



Facultad de Farmacia

CURSO 2425

TEMA 9

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: OTROS AGENTES ANTIBACTERIANOS

QFUNO



UNIVERSIDAD
DE GRANADA



ÍNDICE – TEMA 9 – Parte 1

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
- 1.8. Sulfonamidas como prototipos

2. Otros Inhibidores de Procesos Bacterianos Esenciales

- 2.1. Inhibidores de la Síntesis Proteica (Dianas Ribosomales):
 - Aminoglucósidos (Ej: Streptomycin)
 - Macrólidos (Ej: Erythromycin, Azithromycin)
 - Tetracyclines
 - Cloranfenicol
- 2.2. Agentes que Interfieren con los Ácidos Nucleicos:
 - Aminoacridines (Intercalators of DNA)
 - Quinolones and Fluoroquinolones (Inhibitors of Topoisomerases and their Synthesis).

3. Conclusiones y Perspectivas



CONTEXTO HISTÓRICO - Ehrlich y los Colorantes

1887: Algunos colorantes inhiben crecimiento bacteriano en ágar.

Colorantes Azoicos: Violeta Afridol, Azul Tripán
(Tripanosomicidas).

Años 1930: Descubrimiento de las **Sulfonamidas**. ¡Un hito! Inicio de la Quimioterapia moderna.

Ehrlich: Azul de Metileno tiñe parásito de malaria -> Uso como antimalárico (limitado).

Quimioterapia (Ehrlich): "Empleo de compuestos químicos para destruir organismos infecciosos sin dañar al huésped".

Primeros quimioterápicos sintéticos: Colorantes (fáciles de analizar su distribución tisular).





CONTEXTO HISTÓRICO - Ehrlich y los Colorantes

Gerhard Domagk (1932): Prueba nuevas tinturas contra infecciones estreptocócicas.

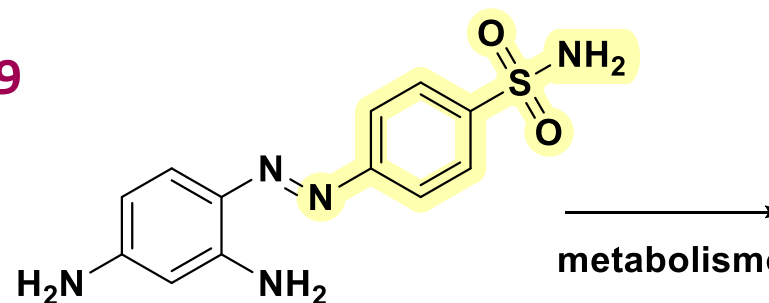
Rojo Prontosil (un colorante azoico - primera sulfamida sintética utilizada en medicina para tratar infecciones bacterianas) resulta muy eficaz in vivo en ratones

Curación espectacular de su hija con septicemia.

Misterio: Prontosil era inactivo in vitro.

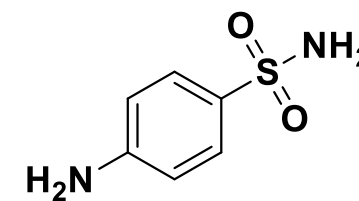
Descubrimiento posterior: Prontosil es un PROFÁRMACO. Se metaboliza in vivo a Sulfanilamida, el compuesto activo.

Domagk, **Premio Nobel de Medicina en 1939**



Prontosil

metabolismo



Sulfanilamide

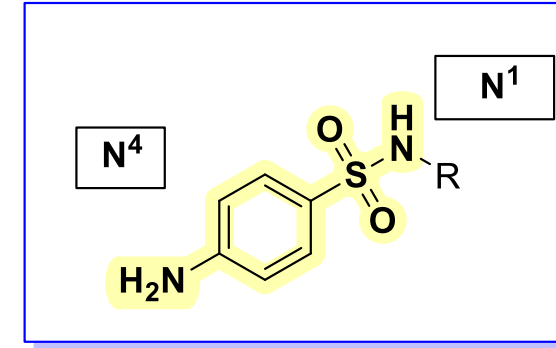


Sulfonamidas - Nomenclatura

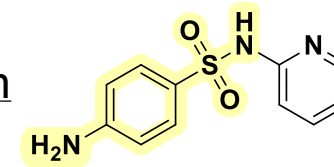
Base: Sulfanilamida (p-aminobencensulfonamida).

Sustituyentes clave:

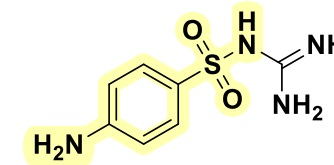
- N¹ (Nitrógeno sulfonamídico): Generalmente heterociclos. Afecta PK y actividad.
- N⁴ (Nitrógeno amínico): A menudo grupos acilo biorreversibles (profármacos).



Nombre genérico: Raíz sulfa- + sufijo del sustituyente en N¹.



Sulfapiridina
(N-(2-piridil) sulfanilamida)

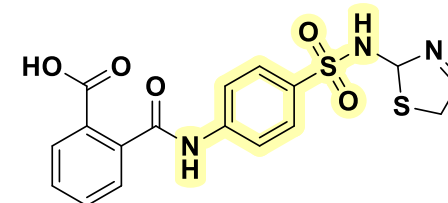


Sulfaguanidina

Ejemplos: Sulfatiazol, Sulfadiazina, Sulfametoxazol.

Si hay N⁴-acilo, se indica como prefijo (Ej.

Ftalilsulfatiazol).



