

DERIVATI 1,3-DIAZA-4-OSSA-[3.3.1]-
BICICLICI, LORO PREPARAZIONE E
USO COME MEDICINALE, IN
PARTICOLARE PER IL TRATTAMENTO
DEL DIABETE



INVENTORI: Andrea Menichetti
Francesco Berti
Mauro Pineschi

STATUS PATENT: CONCESSO

N° PRIORITÀ: 10201710000059292

DATA DI DEPOSITO: 31/05/2017

ESTENSIONE: EP3630780, US10913751

L'invenzione

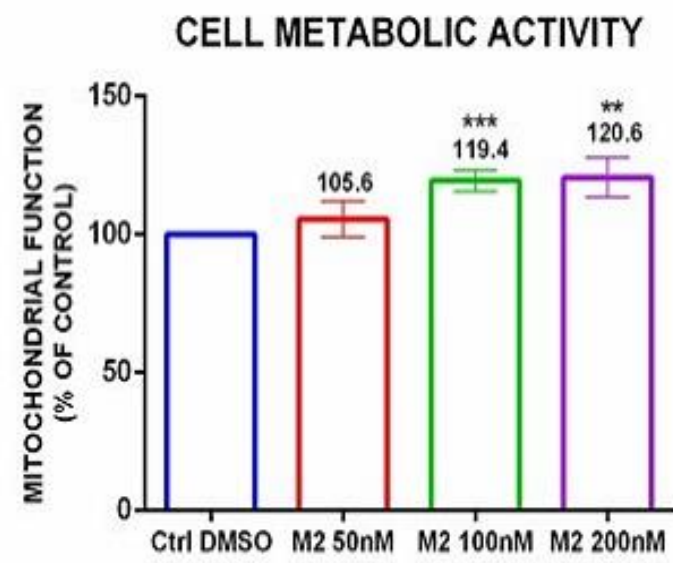
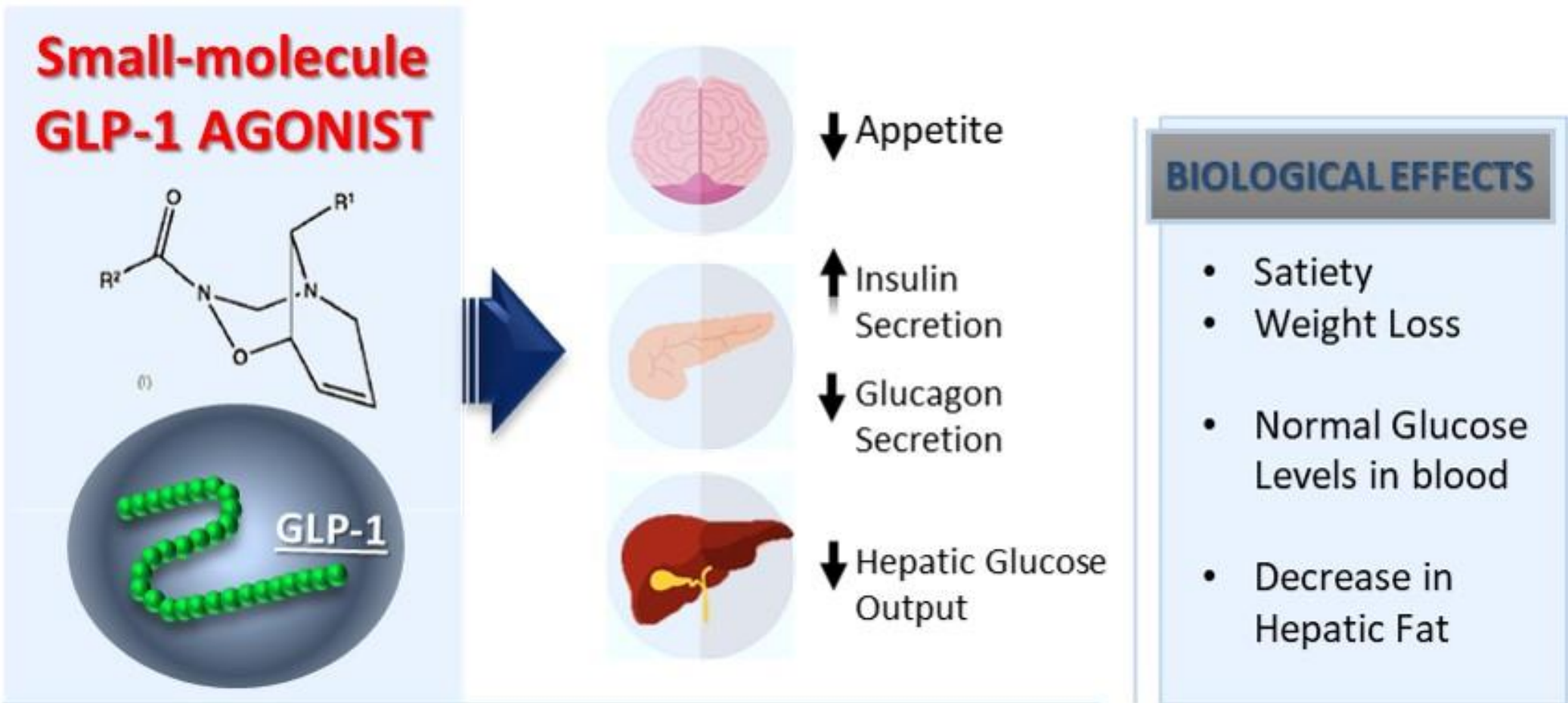


