



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO:  
SULFAMIDAS: ASPECTOS  
FARMACOLÓGICOS Y QUÍMICO-  
FARMACÉUTICOS**

Autor: Álvaro Pérez Alba

D.N.I.:05462824-W

Tutor: Giorgio Giorgi

Convocatoria: Primera

# Índice

Resumen/Abstract.....	3
1. Introducción y antecedentes.....	4
1.1. Introducción y antecedentes de la revisión bibliográfica.....	4
1.2. Introducción y antecedentes de la parte experimental.....	4
2. Objetivos.....	5
2.2 Objetivos de la revisión bibliográfica.....	5
2.2 Objetivos de la parte experimental.....	5
3. Metodología.....	6
3.1. Metodología de la revisión bibliográfica.....	6
3.2. Metodología de la parte experimental.....	7
4. Resultados y discusión.....	9
4.1. Resultados y discusión de la revisión bibliográfica:.....	9
4.1.1. Sulfamidas.....	9
4.1.1.1. Propiedades químico-farmacéuticas.....	9
4.1.1.2. Propiedades farmacológicas.....	11
4.1.2. Sulfonilureas.....	12
4.1.2.1. Propiedades químico-farmacéuticas.....	12
4.1.2.2. Propiedades farmacológicas.....	14
4.1.3. Otras nuevas actividades farmacológicas de sulfonamidas.....	15
4.2. Resultados y discusión de la parte experimental.....	17
5. Conclusiones.....	18
5.1. Conclusiones de la revisión bibliográfica.....	18
5.2. Conclusiones de la parte experimental.....	18
Bibliografía.....	18

## 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 de hecho 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 (uno de los fármacos más conocidos de este grupo) 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.

## Abstract

Sulfonamides are a large group of drugs containing in its molecular structure a sulfonamide group and can have various pharmacological indications, being especially known as antibiotics, being as a matter of fact one of the oldest and most studied of antibacterial groups. In this final year dissertation it has been reviewed the literature on pharmacological and chemical-pharmaceutical aspects of these molecules. In addition, as an experimental part of the study, we proceeded to test a protocol organic synthesis Sulfathiazole (one of the best known drugs of this group) for teaching purposes using the materials labs in Pharmaceutical Chemistry I available from the Department of Organic Chemistry and Pharmaceutical Faculty of Pharmacy of the Complutense University of Madrid, in order to add the reaction to the laboratory practices of this subject if it were shown feasible. Even though the reaction seems to have taken place correctly and the physical appearance of the product is the one expected (a brown solid) the results of the spectrometry tests to identify the product have been inconclusive and further studies are needed in the future to verify the feasibility of the reaction under these conditions.

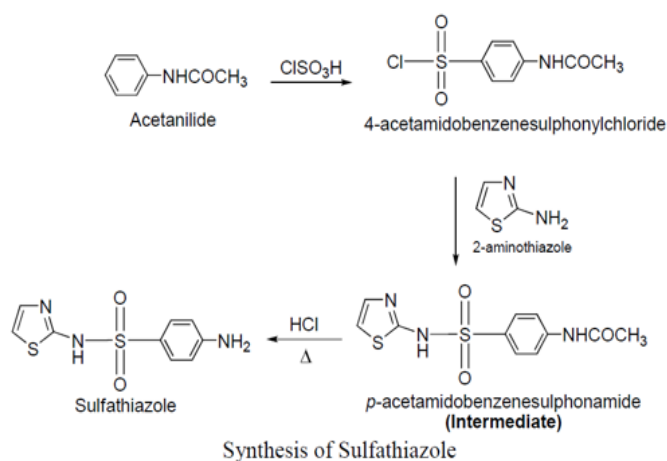
# 1. Introducción y antecedentes

## 1.1. Introducción y antecedentes de la revisión bibliográfica

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<sup>1,2</sup>. Sin embargo, abundan los artículos<sup>13,17-22</sup> sobre nuevas actividades de inhibición enzimática que se les han descubierto recientemente, 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 junto a los derivados tipo sulfonilureas el verdadero potencial terapéutico futuro de estas moléculas, ya que las sulfamidas antibacterianas han sido relegadas por otros antibióticos más seguros y efectivos<sup>8</sup>.

## 1.2. Introducción y antecedentes de la parte experimental

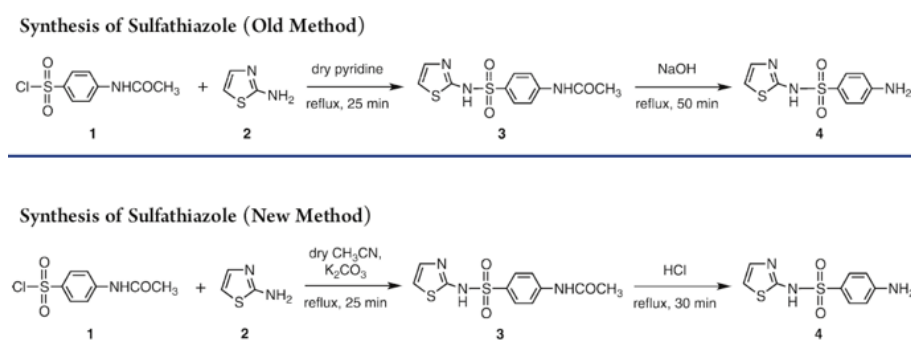
Respecto a los antecedentes de la parte experimental, en las prácticas de la asignatura *Química Farmacéutica I*<sup>3</sup> del Grado en Farmacia de la UCM se realiza actualmente la síntesis de la sulfanilamida (el fármaco del que es profármaco el Prontosil), que consta de los siguientes pasos: 1) reacción de acetanilida y ácido clorosulfónico para obtener cloruro de 4-acetamidobenzenosulfonilo, 2) reacción de este último con hidróxido amónico para obtener la 4-acetamidobenzenosulfonamida, 3) hidrólisis del grupo acetilo unido a la amida de este último compuesto para dar sulfanilamida. Debido a que incluye la utilización de hidróxido amónico se está considerando sustituirse por la síntesis del sulfatiazol, más segura y que además incluye el



