

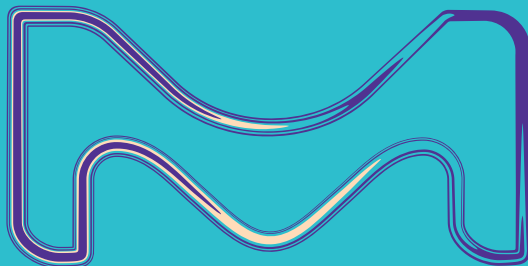
新しい創薬化学へ

～化学者の英知とデジタルツールの融合～

小松 寛 (Hiroshi Komatsu)

メルク株式会社

ライフサイエンス コマーシャルマーケティング



The Life Science business of Merck operates
as MilliporeSigma in the U.S. and Canada.

MERCK

次世代創薬における要素技術の「ケミストリー」

～AI, オートメーション, 分子変換の融合～

1. AI/MLによる研究の加速

- ・ 医薬候補化合物の発見・設計が飛躍的に効率化
- ・ 複雑な合成問題に新しいアプローチが可能に

2. 実験の自動化とデータ収集

- ・ 実験の自動化で整ったデータ収集を加速
- ・ 大規模なデータでAIの予測精度が向上

3. 分子変換技術による現実化

- ・ AIが提案する構造を現実化するための技術
- ・ クロスモダリティを繋ぐ分子変換技術



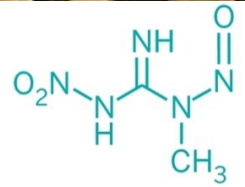
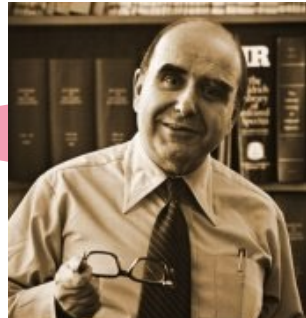
本講演のテーマ

3. から 1., 2. へのアプローチ





研究者の化学合成バリエーションを広げる「幅広さ」の提供 化学研究におけるSigma-Aldrichブランドの役割



Aldrich Chemical
MNNGの供給からスタート
(1951年)



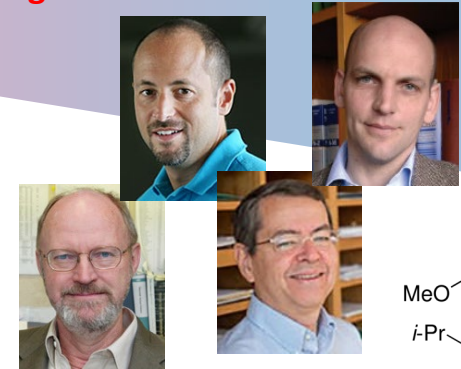
合成化学研究の中心に
論文誌 **Aldrichimica ACTA**



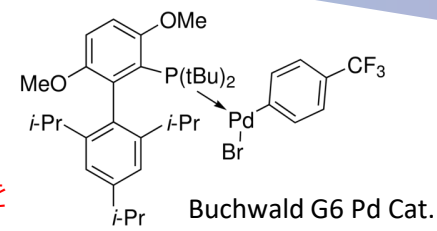
化合物「辞書」としての
Aldrich Catalog



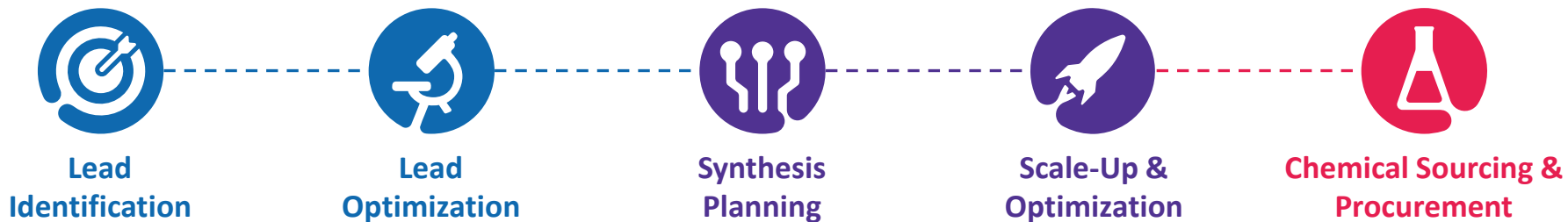
自社製品に加え、高い信頼性を誇るベンダー
25社以上から40万化合物以上を供給



化学合成研究の先端技術を
試薬製品化



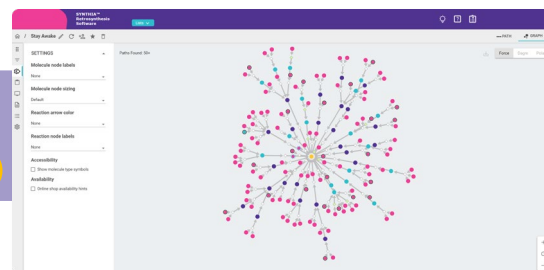
メルクが目指す次世代ソリューションの提供 SMARTER CHEMISTRY: 創薬化学におけるケミストリーソリューション



