



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Aplicaciones de las reacciones de cicloadición  
en la química click**

Autor: Alejandro Sanz Gil

Tutor: María Teresa Ramos García

Convocatoria: Junio 2018

# Índice

Resumen -----	3
Abstract -----	3
Introducción -----	3
Objetivos -----	10
Materiales y métodos -----	10
Resultados y Discusión -----	10
Conclusiones -----	17
Bibliografía -----	18

## **1. Resumen**

La revisión bibliográfica desarrollada a continuación tratará el tema de la Química "Click", prestando especial atención a las reacciones de cicloadición y a sus distintas aplicaciones. En primer lugar, daré una pequeña explicación de lo que es la Química conocida como "Click", después mencionaré las distintas reacciones que engloba este término, aunque centrándome en las cicloadiciones y aún más en la considerada como reacción más importante como es la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por  $\text{Cu}^{\text{I}}$  entre azidas y alquinos terminales. Por último, procederé a nombrar las distintas y numerosas aplicaciones que estas reacciones tienen, centrándonos solamente en el ámbito de las ciencias farmacéuticas, desarrollando en mayor medida las que están relacionadas con el descubrimiento de nuevos fármacos y dando solo una breve explicación de las demás.

## **2. Abstract**

The bibliographic review developed below will deal with the subject of "Click" chemistry, paying special attention to cycloaddition reactions and their different applications. First, there will be a brief explanation of what is known as "Click chemistry", then, the different reactions that this term includes will be mentioned, focusing on cycloadditions and even more on the Huisgen reaction, a 1, 3-dipolar cycloaddition between azides and terminal alkynes catalyzed by  $\text{Cu}(\text{I})$ , considered to be the most important click reaction. Finally the different and numerous applications of these reactions will be related, focusing only on the field of pharmaceutical sciences, and to a greater extent, those that are related to the discovery of new drugs and a brief explanation of the others.

## **3. Introducción**

En las ciencias relacionadas con la farmacia, uno de los más importantes objetivos es el descubrimiento de nuevas moléculas que puedan actuar como fármacos, y además también encontrar formas más sencillas y baratas de sintetizar, tanto estos nuevos candidatos a fármacos, como los fármacos ya existentes, lo que es bastante más complicado.

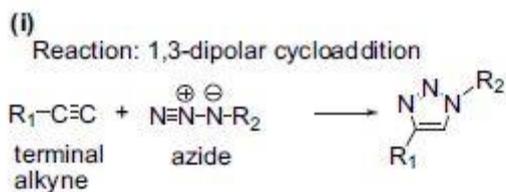
Una manera de solucionar esto, se dio a conocer en 1999 en el 217º reunión anual de la Sociedad Americana de Química, cuando el grupo dirigido por el Dr. Barry Sharpless presentó a la sociedad científica la Química “Click”, que el mismo doctor definió en 2001 como:” un grupo de reacciones que deben ser modulares, de amplio alcance, de alto rendimiento, que los subproductos producidos sean inofensivos y que se puedan eliminar por métodos no cromatográficos, y que sean estereoespecíficas ( pero no necesariamente enantioselectivas). Las características requeridas para el proceso incluyen condiciones simples de reacción (idealmente el proceso debería ser insensible tanto al oxígeno como al agua), material de partida y reactivos fácilmente disponibles, el no uso de ningún disolvente o el uso de disolventes inertes (como el agua) o disolventes de eliminación simple, y un aislamiento fácil del producto. La purificación, si es requerida, debe poder realizarse por métodos no cromatográficos, como son la cristalización o la destilación, y el producto debe ser estable en condiciones fisiológicas”.(1)

El Dr. Sharpless propuso una nueva táctica para formar las moléculas, que está inspirada en la naturaleza, en la que al igual que nuestro organismo, podemos sintetizar una gran variedad de moléculas a partir de otras más sencillas. Por lo tanto, esta metodología es una manera rápida de formación de nuevas moléculas, que además es eficaz, versátil y selectiva.(1)

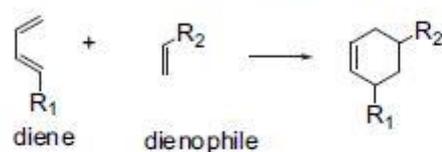
Clasificación de las reacciones de la Química “Click”:

- En primer lugar, tenemos las reacciones de cicloadición, en las cuales me voy a centrar, como pueden ser las 1,3-dipolares o las cicloadiciones [4+2], como la Dies-Alder. (2)
- También podemos encontrar la apertura de anillos o de sustitución nucleofílica. En este tipo de reacción nos referimos a la apertura de heterociclos como pueden ser epóxidos, aziridinos, entre otros.(2)
- Otro tipo de reacción típica de la Química “Click” son las reacciones del grupo carbonilo no aldólicas, en las que se incluyen la formación de éteres de oxima, hidrazonas y heterociclos aromáticos.(1)
- Por último, en este grupo se encuentran las reacciones de adición a enlaces múltiples carbono-carbono, tales como la epoxidación, dihidroxilación,

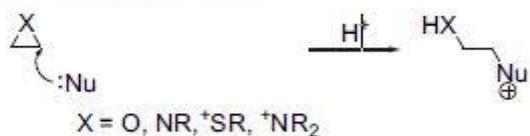
aziduración, y adiciones de haluro, nitrosilo y sulfonilo. En este grupo se incluye asimismo algunas reacciones de Michael.(1,2)



