

# Síntesis del N-aralquilamino-metiladamantano con posible actividad Dopaminérgica Central

## *Synthesis of the N-aralkylamine-methyladamantane with possible Central Dopaminergic activity*

JORGE E. ÁNGEL GUÍO<sup>1\*</sup>, ELVIA V. CABRERA<sup>1</sup>, BIAGINA MIGLIORE DE ÁNGEL<sup>2</sup>,  
HEBERTO SUÁREZ-ROCA<sup>2</sup>, JAIME E. CHARRIS<sup>3</sup>, ROBERTO ROSSI<sup>4</sup>, ANA SANTIAGO<sup>4</sup>,  
SIMÓN LÓPEZ<sup>5</sup>, MARÍA M. RAMÍREZ<sup>1</sup>, VERÓNICA HERNÁNDEZ<sup>1</sup>, MIGUEL MORALES<sup>1</sup>

### Resumen

En las últimas décadas son muchos los compuestos con actividad dopaminérgica central que se han diseñado, sintetizado y evaluado farmacológicamente, incluyendo a los análogos N-sustituidos del 2-aminoindano y de las 2-aminotetralinas. 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 el mal de Parkinson y la esquizofrenia, entre otras. En el presente trabajo se planteó el diseño y síntesis de un nuevo compuesto basado en el sistema N-aralquilamino-metiladamantano no reportado en la literatura y aplicando como paso clave la reacción de sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular ( $S_{RN}1$ ). Asimismo, se evaluó el perfil de su acción dopaminérgica mediante la determinación de parámetros conductuales en ratas. Los resultados de la evaluación farmacológica preliminar muestran que el compuesto **9** se comporta como un agonista dopaminérgico central.

**Palabras clave:** Dopamina, agonista dopaminérgico central, sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular ( $S_{RN}1$ ), N-aralquilamino-metiladamantano.

### Abstract

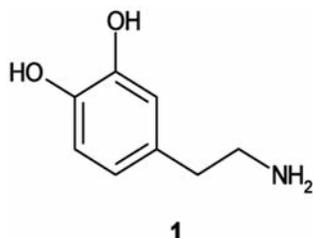
In the last decades, many central dopaminergic compounds have been designed, synthesized and pharmacologically evaluated, including N-substituted analogues of 2-aminoindane and 2-aminotetraline. Despite these efforts, it has not been obtained a drug capable to improve the treatment of pathologies which involve central nervous system dopaminergic regulation, such as Parkinson disease and schizophrenia, among others. The following work describes the design and synthesis of a new group of compounds based on the N-aralkylamine-methyladamantane **9** which is not been reported previously in the literature, using a nucleophilic radical unimolecular substitution reaction ( $S_{RN}1$ ) as the key step for their preparation. The dopaminergic profile was also evaluated through the assessment of their effect on rat behaviour. The results on the preliminary pharmacological evaluation showed that compound **9** is a central dopaminergic agonist.

**Key words:** Dopamine, central dopaminergic agonist, nucleophilic radical unimolecular substitution reaction ( $S_{RN}1$ ), N-aralkylamine-methyladamantane.

- 1 Laboratorio de Síntesis Orgánica y Diseño de Fármacos. Departamento de Química. Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia.
  - 2 Sección de Farmacología. Instituto de Investigaciones Clínicas «Dr. Américo Negrette». Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.
  - 3 Laboratorio de Síntesis Orgánica. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela.
  - 4 INFIQC. Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria 5000, Córdoba-Argentina.
  - 5 Laboratorio de Química Medicinal y Heterociclos. Departamento de Química. Universidad Simón Bolívar.
- \* E-mail: [janjel@luz.edu.ve](mailto:janjel@luz.edu.ve), [janjel63@yahoo.com](mailto:janjel63@yahoo.com), [janjel63@hotmail.com](mailto:janjel63@hotmail.com).

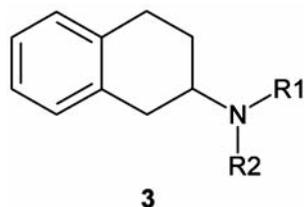
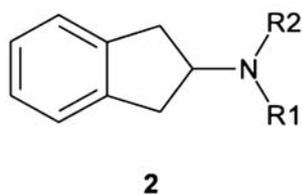
## Introducción

La dopamina **1** (DA) participa en la biosíntesis de las catecolaminas y actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central (SNC) (Avendaño, 1993). El sistema dopaminérgico cerebral se encuentra relacionado con los desórdenes neurodegenerativos, tales como la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson y otras patologías relacionadas con la regulación dopaminérgica central (Haadsma Svensson y col., 2001).