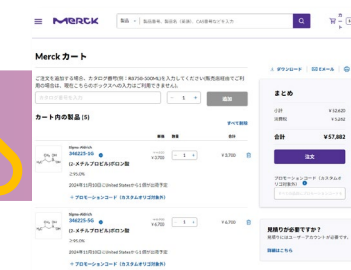
digital solution



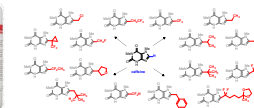
AIDDISON® (創薬スクリーニング)



SYNTHIA™ (逆合成解析)



sial.com

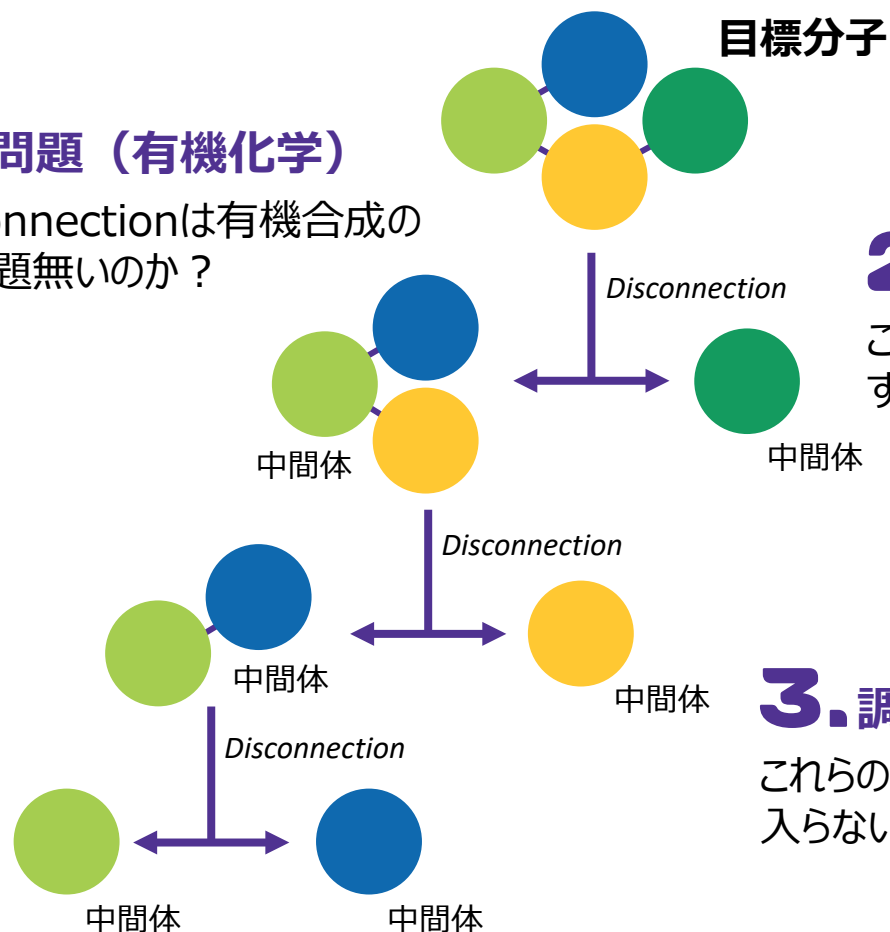


逆合成解析*

目標分子を部品となる
中間体分子に分割し
(Disconnection)、
その作業を続けることで、
既に入手可能となっている
分子にまで分割していく
合成経路設計法。
E. J. Coreyがノーベル化学
賞受賞(1990年)。

1. 変換問題 (有機化学)

このDisconnectionは有機合成の
観点で問題無いのか？



2. 分割問題 (情報科学)

このDisconnectionは全体を俯瞰
すると悪い影響を与えないか？

3. 調査問題 (データベース)

これらの中間体は既存の方法で手に
入らないか？



* https://www.jstage.jst.go.jp/article/medchem/28/4/28_181/_article/-char/ja/

B.A.Grzybowski教授のアプローチ: SYNTHIAのエッセンス 逆合成解析の考え方と潜在的な問題点

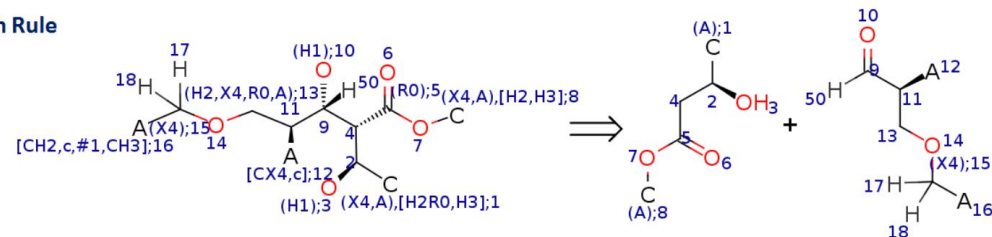
1. 変換問題 (有機化学)

このDisconnectionは有機合成の
観点で問題無いのか？

- 有機分子変換反応は、基質により反応結果が異なるケースが存在する
 - ネガティブな判断を行うのに必要な「ネガティブな結果を記した論文」が存在しない
- ↓
- 機械抽出の変換ルールに、「特異性」「使わない方がよい基質」といったネガティブな情報を、有機化学者がコメントとして手書きで加えていく方法
 - 20年で60,000件の手書きコーディングルールの作成*

