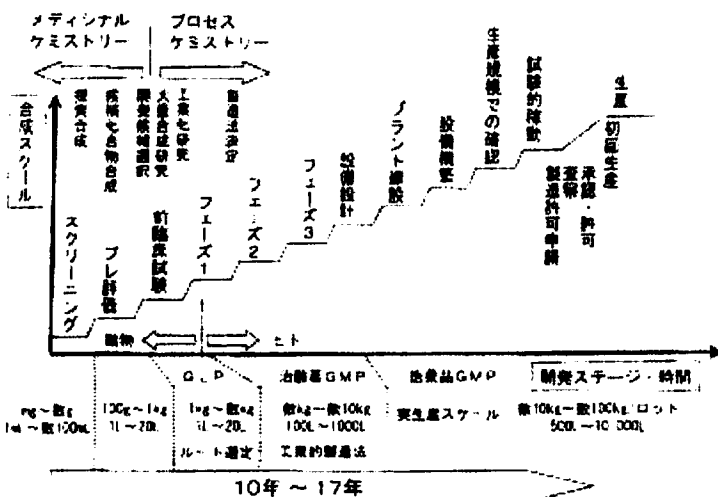
2) Making flavors (MSG = Mono sodium glutamic acid)



3) Making stimulants



Drug development



Medicinal chemistry

Making bioactive compounds as soon as possible.

Process chemistry

Technique

- 1) crystallization
- 2) control of polymorpha

12 Principles of Green Chemistry

1. Prevention
2. Atom Economy
3. Less Hazardous Chemical Synthesis
4. Designing Safer Chemicals
5. Safer Solvent and Auxiliaries
6. Design for Energy Efficiency
7. Use of Renewable Feedstocks
8. Reduce Derivatives
9. Catalyst
10. Design for Degradation
11. Real-time analysis for Pollution Prevention
12. Inherently Safer Chemistry for Accident Prevention

GLP, GMP, GLP

ICH (International Conference on Harmonization of technical requirement for registration on pharmaceuticals for human use)

Class 1

- benzene
- tetrachloromethane
- 1,2-dichloroethane
- 1,1-dichloroethene
- 1,1,1-trichloroethane

Class 2 (PDE = Permitted Daily Exposure: mg/day))
 CH₃CN (4.1)
 chlorobenzene (3.6)
 chloroform (0.6)
 cyclohexane (38.8)
 dichloromethane (1.0)

DMF (8.8)
 1,4-dioxane (3.8)
 ethyleneglycol (6.2)
 hexane (2.9)
 methanol (30.0)
 pyridine (2.0)
 toluene (8.9) etc.

Class 3 (PDE >50.0)
 AcOH heptane
 acetone pentane
 cumene IPA
 DMSO THF
 ethanol etc.
 AcOEt etc.

2003年医薬品世界売上ランキング

順位	ブランド名	一般名	薬効・薬理	メーカー名	2003	前年比
1	リビトール	アトバスタチン	高脂血症薬	ファイザー/山之内	9,956	17%
2	タケプロン/タケプロン	ランソプラゾール	胃酸抑制剤	武田/TAP/ワイズ他	6,865	-1%
3	ゾコール/ザニス	シンバスタチン	高脂血症薬	武田/TAP/ワイズ他	5,142	10%
4	ルバスク/アムロジシ	アムロジピン	降圧剤	メルク	5,011	-10%
5	メバロチン/メバロチン	プラバスタチン	降脂剤	ファイザー/山之内	4,768	14%
6	ジブレキサ	ネラギピン	統合失調症薬	イーライリリー	4,726	24%
7	アトバスタチン	クロピドグレル	抗血小板薬	イーライリリー	4,277	16%
8	セレブックス	セロクシチン	抗うつ薬	イーライリリー	4,131	41%
9	パキシル/セロクサット	パロキセチン	抗うつ薬	GSK	3,938	39%
10	ネクシウム	エソメプラゾール	胃酸抑制剤	GSK	3,338	-4%
11	パントロール	パントプラゾール	胃酸抑制剤	アムネオ/ワイズ他	3,302	67%
12	ゾロフト	セルトラリン	抗うつ薬	イーライリリー	3,133	39%
13	アトバスタチン	アトバスタチン	降脂剤	ファイザー	3,118	14%
14	エフェゾールXR	ベンラファキシン	抗うつ薬	イーライリリー	2,763	20%
15	ニューロンチン	ガバペンチン	抗てんかん薬	イーライリリー	2,712	3%
16	セレブックス	セロクシチン	抗うつ薬	イーライリリー	2,702	19%
17	オメプラール/タケプロン	オメプラゾール	胃酸抑制剤	武田/TAP/ワイズ他	2,629	-44%
18	バイオックス	ロフェキシチン	抗うつ薬	イーライリリー	2,549	2%
19	リスパダール	リスベリドン	統合失調症薬	イーライリリー	2,512	17%
20	コザール/ハイザール	ロサルタン	降圧剤	イーライリリー	2,486	14%
21	テイバン/プロバス	バルサルタン	降圧剤	イーライリリー	2,467	31%
22	ジルテック	セチリジン	抗アレルギー薬	イーライリリー	2,352	15%
23	レゾード	インフリキシマブ	抗TNF-α薬	イーライリリー	2,298	40%
24	セレクサ/シプラゾール	シタロプラム	抗うつ薬	イーライリリー	2,265	-10%
25	ハルナール/タケプロン	タムスロシチン	降圧剤	イーライリリー	2,247	30%
26	リソキシチン	リソキシマブ	抗がん剤	イーライリリー	2,235	34%
27	アレグラ	フェキソフェナジン	抗アレルギー薬	アベンタイス	2,180	1%
28	シングレア/タケプロン	モンテルカスト	抗喘息薬	イーライリリー	2,101	35%
29	ロベノックス	エキササリン	抗血小板薬	アベンタイス	2,083	21%
30	ジスロマックス/タケプロン	アジスロマイシン	抗生物質	イーライリリー	2,050	32%

chiral switch

日本のメーカーがオリジナルの製品 (0億ドル以上)

メーカー名	成分名	薬効
武田薬品工業	ランソプラゾール	抗潰瘍剤PPI
三共	シンバスタチン	高脂血症薬
山之内製薬	タムスロシチン	降圧剤
武田薬品工業	酢酸リネプロロシチン	降圧剤
第一製薬	シロキセチン	抗うつ薬
武田薬品工業	トオグリケチン	2型糖尿病薬
大正製薬	クラリスロマイシン	抗生物質
武田薬品工業	カンデサルタン	降圧剤
イーザイ	ランソプラゾール	抗潰瘍剤PPI
イーザイ	ドネペシル	アルツハイマー薬

高脂血症用剤/スタチン製剤

ブランド名	一般名	販売メーカー	2003売上	前年比
リビトール	アトバスタチン	ファイザー/山之内	9,956	25%
ゾコール/ザニス	シンバスタチン	メルク	5,011	6%
メバロチン/メバロチン	プラバスタチン	三共/BMS	4,746	7%
以上合計			19,713	27%
全スタチン製剤市場			207億ドル	10%

抗潰瘍剤PPI

ブランド名	一般名	販売メーカー	2003売上	前年比
タケプロン/タケプロン	ランソプラゾール	武田/TAP/ワイズ他	5,142	10%
ネクシウム	エソメプラゾール	アストラゼネカ	3,302	67%
プロトニクス	パントプラゾール	アルタナ/ワイズ他	3,133	39%
アトバスタチン/タケプロン	オメプラゾール	武田/TAP/ワイズ他	2,629	44%
以上合計			14,206	4%
全PPI市場			163億ドル	12%

2005年世界大手の医薬品売上一速報版

05年	04年	メーカー名	国名	2005	伸び率	R&D費	2004
1	1	ファイザー	アメリカ	44,284	-4.0%	74.4	46,133
2	2	サノフィ-アベンタイス	フランス	32,350	8.4%	47.9	34,680
3	3	グラクソ・スミット	イギリス	32,112	9.1%	54.0	32,945
4	6	ノバルティス	スイス	24,956	15.8%	48.5	21,542
5	7	アストラゼネカ	イギリス	23,303	11.7%	33.8	20,866
6	5	ジェンセン	アメリカ	22,322	0.9%	36.6	22,128
7	4	メルク	アメリカ	22,012	-4.0%	38.5	22,939
8	8	ロシュ	スイス	20,729	25.7%	37.9	19,176
9	10	ワイズ	アメリカ	15,321	9.7%	27.5	13,964
10	9	アベンタイス	アメリカ	15,254	-1.5%	27.5	15,482
11	11	イーライリリー	アメリカ	13,782	5.5%	30.3	13,059
12	12	アボット	アメリカ	13,302	14.8%	18.2	11,589
13	13	アムジェン	アメリカ	12,430	17.8%	23.1	10,550
14	15	ベリンゴ	ドイツ	8,789	20%	-	8,436
15	14	武田薬品工業	日本	8,405	8.3%	14.6	8,677
16	19	ジェンセン	アメリカ	7,564	17.3%	18.7	6,417
17	16	アステラス製薬	日本	7,181	1.4%	11.0	8,113
18	24	ジェンセン	アメリカ	6,633	43.5%	12.6	4,621
19	17	第一三共	日本	6,405	0.0%	13.1	7,325
20	18	シエリング	ドイツ	6,176	8.1%	11.6	6,579

