



Novedoso agente dopaminérgico y serotoninérgico del clorhidrato del 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidro-5-acenafteno. Síntesis, perfil farmacológico y estudio teórico del funcional de la densidad

Novel dopaminergic and serotonergic agent of 4-amino-2a,3,4,5-tetrahydro-5-acenaphthene hydrochloride. Synthesis, pharmacological profile and theoretical study of its functional density

JORGE ANGEL^{1*}, MARÍA RAMÍREZ^{2*}, ROSNELSY MARTÍNEZ^{3*}, MARIENMY VELÁSQUEZ^{4*},
ALEXANDER ALBARRACÍN^{5*}, LIGIA ANGEL^{6*}, BIAGINA MIGLIORE^{7*}, JAIME CHARRIS^{8**}, MARÍA DEL
ROSARIO GARRIDO^{9***}, ANITA ISRAEL^{10***}, SIMÓN E. LÓPEZ^{11****}, RODOLFO IZQUIERDO^{12*****}

Resumen

La dopamina (DA) es un neurotransmisor presente en las vías nigroestriatales, mesolímbicas, mesocorticales y tuberoinfundibulares, y su desbalance está implicado en las enfermedades neurodegenerativas, neuropsiquiátricas y neurohipofisarias. Con el propósito de contribuir a la búsqueda de nuevos fármacos capaces de restablecer la homeostasis de la transmisión dopaminérgica central, se sintetizó el compuesto **2 (JOGE)** y se realizaron evaluaciones farmacológicas, como el efecto diurético y natriurético inducido por la administración central del compuesto, el comportamiento conductual estereotipado y el estudio teórico-computacional de la densidad funcional. Los resultados farmacológicos preliminares respaldan la hipótesis de que JOGE activa de manera significativa el sistema dopaminérgico y, posiblemente, el sistema serotoninérgico del sistema nervioso central, lo que abre líneas de investigación sobre su perfil de receptores y su potencial aplicación en modelos de disfunción dopaminérgica.

Palabras clave: Profármaco, agonista dopaminérgico, agonista serotoninérgico, cálculos (DFT), momento dipolar

Abstract

Dopamine (DA) is a neurotransmitter present in the nigrostriatal, mesolimbic, mesocortical, and tuberoinfundibular pathways, and its imbalance is implicated in neurodegenerative, neuropsychiatric, and neurohypophyseal diseases. To contribute to the search for new drugs capable of restoring homeostasis in central dopaminergic transmission, compound **2 (JOGE)** was synthesized, and pharmacological evaluations were performed, including the study of the diuretic and natriuretic effects induced by central administration of the compound, stereotyped behavioral responses, and a theoretical-computational study of functional density. Preliminary pharmacological results support the hypothesis that JOGE significantly activates the dopaminergic system and, possibly, the serotonergic system of the central nervous system, opening avenues for research into its receptor profile and potential applications in models of dopaminergic dysfunction.

Keywords: Prodrug, dopamine agonist, serotonergic agonist, calculi (FTD), 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 Neuropéptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ****Department of Chemistry, University of Florida, Gainesville, Florida, USA. *****Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Engenharia, Caixa Postal 31, 15385-000, Ilha Solteira, SP, Brasil. Correspondencia: ja116ag@gmail.com

Orcid: ¹[0000-0002-2423-3285](https://orcid.org/0000-0002-2423-3285)
²[0000-0001-5894-0706](https://orcid.org/0000-0001-5894-0706)
³[0009-0006-9102-5175](https://orcid.org/0009-0006-9102-5175)
⁴[0000-0001-7327-166X](https://orcid.org/0000-0001-7327-166X)
⁵[0000-0002-5014-2280](https://orcid.org/0000-0002-5014-2280)
⁶[0000-0003-3324-6202](https://orcid.org/0000-0003-3324-6202)

⁷[0000-0002-7993-8389](https://orcid.org/0000-0002-7993-8389)
⁸[0000-0002-2978-8693](https://orcid.org/0000-0002-2978-8693)
⁹[0000-0003-4404-2619](https://orcid.org/0000-0003-4404-2619)
¹⁰[0000-0001-9662-4405](https://orcid.org/0000-0001-9662-4405)
¹¹[0000-0003-1812-0759](https://orcid.org/0000-0003-1812-0759)
¹²[0000-0002-4326-129X](https://orcid.org/0000-0002-4326-129X)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2026.89.1.8](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2026.89.1.8)
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff

Recepción: 05/05/2026
Aprobación: 02/06/2026
Rev. Fac. Farmacia 89(1): 94-121. 2026

Introducción

La dopamina (DA) 1 (Figura 1) es un neurotransmisor presente en las vías nigroestriatales, mesolímbicas, mesocorticales y tuberoinfundibulares, y su desbalance está implicado en las enfermedades neurodegenerativas, neuropsiquiátricas y neurohipofisarias. La dopamina se encuentra en dos rotámeros, α y β , y su acción está mediada por su interacción con receptores específicos, que se clasifican en cinco subtipos (D1, D2, D3, D4 y D5) (Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

La regulación central dopaminérgica de la excreción renal de sodio y agua constituye un eje neuro-renal altamente especializado que participa de manera decisiva en la homeostasis hidroelectrolítica y en el control del volumen extracelular. La evidencia acumulada desde los estudios clásicos (Lokhandwala y col., 1990; Mo y Lokhandwala, 1994; Hussain y Lokhandwala, 1997) ha sido ampliada por investigaciones contemporáneas que demuestran que los receptores dopaminérgicos centrales de las familias D1-like y D2-like ejercen efectos opuestos pero complementarios sobre la natriuresis y la diuresis, integrando mecanismos neuroendocrinos, autonómicos y humorales. En efecto, la activación central de los receptores D1-like (D1 y D5) promueve una respuesta natriurética y diurética, mientras que los receptores

D2-like reducen la señalización mediada por AMPc y ejercen un efecto modulador opuesto sobre la actividad neuronal (Beaulieu y Gainetdinov, 2011).

Los estudios de clonaje molecular y farmacología confirman que los receptores dopaminérgicos se agrupan en dos familias: D1-like (D1 y D5) y D2-like (D2, D3 y D4), acopladas principalmente a las proteínas Gs/olf y Gi/o, respectivamente (Civelli y col., 1993; Richtand y col., 1995; Zhuang y col., 2021). Los receptores D1-like estimulan la adenilil ciclasa, que aumenta los niveles de AMPc, la cual activa la proteína quinasa A (PKA) y las cascadas de fosforilación, lo que favorece la fosforilación de múltiples dianas intracelulares, potenciando la excitabilidad neuronal y aumentando la fosforilación de múltiples dianas intracelulares. El aumento de la actividad de la quinasa dependiente de AMPc modula la actividad neuronal en núcleos hipotalámicos como el paraventricular (PVN) y el supraóptico (SON), así como en áreas del tallo cerebral involucradas en la integración autonómica (Beaulieu y Gainetdinov, 2011). Como consecuencia, se potencia la liberación de hormonas natriuréticas, entre ellas la oxitocina y el péptido natriurético auricular (PNA), que actúan sobre el túbulo renal, inhibiendo la reabsorción de sodio, particularmente mediante la reducción de la actividad de NHE3 (intercambiador sodio-hidrógeno tipo 3 (Na^+/H^+ Exchanger 3)), una proteína de membrana esencial para la regulación

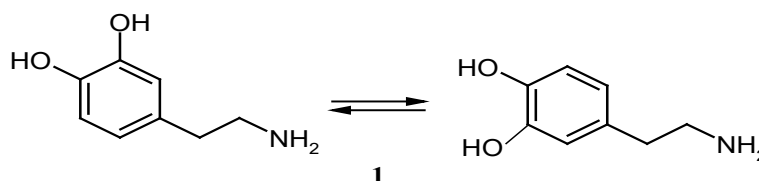


Figura 1. Rotámeros de la dopamina (DA)

del pH intracelular, la absorción de sodio y el equilibrio ácido-base en varios tejidos) y de la Na⁺/K⁺-ATPasa en el túbulo proximal (Olivares-Hernández y col., 2021). Además, la activación central D1-like reduce el tono simpático renal, lo que incrementa el flujo sanguíneo renal y facilita la excreción de sodio. Estudios recientes han demostrado que los receptores D5 desempeñan un papel más relevante de lo previamente reconocido, especialmente en la modulación del estrés oxidativo central y en la inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que contribuye a una respuesta natriurética más robusta en condiciones de sobrecarga de volumen o de ingesta elevada de sal (Zeng y Jose, 2011–2018).

En contraste, la activación central de los receptores D2-like (D2, D3 y D4) ejerce un efecto antinatriurético y antidiurético. Estos receptores, acoplados a proteínas Gi, inhiben la adenilil ciclasa y reducen los niveles intracelulares de AMPc, lo que atenúa la liberación de hormonas natriuréticas y disminuye la actividad de las vías eferentes que promueven la excreción renal de sodio (Luo y Lokhandwala, 1999). La estimulación de los receptores D2-like en regiones como el hipotálamo lateral y el núcleo del tracto solitario incrementa el tono simpático renal, lo que favorece la reabsorción tubular de sodio y la retención de agua (Van den Buuse, 1997). Investigaciones recientes han mostrado que la activación central D2-like modula la sensibilidad del barorreflejo y participa en la regulación del estrés oxidativo y de la neuroinflamación, procesos que contribuyen al desarrollo de la hipertensión neurogénica (Beaulieu y Gainetdinov, 2023). Asimismo, modelos experimentales de hipertensión sensible

a la sal han demostrado que la inhibición selectiva de los receptores D2-like puede restaurar la natriuresis y mejorar la respuesta renal ante la expansión de volumen (Zeng y Jose, 2011–2018).

Adicionalmente, a nivel central, los receptores D2-like en el hipotálamo, el tronco encefálico y los núcleos del sistema nervioso autónomo modulan el tono simpático y la liberación de vasopresina, influyendo tanto en la resistencia vascular periférica como en el volumen intravascular (Son y col., 2013; Bourque y Olié, 1997). La activación de D2 puede reducir la descarga simpática y la liberación de vasopresina, favoreciendo la vasodilatación y la diuresis; su bloqueo crónico, como ocurre con los antipsicóticos típicos, se ha asociado con aumento de peso, retención de líquidos y elevación de la presión arterial en algunos pacientes (De Hert y col., 2012). En este contexto, la inhibición por haloperidol de la respuesta diurética y natriurética a la DA-IVT es consistente con la interrupción de un circuito dopaminérgico dependiente de D2 que normalmente contribuiría a limitar la presión arterial mediante la reducción del tono simpático y la facilitación de la excreción renal de sodio y agua (Torres y col., 1989). La evidencia indica que la dopamina y la vasopresina se integran en un circuito de osmorregulación en el que los receptores D1-like tienden a favorecer natriuresis y diuresis, reduciendo la respuesta tubular a vasopresina y atenuando la inserción de acuaporina-2 en el túbulo colector (Jose y col., 2016; Pravikova y Ivanova, 2022), mientras que los receptores D2-like pueden ejercer un efecto dual; por un lado, inhiben la liberación de vasopresina desde neuronas magnocelulares, y por otro, modulan la reabsorción tubular y el tono vascular renal, con resultados que dependen del estado de

volumen, la presión arterial y la actividad del RAAS (Cuevas y col., 2013; Zeng y col., 2018).

En conjunto, la activación coordinada de receptores D1-like y D2-like contribuye a limitar la retención de sodio y agua en situaciones de sobrecarga salina o de volumen expandido, actuando como un "freno dopaminérgico" sobre los mecanismos antidiuréticos y presores. La interacción entre los sistemas D1-like y D2-like constituye un mecanismo de control fino que permite ajustar la excreción renal de sodio en función de las demandas fisiológicas. La señalización dopaminérgica central influye no solo en la liberación de péptidos natriuréticos y en la modulación autonómica, sino también en la actividad de sistemas neurohormonales como el SRAA y la vasopresina (UpToDate, 2024). La integración de estos mecanismos ha permitido comprender que la dopamina central actúa como un regulador maestro de la homeostasis hidrosalina, con implicaciones directas en la fisiopatología de la hipertensión arterial, la insuficiencia renal y los trastornos del manejo de sodio.

La literatura reciente ha ampliado este marco conceptual al demostrar que la disfunción de los receptores dopaminérgicos centrales, ya sea por alteraciones genéticas, estrés oxidativo, inflamación neurogénica o cambios inducidos por la dieta, contribuye a un fenotipo de retención de sodio y aumento del tono simpático característico de diversas formas de hipertensión resistente. Estos hallazgos han reavivado el interés en los receptores dopaminérgicos como dianas terapéuticas potenciales para el tratamiento de trastornos cardiovasculares y renales.