**Figura 2.** Resumen del proceso completo de síntesis del sulfatiazol

primer paso de la síntesis de sulfanilamida y la síntesis de 2-tiazolamina, ambas reacciones ya incluidas en prácticas. En resumen, esta síntesis se haría siguiendo los pasos siguientes:

El último paso señalado se podría realizar siguiendo un protocolo de síntesis de sulfatiazol recientemente publicado para usos académicos<sup>4</sup>, más seguro, fácil y con mayor rendimiento que la síntesis clásica, haciendo uso de acetonitrilo seco y carbonato potásico anhidro para la reacción entre p-acetamidobencenosulfonilcloruro y la 2-tiazolamina, en vez de piridina.



**Figura 3.** Comparación de los dos métodos de síntesis de sulfatiazol

## 2. Objetivos

### 2.1. Objetivos de la revisión bibliográfica

La parte teórica de este estudio tiene, como revisión bibliográfica, 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 teniendo en cuenta parámetros como su efectividad y seguridad en los diferentes tratamientos para los que están indicadas.

### 2.2. Objetivos de la parte experimental

En cuanto al objetivo de la parte experimental, este es probar la viabilidad de un protocolo de síntesis de sulfatiazol publicado para usos académicos<sup>4</sup> 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. Esto se hace para, en caso de ser viable con dicho material, incorporarla a dichas prácticas ya que las dos primeras de las cuatro reacciones necesarias para tal síntesis (la síntesis del p-acetamidobencenosulfonilcloruro y la síntesis de la 2-tiazolamina) ya se realizan durante las mismas, y si este experimento resultase exitoso, se podría completar la síntesis del sulfatiazol durante las prácticas de dicha asignatura.

## 3. Metodología

### 3.1. Metodología de la revisión bibliográfica

Para la revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda sistemática de artículos científicos en 2 bases de datos:

- SciFinder: para los aspectos más químico-farmacéuticos.
- PubMed: para los aspectos más farmacológicos.

La búsqueda hizo uso de 2 criterios de inclusión:

- Actualidad: solo posteriores al año 2000, excepto para artículos de revisión histórica.
- Inclusión en su título de los términos de búsqueda introducidos: siendo este criterio utilizado solamente para agilizar la búsqueda, por lo que alguno de los artículos aquí seleccionados no lo cumplían pero se eligieron por su interés específico.

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

- Idioma: se descartaron artículos que no estuvieran en castellano o en inglés.
- Irrelevancia: artículos con información no relacionada con el tema del trabajo.

Los términos de búsqueda utilizados fueron los siguientes:

- SciFinder: *sulfonamides docking, sulfonamides mechanism, sulfonamides structure activity relationship, sulfonamide docking, sulfonamide mechanism, sulfonamide structure activity relationship, sulfonamide synthesis, sulfonamide history, sulfonamide resistance.*
- Pubmed: *sulfonamide adverse effects, sulfonamide antimicrobial activity, sulfonamide interactions, sulfonamide pharmacokinetics, sulfonamide resistance, sulfonamide side effects, sulfonamide activity, sulfonamide adverse effects, sulfonamide interactions, sulfonamide pharmacokinetics, sulfonamide side effects.*

Con dicha búsqueda se obtuvieron 15 artículos<sup>1,2,7,11-22</sup> de interés incluidos en la revisión bibliográfica. Además, y para completar los aspectos más básicos de la química farmacéutica y farmacología de las sulfamidas antibacterianas y sulfonilureas, que son grupos farmacológicos con décadas de antigüedad y los artículos que documentan sus propiedades son de hace décadas y están desactualizados, se han consultado algunos libros (3 de farmacología<sup>8,9,10</sup> y 2 de química farmacéutica<sup>5,6</sup>), en los que esta información venía más actualizada y completa.

## 3.2. Metodología de la parte experimental

Respecto a la parte experimental, a continuación se detallan los materiales, los reactivos y la metodología utilizados durante la realización de este estudio:

Estos fueron los materiales utilizados:

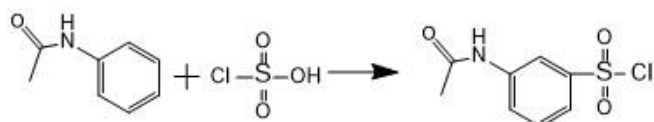
- Matraz de fondo redondo de 100mL de *Scharlau*.
- Vaso de precipitados de 250mL de *Scharlau*.
- Vaso de precipitados de 50mL de *Scharlau*.
- Probeta de 10mL de *Alamo*.
- Matraz Kitasato de *Schott AG*.
- Bomba de vacío de *KNF LABOPORT®*.
- Balanza *Sartorius CP323S*.

Y estos los reactivos utilizados:

- Ácido clorosulfónico de *ALDRICH*.
- Acetanilida de *PANREAC*.
- Tiourea de *PANREAC*.
- 1,1-dimetoxi-2-cloroetano de *ALDRICH*.
- Carbonato potásico de *PANREAC*.
- Ácido fosfórico al 85% de *PANREAC*.
- Acetonitrilo seco de *ACROS*.
- Ácido clorhídrico de *QUIMIPUR*

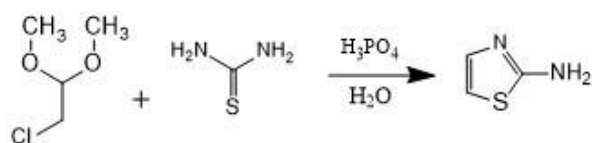
Con los cuales se siguió la siguiente metodología:

### 1. Síntesis de p-acetamidobencenosulfonilcloruro<sup>3</sup>



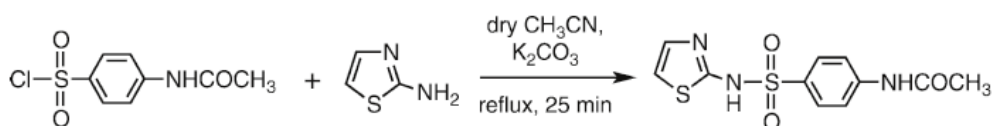
En un matraz de fondo redondo de 100mL se introdujeron 10mL de ácido clorosulfónico y posteriormente 3,5g de acetanilida que se disolvieron con agitación con varilla de vidrio. La mezcla se puso en baño de agua y se calentó por 45min, tras los cuales se dejó enfriar y la mezcla resultante se vertió lentamente y con agitación sobre unos 100g de hielo en un vaso de precipitados de 250mL. Según se iba derritiendo el hielo y continuando con la agitación, la mezcla fue tomando un color amarillo claro, con consistencia fluida. De esta mezcla se recogió el producto sólido del mismo color amarillo claro por filtración a vacío y se dejó secar, obteniéndose 2,96g (49%) de producto.

## 2. Síntesis de 2-tiazolamina<sup>3</sup>



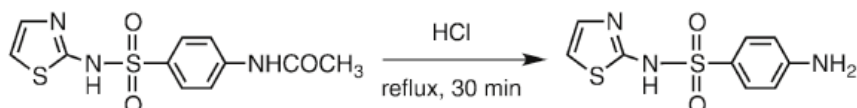
En un matraz de fondo redondo de 100mL se pusieron 1g de tiourea, 10mL de agua, 1,7g (0,022 moles, 1,55mL) de 1,1-dimetoxi-2-cloroetano y 0,1mL de ácido fosfórico al 85%. La mezcla resultante se calentó a reflujo directamente a la llama durante 1h, tras la cual se dejó enfriar en baño de hielo y se añadió con agitación NaOH 12M hasta llegar a pH 9 ( $\neq$  2 mL). El precipitado formado a dicho pH se recogió filtrando a vacío y lavando con 1mL de bicarbonato sódico. Se dejó secar, obteniéndose 0,720g (55%) de producto.

## 3. Síntesis de p-acetamidobencenosulfonamida<sup>4</sup>



En un matraz de fondo redondo de 100mL equipado con un tubo de cloruro cálcico se pusieron 0,3g de 2-tiazolamina y 1,5ml de acetonitrilo seco. El matraz se sumergió en baño de agua con agitación y se le añadieron 0,836g (2 eq.) de carbonato potásico y 0,75g de p-acetamidobencenosulfonilcloruro en pequeñas porciones para mantener la temperatura de la mezcla por debajo de los 40°C. Tras esto la mezcla de reacción se calentó a reflujo en el baño de agua por 25 minutos. La solución resultante se vertió en un vaso de precipitados de 50mL con unos 8-10mL de hielo y se agitó hasta que el producto solidificó. Tras enfriar la mezcla en un baño de agua-hielo el precipitado se recogió por filtración a vacío<sup>1</sup>, obteniéndose 0,335g (52%) de producto.

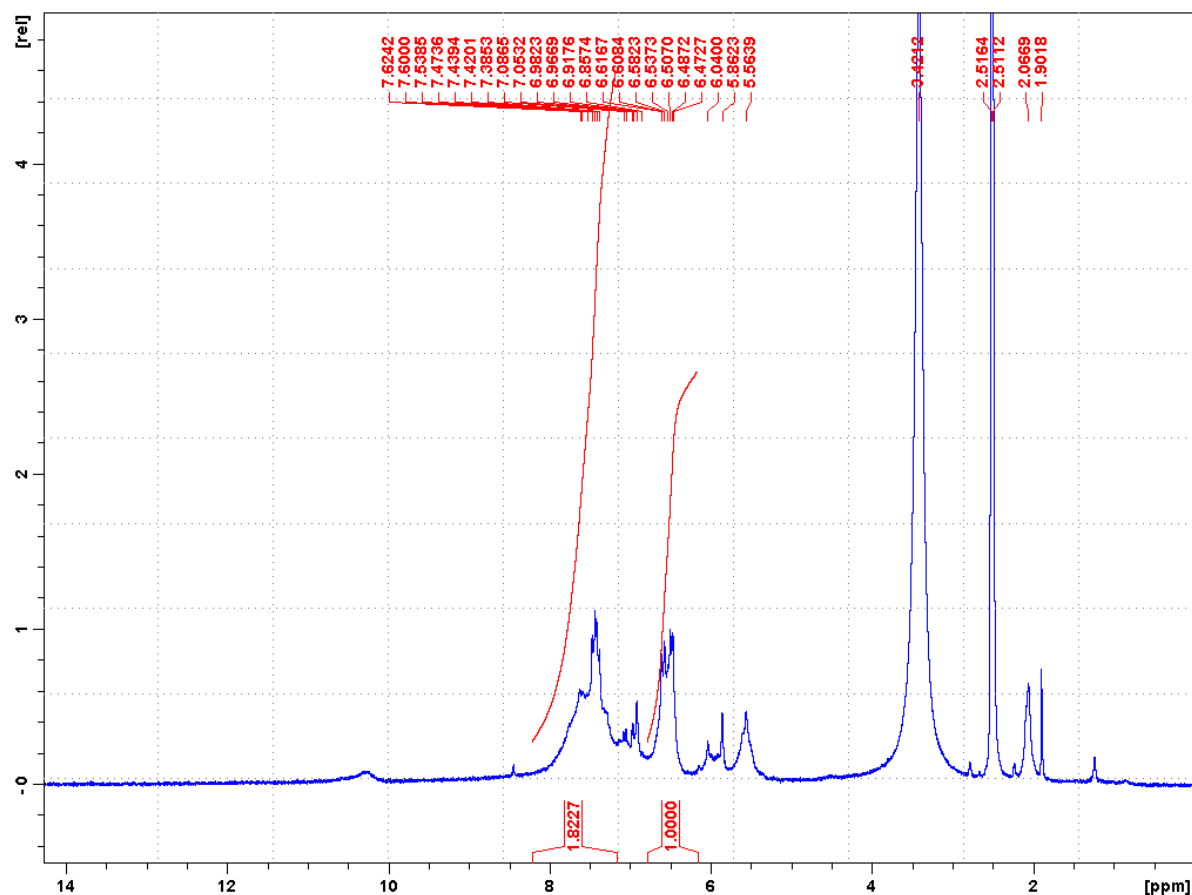
## 4. Síntesis de sulfatiazol<sup>4</sup>



