

Novedosos agentes dopaminérgicos y serotoninérgicos derivados del quinolin-metiladamantano y amino-metiladamantano. Síntesis y perfil farmacológico.

María M. Ramírez¹, José D. García¹, Marienmy del V. Velásquez¹, Alexander E. Albarracín¹, Ligia B. Ángel¹, Biagina del C. Migliore¹, Ana B. Cáceres¹, Jaime E. Charris², Miguel A. Rodríguez², María R. Garrido³, Anita Israel³, Simón E. López⁴ y Jorge E. Ángel¹

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

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

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

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

Palabras clave: serotonina; dopamina; enfermedad de parkinson; agentes antipsicóticos; ansiolíticos.

Resumen. La serotonina (5-HT) y la dopamina (DA) son neurotransmisores claves en el sistema nervioso central (SNC) que participan en la regulación del comportamiento. La disfunción de las vías de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, que son responsables de la regulación del estado de ánimo, la cognición y el movimiento, puede provocar una amplia gama de trastornos cerebrales, tanto neurológicos como psiquiátricos. La DA está implicada en diversas enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas y se conoce que los sistemas dopaminérgicos en el cerebro reciben innervación serotoninérgica. En el presente estudio se presenta la síntesis y la evaluación farmacológica preliminar de los compuestos *N*-[(2-cloro-quinolin-3-il)metil]-metiladamantano (**7**) y amino-metiladamantano (**10**), que resultaron tener actividades dopaminérgicas y serotoninérgicas en el sistema nervioso central. La estrategia utilizada en el diseño del compuesto híbrido **7** permitió obtener un novedoso agente con actividad antipsicótica y/o ansiolítica. El compuesto **10** sólo mostró actividad antiparkinsoniana. Estos compuestos constituyen un aporte al arsenal farmacológico para el tratamiento de patologías relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.

Novel dopaminergic and serotonergic derivative agents from quinoline-methyladamantane and amino-methyladamantane. Synthesis and pharmacological profile.

Invest Clin 2025; 66 (3): 252 – 268

Keywords: serotonin; dopamine; parkinson disease; antipsychotic agents; anti-anxiety agents.

Abstract. Serotonin (5-HT) and dopamine (DA) are key neurotransmitters in the central nervous system (CNS) that are involved in the regulation of behavior. Dysfunction of dopaminergic and serotonergic neurotransmitter pathways, which are responsible for the regulation of mood, cognition, and movement, can lead to a wide range of brain disorders, both neurological and psychiatric. DA is implicated in various neurodegenerative and neuropsychiatric diseases, and dopaminergic systems in the brain are known to receive serotonergic innervation. In the present study, we present the synthesis and preliminary pharmacological evaluation of the compounds N-[(2-chloro-quinolin-3-yl) methyl]-methyladamantane (**7**) and amino-methyladamantane (**10**), which were found to have dopaminergic and serotonergic activities in the central nervous system. The strategy used in the design of hybrid compound **7** led to the development of a novel agent with antipsychotic and/or anxiolytic activity. Compound **10** only showed antiparkinsonian activity. These compounds contribute to the pharmacological arsenal for the treatment of pathologies related to neurodegenerative and neuropsychiatric disorders.

Recibido: 26-03-2025 *Aceptado:* 15-05-2025

INTRODUCCION

La serotonina (5-HT) y la dopamina (DA) son neurotransmisores claves en el sistema nervioso central (SNC) que participan en la regulación del comportamiento. La disfunción de las vías de neurotransmisión dopaminérgica y serotoninérgica, que son responsables de la regulación del estado de ánimo, la cognición y el movimiento, puede provocar una amplia gama de trastornos cerebrales, tanto neurológicos como psiquiátricos ¹. Así, la DA está implicada en diversas enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas, incluyendo la enfermedad de Parkinson, la disquinesia tardía, el síndrome de Tourette, la enfermedad de Huntington, la esquizofrenia, adicciones, la manía, la depre-

sión y los trastornos de la alimentación ²⁻⁷. La DA no solo es un intermediario en la síntesis de catecolaminas, sino que también, en el SNC, juega un papel crucial en la regulación de funciones como la activación (alerta y vigilia), atención, iniciación de movimientos, percepción, motivación y emociones. Estas funciones se manifiestan a través de diferentes sistemas y vías dopaminérgicas en el cerebro. La dopamina se encuentra en dos formas rotámeras, α y β , y su acción depende de su concentración, ubicación y tiempo de liberación. La acción de la DA esta mediada a través de su interacción con receptores específicos, que se clasifican en cinco subtipos (D_1 , D_2 , D_3 , D_4 y D_5). Desde una perspectiva farmacológica, estos subtipos se agrupan en dos clases principales: los receptores D_1 (D_1

y D_5) y los receptores D_2 (D_2 , D_3 y D_4)⁸⁻¹⁰. La DA se encuentra principalmente en la sustancia negra, el cuerpo estriado, el núcleo caudado y el sistema límbico, donde desempeña un papel fundamental en la motricidad, la memoria, el aprendizaje, el estado de ánimo y el sistema de recompensa¹¹. Igualmente, la DA está directamente implicada en la enfermedad de Parkinson (EP) y en la enfermedad de Huntington (EH), ambas neurodegenerativas, crónicas y progresivas. La EP se caracteriza por la pérdida de neuronas que producen DA en los ganglios basales, lo que causa problemas de movimiento, mientras que la EH, aunque no está directamente relacionada con la dopamina, también afecta a los ganglios basales y causa trastornos en el movimiento¹¹⁻¹³.

