

# 製法研究支援のための Web 統合システム(Web-CC) の開発

住友化学工業(株) 有機合成研究所

田 中 章 夫  
嘉藤田 渉

## Development of Hybrid Web System for Supporting Process Research

Sumitomo Chemical Co., Ltd.

Organic Synthesis Research Laboratory

Akio TANAKA

Wataru KATOUDA

Recently, the role of computational chemistry is increasingly important, but unfortunately the field is still only for the specialist. On the other hand, as diffusion of internet technology, a lot of systems to solve chemical problems are spreading. Hence, for the purpose of promotion to open in-house system and database, a new system based on web technology has been established. The web system realized the new research environment in company, which easily access synthetic route design system, in-house reaction retrieval database, and property estimation system via unified graphical input editor.

### はじめに

今日、自然科学や工学の分野でコンピュータの役割は非常に大きいものとなっており、化学の分野においても例外ではない。先人達の築き上げてきた膨大な化学反応と化合物情報群から望んでいるデータを抽出する情報検索<sup>1)</sup>や、大量なデータからその傾向や特徴を抽出する情報化学<sup>2)</sup>、そして理論化学<sup>3)</sup>に基づいた反応性や物性、現象の予測を行う理論計算の分野は、コンピュータの普及によって確立された分野である。これらのコンピュータを利用する化学は総称してコンピュータケミストリー<sup>4)</sup>と呼ばれている。中でも近年現れたコンビナトリアルケミストリー<sup>5)</sup>はコンピュータが出現する前には考えられなかった手法であり、製薬企業を中心に活用されている。しかし、コンピュータケミストリーは、利用する研究者が徐々に増えているものの、まだ一部の専門家のツールと言わざるを得ない。研究者が利用を敬遠する原因には、まずその手法の信頼性が挙げられる。コンピュータケミストリーは既知の現象の理解を深める方法として多く利用されているのに対し、新しい現象を発見した事例はあまり多くない。またコンピュータによる物性

推算の場合、実測値との誤差は避けられない。推算値の精度を上げようとするとかかなりの計算資源が必要になり、計算する対象化合物が大きくなると不可能になってくる。加えて、コンピュータケミストリーを利用するまでに手間や工数がかかることも研究者が敬遠する原因になっている。例えば、統計解析を行う場合には、解析対象のデータを収集する必要がある。そして、利用するシステムの操作と結果を解釈するための知識を身に付ける必要もある。その結果、企業では研究者がコンピュータケミストリーの手法を利用する場合、その専門家と共同で研究を行っているのが現状である。

では、なぜ反応データベース検索システム(以下、反応データベースと呼ぶ)は研究者に広く普及しているのだろうか。その理由は簡単である。それは、得られる結果が事実であり<sup>6)</sup>、そして操作が非常に簡便だからである。研究者は決して構造検索のアルゴリズムを理解する必要はなく、操作が簡便であることが重要な要素となっている。市販の化学関連のソフトウェアでグラフィックの構造入力インターフェースを用意していないシステムがほとんどないことから分かる。

反応熱やLogP値、pKa値などの基本的な物性値について研究者が推算を行おうとする場合、これらは市販のソフトウェアを用いて推算することができるが、先に述べた理由から自らシステムを導入して利用するよりも、計算機化学の専門家に推算を依頼するケースが多く見られる。そこで、データの入出力を容易にし、多くの研究者が自ら利用できる環境を実現するために、インターネットを利用することを検討した。インターネットで利用されるWebブラウザ(Internet ExplorerやNetscape Navigator)では、クライアント-サーバのシステム構築や、入出力画面の構成などが比較的容易に実現できる。また研究者が使用する端末の種類を気にすることなく、システム全体の管理も容易であることから、自社で開発しているシステムを全社的に公開する環境としては適していると言える。

