

Síntesis y Actividad Analgésica de S-análogos de Fenacetina y Paracetamol

SUSANA M. SICARDI, PATRICIA A. HUYGENS, MARIA T. IGLESIAS
y JORGE L. MARTIARENA

*Instituto de la Química y Metabolismo del Fármaco, UBA-CONICET,
Junín 956, Buenos Aires 1113, Argentina*

RESUMEN. La 4-Mercaptoacetanilida (IV) y la 4-Etiltioacetanilida (V) fueron sintetizadas y estudiadas como S-análogos del Acetaminofeno (III) y la Fenacetina (VI). Sus actividades analgésicas se determinaron por el Ensayo del Acido Acético y se compararon con las de Anilina (I), Acetanilida (II) y p-Aminofenol (VII). Las D.E.₅₀ fueron: (I) 31,6 (54,6-18,4); (II) 12,6 (22,7-7,0); (III) 158,5 (237,8-105,7); (IV) 25,1 (42,7-14,8); (V) 85,1 (136,2-53,2); (VI) 83,2 (120,6-57,4); (VII) 28,8 (54,8-15,2). El estudio de las potencias relativas revelan el siguiente orden de actividad analgésica: II > I = VII = IV > V = VI > III. La 4-Mercaptoacetanilida probó ser de 3 a 12 veces más activa que el Acetaminofeno.

SUMMARY. "Synthesis and Analgesic Activities of S-analogues of Phenacetin and Acetaminophen". 4-Mercaptoacetanilide (IV) and 4-Ethylthioacetanilide (V) were synthesized and studied as S-analogs of Acetaminophen (III) and Phenacetin (VI). Their analgesic activities were determined by Acetic Acid test and compared with those of Aniline (I), Acetanilide (II) and p-Aminophenol (VII). E.D.₅₀ values were: (I) 31.6 (54.6-18.4); (II) 12.6 (22.7-7.0); (III) 158.5 (237.8-105.7); (IV) 25.1 (42.7-14.8); (V) 85.1 (136.2-53.2); (VI) 83.2 (120.6-57.4); (VII) 28.8 (54.8-15.2). The study of relative potencies revealed the following order of analgesic activity: II > I = VII = IV > V = VI > III. 4-Mercaptoacetanilide proved to be from 3 to 12 times more active than Acetaminophen.

INTRODUCCION

La fenacetina (VI), el paracetamol o acetaminofeno (III) y la acetanilida (II) son analgésicos suaves, pertenecientes al grupo de derivados de la anilina. Poseen una limitada acción anti-inflamatoria, mientras que su acción antipirética parece estar relacionada a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central¹.

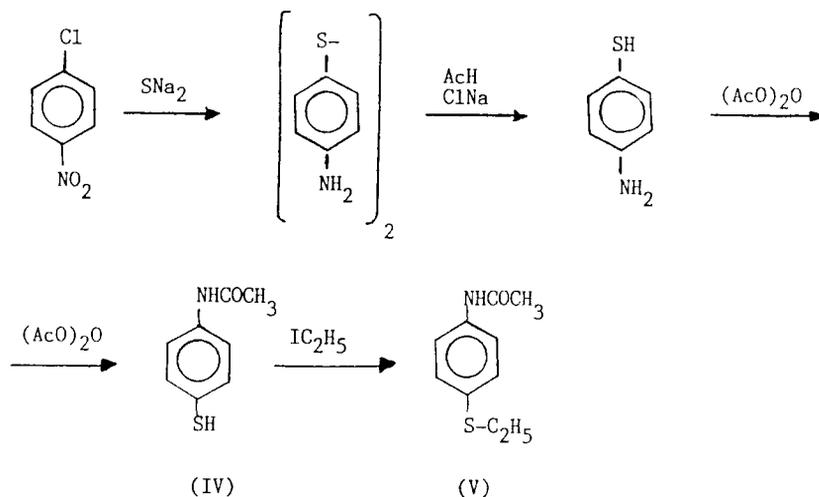
Los efectos tóxicos a largo plazo causa-

dos por sobredosis de fenacetina —actualmente en desuso²— y hoy reconocidos en su metabolito, el paracetamol^{3,4}, nos han llevado a la búsqueda de análogos que, manteniendo la acción analgésica, posean menor citotoxicidad.

Este trabajo incluye la síntesis de la 4-mercapto- (IV) y 4-etiltioacetanilida (V), análogos respectivos del paracetamol y fenacetina, a partir del 4-cloronitrobenzeno, según el siguiente esquema:

PALABRAS CLAVE: S-análogos; Síntesis; Actividad analgésica; Potencias relativas; Anilina; Acetanilida; 4-aminofenol; 4-etiltioacetanilida; 4-mercaptoacetanilida; Fenacetina; Paracetamol.

