

Agentes dopaminérgicos centrales análogos *N*-aralquil metoxilados del 2-aminoindano

Geraldine Suárez Bozo¹, María Sanguino Díaz¹, Gerardo Lucena¹, Miriam Ocampo Hernández¹, Lucía Rodríguez Villasmil¹, Katherin Balza Jiménez¹, Mariagracia Vera Sosa¹, Ligia Ángel Migliore¹, Biagina Migliore de Ángel¹, Jaime Charris Charris², Anita Israel³, Simón López D' Sola⁴, Rodolfo Izquierdo¹, José Caldera Luzardo¹, José Ortega Fernández¹, María Ramírez Morán¹, Jorge Ángel Guio^{1*}

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

*Correo electrónico: jangel63@yahoo.com

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

³ Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

⁴ Department of Chemistry, University of Florida, Gainesville, Florida, USA.

Recibido para evaluación: 15 de febrero de 2018

Aceptado para publicación: 2 de abril de 2018

RESUMEN

La neurotransmisión dopaminérgica interviene en los mecanismos que involucran los procesos motores, cognoscitivos, conductuales y neurocrinos y su mal funcionamiento la involucra en los trastornos neurodegenerativos que afectan al sistema nervioso central (SNC), tales como en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington, entre otras. Con el propósito de encontrar una solución terapéutica a estas patologías, en publicaciones anteriores hemos reportado la síntesis, la evaluación farmacológica y el estudio teórico computacional de los compuestos análogos mono y dihidroxilados (sobre el anillo indano) del *N*-aralquil-2-aminoindano **4-8**, análogos 4,7-dimetoxi-2-aminoindano-*N*-aralquil, bajo sus formas metoxiladas sobre el anillo bencénico del fragmento aralquil **9** y el derivado fenólico **10**, así como también los análogos diclorados del *N*-aralquil-2-aminoindano **11** con actividades dopaminérgicas centrales. En el presente trabajo se sintetizaron los clorhidratos del 2-aminoindano-*N*-[2-(mono o dimetoxi)-fenil]-1-metil-etil] **12-15** y su evaluación farmacológica mostraron respuestas agonísticas como potenciales agentes antihuntington y antipárkinson.

Palabras clave: enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, agonistas dopaminérgicos, *N*-aralkil, aminoindano.

SUMMARY

Central dopaminergic agents analogues of *N*-aralkyl methoxylated of 2-aminoindane

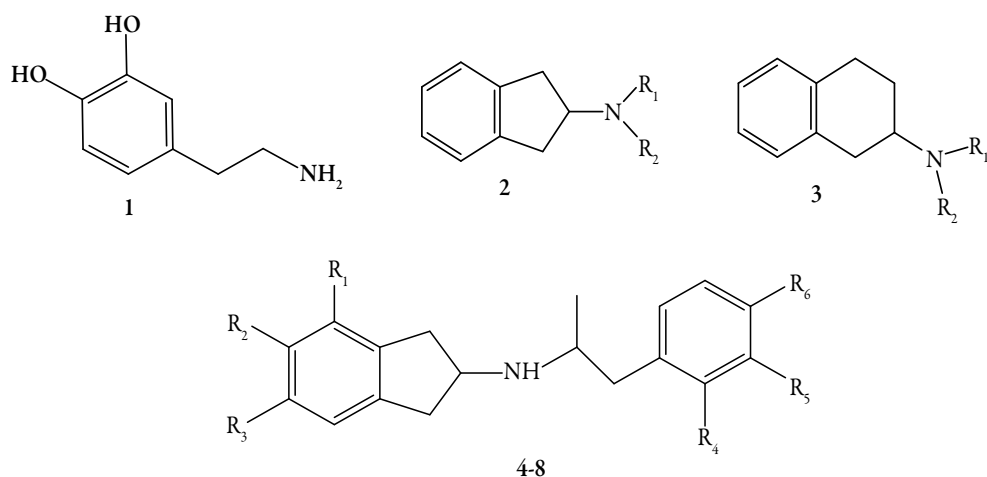
Dopaminergic neurotransmission is implicated in mechanisms that involve motor, cognitive, conductual and neurocrine process, and its malfunction involves it in neurodegenerative disorders affecting central nervous system (CNS), like Parkinson's disease and Huntington's disease, among others. On the purpose of finding some therapeutic for these pathologies, in previous researches we have reported synthesis, pharmacological evaluation and theoretical computational study of compounds analogues mono or di hydroxylated (on indane ring) of *N*-aralkyl-2-aminoindane **4-8**, analogues 4,7-dimethoxy-2-aminoindane-*N*-aralkyl, under its methoxylated forms on benzene ring of aralkyl fragment **9** and phenolic derivate **10**, also dichloride analogs of *N*-aralkyl-2-aminoindane **11** with central dopaminergic activities. In this work were synthesized hydrochlorides of 2-aminoindane-*N*-[(mono or di methoxy)-phenyl-1-methyl-ethyl] (**12-15**) and its pharmacologic evaluation showed agonistic responses as potential agents anti Huntington and/or anti Parkinson.

Key words: Huntington's disease, Parkinson's disease, dopaminergic agonists, *N*-aralkyl, aminoindane.

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que la dopamina (DA) es un neurotransmisor esencial del funcionamiento del sistema nervioso central (SNC), e interviene en los mecanismos que involucran los procesos motores, cognoscitivos, conductuales y neurocrinos [1]. 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, como la enfermedad de Parkinson (EP) y la enfermedad de Huntington (EH) [2-4]. En la EP ocurre un déficit de DA ocasionada por la degeneración progresiva de las vías dopaminérgicas nigroestriadas [5-7], mientras que en la EH se caracteriza por un desequilibrio en el control del movimiento en los ganglios basales, debido a la degeneración de la mayor parte de los cuerpos neuronales secretores de GABA en el núcleo caudado, putamen y de las neuronas secretoras de acetilcolina

de diferentes regiones del encéfalo [8, 9]. 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 cuales se les ha incorporado aproximaciones farmacofóricas necesarias para interactuar en los blancos de acción dentro del sistema dopaminérgico central (figura 1).

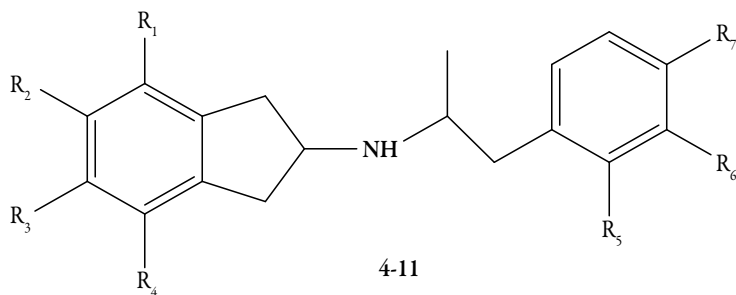


Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
4	H	OH	OH	H	H	H
5	OH	H	H	H	H	H
6	H	OH	H	H	H	H
7	H	H	H	H	H	OH
8	OH	OH	H	H	OH	OH

Figura 1. Estructura de los compuestos 1-3.

En publicaciones anteriores hemos reportado la síntesis, la evaluación farmacológica y el estudio teórico computacional de los análogos mono y dihidroxilados (sobre el anillo indano) del *N*-aralquil-2-aminoindano **4-8**. Estas sustituciones se realizaron sobre ambos anillos bencénicos y, en especial, se observó que la incorporación al menos de un grupo OH sobre el fragmento aralquil, modificaba la actividad dopaminérgica central desde las respuestas agonísticas hacia las antagonísticas, es decir, se obtenían compuestos que ejercían su actividad como antagonistas [10-14]. Asimismo, se encontraron actividades similares en los análogos 4,7-dimetoxi-2-aminoindano-*N*-aralquil, bajo sus formas metoxiladas sobre el anillo bencénico del fragmento aralquil **9** y el derivado fenólico **10**, respectivamente [15]. Por otro lado, cuando se incorporan los átomos de

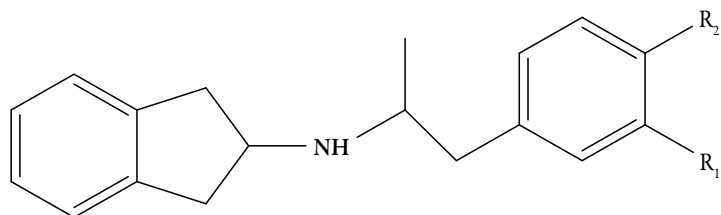
cloro sobre el anillo bencénico del *N*-aralquil, en los derivados del 2-aminoindano 11 se consiguieron actividades agonísticas (figura 2) [16].



