

ENSAYO PRELIMINAR DE LA ACTIVIDAD ANALGESICA DE ALGUNOS DERIVADOS DEL ACIDO FENILACETICO Y OTROS ANALOGOS ESTRUCTURALES

Por J. Miguélez (1)
T. Terán (2)
A. Negro (3)
J. M. Serrano (1)
L. F. Cabanás (1)
D. Santiago (1)

INTRODUCCION

La búsqueda de nuevos agentes analgésicos constituye una línea de investigación de primer orden, en el ámbito de la Farmacología Experimental y Clínica, a la que se vienen dedicando grandes esfuerzos por parte de numerosos autores (1, 3, 4, 5, 7, 9, 10, 11).

Entre los analgésicos no narcóticos con propiedades antiinflamatorias, se ha buscado la síntesis ideal de algún producto eficaz, bien tolerado, que cubra las necesidades terapéuticas más amplias, y que esté exento de los efectos colaterales inconvenientes de este tipo de fármacos.

En este campo, continuando el estudio sobre los derivados del ácido fenilacético ya iniciado por otros autores (1, 4, 7, 8, 10), nosotros hemos investigado inicialmente la actividad analgésica periférica del ácido α -(N-pirrolil)-fenilacético y otros compuestos relacionados: ácido (-) (N-pirrolil)-fenilacético, 2-(N-pirrolil)-benzoico, 4-(N-pirrolil)-benzoico, α -(N-pirrolil)-p-hidroxifenilpropiónico, α -(N-pirrolil)-p-hidroxinilacetato de dibencilamina, α -(N-pirrolil)-p-flúor-fenilpropiónico, α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico. Estos productos son el resultado de un programa de síntesis de nuevos fármacos, realizado por la empresa española Antibióticos, S.A.

(1) Cátedra de Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Facultad de Veterinaria de la Universidad de Córdoba

(2) Cátedra de Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Facultad de Veterinaria de la Universidad de León

(3) Cátedra de Química. Universidad de León

MATERIAL Y METODOS

El método utilizado por nosotros ha sido el de Koster *et al.* (6), en el que, siguiendo las recomendaciones de diversos autores (6, 7), hemos sustituido la fenilquinona por ácido acético, por ser esta una sustancia que, manteniendo la sensibilidad del método, es de más fácil adquisición.

Se utilizaron 200 ratones blancos, 100 machos y 100 hembras, de 20-30 gramos de peso, suministrados por Antibióticos, S.A., distribuidos aleatoriamente en lotes de 20 individuos (10 machos y 10 hembras).

Los diferentes lotes de ratones, ayunados durante 15-18 horas, y disponiendo de agua *ad libitum*, recibieron por vía oral los fármacos ya indicados, disueltos en una mezcla de propilenglicol/agua destilada (4:1), que contenía 10 mg de fármaco/ml, a una dosis de 100 mg/kg. Un lote recibió ácido acetilsalicílico (AAS) (lote standar) y otro recibió únicamente el vehículo (0.01 ml/g), sirviendo como lote control.

Transcurridos 30 minutos se administraron por vía intraperitoneal 0.2 ml/20 g. de una solución de ácido acético al 0.5 % v/v (4), anotándose el número de contorsiones que sufrían los ratones en el intervalo de tiempo transcurrido entre los 15 y 45 minutos, que seguían a la administración del ácido acético.

La dosis elegida en nuestro trabajo fue de 100 mg/kg. peso vivo; esta cantidad se obtuvo calculando la media de DE_{50} de ácido acetilsalicílico empleada por diversos autores^{2,7}.

RESULTADOS Y DISCUSION

Los resultados obtenidos por nosotros se muestran en la tabla I, en la que indicamos los valores medios del número de contorsiones, así como los intervalos de confianza del 95 %, y el número de animales de cada lote, tanto para machos como para hembras.

