

# Introducción al Diseño de Fármacos Basado en Estructura

José L. Medina-Franco  
medinajl@unam.mx



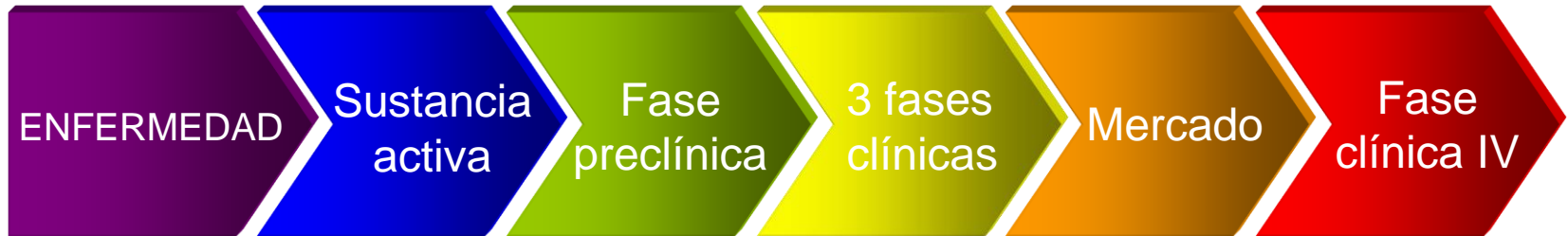
**CINVESTAV**  
Unidad Irapuato



**DIFACQUIM**  
COMPUTER-AIDED DRUG DESIGN AT UNAM



# Etapas para el desarrollo de fármacos



Gerald M. Maggiora  
University of Arizona  
Tucson, Arizona

*"Drug design is not rocket science ... it's harder"*  
G. M. Maggiora

# ¿Cuánto cuesta descubrir y desarrollar a un fármaco?

Más de **800 millones** de dólares en promedio

## **Costos del desarrollo (en millones de dólares):**

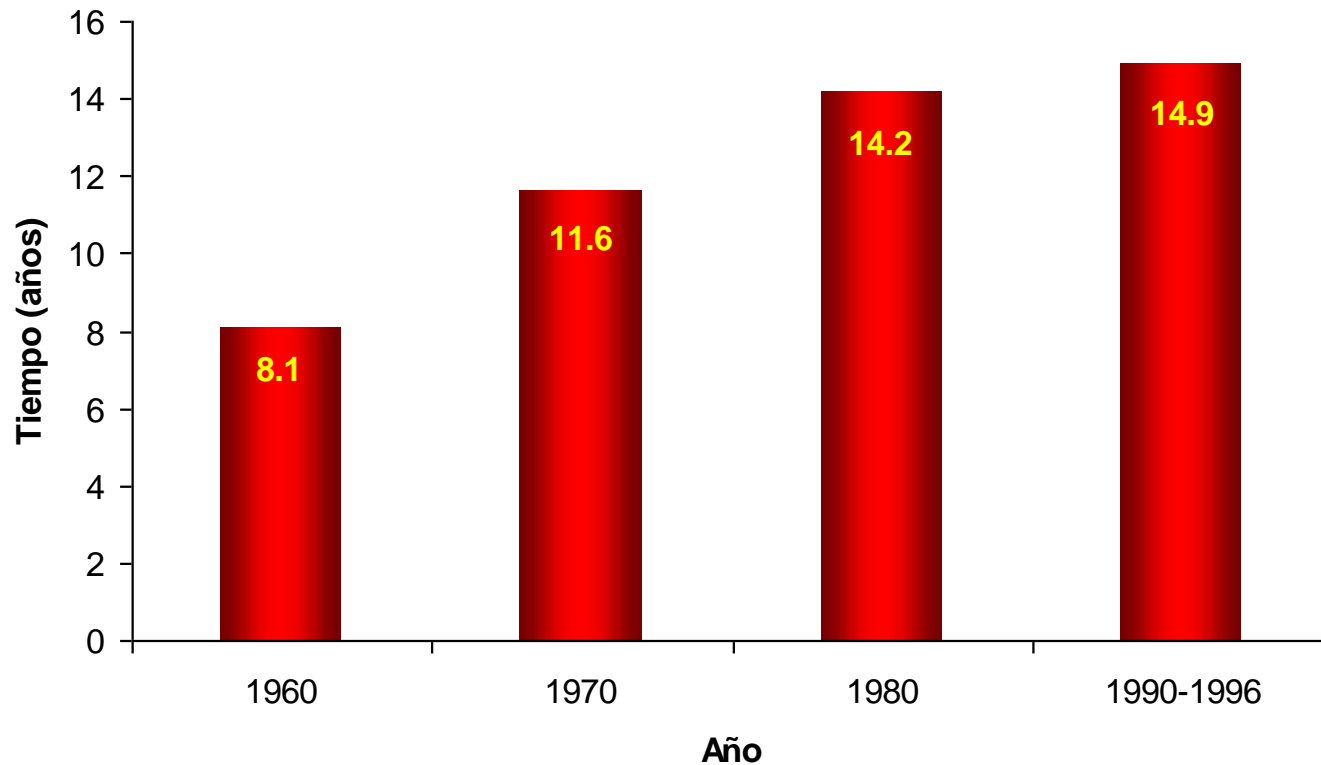
Fase preclínica: 335 (42%)

Fase clínica: 467 (58%)

