



SULFAMIDAS: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y QUÍMICO-FARMACÉUTICOS

Álvaro Pérez Alba

Trabajo de Fin de Grado de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid

Resumen

Las sulfamidas constituyen un amplio grupo de fármacos que contienen en su estructura molecular un grupo sulfonamida y que pueden tener diversas indicaciones farmacológicas, siendo especialmente conocidas como antibióticos, siendo uno de los grupos más antiguos y estudiados de antibacterianos. Este trabajo de fin de grado consta de una revisión bibliográfica sobre los aspectos farmacológicos y químico-farmacéuticos de estas moléculas. Además, como parte experimental del trabajo, se ha procedido a probar un protocolo de síntesis orgánica del sulfatiazol para fines didácticos utilizando el material de prácticas de laboratorio de Química Farmacéutica I disponible en el Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, con el fin de añadir la reacción a dichas prácticas si se demostrase viable. Aunque la reacción parece haber tenido lugar de forma correcta y la apariencia física del producto es la esperada (un sólido marrón), los resultados de las pruebas de espectroscopia para identificar el producto no han sido totalmente concluyentes y se necesitan más estudios en el futuro para verificar la viabilidad de la reacción en dichas condiciones.

Revisión bibliográfica: aspectos farmacológicos y químico-farmacéuticos de sulfamidas

Introducción y antecedentes

Los antecedentes de la revisión bibliográfica sobre las sulfamidas pueden encontrarse mayormente en forma de revisiones históricas sobre la evolución de las sulfamidas antibacterianas y sulfonilureas^{1,2}. Sin embargo, abundan los artículos^{13,17-22} sobre nuevas actividades de inhibición enzimática, por lo que se hace necesaria una revisión bibliográfica más actualizada y horizontal, que recopile no solo información actual sobre los aspectos químico-farmacéuticos y farmacológicos de las sulfamidas antibacterianas o de las sulfonilureas, sino que den una visión global sobre el panorama actual de las sulfamidas incluyendo todas estas nuevas posibles finalidades terapéuticas, que constituyen el verdadero potencial terapéutico futuro de estas moléculas.

Objetivos

La revisión bibliográfica tiene el objetivo de recopilar, resumir e integrar la información disponible sobre los aspectos farmacológicos y químico-farmacéuticos de las sulfonamidas, permitiendo evaluar de forma global su relevancia en la terapéutica actual.

Metodología

Para obtener los 15 artículos se ha realizado la búsqueda en 2 bases de datos:

- SciFinder para los aspectos químico-farmacéuticos.
- Pubmed para los aspectos farmacológicos.

La búsqueda hizo uso de 2 criterios de inclusión:

- Actualidad: solo posteriores al año 2000, excepto los de revisión histórica.
- Título: que incluya de los términos de búsqueda introducidos.

Y a los resultados obtenidos, se les aplicaron 2 criterios de exclusión:

- Idioma: artículos que no estuvieran en castellano o en inglés.
- Irrelevancia: artículos no relacionados con el tema del trabajo.

Se consultó además 5 libros de farmacología^{8,9,10} y de química farmacéutica^{5,6}.



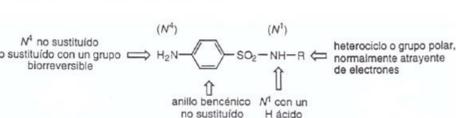
Resultados y discusión

Sulfamidas antibacterianas

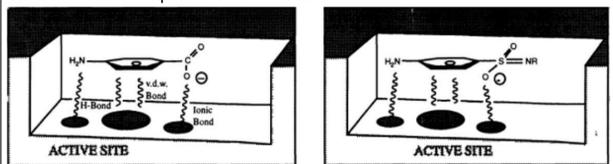
Sulfonilureas antidiabéticas

Propiedades químico-farmacéuticas

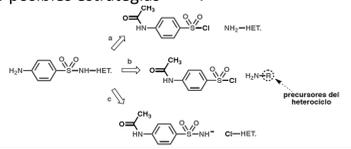
-Grupo farmacóforo: deben constar de⁵:



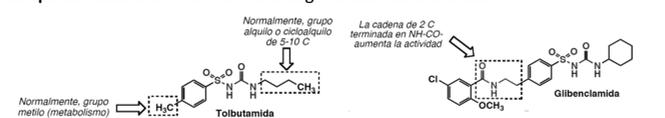
-Mecanismo de acción: inhibición de la biosíntesis de ácidos folínicos que las bacterias, al mimetizar la estructura del PABA, sustrato de la dihidropteroato sintetasa que cataliza el primer paso de la síntesis de ácidos folínicos en bacterias⁶. Se unen por 3 sitios distintos⁵:



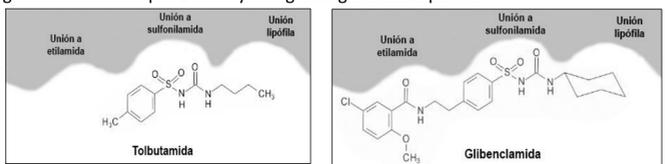
-Síntesis: sigue 3 posibles estrategias^{7,18,19}:



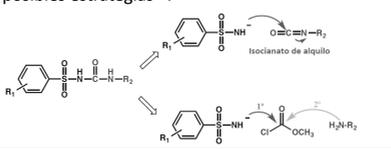
-Grupo farmacóforo: difiere en las dos generaciones existentes:



-Mecanismo de acción: se unen a canales de K ATP dependientes de las membranas de células β pancreáticas, despolarizándolas y facilitando la apertura de los canales de calcio dependientes de potencial, estimulando la salida de insulina⁵. La primera generación se une por 2 sitios y la segunda generación por 3⁵:



-Síntesis: sigue 2 posibles estrategias¹³:



Propiedades farmacológicas

-Espectro antibiótico: reducido progresivamente por el surgimiento de resistencias. Se han propuesto hasta 4 mecanismos de resistencia a estos antibacterianos:

1. Disminución de la afinidad de la enzima diana.
2. Menor permeabilidad de la membrana de la bacteria.
3. Vía metabólica alternativa para la síntesis de los metabolitos inhibida.
4. Aumento en la producción de PABA por parte de la bacteria¹⁰.

-Farmacocinética:

Administración principalmente oral.

Absorción: a nivel intestinal.

Distribución: en sangre unidas a albúmina.

Metabolización: a nivel hepático (sufriendo acetilación en N4).

Eliminación: orina pero también heces, bilis, leche y otras secreciones^{8,9,10}.

-Reacciones adversas: aparecen en un 5% de los casos^{8,10}:

- Hipersensibilidad: erupciones, eritemas, dermatitis y diversas afecciones cutáneas.
- Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica aguda, agranulocitosis, y en muy raros casos, anemia aplásica.
- reacciones diversas como náuseas, vómito, anorexia¹⁰.

-Contraindicaciones: embarazo (atravesan la placenta) y lactancia (se secretan por la leche)⁹.

-Interacciones:

- o Anticoagulantes orales.
- o Sulfonilureas.
- o Anticonvulsivos¹⁰.

-Efecto farmacológico: reducen hiperglicemia estimulando células β pancreáticas.

-Farmacocinética:

Administración principalmente vía oral.

Absorción en el tracto gastrointestinal, con un tiempo de acción variable.

Distribución: en sangre unidas a la albúmina.

Metabolización en el hígado.

Eliminación: principalmente en orina¹⁰.

-Reacciones adversas: afectan a menos de un 4% de la población:

- Hipersensibilidad: en la piel (prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y fotosensibilidad) y en médula ósea (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis).
- Hipoglucemia.
- Alteraciones gastrointestinales leves como náuseas o vómitos¹⁰.

-Interacciones:

1. Interacciones farmacocinéticas:
 - ↑ aumentan la actividad de las sulfonilureas:
 - Por desplazamiento de su unión a proteínas: salicilato, ciertas sulfamidas, pirazolidinonas y clofibrato.
 - Por inhibición de la biotransformación: dicumarol, cloranfenicol, pirazolidinonas y sulfafenazol.
 - Por inhibición de la secreción renal por salicilatos, probenecida y pirazolidinonas.
 - ↓ actividad de las sulfonilureas:
 - Rifampicina, fenobarbital y alcohol cuando se ingiere en grandes cantidades de forma crónica.
2. Interacciones farmacodinámicas:
 - ↑ aumentan la actividad de las sulfonilureas
 - Por aumentar la secreción de insulina: salicilatos.
 - Por inhibir la gluconeogénesis: alcohol.
 - ↓ actividad de las sulfonilureas
 - Por inhibir la liberación de insulinatiazidas, furosemida y diazóxido.
 - Por aumentar la gluconeogénesis: glucocorticoides y los anticonceptivos.

Otras nuevas actividades farmacológicas de sulfamidas

1. **Regulador de pH en ambientes fisiológicos:** inhiben la isozima XIII la anhidrasa carbónica, que regula la concentración de bicarbonato en células de esperma y células epiteliales de canal vaginal y útero. Se ha extraído también de embriones de ratón, pudiendo participar en la embriogénesis¹⁷.

