

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 824**

51 Int. Cl.:

G06F 19/16 (2011.01)

G06F 19/00 (2011.01)

G06F 19/18 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2004 PCT/JP2004/004746**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2005 WO05101278**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2004 E 04724882 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 1736906**

54 Título: **Aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.02.2017

73 Titular/es:

FUJITSU LIMITED (50.0%)
1-1, Kamikodanaka 4-chome, Nakahara-ku
Kawasaki-shi
Kanagawa 211-8588, JP y
YAMAZOE, YASUSHI (50.0%)

72 Inventor/es:

KITAJIMA, MASATO;
CILOY, JOSE MARTIN y
YAMAZOE, YASUSHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 599 824 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere en general a un aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, un método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, y un medio de registro, y más en concreto, a un aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, un método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, y un medio de registro, capaces de predecir exactamente una especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos y un lugar reactivo de un compuesto con una enzima de metabolización de medicamentos.

15 Antecedentes de la invención

En los últimos años, aproximadamente 50% o más de los medicamentos desarrollados son retirados a causa de un problema en el metabolismo del medicamento (por ejemplo, poder del medicamento y efecto colateral) en la etapa de desarrollo del medicamento.

20 Por lo tanto, es muy necesario evaluar el problema del metabolismo del medicamento relacionado con compuestos y reducirlos a cualquier compuesto que elimine el problema en la etapa precoz de desarrollo del medicamento, en términos de desarrollo de medicamentos con menos efectos colaterales y de reducción del costo requerido para el desarrollo de medicamentos.

25 Convencionalmente, para especificar, por ejemplo, una especie molecular y un lugar reactivo de una enzima de metabolización de medicamentos de un compuesto, se lleva a cabo una prueba de cribado de metabolismo de medicamento e identificación de metabolito usando espectro de masas.

30 Una tecnología para predecir una especie molecular y un lugar reactivo de una enzima de metabolización de medicamentos en un ordenador se describe, por ejemplo, en la literatura no patente 1, el documento de Patente 1, el documento de Patente 2, el documento de Patente 3 y el documento de Patente 4.

35 La literatura no patente 1 describe una tecnología para introducir una estructura de compuesto y predecir un metabolito desconocido en analogía a reacciones metabólicas conocidas recogidas de documentos. Más específicamente, describe una tecnología de implementar una técnica experimental de extraer una estructura de un lugar reactivo entre un sustrato y un metabolito a partir de reacciones metabólicas conocidas, y predecir un metabolito en base a información de metabolismo conocida si la estructura del lugar reactivo extraído se halla en un compuesto a predecir. Esta tecnología permite la predicción exacta de un amplio rango de compuestos en base a una población (compuestos) de datos de entrenamiento usados para crear un modelo de predicción.

40 Además, el documento de Patente 1 describe una tecnología para predecir la tasa relativa de cada recorrido metabólico para medicamentos considerando un recorrido con la tasa de reacción más rápida como una reacción que es la reacción más posible que ocurra, en base a datos estequiométricos.

45 El documento de Patente 2 describe una tecnología para predecir la susceptibilidad de cada lugar metabólico de medicamentos considerando un lugar con la susceptibilidad más alta como un primer candidato para un lugar metabólico, en base a datos teóricos de energía.

50 El documento de Patente 3 describe una tecnología para predecir la estabilidad de cada lugar metabólico de medicamentos considerando un lugar con la estabilidad más alta como un primer candidato para un lugar metabólico, en base a datos teóricos de energía.

55 El documento de Patente 4 describe una tecnología para generar una librería virtual clasificada de compuestos candidatos para síntesis y evaluación experimental de la eficacia de medicamentos.

Documento de Patente 1: Memoria descriptiva de la Solicitud de Patente de Estados Unidos publicada número 2003/0054430

60 Documento de Patente 2: Memoria descriptiva de la Solicitud de Patente de Estados Unidos publicada número 2002/0040276

Documento de Patente 3: Memoria descriptiva de la Solicitud de Patente de Estados Unidos publicada número 2001/0044699

65 Documento de Patente 4: Memoria descriptiva de la Patente EP número 0.818.744.

Literatura no patente 1: Homepage of Drug metabolism research support system "BioFrontier/P450" desarrollado por Fujitsu Ltd.: "http://venus.netlaboratory.com/material/messe/biofrontierp_450/"

5 Sin embargo, todas las identificaciones de metabolitos que usan la prueba de cribado de metabolismo de medicamento y el espectro de masas se realizan en base a experimentos en húmedo, y esto hace que surja el problema de que el costo y el tiempo requeridos son enormes.

10 En la tecnología descrita en la literatura no patente 1, dado que una tasa de predicción depende de la calidad de los datos de entrenamiento usados, también existe el problema de que es difícil predecir compuestos que son sumamente diferentes de la población (compuestos) de los datos de entrenamiento usados para creación del modelo de predicción. En otros términos, existe el problema de que el rango de compuestos predecibles está limitado por la población, y no siempre se puede aplicar predicción a todos los tipos de compuestos. Es decir, no todos los tipos de compuestos se pueden prever siempre de forma exacta.

15 En las tecnologías descritas en el documento de Patente 1, el documento de Patente 2 y el documento de Patente 3, dado que no se calcula la forma cúbica del compuesto, existe el problema de que cualquier compuesto, cuya alta reactividad se prevé en base a cálculo de energía, pero que no se puede unir a una enzima de metabolización de medicamentos en términos de su forma, también puede incluirse consiguientemente en los compuestos.

20 La presente invención se ha logrado con el fin de resolver los problemas convencionales, y un objeto de la presente invención es proporcionar un aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, un método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, y un medio de registro capaz de predecir exactamente una especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos y un lugar reactivo de un compuesto con una enzima de metabolización de medicamentos para todos los tipos de compuestos sin usar datos de
25 entrenamiento para predicción y en consideración de cada forma cúbica de los compuestos.

Descripción de la invención

30 La presente invención propone predecir una especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos y un lugar reactivo de un compuesto con la enzima de metabolización de medicamentos.

35 Los autores de la presente invención han hallado, como resultado de un profundo examen, que hay cuatro lugares donde se fijan moléculas de medicamento, en una enzima de metabolización de medicamentos. Y los inventores designaron estos cuatro lugares "lugar de unión (o lugar de inducción)", "lugar reactivo", "punto de estricción", y "lugar de espacio abierto". La figura 25 es un esquema del lugar de unión, el lugar reactivo, el punto de estricción, y el lugar de espacio abierto en un compuesto.

40 En la figura 25, en primer lugar, el lugar de unión es un lugar donde un compuesto y una enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro. El lugar reactivo es un lugar donde tiene lugar una reacción metabólica en el compuesto y en la enzima de metabolización de medicamentos. El punto de estricción es un átomo que se une al menos entre el lugar reactivo y el lugar de unión. El lugar de espacio abierto es un lugar (un grupo de átomos) distinto del lugar de unión y el lugar reactivo que están unidos al punto de estricción.

45 En otros términos, la presente invención está configurada para predecir una especie molecular y un lugar reactivo de una enzima de metabolización de medicamentos estimando respectivamente los cuatro lugares.

Para resolver los problemas anteriores y para lograr el objeto, un aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según un aspecto de la presente invención se define en la reivindicación 1.

50 También se describe aquí un aparato que incluye una unidad de adquisición de información de estructura de compuesto que adquiere información de estructura de compuesto incluyendo al menos una de información de coordenadas atómicas que es información acerca de coordenadas de cada uno de los átomos que forman un compuesto, información de unión que es información acerca de una unión entre los átomos, e información de estructura de anillo que es información acerca de una estructura de anillo formada con una pluralidad de átomos;
55 una unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular que identifica información de lugar de unión que es información acerca de un átomo que forma un lugar de unión en el compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto e información de especie molecular que es información acerca de una especie molecular, a partir de la información de estructura de compuesto adquirida por la unidad de adquisición de información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar de unión para identificar
60 el lugar de unión que es un lugar donde el compuesto y una enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro y la especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos a unir; una unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo que especifica un punto de estricción que es la unión de átomo al menos entre el lugar de unión y un lugar reactivo que es un lugar donde tiene lugar una reacción metabólica en el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos, a partir de la información de lugar de
65 unión identificada por la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular y la información de estructura de compuesto, y que adquiere información de punto de estricción que es información acerca del átomo

del punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo que es información acerca del átomo que forma el lugar reactivo unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción; una unidad de identificación de información de lugar reactivo que identifica la información de lugar reactivo adquirida por la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar reactivo para identificar el lugar reactivo; y una unidad de identificación de información de punto de estricción que identifica el punto de estricción adquirido por la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de punto de estricción para identificar el punto de estricción.

En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos aquí descrito, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular incluye una unidad de selección de lugar de unión que selecciona el lugar de unión en base a un criterio de selección de lugar de unión predeterminado; una unidad de adquisición de información de lugar de unión que adquiere la información de lugar de unión para el lugar de unión seleccionado por la unidad de selección de lugar de unión, a partir de la información de estructura de compuesto; y una unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida que identifica la información de lugar de unión adquirida por la unidad de adquisición de información de lugar de unión, a partir de la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de unión, e identifica la especie molecular correspondiente a la información de lugar de unión identificada como la información de especie molecular.

En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención, la condición de identificación de lugar de unión es una condición en la que un rango de coordenadas de lugar de unión que es un rango de la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de unión se define para cada especie molecular predeterminada. La unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida incluye una unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas que identifica la información de lugar de unión cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión adquirida por la unidad de adquisición de información de lugar de unión cumple el rango de coordenadas de lugar de unión definido por la condición de identificación de lugar de unión, e identifica la especie molecular correspondiente al rango de coordenadas de lugar de unión satisfecho como la información de especie molecular.

En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos aquí descrito, la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo incluye una unidad de especificación de átomo que especifica un átomo directamente unido que es el átomo unido al átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada por la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular y también especifica el átomo unido al átomo directamente unido, en base a la información de unión incluida en la información de estructura de compuesto; una unidad de determinación de estructura de anillo que determina si el átomo especificado por la unidad de especificación de átomo es el átomo que forma la estructura de anillo, en base a la información de estructura de anillo incluida en la información de estructura de compuesto; una unidad de especificación de punto de estricción/lugar reactivo que especifica el átomo especificado y otro átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con el átomo, como los átomos que forman el lugar reactivo, cuando se determina por la unidad de determinación de estructura de anillo que el átomo especificado por la unidad de especificación de átomo es el átomo que forma la estructura de anillo, y que especifica el átomo directamente unido especificado por la unidad de especificación de átomo, como el punto de estricción; y una unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo especificada que adquiere la información de punto de estricción para el punto de estricción especificado por la unidad de especificación de punto de estricción/lugar reactivo y la información de lugar reactivo para el lugar reactivo especificado, a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto.

En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención, la condición de identificación de lugar reactivo es tal que un rango de coordenadas de lugar reactivo que es un rango de la información de coordenadas atómicas para los átomos que forman el lugar reactivo, un rango de ángulo de lugar reactivo que es un rango de un valor de ángulo entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción, y un rango de distancia de lugar reactivo que es un rango de un valor de distancia entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción se definen para cada una de las especies moleculares previamente especificadas.

La unidad de identificación de información de lugar reactivo incluye una unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas que determina si la información de coordenadas atómicas para los átomos, que forman el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida por la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo, cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; una unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas que calcula el valor de ángulo entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y

determina si el valor de ángulo calculado cumple el rango de ángulo de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; una unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en distancia que calcula el valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y determina si el valor de distancia calculado cumple el rango de distancia de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; y una unidad de identificación de información de lugar reactivo basada en resultado de determinación que identifica la información de lugar reactivo determinada, como satisfecha, por la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas, la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas, y la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en distancia, como la información de lugar reactivo que cumple la condición de identificación de lugar reactivo.

En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención, la condición de identificación de punto de estricción es tal que un rango de coordenadas de punto de estricción que es un rango de la información de coordenadas atómicas para el átomo cuando el punto de estricción se define para cada una de las especies moleculares previamente especificadas.

La unidad de identificación de información de punto de estricción incluye una unidad de identificación de información de punto de estricción basada en coordenadas que identifica la información de punto de estricción cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que es el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción adquirida por la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo, cumple el rango de coordenadas de punto de estricción definido por la condición de identificación de punto de estricción, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

El aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos aquí descrito incluye además una unidad de adquisición de información de lugar de espacio abierto que adquiere información de lugar de espacio abierto que es información acerca del átomo que forma un lugar de espacio abierto, a partir de la información de lugar de unión, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de estructura de compuesto, si existe el lugar de espacio abierto que es un lugar distinto del lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo identificada por la unidad de identificación de información de lugar reactivo y el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada por la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular y que está unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción identificada por la unidad de identificación de información de punto de estricción; y una unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto que identifica la información de lugar de espacio abierto adquirida por la unidad de adquisición de información de lugar de espacio abierto, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar de espacio abierto para identificar el lugar de espacio abierto.

En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención, la condición de identificación de lugar de espacio abierto es tal que un rango de coordenadas de lugar de espacio abierto, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de espacio abierto, se define para cada una de las especies moleculares previamente especificadas.

La unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto aquí descrita incluye una unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas que identifica la información de lugar de espacio abierto cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que forma el lugar de espacio abierto correspondiente a la información de lugar de espacio abierto adquirida por la unidad de adquisición de información de lugar de espacio abierto, cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

El aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos aquí descrito incluye además una unidad de determinación de inhibición que determina si el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de los átomos en una estructura molecular en el lugar reactivo inhibe la reacción metabólica, cuando la información de lugar reactivo es identificada por la unidad de identificación de información de lugar reactivo, en base a una condición de determinación de inhibición para determinar si la reacción metabólica es inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada.

Un método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según otro aspecto de la presente invención se define en la reivindicación 10.

También se describe aquí un programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos que hace que un ordenador ejecute un procedimiento de adquisición de información de estructura de compuesto que consiste en adquirir información de estructura de compuesto incluyendo al menos una de información de coordenadas atómicas

que es información acerca de coordenadas de cada uno de los átomos que forman un compuesto, información de unión que es información acerca de una unión entre los átomos, e información de estructura de anillo que es información acerca de una estructura de anillo formada con una pluralidad de átomos; un procedimiento de identificación de información de lugar de unión/especie molecular que consiste en identificar información de lugar de unión que es información acerca de un átomo que forma un lugar de unión en el compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto e información de especie molecular que es información acerca de una especie molecular, a partir de la información de estructura de compuesto adquirida en el procedimiento de adquisición de información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar de unión para identificar el lugar de unión que es un lugar donde el compuesto y una enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro y la especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos a unir; un procedimiento de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo que consiste en especificar un punto de estricción que es la unión de átomo al menos entre el lugar de unión y un lugar reactivo que es un lugar donde tiene lugar una reacción metabólica en el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos, a partir de la información de lugar de unión identificada en el procedimiento de identificación de información de lugar de unión/especie molecular y la información de estructura de compuesto, y adquirir información de punto de estricción que es información acerca del átomo del punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo que es información acerca del átomo que forma el lugar reactivo unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción; un procedimiento de identificación de información de lugar reactivo que consiste en identificar la información de lugar reactivo adquirida en el procedimiento de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar reactivo para identificar el lugar reactivo; y un procedimiento de identificación de información de punto de estricción que consiste en identificar el punto de estricción adquirido en el procedimiento de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de punto de estricción para identificar el punto de estricción.

En el programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos descrito, el procedimiento de identificación de información de lugar de unión/especie molecular incluye un procedimiento de selección de lugar de unión que consiste en seleccionar el lugar de unión en base a un criterio de selección de lugar de unión predeterminado; un procedimiento de adquisición de información de lugar de unión que consiste en adquirir la información de lugar de unión para el lugar de unión seleccionado en el procedimiento de selección de lugar de unión, a partir de la información de estructura de compuesto; y un procedimiento de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida que consiste en identificar la información de lugar de unión adquirida en el procedimiento de adquisición de información de lugar de unión, a partir de la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de unión, e identifica la especie molecular correspondiente a la información de lugar de unión identificada como la información de especie molecular.

En el método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención, la condición de identificación de lugar de unión es una condición en la que un rango de coordenadas de lugar de unión que es un rango de la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de unión se define para cada especie molecular predeterminada.

El procedimiento de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida incluye un procedimiento de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas que consiste en identificar la información de lugar de unión cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión adquirida en el procedimiento de adquisición de información de lugar de unión cumple el rango de coordenadas de lugar de unión definido por la condición de identificación de lugar de unión, e identificar la especie molecular correspondiente al rango de coordenadas de lugar de unión satisfecho como la información de especie molecular.

En el programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos descrito, el procedimiento de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo incluye un procedimiento de especificación de átomo que consiste en especificar un átomo directamente unido que es el átomo unido al átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en el procedimiento de identificación de información de lugar de unión/especie molecular y también especificar el átomo unido al átomo directamente unido, en base a la información de unión incluida en la información de estructura de compuesto; un procedimiento de determinación de estructura de anillo que consiste en determinar si el átomo especificado en el procedimiento de especificación de átomo es el átomo que forma la estructura de anillo, en base a la información de estructura de anillo incluida en la información de estructura de compuesto; un procedimiento de especificación de punto de estricción/lugar reactivo que consiste en especificar el átomo especificado y otro átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con el átomo, como los átomos que forman el lugar reactivo, cuando se determina en el procedimiento de determinación de estructura de anillo que el átomo especificado en el procedimiento de especificación de átomo es el átomo que forma la estructura de anillo, y especificar el átomo directamente unido especificado en el procedimiento de especificación de átomo, como el punto de estricción; y un procedimiento de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo especificada que consiste en adquirir la información de punto de estricción para el punto de estricción especificado en el procedimiento de especificación de punto de

estricción/lugar reactivo y la información de lugar reactivo para el lugar reactivo especificado, a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto.

5 En el método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención, la condición de identificación de lugar reactivo es tal que un rango de coordenadas de lugar reactivo que es un rango de la información de coordenadas atómicas para los átomos que forman el lugar reactivo, un rango de ángulo de lugar reactivo que es un rango de un valor de ángulo entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción, y un rango de distancia de lugar reactivo que es un rango de un valor de distancia entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción se definen para cada una de las especies moleculares previamente especificadas.

10 El procedimiento de identificación de información de lugar reactivo incluye un procedimiento de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas que consiste en determinar si la información de coordenadas atómicas para los átomos, que forman el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida en el procedimiento de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo, cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; un procedimiento de determinación de información de lugar reactivo basada en ángulo que consiste en calcular el valor de ángulo entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y determinar si el valor de ángulo calculado cumple el rango de ángulo de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; un procedimiento de determinación de información de lugar reactivo basada en distancia que consiste en calcular el valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y determinar si el valor de distancia calculado cumple el rango de distancia de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; y un procedimiento de identificación de información de lugar reactivo basada en resultado de determinación que consiste en identificar la información de lugar reactivo determinada, como satisfecha, en el procedimiento de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas, el procedimiento de determinación de información de lugar reactivo basada en ángulo, y el procedimiento de determinación de información de lugar reactivo basada en distancia, como la información de lugar reactivo que cumple la condición de identificación de lugar reactivo.

