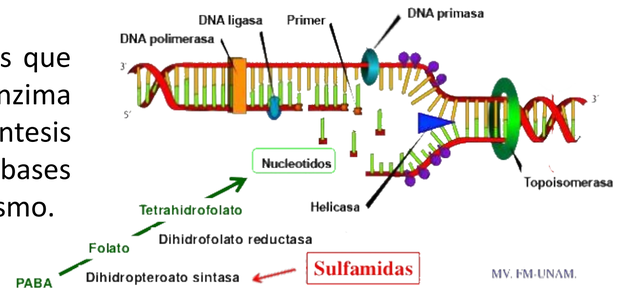
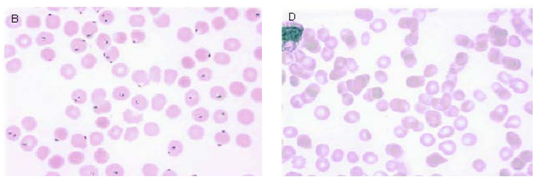
SULFAMIDAS. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y QUÍMICO – FARMACÉUTICOS.

Autores: Olmo Martín Cámara (02307836 – Q), Alicia Ramón Victoria (47554549 – W).
Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN: MECANISMO DE ACCIÓN Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Las sulfamidas son antibióticos sintéticos bacteriostáticos que actúan mediante la inhibición reversible de la enzima bacteriana **dihidropteroato sintasa**, lo que bloquea la síntesis de metabolitos necesarios para la obtención de bases nitrogenadas, impidiendo la proliferación del microorganismo.





Pretratamiento con un 80% de parasitemia (izda) vs postratamiento con una parasitemia nula (dcha).

Malaria

El tratamiento combinado de sulfadoxina-pirimetamina está indicado en el **tratamiento** y **profilaxis** de la malaria, otra aplicación es la disminución de la parasitemia en mujeres embarazadas, disminuyendo así la probabilidad de transmisión vertical.

Toxoplasmosis

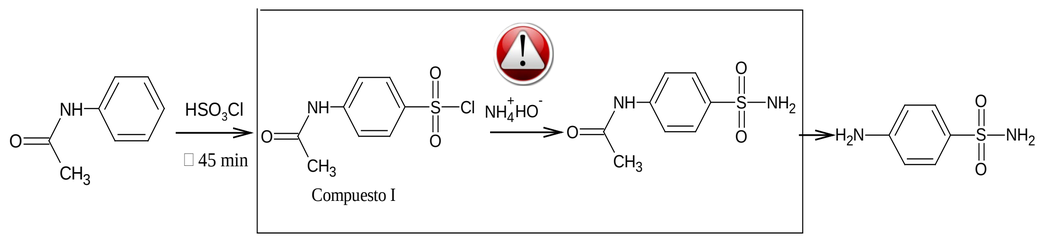
La combinación sulfadiazina-primetamina, se extiende la **profilaxis de la transmisión vertical** y **el tratamiento de la infección en pacientes con SIDA**, siendo en este caso el tratamiento de elección por delante de otros más extendidos.

Afecciones cutáneas

Actualmente las sulfamidas únicamente se utilizan como tercera o cuarta opción en el tratamiento de heridas o quemaduras infectadas por *Staphylococcus* o *Pseudomonas.*

ANTECEDENTES EXPERIMENTALES

El protocolo de prácticas que actualmente es utilizado describe la síntesis de la sulfanilamida tal como se describe a continuación:



Sin embargo, la reacción remarcada incluye el uso de reactivos cuya manipulación genera un ambiente desagradable, ya que el $NH_4^+OH^-$ genera de forma espontánea NH_3, cuyo olor puede resultar molesto e irritante.

$$NH_3 + H_2O \longleftrightarrow NH_4^+ + HO^-$$

Para paliar este efecto se modificó el método descrito en practicas y se sustituyó por el que se describe a continuación

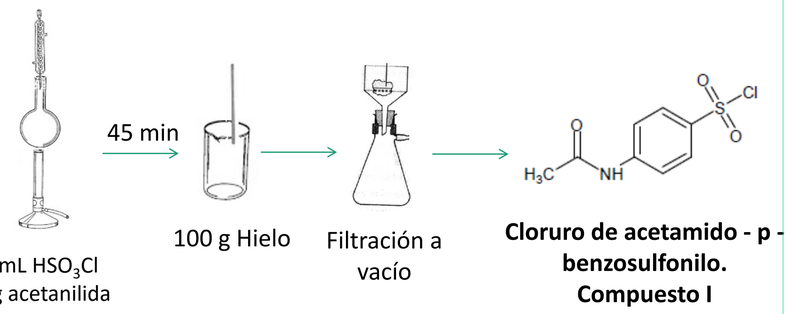
OBJETIVOS

- Determinar las aplicaciones terapéuticas actuales de las sulfamidas
- Comprobar que el método sintético alternativo al actual es factible y adecuado para el entorno académico y que las cantidades manejadas y los métodos propuestos son adecuados para los alumnos.