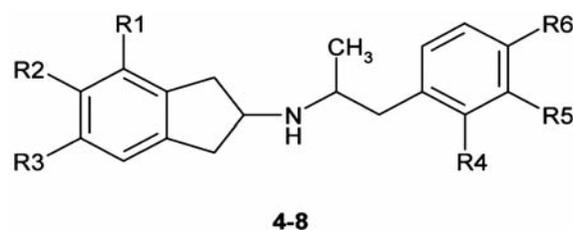
De todas las enfermedades neurológicas, el mal de Parkinson y la esquizofrenia han sido de las más estudiadas desde los puntos de vista de la química medicinal y de la farmacología. El mal de Parkinson es una enfermedad degenerativa de las vías dopaminérgicas nigroestriadas, que causa una deficiencia de la dopamina en el cerebro, y origina así desórdenes neuromotores tales como temblor en reposo, rigidez muscular, bradikinesia y/o akinesia y dificultad para detener el movimiento (Van Vliet y col., 2000). Entre las enfermedades neurológicas más frecuentes, el mal de Parkinson ocupa el segundo lugar y se sabe que la incidencia de este mal aumenta con la edad, lo cual afecta a uno por ciento de los adultos mayores de 65 años en todo el mundo y usualmente se manifiesta después de los 55 años (Rodman y col., 1981; Goodman y col., 1991). En cambio la esquizofrenia se relaciona con un exceso de la actividad neuronal dopaminérgica central. Esta patología es contrarrestada con medicación antipsicótica al bloquear los receptores dopaminérgicos centrales y reducir, por tanto, la transmisión dopaminérgica (Mach y col., 2001).

En las últimas décadas se han diseñado, sintetizado y evaluado numerosos compuestos con actividad dopaminérgica central, así como también una gran cantidad de los análogos N-sustituídos y no sustituidos del 2-aminoindano (**2**) y las 2-aminotetralinas (**3**), a las cuales se les ha detectado actividad



sobre el sistema nervioso periférico y central como agonistas dopaminérgicos (Cannon y col., 1981, 1972, 1980).

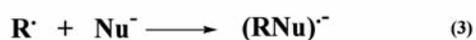
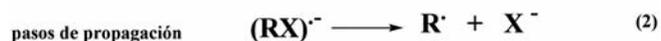
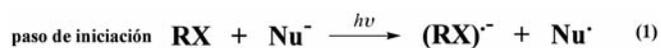
De acuerdo con los estudios de la relación entre la estructura química y la actividad biológica para los agonistas dopaminérgicos (Cannon y col., 1981; Wikstrom y col., 1992), los compuestos **4-8** contienen el fragmento total o parcial del farmacóforo dopaminérgico (*m*-hidroxi-fenil-etil-amino) necesario para interactuar con su receptor. En vista de que estos compuestos presentan rotación libre sobre el fragmento aralquíl y el 2-aminoindano conserva la disposición farmacofórica del receptor dopaminérgico, los compuestos **4-8** han mostrado actividad sobre los receptores dopaminérgicos centrales (Ángel y col., 2001, 2003 y 2004).



Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
4	OH	H	H	H	H	H
5	H	OH	H	H	H	H
6	H	H	H	Cl	H	Cl
7	OH	OH	H	H	OH	OH
8	H	OH	OH	H	H	H

A pesar de que son numerosos los compuestos que se han diseñado, sintetizado y evaluado farmacológicamente, aún no se ha logrado obtener un fármaco capaz de detener o controlar eficazmente las enfermedades del mal de Parkinson, la esquizofrenia, la diskinesia tardía, la Corea de Huntington y otras patologías relacionadas con la regulación dopaminérgica. A la luz de estas evidencias se diseñó y sintetizó un nuevo compuesto análogo del N-aralquilamino-metiladamantano no reportado en la literatura. Esta síntesis se inició con la reacción entre el iodoadamantano (**10**), el anión del nitrometano, el anión de la acetona (reactivo de encarrilamiento), terbutóxido de potasio y el dimetil-sulfóxido (DMSO) bajo irradiación de luz ultravioleta, siguiendo las condiciones de la reacción de sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular (S<sub>RN</sub><sup>1</sup>) para obtener el intermediario clave (**11**) (Rossi y col., 1990). La posterior reducción catalítica produjo la amina (**12**). El compuesto final (**9**) se obtuvo a través de una reacción de aminación reductiva (Ángel y col., 2004) entre la acetona (**13**) (Knoevenagel y col., 1904;

Hass y col., 1943; Hoover y col., 1947) y la amina (12) (esquema 1).