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. Se dejó secar, obteniéndose 0,208mg (52%) de producto.

<sup>1</sup> A los líquidos de lavado del filtrado se les adicionó ácido clorhídrico hasta llevarlos a pH 5

$^1\text{H}$ -RMN (DMSO, 250MHz):  $\delta$ : 8,35-6,61 (m, 4H, H-Ar); 6,606,30 (m, 2H, H-Ar); 6,20-5,30 (m, 3H, NH) ppm.



**Figura 7.** Espectro de H-RMN del producto final disuelto en DMSO

## 4. Resultados y discusión

### 4.1. Resultados y discusión de la revisión bibliográfica

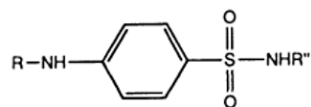
Mediante la revisión bibliográfica y aplicando la metodología anteriormente definida, se obtuvieron 15 artículos científicos<sup>1,2,7,11-22</sup>, cuyo contenido junto con determinados extractos de libros constituye la revisión que se presenta a continuación.

#### 4.1.1. Sulfamidas antibacterianas

##### 4.1.1.1. Propiedades químico-farmacéuticas

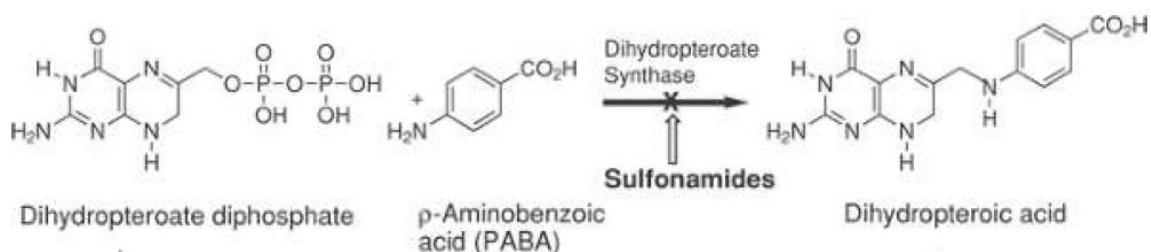
En las sulfamidas de tipo antibacteriano, que actúan sobre la biosíntesis de ácidos folínicos que las bacterias realizan para la obtención de las bases nitrogenadas de su ADN, debe observarse en primer lugar su grupo farmacóforo, que debe contener como radical unido al azufre del grupo

sulfonamida un anillo aromático sustituido en para por un grupo amina, sin sustituciones en el anillo ni en la amina (excepto grupos biorreversibles para hacer profármacos) y un heterociclo u otro grupo polar atractor de electrones unido a la amina del grupo sulfonamida<sup>5</sup>.



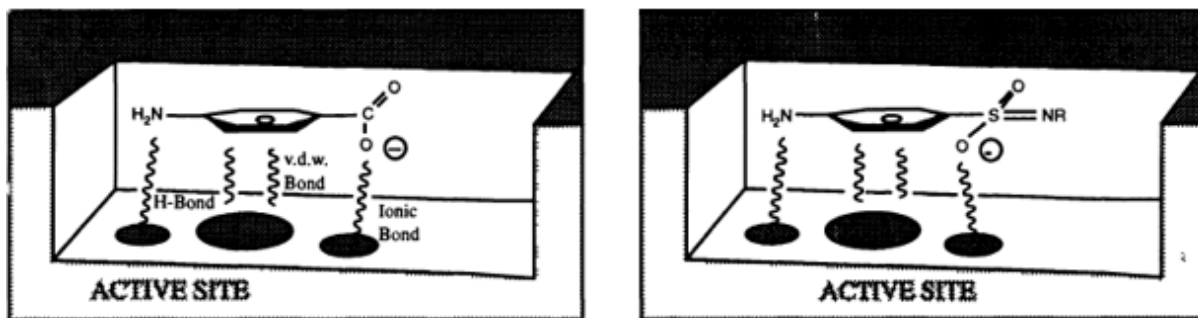
**Figura 3.** Grupo farmacóforo de las sulfamidas antibacterianas

Esta estructura mimetiza la del ácido paraminobenzoico (PABA), que es uno de los sustratos que utiliza la dihidropteroato sintetasa en la síntesis del ácido dihidropteroico, primer paso de la síntesis de ácidos folínicos en las bacterias<sup>6</sup>.