La presente invenzione riguarda la sintesi di small molecules, ottenute mediante un processo totalmente innovativo, dotate di un **effetto stimolante della secrezione di GLP-1**, ormone gastrointestinale. I composti possono essere implicati nella formulazione di farmaci per lo sviluppo di un trattamento innovativo per la diabetità e le malattie del fegato.

Il GLP-1 è un ormone peptidico gastrointestinale che potenzia la secrezione di insulina stimolata dal glucosio, diminuisce lo svuotamento gastrico e sopprime l'assunzione di cibo. È stato recentemente dimostrato che l'attivazione della secrezione di GLP-1 ha un effetto benefico sulle malattie del fegato (fegato grasso, NASH) e sulle malattie neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson).

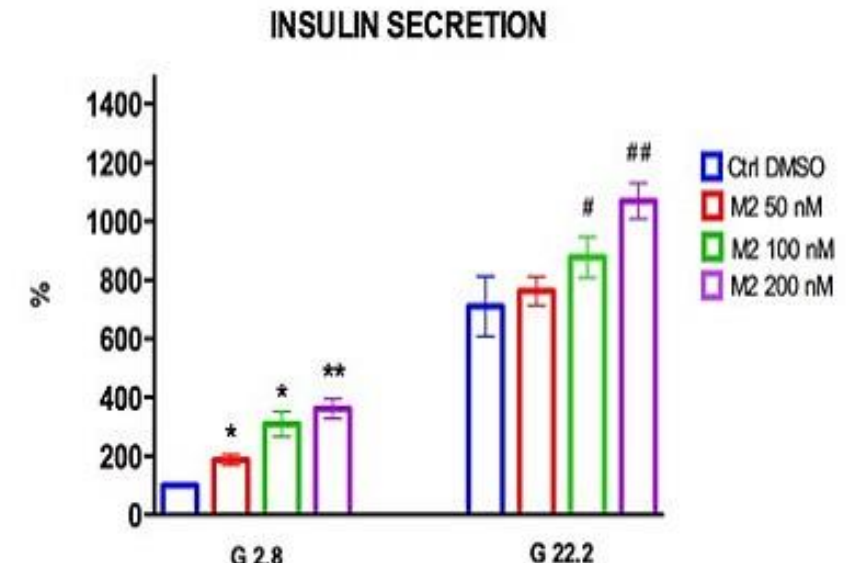
I nuovi composti sintetici, stabili in ambiente acquoso, sono dotati di attività secretagoga del GLP-1; possono, pertanto, essere convenientemente sfruttati per l'introduzione in terapia di nuovi **farmaci attivi per via orale** per il trattamento del **diabete di tipo 2, dell'obesità, della malattia da perdita di grasso non alcolica (NAFLD)** e delle **malattie neurodegenerative (AD, PD)**.

Disegni e Immagini



Effect of M2 compound treatment on cell viability/metabolic activity in INS-1 cells.