2. **Actividad anticancerígena:** reducen cáncer de hígado mediante la inhibición de la dihidrofolato reductasa, más que el metotrexato¹⁸ o la doxorubicina¹⁹. Además inhiben proteínas Bcl-2, encargadas de favorecer la apoptosis celular y la conocida como sobreexpresadas en las células cancerígenas²⁰.

3. **Actividad antidiabética alternativa:** la estimulación de proteína tirosin fosfatasa 1B (PTP 1B), una enzima que participa en la inhibición de la actividad del receptor tirosina quinasa, provoca una estimulación de los receptores de insulina o leptina, disminuyendo la resistencia periférica a insulina²¹.

4. **Actividad antiagregante plaquetaria:** la actividad de derivados etil-g aminonicotinatos de sulfonilureas como inhibidores del receptor P2Y12, que participa en el proceso de agregación plaquetaria, dibuja un posible potencial antiagregante plaquetario¹³.

Conclusiones

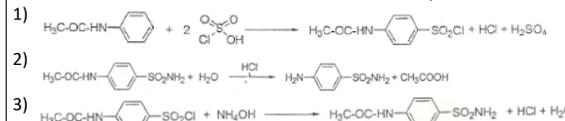
Las sulfamidas originales de indicación antibacteriana están mayormente obsoletas, pero siguen siendo de gran relevancia:

- Para la **clínica**, no solo por las sulfamidas antibacterianas que aún se usan, como el clo-trimoxazol, sino también por sus derivados con urea, las sulfonilureas, que siguen siendo de gran relevancia como antidiabéticos orales.
- Para la **investigación**, por el amplio abanico de actividades que se le están descubriendo actualmente a estas moléculas, como por ejemplo para el tratamiento de la fertilidad, anticancerígenos, nuevos antidiabéticos o antiagregantes plaquetarios^{17-21, 13}.

Parte experimental: síntesis del sulfatiazol

Introducción y antecedentes

En las prácticas de la asignatura Química Farmacéutica¹³ del Grado en Farmacia de la UCM se realiza actualmente la síntesis de la sulfanilamida que consta de 3 reacciones:



Debido a que incluye la utilización de hidróxido amónico se está considerando sustituirse por la **síntesis del sulfatiazol**, más segura, siguiendo un protocolo de síntesis de sulfatiazol recientemente publicado para usos académicos⁴.

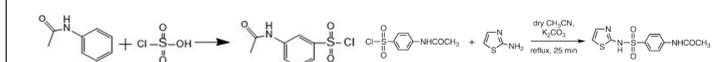
Objetivos

El objetivo de la parte experimental es **probar la viabilidad de un protocolo de síntesis de sulfatiazol** publicado para usos académicos⁴ con el material que se utiliza en las prácticas de laboratorio de la asignatura Química Farmacéutica I durante el Grado en Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, para, en caso de ser viable con dicho material, incorporarla a dichas prácticas reemplazando a la actual síntesis de la sulfanilamida en futuros cursos.



Metodología

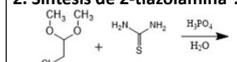
1. Síntesis de acetamidobencenosulfonilcloruro³ 3. Síntesis de acetamidobencenosulfonamida⁴:



En un matraz de fondo redondo de 100mL se introdujeron 10mL de ácido clorosulfónico y 3,5g de acetanilida que se disolvieron con agitación. La mezcla se puso en baño de agua y se calentó por 45min, tras los cuales se dejó enfriar y la mezcla resultante se vertió con agitación sobre unos 100g de hielo en un vaso de precipitados de 250mL. Se recogió el producto sólido del mismo color amarillito claro por filtración a vacío y se dejó secar, obteniendo 2,96g (49%) de producto.

En un matraz de fondo redondo de 100mL se pusieron 0,3g de 2-tiazolamina y 1,5mL de acetonitrilo seco, y tras sumergirse en baño de agua con agitación se le añadieron 0,836g (2 eq.) de carbonato potásico y 0,75g de p-acetamidobencenosulfonilcloruro y se calentó por 25 minutos. La solución se vertió en un vaso de precipitados de 50mL con unos 8-10mL de hielo y se agitó hasta solidificación. Tras enfriar en agua-hielo el precipitado se recogió por filtración a vacío, obteniendo 0,335g (52%) de producto.

