Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes
OFICINA REGIONAL DEL BAJIO

Solicitud Expediente: MX/a/2014/014695
Fecha: 1/DIC/2014 Hora: 15:59:57
Folio: MX/E/2014/086513 474885
MX/E/2014/086513

[x] Solicitud de Patente
[ ] Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad

[ ] Solicitud de Registro de Diseño Industrial, especifique cuál:
[ ] Modelo Industrial [ ] Dibujo Industrial

Antes de llenar la forma lea las consideraciones generales al reverso

Uso exclusivo Delegaciones y Subdelegaciones de la Secretaría de Economía y Oficinas Regionales del IMPI.
Sello
Folio de entrada
Fecha y hora de recepción

I DATOS DEL (DE LOS) SOLICITANTE(S)

El solicitante es el inventor [ ] El solicitante es el causahabiente [x]

1) Nombre (s): UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO

2) Nacionalidad (es): MEXICANA

3) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: LASCURAIN DE RETANA NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO

4) Teléfono (clave): 014737320006 EXT 5059 Y 4501 5) Fax (clave): 014737320006 EXT 5059

II DATOS DEL (DE LOS) INVENTOR(ES)

6) Nombre (s): MIGUEL ANGEL VÁZQUEZ GUEVARA, ALBERTO FLORES MARTÍNEZ, JUVENCIO ROBLES GARCÍA, YOLANDA ALCARAZ CONTRERAS, SANTIAGO GARCÍA MARES, FABIOLA NOEMÍ DE LA CRUZ DURÁN, TAYDE OSVALDO VILLASEÑOR GRANADOS Y JULIO CÉSAR LÓPEZ MARTÍNEZ

7) Nacionalidad (es): MEXICANA, MEXICANA, MEXICANA, MEXICANA, MEXICANA, MEXICANA, MEXICANA, MEXICANA

8) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: LASCURAIN DE RETANA NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO

9) Teléfono (clave): 014737320006 EXT 5012 Y 4501 10) Fax (clave): 014737329312

III DATOS DEL (DE LOS) APODERADO (S)

11) Nombre (s): MARÍA ISABEL RODRÍGUEZ AGUILERA

12) R G P: RGP-DDAJ- 23868

13) Domicilio; calle, número, colonia y código postal: CALZADA DE GUADALUPE NO 5 COLONIA CENTRO, CP 36000

Población, Estado y País: GUANAJUATO, GUANAJUATO, MEXICO

14) Teléfono (clave): 014737320006 EXT. 4501

15) Fax (clave): 014737329312

16) Personas Autorizadas para oír y recibir notificaciones: HÉCTOR AXEL CONTRERAS ALVAREZ, MAYRA PATRICIA MOSQUEDA GONZÁLEZ, DIEGO ISMAEL ALVARADO CASTRO

17) **Denominación o Título de la Invención:** "MOLÉCULAS ORGÁNICAS CON NUCLEO BASE DE CUMARINA CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA"

18) **Fecha de divulgación previa**
Día Mes Año

19) **Clasificación Internacional**

uso exclusivo del IMPI

20) **Divisional de la solicitud**
Número Figura jurídica

21) **Fecha de presentación**
Día Mes Año

22) **Prioridad Reclamada:**

País	Fecha de presentación Día Mes Año	No. de serie

Lista de verificación (uso interno)

No. Hojas			No. Hojas		
✓	1	Comprobante de pago de la tarifa	✓		Documento de cesión de derechos
✓	13	Descripción y reivindicación (es) de la invención			Constancia de depósito de material biológico
✓	2	Dibujo (s) en su caso			Documento (s) comprobatorio(s) de divulgación previa
✓	1	Resumen de la descripción de la invención			Documento (s) de prioridad
✓	1	Documento que acredita la personalidad del apoderado			Traducción
				21	TOTAL DE HOJAS

Observaciones: 1.- Hoja de solicitud; 1.- Ficha de depósito; 1.- Hoja de descuento

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.

MARIA ISABEL RODRIGUEZ AGUILERA
Nombre y firma del solicitante o su apoderado

GUANAJUATO, GTO A 20 DE NOVIEMBRE DE 2014
Lugar y fecha

MEXPOST
PAQUETERÍA Y MENSAJERÍA EXPRESS

OFICINA RECEPTORA

OFICINA DESTINO

ELABORO (NOMBRE Y FIRMA DEL EMPLEADO)

4/DIC/14

EE85851672 7MX

REMITENTE (Sender)

CONTRATO: IMP09001

TELÉFONO: 01 477 7796088

REMITENTE (NOMBRE Y CONTACTO, CALLE, No. INTERIOR/EXTERIOR Y COLONIA):
OFICINA REGIONAL BAJIO (IMPI)
AV. PASEO DEL MORAL #106 TERCER PISO
COL. JARDINES DEL MORAL

C.P.: 37160

CIUDAD: LEÓN

ESTADO: GUANAJUATO

PAÍS: MÉXICO

EMAIL:

PESO: 2.400

FORMA DE PAGO:

PESO VOLUMEN:

NO ACEPTA SEGURO:

DIMENSIONES:

FACTURA No.:

DECLARACIONES (Custom Declarations)

DESCRIPCIÓN DEL CONTENIDO:

- REGALOS
- MUESTRAS COMERCIALES
- DOCUMENTO
- OTRO

VALOR DECLARADO:

NOMBRE Y FIRMA DEL REMITENTE:

- SOBRE
- PAQUETE

SEGURO:

PORTE:

EMBALAJE:

FLEJE:

ACUSE DE RECIBO:

SUBTOTAL:

IVA:

TOTAL:

DESTINATARIO (Addressee)

EMAIL:

DESTINATARIO (NOMBRE Y CONTACTO, CALLE, No. INTERIOR/EXTERIOR Y COLONIA):
Instituto Mexicano de la Propiedad Indust
EDGAR ALONSO ALAN HERNANDEZ GALINDO
COORDINACION DEPTAL. DE RECEPCION Y CONTR
DE DOCUMENTOS
PLANTA BAJA ARENAL #550

C.P.: 16020

CIUDAD: COL. TEPEPAN XOCHIMILCO MEXICO D.F.

PAÍS: MÉXICO

ESTADO: MEXICO

TELÉFONO: 01 55 5334 0700

INTENTOS DE ENTREGA

1ER AVISO FECHA Y HORA:

2DO AVISO FECHA Y HORA:

VENTANILLA FECHA Y HR:

MENSAJERO, CLAVE Y FIRMA:

NOMBRE Y FIRMA DE LA PERSONA QUE ESTÁ RECIBIENDO: Edgar Alonso Alan H. Galindo.

RECIBIDO
05 DIC. 2014
COORDINACIÓN DEPARTAMENTAL DE RECEPCIÓN Y CONTROL DE DOCUMENTOS

FECHA Y HORA DE ENTREGA:

INDICACIONES DE ENTREGA

Servicio	Ref	Sábado	Vis(#)	Aviso	Vent

CAUSAL DE DEVOLUCIÓN

- DOMICILIO INSUFICIENTE.
- DESCONOCIDO EN EL DOMICILIO
- NO RECLAMADA (TÉRMINO DE LEY).
- REHUSADA POR EL INTERESADO
- CAMBIO DE DOMICILIO.
- FALLECIÓ.

