

Novedosos agentes dopaminérgicos centrales derivados del 2-aminoindano-4,7 disustituido atípico. Síntesis y perfil farmacológico central.

Rosa Elena Ferrer-Masóarez¹, Noribel Coromoto Urdaneta-Gutierrez¹, Nicole Porta-Knabenschuh¹, Lucía Chiquinquirá Rodríguez-Villasmil¹, Cecire Carolina Rosales-Peña¹, Gustavo Adolfo Espinoza¹, Lúgía Biagina Angel-Migliore¹, Katherin del Carmen Balza-Jiménez¹, Luis Eduardo Perdomo-Zaccarce¹, Andrés Rafael Faría-Quintero¹, Akram Samear Dabian-Makarem¹, Mariana Vanessa Zapata-Cárdenas¹, Aarón Raúl Linero-Arrieta¹, Gustavo Adolfo Acurero-Castellano¹, Anita Israel-Stern², María Rosario Garrido³, Heberto Suárez-Roca¹, Biagina del Carmen Migliore de Ángel¹, Simón Enrique López-D´Sola⁴, Jaime Charris-Charris², María Matilde Ramírez-Moran¹ y Jorge Eduardo Ángel-Guío¹.

¹Laboratorio de Síntesis Orgánica, Diseño y Evaluación Farmacológica de Nuevos Productos, Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

²Laboratorio de Neuropeptidos y ³Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

⁴Laboratorio de Química Medicinal y Heterociclos, Departamento de Química, Universidad Simón Bolívar. Caracas, Venezuela.

Palabras clave: 2-aminoindano- 4,7 di-sustituido atípico, agentes dopaminérgicos.

Resumen. En las últimas décadas son muchos los compuestos con actividad dopaminérgica central que se han diseñado, sintetizado y evaluado farmacológicamente. A pesar de ello, no se ha logrado obtener un fármaco capaz de mejorar o curar las patologías que involucran la regulación dopaminérgica en el sistema nervioso central tales como la Enfermedad de Parkinson y la esquizofrenia, entre otras. Tomando en consideración el término de “farmacóforo atípico” y a partir del compuesto **5**, se incorporó el fragmento aralquil y se sintetizaron los compuestos **10**, **11**, **13a-h** y **14a-h**. Tanto los compuestos **10** y **13a-h** bajo su forma metoxilada como los compuestos **11** y **14a-h** bajo su forma fenólica, fueron evaluados farmacológicamente para determinar su actividad agonística y antagonística sobre el sistema dopaminérgico central. Para

ello se determinó el efecto de la inyección intracerebroventricular de dichos compuestos sobre el balance hidromineral y la conducta estereotipada en ratas. Los resultados de la evaluación farmacológica preliminar muestran una acción central a través de mecanismos dopaminérgicos, siendo que los compuestos **10**, **11**, **13d-h** y **14a** mostraron respuestas como agonistas, mientras que los compuestos **14b-h**, tuvieron respuestas como antagonistas.

Novel central dopaminergic agents derived from atypical di-substituted 2-aminoindane-4, 7. Synthesis and central pharmacological profile.

Invest Clin; 2015; 56(2): 137 - 154

Key words: atypical di-substituted 2-Aminoindane-4, 7, dopaminergic agents.

Abstract. In recent decades, many compounds with central dopaminergic activity have been designed, synthesized and evaluated pharmacologically. However, it has not been possible to obtain a drug able to improve or cure diseases involving dopaminergic regulation in the central nervous system, such as Parkinson's disease and schizophrenia, among others. Taking into consideration the term "atypical pharmacophore" and from the compound **5**, the aralkyl fragment was incorporated, and the compounds **10**, **11**, **13a-h** and **14a-h** were synthesized. Both the compounds **10** and **13a-h** under its methoxylated form and the compounds **11** and **14a-h** under the phenolic form, were evaluated to determine their pharmacologically agonistic and antagonistic effects on central dopaminergic activity. For this, the effect of intracerebroventricular injection of said compounds on the hydromineral balance and stereotyped behavior in rats, was determined. The results of the preliminary pharmacological evaluation show a centrally acting action through dopamine mechanisms, in which the compounds **10**, **11**, **13d-h** and **14a** showed responses as agonists, whereas compounds **14b-h**, had responses as antagonists.

Recibido: 10-07-2014 Aceptado: 05-03-2015

INTRODUCCIÓN

La dopamina (DA) es un neurotransmisor presente principalmente en la sustancia negra, el cuerpo estriado y en el sistema límbico. Las inervaciones dopaminérgicas son las más destacadas a nivel cerebral, en donde se han identificado cuatro vías principales en el cerebro de mamíferos. Las vías nigroestriatal, mesolímbica, mesocortical y tuberoinfundibular se originan a partir de

las secciones A9 (nigroestriatal), A10 (mesolímbica y mesocortical) y A8 (tuberoinfundibular). Estas neuronas están implicadas en varias funciones vitales del sistema nervioso central (SNC), que incluye la motricidad, la alimentación, el afecto, la recompensa, el sueño, la atención, la memoria, el aprendizaje y el humor (1, 2). La función de los sistemas dopaminérgicos en el sistema nervioso central se ha convertido en foco de gran interés, debido a que diver-

sas alteraciones en la transmisión dopaminérgica han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos del SNC, tales como 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, trastornos psicóticos que incluyen a la esquizofrenia y la dependencia a drogas como la anfetamina y la cocaína. Cabe destacar que, mientras la EP produce hipoquinesia, la EH produce hiperquinesia, lo cual a su vez presenta relación con las disquinesias provocadas por el tratamiento excesivo con la L-dopa (1-3). En la segunda encontramos la esquizofrenia que se caracteriza por episodios de desórdenes en el pensamiento, alucinaciones, decepción o engaños, aislamiento de la sociedad y otros comportamientos extraños (4). 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 (5-20). Los análogos del compuesto **4** fueron sintetizados y evaluados a fin de elucidar cómo el sustituyente N-aralquil sobre el 2-aminoindano modificaba la actividad dopaminérgica central, tanto agonista como antagonista (21-26). Por otro lado, en la década de los 80, el fragmento no clásico 3,4-dimetoxifeniletilamino fue incorporado en los análogos de los compuestos **5-8** y considerado como un farmacóforo atípico (27-29). Esta clase de compuestos se clasifican como agonistas dopaminérgicos no clásicos y se desconoce con certeza el modo de interacción sobre el receptor. No se descarta la posibilidad que esté ocurriendo una O-desmetilación, que pueda provocar la formación de las funciones fenólicas en las posiciones 4 y 7 sobre

el anillo indano, lo cual induciría una acción agonista en el receptor dopaminérgico, tal como se ha reportado en los trabajos realizados por Zweig y Castagnoli (30) donde se demostró que el compuesto 4-metil-2,5-dimetoxifenil-isopropilamina **9** sufría esta reacción metabólica. Tomando en consideración el término de “farmacóforo atípico” y a partir del compuesto **5**, incorporamos el fragmento aralquil, ampliamente estudiado por nosotros, y se sintetizaron los compuestos **10**, **11**, **13a-h** y **14a-h** (Fig. 1). Tanto los compuestos **10** y **13a-h** bajo su forma metoxilada como los compuestos **11** y **14a-h** bajo su forma fenólica, fueron evaluados farmacológicamente para determinar su actividad agonística y antagonística sobre el sistema dopaminérgico central, al estudiar los parámetros de comportamiento conductual tales como la estereotipia y la diuresis y natriuresis en los compuestos **10** y **13a-c**. Para obtener los compuestos **13a-h**, se siguieron las condiciones de reacción reportadas por Charris y col. (21) donde se realizó una reacción de aminación reductiva, entre el compuesto **10** con las cetonas **12a-h**, respectivamente. Para la síntesis de los productos finales (fenoles) como mezclas racémicas **14a-h** y el compuesto **11**, se sometieron los compuestos metoxilados a una reacción con HBr (48%) bajo reflujo, como se muestra en la Fig. 2, de acuerdo al procedimiento seguido por Angel y col. (26).

MATERIALES Y MÉTODOS

SECCIÓN QUÍMICA

Los puntos de fusión no fueron corregidos y se determinaron mediante el uso de un aparato “Thomas Hoover Capillary Melting Point”. Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear ^1H y ^{13}C fueron registrados a través de un espectrómetro Jeol de 270 MHz, ubicado en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela;

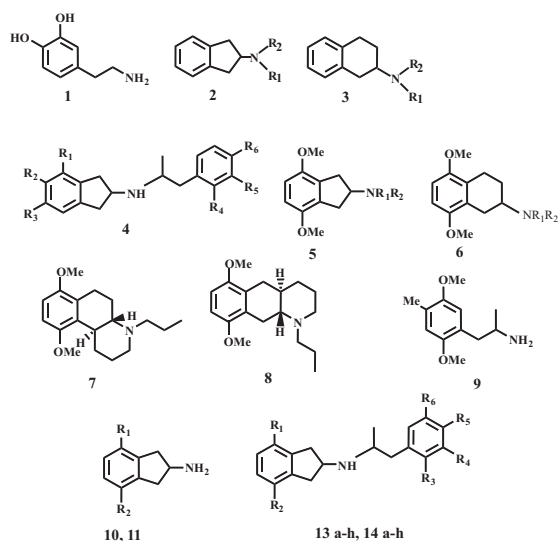
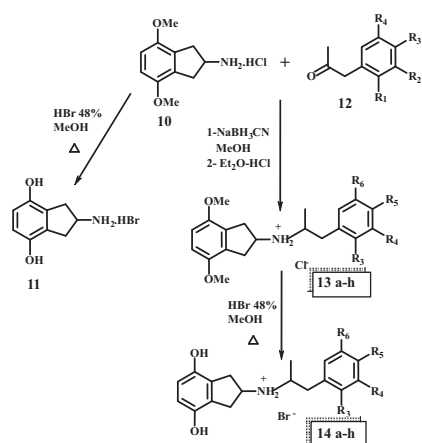


Fig. 1. Estructuras de los compuestos 1-14.

siendo reportados en ppm (δ), la señal del TMS como estándar interno a campo bajo. La pureza de todos los compuestos fue determinada por cromatografía de capa fina usando solvente con distinta polaridad. Todos los solventes fueron destilados y secados de manera usual.

