

Sulfonamida: el grupo mágico

Recibido el 15 de junio de 2006

MIGUEL F. BRAÑA^{1*}, M. CACHO² y C. GUIADO³

¹*Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia e Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC)*

²*Universidad CEU-San Pablo*

³*MSD Pharma Services*

RESUMEN

En este trabajo se establece el papel protagonista que el grupo sulfonamida ha tenido en el diseño de nuevos fármacos a lo largo de la historia.

La sulfonamida es un grupo funcional que contiene el radical $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. Así, la sulfonamida puede ser considerada como un derivado de un ácido sulfónico, donde el grupo hidroxilo se ha sustituido por una amina.

La aplicación de las sulfamidas en el tratamiento de enfermedades infecciosas ha sido el primer fruto de la combinación de la observación inteligente con la «serendipity»; sólo así se puede entender el descubrimiento de esta serie de fármacos, que surge a partir de la extracción de la anilina del alquitrán de la hulla, que realizó Runge, y que daría lugar posteriormente a la potente industria de los colorantes azoicos.

En la actualidad existen numerosos medicamentos donde está presente este *grupo mágico*, entre los que se encuentran antibióticos, antimaláricos, antimicrobianos, diuréticos, hipoglucemiantes, antiinflamatorios, antihipertensivos, etc., poniendo de manifiesto el amplio espectro terapéutico de las sulfonamidas, como grupo funcional de interés terapéutico.

Palabras clave: Colorantes.—Runge.—Salvarsan.—Sulfamidas.—Historia.

* Contacto: Miguel Fernández Braña, Instituto Canario de Investigación del Cáncer (ICIC). Telf.: 34-91-6282961; e-mail: mfbrana@icic.es

ABSTRACT**Sulfonamide: the magic group**

The significant role of sulfonamide in the development of new drugs is shown in this article, through an overview of its history.

Sulfonamide is an organic sulfur compound containing the radical $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. Then, any sulfonamide can be considered as derived from a sulfonic acid by replacing a hydroxyl group with an amine group.

The treatment of infectious diseases with sulfamides has been the result of a combination of intelligent research and «serendipity»; this is the only way to explain the development of this drugs, starting from the aniline extraction by Runge and its evolution to give the azoic dyes manufacturing.

Nowadays, this *magic group* is present in many drugs as antibiotics, antimalaric drugs, antimicrobial agents, diuretics, hypoglycemics, anti-inflammatory drugs, antihypertensive drugs, etc. showing the broad therapeutic field of sulfonamides as therapeutic function.

Key Words: Dyes.—Runge.—Salvarsan.—Sulfamides.—History.

INTRODUCCIÓN

En el libro de farmacología de B. Velázquez (1) se indica que, a lo largo de la historia, también la moda ha influido en las enfermedades, estableciendo una serie de periodos que se indican a continuación:

PERIODO BÍBLICO: LEPRO.

EDAD MEDIA: PESTE.

RENACIMIENTO: SÍFILIS.

EDAD MODERNA: TUBERCULOSIS.

SIGLO XX: CÁNCER, CORAZÓN Y CIRCULATORIO.

Cabría preguntarse si en el siglo XXI serán los virus los protagonistas de la salud humana, como el VIH, Ébola, Marburg, etc., e, incluso, las enfermedades emergentes de otros tipos, aunque todavía no se haya conseguido erradicar totalmente las anteriores. Si nos fijamos en la relación, las cuatro primeras son enfermedades infecciosas, que han podido ser dominadas por la quimioterapia antibió-

tica. Pero, ¿ha influido la historia de la quimioterapia en las del quinto lugar? En este trabajo se pretende demostrar que gracias a una combinación de la observación inteligente y de la «serendipity» así ha sido, y que el grupo funcional de la química orgánica, al que conocemos por sulfonamida, ha ocupado una posición protagonista. Es el momento de que empecemos por conocerlo.

El grupo sulfonamida

La más sencilla definición de la función sulfonamida es que provienen de sustituir un hidrógeno del átomo de nitrógeno del amoniacaco o de las aminas primarias y secundarias por un grupo sulfonilo $R-SO_2-$, para dar lugar a las correspondientes sulfonamidas sin sustituyentes o sustituidas, respectivamente. Si consideramos la función más sencilla, las primarias presentan una serie de características fisicoquímicas de gran interés desde el punto de vista de la química farmacéutica. Por ejemplo, la capacidad como aceptoras, por los átomos de oxígeno, o donadoras en la formación de enlaces de hidrógeno (Figura 1), lo que favorecerá, obviamente, la unión a las dianas terapéuticas.

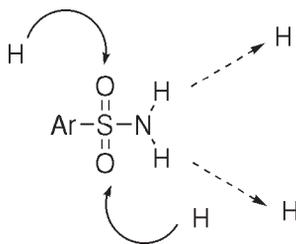


FIGURA 1

En segundo lugar, la función presenta un valor de la constante de lipofilia de Hansch $p = -1,82$, lo que marca una hidrofilia importante. Los parámetros de Hammett son $s_m = 0,46$ y $s_p = 0,57$; los de efectos de campo-inductivo $F = 0,41$ y de resonancia $R = 0,19$ de Swain y Lupton, es decir, es un grupo moderadamente atractor de electrones. Finalmente presenta una refractividad molar $MR = 12,28$,

que indica un volumen aceptable (2). Estos valores también influyen en la unión al receptor, así como en la farmacocinética, estando en los límites habituales de utilidad en el diseño.

Por otra parte, las amidas de los ácidos sulfónicos son más ácidas que las de los ácidos carboxílicos, debido, en primer lugar, a la mayor electronegatividad del azufre sobre el carbono, y en segundo a que el anión formado al perder un protón está más estabilizado, al poder dispersar la carga más fácilmente. Algunas de las fórmulas resonantes clásicas, tanto para la función como para el anión, se indican en la Figura 2.

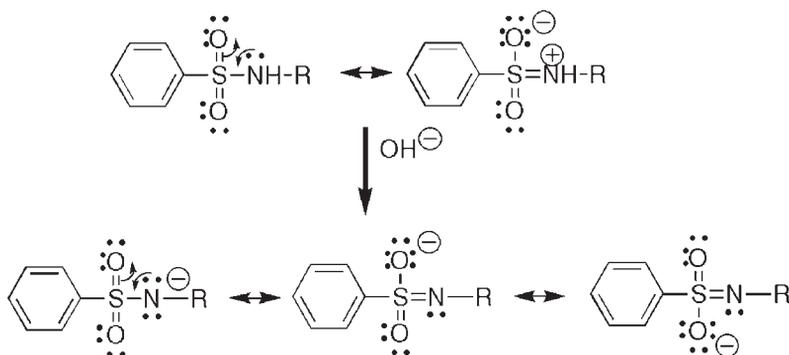


FIGURA 2

Finalmente, la síntesis del grupo funcional es relativamente sencilla y en la mayoría de los casos se parte del correspondiente cloruro de sulfonilo y la amina (Figura 3). En la Figura 4 se representa la estructura molecular de la fenilsulfonamida.

