

論文の内容の要旨

論文題目 Chemoinformatics Study on Synthesis Design of Organic Compounds

(有機化合物の合成設計における情報化学的研究)

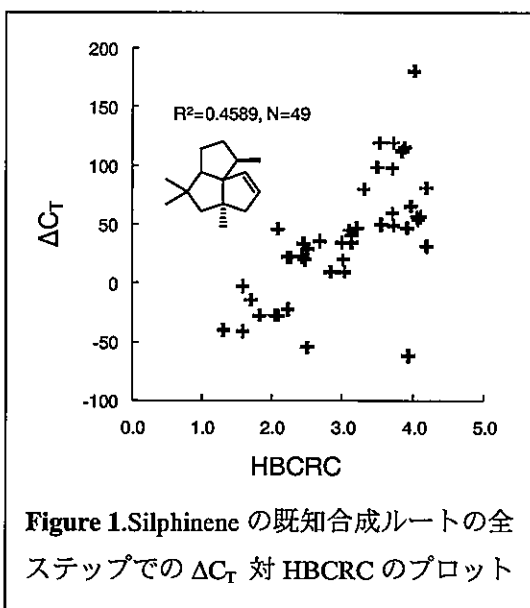
氏名 田中章夫

序文

コンピュータプログラムによる合成ルート探索に関する最初の論文は 1969 年の Corey と Wipke が開発した OCSS (後の LHASA) の論文であった。LHASA はインターラクティブ型であったのに対して、1972 年に Bersohn によって最初のバッチ型のシステムが発表された (後の SYNSUP)。日本では 1986 年に船津教授が AIPHOS を発表し、住友化学は SYNSUP および AIPHOS の開発に参画してきた。化学企業では高活性、高機能な化合物のスクリーニング研究や、より安価な合成ルートの探索、早期の工業化製法の確立に、合成反応設計システムの活用が期待されている。実用的な合成反応設計システムの開発を目指して次の 3 つの課題に取り組んできた。課題 1) 組合せの爆発による提案ルート数の肥大化を回避するためのルート探索の絞込み、課題 2) 進行しない、あるいは副反応により目的物を選択的に得られないルート提案の回避、課題 3) 新規データの追加。課題 1 については、逆合成上有用な結合を見出すための新規のパラメータおよび評価式を提案し、その結合に特化したルート提案手法を開発した。課題 2 については、副反応が起こる可能性を予測するために、官能基と反応条件の反応性をデータベース化し、反応部位以外の官能基の反応性についての評価手法を開発した。課題 3 に対しては、前述の反応性データベースを市販の反応データベースから自動的に抽出することが出来るモジュールを開発した。そして合成反応設計システムの活用事例として、治験薬化合物のルート探索からの新規ルートの検証実験と、本システムを用いて新規中間体探索についても検討した。本論文では上記の検討結果について報告する。

逆合成上重要な結合(Key-bond)の認識

合成ルートを探査する場合、合成標的分子が小さく 2,3 ステップで誘導することが出来る場合、全ての結合について合成の可能性を検討しても、実行時間や提案件数はあまり問題にならない。しかし、分子が大きくなると組合せの爆発によりルート件数が膨大になり、ユーザーが評価することが困難な実用的でない結果が得られるようになる。このような膨大な提案を避けるために、合成すべき重要な構造や結合に絞り込んだ合成ルート探索手法を開発した。定量的な逆合成上有用な結合の評価として、グラフ理論を利用した分子構造の複雑度を表すパラメータ Molecular complexity を用いる手法がこれまでに知られているが、本論文では Convergent synthesis を指向した、Molecular complexity より簡易的で同等の評価ができる新規なパラメータ Bond centrality を開発した。Silphinene の 8 種類の既知合成ルート (全 49 ステップ) を用いて、Molecular complexity (C_T) の各ステップでの変化量 ΔC_T と product 側の反応中心の結合のなかでの Bond



centrality の最大値 HBCRC (Highest Bond Centrality in Reaction Centers) との相関で検証した結果、逆合成上重要な結合を見つける指標として利用できることが確認できた (Fig. 1)。Bond centrality に加えて、結合の反応性や合成の容易性を表す指標として結合乖離エネルギー (BDE) を取り込んだ評価式を統計的に構築することを検討した。既存の反応データベースに登録された反応式中の反応部位の結合の Bond centrality と BDE を説明変数に用いて、Logistic Regression Analysis (LoRA) を実施した。得られた統計式 P5 を評価式に用いた。その各係数の符号から Bond centrality はより大きく BDE はより小さい方が合成上より重要な結合に

なることを意味し、言い換えれば、分子の中心に近くて切れやすい結合の方が逆合成上重要な結合となることを統計的に示すことが出来た。評価式 P5 で高い値を示す結合を逆合成上重要な結合 (Key-bond と呼ぶ) として認識する。