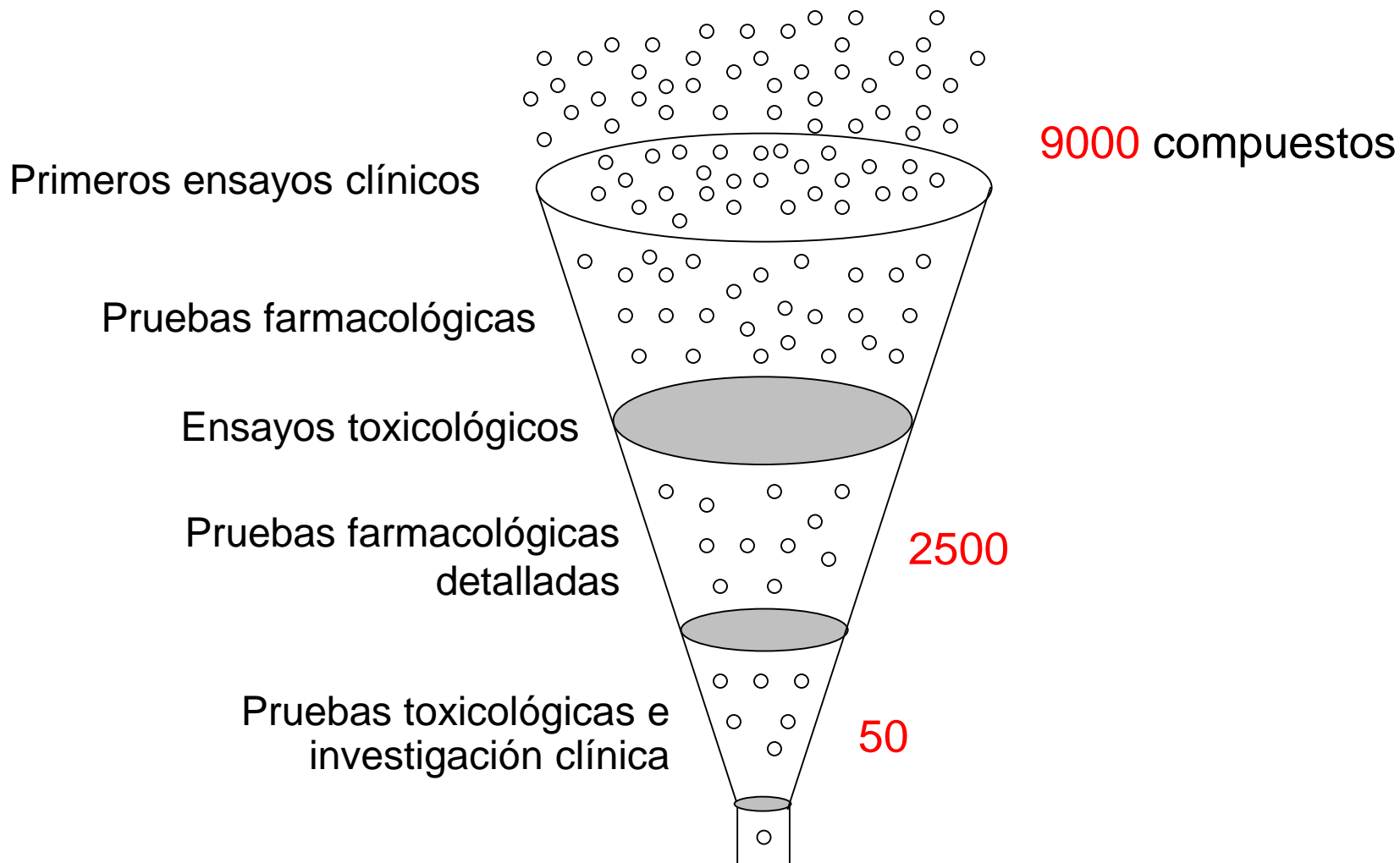
---

**Total: 802 (100%)**

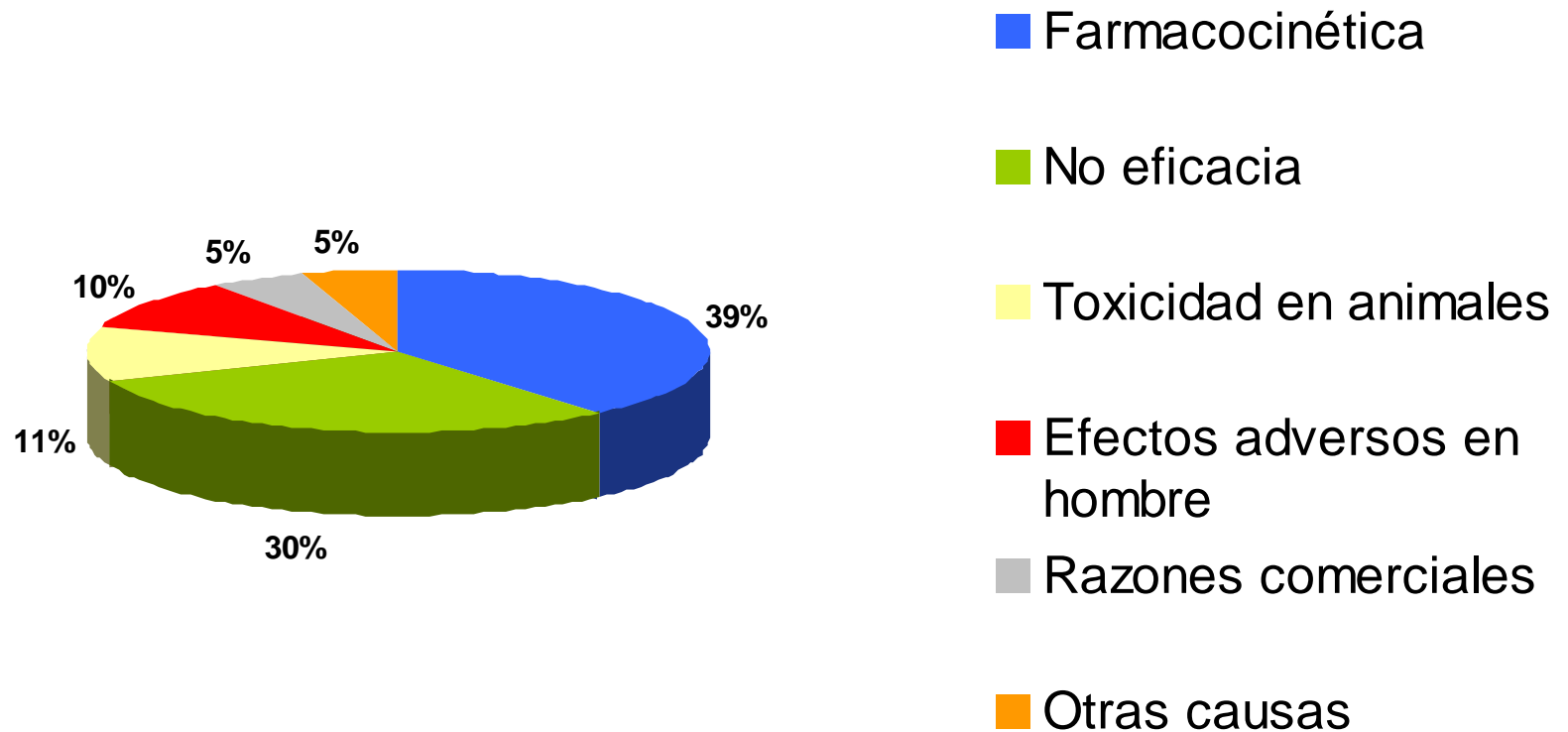
# Tiempo para desarrollar a un fármaco



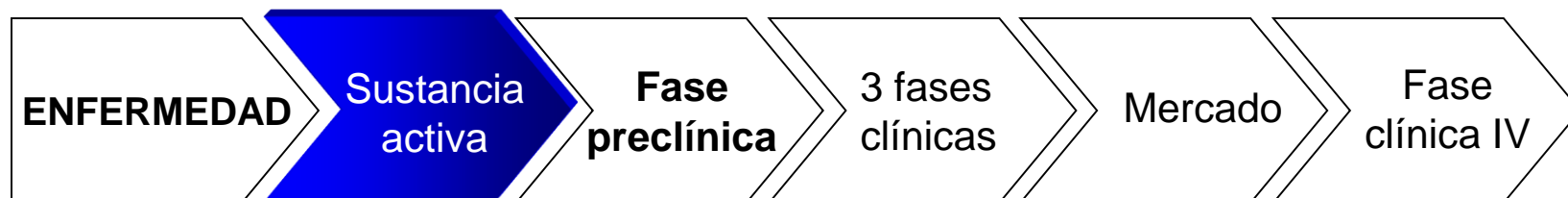
# Compuestos activos usados en pacientes



# Causas de no-éxito



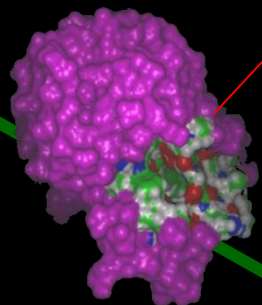
# Estrategias para el diseño de fármacos



- Optimización de fármacos existentes
- Ensayo biológico sistemático
- Uso de la información biológica disponible
- Diseño racional
  - Diseño asistido por computadora



**Identificación de la enfermedad**



**Aislamiento de proteínas**

## Genómica, Proteómica

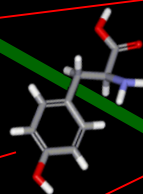
Identificación de receptor

## High Throughput Screening

Evaluación de hasta 100,000 compuestos por día

## Búsqueda Virtual

Utilización de computadoras para identificar moléculas activas