### インターネットと化学について

インターネットはアメリカの国防総省が、1969年に軍事目的でネットワークの一部が壊れても通信可能な分散型ネットワークシステム(ARPANET)を研究したのが始まりである(Table 1)。ちなみに最初はアメリカの4機関(University of California at Los Angeles、Stanford Research Institute、University of California at Santa Barbara、University of Utha)でのネットワークであった。日本では1984年にJUNET(Japan Unix Network)が組織され、ネットワークの利用が始まった。化学の分野では、1975年にアメリカ化学会が第170回ナショナルミーティングでコンピュータネットワークと化学のシンポジウムを開催したのが始まりである。1993年にアメリカ化学会が、化学教育分科会主催で世界初のオンライン電子会議CHEMCONF'93を開催し、その後インターネットを介した学会が行われるようになった。

インターネットの有用性については多くの書籍が出ているのでここでは省略するが、その利便性は化学の分野でも大いに活用されている<sup>7)</sup>。国立機関や大学、学会のホームページを閲覧するだけで、かなりの情報が手に入る(Table 2)。また多くの化学企業も自社ホームページを公開しており、簡単に企業の概要を知ることが出来る。例えばLiverpool大学の化学科からリンクされている化学企業のサイト数は740件を超えている<sup>8)</sup>。公開サイトの例として、Erlangen-Nürnberg大学のGasteigerが開発している物理化学パラメータ推算プログラムPETRA(Parameter Estimation for the Treatment of Reactivity Applications)のサイト<sup>9)</sup>を紹介する。PETRAから得られる物性は、有機化学反応の反応性やQSAR(Quantitative Structure-Activity Relationship)に使用されている。このサイト上でSMILES<sup>10)</sup>フォーマットの化合物構造情報と、推算したい物性を入力する。SMILESの構造フォーマットが分からない場合には構造エディターが利用できる。必要な情報を入力した

**Table 1** Internet in Chemistry<sup>7)</sup>

Year	Event
1969	DARPA (Defence Advanced Research Projects Agency) established ARPANET.
1975	The 170th National Meeting of American Chemical Society (ACS) held Symposium on Computer Networking and Chemistry.
1983	DCA (Defense Communications Agency) and DARPA established TCP/IP protocol.
1988	In Japan network system, JUNET (Japan UNIX Network), was started.
1990	The first major internet worm was appeared.
1992	CERN (Centre Européen pour la Recherche Nucléaire) released the crient software, World Wide Web (WWW).
1993	NCSA (National Center for Supercomputing Application) released the first graphical viewer, <i>Mosaic</i> , for the WWW.
"	Division of Chemical Education of ACS held Committee on Computers in Chemical Education (CHEMCONF '93), which was the first electric on-line conference in the world.
1994	The 1st International Chemometrics Society (INCINC '94) was held by North American Chapter of the International Chemometrics Society (NAMICS) and Elsevier.
"	The 1st Electronic Computational Chemistry Conference (ECCC) was accomplished using Web mechanism alone.
1995	Electronic Conference on Trends in Organic Chemistry (ECTOC) was held through WWW, and were discussed using e-mail.

**Table 2** Web-site of National Institute and Society of Chemistry

Name	URL
The Chemical Society of Japan	<a href="http://www.chemistry.or.jp">http://www.chemistry.or.jp</a>
The American Chemical Society	<a href="http://www.chemistry.org">http://www.chemistry.org</a>
The Royal Society of Chemistry	<a href="http://www.rsc.org">http://www.rsc.org</a>
Die Gesellschaft Deutscher Chemiker	<a href="http://www.gdch.de">http://www.gdch.de</a>
The Canadian Society for Chemistry	<a href="http://www.chemistry.ca">http://www.chemistry.ca</a>
National Institute of Advanced Industrial Science And Technology	<a href="http://www.aist.go.jp">http://www.aist.go.jp</a>
National Institute of Standards and Technology (NIST)	<a href="http://www.nist.gov/srd/chemistry.htm">http://www.nist.gov/srd/chemistry.htm</a>
The Royal Institution of Great Britain	<a href="http://www.ri.ac.uk">http://www.ri.ac.uk</a>
World Association of Theoretical Oriented Chemists (WATOC)	<a href="http://www.ch.ic.ac.uk/watoc">http://www.ch.ic.ac.uk/watoc</a>
The QSAR and Modelling Society	<a href="http://www.qsar.org">http://www.qsar.org</a>
Dutch National Center for Computer-Assisted Chemistry and BioInformatics	<a href="http://www.cmbi.kun.nl">http://www.cmbi.kun.nl</a>

tative Structure-Activity Relationship)に使用されている。このサイト上でSMILES<sup>10)</sup>フォーマットの化合物構造情報と、推算したい物性を入力する。SMILESの構造フォーマットが分からない場合には構造エディターが利用できる。必要な情報を入力した

