



La teoría del funcional de la densidad para el estudio de análogos novedosos del N-dicloroaralkil-2-aminoindano con actividad dopaminérgica central

Density functional theory for the study of new N-2-dichloroaralkyl-2-aminoindane analogues with central dopaminergic activity

MARIENMY VELASQUEZ^{*1}, ALEXANDER ALBARRACIN^{*2}, LIGIA ANGEL^{*3}, RODOLFO IZQUIERDO^{*4}, MARÍA RAMÍREZ^{*5},
BIAGINA MIGLIORE^{*6}, ANA CÁCERES^{*7}, MIGUEL RODRÍGUEZ^{**8}, JAIME CHARRIS^{**9}, ANITA ISRAEL^{***10},
SIMÓN LÓPEZ^{****11}, JORGE ANGEL^{*12}

Resumen

La dopamina (DA) está relacionada con los trastornos neurodegenerativos que afectan al sistema nervioso central (SNC) tales como la enfermedad de Parkinson. Con el propósito de contribuir en la búsqueda de nuevos fármacos capaces de restablecer la homeostasis de la transmisión dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson, en estudios previos se realizó la síntesis y evaluación farmacológica de los compuestos clorhidratos de N-[(2,4-diclorofenil)-1-metiletil]-2-aminoindano **2**, N-[(3,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-2-aminoindano **3** y N-[(2,6-diclorofenil)-1-metil-etil]-2-aminoindano **4**, los cuales mostraron actividad como agonistas dopaminérgicos centrales al inducir respuestas conductuales estereotipadas propias de los ganglios basales y del sistema límbico. El compuesto **4** presentó mayor selectividad hacia las respuestas de los ganglios basales que las límbicas. En el presente trabajo se realizó el estudio conformacional y electrónico de los compuestos **2-4**, a través del programa GAUSSIAN-09 (G-09) y la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), empleando el funcional híbrido de rango separado ω B97XD con el conjunto base 6-31+G**. El compuesto **4** presentó una significativa disminución del momento dipolar, lo que explicaría su afinidad hacia los ganglios basales, y dejando entredicho que son más hidrofóbicos que las estructuras límbicas. Este estudio permite incluir al compuesto **4** como potencial agente capaz de contrarrestar la enfermedad de Parkinson.

Palabras clave: Agonista dopaminérgico, profármaco, enfermedad de Parkinson, cálculos (DFT), momento dipolar

Abstract

Dopamine (DA) is related to neurodegenerative disorders that affect the central nervous system (CNS) such as Parkinson's disease. To contribute to the search for new drugs capable of restoring the homeostasis of dopaminergic transmission in Parkinson's disease, in previous studies we performed the synthesis and pharmacological evaluation of hydrochloride compounds N-[(2,4-dichlorophenyl)-1-methylethyl]-2-aminoindane **2**, N-[(3,4-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-2-aminoindane **3** and N-[(2,6-dichlorophenyl)-1-methyl-ethyl]-2-aminoindane **4**, which showed central dopaminergic agonistic activity by inducing stereotyped behavioral responses typical of the basal ganglia and the limbic system. Compound **4** presented greater selectivity towards basal ganglia responses than limbic responses. In the present work, the conformational and electronic study of compounds **2-4** was carried out through the GAUSSIAN-09 (G-09) program and the Density Functional Theory (DFT), using the rank-separated hybrid functional ω B97XD with the base set 6-31+G**. Compound **4** presented a significant decrease in the dipole moment, which would explain its affinity towards the basal ganglia, leaving evidence that they are more hydrophobic than the limbic structures. This study allows us to include compound **4** as a potential agent capable of counteracting Parkinson's disease.

Keywords: Dopamine agonist, prodrug, Parkinson's disease, DFT calculations, dipole moment

*Laboratorio de Síntesis Orgánica, Diseño y Evaluación Farmacológica de nuevos productos. Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. **Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ***Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ****Department of Chemistry, University of Florida, Gainesville, Florida, USA. Correspondencia: jangel63@yahoo.com / ja116ag@gmail.com

Orcid: ¹[0000-0001-7327-166X](https://orcid.org/0000-0001-7327-166X) ⁷[0000-0002-3515-5315](https://orcid.org/0000-0002-3515-5315)
²[0000-0002-5014-2280](https://orcid.org/0000-0002-5014-2280) ⁸[0000-0003-4335-3052](https://orcid.org/0000-0003-4335-3052)
³[0000-0003-3324-6202](https://orcid.org/0000-0003-3324-6202) ⁹[0000-0003-4404-2619](https://orcid.org/0000-0003-4404-2619)
⁴[0000-0002-2978-8693](https://orcid.org/0000-0002-2978-8693) ¹⁰[0000-0003-1812-0759](https://orcid.org/0000-0003-1812-0759)
⁵[0000-0001-5894-0706](https://orcid.org/0000-0001-5894-0706) ¹¹[0000-0002-4326-129X](https://orcid.org/0000-0002-4326-129X)
⁶[0000-0002-7993-8389](https://orcid.org/0000-0002-7993-8389) ¹²[0000-0002-2423-3285](https://orcid.org/0000-0002-2423-3285)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2025.86.3.14](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2025.86.3.14)
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 04/11/2023
Aprobación: 13/11/2023

Rev. Fac. Farmacia 86 (3): 138-149. 2023

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que aparece en la edad adulta, de curso crónico y progresivo, con afectación multisistémica, tanto a nivel del sistema nervioso central como periférico, lo que provoca la aparición de síntomas motores y no motores. Su base anatomopatológica se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNpc) del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada. El resultado de dicha neurodegeneración es la denervación dopaminérgica de las proyecciones de la SNpc hacia el núcleo estriado, lo que condiciona una alteración en la fisiología normal de los ganglios basales (GB) que origina las principales manifestaciones de la enfermedad. La degeneración neuronal de la sustancia negra conlleva a una disminución en los niveles de dopamina (DA) **1** (Figura 1) ocasionando un desequilibrio en los niveles de acetilcolina (ACh) y dopamina (DA) en la vía nigroestriatal, esto debido a que la deficiencia de la DA en las vías nigroestriadas del sistema extrapiramidal conlleva al aumento de la secreción del neurotransmisor excitatorio, la acetilcolina. Este desequilibrio genera una variedad de síntomas motores (temblor, rigidez, lentitud de movimientos) y no motores (Haider y col., 2023; Ramesh y col., 2023; Brichta y col., 2013).