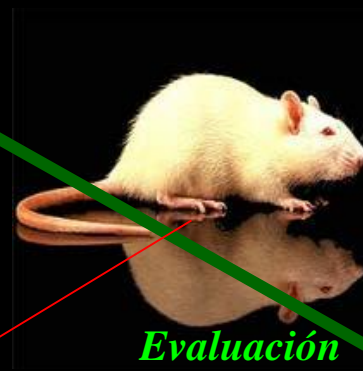
**Encontrar moléculas bioactivas**

## Química Combinatoria

Producción rápida de muchos compuestos

## Modelado Molecular

Modelos y gráficas por computo ayudan a mejorar la actividad



**Evaluación preclínica**

## Modelos ADMET in vitro & in silico

Modelos en tejidos y por computo ayudan a disminuir la evaluación en animales



# Diseño racional de fármacos

- Técnicas experimentales planeadas
  - Cambios sistemáticos y lógicos
  - Experiencia
- Uso **adecuado** de métodos computacionales
  - NO uso irracional de métodos de cómputo
  - NO considerar CADD un pasatiempo
  - NO *“hit-one-botton drug discovery”*

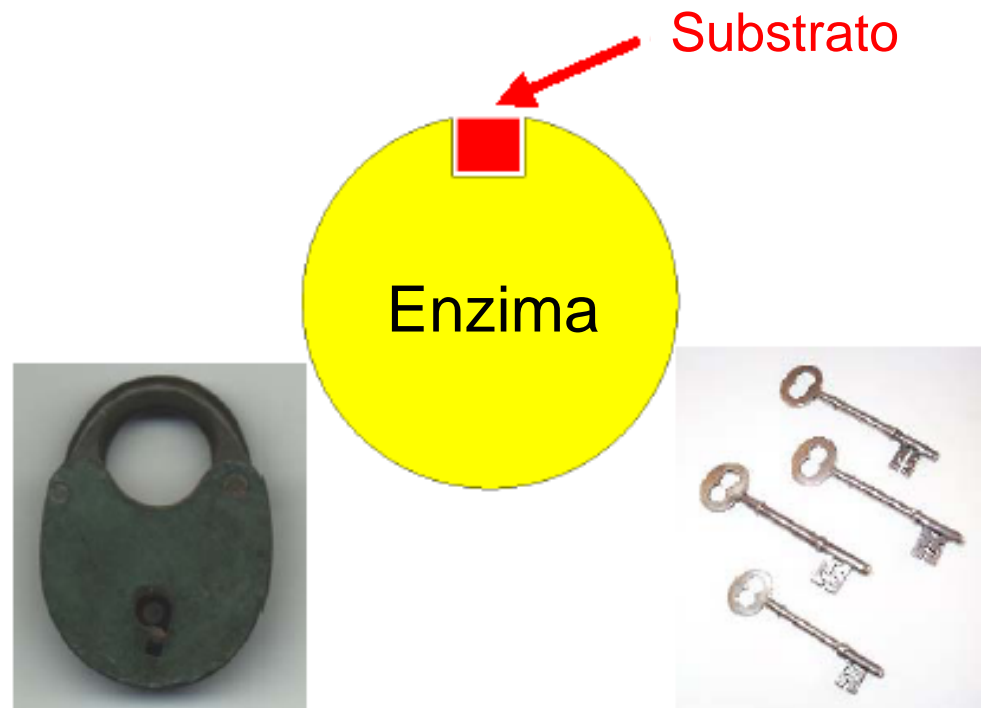
# Principio de la “llave y cerradura”

Emil Fischer (1852 - 1919)



E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1894**, 27, 2985.