En dicha tabla podemos observar las escasas diferencias que se registran generalmente entre los valores medios del número de contorsiones correspondientes a machos y hembras. Cuando se trata de los ácidos α -(N-pirrolil)-p-flúorfenilpropiónico y α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico, el número de contorsiones es significativamente mayor en machos, por lo que el poder analgésico de estos compuestos es menor en ellos que en las hembras. La única diferencia anotada entre estos compuestos y el resto de los ensayados es la presencia de un átomo de halógeno en posición para.

Asimismo, observamos que en todos los casos el número medio de contorsiones es menor con los productos ensayados que con el ácido acetilsalicílico, tanto en machos como en hembras, salvo el valor medio correspondiente al ácido α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico en machos.

El análisis estadístico mediante la *t de Student* para la comparación de medias (tabla II) nos confirma la existencia de diferencias significativas respecto al ácido acetilsalicílico en todos los productos menos en los ácidos α -(N-pirrolil)-p-hidroxi-

TABLA I

Valores medios, con intervalos de confianza del 95 %, del número de contorsiones producidas por una solución de ácido acético al 0,5 %.

<u>Productos ensayados</u>	<u>Machos</u>			<u>Hembras</u>		
	<u>N</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>IC 95%</u>	<u>N</u>	<u>\bar{x}</u>	<u>IC 95%</u>
Control	10	27.1	±9.75	10	23.1	±7.59
Acido acetil salicílico (AAS)	10	17.0	±7.95	10	14,27	±6.71
Acido α -(N-pirrolil)-fenilacético	10	5.5	±4.05	10	5.5	±3.89
Acido (-)- α -(N-pirrolil)-fenilacético	10	6.4	±4.70	10	8.0	±5.93
α -(N-pirrolil)-p-OH-fenilacetato de DBA	10	7.5	±5.03	10	7.2	±4.10
Acido 2-(N-pirrolil)-benzoico	10	7.8	±4.69	10	6.6	±2.96
Acido 4-(N-pirrolil)-benzoico	10	7.0	±4.47	10	7.8	±7.93
Acido α -(N-pirrolil)-p-OH-fenilpropiónico	10	12.6	±5.75	10	12.7	±5.25
Acido α -(N-pirrolil)-p-flúor-fenilpropiónico	10	15.6	±10.40	10	7.5	±7.95
Acido α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico	10	18.7	±9.76	10	8.9	±7.25

* N, número de animales por lote. \bar{x} , media aritmética del número de contorsiones verificadas. IC 95%, intervalos de confianza del 95%.

TABLA II

Valores de *t* de Student y niveles de significación para la diferencia de medias entre los productos ensayados y el ácido acetil salicílico

<u>Productos ensayados</u>	<u>Machos</u>		<u>Hembras</u>	
	<u>t de S.</u>	<u>N de s.</u>	<u>t de S.</u>	<u>N de s.</u>
Acido α -(N-pirrolil)-fenilacético	2.916	p<0.01	2.556	p<0.02
Acido (-)- α -(N-pirrolil)-fenilacético	2.609	p<0.02	1.584	N.S.
α -(N-pirrolil)-p-OH-fenilacetato de DBA	2.284	p<0.05	2.034	p<0.10
Acido 2-(N-pirrolil)-benzoico	2.254	p<0.05	2.366	p<0.05
Acido 4-(N-pirrolil)-benzoico	2.480	p<0.05	1.409	N.S.
Acido α -(N-pirrolil)-p-OH-fenilpropiónico	1.014	N.S.	0.417	N.S.
Acido α -(N-pirrolil)-p-flúor-fenilpropiónico	0.242	N.S.	1.472	N.S.
Acido α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico	0.305	N.S.	1.230	N.S.