FECHA DEVOLUCIÓN:

REFERENCIAS PARA DEVOLUCIONES:

ETIQUETA AR

AV. CEYLAN No. 468, COSMOPOLITA, MÉXICO, D.F.
ACLARACIONES 5385-0901 EXTS. 45029, 45124, 45123, 45133, 55149
RECOLECCIONES 5133-0712 01-800-0014-683
VENTAS 01(55) 5340-3300 EXTS. 15584, 15750, 15217, 15764, 15726 Y 15758
CALL CENTER 01 800 701 7000

oficina de destino

EMS MEXPOST

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

LINEA DE CAPTURA PARA PAGO DE SERVICIOS

LINEA DE CAPTURA (REFERENCIA BANCO)
01001906294199498247

FOLIO FEPS (USO EXCLUSIVO DEL IMPI)
10019062941

10019062941

*VIGENTE HASTA :	TOTAL A PAGAR:
30/09/2014	$4,160.29

Concepto	Cantidad	Artículo	Importe
Por la presentación de solicitudes de patente, así como por los servicios a que se refiere	1	1a	$3,586.46

Esta referencia sólo deberá ser pagada y presentada ante el IMPI una sola vez.

Para que su pag ifique que el número de ira sea igua comprob

INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
Dirección Divisional de Patentes

OFICINA REGIONAL DEL BAJIO
Expediente: MX/a/2014/014695
Fecha: 1/DIC/2014 Hora: 15:59:57
Pago Asociado a la Solicitud
Folio: MX/E/2014/086513
FEPS: 010019062941

50% DE DESCUENTO

INSTITUCIONES EDUCATIVAS

--- CUATRO MIL CIENTO SESENTA PESOS 29/100 MN ---

TOTAL TARIFA	$3,586.46
I.V.A	$573.83
SUBTOTAL	$4,160.29
ACTUALIZACIO	$0.00
RECARGOS	$0.00
TOTAL A PAGAR	**$4,160.29**

Este documento podrá ser recibido en las ventanillas del IMPI como referencia de pago acompañando del comprobante bancario y la documentación del trámite.

☐ BBVA Bancomer Convenio CIE 976075

☐ Banamex PA: 3807 - 01

☐ Scotiabank No. de Cliente 1514

☐ Grupo Financiero Banorte No. de Emisora 82833

Únicamente para pago en ventanilla

No se recibirán cheques salvo que sean del mismo banco.

DATOS DEL TITULAR O SOLICITANTE

NOMBRE: Universidad de Guanajuato

DIRECCIÓN: Calle Lascurain de Retana No.Ext. 5 Col. Zona Centro C.P. 36000 GUANAJUATO GUANAJUATO

RFC: UGU450325KY2

ANOTACIONES

Nueva solicitud de patente. Moléculas orgánicas con núcleo base de Cumarina con actividad antifúngica. Dr. Miguel Ángel Vázquez , Dr. Alberto Flores , Dr. Juvencio Robles, Dra. Yolanda Alcaraz, QFB Santiago García, Q. Fabiola Noemí de la Cruz, Q. Tayde Osvaldo Villaseñor, Q. Julio César López. DCNyE

*** LA VIGENCIA CORRESPONDE A LA FECHA LÍMITE PARA REALIZAR EL PAGO EN VENTANILLA BANCARIA**

PODRÁ OBTENER SU FACTURA ELECTRÓNICA A MAS TARDAR AL TERCER DÍA HÁBIL A PARTIR DE LA FECHA DE PAGO EN: https://eservicios.impi.gob.mx

ESTE FORMATO NO CONSTITUYE UN COMPROBANTE FISCAL.

CONSERVE COPIA DE ESTE DOCUMENTO Y DE SU COMPROBANTE BANCARIO PARA CUALQUIER ACLARACION DE SU PAGO.

BANCO NACIONAL DE MEXICO, S.A.

SUCURSAL: 0159 COBILETE, SLPAS, OTO
12/10/06/12:04:30 A 06 DE OCTUBRE DE 2014

PAGO DE IMPI

FOLIO: 00130
FECHA DE PAGO: 30/70:
DATOS:
30/70: 100:30B2941334B247 4160.29

IMPORTE TOTAL M.N.: $4,160.29

PAGO REALIZADO POR LA CANTIDAD DE:
(CUATRO MIL CIENTO SESENTA PESOS 29/100 M.N.)

= = = =

FOLIO A 0680509

SECRETARIA DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO

SUBSECRETARIA DE INGRESOS

CEDULA DE REGISTRO FEDERAL DE CONTRIBUYENTES

BNM840515VB1

CLAVE DE REG. FED. DE CONTRIBUYENTE

BANCO NACIONAL DE

NOMBRE

MEXICO, S.A.

1990

La firma del comprador en este comprobante indica haber recibido de conformidad el documento consignado en el mismo. En el entendido de que su conformidad se refiere a los datos asentados en el documento

BANCO NACIONAL DE MEXICO, S.A., INTEGRANTE DEL GRUPO FINANCIERO BANAMEX (BANAMEX) no se hace responsable por demoras o falta de pago debidas a causas ajenas a BANAMEX y solo se obliga, en caso de no verificarse el pago, a devolver al solicitante de dicho documento, el importe de la operacion; los gastos, comisiones, situaciones etc. que se hubieran originado con motivo de dicha operacion quedaran a beneficio de BANAMEX. Dicha devolucion solo podra efectuarse siempre que el corresponsal o Sucursal involucrados autoricen a ello, y si no se presente alguna disposicion legal que impida a BANAMEX hacerlo y si el solicitante presenta a BANAMEX el documento original.

En operaciones en moneda extranjera, el solicitante esta de acuerdo en que la devolucion se hara en moneda nacional al tipo de compra vigente en la fecha de la mencionada devolucion

Banco Nacional de Mexico, S.A. Integrante del Grupo Financiero Banamex
Isabel la Católica 44 Col. Centro C.P. 06000 Mexico, D.F.

La reproduccion no autorizada de este comprobante constituye un delito en los terminos de las disposiciones fiscales

Este tiraje consta de 72 000 folios impresos en las plantas de Formex con fecha de impresion junio del 2014 vigencia 2 años

Impreso por Formularios de Mexico, S.A. de C.V. Av. Universidad 1070 Col. Pedro ma. Anaya 03340 Mexico, D.F.

Lote Dos

NCR AUT-328

8199-3 8199-3 8199-3

RECIBIMOS PARA PAGO O DEPOSITO EL IMPORTE MARCADO AL ANVERSO

6 OCT 2014

CONFORME A LOS ARTS. 70., 390 Y 268 DE LA LEY GENERAL DE TITS. Y OPERACIONES DE CREDITO, EN CASO DE SER TITULOS DE CREDITO.

FOLIO A 0680509

SECRETARIA DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO

SUBSECRETARIA DE INGRESOS

CEDULA DE REGISTRO FEDERAL DE CONTRIBUYENTES

BNM840515VB1

CLAVE DE REG. FED. DE CONTRIBUYENTE

BANCO NACIONAL DE

NOMBRE

MEXICO, S.A.

