

# QUÍMICA CLICK EN EL DISEÑO Y SÍNTESIS DE PEPTIDOMIMÉTICOS ANTIBACTERIANOS

Nerea Jiménez Montero. Facultad de Farmacia.

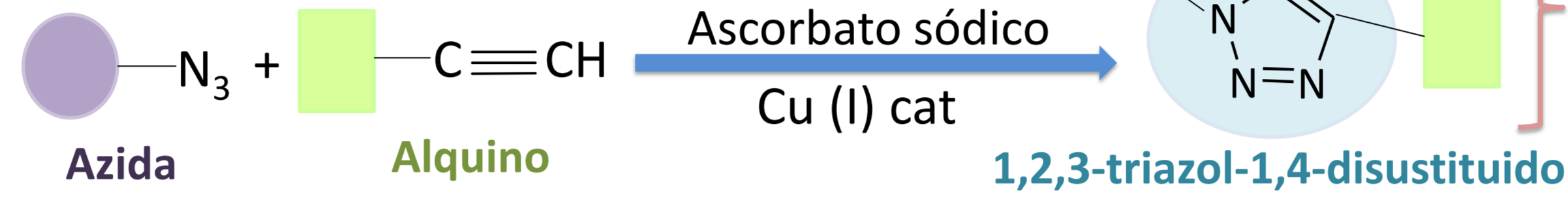
## INTRODUCCIÓN

### QUÍMICA CLICK

Aproximación modular sintética que se basa en el uso de un conjunto de reacciones químicas sencillas y eficientes que permiten unir mediante enlaces C-heteroátomo moléculas portadoras de gran variedad de grupos funcionales.

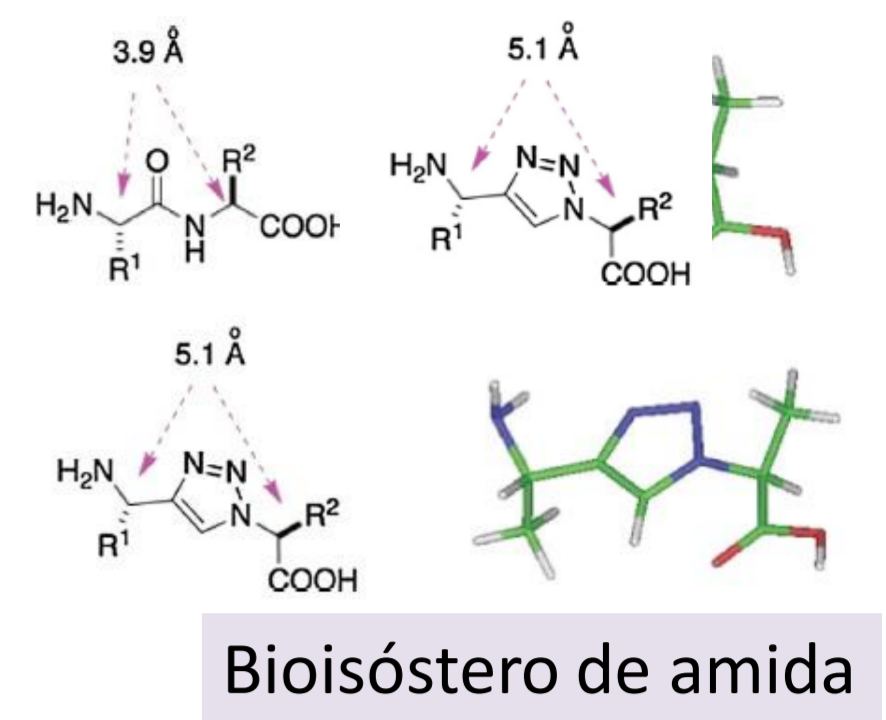
Reacción modelo

Cicloadiación entre azidas y alquinos catalizada por cobre (CuAAC)



Papel esencial en compuestos bioactivos

Grupo farmacóforo  
Formación enlaces H  
Núcleo estructural  
Estabilidad



↑ Regioespecificidad  
Gran selectividad  
Grupos funcionales poco reactivos  
Productos finales altamente estables

## OBJETIVOS

- ✓ Describir la Química Click y su reacción modelo, la reacción CuAAC.
- ✓ Estudiar la importancia de la reacción CuAAC y su aplicación en el descubrimiento de nuevos fármacos, en concreto los peptidomiméticos.
- ✓ Proponer nuevas alternativas a la resistencia a antibióticos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos.