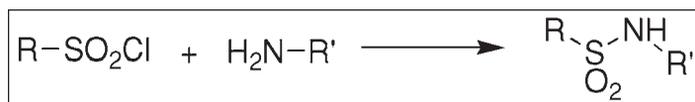


FIGURA 3

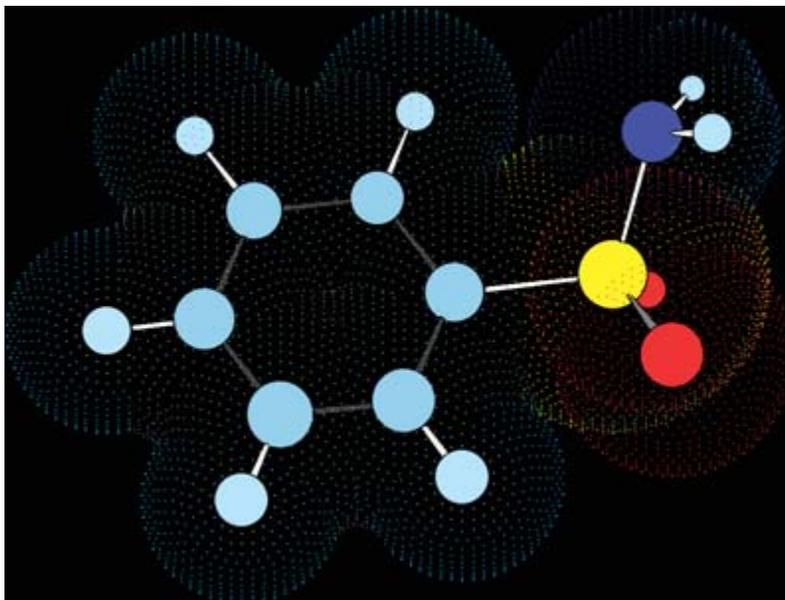


FIGURA 4. Modelo molecular de la fenilsulfonamida.

Momentos estelares de la historia de la función

Un médico romano, Pedacio Dioscórides (Cilicia, 40-90), estudió en la escuela Egea, en el Templo de Esculapio. Fue médico del ejército romano y publicó una obra titulada *Materia Médica*, cuyos cinco libros describen unas seiscientas plantas medicinales, en algunos casos de forma confusa, indicando cómo deben conservarse para que no pierdan la actividad. Además hizo un descubrimiento que fue la primera piedra de la historia que nos ocupa, ya que averiguó la preparación del mercurio puro por reducción del cinabrio, probablemente al calentarlo con el alquitrán de las rocas bituminosas o con resinas de madera (3). Este metal produjo una gran fascinación entre los alquimistas medievales y del Renacimiento (Basilio Valentín y posteriormente Paracelso, consideraban que la toda la materia del universo estaba constituida por mercurio, azufre y sal), llegando a preparar diversos derivados como los calomelanos, el óxido rojo, etc., y a utilizarlos en terapéutica.

A finales del año 1493 surge una nueva enfermedad que aparece entre las tropas francesas del Rey Carlos VIII, sitiadas en la ciudad de Nápoles por el ejército de Fernando el Católico. Podemos imaginar entre la soldadesca una escena como la descrita por Woody Allen en su película *La última noche de Boris Grushenko*, en la que un soldado se acerca al médico militar para decirle: «*Doctor, me ha salido una pupita*». El fenómeno se repetiría con frecuencia y la enfermedad se fue extendiendo rápidamente, de tal manera que dos años más tarde de su aparición, ya constituía una plaga de grandes dimensiones. Los franceses la denominaron el Mal de Italia o Mal de Nápoles, y los italianos la Enfermedad Francesa. Los españoles el mal de las Galias.

Como ocurre con frecuencia, todos se equivocaron a la hora de establecer su origen. Muchos autores consideraron que la enfermedad se habría traído a Europa por un marinero que acompañó a Colón durante su primer viaje. El citado individuo contagió posteriormente a un amigo, un soldado perteneciente a las tropas del Gran Capitán, Gonzalo Fernández de Córdoba, el cual fue el portador hasta Nápoles, vía Barcelona. Es curioso señalar cómo una versión semejante, pero con viaje en sentido inverso, ha sido utilizada para explicar la infección en USA del HIV, donde el responsable fue un empleado de una compañía aérea.

La tesis del origen americano de la sífilis se impuso rápidamente, si bien con la enfermedad vino de América uno de los remedios utilizados: el Palo Santo o Palo de Guayaco, que se tomaba en una infusión, amarga y aromática, varias veces al día. Así, el mismo Girolamo Fracastoro, bautizó la enfermedad en un poema de 1521 titulado *Syphilis sive morbus gallicus*, donde un pastor con ese nombre «enferma de amor» y donde una Ninfa hace que brote la planta citada que cura ese gran mal. Tal vez sea ésta la descripción más poética del descubrimiento de una droga. Lo malo es que la droga no tenía ningún efecto.

El segundo tratamiento de la enfermedad se debe a que la sintomatología de la misma es fundamentalmente cutánea, debiéndose a Giovanni de Vigo el primer ungüento mercurial. La utilización del mercurio llevó a que los enfermos fueran tratados en el interior de un tonel con la cabeza fuera, donde se introducía un brasero con ci-

nabrio, resina y grasa. El envenenamiento así producido tenía efectos letales en la mayoría de los casos, pero ¡el enfermo moría curado!

En la actualidad se sabe que ya existía la enfermedad, tanto en el Viejo, en una forma denominada *framboesia*, como en el Nuevo Mundo antes del año del descubrimiento. De hecho algunas momias egipcias presentan lesiones cutáneas que muy bien podrían ser compatibles con la presencia de chancros o gomas sifilíticos. Puede ser, sin embargo, que con la «fusión» de ambas espiroquetas, apareciera un mutante altamente virulento.

La enfermedad, que supone un azote para la humanidad, no respetó ni a reyes ni a pordioseros, hasta que a finales del siglo XIX un médico judío dio con la clave. Pero no adelantemos acontecimientos.

A mediados del siglo XVII, el químico alemán Johann Joachim Becher (1635-1682), fue el primero en destilar la hulla, obteniendo entre otras materias, un gas (gas de hulla o del alumbrado) y un alquitrán (4). Ambos productos, como veremos, serán los grandes protagonistas de esta historia.

En la primera mitad del siglo XIX comenzó a utilizarse el gas del alumbrado para iluminar las grandes capitales europeas. El primero fue W. Murdoch en Birmingham, en el año 1798, y enseguida se comenzó a emplear en Londres, donde se fundó la primera compañía en 1810 (5). La fácil disponibilidad de la hulla, que como ya se ha dicho es la materia prima a partir de la cual se obtiene el gas citado, conjuntamente con amoniaco, agua, alquitrán y el carbón de coque para la industria siderúrgica.

