

Síntesis y evaluación farmacológica de novedosos agentes dopaminérgicos centrales análogos del N-dicloroaralquil-2-aminoindano

Synthesis and pharmacological evaluation of novel central dopaminergic agents analogues of N-dichloroaralkyl-2-aminoindane

LORENA MONTERO^A, MARIENMY VELÁSQUEZ^A, JOSÉ CALDERA^A,
MARIAGRACIA VERA^A, CLAUDIA BLANCO^A, LIGIA ANGEL MIGLIORE^A,
LUCIA RODRÍGUEZ^A, BIAGINA MIGLIORE DE ANGEL^A, JAIME CHARRIS^B,
ANITA ISRAEL^C, SIMÓN LÓPEZ^D, RODOLFO IZQUIERDO^E, JOSÉ ORTEGA^A,
MARÍA RAMÍREZ DE BRACHO^A, JORGE E. ANGEL^{A,*}

Resumen

La desregulación de la neurotransmisión dopaminérgica ha sido involucrada en los trastornos neurodegenerativos que afectan al sistema nervioso central (SNC), tales como en la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington, entre otros. Aunque aún no se dispone de ningún fármaco capaz de prevenir, detener o curar la progresión de estas enfermedades, son numerosos los compuestos que han sido diseñados, sintetizados y evaluados farmacológicamente, y han aportado las generalizaciones farmacofóricas del receptor dopaminérgico necesarias para la búsqueda de un fármaco capaz de mejorar o curar estas patologías. Los derivados del 2-aminoindano-N-aralquílicos, han mostrado tener actividad selectiva sobre el sistema dopaminérgico central. Con el propósito de contribuir en la búsqueda de nuevos fármacos que permitan restablecer la homeostasis de la transmisión dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson y/o la Corea de Huntington, fueron sintetizados y evaluados farmacológicamente los Clorhidratos de N-((2,4-diclorofenil)-1-metil-etil)-2-aminoindano (**9**) y N-((3,4-diclorofenil)-1-metil-etil)-2-aminoindano (**10**). Para ello, se utilizaron las diferentes estrategias clásicas en la síntesis orgánica a través de una ruta convergente. Se realizó la evaluación farmacológica preliminar mediante el estudio del comportamiento estereotipado en ratas que recibieron dichos compuestos por vía intracerebroventricular. Nuestros hallazgos indican que los análogos (**9**) y (**10**) mostraron una acción central como agonistas a través de mecanismos dopaminérgicos.

Palabras clave: Enfermedades neurodegenerativas, agonistas dopaminérgicos, N-aralquil, aminoindano.

- A Laboratorio de Síntesis Orgánica, Diseño y Evaluación Farmacológica de Nuevos Productos. Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.
- B Laboratorio de Síntesis Orgánica. Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
- C Laboratorio de Neuropeptidos. Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.
- D Universidad Simón Bolívar, Departamento de Química, Valle de Sartenejas, Baruta, Caracas, Venezuela (current address: Department of Chemistry, University of Florida, USA).
- E Laboratorio de Química Teórica y Computacional. Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.
- * Correspondencia: jangel63@yahoo.com.

Abstract

Dysregulation of central dopaminergic neurotransmission has been implicated with neurodegenerative disorders affecting the central nervous system (CNS), such as Parkinson's disease and Huntington's Chorea, among others. Although no drug is yet available to prevent, stop or cure the progression of these diseases, there are numerous compounds that have been designed, synthesized and evaluated pharmacologically, and have provide the pharmacophoric generalizations of the dopaminergic receptor necessary for the search of a drug capable of improve or cure these pathologies. With the purpose of contributing to the search for new drugs to restore the homeostasis of dopaminergic transmission in Parkinson's disease and / or Huntington's disease, N-((2,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl)-2-aminoindane (**9**) and N-((3,4-Dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl)-2-aminoindane (**10**) hydrochlorides were synthesized and evaluated pharmacologically. To perform that, different organic synthesis classic were employed through a convergent route. The preliminary pharmacological evaluation was carried out by means of the study of stereotyped behavior in rats that received said compounds intracerebroventricularly. Our findings indicate that compounds (**9**) and (**10**) showed a central action through a dopaminergic mechanism.

Key words: Neurodegenerative diseases, dopaminergic agonists, N-aralkyl, aminoindane.

Introducción

La dopamina (DA) (**Figura 1**) es un neurotransmisor implicado en diversas funciones vitales del sistema nervioso central, que incluye la actividad motora, la alimentación, el afecto, la recompensa, el sueño, la atención, la memoria, el aprendizaje, el humor y la habilidad para experimentar placer. Las neuronas dopaminérgicas ubicadas principalmente en la sustancia negra, el cuerpo estriado y en el sistema límbico son relacionadas directa o indirectamente con múltiples trastornos neurodegenerativos y neuropsiquiátricos (Sachar y col., 2004; Beaulieu y Gainetdinov, 2011; Zhang y col., 2007).

