



Facultad de Farmacia

CURSO 2425

## TEMA 9

# INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: OTROS AGENTES ANTIBACTERIANOS

QFUNO



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA



# ÍNDICE – TEMA 9 – Parte 2

---

## 1. Sulfonamidas:

- 1.1. Contexto Histórico: De los Colorantes al Prontosil (Ehrlich, Domagk).
- 1.2. Nomenclatura y Estructura Clave de las Sulfonamidas.
- 1.3. Relaciones Estructura-Actividad (SAR):
- 1.4. Propiedades Fisicoquímicas:
  - 1.4.1 El Rol del pKa y la Ionización.
  - 1.4.2 Lipofilia y su Impacto en la Farmacocinética (Acción Sistémica vs. Urinaria).
- 1.5. Activación Metabólica: Profármacos para Acción Intestinal.
- 1.6. Síntesis Química: Creando Sulfonamidas.
- 1.7. Mecanismo de Acción

## 2. Otros Inhibidores de Procesos Bacterianos Esenciales

- 2.1. Inhibidores de la Síntesis Proteica (Dianas Ribosomales):
  - Aminoglucósidos (Ej: Estreptomycin)
  - Macrólidos (Ej: Eritromicina, Azitromicina)
  - Tetraciclinas
  - Cloranfenicol
- 2.2. Agentes que Interfieren con los Ácidos Nucleicos:
  - Aminoacridinas (Intercaladores del ADN)
  - Quinolonas y Fluoroquinolonas (Inhibidores de Topoisomerasas y su Síntesis).

## 3. Conclusiones y Perspectivas



# Inhibidores de la Síntesis Proteica

Las bacterias necesitan sintetizar proteínas para vivir y crecer. Los ribosomas bacterianos son la diana

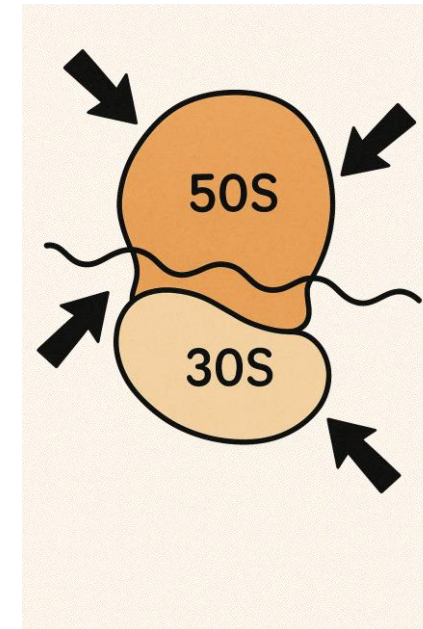
**Diferencias clave:** Ribosomas bacterianos (70S: subunidades 30S y 50S) vs. Ribosomas eucariotas (80S: 40S y 60S). Permite selectividad

Muchos antibióticos actúan uniéndose a estas subunidades ribosomales, interfiriendo con diferentes etapas de la síntesis proteica.

**Resultado:** Inhibición del crecimiento (bacteriostáticos) o muerte celular (bactericidas).

Grupos Principales a Estudiar:

1. Aminoglicósidos,
2. Macrólidos,
3. Tetraciclinas,
4. Cloranfenicol





# Inhibidores de la Síntesis Proteica - Aminoglicósidos

**Estructura:** Derivados de 1,3-diaminoinositoles (aminociclitoles) unidos a aminoazúcares.

**Estreptomicina:** Aislada de *Streptomyces griseus* (1944, Waksman, Premio Nobel).

**Propiedades:** Muy hidrosolubles, forman sales. Mala absorción GI (uso oral para infecciones intestinales, parenteral para sistémicas).

**Mecanismo:** Se unen a la subunidad ribosomal 30S.

Inhiben la iniciación y elongación de la cadena proteica.

Causan lectura errónea del ARNm (misreading) -> Proteínas anómalas.

**Espectro:** Amplio, incluyendo Micobacterias (Tuberculosis), G+ y G-.

**Toxicidad:** Ototoxicidad (daño auditivo/vestibular) y Nefrotoxicidad. Requieren monitorización!

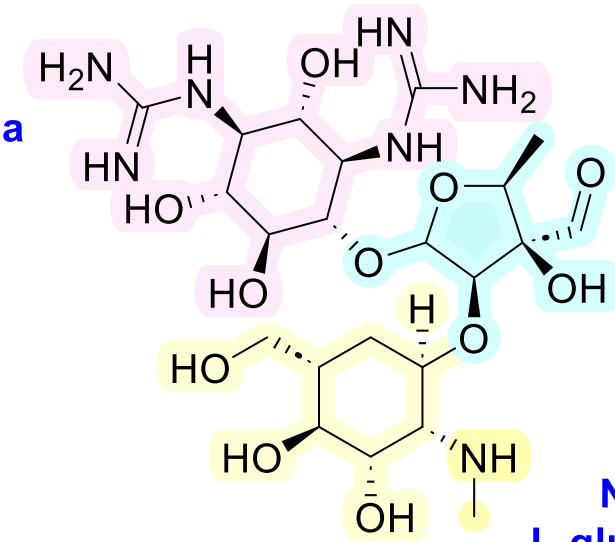
**Otros:** Gentamicina, Tobramicina, Amikacina, Neomicina (tópica).