Ftalilsulfatiazol
(Ácido 4'-(2-tiazolilsulfamoil)ftalanílico)



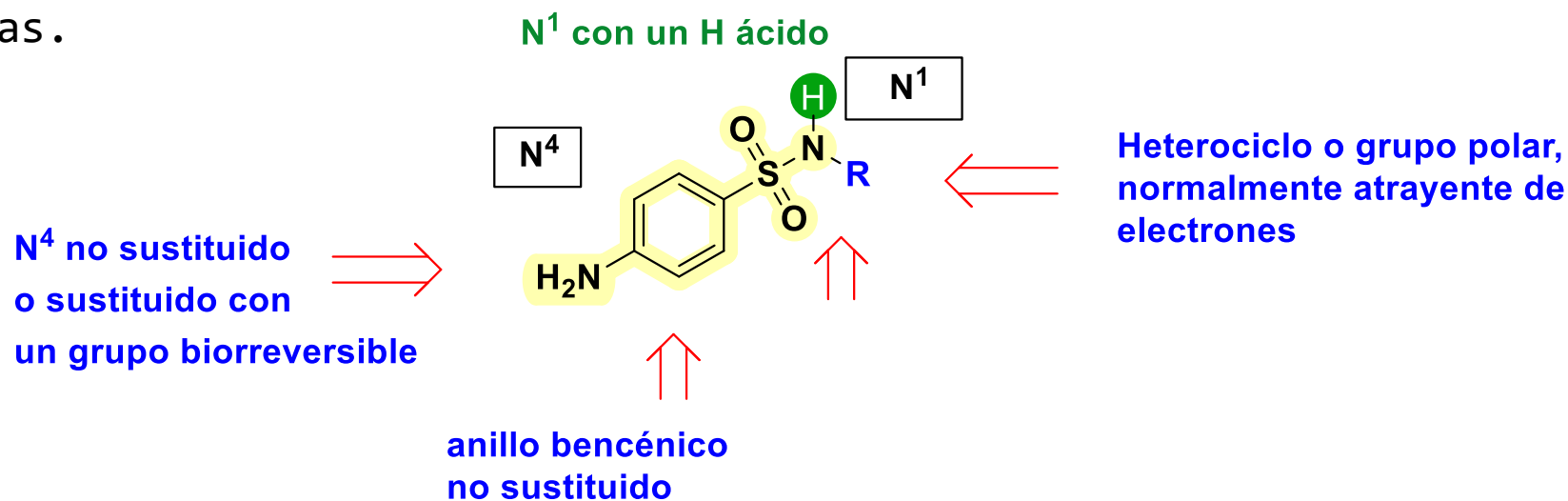


Relaciones Estructura-Actividad (REA) de Sulfonamidas

- a) Anillo Bencénico 1,4-disustituido: ESENCIAL. Otros patrones o sistemas -> inactivos.
- b) Grupo Amino en N⁴: DEBE estar libre o con un grupo fácilmente metabolizable a amino libre.
- c) Sustitución en N¹:
- Monosustitución con heterociclos -> AUMENTA actividad.
 - Naturaleza del heterociclo -> Afecta PK y propiedades fisicoquímicas.

ESENCIAL: Mantener el carácter ÁCIDO del hidrógeno en N¹ (importante para mecanismo de acción).

Uso actual: Aunque desplazadas por antibióticos, aún relevantes para infecciones sistémicas, intestinales y urinarias.





Propiedades Fisicoquímicas (I) - pKa

Dos propiedades cruciales: Grado de Ionización (pKa) y Lipofilia.

- **pKa:** Determinado por el sustituyente en N¹.
 - **Grupos atrayentes de electrones** en N¹ (heterociclos aromáticos) -> AUMENTAN la acidez (disminuyen el pKa) del H en N¹.
 - **Importancia Galénica:** Sulfonamidas más ácidas forman sales sódicas solubles en agua (útiles para inyectables).
- **Correlación pKa - Actividad: Curva parabólica.**
 - **Actividad MÁXIMA:** pKa \approx pH fisiológico (7,4).
 - A este pKa, ~50% de ionización: Buen equilibrio entre penetración celular (forma no ionizada) y acidez necesaria para el mecanismo de acción (forma ionizada/capacidad de ionizarse).

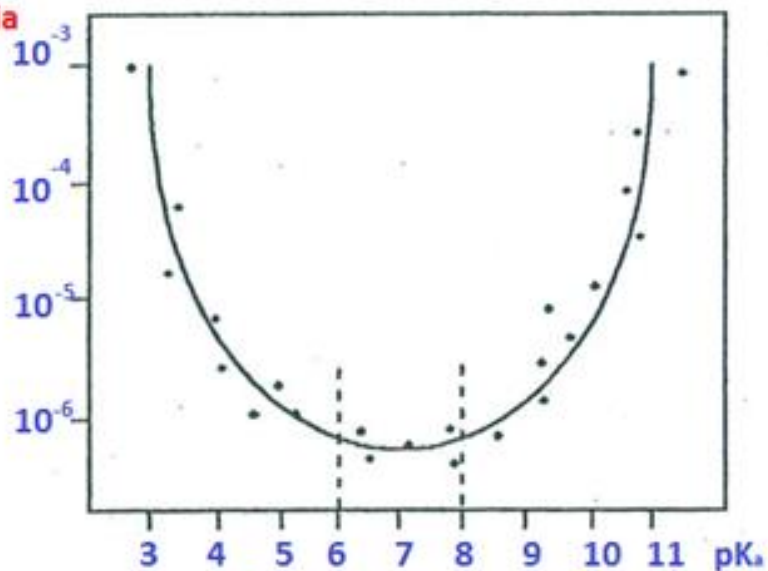


Propiedades Fisicoquímicas (I) - pKa

Dos propiedades cruciales: Grado de Ionización (pKa) y Lipofilia.

- **pKa**: Determinado por el sustituyente en N¹.

Concentración inhibitoria
mínima (pH = 7,4)



potencias máximas

Dependencia de la potencia antibacteriana con respecto al pK_a



R	Compuesto	pK _a
H	Sulfanilamida	10,4
	Sulfapiridina	8,4 (2,6)*
	Sulfatiazol	7,1 (2,4)*
	Sulfadiazina	6,5 (2,0)*
	Sulfacarbamida	5,4

* pK_a como base

de ionizarse).



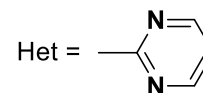
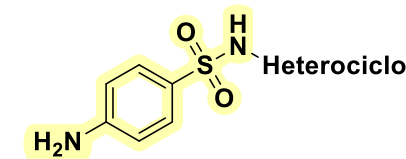
Propiedades Fisicoquímicas (II) Lipofilia

Lipofilia (LogP): También influenciada por el sustituyente en N¹.

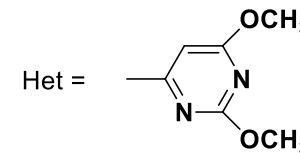
1) Sulfonamidas de ALTA Lipofilia:

- Vida media plasmática LARGA (alta reabsorción tubular renal).
- Indicadas para infecciones sistémicas.
- N¹ suele ser heterociclo aromático de 6 miembros (piridina, pirimidina, pirazina).