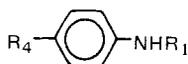
KEY WORDS: S-analogues; Synthesis; Analgesic activity; Relative potencies; Aniline; Acetanilide; 4-aminophenol; 4-ethylthioacetanilide; 4-mercaptoacetanilide; Phenacetin; Paracetamol.



La actividad analgésica de (IV) y (V) fue determinada utilizando el ensayo del ácido acético desarrollado por Koster *et al.*⁵. Con el objeto de comparar la actividad analgésica con la estructura química, se incluyó en este ensayo y bajo iguales condiciones el estudio de la actividad analgésica de la anilina (I), acetanilida (II), paracetamol (III), fenacetina (VI) y un metabolito

común, el p-aminofenol (VII).

Se graficó para cada compuesto la curva que expresa el porcentaje de inhibición de los estiramientos provocados por el ácido acético, en función del logaritmo de la dosis. La dosis efectiva 50 y las potencias relativas fueron calculadas por el método de Litchfield y Wilcoxon⁶. Los resultados se describen en la Tabla 1.



Compuesto N°	R ₁	R ₄	D.E. ₅₀ (mg/kg)	Pendientes relativas ^a	Relación de potencias (R.P.) ^a
VII	H	OH	28,8 (54,8-15,2)	4,3 (12,0-1,5)	1,1 (2,5-0,5) ^b 2,5 (5,5-1,1) 12,6 (26,5-6,0) 6,3 (12,3-3,2) 3,4 (7,5-1,5) 1,0 (1,9-0,5) ^b
I	H	H	31,6 (54,6-18,4)	4,0 (9,6-1,7)	
II	COCH ₃	H	12,6 (22,7-7,0)	3,5 (9,8-1,3)	
III	COCH ₃	OH	158,5 (237,8-105,7)	3,4 (8,2-1,4)	
IV	COCH ₃	SH	25,1 (42,7-14,8)	3,3 (6,2-1,8)	
V	COCH ₃	SC ₂ H ₅	85,1 (136,2-53,2)	3,4 (6,1-1,9)	
VI	COCH ₃	OC ₂ H ₅	83,2 (120,6-57,4)	2,6 (4,5-1,5)	

Tabla 1. Actividad analgésica de derivados de la anilina mediante el ensayo del ácido acético en ratones. (a: límites de confianza: 95% . b: estadísticamente no hay diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las actividades analgésicas del par de compuestos considerados).

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis

Obtención del p-aminotiofenol. Se utilizó el método de Lantz modificado⁷.

En 100 ml de agua se disuelven 24 g (0,1 moles) de $\text{SNa}_2 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ y se adicionan 6,5 g (0,04 moles) de p-cloronitrobenceno. Se calienta a reflujo 8 horas y se enfría.

La solución acuosa de color caramelo se satura con cloruro de sodio. Se agregan 12 ml de ácido acético glacial y se extrae con éter varias veces. Se reúnen los extractivos, se seca con sulfato de sodio anhidro y se filtra. Se elimina el éter por evaporación rotativa y el aceite residual se destila al vacío a 143-146 °C y 17 mm Hg, obteniéndose 3,6 g (Rto. 69%) de p-aminotiofenol con P.F. = 43-45 °C.

Obtención de la 4-mercaptoacetanilida (IV). Se calientan a reflujo en B.M. y agitando 12,59 g (0,1 moles) de p-aminotiofenol, 35 ml de agua y 12 ml (0,127 moles) de anhídrido acético, durante 15 minutos. Se enfría y el precipitado formado se filtra y lava con agua. Se recristaliza de etanol-agua, obteniéndose 10 g (Rto. 60%) de (IV) con P.F. = 153-4 °C.

Obtención de la 4-etiltioacetanilida (V). Se utilizó el procedimiento anteriormente descrito⁸, partiendo de 4,18 g (0,025 moles) del compuesto (IV) se obtienen 4,25 g del producto bruto, que por posterior recristalización en etanol-agua rinde 3,40 g (Rto. 69,5%) de (V) con P.F. = 116-7 °C.

Actividad analgésica

Ensayo del ácido acético. Los compuestos en estudio fueron purificados por destilación o recristalización y suspendidos en goma arábiga al 2%, inmediatamente antes de su uso.

La actividad analgésica fue determinada por los movimientos de estiramiento carac-

terísticos de las patas traseras del ratón (Swiss, 8-13 semanas, 5 machos y 5 hembras por grupo) en respuesta a una inyección intraperitoneal de ácido acético al 0,6%. Los movimientos de estiramiento fueron medidos 5 minutos después de una inyección de ácido acético y 20 minutos después de la administración del vehículo solo (controles) o de la suspensión de droga en estudio en dosis de 1, 10, 25, 50, 100, 200 y 300 mg/kg. La respuesta de los animales tratados fue comparada con la de los controles, calculándose el porcentaje de inhibición y sometiéndolos luego al tratamiento estadístico de Litchfield y Wilcoxon⁶.