エステルとアルデヒドのキラル選択的縮合のコーディング*

Reaction Rule



name: "Stereoselective condensation of esters with aldehydes"

reaction SMARTS: [*][C@H](O)C(=O)C([*])C(=O)O.[*]C=O>>[*]C(=O)C([*])C(=O)O.[*]C=O

protection_conditions_code: ["SB16", "SC88"]

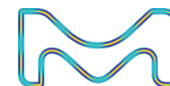
protections: ["[#6][CH2][OH]", "[#6][CH]([#6])[OH]", "[#6][C]([#6])([#6])[OH]", "[c][OH]", "[OH][c][c][OH]", "[#6][CH]=O", "[#6][C]([OH])=O", "[CX4,c][SX2H]", "[OH][CX4][CX4][OH]", "[OH][CX4]C[CX4][OH]", "[CX4,c][NH2]", "[CX4,c][NH][CX4,c]", "[nH]"]

incompatibilities: ["[#6][CH]=[SX1]", "[CX3]=[NX3+][O-]", "[CX4][O][S](=O)(=O)[#6]", "[#6]S(=O)(=O)[Cl,Br,I]", "[#6]C(=[SX1])[#6]", "[#6][SX3](=O)[OH]", "[CX4]1[SX2][CX4]1", "[#6][S](=O)(=O)[OH]", "[#6][N+]#[C-]", "[#6]N=C([O,S])", "[#6][SX2,O]C#N", "[#6]C(=O)[Cl,Br,I]", "[#6]C(=O)OC(=O)[#6]", "ClC=N", "[#6]O[N+](O)=O", "[#6]O[OH]", "[#6]OO[#6]", "[#6][NX2]=O", "[CX3]=[CX2]=O", "[#6]=[N+]=[N-]", "c[N+]#[N]", "[CX3]=[NX2H]", "[CX3]=[NX2][O]", "[#6][NX3][OH]", "[CX3]=[CX3][OH]", "[OH][CX4][O]", "[#6][Li]", "[#6][BX3]([O,#6])[O,#6]", "[#6][Mg][*]", "[#6][B](F)(F)F", "[#6][Zn][*]", "[#6][PX3]([#6])[#6]", "N=N", "[#6][SX2][SX2][#6]", "[#6][SX3](=O)[#6]", "[CX4][Cl,Br,I]", "[Cl,Br,I]C#C", "C#[CH]", "[#6][S](=O)(=O)[#6]", "[CX4]1[O,N][CX4]1", "[#6]C(=O)[N]=[N+]=[N-]", "[CX4]HO[N+](O)=O", "[CX4]HO]C#N", "[#6]C(=O)[NH2]", "[#6]C([NH][CX4,c])=[O,S]", "[CX4]HO][C](=[O])[OH]", "[CX4]HO]C(=O)N([#6])[#6]", "[#6][S](=O)(=O)[NH2]", "[CX4,c][NX3][NH2]", "[CX3]([#6,#1])([#6,#1])=[NX2][*]O", "[CX3]HO]=[CX3]C#N", "[CX3]HO]=[CX3]C(=O)[O,N,S]", "[CX2]#[CX2]C#N", "[CX2]#[CX2]C(=O)[O,N,S]", "[CX3]=[CX2]=[CX3,CX2]", "[n][c;r6]([Cl,F])[n,c]"]

typical_reaction_conditions: "1.LDA.THF then TMSCl 2.TiCl4.DCM"

references: " 10.1016/S0040-4039(00)82373-4 "