Los sistemas dopaminérgicos en el cerebro reciben innervación serotoninérgica (5-HT) que proviene principalmente del núcleo dorsal del rafe y del núcleo rafe medial. Estas fibras serotoninérgicas modulan la actividad de las neuronas dopaminérgicas en áreas como el área tegmental ventral (ATV), en la sustancia negra (SN), así como también al núcleo accumbens, a la corteza prefrontal y al cuerpo estriado. La acción 5-HT está mediada por siete clases de receptores. Los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃ y 5-HT₄ facilitan la liberación de DA, mientras que los 5-HT_{2C} inhiben su liberación. La serotonina y sus receptores (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, y 5-HT_{2C}) en los ganglios basales juegan un papel importante en el desarrollo de nuevas drogas para la enfermedad de Parkinson, ya que la serotonina puede modular la actividad dopaminérgica, la cual es deficiente en esta enfermedad. La estimulación de los receptores 5-HT_{1A} en los ganglios basales y el cuerpo estriado puede reducir la liberación de 5-HT y disminuir el tono glutamatérgico, lo que podría tener efectos antiparkinsonianos y antidiscinésicos. En el globo pálido y la sustancia negra (SN), la estimulación de los receptores 5-HT_{1B} reduce la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que puede tener un efecto antiparkinsoniano y

antidiscinésico. Esta reducción de GABA, un neurotransmisor inhibitorio, permite que los circuitos motores de los ganglios basales funcionen de manera más efectiva, lo que podría mejorar los síntomas de enfermedades como la enfermedad de Parkinson. Al estimular los receptores 5-HT_{2C} en la sustancia negra reticular (SNr) y el segmento medial del complejo palidal, se puede aumentar la sobreactividad en el Parkinsonismo. Por lo tanto, bloquear estos receptores podría tener un efecto antiparkinsoniano. En el contexto de las discinesias inducidas por la levodopa en la enfermedad de Parkinson, la activación de los receptores 5-HT_{2C} mediante agonistas de la dopamina (como pramipexol o ropinirol) puede tener un efecto antidiscinésico. Estos agonistas imitan la acción de la dopamina, lo que puede ayudar a reducir o disminuir los movimientos involuntarios¹⁴.

Con relación a los trastornos neuropsiquiátricos, hay evidencia que indica que el estrés juega un papel fundamental en la fisiopatología de la depresión y que altera de manera compleja la regulación de la dopamina en el sistema mesolímbico, una región cerebral implicada en el procesamiento de recompensas y emociones. Este sistema se ve afectado por el estrés en términos de liberación, metabolismo y densidad de receptores para DA¹⁵. Se ha sugerido que el bloqueo de los receptores 5-HT_{2C} puede aumentar la liberación de dopamina y norepinefrina, lo que puede tener efectos antidepresivos y sugiere el bloqueo de los receptores 5-HT_{2C} para ejercer efectos antidepresivos¹⁶. Varias drogas psicotrópicas producen regulación por disminución de los receptores 5-HT_{2C} y se sugiere que la adaptación de esos receptores tiene un papel en su acción terapéutica. El tratamiento crónico con agonistas o antagonistas de los receptores 5-HT_{2C} se asocia con una regulación a la baja (*downregulation*) o disminución de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}. Esto significa que, con el uso prolongado de estos medicamentos, el cuerpo reduce la cantidad o la sensibilidad de estos receptores en respuesta a la exposición

prolongada al agonista o antagonista ¹⁷. Así mismo, los receptores 5-HT₃ podrían desempeñar un papel en la regulación de la liberación de DA y los antidepresivos que bloquean los receptores 5-HT_{2C} y que son agonistas de los 5-HT₃ podrían mejorar los síntomas depresivos más rápidamente. Esta idea se basa en la hipótesis que la 5-HT regula los niveles de DA, y que los receptores 5-HT₃ podrían estar involucrados en esta interacción, especialmente en el núcleo accumbens ^{14,18}.

Por su parte se sabe que, en la esquizofrenia, existe una hipersecreción de DA en las vías mesolímbicas, responsables de los síntomas positivos, mientras que, el bloqueo de la respuesta dopaminérgica por acción de los antipsicóticos en las proyecciones corticales se relaciona con los síntomas negativos y los trastornos cognitivos. Los antipsicóticos típicos, también conocidos como de primera generación, ejercen sus efectos clínicos al bloquear los receptores D₂ en la vía mesolímbica, lo que reduce los síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones y delirios. Al mismo tiempo, el bloqueo de los receptores D₂ en la vía nigroestriatal causa efectos extrapiramidales, como temblores, rigidez y movimientos anormales ¹⁹. Ahora bien, el mecanismo responsable de los efectos clínicos de los antipsicóticos atípicos no es totalmente conocido y diversos estudios indican que estimulan la liberación de DA más potentemente en la corteza frontal medial y en las áreas mesolímbicas que en el cuerpo estriado. Esta acción selectiva se asocia con baja incidencia de efectos adversos extrapiramidales y con mayor eficacia para mejorar los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia. Una propiedad común de este grupo de drogas es su elevada afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y se ha sugerido que el antagonismo sobre estos receptores, en conjunto con una acción antagonista débil sobre los receptores D₂, sería responsable de los efectos clínicos beneficiosos ²⁰. Por otro lado la acción facilitadora ejercida por la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} aumenta la liberación de DA a nivel cortical. La combinación de la acción de un

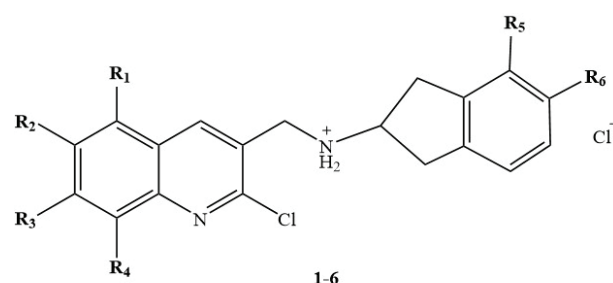
antagonista o agonista parcial sobre los receptores D₂ y la acción agonística sobre los receptores 5-HT_{1A} es una de las nuevas terapias para desarrollar en la búsqueda de nuevos antipsicóticos ²¹. Los antipsicóticos atípicos probablemente aumentan la liberación de DA en la corteza prefrontal por bloqueo de los receptores 5-HT_{2C}, y reducen los efectos extrapiramidales y además mejoran los síntomas negativos de la esquizofrenia²². Por otro lado, el bloqueo de la neurotransmisión DA en el núcleo accumbens es el mecanismo principal que subyace a la mejoría de los síntomas positivos. Entonces, una estrategia posible sería reducir la actividad de la vía mesolímbica por bloqueo de los receptores D₂ sin afectar la actividad de la vía nigroestriada. Los efectos selectivos de los antagonistas 5-HT_{2C} sobre la vía mesolímbica sugieren que podrían tener eficacia antipsicótica sin producir efectos adversos extrapiramidales. Diversos datos recientes indican que la combinación de bloqueo D₂ y el antagonismo sobre los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} sería el mecanismo de acción de los nuevos antipsicóticos ¹⁴.

