

Síntesis y evaluación farmacológica preliminar de nuevos compuestos quinolínicos con actividad anti Corea de Huntington

Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of novel quinoline compounds with anti Huntington's chorea

LIGIA ÁNGEL MIGLIORE¹, KATHERIN BALZA JIMÉNEZ¹, LUIS PERDOMO¹, AKRAM DABIAN¹, ANDRÉS FARÍA¹, MARIAGRACIA VERA¹, RODOLFO E IZQUIERDO SOTO², BIAGINA MIGLIORE DE ÁNGEL¹, HEBERTO SUÁREZ ROCA¹, JAIME CHARRIS CHARRIS³, ANITA ISRAEL⁴, MARÍA RAMÍREZ DE BRACHO¹, JORGE ÁNGEL-GUÍO^{1*}

RESUMEN

Debido a que en el estado Zulia se encuentra la más alta incidencia de la Enfermedad de Huntington (EH), y que en Venezuela no existe desarrollo de nuevos medicamentos para el tratamiento de esta patología, hemos orientado nuestra investigación hacia la búsqueda y desarrollo racional de nuevos medicamentos. La Corea de Huntington, es un trastorno neurodegenerativo hereditario, causado por una mutación genética, que se caracteriza principalmente por trastornos en el movimiento (corea), acompañados por los síntomas psiquiátricos y el deterioro cognitivo de carácter progresivo, fundamentalmente en la edad adulta. En el presente trabajo se describe el diseño y síntesis de los análogos del clorhidrato de N-2-cloro-(quinolin-3-il-metil)-2-aminoindano (1-3), con el propósito de obtener agentes no reportados en la literatura, que pudiesen tener efectos contra esta enfermedad. Su síntesis orgánica del tipo convergente, se realizó de acuerdo con las estrategias sintéticas planteadas y la elucidación espectroscópica a través de las técnicas de RMN de los productos finales, confirmaron su existencia. Las pruebas farmacológicas preliminares validan lo acertado de la aproximación químico-medicinal en el diseño de estos nuevos compuestos tipo Click, donde se consideró la incorporación de los fragmentos quinolínicos y 2-aminoindano; los cuales mostraron actividad agonística sobre el sistema dopaminérgico central a nivel de los ganglios basales, en un modelo experimental de la Enfermedad de Huntington en ratas.

Palabras Clave: Corea de Huntington, Ganglios Basales, Putamen, Dopaminérgicos.

ABSTRACT

Due to the fact that the state of Zulia presents the highest incidence of Huntington's disease (HD), and since there is no development of new drugs for the treatment of this disease in Venezuela, we have focused our research towards the rational development of new drugs. Huntington's Chorea is an inherited neurodegenerative disorder caused by a genetic mutation, which is mainly characterized by movement disorders (chorea), accompanied by psychiatric symptoms and cognitive decline progressive in nature, mainly in adulthood. In the present work, we describe the design and synthesis of analogs of N-2-chlorine-(quinolin-3-il-methyl)-2-aminoindane (10-12), with the purpose of obtaining unreported agents described in literature, which could have an effect against the disease. Its organic convergent synthesis is performed according to the synthetic strategies outlined and spectroscopic elucidation of the final products employing NMR techniques, confirming their existence. Preliminary pharmacological assessment validate the accurate medicinal-chemistry approach in the design of these new kind of "Click" compounds, where addition of quinoline and 2-aminoindane fragments are considered; exhibiting, agonic activity on central dopaminergic system at the level of the of basal ganglia, in an experimental model of Huntington's disease in rats.

Key words: Huntington's Chorea, Basal ganglia, Putamen, Dopaminergics.

¹ Laboratorio de Diseño, Síntesis y Evaluación Farmacológica de nuevos Productos y

² Laboratorio de Química Teórica y Computacional, Departamento de Química, Facultad Experimental de Ciencias, Universidad del Zulia, Apartado #526, Maracaibo, Venezuela.

³ Laboratorio de Síntesis Orgánica.