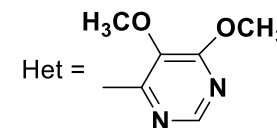
Ejemplos (acción breve a prolongada): **Sulfadiazina (17h)**, **Sulfadimetoxina (40h)** Sulfametoxina (150h).



Sulfadiazina ($t_{1/2}$ 17 h)



Sulfadimetoxina ($t_{1/2}$ = 40 h)

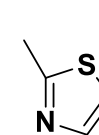


Sulfametoxina ($t_{1/2}$ = 150 h)

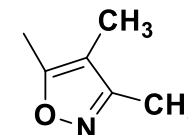
2) Sulfonamidas de BAJA Lipofilia (más polares):

- Eliminación renal RÁPIDA.
- Indicadas para infecciones del tracto urinario (ITU).
- N¹ suele ser heterociclo de 5 miembros con varios heteroátomos (oxazol, tiazol, tiadiazol).

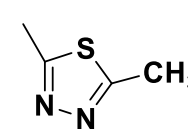
Ejemplos: Sulfisoxazol, Sulfametoxazol (componente del Cotrimoxazol)
Sulfametizol, Sulfacetamida (también uso oftálmico).



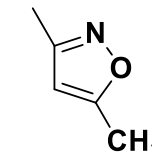
Sulfatiazol



Sulfisoxazol



Sulfametizol



Sulfametoxazol





Activación Metabólica: Profármacos Intestinales.

Objetivo: Tratar infecciones en el tramo final del intestino.

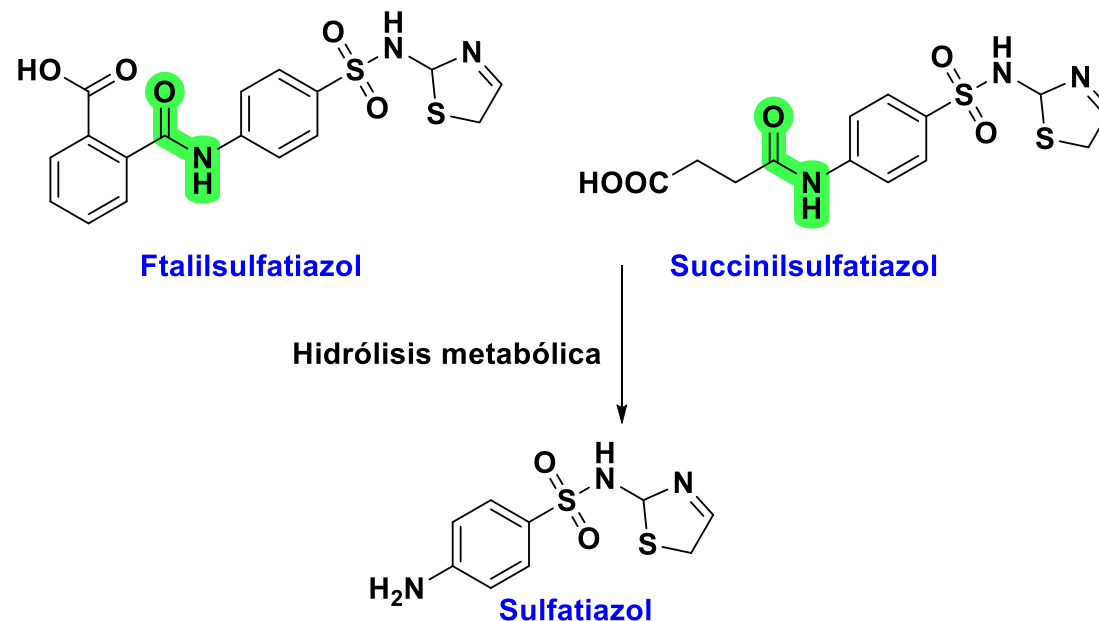
Estrategia: Diseñar sulfonamidas que:

- Se absorban mínimamente en el tracto GI superior (muy ionizadas/polares).
- Se activen metabólicamente por la flora intestinal en el colon.

Ejemplos: Ftalilsulfatiazol, Succinilsulfatiazol:

Sustituyente acilo grande y polar en N⁴.

Activación: Hidrólisis de la amida en N⁴ por enzimas bacterianas -> Libera sulfatiazol activo.





Activación Metabólica: Profármacos Intestinales.

Objetivo: Tratar infecciones en el tramo final del intestino.

Estrategia: Diseñar sulfonamidas que:

- Se absorban mínimamente en el tracto GI superior (muy ionizadas/polares).
- Se activen metabólicamente por la flora intestinal en el colon.

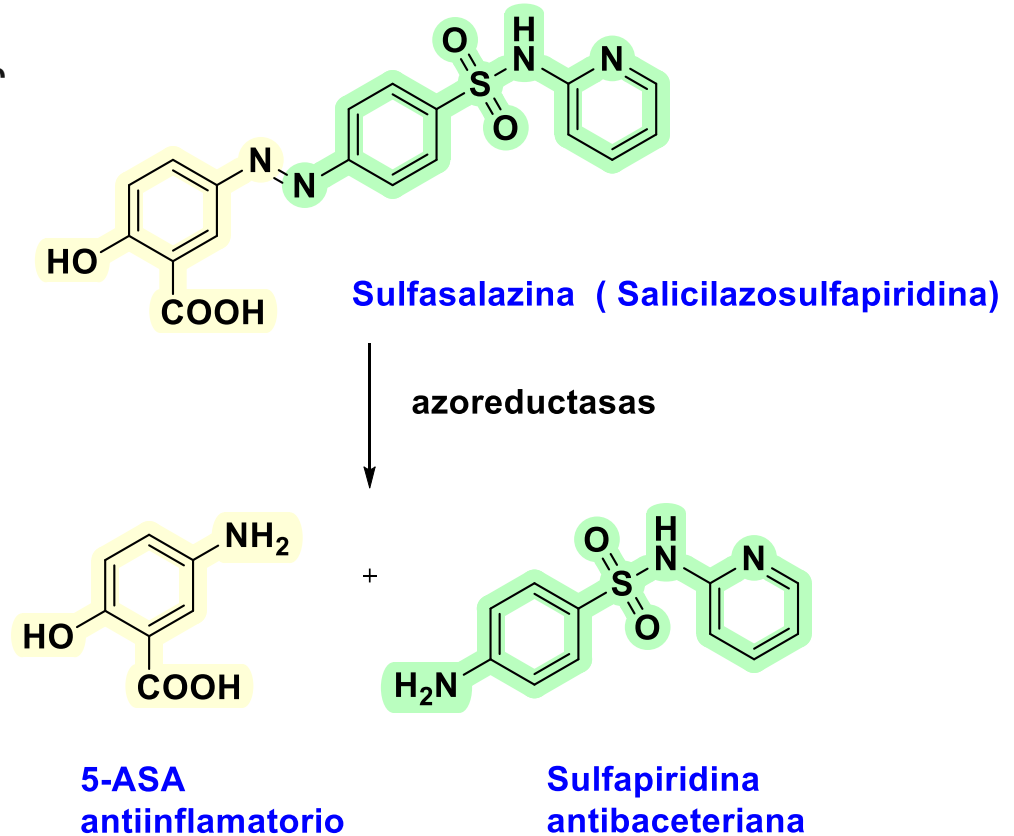
Ejemplos: Sulfasalazina:

Grupo azo une sulfapiridina a ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, mesalazina).

Activación: Reducción del grupo azo por azoreductasas bacterianas.

Libera: Sulfapiridina (antibacteriana) + 5-ASA (antiinflamatorio). ¡Híbrido reversible!

Uso: Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn.

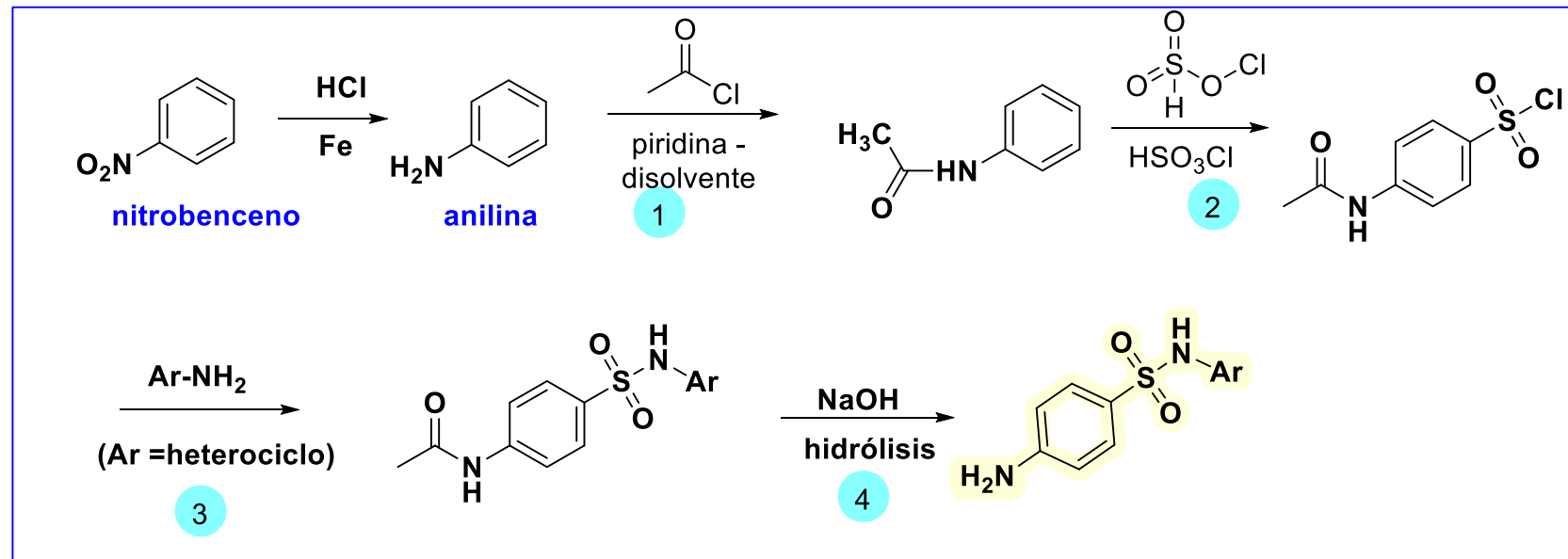




Síntesis General

Ruta general común: producto de partida nitro-benceno o Anilina (o anilina sustituida).

1. Protección del grupo amino (ej. acetilación -> acetanilida).
2. Sulfonación en para (con ácido clorosulfónico, ClSO_3H) -> p-acetamidobencenosulfonyl cloruro.
3. Reacción con la amina ($\text{R}^1\text{-NH}_2$) deseada (la que formará el N^1 -sustituido) -> Forma la sulfonamida protegida.
4. Desprotección del N^4 -acetilo (hidrólisis) -> Sulfonamida final.