La EP se caracteriza clínicamente por la presencia de la tríada motora acinesia o lentitud de movimientos, temblor de reposo y rigidez y por ello ha sido clásicamente considerada y estudiada

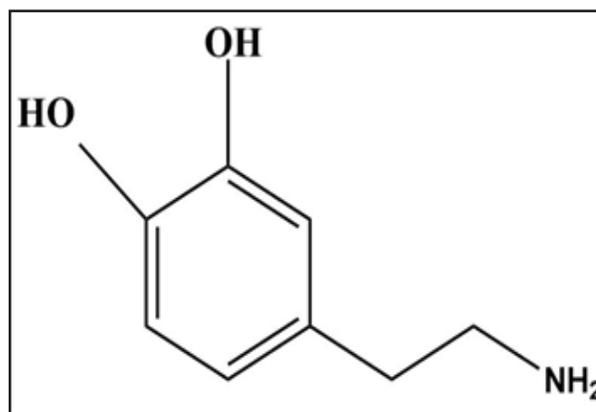


Figura 1. Dopamina (DA) **1**

como un trastorno motor. Los desórdenes neuromotores característicos tales como la rigidez muscular, la bradicinesia (lentitud del movimiento) y/o la aquinesia (pobreza del movimiento), el temblor en reposo, la inestabilidad postural y la dificultad para iniciar o detener el movimiento y el temblor en reposo. Los síntomas comienzan con la rigidez muscular mínima e insidiosa o temblores casi imperceptibles, que evolucionan en forma lenta pero inexorable hacia diversas discapacidades funcionales que incluyen, la incapacidad de caminar y de comer, las facies inexpresivas y las alteraciones en el habla y la escritura (Brichta y col., 2013; Aono y col., 2014; Zhang y col., 2021; Krishnan y Pisharady, 2017; Munhoz y col., 2014). En las últimas décadas, ha aumentado el reconocimiento de manifestaciones no motoras de la EP como la apatía, el deterioro cognitivo o los síntomas disautonómicos entre otros. La Enfermedad de Parkinson está asociada con numerosos síntomas negativos tales como, desórdenes cognitivos, depresión y ansiedad, problemas de sueño, disfunción autonómica y síntomas gastrointestinales (Krishnan y Pisharady, 2017; Munhoz y col., 2014).

El tratamiento de primera elección para la EP se centra en la sustitución farmacológica

de la dopamina, que mejora los síntomas y la calidad de vida. La farmacología que apunta a restaurar la estimulación de receptores para dopamina es la principal terapéutica utilizada para tratar los síntomas motores. Estos fármacos incluyen a la levodopa (L-DOPA), los agonistas dopaminérgicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa tipo B (MAO-B, que degrada la dopamina en el espacio sináptico) (Kalia y Lang, 2015). Desde que la terapia intenta mejorar la calidad de vida del paciente, en general comienza a administrarse una vez que los síntomas se vuelven debilitantes. Aunque todos estos fármacos permiten adecuar la terapia de reemplazo de dopamina a las necesidades de cada paciente en etapas tempranas de la enfermedad, en etapas avanzadas sólo la L-DOPA provee suficiente beneficio sintomático para sostener un adecuado desempeño social (Connolly y Lang, 2014; Giugni y Okun, 2014; Meissner y col., 2011). La L-DOPA es un precursor de dopamina (y de todas las catecolaminas) que se co-administra por vía sistémica junto con inhibidores de la enzima DOPA-descarboxilasa que no atraviesa la barrera hematoencefálica, como la carbidopa o benserazida, para evitar que la L-DOPA se degrade antes de llegar al cerebro. Una vez en el cerebro, la L-DOPA es captada por las neuronas dopaminérgicas remanentes, lo que les permite aumentar la liberación de dopamina en el estriado, restaurar la estimulación de los receptores dopaminérgicos y por consiguiente atenuar la sintomatología motora. La administración de L-DOPA sigue siendo la terapéutica más efectiva y su introducción en el tratamiento de la enfermedad incrementó enormemente la esperanza de vida de los pacientes (Fahn y col., 2004).

Aun cuando el tratamiento con levodopa y otros fármacos anti-parkinsonianos, permite que los pacientes presenten mejoría clínica con beneficios máximos del medicamento, su eficacia disminuye con el tiempo o bien su uso prolongado produce efectos indeseables en el paciente, lo que incide en la suspensión de dichos fármacos. Por otra parte, el tratamiento quirúrgico suele quedar limitado a pacientes con síntomas no controlables o disquinesias en etapas tardías, además, en su mayoría aún se encuentran en fase experimental por ser de alcance limitado (Zhang y col., 2007).

La acción de la DA está mediada a través de la interacción con sus receptores, los cuales se han dividido farmacológicamente en dos clases, los D_1 y los D_2 . A la familia de los receptores D_1 pertenecen los subtipos D_{11} y D_{15} , mientras que la familia de los D_2 incluye los subtipos D_{22} , D_{23} y D_{24} (Zhang y col., 2007; Ross y Margolis, 2005). Los receptores dopaminérgicos pertenecen a la gran familia de receptores acoplados a la proteína G. Los receptores D_1 se acoplan principalmente a las proteínas $G_{\alpha s/olf}$, y estimulan la actividad de la adenilil ciclasa y la producción del segundo mensajero AMPc; mientras que los receptores D_2 se asocian con las proteínas $G_{\alpha i/o}$ que inhiben la producción del AMPc. En este sentido, la activación de los receptores dopaminérgicos acoplados a proteínas G permiten el reclutamiento de las proteínas multifuncionales de soporte llamadas "beta-arrestina 1" y "beta-arrestina 2" (βArr_1 y βArr_2) a través de la rápida fosforilación por parte de las proteínas quinasas involucradas. La función de estas proteínas consiste en desensibilizar e internalizar al receptor acoplado a la proteína G. En el caso de que los receptores dopaminérgicos D_1 y D_2

sean reclutados por la "beta-arrestina 2", se activaría una vía de señalización celular independiente de la proteína G, que induce a un movimiento normal reduciendo así las discinesias, al mejorar la locomoción anormal (Del'guidice y col., 2011).