後 (Fig. 1) 実行ボタンをクリックすると、推算値が表示される (Fig. 2)。実行は瞬時で終了し、ほとんどの有機化合物について推算出来る。さらに、100分子が上限であるが1つのファイルに複数の構造情報を入力して一度に推算させることができる。

Fig. 1 Input form of PETRA

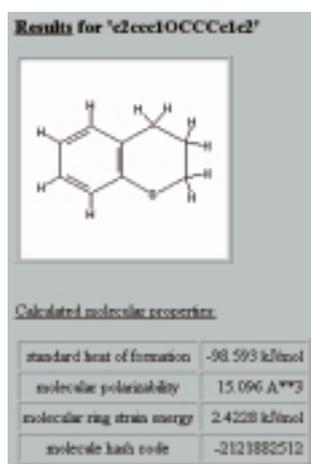


Fig. 2 Results of PETRA

## Web 統合システム (Web-CC) について

われわれは、当社で長年開発している合成反応設計システムSYNSUP<sup>11)</sup>について、クライアント-サーバ型の実行環境を模索していた。一方、研究者のニーズとして、社内の有機化学反応や有機化合物情報のデータベース化や、LogP 値などの物性推算があり、それらを手軽に利用できる環境を提供することを検討していた。各システムについて個別には市販のソフトウェアを導入することは可能であるが、一つのアプリケーションから全てを利用できるシステムは存在していなかった。そこで、イントラネット上のWebブラウザを介して全社で利用可能なWeb 統合システム(以下、Web-CC と呼ぶ)を構築した。

Web-CC では、共通の化合物入力用エディターで構造を描画し、社内反応データベース、合成反応設計システム、物性推算システムの中から利用するシ

ステムを選択できるようになっている (Fig. 3)。構造入力エディターは簡単に利用できるようにJava (Sun Microsystems, Inc.) で作成した。エディターで入力した化合物の結合情報はWeb サーバに送信され、そして、検索結果はWeb ブラウザ上に出力される。Fig. 4にWeb-CCの概念図を示す。

次に、合成反応設計システム、反応データベース、物性推算についてそれぞれ紹介する。



Fig. 3 Web-CC Front Page

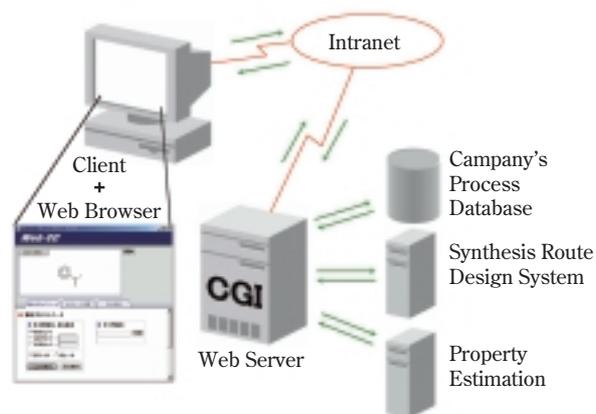


Fig. 4 Image of Web Application System

## 合成反応設計システムについて

合成反応設計システムに関する論文は1969年にCoreyとWipkeによって世界で最初に発表され<sup>12)</sup>、以降、様々なシステムが発表されている<sup>13)</sup>。合成反応設計システムは、広義では前駆体化合物提案型、キー反応提案型、出発原料提案型、反応生成物予測型のシステムの総称である。前駆体化合物提案型とキー反応提案型は、生成物から前駆体を提案する逆

合成タイプの提案システムで、特にキー反応提案型は、標的化合物を構築する上で重要な骨格を構築する反応(キー反応)に特化して提案するシステムである。出発原料提案型は生成物の骨格から類推して出発化合物候補を提案するシステムであり、反応生成物予測型は入力した化合物の反応生成物を予測するシステムである(Table 3)。