Drug Target

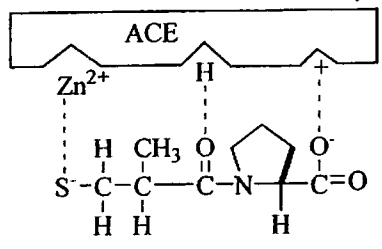
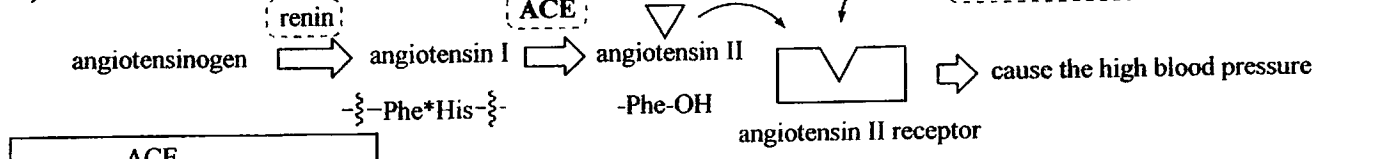
Enzyme (47%)
 Receptor (38%)
 Transporter (4%)
 DNA (1%)

→ Inhibition of enzyme
 Agonist or antagonist of receptor
 Inhibition of transporter
 Intercalation to DNA etc.

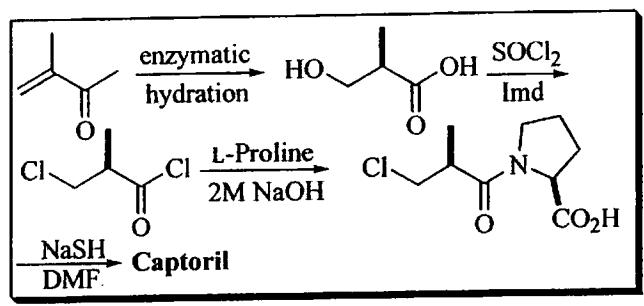
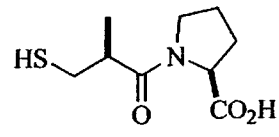
New drug !!

降圧剤

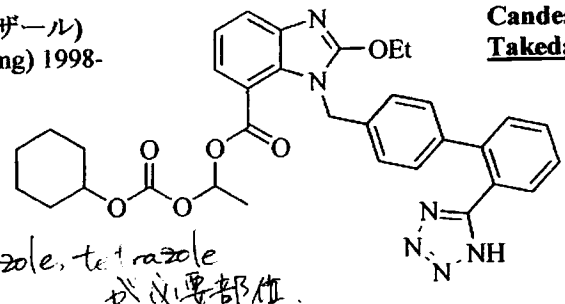
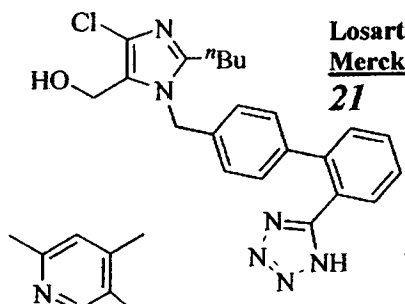
1) Inhibitor of ACE



Captopril (カプトプリル)
 (12.5 mg) 1977-



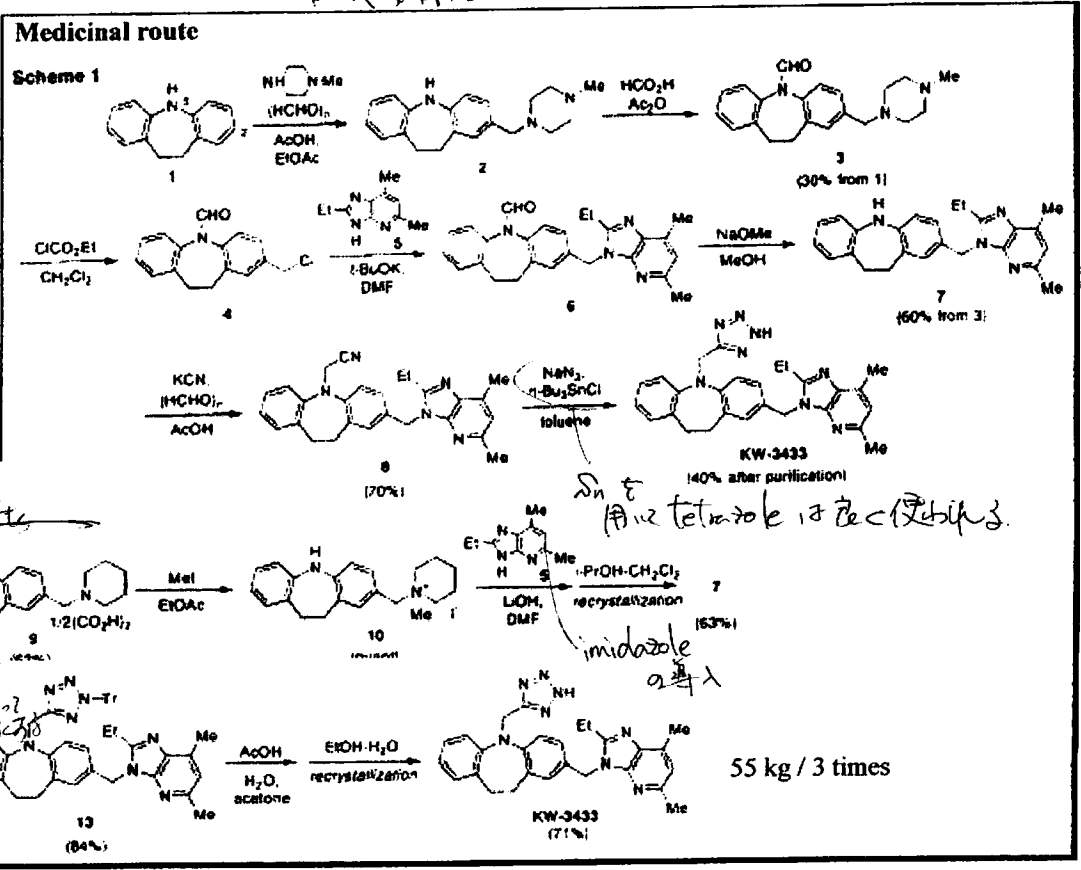
2) Antagonist of Angiotensin II Receptor



imidazole, tetrazole
 が重要部位

ref. 特許広報 第2526005

KW-3433
 Kyowa-hakko
 (under development)



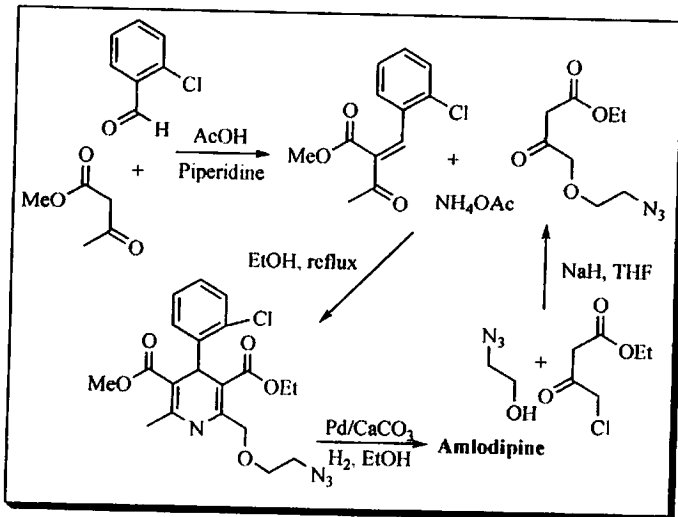
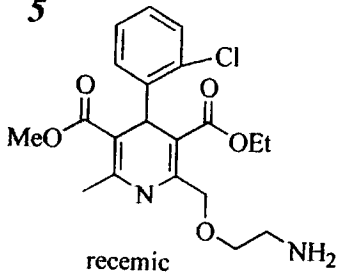
7 base = 33, D. EtOAc & 2. 1 = 加 2. 3

降圧剤

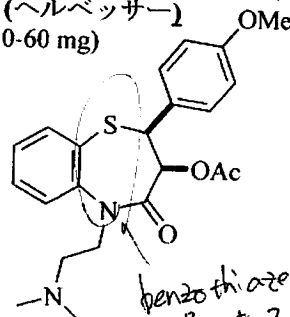
3) Inhibitor of Ca⁺ channel

Amlodipine (ノルバスク)
Pfizer (2.5-5 mg) 1993-

5



Diltiazem (ヘルベッサ) **Tanabe** (30-60 mg)