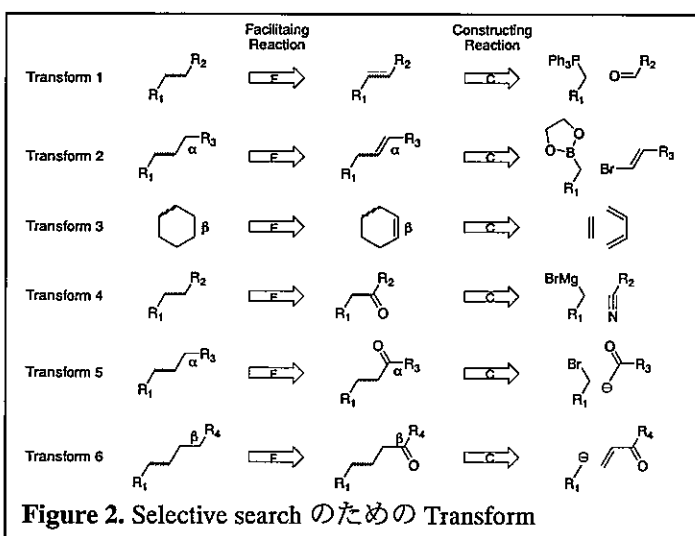
$$P5 = \frac{1}{1 + \exp(Z)}$$

$$Z = 1.215 BC - 0.021 BDE - 1.229$$

新規合成ルート探索手法 (Selective Search) の開発

合成上重要と認識された Key-bond に絞り込んだ合成ルート探索を行う際に、Key-bond を構築する反応が存在しない場合や、適用を予定している反応が他の官能基に影響を及ぼし目的とする反応が達成できない場合がある。後者は保護基導入や不活性な官能基に変換することで期待する

結合の構築が可能になる。一方、前者の反応が存在しない場合に、次点の合成上有望な結合に着目することが選択肢に挙げられるが、反応が存在しない Key-bond でも周辺を若干構造変化させることで合成でき効率的なルート提案ができる可能性がある。Key-bond が構築できる反応を Constructing bond reaction、Key-bond が構築できるように周辺の構造変換や保護基導入反応を Facilitating reaction と呼んで分類し適用機会を区別した。

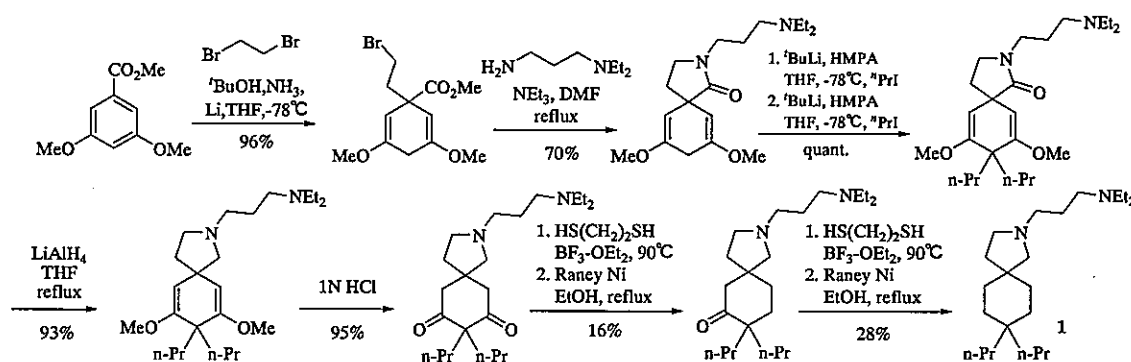


Facilitating reaction による Key-bond の周辺部位の構造変換には電子吸引基の導入や結合を不飽和化する反応が該当する(Fig. 2)。Transform 1 から 6 は合成上重要な結合およびその α 、 β 位の結合を不飽和化するか電子吸引基の導入による構造変化(facilitating reaction を適用)とその後の逆合成で Key-bond の切断例(constructing reaction を適用)を示している。以上の操作をプログラムに組み込み、天然物の既知合成ルートと比較した結果、同等のルートが短時間で提案されることを確認した。複雑な化合物について短時間で合成ルートを探索する手法として Selective Search が有効であることが分かった。

反応性データベースの構築

有機化合物の構造が大きく複雑になればなるほど官能基が分子内に多く存在するようになる。多官能基を有する有機化合物を効率的に合成するためには、反応条件を慎重に選び、副反応を回避するルートを採用する必要がある。特に、工業的な観点から不純物を含まないプロセスの開発は重要である。そのようなプロセスを開発するために合成反応設計システムを利用することは意義があるが、官能基の反応性を正確に評価できる機能が求められる。SYNSUP では官能基と反応条件の反応性データ(interfering/inert data)と官能基間の反応性をデータ化した競争反応データ(relative rate data)を市販の反応データベースから抽出できるモジュールを開発した。ISIS/Base のデータベース名 CCR(Current Chemical Reaction)の 1995, 1996, 1997 年に登録されている 15265 件のはんこのうち反応式から反応性データ 1278 件、競争反応データ 62 件を抽出することができた。データは SYNSUP に登録されて、副反応を抑えるルート提案に生かされている。