Entre los principales desórdenes mentales encontramos la Enfermedad de Parkinson (EP) y la Enfermedad de Huntington (EH), en las cuales la pérdida de neuronas estructurales de los ganglios basales genera anomalías en el control del movimiento (Sachar y col., 2004; Beaulieu y Gainetdinov, 2011; Zhang y col., 2007). La EP se caracteriza por la deficiencia de DA ocasionada por la degeneración progresiva de las vías dopaminérgicas nigroestriadas (Goodman y Gilman

1991; Neumeyer y col., 1982; Brichta y col., 2013). Esta deficiencia en las vías nigroestriadas conlleva a un aumento de la secreción de la acetilcolina (Goodman y Gilman, 1991).

Con el propósito de encontrar una solución terapéutica a estas patologías, se han diseñado y sintetizado numerosos compuestos, análogos del 2-aminoindano (**2**) y 2-aminotetralina (**3**) a los cuáles se les ha incorporado aproximaciones farmacofóricas necesarias para interactuar en los blancos de acción dentro del sistema dopaminérgico central. Los análogos del compuesto (**4**) fueron sintetizados y evaluados a fin de elucidar cómo el sustituyente N-aralquil sobre el núcleo de 2-aminoindano modificaba la actividad dopaminérgica central, tanto agonista como antagonista (**Figura 1**) (Angel y col., 2003; 2004; 2008; Andujar y col., 2006; Angel, 2008). En el presente trabajo se describe el diseño, la síntesis y la evaluación farmacológica de los clorhidratos del N-((2,4-Diclorofenil)-1-metil-etil)-2-aminoindano (**9**) y N-((3,4-Diclorofenil)-1-metil-etil)-2-aminoindano (**10**) como un aporte importante para el desarrollo de nuevos fármacos, capaces de

restablecer la homeostasis de la transmisión dopaminérgica en las enfermedades de Parkinson y/o Huntington.

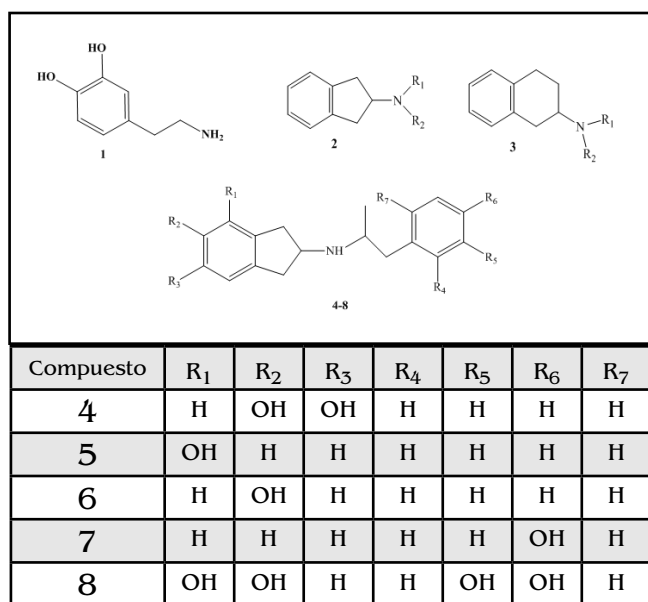


Figura 1. Estructura de los compuestos (1-8)

Parte experimental

2.1 MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos y solventes utilizados en la síntesis fueron de grado analítico, en los casos necesarios, los solventes se sometieron a procesos previos de secado mediante métodos estándar. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C se realizaron en un espectrómetro Jeol Eclipse 270 (270 MHz/67.9 MHz) ubicado en la Facultad de Farmacia-UCV. Los desplazamientos químicos son reportados en partes por millón (ppm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stuart Scientific y están sin corregir. Los procesos de hidrogenación catalítica se realizaron utilizando un aparato Parr de baja presión, empleando para ello Pd/C al 10% como catalizador. El análisis elemental fue realizado en un equipo Perkin Elmer 2400 CHN elemental analyzer, los resultados están en el rango de ± 0.4% del su valor teórico.

2.2 SECCIÓN QUÍMICA

2.2.1 PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DEL CLORHIDRATO DE *N*-((2,4 ó 3,4-DICLOROFENIL)-1-METIL-ETIL)-2-AMINOINDANO (9,10).

Una mezcla de 0,2 g (1,18 mmol) de 2-aminoindano (11), 0,650 g (3,22 mmol) de la 2,4 ó 3,4-diclorofenilacetona (12a, b), disueltos en 20 mL de metanol, se sometió a reflujo por 2 h. Posteriormente, se añadió 0,051 g (1,11 mmol) de NaBH₃CN. La mezcla se dejó a temperatura ambiente con agitación mecánica constante por 72 h. Se terminó la reacción añadiendo un exceso de HCl_(conc) eliminando las sustancias volátiles a presión reducida. La mezcla resultante se trató con 20 mL de agua y se lavó con éter. La fase acuosa se llevó a un pH >10 con una solución acuosa de NaOH al 20%, y se extrajo con cloroformo (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos fueron combinados y secados con MgSO₄ anhidro, filtrando el desecante y evaporando a presión reducida para dar un aceite que fue disuelto en 10 mL de éter y tratado con éter/HCl y recristalizado con isopropanol/éter.

