合成反応設計システムを利用した 有望中間体の探索方法

岡 紀子¹, 田中章夫²

著者抄録: ファインケミカル分野での有望中間体を探索する新規手法として, 合成デザインシステム SYNSUP を活用する方法を紹介する。本手法は, ファインケミカル分野の化合物を標的として SYNSUP を実行し, 有望中間体の候補化合物を自動的に発生させることに特徴がある。本手法を用いて提案された共通中間体化合物を既存の中間体と比較した。その結果, 共通中間体の中には, 既存の中間体に加えてさらに新規な中間体候補が含まれることがわかった。合成デザインシステムを利用する有望中間体の探索手法は, 化学品を対象として, 新規かつ有望な中間体を見出す目的に有用であると評価できた。さらに今回開発した「中間体抽出システム」は, 大量の化合物情報をすべてコンピュータ上で自動実行させることが特長であり, 従来の人的な個別調査では不可能なデータ量を基に有望中間体の探索を可能にした新規な情報管理手法である。

キーワード: 合成デザインシステム, SYNSUP, 中間体抽出システム, 共通中間体, 有望中間体, キー中間体, ファインケミカル, 情報管理手法

The exploration of promising compounds powered by the Synthetic Design System

OKA Noriko¹, TANAKA Akio²

Author Abstract: For exploration of promising intermediates in fine chemical industry, a new method using a computer-aided system for synthesis design, SYNSUP, is presented. The synthesis design system is utilized to generate promising intermediates. The promising intermediates are included in the common intermediates, which have more than one different target compounds.

As compared with the current ongoing chemical process, the facility and validity of the proposed intermediates were evaluated with respect to candidates for new intermediates. Consequently, it was cleared that the extracted intermediates contained not only the reported intermediates but also the new ones. The new tactics is very powerful to find new promising intermediates among various chemical compounds. In addition, the total system including SYNSUP and extraction of common intermediates is automatically executed to a huge amount of chemicals in a computer, although the similar operation is impossible by manual.

Key words: synthesis design system, SYNSUP, extraction system of common intermediates, common intermediates, promising intermediates, key intermediates, fine chemical, information processing method

原稿受理 (2004-03-18)

(情報管理 47 (2): 73-81)

1. はじめに

世界におけるファインケミカル市場規模は, 年間約400~700億ドルと推定されている。その中間

体としての用途内訳は57%が医薬品で, 農薬品は約21%を占める。つまりファインケミカルのうち3/4以上が医農薬品中間体として製造流通しているといえる。その動向は医薬品の中間体市場が特に

¹ (株) 住化技術情報センター (〒554-8558 大阪市此花区春日出中3-1-98) Tel. 06(6466)5420 Fax. 06(6466)5431

E-mail: okan@sc.sumitomo-chem.co.jp

¹ Sumika Technical Information Service, Inc. (1-98, Kasugadenaka 3-chome, Konohana-ku Osaka, 554-8558)

² 住友化学工業 (株) 有機合成研究所 (1に同じ)

² Sumitomo Chemical Co., Ltd. (the same as 1)

顕著で、2005年まで年間7%の成長が予測されている。他方、その他のビジネスでは2~5%程度と低い¹⁾。

さらに将来の国民の高齢化、潜在的ニーズのための新薬開発、さらに消費者への直接的な医薬品広告の促進などでもたらされる医薬品の需要は成長を続けるだろうと推測されている。IMS調査では、最終製品である健康および医薬品市場の規模について、2006年までには3,300億ドルに達すると予測している³⁾。つまり2006年には2001年度(1,750億ドル)の約2倍に成長することになる。

昨今の特徴として医薬中間体ビジネスは成長傾向にあるが、その開発リスク上従来は自製していた製薬企業も医薬品製造をアウトソーシングする割合が増加している。最近ではほぼ半分に近い割合で外部に製造委託されている。当然国内においても医薬中間体ビジネスは注目されており、参入企業は益々増加し競争が激化している。

当社においても、医薬中間体ビジネスのために医薬中間体の研究開発は当所の重要な研究テーマのひとつになってきた。このような状況で研究者は他社よりも医薬品の開発動向を早期にかつ正確に入手し、当社の独自の中間体製造技術を提案することが重要である。過去に、特許および論文件数などに着目し、医薬研究開発動向を情報科学的な視点から解析し、予測を試みた報告がなされている⁴⁾⁻⁶⁾。本論では、計算機化学部門の解析能力と情報部門の専門のデータベースなどを駆使し、有望な医薬中間体を提案する試みを報告する。