La tradicional competencia entre Alemania y el Reino Unido motivó que el primer país se aprestase, prontamente, a llevar a Berlín la luz de gas. La primera fábrica de este tipo se edificó en esta ciudad por una compañía inglesa. Posteriormente se construyó otra, ya genuinamente prusiana, en las instalaciones del Palacio de Oranienburgo (Figura 5) un pueblecito cercano a la capital alemana, formando parte de un complejo químico fabricante de diversas materias primas. La responsabilidad de la factoría fue encargada a un oscuro químico llamado Friedlieb Ferdinand Runge, descubridor, entre otras cosas, de la cafeína, atropina, alizarina, el ácido rosólico, las velas de estearina y la cromatografía de papel (6). Hay una

historia romántica de triste fin, extraída de la novela histórica *Anilín* (7), que merece la pena comentar por la importancia que tiene en cuanto al futuro de la química industrial orgánica. Runge, cuya novia, Charlotte Vogt, vivía en Berlín, decidió un día que su «futura» debería estar informada de su trabajo, por lo que la invitó a visitar su fábrica. Como era costumbre de la época, la novia acudió acompañada de su madre, y Runge decidió preparar la cena, para lo cual puso un gran pavo con manzanas en el horno. Durante el proceso culinario invitó a su novia a realizar la visita de la factoría, pasando en cierto momento por unas grandes piscinas donde se vertía el alquitrán de hulla residual. Ya entonces se vislumbraba cuál iba a ser, en el futuro, el problema de los vertidos.



FIGURA 5. *Castillo de Oranienburgo en la actualidad*

Con cara curiosa, ella le preguntó a Runge sobre aquella porque-
ría maloliente, a lo que Runge contestó que era un residuo inservi-
ble. Es en aquel momento cuando a Charlotte se le ocurrió una frase
halagadora, que cambiaría tanto su futuro como la historia: «*Yo que
tú, que sabes tanto, me dedicaría a investigar sobre ello*». Parece ser
que Runge se quedó pensando un instante, la cogió con ambas manos
de los hombros, la miró a los ojos y sonriendo levemente... la acom-

pañó a la habitación. Bajó corriendo a su laboratorio y cogió unas botellas, volvió a los depósitos de alquitrán, tomó muestras del mismo y regresó de nuevo al laboratorio, intentando hacer extracciones con diversos disolventes, ácidos y bases.

Cuando al fin se sentó, pudo ver, a través de la ventana, que se apagaba la luz del dormitorio de las señoras. ¡Eran las dos de la madrugada y el pavo era un trozo de carbón en el horno!

Ni que decir tiene que Runge se quedó soltero, ya que, tras el consiguiente enfado de la madre, su novia decidió casarse unos años más tarde con un banquero de Hamburgo, situación mucho más prosaica, pero, evidentemente, más práctica también. No obstante existe un misterio romántico sobre Charlotte, ya que al día siguiente de su boda apareció muerta sobre la cama. Se informó de que había sido un suicidio, aunque nunca se aclaró.

No obstante el revés sentimental sufrido por Runge, a él le cupo la gloria de descubrir en el alquitrán de hulla una sustancia que hasta ese momento sólo era una curiosidad académica: la anilina, a la que denominó Kianol, en honor al color azul-violáceo de los ojos de Charlotte¹.

La anilina había sido descrita por Julius Fritzsche, poco tiempo antes, como uno de los productos que aparecen en pequeña cantidad por pirolisis con álcali del Índigo o Indigotina, un colorante a la tina extraído de plantas del género *indigofera*, que como su nombre indica provienen de la India y que los egipcios ya usaban hace 5.000 años. Fritzsche llamó a esta sustancia «Anilin», ya que en árabe «anil» es azul (Figura 6).

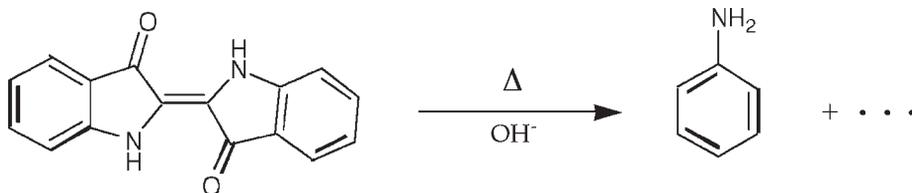


FIGURA 6

¹ En algunos procesos de oxidación de la anilina se forman productos azulados, concretamente con la lejía doméstica, por eso eligió el nombre.

Algunos años más tarde, Hoffmann descubrió que ambas sustancias, el kianol y la anilin, eran la misma, conservando el nombre de Anilina.

El disponer de una fuente barata de anilina, fue el origen de la gigantesca industria de los colorantes en Alemania, que hasta ese momento solamente se obtenían de fuentes naturales y que se indican en la Tabla 1 (4). En la literatura científica se indica habitualmente que por pura fortuna, otra vez se adelantó la pérvida Albión. En 1856, Perkin, trabajando con Hoffmann, descubrió que por oxidación de la anilina se formaba una resina de la que, por tratamiento con alcohol, se aislaba un producto púrpura. La gran suerte de Perkin fue que la anilina estaba impurificada por una mezcla de toluidinas, ya que sin este producto la formación del colorante no tiene lugar. Pocos años más tarde, Perkin lo comercializó con el nombre de Mauveina, siendo el primero de los denominados de anilina (Figura 7).

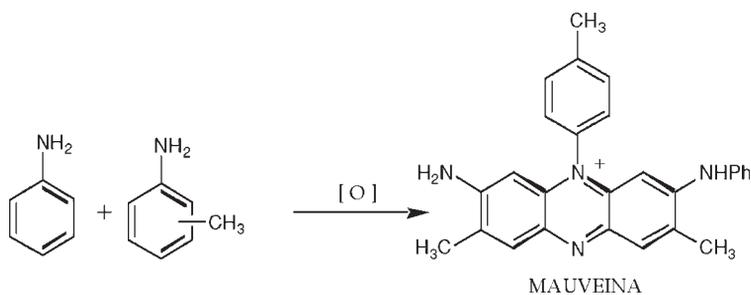


FIGURA 7

No obstante, este dato es erróneo, pues el primero en preparar un colorante sintético fue de nuevo Runge, al obtener el *negro de anilina* por oxidación de ésta. Finalmente, en la pugna desatada para la fabricación de colorantes, la batalla fue ganada por Alemania, que fundó la Badische Anilinen und Soda Fabrik en el año 1865. ¡La gran carrera por los colorantes había comenzado!