La investigación y el desarrollo de fármacos que actúen como agonistas parciales en los receptores D₂ y 5-HT_{1A} ha sido considerado para el tratamiento de la esquizofrenia, la depresión mayor, el trastorno bipolar y la enfermedad de Parkinson. Estos fármacos, como el aripiprazol y el brexpiprazol, son ejemplos de antipsicóticos de tercera generación que se utilizan para tratar la esquizofrenia y otros trastornos. Los agonistas parciales se comportan como moduladores, ya que su eficacia o actividad intrínseca dependen del tipo de receptor y de las concentraciones del neurotransmisor natural; así que estas drogas, podrían restaurar la neurotransmisión adecuada mientras que induce menos efectos secundarios ²³.

Desde el punto de vista Químico Medicinal la búsqueda de nuevos compuestos capaces de contrarrestar las enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas, ha sido de gran importancia. Para ello, Angel y col., ²⁴⁻²⁹ diseñaron, sintetizaron y evaluaron

farmacológicamente los análogos del clorhidrato de N-2-cloro-(mono o di-metilquinolin-3-il-metil)-2-aminoindano (**1-6**) (Fig. 1), con el fin de obtener nóveles agentes que podrían ser capaces de aliviar algunas de estas patologías, tales como la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia y la Corea de Huntington. Estos compuestos mostraron actividad dopaminérgica central y actividad anti-Corea de Huntington. De aquí se desprende que el fragmento quinolin-metilamino, guarda las aproximaciones básicas como un nuevo farmacóforo dopaminérgico.

En el presente trabajo se presenta la síntesis y la evaluación farmacológica de los compuestos N-[(2-cloro-quinolin-3-il)metil]-metiladamantano (**7**) y amino-metiladamantano (**10**) bajo sus sales clorhídricas, ello con el propósito de obtener compuestos con posible actividad moduladora de la transmisión dopaminérgica central que contribuyan con el arsenal farmacológico para el tratamiento de patologías relacionadas con las enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas.



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
1	H	H	H	H	H	H
2	H	Me	H	H	H	H
3	H	H	Me	H	H	H
4	H	H	H	Me	H	H
5	Me	H	H	Me	H	H
6	H	H	H	H	OMe	OMe

Fig. 1. Sustituyentes de los compuestos (**1-6**).

MATERIALES Y MÉTODOS

SECCIÓN QUÍMICA

Los compuestos (**7**) y (**10**) fueron obtenidos de acuerdo a la ruta sintética planteada (Fig. 2), y su presencia se corroboró de acuerdo a sus datos espectroscópicos de RMN ¹H y ¹³C, punto de fusión y análisis ele-

mental ²⁴⁻³⁰. Todos los reactivos y solventes utilizados en la síntesis fueron de grado analítico, en los casos necesarios, los solventes se sometieron a procesos previos de secado mediante métodos estándar. Los espectros de resonancia magnética nuclear de ¹H y ¹³C se realizaron en un espectrómetro Jeol Eclipse 270 (270 MHz/67.9 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 y están sin corregir. Los procesos de hidrogenación catalítica se realizaron utilizando un aparato Parr de baja presión, empleando para ello Pd/C al 10% como catalizador. El análisis elemental fue realizado en un equipo Perkin Elmer 2400 CHN Elemental Analyzer, los resultados están en el rango de $\pm 0,4\%$ del su valor teórico.

Síntesis de 2-cloro-3-formilquinolina **12**

Fueron añadidos en un balón de 3 bocas, 4 mL (51,66 mmol) de N, N-dimetilformamida con agitación constante, y colocado en un baño de hielo. Luego de esto se agregaron, gota a gota, 7 mL (75,09 mmol) de cloruro de fosforilo (POCl₃) con la ayuda de un embudo de adición, manteniendo temperatura menor a 20°C, para la formación del reactivo de Vilsmeier, posteriormente fue retirado el embudo y adicionados 1 g (5,23 mmol) de acetanilida (**11**) en 2 partes; la mezcla resultante fue sometida durante 4 horas a reflujo manteniendo temperatura constante en 100°C. Finalizado el tiempo de reacción fue agregado hielo cuidadosamente y el sólido resultante de color amarillo fue filtrado, lavado y secado; obteniéndose 0,61 g del producto cuyo punto de fusión fue de 149-150°C (Lit²⁵. p.f. 149°C), con un rendimiento de 61%.

Síntesis del 1-nitro-metiladamantano **9**

Se colocaron 100 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) seco en un balón de 3 bocas bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación constante. Posteriormente fueron añadidos pro-

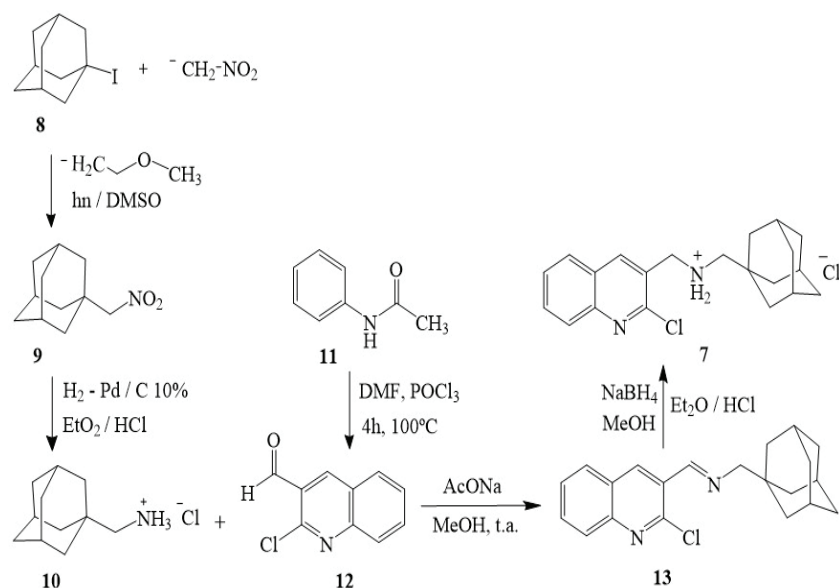


Fig. 2. Ruta para la síntesis de los compuestos 7 y 10.