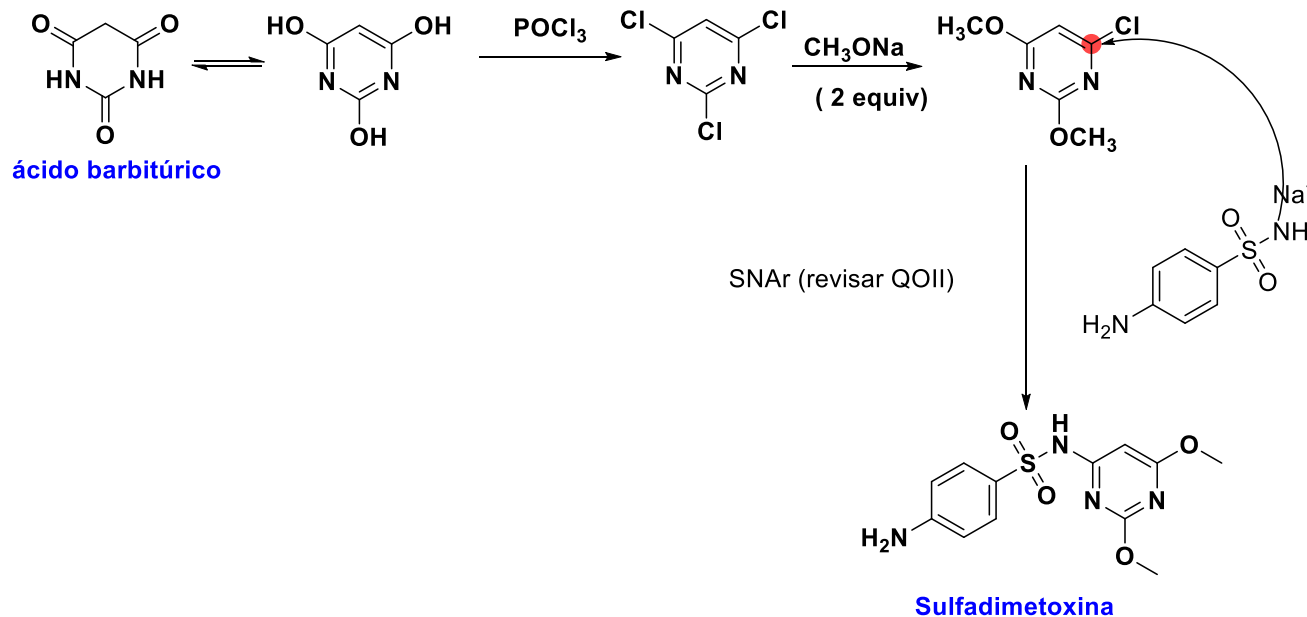
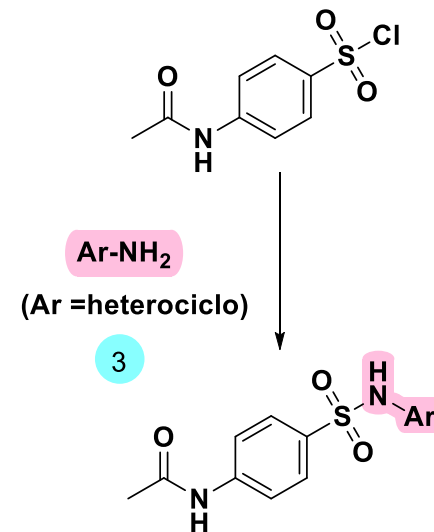
Síntesis Específicas (Pirimidinas y Azoles)

La clave a menudo es la obtención de la amina heterocíclica (Ar-NH_2) que se condensará con el p-acetamidobenzenosulfonil cloruro.

A) Pirimidinas

B) Azoles (ej. Tiazoles)

Alternativa: A veces, el heterociclo se introduce por Sustitución Nucleofílica Aromática (SNA) sobre un halógeno activado del heterociclo, usando la p-aminobencensulfonamida. (Ej. Sulfadimetoxina).



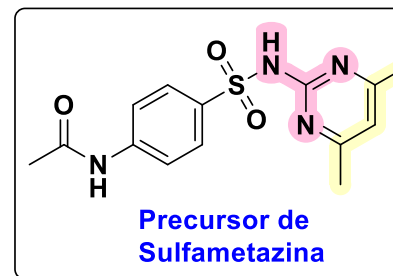
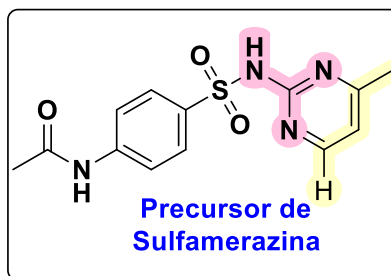
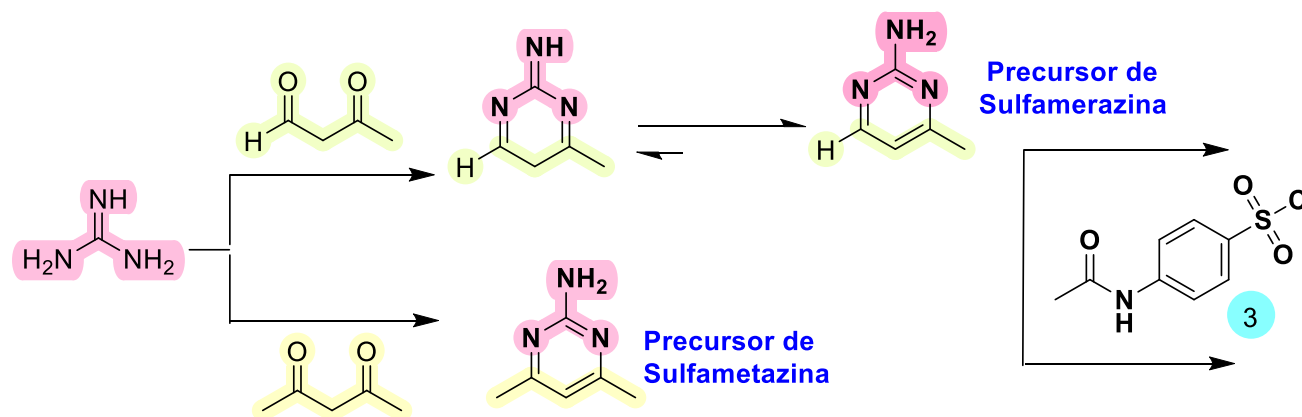


Síntesis Específicas (Pirimidinas)

La clave a menudo es la obtención de la amina heterocíclica (Ar-NH_2) que se condensará con el p-acetamidobencenosulfonil cloruro.

A) Pirimidinas

Ej: Síntesis de 2-amino-4-metilpirimidina (precursor de Sulfamerazina) y 2-amino-4,6-dimetilpirimidina (precursor de Sulfametazina) a partir de guanidina y β -dicetonas/cetoésteres.