Demos en este momento otro salto en el tiempo y vayamos hasta los finales del siglo XIX. Un hombre absolutamente genial, médico, judío y alemán, se embarca en el descubrimiento de un fármaco antiluéptico que se comporte como la *bala mágica*, es decir, una sustancia capaz de matar al organismo invasor y de respetar la vida del

enfermo. Él empezó a utilizar el concepto de toxicidad selectiva que Albert acuñaría más tarde.

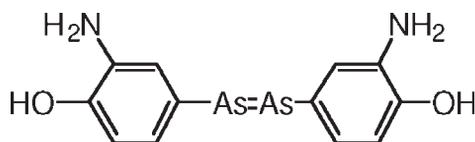
TABLA 1. *Colorantes naturales comercializados alrededor de 1850 (4)*

Nombre	Origen	Color
ANCUSINA	<i>ANCHUSA TINCTORIA</i>	ROJO OSCURO
ALOETINA	ALOES	MARRÓN
ACHIOTE	<i>BIXA ORELLANA</i>	ROJO NARANJA
ORCHILA	LÍQUENES	VIOLETA
BERBERINA	RAÍZ DE AGRAZEJO	MARRÓN
SÁNDALO ROJO	SÁNDALO ROJO	ROJO
BRASILINA	ÁRBOL DEL BRASIL	ROJO
CATECU	CATO	MARRÓN ROJIZO
CHICA	<i>BIGNONIA CHICA</i>	ROJO
COCHINILLA	INSECTOS	ROJO
FUSTINA	FUSTETE	AMARILLO
ÁCIDO GÁLICO	AGALLAS	NEGRO
ÍNDIGO	INDIGOFERA	AZUL
QUERMES	INSECTOS	ROJO
CAMPECHE	CAMPECHE	AZUL VIOLETA
ALIZARINA	<i>RUBIA TINCTOREA</i>	ROJO
MORINDA	MORONDA	AMARILLO
QUERCETINA	<i>QUERCUS NIGRA</i>	AMARILLO
RAMNACINA	RAMNACEAS	AMARILLO
TINTE DE ALAZOR	<i>CARTHAMUS TINCTORIUS</i>	AMARILLO
TINTE DE GLASTO	<i>ISATIS SATIVA</i>	ROJO

Con este objetivo, utilizó una ampliación de su idea que tan buen resultado le había dado como el padre de la inmunología: busquemos una sustancia que tenga afinidad por los microbios, el *haptóforo*, a la que le uniremos una *cadena lateral tóxica*, el *toxóforo*, que una vez fijado matará al agente causal de la infección.

En aquel momento ya era conocida la capacidad de tinción de los colorantes sobre las bacterias. De hecho ya se utilizaba el colorante de Gram, el Violeta de Genciana, capaz de teñir a un gran número de ellas y que daría lugar a los dos grandes grupos: Gram positivas y Gram negativas. Ehrlich emprende la búsqueda de colorantes y,

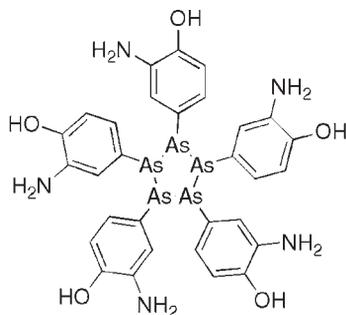
según se cuenta, aunque es probable que sea una leyenda exagerada, tenía un ayudante japonés. Éste llegó a ensayar hasta 605 compuestos, todos ellos inactivos. El fracaso, junto a la dificultad de entendimiento con Ehrlich, de quien se dice que tenía un carácter endiabado, le animaron a abandonar el laboratorio y volver a su país de origen. Su sustituto, otro japonés llamado Hata, ensayó en un modelo sobre conejos el compuesto 606 o arsfenamina, cuyo nombre comercial fue el de Salvarsan (Figura 8).



SALVARSAN

FIGURA 8

Como puede observarse, en esta fórmula original, el fármaco proviene de la sustitución «bioisostera» de los átomos de nitrógeno de un colorante azoico por átomos de arsénico. Lo cual obedece a la aproximación de los colorantes de Ehrlich. Sin embargo, el argumento sólo tiene el mismo fallo que con el Palosanto... y es que es erróneo, ya que en el año 2004, durante el Congreso de Nüremberg dedicado al 150º aniversario de su nacimiento, se demostró que la estructura es mucho más complicada y se corresponde con un pentaciclo de arsénico (Figura 9).



FORMULA ACTUAL DEL SALVARSAN

FIGURA 9

No obstante, el error estructural sirvió para desarrollar las sulfamidias, como veremos más adelante. El Salvarsan fue el primer quimioterápico auténticamente eficaz para el tratamiento de la sífilis, que supuso el final del azote de la enfermedad. Sin embargo, el advenimiento de la penicilina en los años cuarenta, con menos efectos colaterales, supuso a su vez el final del Salvarsan.

Al principio de la década de los treinta, Domagk decidió aplicar la teoría de Ehrlich de la *bala mágica*, por lo que continuó buscando colorantes capaces de matar a las bacterias. Uno de los que testó fue el Prontosil Rubrum, producto fuertemente rojo sintetizado anteriormente por dos químicos de la I. G. Farben, Clarer y Mietz.

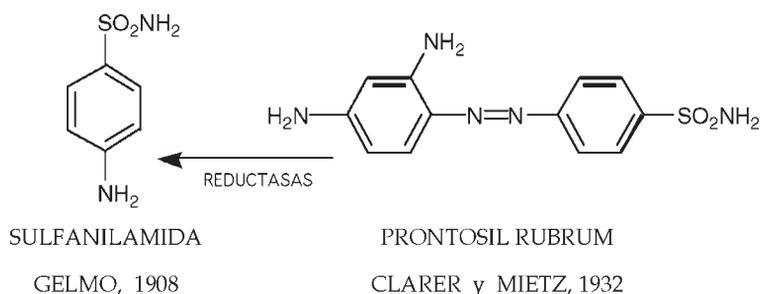


FIGURA 10

Domagk pensó que, puesto que el grupo sulfonamida favorece la unión del colorante con la lana, el Prontosil también podría unirse fuertemente a las bacterias. Lo probó frente a ratones infectados con *Staphylococcus aureus*, infección letal en este roedor, consiguiendo que todos ellos continuaran viviendo.

Este resultado auténticamente espectacular para la época, movió a Domagk a probarlo en seres humanos. Se ha dicho que la primera fue su hija, a la sazón enferma de septicemia, una infección generalizada del organismo con un pronóstico muy negativo, y que gracias al Prontosil Rubrum consiguió salvarla.

No obstante lo anterior, flotaba en el aire un misterio sin resolver. Cuando se probó la actividad *in vitro* del colorante, se encontró ¡que era totalmente inactivo! Científicos de Instituto Pasteur de París, con Fourneau al frente, pensaron en la posibilidad de que el Pron-

tosil sufriera alguna modificación, bioactivación, en el organismo. Suministraron una gran cantidad del mismo a las ratas y encontraron la sulfanilamida, junto a producto sin transformar en la orina. La sulfanilamida es el fármaco responsable de la acción antibacteriana, tanto *in vitro* como *in vivo*.

