

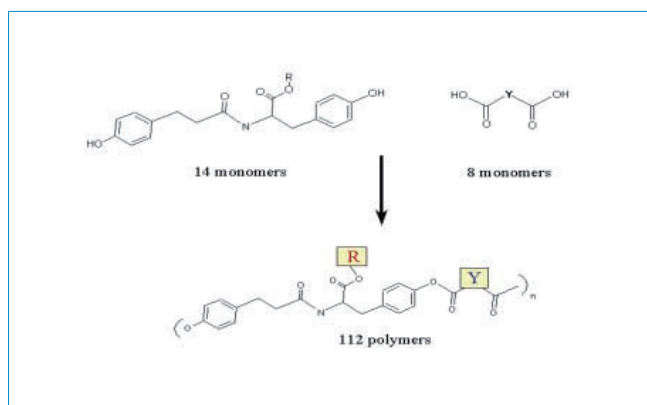
## 合成ポリマーの多様化および 集中化コンビナトリアルライブラリーの設計

コンビナトリアル・スクリーニング用の医薬化合物の合成ライブラリーを設計するためにコンピュータ技術が広く使われています。使用される技術は、生物活性を解析して多様化ライブラリーまたは焦点化ライブラリーを作るためのQSAR 技術を利用した分子ダイバーシティ、分子類似性です。

ローム・アンド・ハース社のCharles Reynolds 氏は、高分子の一群を解析するために、上記と同じ技法を使用しました<sup>1</sup>。

同氏が使用した高分子のセットは、Brocchini 氏らの高分子ライブラリー<sup>2,3</sup>で、これはコンビナトリアル手法を用いた合成高分子の小規模ライブラリーの並列合成の最初の実例の1つです。

Reynolds 氏は、仮想ライブラリーを列挙するためにBIOVIAのソフトウェアパッケージを使用しました。同氏は、共重合体の多様化ライブラリーおよび集中化ライブラリーを設計するために、MS Modeling のQSAR 製品で用いられている方法による、確率的クラスタ分析<sup>4</sup>および遺伝的アルゴリズムを使ったQSAR<sup>5,4</sup>)を使用しました。



Reynolds氏は、ライブラリーを設計するために生物活性を使う代わりに共重合体の物性値を使いました。これらはガラス転移温度、T<sub>g</sub>、および親水性の尺度である空気・水-接触角ですが、共に崩壊性バイオ材料用のポリマーの性能予測に重要な物性です。

112の縮合ポリマー全ライブラリーから17の選択ライブラリーを選ぶためにトポジカル記述子と確率的多様化法を使いました。この小さな選択ライブラリーが以降のQSARモデルの作成に使われました。

選択ライブラリーのT<sub>g</sub>、CAの実験データがQSARのトレーニングセットとして使われ、その後QSARモデルが全データセット中の残りのポリマーのT<sub>g</sub>とCAを計算するのに使われました。

これらのQSARモデルはT<sub>g</sub>とCAの特定の組み合わせを持つポリマーの集中化ライブラリーを作成するのに利用できます。集中化ライブラリーの二つの例は、高T<sub>g</sub>/低CA群 (T<sub>g</sub>計算値が60-80°C、CA計算値が60-80°)と低T<sub>g</sub>/高CA群 (T<sub>g</sub>計算値; 0-20°C、CA計算値; 80-100°)で、これらは図4に示されています。

Reynolds 氏は、生物学上活性な低分子の設計において有用であると立証されている分子類似性および分子ダイバーシティという同じ概念が合成高分子の設計に適用できることを発見しました。

## Organization

Rohm and Haas

## Products

BIOVIA Materials Studio QSAR

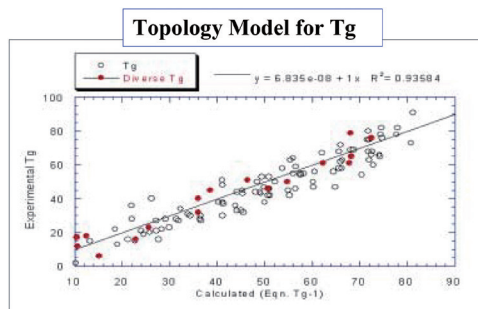


図2. T<sub>g</sub>のQSAR相関。赤い点は多様化トレーニングセット化合物を示す。

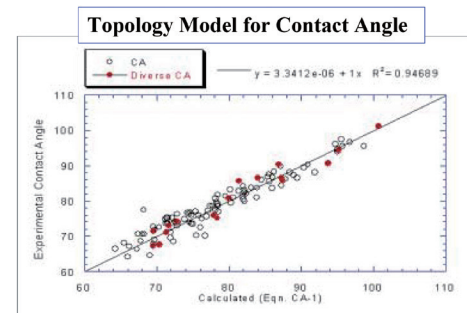


図3. CAのQSARモデル。赤い点は多様化トレーニングセット化合物を示す。

## Focused Library Design: Cherry Picking

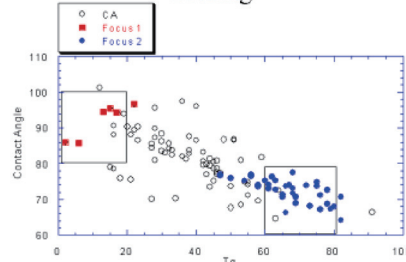


図4. T<sub>g</sub>とCA QSARモデルを使い選ばれた焦点化ライブラリー。赤の四角および青の点は、実験で得られたT<sub>g</sub>-CA分布空間における集中化ライブラリーとして選ばれた化合物を示す。

## 参考文献

1. Charles H Reynolds\*, "Designing Diverse and Focused Combinatorial Libraries of Synthetic Polymers" J. Comb. Chem., **1999**, 1, 297-206 \*Rohm and Haas Company, 727 Norristown Road, Spring House, Pennsylvania 19477-0904
2. Brocchini S., James K., Tangpasuthadol V, Kohn J, "A Combinatorial Approach for Polymer Design", J. Am. Chem. Soc., **1997**, 119, 4553-4554.
3. Brocchini S., James K., Tangpasuthadol V, Kohn J, "Structure-Property Correlations in a combinatorial library of degradable biomaterials", J. Biomed. Mater. Res., **1998**, 42, 66-75.
4. Reynolds, C. H.; Druker, R.; Pfahler, L. B. "Lead Discovery Using Stochastic Cluster Analysis (SCA): A New Method for Clustering Structurally Similar Compounds" J. Chem. Inf. Comput. Sci. **1998**, 38, 305-312.
5. Rogers D, Hopfinger A J, "Application of Genetic Functional Approximation to Quantitative Structure-Activity Relationships and Quantitative Structure-Property Relationships" J. Chem. Inf. Comput. Sci., **1994**, 34, 854-66.