**Table 3** List of Synthetic Route Design<sup>13)</sup>

System	Algorithm* <sup>1)</sup>		Execution* <sup>2)</sup>		Purpose* <sup>3)</sup>		
	E	L	I	B	RD* <sup>4)</sup>	RP	SM
AIPHOS <sup>14)</sup>	✓	✓	✓		✓		
CAMEO	✓		✓			✓	
CASINO		✓	✓		✓		
CASP	✓		✓		✓		
CHIRON			✓				✓
CICLOPS <sup>15)</sup>		✓		✓	✓	✓	
COMPASS	✓	✓	✓		✓		
CONAN		✓	✓		✓✓		
COSYMA	✓		✓		✓		
EROS <sup>16)</sup>		✓		✓	✓	✓	
FLAMINGOES		✓	✓		✓	✓	
ICAR	✓	✓	✓			✓	
KOSP <sup>17)</sup>	✓	✓		✓	✓		
HOLLOWin	✓		✓		✓✓	✓	
LHASA <sup>18)</sup>	✓		✓		✓		✓
LILITH		✓	✓		✓		
MASSO		✓	✓		✓		
PASCOP	✓		✓		✓		
PEGAS		✓	✓		✓	✓	
PSYCHO	✓		✓			✓	
RESYN	✓		✓		✓		
RAIN		✓		✓	✓	✓	
SAS		✓	✓		✓✓		
SCANCHEM	✓		✓		✓	✓	
SECS	✓		✓		✓		
SESAM			✓				✓
SOPHIA	✓	✓		✓		✓	
SOS	✓		✓		✓✓		
SPEK	✓		✓		✓		
SST			✓				✓
STORM	✓	✓	✓		✓		
STRAKS	✓		✓		✓✓		
SYNCHEM	✓			✓	✓		
SYNGEN <sup>19)</sup>		✓		✓	✓	✓	
SYNSUP <sup>11)</sup>	✓			✓	✓		
TOSCA	✓	✓	✓		✓	✓	
TOSP <sup>20)</sup>	✓			✓	✓		
TRESOR	✓		✓		✓		
WODCA <sup>21)</sup>		✓	✓		✓	✓	✓

\*1) E : Empirical, L : Logical

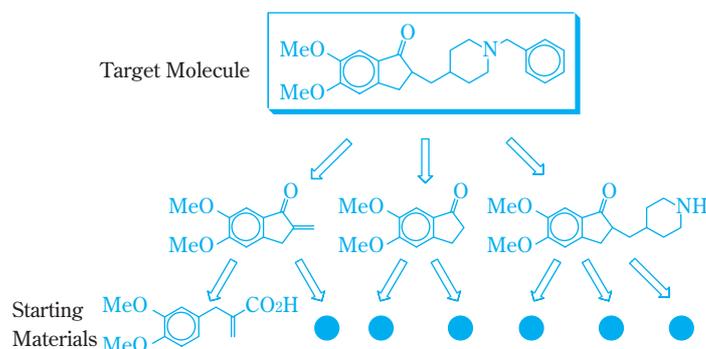
\*2) I : Interactive, B : Batch

\*3) RD : Retrosynthetic Design, RP : Reaction Prediction, SM : Starting Material Search

\*4) ✓✓ : Key reaction design, others : Precursor design

本稿では、前駆体化合物提案型のシステムについて概略を紹介する。本文中で合成反応設計システムとは前駆体化合物提案型のシステムを指す。

合成反応設計システムは構造の認識、前駆体候補提案、提案前駆体と反応妥当性のチェックのモジュールで構成されている。実行方法は、各前駆体あるいは前駆体を導くために必要な情報を逐一ユーザーに問い掛けるインタラクティブ型と、化合物を入力すると入力時に指定した条件(出発化合物の指定やステップ数等)を満たすまで前駆体を提案し続けるバッチ型に分類される(Fig. 5)。前駆体の提案方法には、既知反応を忠実に再現するタイプ(経験型)と、反応部位や結合変換情報を一般化する手法により前駆体を提案するタイプ(論理型)があり(Table 3)。提案されてくる前駆体はそれぞれのタイプによって異なってくる。多くの合成反応設計システムは経験型の範疇に入り、代表的なものとしてはLHASA<sup>18)</sup>やSYNSUPなどが挙げられる。経験型では教科書の一般的な反応分類と類似した方法で反応が整理され、各々に反応ルールが用意されている。それに記載されている反応中心構造(synthonあるいはretron<sup>22)</sup>)を分子中から認識し、結合変換(transform)を施すことで前駆体を提案させる。