La sulfanilamida había sido preparada por primera vez en el año 1908 por el químico austriaco Gelmo, durante el desarrollo de un trabajo de investigación sobre colorantes azoicos (11). Sin embargo, sus propiedades terapéuticas no fueron detectadas. A partir de los trabajos de Fourneau se comercializó como Prontosil Album, ya que, entre otras ventajas, al ser el fármaco incoloro, no daba lugar a los sustos de los pacientes al ver la orina de un color rojo intenso, típico color que aparecía con el precursor. La explicación de estos hechos consiste en que el Prontosil Rubrum, como tal, no tiene acción frente a las bacterias, pero sí la posee un metabolito suyo, producido por las reductasas hepáticas (Figura 10). Estas enzimas provocan la hidrogenólisis del grupo azoico dando lugar a la sulfanilamida.

La sulfanilamida fue el origen de toda una gran variedad de derivados. A finales de los cuarenta, ya se contaban unas 6.000, la ma-

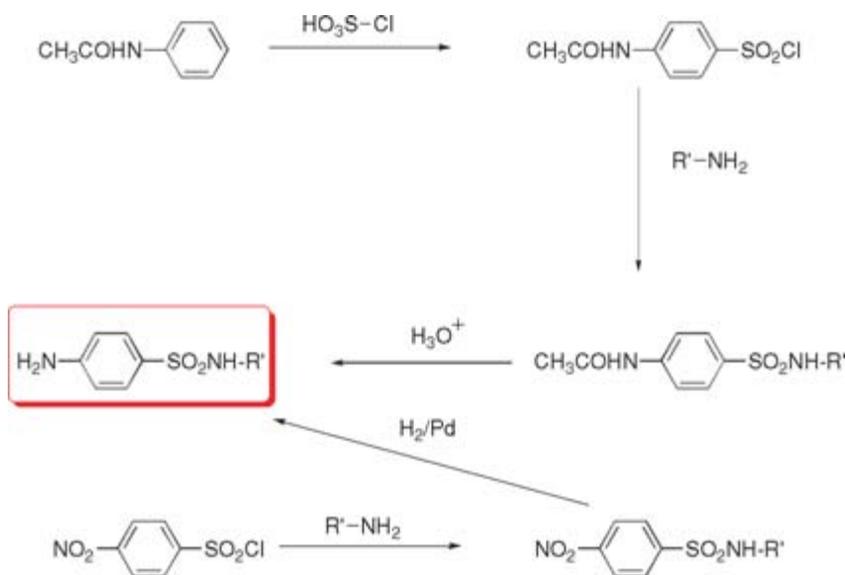


FIGURA 11

yoría por sustitución de un hidrógeno del sulfonamida por diversos sistemas heterocíclicos. A estos compuestos se les denominó con el término genérico de sulfamidas y su síntesis también es relativamente sencilla, como se indica en la Figura 11.

Las sulfamidas inhiben la biosíntesis del ácido dihidrofólico en las bacterias, que no son permeables para esta molécula, por lo que no pueden tomarla del exterior por desplazamiento del PABA. Como el hombre y los animales superiores pueden formar dihidrofólico a partir del ácido fólico de la dieta, las sulfamidas no interfieren su metabolismo, por lo que aparece una toxicidad selectiva para el microorganismo (Figura 12).

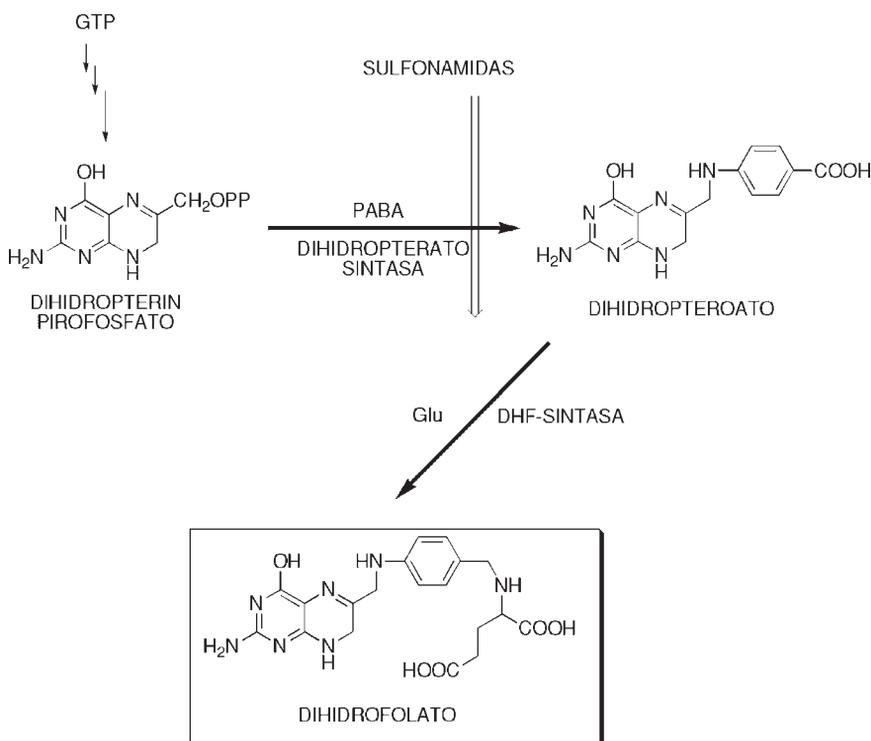
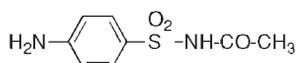
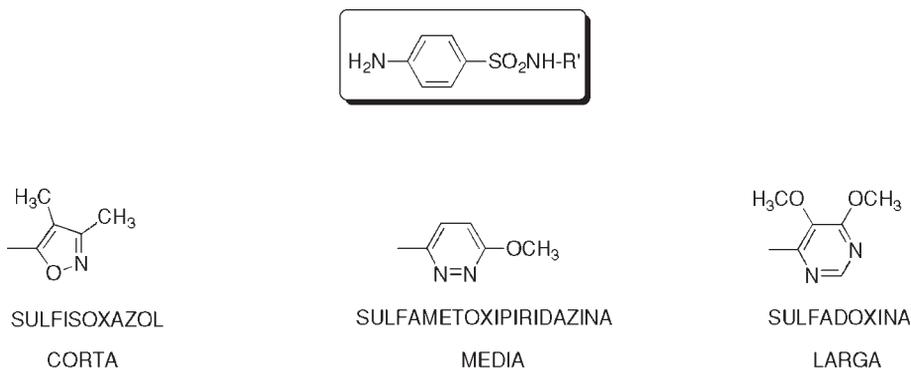


FIGURA 12

El grupo sustituyente del nitrógeno en las sulfamidas marca las diferencias entre unas y otras y, de forma especial, en su farmacoci-

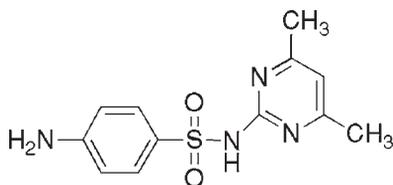
nética. En la Figura 13 se han representado cuatro ejemplos. Los tres primeros varían en la duración de su acción y el último, más soluble en medios acuosos, ha dado lugar a su empleo en oftalmología.