⁴ Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

* Autor para correspondencia: jangel63@yahoo.com

Introducción

La Corea de Huntington es una enfermedad hereditaria causada por una mutación genética específica que consiste en la elongación de un segmento de repeticiones del trinucleótido polimórfico citosina-adenosina-guanina (CAG)_n en un gen llamado IT15, localizado en el cromosoma 4 y que es el responsable de producir una proteína llamada huntingtina (htt) que se expresa abundantemente a nivel del sistema nervioso central (SNC) (Encinosa, 2001). Aunque la mutación genética se encuentra en todo el cuerpo, la anatomía patológica resalta que la zona más afectada es el cerebro, específicamente en el cuerpo estriado y la corteza cerebral (Afifi, 2006; Guyton y Hall, 2006). El gen IT15 posee de 7 a 35 repeticiones de (CAG) en los individuos normales, pero cuando se extiende por encima de 40 repeticiones se produce la Enfermedad de Huntington (EH) y cuanto mayor sea el número de repeticiones, mayores serán las probabilidades de que se desarrollen los síntomas y que se presenten a una edad más temprana (Encinosa, 2001). Las características clínicas que definen a esta enfermedad son los trastornos motores, las alteraciones psiquiátricas y el deterioro cognitivo. Los síntomas motores se presentan en dos fases. Una fase hiperkinética, caracterizada por la corea específicamente; movimientos coreicos de los miembros, giros de la cabeza, protrusión de la lengua, gesticulación facial y levantamiento de hombros, movimientos oculares, nistagmo, hiperreflexia, disartria, disfagia y atetosis; y una fase hipocinética caracterizada por la rigidez, la bradicinesia y la acinesia (Gatto, 2002; Alcauter y col., 2010). Los trastornos cognitivos y psiquiátricos son tan dramáticos como los síntomas motores. Se presentan de forma variable y comprende desde sutiles modificaciones en la personalidad hasta trastornos psicóticos (Gatto, 2002).

Es importante señalar que en la actualidad no existe una terapia efectiva para contrarrestar la neurodegeneración que aparece en la EH, y es por ello que se hace relevante la búsqueda de nuevos fármacos y nuevos modelos farmacológicos conductuales, a fin de encontrar la estrategia terapéutica más acertada para esta patología. Para tal fin, se utilizó un modelo experimental en rata, inducido por la administración central de una neurotoxina, la 6-hidroxidopamina, la cual es capaz de producir un patrón de pérdida celular en el cerebro de los animales de experimentación y simular o reproducir las alteraciones típicas de la Enfermedad de Huntington, tal como se observa en los humanos (Francis y col., 2006). Por otro lado, en el diseño de los productos finales (**1-3**) del tipo click se consideró, la incorporación de los fragmentos 2-Cl-3- formilquinolina y el 2-aminoin-

dano unidos a través de un enlace covalente mediante una estrategia sintética del tipo convergente (Figura 1), donde la obtención de los productos finales (**1-3**) se realizó a través de la reacción de aminación reductiva (Sing y Srivastava, 2005), entre los intermediarios claves (**4**) (Angel-Guío y col., 2004; Charris y col., 1997) y (**5 a-c**) (Meth-Cohn y col., 1981), previamente sintetizados.

Parte experimental

1. MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos y solventes utilizados en la síntesis fueron de grado analítico. En los casos necesarios, los solventes se sometieron a procesos previos de secado mediante métodos estándares. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C, DEPT, y HETCOR se realizaron en un espectrofotómetro Jeol de 270 MHz ubicado en la Facultad de Farmacia-UCV. Los desplazamientos químicos son reportados en partes por millón (ppm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stuart Scientific. Los procesos de hidrogenación catalítica se realizaron utilizando un aparato Parr de baja presión, empleando para ello Pd/C al 5 y al 10% como catalizador.

2. SECCIÓN QUÍMICA

2.1 Síntesis de los clorhidratos de *N*-2-cloro-(quinolin-3il-metil)-2-aminoindano (**1-3**)

En un balón de una boca se mezcló por separado cada uno de los intermediarios (**5 a-c**) 0,068 g (0,356 mmol) con el intermediario (**4**) 0,05 g (0,295 mmol) y 0,02 g (0,295 mmol) de acetato de sodio anhidro y se disolvió en 5 mL de metanol seco. La mezcla fue sometida a agitación constante a temperatura ambiente por 20 min hasta la formación de un precipitado. El sólido resultante se filtró por gravedad y se seco en la estufa a 100 °C, las iminas correspondiente se disolvieron en 5 mL de metanol y se colocó en un baño de hielo para añadir 0,01 g de NaBH₄ manteniendo una agitación constante por 4 horas. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se trató con HCl en exceso (concentrado) y agua (20 mL). Las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. La solución resultante se llevó hasta pH alcalino añadiendo granallas de NaOH. La fase orgánica fue extraída con éter dietílico y lavada 2 veces con agua; se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por gravedad y el solvente se evaporó a presión reducida. (Ángel-Guío y col., 2004). El aceite obtenido se trató con éter dietílico-HCl para obtener los productos finales como un sólido que fue recristalizado en isopropanol-éter dietílico.