15 En el método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención, la condición de identificación de punto de estricción es tal que un rango de coordenadas de punto de estricción que es un rango de la información de coordenadas atómicas para el átomo como el punto de estricción se define para cada una de las especies moleculares previamente especificadas.

20 El procedimiento de identificación de información de punto de estricción incluye un procedimiento de identificación de información de punto de estricción basada en coordenadas que consiste en identificar la información de punto de estricción cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que es el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción adquirida en el procedimiento de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo, cumple el rango de coordenadas de punto de estricción definido por la condición de identificación de punto de estricción, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

25 El programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos descrito hace además que el ordenador ejecute un procedimiento de adquisición de información de lugar de espacio abierto que consiste en adquirir información de lugar de espacio abierto que es información acerca del átomo que forma un lugar de espacio abierto, a partir de la información de lugar de unión, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de estructura de compuesto, si existe el lugar de espacio abierto que es un lugar distinto del lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo identificada en el procedimiento de identificación de información de lugar reactivo y el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en el procedimiento de identificación de información de lugar de unión/especie molecular y que está unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción identificada en el procedimiento de identificación de información de punto de estricción; y un procedimiento de identificación de información de lugar de espacio abierto que consiste en identificar la información de lugar de espacio abierto adquirida en el procedimiento de adquisición de información de lugar de espacio abierto, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar de espacio abierto para identificar el lugar de espacio abierto.

30 En el método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención, la condición de identificación de lugar de espacio abierto es tal que un rango de coordenadas de lugar de espacio abierto, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de espacio abierto, se define para cada una de las especies moleculares previamente especificadas.

El procedimiento de identificación de información de lugar de espacio abierto incluye un procedimiento de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas que consiste en identificar la información de lugar de espacio abierto cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que forma el lugar de espacio abierto correspondiente a la información de lugar de espacio abierto adquirida en el procedimiento de adquisición de información de lugar de espacio abierto, cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

El programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos descrito hace además que el ordenador ejecute un procedimiento de determinación de inhibición que consiste en determinar si el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de los átomos en una estructura molecular en el lugar reactivo inhibe la reacción metabólica, cuando la información de lugar reactivo es identificada en el procedimiento de identificación de información de lugar reactivo, en base a una condición de determinación de inhibición para determinar si la reacción metabólica es inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada.

Un medio de registro legible por ordenador según otro aspecto de la presente invención como el definido en la reivindicación 19 guarda el método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la presente invención.

La presente invención está configurada para adquirir la información de estructura de compuesto incluyendo información de coordenadas atómicas de cada uno de una pluralidad de átomos que forman un compuesto, información de unión entre los átomos, la información de estructura de anillo en una estructura de anillo formada con los átomos; identificar la información de lugar de unión acerca de un átomo en el compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto y la información de especie molecular, a partir de la información de estructura de compuesto adquirida, en base a la condición de identificación de lugar de unión para identificar la especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos perteneciente a las familias CYP 1-4 de citocromos P450 a unir y para identificar un lugar en el compuesto donde el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro; especificar el punto de estricción que es el átomo que une el lugar de unión a un lugar reactivo donde tiene lugar una reacción metabólica del compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos, a partir de la información de lugar de unión identificada y la información de estructura de compuesto; adquirir la información de punto de estricción acerca del átomo del punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo acerca del átomo que forma el lugar reactivo unido al punto de estricción; identificar la información de lugar reactivo adquirida, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar reactivo para identificar el lugar reactivo; e identificar la información de punto de estricción adquirida, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de punto de estricción para identificar el punto de estricción. Por lo tanto, es posible predecir exactamente una especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos y un lugar reactivo de un compuesto con una enzima de metabolización de medicamentos, para todos los tipos de compuestos sin usar datos de entrenamiento para predicción y en consideración de cada forma cúbica de los compuestos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un diagrama de principio de un principio básico de la presente invención; la figura 2 es un diagrama de bloques de un ejemplo de un sistema al que se aplica la presente invención; la figura 3 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de información de estructura de compuesto 106a; la figura 4 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b; la figura 5 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de información de lugar de unión/especie molecular 106c; la figura 6 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de información de punto de estricción 106d; la figura 7 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de información de lugar reactivo 106e; la figura 8 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f; la figura 9 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g; la figura 10 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de información de lugar de espacio abierto 106h; la figura 11 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i; la figura 12 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en un archivo de resultado de predicción 106j; la figura 13 es un diagrama de bloques de un ejemplo de una unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b en el sistema al que se aplica la presente invención; la figura 14 es un diagrama de bloques de un ejemplo de una unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c en el sistema al que se aplica la presente invención; la figura 15 es un diagrama de bloques de un ejemplo de una unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d en el sistema al que se aplica la presente invención; la figura 16 es un diagrama de bloques de un ejemplo de una unidad de identificación de información de punto de estricción 102e en el sistema al que se aplica la presente invención; la figura 17 es un diagrama de bloques de un ejemplo de una unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g en el sistema al que se aplica la presente invención; la figura 18 es un

diagrama de flujo de un ejemplo del proceso principal en el sistema; la figura 19 es un diagrama de flujo de un ejemplo de un proceso de identificación de información de lugar de unión/especie molecular en el sistema según la realización; la figura 20 es un diagrama de flujo de un ejemplo de un proceso de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo en el sistema según la realización; la figura 21 es un diagrama de flujo de un ejemplo de un proceso de identificación de información de lugar reactivo en el sistema según la realización; la figura 22 es un diagrama de flujo de un ejemplo de un proceso de determinación de rango de coordenadas de lugar reactivo en el sistema según la realización; la figura 23 es un diagrama de flujo de un ejemplo de un proceso de identificación de información de punto de estricción en el sistema según la realización; la figura 24 es un diagrama de flujo de un ejemplo de un proceso de identificación de información de lugar de espacio abierto en el sistema según la realización; la figura 25 es un esquema del lugar de unión, el lugar reactivo, el punto de estricción, y el lugar de espacio abierto en un compuesto; la figura 26 es un esquema de un ejemplo de un criterio de selección de lugar de unión; la figura 27 es un esquema de un ejemplo de una condición de identificación de lugar de unión; la figura 28 es un esquema de un ejemplo de una condición de identificación de lugar reactivo; la figura 29 es un esquema de un ejemplo de la condición de identificación de lugar reactivo; la figura 30 es un esquema de un ejemplo de una condición de identificación de lugar de espacio abierto; y la figura 31 es un diagrama para explicar un ejemplo del proceso principal en un aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 según un ejemplo de la presente invención.

Mejor(es) modo(s) de llevar a la práctica la invención

Realizaciones ejemplares de un aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, un método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, y un medio de registro según la presente invención se explican con detalle más adelante con referencia a los dibujos acompañantes. Se deberá indicar que la presente invención no queda limitada por estas realizaciones.

[Esbozo de la presente invención]

El esbozo de la presente invención se explica a continuación en primer lugar, y la configuración y los procesos de la presente invención se explican en detalle a continuación.

La figura 1 es un diagrama de principio de un principio básico de la presente invención.

La presente invención incluye esquemáticamente las características básicas siguientes. Es decir, en primer lugar, la presente invención adquiere información de estructura de compuesto incluyendo información de coordenadas atómicas que es información acerca de coordenadas de cada uno de una pluralidad de átomos que forman un compuesto, información de unión entre los átomos, e información de estructura de anillo sobre una estructura de anillo formada con los átomos (paso S-1).

A continuación, la presente invención identifica información de lugar de unión acerca de un átomo en el compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto y también información de especie molecular, a partir de la información de estructura de compuesto adquirida en el paso S-1, en base a una condición de identificación de lugar de unión para identificar la especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos perteneciente a las familias CYP 1-4 de citocromos P450 a unir y para identificar un lugar en el compuesto, donde el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro (paso S-2).

A partir de la información de lugar de unión identificada en el paso S-2 y la información de estructura de compuesto adquirida en el paso S-1, la presente invención identifica un punto de estricción que es un átomo que une el lugar de unión a un lugar reactivo en el que tiene lugar una reacción metabólica del compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos, y adquiere información de punto de estricción sobre el átomo del punto de estricción identificado e información de lugar reactivo que es información acerca del átomo que forma el lugar reactivo unido al punto de estricción (paso S-3).

Entonces, la presente invención identifica la información de lugar reactivo adquirida en el paso S-3, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar reactivo para identificar un lugar reactivo (paso S-4).

A continuación, la presente invención identifica la información de punto de estricción adquirida en el paso S-3, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de punto de estricción para identificar un punto de estricción (paso S-5).

Aquí, si existe un lugar de espacio abierto que sea un lugar distinto del lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo identificada en el paso S-4 y el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en el paso S-2 y que esté unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción identificada en el paso S-5, la presente invención puede adquirir información de lugar de espacio abierto que es información acerca de un átomo que forma un lugar de espacio abierto de la información de lugar de unión, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de estructura

de compuesto, e identificar la información de lugar de espacio abierto adquirida, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de espacio abierto para identificar un lugar de espacio abierto.

5 Cuando la información de lugar reactivo es identificada en el paso S-4, la presente invención puede determinar un átomo que forma un lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de átomos en una estructura molecular del lugar reactivo, en base a una condición de determinación de inhibición (por ejemplo, una lista de átomos predeterminados como inhibidores) para determinar si una reacción metabólica es inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada.

10 Además, la presente invención puede enviar, como un resultado de predicción para un compuesto, al menos una de la información de lugar de unión, la información de especie molecular, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, la información de lugar de espacio abierto, y el resultado de determinación de inhibición en el compuesto, que son identificados (predicho).

15 Como se ha explicado anteriormente, la presente invención puede identificar automáticamente el lugar de unión, el punto de estricción, el lugar reactivo, y el lugar de espacio abierto en el compuesto a partir de la información de estructura de compuesto. Por lo tanto, es posible predecir exactamente una especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos y un lugar reactivo de un compuesto con la enzima de metabolización de medicamentos para todos los tipos de compuestos sin usar datos de entrenamiento para predicción y en consideración de cada forma cúbica de los compuestos.

20 La presente invención puede determinar (comprobar) además si algún átomo que inhibe una reacción metabólica se contiene en el lugar reactivo identificado, para el compuesto cuyo lugar reactivo con la enzima de metabolización de medicamentos es identificado. Por lo tanto, se puede estrechar de forma altamente exacta un grupo de compuestos útiles, por ejemplo, en la etapa precoz de desarrollo del medicamento.

25 [Configuración del sistema]

30 La configuración del sistema se explica en detalle a continuación.

La figura 2 es un diagrama de bloques de un ejemplo del sistema al que se aplica la presente invención, y en él se representa conceptualmente sólo una porción relacionada con la presente invención con respecto a la configuración.

35 En la figura 2, una red 300 tal como Internet tiene funciones de conexión mutua entre el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 y un sistema externo 200.

40 En la figura 2, el sistema externo 200 está mutuamente conectado con el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 a través de la red 300, y tiene una función de proporcionar a los usuarios una librería de compuestos, una base de datos externa sobre la información de estructura de compuesto, y un sitio web para ejecutar varios programas externos.

45 Aquí, el sistema externo 200 puede estar configurado como un servidor web o un servidor ASP, y su hardware puede estar configurado por un procesador de información como una estación de trabajo y ordenador personal disponibles en el mercado, y su dispositivo de unión. Las funciones del sistema externo 200 son implementadas por una CPU, una unidad de disco, un dispositivo de memoria, un dispositivo de entrada, un dispositivo de salida, un dispositivo de control de comunicaciones en el hardware del sistema externo 200, y por programas para controlar estos dispositivos.

50 En la figura 2, el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 incluye esquemáticamente una unidad de control 102 tal como una CPU que controla integralmente todo el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100; una unidad de interfaz de control de comunicaciones 104 conectada a un dispositivo de comunicaciones (no representado) tal como un router conectado a una línea de comunicación y análogos; una unidad de memoria 106 que guarda varios tipos de bases de datos y archivos; y una unidad de interfaz de control de entrada/salida 108 conectada a un dispositivo de entrada 112 y un dispositivo de salida 114. Estas unidades están conectadas una a otra a través de recorridos de comunicación arbitrarios de manera que puedan comunicar. Además, el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 está conectado con comunicación a la red 300 a través de un dispositivo de comunicaciones tal como un router y una línea de comunicaciones alámbrica o inalámbrica tal como una línea dedicada.

55 Los varios tipos de bases de datos, tablas y archivos (el archivo de información de estructura de compuesto 106a al archivo de resultado de predicción 106j) almacenados en la unidad de memoria 106 de la figura 2 son unidades de almacenamiento tal como dispositivos de disco fijos, que almacenan varios programas, tablas, archivos y bases de datos usados para varios procesos, y archivos para páginas web.

60

Entre estos componentes de la unidad de memoria 106, el archivo de información de estructura de compuesto 106a es una unidad de almacenamiento de información de estructura de compuesto que guarda la información de estructura de compuesto incluyendo al menos una de la información de coordenadas atómicas que es información acerca de coordenadas de cada uno de los átomos que forman un compuesto, la información de unión que es información acerca de una unión entre los átomos, y la información de estructura de anillo que es información acerca de una estructura de anillo formada con una pluralidad de átomos. La información almacenada en el archivo de información de estructura de compuesto 106a se explica a continuación con referencia a la figura 3.

La figura 3 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de información de estructura de compuesto 106a. Como se representa en la figura 3, la información almacenada en el archivo de información de estructura de compuesto 106a incluye información de identificación de átomo para identificar de forma única un átomo que forma un compuesto; un símbolo atómico del átomo correspondiente a la información de identificación de átomo; información de coordenadas atómicas (valor de coordenada x, valor de coordenada y, y valor de coordenada z) para el átomo correspondiente a la información de identificación de átomo; información de unión que incluye información de identificación de unión para identificar de forma única la información de unión, información de identificación de átomo para un átomo unido al átomo correspondiente a la información de identificación de átomo en la información de identificación de unión, e información de tipo de unión sobre tipos de unión; e información de estructura de anillo que incluye información de identificación de anillo para identificar de forma única la información de estructura de anillo y también incluye información de identificación de átomo para los átomos que forman la estructura de anillo, que están mutuamente asociadas una con otra.

El archivo de información de estructura de compuesto 106a pueden ser bases de datos externas de información de estructura de compuestos, a las que se accede a través de Internet, o pueden ser una base de datos interna creada copiando estas bases de datos, almacenando información original de estructura de compuesto, y añadiendo además información de anotación única, etc.

El archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b es una unidad de almacenamiento de condición de identificación de lugar de unión que guarda la condición de identificación de lugar de unión (por ejemplo, la condición en la que un rango de coordenadas de lugar de unión, que es un rango de información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de unión, se define para cada especie molecular predeterminada) para identificar un lugar de unión que es un lugar donde un compuesto y una enzima de metabolización de medicamentos se unen uno a otro y también identificar una especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos a unir. Aquí, la información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b se explica a continuación con referencia a la figura 4.

La figura 4 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b. Como se representa en la figura 4, la información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b incluye información de especie molecular y rangos (rango de dirección $\pm x$, rango de dirección $\pm y$, y rango de dirección $\pm z$) de información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de unión, que están mutuamente asociados uno con otro (en forma de matriz).

El archivo de información de lugar de unión/especie molecular 106c es una unidad de almacenamiento de información de lugar de unión/especie molecular que guarda la información de lugar de unión y la información de especie molecular identificadas por una unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b explicada más adelante. La información almacenada en el archivo de información de lugar de unión/especie molecular 106c se explica a continuación con referencia a la figura 5.

La figura 5 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de información de lugar de unión/especie molecular 106c. Como se representa en la figura 5, la información almacenada en el archivo de información de lugar de unión/especie molecular 106c incluye información de identificación de lugar de unión para identificar de forma única un lugar de unión, información de identificación de átomo para un átomo que forma el lugar de unión, e información de especie molecular para una enzima de metabolización de medicamentos unida al lugar de unión, que están mutuamente asociadas una con otra.

El archivo de información de punto de estricción 106d es una unidad de almacenamiento de información de punto de estricción que guarda información de punto de estricción que es identificada por la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e y que es información acerca de un punto de estricción que es un átomo para unir al menos un lugar reactivo a un lugar de unión, siendo el lugar reactivo un lugar donde tiene lugar una reacción metabólica en un compuesto y una enzima de metabolización de medicamentos. La información almacenada en el archivo de información de punto de estricción 106d se explica a continuación con referencia a la figura 6.

La figura 6 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de información de punto de estricción 106d. Como se representa en la figura 6, la información almacenada en el archivo de información de punto de estricción 106d incluye información de identificación de punto de estricción para identificar de forma única un punto de estricción, información de identificación de átomo para un átomo como el punto de estricción, información

de identificación de lugar de unión para un lugar de unión unido al punto de estricción, información de identificación de lugar reactivo para un lugar reactivo unido al punto de estricción, e información de identificación de lugar de espacio abierto para un lugar de espacio abierto unido al punto de estricción, que están mutuamente asociadas una con otra.

5 El archivo de información de lugar reactivo 106e es una unidad de almacenamiento de información de lugar reactivo que guarda información de lugar reactivo identificada por la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d explicada más adelante. La información almacenada en el archivo de información de lugar reactivo 106e se explica a continuación con referencia a la figura 7.

10 La figura 7 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de información de lugar reactivo 106e. Como se representa en la figura 7, la información almacenada en el archivo de información de lugar reactivo 106e incluye información de identificación de lugar reactivo para identificar de forma única un lugar reactivo, información de identificación de punto de estricción para un punto de estricción unido al lugar reactivo, e información de identificación de átomo para los átomos que forman el lugar reactivo, que están mutuamente asociadas una con otra.

15 El archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f es una unidad de almacenamiento de condición de identificación de lugar reactivo que guarda la condición de identificación de lugar reactivo para identificar un lugar reactivo que es un lugar donde tiene lugar una reacción metabólica en un compuesto y una enzima de metabolización de medicamentos (por ejemplo, una condición en la que los rangos siguientes se definen para cada una de las especies moleculares predeterminadas: un rango de coordenadas de lugar reactivo que es un rango de información de coordenadas atómicas para los átomos que forman el lugar reactivo, un rango de ángulo de lugar reactivo que es un rango de un valor de ángulo entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción, y un rango de distancia de lugar reactivo que es un rango de un valor de distancia entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción). La información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f se explica a continuación con referencia a la figura 8.

20 La figura 8 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f. Como se representa en la figura 8, la información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f incluye la información de especie molecular, rangos de información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar reactivo (rango de dirección $\pm x$, rango de dirección $\pm y$, y rango de dirección $\pm z$), un rango de un valor de ángulo entre el átomo que forma el lugar reactivo y el punto de estricción, y un rango de un valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo y el punto de estricción, que están mutuamente asociados uno con otro (en forma de matriz).