Por otra parte, en los ganglios basales, los receptores D1 y D2 se expresan predominantemente en neuronas espinosas medias de la vía directa (D1) y de la vía indirecta (D2), respectivamente (Gerfen y Surmeier, 2011). La activación de D1 en la vía directa facilita la iniciación y la ejecución de programas motores, mientras que la activación de D2 en la vía indirecta reduce la inhibición del movimiento. El equilibrio entre ambas vías es crucial para la selección de acciones y la supresión de movimientos repetitivos.

La administración de agonistas dopaminérgicos potentes o psicoestimulantes (anfetamina, cocaína) produce conductas estereotipadas (lamido, masticación vacía, giros repetitivos) que dependen de la coactivación de los receptores D1 y D2 en el estriado dorsal (Canales y Graybiel, 2000; Bateup y col., 2010). El bloqueo selectivo de D1 reduce de manera marcada la estereotipia inducida por anfetamina, mientras que el bloqueo de D2 la modula de manera más compleja, afectando tanto la intensidad como la organización temporal de los patrones repetitivos (Canales y Graybiel, 2000).

Los antagonistas D2 típicos, como haloperidol, reducen la estereotipia inducida por agonistas dopaminérgicos, pero a dosis altas pueden generar patrones motores anómalos (acinesia, catalepsia, discinesias tardías) que también reflejan una desregulación del equilibrio D1/D2 en los circuitos estriatales (Gerfen y Surmeier, 2011; Bateup y col., 2010). En modelos animales, la manipulación genética del receptor D2 en neuronas de la vía indirecta altera la susceptibilidad a conductas repetitivas y compulsivas,

lo que vincula al receptor D2 con la estereotipia motora y con fenotipos de tipo trastorno obsesivo-compulsivo (Bateup y col., 2010).

Con el propósito de contribuir a la búsqueda de nuevos fármacos que restablezcan la homeostasis de la transmisión dopaminérgica, se han diseñado y sintetizado numerosos compuestos, a los cuales se les han incorporado aproximaciones farmacofóricas necesarias para interactuar con los receptores involucrados en el sistema dopaminérgico central.

Los compuestos **3** y **4** (Figura 2) fueron diseñados, sintetizados y evaluados farmacológicamente como agonistas dopaminérgicos centrales. El compuesto **3** mostró una respuesta conductual estereotipada como agonista, así como actividad diurética y natriurética al ser administrado por vía IVT (intracerebroventricular) mediada por mecanismos dopaminérgicos centrales, además de ser un inhibidor de la enzima MAO. El compuesto **4** indujo un efecto antidiurético y una reducción gradual de las concentraciones de sodio y potasio excretados en la orina (Ángel y col., 2000a,b; Ángel y col., 2020).

A la luz de esta evidencia, se sintetizó el compuesto **2** y se realizaron estudios farmacológicos para evaluar el efecto diurético y natriurético, así como el

comportamiento conductual estereotipado mediado centralmente. Igualmente, se realizó el estudio teórico computacional y funcional de la densidad del compuesto **2**.

PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Materiales y Métodos

Todos los reactivos y solventes utilizados en la síntesis fueron de grado analítico; cuando fue necesario, los solventes se sometieron a procesos previos de secado según métodos estándar. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrómetro Jeol Eclipse 270 (270 MHz/67,9 MHz) ubicado en la Facultad de Farmacia de la UCV. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stuart Scientific y están sin corregir. Los procesos de hidrogenación catalítica se realizaron con un aparato Parr de baja presión y utilizando Pd/C al 10% como catalizador. El análisis elemental se realizó en un equipo Perkin Elmer 2400 CHN *elemental analyzer*; los resultados están dentro del rango de $\pm 0,4\%$ del valor teórico.

2.2 Sección Síntesis Orgánica

2.2.1 Procedimiento general para la síntesis del compuesto clorhidrato 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidroacenaftenona (**2**).

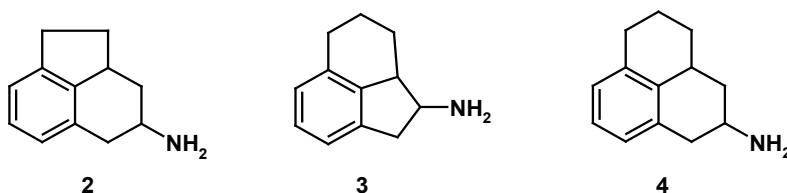
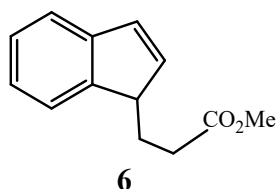


Figura 2. Compuestos 2 - 4

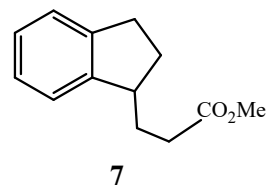
Síntesis del β -(1-indenil)-propionato de metilo (6)

En un balón de 100 mL se disolvieron 1,495 g (65,0 mmol) de sodio metálico en 10 mL de metanol libre de agua; a esto se le añadió, por medio de un embudo de adición, una solución de 5,8 mL (5,61 g - 65,0 mmol) de acrilato de metilo y 10,08 mL (10 g - 86,0 mmol) de indano (5) en 15 mL de metanol, sometiendo la mezcla a agitación y reflujo durante 2 horas. Finalizada la reacción y tras el enfriamiento, se adicionó ácido acético concentrado a la mezcla hasta alcanzar un pH de 6. La fase orgánica se extrajo con cloroformo. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con solución saturada de cloruro de sodio y con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para obtener un aceite amarillo de 7,9 g (60,41%).



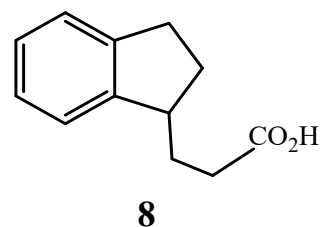
Síntesis del β -(1-indenil)-propionato de metilo (7)

Se tomaron 2,0 g (9,90 mmol) del compuesto (6) y se hidrogenó sobre Pd/C al 5% (0,2 g) al 10 % de etanol. Una vez consumida la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador se removió por filtración y el solvente se evaporó a presión reducida, para obtener 1,98 g (98 %) de un aceite amarillo p.e. 145 °C a mm de Hg.



Síntesis del ácido β -(1-indanil)-propiónico (8)

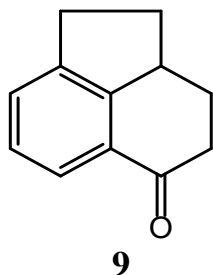
En un balón de 100 mL con 5,15 g (25 mmol) del compuesto (7) disueltos en 60 mL de una solución de NaOH al 20% y 10 mL de etanol. La mezcla se calentó en reflujo a 110 °C durante 1 hora y posteriormente se mantuvo a 90-110 °C durante 5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo, diluido en agua, se ajustó a pH 5 con ácido sulfúrico concentrado y se extrajo con cloroformo. Los volátiles se evaporaron y se obtuvo un aceite marrón que, al ser destilado al vacío, produjo 4,20 g (87 g %), p.e. 145°C.



Síntesis del 2a, 3, 4, 5-tetrahidro-5-acenaftenona (9)

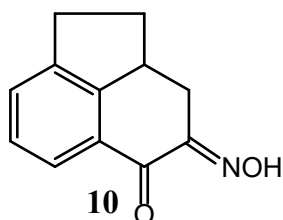
A 15 g de ácido polifosfórico, previamente calentado a 60 °C en un balón de 100 mL, se le añadió 1,0 g (5,2 mmol) del compuesto (8); se agitó manualmente durante 30 minutos, manteniendo la temperatura entre 80 y 120 °C. Luego, se añadió hielo triturado y se agitó vigorosamente, lo que provocó

la solidificación del producto de la reacción, que se extrajo con éter etílico. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y bicarbonato de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los volátiles fueron evaporados bajo presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo que, al ser recrystalizado con etanol-agua, dio 0,65 g (67%) de un sólido blanco, p.f. 85-86°C.



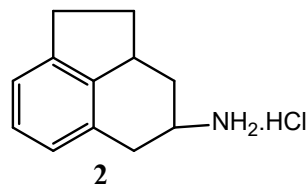
Síntesis del 2a, 3, 4, 5-tetrahidro-4-oximino-5-acenaftenona (10)

Una solución de 2,1 g (12,2 mmol) del compuesto (9), 2,12 g (20,6 mmol) de nitrito de n-butilo y 20 mL de terbutanol fueron añadidos a 0,47 g (20,6 mmol) de sodio metálico y 20 mL de terbutanol. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 5°C, posteriormente, a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en 20 mL de agua. Posteriormente, esta solución acuosa fue lavada con benceno y la fase acuosa se ajustó a pH 6 con una solución de ácido clorhídrico al 10%, lo que provocó la formación de un sólido marrón que, al ser recrystalizado en acetona-agua, produjo 1,45 g (59%) de un sólido verde oliva, p.f. 179-180°C.



Síntesis de la mezcla diasteroisomérica del clorhidrato del 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidro-5-acenafteno (2)

Se tomó 1 g (4,97 mmol) del compuesto (10), se hidrogenó sobre Pd/C al 10 % (0,3 g) en 1 mL de ácido sulfúrico y 9 mL de acético. Una vez consumida la cantidad de hidrógeno, el catalizador se retiró mediante filtración y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo fue diluido en agua, neutralizado con una solución saturada de hidróxido de sodio y ajustado a pH 10. Se extrajo con diclorometano, se lavó con agua, se secó el extracto orgánico sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y se obtuvo un aceite verde oscuro, que se disolvió en cloroformo y se trató con una mezcla de éter clorhídrico, obteniéndose un sólido amorfo que se recrystalizó en isopropanol-éter etílico. El sólido se pasó posteriormente por una microcolumna de sílica gel G y se eluyó con cloroformo y metanol. El sólido resultante, amarillo, 0,79 g (77%) p.f. 235 °C.



¹H-RMN (MeOH-d₃) δ ppm: 1,5 (m, 1H, CH₂C_{2p ax}, J= 6,42 Hz); 1,62 (m, 1H, CH₂C_{1p ax}, J= 16,47Hz); 2,4 (m, 2H, CH₂C₁ y C_{2p ec}, J₁= 6,93Hz J₂=6,68 Hz); 2,79 (m, 1H, CH₂C_{3p ax}, J= 16,47Hz); 2,9 (m, 2H, CH₂C_{3p ec} y C_{5p ax}, J=7,42 Hz y J=); 3,09 (m, 1H, CH C_{2a}, J=); 3,2 (dd, 1H, CH₂, C_{5p ec}, J=), C₄, J=); 6,92 (m, 1H, HC₇, J=); 7,06 (m, 1H, HC₈, J=); 7,11 (m, 1H, HC₆, J= 8,16 Hz).

¹³C-RMN (MeOH-d₃) δ ppm: 31,29 (CH₂, C₃); 31,67 (CH₂, C₅); 33,77 (CH₂,

C_2); 34,49(CH_2 , C_1); 40,69 (CH , C_{2a}); 48,68 (CH , C_4); 121,98 (CH , C_7); 124,60 (CH , C_8); 127,13 (CH , C_6). Las señales de los carbonos aromáticos cuaternarios se observan a 129,30; 142,17; 142,82.

RMN-HETCOR: Las señales a 1,5ppm y 2,4 (m, 2H, CH_2) se correlacionan con la señal a 33,77ppm (CH_2 , C_2), a 1,62ppm y 2,4ppm (m, 2H, CH_2) con la señal a 34,49ppm (CH_2 , C_1), se observa la correlación de la señal a 31,29 (CH_2 , C_3) con las señales a 2,79 y 2,9 (m, 2H, CH_2), la señal de ^{13}C a 31,67 (CH_2 , C_5) fue correlacionado con las señales a 2,9 (m, 1H, CH_2) y 3,2 (dd, 1H, CH_2), a 3,09 (m, 1H, CH) y 3,67 (m, 1H, CH) dos señales correlacionados con las que se observan a 40,69 (CH , C_{2a}) y 48,68 (CH , C_4), respectivamente. Los metinos aromáticos se aprecian en la correlación entre las señales 6,92 (m, 1H, HC), 7,06 (m, 1H, HC) y 7,11 (m, 1H, HC) con 127,13 (CH , C_6), 121,98 (CH , C_7) y 124,60 (CH , C_8).