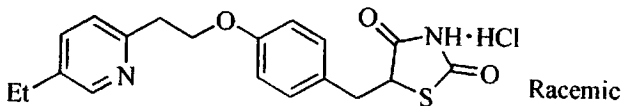
Seki-san (Tanabe)
Enzymatic resolution
or
Asymmetric epoxidation

benzothiazepin
#202-307
抗うつ剤
最新刊
24F

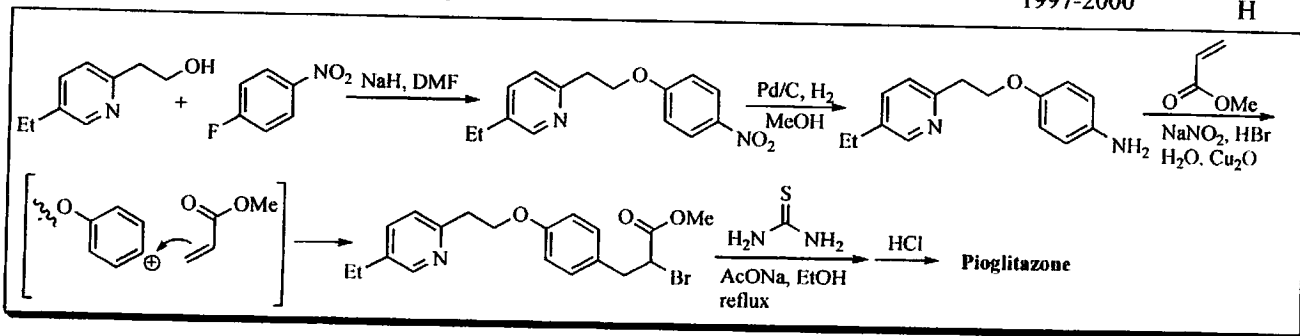
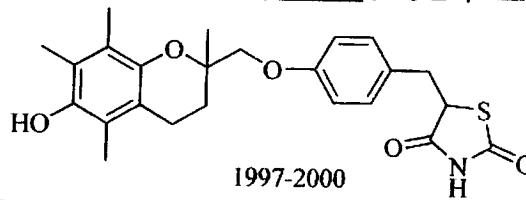
糖尿病薬

1) Agonist of PPAR γ

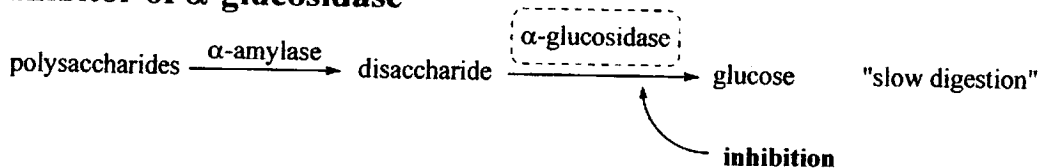
Pioglitazone (アクトス) **Takeda** (15-30 mg) 1999-



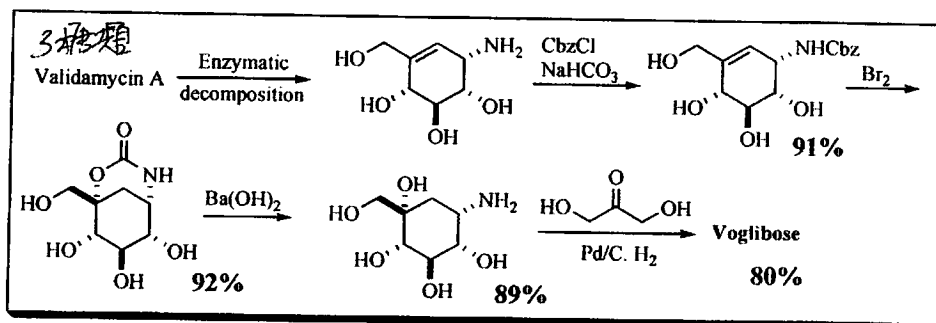
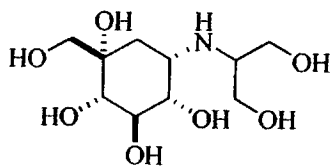
Troglitazone (ノスカール) **Sankyo** 発売中止



2) Inhibitor of α -glucosidase



Voglibose (ベイスン) **Takeda** (0.2-0.3 mg), 1994-

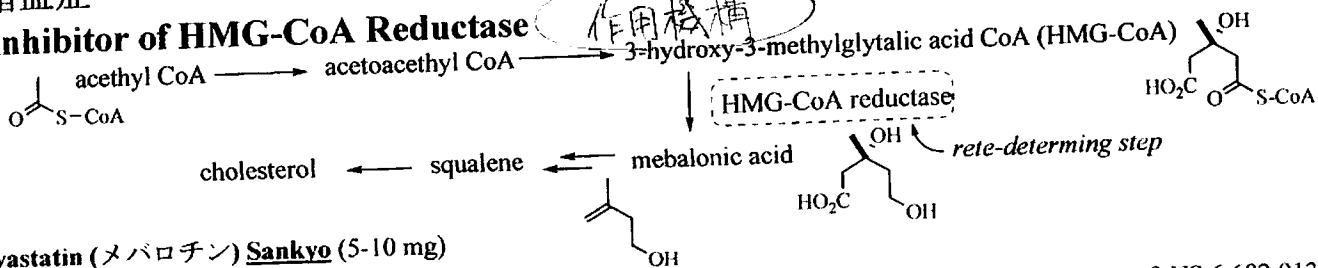


最新刊

高脂血症

HMG-CoA Reductase Inhibitor

作用機構

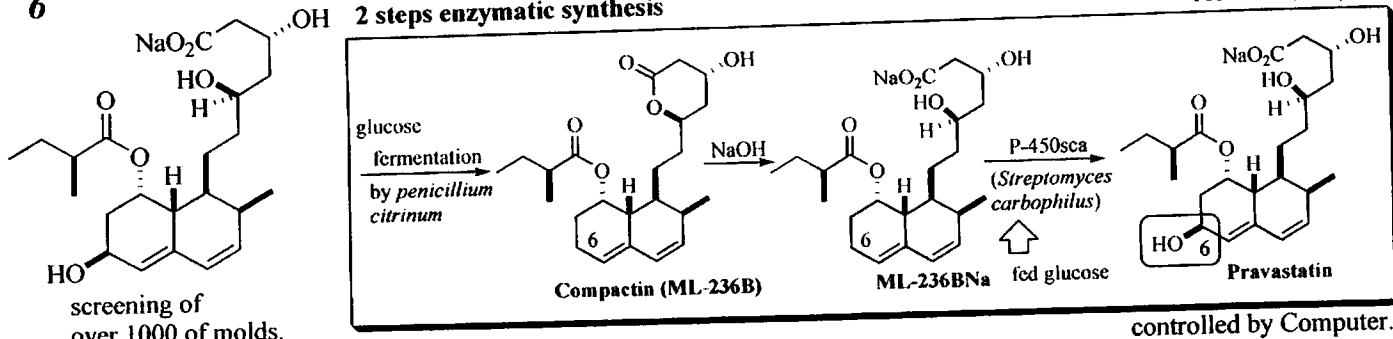


Pravastatin (メバロチン) Sankyo (5-10 mg)

6

2 steps enzymatic synthesis

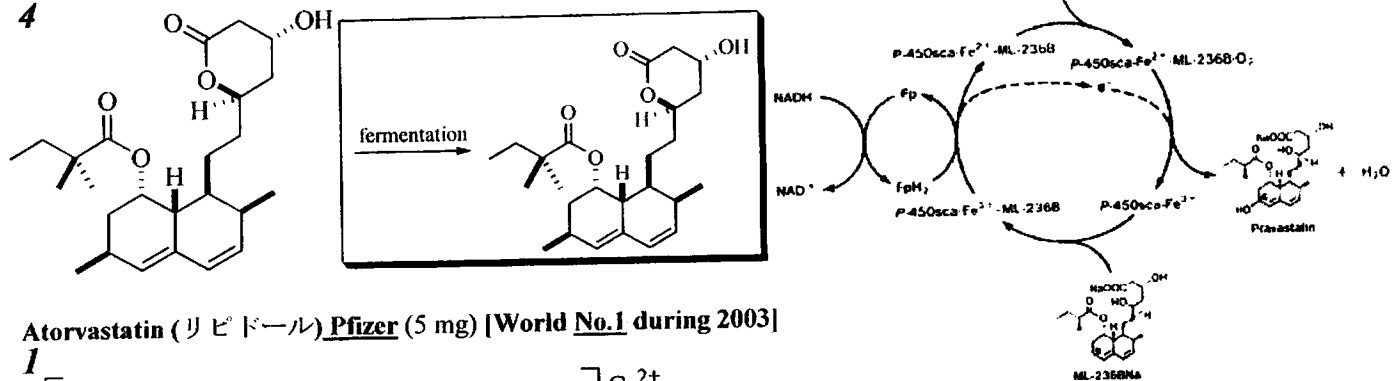
ref. US 6,682,913



Simvastatin (リポバス) Merck (5-20 mg)

