



G. PERRONI

I S O L F A M I D I C I

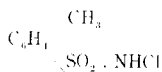
I S O L F A M I D I C I

La *Chemioterapia*, cioè la cura causale delle malattie infettive a mezzo di farmaci chimici, nuova branca tanto promettente della terapia, mentre è pervenuta in questo principio di secolo a mirabili risultati contro le infezioni da protozoi — malaria, leucame, amebiasi, tripanosomiasi, ecc. (*chemioterapia antiprotozoaria*), invece esigui successi aveva potuto realizzare finora nel vasto campo delle infezioni batteriche, cioè da cocci e da bacilli, appartenenti al regno vegetale.

Colla recente scoperta fondamentale dei solfamidici una nuova era si è iniziata nella *chemioterapia antibatterica*, era paragonabile forse per importanza a quella della scoperta dei sieri e dei vaccini specifici. *Cenno storico* — Nel 1908 il chimico tedesco P. Gelmo preparò per la prima volta l'amide dell'ac. solfanilico, la *p. aminofenilsolfonamide*, però il prodotto non ebbe subito alcuna applicazione terapeutica.

Le solfamidi aromatiche in combinazione col Cl sono entrate in Terapia nel 1915 come efficaci antisettici esterni, chiamate impropriamente con termine generico *cloramino* dal chimico inglese Dakin:

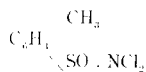
Solfonamidi monoclorate:



o. e p. toluen-solf^{cl}cloramide
(Opiclorina Montecatini-Italia, Steridrol Molteni)

Esclusivo Zanussi.

Solfonamidi biclorate:



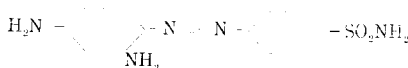
Sono sostanze solide, stabili, idrolizzabili in contatto con acqua con liberazione di ac. ipocloroso, indi di Cl e di O allo stato nascente; prodotti che trovano svariate applicazioni chirurgiche ed igienico-profilattiche ed anche tecnico-industriali per l'imbianchimento delle fibre tessili.

Azocomposti contenenti solfonamidi furono sintetizzati nel 1919 dal chimico Hörlein, del Laboratorio di ricerche chimiche degli Stabilimenti Bayer di Elberfeld, coadiuvato dai collaboratori Dressel e Kothé.

Nel 1927 il medico Gherardo Domagk, direttore dell'Istituto di Patologia sperimentale degli stessi Sta-

bilimenti Bayer, prendendo le mosse dagli azocoloranti, già noti per la loro attività antinfettiva grazie al loro potere tintorio dei nuclei cellulari, si diede alla ricerca di nuovi composti ad azione antistreptococcica.

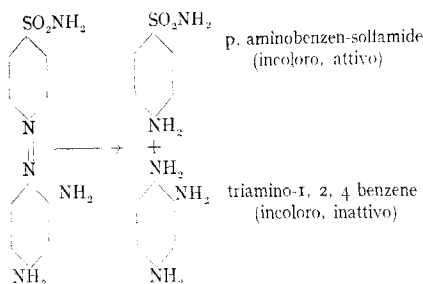
Dopo un periodo di 8 anni di pazienti ricerche e di metodici esperimenti con svariate serie di prodotti, validamente coadiuvato dai chimici Mietzsch e Klarer dei suddetti stabilimenti, egli fermò l'attenzione su di un azocomposto, già preparato nel 1932 da detti chimici, la 4 solfonamido 2', 4', diaminoazobenzene, (solfamido-crisoidina, prontisol rosso)



allo stato di cloridrato ed ebbe a constatare che esso possiede tanto per ingestione che per iniezione alto potere preventivo e curativo contro la setticemia streptococcica sperimentale. Giunte le ricerche dalla fase sperimentale alla fase conclusiva clinico-terapeutica lo stesso Domagk poté salvare col nuovo farmaco da lui scoperto il proprio bambino da una grave forma di sepsi.