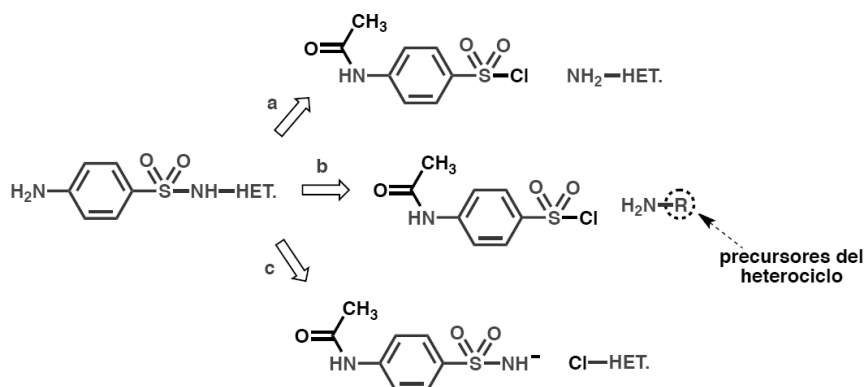
**Figura 4.** Inhibición enzimática por parte de las sulfonamidas

Esta similitud le permite a las moléculas que contienen este grupo farmacóforo la unión al centro activo de la enzima por tres lugares diferentes. En primer lugar la amina no sustituida (o sustituida por un grupo biorreversible) se une mediante un enlace de hidrógeno al átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo de un aminoácido serina de la enzima. También el anillo aromático participa en la unión a través de un enlace de van der Waals con un grupo metilo de un aminoácido alanina de la proteína. Y finalmente el grupo sulfonamida provee una oportunidad de unión a un grupo arginina mediante enlace iónico de uno de sus átomos de oxígeno ionizado con el átomo de nitrógeno cargado positivamente de la arginina de la enzima<sup>5</sup>. También se ha propuesto que la unión iónica con el nitrógeno de la arginina sea desde el nitrógeno cargado negativamente de la amina del grupo sulfonamida, pudiendo el oxígeno en ese caso participar en un enlace de hidrógeno con un hidrógeno de otro aminoácido arginina de la proteína<sup>5</sup>.



**Figura 5.** Unión al receptor por parte del PABA y de las sulfamidas

Finalmente, respecto a la síntesis de las sulfamidas antibacterianas, esta puede seguir dos estrategias distintas: reacción entre el cloruro de sulfonilo unido a la anilina y la amina unida al heterociclo (o precursor del mismo), o bien entre la sulfamilamida y el cloruro del heterociclo.



**Figura 6.** Esquema con posibles estrategias de síntesis de sulfamidas antibacterianas

Estas estrategias clásicas de síntesis siguen vigentes incluso a día de hoy, como puede comprobarse observando los esquemas de síntesis de los derivados de sulfonamidas que se están investigando en la actualidad como inhibidores de la proteasa del virus del dengue 2, que utilizan un ataque de un amina al cloruro de sulfonilo correspondiente<sup>7</sup>.

#### 4.1.1.2. Propiedades farmacológicas de sulfamidas antibacterianas

Su espectro antibiótico incluía originalmente una gran variedad de bacterias, pero este se ha reducido progresivamente por el surgimiento de resistencias. Aún incluye a *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacteriu*, *granulomatis* y *Chlamydia trachomatis*, pero han dejado de ser útiles en el tratamiento de *Neisseria meningitidis*, *Shigella spp* y *Escherichia coli* debido a la aparición de resistencias.

Se han propuesto hasta 4 mecanismos de resistencia a estos antibacterianos:

- Disminución de la afinidad de la enzima diana, que puede tener lugar a través de diversas mutaciones.
- Menor permeabilidad de la membrana de la bacteria al fármaco.
- Vía metabólica alternativa para la síntesis de los metabolitos que es inhibida por las sulfamidas.
- Aumento en la producción de PABA por parte de la bacteria (algunos estafilococos resistentes sintetizan hasta 70 veces más PABA que las cepas originales) para prevalecer sobre la sulfamida en la unión a la enzima<sup>10</sup>.

Respecto a su farmacocinética, las sulfamidas antibióticas son de administración principalmente oral, absorbiéndose a nivel intestinal (salvo aquellas preparadas para producir acción local en el intestino) y distribuyéndose en sangre unidas a albúmina, repartiéndose por todos los tejidos del organismo (ya tiene facilidad para atravesar, y se metaboliza a nivel hepático (sufriendo acetilación en N4), con eliminación principalmente en orina (tanto de la forma metabolizada como de la que no) aunque también hay fracciones que se eliminan en heces, bilis, leche y otras secreciones<sup>8,9,10</sup>.

Finalmente, en cuanto a reacciones adversas, aparecen en un 5% de los casos<sup>8,10</sup> y pueden clasificarse en los siguientes grupos: reacciones de hipersensibilidad (erupciones, eritemas, dermatitis y diversas afecciones cutáneas), (más grave en pasado con las sulfamidas menos solubles, menor incidencia con las actuales), alteraciones hematológicas (anemia hemolítica aguda, agranulocitosis, y en muy raros casos, anemia aplásica) y finalmente reacciones diversas como náuseas, vómito, anorexia.<sup>10</sup>

Además están contraindicadas durante el embarazo (atravesan la placenta) y la lactancia (se secretan por la leche<sup>9</sup>) e interaccionan con anticoagulantes orales (recientemente se ha probado el desarrollo de sangrado gastrointestinal en pacientes tratados con warfarina y cotrimoxazol), sulfonilureas y anticonvulsivos<sup>10</sup>.

## 4.1.2. Sulfonilureas

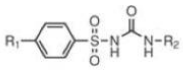


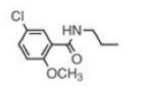

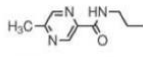

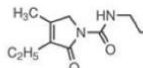
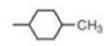
### 4.1.2.1. Propiedades químico-farmacéuticas de sulfonilureas

Las sulfonilureas son moléculas que incluyen un grupo sulfonilo unido a un grupo urea, que utilizan para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Estas moléculas se unen a canales de potasio dependientes de ATP que se encuentran en las membranas de las células beta del

páncreas endocrino, despolarizándolas y facilitando la apertura de los canales de calcio dependientes de potencial, lo que produce la entrada de calcio que a su vez incrementa la fusión de los gránulos transportadores de insulina con la membrana celular y, finalmente, un aumento en la secreción de la insulina con la consecuente reducción de los niveles de glucosa en sangre<sup>11</sup>.