25 El archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g es una unidad de almacenamiento de condición de identificación de punto de estricción que guarda la condición de identificación de punto de estricción para identificar un punto de estricción que es una unión de átomo al menos entre un lugar reactivo y un lugar de unión. La información almacenada en el archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g se explica a continuación con referencia a la figura 9.

30 La figura 9 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g. Como se representa en la figura 9, la información almacenada en el archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g incluye la información de especie molecular, y los rangos de información de coordenadas atómicas para un átomo como un punto de estricción (rango de dirección $\pm x$, rango de dirección $\pm y$, y rango de dirección $\pm z$), que están mutuamente asociados uno con otro (en forma de matriz).

35 El archivo de información de lugar de espacio abierto 106h es una unidad de almacenamiento de información de lugar de espacio abierto que guarda información de lugar de espacio abierto identificada por la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g explicada más adelante. La información almacenada en el archivo de información de lugar de espacio abierto 106h se explica a continuación con referencia a la figura 10.

40 La figura 10 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de información de lugar de espacio abierto 106h. Como se representa en la figura 10, la información almacenada en el archivo de información de lugar de espacio abierto 106h incluye información de identificación de lugar de espacio abierto para identificar de forma única un lugar de espacio abierto, información de identificación de punto de estricción para un punto de estricción unido al lugar de espacio abierto, y la información de identificación de átomo para un átomo que forma el lugar de espacio abierto, que están mutuamente asociadas una con otra.

45 El archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i es una unidad de almacenamiento de condición de identificación de lugar de espacio abierto que guarda la condición de identificación de lugar de espacio abierto para identificar un lugar de espacio abierto que es un lugar distinto del lugar reactivo y el lugar de unión y está unido al punto de estricción. La información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i se explica a continuación con referencia a la figura 11.

La figura 11 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i. Como se representa en la figura 11, la información almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i incluye la información de especie molecular, y los rangos de información de coordenadas atómicas para un átomo que forma el lugar de espacio abierto (rango de dirección $\pm x$, rango de dirección $\pm y$, y rango de dirección $\pm z$), que están mutuamente asociadas una con otra (en forma de matriz).

El archivo de resultado de predicción 106j es una unidad de almacenamiento de resultado de predicción que guarda un resultado de predicción incluyendo al menos una de la información de lugar de unión, la información de especie molecular, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, la información de lugar de espacio abierto, y el resultado de determinación de inhibición, para un compuesto, que son identificados. La información almacenada en el archivo de resultado de predicción 106j se explica a continuación con referencia a la figura 12.

La figura 12 es un diagrama de un ejemplo de información almacenada en el archivo de resultado de predicción 106j. Como se representa en la figura 12, la información almacenada en el archivo de resultado de predicción 106j incluye la información de identificación de lugar de unión para el lugar de unión identificado, la información de especie molecular identificada, la información de identificación de punto de estricción para el punto de estricción identificado, la información de identificación de lugar reactivo para el lugar reactivo identificado, la información de identificación de lugar de espacio abierto para el lugar de espacio abierto identificado, y el resultado de determinación de inhibición que es el resultado de determinación en la inhibición del lugar reactivo en una unidad de determinación de inhibición 102h explicada más adelante, que están mutuamente asociados uno con otro.

Como otra información, la unidad de memoria 106 del aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 guarda, por ejemplo, programas para generar automáticamente una pluralidad de conformaciones.

En la figura 2, la unidad de interfaz de control de comunicaciones 104 controla las comunicaciones entre el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 y la red 300 (o el dispositivo de comunicaciones tal como un router). Es decir, la unidad de interfaz de control de comunicaciones 104 tiene la función de comunicar datos con otros terminales a través de la línea de comunicación.

En la figura 2, la unidad de interfaz de control de entrada/salida 108 controla el dispositivo de entrada 112 y el dispositivo de salida 114. Como el dispositivo de salida 114 se puede usar un altavoz distinto de un monitor (incluyendo un televisor doméstico) (a continuación, el dispositivo de salida 114 se puede denominar a veces "monitor"). Como el dispositivo de entrada 112 se puede usar un teclado, un ratón y un micrófono. El monitor también implementa la función de dispositivo puntero en cooperación con el ratón.

Además, en la figura 2, la unidad de control 102 incluye una memoria interna para almacenar programas de control tales como OS (sistema operativo), programas que definen varios tipos de procedimientos, y datos requeridos, y realiza procesado de información para ejecutar varios procesos con estos programas. La unidad de control 102 incluye funcionalmente una unidad de adquisición de información de estructura de compuesto 102a, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b, la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c, la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d, la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e, una unidad de adquisición de información de lugar de espacio abierto 102f, la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g, la unidad de determinación de inhibición 102h, y una unidad de salida de resultado de predicción 102i.

Entre éstas, la unidad de adquisición de información de estructura de compuesto 102a adquiere la información de estructura de compuesto incluyendo al menos una de la información de coordenadas atómicas que es información acerca de coordenadas de cada uno de los átomos que forman un compuesto, la información de unión que es información acerca de una unión entre los átomos, y la información de estructura de anillo que es información acerca de una estructura de anillo formada con una pluralidad de átomos.

La unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b identifica la información de lugar de unión que es información acerca de un átomo que forma un lugar de unión en un compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto, y la información de especie molecular que es información acerca de especie molecular, en base a la condición de identificación de lugar de unión. Aquí, como se representa en la figura 13, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b incluye además una unidad de selección de lugar de unión 102j, una unidad de adquisición de información de lugar de unión 102k, y una unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m.

La figura 13 es un diagrama de bloques de un ejemplo de la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b en el sistema al que se aplica la presente invención, y solamente una porción relacionada con la presente invención con respecto a la configuración se representa conceptualmente en él. En la figura 13, la unidad de selección de lugar de unión 102j selecciona un lugar de unión en base a un criterio de selección de lugar de unión predeterminado. La unidad de adquisición de información de lugar de unión 102k

adquiere información de lugar de unión a partir de la información de estructura de compuesto. La unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m identifica la información de lugar de unión adquirida en la unidad de adquisición de información de lugar de unión 102k a partir de la información de estructura de compuesto en base a la condición de identificación de lugar de unión, e identifica la especie molecular correspondiente a la información de lugar de unión identificada, como información de especie molecular. Aquí, como se representa en la figura 13, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m incluye además una unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas 102n. La unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas 102n identifica información de lugar de unión cuando la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión adquirida en la unidad de adquisición de información de lugar de unión 102k cumple un rango de coordenadas de lugar de unión definido por la condición de identificación de lugar de unión, e identifica la especie molecular correspondiente al rango de coordenadas de lugar de unión satisfecho, como información de especie molecular.

Con referencia de nuevo a la figura 2, la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c especifica un punto de estricción, y adquiere información de punto de estricción para el punto de estricción especificado e información de lugar reactivo para un lugar reactivo unido al punto de estricción especificado, a partir de la información de lugar de unión identificada y la información de estructura de compuesto. Aquí, como se representa en la figura 14, la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c incluye además una unidad de especificación de átomo 102p, una unidad de determinación de estructura de anillo 102q, una unidad de especificación de punto de estricción/lugar reactivo 102r, y una unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo especificada 102s.

La figura 14 es un diagrama de bloques de un ejemplo de la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c en el sistema al que se aplica la presente invención, y solamente una porción relacionada con la presente invención con respecto a la configuración se representa conceptualmente en él. En la figura 14, la unidad de especificación de átomo 102p especifica un átomo directamente unido que es un átomo unido al átomo que forma un lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada, y especifica un átomo unido al átomo directamente unido, en base a la información de unión incluida en la información de estructura de compuesto. La unidad de determinación de estructura de anillo 102q determina si el átomo especificado es un átomo que forma la estructura de anillo, en base a la información de estructura de anillo incluida en la información de estructura de compuesto. La unidad de especificación de punto de estricción/lugar reactivo 102r especifica el átomo especificado y otro átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con el átomo como átomos que forman el lugar reactivo cuando se determina que el átomo especificado forma la estructura de anillo, y especifica el átomo directamente unido especificado, como un punto de estricción. La unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102s adquiere la información de punto de estricción para el punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo para el lugar reactivo especificado, a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto.

Con referencia de nuevo a la figura 2, la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d identifica información de lugar reactivo a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar reactivo para identificar un lugar reactivo. Como se representa en la figura 15, la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d incluye además una unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas 102t, una unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en ángulo 102u, una unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en distancia 102v, y una unidad de identificación de información de lugar reactivo basada en resultado de determinación 102w.

La figura 15 es un diagrama de bloques de un ejemplo de la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d en el sistema al que se aplica la presente invención, y solamente una porción relacionada con la presente invención con respecto a la configuración se representa conceptualmente en él. En la figura 15, la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas 102t determina si la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada. La unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en ángulo 102u calcula un valor de ángulo entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y determina si el valor de ángulo calculado cumple el rango de ángulo de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada. La unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en distancia 102v calcula un valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y determina si el valor de distancia calculado cumple el rango de distancia de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada. La unidad de identificación de información de lugar reactivo basada en resultado de determinación 102w identifica la información de lugar reactivo determinada como satisfecha en la unidad de

determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas 102t, la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en ángulo 102u, y la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en distancia 102v, como información de lugar reactivo que cumple la condición de identificación de lugar reactivo.

5 Con referencia de nuevo a la figura 2, la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e identifica información de punto de estricción a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de punto de estricción. Aquí, como se representa en la figura 16, la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e incluye además una unidad de
10 identificación de información de punto de estricción basada en coordenadas 102x.

La figura 16 es un diagrama de bloques de un ejemplo de la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e en el sistema al que se aplica la presente invención, y solamente una porción relacionada con la presente invención con respecto a la configuración se representa conceptualmente en él. En la figura 16, la unidad
15 de identificación de información de punto de estricción basada en coordenadas 102x identifica la información de punto de estricción cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo correspondiente a la información de punto de estricción cumple el rango de coordenadas de punto de estricción definido por la condición de identificación de punto de estricción, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular
20 identificada.

Con referencia de nuevo a la figura 2, si existe un lugar de espacio abierto que es un lugar distinto del lugar reactivo
25 identificado y el lugar de unión identificado y está unido al punto de estricción identificado, la unidad de adquisición de información de lugar de espacio abierto 102f adquiere información de lugar de espacio abierto que es información acerca de un átomo que forma el lugar de espacio abierto, a partir de la información de lugar de unión, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de estructura de compuesto.

La unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g identifica información de lugar de
30 espacio abierto a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de espacio abierto. Aquí, como se representa en la figura 17, la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g incluye además una unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas 102y.

La figura 17 es un diagrama de bloques de un ejemplo de la unidad de identificación de información de lugar de
35 espacio abierto 102g en el sistema al que se aplica la presente invención, y solamente una porción relacionada con la presente invención con respecto a la configuración se representa conceptualmente en él. En la figura 17, la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas 102y identifica información de lugar de espacio abierto cuando la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de espacio abierto correspondiente a la información de lugar de espacio abierto cumple un rango de coordenadas de lugar de espacio abierto definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.
40

Con referencia de nuevo a la figura 2, cuando la información de lugar reactivo es identificada por la unidad de
45 identificación de información de lugar reactivo 102d explicada más adelante, la unidad de determinación de inhibición 102h determina si un átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de los átomos en una estructura molecular en el lugar reactivo inhibe una reacción metabólica en el compuesto, en base a la condición de determinación de inhibición (por ejemplo, una lista de átomos predeterminados como inhibidores) para determinar si la reacción metabólica es inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada.

50 La unidad de salida de resultado de predicción 102i envía al menos uno de la información de lugar de unión, la información de especie molecular, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, la información de lugar de espacio abierto, y el resultado de determinación de inhibición identificado en un compuesto, como resultado de predicción para el compuesto.

55 Más adelante se explican detalles de los procesos de estas unidades.

[Proceso del sistema]

60 Un proceso del sistema según la realización configurada de la forma anterior se explica en detalle a continuación con referencia a las figuras 18 a 24.

Detalles del proceso principal se explican primero con referencia a la figura 18. La figura 18 es un diagrama de flujo de un ejemplo del proceso principal del sistema según la realización.

65 En primer lugar, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de adquisición de información de estructura de compuesto 102a adquiere la información de estructura de compuesto

incluyendo al menos una de la información de coordenadas atómicas que es información acerca de coordenadas de cada uno de los átomos que forman un compuesto, la información de unión que es información acerca de una unión entre los átomos, y la información de estructura de anillo que es información acerca de una estructura de anillo formada con una pluralidad de átomos, y guarda la información de estructura de compuesto en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de información de estructura de compuesto 106a (paso SA-1).

En el paso SA-1, la información de estructura de compuesto a adquirir puede ser, por ejemplo, información de estructura de compuesto almacenada en el sistema externo 200 o análogos, información de estructura de compuesto almacenada en la librería de compuestos, e información de estructura de compuesto virtual introducida por un usuario a través del dispositivo de entrada 112.

Entonces, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b identifica información de lugar de unión e información de especie molecular a partir de la información de estructura de compuesto adquirida en el paso SA-1, en base a la condición de identificación de lugar de unión almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b, y la guarda en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de información de lugar de unión/especie molecular 106c (paso SA-2).

En el paso SA-2, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b puede hacer que el usuario seleccione un lugar de unión en base al criterio de selección de lugar de unión predeterminado, para adquirir información de lugar de unión correspondiente al lugar de unión seleccionado a partir de la información de estructura de compuesto, identificar la información de lugar de unión adquirida, a partir de la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de unión, e identificar una especie molecular correspondiente a la información de lugar de unión identificada, como información de especie molecular (proceso de identificación de información de lugar de unión/especie molecular). También puede hacer que el usuario seleccione al menos uno de un punto original, y el eje x, el eje y, y el eje z con respecto al punto original, a partir de un átomo que forma un lugar de unión.

Después de que el usuario ha seleccionado el lugar de unión, el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 puede generar una pluralidad de conformaciones para la información de estructura de compuesto, utilizando, por ejemplo, software automático de generación de conformación (véase, por ejemplo, "<http://www.rsi.co.jp/kagaku/cs/info/pdf.files/moe.pdf>", "http://homepage2.nifty.com/ccsnews2/2002/3q/20023Qrsimoe2_00203.htm", y "http://homepage2.nif-ty.com/ccsnews2/2003/2q/2003_2Q/ccs03s_rsi.htm"), y realizar los procesos del paso SA-3 y siguientes por cada conformación generada.

El criterio de selección de lugar de unión puede ser definido específicamente de tal manera que se seleccione un lugar como un lugar de unión, siendo el lugar una estructura de anillo en un compuesto o una estructura de pseudo-anillo externamente similar a la estructura de anillo (o estructura de pseudo-anillo conteniendo un grupo ácido (por ejemplo, carboxilo y sulfona)). Más específicamente, como se representa en la figura 26, se puede definir seleccionar un lugar como un lugar de unión si existe el lugar conteniendo una unión "S=O" en su estructura (por ejemplo, Omeprazole o H259/31) específico de CYP (citocromo P450) 2C19, y seleccionar un lugar, como un lugar de unión, donde una estructura de pseudo-anillo está formada con tres estructuras de anillo si Losartan, en su estructura específica de CYP2C9 (por ejemplo, Losartan).

La condición de identificación de lugar de unión puede ser tal que cada rango de un valor que pueda tomar cada átomo que forme un lugar de unión se defina conceptualmente por cada anchura (dirección $\pm x$), profundidad (dirección $\pm y$), y grosor (dirección $\pm z$). Más específicamente, por ejemplo, la anchura (dirección $\pm x$) puede ser conceptualmente un rango decidido en base a la condición de grupo funcional de la siguiente manera. La profundidad (dirección $\pm y$) puede ser conceptualmente un rango decidido para cada especie molecular de CYP, y puede ser un rango donde un anillo de benceno es el máximo si, por ejemplo, CYP2C19. El grosor (dirección $\pm z$) puede ser conceptualmente un rango donde el grosor de un grupo mesilo es el máximo. Como se representa en la figura 27, la condición de grupo funcional es tal que R1 y R2 formen una estructura plana y un grupo carboxilo es el máximo (por ejemplo, si la unión es "=O" y "=S"), R3 y R4 forman una estructura plana y un anillo de benceno es el máximo, y R5 es el mismo que el de R1 y R2 (sin embargo, CH₃ también está permitido si CYP2C8).

Detalles del proceso de identificación de información de lugar de unión/especie molecular se explican a continuación con referencia a la figura 19. La figura 19 es un diagrama de flujo de un ejemplo del proceso de identificación de información de lugar de unión/especie molecular en el sistema según la realización.

En primer lugar, en la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b, la unidad de selección de lugar de unión 102j hace que el usuario seleccione un lugar de unión en base al criterio de selección de lugar de unión predeterminado (paso SB-1).

A continuación, en la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b, la unidad de adquisición de información de lugar de unión 102k adquiere información de lugar de unión para el lugar de unión seleccionado en el paso SB-1, y guarda la información de lugar de unión en una zona de almacenamiento

predeterminada del archivo de información de lugar de unión/especie molecular 106c (paso SB-2).

En la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m identifica la información de lugar de unión adquirida en el paso SB-2, a partir de la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de unión almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b, e identifica la especie molecular correspondiente a la información de lugar de unión identificada, como información de especie molecular.

Más específicamente, en la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas 102n determina si el valor de coordenada x, en la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión adquirida en el paso SB-2, cumple el rango de coordenadas de lugar de unión (dirección $\pm x$) definido por la condición de identificación de lugar de unión almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b (paso SB-3).

Entonces, en la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m, si se determina que "se cumple" en el paso SB-3 (paso SB-4: Sí), la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas 102n adquiere información de especie molecular correspondiente al rango de coordenadas de lugar de unión (dirección $\pm x$) satisfecho, y guarda la información de especie molecular en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de información de lugar de unión/especie molecular 106c (paso SB-5).

En la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas 102n determina si el valor de coordenada y en la información de coordenadas atómicas cumple el rango de coordenadas de lugar de unión (dirección $\pm y$) definido por la condición de identificación de lugar de unión almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular adquirida en el paso SB-5 (paso SB-6).

Entonces, en la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m, si se determina que "se cumple" en el paso SB-6 (paso SB-7: Sí), la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas 102n determina si el valor de coordenada z en la información de coordenadas atómicas cumple el rango de coordenadas de lugar de unión (dirección $\pm z$) definido por la condición de identificación de lugar de unión almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de unión 106b, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular adquirida en el paso SB-5 (paso SB-8).

Entonces, en la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida 102m, si se determina que "se cumple" en el paso SB-8 (paso SB-9: Sí), la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular adquirida basada en coordenadas 102n vuelve de nuevo al proceso en el paso SB-3 si hay algún átomo que no se determina (paso SB-10: Sí), e identifica la información de lugar de unión adquirida en el paso SB-2 si no hay átomos que no se determinan (paso SB-10: No), en otros términos, si se determinan todos los átomos, e identifica la información de especie molecular adquirida en el paso SB-5.

Cuando se determina que "no se cumple" en el paso SB-3, el paso SB-6 y el paso SB-8 (paso SB-4: No, paso SB-7: No, y paso SB-9: No), el proceso se termina aunque todavía quede un átomo que no se determine.