*“La especificidad de una enzima (la cerradura) por su **substrato** (la llave) proviene de la complementaridad geométrica de las formas (1894)”*



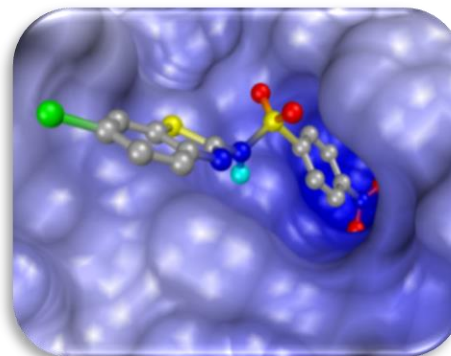
# Diseño enfocado a una diana molecular

## *Single-target drug discovery*



Modelo llave-cerradura

Un compuesto dirigido a una diana molecular  
*Data reductionism*



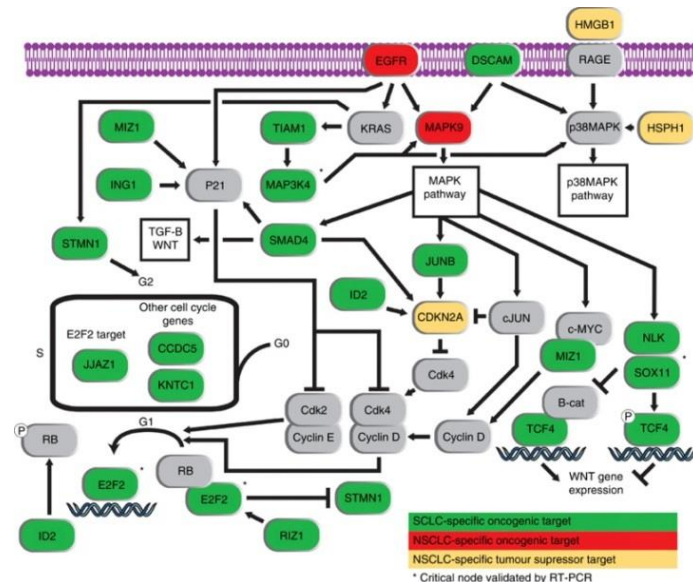
# Diseño enfocado a múltiples dianas moleculares

## *Multi-target drug discovery*



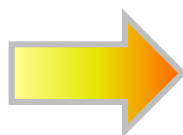
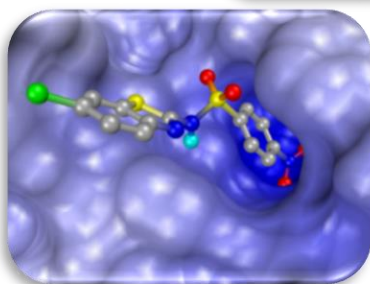
Búsqueda de “**llaves maestras**”  
que abran múltiples cerraduras

Los sistemas biológicos son complejos



# Cambio en el paradigma de diseño de fármacos

## Single-target drug discovery



## Multi-target drug discovery



*In vivo* HTS



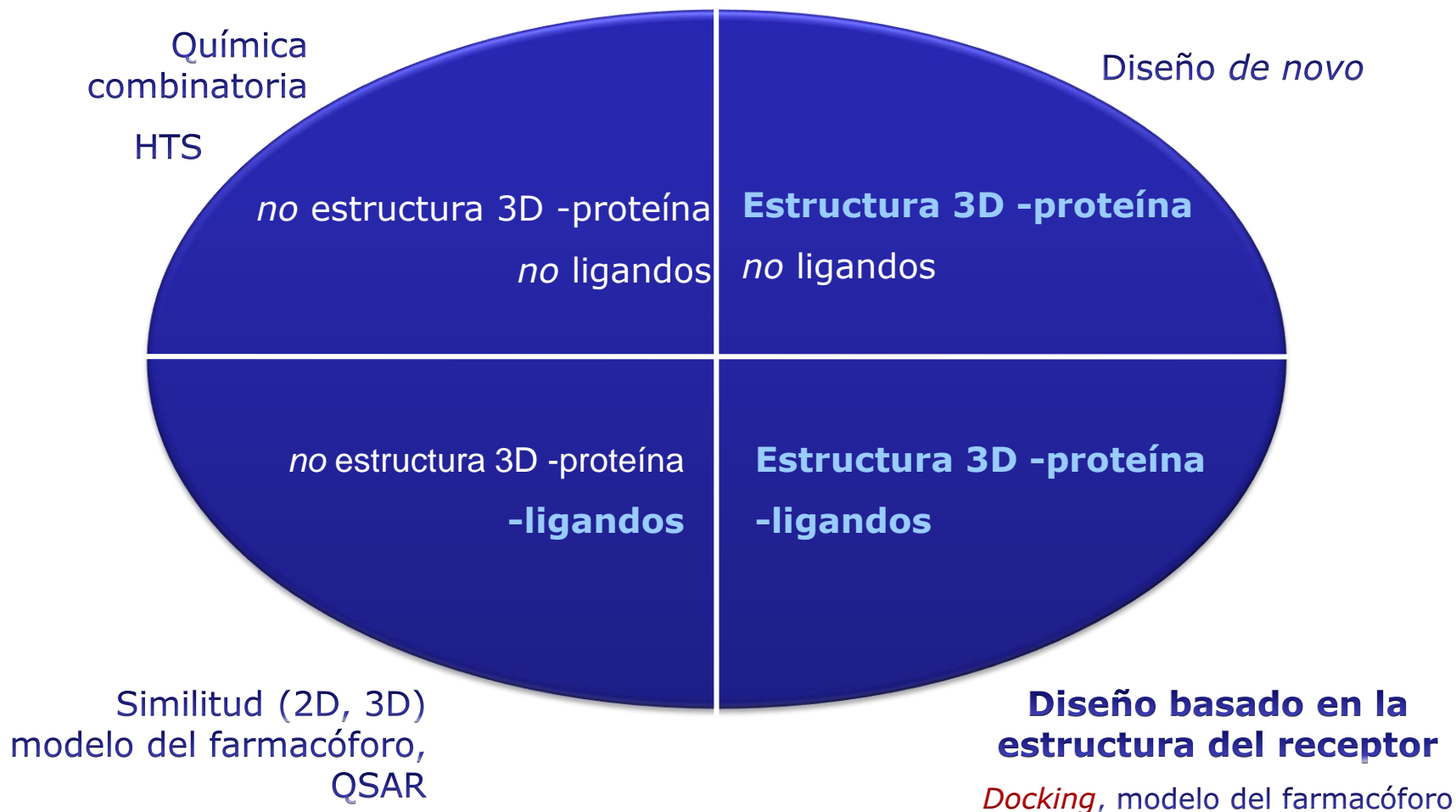
Polypharmacology

Chemogenomics

Drug repurposing

'Master key' compounds

# Diseño basado en el ligando / receptor

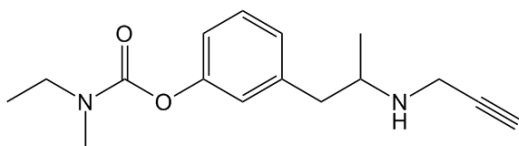


# Modelado del farmacóforo

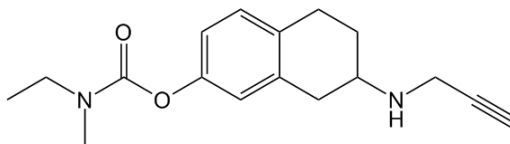
**Farmacóforo:** “... **ensamble molecular** que contiene (*phoros*) las **características esenciales** para la actividad biológica de un fármaco (*pharmacon*).”