2.2.2 CLORHIDRATO DE *N*-((2,4-DICLOROFENIL)-1-METIL-ETIL)-2-AMINOINDANO (9).

Polvo blanco; rendimiento de 55%; punto de fusión de 196-198°C. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 1,20 (d, 3H, CH₃, J=6,18 Hz); 2,78 (pt, 1H, CH₂ Ar, J=10,14 Hz); 3,02 (dd, 2H, CH₂ (C₁ o C₃ pseudoaxiales, J=5,94 Hz y J=5,69 Hz)); 3,26 (d, 2H, CH₂ (C₁ y C₃ pseudoecuatoriales, J=8,6 Hz)); 3,94 (m, 1H, CH C₂); 4,24 (m, 1H, CH (CHAr)); 7,20 (m, 4H, ArH); 7,24 (d, 1H, CH C₆, ArH, J=8,15 Hz); 7,26 (d, 1H, CH C₅, ArH, J=1,73 Hz), 7,68 (dd, 1H, CH C₅, ArH, J=1,73 Hz y J=6,18 Hz); 8,46 (sa. NH₃⁺ Cl⁻). ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ ppm: 15,9; 36,2; 38,3; 50,9;

55,0; 125,0; 125,6; 127,5; 128,2; 129,5; 133,9; 134,2; 134,9; 140,1. Anal. Calcd. (%) $C_{18}H_{20}Cl_3N$: C, 60.61; H, 5.65; N, 3.93. Encontrado: C, 60.64; H, 5.67; N, 4.07.

2.2.3 CLORHIDRATO DE N-((3,4-DICLOROFENIL)-1-METIL-ETIL)-2-AMINOINDANO (10)

Polvo amarillento; rendimiento de 40%; punto de fusión de 191-193°C. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 1,19 (d, 3H, CH_3 , $J=6,4$ Hz); 2,80 (pseudot, 1H, CH_2 Ar, $J=10,14$ Hz) 3,04 (dd, 2H, CH_2 (C_1 o C_3 pseudoaxiales, $J=5,94$ Hz y $J=5,69$ Hz)); 3,25 (dd, 2H, CH_2 (C_1 y C_3 pseudoecuatoriales, $J=7,4$ Hz y $J=7,6$ Hz)); 3,96 (m, 1H, CH C_2); 4,22 (m, 1H, CH (CHAr)); 7,25 (m, 4H, ArH); 7,26 (d, 1H, CH C_2 , ArH, $J=1,97$ Hz); 7,35 (dd, 1H, CH C_5 , ArH, $J=1,97$ Hz y $J=8,15$ Hz), 7,34 (dd, 1H, CH C_6 , ArH, $J=6,18$ Hz y $J=1,97$ Hz); 8,51 (sa. NH_3^+ Cl). ^{13}C -RMN (DMSO- d_6) δ ppm: 15,8; 36,2; 38,3; 50,9; 55,1; 125,0; 125,2; 127,4; 130,5; 131,2; 131,9; 132,9; 140,1; 140,2. Anal. Calcd. (%) $C_{18}H_{20}Cl_3N$: C, 60.61; H, 5.65; N, 3.93. Encontrado: C, 60.63; H, 5.64; N, 4.14.

2.3 SECCIÓN FARMACOLÓGICA

Se utilizaron ratas machos de la cepa *Sprague-Dawley* de 150 a 250 g de peso corporal, mantenidas bajo períodos alternativos de luz y oscuridad, con libre acceso al agua y alimento estándar (Ratarina®, Protinal). Cinco días antes del experimento se les implantó a las ratas, bajo anestesia con xilacina (Setton® al 2%) (1 mg/Kg. PC.; ip) y relajación con ketamina, una cánula metálica en el ventrículo lateral-derecho, según las coordenadas: antero-posterior -0,40 mm del Bregma; 1,2 mm lateral (ICV) (Angel y col., 008). Las cánulas, empleadas como guía para la introducción de la aguja de inyección ICV, se fabricaron utilizando inyectoras 20G con un largo inferior a 4

mm, fijadas al cráneo permanentemente mediante acrílico y cemento plástico. Para las pruebas de estereotipia se preparó una solución de las drogas patrones de apomorfina (APO-go PEN 10 mg/mL, solución inyectable), haloperidol (Haldol 50 mg/mL, solución inyectable, Janssen Pharmaceutica) y ziprasidona (Geodon, polvo para solución, laboratorios Pfizer.), disueltas en solución salina e inyectadas por vía intraperitoneal a la dosis de 1 mg/Kg de peso corporal. Los compuestos (9) y (10) se disolvieron en solución isotónica de NaCl y se inyectaron 5 μ L en el ventrículo lateral derecho (ICV); para ello se empleó una jeringa Hamilton de 10 μ L provista de un tope, para aplicación precisa del compuesto. A un grupo de ratas canuladas se le realizó una lesión con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (Sigma Aldrich, Saint Louis, MO) (112 mM, pH=7,4). La solución neurotóxica fue infundida en el ventrículo lateral-derecho (ICV), con la ayuda de una inyectora Hamilton de 10 μ L a una dosis de 200 μ g/5 μ L. Para conocer si los compuestos (9) y (10) inducen en las ratas conductas estereotipadas, es decir, una actividad motora repetitiva y sin propósito, las observaciones se realizaron introduciendo a cada animal en una caja de observación de acrílico transparente con las dimensiones: 32x28x28 cm. Para cada una de las pruebas se utilizaron grupos de cuatro animales, y se evaluaron las siguientes conductas: lamidas, roídas (mordidas), olfateos y acicalamientos. Antes de la medición de la conducta estereotipada, los animales se introdujeron en la caja de observación y se dejaron por un período de 15 minutos para que se habituaran a la misma. Los datos recolectados se registraron empleando una computadora dotada de un software para contar el número de movimientos estereotipados. Las observaciones se realizaron por 60 minutos, divididos en 10 intervalos de 6 minutos cada uno (Angel