Palabras clave: "Click Chemistry", "1,2,3-triazol", "peptidomimetics" "CuAAC" "S. aureus"



## RESULTADOS

### PEPTIDOS NATURALES ANTIMICROBIANOS (AMPs)

Inducible  
Constitutiva  
Adquirida

Resistencias

Utilizados como defensa natural contra la invasión de patógenos microbianos. Son moléculas anfifílicas, que alteran la membrana celular bacteriana y provocan su lisis

Problemas

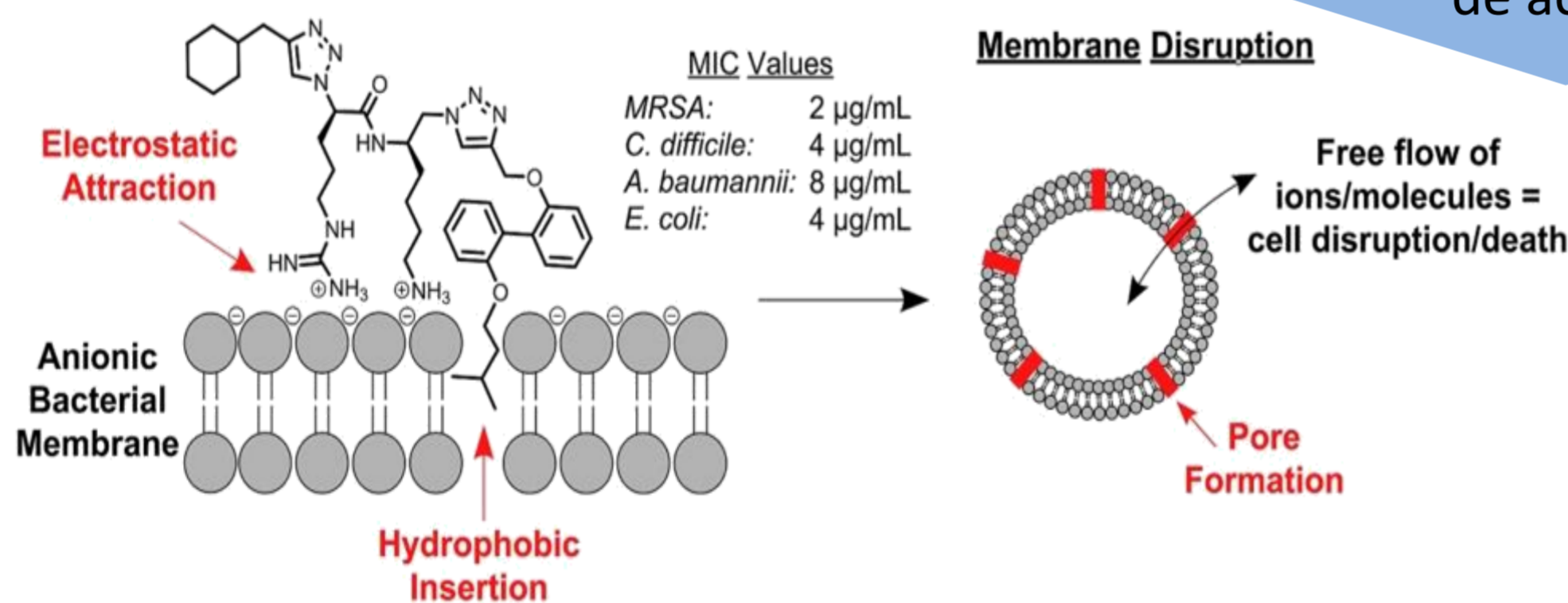
Baja estabilidad metabólica, baja biodisponibilidad oral, elevado coste, toxicidad

¿Solución?

Química Click

Unión más estable  
Ciclación y reticulación  
Aumenta afinidad  
Bioconjugación

Mecanismo de acción



1. Unión a la membrana mediante interacción electrostática de residuos catiónicos con residuos aniónicos de la membrana bacteriana.
2. Las cadenas hidrófobas de los peptidomiméticos se insertan en el interior lipófilo de la bicapa lipídica de la membrana.
3. Alteración de la integridad de la membrana → lisis celular.