panona (2 mmol) y nitrometano (3 mmol), al transcurrir 15 minutos se agregó el compuesto 8 (1 mmol). La mezcla fue irradiada en un reactor con dos lámparas UV de 400W por un período de 6 horas; al finalizar este tiempo la reacción fue detenida incorporando un exceso de nitrato de amonio. El producto resultante fue disuelto en 300 mL de agua y extraído con 100mL de éter etílico y el residuo fue purificado por cromatografía de columna en sílica gel, usando como eluyente una mezcla de éter de petróleo – éter etílico (98:2) obteniendo un aceite amarillo con un 27% de rendimiento.

RMN ^1H (δ , ppm): 1.70 – 2.50 (m, 15H, Ad), 4.30 (s, 2H, CH_2).

Síntesis del Clorhidrato de Amino-metiladamantano 10

En un recipiente de vidrio para hidrogenar se colocaron 0,43 g (2,20 mmol) del compuesto 9 este fue disuelto con 1,2 mL de ácido clorhídrico (HCl) concentrado y 20 mL de etanol (EtOH) absoluto a temperatura ambiente, para luego ser agregados cuidadosamente 0,2 g de Pd-C 10%, la mezcla fue sometida a una presión de 10 psi hasta consumirse la cantidad calculada de hidrógeno. Posteriormente el catalizador fue removido

por filtración y en el filtrado resultante se eliminó el solvente a presión reducida, obteniendo un aceite amarillo que al ser tratado con una mezcla éter-HCl se observó la formación de 0,25 g de un sólido color crema de punto de fusión 298°C, con un rendimiento de 58,14%.²⁸⁻²⁹

Anal Teórico: C, 65.49; H, 9.99; N, 6.94.

Encontrado: C, 65.53; H, 10.01; N, 7.23.

RMN ^1H (CDCl_3) (δ , ppm): 1.57 – 2.01 (m, 15H, Ad), 2.64 (s, 2H, CH_2)

RMN ^{13}C (CDCl_3) (δ , ppm): 27.82, 32.11, 36.25, 39.55 (CH y CH_2 Ad), 51.11 (CH_2 -Ad).

Síntesis de Clorhidrato N-[(2-cloroquinolin-3-il) metil]-metiladamantano 7

En un balón de 100 mL se añadieron 0,12 g (0,60 mmol) del compuesto 10, 0,095 g (0,5 mmol) del compuesto 12 y 0,05 g (0,61 mmol) de acetato de sodio, empleando 8 mL de metanol (MeOH) como solvente. La mezcla resultante fue colocada en agitación constante a temperatura ambiente, hasta la aparición de un precipitado que fue filtrado por gravedad, lavado con metanol (MeOH) y secado en la estufa a presión reducida a 60°C. Seguidamente en un balón de 100 mL, se pesaron 0,55 g (0,16 mmol) del sólido blanco (la imina 13) y se agregaron 6 mL

de metanol (MeOH) y NaBH_4 (0,01 g, 0,159 mmol). Esta mezcla fue colocada en un baño de hielo con agitación constante por 24 horas y una vez concluido este lapso, se añadió 1 mL de ácido clorhídrico (HCl) concentrado y 20 mL de agua; el solvente fue evaporado a presión reducida y la solución acuosa resultante se alcalinizó hasta llevarla a pH 10 empleando granallas de hidróxido de sodio (NaOH). La extracción se realizó con diclorometano (CH_2Cl_2) y los extractos orgánicos combinados, se lavaron con agua destilada y se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró por gravedad y el solvente fue evaporado a presión reducida. El aceite resultante se trató tratado con una mezcla éter-HCl, obteniéndose un sólido blanco amorfo, recristalizado en isopropanol-éter para dar 0,036 g de un sólido blanco (52,94%) con un punto de fusión de 222°C .²⁶

Anal Teórico: C, 66.84; H, 6.95; N, 7.42. Encontrado: C, 66.89; H, 7.03; N, 7.31.

^1H -RMN (MeOH-d_3) δ : 1,72 ppm (m, 12H, 6CH_2 Ad); 2,04 ppm (s, 3H, 3CH Ad); 2,95 ppm (s, 2H, CH_2 Ad (C_{10})); 4,58 ppm (s, 2H, CH_2 Quinolina (C_9)); 7,72 ppm (psdt, 1H, CH , Ar-H quinolina (C_6) $J = 6,9$ Hz y $J = 1,2$ Hz); 7,89 ppm (psdt, 1H, CH , Ar-H quinolina (C_7), $J = 7,7$ Hz, $J = 6,9$ Hz y $J = 1,2$ Hz); 8,0 ppm (d, 1H, CH , Ar-H quinolina (C_5) $J = 8,39$ Hz); 8,06 ppm (d, 1H, CH , Ar-H quinolina (C_8) $J = 8,39$ Hz); 8,69 ppm (s, 1H, CH , Het-quinolina (C_4)).

^{13}C -RMN (MeOH-d_3) δ : 28,10 ppm (3CH Ad); 36,08 y 39,25 ppm (6CH_2 Ad); 49,70 ppm (CH_2 (C_9 -quinolina)); 60,05 ppm (CH_2 (C_{10} -Adamantano)); 123,28 ppm, 126,96 ppm, 127,54 ppm, 127,96 ppm, 128,09 ppm, 131,91 ppm, 141,83 ppm, 147,70 ppm, 150,02 ppm (CH , aromáticos quinolina).