diastereoselective: False

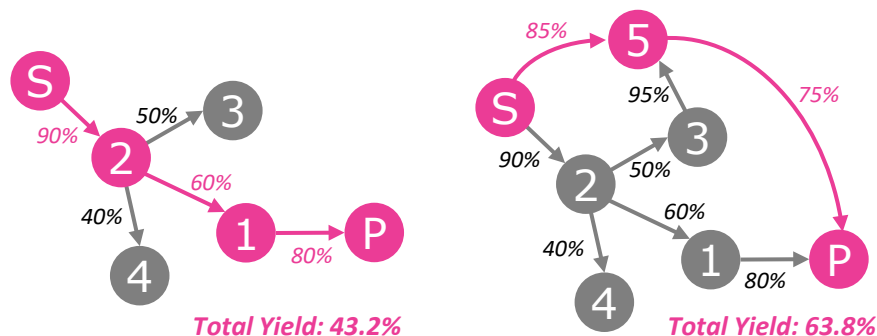


B.A.Grzybowski教授のアプローチ: SYNTHIAのエッセンス 逆合成解析の考え方と潜在的な問題点

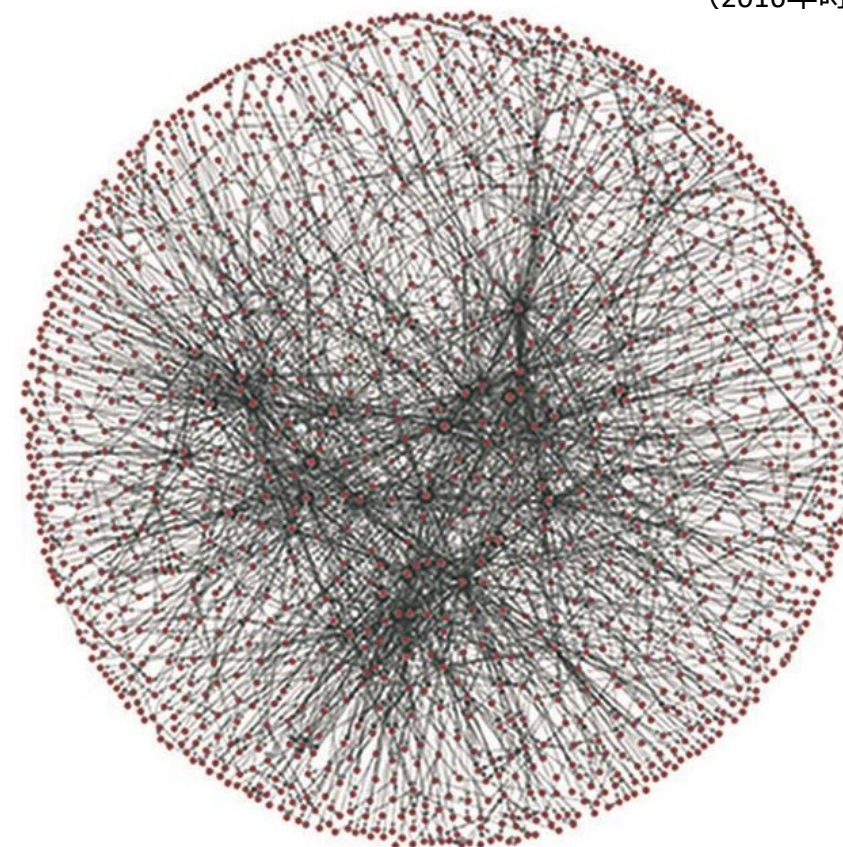
1,000万化合物以上のネットワーク
(2016年時点)

2. 分割問題 (情報科学)

このDisconnectionは全体を俯瞰すると悪い影響を与えないか？



- **NOC(Network of Organic Chemistry)** : 分子をnode, 変換反応をedgeとし更新し続ける「合成回路」
- **反応経路と商用DBの融合による巨大化合物ネットワークをあらかじめ構築し、そのネットワークより全ての化合物と反応経路を俯瞰して判断**



NOC (Network of Organic Chemistry)* システム概念図

- 分子をnode, 変換反応をedgeとし更新し続ける -

* M. Fialkowski, K. J. M. Bishop, V. A. Chubukov, C. J. Campbell, B. A. Grzybowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 7263 (2005), and B. A. Grzybowski, K. J. M. Bishop, K. Kowalczyk, C. Wilmer, *Nat. Chem.* 1, 31 (2009)