Erlich, P. *Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 17.

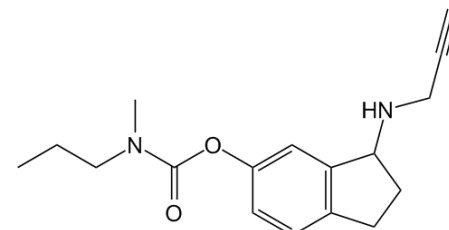
## Inhibidores de la MAO



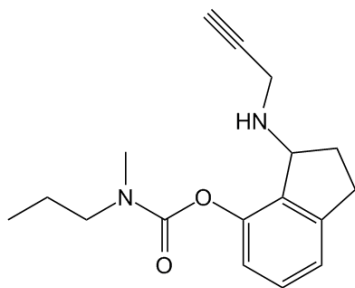
activa



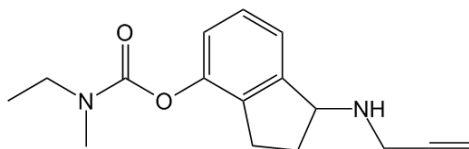
activa



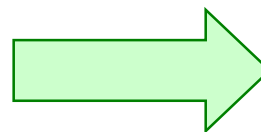
inactiva



inactiva

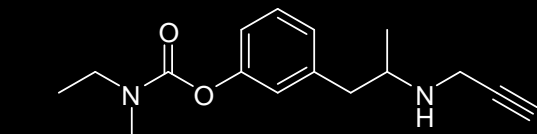


activa

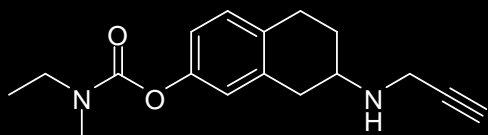


¿Cuál es el  
farmacóforo?

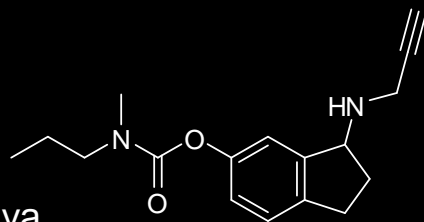
# Modelo del farmacóforo



activa



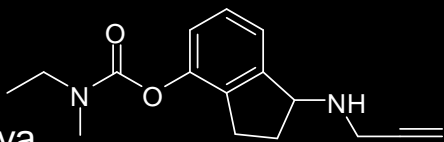
activa



inactiva



inactiva

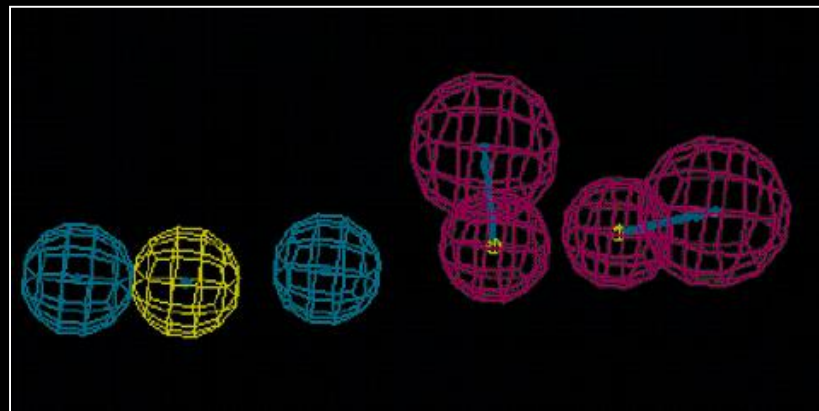
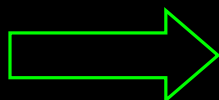


activa

Hidrófobo

Carbamato

Puente de hidrógeno  
(donador o aceptor)

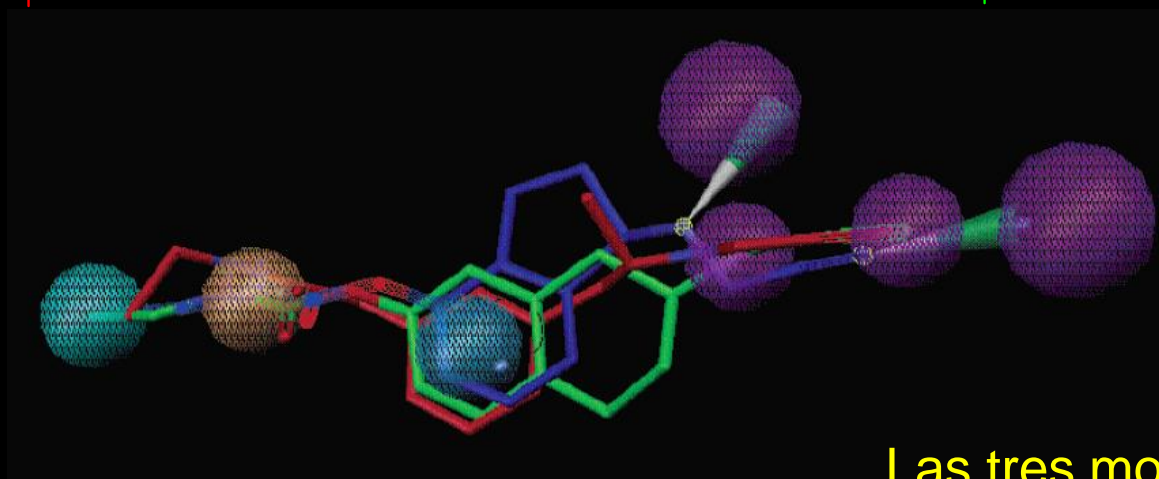
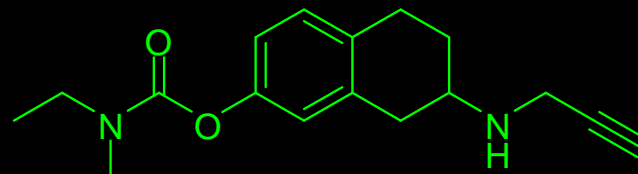