2. 目的

当社では合成反応設計システムSYNSUP^{1), 2)}を独自に研究開発してきた経緯がある。そこで、このSYNSUPを活用して当社の医薬中間体ビジネス支援となる有望中間体を提案する手法を開発する試みを行った。具体的にはこのシステムを活用することにより新規な医薬中間体の発掘、および新規な合成ルートの検討を行い、当社におけるキー中間体を提案できる「中間体抽出システム」の構築を目的とした。

なおSYNSUPとは、対象化合物をその構造情報として入力するだけで、逆合成を提案し、市販可能な原料、試薬に行き着くまで何種類もの合成ルートマップを提案する経験型の合成ルート提案システムである^{2), 3)}注1。

3. 有望中間体の定義

多くの治験薬に使用される中間体化合物ほど中間サプライヤーにとって有望であると仮定した。ここでいう「中間体」とは、特許などで報告されている各治験薬の既知の合成法に利用されている化合物だけではなく、各治験薬についてSYNSUPから提案された合成ルート中の中間体のことも含める。したがって新規合成ルート中の新規な中間体が有望である可能性もある。今回、中間体化合物の有望性の指標を、各中間体から誘導できる現在開発中の治験薬の総数とした。以降、有望中間体を探索するにあたり、合成上複数の治験薬に利用できる中間体を「共通中間体」、さらにこの中から特定の基準や条件下において有望と思われるものを「キー中間体」と記載する。共通中間体あるいは有望中間体とキー中間体を区別して表現しているので、その関係は図1に示す。

通常、治験薬データベース(PharmaStructures⁹⁾、明日の新薬¹⁰⁾、CIPSLINE¹¹⁾、PIONEER¹²⁾等)で報告されている治験薬数は毎年膨大な数に上る。これらの中間体数は治験薬総数のさらに数倍から数十倍に及ぶことは明白であり、その中から有望な中間体を選択するには明確な基準が必要である。また、膨大な中間体群から合理的時間内に取捨選択

図1 有望中間体・キー中間体の定義

注1) SYNSUP概要：1960年代後半⁷⁾にHarvard大学のCoreyとWipkeにより開発されたコンピュータ言語による合成設計表現(LHASA: Logistic and Heuristics Applied to Synthesis Analysis⁸⁾)以来、多くの計算化学的手法による合成デザインシステムの導入・開発が始まった。そのプログラムは、(1) 経験(反応情報データベース)型(2) 論理型(3) それらの統合型に大別できる。住友化学では、Toronto大学のBersohnのプログラムを1983年に導入して以来、SYNSUPプログラムと命名し共同開発を行ってきている。LHASAと同様、(1)に属するシステムである。

するためにはコンピュータの利用が必要不可欠となり、そのためには基準が数値化されなければならない。有望中間体の評価基準は、例えば以下のようなものが考えられる。

- ① 中間体に関連した治験薬の市場規模
- ② 社内化合物からの中間体合成の可否、あるいは社内化合物であるか否か
- ③ 中間体構造の複雑さ。適度に複雑であり当社の技術が生かされる構造であるか否か
- ④ 中間体を合成上使用している治験薬の数

上記4つの評価基準の中で項目②③が最も理想的といえるが、この評価を数値化するのは容易ではない。また、①については市場規模が全く不明な治験薬も多くあり、予測が困難なケースが多い。④は中間体を発生させるシステムがあれば、容易に数値化が可能である。そこで今回の探索には、④の合成上使用している治験薬の数を評価基準とし、有望中間体の抽出を行うことにした。

4. 共通中間体の抽出方法

4.1. 対象の治験薬と治験薬データベース

今回、共通中間体抽出のために用いた治験薬は、主たる情報源としては、「Pharmastructures」および「明日の新薬」を利用した。今回は適応症がHIVであるものとGlaxoSmithKline, Aventisが開発中の治験薬の中でSYNSUPの実行が可能な化合物を選択し、全95化合物について実行した。

4.2. 抽出の手順

SYNSUPを利用した共通中間体の抽出方法は、以下の手順にて行った。以下の(1)～(4)の作業で(1)の治験薬構造の入力のみは手作業で行う(社内開発の構造描画ソフトを使用)が(2)SYNSUP実行(3)中間体の抽出(4)カタログ試薬の除外は、すべてスクリプトを作成し全自動で行った。

- (1) 対象となる全治験薬についてSYNSUPで合成ルート提案を実行する
- (2) 各治験薬についてSYNSUPで提案された全ルートの中間体および出発化合物を収集し蓄積する
- (3) 治験薬間で共通に利用されている中間体を抽出する
- (4) 抽出した共通中間体で、カタログ試薬（市販試薬）であるものをリストから除外する