RMN-HETCOR (MeOH-d_3) δ : 28,10 ppm (3CH Ad) se correlaciona con la señal a 2,04 ppm (s, 3H, 3CH Ad); a 36,08 y 39,25 ppm (6CH_2 Ad) se correlaciona con la señal a 1,72 ppm (m, 12H, 6CH_2 Ad); a 49,70 ppm (CH_2 (C_9 -quinolina)) se correlaciona con la señal a 4,58 ppm (s, 2H, CH_2 Quinolina (C_9)); a 60,05 ppm (CH_2 (C_{10} -Adamantano)) se co-

rrrelaciona con la señal a 2,95 ppm (s, 2H, CH_2 Ad (C_{10})); a 127,52 ppm (CH , aromático (C_5)) se correlaciona con la señal a 8,0 ppm (d, 1H, CH , Ar-H quinolina (C_5) $J = 8,39$ Hz) a 127,97 ppm (CH , aromático (C_6)) se correlaciona con la señal 7,72 ppm (psdt, 1H, CH , Ar-H quinolina (C_6) $J = 6,9$ Hz y $J = 1,2$ Hz); a 128,10 ppm (CH , aromático (C_8)) se correlaciona con la señal a 8,06 ppm (d, 1H, CH , Ar-H quinolina (C_8) $J = 8,39$ Hz); a 131,92 ppm (CH , aromático (C_7)) se correlaciona con la señal a 7,89 ppm (psdt, 1H, CH , Ar-H quinolina (C_7), $J = 7,7$ Hz, $J = 6,9$ Hz y $J = 1,2$ Hz); a 141,81 ppm (CH , Het-quinolina (C_4)) se correlaciona con la señal a 8,69 ppm (s, 1H, CH , Het-quinolina (C_4)).

SECCIÓN FARMACOLÓGICA

Se utilizaron ratas macho de la cepa *Sprague-Dawley* de 150 a 250 g de peso corporal, mantenidas bajo períodos alternativos de luz y oscuridad, con libre acceso al agua y alimento estándar (Ratarina®, Protinal). Cinco días antes del experimento se les implantó a las ratas, bajo anestesia con cilazina (Setton® al 2%) (1mg/Kg.; i.p) y relajación con ketamina, una cánula metálica en el ventrículo lateral-derecho, según las coordenadas: antero-posterior -0,40 mm del Bregma, 1,2 mm lateral, y 3 mm ventral^{26,28-30}. Las cánulas, empleadas como guía para la introducción de la aguja de inyección intracerebroventricular (ICV), se fabricaron utilizando inyectoras 20G con un largo inferior a 4 mm, selladas con silicona y fijadas al cráneo permanentemente con cemento acrílico. La inyección ICV se realizó utilizando una inyectora Hamilton de 10 μL provista de un tope para aplicación precisa de los compuestos.

Protocolo para la evaluación de la conducta estereotipada

La conducta estereotipada, definida como una actividad motora repetitiva y sin propósito, se evaluó mediante observación, para lo cual se colocó cada animal dentro de una caja de acrílico transparente con las siguientes dimensiones: 32x28x28 cm, con

un período previo de 15 minutos de habituación. Las observaciones se realizaron durante 60 minutos, divididos en 10 intervalos de 6 minutos cada uno. Para cada una de las pruebas, se utilizaron grupos de cuatro animales y las conductas evaluadas fueron: lamidas, roídas, olfateos y acicalamientos.

Los datos recolectados se registraron empleando una computadora dotada de un software para contar el número de movimientos estereotipados.

Protocolo de administración de los compuestos evaluados

Los compuestos **7** y **10** fueron disueltos en solución salina y se administró vía ICV en un volumen de inyección de 5 μ L, a las dosis de 50 μ g/5 μ L y 5 μ g/5 μ L. Como control se utilizó solución salina (5 μ L). Se emplearon cuatro animales por cada grupo experimental. Todos los pretratamientos fueron realizados por vía intraperitoneal, 15 minutos antes de la administración ICV de los compuestos (**7** y **10**) de la solución salina, y fueron los siguientes: 1. Haloperidol (1 mg/Kg) (Haldol 50 mg/mL, solución inyectable, Janssen Pharmaceuticals, Inc), antagonista de los receptores dopaminérgicos; 2. Ziprasidona (1 mg/Kg) (Geodon R, Laboratorios Pfizer), antipsicótico atípico; 3. Bupirona (1 mg/Kg) (Clorhidrato de bupirona, Buspar, comprimidos de 20 mg, Dalpas®, Biotech Laboratorios), un agonista parcial de los receptores de serotonina (5HT_{1a}) y antagonista de los receptores D₂; 4. Sertralina (dosis de 1 mg/Kg) inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; 5. Fluoxetina (dosis de 1 mg/Kg) inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y antagonista de los receptores (5HT_{2c}); 6. Apomorfina (1 mg/Kg) (APO-go PEN 10 mg/mL, solución inyectable), agonista dopaminérgico D₁-D₂.

Protocolo de la denervación dopaminérgica central

A un grupo de ratas canuladas ICV se le realizó una denervación química con 6-hidroxidopamina (6-OHDA) (Sigma Aldrich,

Saint Louis, MO) (112 mM, pH=7,4). Para ello se inyectó la solución neurotóxica en el ventrículo lateral derecho a una dosis de 200 μ g/5 μ L, 48 y 72 h previas a la administración-ICV de los compuestos **7** y **10** (50 μ g/5 μ L, n=4). Como control se usó solución salina (5 μ L, n=4).

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como la media $\pm$ E.E.M. Los datos fueron evaluados mediante el análisis de varianza de una y dos vías (ANOVA) y la prueba de Newman-Keuls³¹. Un valor de p<0,05 fue considerado estadísticamente significativo. El análisis de los resultados y la elaboración de los gráficos se realizaron empleando el programa GraphPad Prism versión 5.1.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efecto de los compuestos **7** y **10** administrados por vía ICV sobre la conducta estereotipada en ratas. Efecto del pretratamiento con haloperidol, ziprasidona, bupirona, sertalina, fluoxetina y apomorfina.

La posible participación de los compuestos **7** y **10** sobre los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico central están avalados por los resultados farmacológicos que se presentan en las Figs. 3 a la 6, cuando se administraron vía ICV, a las dosis de 50 μ g/5 μ L y 5 μ g/5 μ L, respectivamente.