Ahora se ha completado el proceso de identificación de información de lugar de unión/especie molecular.

Con referencia de nuevo a la figura 18, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c especifica un punto de estricción a partir de la información de lugar de unión identificada en el paso SA-2 y a partir de la información de estructura de compuesto adquirida en el paso SA-1, adquiere información de punto de estricción para el punto de estricción especificado e información de lugar reactivo para un lugar reactivo unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y las guarda en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de información de punto de estricción 106d y en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de información de lugar reactivo 106e, respectivamente (paso SA-3).

En el paso SA-3, la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c también puede estar configurada para especificar un átomo directamente unido que es un átomo unido al átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en el paso SA-2, y también especificar un átomo unido al átomo directamente unido, en base a la información de unión incluida en la información de estructura de compuesto; determinar si el átomo especificado es un átomo que forma la estructura de anillo, en base a la información de estructura de anillo incluida en la información de estructura de compuesto; especificar, si se determina que el átomo especificado es un átomo que forma la estructura de anillo, este átomo especificado y otro

átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con este átomo como átomos que forman el lugar reactivo; especificar el átomo directamente unido especificado, como un punto de estricción; y adquirir la información de punto de estricción para el punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo para el lugar reactivo especificado, a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto, respectivamente (proceso de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo).

Si se determina que el átomo especificado no es un átomo que forma la estructura de anillo, se determina si el átomo directamente unido es un átomo que forma la estructura de anillo. Si se determina que el átomo directamente unido es un átomo que forma la estructura de anillo, un átomo, que forma un lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en el paso SA-2 y está unido al átomo directamente unido, es especificado como un punto de estricción, y el átomo directamente unido y otro átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con el átomo directamente unido pueden ser especificados como átomos que forman un lugar reactivo. En otros términos, el átomo que forma el lugar de unión puede ser a veces un punto de estricción.

El átomo especificado como el punto de estricción puede ser un átomo unido al átomo que forma la estructura de anillo, seleccionado de entre átomos situados, por ejemplo, en una unión lejos del átomo que forma el lugar de unión.

También se puede considerar que un compuesto es suprimido por CYP en el punto más estricto de un rango permisible de la información de coordenadas atómicas (por ejemplo, dirección $\pm x$) entre un átomo que forma el lugar de unión y un punto de estricción unido al átomo.

La unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c puede adquirir una pluralidad de elementos de información de punto de estricción. En este caso, los procesos para identificar información de punto de estricción e identificar información de lugar reactivo que se explican más adelante, se realizan en la información de punto de estricción y la información de lugar reactivo correspondiente, respectivamente.

A continuación se explican detalles del proceso de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo con referencia a la figura 20. La figura 20 es un diagrama de flujo de un ejemplo del proceso de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo en el sistema según la realización.

En primer lugar, en la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c, la unidad de especificación de átomo 102p especifica un átomo directamente unido y un átomo unido al átomo directamente unido, en base a la información de unión incluida en la información de estructura de compuesto (paso SC-1).

Entonces, la unidad de determinación de estructura de anillo 102q en la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c determina si el átomo especificado en el paso SC-1 es un átomo que forma la estructura de anillo en base a la información de estructura de anillo incluida en la información de estructura de compuesto (paso SC-2).

Entonces, si se determina que el átomo especificado en el paso SC-2 es un átomo que forma la estructura de anillo, la unidad de especificación de punto de estricción/lugar reactivo 102r en la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c especifica el átomo especificado y otro átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con el átomo, como átomos que forman un lugar reactivo, y especifica el átomo directamente unido especificado, como un punto de estricción (paso SC-3).

Si se determina en el paso SC-3 que el átomo especificado no es un átomo que forma la estructura de anillo, la unidad de determinación de estructura de anillo 102q en la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c determina si el átomo directamente unido es un átomo que forma la estructura de anillo. Si se determina que el átomo directamente unido es un átomo que forma la estructura de anillo, la unidad de especificación de punto de estricción/lugar reactivo 102r especifica el átomo, que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada y está unido al átomo directamente unido, como un punto de estricción.

Entonces, la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo especificada 102s en la unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c adquiere información de punto de estricción para el punto de estricción especificado en el paso SC-3 e información de lugar reactivo para el lugar reactivo especificado a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto, y guarda estas informaciones en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de información de punto de estricción 106d y en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de información de lugar reactivo 106e, respectivamente (paso SC-4).

Ahora se ha completado el proceso de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo.

Con referencia de nuevo a la figura 18, la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 identifica la información de lugar reactivo

adquirida en el paso SA-3 a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar reactivo almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f (paso SA-4).

5 La condición de identificación de lugar reactivo usada en el paso SA-4 puede ser una condición tal que el rango de coordenadas de lugar reactivo, el rango de ángulo de lugar reactivo, y el rango de distancia de lugar reactivo se definan para cada una de las especies moleculares predeterminadas. Alternativamente, la condición de identificación de lugar reactivo pueden ser procesos de determinar si la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida en el paso SA-3
10 cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2; calcular un valor de ángulo entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción; determinar si el valor de ángulo calculado cumple el rango de ángulo de lugar reactivo en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2; calcular un valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción; determinar si el valor de distancia calculado cumple el rango de distancia de lugar reactivo en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2; e identificar la información de lugar reactivo determinada que cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo, el rango de ángulo de lugar reactivo, y el rango de distancia de lugar reactivo, como información de lugar reactivo que cumple la condición de identificación de lugar reactivo
20 (proceso de identificación de información de lugar reactivo).

El rango de coordenadas de lugar reactivo puede ser tal que un rango de un valor, que puede tomar cada átomo que forme el lugar reactivo, se defina conceptualmente para cada uno de la anchura (dirección $\pm x$), la profundidad (dirección $\pm y$), y el grosor (dirección $\pm z$). Más específicamente, por ejemplo, la anchura (dirección $\pm x$) puede ser conceptualmente un rango (extensión en la dirección $+x$, por ejemplo, a partir del lugar de unión) similar al rango en la condición de identificación de lugar de unión. La profundidad (dirección $\pm y$) puede ser conceptualmente un rango definido para cada especie molecular de CYP, y puede ser un rango estrecho si, por ejemplo, CYP2C9, y puede ser un rango amplio si CYP2C19. Además, el grosor (dirección $\pm z$) puede ser conceptualmente un rango de tal manera que el grosor de ciclohexano (forma de silla) sea el máximo.
25
30

Como se representa en la figura 28, el rango de ángulo de lugar reactivo puede ser conceptualmente un rango de un valor de ángulo a partir de un eje de coordenadas entre átomos cuando el átomo como el punto de estricción y el átomo que forma el lugar reactivo son proyectados a un sistema de coordenadas bidimensionales previamente definido (sistema de coordenadas bidimensionales en el que el punto de estricción se pone como el origen en la figura 28).
35

El rango de distancia de lugar reactivo puede ser conceptualmente un rango de una distancia lineal entre el átomo como el punto de estricción y el átomo que forma el lugar reactivo. Más específicamente, como se representa en la figura 29, el rango de distancia de lugar reactivo puede ser un rango de una distancia (por ejemplo, distancia en la coordenada z) entre un punto de estricción (en la figura 29, el átomo con el número "1") y un átomo separado del punto de estricción cinco carbonos (en la figura 29, el átomo con el número "5").
40

Detalles del proceso de identificación de información de lugar reactivo se explican a continuación con referencia a la figura 21. La figura 21 es un diagrama de flujo de un ejemplo del proceso de identificación de información de lugar reactivo en el sistema según la realización.
45

En primer lugar, en la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d, la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas 102t determina si la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida en el paso SA-3 cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SD-1) (proceso de determinación de rango de coordenadas de lugar reactivo).
50
55

Detalles del proceso de determinación de rango de coordenadas de lugar reactivo realizado en el paso SD-1 se explican a continuación con referencia a la figura 22. La figura 22 es un diagrama de flujo de un ejemplo del proceso de determinación de rango de coordenadas de lugar reactivo en el sistema según la realización.

60 En primer lugar, en la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d, la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas 102t determina si el valor de coordenada x en la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida en el paso SA-3 cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo (dirección $\pm x$) definido por la condición de identificación de lugar reactivo almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SE-1).
65

Entonces, si se determina que “se cumple” en el paso SE-1 (paso SE-2: Sí), la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas 102t en la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d determina si el valor de coordenada y en la información de coordenadas atómicas cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo (dirección $\pm y$) definido por la condición de identificación de lugar reactivo almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SE-3).

Entonces, si se determina que “se cumple” en el paso SE-3 (paso SE-4: Sí), la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en coordenadas 102t en la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d determina si el valor de coordenada z en la información de coordenadas atómicas cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo (dirección $\pm z$) definido por la condición de identificación de lugar reactivo almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SE-5).

Si se determina que “no se cumple” en el paso SE-1 y el paso SE-3 (paso SE-2: No y paso SE-4: No), el proceso termina.

Ahora se ha completado el proceso de determinación de rango de coordenadas de lugar reactivo.

Con referencia de nuevo a la figura 21, en la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d, si se determina que “se cumple” en el paso SD-1 (si se determina que “se cumple” en el paso SE-5) (paso SD-2: Sí), la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en ángulo 102u calcula un valor de ángulo entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y determina si el valor de ángulo calculado cumple el rango de ángulo de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SD-3).

Entonces, en la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d, si se determina que “se cumple” en el paso SD-3 (paso SD-4: Sí), la unidad de determinación de información de lugar reactivo basada en distancia 102v calcula un valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y determina si el valor de distancia calculado cumple el rango de distancia de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar reactivo 106f, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SD-5).

En la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d, la unidad de identificación de información de lugar reactivo basada en resultado de determinación 102w vuelve de nuevo al proceso del paso SD-1 si hay algún átomo que no se determine todavía (paso SD-6: Sí), e identifica la información de lugar reactivo adquirida en el paso SA-3 si no hay átomos que no se determinan (paso SB-6: No), en otros términos, si se han determinado todos los átomos. Más específicamente, cuando se determina que la información de coordenadas atómicas para todos los átomos que forman el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida en el paso SA-3 “se cumple” en el paso SD-1, y cuando se determina que la información de coordenadas atómicas para los átomos que forman el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida en el paso SA-3 “se cumple” en el paso SD-3 y el paso SD-5, la información de lugar reactivo adquirida en SA-3 es identificada.

Si se determina que “no se cumple” en el paso SD-1 (paso SD-2: No), el proceso se termina aunque todavía quede un átomo que no se determine. Si se determina que “no se cumple” en el paso SD-3 (paso SD-4: No), el proceso pasa al paso SD-6 como se representa en la figura 21.

Ahora, el proceso de identificación de información de lugar reactivo se ha completado.

Con referencia de nuevo a la figura 18, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e identifica la información de punto de estricción adquirida en el paso SA-3 a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de punto de estricción almacenada en el archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g (paso SA-5).

La condición de identificación de punto de estricción usada en el paso SA-5 puede ser una condición tal que el rango de coordenadas de punto de estricción, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para un átomo como el punto de estricción, se defina para cada una de las especies moleculares predeterminadas. Alternativamente, la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e puede identificar la información de punto de estricción cuándo la información de coordenadas atómicas para el átomo como el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción adquirida en el paso SA-3 cumple el rango de coordenadas de punto de estricción, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular

identificada en el paso SA-2 (proceso de identificación de punto de estricción).

Detalles del proceso de identificación de punto de estricción se explican a continuación con referencia a la figura 23. La figura 23 es un diagrama de flujo de un ejemplo del proceso de identificación de punto de estricción en el sistema según la realización.

En primer lugar, en la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e, la unidad de identificación de información de punto de estricción basada en coordenadas 102x determina si el valor de coordenada x en la información de coordenadas atómicas para el átomo correspondiente a la información de punto de estricción adquirida en el paso SA-3 cumple el rango de coordenadas de punto de estricción (dirección $\pm x$) definido por la condición de identificación de punto de estricción almacenada en el archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SF-1).

Entonces, en la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e, si se determina que “se cumple” en el paso SF-1 (paso SF-2: Sí), la unidad de identificación de información de punto de estricción basada en coordenadas 102x determina si el valor de coordenada y en la información de coordenadas atómicas para el átomo correspondiente a la información de punto de estricción cumple el rango de coordenadas de punto de estricción (dirección $\pm y$) definido por la condición de identificación de punto de estricción almacenada en el archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SF-3).

Entonces, en la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e, si se determina que “se cumple” en el paso SF-3 (paso SF-4: Sí), la unidad de identificación de información de punto de estricción basada en coordenadas 102x determina si el valor de coordenada z en la información de coordenadas atómicas para el átomo correspondiente a la información de punto de estricción cumple el rango de coordenadas de punto de estricción (dirección $\pm z$) definido por la condición de identificación de punto de estricción almacenada en el archivo de condición de identificación de punto de estricción 106g, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SF-5).

Entonces, en la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e, si se determina que “se cumple” en el paso SF-5, la unidad de identificación de información de punto de estricción basada en coordenadas 102x identifica la información de punto de estricción adquirida en el paso SA-3.

El punto de estricción identificado puede servir como átomo que forma el lugar de unión como resultado.

Ahora, el proceso de identificación de punto de estricción se ha completado.

En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, si existe un lugar de espacio abierto que sea un lugar distinto del lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo identificada en el paso SA-4 y el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en el paso SA-2 y está unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción identificada en el paso SA-5, la unidad de adquisición de información de lugar de espacio abierto 102f puede adquirir información de lugar de espacio abierto que es información acerca de un átomo que forma el lugar de espacio abierto a partir de la información de lugar de unión, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de estructura de compuesto, y almacenar la información de lugar de espacio abierto en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de información de lugar de espacio abierto 106h; y la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g también puede identificar la información de lugar de espacio abierto adquirida, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de espacio abierto almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i para identificar el lugar de espacio abierto. La condición de identificación de lugar de espacio abierto puede ser una condición tal que el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de espacio abierto, se defina para cada una de las especies moleculares predeterminadas. Alternativamente, en la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g, la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas 102y puede identificar información de lugar de espacio abierto cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de espacio abierto correspondiente a la información de lugar de espacio abierto adquirida cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada (proceso de identificación de información de lugar de espacio abierto).

Además, como se representa en la figura 30, el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto puede ser conceptualmente un rango tal que el rango de un valor que puede tomar cada átomo que forma el lugar de espacio abierto se defina por cada uno de la anchura (dirección $\pm x$), la profundidad (dirección $\pm y$), y el grosor (dirección $\pm z$).

Detalles del proceso de identificación de información de lugar de espacio abierto se explican a continuación con referencia a la figura 24. La figura 24 es un diagrama de flujo de un ejemplo del proceso de identificación de información de lugar de espacio abierto en el sistema según la realización.

5 En primer lugar, en la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g, la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas 102y determina si el valor de coordenada x en la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de espacio abierto correspondiente a la información de lugar de espacio abierto adquirida por la unidad de adquisición de información de lugar de espacio abierto 102f cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto (dirección $\pm x$) definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SG-1).

15 Entonces, en la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g, si se determina que “se cumple” en el paso SG-1 (paso SG-2: Sí), la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas 102y determina si el valor de coordenada y en la información de coordenadas atómicas cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto (dirección $\pm y$) definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SG-3).

25 Entonces, en la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g, si se determina que “se cumple” en el paso SG-3 (paso SG-4: Sí), la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas 102y determina si el valor de coordenada z en la información de coordenadas atómicas cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto (dirección $\pm z$) definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto almacenada en el archivo de condición de identificación de lugar de espacio abierto 106i, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada en el paso SA-2 (paso SG-5).

30 Entonces, en la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g, si se determina que “se cumple” en el paso SG-5 (paso SG-6: Sí), la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto basada en coordenadas 102y vuelve de nuevo al proceso en el paso SG-1 si hay algún átomo que todavía no esté determinado (paso SG-7: Sí), e identifica la información de lugar de espacio abierto adquirida en la unidad de adquisición de información de lugar de espacio abierto 102f si no hay átomos que no estén determinados (paso SB-7: No), en otros términos, si todos los átomos están determinados.

35 Cuando se determina que “no se cumple” en el paso SG-1, el paso SG-3 y el paso SG-5 (paso SG-2: No, paso SG-4: No, y paso SG-6: No), el proceso se termina aunque todavía quede un átomo que no se haya determinado.

40 Ahora, el proceso de identificación de información de lugar de espacio abierto se ha completado.

45 En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, si la información de lugar reactivo es identificada en el paso SA-4, la unidad de determinación de inhibición 102h puede determinar si un átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de átomos en la estructura molecular en el lugar reactivo inhibe una reacción metabólica en un compuesto, en base a la condición de determinación de inhibición (por ejemplo, una lista de átomos predeterminados como inhibidores) para determinar si la reacción metabólica está inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada. Más específicamente, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, si la especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos unida al compuesto y el lugar reactivo donde tiene lugar una reacción metabólica en el compuesto unido a la enzima de metabolización de medicamentos, son identificados por el proceso, la unidad de determinación de inhibición 102h puede determinar si algún átomo (por ejemplo, amida (N)) que inhibe la reacción metabólica está contenido en los átomos que forman el lugar reactivo del compuesto.

55 En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de salida de resultado de predicción 102i puede almacenar al menos una de la información de lugar de unión, la información de especie molecular, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de lugar de espacio abierto, para el compuesto, y el resultado de determinación de inhibición, en una zona de almacenamiento predeterminada del archivo de resultado de predicción 106j, como un resultado de predicción para el compuesto, y enviar el resultado de predicción a través del dispositivo de salida 114.

60 Ahora, el proceso principal se ha completado.

65 Como se ha explicado anteriormente, según la realización, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de adquisición de información de estructura de compuesto 102a adquiere la información de estructura de compuesto incluyendo al menos uno de la información de coordenadas

atómicas que es información acerca de coordenadas de cada uno de los átomos que forman un compuesto, la información de unión que es información acerca de una unión entre los átomos, y la información de estructura de anillo que es información acerca de una estructura de anillo formada con una pluralidad de átomos. La unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b identifica la información de lugar de unión que es información acerca del átomo que forma el lugar de unión en el compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto y la información de especie molecular que es información acerca de la especie molecular, a partir de la información de estructura de compuesto adquirida, en base a la condición de identificación de lugar de unión para identificar el lugar de unión que es un lugar donde el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro e identificar la especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos a unir. La unidad de adquisición de información de punto de estricción/lugar reactivo 102c especifica el punto de estricción que es un átomo que une al menos el lugar reactivo donde tiene lugar una reacción metabólica en el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos al lugar de unión, y adquiere la información de punto de estricción que es la información acerca del átomo como el punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo que es información acerca del átomo que forma el lugar reactivo unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto identificadas. La unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d identifica la información de lugar reactivo adquirida, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar reactivo para identificar el lugar reactivo. La unidad de identificación de información de punto de estricción 102e identifica la información de punto de estricción adquirida, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de punto de estricción para identificar el punto de estricción. Por lo tanto, es posible predecir exactamente una especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos y un lugar reactivo de un compuesto con la enzima de metabolización de medicamentos, para todos los tipos de compuestos sin usar datos de entrenamiento para predicción y en consideración a cada forma cúbica de los compuestos.