Basándose en este hecho, se ha procurado el desarrollo de los agonistas parcializados hacia la ruta de la β -arrestina, como una nueva aproximación terapéutica para tratar la Enfermedad de Parkinson sin inducir las discinesias. Para ello se ha propuesto el desarrollo de los agonistas dopaminérgicos de acción dual hacia los receptores D_1 y D_2 , a fin lograr una óptima respuesta motora, libre de movimientos anormales generados por la acción de los agonistas tradicionales en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Park y col., 2020).

Con relación a esto, los derivados del 2-aminoindano-N-aralquílicos han mostrado tener actividad selectiva sobre el sistema dopaminérgico central al inducir respuestas conductuales estereotipadas propia de los receptores D_1 y D_2 , ubicados en el sistema límbico y los ganglios basales (Pérez y col., 1997; Angel, 2001; Rodríguez y col., 2003; Angel y col., 2004; Andujar y col., 2006; Angel, 2008; Angel y col., 2008; Angel y col., 2015a,b; Angel y col., 2015; Angel y col., 2018).

Con el propósito de contribuir en la búsqueda de nuevos fármacos que permitan restablecer la homeostasis de la transmisión dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson, los compuestos clorhidratos de N-[(2,4-diclorofenil)-1-metiletil]-2-aminoindano **2**, N-[(3,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-2-aminoindano **3** y N-[(2,6-diclorofenil)-1-metil-etil]-2-aminoindano **4** (Figura 2), en estudios

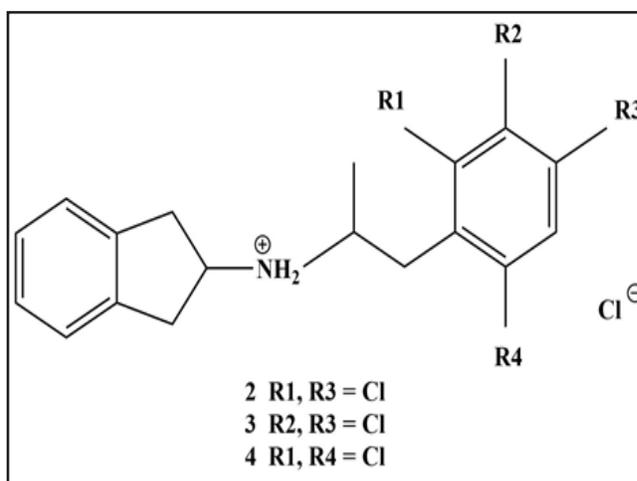


Figura 2. Compuestos **2**, **3** y **4**

farmacológicos *in vivo*, con ratas de la cepa *Sprague-Dawley*, demostraron que presentan actividad agonística mediada por mecanismos dopaminérgicos centrales ya que inducen respuestas conductuales estereotipadas propias de los receptores D_1 y D_2 ubicados en el sistema límbico (acicalamientos y lamidas) y en los ganglios basales (roídas y olfateos) (Angel y col., 2018; Angel y col., 2023).

Los compuestos **2-4** presentan sobre el anillo aromático del sistema aralquil dos átomos de cloro con los patrones de sustitución en las posiciones (2,4), (3,4) y (2,6), respectivamente. El compuesto **4** presenta el patrón (2,6) y mostró mayor selectividad hacia las respuestas de los ganglios basales que las mostradas por los compuestos **2** y **3**. Al hacer una comparación decreciente de acuerdo con las respuestas conductual estereotipada de los ganglios basales, se encontró que el compuesto **4** presentó mayor intensidad sobre la conducta estereotipadas (roídas), que las obtenidas por los compuestos **3** y **2**, respectivamente. En cuanto a las conductas mediadas por el sistema límbico (lamidas y acicalamientos), el compuesto **2** mostró mayor intensidad que el compuesto **3** y

éste, sobre el compuesto **4** (Angel y col., 2018; Angel y col., 2023).

Posiblemente, el cambio isostérico en el patrón de sustitución (2,6) del compuesto **4** favorece las respuestas estereotipadas de los ganglios basales sobre las del sistema límbico. Con el fin de explicar esta selectividad en la acción del compuesto **4**, se realizó el presente estudio teórico computacional, considerando los enfoques de la Teoría Funcional de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés), como una herramienta útil para el estudio de la estructura electrónica y las propiedades de la materia a nivel atómico, que ha demostrado tener un formidable poder predictivo (Silva-Junior y col., 2017). Para tal fin, se empleó el funcional híbrido de rango separado ω B97XD con el conjunto base 6-31+G** (Becke, 1988; Lee y col., 1988; Frisch y col., 2016).

Materiales y Métodos

SECCIÓN MODELADO MOLECULAR

Para establecer una aproximación químico-medicinal acerca del diseño y la evaluación farmacológica de los compuestos **2**, **3** y **4**, fue necesario realizar un estudio conformacional y electrónico a nivel computacional. Se realizaron los cálculos mecanocuánticos con el programa GAUSSIAN-09 (G-09) (Frisch y col., 2016) que es un paquete de química computacional con varios métodos para calcular propiedades de sistemas moleculares y periódicos, usando descripciones mecánico-cuánticas estándar para las funciones de onda o la densidad electrónica. Para optimizar las estructuras se combinó la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) (Silva-Junior y col., 2017),

empleando el funcional híbrido de rango separado ω B97XD con el conjunto base 6-31+G**. A las estructuras optimizadas se les calcularon los potenciales electrostáticos moleculares (PEM) y los momentos dipolares (μ), bajo las formas neutras (N), catiónicas (N-H⁺) y pares iónicos con el contra ion Cl⁻(M-H⁺...Cl⁻); donde N= **2**, **3** y **4** son los números asociados a los tres compuestos en el estudio (North, 1989; Polilzer y Truhlar, 1991; Carrupt y col., 1991; Murray y col., 1996; Sarai, 1989).