Además, recientemente se ha demostrado que las sulfonilureas, junto a las meglitinidas (que también actúan sobre los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas), actúan también sobre los receptores activados por proliferador de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), unos receptores intracelulares que se encuentran en la membrana del núcleo y que actúan como factores de transcripción con actividades que también ayudan a combatir la diabetes mellitus 2 (diferenciación de adipocitos y control del almacenamiento de ácidos grasos, aumento de síntesis de triglicéridos y su almacenamiento en adipocitos, regulación de la homeostasis de la glucosa y disminución de la resistencia a insulina) y que de hecho constituyen la diana terapéutica de las tiazolidindionas, otro grupo de antidiabéticos orales<sup>12</sup>.

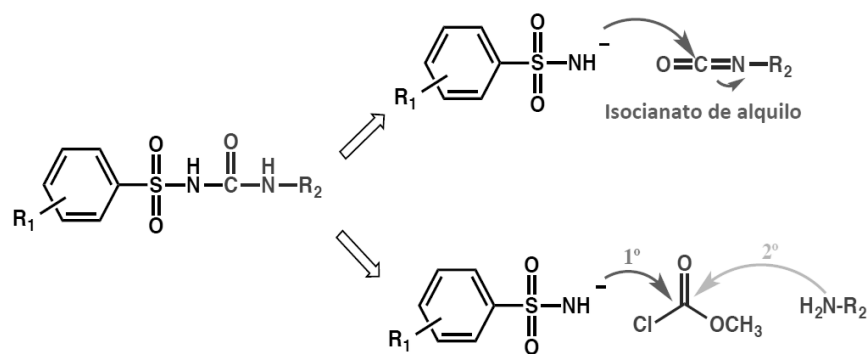
Las sulfonilureas se dividen a su vez en dos familias o generaciones. Las primeras se componen del grupo sulfonilo unido a la urea conectado por el extremo del nitrógeno a un radical alquilo o cicloalquilo de 5-10 carbonos y por el extremo del azufre a un benceno con un grupo metilo o haluro en posición para. Las segundas son similares excepto en que el sustituyente en para del benceno es una cadena de N-etilamida. Así, mientras que las primeras solo pueden unirse al sitio receptor del canal por su zona lipófila (el radical alquilo o cicloalquilo) y su zona sulfonil-urea, las segundas pueden unirse por una tercera zona a dicho sitio receptor del canal, por la zona de reconocimiento de la cadena de N-etilamida<sup>6</sup>.

				
Generic name	Trade name	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	
<b>1<sup>st</sup> Generation:</b>				
Tolbutamide	Orinase	CH <sub>3</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
Chlorpropamide	Diabinese	Cl-	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	
Tolazamide	Tolinase	CH <sub>3</sub> -		
Acetohexamide	Dymelor			
<b>2<sup>nd</sup> Generation:</b>				
Glyburide (Glibenclamide)	Diabeta Micronase Glynase PresTab			
Glipizide	Glucotrol			
Glimepiride	Amaryl			

**Tabla 1.** Grupo farmacóforo de las sulfonilureas y radicales que se le unen

Las primeras se componen del grupo sulfonilo unido a la urea conectado por el extremo del nitrógeno a un radical alquilo o cicloalquilo de 5-10 carbonos y por el extremo del azufre a un benceno con un grupo metilo o haluro en posición para. Las segundas son similares excepto en que el sustituyente en para del benceno es una cadena de N-etilamida. Así, mientras que las primeras solo pueden unirse al sitio receptor del canal por su zona lipófila (el radical alquilo o cicloalquilo) y su zona sulfonil-urea, las segundas pueden unirse por una tercera zona a dicho sitio receptor del canal, por la zona de reconocimiento de la cadena de N-etilamida<sup>6</sup>.

Respecto a su síntesis, para la producción de sulfonilureas se pueden seguir dos estrategias diferentes, en la primera un grupo sulfonamida ataca al carbono de un isocianato de alquilo, y en la segunda la sulfonamida ataca al carbono de un carbonilo que está unido a su vez a un grupo metóxido y a un grupo cloruro, tras lo cual este mismo carbono sufre otro ataque, en esta ocasión del nitrógeno de una amina<sup>13</sup>.



**Figura 7.** Esquema con posibles estrategias de síntesis de sulfamidas antibacterianas

#### 4.1.2.2. Propiedades farmacológicas de sulfonilureas:

El efecto farmacológico de estos fármacos como ya se han indicado es reducir la hiperglicemia a través de la estimulación de la liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas.

Respecto a su farmacocinética, se administran por vía oral y se absorben en el tracto gastrointestinal, con un tiempo de acción variable. Se transportan en sangre unidas a la albúmina, se metabolizan en el hígado y se eliminan principalmente en orina<sup>10</sup>.

Los efectos adversos son poco frecuentes, afectando a menos de un 4% de la población que toma fármacos de la primera generación y a un porcentaje incluso inferior de los pacientes que toman sulfonilureas de la segunda generación. El más destacable es la hipoglucemia, especialmente en ancianos con alteraciones de la función hepática o renal que tomen sulfonilureas de acción prolongada. También puede producir reacciones de hipersensibilidad localizadas o generalizadas, en la piel (prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y

fotosensibilidad) y en médula ósea (anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia y agranulocitosis). También puede causar alteraciones gastrointestinales leves como náuseas o vómitos<sup>10</sup>.