4

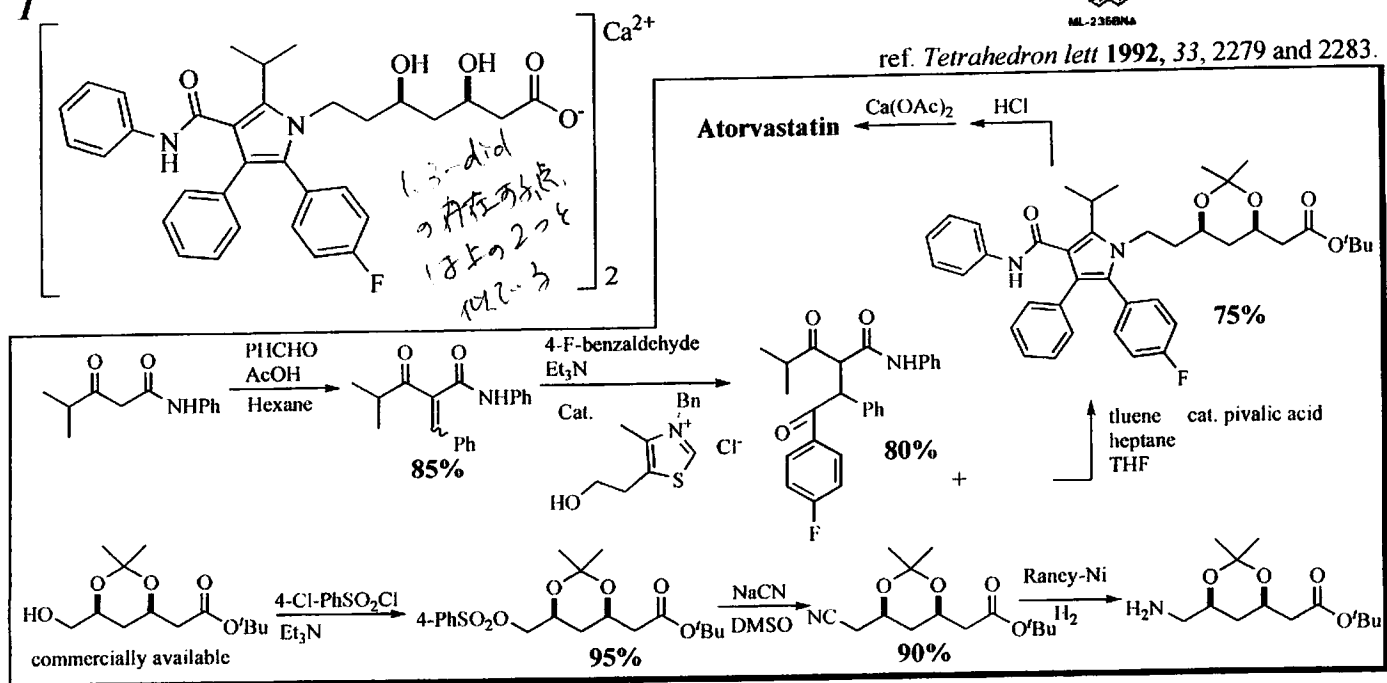
Mechanism of P-450sca



Atorvastatin (リピドール) Pfizer (5 mg) [World No.1 during 2003]

1

ref. *Tetrahedron lett* 1992, 33, 2279 and 2283.



Atorvastatin & Amlodipine



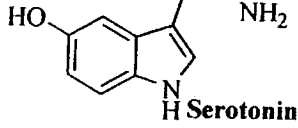
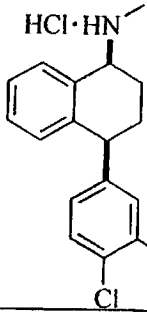
"Caduet" available in USA.

抗うつ薬

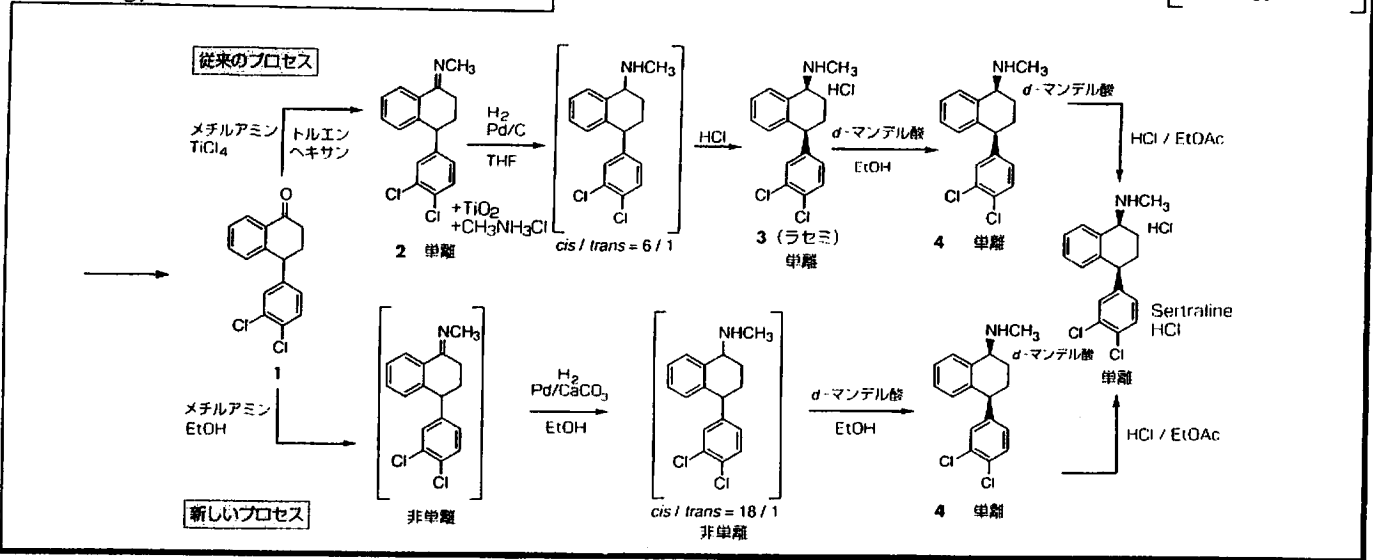
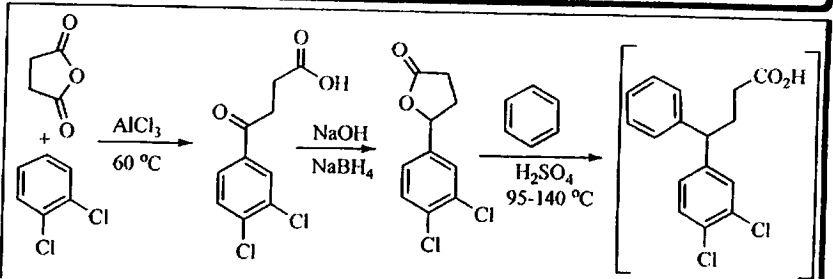
Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)

Sertraline (ゾロフト) **Pfizer** (50 mg)

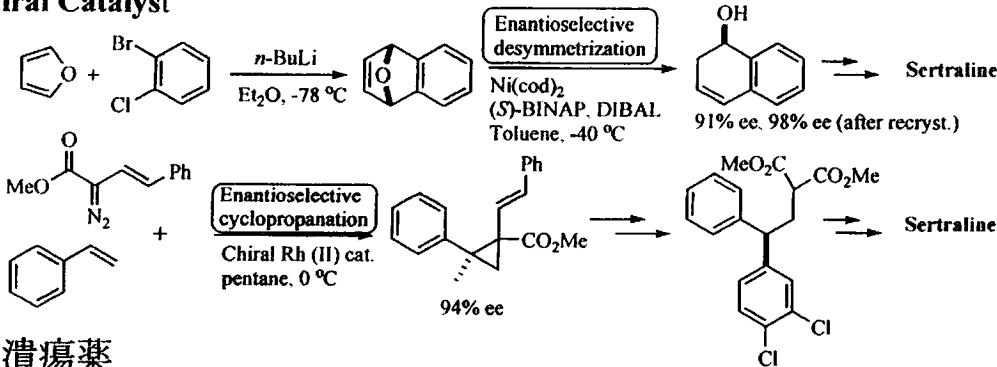
13



Alternative Synthetic Pathways Awards (2002)



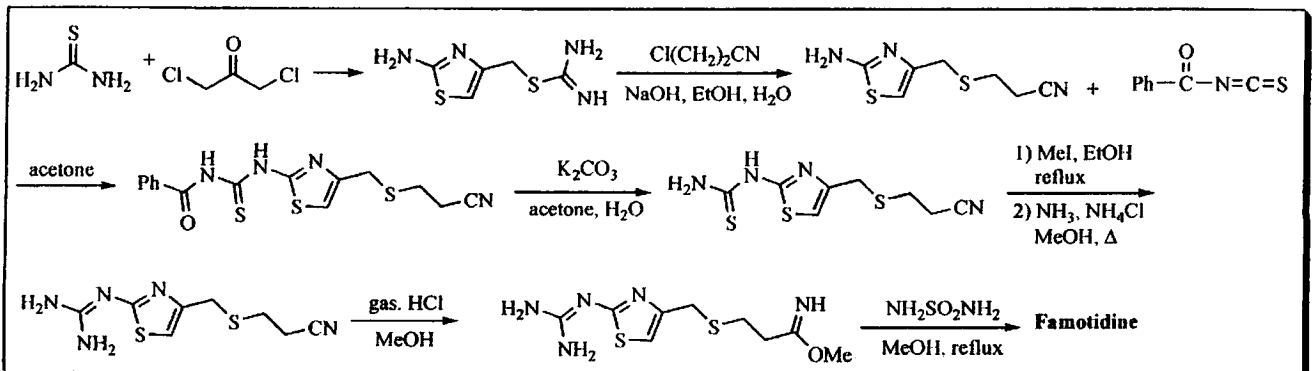
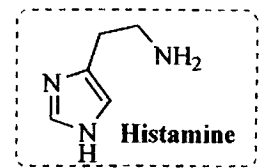
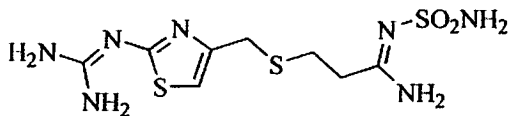
Chiral Catalyst