Es decir, el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 permite la predicción exacta de una especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos y un lugar reactivo de un compuesto con la enzima de metabolización de medicamentos, para todos los tipos de compuestos sin usar datos de entrenamiento para predicción y en consideración a cada forma cúbica de los compuestos. Por lo tanto, un grupo de compuestos se puede estrechar exactamente, por ejemplo, en la etapa precoz de desarrollo del medicamento.

En el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, si la información de lugar reactivo es identificada en el paso SA-4, la unidad de determinación de inhibición 102h puede determinar si un átomo que forma un lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de átomos en la estructura molecular en el lugar reactivo inhibe una reacción metabólica, en base a la condición de determinación de inhibición (por ejemplo, una lista de átomos predeterminados como inhibidores) para determinar si la reacción metabólica es inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada. Por lo tanto, es posible determinar (comprobar) si cualquier átomo que inhiba la reacción metabólica está contenido en los átomos que forman el lugar reactivo predicho, y esto permite estrechar más exactamente el grupo de compuestos.

[Ejemplo]

Un ejemplo aplicado se explica a continuación con referencia a la figura 31. La figura 31 es un diagrama para explicar un ejemplo del proceso principal en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 según un ejemplo de la presente invención.

En primer lugar, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de adquisición de información de estructura de compuesto 102a según la realización adquiere una librería de compuestos (que corresponde a la información de estructura de compuesto según la realización) almacenada en el sistema externo 200 (paso SH-1: proceso de adquisición de librería de compuestos).

Entonces, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, si la librería de compuestos no puede ser adquirida en el paso SH-1 (paso SH-2: No), la unidad de adquisición de información de estructura de compuesto 102a según la realización adquiere una librería de compuestos virtual introducida por el usuario (paso SH-3: proceso de adquisición de librería de compuestos virtual).

Entonces, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de identificación de información de lugar de unión/especie molecular 102b según la realización identifica la información de lugar de unión de la librería de compuestos adquirida en el paso SH-1 o la librería de compuestos virtual adquirida en el paso SH-3 (paso SH-4: proceso de identificación de lugar de unión).

Entonces, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de identificación de información de punto de estricción 102e según la realización identifica la información de punto de estricción a partir de la librería de compuestos adquirida en el paso SH-1 o la librería de compuestos virtual

adquirida en el paso SH-3 (paso SH-5: proceso de identificación de punto de estricción).

5 Entonces, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de identificación de información de lugar de espacio abierto 102g según la realización identifica la información de lugar de espacio abierto a partir de la librería de compuestos adquirida en el paso SH-1 o la librería de compuestos virtual adquirida en el paso SH-3 (paso SH-6: proceso de identificación de lugar de espacio abierto).

10 Entonces, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de identificación de información de lugar reactivo 102d según la realización identifica la información de lugar reactivo de la librería de compuestos adquirida en el paso SH-1 o la librería de compuestos virtual adquirida en el paso SH-3 (paso SH-7: proceso de identificación de lugar reactivo).

15 Entonces, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de control 102 según la realización en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100 confirma la especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos (CYP) en base a los resultados de la identificación en el paso SH-4 al paso SH-7, y la unidad de determinación de inhibición 102h según la realización determina además si algún átomo que inhibe la reacción metabólica está contenido en los átomos que forman el lugar reactivo del compuesto cuyo lugar de unión, punto de estricción, lugar de espacio abierto, y lugar reactivo son identificados en el paso SH-4 al paso SH-7 (paso SH-8: proceso de confirmación de CYP).

20 Entonces, en el aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos 100, la unidad de salida de resultado de predicción 102i según la realización guarda el lugar de unión, el punto de estricción, el lugar de espacio abierto, y el lugar reactivo identificados en el paso SH-4 al paso SH-7, y el resultado de predicción metabólica incluyendo la especie molecular y el resultado de inhibición metabólica confirmado en el paso SH-8, en el archivo de resultado de predicción 106j según la realización (base de datos de resultado de predicción metabólica, y los envía (visualiza) al (en el) dispositivo de salida 114 (por ejemplo, monitor) según la realización (paso SH-9).

30 Según el ejemplo, evaluando respectivamente el lugar de unión, el punto de estricción, el lugar reactivo y el lugar de espacio abierto, es posible predecir exactamente una especie molecular y un lugar reactivo de una enzima de metabolización de medicamentos para todos los tipos de compuestos, y también verificar eficientemente si una reacción metabólica tiene lugar realmente en el lugar reactivo previsto. Esto permite estrechar exactamente un grupo de compuestos útiles, por ejemplo, en la etapa precoz de desarrollo del medicamento.

35 **Aplicabilidad industrial**

El aparato de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, el método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos, y el medio de registro según la presente invención son útiles para predicción de una especie molecular y un lugar reactivo de una enzima de metabolización de medicamentos, y especialmente adecuados para estrechar un grupo de compuestos en el campo del desarrollo de medicamentos (por ejemplo, una sección metabólica y una sección de síntesis del desarrollo de medicamentos) en el que se lleva a cabo diseño de medicamentos y análogos.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato incluyendo:

- 5 una primera unidad de adquisición (102a) dispuesta para adquirir, de una base de datos de información de estructura de compuestos, información de estructura de compuesto incluyendo información de coordenadas atómicas de cada uno de una pluralidad de átomos que forman un compuesto, información de unión entre los átomos, e información de estructura de anillo acerca de una estructura de anillo formada con los átomos;
- 10 una primera unidad de identificación (102b) dispuesta para identificar información de lugar de unión acerca de un átomo en el compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto e información de especie molecular, a partir de la información de estructura de compuesto adquirida por la primera unidad de adquisición, en base a una condición de identificación de lugar de unión para identificar la especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos perteneciente a las familias CYP 1-4 de citocromos P450 a unir y para identificar
- 15 un lugar en el compuesto donde el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro, siendo la condición de identificación de lugar de unión una condición en la que un rango de coordenadas de lugar de unión, que es un rango de información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de unión, se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas;
- 20 una segunda unidad de adquisición (102c) dispuesta para especificar un punto de estricción que es el átomo que une el lugar de unión a un lugar reactivo en el que tiene lugar una reacción metabólica del compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos, estando el punto de estricción y el lugar reactivo en el mismo compuesto que el lugar de unión, a partir de la información de lugar de unión identificada por la primera unidad de identificación (102b) y la información de estructura de compuesto, y para adquirir información de punto de estricción acerca del átomo del
- 25 punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo acerca del átomo que forma el lugar reactivo unido al punto de estricción;
- una segunda unidad de identificación (102e) dispuesta para identificar la información de punto de estricción adquirida por la segunda unidad de adquisición (102c), a partir de la información de especie molecular y la
- 30 información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de punto de estricción, siendo la condición de identificación de punto de estricción una condición en la que un rango de coordenadas de punto de estricción, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para un átomo como el punto de estricción, se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas;
- 35 una tercera unidad de identificación (102d) dispuesta para identificar la información de lugar reactivo adquirida por la segunda unidad de adquisición (102c), a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar reactivo y la información de punto de estricción identificada, siendo la condición de identificación de lugar reactivo una condición en la que un rango de coordenadas de lugar reactivo que es un rango de la información de coordenadas atómicas para los átomos que forman el lugar
- 40 reactivo, un rango de ángulo de lugar reactivo que es un rango de un valor de ángulo entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción, y un rango de distancia de lugar reactivo que es un rango de un valor de distancia entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción se definen para cada una de las especies moleculares predeterminadas;
- 45 una unidad de identificación de información de especie molecular (102b) que también está dispuesta para confirmar la especie molecular de enzima de metabolización de medicamentos en base a la primera, la segunda y la tercera unidad de identificación; y
- 50 una unidad de salida (102i) dispuesta para enviar a un dispositivo de salida el lugar de unión, el punto de estricción, y el lugar reactivo identificados en las unidades de identificación primera a tercera, y la especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos confirmada.

2. El aparato según la reivindicación 1, donde la primera unidad de identificación (102b) incluye

- 55 una primera unidad de selección (102j) dispuesta para seleccionar el lugar de unión en base a un criterio predeterminado;
- una tercera unidad de adquisición (102k) dispuesta para adquirir la información de lugar de unión para el lugar de unión seleccionado por la unidad de selección de lugar de unión (102j), a partir de la información de estructura de
- 60 compuesto; y
- una cuarta unidad de identificación (102m) dispuesta para identificar la información de lugar de unión adquirida por la tercera unidad de adquisición (102k), a partir de la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de unión, e identifica la especie molecular correspondiente a información de
- 65 lugar de unión identificada como la información de especie molecular.

3. El aparato según la reivindicación 2, donde

la cuarta unidad de identificación (102m) incluye una quinta unidad de identificación (102n) dispuesta para identificar la información de lugar de unión cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión adquirida por la tercera unidad de adquisición (102k) cumple el rango de coordenadas de lugar de unión definido por la condición de identificación de lugar de unión, e identifica la especie molecular correspondiente al rango de coordenadas de lugar de unión satisfecho como la información de especie molecular.

10 4. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde

la segunda unidad de adquisición (102c) incluye

15 una primera unidad de especificación (102p) dispuesta para especificar un átomo unido al átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada por la primera unidad de identificación (102b) y también especifica el átomo unido al átomo directamente unido, en base a la información de unión incluida en la información de estructura de compuesto;

20 una primera unidad de determinación (102q) dispuesta para determinar si el átomo especificado por la primera unidad de especificación (102p) es el átomo que forma la estructura de anillo, en base a la información de estructura de anillo incluida en la información de estructura de compuesto;

25 una segunda unidad de especificación (102r) dispuesta para especificar el átomo especificado y otro átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con el átomo, como los átomos que forman el lugar reactivo, cuando se determina por la primera unidad de determinación (102q) que el átomo especificado por la primera unidad de especificación (102p) es el átomo que forma la estructura de anillo, y que especifica el átomo directamente unido especificado por la primera unidad de especificación (102p), como el punto de estricción; y

30 una cuarta unidad de adquisición (102s) dispuesta para adquirir la información de punto de estricción para el punto de estricción especificado por la segunda unidad de especificación (102r) y la información de lugar reactivo para el lugar reactivo especificado, a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto.

5. El aparato según la reivindicación 4, donde la tercera unidad de identificación (102d) incluye:

35 una segunda unidad de determinación (102t) dispuesta para determinar si la información de coordenadas atómicas para los átomos, que forman el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida por la segunda unidad de adquisición (102c), cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada;

40 una tercera unidad de determinación (102u) dispuesta para calcular el valor de ángulo entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y para determinar si el valor de ángulo calculado cumple el rango de ángulo de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada;

45 una cuarta unidad de determinación (102v) dispuesta para calcular el valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción, y para determinar si el valor de distancia calculado cumple el rango de distancia de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; y

50 una sexta unidad de identificación (102w) dispuesta para identificar la información de lugar reactivo determinada, como satisfecha, por la segunda unidad de determinación (102t), la tercera unidad de determinación (102u), y la cuarta unidad de determinación (102v), como la información de lugar reactivo que cumple la condición de identificación de lugar reactivo.

6. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la segunda unidad de identificación (102e) incluye una séptima unidad de identificación (102x) dispuesta para identificar la información de punto de estricción cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que es el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción adquirida por la segunda unidad de adquisición (102c), cumple el rango de coordenadas de punto de estricción definido por la condición de identificación de punto de estricción, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

65 7. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, incluyendo además:

una quinta unidad de adquisición (102f) dispuesta para adquirir información de lugar de espacio abierto que es información acerca del átomo que forma un lugar de espacio abierto, a partir de la información de lugar de unión, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de estructura de compuesto, si existe un lugar de espacio abierto que es un lugar distinto del lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo identificada por la tercera unidad de identificación (102d) y el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada por la primera unidad de identificación (102b) y que está unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción identificada por la unidad de identificación de información de punto de estricción (102e); y

una octava unidad de identificación (102g) dispuesta para identificar la información de lugar de espacio abierto adquirida por la quinta unidad de adquisición (102f), a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar de espacio abierto para identificar el lugar de espacio abierto, siendo la condición de identificación de lugar de espacio abierto una condición en la que un rango de coordenadas de lugar de espacio abierto, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de espacio abierto se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas.

8. El aparato según la reivindicación 7, donde

la octava unidad de identificación (102g) incluye una novena unidad de identificación (102y) dispuesta para identificar la información de lugar de espacio abierto cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que forma el lugar de espacio abierto correspondiente a la información de lugar de espacio abierto adquirida por la quinta unidad de adquisición (102f), cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

9. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, incluyendo además:

una quinta unidad de determinación (102h) dispuesta para determinar si el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de los átomos en una estructura molecular en el lugar reactivo inhibe la reacción metabólica, cuando la información de lugar reactivo es identificada por la tercera unidad de identificación (102d), en base a una condición de determinación de inhibición para determinar si la reacción metabólica es inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada, donde

la unidad de salida (102i) dispuesta para enviar además al dispositivo de salida la reacción metabólica inhibida en el compuesto del lugar reactivo identificado.

10. Un método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos incluyendo:

adquirir en primer lugar, de una base de datos de información de estructura de compuestos, usando un procesador, información de estructura de compuesto incluyendo información de coordenadas atómicas de cada uno de una pluralidad de átomos que forman un compuesto, información de unión entre los átomos, e información de estructura de anillo acerca de una estructura de anillo formada con los átomos;

identificar en primer lugar, usando un procesador, información de lugar de unión acerca de un átomo que forma un lugar de unión en el compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto e información de especie molecular, a partir de la información de estructura de compuesto adquirida en la primera adquisición, en base a una condición de identificación de lugar de unión para identificar la especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos perteneciente a las familias CYP 1-4 de citocromos P450 a unir y para identificar un lugar en el compuesto donde el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro, siendo la condición de identificación de lugar de unión una condición en la que un rango de coordenadas de lugar de unión, que es un rango de información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de unión, se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas;

adquirir en segundo lugar, usando un procesador, un punto de estricción y el lugar reactivo que es el átomo que une el lugar de unión a un lugar reactivo en el que tiene lugar una reacción metabólica del compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos, estando el punto de estricción y el lugar reactivo en el mismo compuesto que el lugar de unión, a partir de la información de lugar de unión identificada en la primera identificación y la información de estructura de compuesto, y adquirir información de punto de estricción acerca del átomo del punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo en el átomo que forma el lugar reactivo unido al punto de estricción;

segunda identificación, usando un procesador, la información de punto de estricción adquirida en la segunda adquisición, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de punto de estricción, siendo la condición de identificación de punto de estricción una condición en la que un rango de coordenadas de punto de estricción, que es un rango de la información de

coordenadas atómicas para un átomo como el punto de estricción, se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas;

5 identificar en tercer lugar, usando un procesador, la información de lugar reactivo adquirida en la segunda adquisición, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar reactivo y la información de punto de estricción identificada, siendo la condición de identificación de lugar reactivo una condición en la que un rango de coordenadas de lugar reactivo que es un rango de la información de coordenadas atómicas para los átomos que forman el lugar reactivo, un rango de ángulo de lugar reactivo que es un rango de un valor de ángulo entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción, y un rango de distancia de lugar reactivo que es un rango de un valor de distancia entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción se definen para cada una de las especies moleculares predeterminadas;

15 confirmar, usando un procesador, la especie molecular de enzima de metabolización de medicamentos en base a las identificaciones primera, segunda y tercera; y enviar a un dispositivo de salida el lugar de unión, el punto de estricción, y el lugar reactivo identificados en la primera identificación a la tercera identificación, y la especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos confirmada.

20 11. El método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la reivindicación 10, donde la primera identificación incluye

seleccionar primero, usando un procesador, el lugar de unión en base a un criterio predeterminado;

25 adquirir en tercer lugar, usando un procesador, la información de lugar de unión para el lugar de unión seleccionado en la primera selección, a partir de la información de estructura de compuesto; e

30 identificar en cuarto lugar, usando un procesador, la información de lugar de unión adquirida en la tercera adquisición, a partir de la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de unión, y la especie molecular correspondiente a la información de lugar de unión identificada como la información de especie molecular.

35 12. El método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la reivindicación 11, donde

la cuarta identificación incluye identificar en quinto lugar, usando un procesador, la información de lugar de unión cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión adquirida en la tercera adquisición cumple el rango de coordenadas de lugar de unión definido por la condición de identificación de lugar de unión, e identificar la especie molecular correspondiente al rango de coordenadas de lugar de unión satisfecho como la información de especie molecular.

40 13. El método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, donde la segunda adquisición incluye

45 especificar en primer lugar, usando un procesador, un átomo unido al átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en la primera identificación y también especificar el átomo unido al átomo directamente unido, en base a la información de unión incluida en la información de estructura de compuesto;

50 determinar en primer lugar, usando un procesador, si la primera especificación es el átomo que forma la estructura de anillo, en base a la información de estructura de anillo incluida en la información de estructura de compuesto;

55 especificar en segundo lugar, usando un procesador, el átomo especificado y otro átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con el átomo, como los átomos que forman el lugar reactivo, cuando se determina en la primera determinación que el átomo especificado en la primera especificación es el átomo que forma la estructura de anillo, y especificando el átomo directamente unido especificado en el paso de especificación de átomo, como el punto de estricción; y

60 adquirir en cuarto lugar, usando un procesador, la información de punto de estricción para el punto de estricción especificado en la segunda especificación y la información de lugar reactivo para el lugar reactivo especificado, a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto.

65 14. El método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la reivindicación 13, donde la tercera identificación incluye

determinar en segundo lugar, usando un procesador, si la información de coordenadas atómicas para los átomos,

que forman el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida en la segunda adquisición, cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada;

5 determinar en tercer lugar, usando un procesador, el valor de ángulo entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción en el cálculo, y si el valor de ángulo calculado cumple el rango de ángulo de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada;

10 determinar en cuarto lugar, usando un procesador, el valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción en el cálculo, y si el valor de distancia calculado cumple el rango de distancia de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; e

15 identificar en sexto lugar, usando un procesador, la información de lugar reactivo determinada, como satisfecha, en la segunda determinación, la tercera determinación, y la cuarta determinación, como la información de lugar reactivo que cumple la condición de identificación de lugar reactivo.

20 15. El método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, donde la segunda identificación incluye identificar en séptimo lugar, usando un procesador, la información de punto de estricción cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que es el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción adquirida en la segunda adquisición, cumple el rango de coordenadas de punto de estricción definido por la condición de identificación de punto de estricción, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

25 16. El método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15, incluyendo además:

30 adquirir en quinto lugar, usando un procesador, información acerca del átomo que forma un lugar de espacio abierto, a partir de la información de lugar de unión, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de estructura de compuesto, si existe el lugar de espacio abierto que es un lugar distinto del lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo identificada en la tercera identificación y el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en la primera identificación y que está unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción identificada en la segunda identificación; e

35 identificar en octavo lugar, usando un procesador, la información de lugar de espacio abierto adquirida en la quinta adquisición, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar de espacio abierto para identificar el lugar de espacio abierto, siendo la condición de identificación de lugar de espacio abierto una condición en la que un rango de coordenadas de lugar de espacio abierto, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de espacio abierto se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas.