ここでの試みは新規な共通中間体を抽出することが主目的であるため、一般的に市販される化合物については、検討の対象から除外する。

5. 共通中間体の抽出結果

4.の手順で実施した結果、抽出された件数は、以下ようになった。

- 治験薬総数 : 106化合物
- 抽出中間体総数: 4,063化合物
- 共通中間体総数: 515化合物
- カタログ化合物を除いた共通中間体総数: 74化合物

5.1. 共通中間体

2個以上の治験薬に使用される共通中間体は515化合物に達した。これらの化合物の構造をチェックしたところ、複数回利用されている化合物はほとんどが市販されている化合物であり、それらを除去することで、新規化合物の出現比率を上げた。その結果、共通中間体は74化合物にまで絞り込まれて、これを基にキー中間体として可能性のあるものの中から2化合物を検討した。

5.2. キー中間体の検討

共通中間体74化合物から、①アミノ酸誘導体(中間体A)と②芳香族化合物誘導体(中間体B)の2化合物を選び、有望性と合成ルートについて検討した。

表1 共通中間体から選んだ2中間体

	中間体A	中間体B
構造式		
CAS 番号	35761-26-3	51282-90-7
化合物名	(S)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-aminopropionic acid	2-Cyano-4-methylphenol

表2 中間体Aが共通に利用されている治験薬

構造式		
CAS 番号	273399-24-9	197357-66-7
化合物名	SCH-221153	-
開発元	Shering Plough	Aventis
薬効	抗腫瘍薬、抗癌剤	骨粗しょう症薬
フェーズ	前臨床試験	生物活性研究

5.2.1. 中間体Aの有望性評価

中間体Aは、SYNSUPの実行結果から、Schering Ploughの治験薬SCH-221153とAventis治験薬の共通中間体候補にあがった。

これら2種の治験薬について合成ルートの評価をするために、既存合成ルートは黒線、SYNSUP提案ルートは破線で図に記載した。Schering Plough社が開発中の治験薬SCH-221153の既存合成ルート^{13),14)}

とSYNSUPの提案ルートを図2に、Aventis社が開発中の治験薬(CAS.No.197357-66-7)の既知合成ルート¹⁵⁾とSYNSUP提案ルートを図3に示す。

中間体AはSchering Ploughの治験薬SCH-221153の既知合成ルートに現れる中間体でもあり、SYNSUPから提案されてくる中間体が妥当であることが示された。

中間体Aの合成方法について、既知合成ルート¹⁶⁾⁻

図2 Schering Plough社の治験薬(SCH-221153)の既知合成ルートとSYNSUPが提案した中間体Aからの合成ルート

図3 Aventis社の治験薬(CAS 197357-66-7)の既知合成ルートとSYNSUPの提案ルート

この中間体Aの用途としては、上記の2つの治験薬以外にも11化合物（2001/9現在）の治験薬の中間体として使用されている可能性があることが、CA検索によって明らかになった（図5）。これら11化合物は共通中間体を抽出する際に対象とした治験

5.2.2. 中間体Bの有望性評価

中間体Bは、SYNSUPの実行結果から、Sepracor
あるいはAbbott社開発の医薬品(R)-Salbutamolと杏
林製薬開発(ライセンスMERCK)の治験薬KRP-297

図4 中間体Aの既知合成ルートとSYNSUP提案ルート

図5 中間体Aが利用されている他の治験薬（CAS検索結果）

表3 中間体Bが共通に利用されている治験薬

構造式		
CAS 番号	34391-04-3 (free) 148563-16-0 (sulfate 2:1) 324000-04-6 (sulfate 1:1) 50293-90-8 (HCl) 35459-13-3 (acetate)	213252-19-8
化合物名	(R)-Salbutamol	KRP-297
開発元	Sepracor, Abbott	Kyorin, Merck
薬効	抗喘息・アレルギー薬	抗糖尿病薬
フェーズ	上市 (1999US)	Phase II

の共通中間体の候補としてあがった。

Abbott社の医薬品(R)-Salbutamolの既知合成ルート²²⁾⁻²⁴⁾とSYNSUPから提案された中間体Bからの合成ルートは図6に、Merck社の治験薬KRP-297の既知合成ルート²⁵⁾とSYNSUPから提案された中間体Bからの合成ルートは図7に示す。

図6、図7からわかるように、中間体Bから2化合物(Salbutamol, KRP-297)を合成するSYNSUP提案ルートは既知ルートの倍程度長く、有望性はあまり高くないことがわかった。