**Fig. 5** Retrosynthesis

論理型における反応の一般化には代表的な2つの方法が知られている。1つ目はUgiとDugundjiが開発した反応を行列で表現する手法であり<sup>23)</sup>、彼らは反応系と生成系を各原子の荷電子数の行列で表現し、その差分の反応行列で様々な反応が表現できることを提唱した。この手法はCICLOPS<sup>15)</sup>で最初に使用され、その後EROS<sup>16)</sup>やWODCA<sup>21)</sup>に引き継がれている。2つ目はHendricksonが開発した独自の反応の線形表記法を用いる手法であり、SYNGEN<sup>19)</sup>で使用されている。彼は反応部位の炭素原子に着目し、炭素原子の結合種と結合次数の変化のみで表現する方法で114種類の反応単位から前駆体発生を行う手法を提唱した。論理型システムでは、このような一般化により

新規反応が提案される可能性が高くなるが、実現性の低い反応も多く提案されるという問題もある。

多くのシステムは大学や研究機関で開発されており、入手可能なものが多い。また、近年いくつかのシステムはすでに販売されている (Table 4)。これらのシステムは多くの場合、クライアント - サーバの形態をとっている。またインターネットサイト上から実行できるシステムもある。ただし無料で実行できるインターネットサイトはなく、有償で導入、利用するのが一般的である。

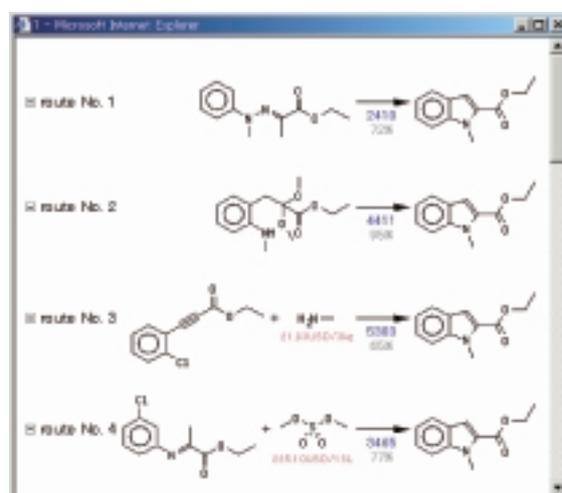
**Table 4** Commercially Available Synthesis Design

System	Supplier	URL
WODCA	Molecular Networks	<a href="http://www.mol-net.de">http://www.mol-net.de</a>
ChemSpire	row2technologies	<a href="http://www.row2technologies.com">http://www.row2technologies.com</a>
Arthur	SYNTHEMATIX	<a href="http://www.synthematrix.com/arthur.html">http://www.synthematrix.com/arthur.html</a>
AIPHOS/KOSP	Fujitsu	<a href="http://software.fujitsu.com/jp/chem/html/inquire.html">http://software.fujitsu.com/jp/chem/html/inquire.html</a>