La prima pubblicazione del Domagk in data 15 febbraio 1935 suscitò grande interesse in tutto il mondo, poichè le infezioni batteriche erano state fino allora considerate refrattarie ad ogni cura causale per mezzo di farmaci chemioterapici, i sieri ed vaccini essendo quasi i soli mezzi efficaci che la Terapia poteva loro opporre.

Riconosciuta la notevole attività antibatterica del nuovo composto si è procurato di riscontrare se essa era dovuta all'intero complesso molecolare oppure ad una sua frazione. Sistematiche ricerche sperimentali hanno assecondato che la presenza dell'azogruppo — N = N — (gruppo cromoforo) non è indispensabile per l'efficacia chemioterapica, poichè il componente essenziale è rappresentato dal nucleo *p. aminobenzen-solfonamidico* incolore (coniugi Tréfouël e collab., del Labor. Fourneau dell'Ist. Pasteur di Parigi, 1937). Pertanto il componente azoico ha una funzione accessoria agli effetti terapeutici, cosicchè il potere colorante non è necessario all'azione antimicrobica elettiva; gli azocoloranti solfamido-crisoidinici agirebbero, soltanto perchè capaci di liberare nell'organismo il nucleo benzenico-solfamidico scindendosi per rottura a livello del doppio legame dell'azogruppo:



Ulteriori ricerche hanno riscontrato che la p. aminobenzenesolfamide, comunemente detta p. aminofenil-solfamide, composto chimicamente semplice e terapeuticamente attivo, è dotato di ampia *polivalenza antibatterica* contro svariati cocchi patogeni — *streptococchi* (cocchi a catena), *stafilococchi* (cocchi a grappolo), *diplococchi* (pneumococchi, meningococchi, gonococchi, ossia cocchi appaiati a grani di caffè), ed anche contro *bacilli* (microbi a bastoncino: colibacilli streptobacilli di Ducrey, ecc.) e perfino contro virus ultrafiltrabili.

Pertanto si riesce così a curare con brillanti risultati tutta una congerie di affezioni infettive acute mediche, chirurgiche, ostetrico-ginecologiche, oculistiche, otologiche — setticemie, angine, polmonite, meningiti; erisipela, osteomieliti, infezioni puerperali, linfadeniti; ascessi, flemmeni, congiuntivite, otiti — contro le quali la Terapia clinica era finora quasi disarmata.

Preparazione chimica. - La p. aminobenzen-solfamide si prepara col seguente schema:

anilina $\rightarrow$ ac. solfanilico $\rightarrow$ ac. acetil-solfonilico $\rightarrow$ cloruro di acetil-solfanile $\rightarrow$ p. amino-acetil-solfonamide, infine per disacetilazione si ha la p. amino-solfonamide.

La produzione mondiale di solfamidici sorpassa ormai alcune centinaia di tonnellate annue.

Prodotti farmaceutici:

Prontosil bianco (Prontalbina) Bayer.
Leucosil A. Malizia.
Panseptol Del Saz e Filippini.
Streptosil De Angeli.
Sulfamide Ravasini

Caratteri fisici. - La p. aminobenzen-solfamide si presenta come polvere cristallina, inodora, insapora, quasi insolubile in acqua, in alcool, in acetone, insolubile negli olii vegetali; i glicoli costituiscono buoni solventi però essi sono tossici; nel 1937 un laboratorio farmaceutico nord-americano lanciò in commercio, senza il debito controllo delle autorità sanitarie statali, un « elisir » di solfanilamide, contenente il 72 % di dietilenglicol come solvente, con effetti disastrosi, poiché in 2 mesi si ebbe la morte per intossicazione di alcune decine di persone (MINGOIA).

Struttura chimica. - Il composto base consta di un anello benzenico, a cui sono uniti ad un vertice una catena laterale costituita da un *gruppo solfamidico*.

di natura acida, ad un altro vertice in *para*-posizione un aminogruppo, di natura basica.