1990

La firma del comprador en este comprobante indica haber recibido de conformidad el documento consignado en el mismo. En el entendido de que su conformidad se refiere a los datos asentados en el documento

BANCO NACIONAL DE MEXICO, S.A., INTEGRANTE DEL GRUPO FINANCIERO BANAMEX (BANAMEX) no se hace responsable por demoras o falta de pago debidas a causas ajenas a BANAMEX y solo se obliga, en caso de no verificarse el pago, a devolver al solicitante de dicho documento, el importe de la operacion; los gastos, comisiones, situaciones etc. que se hubieran originado con motivo de dicha operacion quedaran a beneficio de BANAMEX. Dicha devolucion solo podra efectuarse siempre que el corresponsal o Sucursal involucrados autoricen a ello, y si no se presente alguna disposicion legal que impida a BANAMEX hacerlo y si el solicitante presenta a BANAMEX el documento original.

En operaciones en moneda extranjera, el solicitante esta de acuerdo en que la devolucion se hará en moneda nacional al tipo de compra vigente en la fecha de la mencionada devolución

Banco Nacional de Mexico, S.A. Integrante del Grupo Financiero Banamex
Isabel la Católica 44 Col. Centro C.P. 06000 Mexico, D.F.

La reproduccion no autorizada de este comprobante constituye un delito en los terminos de las disposiciones fiscales

Este tiraje consta de 72 000 folios impresos en las plantas de Formex con fecha de impresion junio del 2014 vigencia 2 años.

Impreso por Formularios de Mexico, S.A. de C.V. Av. Universidad 1070 Col. Pedro ma. Anaya 03340 Mexico, D.F.

Lote Dos

NCR AUT-328

FOLIO A 0680509

SECRETARIA DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO

SUBSECRETARIA DE INGRESOS

CEDULA DE REGISTRO FEDERAL DE CONTRIBUYENTES

BNM840515VB1

CLAVE DE REG. FED. DE CONTRIBUYENTE

BANCO NACIONAL DE

NOMBRE

MEXICO, S.A.

1990

La firma del comprador en este comprobante indica haber recibido de conformidad el documento consignado en el mismo. En el entendido de que su conformidad se refiere a los datos asentados en el

México, D.F., a 25 **de** Noviembre **del** 2014.

Solicitud No. _____ **Inicial** (X)

Bajo protesta de decir verdad declaro, con respecto al beneficio en la Cuarta Disposición General de la tarifa por los servicios que presta este H. Instituto, de encontrarme en el supuesto abajo señalado, por lo que solicito el 50% de descuento de la tarifa establecida para el Artículo 1a.

Hago la presente declaración en cumplimiento de dicha disposición, según el acuerdo por el que se da a conocer la tarifa por los servicios que presta el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicado en el Diario Oficial de la Federación con fecha 23 de Agosto de 1995.

Marque con una (x)

Inventores o Persona Física	( )
Micro o Pequeña Industrial	( )
Instituciones de Educación Superior Públicas o Privadas	(X)
Instituciones de Investigación Científica y Tecnológica del Sector Público	( )

A T E N T A M E N T E,

Nombre: María Isabel Rodríguez Aguilera.

Firma:

SOLICITANTE ( ) **APODERADO** (X)

Instituto
Mexicano
de la Propiedad
Industrial

DIRECCIÓN DIVISIONAL DE ASUNTOS JURÍDICOS
SUBDIRECCIÓN DIVISIONAL DE REPRESENTACIÓN LEGAL

EXPEDIENTE: **RGP-DDAJ-23868**
OFICIO: **SDRL.2013.2841**
ASUNTO: Constancia de inscripción en el Registro General de Poderes.
REF.: Escrito recibido el **11 de noviembre de 2013**, bajo el folio 2881.

México, D.F. a **26 de noviembre de 2013**.

C. MARIA ISABEL RODRIGUEZ AGUILERA
CALZADA DE GUADALUPE 5, CENTRO.
C.P., 36000, GUANAJUATO, GUANAJUATO
P R E S E N T E

En contestación a su escrito de referencia, se le comunica que para los fines declarativos de registro, se expide la presente constancia de inscripción en el Registro General de Poderes de este Instituto, del poder conferido a la **C., MARIA ISABEL RODRIGUEZ AGUILERA,** por la persona moral, **UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO;** quedando registrado con el número **RGP-DDAJ-23868** a partir del **11 de noviembre de 2013**.

El ejercicio de las facultades que constan en el poder que se registra se encuentra limitado y sujeto a las formalidades y disposiciones de la Ley de la Propiedad Industrial y su Reglamento, que para cada trámite establecen.

Asimismo, se hace de su conocimiento que este Organismo al inscribir el documento antes indicado, deja a salvo los derechos de terceros para impugnar su registro y, en su caso, proceder a la cancelación de la inscripción.

El presente se signa además, con fundamento en los articulos 6° fracción XXII, 7 bis 1, 7 bis 2 y 181 de la Ley de la Propiedad Industrial y Capítulo IV de su Reglamento, publicados en el Diario Oficial de la Federación el 2 de agosto y 23 de noviembre de 1994, respectivamente; 1°, 2°, 3° fracción V, inciso i), subíndice i), 4°, 5°, 11 fracción II y su último párrafo, así como 20 fracción V del Reglamento del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 14 diciembre de 1999, reformado y adicionado el 15 de julio de 2004 y el 7 de septiembre de 2007 por publicación en el referido órgano de difusión oficial; 1°, 2°, 3°, 4°, 5° fracción V, inciso i), subíndice i), 15 fracción II y su último párrafo, 24 fracción V y 38 de su Estatuto Orgánico, así como 1° y 12 inciso e) y su penúltimo párrafo del Acuerdo que Delega Facultades en los Directores Generales Adjuntos, Coordinador, Directores Divisionales, Titulares de las Oficinas Regionales, Subdirectores Divisionales, Coordinadores Departamentales y otros Subalternos del Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, publicados en la misma fuente informativa el 27 y 15 de diciembre de 1999, reformados, adicionados y aclarados mediante publicaciones del 29 de julio, 4 de agosto de 2004 y 13 de septiembre de 2007, respectivamente.

ATENTAMENTE
EL SUBDIRECTOR DIVISIONAL DE REPRESENTACIÓN LEGAL

LIC. CARLOS RAÚL SANDOVAL FERNÁNDEZ

MOLÉCULAS ORGÁNICAS CON NÚCLEO BASE DE CUMARINA CON ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

Esta invención, tiene un impacto en el área clínica, por ser una opción viable para el tratamiento de una afección oportunista y que impacta en la salud pública.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

El objeto de la presente invención es la utilización de compuestos orgánicos con núcleo base de cumarina que sean eficaces, en concentraciones bajas, contra el patógeno *Candida albicans*, en comparación con un activo farmacéutico de venta comercial (fluconazol).