Síntesis de los análogos del clorhidrato del *N*-[2-(fenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 a-h)

Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto 10 (0,35 mmol) disuelto 20 mL de metanol con el compuesto 12 a-h (0,82 mmol), por 6 horas. Posteriormente se añadió cianoborohidruro de sodio (3,5 mmol) y



Compuesto	R1	R2
10	-OMe	-OMe
11	-OH	-OH

Compuesto	R1	R2	R3	R4	R5	R6
13a	-OMe	-OMe	H	H	H	H
13b	-OMe	-OMe	H	H	-OMe	H
13c	-OMe	-OMe	H	-OMe	H	H
13d	-OMe	-OMe	-OMe	H	H	H
13e	-OMe	-OMe	-OMe	H	H	-OMe
13f	-OMe	-OMe	H	-OMe	H	-OMe
13g	-OMe	-OMe	-OMe	-OMe	H	H
13h	-OMe	-OMe	-H	-OMe	-OMe	H
14a	-OH	-OH	H	H	H	H
14b	-OH	-OH	H	H	-OH	H
14c	-OH	-OH	H	-OH	H	H
14d	-OH	-OH	-OH	H	H	H
14e	-OH	-OH	-OH	H	H	-OH
14f	-OH	-OH	H	-OH	H	-OH
14g	-OH	-OH	-OH	-OH	-H	H
14h	-OH	-OH	-H	-OH	-OH	H

Fig. 2. Ruta para la síntesis de los compuestos 10, 11 y 14 a-h.

se dejó a temperatura ambiente en agitación por 72 horas. Al cabo de este periodo se trató la mezcla con 2 mL de HCl (concentrado) y las sustancias volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla resultante se trató con agua destilada (20 mL) y extrajo con éter etílico. La fase acuosa fue llevada a pH 10 con granallas de hidróxido de sodio y se extrajo nuevamente con éter etílico. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, secaron con sulfato de sodio anhidro, filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto final, de aspecto aceitoso, fue tratado con éter dietílico-HCl para obtener un sólido que fue recristalizado en isopropanol-éter.

Clorhidrato de N-[2-(fenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 a)

Sólido blanco, pf.: 210-212°C, 0,072 g (60%). ¹H-RMN (H₂O-*d*₂)δ: 1,30(d, 3H, CH₃, J= 8,0 Hz); 2,91-3,03(m, 2H, CH₂); 3,15(dd, 2H, CH₂), J= 4,02 Hz y J= 6,04 Hz); 3,31(dd, 2H, CH₂, J= 8,0 Hz); 3,73(m, 1H, CH); 4,30(m, 1H, CH); 6,67(s, 2H, ArH (indano)); 7,37(m, 5H, ArH (aralquil)). ¹³C-RMN (H₂O-*d*₃)δ: 15,67; 32,82; 33,34; 37,90; 54,39; 55,47; 115,41; 126,96; 127,61; 129,30; 129,65; 136,00; 145,41.

Clorhidrato de N-[2-(4-metoxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 b)

Sólido amarillo, pf.: 182-184°C, 0,070 g (53%). ¹H-RMN (H₂O-*d*₂)δ: 1,26(d, 3H, CH₃, J= 6,4 Hz); 2,8- 3,0(m, 4H, 2CH₂); 3,29(m, 2H, CH₂); 3,66(m, 1H, CH); 3,79(s, 9H, (-OCH₃)₃); 4,29(m, 1H, CH); 6,68(s, 2H, ArH (indano)); 6,90(d, 2H, ArH (aralquil), J= 8,66 Hz); 7,20(d, 2H, ArH (aralquil), J= 7,2 Hz).

Clorhidrato de N-[2-(3-metoxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 c)

Sólido marrón, pf.: 194-196°C, 0,072 g (55%). ¹H-RMN (H₂O-*d*₂)δ: 1,32(d, 3H, CH₃,

J= 7,94 Hz); 2,96-3,02(dd, 2H, CH₂, J= 3,97 Hz y J= 4,36 Hz), 3,07(m, 2H, CH₂); 3,29-3,28(dd, 2H, CH₂, J= 7,9 Hz y J= 7,94 Hz); 3,54(m, 1H, CH); 3,81(s, 9H, (-OCH₃)₃); 4,21(m, 1H, CH); 6,91(s, 2H, ArH (indano)); 6,95(m, 3H, ArH (aralquil)); 7,34(dd, 1H, ArH (aralquil), J= 4,4 Hz y J= 3,31 Hz).

Clorhidrato de N-[2-(2-metoxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 d)

Sólido marrón, pf.: 190-192°C, 0,070 g (52%).

Clorhidrato de N-[2-(2,5-dimetoxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 e)

Sólido amarillo, p.f.: 216-218°C, 0,13 g (91%). ¹H-RMN (H₂O-*d*₂)δ: 1,26(d, 3H, CH₃, J= 6,6 Hz); 2,92(dd, 1H, CH, J= 3,96 Hz, J= 3,73 Hz y J= 17 Hz); 3,03(dd, 1H, CH, J= 5,69 Hz, J= 6,18 Hz y J= 11 Hz); 3,23-3,45(m, 4H, 2CH₂); 3,65(m, 1H, CH); 3,77(s, 3H, -OCH₃); 3,78(s, 3H, -OCH₃); 3,79(s, 3H, -OCH₃); 3,82(s, 3H, -OCH₃); 4,09(m, 1H, CH); 6,77(s, 2H, ArH (indano)); 6,80 (d, 1H, ArH (aralquil), J= 3,38 Hz); 6,85(dd, 1H, ArH (aralquil) J= 8,40 Hz y J= 3,37 Hz); 6,92(d, 1H, ArH (aralquil), J= 8,43 Hz). ¹³C-RMN (H₂O-*d*₂)δ: 15,66; 32,89; 34,12; 35,05; 51,00; 53,00; 54,73-56,00; 109,67; 114,40; 117,33; 124,48; 127,79; 128,09; 150,17; 150,40; 154,06; 157,23. RMN-HETCOR (H₂O-*d*₂)δ: 15,66(CH₃-aralquil) se correlaciona con 1,26(d, 3H, CH₃, J= 6,6 Hz); 35,05(CH₂Aralquil) se correlaciona con 3,1 y 3,4(CH₂ (aralquil)); 51,00(CH (C₂-indano)) se correlaciona con 4,09(m, 1H, CH (C₂-indano)); 53,00(CH-aralquil) se correlaciona con 3,65(m, 1H, CH (aralquil)); 58((-OCH₃)₄) se correlaciona con 3,7((-OCH₃)₄). RMN-COSY (H₂O-*d*₂)δ: 1,26(d, 3H, CH₃, J= 6,6 Hz) se correlaciona con 3,65(m, 1H, CH (aralquil)).

Clorhidrato de N-[2-(3,5-dimetoxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 f)

Sólido blanco, p.f.: de 215-217°C, 0,07 g (49%). ¹H-RMN (DMSO-d₆)δ: 1,17(d, 3H, CH₃, J= 7,18 Hz); 3,0-3,44(m, 7H, 2CH₂(indano), CH₂ (aralquil), CH (aralquil)); 3,67(s, 3H, -OCH₃); 3,72(s, 3H, -OCH₃); 3,74(s, 3H, -OCH₃); 3,76(s, 3H, -OCH₃); 4,12(m, 1H, CH); 6,39(s, 1H, ArH (aralquil)); 6,46(s, 1H, ArH (aralquil)); 6,52 (s, 1H, ArH (aralquil)); 6,77(s, 1H, ArH (indano)). ¹³C-RMN (DMSO-d₆) δ: 16,03; 33,20; 33,80; 35,00; 51,00; 53,56; 54,88-55,93; 99,11; 108,00; 108,49; 110,29; 128,94; 128,97; 139,50; 150,01; 150,25; 161,11; 161,11. El RMN-HETCOR (DMSO-d₆)δ: 1,17(d, 3H, CH₃, J= 7,18 Hz) se correlaciona con 16,03(CH₃-aralquil); 6,39(s, 1H, ArH (C₄-aralquil)) se correlaciona con 99,11 (C₄-aralquil); 6,46(d, 1H, ArH (C₂-C₆-aralquil)) se correlaciona con 108,00 (C₂-C₆-aralquil); 6,52(s, 1H, ArH (C₂-C₆-aralquil)) se correlaciona con 108,49(C₂-C₆-aralquil); 6,77(s, 1H, ArH (C₅-C₆-indano)) se correlaciona con 110,29(C₅-C₆-indano).