Quindi può esser considerato tanto come un'amide primaria dell'ac. solfanilico, donde la denominazione di *solfanilamide* adottata dai Nord-americani, oppure come un'amina primaria aromatica, una fenilamina (*anilina*), combinata col gruppo solfonamidico acido.

Essenzialmente si tratta di un composto solfo-organico, in cui il S allo stato di *gruppo solfonico* è direttamente fissato all'atomo di C, biazotato, con un N amidico ed un N aminico su di un ciclo aromatico vettore.

Data la sua speciale costituzione molecolare si comporta come *composto anfotero*, combinandosi sia con acidi che con basi.

Gli atomi di H tanto aminici che amidici dei due gruppi sono facilmente sostituibili con svariati radicali, dando luogo a notevole numero di derivati, molti dei quali studiati sperimentalmente dal punto di vista farmacologico ed alcuni largamente applicati con notevoli successi in Terapia clinica.

Rapporto tra costituzione chimica ed attività chemioterapica. - Interessante è lo studio sistematico delle variazioni che intervengono nell'attività chemioterapica colle modificazioni molecolari nei gruppi componenti.

A) Gruppo solfamidico.

- 1) Esso ha grande importanza nel diminuire la tossicità del nucleo anilिनico a cui è combinato (CHISTONI).
- 2) La sostituzione con altri gruppi funzionali NH_2 (p. fenilendiamina) CN (p. aminobenzonitrile) SO_2H (ac. solfanilico). CONH_2 (p. aminobenzamide) dà luogo a derivati inattivi.
- 3) L'alchilazione del gruppo solfamidico attenua il potere antibatterico.
- 4) La moltiplicazione dei gruppi solfamidici del pari diminuisce l'attività terapeutica.

B) Gruppo aminico.

- 1) L'aminogruppo entra in generale nella costituzione chimica di molteplici prodotti farmaceutico-organici; la sua influenza coadiuvante nell'attività antifettiva è provata dal fatto che esso fa parte della molecola di molti composti chemioterapici antiprotozoari, specie di derivati organici di As e di Sb (CHISTONI).
- 2) Lo spostamento dell'amino-gruppo dalla *para*-posizione fa sparire l'attività terapeutica, infatti i composti isomeri in *orto*- ed in *meta*-posizione sono inattivi. In generale gli aminofenoli *orto*- e *meta*-sostituiti sono più tossici e farmacologicamente meno efficaci dei composti *para*.

3) L'introduzione di un 3° gruppo funzionale specie in *meta*-posizione in rapporto al gruppo solfamidico, è nettamente sfavorevole dal punto di vista terapeutico.

C) Nucleo benzenico.

Esso funge da vettore dei 2 gruppi funzionali in *para*-posizione rispettiva.

Inoltre, per la notevole reattività chimica propria dei nuclei aromatici, deve contribuire efficacemente all'attività chemioterapica.

Riassumendo, il funzionamento farmacologico elettivo del composto è la risultante dell'attività combinata di diverse funzioni chimiche, tra cui fondamentale è quella del gruppo solfamidico.

Azione farmacologica. - I solfamidici si somministrano generalmente per via orale, poichè vengono facilmente assorbiti; compaiono nel sangue un'ora dopo l'ingestione; possono essere somministrati anche per via parenterale (intramuscolare ed endovenosa). Entrati in circolo e pervenuti nella compagine dei tessuti organici una parte di essi viene ridotta e poi acetilata, fermandosi così acetilsolfamide; nelle urine il farmaco compare in tre forme: originale, ridotta, acetilata.

Essi sono anche usati per applicazioni locali nelle affezioni della cute e delle mucose.

Meccanismo d'azione. - Il meccanismo d'azione dei solfamidici in genere non è stato finora elucidato completamente; molte sono le ipotesi fatte in argomento, alcune poggiate su fatti sperimentali.