Esquema 1  
Ruta de síntesis del compuesto 9

## Materiales Y Métodos

### SECCIÓN FARMACOLÓGICA

**Animales:** se utilizaron ratas machos de la cepa Sprague-Dawley de 250 a 300 g., mantenidas bajo períodos alternativos de luz y oscuridad, con libre acceso al agua y alimento estándar (Ratarina®, Protinal).

**Reactivos:** para las pruebas de estereotipia se utilizó apomorfina HCl (SANDOZ S.A., BASEL, Suiza) disuelta en solución salina, inyectada intraperitonealmente (ip) a una dosis de 1mg/kg de peso corporal. El compuesto 9 fue disuelto en solución isotónica de NaCl e inyectado vía intracerebroventricular (ICV) (Ángel y col., 2001, 2003 y 2004) a la dosis de 10µg/5µl.

**Metodología:** cinco días antes del experimento se les implantó a las ratas una cánula metálica en el ventrículo lateral-derecho, bajo anestesia con cilizina (Setton® al 2%) (1 mg/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, mediante el uso de un aparato estereotáxico. Las cánulas, de un largo inferior a 4 mm, se realizaron utilizando jeringas 20G, selladas con silicona y fijadas al cráneo mediante cemento acrílico (Ángel y col., 2001; Ángel y col., 2004; Rodríguez y col., 2003). La inyección ICV se realizó utilizando una inyectadora Hamilton de 10µl, provista de un tope para aplicación precisa de los compuestos.

Se evaluó la capacidad de los compuestos de inducir conducta estereotipada en las ratas, es decir, una actividad motora repetitiva y sin propósito. Las observaciones de esta conducta (lamidas, roídas, olfateo y acicalamiento) se realizaron introduciendo el animal en una caja de observación de acrílico transparente de 32x28x28 cm. de dimensión. Los datos recolectados se registraron empleando una computadora dotada de un software para contar el número de movimientos estereotipados. Las observaciones se realizaron durante un período de 60 minutos, divididos en 10 intervalos de 6 minutos ca-

da uno. Se utilizaron grupos de 4 animales para cada una de las evaluaciones. Los datos se analizaron mediante el análisis de variancia (ANOVA) de una y dos vías, seguidas de la prueba de Newman-Keul y los resultados se expresaron como promedio ± EEM.

Antes de la medición de la conducta estereotipada, los animales fueron introducidos en una caja de observación y se dejaron por un período de 15 minutos para que se habituaran a la misma. Cada uno de los compuestos fue inyectado solo. Los compuestos se evaluaron de acuerdo con los siguientes criterios: 1) En caso de resultar agonista, el compuesto fue comparado frente a haloperidol (0,2mg/kg, i.p.), un antagonista de los receptores dopaminérgicos. Para esto se procedió a inyectar el haloperidol 15 minutos antes de la administración (ICV) del compuesto evaluado; 2) en caso de resultar antagonista, el compuesto fue comparado con la apomorfina (1mg/kg, i.p.), un agonista de los receptores dopaminérgicos. Para ello se procedió a inyectar el animal (ICV) con el compuesto evaluado como antagonista y 15 minutos después se administró la apomorfina i.p.

### 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 (RMN) fueron registrados a través de un espectrómetro marca Bruker Avance a 300 MHz para <sup>1</sup>H y de 500 MHz para <sup>13</sup>C, siendo reportados en ppm (%) 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 del modo usual.

### SÍNTESIS DEL 1-NITROMETILADAMANTANO (11)

En un balón de tres bocas de 250 ml, equipado con flujo de nitrógeno y agitador magnético, se colocaron 100 ml de DMSO seco y desgasificado y se añadió nitrometano (3 mmol) y propanona (2 mmol), luego de 15 min. se adicionó a la solución el compuesto 10 (1 mmol) y la mezcla de reacción fue irradiada en un reactor equipado con dos lámparas UV de 400-W durante 360 minutos. Luego, la reacción fue detenida adicionando un exceso de nitrato de amonio. El residuo se disolvió en 300 mL de agua y se extrajo con 100 mL de éter etílico. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con éter de petróleo - éter etílico (98:2) obteniéndose un aceite amarillo en un 27% de rendimiento (Rossi y col., 1990). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm): 1.70 – 2.50 (m, 15H, Ad), 4.30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

### SÍNTESIS DEL CLORHIDRATO AMINO-METILADAMANTANO (12)

Se colocó en un envase especial para hidrogenar 0,47 g (2,41 mmol) del compuesto **11** sobre una mezcla de 0,21 g de Pd-C 10% en 1,2 mL de HCl concentrado y 40 mL de etanol absoluto, a temperatura ambiente y una presión inicial de 10 psi. Después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador fue removido por filtración y el filtrado fue rotaevaporado obteniéndose un aceite amarillo claro que al ser disuelto en 1 mL de éter y luego ser tratado con una mezcla recién preparada de éter-HCl produjo la amina clorhidrato como un sólido de color crema 0,31 g (64% de rendimiento), con un punto de fusión de 195 °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm): 1.57 – 2.01 (m, 15H, Ad), 2.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm): 27.82, 32.11, 36.25, 39.55 (CH y CH<sub>2</sub> Ad), 51.11 (CH<sub>2</sub>-Ad).