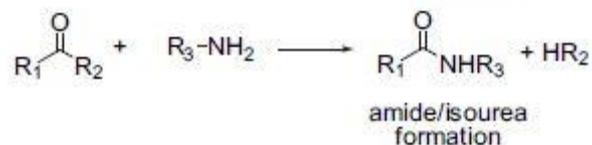
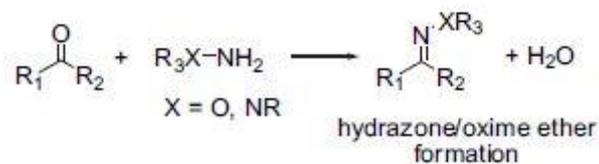
Reaction: cycloaddition [4+2] (Diels-Alder)



(ii)  
Reaction: ring opening



(iii)  
Reaction: non-aldol carbonyl chemistry



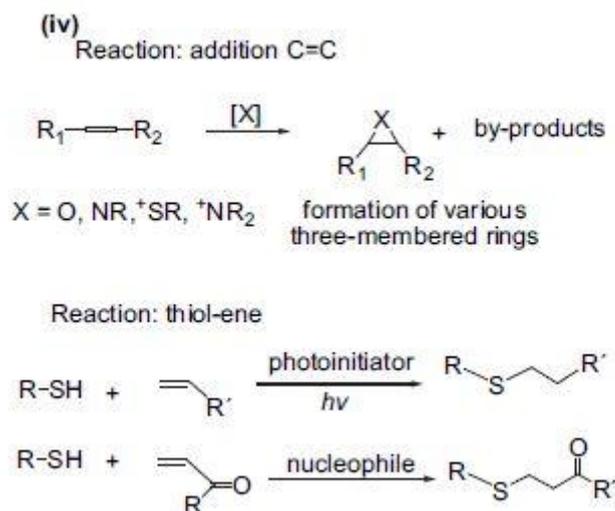


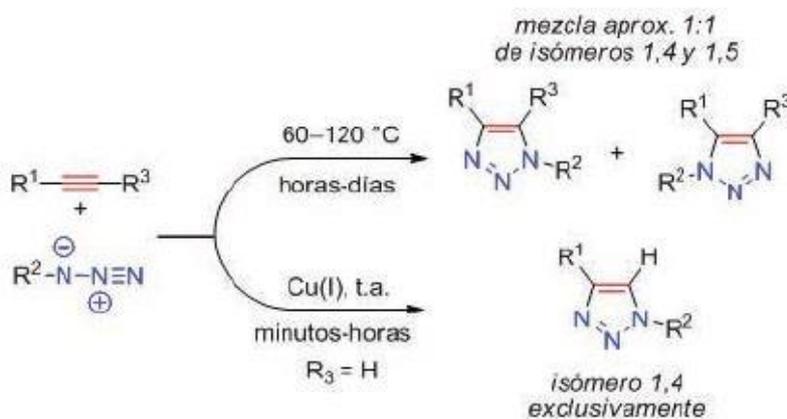
Figura 1. Reacciones características de la Química “Click”(3)

En este trabajo me voy a centrar en las reacciones de cicloadición y dentro de estas la más característica y más usada, considerada como la reacción prototipo de la Química “Click”, que es la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu<sup>I</sup> a partir de azidas y alquinos terminales para la formación de 1,2,3 triazoles.

La cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen fue descrita por este en 1960(4). Esta reacción es una gran demostración de las características que representan a la Química “Click”, tiene una gran eficacia y es sencilla de usar. La reacción es termodinámicamente favorable, pero para su realización requiere altas temperaturas y, generalmente, realizar un reflujo con disolventes como son el tolueno o el tetracloruro de carbono, al igual que largos periodos de reacción, que están comprendidos entre las 12 y las 60 horas. En estas condiciones se forman los dos posibles regioisómeros, tanto el 1,4 como el 1,5 en una proporción que es casi equimolar(5). En cambio, en ciertas circunstancias se puede llegar a producir una regioselectividad, ya que usando acetilenos altamente deficientes en electrones se favorece la producción del regioisómero 1,4, mientras que el uso de azidas altamente deficientes en electrones produce el regioisómero 1,5(5). Aunque esta reacción tiene gran importancia en síntesis, debido a la facilidad con la que podemos disponer de azidas y alquinos terminales, y unirlos entre sí, el gran impacto fue cuando se descubrió el proceso catalizado por Cu<sup>I</sup>, lo que lleva a un gran incremento de la velocidad de reacción, casi 10<sup>7</sup> veces y a una total regioselectividad con la formación exclusiva del isómero 1,4, llevando a considerar a la reacción anteriormente señalada como la más

característica de la Química “Click”(6). Hay varios métodos para conseguir este catalizador para la reacción, los cuales son:

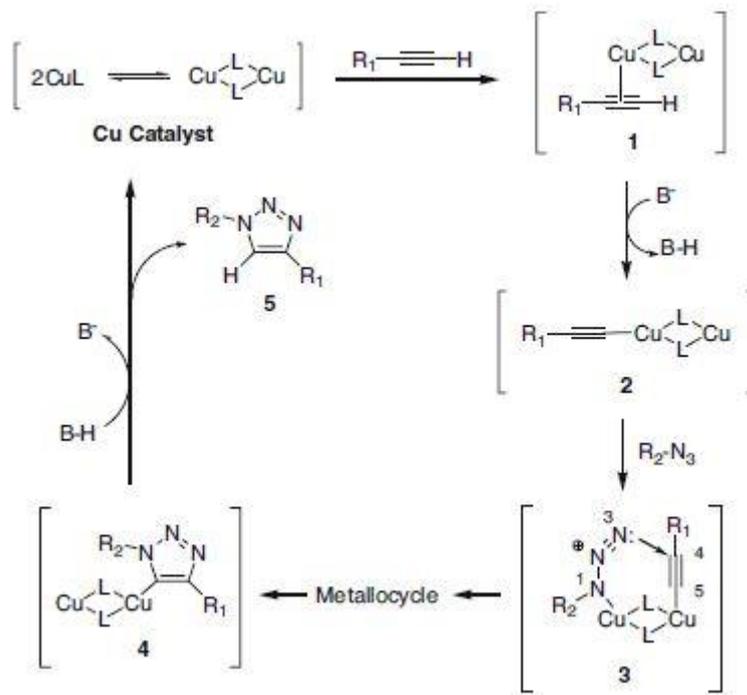
- El más común de ellos es utilizar compuestos que contengan  $\text{Cu}^{\text{II}}$  (como sulfato de cobre pentahidratado) y añadir un reductor (como el ascorbato sódico, el cual es el típicamente usado) que lo reduzca *in situ* para producir  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , que es el que actúa como catalizador(7). Lo bueno de esta estrategia es que es barata, se puede realizar con agua como disolvente y no necesita una atmosfera inerte.(7,8) La posibilidad de poder utilizar un disolvente acuoso nos permite la posibilidad de no utilizar ni una base ni grupos protectores y además es un proceso seguro a nivel ambiental.(1) Aunque el mayor problema es que los agentes reductores pueden reducir el  $\text{Cu}^{\text{II}}$  a  $\text{Cu}^0$ , hay varias formas de evitarlo, como utilizar un agente estabilizador de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  como el tres-(hidroxipropil)triazolilmetil amina (THPTA).(7)
- Otra manera de conseguir el catalizador es añadiendo directamente  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , como por ejemplo sales tipo  $\text{CuBr}$ .(9) Este método no requiere de un agente reductor, pero necesita un disolvente orgánico y atmosfera inerte para poder ser utilizado, lo que conlleva a necesitar tanto grupos protectores como una base. (8) Se ha visto que el uso de sales de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  con DIPEA ha producido los mejores resultados en estos casos.(9)
- Otro método es la utilización de sales de aminas con óxidos de cobre (8,10) aunque este método tiene muchas desventajas.
- Por último, también se han utilizado como posibles precursores de catalizadores las zeolitas de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  modificado.(11)



**Figura 2. Comparación entre la reacción de cicloadición sin catalizador y con Cu<sup>I</sup> como catalizador.(4)**

Normalmente el mecanismo de reacción de las cicloadiciones suele ir por un mecanismo concertado, sin embargo, en el caso de la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen cuando está catalizada por Cu<sup>I</sup> no es así, cómo se ha podido comprobar por los datos cinéticos recogidos (12) y el modelado molecular (10) realizado a esta reacción, favoreciendo una reacción con varios pasos.(7,13)

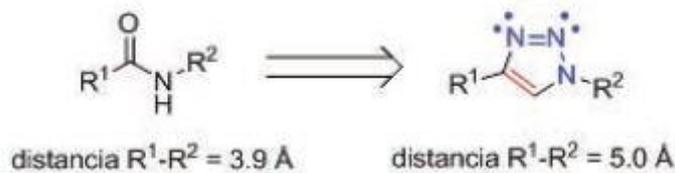
Basado en hechos experimentales y que el Cu<sup>I</sup> se inserta con facilidad en alquinos terminales, se prevé que el primer paso de la reacción implica la formación de un complejo  $\pi$  de un dímero de Cu<sup>I</sup> con el alquino terminal. Después, por una reacción exotérmica, se producirá la coordinación del Cu<sup>I</sup> con el alquino llegando a producir acetiluro de cobre. A continuación, la azida procederá a desplazar a un ligando del cobre uniéndose al mismo, lo cual activará la azida, que realizará un ataque nucleofílico al carbono del alquino terminal. Debido a factores de proximidad y electrónicos, el nitrógeno podrá atacar al carbono del alquino, lo que producirá un metalociclo de seis miembros. Más tarde, se produce la formación del triazol correspondiente. Una vez formado este triazol, el cobre utilizado en la reacción, como catalizador, es reciclado para volver a usarse en la siguiente reacción, mientras que ya tenemos formado el 1,2,3-triazol correspondiente. (14) (Figura 3)



**Figura 3. Mecanismo de reacción de la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu<sup>I</sup>.**(14)

Las propiedades físicoquímicas y biológicas del bloque estructural 1,2,3-triazol hacen de él un excelente mimético del enlace peptídico, pero con la gran ventaja, de ser inactivos ante la hidrólisis enzimática. Además, estas estructuras son más estables y poco reactivas ante oxidantes o reductores, a diferencia de otros heterociclos aromáticos. Por otra parte, la diferencia estructural más notable entre los 1,2,3-triazoles y las amidas es el aumento de distancia entre los átomos de carbono. El triazol tiene un mayor momento dipolar por lo que debido a esto y a la posibilidad de formar dos puentes de hidrógeno en los nitrógenos de las posiciones 2 y 3, se induce una considerable acidez en la posición 5, lo que aumenta más la equivalencia electrónica con la función amida del enlace peptídico.