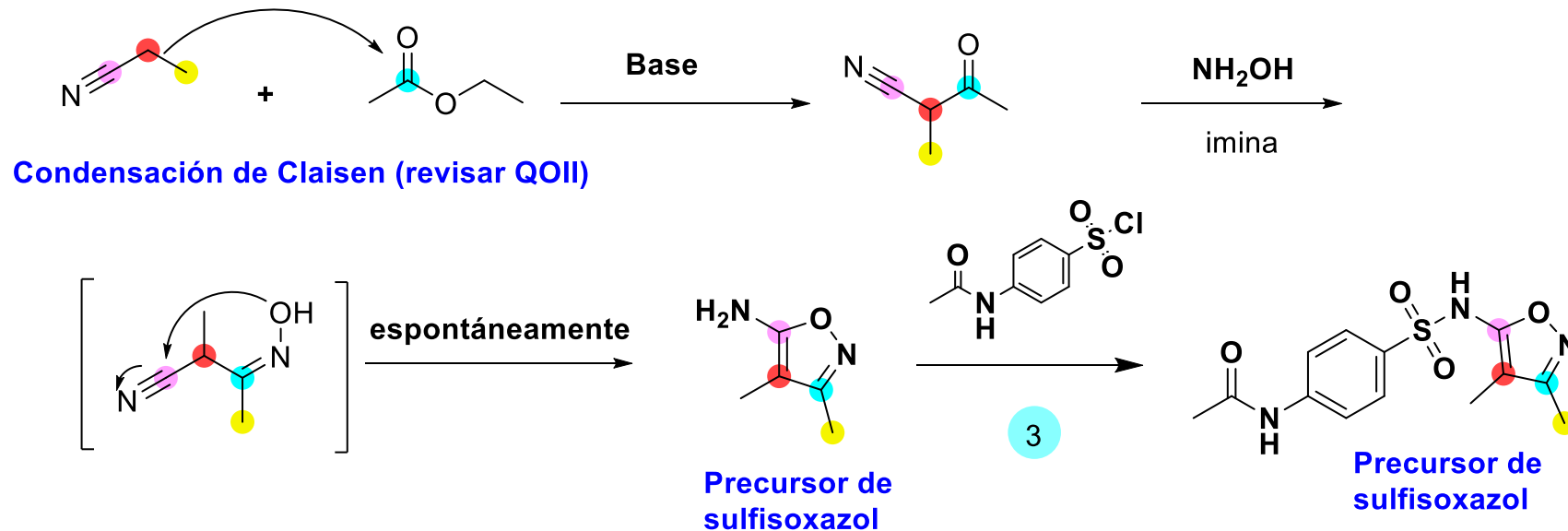


Síntesis Específicas (Azoles)

La clave a menudo es la obtención de la amina heterocíclica (Ar-NH_2) que se condensará con el p-acetamidobencenosulfonil cloruro.

B) Azoles (ej. Isoxazoles)

Ej: Síntesis de Sulfisoxazol a partir de propionitrilo y acetato de etilo.



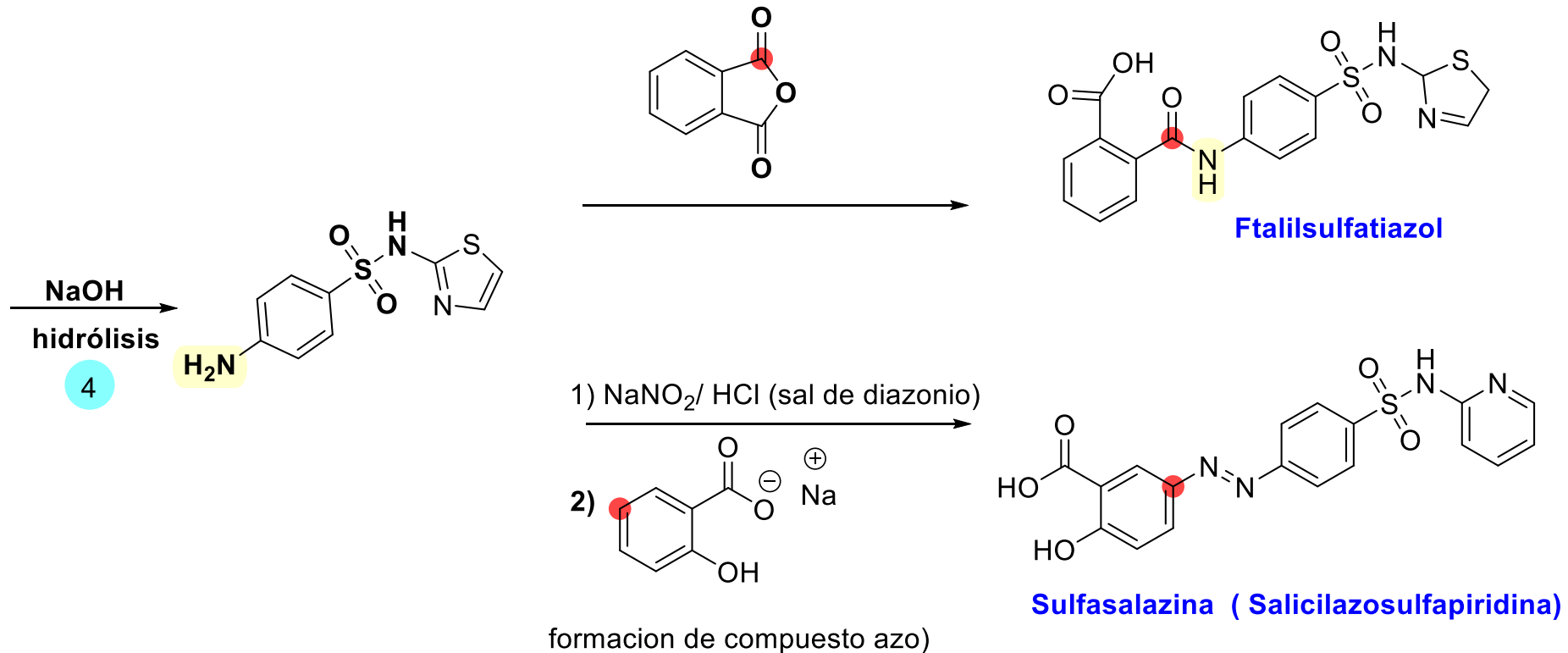


Síntesis de Profármacos

Se realizan a partir de la sulfonamida activa (con N¹ ya sustituido y N⁴ libre).

El grupo polar grande se introduce por reacción con el N⁴-amino libre.

Ejemplo (Ftalilsulfatiazol): Sulfatiazol + Anhídrido Ftálico -> Ftalilsulfatiazol.