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
4	H	OH	OH	H	H	H	H
5	OH	H	H	H	H	H	H
6	H	OH	H	H	H	H	H
7	H	H	H	H	H	H	OH
8	OH	OH	H	H	H	OH	OH
9	OMe	H	H	OMe	H	OMe	OMe
10	OH	H	H	OH	H	OH	OH
11	H	H	H	H	Cl/H	H/Cl	Cl

Figura 2. Estructura de los compuestos 4-11.

En el presente trabajo se sintetizaron los clorhidratos del 2-aminoindano-*N*-[2-(mono o dimetoxi)-fenil]-1-metil-etil] 12-15 y su evaluación farmacológica mostró una respuesta agonística a través de mecanismos dopaminérgicos centrales. Esta investigación es un importante aporte para el desarrollo de nuevos fármacos, capaces de restablecer la homeostasis de la transmisión dopaminérgica en las enfermedades de Parkinson o Huntington (figura 3).



12-15

Compuesto	R ₁	R ₂
12	H	H
13	OMe	OMe
14	H	OMe
15	OMe	H

Figura 3. Estructura de los compuestos 12-15.

METODOLOGÍA

La síntesis de los productos finales 12-15 (figura 4), se realizó a través de la reacción de aminación reductiva, entre los intermediarios claves 16 y 17a-d, previamente sintetizados [14-18]. La existencia de los intermediarios claves y los productos finales, se confirmaron por medio de sus datos espectroscópicos de RMN de ¹H, ¹³C, HETCOR, COSY y DEPT.

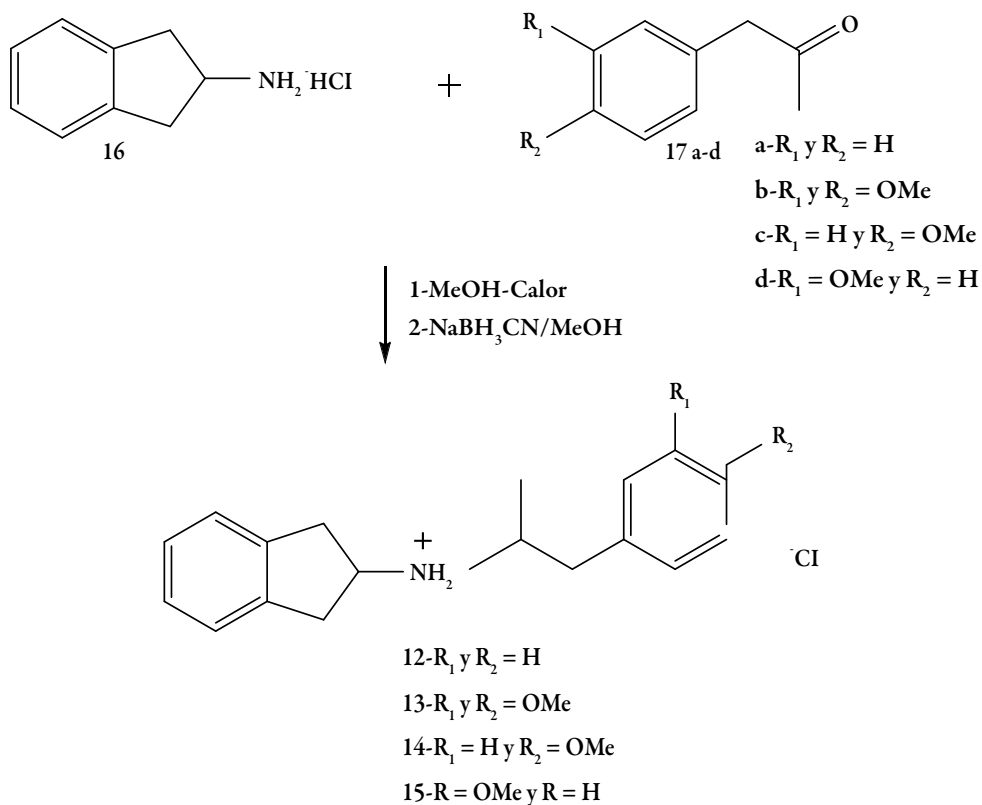


Figura 4. Ruta sintética de los compuestos 12-15.

Sección química

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. Se emplearon los siguientes solventes y reactivos: metanol R. A. Merck (Alemania), cianoborohidruro de sodio SIGMA-ALDRICH (E. U.), ácido clorhídrico SIGMA-ALDRICH (E. U.), éter etílico SIGMA-ALDRICH (E. U.) y sulfato de sodio anhidro SIGMA-ALDRICH (E. U.). Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Jeol de 270 MHz (E. U.) 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 SIGMA-ALDRICH (E. U.). El análisis elemental se realizó en un equipo Perkin Elmer 2400 CHN elemental analyzer (E. U.), los resultados están en el rango de $\pm 0,4\%$ de su valor teórico.

Síntesis de los análogos clorhidratos del 2-aminoindano-N-[2-(mono o dimetoxi)-fenil]-1-metil-etil] 12-15

Se sometió a reflujo una mezcla del compuesto **16** (0,41 mmol) disuelto 20 mL de metanol con el compuesto **17 a-d** (0,82 mmol), por 6 horas. Posteriormente, se añadió cianoborohidruro de sodio (3,5 mmol) y se dejó a temperatura ambiente en agitación por 72 horas. Al cabo de este período 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 se 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, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto final, de aspecto aceitoso, se trató con éter etílico-HCl para obtener un sólido que fue recristalizado en isopropanol-éter.

Clorhidrato de N-[2-(fenil)-1-metil-etil]-2-aminoindano 12

Sólido blanco, pf.: 182-184 °C (pf.: 195-198 °C) [18], 0,070 g (58,54%). RMN ^1H (DMSO- d_6 , 270 MHz) δ (ppm): 1,29 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH₃); 2,75 (1H, dd, J = 10,1 Hz y 13,1 Hz, CH₂ Ar); 3,18 (2H, dd, J = 7,2 Hz, CH₂ (C₁ o C₃ pseudoecuatoriales)); 3,32 (1H, dd, J = 4,4 Hz y 11,8 Hz, CH₂-Ar); 3,41 (2H, ddd, J = 4,2 Hz y 7,9 Hz, CH₂ (C₁ o C₃ pseudoaxiales)); 3,63 (1H, m, J = 5,9 Hz, CH (aralquil)); 4,29 (1H, m, J = 7,9 Hz y J = 7,4 Hz, CH C₂-indano); 7,28 (9H, m, ArH). RMN ^{13}C (D₂O, 67,5 MHz) δ (ppm): 15,0 (CH₃-aralquil); 35,8 (CH₂ (C₁ o C₃-indano)); 39,1 (CH₂Ar-aralquil); 48,6 (CH-aralquil); 54,4 (CH (C₂-indano)); 124,4; 127,1; 127,2; 128,6; 129,1; 135,9; 138,8 carbonos aromáticos. RMN-COSY: A 1,29 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH₃) se correlaciona con

la señal a 3,63 (1H, m, CH (aralquil)). Anal. calcd. C₁₈H₂₂ClN (287,14): C, 75,11; H, 7,70; N, 4,87; encontrado: C, 75,17; H, 7,75; N, 5,02%.

