

realizados en productos naturales de plantas reportadas con alguna información etnofarmacológica. En cuanto a las estrategias para la búsqueda de moléculas y nuevos blancos antivirales, dilucidar mecanismos que permiten a su vez encontrar elementos comunes en la forma como virus DNA y RNA infecta la célula, es una aproximación lógica que acortaría el tiempo requerido para el desarrollo de nuevos medicamentos antivirales. En los recientes estudios realizados por la línea ABPN, del grupo **GRID**, se demostró que derivados e híbridos fusionados del ácido gálico, que conllevan a la estructuración de un núcleo carbonado derivado de la combretastatina —agente citotóxico que actúa como inhibidor de la polimerización de la tubulina—, muestran tanto actividad antitumoral como anti-herpética. La actividad anti-herpes que ejercen inhibidores de microtúbulos, puede deberse en parte, a la inhibición del reordenamiento del citoesqueleto que los virus inducen durante su infección, y deberían ser objeto de estudio para otros virus, entre estos, flavivirus tales como el virus dengue. Finalmente, para la evaluación de la actividad antiviral in vitro de virus que requieren largos periodos de incubación se están implementando métodos por HTS que ofrecen sistemas basados en replicones, y virus recombinantes, que reducen el tiempo de la evaluación.

Agradecimientos. Por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).

La patentabilidad de compuestos naturales y derivados

Arturo San Feliciano-Martín

*Departamento de Química Farmacéutica. Grupo de Diseño y Obtención de Moléculas Bioactivas (DOMOBIO).
Universidad de Salamanca, España.*

Conferencia Magistral

La naturaleza en sí misma y los bienes que directamente nos proporciona no son patentables, aunque se puedan diseñar, organizar y poner en marcha procesos productivos basados en ellos y comercializarlos posteriormente con los beneficios que su venta pueda proporcionar. Sin embargo, cuando esos bienes no son directamente obtenibles de la naturaleza o, aun siéndolo, precisan de una manipulación o un tratamiento específico que los transforma en productos más eficaces como medicamentos o alimentos, o que sirva para asociarles justificadamente una nueva actividad o una nueva utilidad, los productos derivados de esos tratamientos pueden llegar a ser patentables. En esta presentación se analizan las posibilidades de alcanzar la protección legal para diversas materias naturales bioactivas obtenidas de plantas medicinales u otros organismos, en virtud de las manipulaciones o tratamientos que se precise aplicar para potenciar su utilidad o definir un uso nuevo. Así mismo, se analizan las posibilidades de patentar los derivados semisintéticos obtenidos a partir de compuestos naturales y los análogos estructurales que puedan obtenerse por síntesis total, en caso de que mejoren las propiedades del producto original e incorporen modificaciones estructurales apreciables a juicio del evaluador experto. La presentación se ilustra con ejemplos reales de protecciones legales alcanzadas para algunas sustancias obtenidas por el grupo DOMOBIO-USAL. Se presentan ejemplos de patentes internacionales aprobadas de invención o innovación que demuestran la posibilidad de proteger la fracción bioactiva útil de un extracto natural que, en formato global, ya se encontraba autorizado para un uso terapéutico definido. También se presentan ejemplos de patentes reconocidas para sustancias

derivadas de compuestos bioactivos ya establecidos, y de otras sustancias estructuralmente relacionadas con modelos naturales y generadas mediante diseño y síntesis total, una vez demostrada su eficacia y utilidad terapéutica, mediante los procesos de bioevaluación apropiados e incluyendo los estudios de ausencia de toxicidad apreciable. Finalmente, se presenta y analiza la posibilidad de obtener la protección para una nueva utilidad terapéutica en el caso de un fármaco en uso clínico muy prolongado para otras patologías.

Agradecimientos. A la Universidad de Salamanca, España; por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas); y a la Corporación de Ciencias Básicas Biomédicas (UdeA).

Modelo de pez cebra y pequeñas moléculas heterocíclicas actualidades y futuro

Carlos E. Puerto-Galvis y Vladimir V. Kouznetsov

Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, Universidad Industrial de Santander, Cra 27 Calle 9, A.A. 687, Bucaramanga, Colombia.

Introducción. En la actualidad el diseño de nuevas estrategias de síntesis que permitan potencializar los efectos biológicos de los fármacos conocidos, se centra en la preparación de híbridos moleculares a partir de las principales unidades farmacóforas de derivados naturales y sintéticos reconocidos. Iniciado el camino hacia el desarrollo de un fármaco con el diseño y la preparación de nuevas librerías de compuestos, la evaluación biológica de estos productos representa nuevos retos para la química medicinal al desarrollar nuevas técnicas que disminuyan los tiempos de análisis y costos, sin afectar la confiabilidad y reproducibilidad de los datos. Surge así el modelo del pez cebra (*Danio rerio*), especie que al poseer una alta homología genética con el hombre permite evaluar los procesos ADME-Tox sobre un sistema in vivo y correlacionarlos con los mismos procesos biológicos en el hombre. **Objetivo.** Profundizar en el desarrollo de cicloadición [3+2] dipolar en la síntesis de híbridos moleculares con los fragmentos: pirrolizidina, isatina y combretastatina A4 y su evaluación biológica empleando el modelo del pez cebra. **Metodología.** Haciendo uso de iluros de azometino **3**, generados in situ tras la condensación de derivados de la isatina **1** con L-prolina **2**, y dipolarofilos pobres como los β -nitroestirenos **4a-c** bajo condiciones de química verde se preparó una librería de pequeñas moléculas heterocíclicas **5a-m** (esquema 1). Se emplearon los embriones del pez cebra después de su fertilización (hpf) como objetos de estudio (dianas) de las moléculas sintetizadas para estudiar los cambios fenotípicos inducidos por moléculas **5a-m** sobre los principales órganos durante el desarrollo del pez. **Resultados.** Todos los compuestos sintetizados **5a-m** fueron obtenidos en buenos rendimientos y se caracterizaron mediante espectroscopia infrarroja (IR) y de resonancia magnética nuclear (experimentos ^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HSQC). Los ensayos preliminares sobre los embriones del pez cebra revelaron una leve toxicidad de los compuestos **5a-m** a las concentraciones evaluadas (1-200 μM), afectando negativamente el desarrollo normal de los embriones (figura 1).

Agradecimientos. El LQOBio agradece por el apoyo financiero otorgado por COLCIENCIAS Grant RC-366-2011 (Patrimonio Autónomo del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, Francisco José de Caldas).