



SÍNTESIS DE ISOXAZOLES Y EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD INHIBITORIA DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA

**HUGO ALEJANDRO GAETE MARTÍNEZ
LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MEDICA**

RESUMEN

Los isoxasoles son una clase de heterociclos, que presentan gran variedad de actividades biológicas, dependiendo del sustituyente (radical) utilizado, este heterociclo posee un objetivo biológico determinado. En la actualidad se está trabajando con isoxazoles 3,5-disustituidos, los cuales han mostrado resultados interesantes como inhibidores de la agregación plaquetaria, describiéndose un posible mecanismo de acción, en el cual esta molécula se une a la región de la glicoproteína (GP) IIb-IIIa que reconoce la secuencia aminoacídica RGD (Arg-Gly-Asp) del fibrinógeno, impidiendo de este modo la formación de los agregados plaquetarios.

Las plaquetas desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares (ECV). Hoy se sabe que además de participar en la etapa final de la formación trombo, también participa en etapas tempranas de la aterogénesis. En la formación del trombo sobre una placa arterioesclerótica intervienen procesos plaquetarios, como son la activación, adhesión y agregación. En esta última, las plaquetas se unen entre si, a través de la GP IIb-IIIa y utilizando como puente la proteína plasmática, fibrinógeno. En la actualidad existen medicamentos antiagregantes plaquetarios, pero algunos presentan efectos adversos como hemorragias, especialmente gastrointestinal y además se ha demostrado resistencia a algunos de éstos fármacos. Por lo anterior la búsqueda de nuevas moléculas, más activas, específicas y menos dañinas, es de gran importancia en la prevención de eventos trombóticos arteriales.

La síntesis de los isoxazoles 3,5 disustituidos se realiza por la reacción cicloadición 1,3 dipolar, con cobre (I) como catalizador, la cual es una metodología rápida y que genera del orden de 60-75% de rendimiento. Al adicionar sustituyentes a través de su funcionalización con grupos hidroxilos y aminos, aumenta la solubilidad y con ello aumentaría la afinidad del isoxazol por la región que reconoce la secuencia aminoacídica RGD antes señalada y de esta forma impedir la agregación plaquetaria por esta vía.

La evaluación del eventual efecto antiplaquetario los isoxazoles sintetizados, se realizó utilizando el método de agregación plaquetaria *in-vitro*. Para ello se realizó utilizando como agonistas plaquetarios ADP, ácido araquidónico, colágeno y TRAP-6, los resultados fueron expresados como en porcentaje de agregación total, área bajo la curva y pendiente. De acuerdo a esto se obtuvieron interesantes resultados con los agonistas ADP, TRAP-6 y colágeno para tres isoxazoles; *isoxazol 1*: 3-(2-nitrofenil)-5-fenilisoxazol; *isoxazol 3*: 3-(3-aminofenil)-5-fenilisoxazol; *isoxazol 6*: 4-(5-ciclohex-1-enil-isoxazol-3-il)-fenol. Repitiendo su acción de antiagregante plaquetario el isoxazol 3 con los agonistas antes mencionados. Estos isoxazoles fueron capaces de inhibir la agregación plaquetaria en cerca de un 40%.