y col., 2008; 2015). Los compuestos en estudio se inyectaron de manera individual para cada grupo de prueba, a las dosis de 50 µg/5 µL. Posteriormente se evaluó la conducta estereotipada inducida por estos compuestos, en los grupos de ratas pretratadas con haloperidol (0,2 mg/Kg. PC., i.p) un conocido antagonista de los receptores dopaminérgicos y con la ziprasidona (dosis de 1 mg/Kg. PC., i.p) un antipsicótico atípico; para lo cual, se procedió a inyectar cada una de estas drogas 15 minutos antes de la administración (ICV) del compuesto evaluado. Con respecto al grupo de ratas canuladas a las cuales se le practicó la lesión con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (Angel y col., 2015) a nivel (ICV), se le administraron por esta vía los compuestos **(9)** y **(10)** a la dosis de 50 µg/5µL. Los resultados fueron expresados como la media + E.E.M. La significancia de los resultados fue analizada mediante el análisis de varianza de una vía (ANOVA) y la prueba de Newman-Keul (Snedecord y Cochran, 1982). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo. El análisis de los resultados y la elaboración de los gráficos se realizaron empleando el programa GraphPad Prism versión 5.1.

Resultados y discusión

En el presente trabajo se sintetizaron las mezclas racémicas de los Clorhidratos de N-((2,4-diclorofenil)-1-metil-etil)-2-aminoindano **(9)** y N-((3,4-diclorofenil)-1-metil-etil)-2-aminoindano **(10)** de acuerdo a la ruta sintética en la **figura 2**. Los productos finales se obtuvieron a partir de la reacción de aminación reductiva entre los intermediarios claves clorhidrato del 2-aminoindano **(11)** y las fenilacetonas (2,4-diclorofenil)-1-metil-etilcetona **(12a)** y (3,4-diclorofenil)-1-metil-etilcetona **(12b)** (Angel y col., 2008; 2015; Charris y col., 1997). La existencia de cada compuesto se corroboró de acuerdo a sus datos

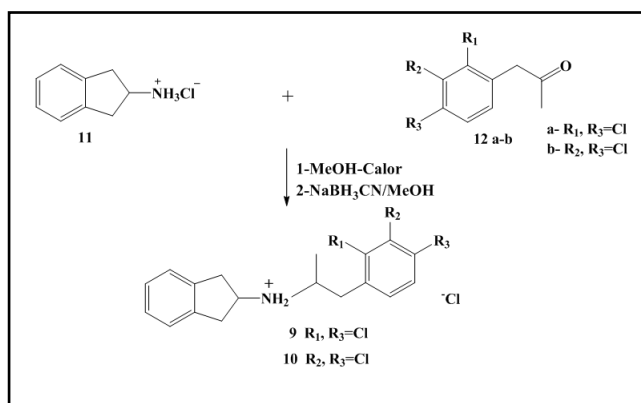


Figura 2. Ruta Sintética de los compuestos Clorhidratos del N-((2,4-diclorofenil)-1-metil-etil)-2-aminoindano **(9)** y N-((3,4-diclorofenil)-1-metil-etil)-2-aminoindano **(10)**.

espectroscópicos de RMN ^1H y ^{13}C , punto de fusión y análisis elemental.

Los resultados farmacológicos (**Figura 3**), demuestran que la administración ICV de los compuestos **(9)** y **(10)** (50 µg/5µL), producen aumentos significativos en las conductas estereotipadas de lamidas, roídas y acalamientos, pero sin alterar la conducta de los olfateos. Las conductas estereotipadas mostradas por ambos compuestos, fueron bloqueadas por el antipsicótico típico haloperidol. El pretratamiento con la ziprasidona, incrementó significativamente la conducta de lamidas y los acalamientos inducidos por los compuestos **(9)** y **(10)**, mientras que por el contrario, las roídas fueron bloqueadas. La desnervación química mediante el uso de la neurotoxina 6OH-dopamina (6OHDA), incrementó significativamente las roídas y los olfateos inducidos por los compuestos **(9)** y **(10)**, mientras que redujo significativamente las conductas las lamidas y los acalamientos.

