

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 H₂ (PGH₂), así como en la producción de Tromboxano B₂ (TXB₂), 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 H₂ (PGH₂), and inhibition of the second wave of platelet aggregation induced by ADP, were subjected to radioimmunoassay studies to measure TXB₂ and PGE₂ 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 agregación¹⁻⁶. Esta observación ha dado lugar a la aparición de una interesante y alternativa línea de investigación referente a la terapia anticoagulante^{5,6}.

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 antiguo⁷. Diversas sustancias capaces de inhibir esa agregación han sido investigadas en profundidad⁸, 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 H₂
KEY WORDS: *Inhibitors of blood platelet aggregation. Thromboxane Synthetase inhibitors, aggregating agents: adenosine-5'-diphosphate, arachidonic acid and prostaglandin H₂*