40 17. El método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según la reivindicación 16, donde

45 la octava identificación incluye identificar en noveno lugar, usando un procesador, la información de lugar de espacio abierto cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que forma el lugar de espacio abierto correspondiente a la información de lugar de espacio abierto adquirida en la quinta adquisición, cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

50 18. El método de predicción de enzimas de metabolización de medicamentos según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 17, incluyendo además:

55 determinar en quinto lugar, usando un procesador, si el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de los átomos en una estructura molecular en el lugar reactivo inhibe la reacción metabólica, cuando la información de lugar reactivo es identificada en la tercera identificación, en base a una condición de determinación de inhibición para determinar si la reacción metabólica está inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada, donde

60 la salida también envía al dispositivo de salida la reacción metabólica inhibida en el compuesto del lugar reactivo identificado.

65 19. Un medio de registro legible por ordenador que almacena un programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos, donde

el programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos hace que un ordenador ejecute:

5 adquirir en primer lugar, a partir de una base de datos de información de estructura de compuestos, información de estructura de compuesto incluyendo información de coordenadas atómicas de cada uno de una pluralidad de átomos que forman un compuesto, información de unión entre los átomos, e información de estructura de anillo que es información acerca de una estructura de anillo formada con los átomos;

10 identificar en primer lugar información de lugar de unión que es información acerca de un átomo en el compuesto correspondiente a la información de estructura de compuesto e información de especie molecular, a partir de la información de estructura de compuesto adquirida en la primera adquisición, en base a una condición de identificación de lugar de unión para identificar la especie molecular de una enzima de metabolización de medicamentos perteneciente a las familias CYP 1-4 de citocromos P450 a unir y para identificar un lugar en el compuesto donde el compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos están unidos uno a otro, siendo la condición de identificación de lugar de unión una condición en la que un rango de coordenadas de lugar de unión, que es un rango de información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de unión, se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas;

20 adquirir en segundo lugar un punto de estricción que es el átomo que une el lugar de unión a un lugar reactivo en el que tiene lugar una reacción metabólica del compuesto y la enzima de metabolización de medicamentos, estando el punto de estricción y el lugar reactivo en el mismo compuesto que el lugar de unión, a partir de la información de lugar de unión identificada en la primera identificación y la información de estructura de compuesto, y adquirir información de punto de estricción acerca del átomo del punto de estricción especificado y la información de lugar reactivo acerca del átomo que forma el lugar reactivo unido al punto de estricción;

25 identificar en segundo lugar el punto de estricción adquirido en la segunda adquisición, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de punto de estricción, siendo la condición de identificación de punto de estricción una condición en la que un rango de coordenadas de punto de estricción, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para un átomo como el punto de estricción, se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas;

30 identificar en tercer lugar la información de lugar reactivo adquirida en la segunda adquisición, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar reactivo y la información de punto de estricción identificada, siendo la condición de identificación de lugar reactivo una condición en la que un rango de coordenadas de lugar reactivo que es un rango de la información de coordenadas atómicas para los átomos que forman el lugar reactivo, un rango de ángulo de lugar reactivo que es un rango de un valor de ángulo entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción, y un rango de distancia de lugar reactivo que es un rango de un valor de distancia entre cada uno de los átomos que forman el lugar reactivo y el punto de estricción se definen para cada una de las especies moleculares predeterminadas;

confirmar la especie molecular de enzima de metabolización de medicamentos en base a la primera, la segunda y la tercera identificación; y

45 enviar a un dispositivo de salida el lugar de unión, el punto de estricción, y el lugar reactivo identificados en la primera identificación a la tercera identificación, y la especie molecular de la enzima de metabolización de medicamentos confirmada.

50 20. El medio de registro legible por ordenador según la reivindicación 19, donde la primera identificación incluye seleccionar en primer lugar el lugar de unión en base a un criterio predeterminado;

adquirir en tercer lugar la información de lugar de unión para el lugar de unión seleccionado en la primera selección, a partir de la información de estructura de compuesto; y

55 identificar en cuarto lugar la información de lugar de unión adquirida en la tercera adquisición, a partir de la información de estructura de compuesto, en base a la condición de identificación de lugar de unión, y la especie molecular correspondiente a la información de lugar de unión identificada como la información de especie molecular.

60 21. El medio de registro legible por ordenador según la reivindicación 20, donde

la cuarta identificación incluye identificar en quinto lugar la información de lugar de unión cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión adquirida en la tercera adquisición cumple el rango de coordenadas de lugar de unión definido por la condición de identificación de lugar de unión, e identificar la especie molecular correspondiente al rango de coordenadas de lugar de unión satisfecho como la información de especie molecular.

22. El medio de registro legible por ordenador según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, donde

la segunda adquisición incluye

especificar en primer lugar un átomo unido al átomo que forma el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en la primera identificación y también especificar el átomo unido al átomo directamente unido, en base a la información de unión incluida en la información de estructura de compuesto;

determinar en primer lugar si el átomo especificado en la especificación de átomo es el átomo que forma la estructura de anillo, en base a la información de estructura de anillo incluida en la información de estructura de compuesto;

especificar en segundo lugar el átomo especificado y otro átomo que forma la estructura de anillo conjuntamente con el átomo, como los átomos que forman el lugar reactivo, cuando se determina en la primera determinación que el átomo especificado en la primera especificación es el átomo que forma la estructura de anillo, y especificar el átomo directamente unido especificado en la primera especificación, como el punto de estricción; y

adquirir en cuarto lugar la información de punto de estricción para el punto de estricción especificado en la segunda especificación y la información de lugar reactivo para el lugar reactivo especificado, a partir de la información de lugar de unión y la información de estructura de compuesto.

23. El medio de registro legible por ordenador según la reivindicación 22, donde la tercera identificación incluye determinar en segundo lugar si la información de coordenadas atómicas para los átomos, que forman el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo adquirida en la segunda adquisición, cumple el rango de coordenadas de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada;

determinar en tercer lugar el valor de ángulo entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción en el cálculo, y si el valor de ángulo calculado cumple el rango de ángulo de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada;

determinar en cuarto lugar el valor de distancia entre el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo y el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción en el cálculo, y si el valor de distancia calculado cumple el rango de distancia de lugar reactivo definido por la condición de identificación de lugar reactivo, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada; e

identificar en sexto lugar la información de lugar reactivo determinada, como satisfecha, en la segunda determinación, la tercera determinación, y la cuarta determinación, como la información de lugar reactivo que cumple la condición de identificación de lugar reactivo.

24. El medio de registro legible por ordenador según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, donde

la segunda identificación incluye identificar en séptimo lugar la información de punto de estricción cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que es el punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción adquirida en la segunda adquisición, cumple el rango de coordenadas de punto de estricción definido por la condición de identificación de punto de estricción, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

25. El medio de registro legible por ordenador según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 24, donde el programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos hace además que el ordenador ejecute:

adquirir en quinto lugar información acerca del átomo que forma un lugar de espacio abierto, a partir de la información de lugar de unión, la información de lugar reactivo, la información de punto de estricción, y la información de estructura de compuesto, si existe el lugar de espacio abierto que es un lugar distinto del lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo identificada en la tercera identificación y el lugar de unión correspondiente a la información de lugar de unión identificada en la primera identificación y que está unido al punto de estricción correspondiente a la información de punto de estricción identificada en la segunda identificación; e

identificar en octavo lugar la información de lugar de espacio abierto adquirida en la quinta adquisición, a partir de la información de especie molecular y la información de estructura de compuesto, en base a una condición de identificación de lugar de espacio abierto para identificar el lugar de espacio abierto, siendo la condición de identificación de lugar de espacio abierto una condición en la que un rango de coordenadas de lugar de espacio

abierto, que es un rango de la información de coordenadas atómicas para un átomo que forma un lugar de espacio abierto se define para cada una de las especies moleculares predeterminadas.

26. El medio de registro legible por ordenador según la reivindicación 25, donde

5 la octava identificación incluye identificar en noveno lugar la información de lugar de espacio abierto cuando la información de coordenadas atómicas para el átomo, que forma el lugar de espacio abierto correspondiente a la información de lugar de espacio abierto adquirida en la quinta adquisición, cumple el rango de coordenadas de lugar de espacio abierto definido por la condición de identificación de lugar de espacio abierto, en la especie molecular correspondiente a la información de especie molecular identificada.

27. El medio de registro legible por ordenador según cualquiera de las reivindicaciones 19 a 26, donde el programa de predicción de enzima de metabolización de medicamentos hace además que el ordenador ejecute:

15 determinar en quinto lugar si el átomo que forma el lugar reactivo correspondiente a la información de lugar reactivo o un grupo de átomos de estructura parcial que es un grupo de parte de los átomos en una estructura molecular en el lugar reactivo inhibe la reacción metabólica, cuando la información de lugar reactivo es identificada en la tercera identificación, en base a una condición de determinación de inhibición para determinar si la reacción metabólica está inhibida en el compuesto cuya información de lugar reactivo es identificada, donde

20 la salida envía además al dispositivo de salida la reacción metabólica inhibida en el compuesto del lugar reactivo identificado.

FIG.1

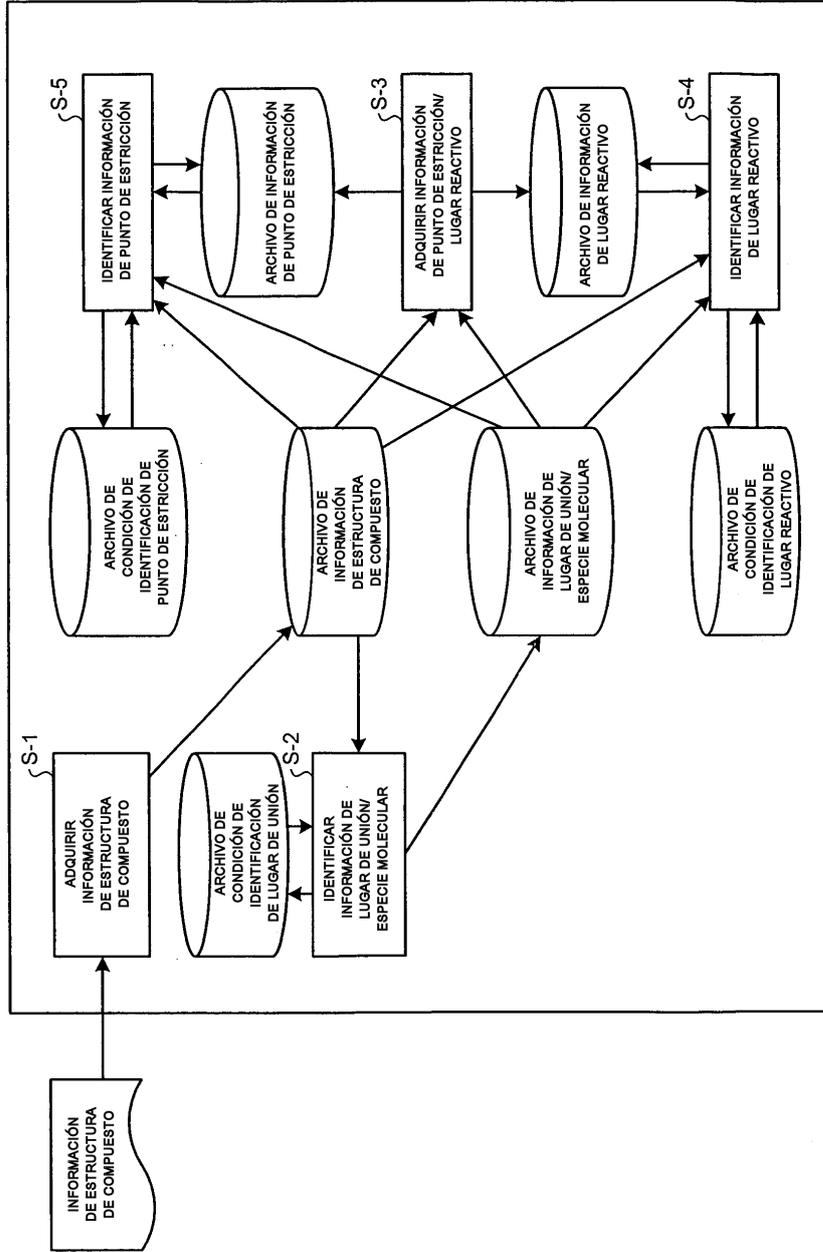


FIG.2

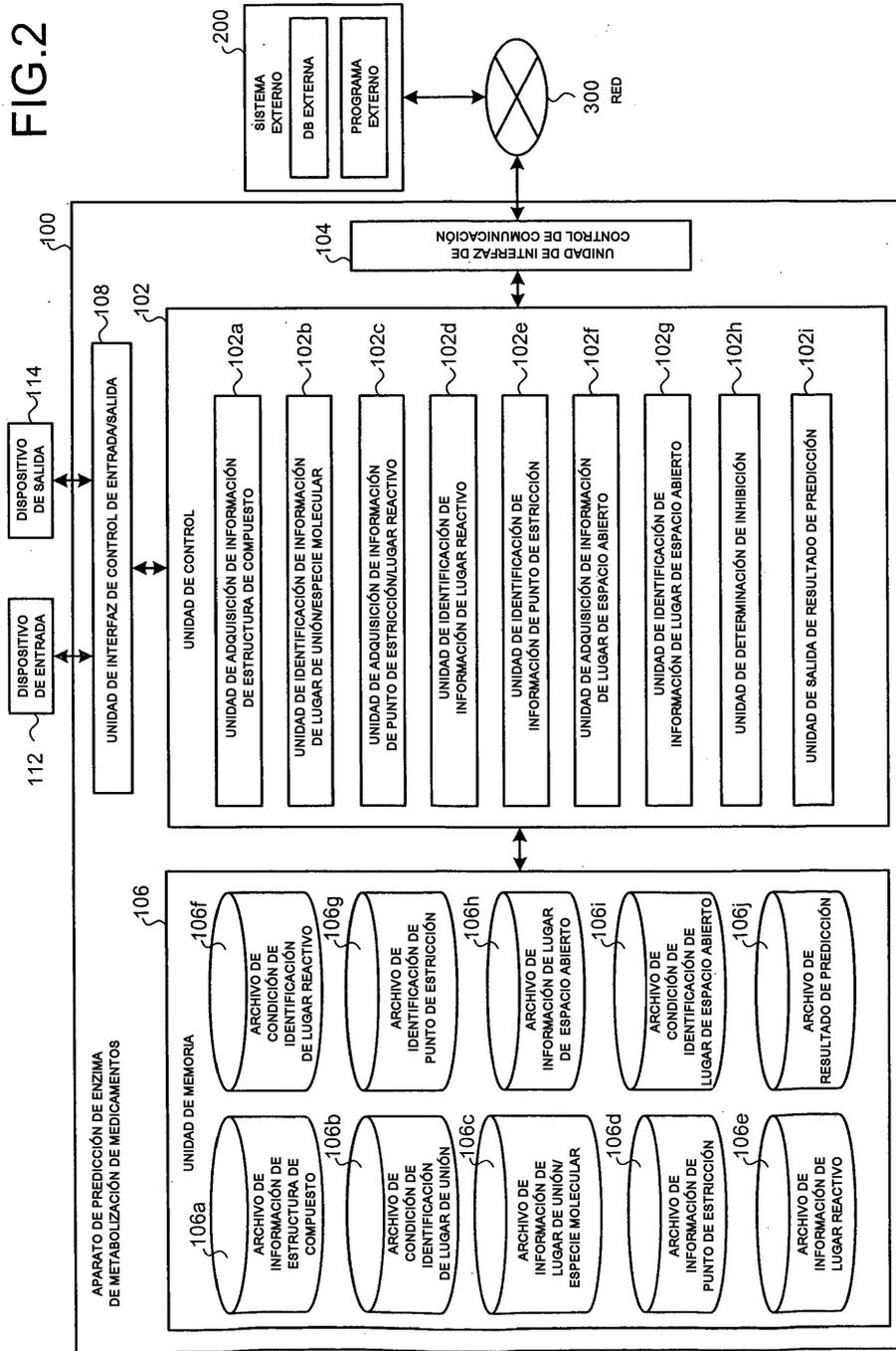


FIG.3

106a

INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE ÁTOMO	SÍMBOLO ATÓMICO	INFORMACIÓN DE COORDENADAS ATÓMICAS			INFORMACIÓN DE UNIÓN			INFORMACIÓN DE ESTRUCTURA DE ANILLO	
		X	Y	Z	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE UNIÓN	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE ÁTOMO	INFORMACIÓN DE TIPO DE UNIÓN	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE ANILLO	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE ÁTOMO
1	S	3.4	1.7	-0.8	1	2	ÚNICO	1	2,6,7
					2	3	DOBLE	2	3,4,5,6
					:	:	:	:	:
					:	:	:	:	:

FIG.4

106b

INFORMACIÓN DE ESPECIE MOLECULAR	COORDENADA X			COORDENADA Y		COORDENADA Z	
	-x(b)	-x(a)	+x	-y	+y	-z	+z
2C8	-5.5	-2.5	2.5	-5.5	0	-0.8	0.8
2C9	-5.5	-2.0	2.0	-5.5	0	-0.3	0.3
2C18	-5.5	-2.0	2.0	-5.5	0	-0.3	0.3
2C19	-2.0	-2.0	2.0	-2.8	0	-0.3	0.3
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

FIG.5

106c

INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR DE UNIÓN	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE ÁTOMO	INFORMACIÓN DE ESPECIE MOLECULAR
1	1,2,4,7,9	2C9
⋮	⋮	⋮

FIG.6

106d

INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE PUNTO DE ESTRICCIÓN	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE ÁTOMO	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR DE UNIÓN	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR REACTIVO	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR DE ESPACIO ABIERTO
1	7	3	2	1
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

FIG.7

106e

INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR REACTIVO	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE PUNTO DE ESTRICCIÓN	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE ÁTOMO
1	3	9,12,15,18,20
⋮	⋮	⋮

FIG.8

§106f

INFORMACIÓN DE ESPECIE MOLECULAR	RANGO DE ÁNGULO	RANGO DE DISTANCIA	COORDENADA x		COORDENADA y		COORDENADA z	
			-x	+x	-y	+y	-z	+z
2C8	$\geq 40^\circ, \leq 90^\circ$	$\geq 3.9, \leq 4.1$	-2.5	2.5	0	/	/	/
2C9	$\geq 20^\circ, \leq 50^\circ$	$\geq 3.9, \leq 4.1$	-2.5	2.5	0	/	/	/
2C18	$\geq 20^\circ, \leq 50^\circ$	$\geq 3.9, \leq 4.1$	-2.5	2.5	0	/	/	/
2C19	$\geq 0^\circ, \leq 30^\circ$	$\geq 3.9, \leq 4.1$	-2.5	2.5	0	/	/	/
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