逆合成解析ソフトウェア SYNTHIA™ 新しい発想と創造力を引き出すソフトウェア

ルールベースのアプローチで
逆合成ルート解析プロセスを加速する

100k

expert coded rules

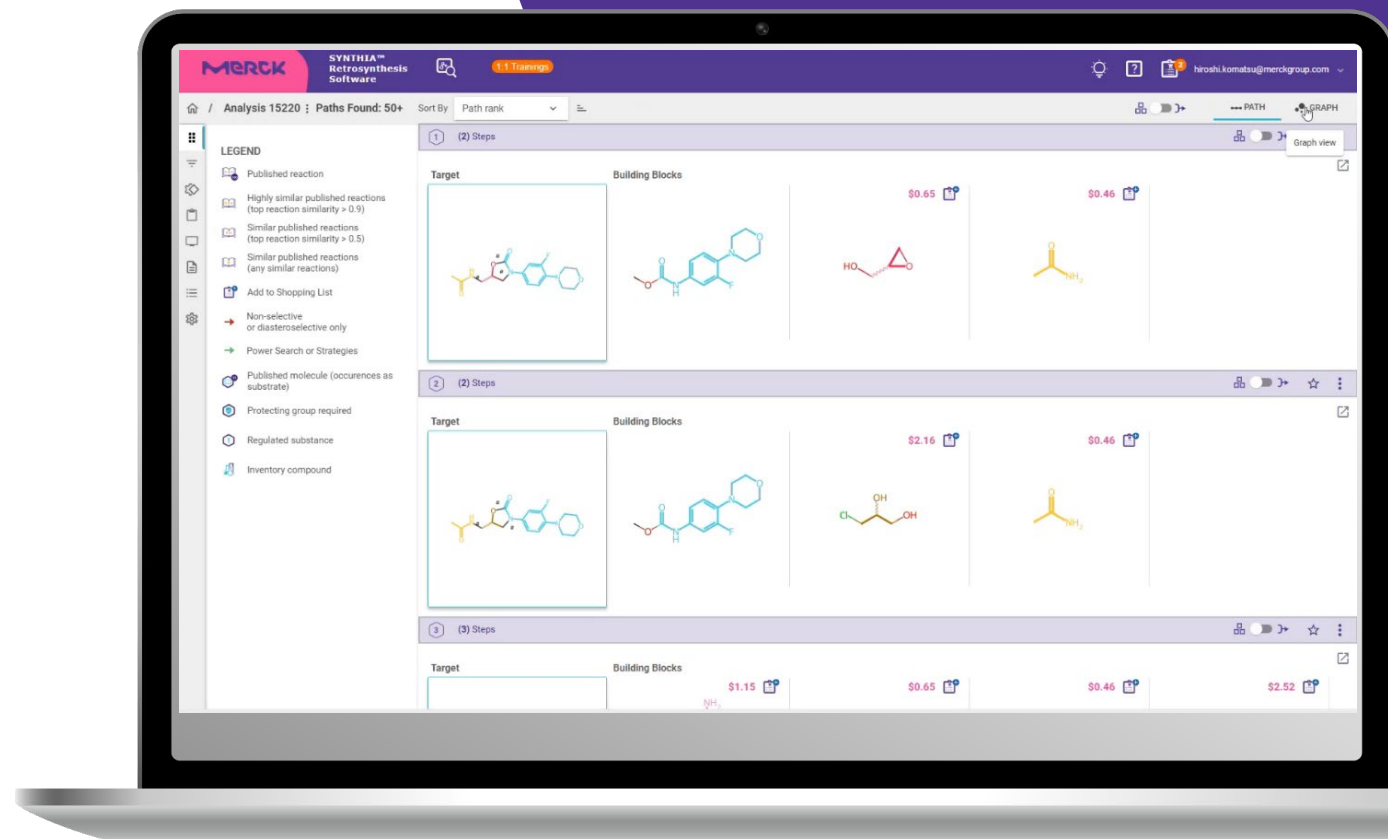
9.4M

starting materials

頼れる「研究者の」デジタルパートナー

- ✓ ルールベース・アプローチにより、**新規・既知化合物問わず**最適な解決策を迅速に見つけるために幅広い合成ルートを調査
- ✓ **メドケム研究者を想定したUI**で目的に沿ったルート調査の時間を節約
- ✓ ブラウザベースのSaaSにより簡単にログイン可能、**強化されたセキュリティ技術**でデータの安全性確保
- ✓ **約1,000万化合物の市販化試薬**へのアクセス

SYNTHIA™



ISO27001 certified



逆合成解析ソフトウェア SYNTHIA™ GSK 創薬研究所でのケース (in 2020)

