



PIRAZINONAS PEPTÍDICAS CON CAPACIDAD ANTI-INFLAMATORIA

Solicitud de patente: Mx/a/2019/007724
(estatus: patente pendiente)



RESUMEN

La presente invención describe una colección de 27 moléculas de tipo pirazinonas peptídicas con actividad antiinflamatoria, sintetizadas con un modelo sencillo que utiliza reactivos ampliamente disponibles comercialmente, que además presentan una menor citotoxicidad y revierten los efectos ocasionados por el proceso de inflamación que pueden ser utilizados como un farmoquímico eficaz y seguro para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una inflamación crónica, p. ej. en artritis, asma, cáncer, diabetes tipo 2, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y periodontales.

El uso de los glucocorticoides puede llevar a la manifestación de distintas reacciones adversas con diverso grado de severidad que incluyen desde una supresión leve del eje hipotálamo-pituitaria, hasta infecciones que pongan en riesgo la vida del paciente. Pueden existir cambios dermatológicos, síndrome de Cushing, alteraciones oftalmológicas, retención de líquidos, enfermedad aterosclerótica, arritmias, manifestaciones gastrointestinales, osteoporosis, alteraciones neuropsiquiátricas, modificaciones en el metabolismo de glucosa, inmunosupresión con el consecuente aumento de riesgo de infecciones, leucocitosis, neutrofilia, insuficiencia adrenal, alteración del crecimiento en niños, entre otros.

El otro grupo de fármacos contra la inflamación son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) los cuales tienen estructuras químicas muy variadas, pero con efectos terapéuticos y reacciones adversas similares: sangrado intestinal, alteraciones cardiovasculares y nefrotoxicidad

Es por ello que aún es necesario trabajar en el desarrollo de nuevas moléculas con actividad antiinflamatoria de potencia equiparable a las disponibles en el mercado farmacéutico, pero con una marcada disminución en la toxicidad y que ayuden a evitar los procesos de inflamación crónica, de manera que representen una alternativa más segura y costo-efectiva.

ANTECEDENTES E IMPORTANCIA

Actualmente existen diversos fármacos que son utilizados como antiinflamatorios en distintos padecimientos. Un grupo de ellos está constituido por los corticoesteroides entre los cuales se incluyen a los glucocorticoides los cuales son moléculas estructural y farmacológicamente similares a la hormona endógena cortisol y que tiene distintos efectos terapéuticos como antiinflamatorio, inmunosupresor, antiproliferativo y vasoconstrictor.



PIRAZINONAS PEPTÍDICAS CON CAPACIDAD ANTI-INFLAMATORIA

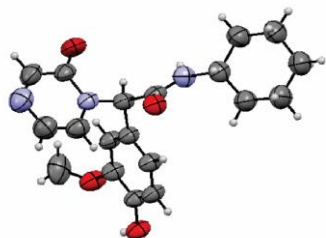
Solicitud de patente: Mx/a/2019/007724
(estatus: patente pendiente)



DESCRIPCIÓN DEL DESARROLLO

Colección de pirazinonas peptídicas novedosas, obtenidas a través de una reacción multicomponente basada en isonitrilo seguida de un paso de reacciones en tándem de desprotección/ciclación/aromatización, las cuales presentan actividad anti-inflamatoria con una baja citotoxicidad en comparación con compuestos disponibles actualmente en el mercado.

La metodología de síntesis de pirazinonas peptídicas consiste en un modelo Ugi 4-CR y una cascada de procesos que incluyen la desprotección de los grupos Boc y cetal, seguidos de un paso de ciclación/aromatización oxidativa. Las moléculas mostraron actividad antiinflamatoria, en algunos casos similares a las moléculas utilizadas como referencia (indometacina y celecoxib), y que además reducen el reclutamiento de neutrófilos, reducen la actividad de la enzima mieloperoxidasa, e incluso llegan a revertir la inflamación en el modelo animal utilizado en el estudio. Asimismo, se demostró que la citotoxicidad de estas moléculas es mucho menor que la demostrada por fármacos antiinflamatorios actualmente utilizados.