**ESTREPTOMICINA**

**Estreptidina**

**estreptosa**

**N-metil-L-glucosamina**





# Inhibidores de la Síntesis Proteica – Macrólidos

**Estructura:** Macrolactona (anillo grande, 12-16 miembros) polifuncionalizada, con azúcares/aminoazúcares unidos.

**Eritromicina:** De *Streptomyces erythreus*.

**Propiedades:** Bases débiles, se administran como sales o ésteres (para mejorar estabilidad ácida y sabor).

**Mecanismo:** Se unen a la subunidad ribosomal 50S (cerca del sitio P).

**Bloquean la translocación del peptidil-ARNt del sitio A al sitio P.**

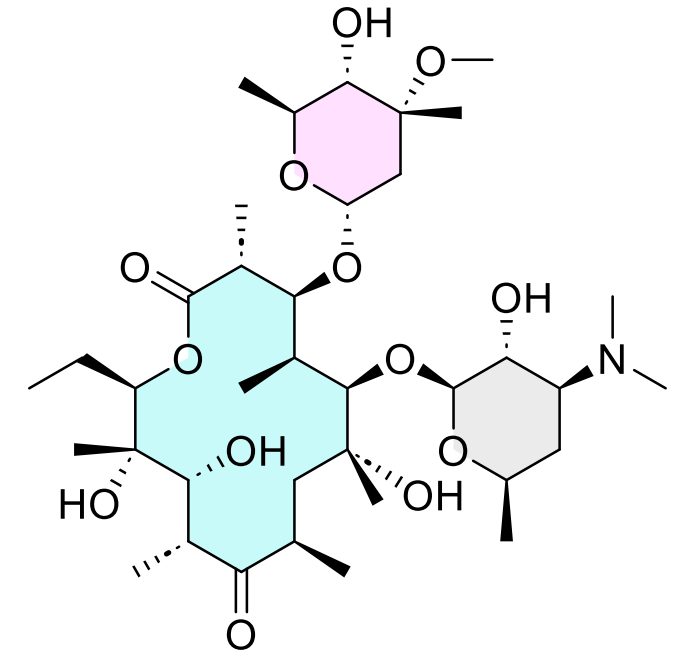
Inhiben la elongación de la cadena proteica.

Efecto: Principalmente bacteriostáticos.

**Espectro:** Similar a Pen G (G+ aerobios, algunos G-). Útil en alérgicos a penicilina. Infecciones respiratorias.

**Otros:** Claritromicina, Azitromicina ("antibiótico de los 3 días", vida media larga, buena penetración tisular).

**Eritromicina**





# Inhibidores de la Síntesis Proteica – Tetraciclinas

**Origen:** Streptomyces o semisíntesis.

**Estructura:** Núcleo de Naftaceno (4 anillos lineales fusionados) parcialmente reducido y polifuncionalizado.

**Propiedades:** Anfóteras, poco solubles (se usan como hidroccloruros).

**Mecanismo:** Se unen a la subunidad ribosomal 30S.

**Bloquean la unión del aminoacil-ARNt al sitio A del ribosoma.**

Inhiben la elongación de la cadena proteica.

**Efecto:** Bacteriostáticos de amplio espectro (G+, G-, atípicos como Rickettsia, Chlamydia, Mycoplasma).

**Quelación de Iones Metálicos:** Forman quelatos insolubles con  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  (a nivel del sistema  $\beta$ -dicetona C11-C12).

**Interacciones:** Evitar con lácteos, antiácidos, suplementos de hierro.

**Efectos Adversos:** Depósito en huesos y dientes en crecimiento (coloración, hipoplasia del esmalte) -> Contraindicadas en embarazo y niños pequeños. Fotosensibilidad.

**Usos:** Infecciones respiratorias, acné, enfermedades de transmisión sexual, borreliosis de Lyme.

**Ejemplos:** Tetraciclina, Doxiciclina, Minociclina.



# Inhibidores de la Síntesis Proteica - Tetraciclinas

**Origen:** Streptomyces o semisíntesis.

**Estructura:** Núcleo de Naftaceno (4 anillos lineales fusionados) parcialmente reducido y polifuncionalizado.

**Propiedades:** Anfóteras, poco solubles (se usan como hidroc loruros).

**Mecanismo:** Se unen a la subunidad ribosomal 30S.

**Bloquean la unión del aminoacil-ARNt al sitio A del ribosoma.**

Inhiben la elongación de la cadena proteica.

**Efecto:** Bacteriostáticos de amplio espectro (G+, G-, atípicos como Rickettsia, Chlamydia, Mycoplasma).

**Quelación de Iones Metálicos:** Forman quelatos insolubles con  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$  (a nivel del sistema  $\beta$ -dicetona C11-C12).

**Interacciones:** Evitar con lácteos, antiácidos, suplementos de hierro.

**Efectos Adversos:** Depósito en huesos y dientes en crecimiento (coloración, hipoplasia del esmalte) -> Contraindicadas en embarazo y niños pequeños. Fotosensibilidad.

**Usos:** Infecciones respiratorias, acné, enfermedades de transmisión sexual, borreliosis de Lyme.

**Ejemplos:** Tetraciclina, Doxiciclina, Minociclina.



# Inhibidores de la Síntesis Proteica - Tetraciclinas

**Origen:** Streptomyces o semisíntesis.

**Estructura:** Núcleo de Naftaceno (4 anillos lineales fusionados) parcialmente reducido y polifuncionalizado

**Propiedades:** Anfót

**Mecanismo:** Se unen

**Bloquean la unión**

Inhiben la elongac

Efecto: Bacteriost (Mycoplasma).

