

1. はじめに

本研究は医薬品の探索合成において、有機合成反応の知識ベースを用いて、実用的に合成可能な新規な化合物を網羅的に予測して提示することにより合成設計の一助とすることを目的とした。

この目的のため、船津研究室で開発されている合成反応知識ベースに基づいた反応評価システム RESUK (Reaction Estimation System Using Knowledge base) [1-3]を正反応予測のためのエンジンとして利用した。本研究ではこのエンジンを用いて、新たに任意の出発化合物群から多段階で合成可能な化合物構造を網羅的に予測し、予測合成経路と共に提示するシステムを開発した。

ここで想定される問題として、予測される生成物および反応経路の数はきわめて膨大となる(組み合わせの爆発)。このため、冗長経路を排した上で、ユーザが希望する基準を満たすものを、希望する順番にグラフィカル表示するものとした。このための後処理システムとして、予測された生成物および反応経路をユーザが指定した生成物の構造特徴や収率等の指標で評価し、選別と優先順位付けを行うシステムを開発した。さらに、最終的に選別され順位付けられた生成物と合成経路をわかりやすく表示するための可視化ツールの開発を行った。

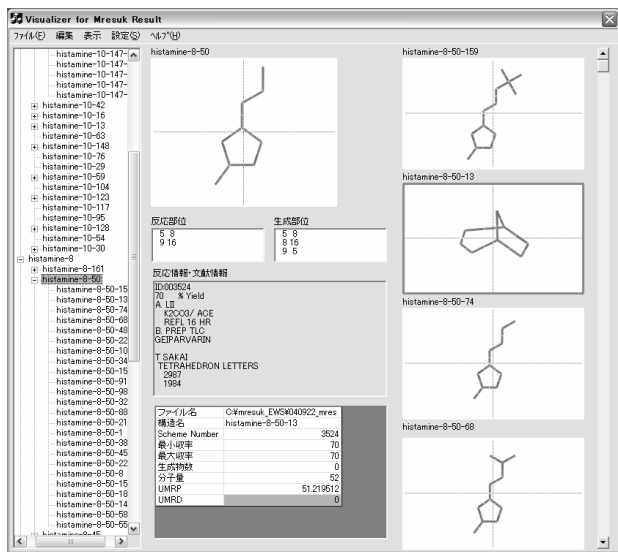


図1 予測反応経路と生成物の可視化システム

2. システム構成

反応予測エンジン (1段階反応予測)

本システムの要は、反応評価システム RESUKを用いた有機合成反応知識ベースに基づく反応予測エンジンである(図2)。

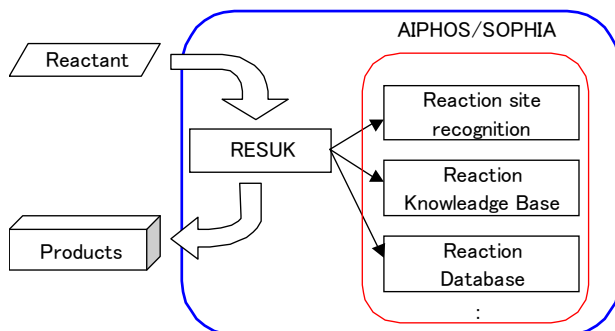


図2 反応評価システムによる反応予測エンジン

ここでは、与えた反応物(単一または複数)の可能性あるすべての反応部位に対して、さまざまな反応知識を適用し、生成しうる生成物(複数)を網羅的に予測する機能を有する。

多段階反応予測システム

先の反応予測エンジンを拡張して、多段階反応経路予測機能を構築した。ここでは、反応予測エンジンをツリー状に繰り返し呼び出すことによって多段階反応予測を実現する。

ここで組み合わせの爆発を抑えるため、ツリーの成長と同時に、収率の低い反応や冗長な経路の削除と、同じ生成物を得る場合の経路の統合、さらに各種フィルタ機能によりユーザが与えた条件を満たさない不要なルートは削除される。最終的に得られる反応経路樹は、単純なツリーではなく、反応経路ネットワークを形成する(図3)。

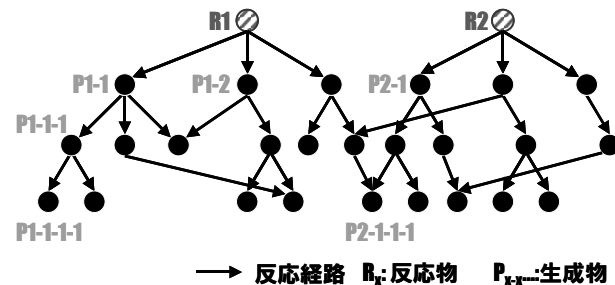


図3 多段階反応予測経路樹(ネットワーク)

また、最初に与える出発化合物群（反応物群、鍵中間体）は、MDL社のSDファイル形式で与え、予測した生成物もSDファイル形式で出力させ、他の各種化合物データベースや薬物設計ソフトウェアとの連携利用を可能とした。

ここで、各反応ステップでは、与えた出発物や上位の段階で生成した予測中間体の他に、副反応物を与えることができる。その方法としては、1) 予め反応性のある試薬群のリストをSDファイル形式で与え、その中のすべての副反応物との組み合わせで反応予測を行う方法と、2) 上位段階の予測生成物（他のルート）から抽出した中間生成物とのすべての組み合わせを下位段階の反応予測エンジンに与える方法を採用した。

予測生成物・反応経路評価システム

予測生成物は、組み合わせ的に大量・多種の生成物が得られるため、当初の目的とする構造特徴をもつ生成物のみを効率的に評価するポスト処理システムを開発するものとした。以下の観点からの評価を可能とした。

- 1) 出発化合物からの変化度の算出と順位付け：
ユーザの希望する構造変化として、着目すべき部分構造のリストを与える。各生成物・中間体構造について、与えた部分構造の有無による構造キーを生成し、出発化合物のキーからの相違度（構造変化度，Tanimoto係数）を算出する。
この相違度に基づいて、選別と順位付けを行う。
- 2) ユーザが希望する任意の好ましい部分構造をもつ生成物を選出（環形成反応など）。
- 3) 好ましくない部分構造をもつ構造を除く。
- 4) 構造多様性の判定と代表化合物の選出：
1) の構造キーを用いて、任意の部分構造の有無に基づいた構造多様性抽出を行う。

可視化システム

評価システムにより選別され順位付けされた結果のファイルを読み込み、（膨大な）予測反応経路樹と中間体、生成物の可視化を効率的に行うことができる。ここで反応経路樹は、MS Windowsにおけるファイルのツリー表現のような形式で扱われ、予測生成物と共に、合成条件や反応ルールが表示される（図1，前項）。

3. 現状と課題

現在プログラムはほぼ完成しており、与える副反応物構造リストや、生成物評価条件のチューニングを実施中である。本システムを用いた実施例

等については、討論会にて紹介したい。

参考文献

- [1] 塚本幸治, 佐藤寛子, 船津公人, 第24回情報化学討論会要旨集, 131-132 (2001).
- [2] 太田圭輔, 船津公人, 塚本幸治, 第26回情報化学討論会要旨集, 97-100 (2003).
- [3] 太田圭輔, 船津公人, 塚本幸治, 第27回情報化学討論会要旨集 JP04, (2004).