

Laboratorio de Fisiología General del C. S. I. C.
Facultad de Medicina de Valencia
(Prof. J. García-Blanco)

Una nueva sulfamida con acción hipoglucemiante

La N-(4-isopropoxi-benzoil)-p-aminobenzol-sulfamida

(Nota previa)

por

J. García-Blanco y V. Antón

(Recibido para publicar el 8 de febrero de 1958)

En estos dos últimos años se vienen realizando en este Laboratorio estudios sobre el mecanismo de acción de las sulfamidias hipoglucemiantes (1, 2, 3, 5). Estos trabajos nos llevaron a la hipótesis de que, por lo que a la estructura química se refiere, el efecto de esta sulfamidias sobre la glucemia debería

depender de la continuidad de los grupos $R-C_6H_4-SO_2-NH-\overset{\cdot}{C}-R'$ y a este fin se inició hace algunos meses la síntesis de determinadas moléculas que tuvieran en común la estructura química arriba indicada. La exigua cantidad de sustancia obtenida, por carencia de productos básicos para la síntesis, nos obligó a suspender provisionalmente estos ensayos.

Recientemente ha llegado a nuestro conocimiento la utilización en la práctica médica con fines exclusivamente anti-bióticos del preparado N-(4-isopropoxi-benzoil)-p-aminobenzol-sulfamida.

La constitución química de este cuerpo nos hizo sospechar, de acuerdo con las ideas expuestas, que debería poseer propiedades hipoglucemiantes, por lo que procedimos en primer término a su ensayo en perros normales en dosis análogas a las em-

pleadas con el BZ-55 y D-860, que en todo caso serían muy superiores a las utilizadas en clínica con el fármaco en cuestión.

Los resultados obtenidos por el interés que creemos poseen se publican en forma de nota previa para ir seguidos de un estudio más detenido de su posible mecanismo de acción utilizando técnicas adecuadas, análogas a las ya realizadas con el resto de las sulfamidas activas sobre el recambio glucídico.

Material y métodos

Se han utilizado perros de ambos sexos y pesos comprendidos entre 5 y 10 Kg de peso.

La administración del producto ha sido realizada por vía oral, disolviendo el fármaco en un volumen de agua de unos 135 a 200 c. c. mediante la adición de una pequeña cantidad de carbonato ácido de sodio, en caliente.

Las cantidades administradas fueron en los diferentes perros de 50, 100, 200 y 250 mg por Kg de peso.

Una vez preparada la disolución se administró por sonda esofágica, teniendo la precaución, antes del sondaje, de extraer una pequeña cantidad de sangre para determinar su glucemia inicial.

Todos los animales permanecieron en ayunas veinticuatro horas antes de la experiencia, así como el tiempo que duró la misma.

Las determinaciones glucémicas fueron realizadas por el método de Hagedorn-Jensen, obteniendo las muestras de la arteria femoral o de la safena.

Tras la administración del fármaco se realizaron las tomas de sangre a las cuatro, seis, ocho y veinticuatro horas.

Resultados

Los resultados obtenidos se reúnen en la tabla I. La hipoglucemia, débil y fugaz con dosis de 0,05 y 0,1 gr por kg se manifiesta con intensidad con las cantidades de 0,2 gr por Kg, produciéndose descensos de 30 a 65 por 100 en el azúcar sanguíneo; éste alcanza su valor mínimo, en términos generales, entre las sexta y octava horas después de ingerir el fármaco, aunque a veces ya es muy bajo a la cuarta hora.

Es de interés hacer notar que en tres de los cuatro casos estudiados, era a las veinticuatro horas de administrar la sustancia cuando se obtenían los valores más bajos del azúcar sanguíneo.

Con dosis de 0,25 gr por kilogramo no se obtiene, al parecer, resultados más intensos que los conseguidos con 0,20 gr.