Modelo del farmacóforo

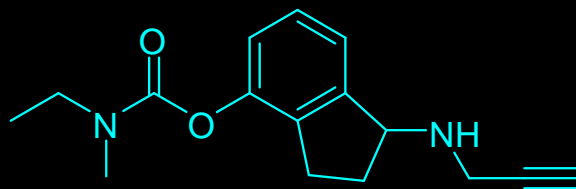
Ensamble molecular de  
características esenciales



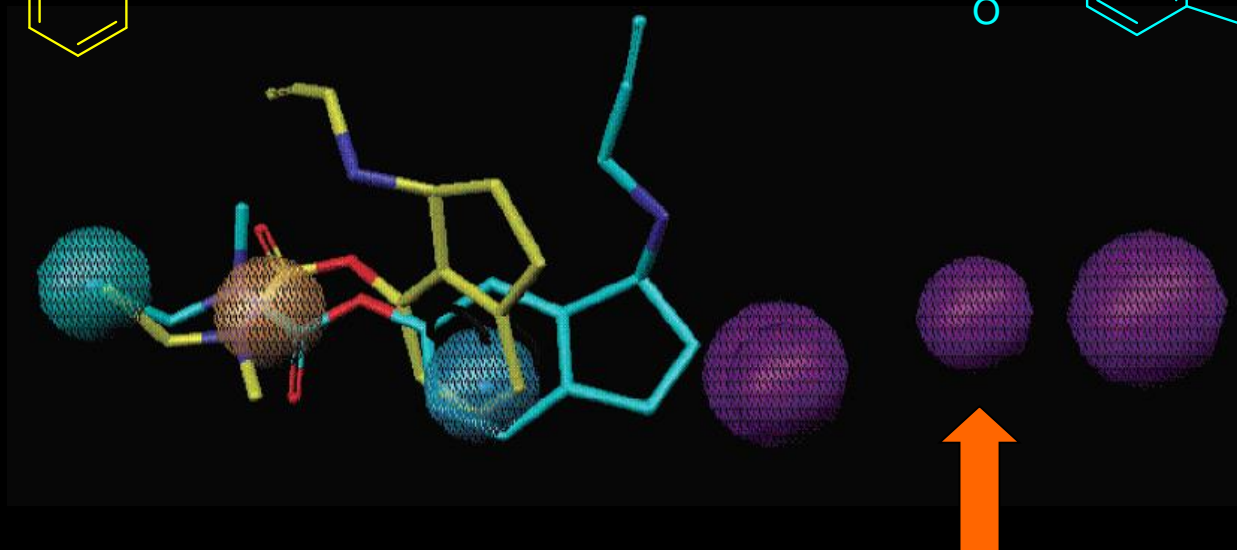
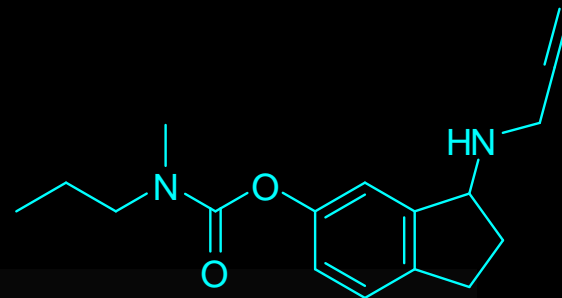
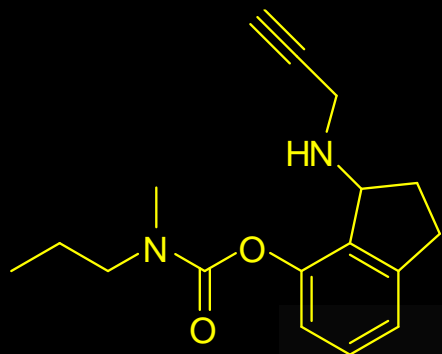
# Compuestos activos



Las tres moléculas coinciden con el modelo del farmacóforo



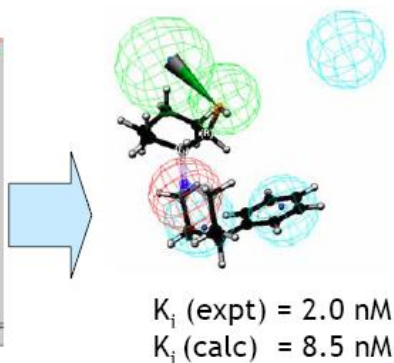
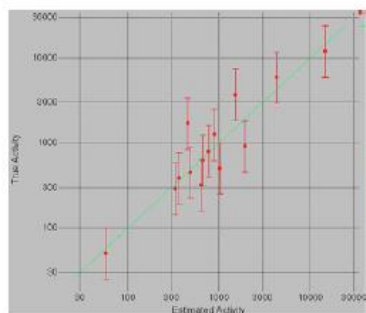
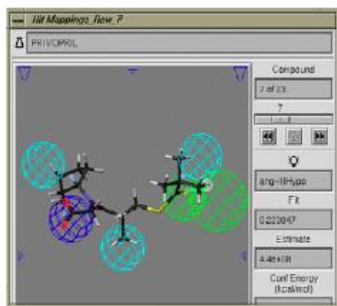
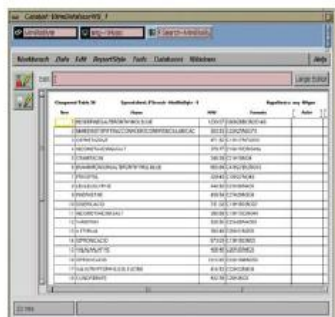
# Compuestos inactivos