Se calcularon para ello las D.E.₅₀ y sus intervalos de confianza ($p < 0,05$) y la relación de pendientes de las curvas % INH = $f(\log \text{DOSIS})$ para determinar su paralelismo. Se calcularon las potencias relativas de pares de análogos ordenados de tal forma de poder relacionar su potencia analgésica con la variación estructural introducida.

RESULTADOS Y DISCUSION

No se observaron diferencias significativas en las respuestas de los animales tratados y controles por la diferencia de sexos, por lo cual los datos fueron analizados en conjunto.

El análisis estadístico reveló que las curvas dosis-respuesta no se alejan significativamente del paralelismo (Fig. 1). Se puede entonces asumir que los compuestos estudiados actúan por el mismo mecanismo de acción, lo cual permite analizar sus potencias relativas.

La anilina (I), precursor estructural de los demás compuestos ensayados, demostró una considerable actividad analgésica: D.E. = 31,6 (54,6-18,4) mg/kg.

La acetilación rinde acetanilida (II), la cual resultó ser de 1 a 5 veces más potente que (I) y de 6 a 25 veces más activa que el paracetamol (III).

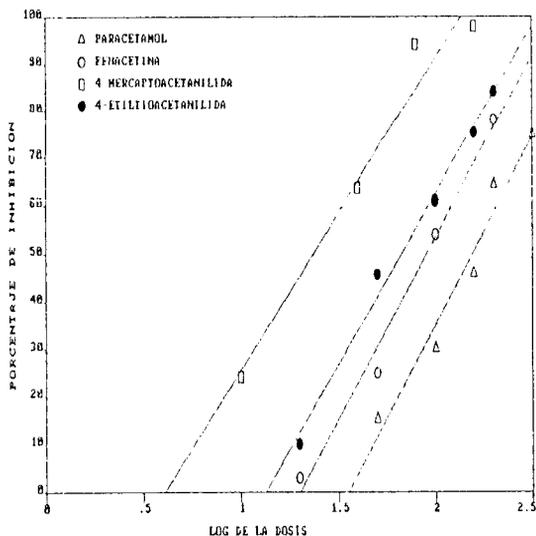
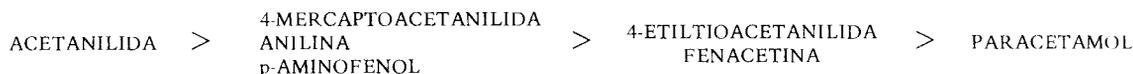


Figura 1. Actividad analgésica de fenacetina y análogos.

La p-hidroxilación de la anilina mantiene la actividad analgésica, mientras que en la acetanilida la disminuye.

El reemplazo en (III) del 4-OH por el isótero 4-SH incrementa la actividad analgésica: la 4-mercaptoacetanilida (IV) resultó



La 4-mercaptoacetanilida resultó ser 1 a 7 veces más activa que la fenacetina y 3 a 12 veces más potente que el paracetamol.

ser 3 a 12 veces más potente que el paracetamol, pero fue significativamente menos activa que la acetanilida -P.R. = 2,0 (4,4-0,9)-.

Mientras que la O-alkilación de (III) para dar fenacetina (VI) incrementa la actividad analgésica -P.R. = 1,9 (3,0-1,2)-, la S-alkilación la disminuye: la 4-mercaptoacetanilida (IV) fue de 1 a 7 veces más activa que su S-etilderivado (V). El reemplazo en (VI) de la función -O- por su isólogo -S- (V) no modifica substancialmente la actividad, ya que ambas drogas no difirieron significativamente en potencia.

De los análogos azufrados, la 4-mercaptoacetanilida demostró ser más potente que la fenacetina y el paracetamol. Actualmente estamos estudiando si el reemplazo bioisotérico de -O- por -S- en estos compuestos también modifica la actividad mutagénica que presentan el resto de los derivados^{4, 9}.

CONCLUSIONES

Los analgésicos estudiados presentan el siguiente orden de actividad:

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Doherty, N.S. (1987) *Ann. Rep. Med. Chem.* 22: 245-52
2. Montero, R.M. (1987) *Boletín Informativo del Ministerio de Salud y Acción Social*, Tomo 6, pág. 2749
3. Gram, T.E., L.K. Okine y R.A. Gram (1986) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 26: 259-91
4. Sicardi, S.M., J.L. Martiarena y M.T. Iglesias (1987) *Acta Farm. Bonaerense* 6: 71-5
5. Koster, R., M. Anderson y E.J. de Beer (1959) *Fed. Proc., Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.* 18: 412
6. Litchfield, J.T. y F. Wilcoxon (1949) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 113: 96-9
7. Gilman, H. y G.C. Gainer (1949) *J. Amer. Chem. Soc.* 71: 1747-9
8. Sicardi, S.M., S. Lamdan y C.H. Gaozza (1973) *J. Heterocycl. Chem.* 10: 1039-42
9. Sicardi, S.M. y J.L. Martiarena: datos no publicados