METODOLOGÍA

Como alternativa se propuso la realización de la siguiente ruta sintética que incluye dos de las reacciones que ya se ponen en práctica en el protocolo actual (la síntesis de los compuesto I y II, a la izquierda), y otras nuevas (la síntesis de los compuestos III y IV, a la derecha). De esta forma se obtendrá una sulfamida más compleja como es el **sulfatiazol**.

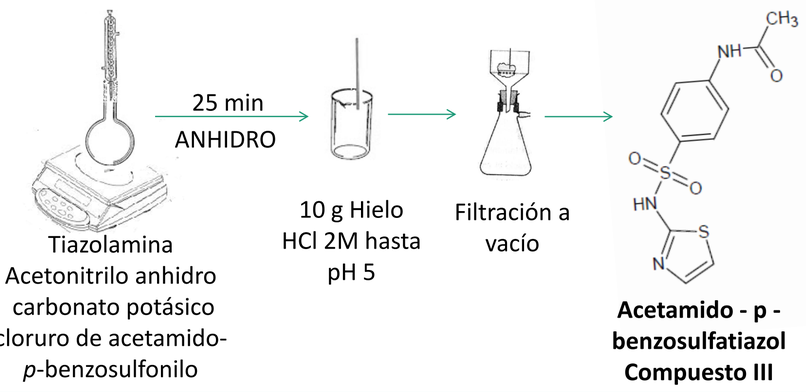
REACCIÓN I **De obtención de cloruro de acetamido-p-bencenosulfonilo**



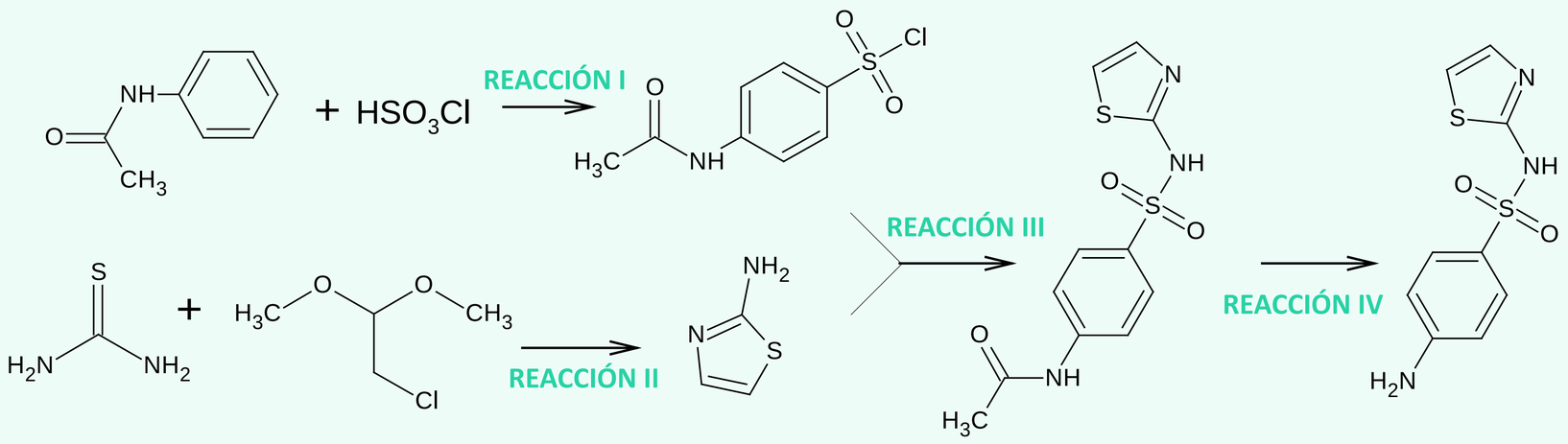
Este primer paso recoge la formación de la estructura básica de las sulfamidas. La presencia del cloruro derivado de ácido hace de esta una molécula versátil a partir de la cual se pueden sintetizar multitud de variantes.

En una síntesis convergente como ésta es muy importante haber seguido minuciosamente el protocolo, ya que el estado de los reactivos es vital (deben estar perfectamente secos).

