



MACROCICLOS DE DIFENILAMINA CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Número de solicitud: MX/a/2018/011702
(estatus: patente pendiente)



RESUMEN

El desarrollo presenta los primeros macrociclos derivados de difenilamina con actividad antiinflamatoria, de baja toxicidad, obtenidos por una síntesis rápida y versátil que comprende dos reacciones de Ugi cuatro componentes y una reacción de acoplamiento cruzado C-N de Buchwald-Hartwig. Los macrociclos presentan actividad antiinflamatoria tópica en ensayos usando el modelo de edema inducido por TPA en oreja de ratón.

ANTECEDENTES E IMPORTANCIA

El impacto de las estructuras macrocíclicas en la química medicinal está demostrado por la diversidad de estructuras de este tipo que manifiestan propiedades biológicas significativas. Por ejemplo, los macrociclos tienen una relevante actividad como antibióticos, antifúngicos, antiparasitarios, anticancerígenos y agentes inmunosupresores.

Por otro lado, la difenilamina se ha usado desde la antigüedad como agente antimicrobiano; se encuentra presente en la cebolla y en las hojas del té negro y té verde, así como en las cascaras de las frutas cítricas. Para la difenilamina y sus derivados se han reportado actividades biológicas como antiinflamatorios, anestésicos, antibióticos, citotóxicos entre otros, mientras que los derivados de la difenilamina se encuentran en el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos, por ejemplo, el diclofenaco, aceclofenaco, el ácido tolfenámico, el ácido tolfenámico, el ácido flufenámico, el ácido mefenámico (Figura 1), son fármacos mundialmente usados. Como estos compuestos, a la fecha, se han empleado diversos derivados de difenilaminas en búsqueda de propiedades antiinflamatorias.

GRADO DE AVANCE

De acuerdo con los TRL definidos por la NASA, internacionalmente usados en el sector industrial para delimitar el grado de madurez de una tecnología, el presente desarrollo se encuentra en un nivel 2. Se probó el efecto antiinflamatorio mediante ensayos, usando el modelo de edema inducido en oreja de ratón.

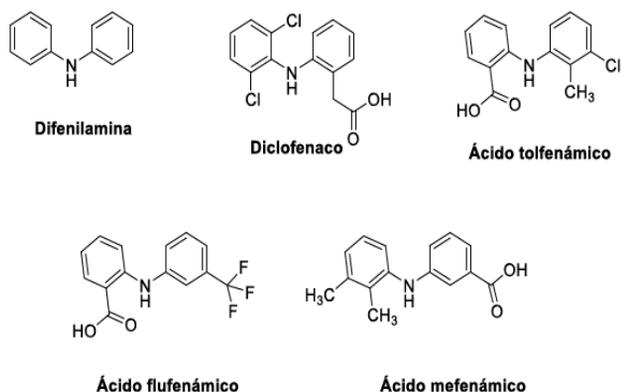


Figura 1. Ejemplos de fármacos comerciales derivados de difenilamina.



MACROCICLOS DE DIFENILAMINA CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA

Número de solicitud: MX/a/2018/011702

(estatus: patente pendiente)



APLICACIONES

Los macrociclos son compuestos relevantes con una actividad importante como antibióticos, antifúngicos, antiparasitarios, anticancerígenos y agentes inmunosupresores. La difenilamina se ha usado como agente antimicrobiano, es parte de la estructura de diferentes moléculas que presentan actividad antiinflamatoria, como el diclofenaco y la familia de femanatos (ácido mefenámico, ácido flufenámico y ácido tolfenámico). De lo anterior, la tecnología desarrollada tiene como principal campo de aplicación el desarrollo de productos farmacéuticos de indicación terapéutica antiinflamatorio basados en macrociclos con propiedades de permeabilidad mejorada y baja toxicidad

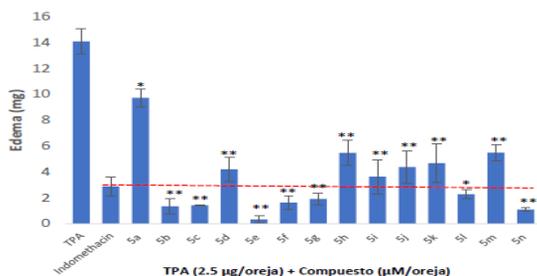


Figura 2. Efecto de los macrociclos en el edema inducido en ratón con la administración de TPA.

VENTAJAS COMPETITIVAS

- La obtención dirigida de nuevos compuestos macrocíclicos con actividad antiinflamatoria que pueden usarse como compuestos líderes para la creación de otros compuestos aún más potentes.
- Ofrecer una metodología rápida y versátil para la construcción de macrociclos inéditos derivados de difenilamina con actividad antiinflamatoria.
- Una potencia mayor que otros fármacos del mercado (indometacina y el celecoxib), de acuerdo con la actividad biológica de los macrociclos reportada de la presente invención.
- Baja toxicidad, en especial en líneas celulares sanas.
- Los macrociclos expuestos en la invención presentan propiedades de permeabilidad mejorada.



EXPECTATIVAS

El escalamiento de la tecnología, para que dichos compuestos puedan llegar a los pacientes requiere de la validación de los compuestos como serían pruebas preclínicas de seguridad, toxicidad, farmacocinética y farmacodinamia. Una etapa posterior consistirá en los estudios clínicos para determinar la eficacia de las moléculas y otros elementos de seguridad terapéutica. Es fundamental la participación de un socio estratégico que sea capaz de realizar la síntesis bajo buenas prácticas, conformar el dossier y llevar a cabo las pruebas preclínicas, Fase I y II en humanos y, posteriormente, colocar en el mercado el producto a través de la formulación y envasado, cumpliendo la normativa por parte de COFEPRIS.