### PEPTIDOMIMÉTICOS ANTIMICROBIANOS

Residuo hidrófobo

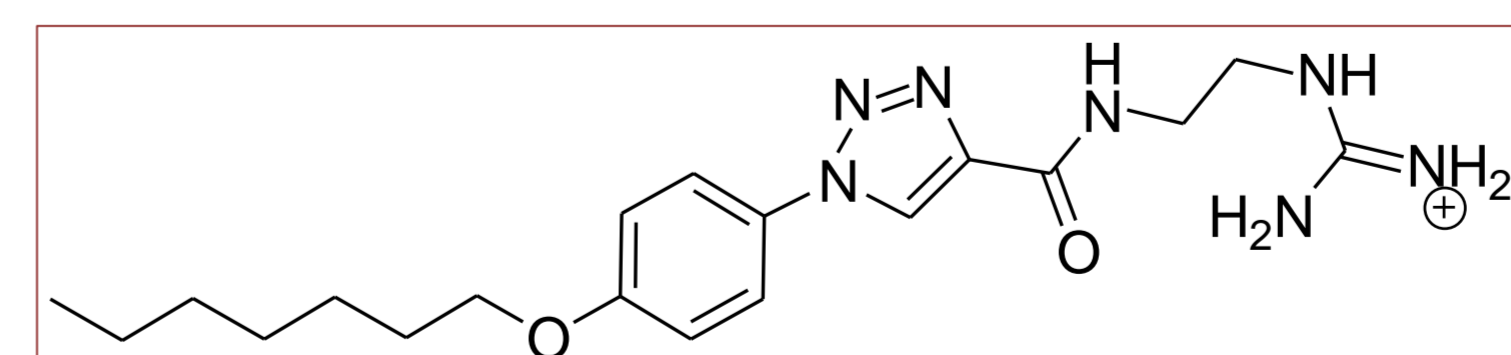
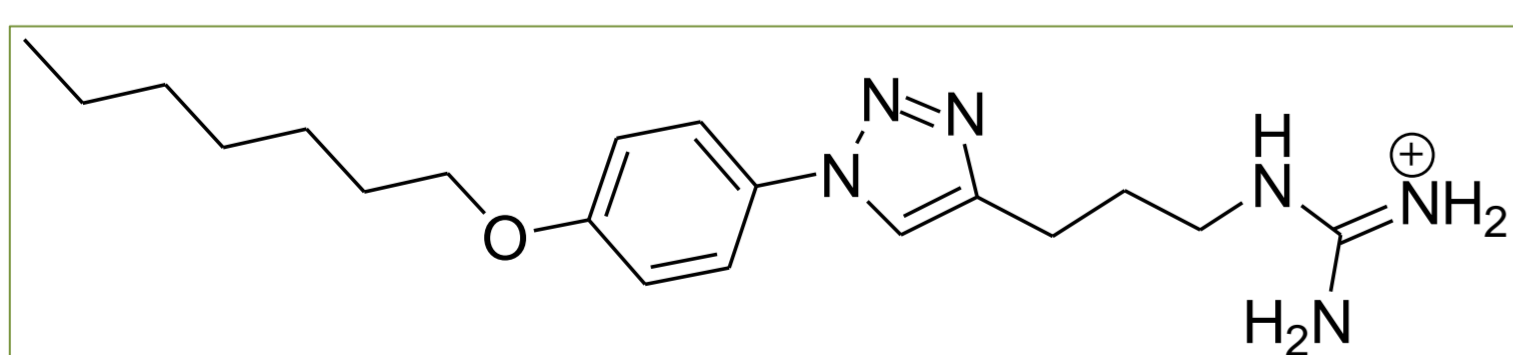