Anzitutto è stato asserito che essi si dimostrano scarsamente attivi *in vitro* sulle colture microbiche e che invece la loro attività antibatterica è massima *in vivo*, in contatto con i tessuti organici; tale risultato è concorde al modo di agire caratteristico di tutti i chemioterapici, i quali, al contrario degli antisettici, sono più attivi *in vivo* che *in vitro*.

È ancora controverso se essi, pervenuti in seno ai tessuti infetti, agiscano più sul germe patogeno oppure sui fattori difensivi immunitari dell'organismo malato.

Tossicità. - I solfamidici, in quanto composti anilnici aromatici (*anilini*) possono presentare azione tossica, che si estrinseca con manifestazioni diverse e con intensità varia in rapporto a particolari condizioni dell'organismo, tra cui sono da tener presenti idiosincrasie individuali. Occorre considerare che questi farmaci costituiscono agenti terapeutici energici, i quali pertanto devono essere somministrati con prudenza, a dosi medie (gr. 3) e controllati nella loro attività dal medico curante.

Solfamido-derivati. - Gran numero di lavori di sintesi chimica e di sperimentazione farmacologica sono stati dedicati alla ricerca di derivati di sostituzione sullo schema fondamentale della p.aminobenzen-solfamide allo scopo di ottenere:

a) aumento della solubilità e quindi dell'assorbimento per via orale e parenterale;

b) potenziamento delle proprietà terapeutiche ed

orientamento dell'attività verso particolari specie batteriche;

c) abbassamento della tossicità, con conseguente miglioramento dell'indice chemioterapico, cioè del rapporto

$$\frac{C}{T}$$

in cui C rappresenta la dose minima curativa del farmaco e T la dose massima tollerata, in ragione di 1 kg. del peso corporeo.

Data l'insostituibilità del nucleo benzenico e del radicale solfonico le variazioni strutturali possono interessare il gruppo amminico o quello amidico, oppure tutti e due insieme, introducendovi dei sostituenti i più diversi partendo da presupposti vari.

Il numero dei solfamido-derivati a tutt'oggi preparati ed esperimentati ammonta a diverse centinaia: per brevità viene qui accennato soltanto ai più importanti prodotti italiani che si sono finora affermati nella pratica clinico-terapeutica.

A) Derivati di sostituzione nell'amino-gruppo.

Mediante modifiche strutturali in questo gruppo con introduzione di radicali acilici si sono ottenuti derivati i quali presentano in generale l'importante carattere dell'idrosolubilità, per cui riesce possibile la somministrazione anche parenterale.

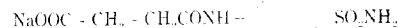
Inoltre la presenza dell'acile nella molecola di una fenil-amina ne abbassa la tossicità, infatti in generale le *anilidi*, come le amidi, sono meno tossiche delle aniline e delle amine corrispondenti (acetanilide, metil-acetanilide, acetil-fenetidina, lattil-fenetidina, ecc.).

Tali prodotti idrosolubili si idrolizzano *in vitro* dando la sostanza madre, quindi l'attività *in vivo* dipenderà dal nucleo solfamidico liberato. Pertanto essi presentano evidentemente maggiore peso molecolare e quindi, a parità di dose col composto base, minore attività nell'organismo.

Radicali sostituenti:

a) radicale dell'ac. succinico

p. succinilamino - benzen-solfamide (sale sodico)



Derganil C. Erba.

Polvere bianca, cristallina, inodora, insapora; allo stato di sale sodico solubilissima in acqua, p. fus. 212°-214°.

b) benzile

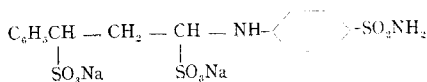
benzilamino - benzen-solfamide



Septazina Montecatini - Italia.