Síntesis del clorhidrato de N-[2-(2,3-dimetoxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 g)

Sólido blanco, p.f.: 214-216°C, 0,12 g (84%). ¹H-RMN (MeOH-d₄)δ: 1,24(d, 3H, CH₃, J= 6,7 Hz); 2,94(dd, 1H, CH, J= 3,94 Hz y J= 16,79 Hz); 3,01(dd, 1H, CH, J= 7,21 Hz y J= 12,59 Hz); 3,30(m, 2H, CH₂); 3,37(m, 1H, CH); 3,45(dd, 1H, CH, J= 2,16 Hz y J= 7,75 Hz); 3,61(m, 1H, CH); 3,78(s, 3H, -OCH₃); 3,79(s, 3H, -OCH₃); 3,83(s, 3H, -OCH₃); 3,86(s, 3H, -OCH₃); 4,09(m, 1H, CH); 6,77(s, 2H, ArH (indano)); 6,83 dd, 1H, ArH (aralquil), J= 1,75 Hz y J= 8,15 Hz); 6,98(dd, 1H, ArH (aralquil), J= 1,75 Hz y J= 8,31 Hz); 7,03(dd, 1H, ArH (aralquil), J= 8,39 Hz). ¹³C-RMN (MeOH-d₃)δ: 15,39; 33,33; 33,86; 34,84; 51,02; 54,74; 55,00-56,00; 109,67; 112; 122; 124;

127,84; 127,92; 128; 147; 150,12; 150,37 y 152,96. El RMN-HETCOR (MeOH-d₃)δ: 15,39(CH₃-aralquil) se correlaciona 1,24(d, 3H, CH₃, J= 6,7 Hz); 33,33(CH₂ (C₁ ó C₃-indano)) se correlaciona con 3,01(CH₂ (C₁ ó C₃-indano)); 33,86(CH₂ (C₁ ó C₃-indano)) se correlaciona con 3,45(CH₂ (C₁ ó C₃-indano)); 34,84(CH₂Ar-aralquil) se correlaciona con 3,1 y 3,3(CH₂Ar-aralquil); 51,02(CH (C₂-indano)) se correlaciona con 4,09(m, 1H, CH (C₂-indano)); 53,00(CH-aralquil) se correlaciona con 3,61(m, 1H, CH (aralquil)). El RMN-COSY (MeOH-d₃)δ: 1,24(d, 3H, CH₃, J= 6,7 Hz) se correlaciona con 3,61(m, 1H, CH (aralquil)).

Síntesis del clorhidrato de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (13 h)

Sólido blanco, p.f.: 160°C, 0,107 g (75%). ¹H-RMN (MeOH-d₄)δ: 1,29(d, 3H, CH₃, J= 6,42 Hz); 2,68(dd, 1H, CHAr); 3,05(dd, 2H, CH₂, J= 7,21 Hz y J= 12,59 Hz); 3,20(dd, 1H, CHAr); 3,40(dd, 2H, CH₂, J= 2,16 Hz y J= 7,75 Hz); 3,60(m, 1H, CH); 3,81(s, 3H, -OCH₃); 3,82(s, 3H, -OCH₃); 3,83 (s, 3H, -OCH₃); 3,84(s, 3H, -OCH₃); 4,27(m, 1H, CH); 6,76(s, 2H, ArH (indano)); 6,81(d, 1H, ArH (aralquil), J= 7,5 Hz); 6,84(d, 1H, ArH (aralquil) J= 1,99 Hz); 6,94(dd, 1H, ArH (aralquil), J= 7,5 Hz y J= 1,72 Hz). ¹³C-RMN (MeOH-d₃)δ: 15,20; 33,29; 33,70; 38,78; 48,00-50,00; 51,02; 54,74; 112,39; 113,15; 113,24; 121,71; 127,95; 128,56; 148,75; 149,69 y 150,18. El RMN-HETCOR (MeOH-d₄)δ: 15,20(CH₃-aralquil) se correlaciona con 1,29(d, 3H, CH₃, J= 6,7 Hz); 33,29(CH₂ (C₁ ó C₃-indano)) se correlaciona con 3,05(dd, 2H, CH (C₁ ó C₃_{psax}-indano)); 33,29(CH₂ (C₁ ó C₃-indano)) se correlaciona con 3,40(dd, 1H, CH (C₁ ó C₃_{psec}-indano)); 38,78(CH₂Ar-aralquil) se correlaciona con 2,68 y 3,20(dd, 1H, CH Ar, aralquil); 51,02 (CH (C₂-indano)) se correlaciona con 4,27(m, 1H, CH (C₂-indano)); 54,74(CH-aralquil) se correlaciona con 3,60(m, 1H, CH (aralquil)).

Síntesis de análogos del bromhidrato de N-[2-(fenil)-1-metil-etil]-4,7-dihidroxi-2-aminoindano (14 a-h)

Se añadió el compuesto **13 a-h** (0,15mmol) en 2 mL de metanol, hasta asegurar la disolución en caliente y se adicionó HBr 48% (1,5 mL). Se sometió a reflujo durante 2 horas. Transcurridas las 2 horas se agregó una cantidad adicional de HBr 48% (0,5 mL), continuando el reflujo por 9 horas más. A la disolución resultante se adicionaron 2 mL de agua y una pizca de carbón activado manteniendo el reflujo durante 20 minutos, luego fue filtrada en caliente y lavada con agua. Posteriormente se elimina el solvente a presión reducida, y se obtuvo sólido que fue recristalizado en isopropanol-éter etílico.

Síntesis del bromhidrato de N-[2-(fenil)-1-metil-etil]-4,7-dihidroxi-2-aminoindano (14a)

Sólido marrón, pf.: 170-172°C, 0,04g (73%). $^1\text{H-RMN}$ (MeOH- d_4) δ : 1,30(d, 3H, CH₃, J= 7,5 Hz); 2,91- 3,03(m, 2H, CH₂); 3,15(dd, 2H, CH₂, J= 7,12 Hz y J= 4,5 Hz); 3,31(dd, 2H, CH₂); 3,73(m, 1H, CH); 4,30(m, 1H, CH); 6,67(s, 2H, ArH (indano)); 7,37(m, 5H, ArH (aralquil)). $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOH- d_3) δ : 15,67; 32,82; 33,34; 37,90; 54,39; 55,47; 115,41; 126,96; 127,61; 129,30; 129,65; 136,00 y 145,41. El RMN-HETCOR (MeOH- d_4) δ : 15,67 (CH₃-aralquil) se correlaciona con 1,30(d, 3H, CH₃, J= 7,5 Hz).

Síntesis del bromhidrato de N-[2-(4-hidroxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dihidroxi-2-aminoindano (14 b)

Sólido marrón, pf.: 200-202°C, 0,044g (77%). $^1\text{H-RMN}$ (H₂O- d_2) δ : 1,31(d, 3H, CH₃, J= 6,4 Hz); 2,78- 3,04 (m, 4H, 2CH₂); 3,33-3,36(m, 2H, CH₂); 3,66(m, 1H, CH); 4,30(m, 1H, CH); 6,68(s, 2H, ArH (indano)); 6,90(d, 2H, ArH (aralquil), J= 8,5 Hz); 7,20(d, 2H, ArH (aralquil), J= 7,1

Hz)). $^{13}\text{C-RMN}$ (H₂O- d_2) δ : 15,70; 32,85; 33,41; 38,29; 54,58; 55,55; 115,45; 115,90; 126,92; 127,77; 131,01; 145,48 y 154,88. El RMN-COSY (H₂O- d_2) δ : 1,31(d, 3H, CH₃, J= 6,4 Hz) se correlaciona con 3,66(m, 1H, CH (aralquil)).

Síntesis del bromhidrato de N-[2-(3-hidroxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dihidroxi-2-aminoindano (14 c)

Sólido marrón, pf.: 181-183°C, y se obtuvo 0,0455g (79%). $^1\text{H-RMN}$ (H₂O- d_2) δ : 1,27(d, 3H, CH₃, J= 6,0 Hz); 2,91-2,98(dd, 2H, CH₂, J= 5,4 Hz y J= 6,0 Hz); 3,07-3,09(m, 2H, CH₂); 3,27-3,35(dd, 2H, CH₂, J= 7,2 Hz y J= 6,6 Hz); 3,71(m, 1H, CH); 4,19(m, 1H, CH); 6,5(s, 2H, ArH (indano)); 6,77(m, 3H, ArH (aralquil)); 7,23(dd, 1H, ArH (aralquil), J= 4,42 Hz y J= 3,31 Hz).

Síntesis del bromhidrato de N-[2-(2-hidroxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dihidroxi-2-aminoindano (14 d)

Sólido marrón, pf.: 178-180°C, 0,0334g (58%). $^1\text{H-RMN}$ (H₂O- d_2) δ : 1,27(d, 3H, CH₃, J=7,0 Hz); 2,89- 3,00(dd, 2H, CH₂); 3,20-3,40(dd, 2H, CH₂); 3,99(m, 1H, CH); 4,21(m, 1H, CH); 6,67(s, 2H, ArH (indano)); 6,64(d, 1H, ArH (aralquil), J=7,18 Hz); 6,74(dd, 1H, ArH (aralquil), J= 3,28 Hz y J=7,18 Hz); 6,79-6,82(dd, 1H, ArH (aralquil) J= 3,28 Hz y J=7,2 Hz); 6,90(dd, 1H, ArH (aralquil) J= 1,98 Hz y J= 7,2 Hz).