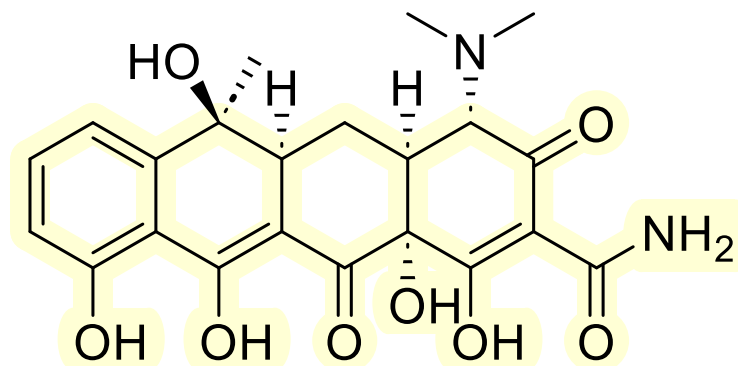
Quelación de Iones  
nivel del sistema

Interacciones: Evi

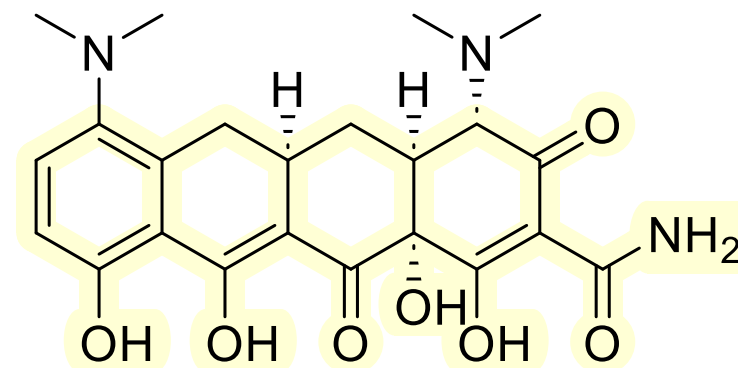
Efectos Adversos:  
(esmalte) -> Contra

**Usos:** Infecciones  
Lyme.

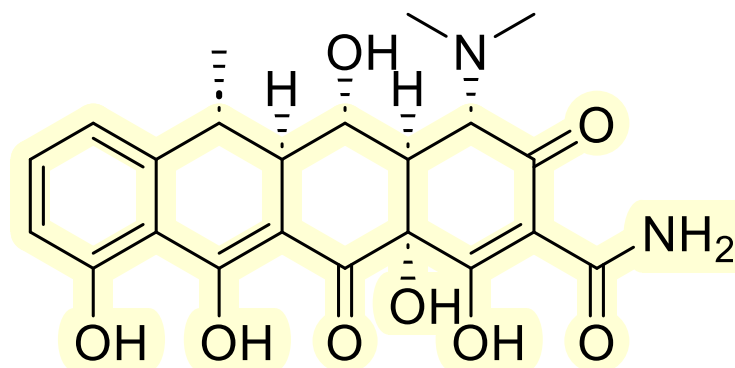
Ejemplos: Tetraciclina, Doxiciclina, Minociclina.



Tetraciclina



Minociclina.



Doxiciclina,

, Chlamydia,

,  $Al^{3+}$  (a

oplasia del

reliosis de





# Inhibidores de la Síntesis Proteica- Cloranfenicol

**Origen:** Inicialmente de *Streptomyces venezuelae*, ahora por síntesis total (estructura simple).

**Mecanismo:** Se une a la subunidad ribosomal 50S.

Inhibe la enzima peptidiltransferasa, bloqueando la formación del enlace peptídico.

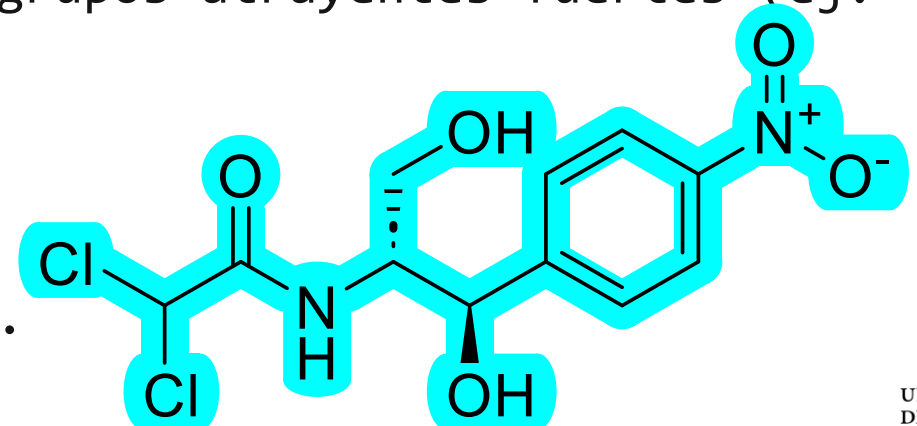
**Efecto:** Bacteriostático de amplio espectro (G+, G-, anaerobios, Rickettsia).