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

Sólido blanco, pf.: 176-178 °C, 0,110g (78,05%). RMN ¹H (MeOH-d₃, 270 MHz) δ (ppm): 1,29 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH₃); 3,04 (1H, dd, J = 4,4 Hz y 16,5 Hz, CH₂ Ar); 3,21 (2H, dd, J = 6,7 Hz y 6,9 Hz, CH₂ (C₁ o C₃ pseudoaxiales)); 3,36 (1H, dd, J = 4,4 Hz y 16,5 Hz, CH₂-Ar); 3,41 (2H, ddd, J = 4,2 Hz y 7,4 Hz, CH₂ (C₁ o C₃ pseudoecuatoriales)); 3,84 (3H, s, OCH₃); 3,87 (3H, s, OCH₃); 4,02 (1H, m, CH (aralquil)), 4,25 (1H, m, CH, C₂-indano); 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz y J = 1,9 Hz, ArH₅-aralquil); 7,10 (1H, dd, J = 1,8 Hz y 8,2 Hz, ArH₆-aralquil); 7,26 (5H, m, ArH₄-indano y H₂-aralquil). RMN ¹³C (MeOH-d₃, 67,5 MHz) δ (ppm): 15,0 (CH₃-aralquil); 35,7 (CH₂ (C₁ o C₃-indano)); 38,8 (CH₂Ar-aralquil); 49,8 (CH (C₂-indano)); 51,0 (CH-aralquil); 55,4 y 55,4 (OCH₃); 111; 113; 123; 124; 124,6; 127,2 carbonos aromáticos. RMN-HETCOR δ (ppm): la señal a 1,29 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH₃) se correlaciona con 15,0 (CH₃-aralquil); las señales a 3,04 (1H, dd, J = 16,5 Hz y J = 4,4 Hz, CH₂ Ar) y 3,36 (1H, dd, J = 16,5 Hz y 4,5 Hz, CH₂-Ar) se correlacionan con 38,78 (CH₂Ar-aralquil); las señales a 3,21 (2H, dd, J = 6,9 Hz y 6,7 Hz, CH₂ (C₁ o C₃ pseudoaxiales)) y 3,41 (2H, ddd, J = 4,2 Hz y 7,4 Hz, CH₂ (C₁ o C₃ pseudoecuatoriales)) se correlacionan con la señal a 35,7 (CH₂ (C₁ o C₃-indano)); las dos señales a 3,84 (3H, s, OCH₃) y 3,87 (3H, s, OCH₃) se correlacionan con las señales a 55,4 y 55,4 (OCH₃); la señal a 4,02 (1H, m, CH-aralquil) se correlaciona con la señal a 51,0 (CH-aralquil); el multiplete a 4,25 (1H, m, CH C₂-indano) se correlaciona con la señal a 49,8 (CH (C₂-indano)); la señal a 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz y J = 1,9 Hz, ArH₅-aralquil) se correlaciona con la señal a 127,2 (ArCH (C₅-aralquil)); a 7,10 (1H, dd, J = 8,2 Hz, ArH₆-aralquil) se correlaciona con la señal a 111 (ArCH (C₆-aralquil) y, finalmente, la señal a 7,26 (5H, m, ArH 4H-indano y H₂-aralquil) se correlaciona con las señales a 113, 123, 124, 124,6 (Ar CH (C₂-aralquil) y 127,2. Anal. calcd. C₂₀H₂₆ClNO₂ (347,17): C, 69,05; H, 7,53; N, 4,03; encontrado: C, 69,03; H, 7,60; N, 4,19%.

Clorhidrato de N-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-2-aminoindano 14

Sólido amarillo pálido blanco, pf.: 185-187 °C, 0,110 g (85,37%). RMN ¹H (DMSO-d₆, 270 MHz) δ (ppm): 1,16 (3H, d, J = 6,4 Hz, CH₃); 2,61 (1H, pseudot, CH₂ Ar); 3,27 (2H, dd, CH₂ C₁ o C₃ pseudoecuatoriales); 3,31 (1H, pseudot, CH₂-Ar); 3,33 (2H, dd, CH₂ (C₁ o C₃ pseudoaxiales)); 3,35 (1H, m, CH (aralquil)); 3,73 (3H, s, OCH₃); 4,23 (1H, m, J = 7,9 Hz, CH C₂-indano); 6,90 (4H, d, ArH (aralquil)); 7,22 (5H, m, ArH (indano)). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 67,5 MHz) δ (ppm): 15,9 (CH₃-aralquil); 36,2 (CH₂ (C₁ o C₃ indano)); 38,2 (CH₂-Ar-aralquil); 54,2 (CH-aralquil); 55,0 (OCH₃); 55,6 (CH (C₂-indano)); 114,5; 125,0; 127,5; 129,1; 130,9; 140,1; 158,7 carbonos

aromáticos. RMN-DEPT (DMSO- d_6) δ (ppm): 15,9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -aralquil); 36,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (C_1 o C_3 -indano)); 38,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ar-aralquil); 54,2 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aralquil); 55,0 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 55,6 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_2 -indano)); 114,5; 125,0; 127,5; 129,1; 130,9; 140,1; 158,6 carbonos aromáticos (CH). RMN-COSY (DMSO- d_6) δ (ppm): A 1,16 (3H , d, $J = 6,4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) se correlaciona con las señales a 3,35 ppm (1H , m, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ar) y 3,31 (1H , *pseudot*, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ar). Por último, la señal a 4,23 (1H , m, $J = 7,90$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}$ C_2 -indano) se correlaciona con las señales a 3,27 (2H , dd, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ C_1 o C_3 pseudoecuatoriales) y 3,33 (2H , dd, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (C_1 o C_3 pseudoaxiales). Anal. calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ (317,15): C, 71,80; H, 7,61; N, 4,41; encontrado: C, 71,83; H, 7,62; N, 4,67%.

Clorhidrato de N-[2-(3-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-2-aminoindano 15

Sólido blanco, pf.: 181-182 °C, 0,117 g (90,24%). RMN ^1H (MeOH- d_4 , 270 MHz) δ (ppm): 1,29 (3H , d, $J = 6,4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2,75 (1H , dd, $J = 13,1$ Hz y 4,4 Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ar); 3,22 (2H , dd, $J = 7,4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ C_1 o C_3 pseudoaxiales); 3,32 (1H , dd, $J = 13,1$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ar); 3,44 (2H , dd, $J = 7,4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ C_1 o C_3 pseudoecuatoriales); 3,64 (1H , m, $\underline{\text{C}}\text{H}$ (aralquil)); 3,80 (3H , s, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 4,27 (1H , p, $\underline{\text{C}}\text{H}$ C_2 -indano); 6,85 (1H , dd, $J = 8,1$ Hz y 2,4 Hz, $\text{Ar}\underline{\text{H}}_6$ '-aralquil); 6,87 (1H , dd, $J = 6,1$ Hz y 2,5 Hz, $\text{Ar}\underline{\text{H}}_4$ '-aralquil); 6,88 (1H , dd, $J = 1,1$ Hz y 3,0 Hz, $\text{Ar}\underline{\text{H}}_2$ '-aralquil); 7,22 (4H , m, $\text{Ar}\underline{\text{H}}$ -indano); 7,27 (1H , *pseudot*, $J = 7,3$ Hz, $\text{Ar}\underline{\text{H}}_5$ '-aralquil). RMN ^{13}C (MeOH- d_4 , 67,5 MHz) δ (ppm): 15,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -aralquil); 35,7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (C_1 o C_3 -indano)); 39,1 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ar, aralquil); 47,7 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 55,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aralquil); 56,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_2 -indano)); 112,3; 114,9; 121,3; 129,6; 137,5 (cuaternario) y 160,2 (cuaternario) carbonos aromáticos aralquílicos; 124,4; 127,2; 138,8 (cuaternario) carbonos aromáticos del indano. RMN-HETCOR δ (ppm): a 1,29 (3H , d, $J = 6,4$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) se correlaciona con la señal a 15,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$ -aralquil); la señal a 2,75 y 3,32 (1H , dd, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ar) se correlacionan con la señal a 39,12 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ Ar-aralquil); la señal a 3,22 y 3,44 (2H , dd, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (C_1 o C_3 -indano)) se correlacionan con la señal a 35,95 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ (C_1 o C_3 -indano)); la señal a 3,80 (3H , s, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$) se correlaciona con la señal a 47,7 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); la señal a 3,64 (1H , m, $\underline{\text{C}}\text{H}$, (aralquil)) se correlaciona con la señal a 55,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ -aralquil); la señal a 4,27 (1H , p, $\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_2 -indano)) se correlaciona con la señal a 56,0 ($\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_2 -indano)); la señal a 6,85 (1H , dd, $J = 8,1$ Hz y 2,5 Hz, $\text{Ar}\underline{\text{H}}$ (H_6 '-aralquil)) se correlaciona con la señal a 121,3 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_6 '-aralquil)); la señal 6,87 (1H , dd, $J = 6,1$ Hz y 2,5 Hz, $\text{Ar}\underline{\text{H}}_4$ '-aralquil) se correlaciona con la señal a 114,9 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_4 '-aralquil)); la señal a 6,88 (1H , dd, $J = 1,1$ Hz y 3,1 Hz, $\text{Ar}\underline{\text{H}}$ (H_2 '-aralquil)) se correlaciona con la señal a 112,37 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_2 '-aralquil)); la señal a 7,22 (4H , m, $\text{Ar}\underline{\text{H}}$ (H-indano)) se correlaciona con las señales a 124,4 y 127,2 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_4 y C_5 -indano)); y, finalmente, la señal a 7,27 (1H , *pseudot*, $J = 7,4$ Hz, $\text{Ar}\underline{\text{H}}_5$ '-aralquil) se correlaciona con la señal a 129,6 ($\text{Ar}\underline{\text{C}}\text{H}$ (C_5 '-aralquil)). Anal. calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ (317,15): C, 71,80; H, 7,61; N, 4,41; encontrado: C, 71,91; H, 7,67; N, 4,71%.