No coinciden con el farmacóforo

# Ejemplos de programas

## Catalyst

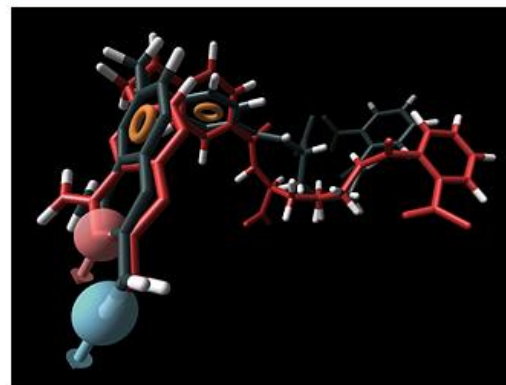


$K_i$  (expt) = 2.0 nM  
 $K_i$  (calc) = 8.5 nM

www.accelrys.com

## Phase

www.schrodinger.com



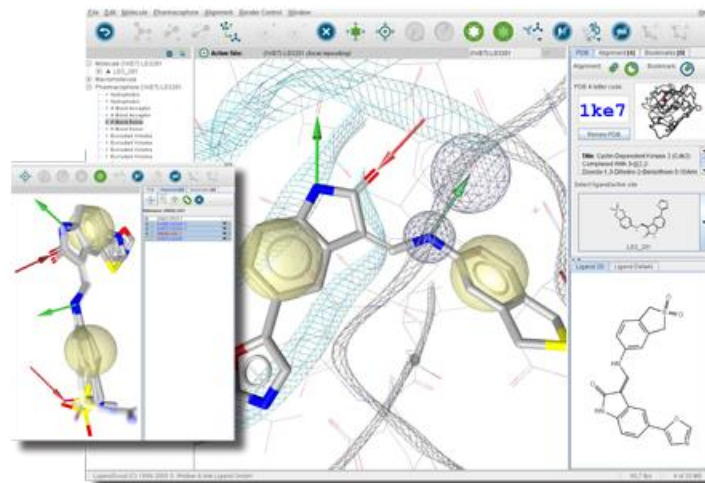
The bound conformation of PT523, a potent anticancer drug, is shown as it appears in a crystal structure (red atoms), and as predicted by the topscoring Phase hypothesis (gray atoms). The Phase prediction has an RMSD of just 0.78 Å compared to the crystal structure.

- > Download Software
- > Publications
- > Get Support

Enlarge

## LigandScout

www.inteligand.com



# Diseños exitosos

*J. Med. Chem.* 1995, 38, 305–317

305

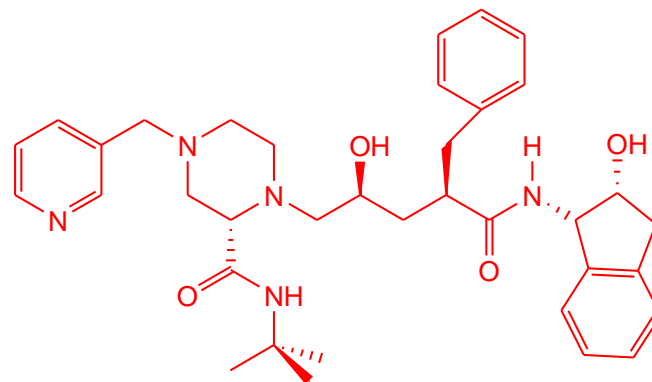
## ***A Priori* Prediction of Activity for HIV-1 Protease Inhibitors Employing Energy Minimization in the Active Site**

M. Katharine Holloway,<sup>\*,†</sup> Jenny M. Wai,<sup>†</sup> Thomas A. Halgren,<sup>\*,†</sup> Paula M. D. Fitzgerald,<sup>‡</sup> Joseph P. Vacca,<sup>§</sup> Bruce D. Dorsey,<sup>§</sup> Rhonda B. Levin,<sup>§</sup> Wayne J. Thompson,<sup>§</sup> L. Jenny Chen,<sup>§</sup> S. Jane deSolms,<sup>§</sup> Neil Gaffin,<sup>§</sup> Arun K. Ghosh,<sup>§</sup> Elizabeth A. Giuliani,<sup>§</sup> Samuel L. Graham,<sup>§</sup> James P. Guare,<sup>§</sup> Randall W. Hungate,<sup>§</sup> Terry A. Lyle,<sup>§</sup> William M. Sanders,<sup>§</sup> Thomas J. Tucker,<sup>§</sup> Mark Wiggins,<sup>§</sup> Catherine M. Wiscourt,<sup>§</sup> Otto W. Woltersdorf,<sup>§</sup> Steven D. Young,<sup>§</sup> Paul L. Darke,<sup>⊥</sup> and Joan A. Zugay<sup>⊥</sup>

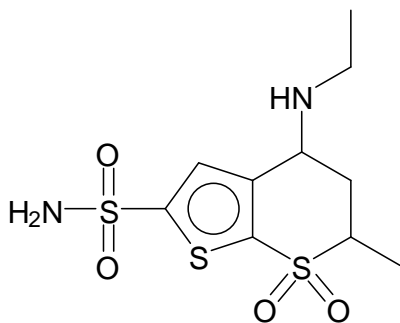
*Departments of Molecular Systems, Biophysical Chemistry, Medicinal Chemistry, and Biological Chemistry, Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania 19486, and Rahway, New Jersey 07065*

VIH-1 proteasa

Docking  
manual



Indinavir  
CRIVAN®

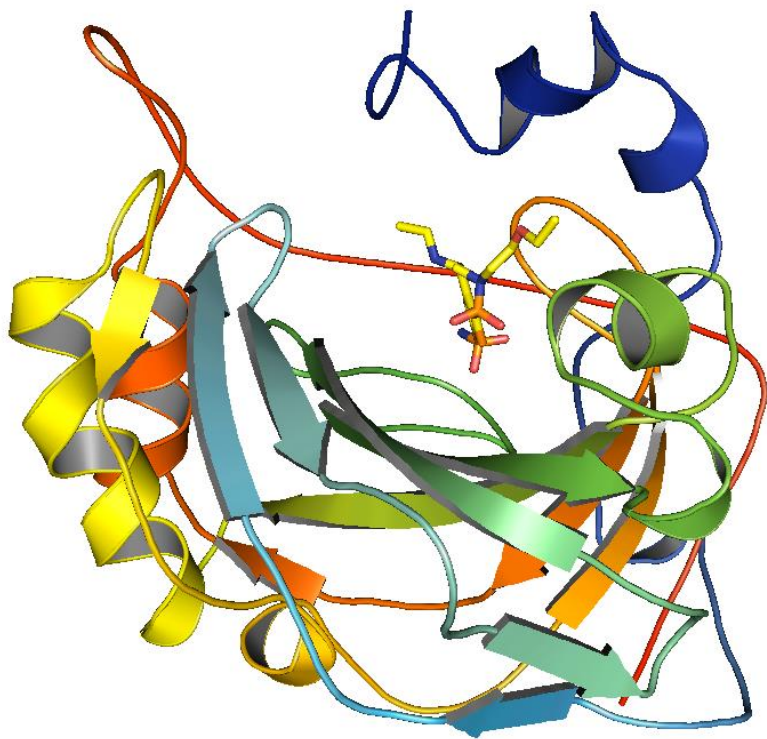


## TRUSOPT® (dorzolamida)

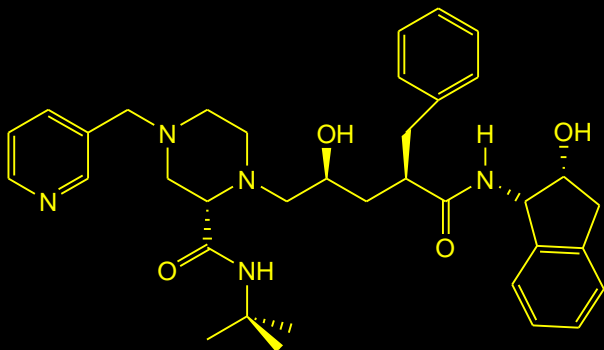
### Glaucoma

Merck (1995)