また、中間体Bの合成方法について既知合成ルート²⁵⁾⁻²⁸⁾とSYNSUP提案ルートを図8に示す。

この芳香族化合物誘導体の用途として、CA検索

を行った結果、医薬、治験薬で利用されている例は見つけることができなかった。つまり新規の中間体化合物(化合物自体は既知であるが用途として新規)の提案が可能であることが示唆された。

6. 考察と課題

今回の検討では、新規かつ有望な治験薬中間体化合物を見出すために合成反応設計システムSYNSUPを活用した。治験薬中間体の評価指数として、その化合物が利用できる治験薬数の多様性を指標とした。各治験薬の中間体の発生はSYNSUPシステムを利用し、中間体抽出作業はすべてコンピュータ上で行った。

SYNSUPを利用することの特長は、既知の合成ルートに含まれる中間体以外に、新規な中間体が提案できることである。さらにデータ化されているカタログ化合物を参照することで、自動的に抽出された共通中間体が新規であるか否かを判定することができた。

抽出された共通中間体の中で2化合物について詳細に検討した結果、中間体化合物Aについては、治験薬の既知ルートでの中間体でもあり実用的なルートが提案されたことから、提案化合物がある程度妥当であることが示された。もう一方の中間体Bについては、いずれの治験薬の既知ルートにも含ま

図6 Abbott社医薬品(Salbutamol)の既知合成ルートとSYNSUP提案ルート

れておらず、中間体として新規な化合物も提案されることがわかった。

以上の内容をまとめると、今回開発した「中間体抽出システム」の特徴は以下のとおりである。

① 中間体抽出作業に必要な情報は、対象治験薬

の構造のみである

② 各治験薬の中間体は合成反応設計システム SYNSUPから提案される前駆体を使用する

③ SYNSUPから提案された前駆体で、汎用なカタログ試薬 (ALDRICH) を除く

図7 Merck社の治験薬(KRP-297)の既知合成ルートとSYNSUP提案ルート

図8 中間体Bの既知合成ルートとSYNSUP提案ルート

- ④ 治験薬間で共通に利用される中間体を抽出する
- ⑤ 抽出化合物はMDL SDFfile形式で出力されISIS/Base²⁹⁾のデータに変換（構造検索，資料作成が容易）できる
- ⑥ 抽出される共通中間体は，既存法での中間体が提案されるとともに新規なものも提案される
- ⑦ 上記②～⑤の作業はすべてコンピュータ上で自動的に行われる

このシステムでは治験薬構造を収集することで共通中間体がルーチ的に抽出でき，ユーザは抽出された治験薬の中から，ビジネスにつながる可能な化合物を取捨選択するだけでよい。

ただし，今回の抽出手法には以下の課題も挙げられる。

- ① 提案されてきた新規の中間体から治験薬への合成ルートは新規性がある。しかし，治験薬が他社の化合物である場合，開発元の企業は一般的に合成ルートの変更は受け入れられない場合が多い
- ② 中間体および中間体から治験薬への合成ルート提案のために，今回はSYNSUPを利用した。SYNSUPの提案能力は，網羅性の点で十分とはいえない。また今回選んだ共通中間体を実用性の面では評価していないために，実際の製造合理化に直接関与できるとは限らない
- ③ 今回，抽出される中間体はカタログ試薬を除

いたが，カタログ試薬でも非常に高価なものでは自社内製造検討の対象になるケースもあるため，必ずしもカタログ試薬の除去が適切だとはいえない

- ④ 現状の中間体の絞り込み方法でも，結果的にかなりの共通中間体が抽出されてくる（74化合物）。今後対象とする治験薬数の増加に伴い，抽出される中間体数も多くなると想定されるため，ますます容易に判断し難くなる。絞り込みの基準を新たに決める必要がある

上記の4つ課題の中で特に①の問題は，中間体や合成ルートの変更に関する提案は，中間体ビジネスには難しい場合もあることを示唆している。しかし社内開発品を対象として利用した場合，提案されたルートに魅力があれば抜本的な合成ルートの改良も可能であり，本システムを適用できる範囲は非常に大きい。

7. さいごに

今回開発したシステムは有望中間体の提案手法として新たな試みによるものであり，その可能性が評価できた。システムの操作性の簡便さと抽出されてくる中間体の新規性が特長である。今後，本システムを活用することにより，対象の化合物を治験薬に限らず，あらゆるファインケミカル品について適応して，中間体ビジネスの拡大・合理化に寄与できると考える。