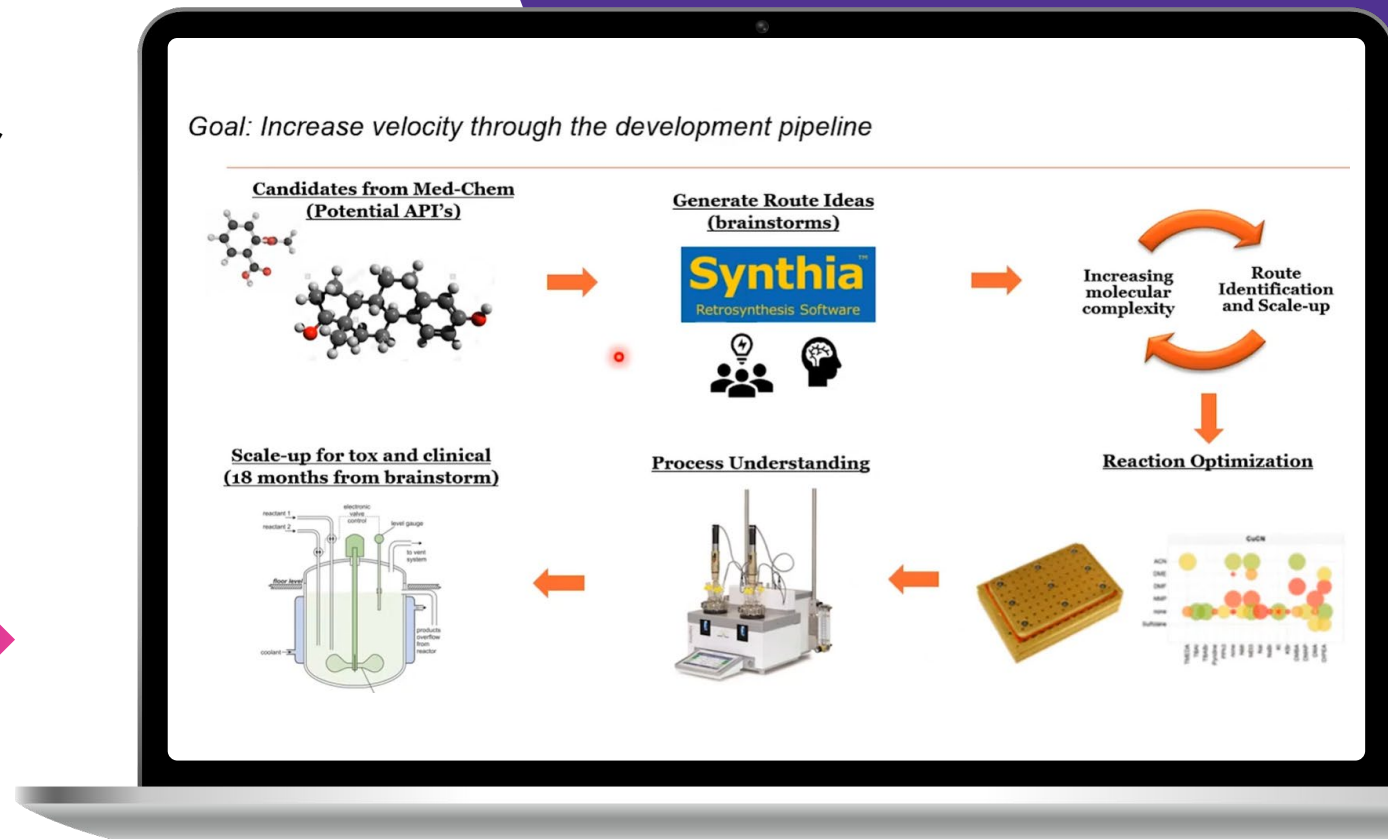
化合物開発の加速

- ✓ **9**種類の化合物の内、**7**種類についてメディシナルケミストのルートと比較しステップ数を削減
(平均**35%**のステップ数削減)
- ✓ メディシナルケミストが提出したアイデアとの類似性は**10%**のみ

86%のユーザーが、
SYNTHIAがルート設計において
時間の節約に役立つと回答

「研究者の能力を拡張」

SYNTHIA™



* *Advances to SYNTHIA™ Retrosynthesis Software and How They Have Accelerated Chemical Development at GlaxoSmithKline (GSK)*
<https://vimeo.com/559054027/cc977c42fa>

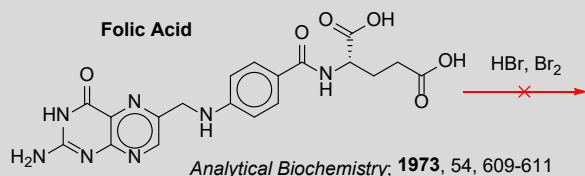


逆合成解析ソフトウェア SYNTHIA™

合成効率化事例：コスト削減と環境負荷低減*

論文調査

- ✓ 最短1ステップ（再現性無し）
- ✓ 上記を除き最短8ステップ
- ✓ 高額試薬の使用



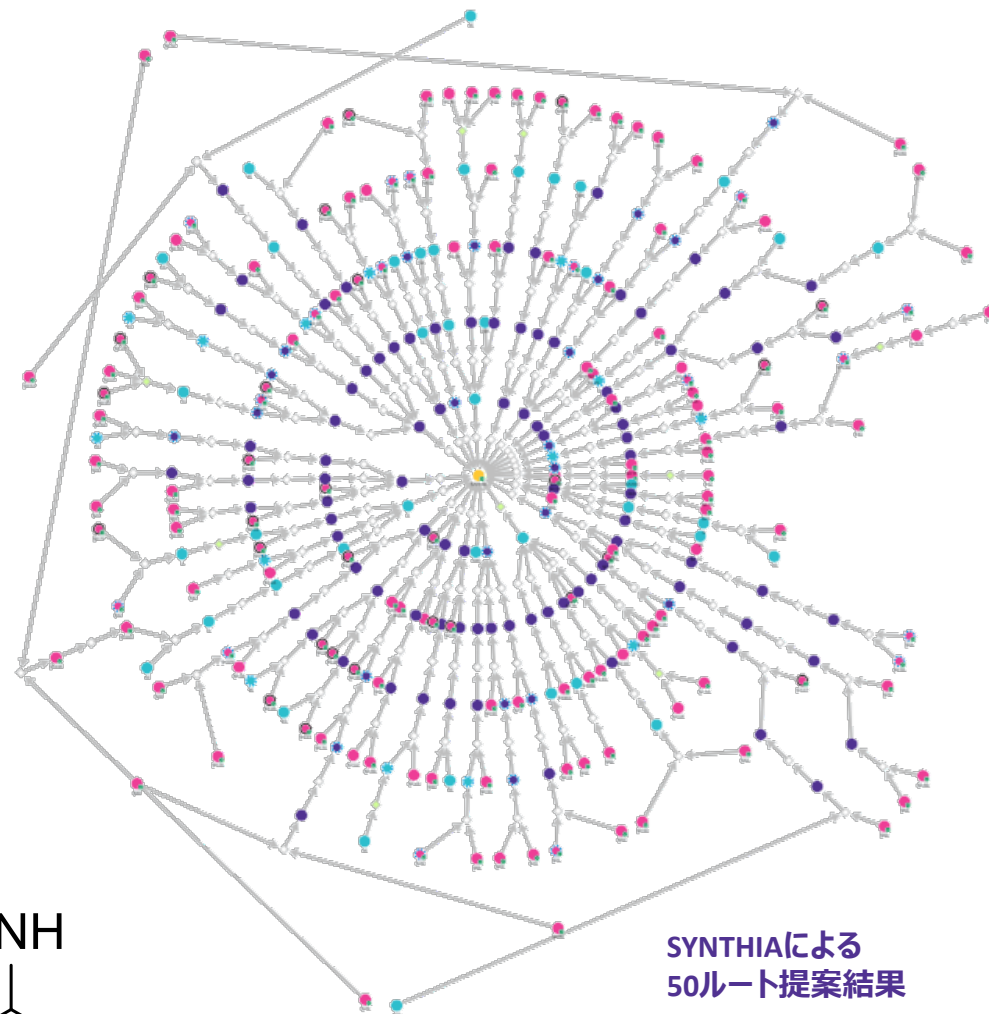
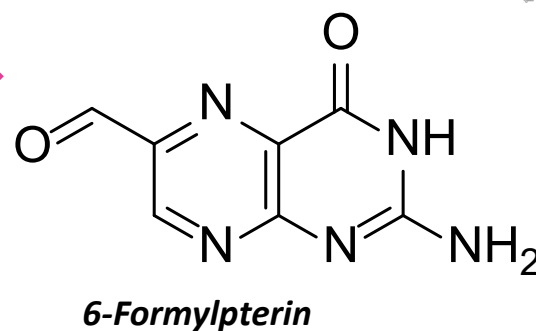
SYNTHIA調査