(4)



**Figura 4. Similitudes topológicas y electrónicas entre amidas y 1,2,3-triazoles.** (4)

## 4. Objetivos

El objetivo final de este trabajo es encontrar las distintas aplicaciones que tienen las moléculas formadas por medio de la Química “Click”, y más concretamente por las reacciones de cicloadición, dentro del campo de las ciencias farmacéuticas.

## 5. Materiales y métodos

Este trabajo se basa en una búsqueda bibliográfica tanto en diversas bases de datos para la búsqueda de artículos científicos, como el uso de libros que traten el tema de la Química “Click” y sus aplicaciones. Las bases de datos utilizadas son “PubMed” y “Web of Science”, así como el buscador “SciFinder” que combina varias bases de datos que tratan sobre el tema, y el buscador de internet “Google Académico”. Las palabras clave buscadas son: Click Chemistry, Química Click, aplicaciones, descubrimiento de fármacos, drug discovery, cycloaddition y cicloadición.

## 6. Resultados y discusión

La Química “Click” es una gran herramienta, y desde que se realizó su revisión científica se le han encontrado multitud de aplicaciones, entre las cuales una gran mayoría se pueden aplicar o se usan en farmacia. En este trabajo me centraré en los métodos de descubrimiento de nuevos fármacos y mencionaré varias otras aplicaciones:

### ➤ Descubrimiento de nuevos fármacos

En este momento, el descubrimiento de fármacos está basado en el cribado masivo sobre inmensos catálogos, frente a moléculas diana intracelulares y extracelulares con el fin de encontrar nuevos modelos químicos que tengan interacción con la diana seleccionada. Hoy en día tenemos grandes catálogos de compuestos y moléculas distintas, con alguno de estos catálogos superando el millón de moléculas.

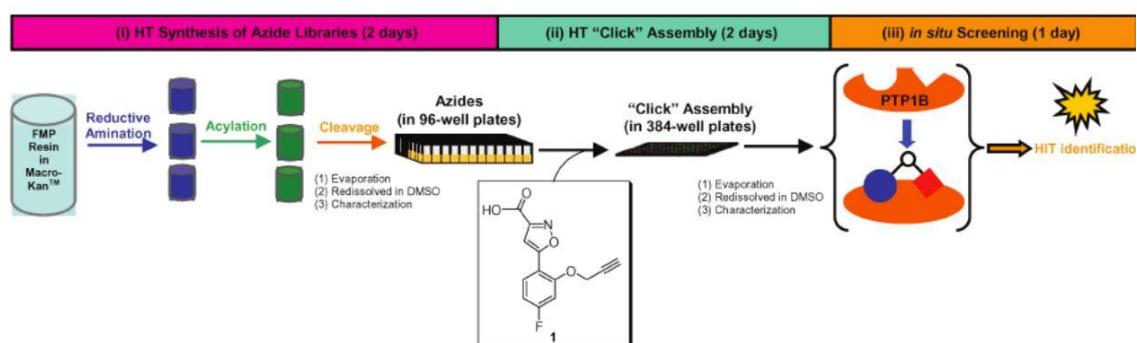
#### ○ Cribado de alto rendimiento

El cribado de alto rendimiento es una técnica, ya bien conocida, que se basa en un análisis de grandes bases de datos de compuestos frente a la diana terapéutica seleccionada mediante el uso de automatización, pequeños ensayos y análisis de datos a gran escala. Hoy en día, hay

muchas herramientas las cuales se pueden utilizar para mejorar el cribado de alto rendimiento como pueden ser: el cribado virtual, el acceso a través de internet a grandes bases de datos químicas, diseño basado en estructuras, etc.

Para la realización de estos catálogos de moléculas se utiliza la Química “Click” para desarrollarlos; para ello se necesita añadir un resto azida a las moléculas, el cual más tarde se podrá unir a través de la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen con un alquino terminal para formar más tipos de moléculas,- Wu y cols en 2009 propusieron una estrategia por la que se podrían añadir estos restos azida, utilizando la resina PL-FML como fase sólida para añadir a diferentes moléculas el resto azida que es necesario para cicloadición.(15) A partir de esta estrategia y siguiendo el esquema que hay en la figura 5 podemos realizar un cribado de alto rendimiento en menos de una semana..

Después de encontrar las moléculas adecuadas para la diana elegida se podrá utilizar la Química “Click” para unir las entre ellas y realizar inhibidores enzimáticos o crear una “huella dactilar” de la enzima. Con este método y utilizando la Química “Click” se espera un gran desarrollo en el descubrimiento de fármacos y también en la utilización de una variante del mismo utilizando microchips de ADN o microarrays.(16)



**Figura 5. Estrategia para el descubrimiento de inhibidores enzimáticos con cribado de alto rendimiento mediante el ejemplo de PTP1B**

- Descubrimiento de fármacos basado en fragmentos

Este método ha desplazado en los últimos tiempos al cribado de alto rendimiento, ya hay muchos fármacos los cuales han sido descubiertos por este método y hay varios estudios que avalan sus beneficios frente al cribado de alto rendimiento. (17) Ya existen un gran número de compuestos a los cuales se les puede rastrear sus orígenes hasta conseguir los fragmentos que necesitamos.