Síntesis del bromhidrato de N-[2-(2,5-dihidroxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dihidroxi-2-aminoindano 14 e

Sólido marrón, pf.: 179-182°C, 0,047g (79%). $^1\text{H-RMN}$ (MeOH- d_4) δ : 1,28(d, 3H, CH₃, J= 6,6 Hz); 2,94(m, 2H, CH₂); 3,19-3,29(m, 4H, 2CH₂); 3,69(m, 1H, CH); 4,07(m, 1H, CH); 6,50(s, 2H, ArH (indano)); 6,55(d, 1H, ArH (aralquil), J= 3,28 Hz); 6,58(dd, 1H, ArH (aralquil), J= 6,05

Hz y $J = 3,05$ Hz); 6,65(d, 1H, ArH (aralquil), $J = 8,44$ Hz). ^{13}C -RMN (MeOH- d_3) δ : 15,53; 33,28; 34,45; 34,72; 51,07; 52,85; 114,42; 115,53; 117,72; 122,87; 125,86; 126,14; 146,23 y 146,49.

Síntesis del bromhidrato de N-[2-(3,5-dihidroxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dihidroxi-2-aminoindano (14 f)

Sólido marrón, pf.: 181-184°C, 0,05g (83%). ^1H -RMN (MeOH- d_4) δ : 1,27(d, 3H, CH₃, $J = 6,6$ Hz); 2,87-2,92 (m, 2H, CH₂); 3,23-3,32(m, 4H, 2CH₂); 3,73(m, 1H, CH); 4,04(m, 1H, CH); 6,15-6,16(d, 1H, ArH (aralquil), $J = 3,64$ Hz); 6,19(d, 2H, ArH (aralquil), $J = 4,04$ Hz); 6,48(s, 2H, ArH (indano)). ^{13}C -RMN (MeOH- d_3) δ : 52,85; 114,42; 115,53; 117,72; 122,87; 125,86; 126,14; 146,23 y 146,49.

Síntesis del bromhidrato de N-[2-(2,3-dihidroxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dihidroxi-2-aminoindano (14 g)

Sólido marrón, pf.: 176-180°C, y se obtuvo 0,048g (80%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 1,14(d, 3H, CH₃, $J = 6,4$ Hz); 2,7-2,81(m, 2H, CH₂); 3,10-3,26(m, 4H, 2CH₂); 6,46(s, 2H, ArH (indano)); 7,99(d, 1H, ArH (aralquil), $J = 6,42$ Hz); 8,32(bb, 4H, -OH fenólicos); 8,49(st, 1H, ArH (aralquil), $J = 7,64$ Hz y $J = 7,66$ Hz); 8,89(d, 1H, ArH (aralquil), $J = 6,23$ Hz).

Síntesis del bromhidrato de N-[2-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-etil]-4,7-dimetoxi-2-aminoindano (14 h)

Sólido marrón, pf.: 220°C, 0,047g (79%). ^1H -RMN (MeOH- d_4) δ : 1,29(d, 3H, CH₃, $J = 6,42$ Hz); 2,58(dd, 1H, CHAr); 3,02(dd, 2H, CH₂, $J = 7,21$ Hz y $J = 12,59$ Hz); 3,07(dd, 1H, CHAr); 3,30(dd, 2H, CH₂, $J = 2,16$ Hz y $J = 7,75$ Hz); 3,40(m, 1H, CH); 4,27(m, 1H, CH); 6,51(s, 2H, ArH (indano)); 6,58 (d, 1H, ArH (aralquil), $J = 8,15$ Hz); 6,66(d, 1H, ArH (aralquil), $J = 1,99$ Hz); 6,70(dd, 1H, ArH (aralquil), $J = 7,01$

Hz y $J = 1,99$ Hz). ^{13}C -RMN (MeOH- d_4) δ : 15,25; 33,11; 33,52; 38,64; 55,02; 56,74; 114,60; 115,47; 115,95; 120,43; 125,78; 127,15; 144,37; 145,53 y 146,28.

Síntesis del bromhidrato de 4,7-dihidroxi-2-aminoindano (11)

Se añadió el compuesto 10 (0,05 g; 0,22 mmol) en 2 mL de metanol, hasta asegurar la disolución en caliente y se adicionó HBr 48% (1,5 mL). Se sometió a reflujo durante 2 horas. Transcurridas las 2 horas se agregó una cantidad adicional de HBr 48% (0,5 mL), continuando el reflujo por 9 horas más. A la disolución resultante se adicionaron 2 mL de agua y una pizca de carbón activado manteniendo el reflujo durante 20 minutos, luego fue filtrada en caliente y lavada con agua. Posteriormente se eliminó el solvente a presión reducida, y se obtuvo un sólido marrón con punto de fusión de 152-154°C, que fue recristalizado en isopropanol-éter etílico). ^1H -RMN (H₂O- d_2) δ : 2,95-3,03(m, 2H, CH₂); 3,30-3,39(m, 2H, CH₂); 4,22(m, 1H, CH); 6,70(s, 2H, ArH (indano)). ^{13}C -RMN (MeOH- d_4) δ : 35,59; 49,17; 114,81; 127,06 y 146,71. RMN-DEPT (H₂O- d_2) δ : 35,61(CH₂ Inv, C₁ y C₃-indano); 49,16(CH, C₂-indano); 114,86 (CH, CH-Ar no cuaternarios-C₅ y C₆ indano).

SECCIÓN FARMACOLÓGICA

a. Evaluación de la acción diurética y natriurética de los compuestos administrados intracerebro-ventricularmente (ICV)

Se utilizaron grupos de 10 ratas *Sprague-Dawley* machos de 250 a 300 gramos de peso corporal, provenientes del bioterio de la Facultad de Farmacia de la UCV. A cada animal se le implantó una cánula en el ventrículo lateral izquierdo, bajo anestesia con pentobarbital (40 mg/kg, i.p.), según la técnica descrita por Sever y col. (31) Para ello se implantó una aguja hipodérmica

ca 20-GA, de 4,0 a 4,2 mm de longitud y sellada con silicón adhesivo, 1 mm caudal a la sutura coronal y a 1,5 mm lateral a la sutura sagital del cráneo con la ayuda de un aparato estereotáxico (David Kopf Instrument); luego se fijó al hueso con cemento acrílico de secado rápido. Inmediatamente después, los animales fueron colocados en jaulas individuales, en un salón con temperatura y humedad controlada y con ciclos de 12 horas de luz/oscuridad. Los animales tenían libre acceso al alimento y al agua *ad libitum*. Las inyecciones ICV se hicieron con una inyectora Hamilton acondicionada con un tope que asegura sólo la penetración de la jeringa hasta la longitud de la cánula. Las soluciones de los compuestos **10**, **13a**, **13b**, **13c**, **13e**, **13g**, se prepararon momentos antes de la inyección en solución salina (NaCl 0,9%). Cada compuesto se evaluó a dos dosis: 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ o 5 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$. Los animales recibieron una carga oral de agua (20 mL/kg) mediante el uso de una sonda intragástrica y fueron colocados en jaulas metabólicas individuales para la recolección de orina a las 1, 3 y 6 horas. Durante los experimentos los animales no tuvieron acceso a alimento y agua. La canulación se confirmó *postmortem* mediante la administración ICV del colorante *fastgreen* (5 μL). Sólo se usaron los datos experimentales de aquellos animales en los que el colorante se distribuyó en los ventrículos laterales, tercero y cuarto. Los volúmenes de orina fueron medidos y la concentración de sodio y potasio se determinó mediante fotometría de llama (Corning Modelo 405. Corning limited-Halstead Essex England).

b. Evaluación del comportamiento conductual después de la administración ICV

Se utilizaron ratas machos de la cepa *Sprague-Dawley* de 250 a 300 gramos, mantenidas bajo períodos alternativos de luz y oscuridad, con libre acceso al agua y ali-

mento estándar (Ratarina®, Protinal). Cinco (5) días antes del experimento se les implantó a las ratas una aguja hipodérmica 20-GA, de 4 mm de longitud, selladas con silicona (tope) en el ventrículo lateral-derecho, bajo anestesia con cilazina (Setton® al 2%) (1mg/Kg,i.p.) y relajación con ketamina, según las coordenadas: antero-posterior -0,40 mm del Bregma; 1,2 mm lateral y 3 mm ventral, las cuales se establecieron mediante el uso de un aparato estereotáxico y luego se fijó al hueso con cemento acrílico de secado rápido. La inyección ICV se realizó utilizando una inyectora Hamilton de 10 μL , provista de un tope para aplicación precisa de los compuestos (23, 25, 33). Los compuestos sintetizados se inyectaron por la vía ICV ya que ello permite: 1) atravesar la barrera hematoencefálica, la cual impide la entrada de ciertos tipos de compuestos, especialmente polares, al cerebro; 2) reducir las dosis y consecuentemente disminuir la cantidad de compuestos que necesitan ser sintetizados para las pruebas biológicas (33). Para las pruebas de estereotipia se utilizó apomorfina HCl (SANDOZ S.A., Basel, Suiza) disuelta en solución salina, inyectada intraperitonealmente (i.p.) a una dosis de 1mg/Kg de peso. Los compuestos **11**, **13d-h** y **14a-h** se disolvieron en solución isotónica de NaCl y se inyectaron ICV una dosis de 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$. Se evaluó si los compuestos inducían en las ratas conducta estereotipada, es decir, una actividad motora repetitiva y sin propósito, introduciendo cada animal en una caja de observación de acrílico transparente con las siguientes dimensiones: 32×28×28 cm. Para cada una de las pruebas, se utilizaron grupos de 4 animales, siendo las conductas evaluadas las siguientes: lamidas, roídas, 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 (23, 25). Los compuestos se evaluaron de acuerdo con los siguientes criterios: a) en caso de resultar agonista, el compuesto se comparó frente al haloperidol (0,2 mg/Kg, i.p.), un conocido antagonista de los receptores dopaminérgicos, para lo cual, se procedió a inyectar el haloperidol 15 minutos antes de la administración ICV del compuesto evaluado, y b) en caso de resultar antagonista el compuesto se comparó con apomorfina (1 mg/Kg, i.p.), un conocido agonista de los receptores dopaminérgicos, para lo cual, se procedió a inyectar al animal ICV con el compuesto evaluado como antagonista y 15 minutos después se administró la apomorfina i.p. en una dosis de 1 mg/Kg de peso corporal. También se realizó en grupos de ratas separados, los pre-tratamientos con la ziprazidona (dosis de 1 mg/Kg de peso corporal) 15 min antes de los compuestos; y con la 6-OHDA (36, 37) (200 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$, ICV), 72 horas antes de los compuestos **10**, **11** y **14h** a una dosis de 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$, respectivamente.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como la media \pm E.E.M. La significancia de los resultados fue analizada mediante el análisis de varianza de una vía (ANOVA) y la prueba de Newman-Keuls. 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 GraphPadPrism versión 5.1.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio se demuestra que la administración ICV de los compuestos **13a**, **13b**, **13c**, incrementaron significa-