参考文献

- 1) 銅金蔵; 岡本秀穂; 高島哲彦. 有機合成におけるコンピュータ活用と研究開発の効率. 研究開発マネジメント. Vol.8, 1997, p.30-39.
- 2) Bersohn, M. SYNthesis Sumitomo Program. J.Chem.Inf.Comput. Sci. Vol.30, No.4, 1990, p.436-441.
- 3) Rouhi, A. Maureen. Custom chemicals. C&EN. Vol.81, No.7, 2003, p.55-73.
- 4) 角田喜治ほか. 医薬品に関する情報科学的研究 (II) AIARMによる情報科学的分析 (RingdocおよびCPIを用いての事例報告). 情報管理. Vol.21, No.6, 1978, p.443-461.
- 5) 角田喜治ほか. 医薬品に関する情報科学的研究 (IV) 研究のライフサイクルに関する情報科学的研究. 情報管理. Vol.21, No.9, 1978, p.653-662.
- 6) 鈴木重量. 調査活動に関する一考察. 薬学図書館. Vol.34, No.2, 1989, p.103-111.
- 7) Corey, E.J.; Wipke, W.T. Science. No.166, 1969, p.178.
- 8) Corey, E.J. et.al. J.Am.Chem.Soc. No.96, 1974, p.7,724-7,737.
- 9) PJB Publications Ltd. "The science of tracking global pharma R&D". (online), available from <<http://www.pjbpubs.com/home.htm>>, (accessed 2004-03-19). (PharmaStructuresは, Pharmaprojectsの収録化合物のうち構造情報を有する治験薬だけの抜粋版)
- 10) テクノミック (株). (オンライン), 入手先<<http://www.technomics.co.jp/>>, (参照 2004-03-19).
- 11) Prous Science. (online), available from <<http://www.prous.com/index.html>>, (accessed 2004-03-19).

- 12) IMSHealth. (online), available from <<http://www.imshealth.com/ims/portal/pages/homeFlash/asiaPac/0,2766,6319,00.html>>, (accessed 2004-03-19).
- 13) Neustadt, Bernard R; Smith, Elizabeth M. Schering Plough. U.S. Patent 6204282. 2001.
- 14) Neustadt, Bernard R; Smith, Elizabeth M. Schering Plough. WO Patent 200032578. 2000.
- 15) Wehner, Volkmar et.al. Hoechst A.G. EP796855/JP09255664. 1997.
- 16) Luo, Yue et.al. Stereoselective synthesis of β -substituted α , β -diamino acids from β -hydroxyl amino acids. The Journal of Organic Chemistry. Vol.64, No.16, 1999, p.6,106-6,111.
- 17) Zhang, Lin-hua et.al. Rearrangement of N α -protected L- asparagines with iodosobenzene diacetate. The Journal of Organic Chemistry. Vol.62, No.20, 1997, p.6,918-6,920.
- 18) Mendre, Christiane et.al. Synthesis of an endothelin cyclic analog using an original multidimensional protection scheme. Tetrahedron Lett. Vol.35, No.30, 1994, p.5,429-5,432.
- 19) Ikeda, Zenji et.al. Sumitomo Pharma. JP08291059. 1996.
- 20) Ratemi, Elaref S.; Vederas, John C. Reaction of trimethylsilylamines with N- Cbz- L- serine- beta-lactone. Tetrahedron Lett. Vol.35, No.41, 1994, p.7,605-7,608.
- 21) Fabiano, Emmanuel et.al. A simple conversion of alcohols into amines. Synthesis. No.2, 1987, p.190-192.
- 22) Gao, Yun; Zepp, Charles M. Sepracor Inc. WO Patent 9532178. 1995.
- 23) Gao, Yun; Zepp, Charles M. Sepracor Inc. U.S. Patent 5442118/ WO Patent 9529146. 1995.
- 24) Gao, Yun; Zepp, Charles M. Sepracor Inc. U.S. Patent 5399765. 1995.
- 25) Nomura, Masahiro et.al. (3-Substituted benzyl) thiazolidine - 2,4 - diones as structurally new antihyperglycemic agents. Bioorg. Med.Chem.Lett. Vol.9, No.4, 1999, p.533-538.
- 26) Ube Industries. JP56002951. 1981.
- 27) UMEMURA Sumio et.al. Ube Industries. JP54145631. 1979.
- 28) UMEMURA Sumio et.al. Ube Industries. JP54145632. 1979.
- 29) MDL Information Systems. (online), available from <<http://www.mdli.com>>, (accessed 2004-03-19).