SULFACETAMIDA
OFTALMOLOGICA

FIGURA 13

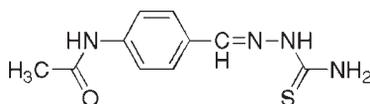
Por otra parte, algunas sulfamidas presentan una actividad antimalárica de gran importancia. Entre otras la sulfamidina (Figura 14) (9) y la sulfadoxina de la Figura 13. Esta última se utiliza en combinación con la pirimetamina.



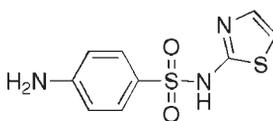
SULFAMIDINA

FIGURA 14

La sulfamidas también han mostrado una cierta actividad frente al bacilo de Koch, como la sulfanilamida y el sulfatiazol, pero esta acción pronto quedó empañada cuando se encontró, primero por Domagk (10) y luego por Gorkin, que un intermedio en la síntesis de las tiazólicas presentaba una actividad muy superior: la amitiozona o tiacetazona (Figura 15).



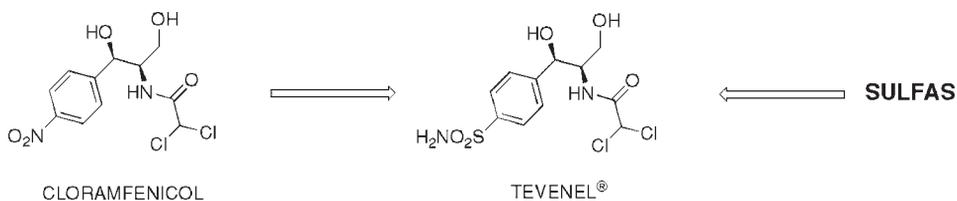
AMITIOZONA



SULFATIAZOL

FIGURA 15

Finalmente, dentro de los antimicrobianos, en 1954 Gregory sintetizó el Tevenel® (11), un magnífico ejemplo de fármaco híbrido del cloramfenicol y de las sulfas (Figura 16).



CLORAMFENICOL

TEVENEL®

FIGURA 16

Pero los efectos secundarios de las sulfamidas han servido, mediante el procedimiento de la manipulación molecular, para obtener

diuréticos, hipoglucemiantes, antiinflamatorios, antilepróticos, antihipertensivos, etc. De forma muy breve se indican a continuación algunos de los productos más reveladores.

El tratamiento con las sulfamidas antiinfecciosas manifestó en muchos enfermos una caída importante en los niveles de glucosa en sangre, por lo que a mediados de los cincuenta del siglo pasado se describieron las sulfonilureas, cuyos representantes más característicos son la carbutamida y la tolbutamida. Una de las últimas aportaciones es la glipentida. Las sulfonilureas, que no portan el amino en posición *para*, carecen de acción frente a las bacterias, por lo que presentan menos efectos secundarios.

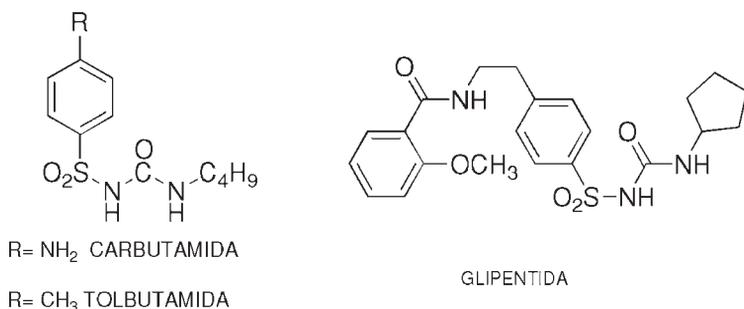
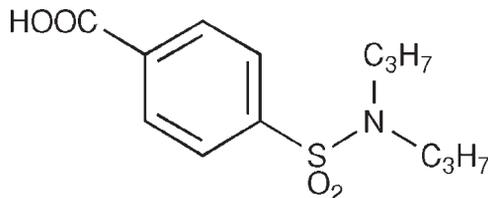


FIGURA 17

La glipentida estimula la secreción de insulina por las células β de los islotes de Langerhans, con un efecto adicional de potenciar los efectos tisulares de la insulina (12).

Una argumentación análoga se puede aplicar para el descubrimiento del probenecid (13) como agente uricosúrico (Figura 18).



PROBENECID

FIGURA 18

Entre los que han mostrado una actividad antitumoral, el sulofenur, una sulfonilurea, cuya acción se encontró por «serendipity» (14), cuyo mecanismo está en vías de aclaración y el inhibidor de CDKs E-7070 (15). También el inhibidor de la caspasa -3 (16) que se representan en la Figura 19.

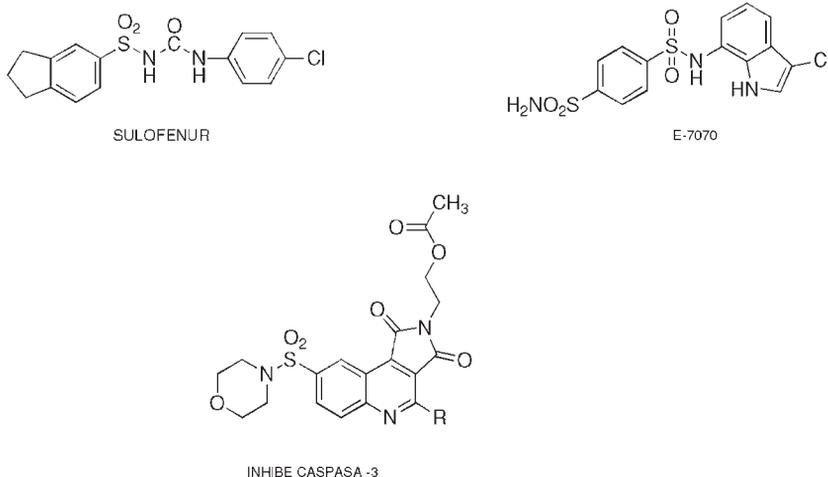


FIGURA 19

Recientemente (17) se ha descrito, por el grupo de De Clercq, el dodecaciclo CADA representado en la Figura 20, con actividad frente el virus VIH al disminuir la expresión del receptor CD4, la vía de entrada del virus.