FIG.9

§106g

INFORMACIÓN DE ESPECIE MOLECULAR	COORDENADA x		COORDENADA y		COORDENADA z	
	-x	+x	-y	+y	-z	+z
2C8	-2.0	2.0	/	/	-0.3	0.3
2C9	-2.0	2.0	/	/	-0.3	0.3
2C18	-2.0	2.0	/	/	-0.3	0.3
2C19	-2.0	2.0	/	/	-0.3	0.3
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

FIG.10

106h

INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR DE ESPACIO ABIERTO	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE PUNTO DE ESTRICCIÓN	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE ÁTOMO
1	2	3,4,6,9
⋮	⋮	⋮

FIG.11

106i

INFORMACIÓN DE ESPECIE MOLECULAR	COORDENADA x		COORDENADA y		COORDENADA z	
	-x	+x	-y	+y	-z	+z
2C8	-2.5	2.5	0	/	0	/
2C9	-2.5	2.5	0	/	0	/
2C18	-2.5	2.5	0	/	0	/
2C19	-2.5	2.5	0	/	0	/
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

FIG.12

106j

INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR DE UNIÓN	INFORMACIÓN DE ESPECIE MOLECULAR	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE PUNTO DE ESTRICCIÓN	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR REACTIVO	INFORMACIÓN DE IDENTIFICACIÓN DE LUGAR DE ESPACIO ABIERTO	RESULTADO DE DETERMINACIÓN DE INHIBICIÓN
1	2C8	2	1	3	METABOLISMO
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