Para poder interpretar estos resultados, es necesario conocer el mecanismo de acción de los fármacos utilizados como patrones. La apomorfina es un agonista dopaminérgico que actúa sobre los receptores D₁ y D₂, mientras que el haloperidol es un antagonista de estos mismos receptores y es un antipsicótico típico. En cuanto a la ziprasidona, cuya acción farmacológica se diferencia del haloperidol, por ser un antipsicótico atípico, bloquea los receptores 5HT_{2a} y D₂ (en una proporción de 8:1, respectivamente) y es un agonista parcial del receptor 5HT_{1a}.³²⁻³⁶ La bupirona es un agonista parcial postsináptico del receptor 5HT_{1a} y

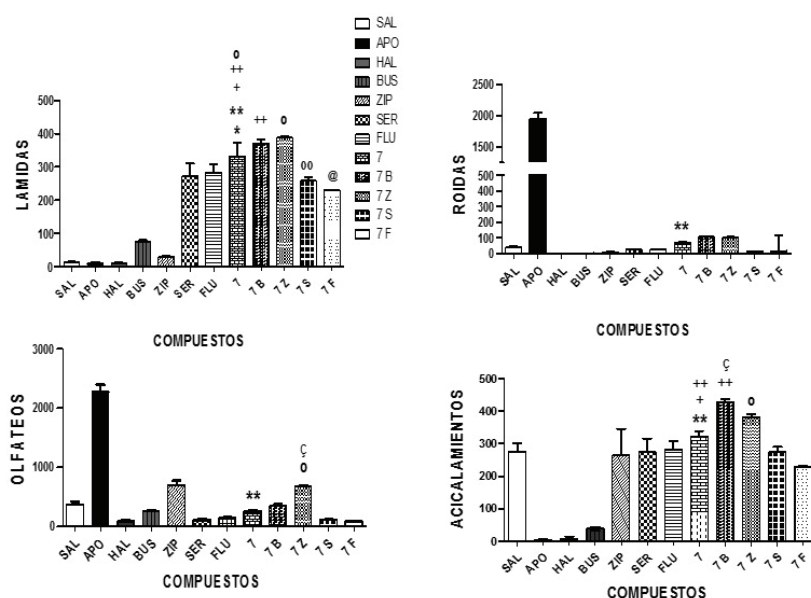


Fig. 3. Efecto del compuesto 7 (5 µg) sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la suma de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos evaluados. Las observaciones se realizaron por una hora. Los resultados se expresaron como promedio $\pm$ E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante análisis de variancia (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman-Keuls. *Diferencia Significativa (DS) vs. salina (SAL); **DS vs. apomorfina (APO); +DS vs. haloperidol (HAL); ++DS vs. bupiriona (BUS); °DS vs. ziprasidona (ZIP); °°DS vs. sertralina (SER), @DS vs. fluoxetina (FLU); ÇDS vs. compuesto 7 (5µg). $p \leq 0,05$.

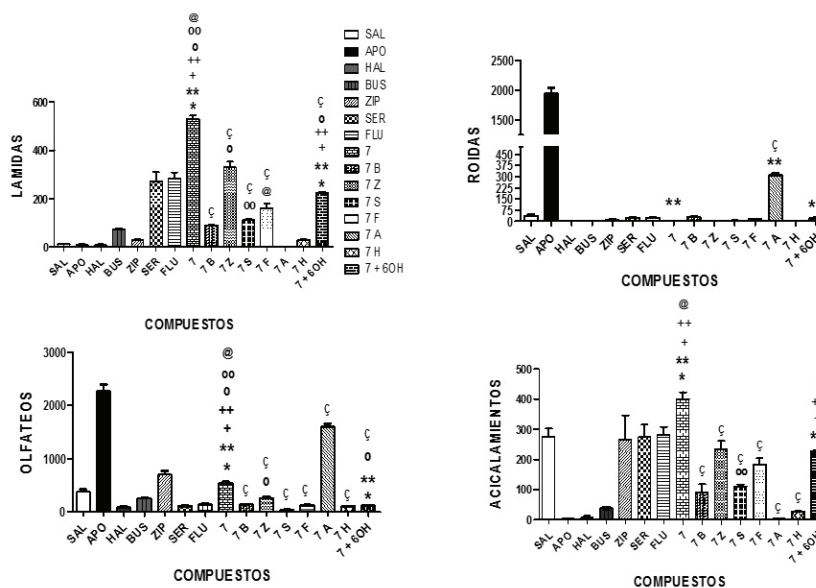


Fig. 4. Efecto del compuesto 7 (50 µg) sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la suma de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos evaluados. Las observaciones se realizaron por una hora. Los resultados se expresaron como promedio $\pm$ E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante análisis de variancia (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman-Keuls. *Diferencia Significativa (DS) vs salina (SAL); **DS vs. apomorfina (APO); +DS vs. haloperidol (HAL); ++DS vs. bupiriona (BUS); °DS vs. ziprasidona (ZIP); °°DS vs. sertralina (SER), @ DS vs. fluoxetina (FLU); Ç DS vs. compuesto 7 (50µg). $p \leq 0,05$.