Relaciones Estructura-Actividad (REA):

Grupo p-Nitro: Esencial o reemplazable por otros grupos atrayentes fuertes (ej. -SO<sub>2</sub>Me).

Cadena lateral Dicloroacetamido: Modificable.

Configuración D-(-)-treo: Esencial para actividad.





# Cloranfenicol - Profármacos

Para mejorar solubilidad y sabor amargo.

Ésteres en el -OH primario, hidrolizables in vivo.

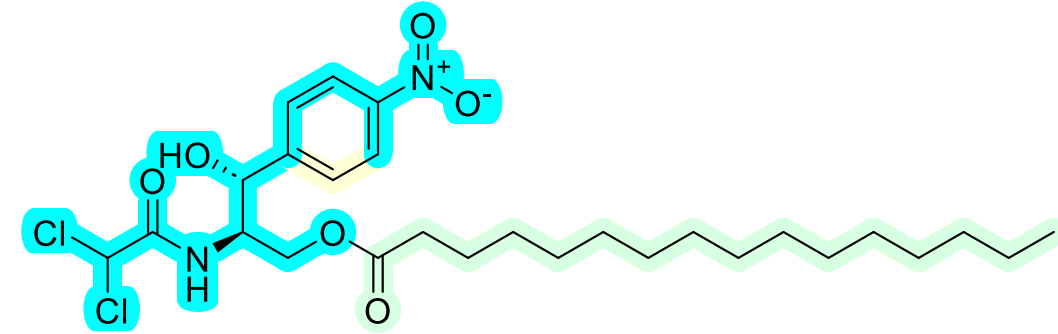
Ej: Hemisuccinato de Cloranfenicol (soluble, para inyectables).

Ej: Palmitato de Cloranfenicol (insoluble, para suspensiones orales, enmascara sabor).

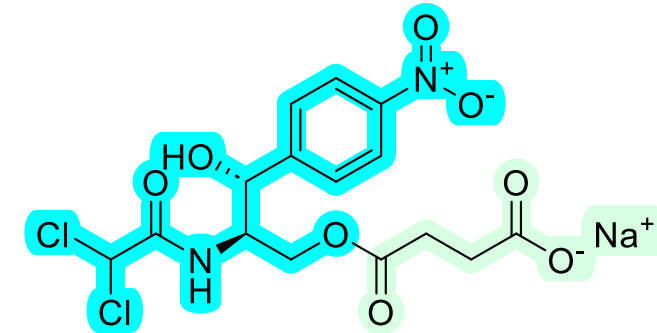
## Toxicidad Grave (Uso Limitado):

- **Anemia Aplásica:** Supresión irreversible de médula ósea (rara pero fatal, idiosincrática).
- **Síndrome del Bebé Gris:** En neonatos (incapacidad para metabolizarlo y excretarlo) -> colapso cardiovascular.

**Uso:** Reservado para infecciones graves donde otros antibióticos no son efectivos o están contraindicados (ej. fiebre tifoidea, meningitis bacteriana en alérgicos a  $\beta$ -lactámicos). Uso tópico (oftálmico) más seguro.



Palmitato de cloranfenicol



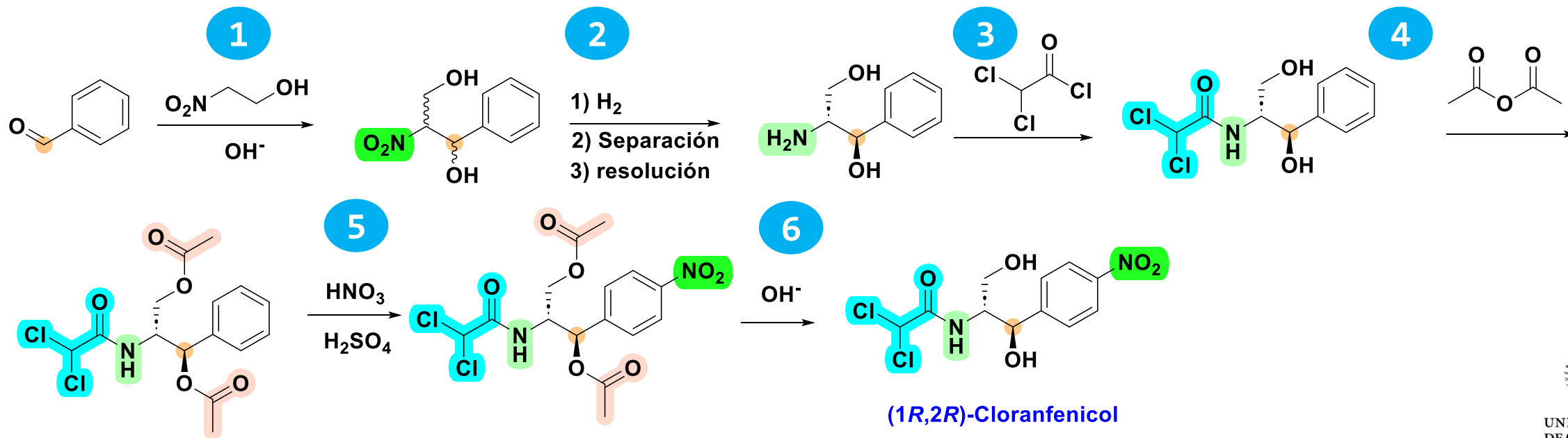
Hemisuccinato de cloranfenicol



# Síntesis de Cloranfenicol

Implica la creación de dos centros quirales con la configuración D-(-)-treo.