tivamente el volumen urinario a las tres y seis horas, a la dosis de 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$. El compuesto **13e** fue antidiurético a la hora y diurético solo a las 6 horas, mientras que el compuesto **13g** mostró solo una acción antidiurética a la hora. En relación a las acciones natriuréticas de los compuestos, se observa que los compuestos **10** y **13e** fueron capaces de incrementar la excreción de sodio urinaria a las 6 horas de recolección. Es bien conocido que la DA está involucrada en el control neuroendocrino y de la homeostasis de fluidos y electrolitos (34). La administración ICV de DA en las ratas hidratadas conscientes induce a un incremento significativo en el volumen urinario y en la excreción de sodio urinario a las tres horas del período de recolección, y el haloperidol-ICV inhibe la respuesta de diuresis y natriuresis, ejercida por la DA (35). En concordancia con estos hallazgos, se sugiere que la acción diurética y natriurética de los compuestos evaluados (Fig. 3), se asocia a mecanismos dopaminérgicos centrales, tal y como fuese reportado para otros compuestos sintetizados (36-39).

Al evaluar el comportamiento conductual inducida por la administración ICV de los compuestos **10**, **11**, **13e-h** y **14a-h**, a la dosis de 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$, se observó cambios significativos en las respuestas estereotipadas de lamidas, olfateos, acicalamientos y roídas. Es bien conocido que la estereotipia es el principal componente de varios desórdenes psiquiátricos, incluyendo el autismo infantil (40) y la esquizofrenia (41). Se ha establecido que la estereotipia (incluyendo los 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 (42). La apomorfina es conocida por ser un agonista mixto de los receptores de dopamina D_1 - D_2 (43, 44). La activación de los re-

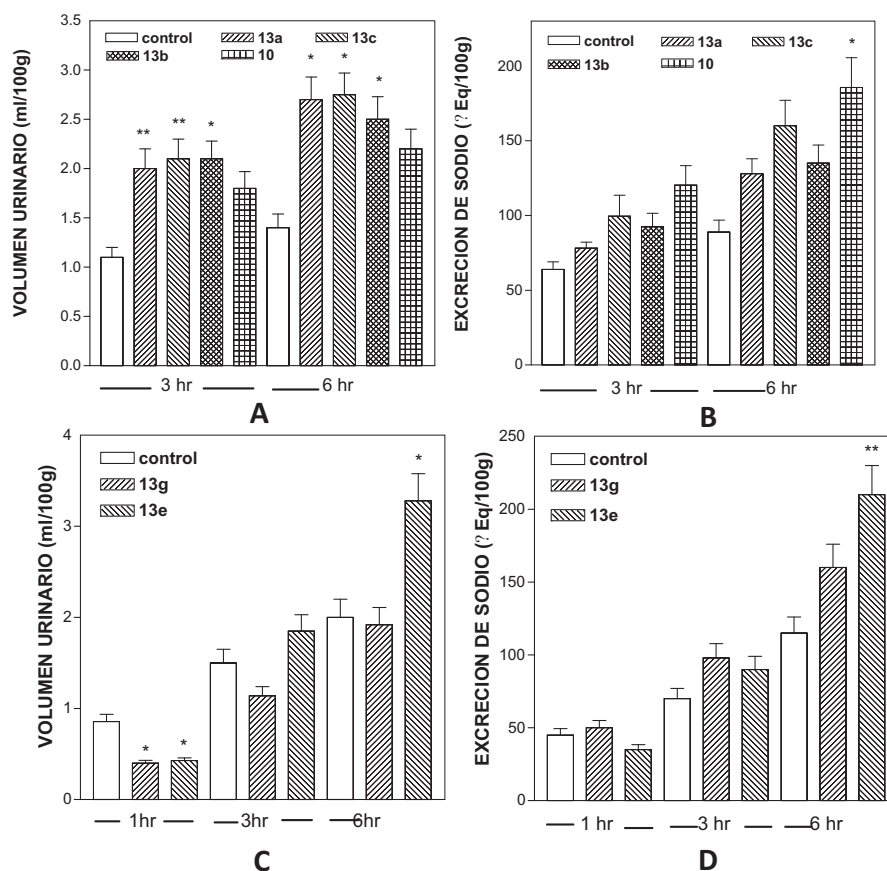


Fig. 3. Efecto de los compuestos **10**, **13a**, **13b**, **13c**, **13e** y **13g** ($50 \mu\text{g}/5\mu\text{L}$) sobre el volumen urinario **A** y **C** (izquierda) y la excreción de sodio urinario **B** y **D** (derecha). Los resultados se presentan como la media \pm E.E.M. $N=10$. Los datos fueron evaluados mediante ANOVA y la prueba de Newman Keul. * $p<0,05$ y ** $p<0,01$ comparado con el control.

ceptores de dopamina D_1 - D_2 sobre el núcleo estriado es expresada como la respuesta de un comportamiento excesivo y repetitivo (estereotipia) (42-45). Es decir, que la activación de los receptores dopaminérgicos a nivel del sistema límbico expresa la conducta estereotipada lamidas y acicalamiento, mientras que los olfateos y roídas es respuesta de la activación de los receptores a nivel del sistema extrapiramidal. Nuestros presentes resultados apoyan la posibilidad que los compuestos ejercen acciones conductuales estereotipadas a través de receptores dopaminérgicos, ya que como se observa en la Fig. 4, los compuestos **13e-h** indujeron un comportamiento estereotipado el cuál fue bloqueado por haloperidol. Así,

el compuesto **13d** mostró un aumento en las lamidas y los acicalamientos. Los compuestos **13e**, **13f**, **13g** y **13h** por sí solos inducen el comportamiento estereotipado (lamidas, olfateos y acicalamientos).

La evaluación de los compuestos **14b**, **14c**, y **14d** a las dosis de $50 \mu\text{g}/5\mu\text{L}$, muestra que actúan como antagonistas, mientras que el compuesto **14a** actuó como agonista. Efectivamente, los compuestos **14b-d** bloquearon los olfateos y las roídas, pero aumentaron las lamidas; en cambio el compuesto **14a**, mostró un aumento en las lamidas, olfateos y acicalamientos, comportándose como un agonista (Fig. 5). Desde que estos compuestos inhibieron las lamidas y roídas inducidas por la apomorfina, se

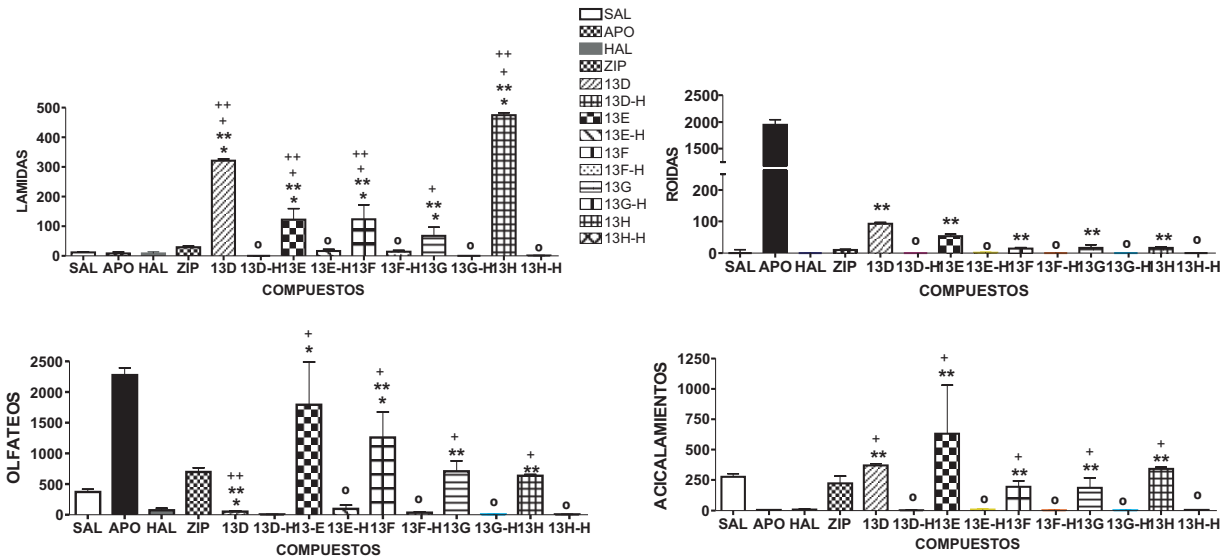


Fig. 4. Efecto de los compuestos 13d, 13e, 13f, 13g y 13h a la dosis de 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos evaluados. Las observaciones se realizaron por 1 hora. Los resultados se expresaron como media \pm E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una y dos vías y la prueba de Newman Keuls. * $p < 0,001$. *Diferencia estadística frente a salina (SAL). **Diferencia estadística frente a apomorfina (APO). +Diferencia estadística frente a haloperidol (HAL). ++Diferencia estadística frente a ziprasidona (ZIP). °Diferencia estadística frente al patrón (13d-13e-13f-13g-13h).