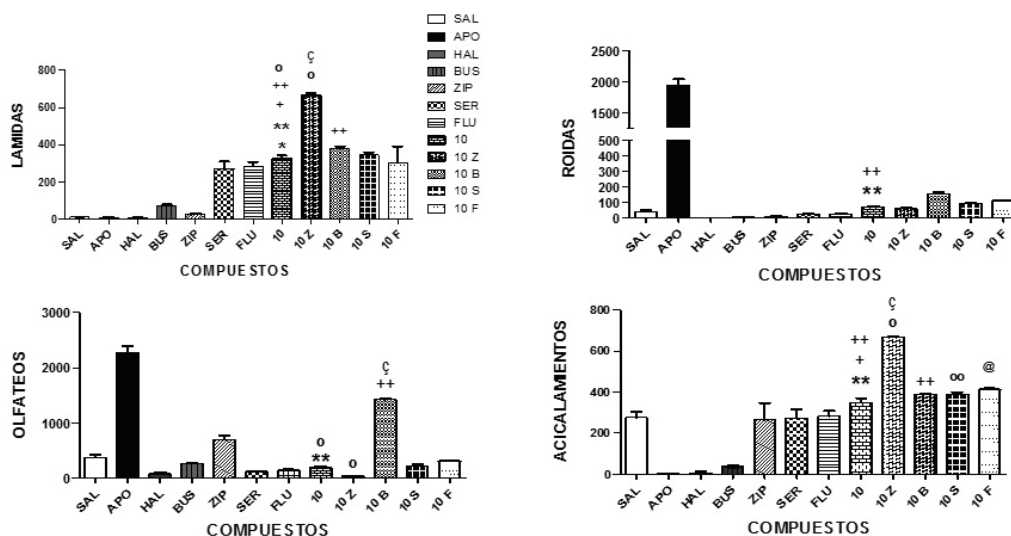


Fig. 5. Efecto del compuesto 10 (5 µg) sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la suma de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos evaluados. Las observaciones se realizaron por una hora. Los resultados se expresaron como promedio $\pm$ E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante análisis de variancia (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman-Keuls. *Diferencia Significativa (DS) vs. salina (SAL); ** DS vs. apomorfina (APO); + DS vs. haloperidol (HAL); ++ DS vs. bupiriona (BUS); ° DS vs. ziprasidona (ZIP); °° DS vs. sertralina (SER), @ DS vs. fluoxetina (FLU); Ç DS vs. compuesto 10 (5µg). $p \leq 0,05$.

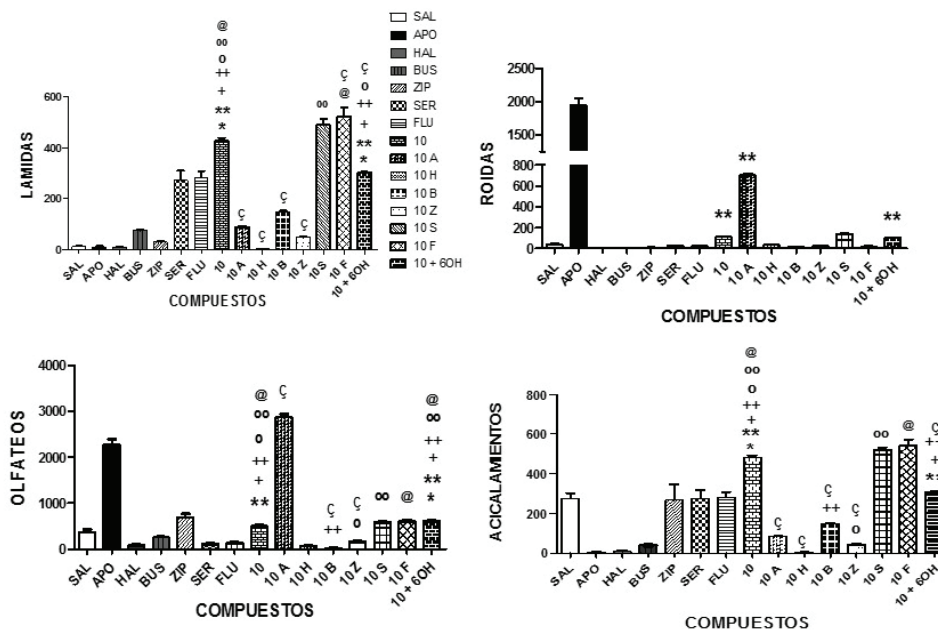


Fig. 6. Efecto del compuesto 10 (50 µg) sobre la conducta estereotipada en ratas. En las ordenadas, la suma de las conductas medidas. En las abscisas, los compuestos evaluados. Las observaciones se realizaron por una hora. Los resultados se expresaron como promedio $\pm$ E.E.M. de cuatro mediciones independientes. Los datos fueron analizados mediante análisis de variancia (ANOVA) de una vía y la prueba de Newman-Keuls. *Diferencia Significativa (DS) vs salina (SAL); ** DS vs apomorfina (APO); + DS vs. haloperidol (HAL); ++ DS vs. bupiriona (BUS); ° DS vs. ziprasidona (ZIP); °° DS vs. sertralina (SER), @ DS vs. fluoxetina (FLU); Ç DS vs. compuesto 10 (50µg). $p \leq 0,05$.

antagonista débil D_2 .³⁷ Tanto la fluoxetina como la sertralina son antidepresivos que funcionan como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Sin embargo, la fluoxetina tiene un mecanismo de acción adicional, también actúa como antagonista del receptor $5-HT_{2c}$.^{38,39}

Es bien conocido que la estereotipia es el principal componente de varios desórdenes psiquiátricos, incluidos el autismo infantil³⁴ y la esquizofrenia. Así mismo la conducta de olfateos y roídas, es un comportamiento dependiente de la dopamina y el sustrato neural del comportamiento estereotipado inducido por la apomorfina en animales, se debe a las proyecciones dopaminérgicas de la región de los núcleos caudado y putamen. La apomorfina es un agonista mixto de los receptores de dopamina D_1 - D_2 . La activación de los receptores de dopamina D_1 - D_2 sobre el núcleo estriado se expresa como la respuesta de un comportamiento excesivo y repetitivo (estereotipia)³⁵⁻⁴⁰. Es decir, que la activación de los receptores dopaminérgicos a nivel del sistema límbico expresa la conducta estereotipada de lamidas y acicalamientos, mientras que los olfateos y roídas son respuestas a la activación de los receptores a nivel del sistema extrapiramidal.