2.2. Clorhidrato de N-2-cloro-(quinolin-3il-metil)-2-aminoindano (1)

(Sólido amarillo verdoso con rendimiento de 59,7%; punto de fusión de 259-261 °C) $^1\text{H-RMN}$ (MeOH- d_3) δ ppm: 3,3 (dd, 2H, CH_2 (C_1 o C_3 pseudoaxial $J=7,91$ Hz)); 3,57 (dd, 2H, CH_2 (C_1 o C_3 pseudoecuatorial $J=7,91$ Hz)); 4,37 (m, 1H, CH C2 indano, $J=6,18$ Hz); 4,64 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$); 7,25 (m, 4H, ArH-indano); 7,71 (pst, 1H, CH (H6-fragmento quinolinico, $J=1,24$ Hz I $J=7,53$ Hz)); 7,88 (pst, 1H, CH (H7-fragmento quinolinico, $J=1,24$ Hz I $J=7,53$ Hz)); 7,99 (d, 1H, CH (H5-fragmento quinolinico, $J=8,15$ Hz)); 8,05 (d, 1H, CH (H8-fragmento quinolinico, $J=8,15$ Hz)); 8,68 (s, 1H, CH (H4-fragmento quinolinico)) $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOH- d_3) δ ppm: 6,04 (CH_2 (C_1 y C_3 indano)); 47,36 (CH_2 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$)); 59,15 (CH (C_2 indano)); 123,62 (C3 Ar-cuaternario-indano); 124,44 (CH Ar-indano); 127,06 (CH (C3-quinolina)); 127,38 (CH Ar-indano); 127,57 (CH (C5-quinolina)); 127,96 (CH (C6-quinolina)); 128,06 (CH (C8-quinolina)); 131,91 (CH (C7-quinolina)); 138,62 (C4a-quinolina); 141,82 (CH (C4-quinolina)); 147,78 (C8a-quinolina); 149,82 (C2-quinolina); RMN-DEPT (135°) 36,02 ppm (CH_2 (C_1 y C_3 indano) invertido); 47,11 ppm (CH_2 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$) invertido, RMN-HETCOR muestra las siguientes señales: A 47,11 ppm (CH_2 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$)) se correlaciona con la señal a 4,64 ppm (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$).

2.3 Clorhidrato de N-2-cloro-(8-metilquinolin-3il-metil)-2-aminoindano (2)

(Sólido blanco con un rendimiento de 72,5%; punto de fusión de 252 °C) $^1\text{H-RMN}$ (MeOH- d_3) δ ppm: 2,72 (s, 3H, CH_3 (posición 8-fragmento quinolinico)); 3,30 (dd, 2H, CH_2 (C_1 o C_3 pseudoaxial $J=7,91$ Hz)); 3,55 (dd, 2H, CH_2 (C_1 o C_3 pseudoecuatorial $J=7,91$ Hz)); 4,33 (m, 1H, CH C2 indano, $J=6,66$ Hz); 4,62 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$); 7,26 (m, 4H, ArH-indano); 7,57 (t, 1H, CH (H6-fragmento quinolinico, $J=7,91$ Hz)); 7,71 (d, 1H, CH (H7-fragmento quinolinico, $J=6,66$ Hz)); 7,84 (d, 1H, CH (H5-fragmento quinolinico, $J=8,18$ Hz)); 8,58 (s, 1H, CH (H4-fragmento quinolinico)), $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOH- d_3) δ ppm: 16,23 (CH_3 , C8-quinolina); 36,03 (CH_2 (C_1 y C_3 indano)); 47,36 (CH_2 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$)); 59,08 (CH (C_2 indano)); 123,17 (C3 Ar-cuaternario-indano); 124,44 (CH Ar-indano); 125,80 (CH, (C5-quinolina)); 127,12 (C4a cuaternario-quinolina); 127,37 (CH Ar-indano); 127,67 (CH, (C6-quinolina)); 131,77 (CH (C7-quinolina)); 136,40 (C8-quinolina); 138,62 (C3-quinolina) 141,74 (CH, (C4-quinolina)); 147,00 (C8a-cuaternario-quinolina); 148,68 (C2-quinolina), RMN-DEPT (135°) 16,31 ppm (CH_3 , C8-quinolina); 36,01 ppm (CH_2 (C_1 y C_3 indano) invertido); 47,17 ppm (CH_2 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$) invertido); RMN-HETCOR muestra las siguientes señales: A 47,17 ppm

(CH_2 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$)) se correlaciona con la señal a 4,62 ppm (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$).