Análisis calculado para $C_{12}H_{16}ClN$:

C, 68,73; H, 7,69; N, 6,68. Encontrado: C, 68,81; H, 7,73; N, 6,92.

SECCIÓN FARMACOLÓGICA

Evaluación del efecto sobre el control hidromineral

Se usaron ratas albinas, *Sprague-Dawley*, machos (220-280 g), N=24, con agua y alimento *ad libitum*, en condiciones controladas de temperatura y fotoperíodo (luz desde las 06:00 a.m. hasta las 18:00). Se implantó una cánula en el ventrículo lateral izquierdo bajo anestesia con pentobarbital sódico (40 mg/kg, i.p.), a 1 mm caudal a la sutura coronal y a 1,5 mm lateral a

la sutura sagital del cráneo, con ayuda de un aparato estereotáxico (David Kopf Instruments). La cánula fue sellada al cráneo con silicón adhesivo. Se permitió un período postoperatorio no inferior a 72 horas, durante el cual los animales tuvieron libre acceso al agua y al alimento (Ratarina®), hasta la realización del experimento. La inyección intracerebroventricular (IVT) se realizó con una inyectora Hamilton, acondicionada con un tope para asegurar únicamente la penetración necesaria de la aguja en la cánula. La canulación IVT fue confirmada *post mortem* mediante la inyección, previa a la decapitación, de una solución de colorante (Fast Green, 5 μ L). Sólo se utilizaron los datos experimentales de aquellos animales en los que el colorante se había distribuido en los ventrículos laterales, tercero y cuarto. Tres días después de la canulación, los animales fueron pesados y colocados en jaulas metabólicas. A las 9:00 h, fueron inyectadas IVT, como un bolo en 10 s, con solución salina (10 μ L) o con JOGE (en dosis de 50, 100 y 200 μ g/10 μ L); preparada en solución salina. Inmediatamente se les suministró a los animales una carga oral de agua a 20 mL/kg de peso corporal.

Otro grupo de ratas (N=24), con cánula IVT se empleó para evaluar el efecto central de la dopamina sobre la diuresis y la natriuresis (Control y DA). Para ello, un grupo de ratas recibió una dosis subcutánea de haloperidol (H) (2,5 y 1,25 mg/g, n = 30) o de vehículo (V) (ácido tartárico al 0,3 %, n = 24) a las 18 h y 2 horas antes de la IVT-DA. A las ratas que recibieron cada pretratamiento se les inyectó por vía IVT, en bolo durante 10 segundos, solución salina (S) (5 μ L) o dopamina (100 pg/5 μ L). La orina fue recolectada a las 3 y 6 h; la vejiga fue vaciada suavemente mediante masaje suprapúbico. La cantidad

de sodio y potasio en las muestras de orina recolectadas se determinó mediante fotometría de llama.

Todos los resultados se expresaron como la media más o menos el error estándar de la media ($X \pm E.E.M.$). Las diferencias significativas entre los distintos tratamientos se evaluaron mediante el análisis de varianza (ANOVA) de dos vías y el rango estadístico de Student-Newman-Keuls. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

Evaluación de la conducta estereotipada

Se utilizaron 80 ratas macho *Sprague-Dawley* de 150-300 g, p.c. Los animales se mantuvieron en jaulas metálicas, con suministro de agua potable, una dieta de Ratarina® (Protinal) a libre acceso y ciclos controlados de luz y oscuridad. El modelo animal experimental ha mostrado respuestas intensas a los agentes farmacológicos y ha sido ampliamente utilizado para evaluar compuestos dopaminérgicos, lo que permite determinar si un compuesto actúa como agonista o antagonista.

Se organizaron 5 grupos experimentales:

Grupo 1: Administración del compuesto orgánico (**2**, JOGE) por vía IVT en tres dosis individuales de 50 µg/5 µL, 5 µg/5 µL y 0,5 µg/5 µL (4 ratas por dosis).

Grupo 2: Administración de los antagonistas de receptores dopaminérgicos (haloperidol, ziprasidona, clozapina y sulpiride) en dosis individuales de 0,25 mg/Kg (PC), por vía i.p. Transcurridos 15 minutos, se administró (IVT) el compuesto orgánico evaluado (**2**) como agonista en las dosis individuales de 50 µg/5 µL y 5 µg/5 µL,

que presentaron mayor actividad en análisis previos del Grupo 1 (4 ratas por dosis).

Grupo 3: Administración de los agonistas de receptores dopaminérgicos (Apomorfina y Bromocriptina), en dosis individuales de 0,25 mg/Kg (PC), por vía i.p. En este caso, las dosis individuales (50 µg/5 µL y 5 µg/5 µL) del compuesto orgánico evaluado (**2**) como antagonista se administraron por vía IVT 15 minutos antes de los agonistas (4 ratas por agonista).

Grupo 4: Administración de antagonistas (haloperidol, ziprasidona, clozapina y sulpiride), previa administración individual (15 minutos antes) de apomorfina y bromocriptina, para evaluar los patrones de agonista (4 ratas por agonista).

Grupo 5: Administración de solución salina como grupo control negativo (4 ratas).

SECCIÓN MODELAJE MOLECULAR

Para establecer una aproximación químico-medicinal al diseño y la evaluación farmacológica del profármaco **2** y del posible compuesto activo **2a** 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), un paquete de química computacional que ofrece varios métodos para calcular propiedades de sistemas moleculares y periódicos, utilizando descripciones mecanocuánticas estándar de las funciones de onda o de 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) en las formas neutra (2a) y catiónica (2a-H⁺) (North, 1989; Polilzer y Truhlar, 1991; Carrupt y col., 1991; Murray y Sen, 1996; Sarai, 1989).

Resultados y Discusión

La síntesis del producto final **2** (JOGE) se inició mediante la reacción del compuesto **5** con acrilato de metilo en presencia de metóxido de sodio, bajo las condiciones de una reacción de Michael, para obtener el compuesto **6**. A partir de este, de forma sucesiva se realizaron las reacciones de hidrogenación catalítica, hidrólisis, La acilación intramolecular del tipo Friedel-Kraft, cetoximación y finalmente la posterior hidrogenación catalítica en presencia de una mezcla de ácido sulfúrico/ácido acético empleando Pd-C al 10%, lo que dio como resultado el producto final **2** y se confirmó de acuerdo a sus datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C, punto de fusión y análisis elemental, como mezcla diastereoisomérica (Rapoport y Pasky, 1956; Koo, 1953; Cannon y col., 1983; Cannon y col., 1985; Pérez y col., 1995; Angel y col., 2000a,b; Angel y col., 2020). El compuesto **2** es soluble en agua y sólo el centro quiral del carbono que contiene el grupo amino es válido para la respuesta farmacológica, mientras que el otro centro quiral en la posición 2a no interviene en la interacción con el sitio de acción. Es decir, este novedoso profármaco (JOGE) se comportará como una mezcla racémica.

Efectivamente, el compuesto **2** (JOGE) fue concebido como una 2-aminotetralina rígida derivada del núcleo 2a,3,4,5-tetrahidro-5-acenaftenona, incorporando en su arquitectura el farmacóforo feniletilamínico, elemento estructural clave en los agonistas dopaminérgicos centrales. Esta estrategia de diseño se fundamenta en la optimización conformacional previamente aplicada a los compuestos **3** y **4** desarrollados por nuestro grupo (Ángel y col., 2000a,b; Ángel y col., 2020; Rodríguez y col., 2003), que demostraron que la restricción espacial del esqueleto tetralínico favorece la interacción con receptores dopaminérgicos del sistema nervioso central (SNC). En este contexto, JOGE, una vez sintetizado, fue evaluado farmacológicamente para caracterizar su perfil dopaminérgico central.

Los antecedentes farmacológicos de los análogos estructurales sustentan la racionalidad del diseño. El compuesto **3** exhibió una respuesta conductual estereotipada típica de los agonistas dopaminérgicos, así como actividad diurética y natriurética tras su administración IVT (Orfila y col., 1994; Pérez y col., 1995). Además, se identificó como inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), lo que sugiere un doble mecanismo de potenciación dopaminérgica: acción directa sobre los receptores y aumento de la disponibilidad sináptica de dopamina. Por su parte, el compuesto **4** indujo un efecto antidiurético, acompañado de una disminución progresiva de la excreción urinaria de sodio y potasio, lo que evidencia un perfil funcional diferenciado pese a compartir el mismo núcleo estructural (Angel y col., 2000a,a,b; Angel y col., 2020).

La comparación integrada de estos compuestos revela un aspecto fisiológicamente relevante: la modulación del equilibrio hidroelectrolítico a través de vías dopaminérgicas centrales. La dopamina cerebral regula la actividad simpática, la liberación de vasopresina y la modulación de circuitos hipotalámicos que influyen en la función renal. En consecuencia, los efectos diuréticos y natriuréticos observados para el compuesto **3**, así como el efecto antidiurético del compuesto **4**, son coherentes con la participación de mecanismos dopaminérgicos centrales, tal como se ha demostrado en estudios previos (Angel y col., 2000a,b). Estas respuestas divergentes sugieren que pequeñas variaciones estructurales dentro de la familia de aminotetralinas rígidas pueden modificar la selectividad o eficacia relativa sobre subtipos de receptores dopaminérgicos (D1-like vs. D2-like), o bien modular vías serotoninérgicas o adrenérgicas accesorias.

En este marco, el compuesto **2** (JOGE) se posiciona como un candidato relevante para explorar la relación entre la rigidez estructural, la afinidad por receptores dopaminérgicos y los efectos integrados sobre la conducta estereotipada y la homeostasis hidroelectrolítica. Su diseño racional, sustentado en farmacóforos validados y en la experiencia previa con los compuestos **3** y **4**, permite anticipar un perfil agonista central cuyo estudio detallado contribuirá a esclarecer los mecanismos neurofarmacológicos que vinculan la dopamina del SNC con la regulación renal y cardiovascular.

La realización de ensayos farmacológicos preliminares *in vivo* del compuesto **2** (JOGE) constituye un paso esencial para dilucidar su posible acción

central y su integración funcional en los circuitos dopaminérgicos del SNC. La pertinencia de esta aproximación se sustenta en la evidencia acumulada que sitúa a los receptores dopaminérgicos D2 como nodos críticos en la regulación neuroendocrina, autonómica y conductual.

En los ganglios basales, los receptores D1 y D2 organizan la selección de acciones y la expresión de conductas estereotipadas, de modo que el equilibrio funcional entre ambas vías determina la aparición de patrones motores repetitivos o, en el extremo opuesto, de estados hipocinéticos (Gerfen y Surmeier, 2011; Canales y Graybiel, 2000). Este marco conceptual es particularmente relevante para el estudio de JOGE, dado que los agonistas dopaminérgicos que actúan a nivel central suelen inducir estereotipias específicas cuya intensidad y cualidad permiten inferir la participación relativa de subtipos de receptores.

La convergencia de estos tres dominios —neuroendocrino, autonómico y motor— permite plantear que los receptores D2 centrales constituyen un eje integrador que vincula la regulación de la conducta, el control simpático y la homeostasis renal. Bajo esta perspectiva, la hipótesis de que JOGE ejerza su acción mediante la activación de receptores D2 es coherente con su diseño estructural y con los antecedentes farmacológicos de compuestos análogos desarrollados por nuestro grupo. Además, abre la posibilidad de evaluar, en un mismo modelo experimental, correlatos conductuales (como la estereotipia), parámetros cardiovasculares y variables hidrominerales, lo que permite una caracterización multidimensional de su perfil farmacológico. Por ello, fue pertinente evaluar la posible acción

farmacológica central del compuesto 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidrocenafteno (**2**, JOGE), integrando medidas conductuales, autonómicas y renales para determinar su contribución al circuito dopaminérgico central y su potencial relevancia fisiológica.

La hipótesis central de este estudio plantea que el compuesto novel **2** (JOGE) ejerce acciones directas sobre el sistema dopaminérgico central, donde actuaría como un agonista dopaminérgico con preferencia funcional por los receptores D2. Por ello, es razonable anticipar que sus efectos no se limiten a la modulación hidromineral, sino que también impacten la organización de la conducta motora, en particular la expresión de patrones estereotipados dependientes de circuitos estriatales y mesolímbicos.