ANTECEDENTES

Las distintas variedades de *Candida spp.*, constituyen un patógeno importante en hospitales. En algunos países hispano hablantes, las especies de *Candida* representan casi el 80% de todos los hongos patógenos causantes de infecciones nosocomiales, oscilando la incidencia de candidemia de 0.2 a 0.46 casos por 10,000 pacientes/día.[1] Se ha reportado que en algunos países de Sudamérica, la tasa de incidencia de candidemias es de 3 a 5 veces superior a la referida en EUA y algunos países de Europa. La incidencia relativa sigue la tendencia: *C. albicans* > *C. tropicalis* > *C. parapsilosis* > *C. glabrata.*[2]

La distribución de las especies varía también según la edad del paciente; por ejemplo, pacientes menores a un año generalmente se infectan con *C. albicans*, pero en pacientes mayores a 70 años se observa que *C. glabrata* es bastante común.[3]

Las opciones terapéuticas para las infecciones fúngicas no han dejado de evolucionar desde mediados del siglo pasado, mejorando no sólo su eficacia y espectro de acción, sino también su tolerabilidad, manejo y tiempo de tratamiento. En la actualidad, es común el uso de combinaciones sinérgicas entre fármacos y agentes coadyuvantes, como inhibidores de la adhesión del patógeno al hospedero, como lo reportado por *Noe, C.; Noe, M.* (2013) USA, 8,552,042. O el sinergismo de fragmentos de triazol y piridina, que aportan una actividad anti fúngica, como lo reportado por *Liu, X.; Zhang, Y.; Weng, J.* (2012) A01N43/90; A01P3/00; C07D471/04, este tipo de compuestos se probó con varios hongos mostrando buenos resultados; sin embargo, tienen un porcentaje de efectividad de inhibición contra *Candida albicans* de un 47.8%, mientras que en esta patente el mínimo de porcentaje de inhibición para el mismo hongo es de 75% teniendo un máximo del 96%.

Los primeros antifúngicos datan de 1900 cuando se empleaba el yoduro de potasio; entre 1940 y 1950 surgieron tratamientos tópicos con acción fundamentalmente exfoliante y queratolítica y un débil poder antifúngico; en años siguientes se desarrollaron los antifúngicos de uso tópico y sistémico (tolnaftato, haloprogina, griseofulvina, imidazoles, inhibidores de la síntesis de pirimidina y polienos). En la década de los 90's se incorporaron los triazoles, siendo el itraconazol el primer antifúngico oral con actividad sobre un espectro amplio de hongos. En pleno siglo XXI, las investigaciones continúan y periódicamente aparecen nuevos agentes como el voriconazol y la caspofungina, entre otros.[4]

Minghua, Z. (2014) A61K31/352; A61P31/10, describe algunos derivados de flavonas como un fármaco de amplio espectro y alta efectividad contra *Candida albicans*. E igualmente se ha establecido al fluconazol como el fármaco recomendado para el

tratamiento de las infecciones por *Candida* en el paciente crítico no neutropénico, para los casos de pacientes hemodinámicamente estables y que no han recibido azoles previamente, y a la anfotericina B o caspofungina en los que han sido tratados con fluconazol. En pacientes hemodinámicamente inestables se recomienda caspofungina (es el antifúngico de elección si existe insuficiencia renal) o una onfotericina lipídica.[5]

En particular, el fluconazol es apto para el tratamiento de micosis superficiales y profundas (*Candida albicans*, *Cryptoccoccus neoformans*), administrado vía intravenosa u oral 50-1200 mg/día, contra *C. immitis*, *C. neoformans* y *P. brasiliensis*. No obstante, su espectro es reducido y carece de acción sobre *Aspergilus spp*; *Fusarium spp*, *Scedosporium spp* y *Penicillium spp*; además se describe resistencia de *C. glabrata* y *C. krusei*. [6]

Otro problema importante que está relacionado con las infecciones micóticas, es la resistencia que desarrollan las cepas frente a los medicamentos tradicionales. Por ejemplo, se han aislado de pacientes con VIH, cepas de *C. albicas* resistentes a fluconazol, así como bacterias sumamente persistentes.[7] He aquí la importancia en la diversificación estructural de los fármacos administrados y la constante búsqueda en el mejoramiento de su actividad fungicida. Con respecto a lo anterior, esta patente mejora los intervalos de efectividad, pues los compuestos son activos en la zona de nanogramos a microgramos.

En cuanto al núcleo de cumarina (presente en los compuestos de interés), diversas actividades farmacológicas le han sido asociadas. Por ejemplo, sus derivados se pueden utilizar como inhibidores de la óxido nítrico sintasa, según lo reportado por *Jackson, S.; Nieduzak, T.; Robello, S.; Liam, G.; Chiang, Y.; Merrill, J.* (2009) USA, 7,538,233. Asimismo, ha probado su valía como antimicrobiano y antifúngico contra bacterias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus*, MRSA, *Bacillus subtilis* y *Microccocus luteus*) y

bacterias Gram-negativas (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella thypi* y *Shigella dysenteriae*), así como con diferentes hongos (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Aspergillus fumigatus*), como lo reportado por Shi, Y.[8] Por ello, puede involucrarse en numerosos procesos fisiológicos y patológicos, por ejemplo, en la agudeza infecciosa de diversos hongos y bacterias.[9] Finalmente, algunas cumarinas han sido aplicadas como inhibidoras de la metaloenzima anhidrasa carbónica, a saber por lo reportado en el grupo de Vu, H. *et. al.*[10]

PROBLEMA TÉCNICO A RESOLVER

El incremento de pacientes con micosis que no responden a los tratamientos tradicionales, debido a la aparición de cepas resistentes de hongos, como en el caso del género *Candida.* Se presenta un nuevo tipo de moléculas orgánicas, eficientes y eficaces contra este microorganismo. Derivado de su alta potencia, se requieren dosis mínimas comparadas con un fármaco de venta libre con el activo fluconazol.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