2.4 Síntesis del Clorhidrato de N-2-cloro-(5,8-dimetilquinolin-3il-metil)-2-aminoindano (3)

(Sólido blanco con un rendimiento de 69,7%; punto de fusión de 265 °C) $^1\text{H-RMN}$ (MeOH- d_3) δ ppm: 2,67 (s, 3H, CH_3 (posición 5-fragmento quinolinico)); 2,72 (s, 3H, CH_3 (posición 8-fragmento quinolinico)); 3,30 (dd, 2H, CH_2 (C_1 o C_3 pseudoaxial $J=7,91$ Hz)); 3,57 (dd, 2H, CH_2 (C_1 o C_3 pseudoecuatorial $J=7,91$ Hz)); 4,34 (m, 1H, CH C2 indano, $J=6,93$ Hz); 4,65 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$); 7,26 (m, 4H, ArH-indano); 7,40 (d, 2H, CH (H6-fragmento quinolinico, $J=7,18$ Hz)); 7,58 (dd, 2H, CH (H7-fragmento quinolinico, $J=7,42$ Hz)); 8,75 (s, 1H, CH (H4-fragmento quinolinico)), $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOH- d_3) δ ppm: 15,63 (CH_3 , C5, C8-quinolina); 36,06 (CH_2 (C_1 y C_3 indano)); 47,35 (CH_2 ($\text{CH}_2\text{-NH}_2$)); 58,95 (CH (C_2 indano)); 122,44 (C3 Ar-cuaternario-indano); 124,45 (CH Ar-indano); 127,41 (CH Ar-indano); 127,96 (C4a-C8a cuaternario-quinolina); 131,61 (C5 y C8-quinolina); 136,14 (CH (C6 y C7 quinolina)); 134,12 (C3-quinolina); 135,01 (CH (C4-quinolina)); 138,59 (C2-quinolina).

SECCIÓN FARMACOLÓGICA

Para las pruebas farmacológicas se emplearon ratas machos de la cepa *Sprague-Dawley* de 150 a 200 g de peso corporal, mantenidas en cajas metálicas, bajo condiciones de luz y temperatura controlada, con libre acceso a comida y agua (Ratarina®, Protinal). Cinco (5) días antes del experimento se les implantó a las ratas una cánula metálica en el estriado anterior derecho, bajo anestesia con cilazina (Setton® al 2%) (1 mg/Kg, ip) y relajación, con ketamina, mediante el uso de un aparato esterotáxico, según las coordenadas: (anteroposterior = +1,2; Lateral = +2,8; Ventral = -5,5) (Francis y col., 2006). Las cánulas, empleadas como guía para la introducción de la aguja de inyección intraestriatal, se fabricaron utilizando inyectoras 20G con un largo inferior a 4 mm, fijadas al cráneo permanentemente mediante acrílico y cemento plástico. Se realizó una lesión unilateral del estriado medial con 2,4,5-trihidroxifenetilamina o 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (Sigma Aldrich, Saint Louis, MO) (112 mM, pH=7,4). La solución neurotóxica fue infundida en el estriado derecho usando para ello una inyectora Hamilton de 10 μL a una dosis de 200 $\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ (Francis y col., 2006).

Para las pruebas de estereotipia se utilizó ziprasidona (Geodon®, polvo para solución Inyectable, Laboratorios Pfizer), disuelta en solución salina, inyectada intraperitonealmente (ip) a una dosis de 1 mg/Kg de peso corporal (PC). Los compuestos (**1-3**) fueron di-

suelos en solución salina y administrada (IE) a una dosis de 50 µg/5µl empleando una inyectadora Hamilton de 10 µL.

Durante las pruebas se buscó determinar si los compuestos de investigación (**1-3**) y la ziprasidona inducían en las ratas enfermas con EH conducta estereotipada, es decir, una actividad motora repetitiva y sin propósito. Las observaciones de esta conducta se realizaron introduciendo cada animal en una caja de observación de acrílico transparente con las siguientes dimensiones: 32x28x28 cm. Para la evaluación se organizaron cinco (5) grupos experimentales de 4 animales cada uno; el primer grupo fue un grupo control, sin lesión en el núcleo estriado que permitió observar la conducta de los animales en su estado normal, el segundo grupo fue un grupo control lesionado que permitió observar la conducta de los animales con daño cerebral; el grupo 3 con lesión en el núcleo estriado a las cuales se les administró ziprasidona (1 mg/kg, ip); el grupo 4 animales con lesión en el estriado y que recibieron un pre-tratamiento con ziprasidona (1 mg/kg, ip) 15 minutos antes de la administración intraestriatal (IE) de los compuestos sintetizados a la dosis de 50 µg/5µl; y finalmente el grupo 5, con lesión que recibió tratamiento intraestriatal (IE) de los compuestos (**1-3**) respectivamente a la dosis de 50 µg/5µl.

Las conductas evaluadas fueron: lamidas, roídas, olfateos y acicalamientos. Antes de la medición de la conducta estereotipada, los animales se introdujeron en la caja de observación y se dejaron por un período de 15 minutos para que se habituaran a la misma. Los datos recolectados se registraron empleando una computadora dotada de un software para contar el número de movimientos estereotipados. Las observaciones se realizaron durante 60 minutos, divididos en 10 intervalos de 6 minutos cada uno. Los resultados se expresaron como la media ± E.E.M., de cuatro determinaciones independientes y fueron analizados mediante el análisis de varianza (ANOVA) de una y dos vías y la prueba de Newman Keul.