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.; i.p.) y relajación con ketamina, una cánula metálica en el ventrículo lateral-derecho y en el estriado anterior derecho, según las coordenadas: antero-posterior -0,40 mm del Bregma; 1,2 mm lateral (ICV) (14) y anteroposterior + 1,2; lateral = +2,8; ventral = -5,5 (IE) [19, 20]. Las cánulas, empleadas como guía para la introducción de la aguja de inyección ICV e IE, 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 apomorfinina (APO-go PEN 10 mg/mL, solución inyectable), haloperidol (Haldol 50 mg/mL, solución inyectable, JANSSEN PHARMACEUTICA) y ziprasidona (Geodon, polvo para solución inyectable, laboratorios Pfizer), disueltas en solución salina e inyectadas por vía intraperitoneal a la dosis de 1 mg/Kg de peso corporal. Los compuestos **12-15** se disolvieron en solución isotónica de NaCl y se inyectaron 5 μ L en el ventrículo lateral derecho (ICV) y en el estriado anterior derecho (IE); 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 **12-15** 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: 32 \times 28 \times 28 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 hicieron por 60 minutos, divididos en 10 intervalos de 6 minutos cada uno [14-16]. Los compuestos en estudio se inyectaron de manera individual para cada grupo de prueba, a las dosis de 50 μ g/5 μ L. 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 les practicó la lesión con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) a nivel (ICV) e (IE) [19, 20], se le administró por estas vías los compuestos **12-15** a la dosis de 50 µg/5µL.

Análisis estadístico

Los resultados se expresaron como la media \pm E.E.M. La significancia de los resultados se analizó mediante el análisis de varianza de una vía (ANOVA) y la prueba de Newman-Keul [21]. 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 estudio se demuestra que la administración ICV de los compuestos **12**, **13**, **14** y **15** como mezclas racémicas, bajo la dosis de 50 µg/5µL, incrementaron significativamente las conductas estereotipadas de lamidas, olfateos y acicalamientos, mientras que el compuesto **15** se aumentó únicamente las lamidas y los acicalamientos. Las conductas estereotipadas mostradas en todos los compuestos fueron bloqueadas por el antipsicótico típico haloperidol. El pretratamiento con la ziprasidona, incrementó significativamente las lamidas y los acicalamientos inducidos por los compuestos **12**, **13**, **14** y **15**; mientras que, por el contrario, las roídas fueron bloqueadas. La desneriación química mediante el uso de la neurotoxina 6OH-dopamina (6OHDA) se realizó a nivel ICV e IE, y se observó un incremento significativo en lamidas, olfateos y acicalamientos en los cuatro compuestos evaluados; sin embargo, el compuesto **15** mostró un aumento significativo en las roídas (figuras 5-8). Es bien conocido que la estereotipia es el principal componente de varios desórdenes psiquiátricos, incluidos el autismo infantil [22] y la esquizofrenia [23]. Se ha 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 [24]. La apomorfina es conocida por ser un agonista mixto de los receptores de dopamina D₁-D₂. La activación de los receptores de dopamina D₁-D₂ sobre el núcleo estriado es expresada como la respuesta de un comportamiento excesivo y repetitivo (estereotipia) [22-26]. Es decir, que la activación de los receptores dopaminérgicos en el sistema límbico expresa la conducta estereotipada de lamidas y acicalamientos, mientras que los olfateos y las roídas son respuestas a la activación de los receptores en el sistema extrapiramidal.

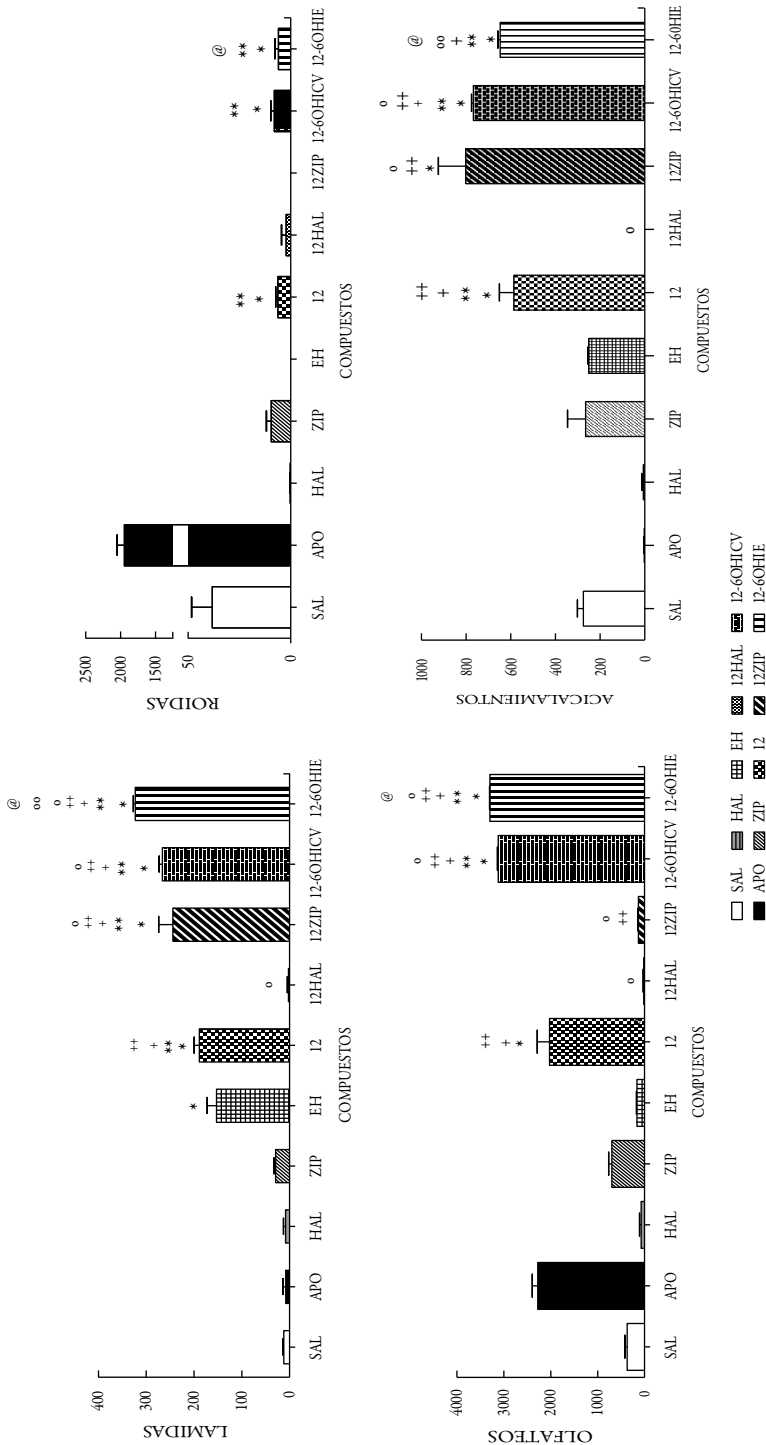


Figura 5. Efecto del compuesto 12 a la dosis de 50mg/5ml sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron por 1 hora. Los resultados se expresaron como promedio \pm eep de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman Keuls. * diferencia significativa (ds) vs sal; ** ds vs apomorfin (APO); + ds vs haloperidol (HAL); ++ ds vs ziprasidona (ZIP); ° ds vs 12; ° ds vs 12-60HICV; @ ds vs Enfermedad de Huntington (EH). $p < 0.001$.