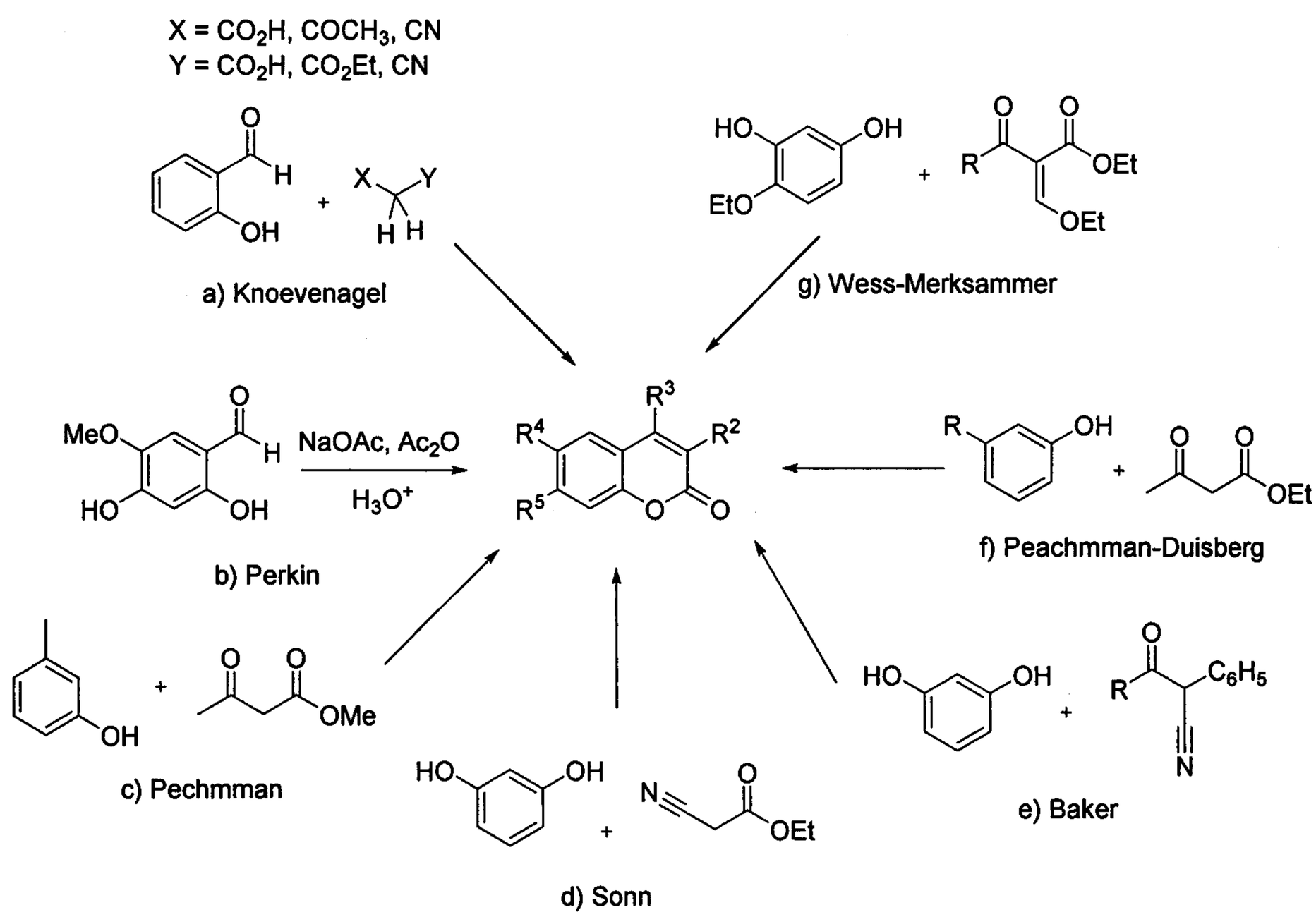
En la Figura 1, se muestra el análisis que se realizó para la actividad biológica. Fue a través de pruebas de inhibición con un antibiograma (el uso de discos a diferentes cantidades del compuesto: control, 1, 5, 10 mg).

En la Figura 2, se muestra diluciones de la muestra con respecto al control; esto con la finalidad de realizar el cálculo del IC_{50} (concentración inhibitoria del 50%), IC_{90} y CMI (concentración mínima inhibitoria).

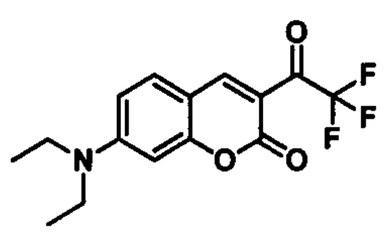
En la Figura 3, se muestra la gráfica de número de colonias formadas a diferentes concentraciones del compuesto, en microgramos; los resultados en cuestión a la actividad biológica, de mayor a menor, son: A_3, A_4 > A_2 > A_1 > A_5. Se destaca además, que las concentraciones que se requieren para no generar ninguna colonia de microorganismos están en umbrales similares e incluso menores a los del fármaco control (fluconazol).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

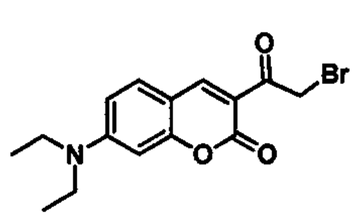
En lo referente a la síntesis química de núcleos de cumarina, es relevante indicar que existen diversas rutas de acceso reportadas a estos núcleos. En el resumen gráfico indicado a continuación, destacan la reacción de Pechmman, la reacción de Perkin y la condensación de Knoevenagel, debido a su versatilidad y alcance sintético.[11]



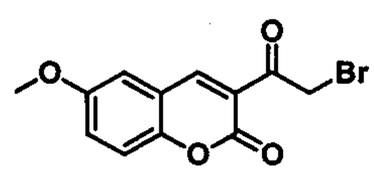
A través de ellas, es posible obtener una gama completa de patrones de sustitución sobre la cumarina, lo cual es relevante desde el punto de vista farmacéutico puesto que ello permite evaluar más fácilmente la relación estructura-actividad en torno a una aplicación específica. La relación anterior, referida en este caso a la potencia antifúngica, fue evaluada mediante un análisis *in silico*. Como primera etapa de la invención, a un conjunto de moléculas con probable actividad biológica visualizadas por el trabajo previo del grupo de investigación, se le realizó un diseño computacional de estructuras químicas y se evaluó el tipo de interacción que éstas podían presentar con la enzima MTCYP51 (aislada de *Mycobacterium tuberculosis*, usada como diana terapéutica), en la cual, se encuentra co-cristalizado el fluconazol (fármaco). Esta interacción del fármaco con el sitio activo de la enzima, inactiva y provoca una ruptura matabólica en la síntesis de ergosterol, compuesto necesario para el microorganismo en su ciclo de vida (por ejemplo, es vital como nutriente y constituyente de la membrana). Al estar bloqueada la enzima se provoca la muerte del microorganismo, lo que se traduce en actividad antifúngica. Para ello, se siguió una metodología de docking o acoplamiento molecular, que predice las poses de unión preferencial de los compuestos y sus energías de enlace, comparados contra el fluconazol, usando el programa Molegro Virtual Docker. De esta manera, en base a los cálculos teóricos, se seleccionaron 5 moléculas para su síntesis (A_1-A_5).



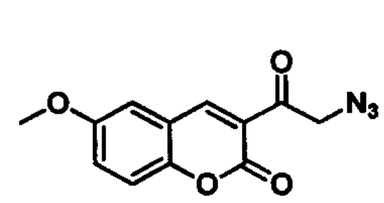
A_1



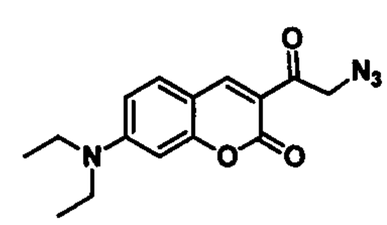
A_2



A_3

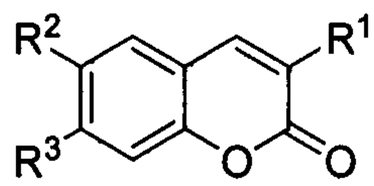


A_4

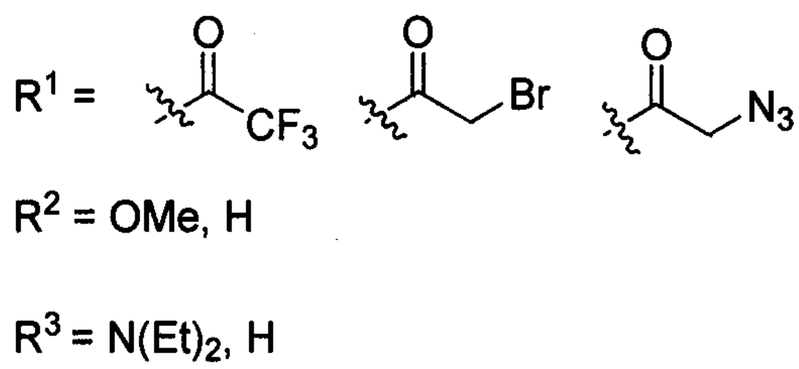


A_5

Cabe resaltar que la invención, propiamente, radica en la modificación de los sustituyentes en posición 3 (R^1), 6 (R^2) y 7 (R^3) en la base de cumarina, como se muestra en la molécula genérica **A**, es decir, se persigue aumentar la capacidad antimicótica contra *Candida albicans* al variar el patrón de sustitución en el compuesto.