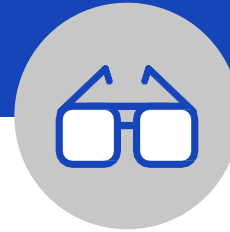
MTT assay in INS-1 cells exposed to M2 (50, 100 and 200 nM) after 1 h. Data are expressed as means ± standard error of 570 nM absorbance to % of control. ** p < 0.002, *** p < 0.0002 with respect to controls (t-test, n = 6).



Effect of M2 compound treatment on glucose-induced insulin release in INS-1 cells.

Acute glucose-induced insulin secretion in control cells and in cells exposed to 50, 100 or 200 nM of M2 compound for 1 h. *P < 0.05, **P < 0.005, vs. control at 2.8 mM glucose; #P < 0.05, ##P < 0.005 vs. control at 22.2 mM glucose; Student's t test (n = 4).

Applicabilità Industriale



Scopo della presente invenzione è quella di sviluppare nuove composizioni farmaceutiche, somministrabili per os, per il trattamento **di diabete e obesità** (diabesità), **malattie del fegato e patologie correlate**.

Lo sviluppo di un farmaco antidiabetico attivo per via orale può offrire vantaggi nella gestione della cura del diabete di tipo 2, migliorando la compliance dei pazienti, soprattutto anziani, e riducendo i costi terapeutici.

Ad oggi non esistono farmaci con indicazione specifica per la cura della NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Tra le terapie mediche utilizzate si ricorre ai farmaci per il trattamento dell'obesità, gravati però da possibili effetti indesiderati dovuti all'accumulo a livello cerebrale. Un'alternativa è rappresentata dall'uso di farmaci analoghi del GLP-1 ad oggi disponibili in commercio per il trattamento di diabete e obesità, come Exenatide, Liraglutide, Semaglutide. Essendo tali composti delle molecole peptidiche, necessitano normalmente di una somministrazione parenterale e ripetuta, e danno effetti collaterali molto marcati (nausea, vomito, dolori addominali), dimostrando pertanto una scarsa compliance da parte del paziente insieme a costi molto elevati da parte del sistema sanitario.

Una soluzione ancora non presente sul mercato potrebbe essere quella di introdurre nuovi farmaci in grado di aumentare la secrezione di GLP-1 basati su **piccole molecole stabili, facili da preparare e attive per via orale**.

Possibili Evoluzioni



I composti eterobicyclici, caratterizzate da un innovativo scaffold molecolare, sono in grado di aumentare la secrezione di GLP-1 sia *in vitro* che *in vivo*. I dati sperimentali *in vitro* e la previsione *in silico* dell'ADME e della tossicità sono promettenti: alcuni composti hanno determinato un incremento dei livelli di GLP-1 in cellule di STC-1, molto maggiore rispetto ai composti di riferimento, oleoylethanolamide (OEA) e PMA. Esperimenti *in vivo* su topi diabetici hanno mostrato un aumento significativo della secrezione di GLP-1 e di insulina.

Grazie agli studi preliminari SAR, sono in corso modifiche strutturali da apportare allo scaffold originale, al fine di ottenere molecole attive nel range del nanomolare. Allo stesso tempo, grazie alla collaborazione con partner accademici, sono stati intrapresi studi su astrociti umani per valutare l'attività delle nuove small molecules su altre tipologie di target.

Gli inventori sono interessati a future collaborazioni per incrementare la maturità tecnologica dell'invenzione, considerando la concessione in licenza o l'eventuale trasferimento della tecnologia brevettata per lo sviluppo da parte di aziende farmaceutiche interessate.

Consulta la scheda e il video della tecnologia: <https://events.knowledge-share.eu/tecnologie-sir/nuovi-derivati-biciclici-per-la-cura-di-diabete-e-obesita%e2%80%8b/>



Mauro Pineschi



Francesco Berti



Andrea Menichetti

Per maggiori informazioni:



Ufficio di Trasferimento Tecnologico dell'Università di Pisa

Sede: Lungarno Pacinotti 43/44, Pisa (PI) 56126

Sito web: www.unipi.it/index.php/trasferimento

E-mail: valorizzazionericerca@unipi.it

Per maggiori informazioni:



Ufficio Regionale di Trasferimento Tecnologico

Sede: Via Luigi Carlo Farini, 8 50121 Firenze (FI)

E-mail: urtt@regione.toscana.it