Resultados y discusión

En el presente trabajo se describe el diseño químico medicinal, la síntesis orgánica (clásica y heterocíclica) y la evaluación farmacológica preliminar de los compuestos (**1-3**), como se muestra en la Figura 1, y su existencia se confirmaron a través de sus datos espectroscópicos de RMN de ¹H, ¹³C, HETCOR, COSY y DEPT. Se evaluó la actividad farmacológica preliminar de los compuestos (**1-3**), administrados vía IE, a las dosis de 50µg/5µL, los cuales mostraron cambios significativos en las respuestas estereotipadas (lamidas, olfateos y acicalamientos), tal como se observa en las Figuras 2-4.

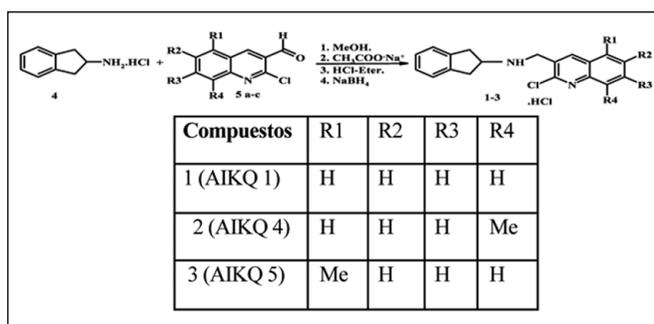


Figura 1. Ruta sintética para la obtención de los productos finales (**1-3**).

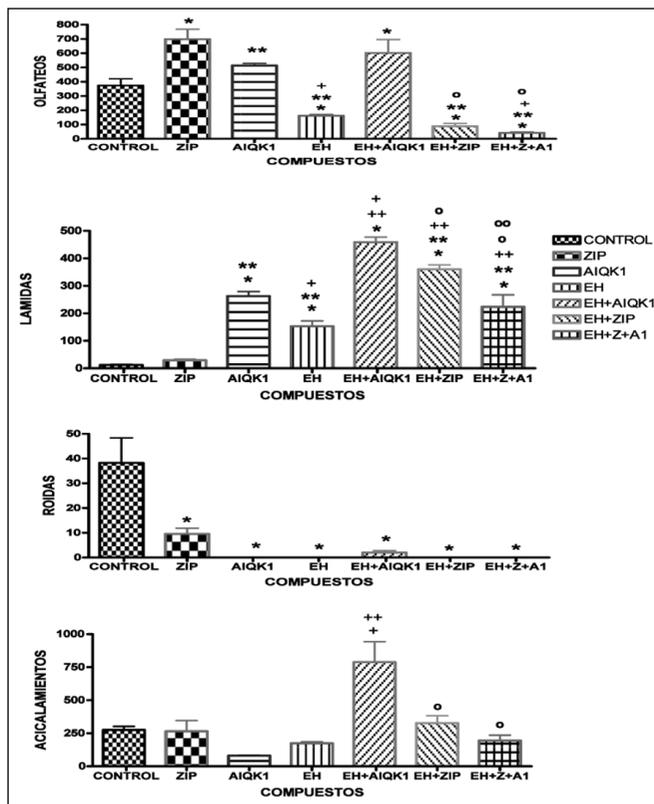


Figura 2. Efecto del compuesto 1 (AIKQ 1) a la dosis de 50 µg sobre la conducta estereotipada (olfateos, lamidas, roídas y acicalamientos) en ratas con EH inducida. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos evaluados. Las observaciones se realizaron durante una hora. Los resultados se expresan como la media ± E.E.M. de cuatro determinaciones independientes. *p<0,05 vs control; **p<0,01 ziprasidona (ZIP); +p<0,05 vs AIKQ1; ++p<0,01 vs animales con enfermedad de Huntington (EH); °p<0,05 vs animales EH tratados con AIKQ1; °°p<0,01 vs animales EH tratados con ZIP.

En cuanto a la evaluación farmacológica se evaluaron tres tipos de tratamientos. Uno de ellos consistió en la administración de la ziprasidona (antipsicótico atípico) tanto a los grupos de ratas sanas como a las ratas lesionadas. En el segundo tratamiento se administró sobre el grupo de ratas lesionadas de manera concomitante, los compuestos (**1-3**) también conocidos como AIKQ1, AIKQ4 y AIKQ5 con el antagonista atípico; y en el tercer tratamiento sólo se administró los compuestos (**1-3**) en las ratas lesionadas.