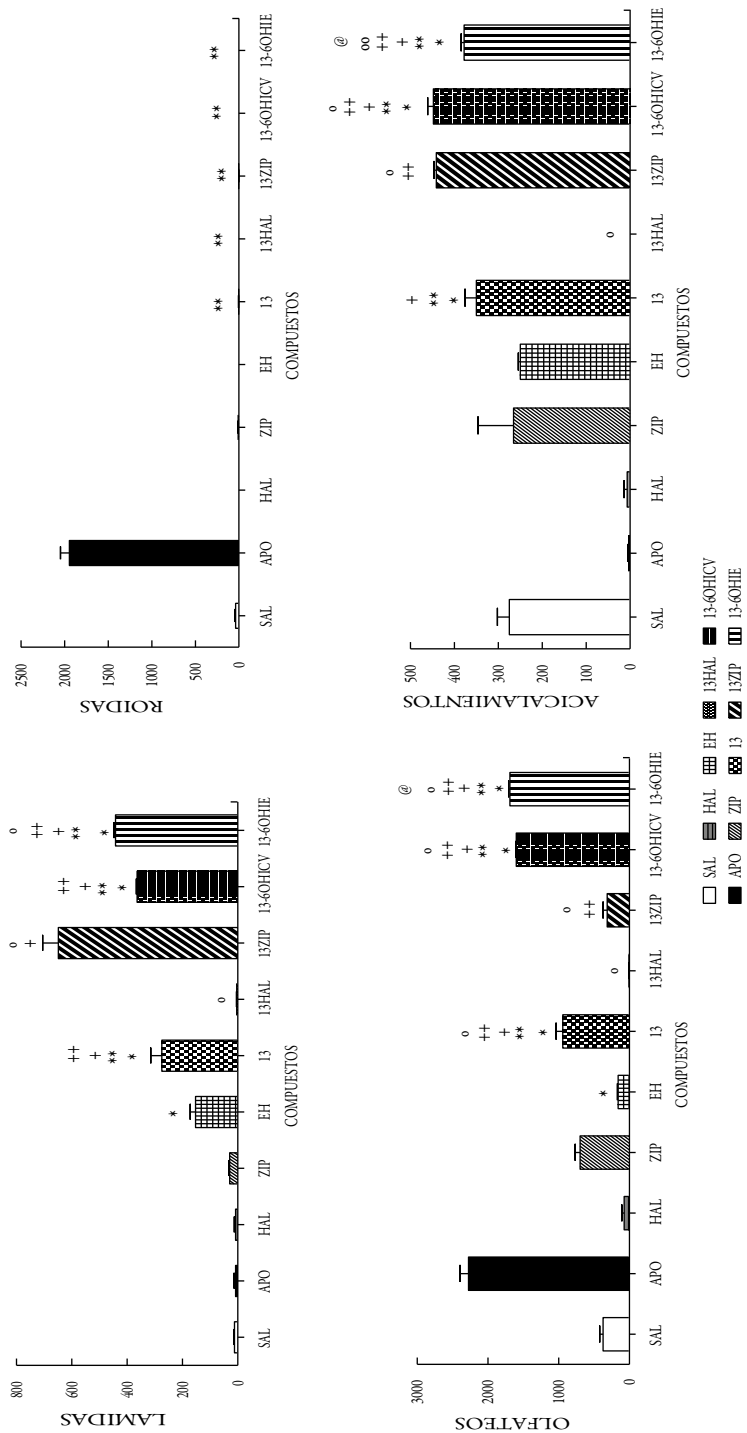


Figura 6. Efecto del compuesto 13 a la dosis de 50mg/5ml sobre la conducta esteriopada en ratas. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron por 1 hora. Los resultados se expresaron como promedio \pm eep de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman Keuls. * diferencia significativa (ds) vs sal; ** ds vs apomorfina (APO); + ds vs haloperidol (HAL); ++ ds vs ziprasidona (ZIP); ° ds vs 13; °° ds vs 13-6OHICV; @ ds vs Enfermedad de Huntington (EH), $p < 0,001$.

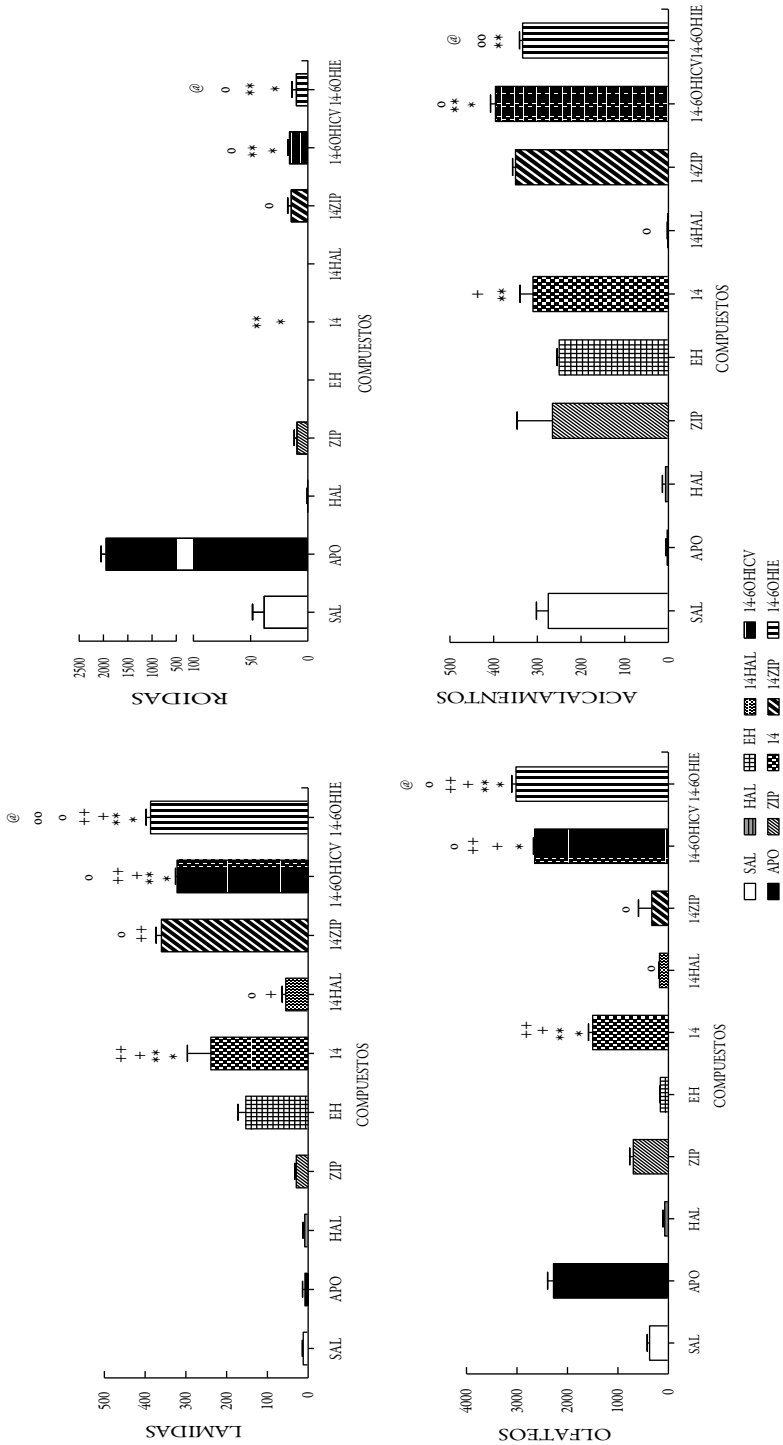


Figura 7. Efecto del compuesto 14 a la dosis de 50mg/5ml sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron por 1 hora. Los resultados se expresaron como promedio \pm error de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman Keuls. * diferencia significativa (ds) vs sal; ** ds vs apomorfina (APO); + ds vs haloperidol (HAL); ++ ds vs ziprazidona (ZIP); ° ds vs 14; @ds vs 14-60HICV; @ ds vs Enfermedad de Huntington (EH). $p < 0,001$.

