

## Efecto de Piridazino (4-5-b)indoles en Tromboxano Sintetasa. Nuevos inhibidores selectivos. Antiagregantes Plaquetarios

A. MONGE\*, I. ALDANA\*, A. ERRO\*, P. PARRADO\*, M. FONT\*,

E. ROCHA\*\*, I. PRIETO\*\*\*, M. FREMONT-SMITH\*\*\*

*Departamentos de Química Orgánica y Farmacéutica\*,*

*Hematología\*\* e Investigaciones Médicas\*\*\*,*

*Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra, Pamplona, España*

y E. FERNANDEZ-ALVAREZ

*Centro Nacional de Química Orgánica, C/Juan de la Cierva, N° 3, Madrid 6, España*

**RESUMEN.** Se han realizado los ensayos como inhibidores selectivos de Tromboxano Sintetasa de siete compuestos de estructura relativa a piridazino (4,5-b)indol. La inhibición en la segunda onda de agregación inducida en plaquetas humanas por ADP, en la inducida por ácido araquidónico y por prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), así como en la producción de Tromboxano B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>), han permitido determinar que dos de estos compuestos, 3,4-dihidro-4-oxo-5H-piridazino (4,5-b)indol (I) y 3,4-dihidro-4-oxo-5H-8-benciloxi-piridazino (4,5-b)indol (VII), son nuevos inhibidores selectivos de este sistema enzimático.

**SUMMARY.** Assays were performed which identified seven compounds with the general structure indol-piridazine (4,5-b) as selective inhibitors of Thromboxane Synthetase. Compounds whose activities includes inhibition of human platelet aggregation induced by Arachidonic acid (AA) and Prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>), and inhibition of the second wave of platelet aggregation induced by ADP, were subjected to radioimmunoassay studies to measure TXB<sub>2</sub> and PGE<sub>2</sub> levels in the samples using AA as the aggregating agent. This work has determined that two of the compounds, 3,4-dihydro-4-oxo-5H-pyridazino-(4,5-b)indole (I) and 3,4-dihydro-4-oxo-5H-8-benzylxyppyridazino (4,5-b)indole (VII), are new selective inhibitors of this enzymatic system.

Se conoce de muchos compuestos su propiedad de inhibir las funciones plaquetarias y muy concretamente su capacidad de agregación<sup>1-6</sup>. Esta observación ha dado lugar a la aparición de una interesante y alternativa línea de investigación referente a la terapia anticoagulante<sup>5,6</sup>.

El papel de las plaquetas en la formación de trombos, así como el efecto de adenosín-difosfato (ADP) en su agre-

gación está muy documentado y se conoce desde antiguo<sup>7</sup>. Diversas sustancias capaces de inhibir esa agregación han sido investigadas en profundidad<sup>8</sup>, sin que por el momento se encuentren establecidas relaciones entre estructura química y actividad biológica.

Más recientemente se ha establecido la gran significación biológica y terapéutica de prostaciclina, encontrándose que esta prostaglandina es el más potente

**PALABRAS CLAVE:** Inhibidores de la agregación plaquetaria, inhibidores de Tromboxano Sintetasa, agentes agregantes: adenosina-5'-difosfato, ácido araquidónico y prostaglandina H<sub>2</sub>  
**KEY WORDS:** *Inhibitors of blood platelet aggregation. Thromboxane Synthetase inhibitors, aggregating agents: adenosine-5'-diphosphate, arachidonic acid and prostaglandin H<sub>2</sub>*