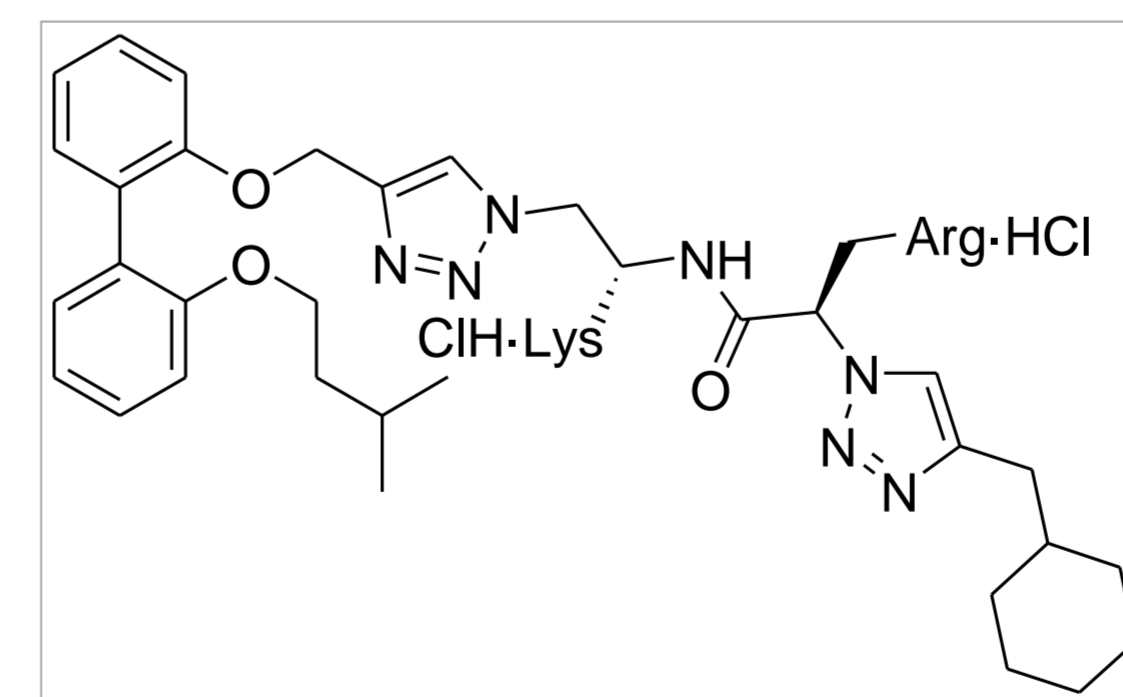
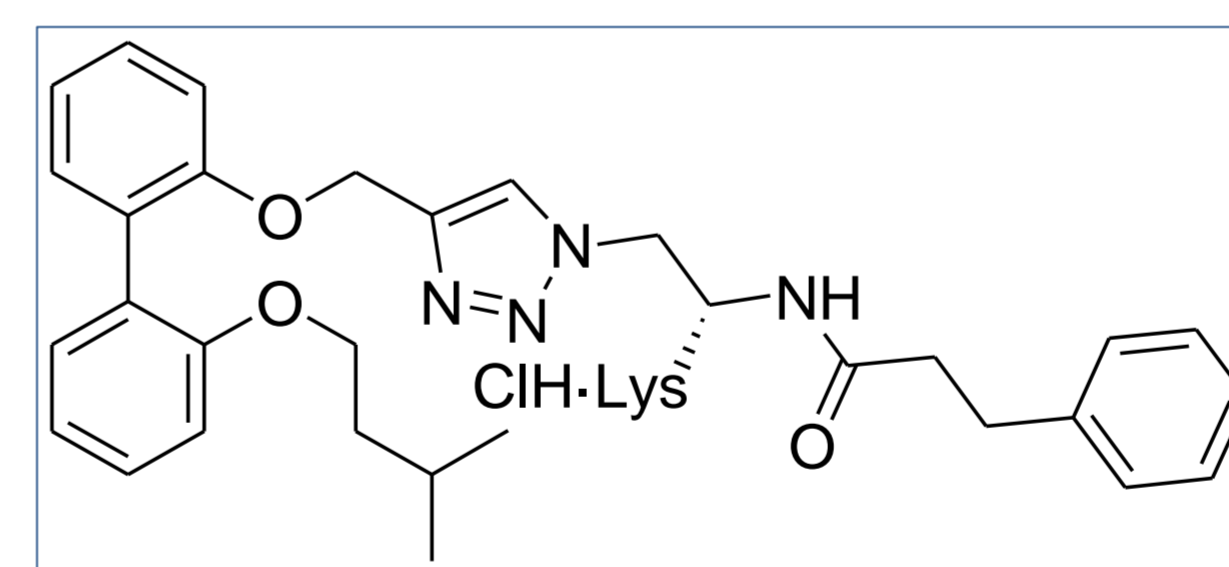
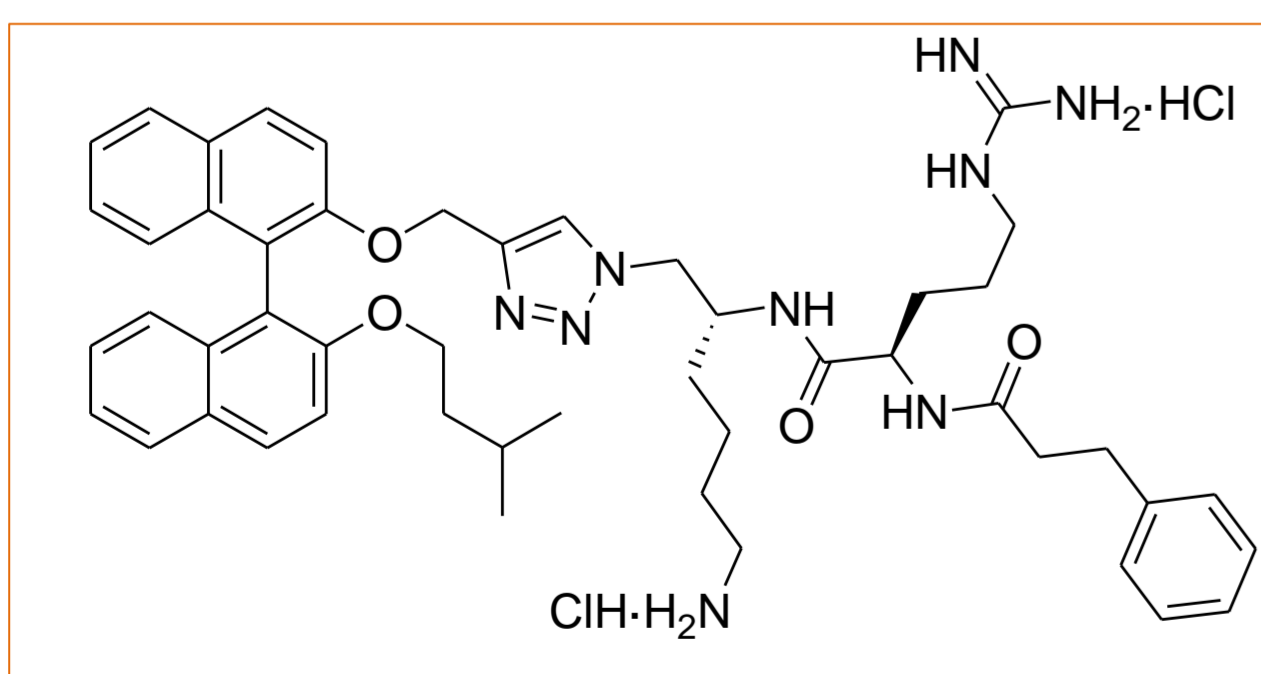
Apolar  
Voluminoso  
Bajo PM