Resultados y Discusión

Con el fin de conocer la aproximación químico-medicinal entre el tipo de sustitución de los átomos de cloro sobre el anillo aromático del sistema aralquil y la respuesta de la conducta estereotipada selectiva (roída) del compuesto **4**, sobre las obtenidas por los compuestos **3** y **2** (Angel y col., 2018; Angel y col., 2023), se realizaron los cálculos mecano-cuánticos a las estructuras optimizadas (Figura 3). Se les calcularon los potenciales electrostáticos moleculares (PEM) y los momentos dipolares (μ), bajo las formas neutras (N), catiónicas (N-H⁺) y pares iónicos con el contra ion Cl⁻(M-H⁺...Cl⁻); donde N= **2**, **3** y **4** son los números asociados a los tres compuestos en el estudio. A tal efecto en la Figura 4, se muestran los resultados obtenidos y al considerar los pares iónicos de los compuestos **2**, **3** y **4** que serán denotados como 2-H⁺...Cl⁻, 3-H⁺...Cl⁻ y 4-H⁺...Cl⁻ (isómeros de posición en relación con los átomos de cloro presentes en el anillo bencénico del fragmento aralquil), se observa que no se encontraron diferencias energéticas significativas entre ellos. El isómero 2-H⁺...Cl⁻ resultó ser 4.4 kJ mol⁻¹ y 2.6 kJ mol⁻¹ más estable que los isómeros 4-H⁺...Cl⁻ y 3-H⁺...Cl⁻, respectivamente.

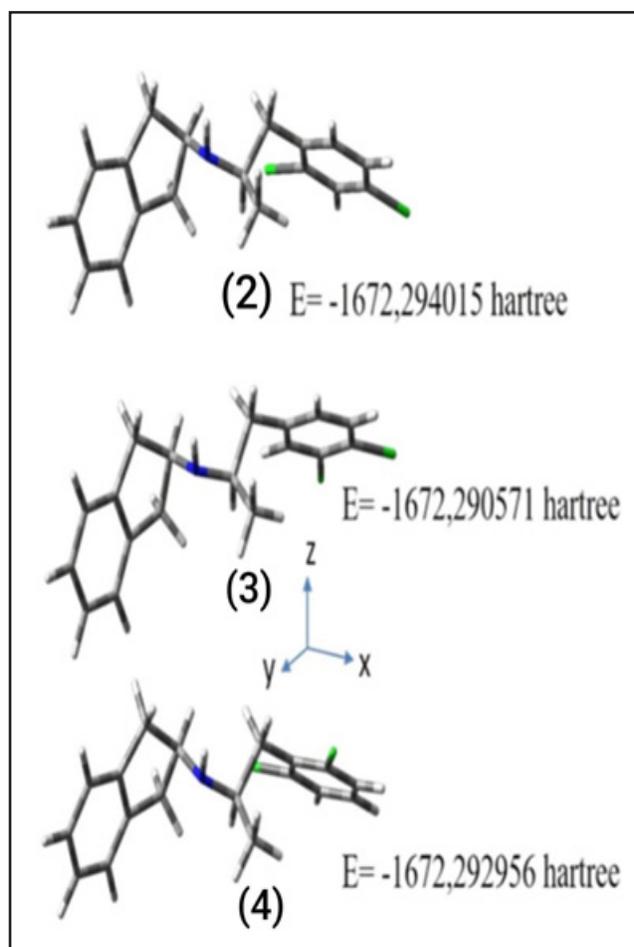


Figura 3. Superposición estructural de los conformeros más estables: **2** (b), (c) **3** (c) y **4** (d)

La permeabilidad característica de la barrera hematoencefálica es sumamente restringida, de forma que sólo algunos gases (por ejemplo, O_2 o CO_2), moléculas lipofílicas de entre 400 y 600 Da y otras moléculas orgánicas pueden cruzar la barrera a través de canales específicos y regulados. Únicamente el agua atraviesa sin restricción alguna. Ahora bien, como los pares iónicos son incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, pero sí son solubles en medios acuosos (polares), son capaces de sufrir una serie de disociaciones hasta liberar las especies neutras de los compuestos **2**, **3** y **4**, las cuáles podrían así ser transportadas hacia el interior del cerebro. Esta aseveración se apoya con

los datos obtenidos y representados en la Tabla I, dónde se indica que el proceso de protonación de la especie neutra a nivel intracelular es exotérmico y espontáneo. Por ejemplo, el precursor $4-H^{+}Cl^{-}$, en medios hidrofílicos (plasma), genera la especie neutra **4**, la cual sería capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, y una vez dentro del cerebro podría generar la especie protonada $4-H^{+}$ al tomar un protón del H_3O^{+} proveniente del metabolismo intraneural.

Tabla I.