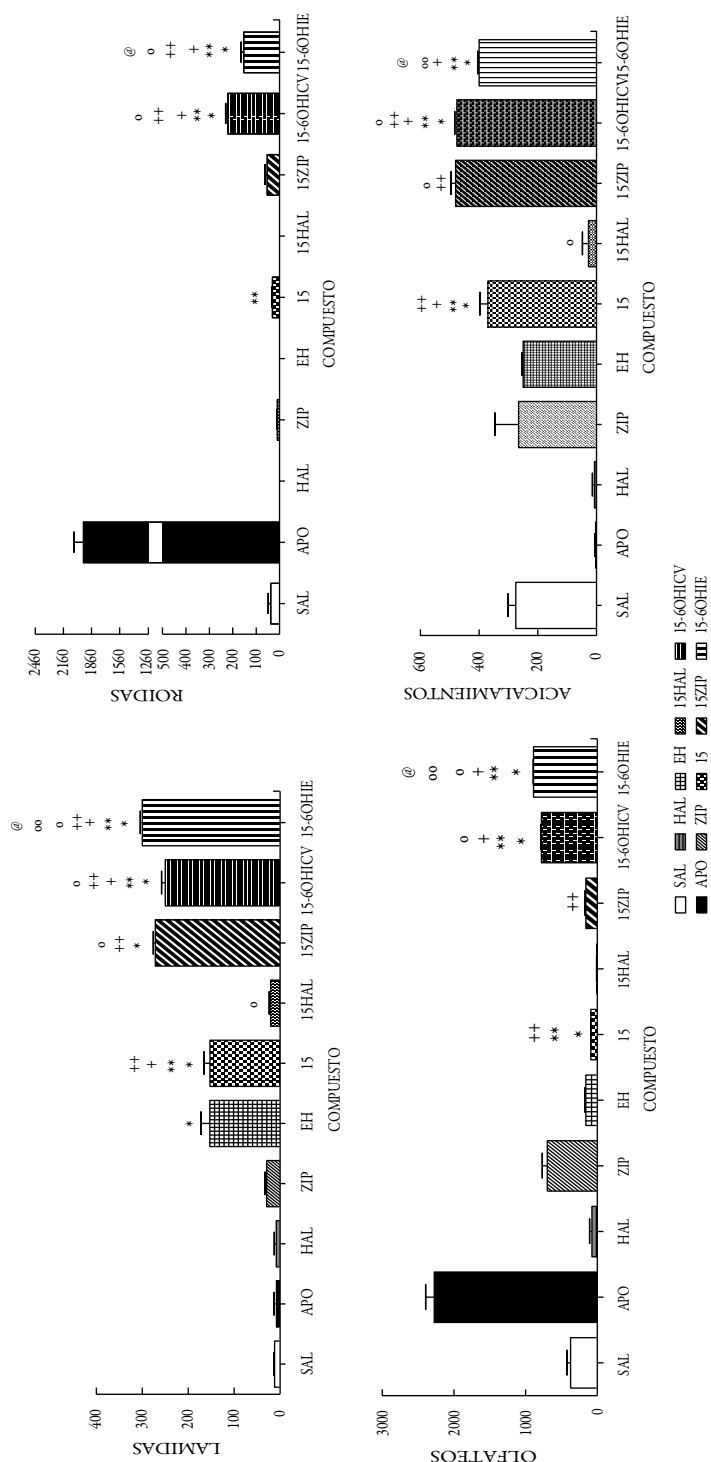


Figura 8. Efecto del compuesto 15 a la dosis de 50mg/5ml sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron por 1 hora. Los resultados se expresaron como promedio \pm error de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman Keuls. * diferencia significativa (ds) vs sal; ** ds vs apomorfina (APO); + ds vs haloperidol (HAL); ++ ds vs ziprasidona (ZIP); ° ds vs 15; ∞ ds vs 15-60HICV; @ ds vs Enfermedad de Huntington (EH), $p < 0,001$.

Nuestros resultados parecen indicar que la acción central de los compuestos **12-15** involucra la participación de mecanismos dopaminérgicos cerebrales. En efecto, la administración ICV de dichos compuestos produjo respuestas estereotipadas significativas, indicando una posible acción agonística de estos compuestos. Dicha acción agonística se ratifica por el hecho de que el pretratamiento con haloperidol fue capaz de bloquear completamente las conductas estereotipadas inducidas por los compuestos en estudio. Por otra parte, la observación de que los compuestos **12-15** inducen en el pretratamiento con ziprasidona un incremento significativo en las lamidas, los acicalamientos y bloqueo en los olfateos, indica un comportamiento similar a los reportados para otros agonistas dopaminérgicos al ser coadministrados con ziprasidona o la clozapina en ratas [22, 23]. Es bien conocido que la ziprasidona incrementa selectivamente la liberación de dopamina en la región de la corteza prefrontal (sistema mesocortical), cuando se activan los receptores 5HT_{1a} y bloquean los 5HT_{2a}. También la ziprasidona bloquea al receptor D₂. Fundamentados en esto inferimos que los compuestos evaluados que actúan como agonistas dopaminérgicos, interactúan con sus receptores en el sistema límbico (acicalamientos y lamidas) y en los ganglios basales (olfateos). Desde que la ziprasidona ejerce un aumento del tono dopaminérgico sobre las neuronas de la corteza prefrontal, se asocia dicha acción con el incremento significativo de las conductas estereotipadas propias del sistema límbico observado cuando los compuestos **12-15** interactúan en este sistema. Contrariamente, la activación de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales inducida por los compuestos **12-15** (conducta olfateos) fue bloqueada, posiblemente debido a la acción inhibitoria del receptor D₂ 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 [14-16].

La respuesta estereotipada de los compuestos **12-15** podría ser el resultado de una acción presináptica (indirecta) o postsináptica (directa). En la acción presináptica de los compuestos, podrían involucrar la depleción del neurotransmisor o el bloqueo de algún receptor dopaminérgico presináptico que regule la secreción del neurotransmisor; mientras que la acción postsináptica implicaría la interacción con su propio receptor. Con el fin de tener una aproximación sobre el posible mecanismo de acción de los compuestos **12-15**, se procedió a la desnervación química de las neuronas dopaminérgicas mediante el uso de una neurotoxina, la 6-OHDA al administrarse por vía ICV [15, 16, 20, 27]. Nuestros hallazgos demuestran que la desnervación dopaminérgica central incrementa significativamente la acción agonista ejercida por los compuestos evaluados en las tres conductas (lamidas, olfateos y acicalamientos) y solo las roídas se incrementaron por la acción del compuesto **15**, lo que parece indicar que los mismos son mecanismos dopaminérgicos independientes de su acción presináptica, es decir, actúan a nivel postsináptico, tanto en los ganglios basales como en el sistema límbico.

Por otro lado, la acción de los compuestos **12-15** cuando se administraron por vía intraestriatal (IE) en el grupo de ratas enfermas (EH), mostraron cambios significativos sobre las alteraciones conductuales y locomotoras propias de la enfermedad, ya que se observaron aumentos significativos en las tres conductas evaluadas (lamidas, olfateos y acicalamientos), y solo las roídas aumentaron para el compuesto **15**, al compararse con el grupo de ratas enfermas. Este grupo de ratas con EH, antes de recibir el tratamiento de los compuestos **12-15**, mostraron cambios significativos en las cuatro conductas estereotipadas estudiadas, observándose un aumento significativo en las lamidas y disminución en las tres conductas restantes. Con esto se demostró el daño estriatal ocasionado por la 6-hidroxi dopamina, al provocar la degeneración neuronal que conlleva daños motores y cognitivos, comparables a los que se reportan en pacientes con la enfermedad de Huntington. Cuando las ratas se aislaron en su hábitat se observaron daños motores y cognitivos, los primeros produjeron temblor, acinesia, rigidez, postura en flexión y alteración de los reflejos posturales, mientras que los segundos se manifestaron con agresividad, temor y pérdida de la memoria. Además, se observó la reducción de la capacidad de supervivencia al no mostrar interés en la ingesta de alimento y agua. Estos síntomas son el resultado de las alteraciones ejecutivas y organizativas donde se altera la capacidad de planificación, organización, la toma de decisiones y la flexibilidad mental.