Los fragmentos usados son moléculas de pequeño peso molecular (menor a 250 Da), las cuales tienen poca afinidad con la diana terapéutica elegida (100 M- 10 mM). Pero los cuales son modificados y probados para la creación de moléculas finales las cuales tienen una alta afinidad y selectividad por su diana terapéutica.(18)

Una revisión relativamente reciente destaca los siguientes conceptos en el descubrimiento de fármacos por fragmentos:(16)

- Inapropiadas propiedades físicas que causan un gran problema con las moléculas de pequeño tamaño.
- Las interacciones de los fragmentos son de alta calidad, a pesar de que su potencia es bastante baja.
- La eficacia del ligando se puede usar para juzgar lo óptimo que puede llegar a ser los diferentes tamaños de moléculas.
- Los catálogos de fragmentos para un sitio de acción son mucho menos extensos que a la hora de buscar los compuestos completos.

También se destacan los siguientes desafíos:

- Se necesitan métodos especiales para la detección de los fragmentos que se utilizaran para la unión a la proteína.
- Se requiere una eficiente optimización de los fragmentos.

Esta estrategia se basa en la idea de que la energía libre de un ligando es la resultante de sus componentes moleculares, por lo que podríamos diseñar una molécula la cual tuviera una gran afinidad entre proteína y el

fragmento que se usa como ligando. Antiguamente a la hora de realizar nuevos fármacos se intentaba solo unir al sitio de acción, pero hoy en día, con el conocimiento de que hay varios sitios de unión en una misma enzima, se ha empezado a utilizar los sitios de unión alostéricos, los cuales pueden producir un gran aumento de la selectividad y de la potencia. (16)

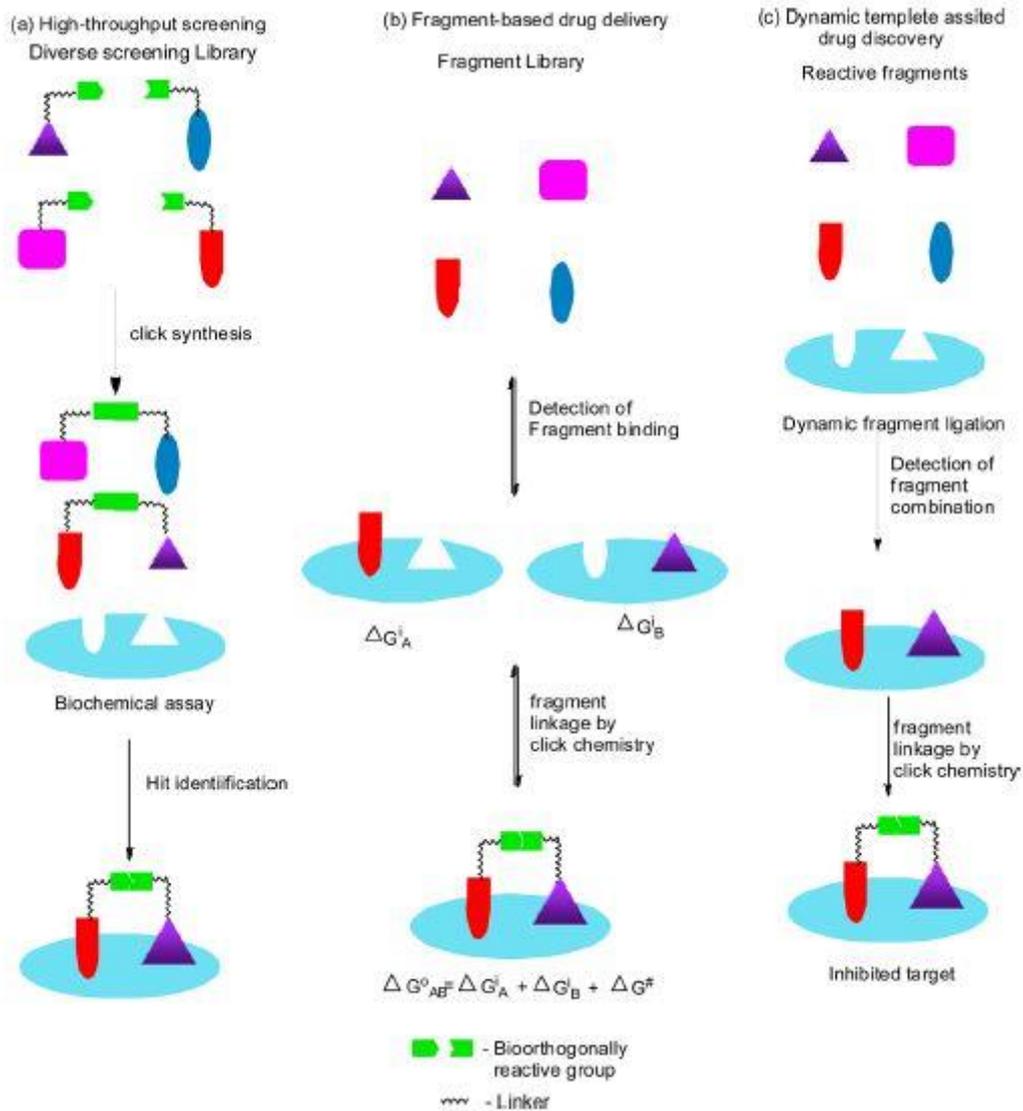
Para la unión de estos fragmentos los cuales tienen una gran actividad biológica, pero poca potencia de unión con la proteína, con los fragmentos que por el contrario tienen poca actividad biológica pero una gran potencia de unión a los sitios de acción de la proteína diana, además de contribuir a una gran selectividad, se utiliza la Química “Click”, añadiendo restos azidas a una parte de los fragmentos y restos alquino al otro fragmento.