Triazol

Bioisótero amida  
Unión ambos residuos  
Menor degradación proteasas

Residuo catiónico

Derivado amino  
Normalmente guanidina  
Cationes a pH fisiológico  
Interacción electrostática



## CONCLUSIONES

- ✓ La Química Click es una muy buena herramienta para la síntesis de una enorme variedad de moléculas con aplicaciones en la química médica.
- ✓ La reacción CuAAC es ampliamente utilizada al ser la mejor opción para obtener triazoles.
- ✓ El comportamiento de 1,2,3-triazoles como bioisómeros del grupo amida hace que sean una perfecta elección en la síntesis de peptidomiméticos.
- ✓ Los peptidomiméticos surgen como alternativa a los antibióticos convencionales, y la química click es un método muy eficaz en su síntesis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kolb HC, Finn MG, Sharpless KB. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. Angew Chemie - Int Ed. 2001;40(11):2004-21.
2. Díaz DD, Finn MG, Sharpless KB, Fokin VV. Cicloadiación 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos. An Quím. 2008;(1):8.
3. Kuppusamy R, Willcox M, Black DSC, Kumar N. Short cationic peptidomimetic antimicrobials. Antibiotics. 2019;8(2):1-31.
4. Tague AJ, Putsathit P, Hammer KA, Wales SM, Knight DR, Riley T V., et al. Cationic biaryl 1,2,3-triazolyl peptidomimetic amphiphiles: synthesis, antibacterial evaluation and preliminary mechanism of action studies. Eur J Med Chem [Internet]. 2019;168(2019):386-404
5. Li H, Aneja R, Chaiken I. Click chemistry in peptide-based drug design. Molecules. 2013;18(8):9797-817