Es bien conocido que la estereotipia es el principal componente de varios desórdenes psiquiátricos, incluidos el autismo infantil (Rollema, 2000) y la esquizofrenia (Costall y col., 1977). Se ha

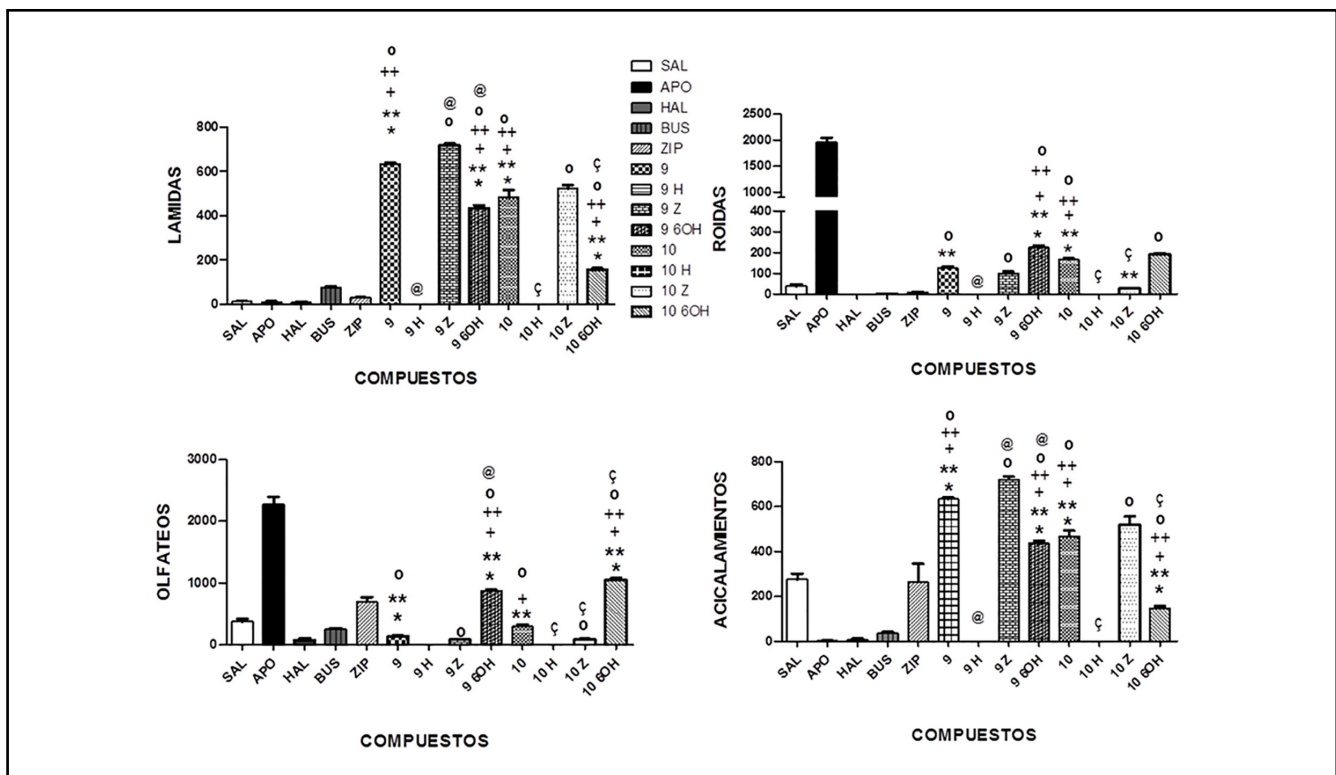


Figura 3. Efectos de los compuestos (9) y (10) (50 µg) sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la suma de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron por una hora. Los resultados se expresaron como la media \pm E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante análisis de variancia (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman-Keul. *diferencia significativa (ds) vs. salina (SAL); **ds vs. apomorfina (APO); + ds vs. haloperidol (HAL); ++ ds vs. buspirona (BUS); ° ds vs. ziprasidona (ZIP); @ ds vs. compuesto 9 (50 µg); Ç ds vs. compuesto 10 (50 µg). $p \leq 0,05$.

establecido que la estereotipia (olfateos y roídas), es un comportamiento dependiente de la dopamina y el sustrato neural del comportamiento estereotipado inducido por la apomorfina en animales, se debe a las proyecciones dopaminérgicas de la región de los núcleos caudado y putamen (Costall y col., 1977). Por otra parte, la activación de los receptores de dopamina D_1 - D_2 sobre el núcleo estriado produce una respuesta que es expresada como un comportamiento excesivo y repetitivo (esteriotipia) (Rollema, 2000; Costall y col., 1977; 1977; Kapur y col., 2001; Bardin y col., 2006; Angel y col., 2011). Es decir, que la activación de los receptores dopaminérgicos a nivel del sistema límbico expresa la conducta estereotipada de lamidas y acicalamientos, mientras que los olfateos y roídas son respuestas a la activación de los receptores a nivel del sistema extrapiramidal.

Ahora bien, se sabe que la apomorfina es un agonista dopaminérgico que interactúa con los receptores D_1 - D_2 , y el haloperidol es un potente antagonista de los receptores dopaminérgicos cerebrales por lo que es considerado un potente neuroléptico (antipsicótico típico) (Costall y col., 1977). En cuanto a la ziprasidona, su acción farmacológica se diferencia del haloperidol en primer lugar por ser un antipsicótico atípico, que bloquea los receptores $5HT_{2a}$ y D_2 (en una proporción de 8:1 respectivamente), y en segundo lugar por ser un agonista parcial del receptor $5HT_{1a}$ (Rollema, 2000; Kapur y col., 2001; Bardin y col., 2006; Angel y col., 2011).