抗潰瘍薬

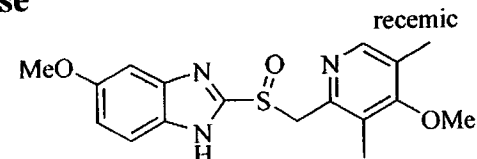
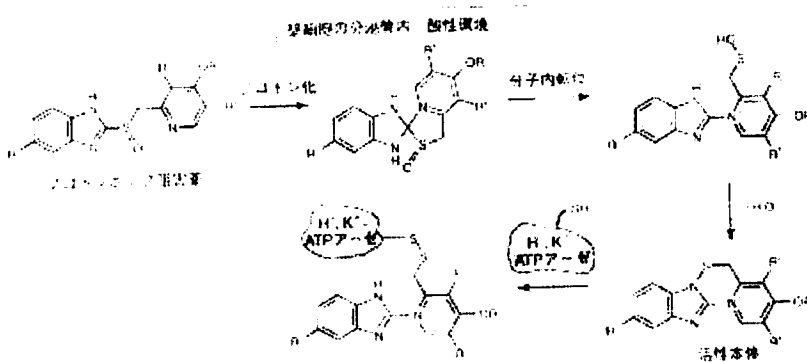
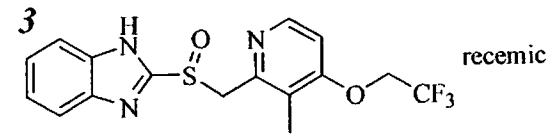
1) Antagonist of Histamine H₂ Receptor

Famotidine (ガスター) **Yamanouchi** (10-20 mg) 1985- "H₂ Blocker"



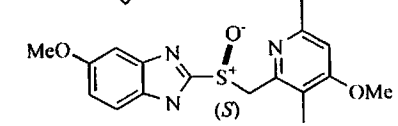
2) Proton Pump Inhibitor (PPI): Inhibitor of H⁺/K⁺ ATPase

Lansoprazole (タケプロン) **Takeda** (15-30 mg) 1992-



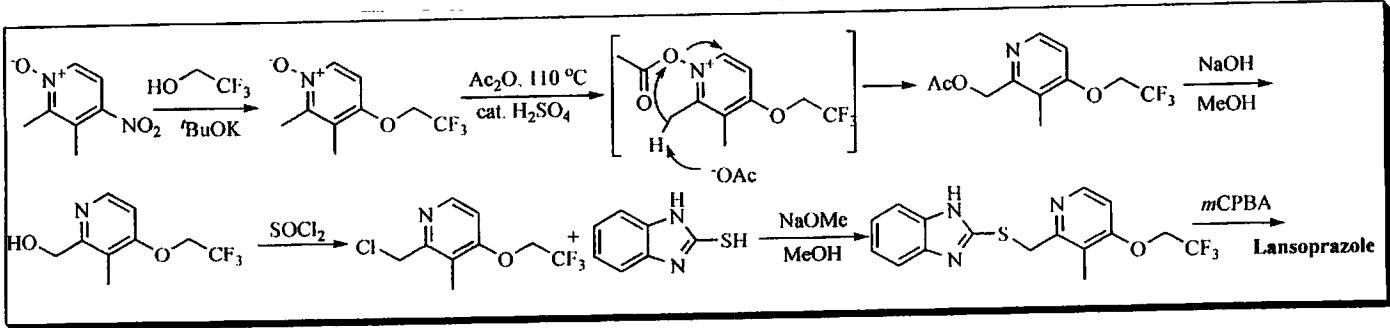
Omeprazole (オメプラール)
AstraZeneca

18



Esomeprazole (ネクシウム)
AstraZeneca

- 1) Bio-oxidation penicillium sp.
- 2) Enantioselective oxidation using Ti(OⁱPr)₄ and chiral-tartrate and CMHP



前立腺癌

1) LH-RH Super Agonist

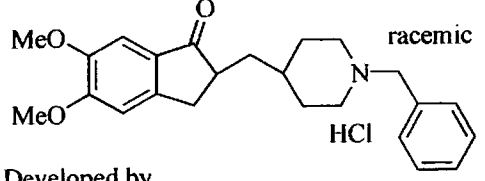
Leuprorelin (リュープリン) **Takeda** (ca. 2-4 mg, iv) 1992-



抗アルツハイマー薬

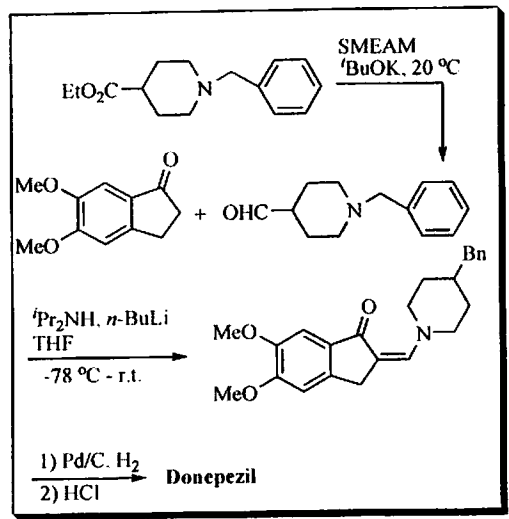
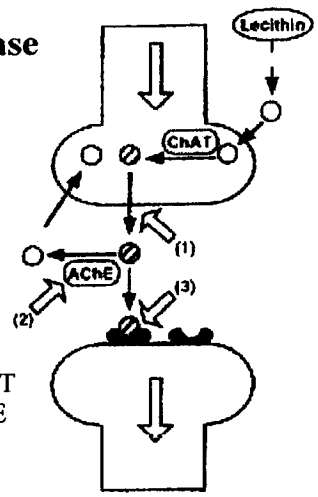
1) Inhibitor of Acetylcholine esterase

Donepezil (アリセプト) **Eisai** (3-5 mg) 1999-



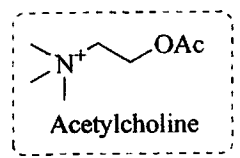
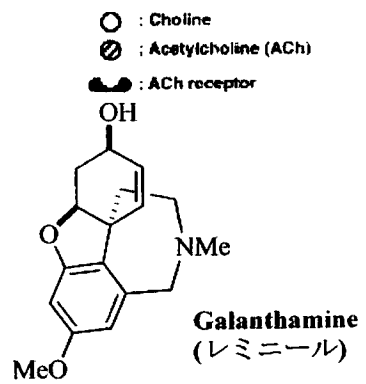
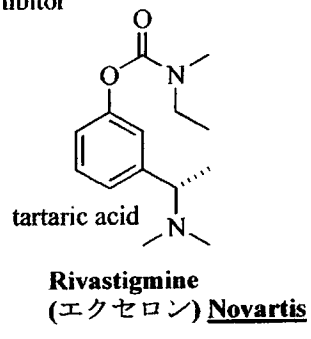
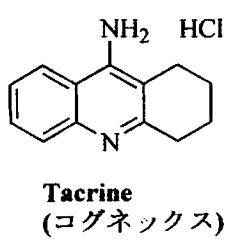
Developed by **Hachiro Sugimoto**.