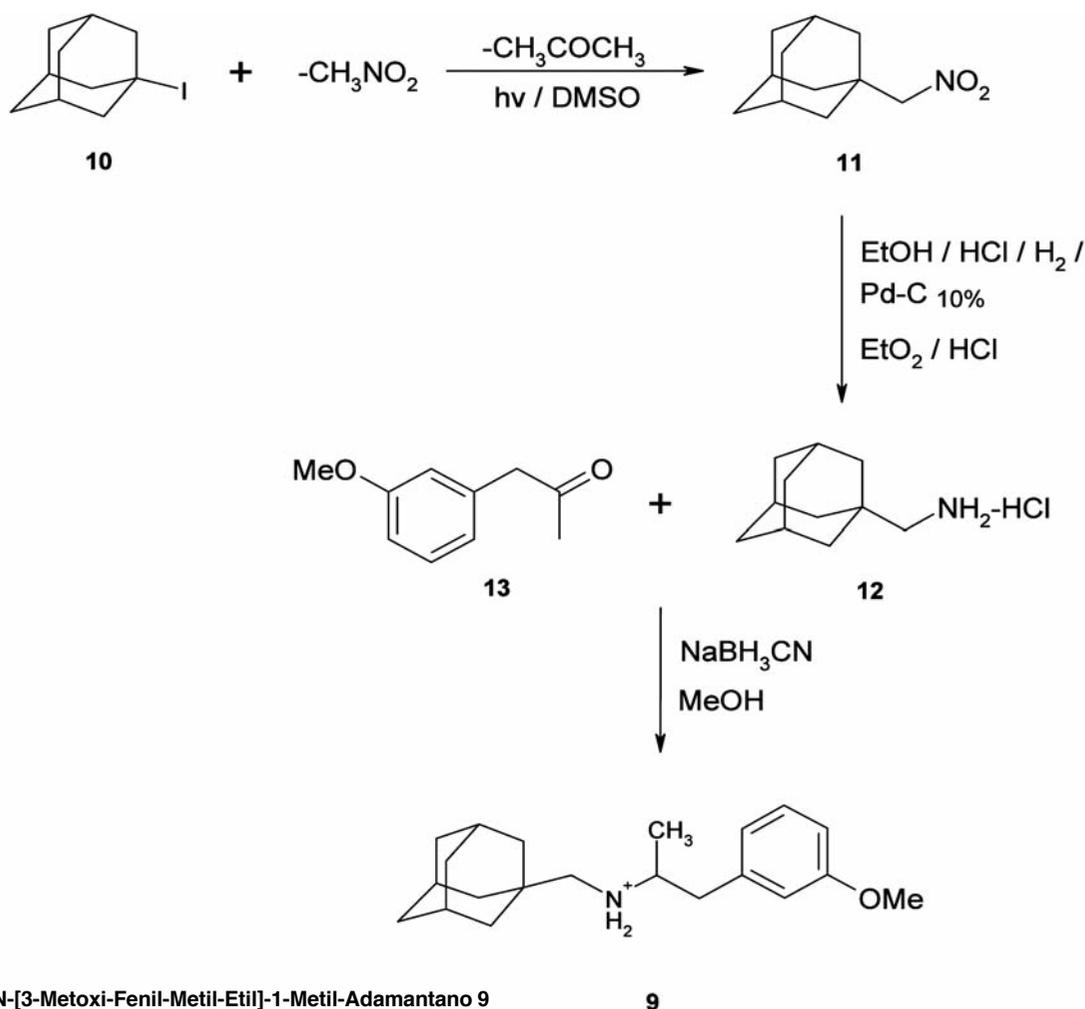
### SÍNTESIS DEL N-((3-METOXI-FENIL)-METIL-ETIL)-1-METIL-ADAMANTANO (9)

