

称号及び氏名 博士(理学) 高島 哲彦

学位授与の日付 2021年3月31日

論文名 Synthetic Study on Some Drugs and Bioactive Compounds Inspired by
AI System SYNSUP
(人工知能 SYNSUP を利用する医薬品ならびに
生物活性化合物の合成研究)

論文審査委員 主査 豊田 真弘
副査 麻田 俊雄
副査 大橋 理人
副査 藤井 郁雄

Synthetic Study on Some Drugs and Bioactive Compounds Inspired by AI System SYNSUP
(人工知能 SYNSUP を利用する医薬品ならびに生物活性化合物の合成研究)

住友化学 (株)

高島 哲彦

1. 研究の背景

有機合成化学の分野における人工知能の研究は、ハーバード大学の Corey らによる LHASA (*J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 421) が有名であるが、実用化には至らなかった。住友化学は、トロント大学の Bersohn による全自動型の CAOS システム (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 1897) に着目し 1980 年代から共同研究を始め、SYNSUP システムを開発した。近年、ポーランド科学アカデミーの Grzybowski らによる Chematica (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5904) が、Merck 社から Synthia として市販されている。

コンピュータ支援合成経路探索 (CAOS) システムの発展がここまで遅延した要因として、次の 3 つの課題を挙げることができる。

P1. 反応ルール、副反応データ等の知識の構築、および品質の確保

P2. 「合成樹」を網羅的に探索する際の組み合わせ爆発の回避

反応ルールを単純に適用して合成樹の探索を行うと、膨大な組み合わせになり、スーパーコンピューターでも取り扱うことは難しい。

P3. 利用者が操作しやすいユーザインタフェースの改良

利用者が膨大なルートを見て興味のあるルートを探す方法、および興味のあるルートのプリント機能が一般的に不十分である。

著者は、SYNSUP プロジェクトの立ち上げ時から、上記 3 つの課題を克服するために、下記の対策をおこなってきた。

(1) 独創的な反応ルールの構築

一般の CAOS システムは、反応例とほぼ同様の反応中心を定義するため、拡張性に乏しい。一方 SYNSUP では、オリジナル論文の基質適用範囲を実験結果を踏まえて拡張し、より汎用性のある反応ルールを構築してきた。その結果、他の CAOS システムや有機合成の専門家も提案できないような新規ルートが提案できるようになった。

(2) 合成樹の「枝払い」機能の考案

合成樹の探索途中で、それまでの経路で出会った化合物の複雑度指数の総計を指標として、前の経路より劣る場合は、その先の探索は止めて、隣の枝を検討するアルゴリズムである。これにより、組み合わせ爆発を回避してより広範囲の合成樹を探索できるようにした。

(3) 先端的なオプション機能の考案

逆合成で切断したい結合、逆に反応を望まない結合を指定するための、それぞれ *keybond* と *start with* を考案した。この機能の追加により既知のルートを避けることや、新規なルートの創出につながった。

(4) 実用的なユーザインタフェースの開発

標的分子の入力、および提案ルートの表示用の専用ソフト CMBedit を開発し、上述のオプション指定など、新機能の追加を行った。ルートの縮約表示、希望ルートの絞り込み、印刷等の機能は他のソフトと比較して類をみない出来である。これにより利用者が容易にルート参照できるようにした。

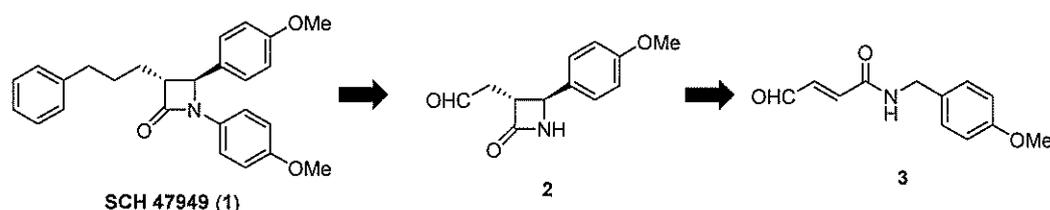
2008 年からは大阪府立大学の豊田研究室との共同研究により、天然物合成に重要なヘテロ環合成「反応ルール」を重点的に構築するとともに、実証実験を反映させた探索アルゴリズムの改良を行うことでユニークな骨格合成法を提案できる最先端のプログラムに進化させてきた。