1. Condensación aldólica (o similar) para formar el esqueleto C-C.
2. Reducción de grupo nitro a amino & resolución de enantiómeros/diastereómeros (separación del isómero treo deseado).
3. Acilación del grupo amino.
4. Protección de alcoholes - esterificación con anhídrido de ácido
5. Nitración del anillo aromático (si se parte de un precursor no nitrado).
6. Desprotección de alcoholes - saponificación en medio básico (hidróxido sódico)





# Aminoacridinas – ADN como diana

**Estructura:** Núcleo de Acridina (tricíclico aromático nitrogenado) con grupos amino.

**Ejemplos:** Proflavina, 9-Aminoacridina.

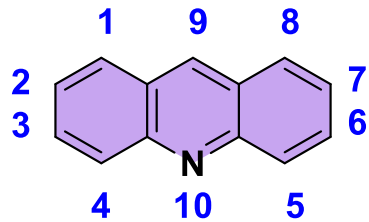
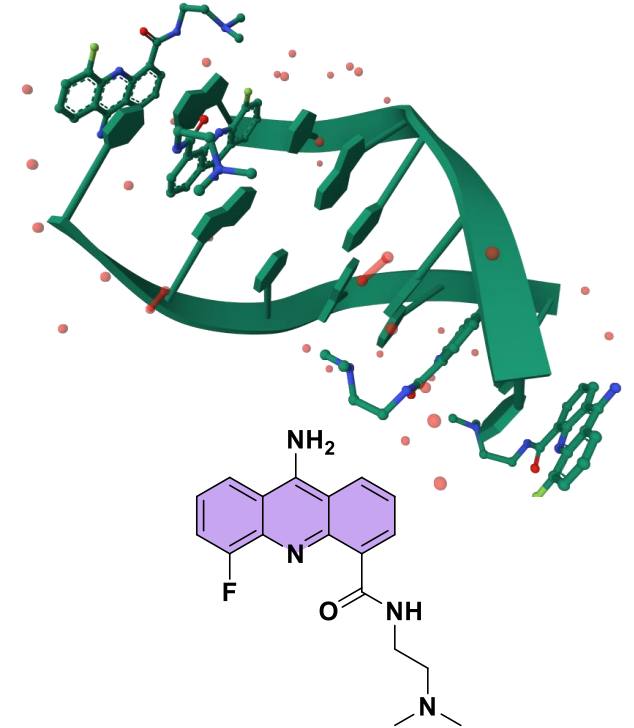
**Mecanismo:** Intercalación en el ADN bacteriano. Se insertan entre los pares de bases de la doble hélice.

**Interfiere con la replicación y transcripción del ADN.**

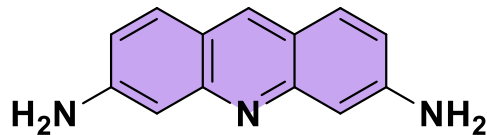
También puede afectar la síntesis proteica.

**Uso:** Antisépticos tópicos para heridas. Actividad bacteriostática.

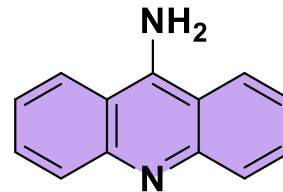
**Propiedades:** Colorantes catiónicos (ionizados a pH fisiológico).



Acridina



Proflavina



9-aminoacridina

CRYSTAL STRUCTURE OF 5-F-9-AMINO-(N-(2-DIMETHYLAMINO)ETHYL)ACRIDINE-4-CARBOXAMIDE BOUND TO D(CGTCAG)2

[PDB: 1DL8](#)



# Quinolonas y Fluoroquinolonas – ADN como diana

**Mecanismo:** Inhiben Topoisomerasas bacterianas.

**Diana molecular: ADN Girasa** (Topoisomerasa II): Esencial para introducir superenrollamiento negativo en el ADN bacteriano, necesario para la replicación, transcripción y reparación.

Topoisomerasa IV: Implicada en la separación de las moléculas de ADN hijas tras la replicación.

Inhibición -> Acumulación de roturas en el ADN -> Muerte celular (efecto bactericida).

Primera Generación (Quinolonas):

**Ejemplo: Ácido Nalidíxico.** Espectro limitado (principalmente G- enterobacterias), uso para ITU (infección del tracto urinario).

1. Segunda y Posteriores Generaciones (Fluoroquinolonas):
2. Introducción de un átomo de Flúor en C6 y un sustituyente piperazinilo (u otro heterociclo) en C7.
3. Mejora drástica: Mayor potencia, espectro ampliado (G+, G-, Pseudomonas, atípicos), mejor farmacocinética.

**Ejemplos: Norfloxacinó, Ciprofloxacino** (muy usado), **Levofloxacino, Moxifloxacino.**



# Quinolonas y Fluoroquinolonas – ADN como diana

Grupo de antibacterianos sintéticos muy importantes.

Mecanismo: Inhiben Topoisomerasas bacterianas.

ADN Girasa (Topoisomerasa II): Esencial para introducir superenrollamiento negativo en el ADN bacteriano, necesario para la replicación, transcripción y reparación.

Topoisomerasa IV: Implicada en la separación de las moléculas de ADN hijas tras la replicación.

Inhibición -> Acumulación de roturas en el ADN -> Muerte celular (efecto bactericida).