En un balón de una boca se adicionó 0,15 g (0,75 mmol) del compuesto **12** disuelto en 30 mL de metanol, 0,15 g de la 3-metoxifenilacetona (**13**) y se sometió a reflujo por cinco horas. Posteriormente se añadió 0,04 g (0,6 mmol) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla se dejó a temperatura ambiente con agitación por 72 horas, finalizado el tiempo se trató con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado, se añadió 20 mL de agua y se extrajo con éter etílico. Se separaron las capas y la fase acuosa se llevó a pH 10 adicionando una solución de hidróxido de sodio al 30%, se extrajo con éter etílico y los extractos etéreos se combinaron y se lavaron con agua. Finalmente la capa etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente fue evaporado a presión reducida. El aceite obtenido fue disuelto en éter y posteriormente fue tratado con una solución recién preparada de éter-HCl (1:1) dando un sólido blanco, se purificó a través de cromatografía de columna, usando sílicagel y una mezcla diclorometano-metanol 1:1 como eluyente (65%; pf: 242 °C) (Ángel y col., 2004). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm): 1.12 - 1.14 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.55 - 2.03 (m, 15H, CH y CH<sub>2</sub> Ad), 2.41 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ad), 2.72 - 2.81 (d, d, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.78 - 4.01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 6.75 (d, d, 1H, H-6, J= (1,5; 6)), 6.90 (d, d, 1H, H-2, J= (3; 3)), 6.99 (d, 1H, H-4, J= (1,8; 7,2)), 7.16 (d, d, 1H, H-5, J= (6; 9)). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) (δ, ppm): 21.46 (CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 28.08 (-CH Ad), 36.21, 38.95 (-CH<sub>2</sub> Ad), 45.21 (-CH<sub>2</sub>-Ar), 50.81 (CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>3</sub>), 54.17 (OCH<sub>3</sub>), 68.29 (-CH<sub>2</sub>-Ad), 111.07, 114.65, 121.32, 128.70, 140.23, 159.65 (carbonos aromáticos).

## Resultados y discusión

Para la síntesis del compuesto **9**, un análogo del N-aralquilamino-metiladamantano, lo más relevante y como herramienta principal dentro de su ruta sintética (Esquema 1) fue la reacción de sustitución nucleofílica radicalaria unimolecular (S<sub>RN</sub><sup>1</sup>) para la obtención del compuesto **11**. Esta reacción consta de un mecanismo en cadena (Esquema 2), formado por los radicales del halogenuro de arilo o alquilo y los aniones radicales. Estos radicales son formados por transferencia electrónica T.E (Ec1). Para que un compuesto sufra sustitución por T.E se pueden seguir varios métodos, como son: los electroquímicos, los térmicos a partir de un agente donador (generalmente es un nucleófilo cargado), o por fotoestimulación en presencia de un nucleófilo. En el caso de los procesos térmicos o fotoestimulados son favorecidos con nucleófilos donadores de electrones y sustratos aceptores de electrones. Después de la T.E ocurre un paso concertado disociativo capaz de proporcionar los radicales y el anión de un grupo saliente (Ec2). Otra posibilidad consiste en la formación del anión radical del sustrato. Este anión radical (RX<sup>-•</sup>) sufre una ruptura en el paso siguiente en R<sup>•</sup> y X<sup>-</sup> (Ec2). El radical (R<sup>•</sup>) reacciona con el Nu<sup>-</sup> para dar el intermediario RNu<sup>-•</sup> (Ec3). Finalmente, el proceso genera un compuesto producto de una reacción de sustitución nucleofílica (Ec4). También existen pasos de terminación y dependen del RX (sustrato) y del Nu<sup>-</sup> (nucleófilo) bajo condiciones experimentales (Rossi y col., 1990).

La evaluación farmacológica preliminar del compuesto **9**, administrado intracerebroventricularmente (ICV) (Figura 1) a la dosis de 10 mg/5ml en ratas machos, mostró que es capaz de inducir conductas estereotipadas como lamidas y olfateos, las cuales fueron significativamente mayores que la producida por la solución salina en el grupo control en ambos casos, y superior al de apomorfina en el caso de las lamidas; siendo ambas conductas estereotipadas inhibidas por el haloperidol. Estos hallazgos indican que el compuesto **9** es capaz de inducir conducta estereotipada a través de un mecanismo dopaminérgico central. Es interesante mencionar que la estereotipia es un componente importante de numerosos desórdenes psiquiátricos, incluyendo el autismo infantil o la esquizofrenia (Hutt y col., 1970; Jones y col., 1965). Está bien establecido que el comportamiento estereotipado en ratas incluye la conducta de oler y roer y que dependen de la acción de la dopamina (Costall y col., 1977). Se ha demostrado que el sustrato neural del comportamiento estereotipado inducido por la apomorfina en animales incluye las proyecciones dopaminérgicas centrales hacia