Funciones termodinámicas para las reacciones de protonación de los compuestos (**2**), (**3**) y (**4**)

Reacción	ΔH_p (kJ mol ⁻¹)	ΔG_p (kJ mol ⁻¹)
2 + $H_3O^{+} \rightarrow 2-H^{+} + H_2O$	-278,04	-276,9
3 + $H_3O^{+} \rightarrow 3-H^{+} + H_2O$	-267,0	-266,2
4 + $H_3O^{+} \rightarrow 4-H^{+} + H_2O$	-285,1	-284,0

El Potencial Electroestático Molecular (PEM) se ha convertido en una herramienta fundamental para elaborar teorías y modelos químicos que expliquen la reactividad de las moléculas. A partir del principio clásico de que: cargas del mismo signo se repelen y cargas de signo opuesto se atraen, se han podido entender y predecir la reactividad química en muchos contextos; gracias a la comparación del PEM. Con la finalidad de conocer las propiedades estereoelectrónicas de los compuestos **2**, **3** y **4**, se realizaron los cálculos del potencial electrostático molecular (PEMs), encontrándose muchas similitudes (Figura 4). Los PEMs son de gran utilidad porque permiten una visualización y descripción de la capacidad que tendría una molécula para interactuar electrostáticamente con un potencial sitio de unión y pueden ser interpretados como un patrón farmacofórico

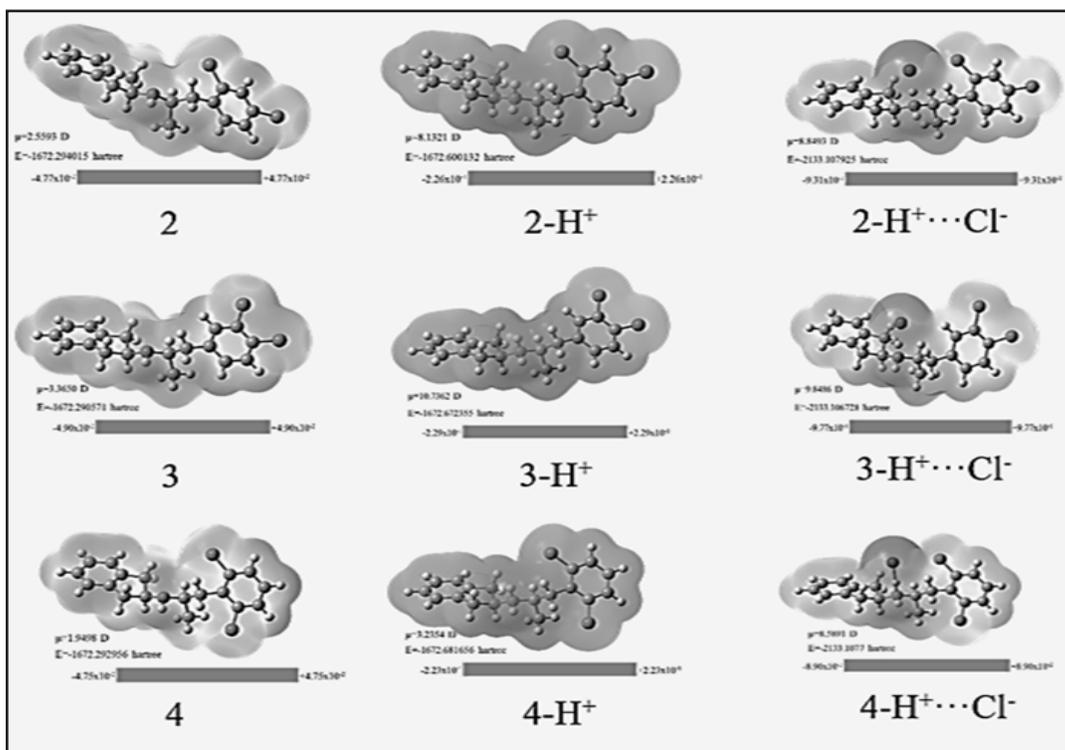


Figura 4. Estructuras optimizadas y PEMs para los compuestos: **2**, **3** y **4**, 2-H⁺, 3-H⁺ y 4-H⁺, 2-H⁺...Cl⁻, 3-H⁺...Cl⁻ y 4-H⁺...Cl⁻. El tono gris oscuro indica la mayor atracción a una carga positiva puntual y el tono gris claro la mayor repulsión. El potencial representa una medida de la distribución de carga de toda la molécula

que condensa la información sobre las fuerzas electrostáticas involucradas en la formación del complejo ligando-receptor (North, 1989; Polilzer y Truhlar, 1991; Carrupt y col., 1991; Murray y col., 1996; Sarai, 1989). En vista que los compuestos **2**, **3** y **4** poseen cambios bioisostéricos con los patrones de sustitución de los átomos de cloro del anillo aromático del sistema aralquil, y que dichos cambios generaron una selectividad significativa sobre las conductas estereotipadas provenientes de los ganglios basales con respecto a las estructuras límbicas; fue necesario plantearse las siguientes interrogantes a fin de poder explicar estos resultados farmacológicos (Angel y col., 2023). ¿Existe similitud estereoelectrónica entre los compuestos **2**, **3** y **4**? En caso afirmativo, ¿es posible pensar que estos compuestos actuarían por un mecanismo molecular

similar? Sí bien al sólo observar y comparar estos núcleos base parece que existe una similitud, está claro que la manera más directa de evaluar esta similitud es calcular y comparar las propiedades estructurales y electrónicas de cada compuesto. El reconocimiento molecular, y el concepto de especificidad, muchas veces puede ser explicado, en términos mecanísticos y también reduccionistas, como una “complementariedad” entre el ligando y el receptor (Carrupt y col., 1991; Murray y col., 1996; Sarai, 1989). Con relación a esto, la comparación de las características estereoelectrónicas de los compuestos **2**, **3** y **4** resultaría de gran ayuda para determinar un posible patrón farmacofórico y de este modo, entender mejor los resultados experimentales farmacológicos obtenidos. En la Figura 3 se muestra una zona predominantemente nucleofílica (tono gris