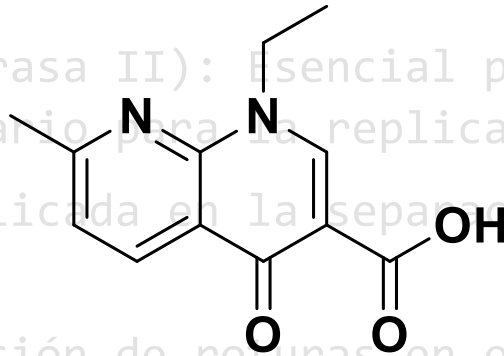
Primera Generación (Quinolonas) **Ácido nalidíxico**

Ejemplo: Ácido Nalidíxico. Espectro limitado (principalmente G- enterobacterias), uso para ITU.

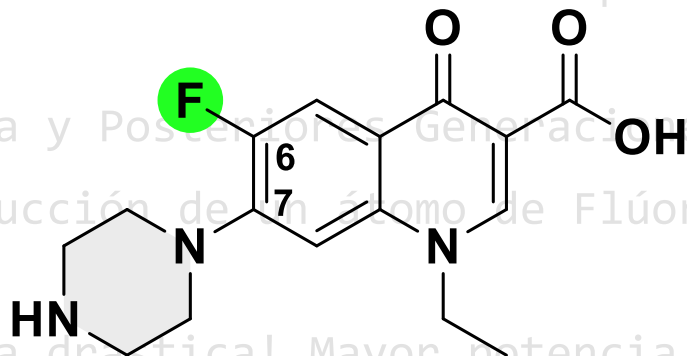
Segunda y Posteriores Generaciones (Fluoroquinolonas): Introducción de un sustituyente piperazinilo (u otro heterociclo) en C7.

¡Mejora drástica! Mayor potencia, espectro ampliado (G+, G-, Pseudomonas, atípicos), mejor farmacocinética.

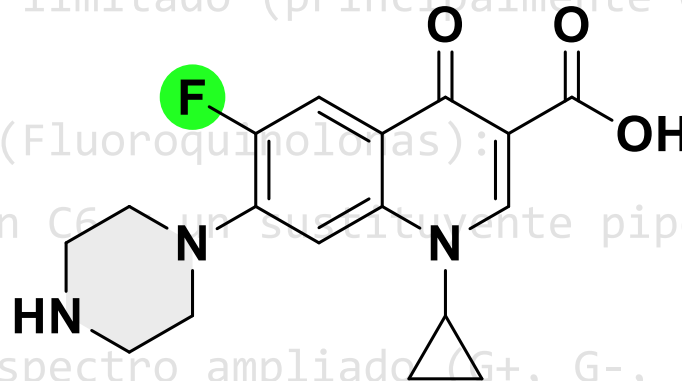
Ejemplos: Norfloxacin, Ciprofloxacino (muy usado), Levofloxacino, Moxifloxacino.



**Primera generación**



**Norfloxacin**



**Ciprofloxacino**

**Segunda generación**



# Síntesis de Quinolonas

---

Las síntesis suelen implicar la construcción del sistema bicíclico de (fluoro)quinolona y la posterior introducción de sustituyentes.

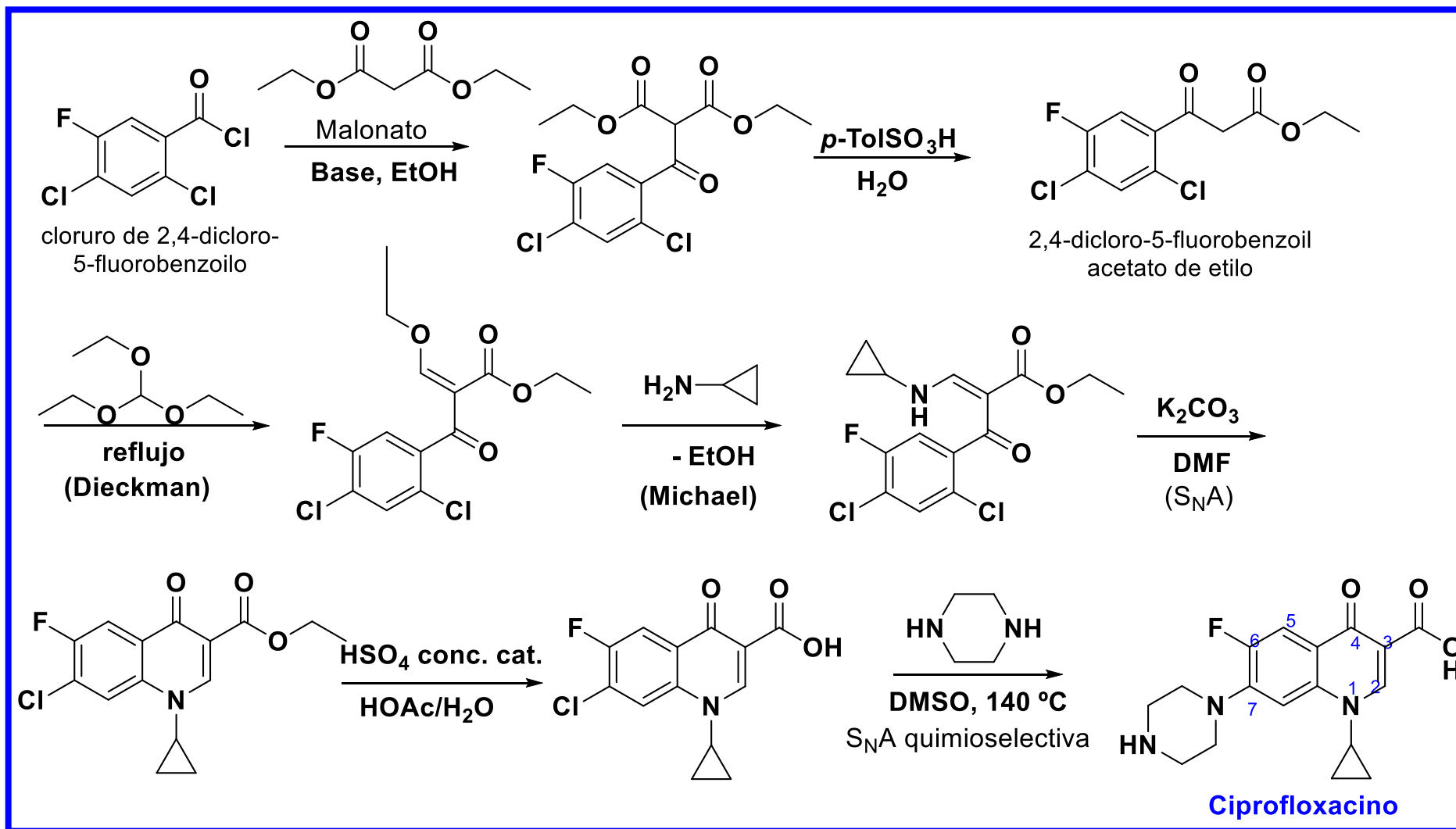
Estrategia común (Gould-Jacobs y variaciones): (i) **Reacción** con un **derivado del ácido malónico** (ej. etoximetilenmalonato de dietilo), seguida de (iii) **ciclación térmica** y posteriores modificaciones.