- Diseño basado en la estructura del receptor
- Cálculos *ab initio*



Anhidrasa carbónica

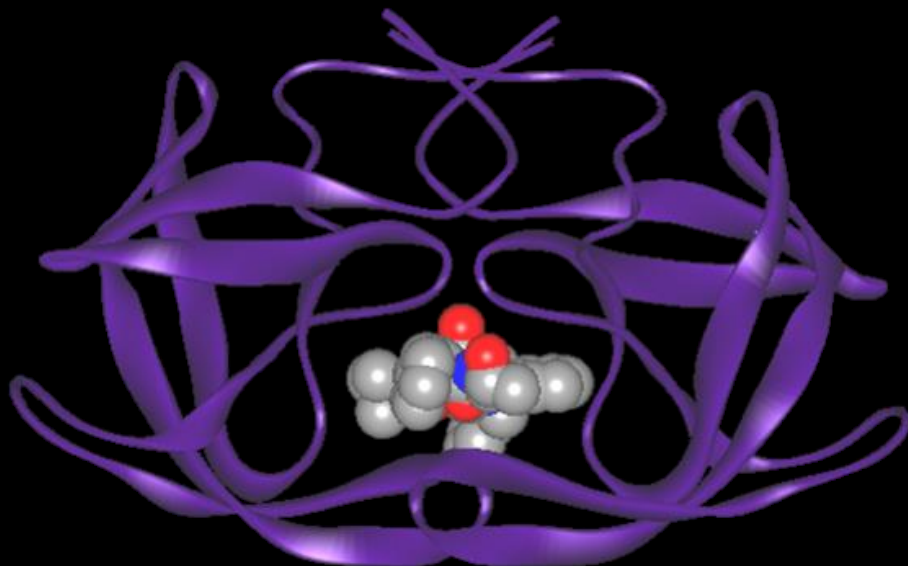


**CRIVAN® (indinavir)**

# Antiviral (SIDA)

# Merck (1996)

- Diseño basado en la estructura del receptor
- Cristalografía de rayos X



## Indinavir unido a la proteasa de VIH

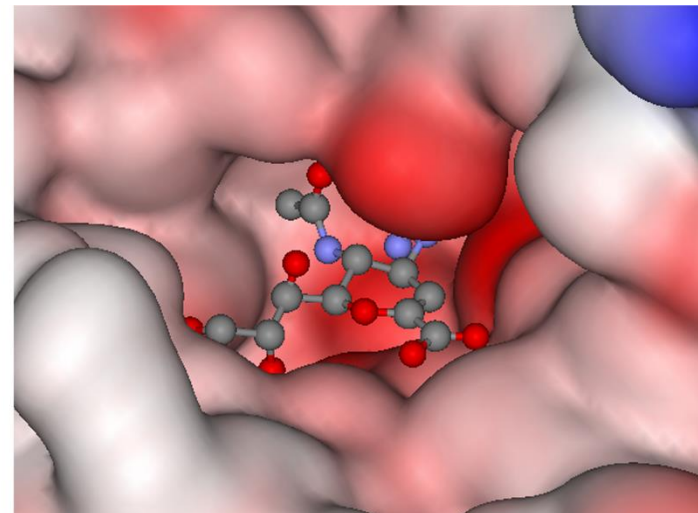
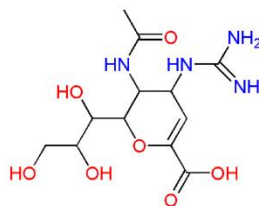


# RELENZA® (zanamavir)

Antiviral (Influenza)

GlaxoSmithKline (1999)

Diseño basado en la estructura del receptor



## Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication

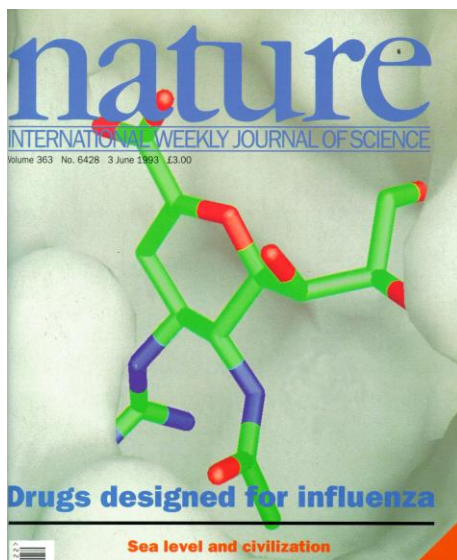
Mark von Itzstein\*, Wen-Yang Wu\*, Gaik B. Kok\*, Michael S. Pegg\*, Jeffrey C. Dyason\*, Betty Jin\*, Tho Van Phan\*, Mark L. Smythe\*, Hume F. White\*†, Stuart W. Oliver\*, Peter M. Colman‡, Joseph N. Varghese‡, D. Michael Ryan§, Jacqueline M. Woods§, Richard C. Bethell§, Vanessa J. Hotham§, Janet M. Cameron§ & Charles R. Penn§

\*Department of Pharmaceutical Chemistry, Victorian College of Pharmacy, Monash University, 381 Royal Parade, Parkville, Victoria 3052, Australia

†CSIRO Division of Biomolecular Engineering, Parkville, Victoria 3052, Australia

§Glaxo Group Research Ltd, Greenford, Middlesex UB6 0HE, UK

Two potent inhibitors based on the crystal structure of influenza virus sialidase have been designed. These compounds are effective inhibitors not only of the enzyme, but also of the virus in cell culture and in animal models. The results provide an example of the power of rational, computer-assisted drug design, as well as indicating significant progress in the development of a new therapeutic or prophylactic treatment for influenza infection.



1993

# Elección de método



- **OBJETIVO(s)** del estudio
  - General y específico (qué? y para qué?)
- Disponibilidad de:
  - Datos experimentales
    - Validación de resultados
    - Ej. Pruebas *in vivo* vs. docking con enzima (X)
  - Recursos / infraestructura
  - **Tiempo**
    - Acotar estudio a plan de investigación / tesis
    - Seleccionar métodos eficientes