oscuro) cercana a los pares de electrones libres sobre el átomo de nitrógeno en los compuestos de **2** y **4**, siendo el compuesto **4** quien presenta la mayor concentración de carga negativa sobre el átomo de nitrógeno. Así, se esperaría que los compuestos **2** y **4** reaccionen fuertemente frente a los electrófilos o H_3O^+ del metabolismo, debido a que los valores de ΔH_p para los compuestos (Tabla I) validan este hecho, y de acuerdo a esto se ratifica que el compuesto **4** genera más fácilmente la especie catiónica al ser comparado con los compuestos **2** y **3**. En cuanto a los PEMs (Figura 4) de las especies catiónicas 2- H^+ , 3- H^+ y 4- H^+ se observa una zona predominantemente electrofílica en torno al H^+ ubicado sobre el átomo de nitrógeno en las aminas cuaternarias, por lo que podría interactuar fácilmente con el sitio de unión en el receptor dopaminérgico, predominantemente nucleofílico (Asp 86). La especie 4- H^+ presentó PEMs muy parecidos a los demás compuestos 2- H^+ y 3- H^+ sin embargo, la evidencia farmacológica demostró que es más selectivo hacia las respuestas de los ganglios basales al ser comparado con los otros compuestos. Esta selectividad puede ser explicada por el hecho que ésta especie 4- H^+ presentó los valores más bajos de su momento dipolar (μ), al ser comparado con los demás compuestos estudiados. Para ello es preciso señalar que los valores de baja polaridad en estos cationes le confieren al compuesto protonado 4- H^+ una alta solubilidad en los ambientes hidrófobos o grasos y de acuerdo con los resultados experimentales farmacológicos en los que se demostró que la administración intracerebroventricular del compuesto **4** indujo un comportamiento estereotipado a nivel del sistema extrapiramidal (roídas y olfateos) y en el sistema límbico. El hecho que el haloperidol (antagonista no selectivo)

bloqueó las conductas estereotipadas inducidas por el compuesto **4** demostró su acción dopaminérgica en ambos sitios, sin embargo, mostró selectividad en las respuestas conductuales propias de los ganglios basales sobre las estructuras límbicas (Angel y col., 2023), lo que sugiere que los ganglios basales son más hidrofóbicos que las estructuras límbicas. Al contrario, las especies 2- H^+ y 3- H^+ mostraron una polaridad significativa mayor y sus respuestas farmacológicas apuntan hacia las estructuras límbicas.

Ahora bien, se conoce que el cambio isostérico de posición de los átomos de cloro sobre el sistema aralquil modifica las propiedades estereoelectrónicas y por ende las respuestas farmacológicas obtenidas experimentalmente. Tal y como se observa en la Figura 4, los PEMs muestran en un tono gris claro la ubicación de los átomos de cloro, y representan las zonas moleculares con cargas ligeramente positivas, lo cual tiene sentido por el efecto inductor negativo que ejerce cada átomo de cloro. Sin embargo, estos fragmentos del sistema aralquil forman parte de la zona más hidrofóbica contenida en estas moléculas.

Por otro lado, lo que parece ser más interesante, es la forma global del PEM mostrado por el compuesto **4** y la diferencia con los compuestos **2** y **3**, por su forma y tamaño. Esta diferencia hace pensar que, aunque los tres compuestos son similares por ser isómeros de posición, las diferencias estereoelectrónicas mostradas por el compuesto **4**, le facilita atravesar las membranas y desencadenar en el sistema nervioso central la respuesta dopaminérgica selectiva en los ganglios basales. Para ello el compuesto **4** requeriría la previa activación metabólica (Figura 5) dentro

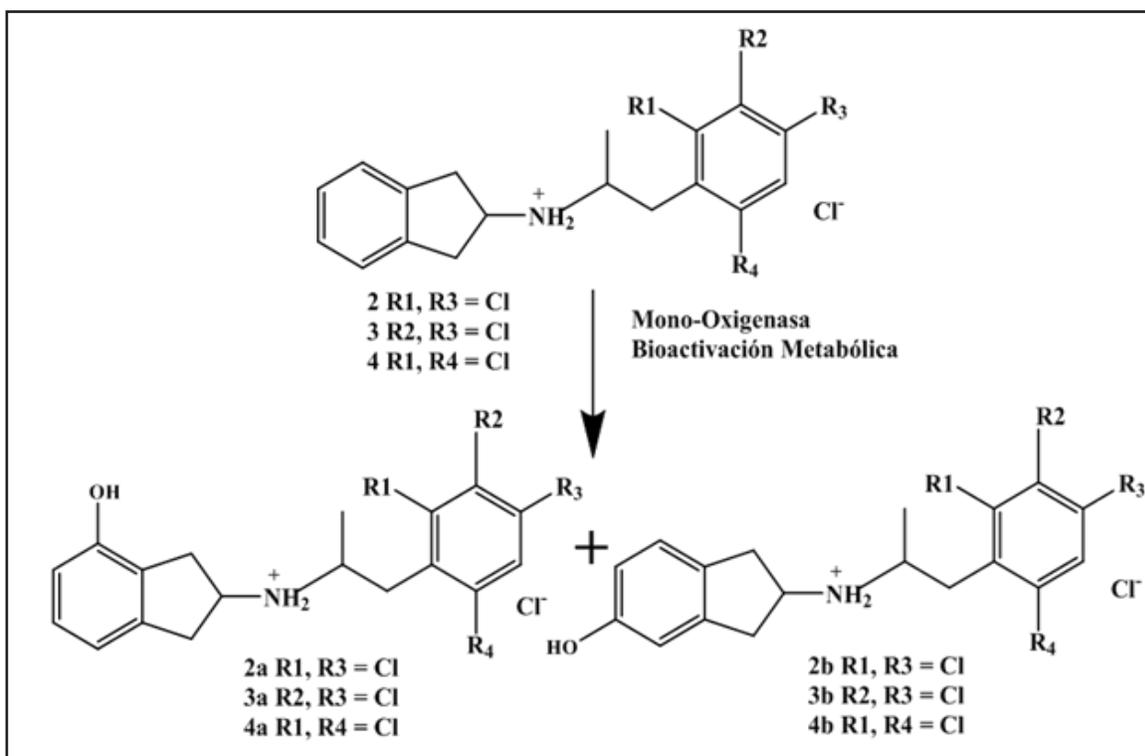


Figura 5. Posible bioactivación metabólica de los compuestos **2**, **3** y **4** (formas inactivas).

Los compuestos 2a-b, 3a-b y 4a-b son las formas activas

del cerebro que le permita interactuar sobre su receptor dopaminérgico D_2 y desencadenar las respuestas conductuales propias de los ganglios basales. En base a estos resultados de los cálculos DFT computacionales (modelaje molecular) y complementados con los resultados experimentales farmacológicos, se podría proponer que las neuronas de los ganglios basales son más hidrofóbicas que las límbicas.