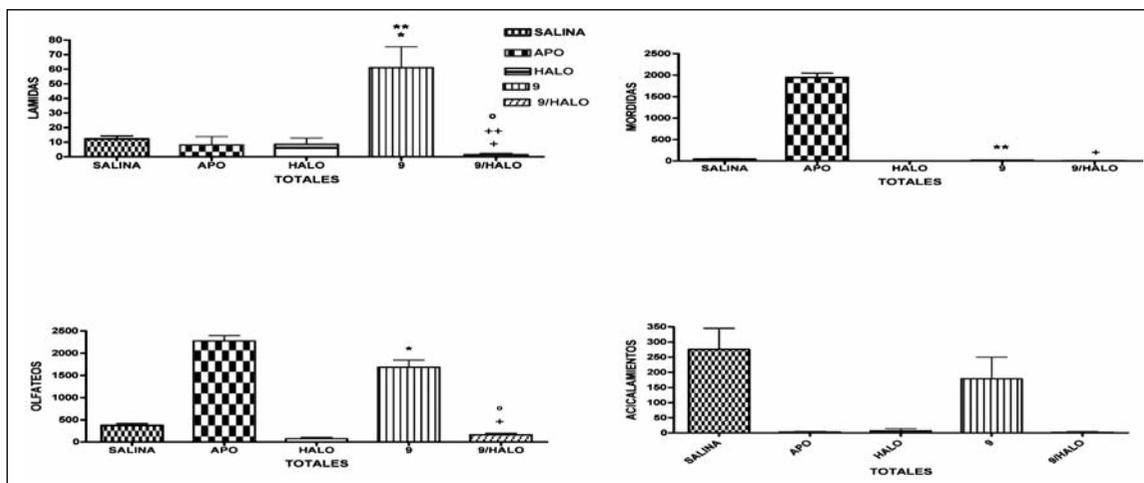
Esquema 2  
Síntesis del N-[3-Metoxi-Fenil-Metil-Etil]-1-Metil-Adamantano 9

la región del caudado-putamen (Greese y col., 1975). Ahora bien, nuestros hallazgos no nos permiten establecer el subtipo de receptor involucrado en la acción del compuesto **9**. Se sabe al respecto que la apomorfina es un agonista mixto de los receptores  $D_1/D_2$  dopaminérgicos (Costall y col., 1977; Greese y col., 1975; Roitman y col., 1997), y la activación de los receptores  $D_1/D_2$  a nivel del cuerpo estriado se expresa como la respuesta de un comportamiento excesivo y repetitivo (estereotipia). Aún más, se conoce que en ratas adultas y neonatas, lesionadas con 6-hidroxidopamina (6OH-DA), el comportamiento estereotipado es el producto de la activación de ambos subtipos de receptores. También se ha reportado al receptor  $D_1$  como responsable de la iniciación del comportamiento estereotipado, mientras que la participación del receptor  $D_2$  involucra el mantenimiento de dicha acción, pero no así el proceso de iniciación. Es por ello que la acción combinada de los antagonistas  $D_1/D_2$  bloquea la estereotipia de manera más efectiva que el bloqueo selectivo mediante un antagonista selectivo del receptor  $D_1$  (Chartoff y col., 2001). Al mismo tiempo, no se cono-

ce con certeza la función del receptor  $D_3$ ; sin embargo los agonistas  $D_3$  parecen tener una acción inhibitoria sobre los efectos de los agonistas  $D_2$  en relación a los efectos motores activantes. El receptor  $D_3$  está distribuido sobre el sistema límbico y se asocia con las funciones cognitivas, afectivas y emocionales. Esta distribución apunta al desarrollo de un gran número de ligandos selectivos con el propósito de combatir los desórdenes neurológicos y psiquiátricos ligados al sistema dopaminérgico. Por otro lado el receptor  $D_4$  está presente en todo el hipocampo y en la corteza frontal, con poca expresión en las áreas ricas del receptor  $D_2$ , incluyendo el núcleo estriado y el cerebro medio. La función del receptor  $D_4$  se asocia con el funcionamiento de la actividad motora, ya sea el inicio e inhibición del comportamiento como también con los mecanismos de memorización. Los estudios clínicos genéticos asocian a este receptor con el desorden de déficit de atención e hiperactividad (Zhang y col., 2006).