- Técnicas dinámicas de fragmentos usando moldes.

El mayor problema a la hora de la búsqueda de fármacos usando fragmentos es que estos tienen que tener un enlace débil con la proteína y una actividad biológica elevada, además que detectar estos fragmentos es bastante complicado.

La solución para estos problemas es usar como molde una proteína diana, que se utilizará para la selección y/o ensamblaje adecuados. Estas técnicas tienen una reacción en común para la detección de la mejor combinación de fragmentos los cuales más tarde se unirán por las reacciones de cicloadición de Huisgen catalizada por cobre, que pertenece a la Química “Click”. Este método y el método anteriormente explicado tienen en común que capitalizan patrones de reconocimiento molecular que se utilizan para una mejor selección de fragmentos adecuados *ex vivos* que más tarde serán autoensamblados por la Química “Click” *in situ* formando el ligando final. Estos ligandos luego serán resintetizados y ampliados para posteriores estudios biológicos como estudios *in vivo*, o desarrollo clínico. Pero considerando las ideas de Rideout y los avances que ha habido en las técnicas de desarrollo de fármacos usando moldes, se podría crear un nuevo enfoque en el cual se realizaría la formación del ligando final tanto *in vivo* como *in situ*, ya cercano de su diana biológica. Esto quiere decir, que primero distintos fragmentos se unirían a su sitio de acción de la

enzima y una vez que estuviesen unidos a la enzima se produciría una reacción, como podría ser la cicloadición, haciendo que los dos fragmentos quedasen unidos y formando lo que sería el ligando final. (19)



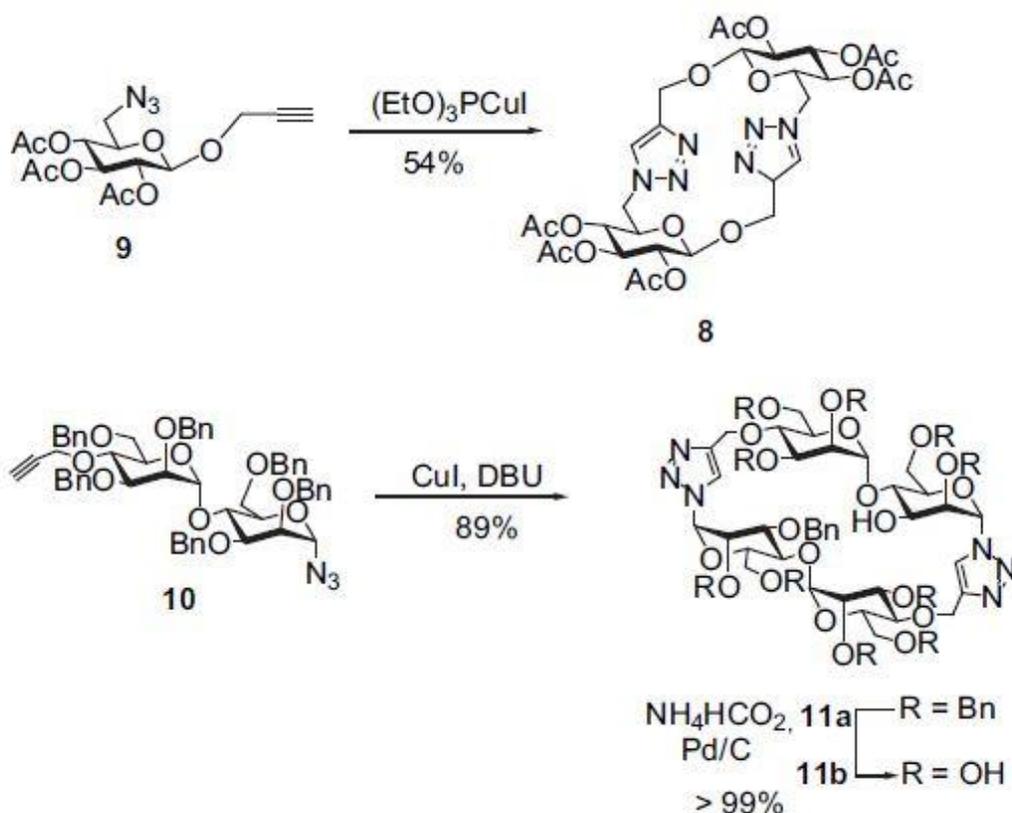
**Figura 6. Esquema de los tres tipos de estrategias a seguir para el descubrimiento de nuevos fármacos vía Química “Click”(16)**