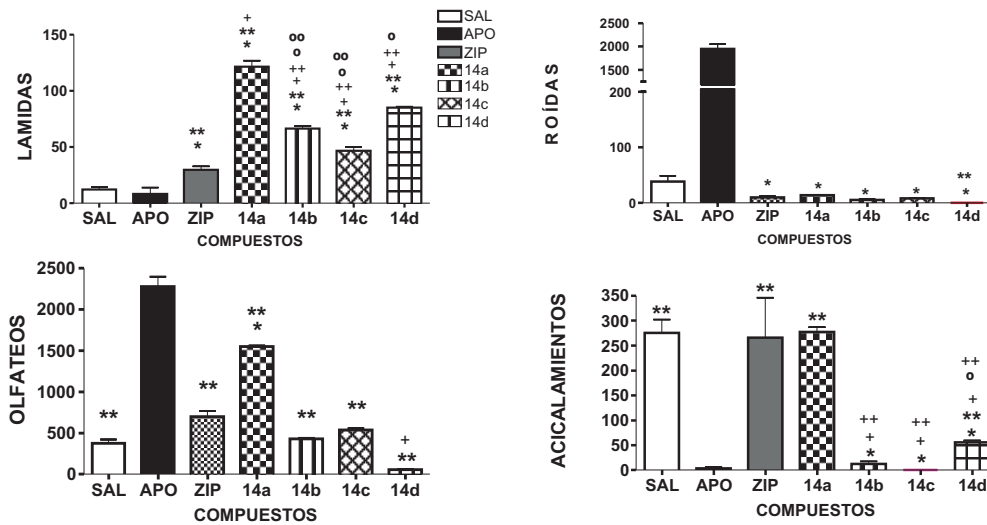


Fig. 5. Efecto de los compuestos 14a, 14b, 14c y 14d a la dosis de 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron por 1 hora. Los resultados se expresaron como media \pm E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una y dos vías y la prueba de Newman Keuls. $p < 0,001$. *Diferencia estadística frente a salina (SAL). **Diferencia estadística frente a apomorfina (APO). +Diferencia estadística frente a ziprasidona (ZIP). ++Diferencia estadística frente a 14a. °Diferencia estadística frente a 14c. °°Diferencia estadística frente a 14d.

sugiere que los mismos actúan como antagonistas a través mecanismos centrales dopaminérgicos. En relación a las lamidas, probablemente estos compuestos se estén comportando como antagonistas atípicos, ya que las respuestas observadas podrían estar involucradas con la participación dual de las neuronas dopaminérgicas en las vías extrapiramidales y límbicas.

Tal y como se observa en la Fig. 6, los compuestos 14e-14g presentan actividades como antagonistas, de tal manera el compuesto 14e bloqueó los olfateos y la roída, y aumentó los acicalamientos, pero no indujo ningún cambio en las lamidas cuando se administra conjuntamente con la apomorfina. Cuando se evaluó el compuesto 14f conjuntamente con la apomorfina, se produjo un aumento en los acicalamientos y no en las lamidas, este comportamiento guarda similitud a lo mostrado experimentalmente por los antagonistas atípicos clozapina y ziprasidona.

Los compuestos 14f y 14g, bloquearon tanto los olfateos como las roídas. El compuesto 11 mostró una respuesta como agonista ya que aumentó los olfateos y los acicalamientos, pero no alteró las roídas y las lamidas. De acuerdo con estos resultados farmacológicos preliminares, los compuestos 14e y 14f se estarían comportando como antipsicóticos atípicos ya que, en ambos casos el aumento de los acicalamientos es una respuesta mediada por las neuronas del sistema límbico y nuevamente se aprecia un comportamiento similar a los mostrados por la clozapina y la ziprasidona, estando en concordancia con lo reportado en la literatura (44-46). Por otro lado la respuesta del compuesto 14g corresponde únicamente al bloqueo dopaminérgico y no se aprecia ninguna respuesta atípica que involucre la función límbica.

Sorprendentemente el compuesto 14h, mostró actividad agonística al aumen-

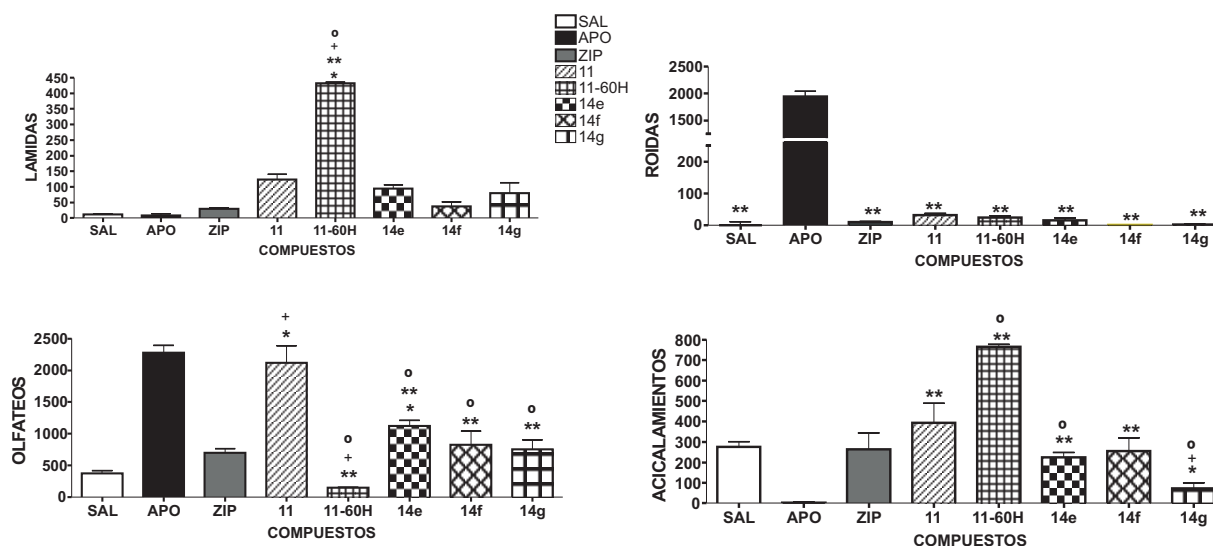


Fig. 6. Efecto de los compuestos 11, 14e, 14f y 14g a la dosis de 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ sobre la conducta estereotipada en ratas. Sobre el eje de las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas en el periodo de una hora. Sobre el eje de las abscisas, los grupos de drogas usadas como tratamiento: SAL= salina, A= apomorfina (1 mg/kg, i.p.), ZIP= ziprasidona (1 mg/kg, i.p.). Los resultados fueron expresados como media \pm E.E.M. de cuatro mediciones independientes. *Diferencia estadística frente a solución salina. **Diferencia estadística frente al grupo de apomorfina. +Diferencia estadística frente al grupo de ziprasidona. °Diferencia significativa del compuesto 11 vs los otros compuestos. Se usó la prueba de ANOVA de una vía seguida del test de Newman Keuls.

tar significativamente las lamidas, olfateos y los acicalamientos; no así las roídas. El pretratamiento con haloperidol bloqueó estas conductas estereotipadas. La desnervación química con 6-OHDA bloqueó la respuesta de la conducta estereotipada lamida, acicalamiento, y olfateo, lo que sugiere la posibilidad que **14h** actúe como un antagonista presináptico (Fig. 7).

El compuesto **10** aumentó las lamidas y las roídas, mientras que el compuesto **11** aumentó los acicalamientos las lamidas y los olfateos (Figs. 6 y 8). La desnervación presináptica mediante el pretratamiento con la 6-OHDA redujo más, pero no bloqueó las lamidas ni las roídas inducidas por el compuesto **10**. Esto sugiere que los compuestos **10** y **11**, actúan sobre las neuronas postsinápticas activando mecanismos dopaminérgicos del tipo agonístico.

