

Síntesis de nuevos derivados de azetidina y su evaluación biológica contra cepas sensibles y multidrogoresistentes de *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*

Luis M. Sánchez-Palestino^a, Timoteo Delgado-Maldonado^a, Alonzo González-González^a, Lenci K. Vázquez-Jiménez^a, Diana V. Navarrete-Carriola^a, Gildardo Rivera^{a*}

^aLaboratorio de Biotecnología Farmacéutica, Centro de Biotecnología Genómica del Instituto Politécnico Nacional, Blvd del Maestro SN, Narciso Mendoza, C.P. 88710. Reynosa, Tamps., México.

* gildardors@hotmail.com

Palabras clave: Síntesis, azetidina, multidrogoresistencia, CMI

Introducción

Actualmente la multidrogoresistencia se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial. La mortalidad, morbilidad y coste en el tratamiento se ven incrementados debido a infecciones bacterianas multidrogoresistentes. Se estima que para el año 2050 se generarán diez millones de muertes, además de grandes pérdidas económicas¹. *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) son bacterias recurrentes en infecciones hospitalarias y se encuentran la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como patógenos prioritarios para el desarrollo de nuevos fármacos²⁻⁵. Los derivados de azetidina son una clase de antibióticos ampliamente utilizados para combatir infecciones bacterianas⁶⁻⁷. Por otra parte, la síntesis química es una de las estrategias utilizadas en el desarrollo de nuevas moléculas con actividad biológica⁸.

Metodología

La síntesis de los derivados de azetidina se realizó mediante dos esquemas de reacción. En ambos casos primero se obtuvo una imina mediante la reacción entre aminas aromáticas y diferentes aldehídos. Primera reacción: iminas y cloruro de ácido⁶. Segunda reacción: iminas y *N*-ptaloilglicina. Posteriormente, se removió el anillo ptalamido con etilendiamina para obtener un grupo amino libre sobre el C7⁷. Los productos fueron purificados por cromatografía en columna y caracterizados por espectroscopia infrarroja y ¹H-RMN. La actividad biológica de los derivados de azetidina se determinó mediante el método de microdilución en microplaca. Brevemente, los derivados de azetidina fueron evaluados a diferentes concentraciones (128 – 2 µg/mL). Se utilizó una suspensión bacteriana de 5 x 10⁵ UFC/mL, tanto de *K. pneumoniae* como de *S. aureus*. La microplaca se incubó por 20 h a 37 °C y se leyó a 595 nm en un espectrofotómetro iMark™ Microplate Absorbance Reader (BIO-RAD)⁸.

Resultados y discusión

Quince derivados de azetidina fueron sintetizados mediante los dos esquemas de reacción. Los compuestos **LS-BL23** y **LS-BL30** (figura 1) inhibieron el crecimiento de las cepas de *K. pneumoniae* y *S. aureus*, tanto susceptibles como multidrogoresistentes. La actividad biológica de ambos derivados mostró ser, en algunos casos, superior a la del antibiótico de referencia (ampicilina [128 µg/mL]) y cuya actividad podría ser atribuida a la presencia de grupos electroattractores (-F), electrodonadores (-OH) y el anillo de nitrofurano, tal y como se ha reportado en otros estudios⁹⁻¹¹.

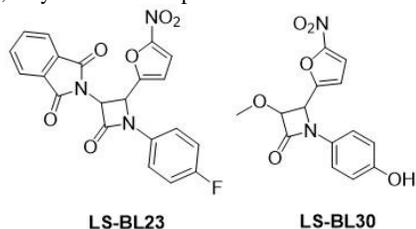


Figura 1. Estructura química de los derivados LS-BL23 y LS-BL30

La concentración mínima inhibitoria de los derivados para cada una de las cuatro cepas se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Concentración Mínima Inhibitoria (µg/mL) de los derivados LS-BL23 y LS-BL30.

Compuesto	<i>K. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>	
	39 S	HAER	ATCC6538	25 LEK
LS-BL23	128	>128	128	64
LS-BL30	128	64	128	64
Ampicilina	128	128	128	128

Conclusiones

La CMI de los derivados **LS-BL23** y **LS-BL30** fue menor o igual a la del fármaco de referencia, ampicilina, y cuya actividad fue mejor en las cepas multidrogoresistentes que en las cepas sensibles en ambas bacterias. Si bien la concentración a la que inhibieron el crecimiento bacteriano aun es muy alta, si pudiera ser utilizados como bloque de construcción para sintetizar nuevas moléculas con mejor actividad biológica.

Agradecimientos: Al CONACyT por la beca otorgada y al programa BEIFI del IPN.

Participación de los autores: Luis M. Sánchez-Palestino: Síntesis química y evaluación biológica; Timoteo Delgado-Maldonado: aislamiento de los derivados de azetidina; Alonzo González-González: aislamiento de iminas; Lenci K. Vázquez-Jiménez: Cultivo de las bacterias; Diana V. Navarrete-Carriola: interpretar espectros de ¹H-RMN e infrarrojos; Gildardo Rivera: diseño y supervisión experimental.

Referencias

- Alós J-L. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;
- Sutaria DS, Moya B, Green KB, Kim TH, Tao X, Jiao Y, et al. First Penicillin-Binding Protein Occupancy Patterns of B-Lactams and B-Lactamase Inhibitors in *Klebsiella pneumoniae* Dhruvitkumar. 2018;62(6):1–12.
- Singh G, Soni H, Tandon S, Kumar V, Babu G, Gupta V, et al. Identification of natural DHFR inhibitors in MRSA strains: Structure-based drug design study. *Results Chem* [Internet]. 2022;4:100292. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100292>
- Kumar-Mishra M, Narayan-Singh V, Ahmad K, Sharma S. Synthesis and antimicrobial activities of some novel diastereoselective monocyclic cis - β - lactams using 2 - ethoxy carbonyl DCPN as a carboxylic acid activator. *Mol Divers* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10099-x>
- World Health Organization. World Health Organization. <https://www.who.int/es/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (consultado el 13 de octubre de 2017).
- Luna-Herrera J, Lara-Ramírez EE, Muñoz-Duarte AR, Olazarán FE, Chan-Bacab MI, Moo-Puc R, et al. In vitro and In silico Analysis of β-lactam Derivatives as Antimycobacterial Agents. *Lett Drug Des Discov*. 2017;
- Olazarán-Santibáñez F, Bandyopadhyay D, Carranza-Rosales P, Rivera G, Balderas-Rentería I. Stereochemical preference toward oncotarget: Design, synthesis and in vitro anticancer evaluation of diastereomeric β-lactams. *Oncotarget*. 2017;8(23):37773–82.
- Wiegand I, Hilpert K, Hancock REW. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. *Nat Protoc*. 2008;3(2):163–75.
- Gallardo-Garrido C, Cho Y, Cortés-Ríos J, Vasquez D, Pessoa-Mahana CD, Araya-Maturana R, et al. Nitrofurano drugs beyond redox cycling: Evidence of Nitroreduction-independent cytotoxicity mechanism. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2020;401(June):115104. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.115104>
- Limban C, Chifiruc MC. Antibacterial activity of new dibenzoxepinone oximes with fluorine and trifluoromethyl group substituents. *Int J Mol Sci*. 2011;12(10):6432–44.
- Bonde CG, Peeplival A, Aikwad NJ. Synthesis and antimycobacterial activity of azetidino-, quinazolino-, and triazolo-thiadiazole-containing pyrazines. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2010;343(4):228–36.