Una primera aproximación químico-medicinal de acuerdo con las actividades mostradas por el compuesto **9** indica que este compuesto es un híbrido

Figura 1  
Efecto del compuesto 9 (10 µg/µl) sobre la conducta estereotipada en ratas



**EFFECTO DEL COMPUESTO 9 (10 µg/5µl) 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 durante un periodo de 1 hora. Los resultados se expresaron como promedio ± EEM de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante el análisis de variancia (ANOVA) de una y dos vías y la prueba de Newman Keul. \* $p < 0.01$ , sal vs 9; \*\* $p < 0.01$ , apomorfina (APO) vs 9; + $p < 0.01$  APO vs 9/HALO; ++ $p < 0.01$  haloperidol (HALO) vs 9/HALO; \* $p < 0.01$  9 vs 9/HALO

en el que se involucran el fragmento aralquil ampliamente estudiado por nosotros (Ángel y col., 2001, 2003 y 2004) y la molécula del aminometiladamantano. El fragmento aminometiladamantano no ha sido estudiado a nivel del SNC específicamente sobre el sistema dopaminérgico, pero sin embargo el núcleo adamantano ha mostrado una alta contribución en cuanto a los estudios de la relación estructura química-actividad biológica. Es bien conocido que la adamantadina (1-aminoadamantano) (**14**) ha mostrado actividades como antiviral (en la profilaxis del virus influenza), hipoglicemiante, antiarrítmico, antidepresivo, en algunos casos como agente antitumoral y es comúnmente utilizada en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los compuestos que actualmente están en estudio y poseen el fragmento del adamantano proporcionan la conformación de «jaula» dentro de los agentes medicinales cuyo enfoque es viable para el diseño de nuevos fármacos capaces de atravesar la membrana lipofílica de la célula o poseer fácil transporte a través de la barrera hematoencefálica, lo cual sería de gran importancia para el diseño de fármacos que actúen sobre el sistema nervioso central (Jasys y col., 2000).



14

En nuestro diseño nos preocupamos en explorar el fragmento aminometiladamantano asociado al

fragmento aralquil. El primer fragmento tendría rotación libre, proporcionada por el grupo metil ubicado entre la jaula y el grupo amino con el propósito de buscar selectividad hacia los receptores del sistema dopaminérgico central, mientras que, en el segundo, el fragmento aralquil posee dentro de su estructura el farmacóforo parcial feniletilamino del receptor dopaminérgico. Esto explica la actividad mostrada en el ensayo preliminar farmacológico y lo acertado en la aproximación químico-medicinal realizada en el diseño de la estructura estudiada, en donde se guardaron los requisitos básicos necesarios para obtener la actividad como agonista a través de la participación de los mecanismos dopaminérgicos centrales.

## Conclusiones

Los resultados obtenidos en la aproximación químico-medicinal realizada en el diseño de la estructura del fragmento aminometiladamantano asociado al fragmento aralquil, apoyados por la evaluación farmacológica preliminar sobre la conducta estereotipada, demuestran que el compuesto 9 se comporta como un agonista dopaminérgico central.

## Agradecimiento

Este trabajo fue subvencionado por el CONDES-LUZ a través del proyecto de investigación (CC-0681-04) y (CC-0158-06).