## Ejemplos mostrados:

1. Síntesis de Ciprofloxacino
2. Síntesis de Norfloxacino
3. Síntesis de Ácido Nalidíxico (una naftiridona, estructuralmente relacionada).



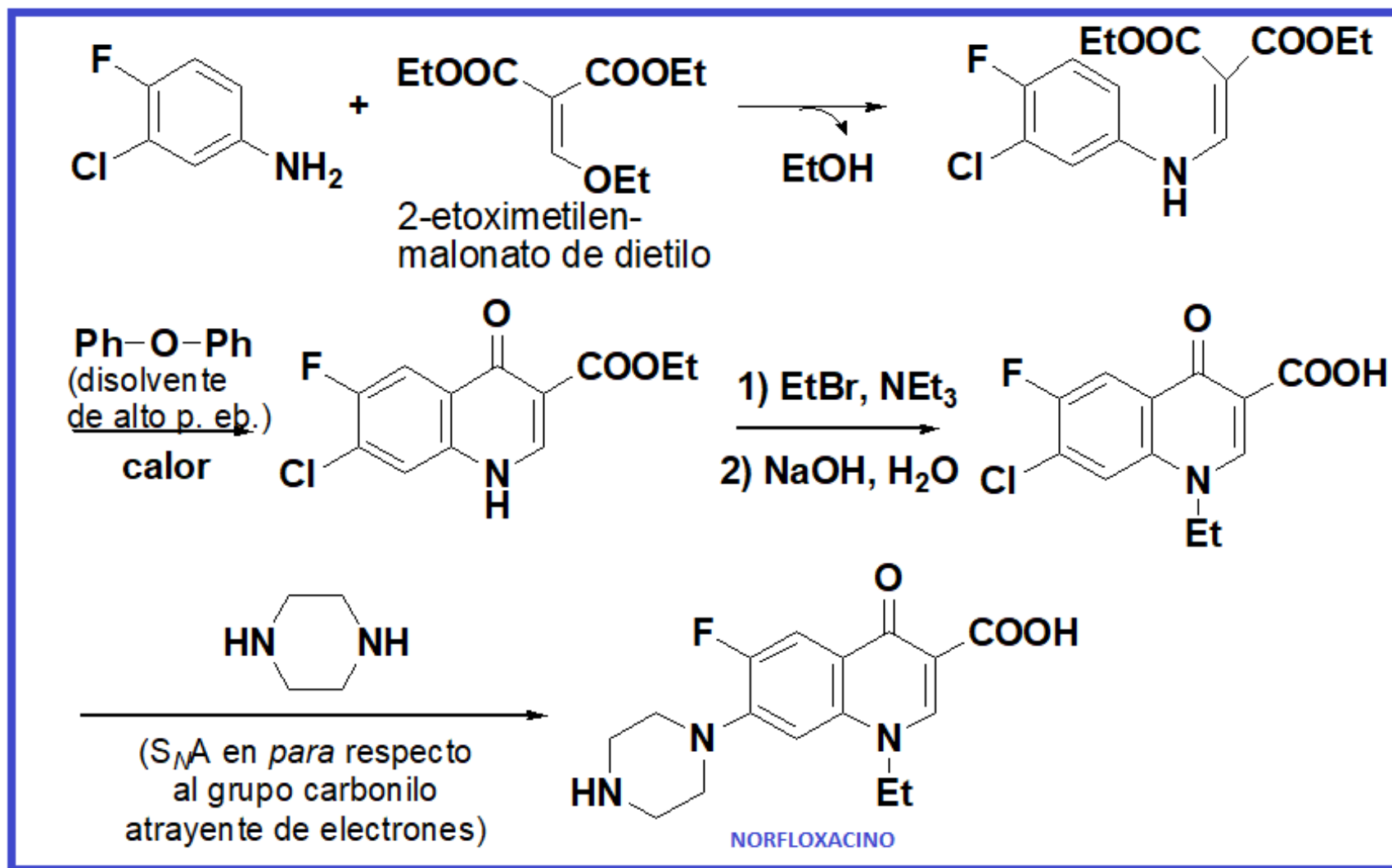
# Síntesis de Quinolonas - Ciprofloxacino