2. Síntesis de 2-tiazolamina³:



En un matraz de fondo redondo de 100mL se pusieron 1g de tiourea, 10mL de agua, 1,7g de 1,1-dimetoxi-2-cloroetano y 0,1mL de ácido fosfórico al 85%. La mezcla se calentó a reflujo a la llama 1h, tras la cual se dejó enfriar en baño de hielo y se añadió con agitación NaOH 12M hasta llegar a pH 9. El precipitado formado a dicho pH se recogió filtrando a vacío, lavando con 1mL de bicarbonato sódico y dejó secar, obteniéndose 0,720g (55%) de producto.

4. Síntesis de sulfatiazol⁴:



En un matraz de fondo redondo de 100mL se pusieron 10mL de ácido clorhídrico 2N y 0,355g de producto obtenidos en la reacción 3. La mezcla de reacción se calentó con agitación a reflujo en baño de agua por 30 minutos, tras los cuales se dejó enfriar en baño de agua-hielo y se neutralizó con adición de 4g de bicarbonato sódico y se filtró a vacío y se dejó secar, obteniéndose 0,208mg (52%) de producto.

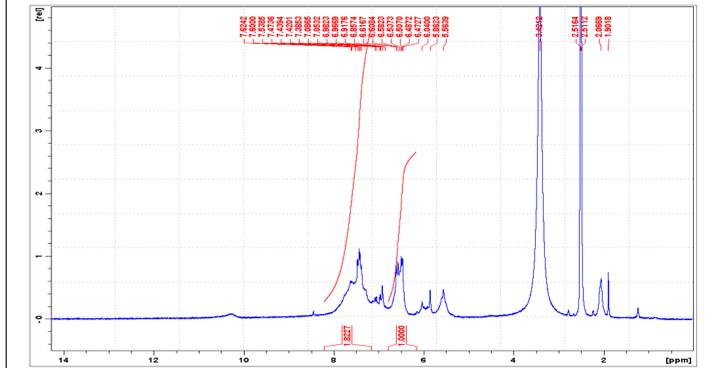
Resultados y discusión

1. La **síntesis del primer fragmento**, consistió en un ataque nucleófilo por parte del anillo bencénico de la acetanilida al átomo de S del ácido clorosulfónico, con una **rendimiento del 49%**.

2. La **síntesis del segundo fragmento**, se realizó en medio ácido el doble ataque nucleófilo por parte del átomo de azufre y uno de nitrógeno de la tiourea a los dos carbonos electrofílicos de un α-halocarbonilo protegido (1,1-dimetoxi-2-cloroetano), para formar un doble enlace que completa la 2-tiazolamina, con un **rendimiento del 55%**.

3. El **ataque nucleófilo** de la amina de la 2-tiazolamina al azufre del grupo sulfonilo se logró con medio básico de acetonitrilo seco y carbonato potásico, formando el producto intermedio con **rendimiento del 52%**.

4. La **desprotección del grupo amino** mediante hidrólisis ácida con clorhídrico del acetilo dejando libre el grupo amino en parte del benceno y completando la síntesis del sulfatiazol. Caracterización del producto: 1H-RMN (DMSO, 250MHz): δ: 8,35-6,61 (m, 4H, H-Ar); 6,606,30 (m, 2H, H-Ar); 6,20-5,30 (m, 3H, NH). **Rendimiento del 52%**.



Conclusiones

Pese a que el producto responde a la descripción física del sulfatiazol, los resultados de este experimento no son concluyentes ya que ha habido una **caracterización insuficiente** del producto debido a la deficiente resolución del espectro 1H-RMN del producto. Son por tanto necesarias más pruebas antes de poder incluir en las prácticas de Química Farmacéutica I del Grado en Farmacia de la UCM este método de síntesis.