N.S., diferencia no significativa

TABLA III
Porcentajes de protección de los distintos fármacos frente al lote control

<u>Productos ensayados</u>	<u>Machos</u>	<u>Hembras</u>
Acido acetyl salicílico	37.27	38.22
Acido α -(N-pirrolil)-fenilacético	79.70	76.19
Acido (-)- α -(N-pirrolil)-fenilacético	76.38	65.37
α -(N-pirrolil)-p-OH-fenilacetato de DBA	72.32	68.83
Acido 2-(N-pirrolil)-benzoico	71.22	71.43
Acido 4-(N-pirrolil)-benzoico	74.17	66.23
Acido α -(N-pirrolil)-p-OH-fenilpropiónico	53.50	45.02
Acido α -(N-pirrolil)-p-flúor-fenilpropiónico	42.44	67.53
Acido α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico	31.00	61.47

$$\% \text{ de protección} = \frac{\bar{x} \text{ contorsiones control} - \bar{x} \text{ contorsiones fármaco}}{\bar{x} \text{ contorsiones control}} \cdot 100$$

TABLA IV
 Porcentajes de proyección equimolares y factores de potencia de los distintos fármacos ensayados

<u>Productos ensayados</u>	<u>Machos</u>		<u>Hembras</u>	
	<u>% protección</u>	<u>F. P.</u>	<u>% protección</u>	<u>F.P.</u>
Acido acetyl salicílico	37.27	1	38.22	1
Acido α -(N-pirrolil)-fenilacético	89.00	2.39	85.08	2.22
Acido (-)- α -(N-pirrolil)-fenilacético	85.29	2.29	73.00	1.91
α -(N-pirrolil)-p-OH-fenilacetato de DBA	165.93	4.45	157.93	4.13
Acido 2-(N-pirrolil)-benzoico	73.99	1.98	74.21	1.94
Acido 4-(N-pirrolil)-benzoico	77.05	2.07	68.80	1.80
Acido α -(N-pirrolil)-p-OH-fenilpropiónico	68.66	1.84	57.78	1.51
Acido α -(N-pirrolil)-p-flúor-fenilpropiónico	54.94	1.47	87.41	2.29
Acido α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico	60.19	1.61	119.35	3.12

$$\% \text{ de protección equimolar} = \% \text{ de protección} \cdot \frac{\text{PM del fármaco}}{\text{PM del AAS}}$$

fenilpropiónico, α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico y α -(N-pirrolil)-p-flúor-fenilpropiónico en machos y hembras, así como los ácidos (-) (N-pirrolil)-fenilacético y 4-(N-pirrolil)-benzoico en hembras, por lo que los restantes ácidos tienen un efecto analgésico significativamente superior al del ácido acetilsalicílico.

La tabla III nos muestra los porcentajes de protección de los fármacos ensayados respecto al lote control, para machos y para hembras, en la que vemos que la mezcla racémica del ácido α -(N-pirrolil)-fenilacético es quien protege más eficazmente a los ratones, tanto machos como hembras.

No obstante, pensamos que puede ser más interesante comparar la protección que producen los distintos fármacos ensayados, en dosificación equimolar, es decir, multiplicando los valores señalados en la tabla III por la razón entre los pesos moleculares del producto y del ácido acetilsalicílico, que hemos utilizado como patrón. Estos valores se reflejan en la tabla IV, en la que apreciamos una protección bastante más elevada en todos los productos ensayados que en el patrón. Dicha protección es máxima con la sal α -(N-pirrolil)-p-hidroxi-fenilacetato de dibencilamina, ya que se supera ampliamente el 100 % de protección, tanto en uno como en otro sexo.

A partir de estos porcentajes de protección equimolares hemos obtenido el factor de potencia con respecto al ácido acetilsalicílico (tabla IV). En este sentido, hemos de destacar la potencia analgésica del producto α -(N-pirrolil)-p-hidroxi-fenilacetato de dibencilamina, con un factor de potencia de 4.45 y 4.13 en machos y hembras respectivamente. Asimismo hallamos un factor de potencia superior a 2 en la mezcla racémica del ácido α -(N-pirrolil)-fenilacético para machos y hembras y en su fórmula levógira para machos. Valores similares se han obtenido con el ácido 4-(N-pirrolil)-benzoico. En hembras, aunque no en machos, se supera el factor potencia de 2 para los ácidos α -(N-pirrolil)-p-flúor-fenilpropiónico y α -(N-pirrolil)-p-cloro-fenilpropiónico.