Es bien conocido que las alteraciones que conducen a la EH, se producen por un desequilibrio entre las vías (directa e indirecta) que controlan el movimiento en los ganglios basales. La vía directa activa los movimientos voluntarios, mientras que la vía indirecta inhibe la aparición de los componentes involuntarios en el movimiento. Un adecuado equilibrio entre las dos vías, producen los movimientos normales. En la EH ocurre la degeneración de las neuronas estriatopallidales en los circuitos de los ganglios basales en la fase hiperkinética, prevaleciendo así la vía directa sobre la vía indirecta [8, 9]. Este desequilibrio observado en nuestros experimentos fue contrarrestado cuando se les administró a las ratas enfermas la dosis estudiada de los compuestos **12-15**, lográndose así desaparecer los síntomas cognitivos y motores de la enfermedad (después de la inyección intraestriatal). La supervivencia de este grupo de ratas tratadas fue de 15 días, y mostraron un comportamiento de ratas normales. Estos resultados están en concordancia con otros compuestos sintetizados y evaluados por nosotros [19].

La actividad farmacológica mostrada por los compuestos **12-15** se debe a la incorporación de las estrategias del diseño de profármacos, al hibridar la molécula base con dos fragmentos que contengan el farmacóforo parcial del receptor dopaminérgico, a través de un enlace covalente. En una porción está presente el fragmento del 2-aminoindano **16** y en la otra, están presentes las fenilacetonas **17 a-d** sustituidas sobre el anillo aromático bajo las formas mono y dimetoxiladas. Los resultados farmacológicos nos permiten proponer que los compuestos **12-15**, al ser administrados ICV, podrían sufrir

una activación metabólica, por medio de una reacción de hidroxilación aromática sobre el núcleo 2-aminoindano y el producto metabólicamente activo guardaría una estrecha relación con el farmacóforo dopaminérgico (fragmento *m*-hidroxifeniletamina), necesario para ejercer la actividad farmacológica (figura 9). Cabe destacar que los productos finales solo poseen el farmacóforo parcial dopaminérgico (fragmento feniletilamino) 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 activarse enzimáticamente y así dar origen a la forma activa para interactuar sobre sus receptores. Por otro lado, el fragmento *N*-aralquil, en los compuestos estudiados, puede sustituirse o no por grupos no hidroxílicos, ya que la sola incorporación de al menos un grupo OH sobre el anillo bencénico del fragmento aralquil generaba compuestos con actividad dopaminérgica central como antagonistas [10-14]. Es decir, nuestros resultados están en concordancia con lo antes expuesto, ya que la incorporación de los grupos metoxi, sobre el anillo aromático del grupo *N*-aralquil o la no incorporación de algún grupo funcional, facilitan la interacción hacia su receptor y desencadenan una respuesta agonística. Iguales resultados se observaron con los compuestos **9** y **11** [15, 16].

De acuerdo con 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, las formas inactivas de los compuestos **12-15** 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) **12-15 A** y 6 (análogo del rotámero beta) **12-15 B** del anillo indano, formándose así dos posibles metabolitos activos que contienen el farmacóforo total dopaminérgico (fragmento *m*-hidroxifeniletilamino). Los resultados experimentales confirman su acción agonista a través de mecanismos dopaminérgicos postsinápticos, con previa bioactivación metabólica que estaría en concordancia con nuestros resultados ya reportados (figura 8) [11-14, 16]. De hecho, la incorporación del fragmento farmacofórico "*m*-hidroxifeniletilamino" en el núcleo indano, permite que interactúe en el receptor postsináptico, tal y como lo demuestra el aumento significativo en las cuatro conductas estereotipadas en las ratas desnervadas con 6-OHDA.

En resumen, los compuestos **12-15** se diseñaron mediante las estrategias químico-medicinales, que contienen las aproximaciones farmacofóricas de los profármacos. Su obtención se realizó por medio de las rutas clásicas contenidas en la síntesis orgánica y su evaluación farmacológica reveló que poseen actividad agonística a través de la activación de los mecanismos dopaminérgicos centrales, como potenciales antihuntington y antipárkinson.

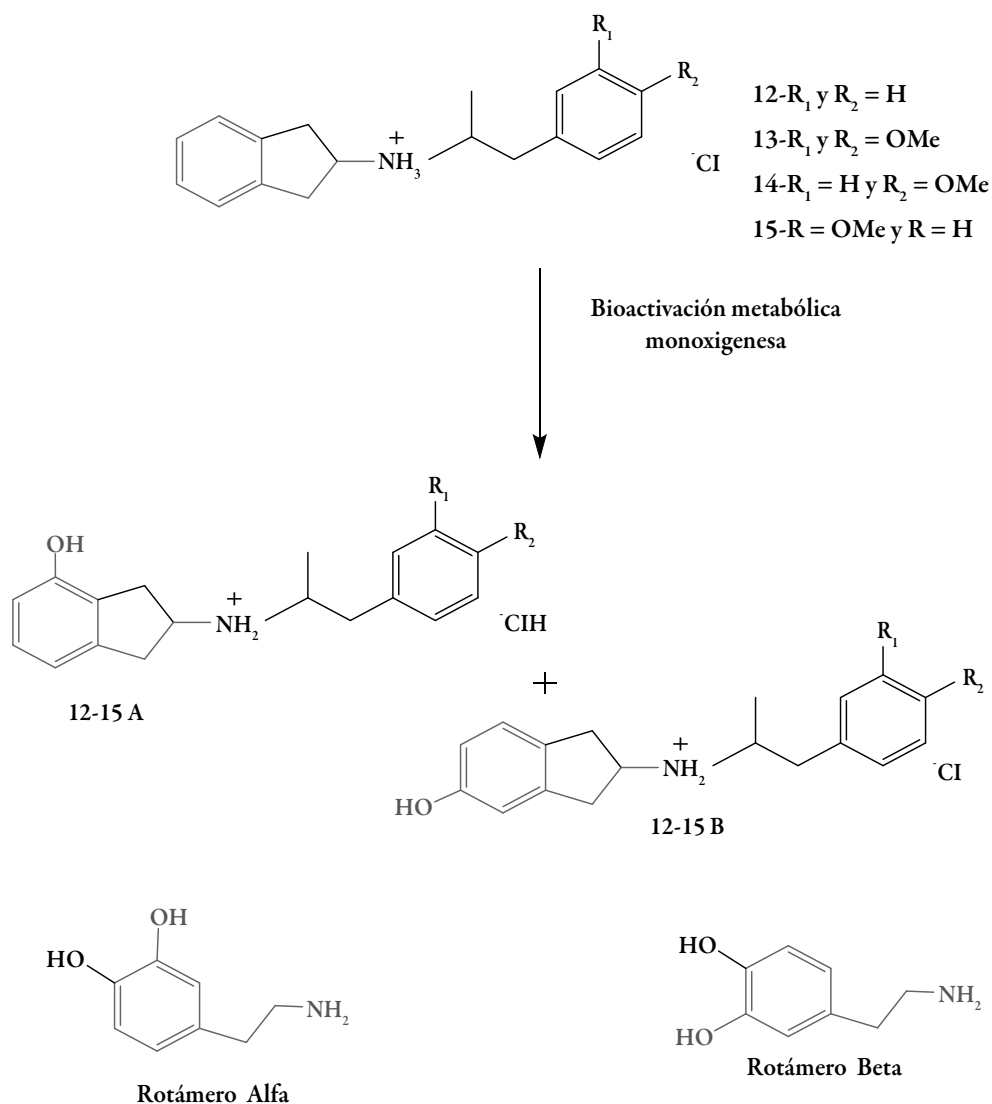


Figura 9. Posible bioactivación metabólica de los profármacos 12-15.