➤ Síntesis de fármacos

La síntesis de fármacos es uno de los mayores quebraderos de cabeza que tienen las ciencias farmacéuticas hoy en día. Hay en muchas ocasiones que la síntesis es un proceso largo y poco productivo por lo que siempre se está buscando nuevas maneras más rápidas y eficientes de sintetizar fármacos, por ello la Química “Click”, ya mencionada, fue un gran avance en la síntesis de algunos de estos

fármacos, principalmente para el caso de grandes moléculas o moléculas muy complicadas de sintetizar. Algunos ejemplos de fármacos que se sintetizan a través de las reacciones de cicloadición de la Química “Click” son:

- Fármacos derivados de carbohidratos



**Figura 7. Ejemplo de síntesis de fármacos derivados de carbohidratos utilizando las reacciones de cicloadición de la Química “Click”(3)**

- Fármacos inhibidores enzimáticos

Es una de las principales aplicaciones de la Química “Click” y pueden ser sintetizados una gran variedad de ellos como:

- Inhibidores de protein-tirosin fosfatasas
- Inhibidores de protein-quinasas
- Inhibidores de transferasas
- Inhibidores de glucógeno fosforilasa
- Inhibidores de serina-hidrolasa

- Inhibidores de proteasas de cisteína y serina
- Inhibidores de metaloproteasas
- Inhibidores de proteasas aspárticas
- Inhibidores de las oxidoreductasas

➤ Bioconjugación:

La bioconjugación es la estrategia química usada para formar la unión de dos biomoléculas, las cuales se consideran toda molécula presente en organismos vivos. Gracias a la Química “Click” se ha aumentado la facilidad y productividad de estas bioconjugaciones, aumentado su importancia en estos últimos tiempos. Este aumento de popularidad se debe también a que la bioconjugación es capaz de solucionar varios propósitos y requerimientos funcionales. Entre esta bioconjugaciones podemos destacar:

○ Radiomarcaje

Es la unión un fármaco de importancia con un radionucleido se puede rastrear su ubicación una vez administrado, ver su ruta metabólica, ver a que receptores específicos se une, etc

○ Marcado de moléculas de la membrana celular en *E. coli*

Las proteínas expresadas en las superficies microbianas pueden ser utilizadas y manipuladas para diversas aplicaciones, lo cual ha sido demostrado ser de gran utilidad en distintos campos como detección de fragmentos de anticuerpos, búsqueda de adsorbentes para su uso en biorremediación, entre otros.

○ Marcado del virus mosaico del Cowpea (CPMV)

Cuando queremos probar la bioconjugación en uno o más compuestos se suele usar el CMPV como vehículo para ello.

- Marcado de ADN

Los oligonucleótidos son unas biomoléculas muy importantes, aunque en el pasado fueron descartadas por las ciencias farmacéuticas, debido a la poca información que había sobre ellas, estos últimos años han empezado a cobrar importancia, ya que se han encontrado múltiples aplicaciones y se las considera las herramientas más importantes para la investigación. Añadiendo distintos grupos funcionales se ha podido aumentar en gran medida su funcionalidad, porque además se pueden añadir estos grupos tanto en el extremo 5', como en el 3' como a mitad de la molécula.

- Polisacáridos

Hasta ahora los polisacáridos no se usaban mucho en farmacia debido a problemas a la hora de sintetizarlos, aunque en estos momentos ya se están empezando a utilizar más gracias a los avances que ha habido por la Química "Click"

- Síntesis de ADN Y ARN biocompatible

La importancia del ADN y el ARN está claramente demostrada en la terapéutica, y gracias a la Química "Click" por las reacciones de cicloadición podemos conseguir unir estas moléculas de ADN y ARN, con distintos fármacos o entre ellas, a través de enlaces biocompatibles, al formarse un triazol.

- Síntesis de polímeros

Los polímeros tienen una gran importancia en farmacia, ya que nos ayudan a la hora de transportar el fármaco o a la hora de modificar su liberación tanto para que sea controlada como para que se realice de la manera en que queremos y en el lugar diana específico para su actuación. Estas moléculas suelen ser complejas de realizar, pero con la aplicación de la Química "Click" esta complejidad se ha reducido bastante pudiendo realizarse más fácilmente a la vez que son biocompatibles.

- Dendrímeros

Los dendrímeros son polímeros que poseen una arquitectura tridimensional hiperramificada y nanoestructurada, que puede ser controlada con precisión durante su síntesis.

- Copolímeros en bloque

Cuando un polímero se forma por medio de uniones entre sí de un solo tipo de molécula pequeña o monómero, se le dice homopolímero. Cuando en cambio dos tipos diferentes de monómeros están unidos a la misma cadena polimérica, el polímero es denominado copolímero.

- Polímeros micelares

Una de las principales aplicaciones de los copolímeros de bloque es la síntesis de polímeros micelares los cuales pueden servir de vehículo de agentes terapéuticos, de imagen o de diagnóstico.