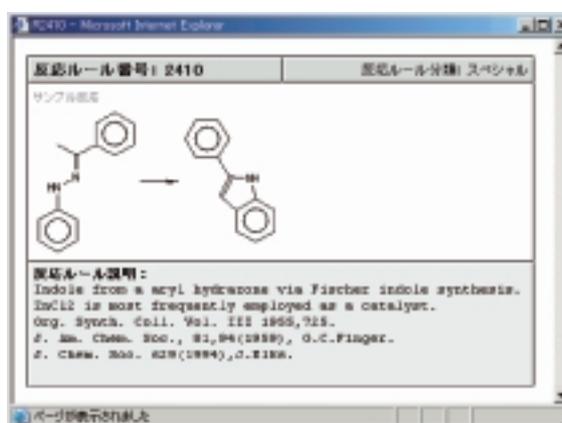
### Web-CCの合成反応設計システム

当社では3種類の合成反応設計システム、経験型のSYNSUP、論理型のWODCA、経験 - 論理統合型のAIPHOS<sup>14)</sup>を利用して、その中でSYNSUPとAIPHOSをWeb-CCに組み込んだ。SYNSUPはBersohnが1971年<sup>24)</sup>から開発し、1984年から住友化学と共同開発をしている経験型のシステムで、実現性の高いルートを提案することが可能である。また、不斉中心を認識し立体選択的な反応も取り扱えるのが特徴である。これまでにユーザー端末上の入出力アプリケーションソフトと、E-Mailによる利用環境<sup>25)</sup>を構築した。一方、AIPHOSは1990年から産官学共同開発を目的としてCCP1 (Computer Chemistry Program 1) プロジェクトが発足して以来、当社は開発に参画しており、反応データベースから知識ベースを抽出し、論理的な側面をもたせた経験型システムである。現在AIPHOSから派生したTOSP<sup>20)</sup>やKOSP<sup>17)</sup>と共に独自のクライアント - サーバシステムを利用しているが、今回の統合化で入出力を統一した。

SYNSUPの1-Methyl-1H-indole-2-carboxylic acid ethyl esterの1ステップでの提案結果について、Web-CCの出力画面の一部分をFig. 6に示す。結果出力画面には関連する情報はハイパーリンクにより容易に閲覧できるようになっている。例えば、合成ルート提案結果の各ステップの反応について参考情報を表示す



**Fig. 6** Output Image of SYNSUP



**Fig. 7** Reference data in SYNSUP

ることも可能である (Fig. 7)。そこには参考文献名と文献記載の反応スキームが表示されている。

### 既存の反応データベース

反応データベースは、すでに市販のシステムが多く存在し、データ量や収集している元データも様々である (Table 5)。これまで、市販データベースで社内反応や化合物情報を公開、登録、管理してきた。市販データベースは化合物や反応の検索機能が非常に優

**Table 5** Commercially Available Reaction Database System

System	Supplier	URL
ISIS/Host	MDL	<a href="http://www.mdli.com">http://www.mdli.com</a>
SciFinder	CAS	<a href="http://www.cas.org">http://www.cas.org</a>
ChemFinder	CambridgeSoft	<a href="http://www.cambridgesoft.com">http://www.cambridgesoft.com</a>
ACD/ChemFinder	ACD/Labs	<a href="http://www.acdlabs.com">http://www.acdlabs.com</a>

れているものの、他システムとの連携や画像データの取り扱いをカスタマイズすることは容易ではなかった。

### Web-CCの社内反応データベース

Web-CCの社内反応データベースでは市販データベースと同様の検索機能に加えて、Webブラウザのハイパーリンク機能を活用し、データ間の関連情報(キーワード)にハイパーリンクを設置することで、より多くの情報が得られるような独自の工夫を行った。社内反応データベースの検索には完全一致と部分一致検索を用意している(Fig. 3)。N,N-Dimethylaniline構造について化合物の部分一致検索結果の一部分をFig. 8に示す。一致している骨格部分には、化合物構造中に青色で示される。

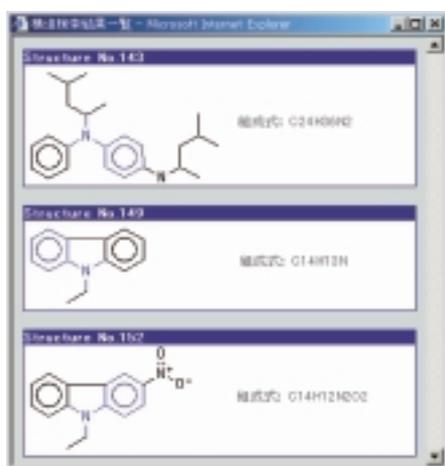


Fig. 8 Results of Substructure Retrieval

### 物性推算について

物性には化学工業プロセスを設計する際に必要な基礎データ(反応熱、沸点、融点、粘度度)や、分子設計のための新規物性(例えば新規ポリマーの粘度やガラス転位温度)、生理活性物質の構造活性相関(QSAR)に用いる物性(LogP、分子屈折率、双極子モーメント等)、さらに概念的な物性値(Hammettの値や電気陰性度)が挙げられる。また、単一分子の物性と分子の集合体としての物性では異なる場合がある。