En el hipotálamo y en la neurohipófisis, los receptores D2 regulan la liberación de prolactina, oxitocina y vasopresina, actuando como moduladores de señales osmóticas y volumétricas que ajustan la respuesta neuroendocrina a las demandas homeostáticas (Ben-Jonathan y Hnasko, 2001; Bourque y Oliet, 2022). Paralelamente, en los ganglios basales, los receptores D1 y D2 organizan la selección de acciones y la expresión de estereotipias, de modo que su activación diferencial puede generar patrones motores repetitivos o, en su defecto, estados hipocinéticos (Gerfen y Surmeier, 2011; Canales y Graybiel, 2000). Estos elementos sustentan la idea de que los receptores D2 centrales conforman un eje funcional que vincula la conducta, el sistema nervioso autónomo y la función renal.

Con base en este marco conceptual, se seleccionaron dos modelos experimentales

para evaluar la acción central de JOGE. En primer lugar, se emplearon ratas de la cepa *Sprague-Dawley* con cánula IVT para caracterizar preliminarmente su efecto sobre el equilibrio hidromineral (diuresis y natriuresis) y compararlo con la respuesta inducida por dopamina administrada por la misma vía. Este modelo permite aislar la acción central del compuesto y evaluar su capacidad para modular variables renales dependientes de los circuitos dopaminérgicos hipotalámicos.

En segundo lugar, se utilizaron ratas macho *Sprague-Dawley* para analizar el perfil conductual estereotipado inducido por JOGE mediante un diseño farmacológico que incorpora agonistas dopaminérgicos (Apomorfina y Bromocriptina) y antagonistas que actúan en diferentes receptores (Haloperidol, Ziprasidona, Clozapina y Sulpiride). Este enfoque permite determinar si la conducta inducida por JOGE comparte características con la activación dopaminérgica clásica y, en especial, si su efecto es sensible al bloqueo de los receptores D2, lo cual constituiría evidencia funcional directa de su mecanismo de acción central.

Los resultados mostraron que la administración IVT de JOGE (**2**) incrementó significativamente el volumen urinario a las 3 horas con la dosis de 50 µg/10 µL y a las 6 horas con las tres dosis evaluadas ($F = 3,69$; $p < 0,05$). La excreción urinaria de sodio también aumentó significativamente a las 3 y 6 horas con la dosis de 50 µg/10 µL ($F = 3,35$; $p < 0,03$) y a las 6 horas con la dosis de 100 µg/10 µL ($F = 3,07$; $p < 0,04$). En contraste, la excreción de potasio solo mostró un incremento significativo a las 3 horas con la dosis de 50 µg/10 µL, sin alteraciones relevantes en la relación sodio/potasio (Figura 3). Este patrón es

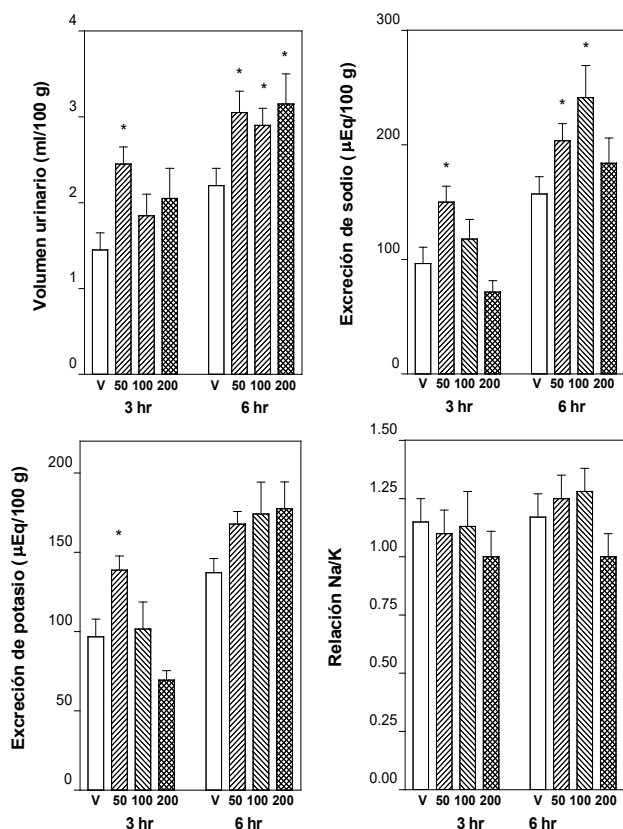


Figura 3. Efecto del compuesto JOGE-IVT sobre el metabolismo hidromineral en ratas. Un grupo de ratas (N=24) fue tratado IVT con vehículo (V) (10 µL de NaCl al 0,9%) o con el compuesto **2** (JOGE) a las dosis de 50, 100 y 200 µg/10 µL. *p < 0,05 comparado con vehículo

consistente con una modulación central dopaminérgica, particularmente a través de mecanismos dependientes de D2 que regulan la liberación de vasopresina y el tono simpático renal.

Efectos del pretratamiento con haloperidol sobre la respuesta urinaria ante la administración intracerebroventricular de dopamina

La respuesta urinaria a la IVT-DA en ratas pretratadas con haloperidol se ilustra en la Figura 4. El análisis de varianza de dos vías y la prueba de Newman-Keuls revelaron

que el volumen urinario aumentó a las 3 y 6 horas después de la administración de dopamina; este aumento fue inhibido por el pretratamiento con haloperidol ($V - S < V - DA$; $H - S = H - DA$; $P < 0,01$ y $0,05$, respectivamente). La evaluación de la excreción de sodio reveló un aumento significativo a las 3 y 6 horas ($P < 0,01$ y $< 0,05$) en ratas DA-IVT, el cual fue prevenido por el tratamiento con haloperidol ($V - S < V - DA > H - S = H - DA$; $Y - S = H - DA$). Se observó una interacción significativa entre DA y el pretratamiento ($FI = 9,4$, $P < 0,01$).

Los resultados obtenidos indican que la administración IVT de JOGE (**2**) incrementa el volumen urinario y la excreción de sodio, un patrón compatible con la activación de mecanismos dopaminérgicos centrales. Aunque en este estudio no se emplearon antagonistas selectivos para confirmar directamente la participación de los receptores dopaminérgicos en la respuesta inducida por JOGE, varios elementos convergen para sustentar esta interpretación. En primer lugar, la dopamina administrada por vía IVT produjo efectos renales cualitativamente similares, aunque con un curso temporal distinto, lo que sugiere que la vía dopaminérgica central es capaz de modular la diuresis y la natriuresis en este modelo. En segundo lugar, la administración de haloperidol, un antagonista dopaminérgico de amplio espectro con alta afinidad por los receptores D2, redujo el volumen urinario y la excreción de sodio y aumentó significativamente la excreción basal de sodio. Este comportamiento farmacológico es coherente con la inhibición del tono dopaminérgico central, lo que facilita la excreción renal de agua y de electrolitos. Esto sugiere que la diuresis y la natriuresis inducidas por JOGE

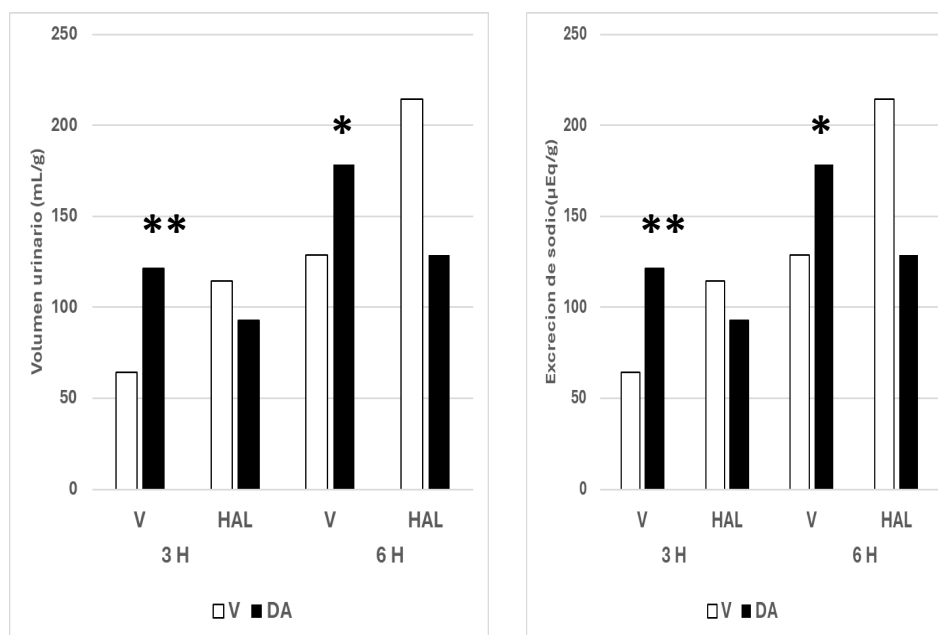


Figura 4. Efectos del tratamiento con haloperidol (HAL) sobre la respuesta urinaria a la inyección IVT-DA. Se administraron inyecciones subcutáneas de V ($n = 24$) o HAL ($n = 30$), en dos dosis de 2,5 y 1,25 mg/kg, 18 y 2 horas antes de la inyección IVT-DA (100 μ g/5 μ L) o de solución salina (5 μ L), seguidas de agua por vía oral. ($N=24$). ** $P<0,01$; * $P<0,05$ (Datos experimentales con permiso de Torres y col., 1989)

podrían depender de la modulación central de circuitos dopaminérgicos, posiblemente mediante la activación de neuronas tuberoinfundibulares y/o tuberohipofisarias, que regulan la liberación de vasopresina y la integración de señales osmóticas y volumétricas. La dopamina central, a través de receptores D2, ejerce un efecto inhibitor sobre la secreción de vasopresina y modula la actividad simpática renal, mecanismos que, en conjunto, favorecen la excreción de agua y sodio. Por tanto, la respuesta renal observada tras la administración de JOGE es congruente con la participación de estos circuitos neuroendocrinos y autonómicos.

Asimismo, el hecho de que haloperidol inhiba la diuresis y la natriuresis inducidas por dopamina IVT refuerza la noción de que los receptores D2 centrales desempeñan

un papel facilitador en la respuesta renal a la dopamina.

Aunque se requieren estudios adicionales con antagonistas selectivos para confirmar la participación directa de subtipos de receptores dopaminérgicos, el conjunto de la evidencia funcional — efectos paralelos a los de la dopamina IVT, sensibilidad al bloqueo dopaminérgico y coherencia con la fisiología central de los receptores D2— respalda la hipótesis de que JOGE ejerce una acción dopaminérgica central que contribuye a la regulación de la homeostasis hidroelectrolítica.

Efecto del compuesto orgánico JOGE (2) administrado IVT sobre la conducta estereotipada

En el segundo modelo farmacológico, la administración IVT de JOGE (0,5 μ g/5

μL , 5 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$ y 50 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$) produjo modificaciones significativas en las conductas estereotipadas, particularmente lamidas, olfateos y acicalamientos, mientras que la conducta de mordeduras no mostró cambios relevantes (Figuras 5, 6 y 7).

En la Figura 5 se presentan las curvas dosis-respuesta de la conducta estereotipada de lamidas, mordidas, olfateos y acicalamientos inducidos por la administración de JOGE (2). Se observó un efecto, dependiente de la dosis, del compuesto 2 sobre las conductas estereotipadas de lamidas, olfateos y acicalamientos. El pretratamiento con clozapina (C) bloqueó de manera

significativa las lamidas, el olfateo y el acicalamiento. El pretatamiento con ziprasidona (Z) y sulpiride (S), por su parte, no afectó las lamidas y redujo parcialmente el olfateo y el acicalamiento.