REACCIÓN III **De obtención del acetamido – p benzosulfatiazol**

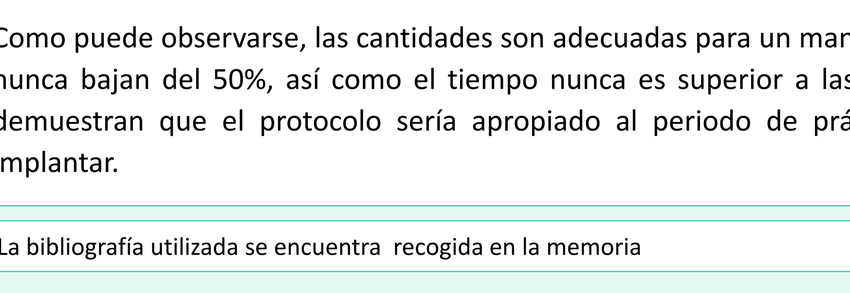


Las reacciones I y II, son las que actualmente se recogen en el protocolo de prácticas y su síntesis ha sido la más sencilla, en gran medida debido a que la bibliografía ya tenía el mismo enfoque que nosotros buscábamos.



Los procesos situados a la derecha recogen una síntesis convergente y una desprotección, métodos ampliamente utilizados en la teoría pero que hasta ahora no tenían mucha representatividad en los protocolos prácticos llevados a cabo por los alumnos.

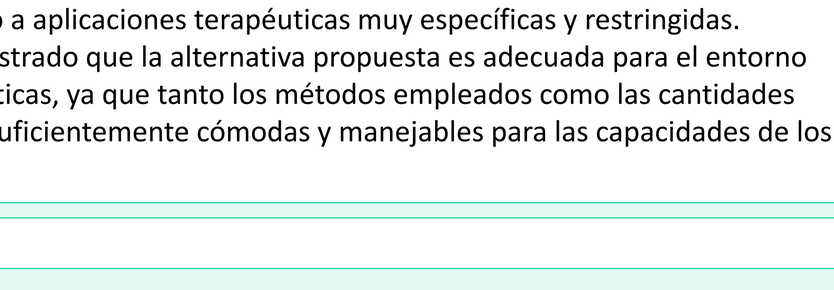
REACCIÓN II **De obtención de 2 - tiazolamina**



Para la síntesis del compuesto II se requiere el montaje de una destilación en caliente, método que no se ve en el resto de la carrera y que requiere una notable capacidad de manejo.

Este paso es uno de los más problemáticos, ya que la desprotección no sucede con facilidad, pero la fuerza de los reactivos puede dañar la molécula, de modo que se debe ser cuidadoso con las cantidades y los tiempos.

REACCIÓN IV **de desprotección**

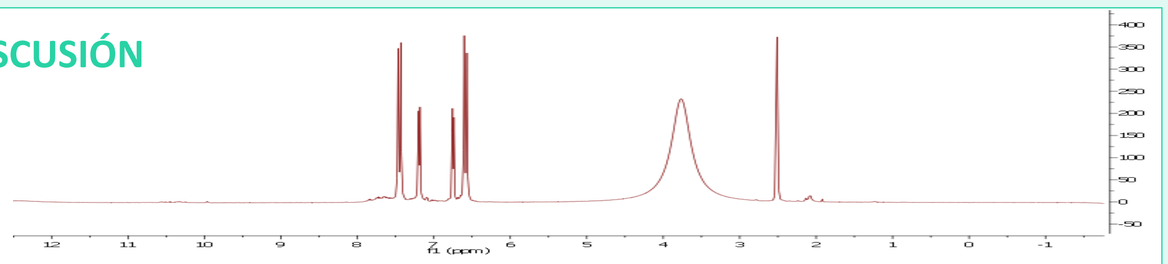


RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la realización del protocolo arriba descrito se obtuvieron los siguientes datos:

REACCIÓN	ASPECTO DEL PRODUCTO	CANTIDAD OBTENIDA (gramos)	RENDIMIENTO (%)	TIEMPO TOTAL (min)
REACCION I	Polvo Rosado	3,65	60,1	117,5
REACCIÓN II	Polvo blanquecino	1,00	73,70	125
REACCION III	Polvo marrón	1,00	57,95	100
REACCION IV	Polvo marrón oscuro	0,47	53,70	117,5

Como puede observarse, las cantidades son adecuadas para un manejo cómodo y los rendimientos nunca bajan del 50%, así como el tiempo nunca es superior a las dos horas. Todos estos datos demuestran que el protocolo sería apropiado al periodo de prácticas en el que se pretende implantar.



Finalmente en la caracterización del **compuesto IV** mediante resonancia magnética nuclear (H-RMN) se obtuvo el espectro situado arriba.

CONCLUSIONES

- Se ha comprobado que el uso actual de las sulfamidas se encuentra muy limitado, y se encuentra relegado a aplicaciones terapéuticas muy específicas y restringidas.
- Ha quedado demostrado que la alternativa propuesta es adecuada para el entorno académico de prácticas, ya que tanto los métodos empleados como las cantidades manejadas son lo suficientemente cómodas y manejables para las capacidades de los alumnos.

* La bibliografía utilizada se encuentra recogida en la memoria