

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.