- 1) Activation of ChAT
- 2) inhibition of AChE
- 3) agonist of ACh



Other alzheimer's drugs

Acetylcholine esterase inhibitor

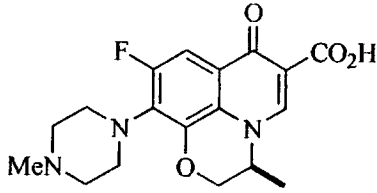


- : Choline
- ⊗ : Acetylcholine (ACh)
- : ACh receptor

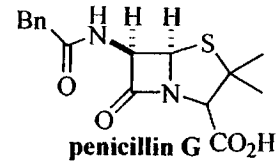
抗菌剤

1) Inhibitor of DNA Gyrase

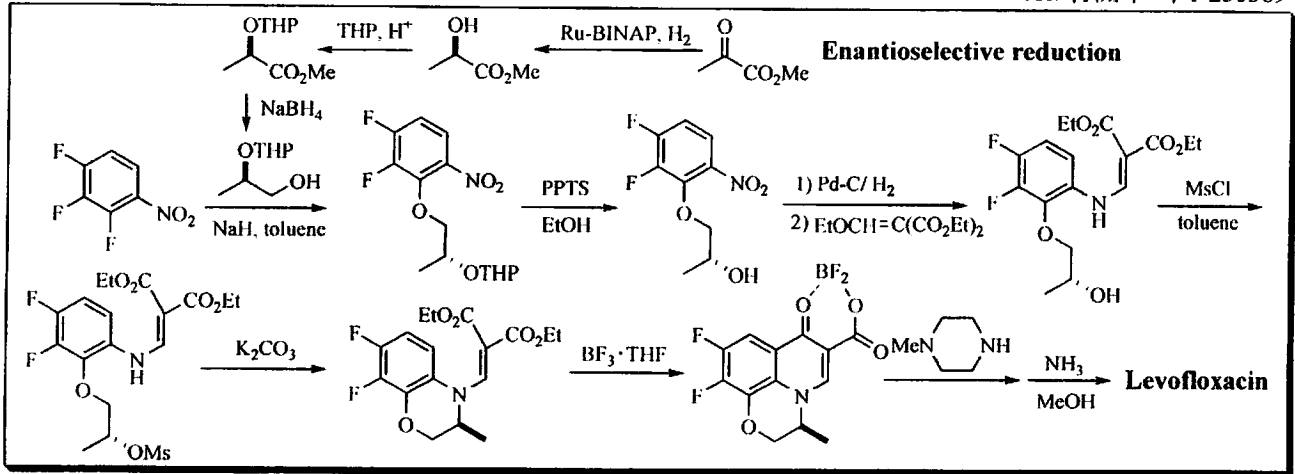
Levofloxacin (クラビット) **Daiichi** (100 mg) 1993-



* Different mechanism from β -lactam antibiotics such as penicillin and cephalosporin



ref. 特開平 平1-250369

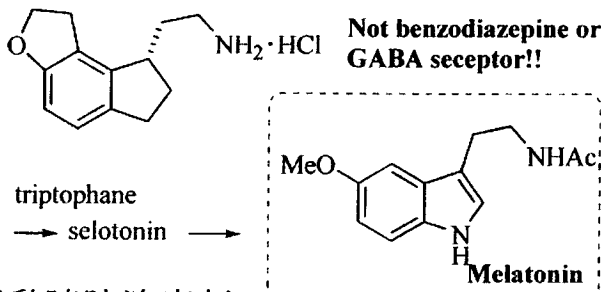


New drugs

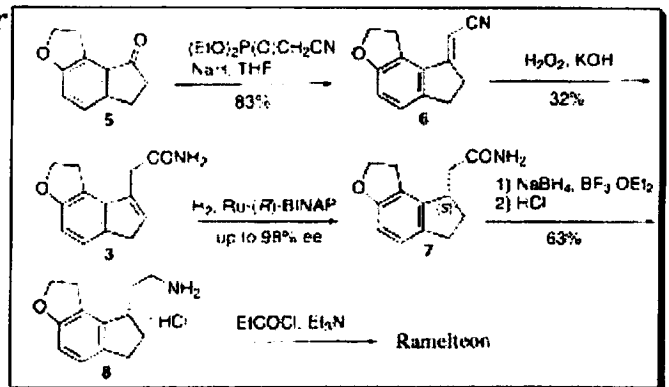
睡眠薬

1) Agonist of Melatonin MT1/MT2 Receptor

Remelteon (ロゼルム) **Takeda** (8 mg) 2006-



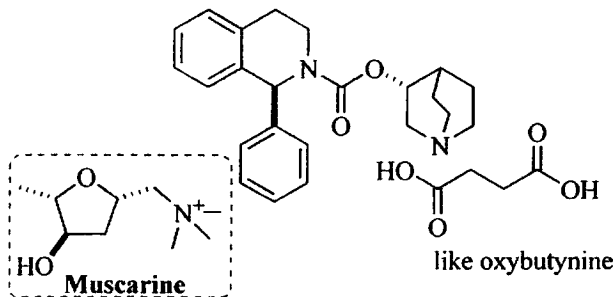
ref. *Tetrahedron: Asymm.* 2006, 17, 184.



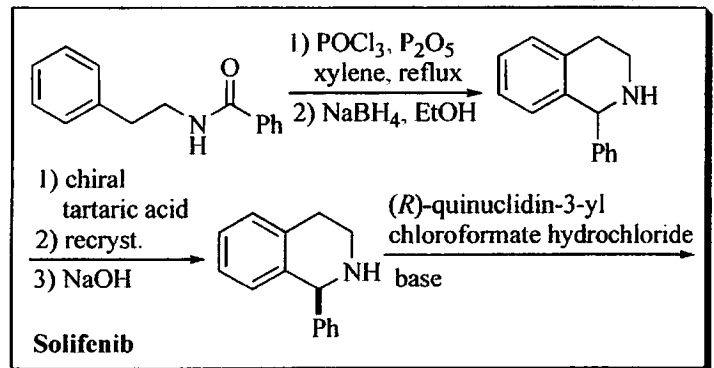
過活動膀胱治療剤

1) Antagonist of Muscarine Receptor

Solifenib (ベシケア) **Astellas** (2.5-5 mg) 2006-

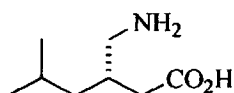


ref. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 6597.

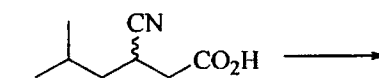


抗てんかん薬

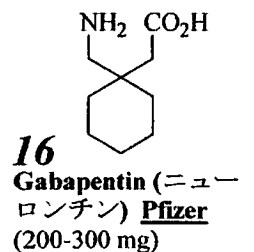
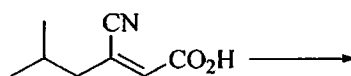
Pregabalin (リリカ) **Pfizer** (75 mg)



1) Resolution See Mita's research reports in 2004.



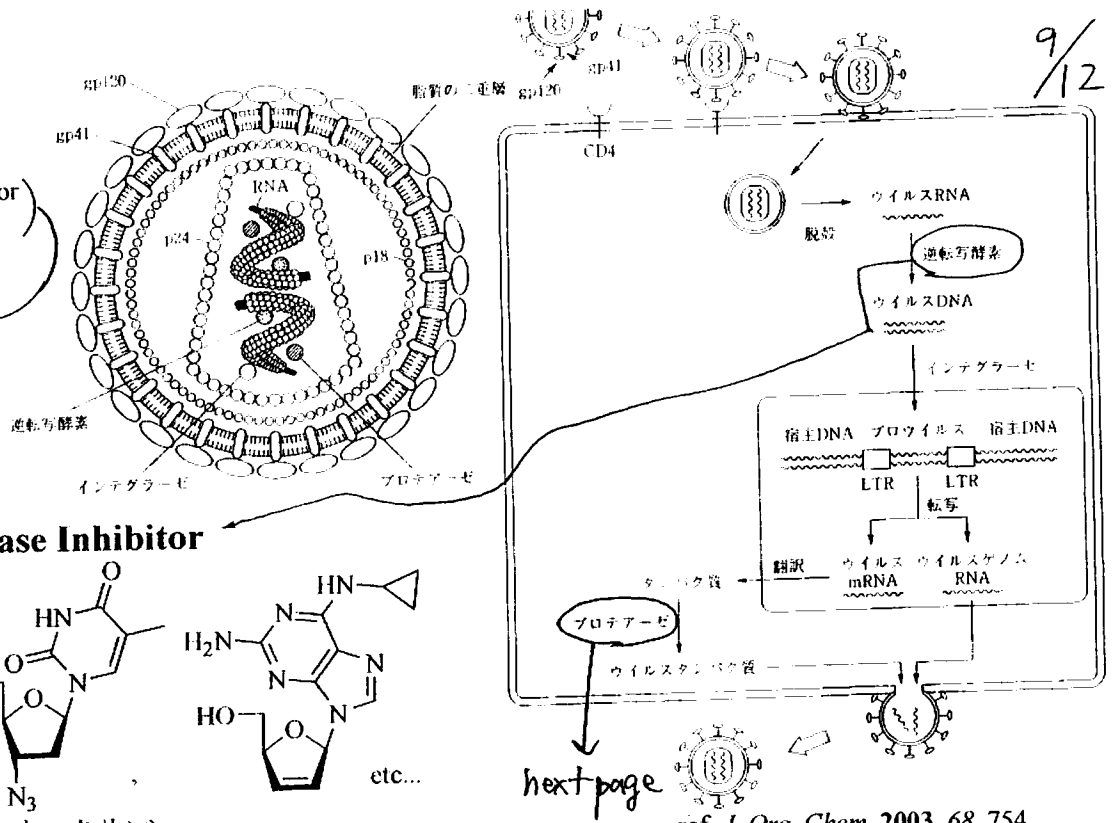
2) Enantioselective Reduction



抗HIV剤

- 1) Reverse transcriptase inhibitor
- 2) HIV protease inhibitor
- 3) Integrase inhibitor