従来、CAOS システムに関する報告は、新しいシステムのプロトタイプを示すものが多く、有用な化合物を標的分子として、得られた合成ルートを実験により検証した報告は皆無に等しかった。AI 提案ルートといえども、利用者が考えた合成計画と同様、反応条件の検討に膨大な時間を要することが多いためである。

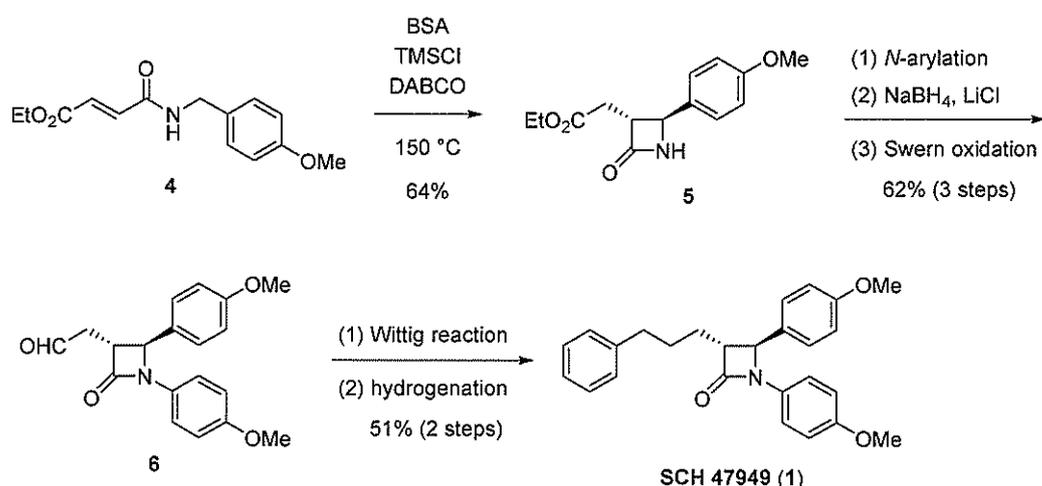
本研究の目的は、人工知能 SYNSUP を用いて種々の生物活性化合物の合成ルートの探索を実行し、提案された合成ルートの実証実験を通して、これまで SYNSUP に加えた種々の改良点の有効性を検証するとともに、実験を通して得られた知見を SYNSUP にフィードバックし、SYNSUP のレベルアップを図ることである。

2. 実証実験

a) 抗コレステロール吸収阻害剤 SCH 47949

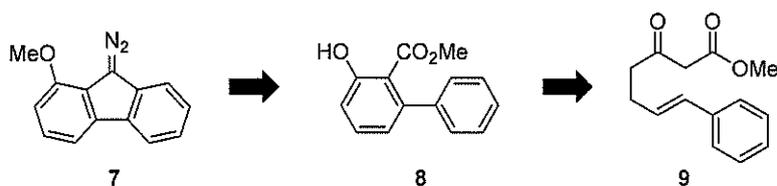


既知である[2+2]付加環化反応の切断形式を除外するため *start with* オプションを指定して SYNSUP を実行したところ、2,250 ルート提案された。CMBedit で合成樹の折りたたみ機能を用いて、比較的容易に上図に示した未知の合成ルートにたどり着くことができた。3 のアルデヒド基をエステルに変更し、種々反応条件を検討した結果、立体選択的に好収率でトランス β -ラクタム 5 を与える条件を見出した。さらに、SYNSUP が提案した反応を用いて 1 の全合成に成功した。