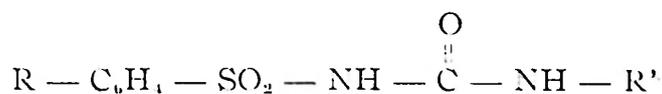
TABLA I
Efecto del *N*-(4-isopropoxi-benzoil)-*p*-aminobenzol-sulfamida
sobre la glucemia en perros

Perro	Dosis (gr./Kg)	Glucemia (g/l)				
		0	4	6	8	24 horas
1	0,05	0,83	0,74	0,93	0,88	—
2	0,1	0,90	0,80	0,84	0,80	0,80
3	0,1	0,93	0,68	0,79	0,82	0,84
4	0,2	1,04	0,99	0,74	0,61	—
5	0,2	0,98	0,77	0,74	0,80	0,67
6	0,2	1,01	0,86	0,79	0,78	0,60
7	0,2	0,97	0,94	0,90	0,70	0,75
8	0,2	0,83	0,59	0,51	0,39	0,30
9	0,25	0,86	0,60	0,61	0,70	0,75
10	0,25	0,85	0,63	0,60	0,72	0,74

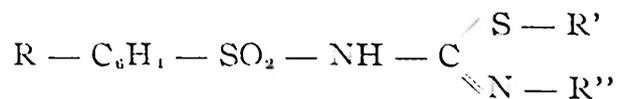
Discusión

Hasta donde puede deducirse de los ensayos realizados en un corto número de animales de la misma especie nos encontramos ante una nueva sulfamida que posee por vía oral efectos hipoglucemiantes más intensos y prolongados que las sulfamidas hasta ahora utilizadas, ya que a las veinticuatro horas continúa la glucemia con valores bajos. El hecho es tanto más sorprendente cuanto que la absorción del cuerpo es muy rápida, así como su eliminación, de forma que su concentración en sangre es ya muy baja a las doce horas de haber sido ingerida.

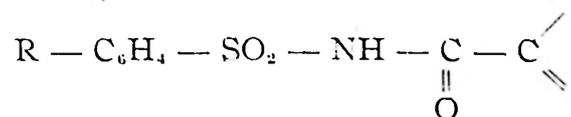
Desde el punto de vista entre estructura química y acción hipoglucemiante con este cuerpo llegamos a concluir que la acción sobre glucemia no requeriría la estructura



ni la propia de los derivados del *p*-aminobenceno-sulfamido-tio-diazol



sino que sería suficiente



lo cual abriría caminos a la síntesis de nuevas moléculas de posible acción antidiabética.

* * *

Agradecemos a los Laboratorios GRIGY el fármaco que nos ha suministrado para estas experiencias, así como al Sr. Alumno Interno de la Cátedra V. Bori, como a los Sres. Agregados Botella, Gisbert, Vilar y Daroqui por la eficaz y valiosa ayuda que nos han prestado.

Resumen

Se exponen los primeros resultados experimentales obtenidos por administración oral a perros del N-(4-isopropoxi-benzoil)-p-amino-benzol-sulfamida, en dosis de 0,05 a 0,25 gr. por kilogramo de peso. En todos los animales a los que se les administró 0,2 gr. por kilo se comprobó un descenso del azúcar sanguíneo entre 30 y 65 %.

El valor mínimo de la glucemia se obtuvo entre horas sexta y octava después de ingerir el fármaco. A las veinticuatro horas se obtienen aún valores glucémicos muy bajos en algunos casos.

Summary

A new sulfonamide with hypoglycemic action: the N-(4-isopropyl-oxibenzoyl)-p. aminobenzene sulfonamide

The effects over the glycemia of the normal dog that the oral administration of this sulfonamide provokes at doses of 0.05 gr to 0.25 gr per kilogram are studied.

Between six and eight hours after the administration of the drug at a dose of 0.2 gr per kilogram, a 30 to 65 % descent of the glycemia is observed, which persists in three of the five cases studied during 24 hours if the animal remains fasting; with doses of 0.05 and 0.1 gr per kilogram the glyceimic descents are proportionally lower, and the minimum blood sugar manifests itself 4 hours after the administration of the sulfonamide.

These results are presented in the form of a previous note, the analysis of the action mechanism of this drug is continuing.

Bibliografía

- (1) ANTÓN, V., y GONZÁLEZ-REY, M. : *Bull. Soc. Chi. Biol.*, T. XXXIX Suplemento n.º IV, 1957.
- (2) GONZÁLEZ-REY, M. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.* **13**, 1, 1957.
- (3) GONZÁLEZ-REY, M. y ANTÓN, V. : *R. esp. Fisiol.* **13**, 195, 1957.
- (4) QUATTRIN, N., JACONO, G. y BRANCACCIO, A. : *Minerva Médica.*, Vol. II número 54, 1955.
- (5) WELSCH, F. : *Bull. Soc. Chi. Biol.* T. XXXIX, Suplemento n.º IV, 1957.