## Referencias Bibliográficas

- ÁNGEL GUÍO JE, CHARRIS JE, ISRAEL A, MIGLIORE DE ÁNGEL B, SUÁREZ-ROCA H, GARRIDO MR, LÓPEZ SE, DÍAZ E, FERRER R, MICHELENA DE BÁEZ E, RODRÍGUEZ LJ, SILVA J, MORONTA A, ESPINOZA G, QUINTERO L. 2004. Perfil dopaminérgico del compuesto 2-aminoindano-N-aralquil sustituido. *Arc Venezol Terap Farmacol* 23: 136-142.
- ÁNGEL GUÍO JE, RODRÍGUEZ LJ, MEDINA Y, SUÁREZ-ROCA H, MIGLIORE DE ÁNGEL B, ISRAEL A, CHARRIS JE, LÓPEZ SE, CALDERA JA. 2003. Conformational theoretical study of substituted and non-substituted N-aralkyl-2-aminoindans and its relation with dopaminergic activity. *Theochem* 636: 1-8.
- ÁNGEL GUÍO JE. 2001. Diseño, Síntesis, Estudio Teórico y Evaluación Farmacológica de Compuestos con Actividad Dopaminérgica. *Arch Venezol Farmacol Ter* 20: 86-90.
- AVENDAÑO-LÓPEZ MC. 2001. Introducción a la Química Farmacéutica. Segunda edición. Editorial Interamericana Mac Graw Hill. España, p. 383.
- AO ZHANG, NEUMEYER JL, ROSS J, BALDESSARINI. 2006. Chemical Reviews. Recent Progress in Development of Dopamine Receptor Subtype-Selective Agents: Potential Therapeutics for Neurological and Psychiatric Disorders.
- CANNON JG, LONG JP, BHATNAGAR R. 1981. Future directions in dopaminergic nervous system and dopaminergic agonists. *Rev J Med Chem* 24: 1113-1118.
- CANNON JG, KIM JC, ALEEM M.A. 1972. Centrally acting emetics. 6. Derivatives of beta-naphthylamine and 2-indanamine. *J Med Chem* 15: 348-350.
- CANNON JG, PÉREZ JA, BHATNAGER RK, LONG J.P, SHARABI F.M. 1980. Conformationally restricted congeners of dopamine derived from 2-aminoindan. *J Med Chem* 25: 1442-1446.
- COSTALL B, NAYLOR RJ, CANNON JG, LEET. 1977. Differentiation of dopamine mechanisms mediating stereotyped behaviors and hyperactivity in the nucleus accumbens and caudate-putamen. *J Pharma Pharmacol* 29: 337-342.
- CHARTOFF EH, MARCK BT, MATSUMOTO AM, DORSA DM, PALMITER RD. 2001. Induction of stereotypy in dopamine-deficient mice requires striatal D<sub>1</sub> receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 18: 10451-10456.
- GREESE L, IVERSEN SD. 1975. The pharmacological and anatomical substrate of the amphetamine response in the brain. *Brain Res* 83: 419-436.
- GOODMAN Y GILMAN, CEDAR-BAUM, JM, SCHLEIFFER LS. 2003. Bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Editorial Médica Panamericana. México. I: 557.
- HAADSMAN-SVENSSON SR, CLEEK KA, DINH DM, DUNCAN JN, HEBERT CL, HUFF RM, LAJINESS ME, NICHOLS NF, SMITH MW, SVENSSON KA, ZAYA MJ, CARLSSON A, LIN CH. H. 2001. Dopamine D<sub>3</sub> Receptor Antagonists. 1. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 5,6-Dimethoxy-N-alkyl- and N-Alkylaryl-Substituted 2-Aminoindans. *J Med Chem* 44: 4716-4732.
- HASS HG, RILEY EF. 1943. The Nitroparaffins. *Chem Rev* 32: 373-430.
- HOOVER HASS HG. 1947. Synthesis of pargyline and related compounds. *J Org Chem* 12: 501-505.
- HUTT C, HUTT SJ. 1970. Stereotypies and their relation to arousal. A study of autistic children. In: Hutt, S.J.; Hutt, C. (Eds), *Behaviour Studies in Psychiatry*. Pergamon Oxford, pp. 175-200.
- JASYS VJ, LOMBARDO F, APPLETON TA, BORDNER J, ZILIOX M, VOLKMAN RA. 2000. Preparation of Fluoroadamantane Acids and Amines: Impact of Bridgehead Fluorine Substitution on the Solution- and Solid-State Properties of Functionalized Adamantanes. *J Am Chem Soc* 122: 466-473.
- JONES IH. 1965. Observations on Schizophrenia stereotypes. *Comp. Psychiat.* 6: 323-335.
- KNOEVENAGEL E. and WALTER LEONHARD. 1904. Condensation aliphatischer Nitrokörper mit Aromatischen Aldehyden durch organische Basen *Ber* 37: 4502-4510.
- MACH H, YUNSHENG H, LUEDTKE RR, FREEMAN R, WU L. 2001. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Naphthamides as Dopamine D<sub>3</sub> Receptor Ligands. *J Med Chem* 44: 1815-1826.
- RODMAN MJ. 1981. *Cómo y porqué de la Farmacoterapia*. Ediciones P.L.M. S.A. San Bernardino N17, México DF., p. 33.
- ROITMAN MF, SHAFER GE, THIELE TE, BERSTEIN IL. 1997. Dopamine and sodium appetite: antagonists suppress sham drinking of NaCl solutions in the rat. *Behav Neurosci* 111: 606-611.
- ROSSI RA, PIERINI AB, PALACIOS SM. 1990. Nucleophilic Substitution by the S<sub>RN</sub><sup>1</sup> Mechanism on Alkyl Halides. *Adv Free Rad Chem* 1: 193.
- VAN VLIET LA, NIENKE R, HAKAN W, PUGSLEY TA, SERPA KA, MELTZER LT, HEFFNER TG, LAWRENCE D, WISEMARY E, LAJINESS HUFF RM, SVENSSON K, GUIDO RM, M HAENEN, BAST A. 2000. Thiazoloindans and Thiazolobenzopyrans: A Novel Class of Orally Active Central Dopamine (Partial) Agonists. *J Med Chem* 43: 3549-3557.
- WIKSTROM H. 1992. Centrally acting dopamine D<sub>2</sub> receptor ligands: agonists. *Prog Med Chem Rev* 29: 185-216.
- ZHANG AO, JOHN NEUMAN y ROSS BALDESSARINI. 2007. Recent progress in development of dopamine receptors subtype selective agents: Potential therapeutics for neurological and Psychiatric disorders. *Chem Rev* 107: 274-302.

Recibido: 31 de julio de 2007  
Aceptado: 19 de septiembre de 2007