Bibliografía

1. Wainwright M, Kristiansen JE. On the 75th anniversary of Prontosil. Dyes and Pigments. 2011; 88: 231-234.
2. Stokstad E.L.R., Jukes T.H. Sulfonamides and Folate Antagonists: A Historical Review. Journal of Nutrition. 1987; 117: 1335-1341.
3. Departamento de Q.O. y F. de la UCM. Guía de Prácticas de Química Farmacéutica I.
4. Boyle J, Oddy S, and Sarojini V. A Safer and Convenient Synthesis of Sulfathiazole for Undergraduate Organic and Medicinal Chemistry Classes. Journal of Chemical Education. 2012; 89: 141-143.
5. Arstl Chény PM. Manual de Farmacología Básica y Clínica. Sexta Edición. Editorial McGraw Hill Education. 2013.
6. Lemke TL, Williams DA, Rochevr, 2to SW. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Sexta Edición. Editorial Wolters Kluwer thePoint. 2007.
7. Kuman Timir A, Subasi S, Kesharwardi M, Vishwanathan V, Nayana Sinha B, Velmurugan D, Jayaprakash V. Synthesis and molecular modelling studies of novel sulphonamide derivatives as dengue virus 2 protease inhibitors. Biorganic Chemistry. 1095; 62: 74-82.
8. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Quinta edición. Editorial Elsevier Masson. 2008.
9. Arstl Chény PM. Manual de Farmacología Básica y Clínica. Sexta Edición. Editorial McGraw Hill Education. 2013.
10. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima edición. Editorial McGraw Hill. 2006.
11. Lorenzati B, Zucco C, Miglietta S, Lambertini F, Bruno G. Oral Hypoglycemic Drugs: Pathophysiological Basis of Their Mechanism of Action. Pharmaceuticals. 2010; 3: 3005-3020.
12. Won Lee K, Hui Ku Y, Kim M, Tong AHN B, Soo Chung S, Seo Park K. Effects of Sulfonylureas on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Activity and on Glucose Uptake by Thiazolidinediones. Diabetes & Metabolism Journal. 2011; 35: 340-347.
13. Bach P, Bostrom J, Brickmann K, van Giezen JJJ, Gronberg RD, Harvey DM, O'Sullivan M, Zetterberg F. Synthesis, structure-property relationships and pharmacokinetic evaluation of ethyl 6-aminonicotinate sulfonylureas as antagonists of the P2Y12 receptor. European Journal of Medicinal Chemistry. 2013; 65: 360-375.
14. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmle SE, Hennessey S. Warfarin-Fluoroquinolones, Sulfonamides, or Azole Antifungals Interactions and the Risk of Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2009; 84(4): 581-588.
15. Schelleman H, Han X, Brensinger CM, Quinney SK, Bilker WB, Flockhart DA, Li L, Hennessey S. Pharmacoeconomic and in vitro evaluation of potential drug-drug interactions of sulfonylureas with fibrates and statins. British Journal of Clinical Pharmacology. 2014; 78: 639-648.
16. Mukai J, Tada H, Watanabe Y, Miura M, Katsuyama S, Shoji T, Mouri K, Eto M, Suzuki T. Lipids Behavior and Adverse Effects for Oral Antidiabetic Agents in Patients with Type2 Diabetes Treated with Sulfonylureas Alone Based on Systematic Review. The Pharmaceutical Society of Japan. 2007; 127(10): 1747-1756.
17. Lehtonen JM, Parkkila S, Vuolo D, Casini A, Szozzafava A, Supuran CT. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of cytosolic isozyme XIII with aromatic and heterocyclic sulfonamides: a novel target for the drug design. Biorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2004; 14: 3757-3762.
18. Sayed Bashandy M. 1-(4-(Pyrrolidin-1-yl)sulfonyl)phenyl ethane in Heterocyclic Synthesis: Synthesis, Molecular Docking and Anti-Human Liver Cancer Evaluation of Novel Sulfonylureas Incorporating Thiazole Imidazo[1,2-a]pyridine, Imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole, Imidazo[2,1-b]thiazole, 1,3,4-Thiadiazine and 1,4-Thiazine Moieties. International Journal of Organic Chemistry. 2015; 5: 166-190.
19. Ghobad MM, Ragab FA, Helwa H, El-Gazar MG, Zahran SS. Synthesis, anticancer and radiosensitizing evaluation of some novel sulfonylurea derivatives. European Journal of Medicinal Chemistry. 2015; 92: 682-692.
20. Barry Touré B, et al. The Role of the Acidity of N-Heterocyclic Sulfonylureas as Inhibitors of Bcl-2 Family Protein-Protein Interactions. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2013; 4: 186-190.
21. Thareja S, Rajendra Kokil G, Aggarwal S, Raj Bhardwal T, Kumar M. Sulfonylureas as Inhibitors of Protein Tyrosine Phosphatase 1B: A Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship Study Using Self-Organizing Molecular Field Analysis Approach. Chemical Pharmaceutical Bulletin. 2010; 58: 526-532.
22. Ekinzi D, Senturk Murat, Beydemir S, Irfan Kufrevioglu O, Supuran CT. An Alternative Purification Method for Human Serum paraoxonase 1 and Its Interactions with Sulfonylureas. Chemical Biology Drug Design. 2010; 76: 552-558.
*Las imágenes de las estrategias de síntesis y la del grupo farmacóforo de sulfonilureas han sido cedidas por un profesor del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de farmacia de la UCM