



CoLibri は、個別のコンビナトリアルなケミカルスペースを構築するためのツールキットです。定義された化学反応を用いて大規模な分子データセットを生成し、ケミカルスペース探索ツールでスクリーニングできるようにします。

## CoLibri の仕組み

合成可能性は、ほぼすべての製薬研究プロジェクトにおいて成功の鍵となります。最終的に何が合成されるかを決めるのは、“合成のしやすさ”です。したがって、社内で蓄積された化学反応に関する集合的なノウハウは、最も価値のある知的財産の源と言えます。このノウハウを蓄積し、組織全体で活用できるようにしてみたいかご存知でしょうか？

CoLibri は、まさにそれを実現できます。文献に記載されている既知の情報から出発し、集合的なノウハウをケミカルスペースへと変換することで、仮想的でありながら合成可能な膨大な数の化合物を生成します。CoLibri には、個別のコンビナトリアルなケミカルスペースを構築するための 3 つのコマンドラインツール (ReactionSynthesizer、FragSpace-Merger、SpaceLightDBCreator) が含まれています。

## ReactionSynthesizer

ReactionSynthesizer は、1 つ以上の反応定義を入力として受け取り、それぞれに対応する個別のフラグメントスペースを生成するコマンドラインツールです。さらに、反応の生成物分子を列挙することもできます。

## FragSpaceMerger

CoLibri に実装されているもう 1 つのコマンドラインツールが、FragSpace-Merger です。これは ReactionSynthesizer の出力 (複数の個別フラグメントスペース) を受け取り、それらを単一の簡潔なフラグメントスペースに統合します。

## SpaceLightDBCreator

分子フィンガープリントスクリーニング手法である SpaceLight は、特定のケミカルスペース形式を必要とします。SpaceLightDBCreator は、入力の反応を、分子フィンガープリントが読み取り可能な形式へと変換します。この形式は、広く知られている Extended-Connectivity Fingerprints (ECFPs) や Connected Subgraph Fingerprint (CSFP)、およびそれらのバリエーションをサポートしています。

## 利点

- ◆ 新しい知的財産の創出
- ◆ 文献化合物のツールキットの拡張
- ◆ 購入可能な類似化合物の発見
- ◆ 時間とコストの節約

## デノボ設計と合成可能性

デノボ設計は、従来の枠にとらわれずに発想し、新しいアイデアを生み出し、まったく新しい解決策を考案するために開発されました。しかし、これまでの大きな課題は合成可能性の欠如であり、そのため医薬化学者がこれらの設計に難色を示すことが少なくありませんでした。CoLibri は、定義された化学ルールに基づいて化合物コレクションを生成することで、この課題を克服し、合成可能な新規化合物を提供します。

## 独自のケミカルスペースは作成可能か？

多くの企業は独自の化学反応やビルディングブロックのコレクションを持っており、それに基づいた独自のケミカルスペースを構築したいと考えています。これにより、最高レベルの知的財産価値も生まれます。例えば [ファイザー社](#) はこれを実施し、PGVL を構築しました。彼らは、検証済みの反応プロトコルに基づく 358 種のコンビナトリアルライブラリーを仮想的なケミカルスペースに変換し、3 兆もの合成可能な化合物を生み出しました。

## 隠れた宝石の発見

[アストラゼネカ社](#) の研究者たちは、さまざまな類似性検索手法の独立性について体系的な研究を行いました。具体的には、複数のデータセットおよび多様なターゲットに対して、どの手法が、他の手法では見逃された活性分子を独自に見つけ出せるかを検証しました。後に、この研究は FTrees を用いて再実施され、その結果、ベンチマークにおいて FTrees が最も優れた性能を示すことが確認されました。

## 活性部位がない — どこから着手すべきか？

GPCR プロジェクトといった、タンパク質構造が得られず従来の SBDD アプローチを取れない場合、仮想的なケミカルスペースを探索することは、新しい化学構造の着想を得る有効なアプローチとなります。[パーリンガーインゲルハイム社](#) は、このアプローチを GPR119 プロジェクトの推進に利用しました。彼らはまず、構造の異なる 4 種類の文献化合物をクエリーとして社内のケミカルスペース BI-CLAIM を FTrees により検索し、10,000 件のヒットを得ました。これらのヒットは、剛直な構造をもつクエリー化合物の 1 つを基にした 3D 形状フィルターで後処理されました。化学チームは、分子の特定のコア構造を“活性アンカー”として選定し、その周囲に焦点を当てたライブラリーを設計・合成しました。このアプローチにより、2 つの新しい GPR119 アゴニストのヒットシリーズが得られ、そのうちの 1 つは最終的に新しいリード化合物クラスへと発展しました。

## 遠く離れた類縁分子の発見

[ゲデオン・リヒター社](#) は、FTrees による類似性検索手法を用いて、新しいヒスタミン H4 受容体およびセロトニントランスポーターのリガンドを発見しました。この研究は、FTrees がケミカルクラスをまたぎ、同じ標的に対して活性を持ちながらも明確に異なるスキヤフォールドを持つ、遠く離れた類縁分子を見つけ出す能力があることを裏付ける好例となりました。

## 参考文献

- Korn, M.; Ehrh, C.; Ruggiu, F.; Gastreich, M.; Rarey, M. Navigating Large Chemical Spaces in Early-Phase Drug Discovery. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2023, 80, 102578. <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2023.102578>.
- Warr, W. A.; Nicklaus, M. C.; Nicolaou, C. A.; Rarey, M. Exploration of Ultralarge Compound Collections for Drug Discovery. *J. Chem. Inf. Model.* 2022, 62 (9), 2021–2034. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00224>.
- Warr, W. Report on a NIH Workshop on Ultralarge Chemistry Databases. *ChemRxiv* 2021, 0–44. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.14554803.v1>



BioSolveIT 社日本総代理店  
**株式会社 モルシス**

〒104-0032 東京都中央区八丁堀三丁目 19 番 9 号 ジオ八丁堀  
Phone: 03-3553-8030 FAX: 03-3553-8031  
URL: <https://www.molsis.co.jp/> E-mail: [sales@molsis.co.jp](mailto:sales@molsis.co.jp)