Nuestros resultados parecen indicar que la acción central de los compuestos (9) y (10) involucra la participación de mecanismos dopaminérgicos cerebrales.

En efecto, la administración ICV de dichos compuestos produjo respuestas estereotipadas significativas en las lamidas, roídas y acicalamientos, y no en los olfateos, indicando una posible acción agonística de estos compuestos. Dicha acción agonística se ratifica por el hecho que el pre-tratamiento con haloperidol fue capaz de bloquear completamente las tres conductas estereotipadas inducidas por los compuestos **(9)** y **(10)**. Por otra parte, la observación que el pretratamiento con ziprasidona produce un incremento significativo en las lamidas y los acicalamientos inducidos por ambos compuestos, indica que estos, se comportan en forma similar a los reportados para otros agonistas dopaminérgicos al ser co-administrados con ziprasidona o la clozapina en ratas (Kapur y col., 2001; Bardin y col., 2006). Se sabe que la ziprasidona aumenta el tono dopaminérgico, cuando se activan los receptores 5HT_{1a} y bloquean los 5HT_{2a}. Este incremento selectivo de la liberación de dopamina ocurre en la región de la corteza prefrontal (sistema mesocortical). También la ziprasidona bloquea al receptor D₂. Fundamentados en esto podemos inferir, que los compuestos **(9)** y **(10)** al actuar como agonistas dopaminérgicos, interactúan con sus receptores a nivel del sistema límbico (acicalamientos y lamidas) y los ganglios basales (roídas). El hecho que la ziprasidona produzca un aumento del tono dopaminérgico sobre las neuronas de la corteza prefrontal, se asocia con un incremento significativo de las conductas estereotipadas propias del sistema límbico, por lo que los compuestos **(9)** y **(10)** podrían estar interactuando a este nivel. Contrariamente, la activación de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales inducida por los compuestos **(9)** y **(10)** (conducta roídas) fue bloqueada, una posible explicación podría estar relacionada

con la acción inhibitoria del receptor D₂ por parte de la ziprasidona. Estos resultados están en concordancia con los reportados previamente por nuestro grupo en otros compuestos sintetizados y evaluados farmacológicamente donde la coadministración con ziprasidona, aumentó las lamidas y los acicalamientos (Angel y col., 2008; 2011; 2015; 2015).

La respuesta estereotipada de los compuestos **(9)** y **(10)** podría ser el resultado de una acción presináptica (indirecta) o postsináptica (directa). En la acción presináptica, los compuestos podrían ejercer la depleción del neurotransmisor o el bloqueo de algún receptor dopaminérgico presináptico que regule la secreción del neurotransmisor; mientras que en la acción postsináptica, los compuestos podrían estar interactuando con su propio receptor. Con el fin de tener una aproximación sobre el posible mecanismo de acción de los compuestos **(9)** y **(10)** se procedió a la desnervación química de las neuronas dopaminérgicas mediante el uso de una neurotoxina, la 6-OHDA (Angel y col., 2015a,b; Turner y col., 2006; Luquin, 2000). Nuestros hallazgos demuestran que la desnervación dopaminérgica central incrementa significativamente la acción agonista ejercida por los compuestos **(9)** y **(10)** en las conductas estereotipadas roídas y olfateos, lo que parece indicar que los mismos son mecanismos dopaminérgicos independientes de su acción presináptica; mientras que el hecho de que la 6OHDA reduce significativamente la conducta estereotipada de lamidas y acicalamiento podría estar relacionado con un efecto mixto pre- y postsináptico de los compuestos **(9)** y **(10)** en su acción a nivel del sistema límbico.

Desde el punto de vista químico medicinal la actividad mostrada por los compuestos **(9)** y **(10)** se debe a

la incorporación de la estrategia de hibridación en su diseño, al permitir la unión de dos fragmentos farmacofóricos parciales a través de un enlace covalente. En una porción está presente el fragmento del 2-aminoindano (**11**) que contiene el farmacóforo parcial del receptor dopaminérgico, y en la otra, está presente las fenilacetonas (**12a,b**), sustituidas sobre el anillo aromático por átomos de cloro en las posiciones 2,4 y 3,4. Los resultados farmacológicos nos permiten proponer que los compuestos (**9**) y (**10**), al ser administrados ICV podrían sufrir una activación metabólica, por medio de una reacción de hidroxilación aromática en el núcleo 2-aminoindano y el producto metabólicamente activo guardaría una estrecha relación con el farmacóforo dopaminérgico (fragmento m-hidroxifeniletilamina), necesario para ejercer la actividad farmacológica (**Figura 4**). Cabe destacar que los productos finales sólo poseen el farmacóforo parcial dopaminérgico (fragmento feniletilamina) sobre el anillo indano y bajo esta forma no son capaces de interactuar directamente sobre su receptor, por lo que estos compuestos para ejercer su actividad postsináptica agonística deben ser activados enzimáticamente y así, dar origen a la forma activa para interactuar sobre sus receptores. De acuerdo a los resultados farmacológicos, los compuestos estudiados se comportan como profármacos, ya que una vez administrados se requiere un tiempo de espera para iniciar la evaluación. Durante ese lapso la formas inactivas de los compuestos (**9**) y (**10**) dentro del organismo o sistema biológico, sufren una reacción metabólica (enzimática) capaz de incorporar el grupo OH (fenólico) en las posiciones 4 (análogo del rotámero alfa) (**9a**) y (**10a**) y 6 (análogo del rotámero beta) (**9b**) y (**10b**) del anillo indano,