Las dosis de 50 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$ y 5 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$ de JOGE (2) indujeron un incremento marcado en la conducta de lamidas, superando incluso la respuesta observada con los agonistas dopaminérgicos de referencia (Figuras 6A y 7A). Esta actividad agonista fue bloqueada por la clozapina, lo que sugiere la participación de receptores sensibles a la clozapina. En contraste, ziprasidona y sulpiride —antagonistas con perfiles más selectivos de los receptores D2/D3— no bloquearon la conducta

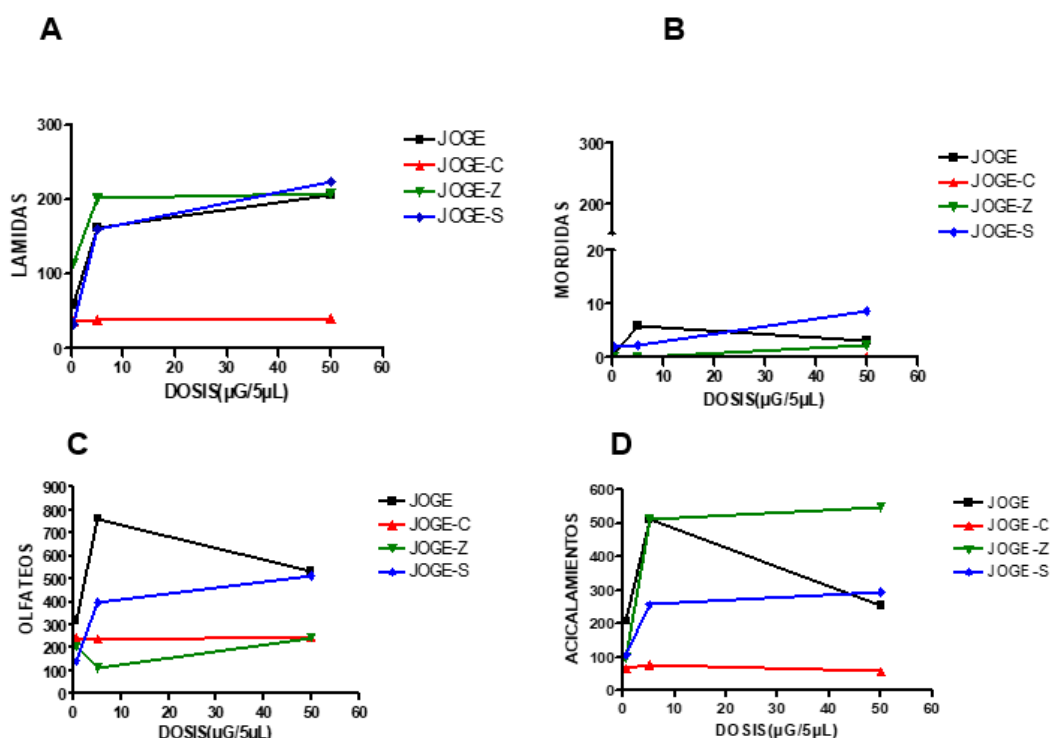


Figura 5. Curvas dosis-respuesta sobre la conducta estereotipada observada en ratas *Sprague-Dawley* por administración (IVT) del compuesto orgánico JOGE (2), a 50 μg , 5 μg y 0,5 $\mu\text{g}/5 \mu\text{L}$. (A): Lamidas. (B): Mordidas. (C): olfateos y (D): acicalamientos. Ordenadas: la sumatoria de las conductas medidas. Abscisas: dosis probadas del compuesto individual + bloqueo con clozapina (C), ziprasidona (Z) y sulpiride (S). Observaciones realizadas durante 1 hora. Resultados expresados como el promedio de cuatro mediciones independientes

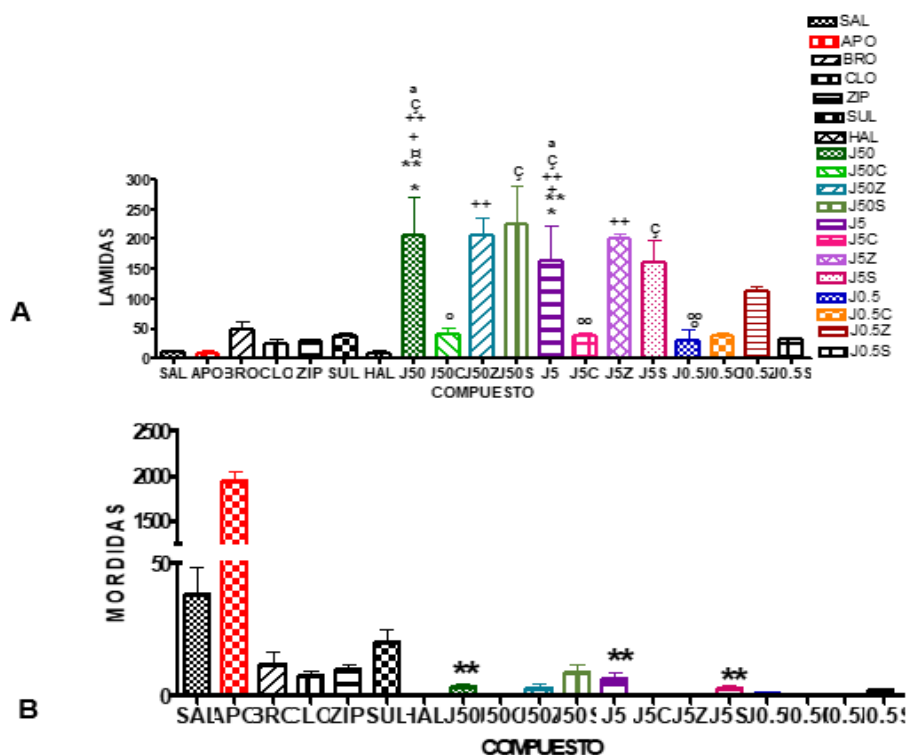


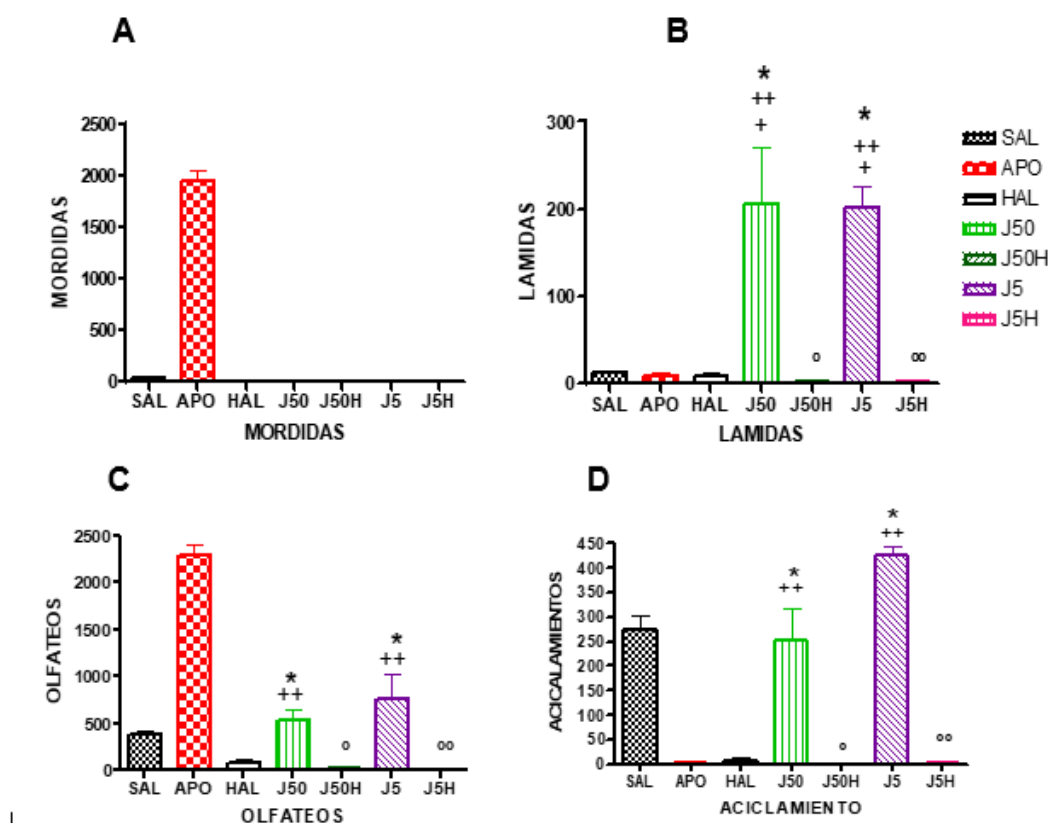
Figura 6. Efecto de JOGE (2) administrado (IVT) a dosis de 50µg, 5µg y 0,5 µg/5 µL, sobre la conducta estereotipada en ratas Sprague-Dawley. (A) Lamidas, (B) Mordidas. Ordenadas: la sumatoria de las conductas medidas. Abscisas: compuestos evaluados. Observaciones realizadas durante 1 hora. Resultados expresados como promedio $\pm$ EEP de cuatro mediciones independientes. Análisis estadístico: varianza (ANOVA) de una y de dos vías y prueba de Newman-Keuls. Keuler. *: diferencia significativa (ds) vs solución salina (SAL); **: ds vs Apomorfina (APO); +: ds vs Clozapina (CLO); ++: ds vs Ziprasidona (ZIP); ⚡: ds vs Bromocriptina (BRO); Ç: ds vs Sulpiride (SUL); ª: ds vs Haloperidol (HAL); º: ds vs JOGE50 mg; ºº: ds vs JOGE5 µg

inducida por JOGE, lo que indica un patrón farmacológico no típico de los agonistas dopaminérgicos clásicos estrictamente dependientes de D2.

En relación con la conducta de mordidas (Figuras 6B y 7B), JOGE mostró una disminución en comparación con el grupo control tratado con solución salina. Esta reducción no fue modificada por el pretratamiento con clozapina, ziprasidona ni sulpiride, lo que sugiere que esta conducta no está directamente modulada por los mecanismos dopaminérgicos centrales sensibles a estos antagonistas, o que JOGE no activa los circuitos

estriatales específicos que generan este patrón motor.

La conducta de olfateo inducida por JOGE no difirió significativamente respecto del grupo control, excepto a la dosis de 5 µg/5 µL, donde se observó un incremento significativo (Figura 7C). Este aumento fue bloqueado por clozapina y ziprasidona, pero no por sulpiride, lo que sugiere la participación de receptores dopaminérgicos con sensibilidad diferencial a antagonistas D2-like, posiblemente implicando subpoblaciones receptoras o circuitos estriatales/mesolímbicos con una farmacodinámica particular.



En cuanto al acicalamiento, JOGE presentó un patrón complejo (Figura 7D). Las dosis de 50 μ g/5 μ L y 0,5 μ g/5 μ L generaron respuestas comparables a las inducidas por ziprasidona y sulpiride, respectivamente. Sin embargo, la dosis de 5 μ g/5 μ L provocó un aumento significativo de dicha conducta. En todas las dosis, el acicalamiento inducido por JOGE fue bloqueado por clozapina, mientras que ziprasidona y sulpiride no modificaron la respuesta, con la excepción de la dosis de 50

μ g/5 μ L, en la que ziprasidona incrementó la conducta respecto de la inducida por JOGE solo. Este hallazgo sugiere una interacción compleja entre JOGE y los circuitos dopaminérgicos reguladores del acicalamiento, posiblemente modulada por mecanismos no estrictamente D2-selectivos.

El antagonista haloperidol bloqueó las conductas estereotipadas inducidas por JOGE (Figura 7).

Conclusiones de la evaluación de la conducta estereotipada

Los estudios farmacológicos conductuales demostraron que el compuesto 4-amino-2a,3,4,5-tetrahidrocenafteno (JOGE, 2) actúa como un agonista dopaminérgico funcional cuando se administra por vía IVT. La caracterización conductual obtenida revela un perfil farmacodinámico consistente con la activación de circuitos dopaminérgicos centrales, con posibles contribuciones serotoninérgicas. La conducta estereotipada de lamidas inducida por JOGE muestra una alta resistencia al bloqueo con antagonistas dopaminérgicos selectivos, como la ziprasidona y la sulpiride, incluso a dosis elevadas. Esto sugiere que JOGE podría estar actuando sobre subpoblaciones de receptores dopaminérgicos distintas de los D2 clásicos, o bien que su afinidad o eficacia intrínseca es lo suficientemente alta como para superar el antagonismo competitivo. El bloqueo completo con haloperidol, un antagonista de alta potencia de los receptores D2/D3, confirma que la conducta depende de la activación dopaminérgica. La inhibición parcial por clozapina ($\approx 90\%$) sugiere la participación de receptores dopaminérgicos no clásicos o una modulación serotoninérgica complementaria.

La conducta de olfateo inducida por JOGE tampoco se ve afectada por sulpiride, lo que refuerza la idea de que la acción del compuesto no se limita a los receptores D2 postsinápticos. El bloqueo completo con haloperidol y la inhibición progresiva por ziprasidona y clozapina sugieren un mecanismo dopaminérgico dependiente de receptores D2/D3 presinápticos y postsinápticos,

con posible participación de receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} moduladores de la conducta exploratoria. En el caso del acicalamiento, la ausencia de antagonismo por ziprasidona a dosis altas de JOGE indica nuevamente una alta eficacia agonista. El patrón de bloqueo (Haloperidol > Clozapina > Sulpiride) es característico de compuestos que activan las vías dopaminérgicas mesolímbicas, en las que la sensibilidad a los antagonistas varía según la densidad y el subtipo de receptor.