- ✓ 50通りのルート提案
- ✓ 最短4ステップ、最長7ステップ
- ✓ 安価な原料からのスタート
- ✓ 低環境負荷な反応
- ✓ 合成戦略の明確化

「研究者による解釈が重要」

反応ステップ、収率、作業時間、人件費、
原料費を改善しコスト削減 **-77%**

アトムエコノミー、安全性の高いルート、
エネルギー削減でDOZN Score* **-28%**



SYNTHIAによる
50ルート提案結果



逆合成解析ソフトウェア SYNTHIA™ API連携で広がる逆合成解析の価値

SYNTHIAのAPI連携

- ✓ SYNTHIAの機能について、2種類のAPI連携に対応
 - 逆合成解析フル機能
Reaction SMILES and names, references, prices and CAS No. of starting materials, pathway scores
 - SA-Score(合成容易性)特化
SA-Score only (最大 100,000 分子/時間)
- ✓ ISO27001取得

各種ソフトウェア、電子実験ノート、
自動装置と連動

AIDDISON®
創薬スクリーニング
統合ソフトウェア



Structure	Molecule ID	Synthetic Accessibility	Global Generability	Quantitative	Lipinski's score	CACO2	CLint_human	hERG
	95764	SA Score	0.76	0.75	0.74	High	Low	Ina
	95765	0.8	0.76	0.78	0.94	High	High	Ina
	95766	0.9	0.81	0.83	0.81	High	High	Ac
	95767	0.9	0.77	0.72	0.81	High	High	Ina
	95768	0.8	0.74	0.85	0.94	Medium	High	Ina
	95769	0.7	0.73	0.88	0.94	High	High	Ac
	95770	0.9	0.75	0.65	0.66	Medium	High	Ina