VENTAJAS COMPETITIVAS Y CAMPO DE APLICACIÓN

- La colección de pirazinonas peptídicas, presentan una baja toxicidad en comparación con compuestos disponibles en el mercado.
- La estrategia metodológica utilizada para la síntesis de pirazinonas peptídicas está basada en un protocolo de dos pasos a partir de reactivos disponibles comercialmente, entre los cuales se incluyen N-Boc glicina, aminoacetaldehído dimetilacetal, y diversos aldehídos aromáticos e isonitrilos.
- En la estrategia de síntesis considera que el α -acilaminocarboxamida (aducto Ugi) pueda ser ciclado después de que se retira la protección de los grupos acetal y Boc, seguida de una oxidación espontánea.
- Con los hallazgos encontrados se demuestra que uno o más de los compuestos de la colección de pirazinonas peptídicas puede ser utilizado como un farmoquímico eficaz y seguro para la elaboración de formulaciones o medicamentos que sean utilizadas en un tejido celular y que pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una inflamación crónica como artritis, asma, cáncer, diabetes tipo 2, enfermedad de Alzheimer, enfermedades cardiovasculares y periodontales.



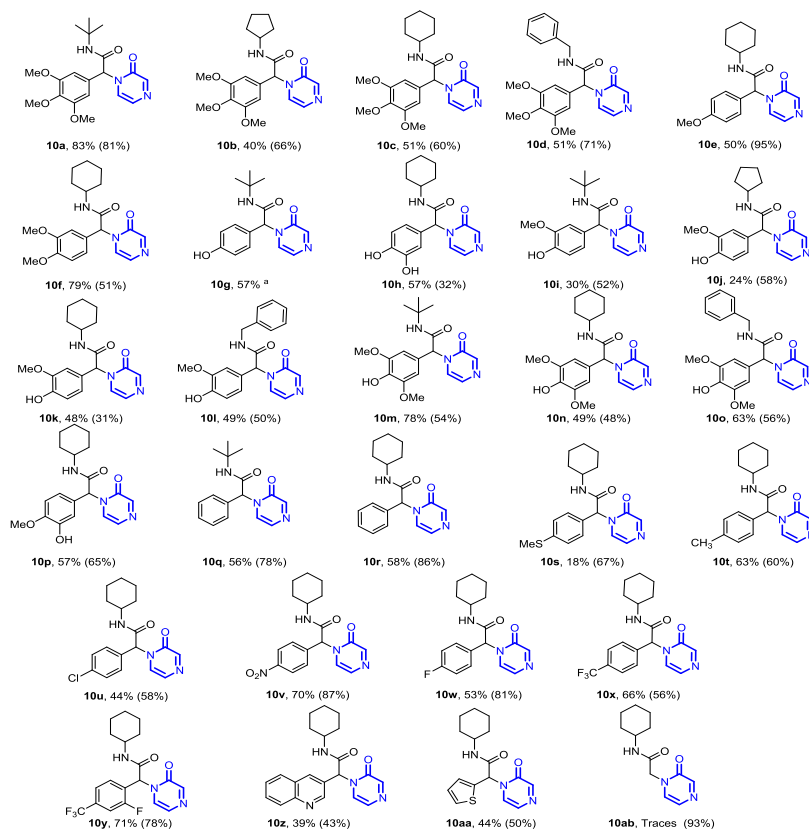
PIRAZINONAS PEPTÍDICAS CON CAPACIDAD ANTI-INFLAMATORIA

Solicitud de patente: Mx/a/2019/007724
(estatus: patente pendiente)



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 de maduración. Se determinó una metodología sencilla y novedosa para la síntesis de 27 pirazinonas peptídicas y se llevó a cabo la evaluación de la actividad antiinflamatoria de los compuestos análogos de pirazinonas peptídicas a través de un modelo de inhibición de inflamación en oreja de ratón inducida por acetato de tetradecanoilforbol.



a) Ugi adduct was not isolated