Il sale bisodico del derivato propilamino disolfonico è idrosolubile ed iniettabile:

3 fenil-propilamino-benzensolfamide 1-3 disolfonato sodico

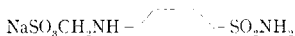


Soluseptasina Montecatini - Italia

In generale l'introduzione del gruppo solfonico in un composto aromatico ne attenua la tossicità ed il suo sale sodico è dotato di solubilità (FAGLINI).

c) *gruppo metilen - solfonico*

p. aminobenzen - solfonamide metilen-solfonato sodico



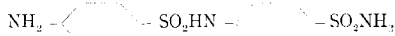
Anticoccina iniettabile I.S.M.

Polvere bianca, facilmente solubile in acqua, pochissimo in alcool.

d) *gruppo aminobenzen - solfonamidico*

4 (4' aminobenzen - solfonamido) - benzensolfonamide

(disepital C, p. solfanil - solfanilamide)



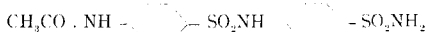
Anticoccina orale I.S.M.

Polvere bianca cristallina, pochissimo solubile in acqua, solubile in alcool, P. fus. 135°-137°.

Il prodotto consiste essenzialmente in un raddoppiamento dell'aggruppamento benzen-solfonamidico (disolfamide).

e) *gruppo acetilaminobenzen - solfonamidico*

4 (4' acetilbenzen - solfonamido) - benzensolfonamide (disolfamide acetilata)



Neostreptosil De Angeli.

B) *Derivati di sostituzione nell'amido - gruppo.*

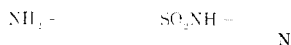
Le variazioni strutturali apportate a questo gruppo, pur non modificando in generale il carattere della solubilità del composto base, hanno però condotto a nuovi importanti derivati, i quali mostrano particolare attività clettiva contro determinate specie microbiche (stafilococchi, pneumococchi).

I più importanti sostituenti sono due nuclei eterociclici basici, esatomico azotato quello della *piridina*, pentatomico azotato e solforato quello del *tiazolo*. È degno di menzione il fatto che ambedue questi nuclei, oltre ad avere diversi caratteri chimici comuni, fanno parte della molecola di altrettante vitamine del gruppo B, infatti l'anello *piridinico* si riscontra nella *vitamina antipellagrosa* testè scoperta, amide dell'ac. piridin-carbonico - *nicotinamide* o *nicotamide*; il nucleo *tiazolico* fa parte della molecola della *Vitamina B₁*, an-

tineurica — *tiamina*, *aneurina*, — risultante appunto di un anello tiazolico legato per un metilene ad un anello piridinico.

a) *Solfamido - piridinici*. — Allo scopo di esaltare l'attività chemioterapica verso il pneumococco si è sostituito 1 atomo di H amidico con un anello piridinico, essendo stato la piridina già riscontrata efficace nella cura della polmonite pneumococcica ed essendo essa un attivo farmaco *antispasmodico cuprileo* (facilita la respirazione)

2. - (p. aminobenzen - solfonamido) piridina



Piridene Lepetit - Milano

Piridin - derganil C. Erba

Streptosil - piridina De Angeli

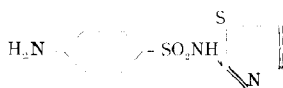
Tioseptale Montecatini - Italia.

Polvere cristallina bianca, insapora, quasi insolubile in acqua; il sale sodico è idrosolubile, p. fus. 192° C.

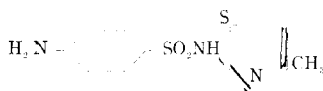
Costituisce un chemioterapico di pronta e sicura attività oltre che nella polmonite e nelle infezioni da pneumococco anche secondariamente in quelle da meningococco e da gonococco; presenta una bassa tossicità; avrebbe però come inconvenienti intolleranza gastrica e talvolta formazione di calcoli urinari costituiti soprattutto da acetil-solfopiridina.

b) *Solfamido-tiazolici*. — Rappresentano i solfamidici coniugati di più recente affermazione; possono essere non metilati e metilati

2 (p. aminobenzen - solfonamido) - tiazolo



2 (p. aminobenzen - solfonamido) 4 metiltiazolo



Derganil - tiazolo C. Erba

Microtan - tiazolo I.C.I.