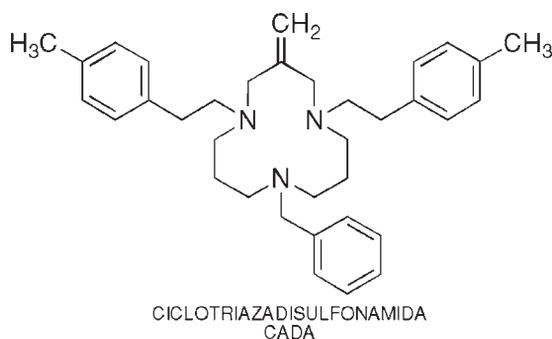


FIGURA 20

También se encuentra la «función mágica en algunos compuestos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central, como el anticonvulsivante zonisamida (18) y el antiparkinsoniano NBQX (19), este último en fase de desarrollo (Figura 21).

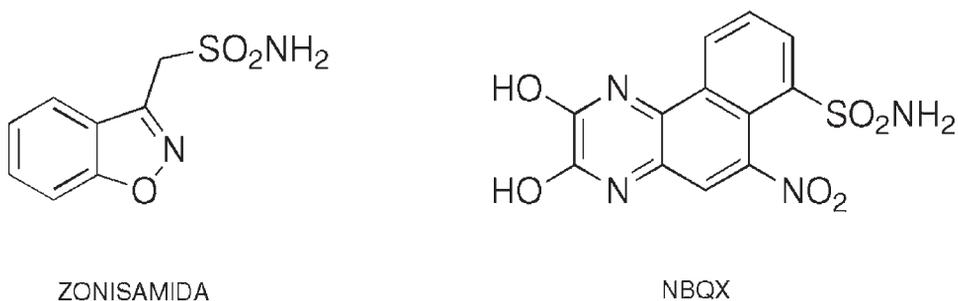


FIGURA 21

Mención especial merece el caso del sumatriptan (Figura 22), un antimigrañoso que actúa estimulando los receptores 5-HT 1D, dando lugar a una constricción de los vasos sanguíneos cerebrales (20).

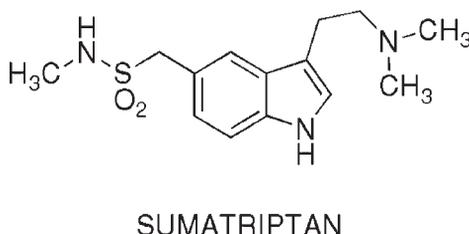
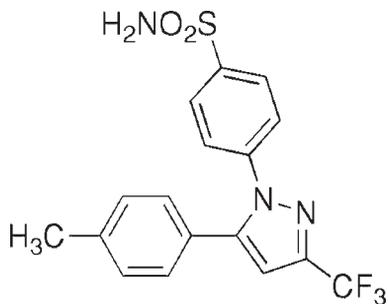


FIGURA 22

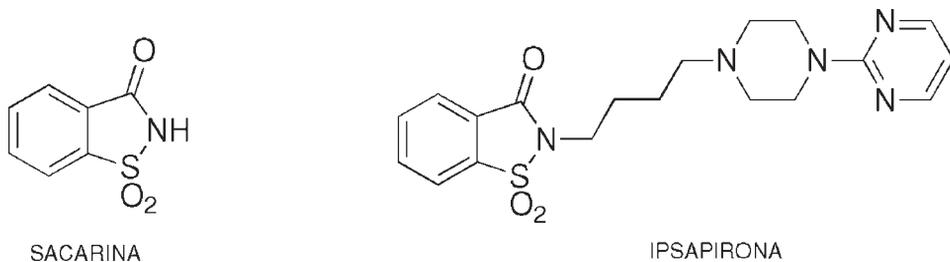
Uno de los modernos inhibidores selectivos de COX-2, de mayor empleo en clínica humana como antiinflamatorio (21), analgésico y antipirético, es el celecoxib (Figura 23), en la que puede contemplarse con facilidad el esqueleto de la sulfanilamida.



CELECOXIB

FIGURA 23

Cuando la función sulfonamida está formando parte de un ciclo, se puede destacar a compuestos tan sencillos como el edulcorante sintético sacarina y un derivado suyo, ansiolítico relacionado con la buspirona, la ipsapirona (22), que se representan en la Figura 24.

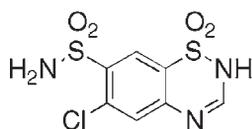


SACARINA

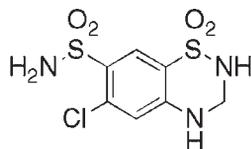
IPSAPIRONA

FIGURA 24

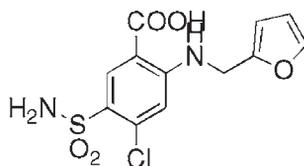
La acción diurética de las sulfas fue de las primeras observadas. Las dos primeras con esta actividad fueron la clorotiazida y su dihidroderivado. La furosemina, un diurético de alto techo que actúa a nivel del asa de Henle (23), está estructuralmente relacionada con las anteriores (Figura 25).



CLOROTIAZIDA



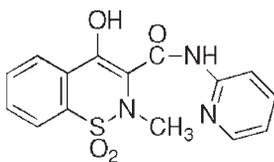
DIHIDROCLOROTIAZIDA



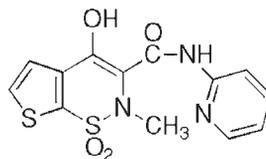
FUROSEMIDA

FIGURA 25

El piroxicam (24) y su homólogo tiofénico, el tenoxicam (25), de la Figura 26, son dos antiinflamatorios de larga duración y, relativamente, buena tolerancia gástrica.



PIROXICAM



TENOXICAM

FIGURA 26

También la ciencia española, siguiendo la huella del fundador de la Química Farmacéutica Española, a quien se ha dedicado este trabajo, ha contribuido. Por ejemplo, el grupo de C. Ochoa ha descrito (26) un analgésico con actividad próxima a la de la aspirina (un 83,6% en el writhing test) de estructura de «twin compound», que se indica en la Figura 27.