Los resultados convergen en una conclusión sólida: JOGE actúa como un potente agonista dopaminérgico, capaz de inducir estereotipias típicas mediante la activación de los receptores D2/D3. Sin embargo, la resistencia parcial a antagonistas selectivos y la modulación diferencial por antipsicóticos atípicos sugieren que su mecanismo no es puramente dopaminérgico.

La sensibilidad parcial a la clozapina y a la ziprasidona —ambas con afinidad significativa por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}— indica que JOGE podría modular la liberación dopaminérgica a través de receptores serotoninérgicos, o poseer afinidad directa por receptores 5-HT, lo que potenciaría o estabilizaría la respuesta dopaminérgica. Este patrón es típico de agonistas mixtos dopamina/serotonina, que generan estereotipias resistentes a antagonistas selectivos de D2, pero sensibles a antipsicóticos atípicos.

El perfil observado sugiere que JOGE activa vías nigroestriatales, responsables de las estereotipias motoras; modula las vías mesolímbicas, asociadas a conductas exploratorias y motivacionales;

y podría interactuar con receptores serotoninérgicos que regulan la actividad dopaminérgica. Este conjunto de acciones lo posiciona como un compuesto con potencial relevancia para el estudio de trastornos dopaminérgicos, como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o las adicciones, dependiendo de su selectividad y afinidad específicas.

Para establecer una aproximación químico-medicinal acerca del diseño y la evaluación farmacológica del profármaco **2** y de su posible compuesto bioactivado **2a** (Figura 8), se calcularon los potenciales electrostáticos moleculares (PEM) en las formas neutras (N) y catiónicas (N-H⁺) de cada estereoisómero de **2a**, mediante estudios conformacionales y electrónicos a nivel computacional.

El reconocimiento molecular y el concepto de especificidad pueden, en algunos casos, interpretarse desde una perspectiva mecanicista y reduccionista como una relación de "complementariedad" entre ligando y receptor (Carrupt y col.,

1991; Murray y Sen, 1996; Sarai, 1989). En este contexto, la comparación de las características estereoconformacionales de los estereoisómeros **2a**-{(R,NH₂),(R,CH)}, **2a**-{(S,NH₂),(S,CH)}, **2a**-{(R,NH₂),(S,CH)} y **2a**-{(S,NH₂),(R,CH)} (Figura 8) puede resultar útil para identificar un posible patrón farmacológico y contribuir a una mejor comprensión de los resultados farmacológicos experimentales obtenidos.

En la Figura 9 se muestra la superposición estructural de los estereoisómeros de **2a**, junto con sus energías relativas, y se demuestra que el par de enantiómeros **2a**-{(R,NH₂),(S,CH)} y **2a**-{(S,NH₂),(R,CH)} presenta una mayor estabilidad que los enantiómeros **2a**-{(R,NH₂),(R,CH)} y **2a**-{(S,NH₂),(S,CH)}, con una diferencia de 3,9 kJ·mol⁻¹.

En este punto, es necesario precisar cómo afecta la orientación estereoquímica del sustituyente amino respecto al resto del patrón farmacofórico (feniletilamino) inserto en el núcleo acenafteno del

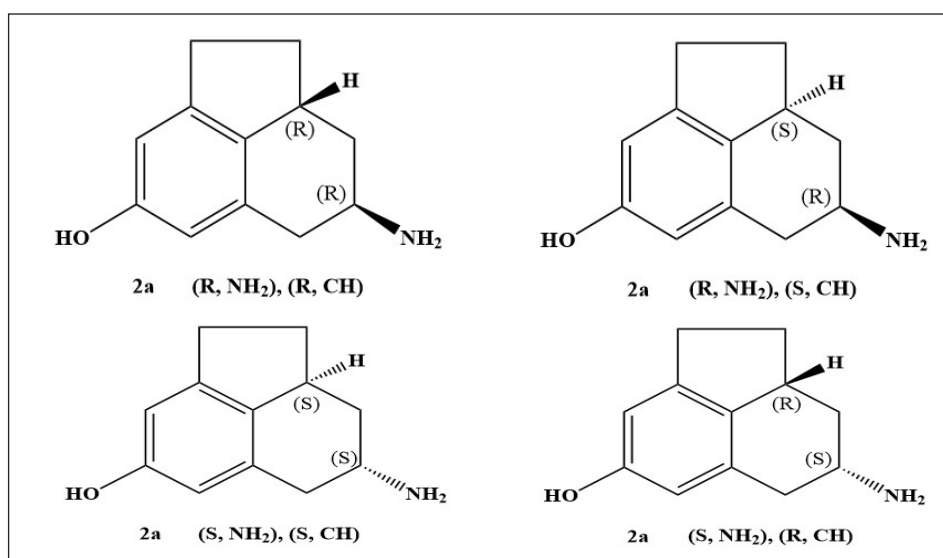


Figura 8. Estereoisómeros del compuesto **2a**

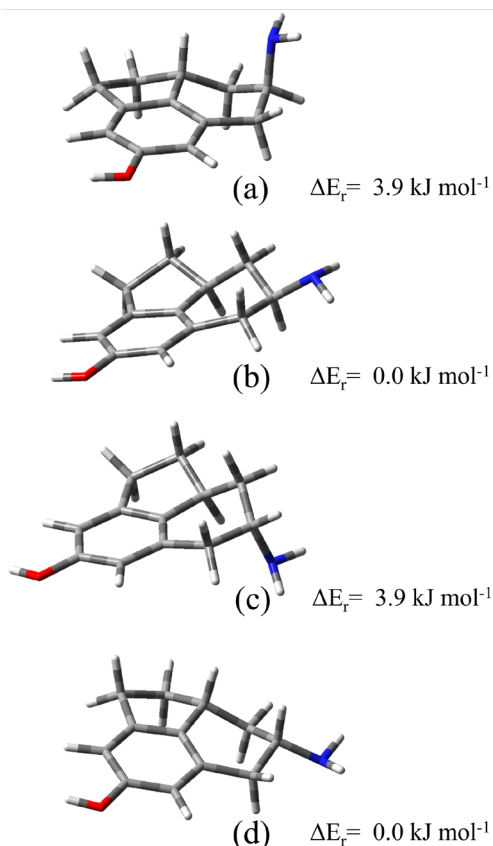


Figura 9. Superposición estructural de los estereoisómeros: (a) **2a**-[(R,NH₂),(R,CH)], (b) **2a**-[(R,NH₂),(S,CH)], (c) **2a**-[(S,NH₂),(S,CH)] y (d) **2a**-[(S,NH₂),(R,CH)]

compuesto **2**. Para ello, el sustituyente amino en la posición C2 del anillo de tetralina adopta preferentemente una orientación pseudoecuatorial en los enantiómeros más estables. Esta disposición minimiza las interacciones estéricas y favorece una geometría compatible con el reconocimiento farmacofórico en el sitio activo del receptor, emulando la conformación extendida de la dopamina, en particular la del (S)-7-hidroxi-2-aminotetralina (7-OH-DPAT). La configuración S en el centro quiral asociado al grupo amino es la que presenta la mayor afinidad y una actividad intrínseca significativamente superior a la del isómero R como agonista

de los receptores dopaminérgicos, especialmente de los subtipos D2 y D3 (Figura 10). Aunque ambos isómeros pueden adoptar una conformación en la que el grupo amino está en posición ecuatorial (minimizando la tensión estérica y permitiendo la interacción con el residuo de aspartato conservado en el receptor), la disposición espacial relativa del grupo hidroxilo en la posición 7 y del par electrónico del nitrógeno es crucial. La configuración S orienta el vector del grupo amino y el fragmento feniletíl, de modo que mimetiza con mayor precisión la conformación activa de la dopamina en su receptor. Por otro lado, el receptor requiere una orientación específica del grupo -OH en posición meta respecto al fragmento feniletilamina para establecer los sitios de unión mediante puentes de hidrógeno (McDermid y col., 1975; 1976).

Al respecto, McDermid y col. (1975 y 1976), establecieron la primera relación estructura-actividad de los agonistas dopaminérgicos, al estudiar los patrones de afinidad hacia los receptores en los análogos hidroxilados en las posiciones 5 o 7 de la 2-aminotetralina. El enantiómero (S) de la 7-hidroxi-2-aminotetralina mostró la mayor potencia dopaminérgica (McDermid y col., 1975; 1976). Mientras que el grupo de Hacksell y col. (1981) estudiaron la selectividad de los estereoisómeros, especialmente del enantiómero (S), y profundizaron en el volumen estérico del grupo amino y en cómo este afectaba la selectividad entre los autorreceptores y los receptores postsinápticos. En este sentido, los enantiómeros **2a**-[(R, NH₂), (S, CH)] y **2a**-[(S, NH₂), (R, CH)], son los activos como agonistas dopaminérgicos ya que el grupo amino se orienta en una posición pseudoecuatorial mientras

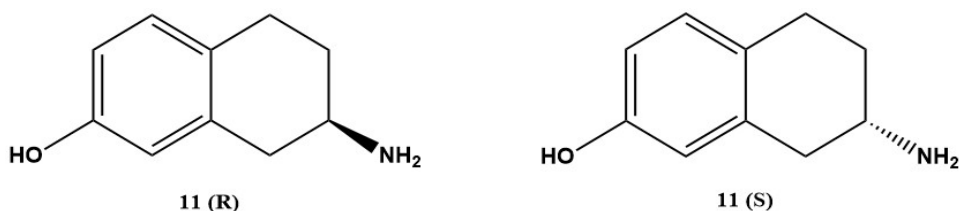


Figura 10. Enantiómeros (R) y (S) de la 7-hidroxi-2-aminotetralina

que, los isómeros **2a**-((R,NH₂),(S,CH)) y **2a**-((S,NH₂),(R,CH)) son inactivos, por adoptar la disposición pseudoaxial, al ejercer interacciones estéricas que impide la óptima unión sobre su receptor.

El compuesto **2** fue diseñado como un profármaco que sufre una reacción de hidroxilación aromática mediada por una monooxigenasa en el SNC para obtener el compuesto **2a**, la especie activa (Figura 8). Estas especies iónicas y/o pares iónicos presentan una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica, aunque son altamente solubles en medios acuosos; es razonable proponer que dichas especies pueden experimentar procesos de disociación que conduzcan a la liberación de las formas neutras de los estereoisómeros activos de **2a**. Las formas neutras, de carácter altamente lipofílico, podrían difundirse hacia el

interior del sistema nervioso central. Esta hipótesis se respalda con los resultados de la Tabla I, donde se muestra que el proceso de protonación de la forma neutra en el entorno intracelular es exotérmico y termodinámicamente favorable para los enantiómeros activos de **2a**, específicamente **2a**-((R,NH₂),(S,CH)) y **2a**-((S,NH₂),(R,CH)). Por ejemplo, el precursor **2a**-((S,NH₂),(R,CH))-H⁺...Cl⁻, en medios hidrofílicos como el plasma, puede dar lugar a la formación de la especie neutra **2a**-((S,NH₂),(R,CH)) mediante procesos de disociación. Esta especie, al presentar un carácter más lipofílico, sería capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Una vez intracelularmente, se reprotona y genera nuevamente la especie catiónica **2a**-((S,NH₂),(R,CH))-H⁺, mediante la captación de un protón desde el medio acuoso intracelular (por ejemplo, a partir de H₃O⁺ generado en procesos

Tabla I.

Funciones termodinámicas y reacciones de protonación a 37,0 °C y 1 atm

Reacción	ΔH_p (kJ mol ⁻¹)	ΔG_p (kJ mol ⁻¹)
2a -((R,NH ₂),(R,CH))+H ₃ O ⁺ → 2a -((R,NH ₂),(R,CH))-H ⁺ + H ₂ O	-257,1	-255,5
2a -((S,NH ₂),(R,CH))+H ₃ O ⁺ → 2a -((S,NH ₂),(R,CH))-H ⁺ + H ₂ O	-244,2	-243,5
2a -((R,NH ₂),(S,CH))+H ₃ O ⁺ → 2a -((R,NH ₂),(S,CH))-H ⁺ + H ₂ O	-244,2	-243,5
2a -((S,NH ₂),(S,CH))+H ₃ O ⁺ → 2a -((S,NH ₂),(S,CH))-H ⁺ + H ₂ O	-257,1	-255,5

metabólicos locales), que se disocia en la especie neutra e interactúa con su receptor.