A



En la etapa de análisis computacional destaca la estructura A_5, quien presentó una energía de enlazamiento de -138.6 Kcal/mol y una eficiencia de ligando de -6.3Kcal/mol·átomo, valores bastante cercanos al estándar de fluconazol (-160.6 Kcal/mol y -7.3 Kcal/mol·átomo, respectivamente).

Por su parte, la etapa experimental de evaluación de la actividad biológica de las moléculas de esta invención, resulta en una mejora de la actividad inhibitoria contra *Candida albicans* en comparativa al producto comercial, fluconazol.

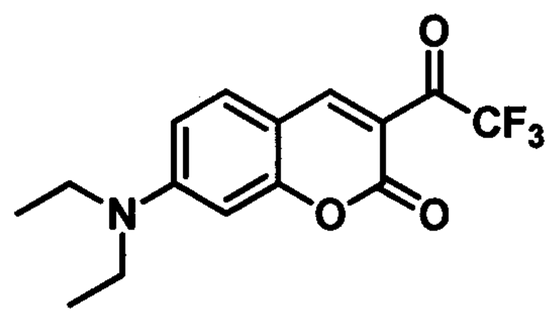
Se calcula la concentración mínima inhibitoria (CMI) y el porcentaje de inhibición. Éste se obtiene acorde al número de unidades formadoras de colonias (UFC) que sobreviven al aplicar las diferentes concentraciones de los compuestos, teniendo un blanco como referencia (un fármaco usado como antifúngico y que sea control positivo con la cepa creciente). En este caso, el blanco usado fue la formulación de fluconazol comercial.

Los resultados son excelentes, al tener una concentración mínima inhibitoria de los compuestos en el intervalo de 900 ng a 2 mg (para el fluconazol comercial, este valor es de 3 mg); las unidades formadoras de colonias variaron desde 3 hasta 30 (el blanco tuvo 16); y finalmente, el porcentaje de inhibición resultó de 75% a 96 %, mientras el blanco fue de 85%.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de 7-(dietilamino)-3-(2,2,2-trifluoroacetil)-2H-cromen-2-ona (A_1), con la siguiente fórmula estructural:



Una mezcla de 4-(dietilamino)-2-hidroxibenzaldehído (1mmol), 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo (1.0-1.5mmol), morfolina (5-20% mol) y etanol (5-10 mL) fue colocada en un tubo reactor para microondas de 10 mL y fue irradiada durante 20-50 minutos en un intervalo de temperatura de 140-160° C y una potencia de 145-160 W. El punto final de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. El crudo de la reacción fue adsorbido sobre sílica 230-400 mesh y purificado mediante cromatografía flash utilizando como eluyente una mezcla 7:3 (Hex:AcOEt). El producto fue recuperado como un sólido anaranjado, en un 50% de rendimiento.

Ejemplo 2

Se probó el comportamiento de las muestras frente a diferentes disolventes, analizando su solubilidad. Se realizó un sondeo atendiendo las características de polaridad y constante dieléctrica de los disolventes. Finalmente, la elección fue la utilización de dimetilsulfóxido (DMSO), generando concentraciones de las muestras entre 0.1 a 0.01mg/μL.

Ejemplo 3

Determinación de la actividad biológica como antifúngicos.

a) Varias cajas conteniendo medio de cultivo YPD-agar bacteriológico se prepararon y posteriormente inocularon con las cepas de *Candida albicans*. Al mismo tiempo, una tanda de medio de cultivo YPD líquido fue conjuntamente preparado (donde eventualmente se hicieron crecer las cepas).
b) Se prepararon diluciones de los compuestos $\mathbf{A_1}$-$\mathbf{A_5}$ en concentraciones lo más aproximadas a 500 mg/mL.
c) Se inocularon 5 mL de medio de cultivo YPD con la cepa de *Candida albicans* y éste se dejó crecer durante un periodo de 12-18 h hasta tener una lectura de densidad óptica en el intervalo de 0.4-0.8 a 660 nm.
d) Se transfirió una alícuota de 50 μL de cultivo a cada placa de YPD-agar, expandiendo con varilla de vidrio procurando distribuir uniformemente.
e) Se colocaron discos de papel filtro que contienen al compuesto, repartidos sobre la superficie de la caja y se dejó incubando a 28° C durante 24 h (Figura 1).

f) Se determinó la capacidad antifúngica en base a la aparición de los halos de inhibición.

Ejemplo 4

Cálculos de la IC_{50}, IC_{90} y CMI.

a) Los compuestos a evaluación (A_1-A_5) se pusieron en contacto directo con el microorganismo *Candida albicans*, formando disoluciones de concentración determinada, según la expresión siguiente:

100 μL de cultivo inoculado + *x* μg de compuesto + H_2O cbp 1 mL de disolución.

b) Se colocaron las mezclas sobre un vórtex para homegeneizarlas y posteriormente se incubaron durante 1 h a 28° C.

c) Se diluyó cada mezcla a razón de 1:10, 1:100, 1:1000 y 1:2000; posteriormente se colocaron en una caja de Petri con agar YPD y se incubaron a 28° C durante 12 a 24 h (Figura 2).

d) Se realizó un conteo de las colonias que logran crecer y se determinó el límite de concentración en el cual ya no se registró ninguna proliferación (Figura 3).

REFERENCIAS

[1] Zaragoza R.; Pemán, J.; Salavert, M.; Viudes, A.; Solé, A.; Jarque, I.; Monte, E.; Román, E.; Cantón, E. Ther. Clin. Risk. Manag. **2008**, 4 (6), 1261-1280.

[2] Colombo, A.; Janini, M.; Salomao R.; Medeiros, E.; Wey, S.; Pignatari, A. An Acad. Bras. Cienc. **2009**, 81 (3), 571-587.

[3] Sandven, P.; Bevanger, L.; Digranes, A.; Haukland, H.; Manssaker, T.; Gaustand, P. J. Clin. Microbiol. **2006**, 44 (6), 1977-1981.

[4] Allevato, M.; Negroni, R.; Galimberti, R. Act. Terap. Dermatol. **2007**, 30, 8-19.