合成反応設計システムの活用例 1 (新規ルート探索)



Scheme 1. 化合物 1 の新規提案ルート検証結果

合成設計システム SYNSUP を用いて治験薬 azapirane 化合物 1 のルート提案を実施し、既存ルートより少ない工程で合成できる新規ルートが提案されたため、検証実験を実施した。中間体のジケトンの還元が立体障害により収率を下げ、結果として既知ルートより優れたルートではなかったが(Scheme 1)、SYNSUP の実用性を確認することが出来た。

合成反応設計システム活用例2（有望中間体の探索）

複数のターゲットに対して共通に利用できる多様性に富んだ出発原料や中間体を見出すことができれば、総合的に生産コストの削減が期待できる。また、中間体から誘導される医薬品候補および物性探索のための化合物群のスクリーニング研究に役立つ。しかし、一見関連の無い複数のターゲットから共通な原料あるいは中間体(以降、共通中間体と呼ぶ)を探し出すことは容易ではない。この複数のターゲットから共通中間体を探し出す作業について、合成反応設計システム SYNSUP の利用を検討した。複数のターゲットから SYNSUP を用いて共通中間体を抽出する流れは Fig. 3 の通り。

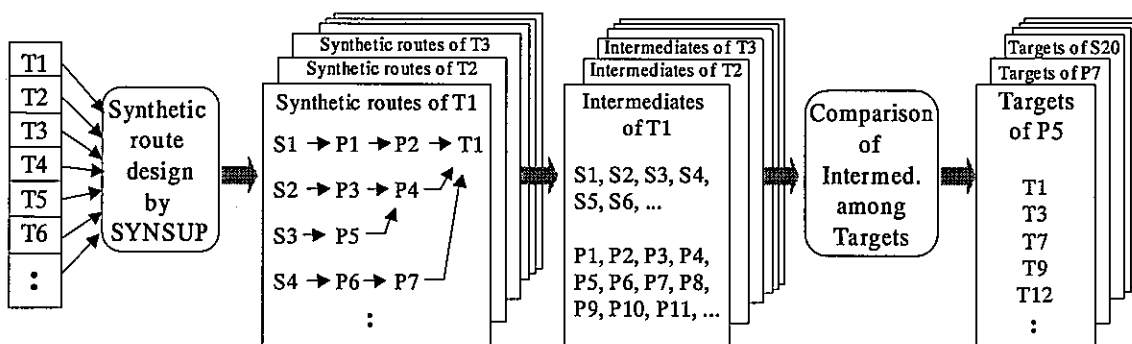


Figure 3. SYNSUP を用いた共通有望中間体の抽出フロー。 T1, T2, Tn はターゲット化合物, S1, S2, Sn は出発原料、P1, P2, Pn は中間体

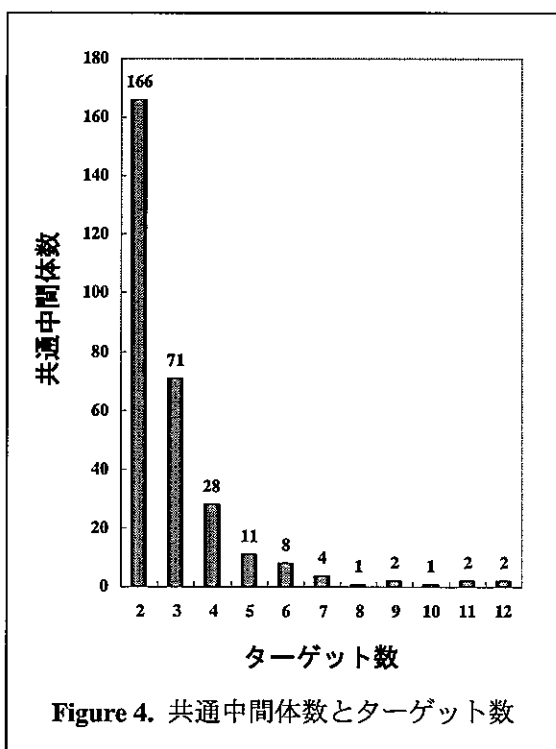


Figure 4. 共通中間体数とターゲット数

ターゲット全てを SYNSUP でルート提案し、各ターゲットの中間体を提案ルートから抽出、ターゲット間で共通な中間体を認識して共通中間体を抽出する。開発中あるいは市販の抗うつ剤 24 化合物から共通中間体の抽出を行った。既知合成ルートからの共通中間体は 3 化合物であり、合成できるターゲット数は 2 に限定されていた。一方、SYNSUP による抽出結果は、2つのターゲットに利用できる共通中間体が 166 化合物見つかった。さらに、3 化合物以上のターゲットに利用できる共通中間体の候補化合物が複数存在することが分かった(Fig. 4)。この抽出結果から、新たな中間体のビジネスへと結びつけることができる可能性を示すことができた。

現在、住友化学グループでは合成反応設計システムを研究者自ら合成研究の際に利用できるシステムとして公開されており、広く利用されるようになっている。