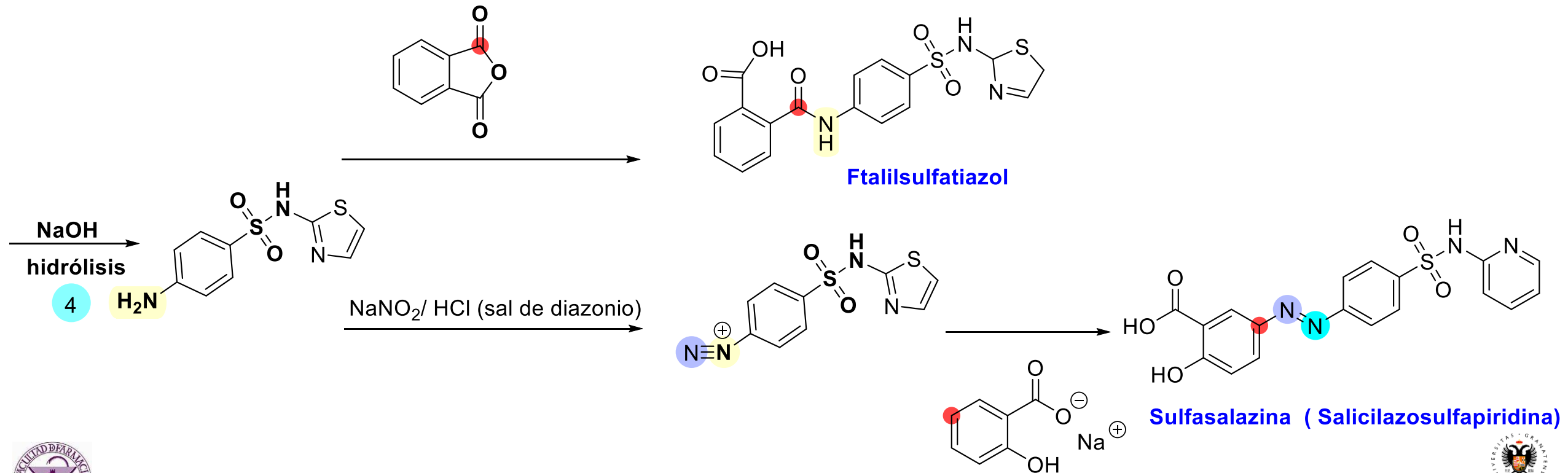




Síntesis de Profármacos

Se realizan a partir de la sulfonamida activa (con N¹ ya sustituido y N⁴ libre).
El grupo polar grande se introduce por reacción con el N⁴-amino libre.

Ejemplo (Ftalilsulfatiazol): Sulfatiazol + Anhídrido Ftálico -> Ftalilsulfatiazol.





Mecanismo de Acción – Sulfonamidas

Las sulfonamidas son **ANTIMETABOLITOS** del Ácido p-Aminobenzoico (PABA).

PABA es esencial para las bacterias (no para humanos, que obtenemos folatos de la dieta) en la síntesis de Ácido Dihidrofólico (DHF), precursor del Ácido Tetrahidrofólico (THF), un cofactor vital.

Enzima clave: Dihidropteroato Sintetasa (DHPS). Cataliza la unión de PABA con Pirofosfato de Hidroximetildihidropterina para dar Ácido Dihidropteroico.

Mecanismo de las Sulfonamidas:

Similitud estructural: Sulfonamida \approx PABA.

Competición: La sulfonamida (con su N¹ ácido) compite con PABA por el sitio activo de la DHPS.

Inhibición reversible: Si la sulfonamida se une, puede ser incorporada formando un análogo inactivo del Ácido Dihidropteroico.

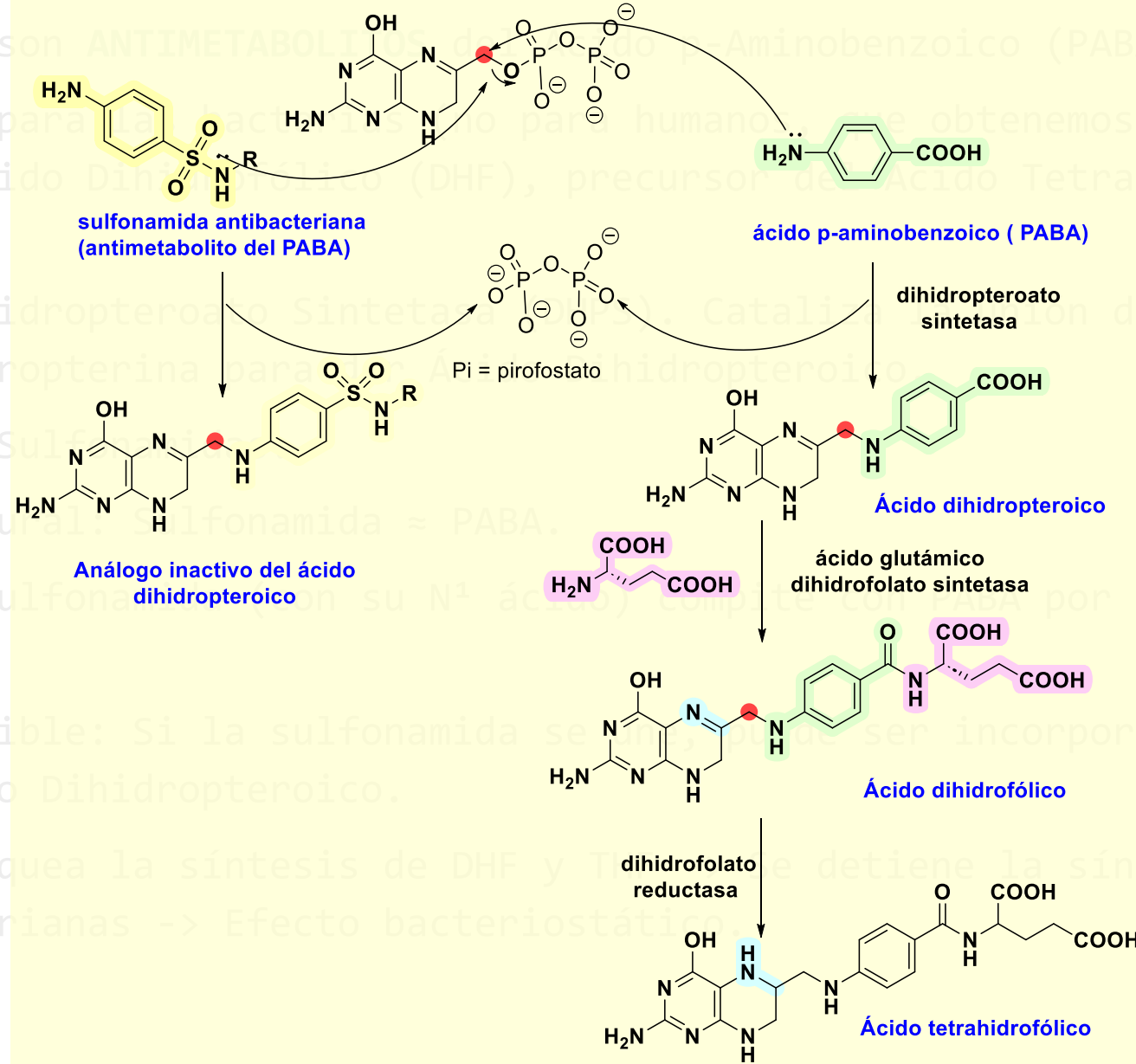
Resultado: Se bloquea la síntesis de DHF y THF -> Se detiene la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas bacterianas -> Efecto bacteriostático.