Desde el punto de vista químico medicinal, la aproximación realizada en el diseño de estos compuestos ha sido acertada,

ya que se había previsto que **10**, **11**, **13a-h** y **14a** mostrarán respuestas como agonistas, mientras que, los compuestos fenólicos, **14b-g**, tuvieran respuestas antagónicas. Cabe destacar que el compuesto **10**, ya reportado, presentó una débil actividad como agonista (27-29). Estos resultados están en concordancia con los trabajos reportados por Angel y col. (22-26) quienes demuestran que la sola presencia de un grupo -OH sobre el anillo aromático del sistema aralkil, conduce a una respuesta antagónica, mientras que, la no incorporación de éste grupo funcional genera una respuesta agonística. En base a esto, se explica la actividad presentada por los compuestos **13a-g** y **14a**. Es importante reseñar que el compuesto **13g** mostró una débil actividad en los estudios del comportamiento estereotipado conductual y ninguna respuesta significativa en los ensayos de diuresis y natriuresis. Al parecer la sustitución de los grupos metoxi en las posiciones 1,2 no favore-

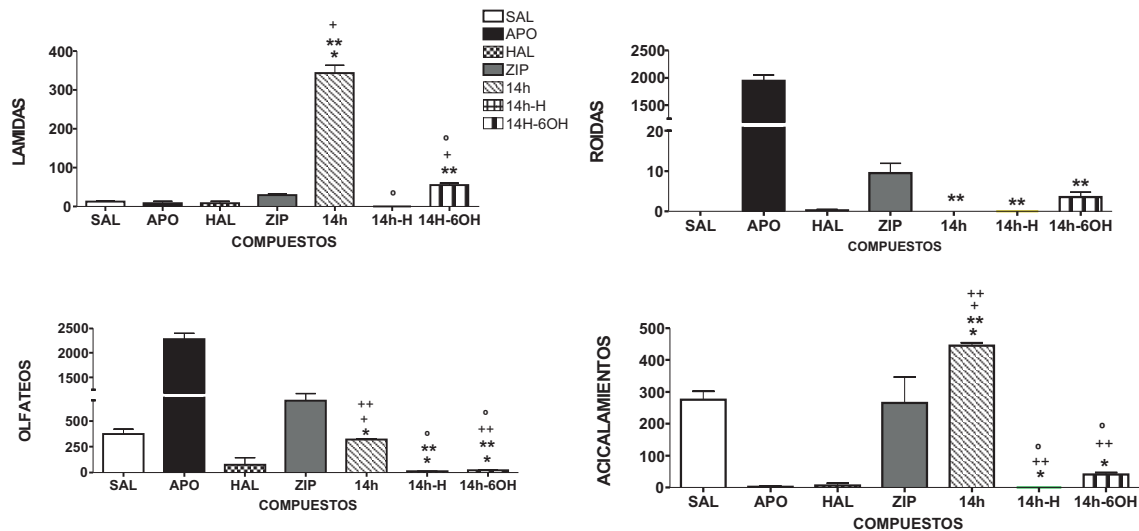


Fig. 7. Efecto del compuesto **14h** a la dosis de $50 \mu\text{g}/5\mu\text{L}$ sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron por 1 hora. Los resultados se expresaron como media \pm E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una y dos vías y la prueba de Newman Keuls. $p < 0,001$. * Diferencia estadística frente apomorfina (APO). **Diferencia estadística frente a salina (SAL). +Diferencia estadística frente a haloperidol (HAL). ++Diferencia estadística frente a ziprasidona (ZIP). °Diferencia estadística frente a 14h. °°Diferencia estadística frente a 14h-H.

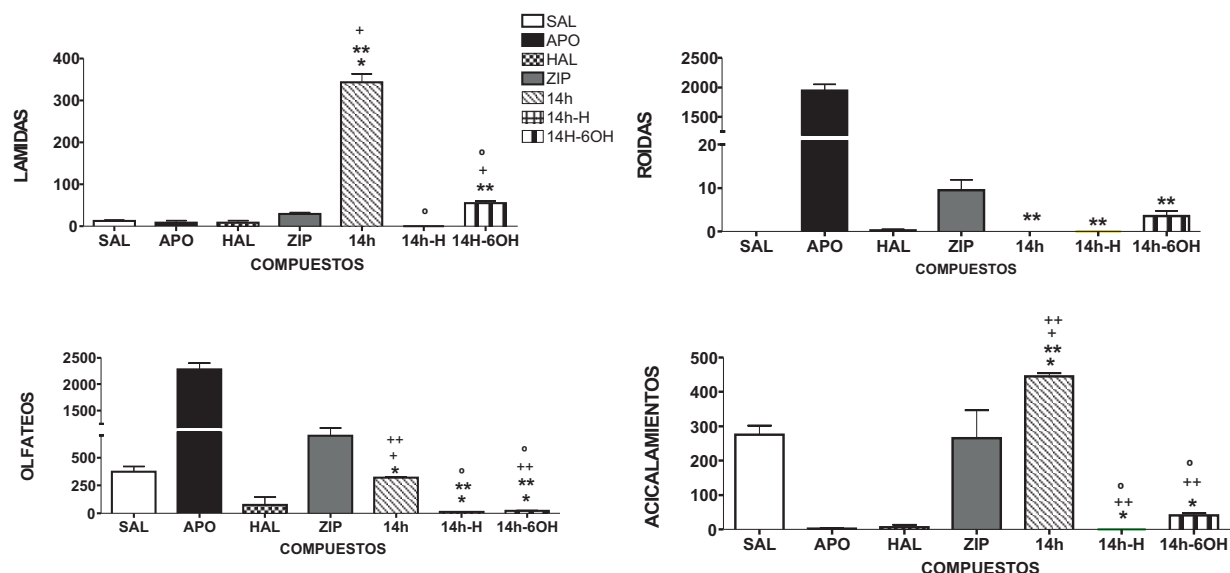


Fig. 8. Efecto del compuesto 10 a la dosis de 50 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron por 1 hora. Los resultados se expresaron como media \pm E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una y dos vías y la prueba de Newman Keuls. $p < 0,001$. *Diferencia estadística frente salina (SAL). **Diferencia estadística frente a apomorfina (APO). +Diferencia estadística frente a haloperidol (HAL). ++Diferencia estadística frente a ziprasidona (ZIP). °Diferencia estadística frente al compuesto 10.

ce la respuesta agonística, en cambio las sustituciones 2,5 y 3,5 favorecen esta respuesta. Contrario a esta respuesta agonística se observa la misma relación con las formas fenólicas de estos compuestos donde se guarda una relación similar, pero en respuesta antagonista. El compuesto 14g bloqueó todas las conductas estereotipadas inducidas por apomorfina, mostrando una respuesta como antagonista dopaminérgico típico, mientras que los compuestos 14e y 14f se comportaron como bloqueantes atípicos dopaminérgicos. Es decir que la sustitución de los grupos hidroxilo en las posiciones 1,2 favorece la respuesta como un antagonista dopaminérgico típico, mientras que, las sustituciones 2,5 y 3,5 se comportan como atípicos. En cuanto a los compuestos mono sustituidos con el grupo metoxi 13a-c y sin sustituyente 14a, se comportaron con respuestas agonísticas y la sustitución no afecta la respuesta. Caso si-

milar se observó pero en respuesta farmacológica contraria con los compuestos 14b-d, los cuales mostraron respuestas antagonistas atípicas sobre el sistema dopaminérgico central. Sorprendentemente el compuesto 14h, mostró actividad agonística al aumentar significativamente las lamidas y los acicalamientos. El pretratamiento con haloperidol bloqueó estas conductas estereotipadas. Así mismo, con el propósito de conocer si esta actividad es producto de la activación de las neuronas postsinápticas (acción directa del compuesto sobre sus receptores) o es debido a la liberación de la dopamina endógena desde los terminales presinápticos (acción indirecta del compuesto), se procedió a evaluarlo en ratas pretratadas con 6-OHDA y se observó la disminución significativa de la conducta estereotipadas lamidas, acicalamientos, roídas y olfateos; lo que nos confirma su acción a nivel presináptico, como un antagonista.

En resumen, los compuestos **10**, **11**, **13d**, **13e-h** y **14a** mostraron respuestas como agonistas, mientras que, los compuestos **14b-h**, tuvieron respuestas como antagonistas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue subvencionado por los proyectos: CONDES-LUZ N° VAC-CONDES-CC-0124-13 y CONDES-LUZ N° VAC-CONDES-CC-0613-13.