計算機化学的な物性推算方法には大きく2通りの方法に分類される。系全体(単一分子あるいは分子集合体)をフラグメントに分けて各フラグメントに重み付けを行いその総和(線形あるいは非線形回帰式)からの推算方法と、MM、MO、MDなどの理論計算で求める方法がある。前者の方法は構造物性相関(QSPR)と呼ばれ、様々な変数(Topological<sup>26</sup>), Electronic<sup>27</sup>), Geometrical descriptors<sup>28</sup>) が提唱

されている。QSPRから求める手法は、その推算式が決まれば物性推算は容易に出来るため、インターネット上でも多くのサイトで公開されている。企業内の利用例として製薬企業が構造活性相関に必要な物性パラメータ(LogP, pKa, logD, Polar surface area, Molecular refractivity)の推算値を自前の予測システムと市販のソフトを組み合わせインターネット上で公開しているケースがある<sup>29</sup>。

### Web-CCの物性推算

1-Indanoneの沸点、生成エンタルピー、LogP値の推算結果の画面をFig. 9に示す。物性推算の推算式は既知の推算方法をプログラム化して利用している。

物理化学プロパティの推算結果		
沸点	516.41 K	243.26 °C
生成エンタルピー	-48.59 kJ/mol	-11.6133 kcal/mol
Log P	2.1816	

Fig. 9 Results of Property Estimation

### 社内情報の公開について

現在、多くのインターネットのサイトから様々な情報を容易に得ることが可能である。非常に便利であるが、企業の研究開発で外部のサイトを利用する際には注意が必要である。インターネット上で行った作業、例えばどの端末からどのような要求があったかなどの情報は、全てWebサーバ側に保存することが可能である。つまり、研究開発中の化合物について外部サイトにアクセスし情報を検索することは、外部に大切な情報が出て行くことにもなる。また、社内で開発したシステムをパッケージ化し社内で配布することは、そのシステム自体が企業外部に流出する危険性を含んでいる。今回の自社開発システムを外部から閉ざされたイントラネット上で公開することは、社内情報の安全管理の観点からも意味を持っている。またアクセスや検索の内容のログを保存する等、様々な対策を講じている。

### おわりに

昨今のコンピュータケミストリーの分野は、ハードウェアの進歩が飛躍的に向上していることもあり、

これまで以上に企業の研究開発に重要な役割を果たしていくことが予想される。このようなシステムが企業内の一部の専門家に限定されたものから、可能な限り企業内の多くの研究者に利用できるような環境（インターフェースや教育）を整えていくことも、コンピュータケミストリーに携わる専門家の重要な役割となってきた。

本システムの開発には、研究部門よりむしろ工場部門からの強い要望があった。工場では、自身の情報を研究部門に公開することで研究開発に役立てて、より早く工場に新製品を導入して欲しいとの期待が込められており、本システムがその一助になることを希望している。