ISO27001 certified

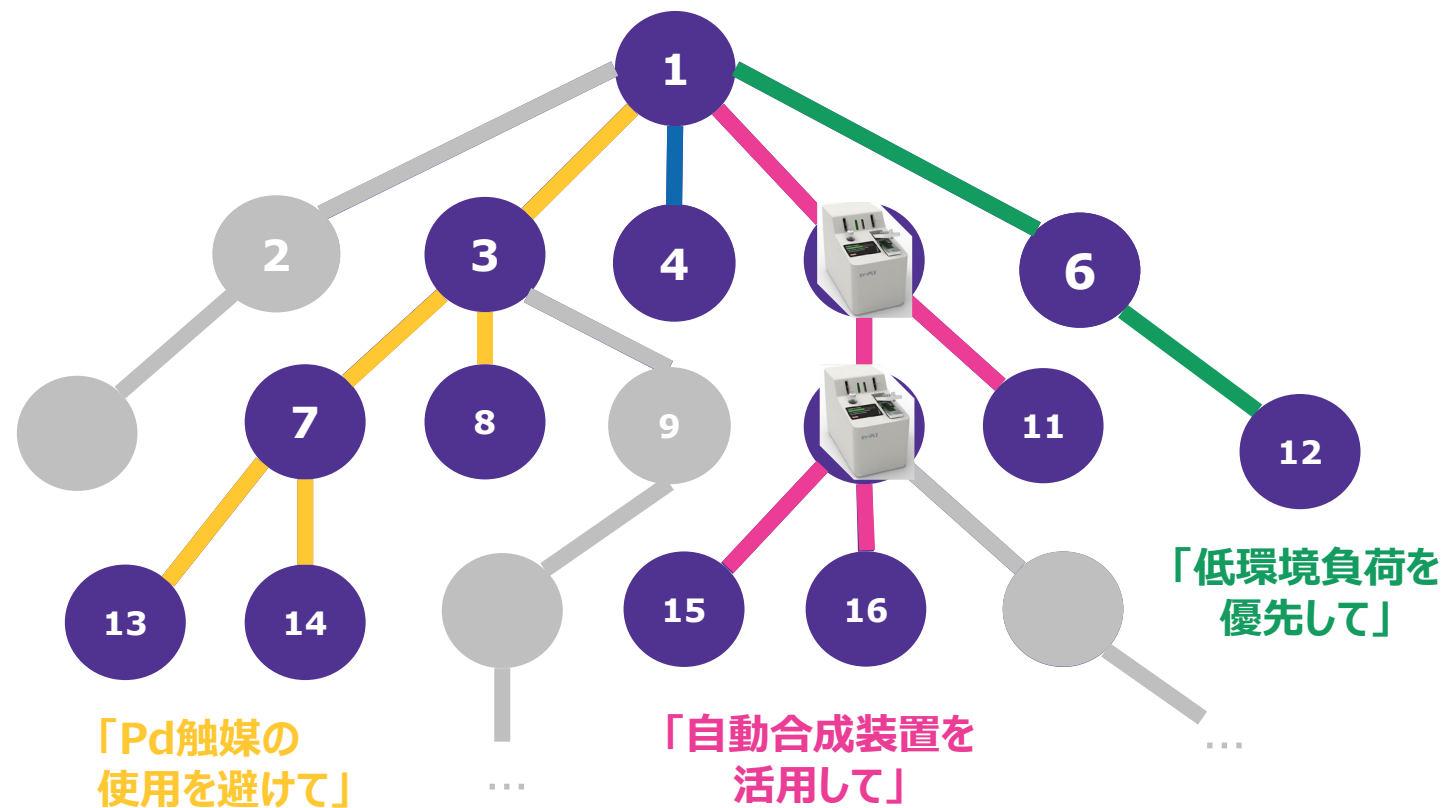


SYNTHIA™の新機能・注目機能 自動合成装置を優先するルート探索

自動合成装置：Synple



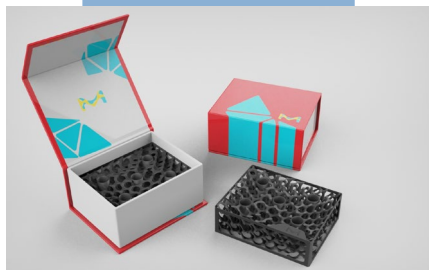
「最短ルートを探して」



ソフトウェア側のアルゴリズムを調整し
自動合成装置に最適なルート提案

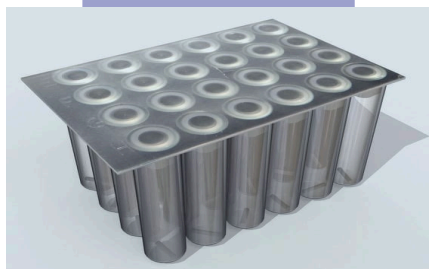


クロスカップリング触媒反応の最適化ソリューション 実験系とデジタルソリューションの融合 (Catalexis)



クロスカップリング反応実験キット

- ✓ クロスカップリング触媒反応用のホスフィンリガンドは**約600種類以上存在**し、最適化に時間・コストがかかる
- ✓ **特定の23種類**の触媒リガンドのみのキット



スクリーニング自動化を想定したキット設計

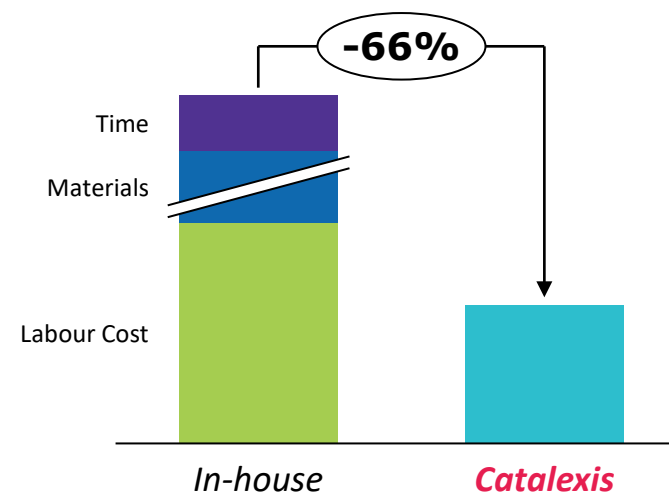
- ✓ **自動化やHTEセットアップと相性が良い**キット製品
- ✓ アップロードする情報は基質に関する情報は不要で**23種類の反応収率のみ**



クロスカップリング反応専用の統計的予測モデル

- ✓ **23種類の実験結果**を元に、**約600種類の市販リガンドからTop 20種類の反応に適した試薬**を紹介
- ✓ 確立されたデータセキュリティ

Catalexisパッケージと ラボ内実験のコスト比較



Notes

1. per optimisation
2. cost of Catalexis package, excludes labour cost to run optimization in-house
3. based on VOC feedback: "We outsource this for €50k per reaction"
4. R&D Scientist 55-72kEUR/annum. Source: https://www.glassdoor.de/Salaries/germany-research-scientist-salary-SRCH_IL.0.7_IN96_KO8.26.htm?countryRedirect=true

メルクが目指す次世代ソリューションの提供

SMARTER CHEMISTRY: 創薬化学におけるケミストリーソリューション



Hybrid solution

ChemisTwin®
デジタル標準物質

ご清聴ありがとうございました

(論文・ウェビナー情報の提供やソフトウェアデモの受付は、アンケートにご記入をお願い致します)

AIDDISON™

SYNTHIA™

CHEMISTWIN®



小松 寛 (Hiroshi Komatsu)

メルク株式会社

ライフサイエンス コマーシャルマーケティング

<hiroshi.komatsu@merckgroup.com>