Por otro lado, el potencial electrostático molecular (PEM) se ha consolidado como una herramienta fundamental para el desarrollo de modelos químicos orientados a explicar la reactividad molecular (North, 1989; Polilzer y Truhlar, 1991; Carrupt y col., 1991; Murray y Sen, 1996; Sarai, 1989). En este contexto, los cálculos de PEM realizados para los estereoisómeros de **2a** revelan características globalmente similares, como se observa en la Figura 11. En los cuatro estereoisómeros se identifican dos regiones claramente negativas, localizadas en torno a los grupos funcionales hidroxilo y amino, respectivamente. Estas zonas de alta densidad electrónica favorecen procesos de protonación, en concordancia con los resultados presentados en la Tabla I.

Desde una perspectiva clásica, basada en la interacción electrostática, en la que cargas de igual signo se repelen y cargas de signo opuesto se atraen, el análisis comparativo de los PEM permite racionalizar la reactividad química y las posibles interacciones intermoleculares. En particular, los mapas de PEM resultan especialmente útiles, ya que proporcionan una representación visual de la capacidad de una molécula para interactuar con un sitio de unión específico. En este sentido, pueden interpretarse como una aproximación al patrón farmacofórico, al condensar información clave sobre las interacciones electrostáticas implicadas en la formación del complejo ligando-receptor (North, 1989; Carrupt y col., 1991). De manera más específica, el estereoisómero **2a**-[(*R*,NH₂),(*S*,CH)] (Figura 11b) presenta una región de potencial negativo más

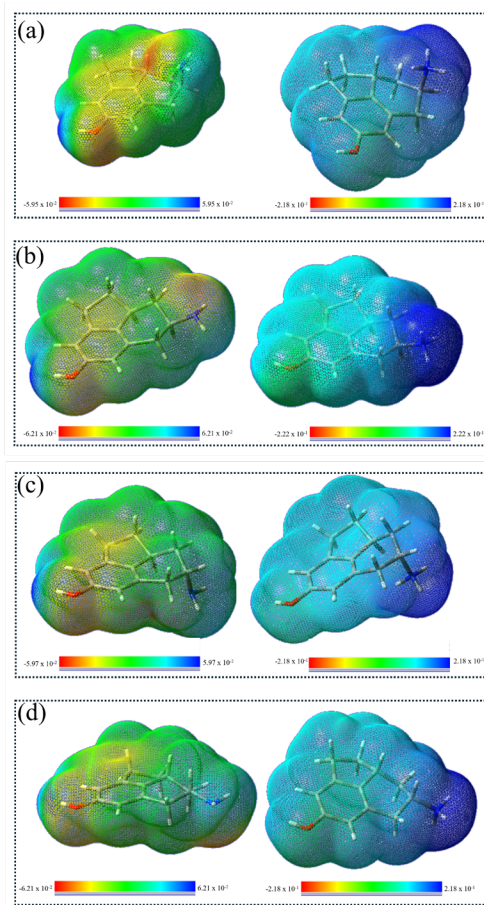


Figura 11. Estructuras optimizadas y mapas de potencial electrostático molecular (PEM) de los estereoisómeros de **2a** y sus formas catiónicas correspondientes, generadas mediante protonación reversible: (a) **2a**-[(*R*,NH₂),(*R*,CH)] y **2a**-[(*R*,NH₂),(*R*,CH)]-H⁺; (b) **2a**-[(*R*,NH₂),(*S*,CH)] y **2a**-[(*R*,NH₂),(*S*,CH)]-H⁺; (c) **2a**-[(*S*,NH₂),(*R*,CH)] y **2a**-[(*S*,NH₂),(*R*,CH)]-H⁺; (d) **2a**-[(*S*,NH₂),(*S*,CH)] y **2a**-[(*S*,NH₂),(*S*,CH)]-H⁺

definida y espacialmente accesible en el grupo amino dispuesto en orientación pseudoecuatorial. Esta disposición geométrica resulta particularmente favorable para la interacción con los receptores dopaminérgicos D2 y D3, ya que optimiza tanto el acoplamiento electrostático como el ajuste estérico en el sitio activo. Adicionalmente, al comparar los distintos estereoisómeros, se observa que aquellos con el grupo amino en posición pseudoecuatorial

presentan una distribución del potencial electrostático más compatible con un reconocimiento molecular eficiente. Por el contrario, en los estereoisómeros en los que dicho grupo adopta una orientación pseudoaxial, la accesibilidad del sitio donador de electrones se ve limitada por restricciones estéricas, lo que podría disminuir su afinidad por el receptor. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que no solo la naturaleza electrónica, sino también la disposición tridimensional de los grupos funcionales desempeña un papel determinante en la actividad farmacológica observada. En conjunto, el análisis de los PEM respalda la propuesta de que los estereoisómeros **2a**-((*R*,NH₂),(*S*,CH)) y **2a**-((*S*,NH₂),(*R*,CH)) presentan un perfil electrostático y conformacional más adecuado para el reconocimiento farmacofórico, en concordancia con su mayor estabilidad relativa y su posible mayor actividad biológica.

El hecho que los estereoisómeros **2a** ((*R*,NH₂),(*S*,CH)) y ((*S*,NH₂),(*R*,CH)) presenten el grupo amino en posición pseudoecuatorial demuestra que es el único centro quiral responsable de la respuesta farmacológica. Mientras que el otro centro quiral en la posición **2a** del núcleo del acenafteno no interviene en la interacción directamente sobre el sitio de unión primaria del receptor, por lo tanto, **2a** (JOGE) se comporta como una mezcla racémica.

Es bien conocido que el isómero (*S*) de la 7-hidroxi-2-aminotetralina, más allá de su perfil clásico como agonista de los receptores de dopamina, presenta una afinidad notable y selectiva por el receptor D3 frente al D2 y actúa como agonista moderado de los receptores

5-HT1A. En cambio, el isómero (*R*) se caracteriza por ser significativamente menos potente que el (*S*) en los receptores dopaminérgicos, pero presenta una actividad relevante sobre los receptores 5HT1A y los receptores Sigma 1 y 2 (Lévesque y col., 1992; McDermed y col., 1976).

Para realizar un acercamiento químico-medicinal sobre la actividad del compuesto **2** (JOGE) administrado por vía IVT en ratas, es indispensable considerar el sustrato neuroanatómico del sistema ventricular, ya que la difusión inicial del fármaco ocurre en estrecha relación con las estructuras límbicas y, en menor medida, con los núcleos basales. Los ventrículos laterales, con su morfología en "C", se encuentran rodeados por componentes del sistema límbico (tálamo, fórnix, cuerpo calloso) y por el núcleo caudado, mientras que el tercer ventrículo se sitúa entre ambos tálamos y se conecta con el cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio. Esta organización implica que la mayor parte del espacio ventricular está anatómicamente vinculada a circuitos límbicos, responsables de conductas motivacionales, afectivas y exploratorias.

En este contexto, las conductas inducidas por JOGE —lamidas y acicalamientos— pueden interpretarse como manifestaciones límbicas, coherentes con la proximidad del compuesto a las estructuras mesolímbicas tras la administración IVT. Sin embargo, la aparición de conductas típicamente estriatales, como roídas y olfateos, indica que JOGE no se limita a un efecto límbico: el compuesto alcanza y activa las vías nigroestriatales, responsables de las estereotipias motoras, y modula las vías mesolímbicas, asociadas a la

exploración y la motivación. Además, su perfil farmacológico sugiere una posible interacción con receptores serotoninérgicos que regulan la actividad dopaminérgica, lo cual explicaría la resistencia parcial a los antagonistas dopaminérgicos selectivos. En conjunto, la distribución ventricular y la neuroanatomía circundante permiten sostener que JOGE ejerce un efecto mixto límbico-estriatal, coherente con su capacidad para inducir estereotipias motoras, conductas exploratorias y patrones de acicalamiento, integrando la activación dopaminérgica con una modulación serotoninérgica complementaria.

En este punto es posible proponer una aproximación al mecanismo de acción del compuesto **2** (JOGE) al considerar simultáneamente su tránsito por el sistema ventricular y el patrón farmacológico observado en estructuras límbicas y en los ganglios basales en ratas normales. Tras su administración en el ventrículo lateral derecho, JOGE se difunde ampliamente hacia el parénquima adyacente, entrando en contacto directo con los núcleos límbicos y estriatales que delimitan la cavidad ventricular. En este entorno neuroanatómico, pueden plantearse tres eventos farmacodinámicos plausibles: (a) JOGE podría incrementar la vida media de la dopamina endógena mediante la inhibición de la monoaminoxidasa (MAO), dado que su estructura contiene el farmacóforo isopropilfenilamino, análogo al presente en el compuesto **3** (Ja116a) descrito por Angel y col. (2000); (b) su farmacóforo parcial feniletilamino sugiere un mecanismo presináptico indirecto, capaz de favorecer la liberación de dopamina endógena; y (c) el compuesto podría activarse metabólicamente

mediante hidroxilación en la posición meta del anillo bencénico, adquiriendo así el farmacóforo característico de los agonistas del receptor D2, lo que ampliaría su afinidad y eficacia dopaminérgica (Figura 12).

El compuesto **2** (JOGE) es un profármaco que presenta en su estructura los fragmentos farmacofóricos fenilisopropilamino (responsable de la actividad IMAO) y feniletilamino (de acción indirecta), y, al ser metabolizado, se incorpora a su estructura el fragmento m-hidroxifeniletilamina (Figura 12). Este farmacóforo es responsable de la acción postsináptica de D2 como agonista. Es bien conocido que los receptores D1 requieren la presencia de dos grupos -OH (en posiciones meta y para), mientras que los D2 son menos específicos y requieren únicamente el -OH en posición meta (Nichols y col., 1983). Con base en estos argumentos, es importante destacar la pertinencia de la aproximación químico-medicinal en el diseño de este compuesto, ya que los resultados convergen en una conclusión sólida: JOGE actúa como un potente agonista dopaminérgico, capaz de inducir estereotipias típicas de la activación de los receptores D2/D3. Sin embargo, la resistencia parcial a antagonistas selectivos y la modulación diferencial por antipsicóticos atípicos sugieren que su mecanismo no es puramente dopaminérgico. La sensibilidad parcial a la clozapina y a la ziprasidona —ambas con afinidad significativa por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}— indica que JOGE podría modular la liberación dopaminérgica a través de receptores serotoninérgicos, o poseer afinidad directa por receptores 5-HT, lo que potenciaría o estabilizaría la respuesta

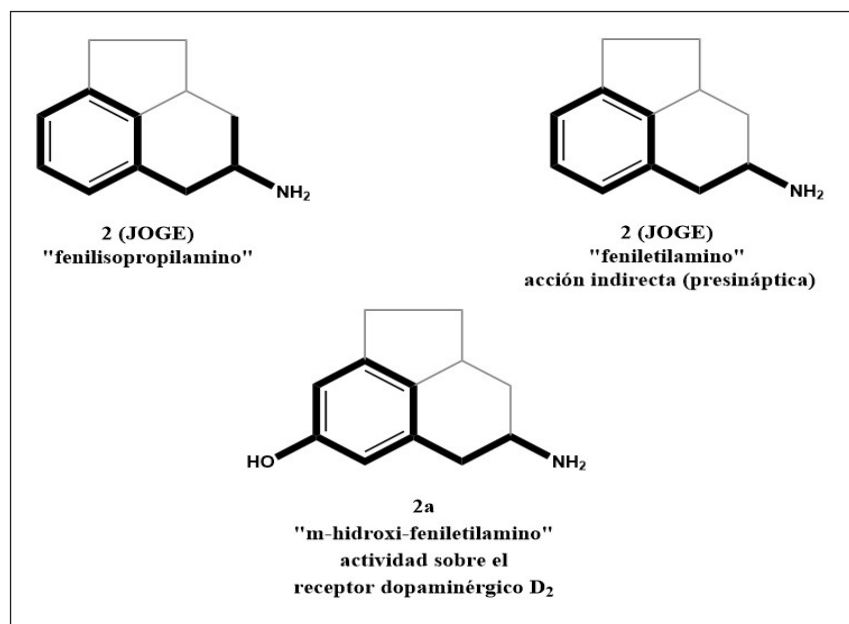


Figura 12. Farmacóforos insertos en los compuestos **2** y **2a**

dopaminérgica. Este patrón es típico de agonistas mixtos dopamina/serotonina, que generan estereotipias resistentes a antagonistas selectivos de D₂ pero sensibles a antipsicóticos atípicos.