Para finalizar es preciso resaltar el comportamiento del compuesto **4**, el cuál fue diseñado como un profármaco al igual que sus análogos **2** y **3**, ya reportados (Angel y col., 2018; Angel y col., 2023) y que al sufrir la bioactivación metabólica (Figura 5) se incorpora el fragmento farmacofórico "m-hidroxifeniletilamino" en el núcleo indano, específico para que puedan interactuar a nivel postsináptico

sobre los receptores D_2 . Cuando se considera el cambio isostérico del patrón de sustitución de los átomos de cloro en las posiciones 2,6 en el anillo bencénico de fragmento aralquil en el compuesto **4**, se favoreció selectivamente las respuestas estereotipadas de los ganglios basales sobre las respuestas de las estructuras límbicas (Angel y col., 2023). Para poder dar una posible aproximación químico medicinal y así explicar este resultado farmacológico experimental, es preciso tomar en cuenta los valores de los momentos dipolares de $\mu = 8.1321D$, $\mu = 10.7362 D$ y $\mu = 3.2354$ que se corresponden a las conformaciones protonada de los compuestos **2**, **3** y **4**, respectivamente; y de esta forma se podría concluir que los ganglios basales son menos polares que las estructuras límbicas, debido a la notable disminución del momento dipolar del compuesto **4**. En cambio, los compuestos **2** y **3** mostraron

mayor afinidad hacia las estructuras límbicas, por poseer momentos dipolares significativamente mayores.

Conclusiones

El estudio conformacional y electrónico a nivel computacional de los compuestos **2**, **3** y **4**, a través de los cálculos mecanocuánticos con el programa GAUSSIAN-09 (G-09) y la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), empleando el funcional híbrido de rango separado ω B97XD con el conjunto base 6-31+G**, confirma la aproximación químico medicinal entre el patrón de sustitución de los átomos de cloro sobre el anillo bencénico del sistema aralquil con la respuesta farmacológica reportada. La notable disminución del momento dipolar en el compuesto **4**, sugiere que los ganglios basales son más hidrofóbicos que las estructuras límbicas. Este hecho nos permite incluir al compuesto **4** como un nuevo potencial agente capaz de contrarrestar la enfermedad de Parkinson.

Agradecimiento

El autor dedica este manuscrito a la Memoria de su Padres, Sr. Álvaro Angel Rangel (11-05-1931/24-05-2021) y Sra. Ligia Guío de Angel (22-09-1935/13-11-2006)

Financiamiento

Proyecto FDI N°02-2017, Programa CONDES-CC-0239-17 y CONDESCC-0378-15.

Referencias Bibliográficas

Andujar S, Garibotto F, Migliore B, Charris J, Enriz R, Ángel J. 2006. Molecular recognition and

binding mechanism of N-aralkyl substituted 2-aminoindans to the dopamine D₂ receptor. A theoretical study. *J Argent Chem Soc* 94(1-3): 1-11.

Angel Guío JE. 2001. Diseño, Síntesis, Estudio Teórico y Evaluación Farmacológica de Compuestos con Actividad Dopaminérgica. *Arch Venezol Farmacol Ter* 20: 86-90.

Angel J, Andujar S, Migliore B, Charris J, Israel A, Suárez H, López S, Garrido M, Cabrera E, Visbal G, Rosales C, Suvire F, Enriz R. 2008. Synthesis, dopaminergic profile and molecular dynamics calculations of N-Aralkyl substituted 2-aminoindans. *Bioorg Med Chem* 16(6): 3233-3244.

Angel J, Charris J, Israel A, Migliore B, Suárez H, Garrido M, López S, Ferrer R, Michelena E, Rodríguez L, Silva J, Moronta A, Espinoza G, Quintero L. 2004. Perfil dopaminérgico del compuesto 2-aminoindano-N-aralquil sustituido. *Arch Venezol Terap Farmacol* 23(2): 136-142.

Angel J, Ferrer R, Urdaneta N, Porta N, Rodríguez L, Rosales C, Espinoza G, Angel L, Balza K, Perdomo L, Faría A, Dabian A, Zapata M, Linero A, Acurero G, Israel A, Garrido M, Suárez H, Migliore B, López S, Charris J, Ramírez M. 2015a. Novedosos agentes dopaminérgicos centrales derivados del 2-aminoindano-4,7disustituido atípico. Síntesis y perfil farmacológico central. *Invest Clin* 56(2): 137-154.

Angel J, Montero L, Velásquez M, Caldera J, Vera M, Blanco C, Angel L, Migliore B, Charris J, Israel A, López S, Izquierdo R, Ortega J, Ramírez M. 2018. Síntesis y evaluación farmacológica de los novedosos agentes dopaminérgicos centrales análogos del N-dicloroaralquil-2-aminoindano. *Rev Fac Farm* 81(1-2): 41-50.

Angel J, Perdomo L, Balza K, Acurero G, Ángel L, Dabian A, Faría A, Linero A, Zapata M, Vera M, Migliore, Suárez H, Israel A, Charris J, López S, Ramírez M, 2015b. Design, synthesis and preliminary pharmacologic evaluation of 2-aminoindane-quinoline analogues as dopaminergic agents. *Der Pharma Chem* 7(5): 130-135.

Angel J. 2008. Una compilación en el diseño y evaluación farmacológica preliminar de nuevos compuestos con actividad dopaminérgica central. *Invest Clin* 49(1): 71-73.