Las sulfonilureas presentan diversas interacciones, que pueden ser:

- Interacciones farmacocinéticas:
  - Que aumentan la actividad de las sulfonilureas:
    - Por desplazamiento de su unión a proteínas: dosis altas de salicilato, ciertas sulfamidas, pirazolidindionas y clofibrato.
    - Por inhibición de la biotransformación: dicumarol, cloranfenicol, pirazolidindionas y sulfafenazol.
    - Por inhibición de la secreción renal por salicilatos, probenecida y purazolidindionas.
  - Que disminuyen la actividad de las sulfonilureas: son por rifampicina, fenobarbital y alcohol cuando se ingiere en grandes cantidades de forma crónica.
- Interacciones farmacodinámicas:
  - Tiazidas, furosemida y diazóxido inhiben la liberación de insulina, y los glucocorticoides y los anticonceptivos aumentan la gluconeogénesis, disminuyendo la actividad de las sulfonilureas, que puede ser aumentada por los salicilatos, que aumentan la secreción de insulina, así como por el alcohol que puede inhibir la gluconeogénesis<sup>10</sup>.

Otra interacción estudiada muy recientemente de las sulfonilureas es con los fibratos, con los que se ha observado que se potencia el riesgo de hipoglicemia, por medio de mecanismos aún no esclarecidos, aunque se especula que el efecto farmacodinámico de los fibratos (activar el PPAR $\alpha$ ) puede estar involucrado<sup>15</sup>. También se ha estudiado en un reciente artículo de revisión bibliográfica su interacción con otros antidiabéticos orales: con biguanidas se ha observado un incremento del efecto antidiabético pero también del peso corporal y una disminución del colesterol LDL, con inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa (sin conclusiones al haber solo un estudio disponible), y con una tiazolidindiona con aumento de HDL y del efecto antidiabético, aunque con aumento del peso corporal<sup>16</sup>.

#### 4.1.3. Otras nuevas actividades farmacológicas de sulfamidas

Incluso a día de hoy se siguen estudiando determinadas moléculas con estructura sulfamida para nuevas finalidades terapéuticas.

Entre otras actividades farmacológicas, se está investigando la inhibición que ejercen sobre la isozima XIII de la anhidrasa carbónica, que participa en la regulación de la concentración de bicarbonato local y que podría jugar un papel clave como regulador de pH en las células del espermatozoide así como en la fertilidad femenina a nivel de las células epiteliales del canal vaginal y el útero, así como en muchas otras localizaciones tales como el cerebro, las glándulas salivales, el intestino, el riñón, y los órganos linfoides, habiendo sido aislada incluso de embriones de ratón, pudiendo tal vez participar en el proceso de embriogénesis. Por tanto, la actividad inhibidora de estos derivados de sulfamidas sobre esta enzima podría ser de diversa utilidad terapéutica si se continúa investigando<sup>17</sup>.

Además se está estudiando en los últimos años su actividad anticancerígena, habiéndose realizados estudios sobre el efecto de sulfonamidas en diferentes tumores: cáncer de hígado mediante la inhibición de la dihidrofolato reductasa de forma más efectiva incluso que el metotrexato<sup>18</sup> o la doxorubicina<sup>19</sup>. Otro mecanismo por el que las sulfamidas podrían ser útiles en el tratamiento de procesos cancerígenos es mediante la inhibición de proteínas de la familia Bcl-2, encargadas de favorecer la apoptosis celular y conocidas por ser sobreexpresadas en las células cancerígenas<sup>20</sup>.

Mientras, las sulfonilureas y sus derivados también están siendo objeto de investigación para nuevas aplicaciones, y actualmente se está estudiando la actividad de derivados etil-6-aminonicotinato de sulfonilureas como inhibidores del receptor P2Y<sub>12</sub>, que participa en el proceso de agregación plaquetaria, como potenciales antiagregantes plaquetarios<sup>13</sup>.

Sin embargo, curiosamente, las sulfonilureas podrían no ser los únicos derivados de sulfamidas destinados al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, ya que actualmente se están investigando también unas moléculas con estructura sulfamida que actuarían sobre la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP 1B), una enzima que participa en la inhibición de la actividad del receptor tirosina quinasa, provocando una estimulación de los receptores de insulina o leptina, reduciendo la resistencia a insulina y normalizando los niveles de glucosa sin producir hipoglucemia, por lo que podrían ser una importante adición al arsenal terapéutico contra esta patología, con el potencial de significar un gran avance en el tratamiento de la misma<sup>21</sup>.

Pero los nuevos estudios no arrojan solo buenas noticias para las sulfamidas en forma de nuevas actividades potencialmente terapéuticas, ya que también se están investigando actividades nocivas. Es el caso de la inhibición de la paroxonasa 1 humana (hPON1) que participa en procesos antioxidantes y antiteratogénicos inhibiendo la oxidación de LDL e hidrolizando peróxidos lipídicos, inhibiendo el desarrollo de procesos de enfermedad vascular y coronaria.

También es importante en el metabolismo de los organofosforados como el Paraoxón, hidrolizándolos, a estos y a otros fármacos con ésteres carboxílicos aromáticos. Las sulfamidas y en concreto la sulfacetamida parecen inhibir esta enzima, por lo que podrían estar contraindicadas en procesos de desintoxicación con organofosforados o en patologías cardiovasculares<sup>22</sup>.

## 4.2. Resultados y discusión de la parte experimental

Para la síntesis del sulfatiazol se sintetizaron dos fragmentos que posteriormente se unieron en un compuesto intermedio que por hidrólisis dió el producto final.

Durante la primera reacción, la síntesis del primer fragmento, el p-acetamidobencenosulfonilcloruro, tuvo lugar el ataque nucleófilo por parte del anillo bencénico de la acetanilida al átomo de azufre del ácido clorosulfónico, con salida del grupo hidroxilo del mismo. Esta reacción tuvo lugar con un rendimiento del 49%.

En la segunda reacción, la síntesis del segundo fragmento, la 2-tiazolamina, 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 electrófilos de un  $\alpha$ -halocarbonilo protegido (1,1-dimetoxi-2-cloroetano), con eliminación de un cloro y un grupo metoxi y finalmente la salida del otro grupo metoxi para formar un doble enlace que completa la 2-tiazolamina, sintetizada con un rendimiento del 55%.