- Polímeros de sistemas de liberación lineales y multifuncionales

- Nanopartículas

Las nanopartículas, que son consideradas en un tamaño de 10 a 100nm, al igual que muchos polímeros se utilizan para mejorar la liberación en la diana terapéutica. Para poder unir el fármaco a estas moléculas

- Nanopartículas de oro
- Nanopartículas magnéticas
- Liposomas

## 7. Conclusiones

- ✓ La Química “Click” es una herramienta muy eficaz y útil, para conseguir desarrollar gran diversidad molecular por combinación de moléculas pequeñas y fáciles de obtener.

- ✓ La reacción de Huisgen catalizada por Cu<sup>I</sup>, es la reacción prototipo de la Química “Click”, ya que ilustra muchos de sus postulados, y ha encontrado aplicación a muchas áreas de las ciencias farmacéuticas.
- ✓ En el ámbito sanitario, sus aplicaciones a la síntesis de triazoles son numerosas, y puede ser utilizada en distintas etapas del desarrollo de un nuevo medicamento, como son el propio descubrimiento de una nueva estructura a partir de una colección de compuestos generados con diversidad, su síntesis, o su desarrollo galénico (sistemas de liberación, etc).
- ✓ A la hora de síntesis de fármacos las reacciones de cicloadición de la Química “Click” es una gran herramienta que nos permite aumentar tanto la eficacia como disminuir el tiempo de reacción, disminuyendo los costes y aumentando la calidad del proceso en general.
- ✓ En el desarrollo y descubrimiento de nuevos fármacos es una herramienta muy capaz, que ayuda en la búsqueda de nuevas moléculas activas como para unir dos fragmentos activos formando un nuevo ligando para una enzima específica. O investigar nuevos métodos para administración de fármacos por fragmentos que luego se puedan unir *in vivo* e *in situ* en la diana terapéutica.

## 8. Bibliografía

1. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. *Angew Chem Int Ed.* 2001;40(11):2004-21.
2. Kolb HC, Sharpless KB. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discov Today.* 2003;8(24):1128-37.
3. Aragão-Leoneti V, Campo V, S. Gomes A, Field R, Ivone C. ChemInform Abstract: Application of Copper(I)-Catalyzed Azide/Alkyne Cycloaddition (CuAAC) “Click Chemistry” in Carbohydrate Drug and Neoglycopolymer Synthesis. *Tetrahedron.* 2010;66.
4. Díaz DD, Finn MG, Sharpless KB, Fokin VV. Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. *Quím.* 2008;(1):8.
5. Scriven E. Azides and Nitrenes: Reactivity and Utility. Elsevier; 2012. 557 p.
6. Appukkuttan P, Dehaen W, Fokin VV, Van der Eycken E. A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction. *Org Lett.* 2004;6(23):4223-5.

7. Bock VD, Hiemstra H, Maarseveen JH van. CuI-Catalyzed Alkyne–Azide “Click” Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective. *Eur J Org Chem.* 2006;2006(1):51-68.
8. Orgueira HA, Fokas D, Isome Y, Chan PC-M, Baldino CM. Regioselective synthesis of [1,2,3]-triazoles catalyzed by Cu(I) generated in situ from Cu(0) nanosize activated powder and amine hydrochloride salts. *Tetrahedron Lett.* 2005;46(16):2911-4.
9. Rostovtsev VV, Green LG, Fokin VV, Sharpless KB. A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective «ligation» of azides and terminal alkynes. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2002;41(14):2596-9.
10. Himo F, Lovell T, Hilgraf R, Rostovtsev VV, Noodleman L, Sharpless KB, et al. Copper(I)-catalyzed synthesis of azoles. DFT study predicts unprecedented reactivity and intermediates. *J Am Chem Soc.* 2005;127(1):210-6.
11. Chassaing S, Kumarraja M, Souna Sido AS, Pale P, Sommer J. Click chemistry in CuI-zeolites: the Huisgen [3 + 2]-cycloaddition. *Org Lett.* 2007;9(5):883-6.
12. Mykhalichko BM, Temkin ON, Mys’kiv MG. Polynuclear complexes of copper(I) halides: coordination chemistry and catalytic transformations of alkynes. *Russ Chem Rev.* 2000;69(11):957.
13. Rodionov VO, Fokin VV, Finn MG. Mechanism of the ligand-free CuI-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2005;44(15):2210-5.
14. Hein CD, Liu X-M, Wang D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences. *Pharm Res.* 2008;25(10):2216-30.
15. Tan LP, Wu H, Yang P-Y, Kalesh KA, Zhang X, Hu M, et al. High-Throughput Discovery of Mycobacterium tuberculosis Protein Tyrosine Phosphatase B (MtpB) Inhibitors Using Click Chemistry. *Org Lett.* 2009;11(22):5102-5.
16. Thirumurugan P, Matosiuk D, Jozwiak K. Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications. *Chem Rev.* 2013;113(7):4905-79.
17. Congreve M, Chessari G, Tisi D, Woodhead AJ. Recent Developments in Fragment-Based Drug Discovery. *J Med Chem.* 2008;51(13):3661-80.
18. Bienstock R, editor. Library Design, Search Methods, and Applications of Fragment-Based Drug Design. Oxford, New York: Oxford University Press; 2012. 216 p. (ACS Symposium Series).
19. Corbett PT, Leclaire J, Vial L, West KR, Wietor J-L, Sanders JKM, et al. Dynamic combinatorial chemistry. *Chem Rev.* 2006;106(9):3652-711.