## 引用文献

- 1) 'The Beilstein System: Strategies for Effective Researching', ed. S.R.Heller, Oxford Univ. Press, 1998
- 2) 'Handbook of Chemoinformatics: From Data to Knowledge', ed. J.Gasteiger, Wiley, 2003
- 3) 'Computational Chemistry Reviews of Current Trends', ed. J.Leszczynski, John Wiley & Sons, 1999
- 4) 'Encyclopedia of Computational Chemistry', ed. P.V.R.Schleyer', Wiley, 1998
- 5) 'Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts', Materials, ed. K.C.Nicolaou, R.Hanko, and W.Hartwig, Wiley, 2002
- 6) **実際には、不正確なデータもある程度含まれているとの報告あり。** H.Satoh and T.Nakata, *J. Comput. Chem. Jpn.*, 2, 87 (2003)
- 7) 'The Internet A Guide for Chemists', ed. S.M.Bachrach, American Chemical Society, Washington, DC, 1996
- 8) <http://www.liv.ac.uk/Chemistry/Links/chemcomps.html>
- 9) Gasteiger, <http://www2.chemie.uni-erlangen.de/software/petra>
- 10) D.Weininger, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 28, 31 (1988)
- 11) SYNthesis SUnitomo Program: M.Bersohn, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 30, 436 (1990)
- 12) E.J.Corey and W.T.Wipke, *Science*, 166, 178 (1969)
- 13) R.Barone and Michel Chanon, 'Encyclopedia of Computational Chemistry', ed. P.V.R.Schleyer', John Wiley & Sons, p.2931 - 2948 (1998)
- 14) Artificial Intelligence for Planning and Handling Organic Synthesis: K.Funatsu and S.Sasaki, *Tetrahedron Comput. Method.*, 1, 27 (1988)
- 15) Computer In Chemistry, Logic Oriented Planning of Syntheses: J.Blair, J. Gasteiger, C.Gillespie, P.D.Gillespie, and I. Ugi, 'Computer Representation and Manipulation of Chemical Information', ed. W.T.Wipke, S.R.Heller, R.J.Feldmann, and E.Hyde, Wiley, New York, pp.129 (1974)
- 16) Evaluation of Reactions for Organic Synthesis: (a) J.Gasteiger and C.Jochum, *Top. Curr. Chem.*, 74, 93 (1978) (b) J.Gasteiger, M.G.Hutchings, B.Christoph, L.Gann, C.Hiller, P.Löw, M.Marsili, H.Saller, and K.Yuki, *Top. Curr. Chem.*, 137, 19 (1987)
- 17) Knowledgebase-Oriented for Synthesis Planning: K.Satoh and K.Funatsu, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 39, 316 (1999)
- 18) Logistic and Heuristics Applied to Synthesis Analysis: E.J.Corey, W.J.Howe, and D.A.Pensak, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7724 (1974)
- 19) SYNthesis GENERator: (a) J.B.Hendrickson and G.Toczko, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 29, 137 (1989) (b) J.B.Hendrickson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 29, 1286 (1990) (c) J.B.Hendrickson, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 111, 323 (1992)
- 20) Transform-Oriented for Synthesis Planning: K.Satoh, Y.Yukimoto, and F.Funatsu, *Nippon Kagaku kaishi*, 435 (1997)
- 21) Workbench for the Organization of Data for Chemical Applications: (a) W.D.Ihlenfeldt and J. Gasteiger, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 2613 (1995) (b) J.Gasteiger, W.D.Ihlenfeldt, and P.Röse, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 111, 270 (1992)
- 22) E.J.Corey, *Science*, 228, 408 (1985)
- 23) J. Dugundji and I. Ugi, *Top. Curr. Chem.*, 39, 19 (1973)
- 24) M.Bersohn, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 45, 1897 (1972)
- 25) T.Kawai, JP20027151, JP20027144
- 26) L.B.Kier and L.H.Hall, 'Molecular Connectivity in Chemistry and Drug Research', Academic Press, New York, 1986
- 27) (a) W.P.Purcell, G.E.Bass, and J.M.Clayton, 'Strategy of Drug Design', Wiley, New York, 1973. (b) Y.C.Martin, 'Physical Chemical Properties of Drugs', ed. S.H.Yalkowsky,

A.A.Sinkula, and S.C.Valvani, Dekker, New York, 1980

28) (a) R.S.Pearlman, 'Physical Chemical Properties of Drugs', ed. S.H.Yalkowsky, A.A.Sinkula, and S.C.Valvani, Dekker, New York, 1980

(b) R.S.Pearlman, 'Partition Coefficient Determination and Estimation', ed. W.J.Dunn, J.H.Block, and R.S.Pearlman, Pergamon, New York, 1986

29) 田辺製薬, SAR News, No.5, p.14, (Oct 2003)

PROFILE



田中 章夫

Akio TANAKA

住友化学工業株式会社  
有機合成研究所 研究グループ(合成第一)  
主任研究員



嘉藤田 渉

Wataru KATOUDA

住友化学工業株式会社  
有機合成研究所 研究グループ(合成第一)  
主任研究員