Mecanismo de Acción - Sulfonamidas

INHIBICIÓN METABOLICA



METABOLISMO





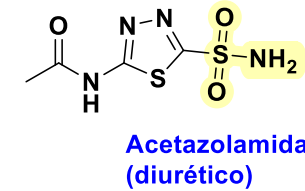
Sulfonamidas como Prototipos

1. Diuréticos Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica:

Observación: Sulfonamidas causaban acidosis y orina alcalina.

Causa: Inhibición de la anhidrasa carbónica.

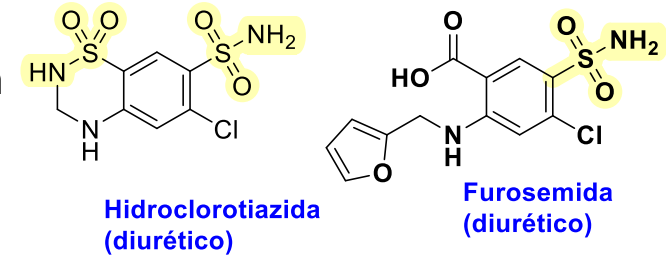
Desarrollo: Acetazolamida.



2. Diuréticos Tiazídicos y de Asa:

A partir de los anteriores, se desarrollaron potentes diuréticos con estructura sulfonamídica pero sin inhibir significativamente la anhidrasa carbónica.

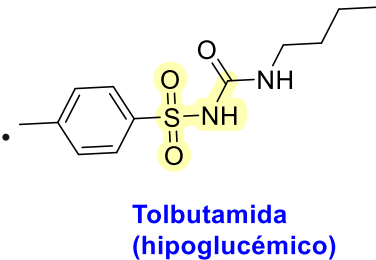
Ejemplos: Clorotiazida, Furosemida.



3. Hipoglucemiantes Orales (Sulfonilureas):

Observación (1942): Pacientes con ciertas sulfas presentaban hipoglucemia.

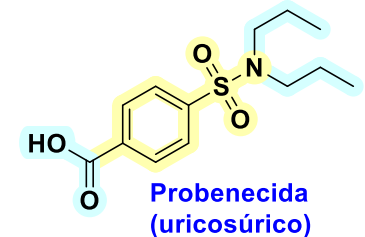
Desarrollo: Tolbutamida y otras sulfonilureas. Actúan estimulando la liberación de insulina.



4. Agentes Uricosúricos:

Observación: Algunas sulfas reducían la eliminación renal de penicilina.

Desarrollo: Probenecida. Inicialmente para prolongar acción de penicilina, luego como uricosúrico (aumenta excreción de ácido úrico, útil en gota).





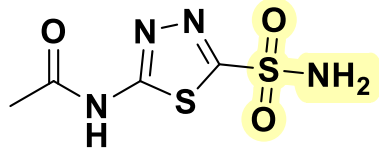
Sulfonamidas como Prototipos

1. Diuréticos Inhibidores de la Anhidrasa Carbónica:

Observación: Sulfonamidas causaban acidosis y orina alcalina

Causa:

Desarrollo:



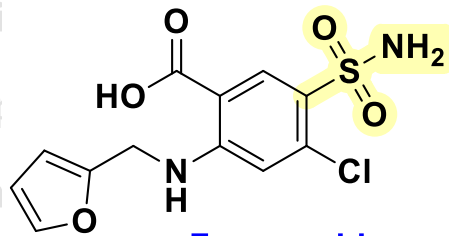
**Acetazolamida
(diurético)**

2. Diuréticos

A par

pero sin inhi

Ejemp



**Furosemida
(diurético)**

3. Hipoglucen

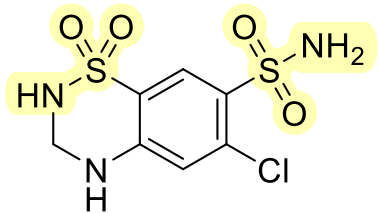
Obsei

Desar

4. Agentes Ur

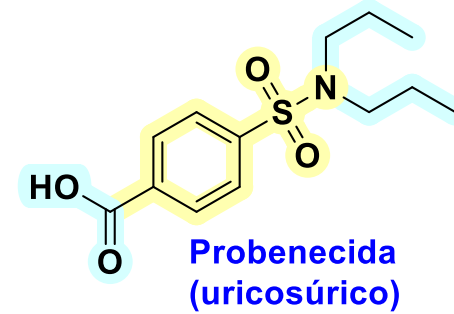
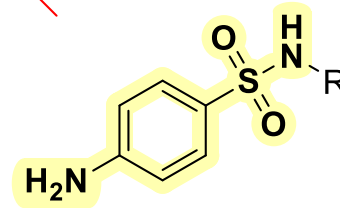
Obsei

Desar



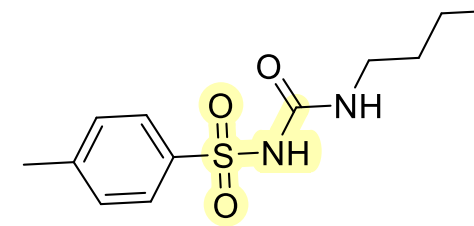
**Hidroclorotiazida
(diurético)**

Sulfonamidas antibacterianas



**Probenecida
(uricosúrico)**

sulfonamídica



**Tolbutamida
(hipoglucémico)**

de insulina.

) como uricosúrico

(aumenta excreción de ácido úrico, útil en gota).