

Síntesis, Actividad Analgésica y Antiinflamatoria de Análogos del Piroxicam

Mónica DAL MASO¹, Isabel A. PERILLO¹, Celia SCHAPIRA¹,
Susana GORZALCZANY², María C. ACEVEDO² y Susana M. SICARDI^{2*}

¹ Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA

² Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica,
Universidad de Buenos Aires, Junín 956 (1113) Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. Seis nuevas 4-hidroxi- 1,2-benzotiazina 3- carboxamidas 1,1-dióxido 2N sustituidas con restos alquilos funcionalizados (alcoxicarbonilalquil-, cianoalquil- y dialquilaminoalquil-) de estructura I, fueron sintetizadas y evaluadas en su actividad analgésica y antiinflamatoria. La actividad analgésica fue evaluada por el ensayo de contorsión inducido por el ácido acético utilizando ratones S.J.L. Swiss y la actividad antiinflamatoria fue determinada mediante el ensayo de la carragenina en ratas Wistar. En ambas actividades se utilizaron como referencia el W 7477 (Ig) y el piroxicam. Los compuestos más activos resultaron ser el 2- metoxicarbonilmetil- y el 2- etoxicarboniletil- 4-hidroxi-1,2-benzotiazina-3(N-fenilcarboxamidas)-1,1-dióxido, Ia y Ib, respectivamente, con una actividad anti-inflamatoria similar al piroxicam pero de corta duración . En cuanto a analgesia fueron 3 veces más activos que el Ig pero 6 a 7 veces menos activos que el piroxicam. La funcionalización del 2 sustituyente aumenta el carácter ácido y la actividad analgésica frente al dolor de rápido comienzo, tal como las contorsiones, aunque no se encontró una correlación entre ambos parámetros.

SUMMARY. "Synthesis, Analgesic and Anti-inflammatory Activities of Piroxicam Analogs". Six new 4-hydroxy-1,2-benzothiazine-3-carboxamides-1,1-dioxide 2N substituted with functionalized alkyl groups (alkoxycarbonylalkyl, cyanoalkyl and dialkylaminoethyl) of structure I were prepared and evaluated in their analgesic and anti-inflammatory activities. The analgesic activity was tested by the acetic acid-induced writhing syndrome using S.J.L. Swiss mice and the anti-inflammatory activity was investigated by carragenin test using Wistar rats. In both tests, piroxicam and W 7477, Ig, were used as reference. 2-Metoxycarbonylmethyl and 2-etoxy-carbonylethyl-4-hydroxy-1,2-benzothiazine-3 (N-phenylcarboxamides) 1,1-dioxide, Ia and Ib, respectively, were the most active compounds. Their anti-inflammatory activities were comparable to piroxicam but of short action and their analgesic activities were 3 times more active than Ig but 6-7 times less active than piroxicam. The 2- Me functionalized decrease the pKa values and increase the analgesic effect of rapid onset such as writhing although no correlation was found between them.

PALABRAS CLAVE: Analgésicos, Antiinflamatorios, Piroxicam, W 7477, Análogos 2-sustituídos, Síntesis, Actividad analgésica y antiinflamatoria.

KEY WORDS: Analgesics, Anti-inflammatories, Piroxicam, W 7477, 2-substituted analogs synthesis, Analgesic and Anti-inflammatory activities.

* A quien la correspondencia debe ser dirigida.