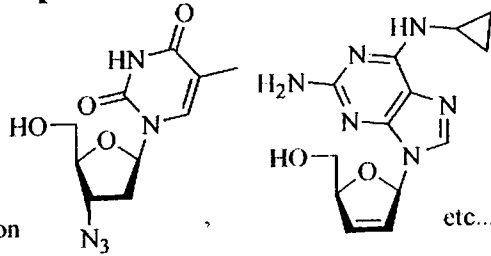
available in Japan



1) Reverse Transcriptase Inhibitor

1-1) First generation

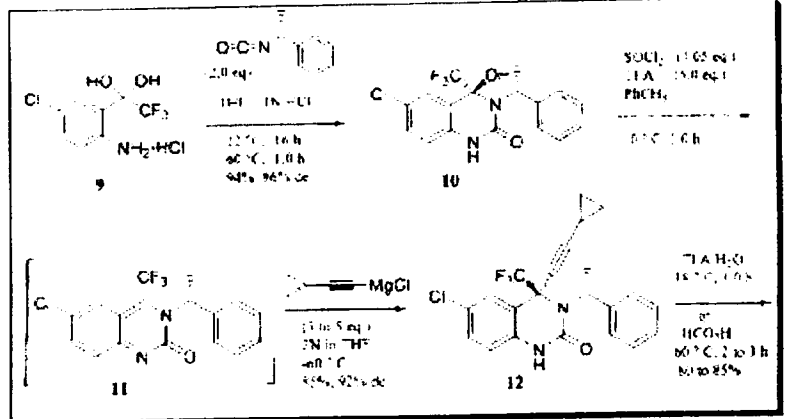
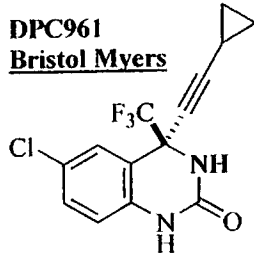
nucleoside types



1-2) Second generation

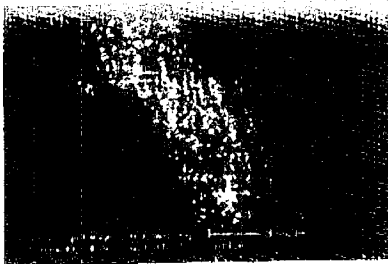
Efavirenz (サスティバ、ストックリン)
Merck (200 mg * 3) 1999-

DPC961
Bristol Myers



抗HIV剤は
投与量が
非常に多い
↓
抑. 2019. 9. 27
この大量合成は
研究は J. Org. Process Res. Dev. 2005, 9, 933.

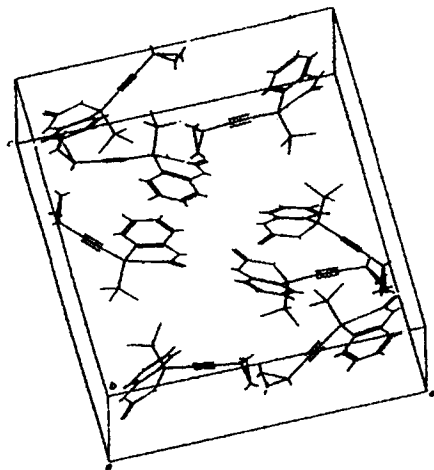
electron micrographs A



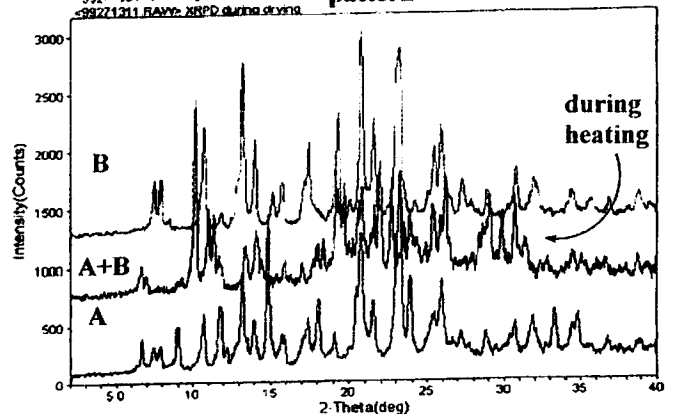
B



Crystallization
methanol solvate C
from MeOH
from propanol/H₂O
90 °C / 4h
120 °C / 3h
next one time
29 times OK A B
Once B had been generated,
A could no longer be produced via the thermal
desolvation.