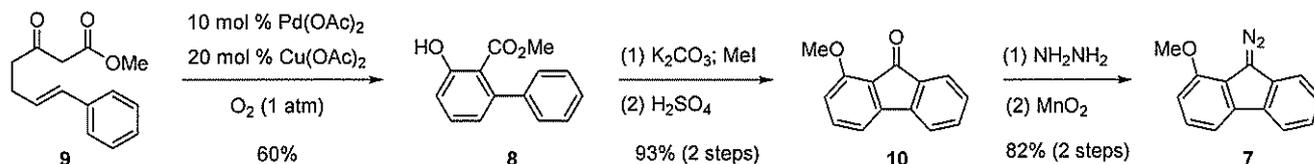


b) 制がん活性ジアゾフルオレン誘導体

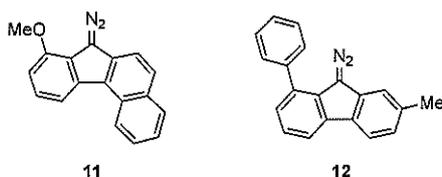
Ar-Ar カップリングを禁止するために *start with* オプションを指定して SYNSUP を実行したところ、15 ルート提案された。興味をもたれた下図ルートに従い、中程度の収率でビフェニル 8 を得た。



後の行程は、SYNSUP の提案に従い、1-メトキシジアゾフルオレン 7 の全合成に成功した。

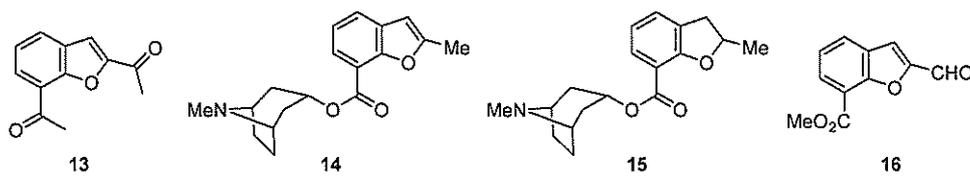


新規の 11 種類のジアゾフルオレンを合成した中で HeLa 細胞に対してシスプラチンを遙かに凌ぐ制がん活性を示す新規ジアゾフルオレン 11 と 12 を見出した。

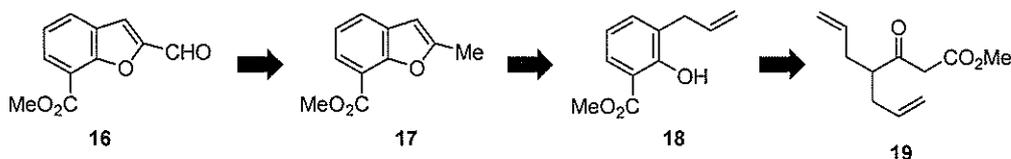


c) 生物活性ベンゾフラン誘導体 (13~15)

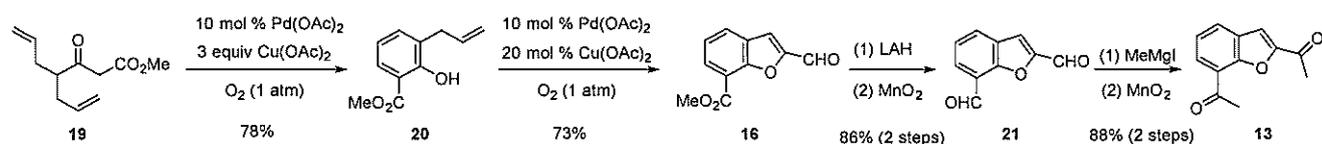
標的分子 13 (抗菌活性), および 14-15 (制吐剤) の共通中間体として, ベンゾフラン誘導体 18 を標的として *start with* オプションを指定して SYNSUP を実行したところ, 36 ルート提案された。