Novoseptale Montecatini - Italia

Streptosil - tiazolo De Angeli

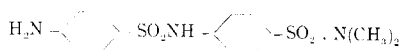
Tiazene 24 Leptit - Milano.

Polvere bianco-giallastra insapora, pressochè insolubile in acqua; il sale sodico è idrosolubile.

L'attività terapeutica somiglia molto a quella del composto piridinico; se ne differenzia per una più elevata efficacia contro gli stafilococchi e per una maggiore tollerabilità gastrica, però la rapida eliminazione dall'organismo obbliga a ripetute somministrazioni a brevi intervalli.

C) *Derivati di sostituzione in ambedue i gruppi, aminico ed amidico.*

4 (4' aminobenzen - solfonamide) benzensolfon-
dimetilamide



Uliron Bayer - Disceptal A
Aleral Aschei
Cockadina Giuliani
Diamiron Lepetit - Milano.

Polvere bianca, di sapore lievemente amarognolo,
insolubile in acqua, difficilmente solubile in alcool,
P. fus. 194°. Particolarmente attivo nelle infezioni sta-
filococciche ed gonococciche.

Altri derivati solfo-organici antibatterici.

Ricerche ulteriori sul rapporto tra costituzione chi-
mica e proprietà chemioterapica antimicrobica hanno
dimostrato che questa non è dovuta esclusivamente al
gruppo solfonamidico caratteristico, ma è legata gene-
ricamente alla presenza del metalloide S, introdotto in
molecole organiche sotto forma di gruppi funzionali
diversi, a vario grado di ossidazione ed anche non os-
sidati — solfossidi, solfonil, disolfoni, solfuri, tiofenoli.
(Fourneau, 1937 — Tréfouël, 1937 — Levaditi, 1937).

Le investigazioni dei ricercatori procedono alacre-
mente su tale via.

In conclusione i risultati ottenuti sinora hanno
aperto un orizzonte nuovo alla Chemioterapia antinfet-

tiva, il che autorizza la speranza di nuove conquiste
mediante la stretta collaborazione della Chimica sin-
tetica, della Farmacologia sperimentale e della Cli-
nica terapeutica, in prò della umanità sofferente.

BIBLIOGRAFIA

- DOMAGG G., *Deut. med. Woch.*, 15 febbraio 1935.
TRÉFOUËL J. et collab., *C. R. Soc. Biol.*, 1935.
LEBEAU P. et COURTOIS C., *Pharmacie chimique*, 1938,
Paris, Masson.
CHARRIER e AMOROSA, *Ann. di Chim. farm.*, agosto 1938.
MINGOIA Q., *Ann. di Chim. farm.*, aprile 1939.
AMOROSA, *Ann. di Chim. farm.*, aprile 1939.
SIVIDJAN, *La Chimie des produits pharm.*, 1939, Paris,
Gauthier Villars.
ORESTANO G., *Medicina ital.*, aprile 1939.
ANNUARIO MERCK, 1939.
ATAZZI-MANCINI M., *I sulfamidici*, 1940, Firenze, Vallecchi.
CRISTONI A., *Rass. intern. di Clin. e Ter.*, 31 marzo 1940.
BORGHİ B., *Rass. dell'Ist. Biochim. Ital.*, 1940.
FERRANINI L., *La Medic. intern.*, 6 novembre 1940.
COVELLO M., *Atti R. Ist. d'Incoraggiam. Sci. nat.*,
SCANGA F., *Forze san.*, 1940.
CORONEDI, GAMNA, BOSELLI, FORNARA, *Gazz. med. ital.*, n.
1904.
MESSINI M., *Terapia Chia.*, 1940, Torino, U.T.E.T.
ODEO B., *Chimica farm.*, 1941, Milano, Vallardi.
MARFORI P., *Farmacologia*, 1941, Napoli, Idelson.

60968



1