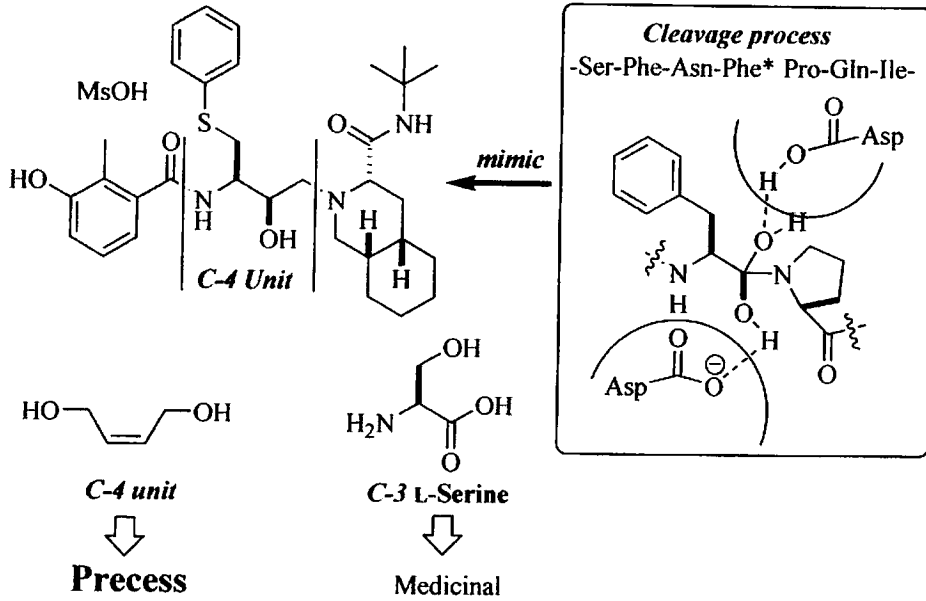


Powder X-ray diffraction pattern

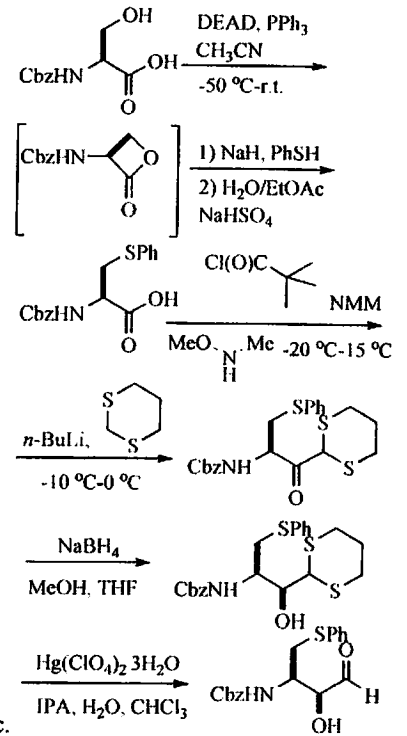


2) HIV Protease Inhibitor

Nelfinavir (ピラセプト) **Agouron and JT** (250 mg*3) 1997-

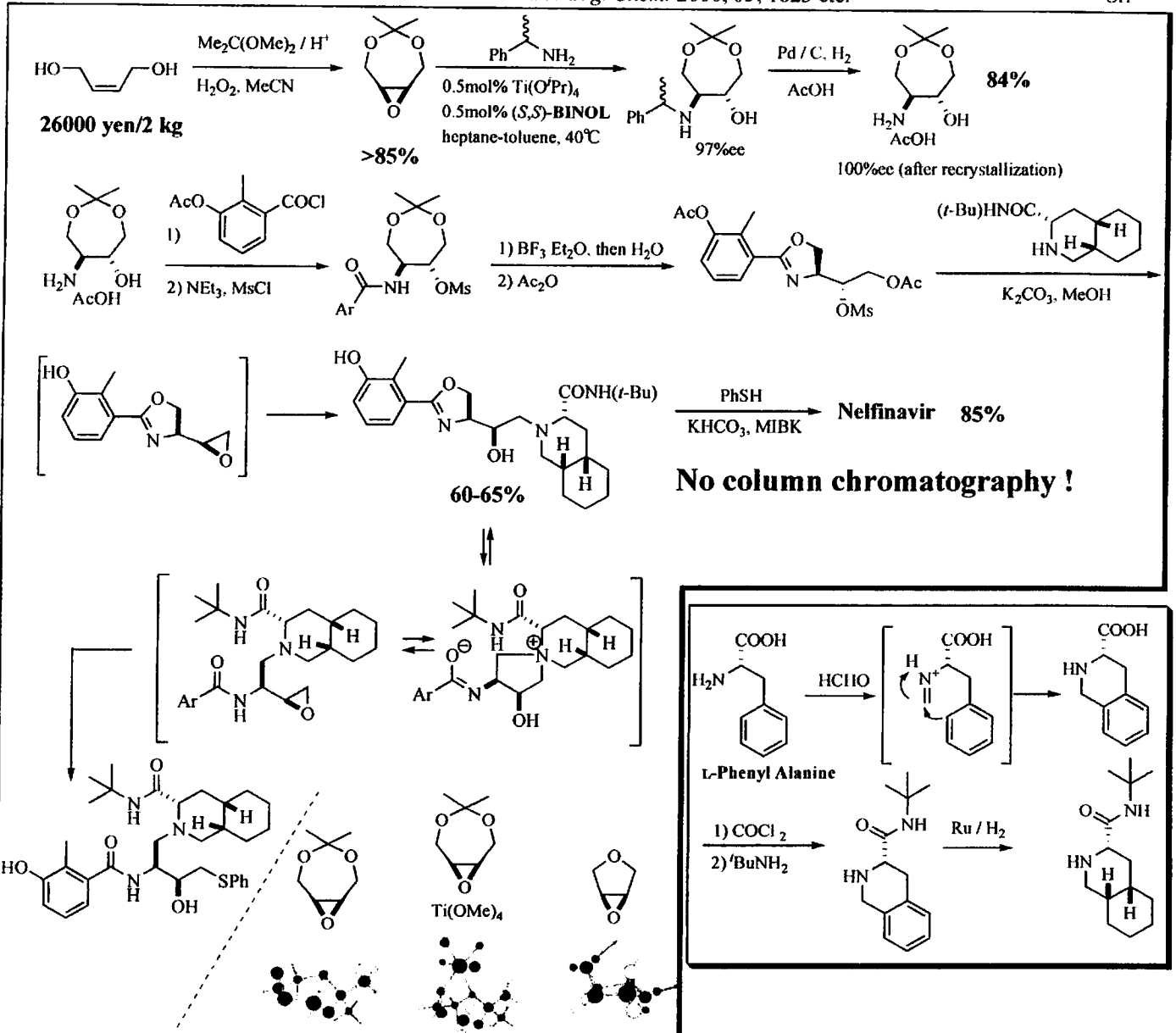


Medicinal route



Process "極"

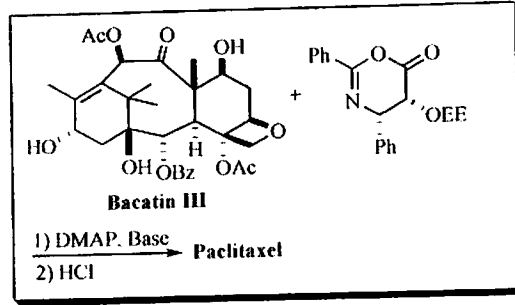
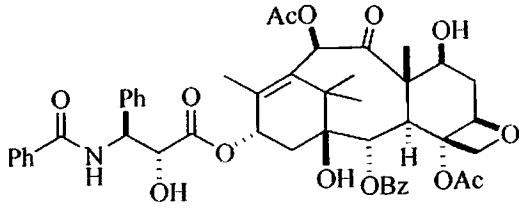
ref. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1623 etc.



抗癌剤

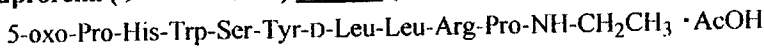
- 1) Alkylation of DNA (aziridine etc.)
- 2) Antimetabolite
- 3) Natural product (alkaloid ect.)

Paclitaxel (タキソール) 5iv
Bristol-Myers (30-100 mg) 1997-



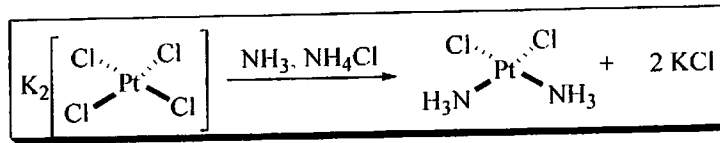
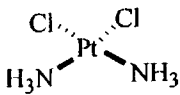
- 4) Antibiotic (bleomycin etc.)
- 5) Hormone drug

Leuprorelin (リュープリン) Takeda (ca. 2-4 mg, iv) 1992-



- 6) Pt complex

Cisplatin (プリプラチン)
Bristol-Myers (10-20 mg) 1984-



7) 分子標的薬

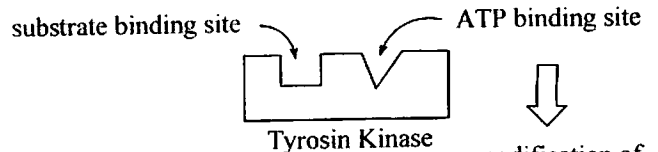
Chronic myelogenous leukemia (CML)



Chromosomal abnormality that involves exchange of material between chromosomes 9 and 22 is shown among 95% of patient with CML. (Philadelphia chromosome)



produce the abnormal protein (Bcr-Abl) exhibiting the stronger tyrosine kinase activity



phenylamino-pyrimidine skeleton!!

Tyrosin kinase



CML: Bcr-Abl
 Lung Cancer: EGFR

modification of ATP antagonist



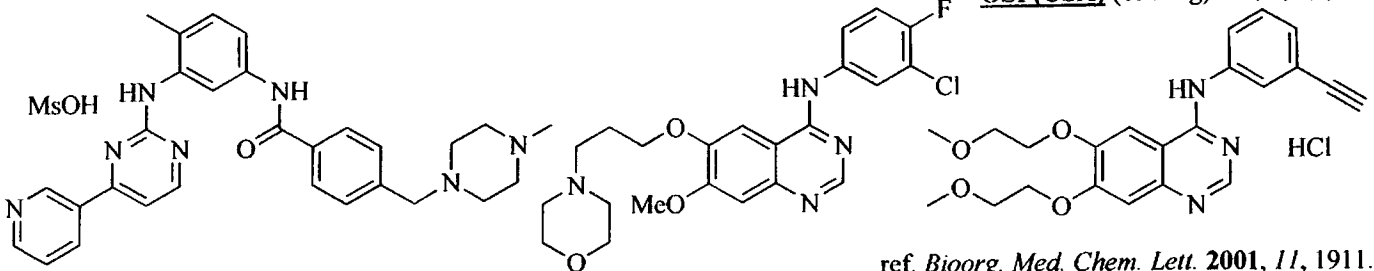
ref. Science, 2004, 303, 1800. Abl/Gleevec

Inhibitor of Tyrosine Kinase

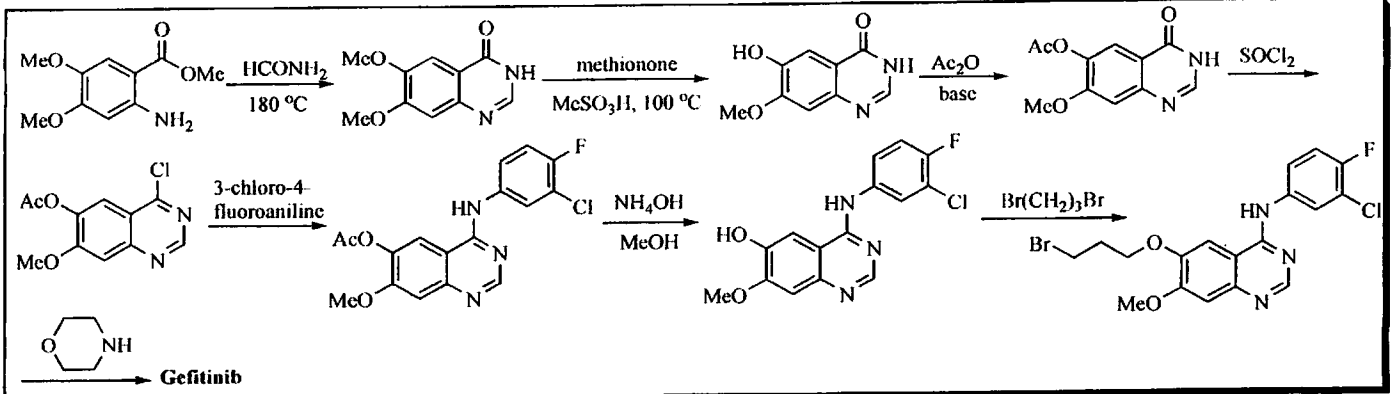
Imatinib (グリベック) CML
Novartis (100 mg*4) 2001-

Gefitinib (イレッサ) Lung cancer
Astra-Zeneca (250 mg) 2002-

Erlotinib (タルセバ) Lung cancer
OSI (USA) (150 mg) 日本未承認



ref. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 1911.

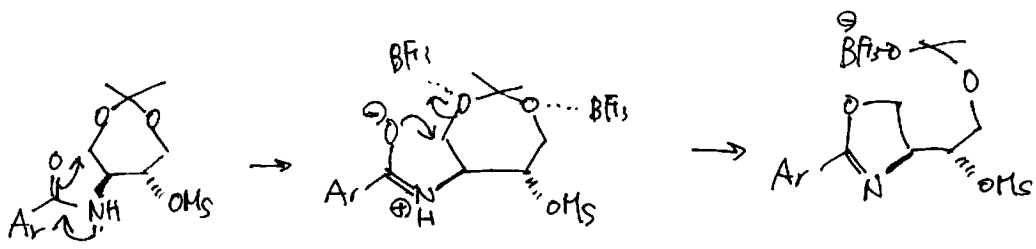


Drug development in Future....

12/12

Medicinal

Process



0.105 mol $\frac{250 \mu\text{l}}{0.25 \text{ ml}}$
0.25 $\sqrt{\frac{0.4}{0.105}}$

12/12