REFERENCIAS

1. **Beaulieu JM, Gainetdinov RR.** The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 182-217.
2. **Sachar B, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P.** Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Biochem Pharm* 2004; 67(10): 1965-1974.
3. **Zhang A, Neumeyer J, Baldessarini R.** Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders. *Chem Rev* 2007; 1-28: 274-302.
4. **Ross C, Margolis R.** Neurogenetics: insights into degenerative diseases and approaches to schizophrenia. *Clin Neurosci Res* 2005; 5(1): 3-14.
5. **Long J, Heintz S, Cannon J, Kim J.** Inhibition of the sympathetic nervous system by 5,6-dihydroxy-2-dimethylaminotetralin (M-7), apomorphine and dopamine. *J Pharmacol Exp Theor* 1975; 192: 336-342.
6. **Hacksell U, Arvidsson L, Svensson U, Nilsson J, Wikström H, Lindberg P, Sánchez D, Hjorth S, Carlsson A, Paalzow L.** Monophenolic 2-(dipropylamino)indans and related compounds: central dopamine-receptor stimulating activity. *J Med Chem* 1981; 24(4): 429-434.
7. **Cannon J, Long J, Bhatnagar R.** Future directions in dopaminergic nervous system and dopaminergic agonists. *J Med Chem* 1981; 24(10): 1113-1118.
8. **McDermed J, Miller R.** Chapter 2. Antipsychotic Agents and Dopamine Agonists. *Annu Rep Med Chem* 1979; 14: 12-21.
9. **Remy D, Martin G.** Chapter 2. Antipsychotic Agents and Dopamine Agonists. *Annu Rep Med Chem* 1980; 15: 12-21.
10. **Remy D, Martin G.** Chapter 2. Antipsychotic Agents and Dopamine Agonists. *Annu Rep Med Chem* 1981; 16: 11-20.
11. **Cannon J, Kim J, Aleem M, Long J.** Centrally acting emetics. 6. Derivatives of beta-naphthylamine and 2-indanamine. *J Med Chem* 1972; 15(4): 348-350.
12. **Cannon J, Perez J, Bhatnagar R, Long J, Sharabi F.** Conformationally restricted congeners of dopamine derived from 2-aminoindan. *J Med Chem* 1982; 25(12): 1442-1446.
13. **Wikström H, Andersson B, Sánchez D, Lindberg P, Arvidsson L, Johansson A, Nilsson J, Svensson K, Hjorth S, Carlsson A.** Resolved monophenolic 2-aminotetralins and 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo[f]quinolines: structural and stereochemical considerations for centrally acting pre- and postsynaptic dopamine-receptor agonists. *J Med Chem* 1985; 28(2): 215-225.
14. **Liljefors T, Wikström H.** A molecular mechanics approach to the understanding of presynaptic selectivity for centrally acting dopamine receptor agonists of the phenylpiperidineseries. *J Med Chem* 1986; 29(10): 1896-1904.
15. **Carlsson A.** Dopamine receptor agonists: Intrinsic activity vs. state of receptor. *Neural Transm* 1983; 57: 309-315.
16. **Grol C, Jansen L, Rollema H.** Resolution of 5,6-Dihydroxy-2-(N,N-di-n-propylamino)-tetralin in relation to the structural and stereochemical requirements for centrally acting dopamine agonists. *J Med Chem* 1985; 28(5): 679-683.
17. **Brewster W, Nichols D, Riggs R, Mottola D, Lovenberg T, Lewis M, Mailman R.** Trans-10,11-dihydroxy-5,6,6a,7,8,12b-hexahydrobenzo[a]phenanthridine: a highly potent selective dopamine D1 full agonist. *J Med Chem* 1990; 33(6): 1756-1764.
18. **Neumeyer J, Arana G, Ram V, Kula N, Baldessarini R.** Aporphines. Synthesis, do-

- pamine receptor binding, and pharmacological activity of (R)-(-)- and (S)-(+)-2-hydroxy-apomorphine. *J Med Chem* 1982; 25(8): 990-992.
19. **Cannon J, Pérez Z, Long J, Ilhan M.** 1-(Aminomethyl)-6,7-dihydroxytetralin derivatives: synthesis and assessment of dopamine-like effects. *J Med Chem* 1983; 26(6): 813-816.
 20. **Kaiser C, Jain T.** Third SCI-RSC Medicinal Chemistry Symposium. Medicinal Chemistry of Peripherally acting Dopamine Receptor Agonists. Edited by R. W. Lamberd. R Soc Chem 1985; Great Britain: 133-165.
 21. **Charris J, Perez J, Domínguez J, Ángel J, Duerto Z, Salazar M, Acosta H.** N-aralkyl substitution of 2-aminoindans. Synthesis and their inotropic and chronotropic activity in isolated guinea pig atria. *Drug Res* 1997; 47 (11): 1208-1210.
 22. **Rodríguez L, Medina Y, Suárez-Roca H, Migliore de Ángel B, Israel A, Charris J, López S, Caldera J, Ángel-Guío J.** Conformational theoretical study of substituted and non-substituted N-aralkyl-2-aminoindans and its relation with dopaminergic activity. *Comp Theor Chem* 2003; 636(1-3): 1-8.
 23. **Ángel-Guío J, Charris J, Israel A, Migliore de Ángel 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.** Perfil dopaminérgico del compuesto 2-aminoindano-N-aralkil sustituido. *Arch Venezol Terap Farmacol* 2004; 23: 136-142.
 24. **Andujar S, Garibotto F, Migliore de Ángel B, Ángel-Guío J, Charris J, Enriz R.** Molecular recognition and binding mechanism of N-aralkyl substituted 2 aminoindans to the dopamine D2 receptor. A theoretical study. *J Argen Chem Soc* 2006; 94: 1-11.
 25. **Ángel-Guío J.** Una compilación en el diseño y evaluación farmacológica preliminar de nuevos compuestos con actividad dopaminérgica central. *Invest Clin* 2008; 49(1): 71-73.
 26. **Andujar S, Migliore de Ángel B, Charris J, Israel A, Suárez-Roca H, López S, Garrido M, Cabrera E, Visbal G, Rosales C, Suvire F, Enriz R, Ángel-Guío J.** Synthesis, dopaminergic profile and molecular dynamics calculations of N-aralkylsubstituted 2-aminoindans. *Bioorg Med Chem* 2008; 16: 3233-3244.
 27. **Sindelar R, Mott J, Barfknecht C, Arneric S, Flynn J, Long J, Bhatnagar R.** 2-Amino-4,7-dimethoxyindan derivatives: synthesis and assessment of dopaminergic and cardiovascular actions. *J Med Chem* 1982; 25(7): 858-864.
 28. **Arneric S, Long J, Williams M, Goodale D, Mott J, Lakoski J, Gebhart G.** RDS-127 (2-di-n-propylamino-4,7-dimethoxyindane): central effects of a new dopamine receptor agonist. *J Pharmacol Exp Theor* 1983; 224: 161-170.
 29. **Cannon J, Amoo V, Long J, Bhatnagar R, Flynn J.** P-dimethoxy-substituted trans-octahydrobenzo[f]- and -[g]quinolines: synthesis and assessment of dopaminergic agonist effects. *J Med Chem* 1986; 29(12): 2529-2534.
 30. **Zweig J, Castagnoli N.** In vitro o-demethylation of the psychotomimetic amine, 1-(2,5-dimethoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane. *J Med Chem* 1977; 20(3): 414-421.
 31. **Severs W, Severs-Daniels, A.** Effects of angiotensin on the central nervous system. *Pharmacol Rev* 1973; 25: 415-449.
 32. **Snedecord G, Cochran W.** *Statistical Methods.* Seventh Ed. Iowa State University Press, Amer. 1982. Ser. Printing.
 33. **Creese I, Usdin T, Snyder S.** Dopamine receptor binding regulated by guanine nucleotides. *Mol Pharmacol* 1979; 16: 69-76.
 34. **Horny Kiewiez O.** Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev* 1966; 18: 925-964.
 35. **Torres M, Israel A, Barbella Y.** Dopaminergic mediation of diuretic and natriuretic action of centrally administered rat atrial natriuretic factor (99-126). *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 190: 18-22.
 36. **Orfila L, Ángel J, Torres M, Marbella Y, Israel A.** Evidence for a dopaminergic involvement in the renal action of centrally administered JA116a, a novel compound

- with possible dopaminergic activity, in rats. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46:397-399.
37. Pérez J, Pérez Z, Ángel J, Charris J, Torres M, Israel A. Synthesis of (\pm) -1-amino-6,7,8,8a-tetrahydro acenaphthene with possible central dopaminergic activity. *Boll Chim Farm* 1995; 134: 329-333.
 38. Charris J, Pérez J, Duerto de Pérez Z, Ayala C, Stern A, Migliore de Ángel B, Michelena de Báez E, Caldera J, Avila D, Rodríguez L, Ángel J. Synthesis of (\pm) 1 amino-6,7,8,8a-tetrahydroacenaphthene and its effect on the inhibition of the MAO-enzyme at the brain cortex and liver level. *Pharmazie* 2000; 55 (1): 62-64.
 39. Ángel-Guío JE, Charris J, Pérez J, Duerto de Pérez Z, Compagnone R, Israel A, Orfila L, Migliore de Ángel B, López SE, Rodríguez L, Caldera J, Michelena de Báez E, Arrieta F. Synthesis and theoretical study of (\pm) 6 amino-1,2,3,10-tetrahydroacenaphthene and its biological evaluation on the central dopaminergic system. *Farmaco* 2000; 55: 575-582.
 40. Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, McLean S, Guanowsky V, Howard HR, Lowe JA. Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 101-113.
 41. Rollema H. 5HT_{1a} receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 229-237.
 42. Costall B, Marsden CD, Naylor RJ, Pycock CJ. Stereotyped behavior patterns and hyperactivity induced by amphetamine and apomorphine after discrete 6-hydroxydopamine lesions of extrapyramidal and mesolímbico nuclei. *Brain Res* 1977; 123: 89-111.
 43. Costall B, Naylor RJ, Cannon JG, Lee TJ. Differentiation of the dopamine mechanisms mediating stereotyped behaviour and hyperactivity in the nucleus accumbens and caudate-putamen. *Pharm Pharmacol* 1977; 29 (6): 337-342.
 44. Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R. Increased dopamine D2 receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of Haloperidol to Clozapine. *Am J Psych* 2001; 158: 311-314.
 45. Bardin L, Kleven MS, Barret-Grévoz C, Depoortere R, Newman-Tancredi A. Antipsychotic-like vs cataleptogenic actions in mice of novel antipsychotics having D2 antagonist and 5-HT_{1A} agonist properties. *Neuropsychopharmacol* 2006; 31(9): 1869-1879.
 46. Ángel-Guío JE, Santiago A, Rossi R, Migliore de Ángel B, Barolo S, Andujar S, Hernandez V, Rosales C, Charris JE, Suarez-Roca H, Israel A, Ramirez M, Ortega J, Herrera-Cano N, Enriz RD. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of methoxilated indoles with possible dopaminergic central action. *Lat Am J Pharm* 2011; 30(10): 1934-1942.