Posteriormente, en la tercera reacción mediante el uso de un medio básico de acetonitrilo seco y carbonato potásico se logró el ataque nucleófilo de la amina de la 2-tiazolamina al azufre del grupo sulfonilo del p-acetamidobencenosulfonilcloruro sintetizada en la primera reacción, formando así el grupo sulfonamida completo en la p-acetamidobencenosulfonamida resultante, en una reacción con un rendimiento del 52%.

Una vez obtenido el compuesto de condensación se llevó a cabo la desprotección del grupo amino de tipo anilina mediante hidrólisis ácida por medio de ácido clorhídrico del grupo acetilo de la p-acetamidobencenosulfonamida dejando así libre el grupo amino en posición para del benceno y completando la reacción final de la síntesis del sulfatiazol con un rendimiento 52%.

Para la caracterización del producto se realizó un experimento de <sup>1</sup>H-RMN del compuesto en DMSO, obteniendo el espectro mostrado en la Metodología.

Dicho espectro no tuvo una resolución suficiente por lo que a pesar de que se ven los hidrógenos aromáticos del compuesto en el espectro, la caracterización del compuesto no fue concluyente.

## 5. Conclusiones

### 5.1. Conclusiones de la revisión bibliográfica

Se concluye que las sulfamidas originales de indicación antibacteriana están mayormente obsoletas y han sido relegadas por otros grupos de antibióticos que fueron surgiendo posteriormente, pero sin embargo, las sulfamidas siguen siendo de gran relevancia, clínica y para la investigación. Para la clínica, no solo por las sulfamidas antibacterianas que aún se usan, como el clo-trimoxazol, una combinación de sulfametoxazol y trimetoprim que aún se usa para diversas indicaciones específicas, 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, antiagregantes plaquetarios. Lo cual demuestra que este grupo químico está lejos de haber ofrecido todo su potencial terapéutico y aún debe hacerse mucha investigación sobre estas recién descubiertas actividades para evaluar para qué más pueden ser de utilidad estas moléculas.

### 5.2. Conclusiones de la parte experimental

La conclusión de la parte experimental es que, 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  $^1\text{H}$ -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 protocolo de síntesis es realmente viable con el material del laboratorio de prácticas del Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de dicha universidad.

## Bibliografía

1. Wainwright M, Kristiansen JE. *On the 75<sup>th</sup> anniversary of Prontosil*. Dyes and Pigments. 2011; 88: 231-234.
2. Stokstad E.L.R, Jukes T.H. *Sulfonamides and Folic 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, Otty 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. Graham L. Patrick. *An introduction to Medicinal Chemistry*. Graham L. Patrick. Oxford University Press. 1995.
6. Lemke TL, Williams DA, RocheVR, Zito SW. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. Sexta Edición. Editorial Wolters Kluwer thePoint. 2007.
7. Kuman Timiri A, Subasri S, Keshewani M, Vishwanathan V, Nayan Sinha B, Velmurugan D, Jayaprakash V. *Synthesis and molecular modelling studies of novel sulphonamide derivatives as dengue virus 2 protease inhibitors*. Biorganic Chemistry. 2005; 62: 74-82.
8. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. Quinta edición. Editorial Elsevier Masson. 2008.
9. Aristil Chéry 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, Lamberti F, Bruno G. *Oral Hypoglycemic Drugs: Pathophysiological Basis of Their Mechanism of Action*. Pharmaceuticals. 2010; 3: 3005-3020.
12. Won Lee K, Hyi Ku Y, Kim M, Tong AHn B, Soo Chung S, Soo Park K. *Effects of Sulfonylureas on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Activity and on Glucose Uptake by Thiazolidinediones*. Diabetes & Metabolism Journal. 2011; 35: 340-347.
13. Bach P, Bostrom J, Brickmann K, van Giezen JJJ, Groneberg RD, Harvey DM, O'Sullivan M, Zetterberg F. *Synthesis, structureproperty relationships and pharmacokinetic evaluation of ethyl 6-aminonicotinate sulfonylureas as antagonists of the P2Y<sub>12</sub> receptor*. European Journal of Medicinal Chemistry. 2013; 65: 360-375.
14. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmle SE, Hennesy S. *Warfarin-Fluoroquinolones, Sulfonamides, or Azole Antifungicals Interactions and the Risk of Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding*. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2009; 84(%): 581-588.

15. Shcelleman H, Han X, Brensinger CM, Quinney SK, Bilker WB, Flockhart DA, Li L, Hennessy S. *Pharmacoepidemiologic and in vitro evaluation of potential drug–drug interactions of sulfonylureas with fibrates and statins. British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014; 78:3: 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 Farmaceutical Society of Japan. 2007; 127(10): 1747-1756.
17. Lehtonen JM, Parkkila S, Vullo D, Casini A, Scozzafava A, Supuran CT. *Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of cytosolic isozyme XIII with aromatic and heterocyclic sulfonamides: a novel target for the drug design.* Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2004; 14: 3757-3762.
18. Sayed Bashandy M. *1-(4-(Pyrrolidin-1-ylsulfonyl)phenyl) ethanone in Heterocyclic Synthesis: Synthesis, Molecular Docking and Anti-Human Liver Cancer Evaluation of Novel Sulfonamides 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. Ghorab MM, Ragab FA, Heiba HI, El-Gazzar MG, Zahran SS. *Synthesis, anticancer and radiosensitizing evaluation of some novel sulfonamide derivatives.* European Journal of Medicinal Chemistry. 2015; 92: 682-692.
20. Barry Touré B. et al. *The Role of the Acidity of N-Heteroaryl Sulfonamides 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. *Sulphonamides 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. Ekinzci D, Sentürk Murat, Beydemir S, Irfan Küfrevioğlu O, Supuran CT. *An Alternative Purification Method for Human Serum paraoxonase 1 and its Interactions with Sulfonamides.* Chemical Biology Drug Design. 2010; 76: 552-558.