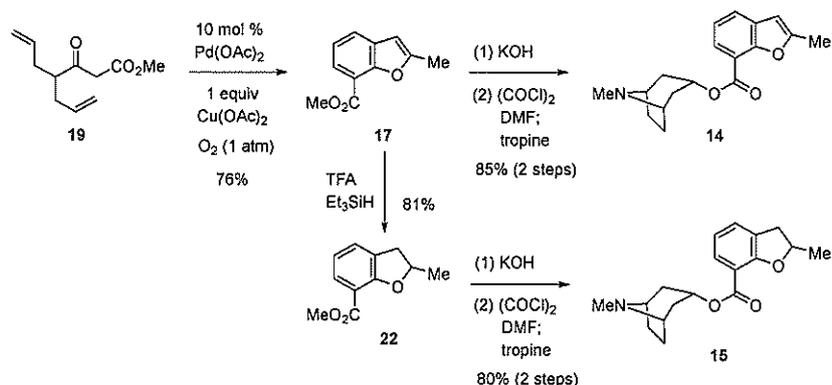
その中に, 豊田研で開発された環化芳香族化をキー反応とする下記ルートが見いだされた。



環化条件と生成物の組成を詳細に検討した結果, 17 を単離することなく 19 から 16 を 2 行程で合成する触媒反応を発見した。本法を用いることにより, 共通合成中間体 16 から, 13 を好収率で合成することができた。



また、選択的に得られた **17** から、**14** および **15** を、高収率で合成することができた。



3. 結論

人工知能 SYNSUP の改良した機能の検証，および各種の生物活性化合物の新規合成法を確立することを目的として，SYNSUP の実行を行い，ユーザインタフェース CMBedit を用いて興味のあるルートを選択し，得られたルートに従って実験を行った。

豊田研との共同研究で 1,500 件の反応ルールを追加した。今回，3 種類の標的分子で有用な新規ルートが提案できたが，その中には，豊田研の環化芳香族化反応も使用されていた。パラジウム触媒反応は，反応条件の影響が大であるため，専門家がスコープを決めて反応ルールを追加したことの有用性が証明された。

ルート探索をきめ細かに指定するために設計した *start with* オプションは，既知の合成ルートを棄却して，新規で有用な合成法を提案するために非常に有効であることが示された。

ユーザインタフェース CMBedit を使えば，2000 件程度のルートを短時間で容易に精査して興味のあるルートを選択できることが示された。

本研究は，人工知能が提案した合成ルートを検証実験で評価するという前例の無い極めて重要な内容であることから，現在の有機合成化学の在り方を一変させる新機軸となるものと確信している。

4. 関連論文

- (1) Takabatake, T.; Yoneda, T.; Otsuka, J.; Kagawa, N.; Toyota, M. Artificial intelligence designed drug synthesis: One-pot preparation of *trans* β -lactams and application to cholesterol absorption inhibitor SCH 47949 synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 150942–150945.
- (2) Takabatake, T.; Yoneda, T.; Otsuka, J.; Kagawa, N.; Toyota, M. Artificial intelligence-designed stereoselective one-pot synthesis of *trans*- β -lactams and its application to cholesterol absorption inhibitor SCH 47949 synthesis. *Heterocycles* **2020**, *100*, 60–84.
- (3) Takabatake, T.; Tomita, H.; Okada, S.; Hayashi, N.; Masuko, T.; Toyota, M. Anticancer agent synthesis designed by artificial intelligence: Pd(OAc)₂-catalyzed one-pot preparation of biphenyls and its application to a concise synthesis of various diazofluorenes. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152267.
- (4) Takabatake, T.; Fujiwara, K.; Okamoto, S.; Kishimoto, R.; Kagawa, N.; Toyota, M. Discovery of orthogonal synthesis using artificial intelligence: Pd(OAc)₂-catalyzed one-pot synthesis of benzofuran and bicyclo[3.3.1]nonane scaffolds. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152275.