[5] León, C.; Ruiz-Santana, S.; Saavedra, P.; Almirante, B.; Nolla-Salas, J.; Álvarez-Lerma, F.; Garnacho-Montero, J.; León, M. Crit. Care Med. **2006**, 34, 730-737.

[6] Maestre, J.; Alou, L. Revista Española de Quimioterapia, **2001**, 14(3), 45-51.

[7] Lortholary, O.; Fontanet, A.; Mémain, N.; Martin, A.; Sitbon, K.; Dromer, F. AIDS, **2005**, 19 (10), 1043-1049.

[8] Shi, Y.; Zhou, C. Bioorganic & Med. Chem. Lett. **2011**, 21 (3), 956-960.

[9] Supuran, C. Nat. Rev. Drug Discov. **2008**, 7 (2), 168-181.

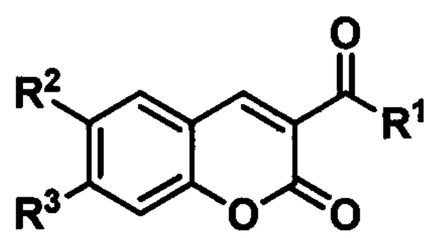
[10] Vu, H.; Pham, N.; Quinn, R. J. Biomol. Screen **2008**, 13 (4), 265-275.

[11] M. Shetana, S.; M. Shah, N. *Chem. Rev.* **1945**, *36*, 1-62.

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito lo suficiente mi invención, declaro como de mi propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Las moléculas de cumarina de estructura base:



$R^1 = CH_2Br, CH_2N_3, CF_3$
$R^2 = OMe, H$
$R^3 = H, N(Et)_2$

2. El uso de las moléculas descritas en la reivindicación 1 como antifúngicos contra *Candida albicans* y todo microorganismo que presente una respuesta metabólica similar entre el fármaco y la enzima CYP51.
3. El uso de las moléculas descritas en la reivindicación 1 como antifúngicos, caracterizadas porque inhiben la síntesis del ergosterol en *Candida albicans* y en todo microorganismo capaz de sintetizar este esterol.
4. La molécula descrita en la reivindicación 1, caracterizada porque en el esqueleto final los sustituyentes: R^1 es (CF_3), R^2 es (H) y R^3 es ($N(Et)_2$).
5. La molécula descrita en la reivindicación 1, caracterizada porque en el esqueleto final los sustituyentes: R^1 es (CH_2Br), R^2 (H) y R^3 es (H).
6. La molécula descrita en la reivindicación 1, caracterizada porque en el esqueleto final los sustituyentes: R^1 es (CH_2Br), R^2 es (OMe) y R^3 es (H).
7. La molécula descrita en la reivindicación 1, caracterizada porque en el esqueleto final los sustituyentes: R^1 es (CH_2N_3), R^2 es (OMe) y R^3 es (H).

8. La molécula descrita en la reivindicación 1, caracterizada porque en el esqueleto final los sustituyentes: R^1 es (CH_2N_3), R^2 es (H) y R^3 es ($N(Et)_2$).

9. El uso de las moléculas descritas en la reivindicación 1 como antifúngicos, caracterizadas porque tienen una concentración mínima inhibitoria en el intervalo de 900 ng a 2 mg.

10. El uso de las moléculas descritas en la reivindicación 1 como antifúngicos, caracterizadas porque el porcentaje de inhibición de *Candida albicans* es de 75% a 96%.

RESUMEN

La presente invención aborda la problemática en torno a la generación de nuevos sistemas heterocíclicos derivados de cumarina con actividad antifungica.

Su eficiencia se evaluó según el porcentaje de inhibición contra *Candida albicans*, un patógeno oportunista en procesos infecciosos con respecto al fluconazol, un fármaco de venta comercial. Los resultados indican que los compuestos en cuestión son bastante eficaces, al inhibir las cepas en un intervalo del 75% al 96% y, mostrando concentraciones mínimas inhibitorias entre 900 ng y 2 mg (el estándar requiere 3 mg para ser efectivo).