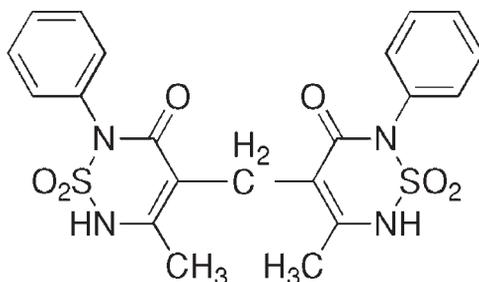
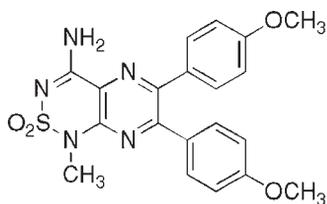
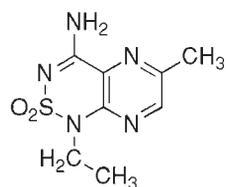


FIGURA 27

La Doctora Goya, del Instituto de Química Médica del CSIC, como la anterior, ha diseñado y sintetizado un antiagregante plaquetario *in vitro* en plaquetas de conejo, en el test del ácido araquidónico (27) y un broncodilatador con actividad análoga a la de teofilina sobre cobaya, empleando como reactivos la histamina, la metacolina, el ácido araquidónico y el PAF. Ambos compuestos se describen en la Figura 28.



ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO



BRONCODILADOR

FIGURA 28

En conclusión, parece demostrado el gran interés que desde el punto de vista de la investigación en el diseño de fármacos tiene la función sulfonamida. Entonces, cabe preguntarse: ¿Portará esta función algún agente futuro que cure el cáncer o el SIDA? El tiempo nos dirá si la historia no ha terminado todavía.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) VELÁZQUEZ, B. L. (1976): *Farmacología y su proyección a la clínica*. 13 Edición. Oteo. Madrid.
- (2) MARTIN, Y. C. (1978): *Quantitative Drug Design. A critical introduction*. M. Dekker, Inc., Nueva York.
- (3) BRAÑA, M. F. (1999): «Historia de la Química. Una visión entrañable», en *Historia de la Ciencia y de la Técnica*. Ed. J. Medina. C.P.R. Aranjuez.
- (4) BROCK, W. H. (1998): *Historia de la Química*. 1.^a Edición. Alianza Editorial, Madrid.
- (5) READ, J. (1953): *Humor y Humanismo en la Química*. Aguilar, S. A. de Ediciones, Madrid.
- (6) BERTHOLD, A. (1955): «F. F. Runge: A Forgotten Chemist of the Nineteen Century». *J. Chem. Euc.* 566-574.
- (7) SCHENZIGER, K. A. (1937): *Anilin*. Zeitgeschichte-Verlag, Berlín.
- (8) GELMO, P. (1908): «Über sulfamide der p-amidobenzolsulfonsäure». *J. Prak. Chem.* 77: 369-382.
- (9) PAPOSTEPHANOU, C. (1978): *Anal. Profiles Drug Subs.* 7: 401-422.
- (10) DOMAGK, G. (1946): «On a new class of compounds effective in vitro against tubercle bacilli». *Naturwiss* 33: 315-355.
- (11) GREGORY, P. (1954): *Sulfonamidophenylamido-1, 3-propanediol compositions and process*. USP 2680135.
- (12) MARTÍNEZ LÓPEZ, J. M. y RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, F. (1988): «Ensayo clínico con glipentida. Comparación con otros hipoglucemiantes». *Geriatría* 4: 95-98.
- (13) AL-BADR, A. A., EL-OBEID, H. A.: *Anal. Profiles Drug Subs.* 10: 639-663.
- (14) THAKAR, J. H. *et al.* (1993): «Further studies on mechanism of action of diarylsulfonilurea sulofenur». *Proc. Am. Cancer Res.* 34: 287.
- (15) OWA, T.; YOSHINO, H.; OKAUCHI, T.; YOSHIMATSU, K.; OZAWA, Y.; SUGI, N. H.; NAGASU, K.; KPYANAGI, N. y KITO, K. (1999): *J. Med. Chem.* 42: 3789-3799.
- (16) KRAVCHENKO, D. V.; KYSIL, V. M.; TKACHENKO, S. E.; MALIARCHOUK, S.; OKUN, I. M. y IVACHTCHENKO, A. V. (2005): «Synthesis and caspase-3 inhibitory activity of 8-sulfonyl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-c]quinolines». *Il Fármaco*, 60: 804-809.
- (17) VERMEIRE, K. *et al.* (2002): «CADA inhibits human immunodeficiency virus and human herpesvirus 7 replication by down-modulation of the celular CD4 receptor». *Virology* 302: 342-353.
- (18) LEPPIK, I. E. (2004): «Zonisamide: Chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics». *Seizure* 1: S5-9.
- (19) MARIN C. *et al.* (2000): «Non-NMDA receptor-mediated mechanisms are involved in levodopa-induced motor response alterations in parkinsonian rats». *Synapse* 36: 267-274.
- (20) BRITAIN, R. T.; BUTINA, D.; COATES, L. H.; FENIUK, W.; HUMPHREY, P. P. A.; JACK, D.; OXFORD, A. W. y PETTEN, M. J. (1987): *Br. J. Pharmacol.* 90: 102P.
- (21) LIPSKY, P. E. y ISAKSON (1997): «Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis». *J. Rheumatol.* 24: Supl. 49, 9-14.

- (22) SCHREIBER, R.; MANZE, B.; HAUSSELS, A. y DE VRY, J. (1999): «Effect of the 5-HT_{1A} receptor agonist ipsapirone on operant self-administration of ethanol in rat». *Eur. Neuropsychopharmacol.* 10: 37-42.
- (23) DOURADO, K. C.; BESTETTI, R. B.; CORDEIRO, J. A. y THEODOROPOULOS, T. A. (2006): «Assessment of Quality of Life in patients with chronic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy». *Int. J. Cardiol.* 108: 412-413.
- (24) LOMBARDINO, J. G. y WISEMAN, E. H. (1971): «Sudoxicam and related N-heterocyclic carboxamides of 4-hydroxy-2H-1,2-benzothiazine 1,1-dioxide. Potent nonsteroidal antiinflammatory agents». *J. Med. Chem.* 15: 848-849.
- (25) HROMATKA, O. (1976): *Ger. Pat.* 2537060.
- (26) GIRÁLDEZ, A.; NIEVES, R.; OCHOA, C.; VARA DE REY, C.; CENARRUZABEITIA, E. y LASHERAS, B. (1989): «Analgesic and antipiretic activities of 1,2,6-thiadiazin-3-one 1,1-dioxides. SAR design of a new analgesic agent». *Eur. J. Med. Chem.* 24: 497-502.
- (27) CAMPILLO, N.; GARCÍA, C.; GOYA, P.; PÁEZ, J. A.; CARRASCO, E. y GRAU, M. (1999): «Novel arylpyrazino[2,3-c][1,2,6]thiadiazine 2,2 dioxides as inhibitors of platelet aggregation. 1. Synthesis and pharmacological evaluation». *J. Med. Chem.* 42: 1698-1704.
- (28) CAMPILLO, N.; GOYA, P. y PÁEZ, J. P. (1999): «Novel arylpyrazino[2,3-c][1,2,6]thiadiazine 2,2 dioxides as platelet aggregation inhibitors. 2. Optimization by quantitative structure-activity relationships». *J. Med. Chem.* 42: 3279-3288.