formándose dos posibles metabolitos activos que contiene el farmacóforo total dopaminérgico (fragmento m-hidroxifeniletilamina). Los resultados experimentales farmacológicos confirman su acción agonista a través de mecanismos dopaminérgicos post-sinápticos, para lograr esta actividad es importante que ocurra la bioactivación metabólica, aproximación que estaría en concordancia con nuestros resultados reportados previamente (Angel y col., 2003; 2004; 2008; 2011; 2015; Andujar y col., 2006; Angel, 2008) (**Figura 4**).

De hecho, la incorporación del fragmento farmacofórico "m-hidroxifeniletilamina" en el núcleo indano, permite que interactúe a nivel postsináptico con receptores D₂, tal y como lo demuestra el aumento significativo de la conducta estereotipada olfateo y roídas en ratas desnervadas con 6OHDA. Esta acción se explica ya que se sabe que la denervación dopaminérgica con 6OHDA, induce a supersensibilidad en los receptores D₂ a nivel de los ganglios basales (Luquin, 2000).

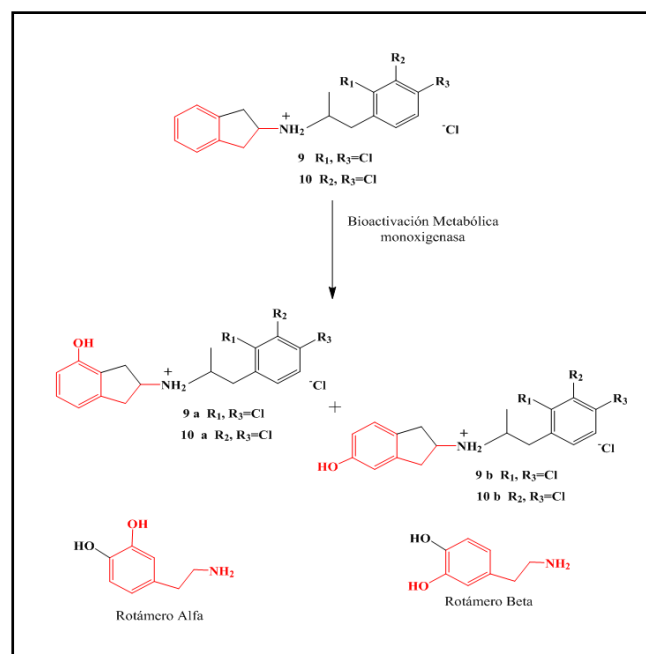


Figura 4. Posible bioactivación metabólica de los profármacos (**9**) y (**10**).

Por otro lado es importante señalar el patrón de sustitución de los átomos de cloro sobre el anillo bencílico del fragmento fenilisopropilamino presente en estos compuestos, como se muestra en la **figura 3**, las respuestas límbicas ejercidas por estos compuestos son superiores cuando la sustitución de los átomos de cloro están en las posiciones 2,4 mientras que, las respuestas extrapiramidales (ganglios basales) son superiores cuando la sustitución de los átomos de cloro están en las posiciones 3,4. Al parecer el compuesto (**9**) presenta mayor selectividad hacia las respuestas límbicas mientras que, en las respuestas extrapiramidales ocurre lo contrario con el compuesto (**10**).

En resumen, los compuestos (**9**) y (**10**) fueron diseñados mediante las estrategias de la química medicinal, que contienen las aproximaciones farmacofóricas de los profármacos. Su obtención se realizó a través de las rutas clásicas contenidas en la síntesis orgánica y su evaluación farmacológica reveló que ambos compuestos poseen actividad agonística a través de la activación de los mecanismos dopaminérgicos centrales. El tipo de sustitución sobre el anillo aromático del fragmento fenilisopropilamino mostró patrones de selectividad sobre los sistemas dopaminérgicos centrales, de tal manera que la sustitución de los átomos de cloro en las posiciones 2,4 favorecen las respuestas límbicas (lamidas y acicalamientos) mientras que la sustitución 3,4 activa las respuestas de los ganglios basales (roídas y olfateos).

Agradecimientos

Este trabajo fue subvencionado por el Programa VAC-CONDES-CC-0239-17, Proyecto VAC-CONDES-CC-0615-14, Programa VAC-CONDES-CC-0406-15.