El perfil observado sugiere que JOGE activa vías nigroestriatales, responsables de las estereotipias motoras; modula las vías mesolímbicas, asociadas a conductas exploratorias y motivacionales; y podría interactuar con receptores serotoninérgicos que regulan la actividad dopaminérgica. Este conjunto de acciones lo posiciona como un compuesto con potencial relevancia para el estudio de trastornos dopaminérgicos, como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia o las adicciones, dependiendo de su selectividad y afinidad específicas.

Conclusión

El compuesto JOGE demuestra un claro agonismo dopaminérgico funcional,

evidenciado por la inducción de estereotipias resistentes a antagonistas selectivos y sensibles a antagonistas de amplio espectro, como el haloperidol. La modulación parcial por antipsicóticos atípicos sugiere que su acción podría implicar mecanismos serotoninérgicos complementarios, lo que amplía su relevancia farmacológica. En conjunto, los resultados preliminares respaldan la hipótesis de que JOGE activa de manera significativa los sistemas dopaminérgicos y, posiblemente, los serotoninérgicos del sistema nervioso central, lo que abre líneas de investigación sobre su perfil de receptores y su potencial aplicación en modelos de disfunción dopaminérgica.

Agradecimientos

El autor (JA) dedica este manuscrito a la memoria del Profesor Dr. José Gregorio Hernández Cisnero (1864-1919)†, Fundador de la Medicina Experimental en

Venezuela. Este trabajo fue subvencionado por la Familia Ángel Guío, FONACIT Project N° 2012000833. Proyectos FDI N° 02-2017, Programa CONDES CC-0239-17 y CONDES-CC-0378-15.

Referencias Bibliográficas

- Angel J, Charris J, Pérez J, Duerto de Pérez Z, Ayala C, Stern A, Migliore de Angel B, Michelena de Báez E, Caldera J, Compagnone R, Avila D, Rodríguez L. 2000a. Synthesis of 1-amino-6,7,8,8^a-tetrahydroacenaphthenes and its effect on the inhibition of the MAO-enzyme at the brain cortex and liver level. *Die Pharmazie* 55(1):62-64.
- Angel J, Charris J, Pérez Z, Compagnone A, Orfila I, Migliore de Angel B, López S, Rodríguez L, Caldera J, Michelena de Báez E, Arrieta F. 2000b. Synthesis and theoretical study of 2-amino-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1H-phenalene and its biological evaluation on central dopaminergic system. *Il Farmaco* 55(9-10):575-582.
- Angel J, Vera M, Angel L, Rodríguez L, Cáceres A, Ortega J, Charris J, Israel A, Garrido M, López S, Migliore B, Ramírez M. 2020. Efecto del 2-aminoindano rígido derivado del acenafteno. *Investigación Clínica* 61(3):212-226.
- Bateup HS, Santini E, Shen W, Birnbaum S, Valjent E, Surmeier DJ, Fisone G, Nestler EJ, Greengard P. 2010. Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107(33):14845-14850.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. 2023. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews* 75(2):123-210.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. 2011. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews* 63(1):182-217.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R. 2001. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. *Endocrine Reviews* 22(6):724-763.
- Ben-Sachar D, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P. 2004. Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Biochemical Pharmacology* 67(10):1965-1974.
- Bourque CW, Oliekt SHR. 1997. Osmoreceptors in the central nervous system. *Annual Review of Physiology* 59:601-619.
- Canales JJ, Graybiel AM. 2000. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nature Neuroscience* 3(4):377-383.
- Cannon JG, Perez Z, Long JP, Ilhan M. 1983. 1-(Aminomethyl)-6,7-dihydroxytetralin derivatives: synthesis and assessment of dopamine-like effects. *Journal of Medicinal Chemistry* 26(6):813-816.
- Cannon JG, Dushin RG, Long JP, Ilhan M, Jones ND, Swartzendruber JK. 1985. Synthesis and dopaminergic activity of (R)- and (S)-4-hydroxy-2-(di-n-propylamino)indan. *Journal of Medicinal Chemistry* 28(4):515-518.
- Carrupt PA, El Tayar N, Karlén A, Testa B. 1991. Molecular electrostatic potentials for characterizing drug-biosystem interactions. *Methods in Enzymology* 203:638-677.
- Civelli O, Bunzow JR, Grandy DK. 1993. Molecular diversity of dopamine receptors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 33:281-307.
- Cuevas S, Villar VA, Jose PA, Armando I. 2013. Renal dopamine receptors, oxidative stress, and hypertension. *International Journal of Molecular Sciences* 14(9):17553-17572.
- De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. 2012. Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with antipsychotic drugs. *Nature Reviews Endocrinology* 8(2):114-126.
- Durham RA, Johnson JD, Eaton MJ, Moore KE, Lookingland KJ. 1998. Opposing roles for dopamine D₁ and D₂ receptors in the regulation of hypothalamic tuberoinfundibular dopamine neurons. *European Journal of Pharmacology* 355(2-3):141-147.
- 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.

- Gerfen CR, Surmeier DJ. 2011. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual Review of Neuroscience* 34:441-466.
- Hartman DS, Civelli O. 1997. Dopamine receptor diversity: molecular and pharmacological perspectives. *Progress in Drug Research* 48:173-94.
- Hacksell U, Svensson K, Nilsson JL, Hjorth S, Carlsson A, Wikström H, Lindberg P, Sanchez D. 1981. N-alkylation of 2-aminotetralins: central dopamine-receptor stimulating activity. *Journal of Medicinal Chemistry* 24(4):429-440.
- Hedge SS, Lokhandwala MF. 1994. Renal dopamine and sodium excretion. *American Journal of Hypertension* 3(6 Pt 2):78S-81S.
- Hentschel K, Fleckenstein AE, Toney TW, Lawson DM, Moore KE, Lookingland KJ. 2000. Prolactin regulation of tuberoinfundibular dopaminergic neurons: immunoneutralization studies. *Brain Research* 852(1):28-36.
- Hussain T, Lokhandwala MF. 1997. Renal dopamine receptors and hypertension. *Experimental Biology and Medicine* 228(2):134-42.
- Israel A, Torres M, Barbella Y. 1989. Evidence for a dopaminergic mechanism for the diuretic and natriuretic action of centrally administered atrial natriuretic factor. *Cellular and Molecular Neurobiology* 9(3):369-380.
- Jose PA, Soares-da-Silva P, Eisner GM, Felder RA. 2016. Dopamine and G protein-coupled receptor kinase 4 in the kidney: role in blood pressure regulation. *Translational Research* 172:10-21.
- Koo J. 1953. Syntheses in the indene series. *Journal of the American Chemical Society* 75(8):2000-2001.
- Lévesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, Schott D, Morgat JL, Schwartz JC, Sokoloff P. 1992. Identification, characterization, and localization of the dopamine D₃ receptor in rat brain using 7-[³H]hydroxy-N,N-di-n-propyl-2-aminotetralin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89(17):8155-8159.
- Lokhandwala MF, Vyas SJ, Hegde SS. 1990. Renal dopamine and tubular DA-1 receptors in the regulation of sodium excretion. *Journal of Autonomic Pharmacology* 10(Suppl 1):S31-S39.
- Luo A, Lokhandwala MF. 1999. Activation of central dopamine D₂-like receptors inhibits the natriuretic response to volume expansion. *Journal of the American Society of Nephrology* 10:42A.
- Mo Z, Lokhandwala MF. 1994. Central dopamine D₁ and D₂ receptors and renal sodium excretion. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 21(2):101-106.
- McDermid JD, McKenzie GM, Phillips AP. 1975. Synthesis and dopaminergic activity of substituted 2-aminotetralins. *Journal of Medicinal Chemistry* 18(4):362-367.
- McDermid JD, McKenzie GM, Freeman HS. 1976. Synthesis and dopaminergic activity of (+/-)-, (+)-, and (-)-2-dipropylamino-5-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene. *Journal of Medicinal Chemistry* 19(4):547-549.
- Murray JS, Sen K. 1996. Molecular electrostatic potentials: concepts and applications. *Theoretical and Computational Chemistry* 3:587-617.
- Nichols DE, Kaiser C, Kebabian JW. 1983. Development of Novel Dopamine Agonists. In: *Dopamine Receptors*. ACS Symposium Series 224 Cap. 9. American Chemical Society, Washington DC, pp. 201-218.
- North AC. 1989. Applications of molecular graphics for the study of recognition. *Journal of Molecular Graphics* 7(2):67-70.
- O'Connell DP. 1996. Expression of newly cloned brain dopamine receptors in peripheral organs. *Biochemical Society Transactions* 24(1):169-172.
- Olivares-Hernández A, Figuero-Pérez L, Cruz-Hernández JJ, González Sarmiento R, Ricardo Usategui M, Miramontes-González JP. 2021. Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview of Health- and Pharmacological-Targeted Implications. *Biomolecules* 11(2):254.
- Orfila GL, Angel J, Torres M, Barbella Y, Israel A. 1994. Evidence for dopaminergic involvement in renal action of JA-116^a, a novel compound with possible dopaminergic activity, in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 46(5):397-399.
- Perez J, Perez Z, Angel J, Charris J, Torres M, Israel A. 1995. Synthesis of (+/-)-1-amino-6,7,8,8a-tetrahydro acenaphthene with possible central dopaminergic activity. *Bollettino Chimico Farmaceutico* 134(6):339-332.
- Politzer P, Truhlar D. 1991. Chemical applications of electrostatic potentials. Plenum Publishing. DOI: 10.1002/0470845015.cca014
- Pravikova PD, Ivanova LN. 2022. Analysis of dopamine D₁ and D₂ receptors effect on renal osmoregulatory function in rats with different blood vasopressin level. *Journal of Evolutionary Biochemistry & Physiology* 58(3):922-929.
- Rapoport H, Pasky JZ. 1956. 2,2a,3,4-Tetrahydro-1H-cyclopent[cd]indene. *Journal of the*

- American Chemical Society 78(15):3788-3792.
- Richtand NM, Kelsoe JR, Segal DS, Kuczenski R. 1995. Regional quantification of D₁, D₂, and D₃ dopamine receptor mRNA in rat brain using a ribonuclease protection assay. *Brain Research. Molecular Brain Research* 33(1):97-103.
- Rodríguez LJ, Medina Y, Suárez-Roca H, Migliore de Angel B, Israel A, Charris JE, López SE, Caldera JA, Angel-Guio JE. 2003. Conformational theoretical study of substituted N-alkyl-2-aminoindans. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* 636(1-3):1-8.
- Sarai AJ. 1989. Molecular recognition and information gain. *Journal of Theoretical Biology* 140(1):137-143.
- Seiler MP, Stoll AP, Closse A, Frick W, Jatton A, Vigouret JM. 1986. Structure-activity relationships of dopaminergic 5-hydroxy-2-aminotetralin derivatives with functionalized N-alkyl substituents. *Journal of Medicinal Chemistry* 29(6):912-917.
- Silva-Junior EF, Aquino TM, Araújo-Júnior JX. 2017. Quantum Mechanical (QM) Calculations Applied to ADMET Drug Prediction: A Review. *Current Drug Metabolism* 18(6):511-526.
- Son SJ, Filosa JA, Potts JT, Stern JE. 2013. D₂-like dopamine receptors regulate GABAergic inhibition of hypothalamic presympathetic neurons. *Journal of Neuroscience* 33(5):1925-1937.
- Sterns RH. 2024. Renal actions of dopamine. UpToDate Wolters Kluwer Journal.
- Torres M, Barbella Y, Israel A. 1989. Dopaminergic mediation of the diuretic and natriuretic action of centrally administered rat atrial natriuretic factor (99-126). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 190(1):18-22.
- UpToDate. 2024. Renal actions of dopamine. Wolters Kluwer.
- Van den Buuse M. 1997. Role of dopamine in the control of blood pressure and renal function. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 24(11):874-879.
- Zeng C, Jose PA. 2011. Advances in dopamine receptor signaling in hypertension. *Hypertension* 57(1):17-23.
- Zeng C, Jose PA, Felder RA. 2018. Dopamine receptors in the kidney: physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 314(6):R753-R764.
- Zhuang Y, Xu P, Mao C, Wang L, Krumm B, Zhou XE, Huang S, Liu H, Cheng X, Huang XP, Shen DD, Xu T, Liu YF, Wang Y, Guo J, Jiang Y, Jiang H, Melcher K, Roth BL, Zhang Y, Zhang C, Xu HE. 2021. Structural insights into the human D₁ and D₂ dopamine receptor signaling complexes. *Cell* 184(4):931-942.