El resto de los productos ensayados presenta factores de potencia similares en machos y hembras, y próximos a 2, por lo que podemos concluir que todos ellos superan la eficacia analgésica del ácido acetilsalicílico en mayor o menor grado.

RESUMEN

Se ha investigado la actividad analgésica de los siguientes ácidos N-pirrolil derivados: α -(N-pirrolil) fenil acético, α -(N-pirrolil) p-hidroxi fenil propiónico, 2-(N-pirrolil) benzoico, 4-(N-pirrolil) benzoico, α -(N-pirrolil) p-flúor fenil propionico, α -(N-pirrolil) p-cloro fenil propionico, así como el éster α -(N-pirrolil) p-hidroxi fenil acetato de dibencil amina. Siguiendo el método de KOSTER *et al.*

Los resultados obtenidos permiten afirmar que todos los compuestos ensayados poseen actividad analgésica apreciable, en comparación con el ácido acetyl-salicílico.

ANALGESIC PRELIMINARY ASSAY ACTIVITY OF THE PHENYL ACETIC DERIVATIVE ACID AND OTHER STRUCTURAL ANALOGUES

SUMMARY

The analgesic activity of the following acids N-pyrrolyl derivatives was investigated: α -(N-pyrrolyl) phenyl acetic, α -(N-pyrrolyl) p-hydroxy phenyl propionic, 2-(N-pyrrolyl) benzoic, 4-(N-pyrrolyl) benzoic, α -(N-pyrrolyl) p-fluor phenyl propionic, α -(N-pyrrolyl) p-chloro phenyl propionic, as well as the ester α -(N-pyrrolyl) p-hydroxy phenyl acetate dibencil amine. As reported by KOSTER *et al.*

The obtained results permit to affirm that all the assayed compounds had valuable analgesic activity, that compares with acetyl-salicylic acid.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ADAMS, S. S., BUCKLER, J. W. (1979).- Ibuprofen and flurbiprofen. *Clin. Rheum. Dis.* 5 (2) 359-379.
- 2) COLOT, M. (1972).- Notions techniques de Pharmacologie générale. Masson et Cie. Paris.
- 3) EDDY, N. B., MAY E. C. (1973).- The search for a better analgesic. *Science.* 181. 407-410.
- 4) FOWLER, P. D. (1979).- Voltarol: Diclofenac Sodium. *Clin. Rheumatic. Dis.* 5 (2) 427-464.
- 5) JANZEN L. (ed) (1972).- Pain: Basic principles-Pharmacology-Therapy. Churchill-Livingstone. London.
- 6) KOSTER D., ANDERSON M., DE BEER, E. J. (1959).- Acetic acid for analgesic screening. *Fed. Proc.* 18, 412, citado por LITTER M. en *Farmacologia Experimental y Clínica.* 6.ª ed. El Ateneo. 1980.
- 7) LAMBELIN G., ROBA J., GILLET C., BUU-HOI N. P. (1970).- Pharmacology of a new analgesic, antipyretic, and anti-inflammatory agent, 4-allyloxy-3-chlorophenylacetic acid. *Arzneimittel-Forsch.* 20 (5), 610-618.
- 8) LAMBELIN G., ROBA J., GILLET C., GAUTIER M., BUU-HOI N. P. (1970).- Toxicity studies of 4-allyloxy-3-chloro-phenylacetic acid, a new analgesic, antipyretic and anti-inflammatory agent. *Arzneimittel-Forsch.* 20 (5) 618-630.
- 9) NICKANDER, R. (1979).- Non esteroidal antiinflammatory agents. *Ann. Rev. of Pharmacol.* 19, 469-490.
- 10) RONCUCCI R., SIMON, M. J., LAMBELIN G., GILLET C., STAQUET M., BUU-HOI, N. P. (1970).- Metabolic patterns of 4-allyloxy-3-chlorophenylacetic acid in rat, rabbit, dog, monkey and man. *Arzneimittel-Forsch.* 20 (5) 631-636.
- 11) ROYAL SOCIETY OF MEDICINE (1977).- Proceeding of the aspirin Symposium. *Proceeding of the Royal Society of Medicine.* 70, suppl 7.