FIG.13

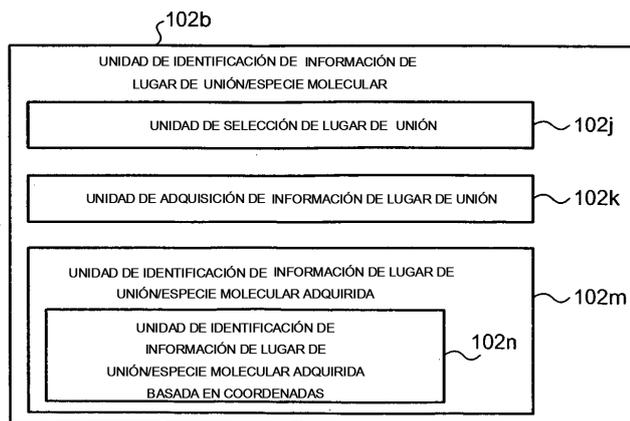


FIG.14

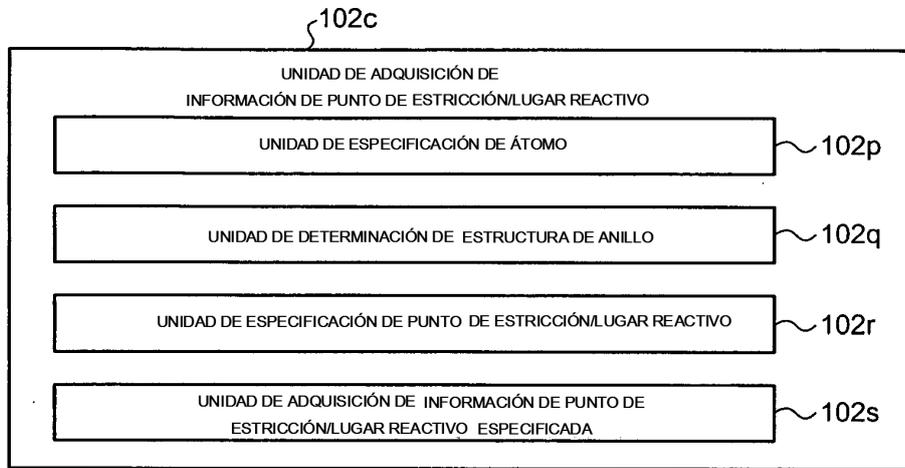


FIG.15

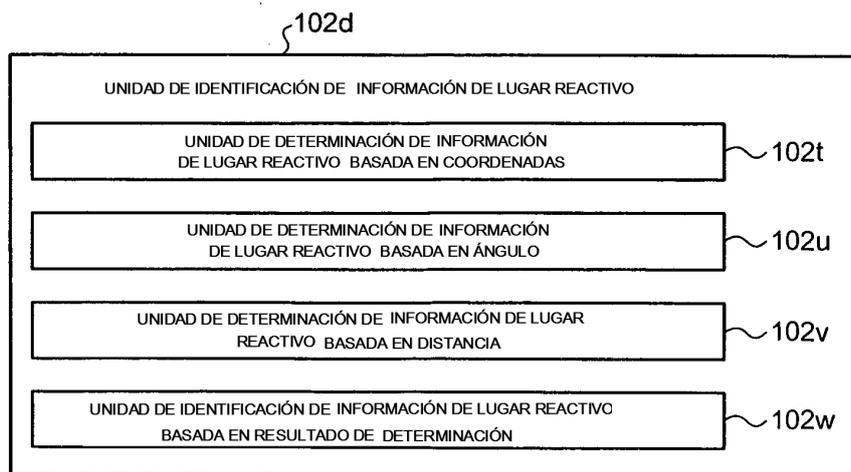


FIG.16

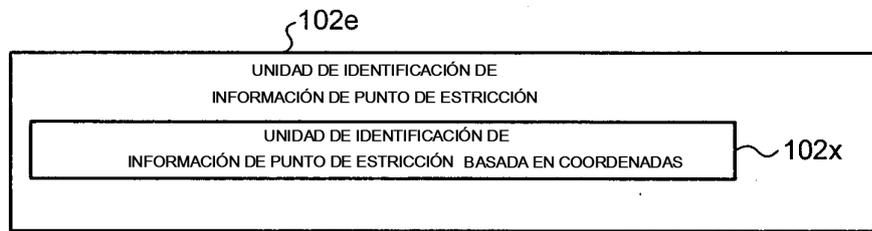


FIG.17

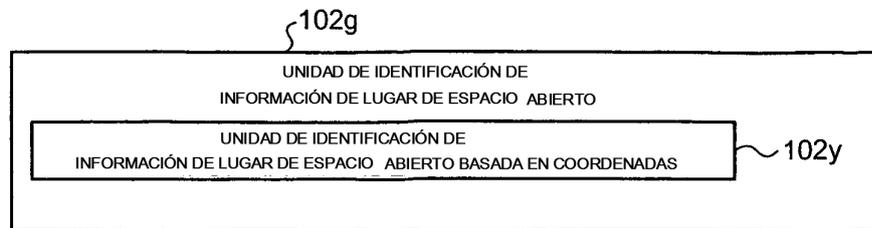


FIG.18

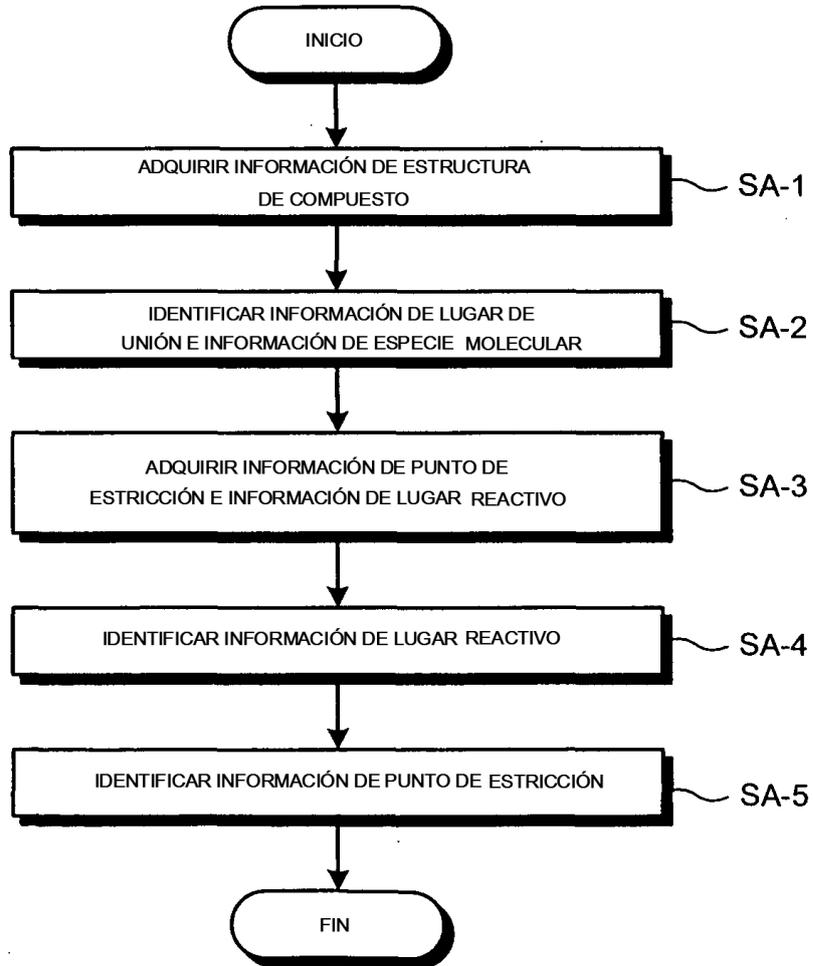


FIG.19

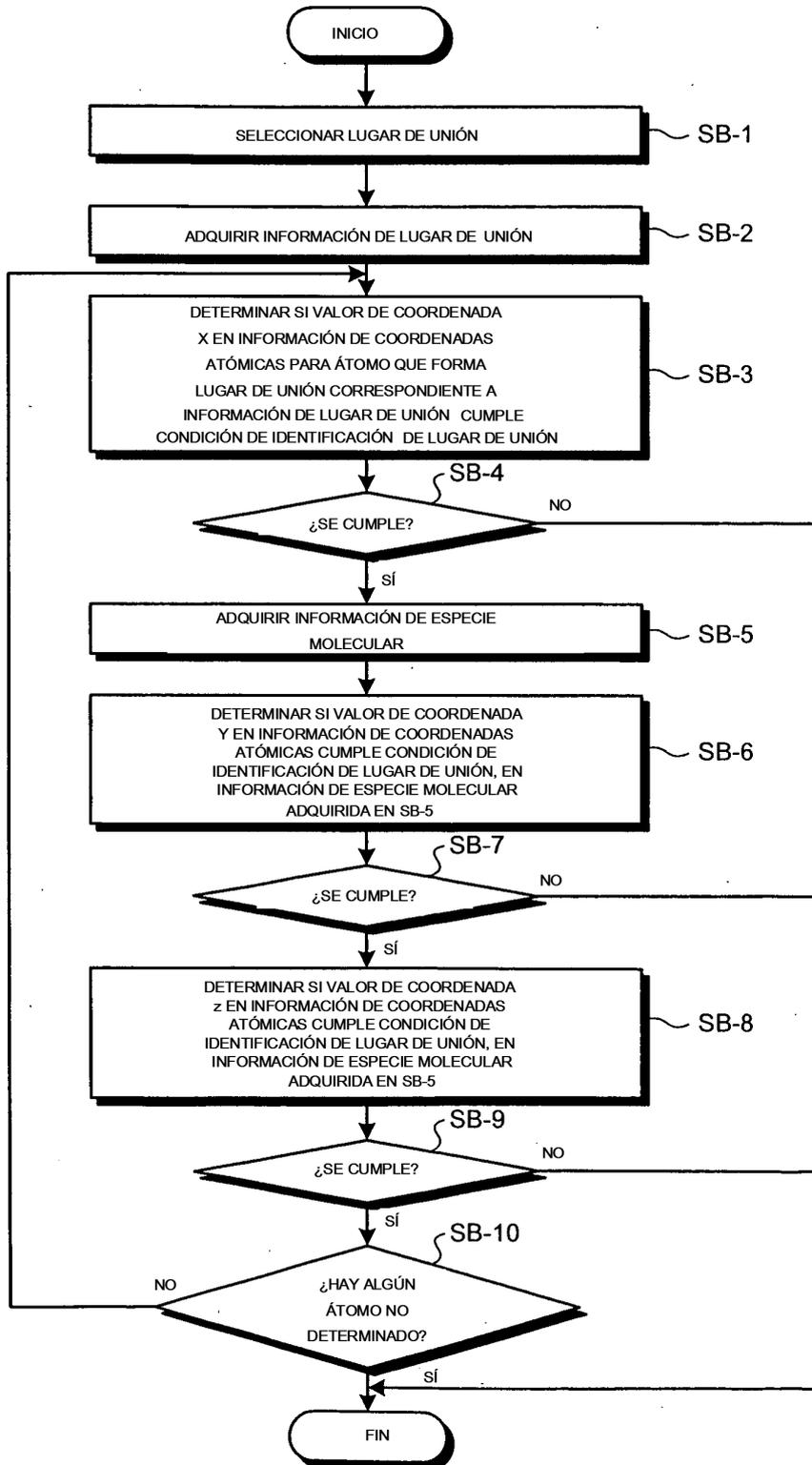


FIG.20

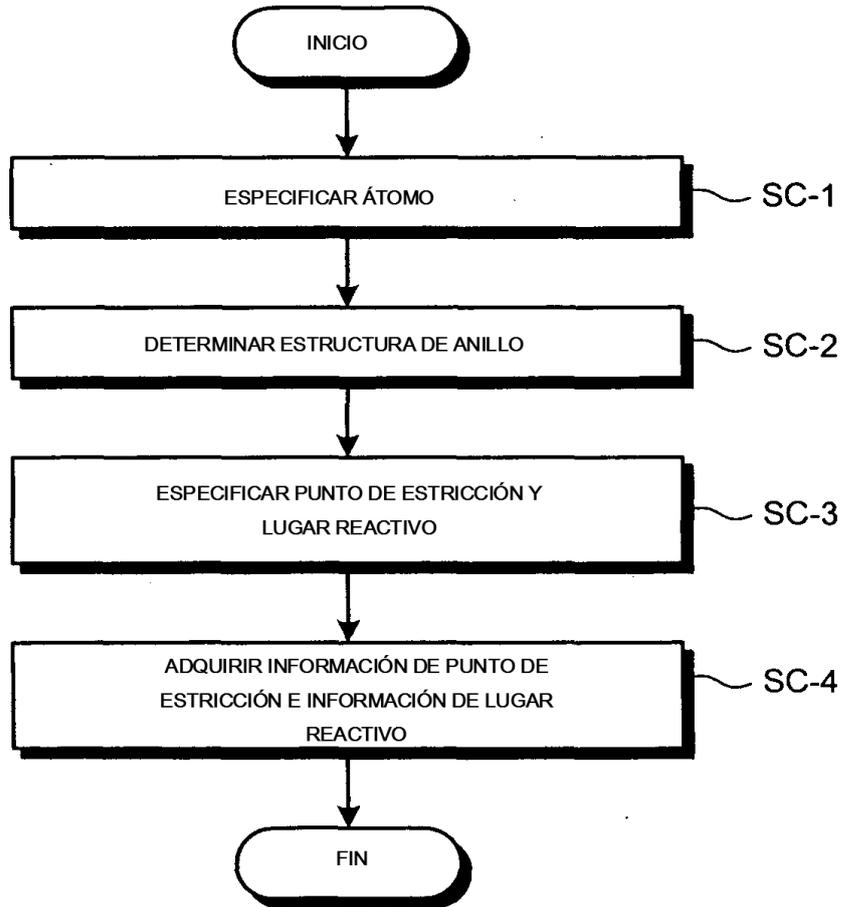


FIG.21

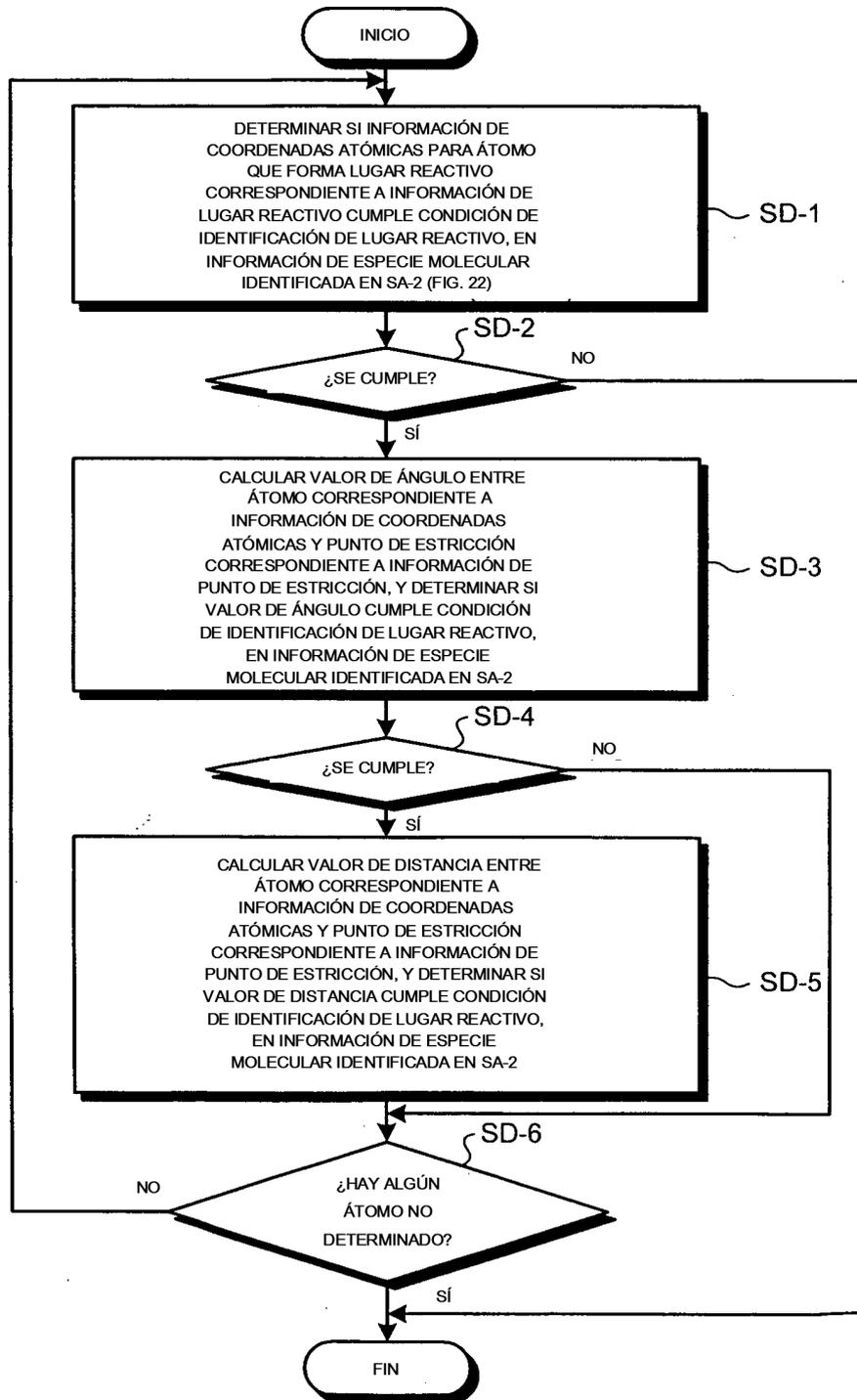


FIG.22

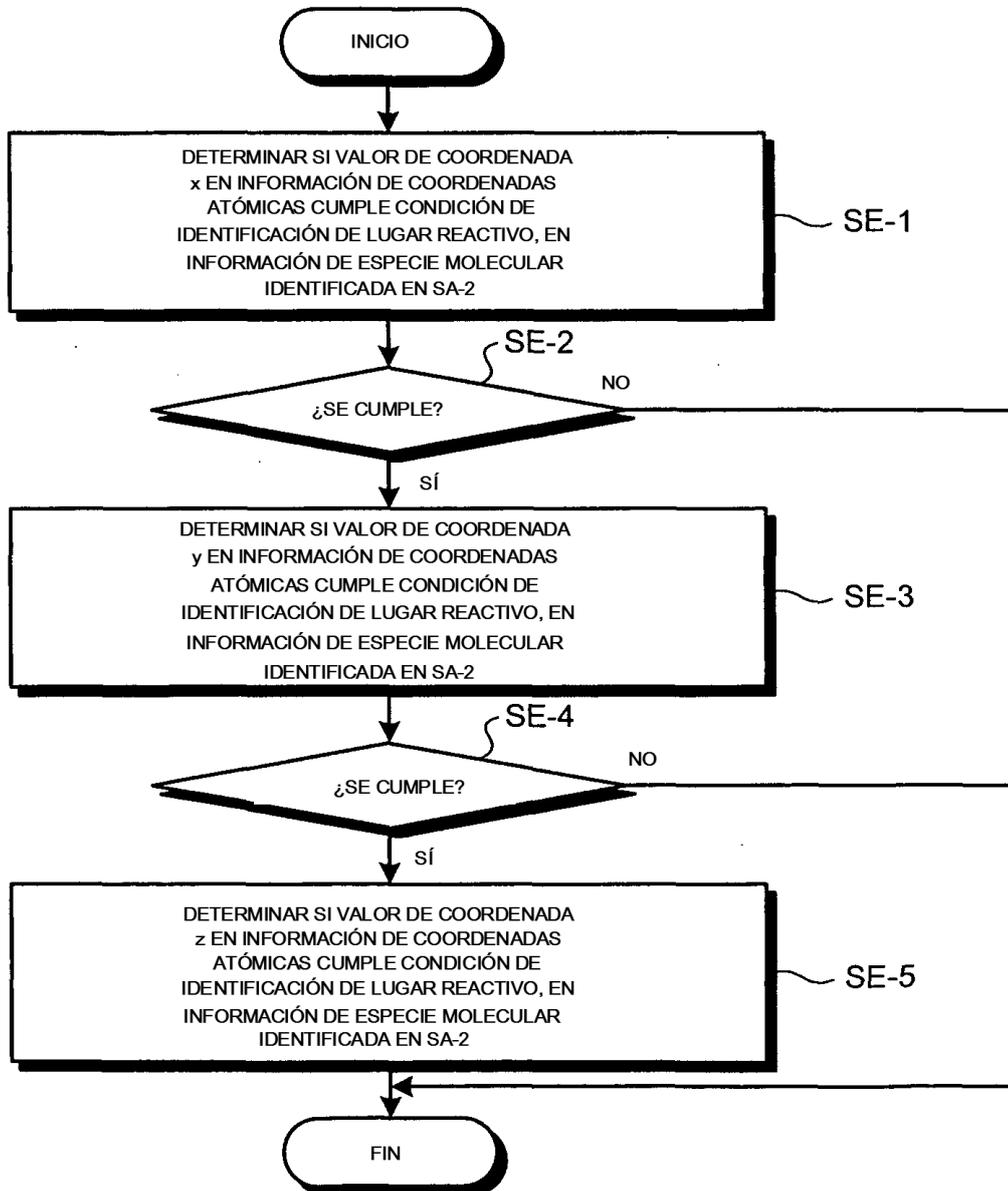


FIG.23

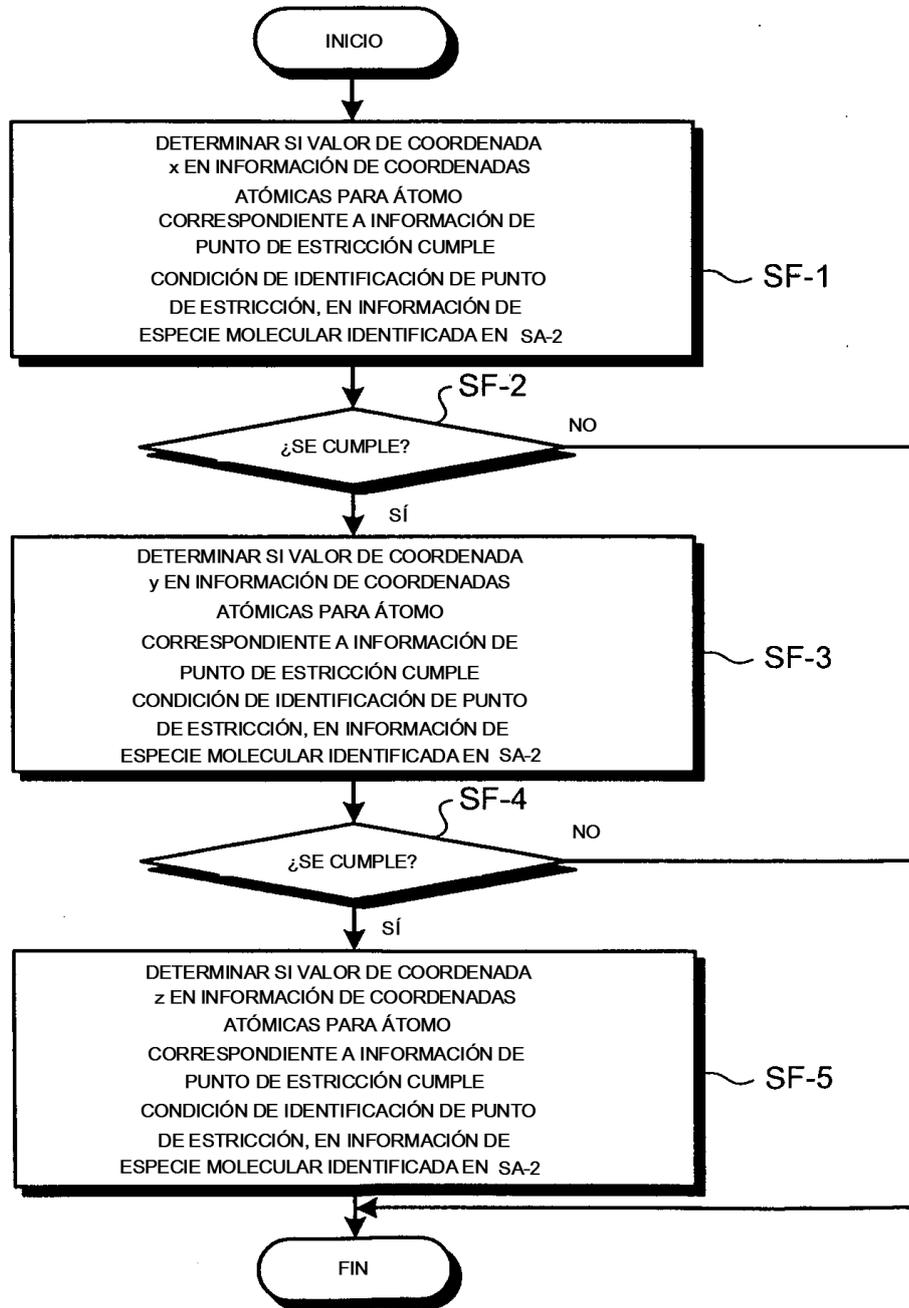


FIG.24

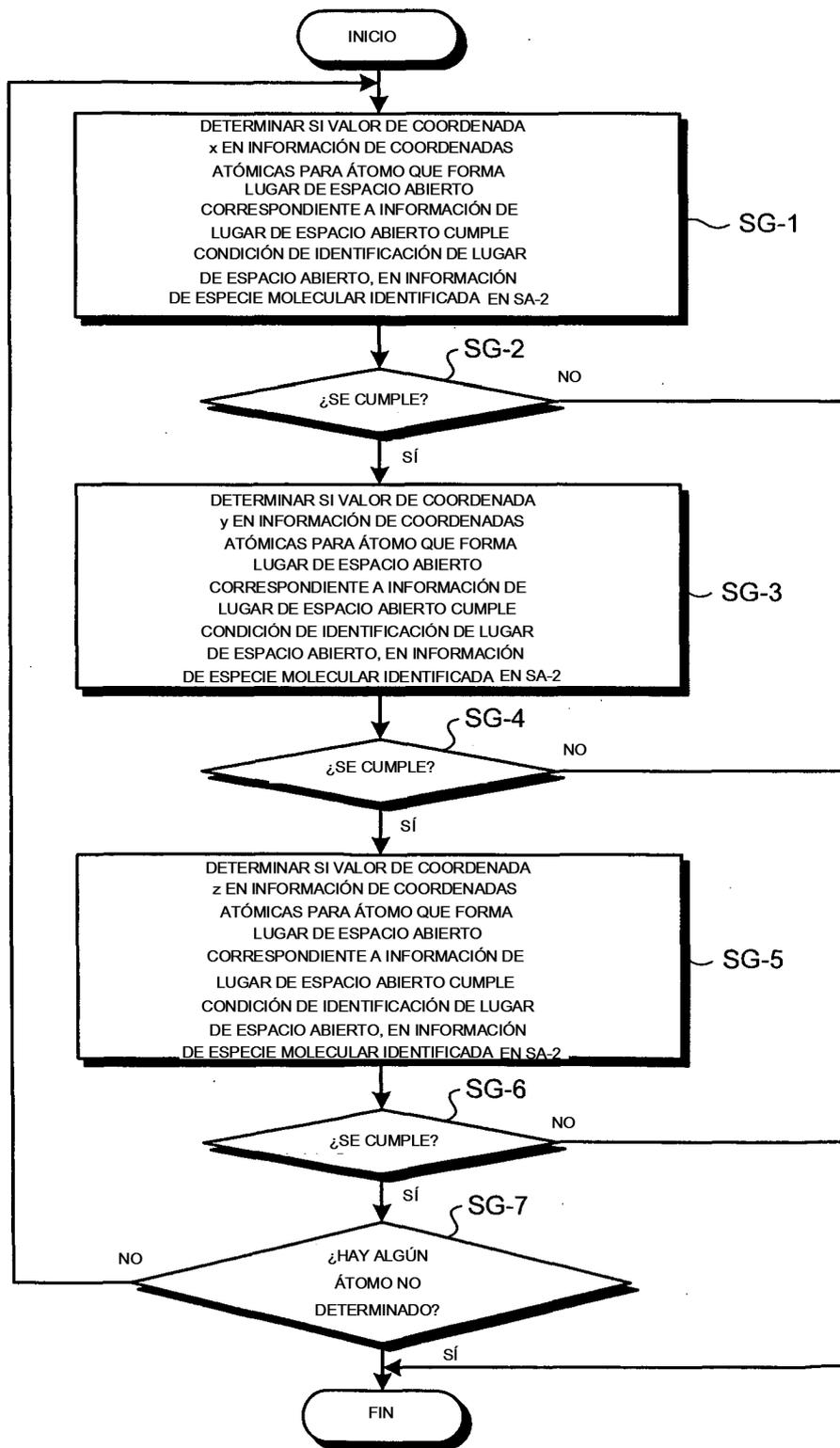


FIG.25

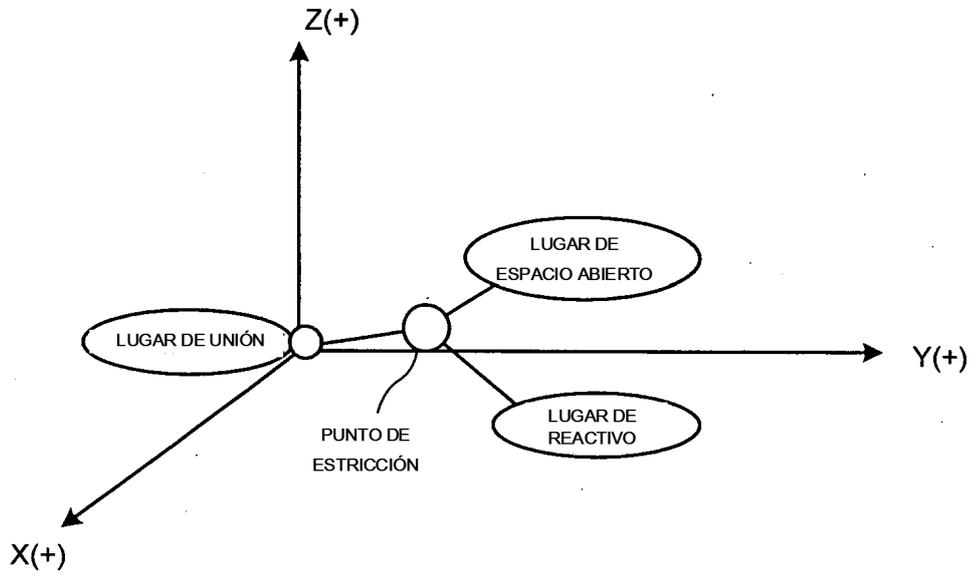


FIG.26

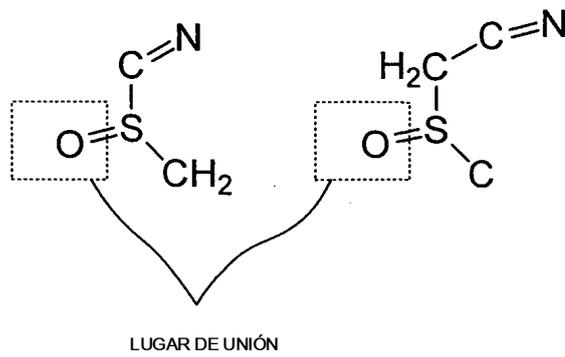


FIG.27

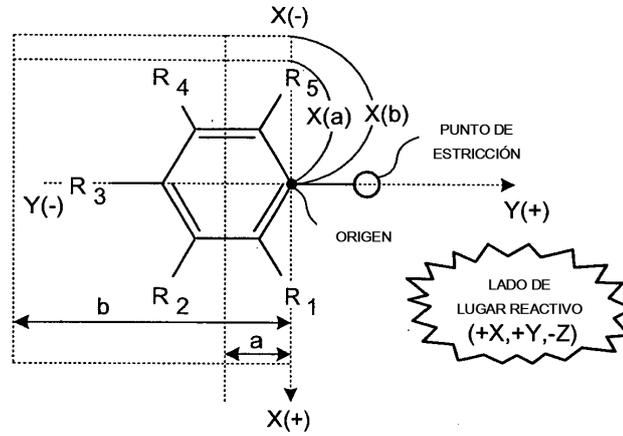
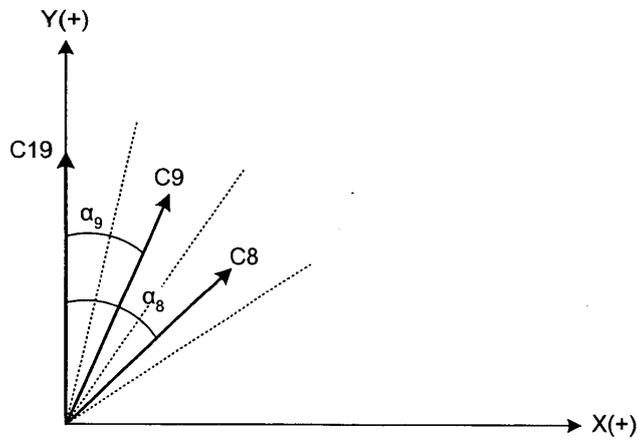
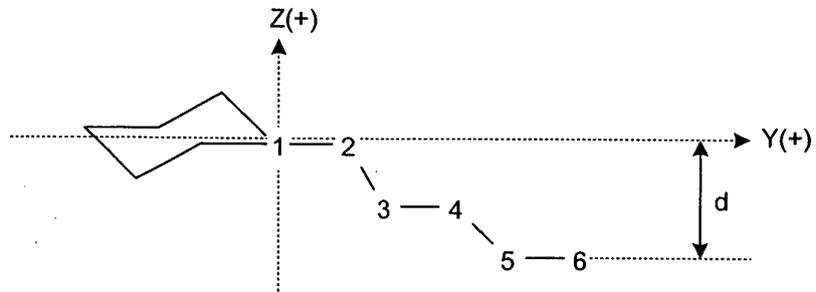


FIG.28



- | | |
|------|--|
| 2C19 | : 0° A 30° (REACCIONAR ESPECIFICAMENTE: 2% DE CYP ENTERO) |
| 2C18 | : 20° A 50°: (POCOS EJEMPLOS DE REACCION: CASI 0% DE CYP ENTERO) |
| 2C19 | : 20° A 50°: (REACCION PRINCIPAL: 20% DE CYP ENTERO) |
| 2C19 | : 40° A 90°: (2% DE CYP ENTERO) |

FIG.29



$\left[\begin{array}{l} 2C19 : 3.9\text{\AA} \leq d \leq 4.1\text{\AA} \\ 2C18 : 3.9\text{\AA} \leq d \leq 4.1\text{\AA} \\ 2C9 : 3.9\text{\AA} \leq d \leq 4.1\text{\AA} \\ 2C8 : 3.9\text{\AA} \leq d \leq 4.1\text{\AA} \end{array} \right]$

FIG.30

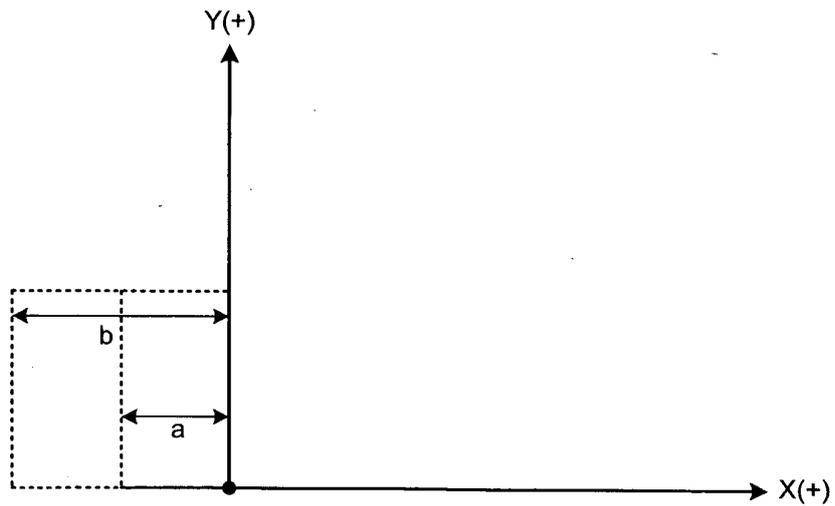


FIG.31