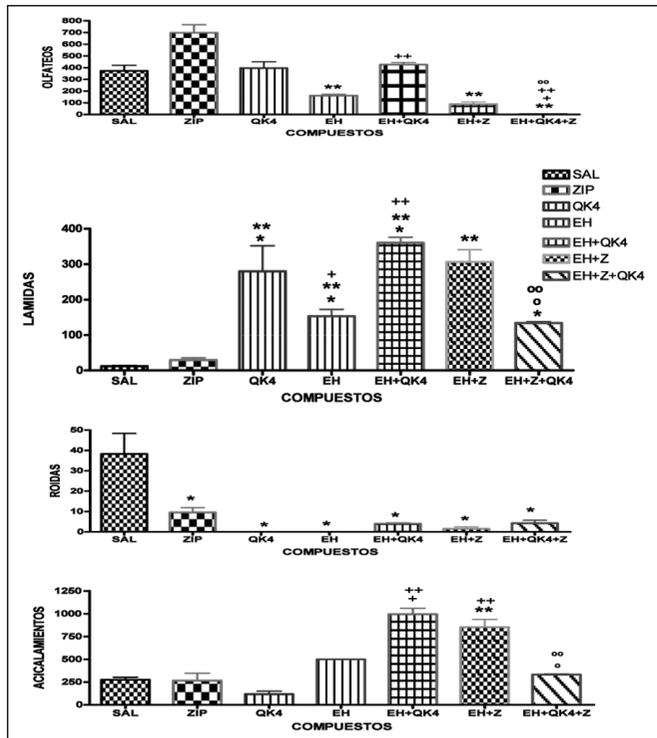


Figura 3. Efecto del compuesto 2 (AIQK 4) a la dosis de 50 µg, sobre la conducta estereotipada (olfateos, lamidas, roídas y acicalamientos) en ratas con EH inducida. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron durante una hora. Los resultados se expresan como la media ± E.E.M. de cuatro determinaciones independientes. *p<0,05 vs control; **p<0,01 ziprasidona (ZIP); +p<0,05 vs AIQK4; ++p<0,01 vs animales con enfermedad de Huntington (EH); °p<0,05 vs animales EH tratados con AIQK4; °°p<0,01 vs animales EH tratados con ZIP.

En las Figuras 2-4 se observan las respuestas conductuales provenientes de los ganglios basales (olfateos y roídas) ejercidas sobre los grupos de ratas sanas y lesionadas por la acción de cada uno de los tratamientos en estudio. Se observó una reducción significativa de los olfateos en las ratas lesionadas, al ser comparadas con las ratas control. El tratamiento de las ratas lesionadas con los compuestos (1-3) revirtió significativamente el olfateo inducido por la 6-OHDA, efecto que no fue observado en los grupos tratados con ziprasidona o con la combinación del antagonista atípico y los compuestos (1-3).

En el caso de la conducta de roída, nuevamente se observa que el tratamiento IE con 6-OHDA redujo significativamente este comportamiento estereotipado, sin embargo ninguno de los tratamientos administrados fue capaz de revertir la acción del neurotóxico sobre las roídas. Se destaca además que la ziprasidona (ZIP) y los tres compuestos (1-3) evaluados, por sí mismo fueron capaces de reducir las roídas en animales controles.

La disminución significativa en las conductas estereotipadas producidas por la degeneración neuro-