Referencias bibliográficas

- Andujar S, Garibotto F, Migliore de Angel B, Angel-Guío JE, Charris J, Enriz RD. 2006. Molecular recognition and binding mechanism of N-aralkyl substituted 2 aminoindans to the dopamine D2 receptor. A theoretical study. *J Argentina Chem Soc* 94: 1–11.
- Angel JE, Rodríguez L, Medina Y, Suárez-Roca H, Migliore de Angel B, Israel A, Charris J, López S, Caldera J. 2003. Conformational theoretical study of substituted and non-substituted N-aralkyl-2-aminoindans and its relation with dopaminergic activity. *J Mol Struct (Theochem)* 636: 1–8.
- Angel JE, Charris J, Israel A, Migliore de Angel B, Suárez-Roca H, Garrido M, López S, Díaz E, Ferrer R, Michelena de Báez E, Rodríguez L, Silva J, Moronta A, Espinoza G, Quintero L. 2004. Perfil dopaminérgico del compuesto 2-aminoindano-N-aralkil sustituido. *Arch Venezol Terap Farmacol* 23: 136–142.
- Angel JE. 2008. Una Compilación en el Diseño y Evaluación Farmacológica Preliminar de Nuevos Compuestos con Actividad Dopaminérgica Central. *Invest Clin* 49: 71–73.
- Angel JE, Andujar S, Migliore de Angel B, Charris J, Israel A, Suárez-Roca H, López S, Garrido M, Cabrera E, Visbal G, Rosales C, Suvire F, Enriz R. 2008. Synthesis, dopaminergic profile and Molecular Dynamics Calculations of N-Aralkyl substituted 2-aminoindans. *Bioorg Med Chem* 16: 3233–3244.
- Angel JE, Ferrer R, Urdaneta N, Porta N, Rodríguez L, Rosales C, Espinoza G, Angel L, Balza K, Perdomo L, Faría A, Dabian A, Zapata M, Linero A, Acurero G, Israel A, Garrido M, Suárez H, Migliore de Angel B, López S, Charris J, Ramírez M. 2015a. Novedosos agentes dopaminérgicos centrales derivados del 2-aminoindano-4,7 disustituido atípico. Síntesis y perfil farmacológico central. *Invest Clin* 56: 137–154.
- Angel JE, Perdomo L, Balza K, Acurero G, Angel L, Dabian A, Faría A, Linero A, Zapata M, Vera M, Migliore de Angel B, Suárez H, Israel A, Charris J, López S, Ramírez M. 2015b. Design, synthesis and

- preliminary pharmacologic evaluation of 2-aminoindane-quinoline analogues as dopaminergic agents. *Der Pharma Chemica* 7: 130–135.
- Angel JE, Santiago A, Rossi R, Migliore de Angel B, Barolo S, Andujar S, Hernández V, Rosales C, Charris J, Suarez-Roca H, Israel A, Ramírez MM, Ortega J, Herrera N, Enriz RD. 2011. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of methoxilated indoles with possible dopaminergic central action. *Lat Am J Pharm* 30 1934–1942.
- Bardin L, Kleven MS, Barret-Grévoz C, Depoortere R, Newman-Tancredi A. 2006. Antipsychotic-like vs. cataleptogenic actions in mice of novel antipsychotics having D2 antagonist and 5-HT1A agonist properties. *Neuropsychopharmacol* 31: 1869–1879.
- Beaulieu J, Gainetdinov R. 2011. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol* 63: 182–217.
- Brichta L, Greengard P, Flajolet M. 2013. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci* 36: 543–554.
- Charris J, Perez J, Dominguez J, Angel JE, Duerto Z, Salazar M, Acosta H. 1997. N-aralkyl substitution of 2-aminoindans. Synthesis and their inotropic and chronotropic activity in isolated guinea pig atria. *Arzneimittel-Forsch* 47: 1208–1210.
- Costall B, Marsden CD, Naylor RJ, Pycock CJ. 1977. Stereotyped behavior patterns and hyperactivity induced by amphetamine and apomorphine after discrete 6-hydroxydopamine lesions of extrapyramidal and mesolimbic nucleus. *Brain Res* 123: 89–111.
- Costall B, Naylor RJ, Cannon JG, Lee TJ. 1977. Differentiation of the dopamine mechanisms mediating stereotyped behavior and hyperactivity in the nucleus accumbens and caudate-putamen. *J Pharm Pharmacol* 29: 337–342.
- Goodman A, Gilman L, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th Edition. Editorial Médica Panamericana: México, 1991. p. 458–461.
- Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. 2001. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiat* 158: 311–314.
- Luquin MR. 2000. Modelos experimentales de enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 31: 60–66.
- Neumeyer J, Arana G, Ram V, Kula N, Baldessarini R. 1982. Aporphines. 39. Synthesis, dopamine receptor binding, and pharmacological activity of (R)-(-)- and (S)-(+)-2-hydroxy-apomorphine. *J Med Chem* 25: 990–992.
- Rollema H. 2000. 5HT1a receptor activation contributes to Ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiat* 48: 229–237.
- Sachar B, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P. 2004. Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Biochem Pharmacol* 67: 1965–1974.
- Snedecord G, Cochran W. *Statistical Methods*. Seventh Ed. Amer Ser Printing, Iowa State University Press: Iowa, 1982.
- Turner F, Bergado AJ, Bergado RJ. 2006. Efectos del factor de crecimiento nervioso (ngF) sobre la conducta en un modelo experimental de Corea de Huntington en ratas. *Rev Tumbaga* 1: 55–68.
- Zhang A, Neumeyer J, Baldessarini R. 2007. Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: Potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders. *Chem Rev* 1: 274–302.

Recibido: 29-11-2017

Aceptado: 22-01-2018