Figura 1

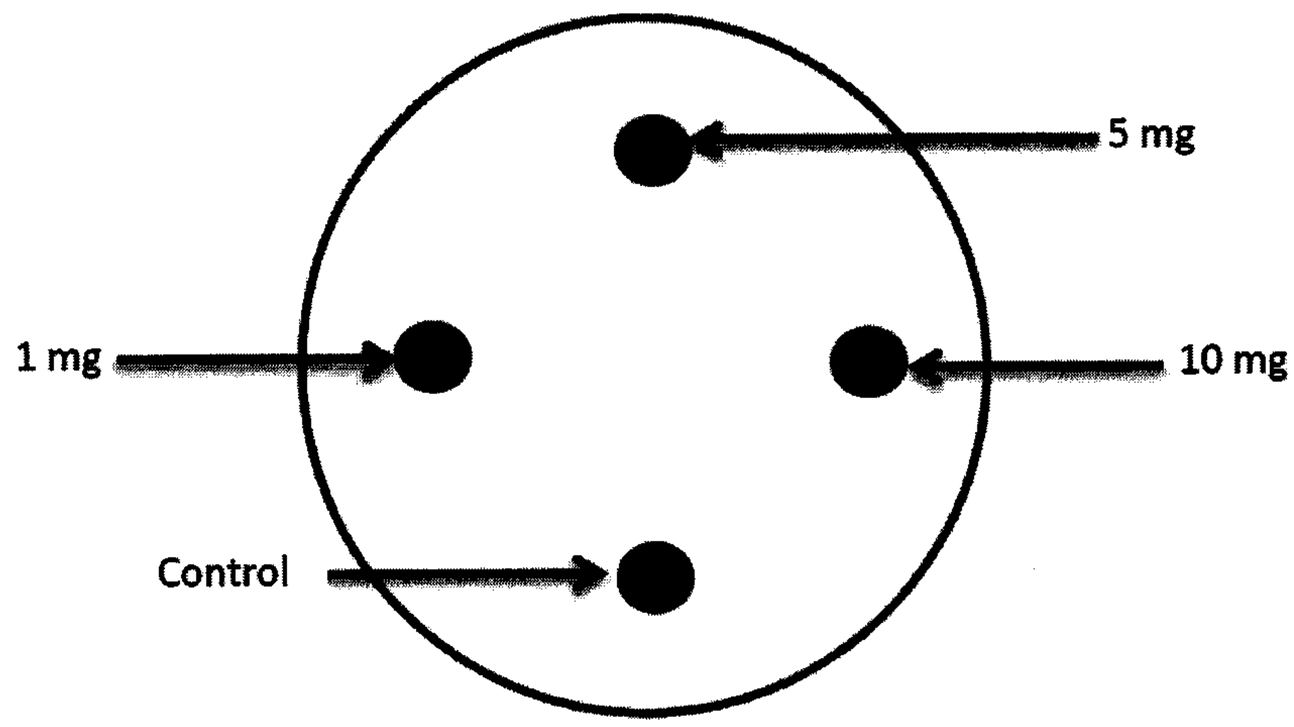


Figura 2

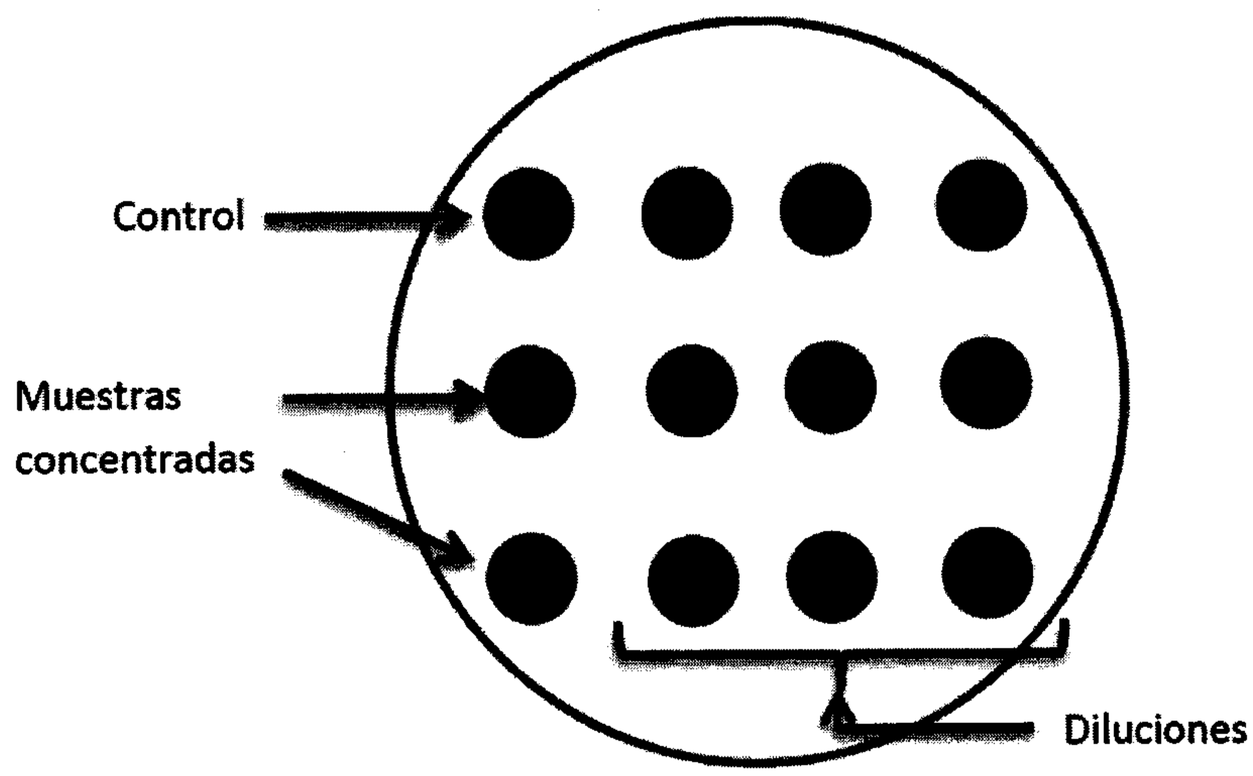
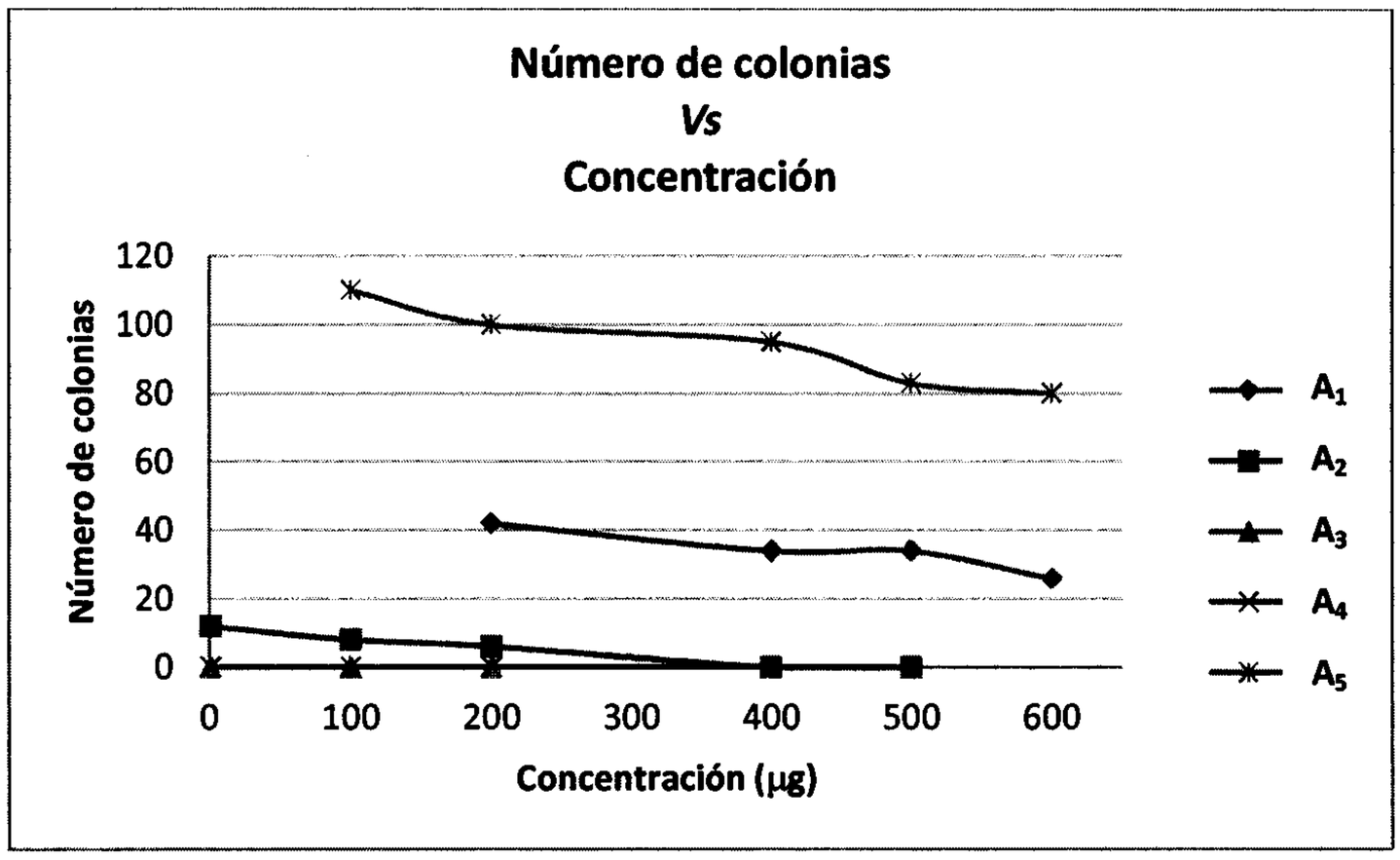


Figura 3


Número de colonias
Vs
Concentración
Número de colonias
120
100
80
60
40
20
0
0
100
200
300
400
500
600
Concentración (µg)
A1
A2
A3
A4
A5