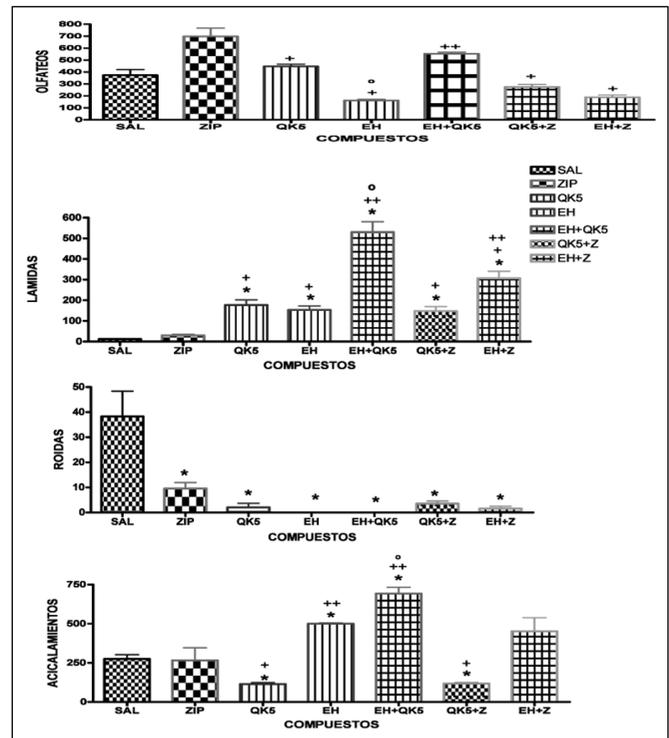


Figura 4. Efecto del compuesto 3 (AIQK 5) a la dosis de 50 µg, sobre la conducta estereotipada (olfateos, lamidas, roídas y acicalamientos) en ratas con EH inducida. En las ordenadas, la sumatoria de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos probados. Las observaciones se realizaron durante una hora. Los resultados se expresan como la media ± E.E.M. de cuatro determinaciones independientes. *p<0,05 vs control; **p<0,01 ziprasidona (ZIP); +p<0,05 vs AIQK5; ++p<0,01 vs animales con enfermedad de Huntington (EH); °p<0,05 vs animales EH tratados con AIQK5; °°p<0,01 vs animales EH tratados con ZIP.

nal a nivel de los ganglios basales se asocia con las alteraciones motoras propias de la Enfermedad de Huntington que se deben a una 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 (Gatto, 2002; Encinosa, 2001).

Las respuestas inducidas por el sistema límbico a través del tálamo (acicalamientos y lamidas) ejercidas por la acción de los tratamientos realizados a las ratas sanas y lesionadas se muestran en las Figuras 2-4. En cuanto a la conducta de lamida, se observa que las ratas tratadas con 6-OHDA muestran un incremento significativo de esta conducta estereotipada cuando se comparan con las ratas sanas control. El tratamiento con los compuestos (1-3) evaluados potenció la conducta de lamidas en las ratas con lesión IE, administrada solo o conjuntamente con ZIP. Con respecto a los acicalamientos, se observó que la variación de esta conducta inducida por la neurotoxina no fue consistente, sin embargo los compuestos (1-3) incrementaron significativamente los acicalamientos en las ratas con lesión IE, cuando se compara con

las ratas lesionadas o con los grupos control tratados con dichos compuestos, y este efecto fue revertido mediante tratamiento combinado con la ziprasidona y con la combinación del antagonista atípico y los compuestos (**1-3**), respectivamente.

El aumento significativo de las conductas estereotipadas (lamidas y acicalamientos) en el grupo de ratas enfermas cuando se le administró la ziprasidona demuestra una disminución de las alteraciones cognitivas, emocionales e intelectuales propias de la Enfermedad de Huntington (Gatto, 2002) y se debe a que la ziprasidona es un antipsicótico atípico que además de disminuir los movimientos coreicos no generan síndromes extrapiramidales tardíos, esto es debido a que posee un débil efecto bloqueante de los receptores dopaminérgicos del tipo D_2 a nivel nigroestriatal, con mayor selectividad sobre la vía mesolímbica, y una alta afinidad por los receptores serotoninérgicos, tipo $5HT_2$ (Kapur y col., 2000). Las alteraciones que conducen a la Corea de Huntington, se producen por una vía directa y una indirecta, en los ganglios basales. La vía directa activa los movimientos voluntarios, y 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 Enfermedad de Huntington ocurre la degeneración de las neuronas estriatopálidas en los circuitos de los ganglios basales en la fase hiperkinética, prevaleciendo así, la vía directa sobre la vía indirecta (Gatto, 2002). De acuerdo a Balza (2013), los compuestos (**1-3**) actúan como agonistas dopaminérgicos centrales, y cuando se administraron a las ratas lesionadas, mostraron una mejoría significativa a las respuestas motoras y límbicas, ya que, aumentó los olfateos, las lamidas y los acicalamientos. Como agonistas dopaminérgicos estos compuestos estarían interactuando sobre sus receptores en el cuerpo estriado.

Es bien conocido que la función dopaminérgica, sobre las vías que regulan los movimientos voluntarios e involuntarios, involucra a los receptores del tipo D_1 y D_2 . Los receptores D_1 se localizan en el glóbulo pálido interno y en la parte compacta de la sustancia negra, y su función es activar la vía directa que conduce a los movimientos voluntarios, y los receptores D_2 se localizan en los núcleos caudado y putamen, y su activación bloquea la acción inhibitoria de la vía indirecta, es decir, facilita la producción de los movimientos involuntarios. En vista que la vía directa prevalece sobre la indirecta en esta patología, la acción de los compuestos (**1-3**) sobre las ratas lesionadas restablece el equilibrio del movimiento y conlleva a abolir los trastornos motores y psiquiátricos, nuestros resultados podrían validar esta hipótesis.