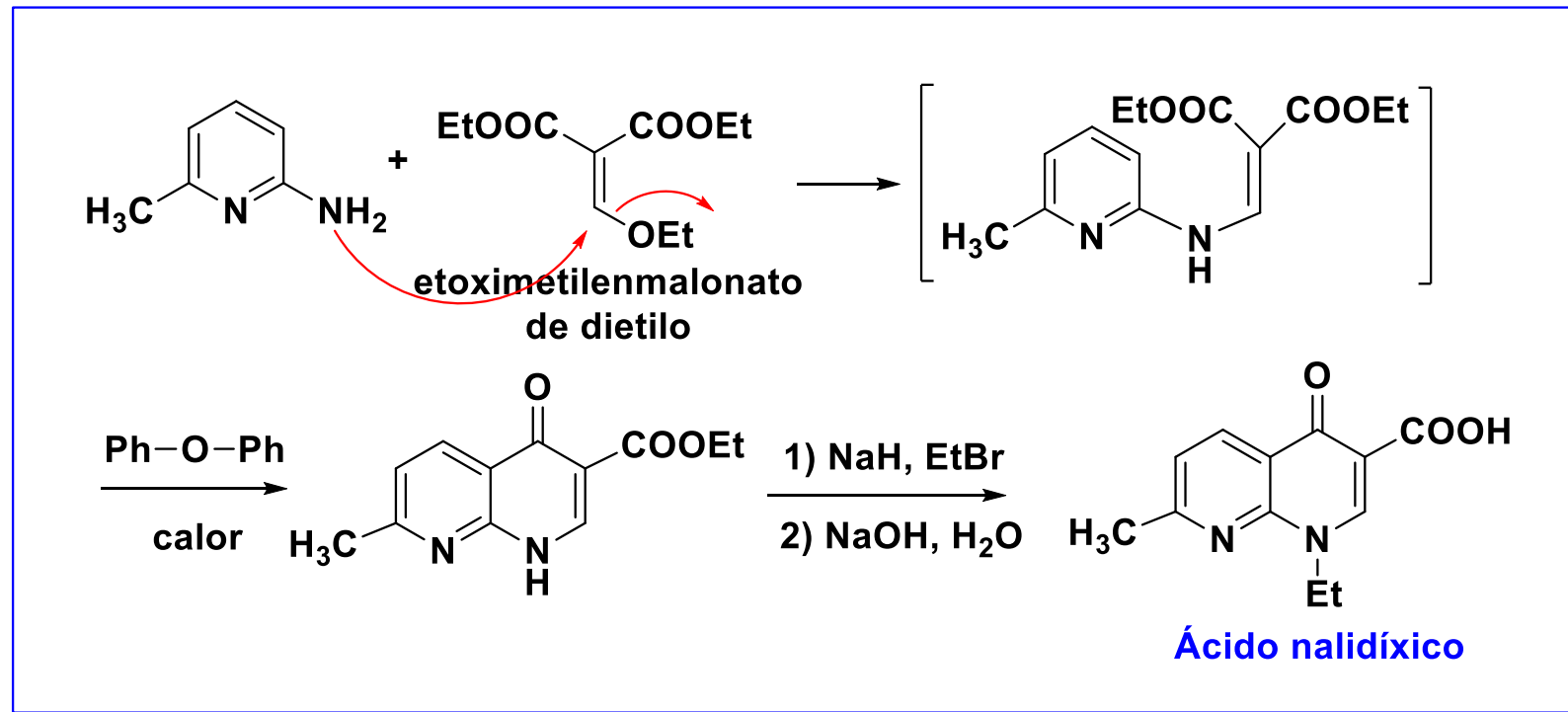


# Síntesis de Quinolonas - Norfloxacin





# Síntesis de Quinolonas – Ácido Nalidíxico





# Conclusiones

---

Hemos explorado las sulfonamidas, pioneras de la quimioterapia, y su fascinante mecanismo como antimetabolitos del PABA.

Hemos visto cómo diversos antibióticos atacan la maquinaria de síntesis proteica bacteriana con gran selectividad (Aminoglicósidos, Macrólidos, Tetraciclinas, Cloranfenicol).

Finalmente, conocimos otros agentes como las Aminoacridinas y las potentes (Fluoro)Quinolonas, que actúan sobre el ADN bacteriano.

**Lección Clave:** Existe una gran diversidad de dianas moleculares en las bacterias que pueden ser explotadas para el diseño de fármacos antibacterianos.

**Reto Constante:** La resistencia sigue siendo el motor para la búsqueda de nuevos agentes y mecanismos.