学位論文審査結果の要旨

人工知能 (Artificial Intelligence) は、近年、自動運転車や医療診断などで利用され実績を残している。一方、有機合成化学の分野での人工知能の研究は、50 年ほど前の Corey らによる OCCS (合成シミュレーションシステムの略で、後に LHASA となった) の開発に遡る。もともと、LHASA は操作、および反応ルール構築が煩雑なシステムのため普及しなかった。ほぼ同時期の 1970 年代初めに、Bersohn によって合成経路探索 (CAOS) システムのプロトタイプが開発された。標的化合物の構造式を入力する操作だけで自動的に合成ルートが提案される画期的なシステムである。1980 年代から、住友化学と SYNSUP の共同開発が始まった。著者は、利用価値の高い反応ルールの構築、合成樹の効率的な探索アルゴリズム・先端的な実行オプション機能の考案・実装、および実用的なユーザインタフェースの開発を行ってきた。その結果 SYNSUP は、既存の単位反応の単なる組み合わせだけではない独創的な合成ルートを提案するまでに進化した。2008 年からは豊田研究室 (大阪府立大学) との共同研究が始まり、実証実験の結果を反映させたヘテロ環合成の反応ルールを搭載してきた。

従来、CAOS システムに関する報告は、新しいシステムのプロトタイプを示すものばかりで、有用な化合物をターゲットとして得られた合成ルートを実験により評価した報告は皆無に等しかった。実証実験に膨大な時間を要することがその一因である。

本研究の目的は、人工知能 SYNSUP を利用して生物活性化合物を効率よく合成するルートの探索を実行し、提案された合成ルートの実証実験を通して SYNSUP の有用性を検証することである。また、実験を通して得られた知見を SYNSUP にフィードバックし、SYNSUP のレベルアップを図ることである。

本研究では、SYNSUP を利用して構造ならびに生物活性が全く異なる 3 種の標的分子の合成経路探索ならびに実証実験を行った。

(1) コレステロール吸収阻害剤 SCH 47949 の合成研究

脂質異常症の治療薬として、小腸からのコレステロールの吸収を阻害する SCH47949 が開発されている。著者は、SYNSUP を利用して SCH47949 の新規な合成ルートを探査し、その実証実験を行った。その結果、母核となるトランス β -lactam の新規立体選択的合成法の開発に成功し、そこから SYNSUP が提案した合成ルートに従って SCH47949 の全合成を達成した。

(2) 制がん活性 1-メトキシジアゾフルオレンの合成研究

制がん活性天然物である kinamycin D よりもそのアーティファクトである 1-メトキシジアゾフルオレンが、強い制がん活性を示すことが報告されている。著者は、SYNSUP を利用して 1-メトキシジアゾフルオレンの新規な合成ルートを探査し、その実証実験を行った。その結果、鎖状分子からビフェニルを one-pot で合成する新規合成法を見出し、そこから SYNSUP が提案した合成ルートに従って 1-メトキシジアゾフルオレンの全合成を達成した。

(3) 抗菌活性ベンゾフラン誘導体ならびに制吐作用を有するベンゾフラン

著者は SYNSUP を利用して、様々な生物活性ベンゾフランに変換可能な重要合成中間体である 2-ホルミル-7-カルボメトキシベンゾフランの合成ルートを探査し、その実証実験を行った。その結果、SYNSUP が提案した合成ルートに従って、3 種類の標的物質の合成に成功した。

実証実験を通して、多様な構造を有する標的分子の合成において人工知能 SYNSUP は、実現可能な合成ルートを提案するシステムであることが明らかとなった。本研究は、有機合成化学の分野に新機軸を打ち出すものである。

本審査委員会は、本学位論文の審査および最終試験の結果に基づき、高島哲彦氏に博士 (理学) の学位を授与することを適当と認める。

学位論文審査委員会

委員長 豊田真弘
麻田俊雄
大橋理人
藤井郁雄