Por otro lado, la administración conjunta de los agonistas dopaminérgicos con el antagonista atípico a ratas lesionadas, produjo un aumento significativo en las conductas propias del sistema límbico y no de las conductas de los ganglios basales. Este aumento, fue superior a los mostrados en el grupo de las ratas lesionadas (control) pero inferior en los tres tratamientos realizados. Posiblemente, la ziprasidona ejerce un bloqueo de los receptores donde accionan los agonistas en los ganglios basales y por ello es que no se observa el aumento en los olfateos y roídas. En cambio al observarse un aumento en las conductas lamidas y acicalamientos se demuestra el comportamiento de un agonista dopaminérgico ante el tratamiento de un antagonista atípico. Este comportamiento está en concordancia con lo reportado previamente (Gatto, 2002; Ángel y col., 2011), y es debido al aumento del tono dopaminérgico, ya que al activar los receptores $5HT_{1a}$ y bloquear los $5HT_{2a}$, se genera un incremento selectivo de la liberación de dopamina en una región de la corteza prefrontal específicamente el sistema mesocortical (Kappur y col., 2000).

Conclusiones

Se generó un modelo experimental de la Enfermedad de Huntington mediante la inyección intraestriatal de 6-OHDA, que evalúa las alteraciones propias de los ganglios basales y del sistema límbico. La administración del agonista dopaminérgico (AIQK1-3) en ratas lesionadas resultó ser el más eficaz de los tres tratamientos evaluados, ya que mejoró significativamente todas las alteraciones que se manifiestan en la Enfermedad de Huntington. El tratamiento que incluía la administración de la ziprasidona y de forma conjunta con los agonistas solo disminuyó las alteraciones cognitivas, emocionales e intelectuales propias de la EH.

Agradecimientos

Este trabajo fue subvencionado por el Fonacit, Proyecto No. 2012000833.

Referencias bibliográficas

- Afifi R. Neuroanatomía Funcional. Editorial McGraw-Hill: México, 2006. Cap 13.
- Alcauter S, Pasaye EH, Alvarado P, Fermín RO, Alonso ME, Salgado P, Barrios FA. 2010. Hydrogen magnetic resonance quantitative spectroscopy at 3T in symptomatic and asymptomatic Huntington's disease patients. *Rev Neurol* 51(4): 208-212.
- Ángel-Guío J, Charris J, Israel A, Migliore de Ángel B, Suárez-Roca H, Garrido M, López S, Díaz E, Ferrer R, Michelena de Báez E, Rodríguez L, Silva J, Moronta A, Espinoza G, Quintero L. 2004. Perfil dopaminérgico

- del compuesto 2-aminoindano-N-aralkil sustituido. *Arch Venezol Terap Farmacol* 23: 136-142.
- Ángel JE, Santiago A, Rossi R, Migliore de Ángel B, Barolo S, Andujar S, Hernández V, Rosales C, Charris JE, Suárez H, Israel A, Ramírez MM, Ortega J, Herrera N, Enriz D. 2011. Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of methoxilated indoles with possible dopaminergic central action. *Lat Am J Pharm* 30(10): 1934-1942.
- Balza K. Síntesis y evaluación farmacológica preliminar de los análogos del N-2-cloro-(mono o di-metilquinolin-3-il-metil)-2-aminoindano con posible actividad dopaminérgica central. Trabajo Especial de licenciatura. La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela, 2013.
- Charris J, Pérez J, Domínguez J, Ángel J, Duerto Z, Salazar M, Acosta H. 1997. N-aralkyl substitution of 2-aminoindans. Synthesis and their inotropic and chronotropic activity in isolated guinea pig atria. *Arzneimittel-forschung/Drug Res* 47 (11): 1208-1210.
- Encinosa G. 2001. Corea de Huntington. *Rev Cubana Genet Human* 3: 1-15.
- Francis-Turner L, Bergado Acosta J, Bergado Rosado J. 2006. Efectos del Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) sobre la conducta en un modelo experimental de Corea de Huntington en ratas. *Revista Tumbaga*. 1: 55-68.
- Gatto E. 2002. Enfermedad de Huntington. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 65: 202-216.
- Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. T. 3. W Saunders Co.: Philadelphia, 2006. pp. 788-792.
- Kapur S, Zipursky R, Jones C, Remington G, Houle S. 2000. Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response and side effects: A double blind PET study of first episode schizophrenia. *Am J Psych* 157: 514-520.
- Meth-Cohn O, Narine B, Tarnoswsky B. 1981. A versatile new synthesis of quinolines and related fused pyridines. Part 5. The synthesis of 2-chloroquinoline-3-carbaldehydes. *J Chem Soc Perkin Trans 1*: 1520-1530.
- Singh R, Srivastava A. 2005. Vilsmeier-Haack reagent: a facile synthesis of 2-chloro-3-formylquinolines from N-arylacetamides and transformation into different functionalities. *Indian J Chem* 44B: 1868-1875.