Angel JE, Velasquez MDV, Albarracín AE, Boscán K, Ángel L, Izquierdo R, Ramírez MM, Migliore B, Charris J, Garrido M, Israel A, López S. 2023. Efecto del compuesto N-2,6-dicloro-aralquil-2-

- Aminoindano en la conducta estereotipada de ratas. Acción dopaminérgica selectiva central sobre los ganglios basales más que en las estructuras límbicas. *Invest Clin* 64(1): 15-27.
- Aono M, Iga J, Ueno S, Agawa M, Tsuda T, Ohmori T. 2014. Neuropsychological and psychiatric assessments following bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 21(9): 1595-1598.
- Becke AD. 1988. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys Rev A Gen Phys A* 38(6):3098-3100.
- Brichta L, Greengard P, Flajolet M. 2013. Advances in the pharmacological treatment of Parkinson's disease: targeting neurotransmitter systems. *Trends Neurosci* 36(9): 543-554.
- Carrupt PA, El Tayar N, Karlén A, Testa B. 1991. Molecular electrostatic potentials for characterizing drug-biosystem interactions. *Methods Enzymol* 203: 638-677.
- Connolly BS, Lang AE. 2014. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* 311:1670-1683.
- Del'guidice T, Lemasson M, Beaulieu JM. 2011. Role of beta-arrestin 2 downstream of dopamine receptors in the basal ganglia. *Front Neuroanat* 5: 58. Disponible online en: <https://doi.org/10.3389/fnana.2011.00058>.
- Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, Olanow CW, Tanner C, Marek K. 2004. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351:2498-2508.
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, Scalmani G, Barone V, Petersson GA, Nakatsuji H, Li X, Caricato M, A Marenich AV, Bloino J, Janesko BG, Gomperts R, Mennucci B, Hratchian HP, Ortiz JV, Izmaylov AF, Sonnenberg JL, WILLIAMS-Young D, Ding F, Lipparini F, Egidi F, Goings J, Peng B, Petrone A, Henderson T, Ranasinghe D, Zakrzewski VG, Gao J, Rega N, Zheng G, Liang W, Hada M, Ehara M, Toyota K, Fukuda R, Hasegawa J, Ishida M, Nakajima T, Honda Y, Kitao O, Nakai H, Vreven T, Throssell K, Montgomery JA, Peralta JE, Ogliaro F, Bearpark MJ, Heyd JJ, Brothers EN, Kudin KN, Staroverov VN, Keith TA, Kobayashi R, Normand J, Raghavachari K, Rendell AP, Burant JC, Iyengar SS, Tomasi J, Cossi M, Millam JM, Klene M, Adamo C, Cammi R, Ochterski JW, Martin RL, Morokuma K, Farkas O, Foresman JB, Fox DJ. 2016. Gaussian 16. Revision A 03. Gaussian Inc: Wallingford CT.
- Giugni JC, Okun MS. 2014. Treatment of advanced Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 27:450-460.
- Haider A, Elghazawy NH, Dawoud A, Gebhard C, Wichmann T, Sippl T, Hoener M, Arenas E, Liang SH. 2023. Translational molecular imaging and drug development in Parkinson's disease. *Mol Neurodegeneration* 18(11): 1-21.
- Kalia LV, Lang AE. 2015. Parkinson's disease. *Lancet* (London, England) 386:896-912.
- Krishnan S, Pisharady KK. 2017. Surgical treatment of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *Ann Indian Acad Neurol* 20(3): 199-206.
- Lee C, Yang W, Parr RG. 1988. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B Condens Matter* 37(2): 785-789.
- Meissner WG, Frasier M, Gasser T, Goetz CG, Lozano A, Piccini P, Obeso JA, Rascol O, Schapira A, Voon V, Weiner DM, Tison F, Bezard E. 2011. Priorities in Parkinson's disease research. *Nat Rev Drug Discov* 10(5): 377-393.
- Munhoz RP, Cerasa A, Okun MS. 2014. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease. *Front Neurol* 5:(65). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00065>
- Murray JS, Sen K. 1996. Molecular electrostatic potentials: Concepts and applications. *Theoretical and computational chemistry, Amsterdam, Elsevier Science BV* 3, p. 587-617.
- North AC. 1989. Applications of molecular graphics for the study of recognition. *J Mol Graph* 7(2): 67-70, 97.
- Park H, Urs A, Zimmerman J, Liu C, Wang Q, Urs N. 2020. Structure-functional-selectivity relationship studies of novel apomorphine analogs to develop D1R/D2R.
- Pérez J, Domínguez J, Angel J, Duerto Z, Salazar M, Acosta H, Charris J. 1997. N-Aralkyl substitution of 2-aminoindans synthesis and their inotropic and chronotropic activity in isolated guinea pig atria. *Arzneimittel Forschung Drug Research* 47 (11): 1208-1210.
- Politzer P, Truhlar D. 1991. *Chemical applications of atomic and molecular electrostatic potentials*, New York, Plenum Publishing.
- Ramesh S, Perera Molligoda Arachchige AS. 2023. Depletion of dopamine in Parkinson's disease and relevant therapeutic options: A review of the literature. *AIMS Neurosci* 10(3): 200-231.
- Rodríguez L, Medina Y, Suárez H, Migliore B, Israel A, Charris J, López S, Caldera J, Ángel J. 2003. Conformational theoretical study of substituted

- and non-substituted N-alkyl-2-aminoindans and its relation with dopaminergic activity. *J Mol Struct Theochem* 636(1-3): 1-8. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(03\)00023-X](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(03)00023-X)
- Ross C, Margolis R. 2005. Neurogenetics: insights into degenerative diseases and approaches to schizophrenia. *Clin Neurosci Res* 5(1): 3-14.
- Sarai AJ. 1989. Molecular recognition and information gain. *J Theor Biol* 140(1): 137-143.
- Silva-Junior EF, Aquino TM, Araújo-Júnior JX. 2017. Quantum Mechanical (QM) calculations applied to ADMET drug prediction: A Review. *Current Drug Metabolism* 18:511-526.
- Zhang A, Neumeyer J, Baldessarini R. 2007. Recent progress in development of dopamine receptor subtype-selective agents: potential therapeutics for neurological. *Chem Rev* 107(1): 274-302.
- Zhang C, Han Q, Chen N, Yuan Y. 2021. Research on developing drugs for Parkinson's disease. *Brain Res Bull* 168: 100-109.