AGRADECIMIENTOS

El autor* dedica este manuscrito a la memoria del Dr. Leonardo José Rodríguez Espejo†.

Este trabajo fue subvencionado por el Programa VAC-CONDES-CC-0239-17.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no hay ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. J.A. Montaña-Arias, G. Flores, R. Bahena-Trujillo, Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central, *Rev. Biomed.*, **11**, 39 (2000).
2. B. Sachar, R. Zuk, H. Gazawi, P. Ljubuncic, Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: Implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders, *Biochem. Pharm.*, **67**(10), 1965 (2004).
3. J.M. Beaulieu, R.R. Gainetdinov, The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors, *Pharmacol. Rev.*, **63**, 182 (2011).
4. A. Zhang, J. Neumeyer, R. Baldessarini, Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: Potential therapeutics for neurological and psychiatric disorders, *Chem. Rev.*, **1**(28), 274 (2007).
5. T.W. Rall, A.S. Nies, P. Taylor, "Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica", Editorial Médica Panamericana, México, 1991, vol. 8, pp. 458-461.
6. J. Neumeyer, G. Arana, V. Ram, N. Kula, R. Baldessarini, Aporphines. 39. Synthesis, dopamine receptor binding, and pharmacological activity of (R)-(-)- and (S)-(+)-2-hydroxy-apomorphine, *J. Med. Chem.*, **25**(8), 990 (1982).
7. L. Brichta, P. Greengard, M. Flajolet, Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: Targeting neurotransmitter systems, *Trends Neurosci.*, **36**(9), 543 (2013).
8. E. Gatto, Enfermedad de Huntington, *Rev. Neuropsiquiatr.*, **65**, 202 (2002).
9. G. Encinosa, Corea de huntington, *Rev. Cubana Genet. Human.*, **3**, 1 (2001).
10. J.E. Ángel-Guío, L. Rodríguez, Y. Medina, H. Suárez-Roca, B. Migliore de Ángel, A. Israel, J. Charris, S. López, J. Caldera, Conformational theoretical study of substituted and non-substituted *N*-aralkyl-2-aminoindans and its relation with dopaminergic activity, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **636**(1-3), 1 (2003).
11. J.E. Ángel Guío, J. Charris, A. Israel, B. Migliore de Ángel, H. Suárez-Roca, M. Garrido, S. López, E. Díaz, R. Ferrer, E. Michelena de Báez, L. Rodríguez, J. Silva, A. Moronta, G. Espinoza, L. Quintero, Perfil dopaminérgico del compuesto 2-aminoindano-*N*-aralquil sustituido, *Arch. Venezol. Terap. Farmacol.*, **23**, 136 (2004).

12. S. Andújar, F. Garibotto, B. Migliore de Ángel, J.E. Ángel-Guío, J. Charris, R.D. Enriz, Molecular recognition and binding mechanism of *N*-aralkyl substituted 2 aminoindans to the dopamine D₂ receptor. A theoretical study, *J. Argent. Chem. Soc.*, **94**, 1 (2006).
13. J.E. Ángel, Una compilación en el diseño y evaluación farmacológica preliminar de nuevos compuestos con actividad dopaminérgica central, *Invest. Clin.*, **49**(1), 71 (2008).
14. J.E. Ángel, S. Andújar, B. Migliore de Ángel, J. Charris, A. Israel, H. Suárez-Roca, S. López, M. Garrido, E. Cabrera, G. Visbal, C. Rosales, F. Suvire, R. Enriz, Synthesis, dopaminergic profile and molecular dynamics calculations of *N*-Aralkyl substituted 2-aminoindans, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 3233 (2008).
15. J.E. Ángel, R.E. Ferrer, N.C. Urdaneta, N. Porta, L.Ch. Rodríguez, C.C. Rosales, G.A. Espinoza, L.B. Ángel, K. Balza, L.E. Perdomo, A.R. Faría, A.S. Dabian, M.V. Zapata, A.R. Linero, G.A. Acurero, A. Israel, M.R. Garrido, H. Suárez-Roca, B. Migliore de Ángel, S.E. López, J. Charris, M.M. Ramírez, Novedosos agentes dopaminérgicos centrales derivados del 2-aminoindano- 4,7 disustituido atípico. Síntesis y perfil farmacológico central, *Invest. Clin.*, **56**(2), 137 (2015).
16. L.Y. Montero, M.V. Velásquez, J.A. Caldera, M. Vera, C.C. Blanco, L.B. Ángel, B.C. Migliore de Ángel, J.E. Charris, A. Israel, S.E. López, R. Izquierdo, J.G. Ortega, M.M. Ramírez, J.E. Ángel, Síntesis y evaluación farmacológica de los novedosos agentes dopaminérgicos centrales análogos del *N*-dicloroaralkil-2-aminoindano, *Rev. Fac. Farm., UCV*, **81**(1, 2), (2018). En prensa.
17. J. Charris, J. Pérez, J. Domínguez, J.E. Ángel, Z. Duerto, M. Salazar, H. Acosta, *N*-aralkyl substitution of 2-aminoindans. Synthesis and their inotropic and chronotropic activity in isolated guinea pig atria, *Arzneimittel-Forsch*, **47**(11), 1208 (1997).
18. J.A. Vera, "Síntesis de análogos del 2-aminoindano con posible actividad farmacológica", trabajo especial de grado, Universidad Central de Venezuela, 1984, p. 126.
19. L.B. Ángel, K. Balza, L.E. Perdomo, A.S. Dabian, A.R. Faría, A.R. Linero, B. Migliore de Ángel, H. Suárez-Roca, J. Charris, A. Israel, M.M. Ramírez de Bracho, J.E. Ángel, Síntesis y evaluación farmacológica preliminar de nuevos compuestos quinolínicos con actividad anticorea de huntington, *Rev. Fac. Farm., UCV*, **78**(1-2), 94 (2015).

20. L. Francis-Turner, A.J. Bergado, R.J. Bergado, Efectos del factor de crecimiento nervioso (ngF) sobre la conducta en un modelo experimental de corea de huntington en ratas, *Rev. Tumbaga*, **1**(1), 55 (2006).
21. G. Snedecor, W. Cochran, "Statistical methods", Iowa State University Press, Amer. Ser. Printing., 1982, vol. 7, p. 534.
22. H. Rollema, 5HT_{1a} receptor activation contributes to ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex, *Biol. Psychiatry*, **48**, 229 (2000).
23. B. Costall, C.D. Marsden, R.J. Naylor, C.J. Pycock, Stereotyped behavior patterns and hyperactivity induced by amphetamine and apomorphine after discrete 6-hydroxydopamine lesions of extrapyramidal and mesolimbic nucleus, *Brain Res.*, **123**, 89 (1977).
24. B. Costall, R.J. Naylor, J.G. Cannon, T.J. Lee, Differentiation of the dopamine mechanisms mediating stereotyped behavior and hyperactivity in the nucleus accumbens and caudate-putamen, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**(6), 337 (1977).
25. S. Kapur, P. Roy, J. Daskalakis, G. Remington, R. Zipursky, Increased dopamine D₂ receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine, *Am. J. Psychiatry*, **158**, 311 (2001).
26. L. Bardin, M.S. Kleven, C. Barret-Grévoz, R. Depoortere, A. Newman-Tancredi, Antipsychotic-like vs. cataleptogenic actions in mice of novel antipsychotics having D₂ antagonist and 5-HT_{1A} agonist properties, *Neuropsychopharmacology*, **31**(9), 1869 (2006).
27. M.R. Luquin, Modelos experimentales de enfermedad de Parkinson, *Rev. Neurol.*, **31**(1), 60 (2000).

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

G. Suárez-Bozo, M. Sanguino-Díaz, G. Lucena, M. Ocampo-Hernández, L. Rodríguez-Villasmil, K. Balza-Jiménez, et al., Agentes dopaminérgicos centrales análogos *N*-aralquil metoxilados del 2-aminoindano, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **47**(2), 233-253 (2018).

