

Synthesis, Docking, Antioxidant, Antihyperlipidemic, Antiplatelet, Anticoagulant, and Vasodilatory Activities of Isoxazole Newly Synthesized Derivative

Rabia KANWAL, Arif-ullah KHAN*, Adil SAEED, Humaira NADEEM & Waseem KHALID

Riphah Institute of Pharmaceutical Sciences,
Riphah International University, Islamabad. Pakistan

SUMMARY. We synthesized isoxazole derivative: 4-((4-(dimethylamino) phenyl)methylidene)-3-methyl-1,2-isoxazole-5(4H)-one (PMX-5), characterized by FTIR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR. In computational analysis, PMX-5 showed high affinity for farnesoid X receptor, glycoprotein-VI, vitamin-K epoxide reductase, and guanylyl cyclase. At concentrations of 1, 3, 10, 100, 300, 700, and 1000 μg/mL, it exhibited free radical scavenging effect as 3.2743 ± 0.48, 10.8036 ± 2.79, 15.2931 ± 3.38, 29.6991 ± 0.08, 37.2992 ± .59, 47.4319 ± 0.51, and 63.5001 ± 1.23%, respectively. In high fat diet-induced hyperlipidemia, PMX-5 lowered total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein, and very low-density lipoprotein levels, while elevated high-density lipoprotein levels significantly (*p* < 0.001 vs. saline) in rats. PMX-5 suppressed arachidonic acid and adenosine diphosphate-induced platelet aggregation with IC₅₀ values of 192 and 831 μM, respectively. It also showed anticoagulant potential by increasing plasma recalcification time to 101.2 ± 2.4 s at 30 μM, 108 ± 2.2 s at 100 μM, 132.2 ± 2.9 and 202.4 ± 4.6 s (*p* < 0.001) at 300 and 1000 μM, respectively. PMX-5 partly relaxed phenylephrine and K⁺ (80 mM)-induced contractions in isolated rat aortic tissues. Thus, the current study reports the synthesis of PMX-5 and its pharmacological potentials.

RESUMEN. Sintetizamos el derivado de isoxazol 4-((4-(dimetilamino) fenil} metilideno)-3-metil-1,2-isoxazol-5(4H)-ona (PMX-5), caracterizado por FTIR, ¹H-NMR y ¹³C-NMR. En el análisis computacional, PMX-5 mostró una alta afinidad por el receptor farnesoide X, la glicoproteína VI, la reductasa de epóxido de vitamina K y la guanilil ciclasa. A concentraciones de 1, 3, 10, 100, 300, 700 y 1000 μg/mL, exhibió un efecto eliminador de radicales libres de 3.2743 ± 0.48, 10.8036 ± 2.79, 15.2931 ± 3.38, 29.6991 ± 0.08, 37.2992 ± .59, 47.4319 ± 0.51 y 63.5001 ± 1.23%, respectivamente. En la hiperlipidemia inducida por una dieta alta en grasas, PMX-5 redujo los niveles de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad y lipoproteínas de muy baja densidad, mientras que los niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad significativamente (*p* < 0.001 vs. solución salina) en ratas. PMX-5 suprimió la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico y adenosina difosfato con valores de IC₅₀ de 192 y 831 μM, respectivamente. También mostró potencial anticoagulante al aumentar el tiempo de recalcificación del plasma a 101,2 ± 2,4 s a 30 μM, 108 ± 2,2 s a 100 μM, 132,2 ± 2,9 y 202,4 ± 4,6 s (*p* < 0,001) a 300 y 1000 μM, respectivamente. La PMX-5 relajó parcialmente la fenilefrina y las contracciones inducidas por K⁺ (80 mM) en tejidos aórticos aislados de ratas. Por lo tanto, el estudio actual informa la síntesis de PMX-5 y sus potenciales farmacológicos.

KEY WORDS: anticoagulant, antiplatelet, computational, hyperlipidemia, isoxazole derivative

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: arif.ullah@riphah.edu.pk