En el presente estudio se observó que los compuestos **7** y **10** por sí solos, indujeron cambios significativos en las respuestas estereotipadas lamidas, acicalamientos, roídas y olfateos a las dosis de $50\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ (Figs. 4 y 6), mientras que a la dosis de $5\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ aumentaron las conductas lamidas, roídas y acicalamientos (Figs. 3 y 5). Las conductas estereotipadas a la dosis de $50\mu\text{g}/5\mu\text{L}$, en ambos compuestos, fueron bloqueadas por el antipsicótico típico, haloperidol, demostrando que la actividad de ambos compuestos está mediada a través de mecanismos dopaminérgicos centrales (Figs. 4 y 6). En las ratas pretratadas con el antipsicótico atípico ziprasidona y el antidepresivo bupiriona, la administración ICV de ambos compuestos, a las dosis de $5\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ y $50\mu\text{g}/5\mu\text{L}$, produjo cambios significativos de las cuatro con-

ductas estereotipadas, al mostrar un incremento a bajas dosis y un bloqueo a altas dosis (Figs. 3 y 6). Estos resultados encontrados están en concordancia con este comportamiento, y corrobora la acción agonística de estos compuestos sobre el receptor $5HT_{1a}$. Efectivamente, la bupiriona es un agonista parcial del receptor $5HT_{1a}$ postsináptico y la ziprasidona además de tener actividad sobre los receptores $5HT_{2a}$ y D_2 como antagonista, también actúa como un agonista parcial del receptor $5HT_{1a}$. De manera que la respuesta farmacológica resultante entre un agonista parcial con uno total es un antagonismo a alta dosis y un agonismo a baja dosis.

La denervación presináptica con la neurotoxina 6-OHDA (ICV), inhibió completamente los aumentos marcados en las conductas estereotipadas evaluadas inducidas por los compuestos **7** y **10** a la dosis de $50\mu\text{g}/5\mu\text{L}$, lo que sugiere que la acción agonista dopaminérgica del compuesto **7** y **10** no proviene de su acción postsináptica, sino más bien presináptica (Figs. 4 y 6). La acción de los compuestos evaluados podría involucrar entonces receptores en los terminales nerviosos presinápticos, produciendo un incremento del eflujo y/o la depleción del neurotransmisor, o bien por un antagonismo sobre algún receptor dopaminérgico presináptico; mientras que una acción postsináptica estaría interactuando sobre su propio receptor. Aun cuando los resultados demuestran que la acción agonista ejercida por el compuesto **7** y **10** están mediados a través de mecanismos dopaminérgicos centrales, estos parecen no provenir de su acción postsináptica, ya que no hubo aumentos marcados en las conductas estereotipadas evaluadas (Figs. 4 y 6). Sin embargo, aun cuando los resultados sugieren que los compuestos actúan a nivel presináptico, esta aseveración no resulta totalmente concluyente, ya que la respuesta agonística dopaminérgica de ambos compuestos podría resultar de una acción indirecta al depletar el neurotransmisor (DA) y/o por la estimulación sobre los receptores $5HT_{1a}$ postsináptico.

Para evaluar la actividad serotoninérgica de estos compuestos, se realizaron pretratamientos con fluoxetina y sertralina. El pretratamiento con sertralina y fluoxetina bloquearon las cuatro conductas estereotipadas inducidas por el compuesto **7**, mientras que produjeron en el compuesto **10** a la dosis de $5\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ un aumento leve de las lamidas y los acicalamientos, y a la dosis de $50\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ el aumento fue superior, más en las lamidas que en los acicalamientos. El pretratamiento con la apomorfina a la dosis de $50\mu\text{g}/5\mu\text{L}$, bloqueó las cuatro conductas estereotipadas de los compuestos **7** y **10**.

Los agonistas del receptor 5HT_{1a} , aumentan la liberación de dopamina a nivel central. Los antidepresivos fluoxetina y sertralina son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5HT) y adicionalmente la fluoxetina es antagonista del receptor 5HT_{2c} ³⁶⁻³⁸. Es bien conocido que los inhibidores de la recaptación de serotonina conllevan de forma aguda, al aumento de la disponibilidad sináptica de serotonina y por ende la activación de sus receptores postsinápticos. En vista que los compuestos **7** y **10** mostraron actividad agonística sobre el receptor 5HT_{1a} , se esperaba un aumento significativo de las conductas estereotipadas, cuando se realizó la evaluación con las ratas pretratadas con sertralina y fluoxetina. Sin embargo, el compuesto **7** en ambos pretratamientos bloqueó las lamidas y los acicalamientos en ambas dosis estudiadas mientras que, el compuesto **10** a la dosis de $50\mu\text{g}/5\mu\text{L}$ sólo aumentó los acicalamientos y las lamidas. Es bien conocido que la fluoxetina también es un antagonista del receptor 5HT_{2c} y por ello su respuesta, es aumentar el tono dopaminérgico central^{36,37}. El hecho que, las respuestas ejercidas por el compuesto **7** en los animales pretratados con sertralina y fluoxetina hayan sido bloqueadas, es indicativo de su participación agonística sobre el receptor 5HT_{2c} . Este resultado fue confirmado por la respuesta antagónica ejercida por el compuesto **7** en las ratas pretratadas con apomorfina, al

bloquear las conductas roídas y olfateos; mientras que en el compuesto **10** se observa un leve bloqueo de la conducta olfateo en las ratas pretratadas con apomorfina, frente al incremento significativo de esta conducta mostrado por el compuesto **10**. La apomorfina es un agonista de los receptores de dopamina D_1 - D_2 y aumenta las conductas roídas y olfateos significativamente, y no así las lamidas y los acicalamientos.^{39,40} Pues la actividad de los compuestos **7** y **10** en las ratas pretratadas con apomorfina se debe a la activación del receptor 5HT_{2c} (bloqueo significativo de las conductas de los ganglios basales) para el primer compuesto y la acción de agonística sobre los receptores 5HT_{1a} para el segundo. Así mismo no se descarta la acción indirecta de estos compuestos sobre las neuronas dopaminérgicas presinápticas.

De acuerdo con los resultados farmacológicos podemos presentar una aproximación químico medicinal sobre el diseño de los compuestos **7** y **10**. El compuesto **7** tiene presente dos fragmentos (quinolin-metil y adamantil-metil) unidos a través de un enlace covalente al grupo amino central y fue diseñado como un compuesto híbrido con dos fragmentos farmacofóricos diferentes. En cuanto al núcleo adamantano, está presente en varios compuestos con actividad farmacológica, tal es el caso que la amantadina (**14**) que aumentan la liberación de dopamina endógena (vía indirecta) y son inhibidores de la recaptación presináptica de dopamina⁴¹⁻⁴³ (Fig. 7).

También se conoce que el núcleo adamantil está presente en varios agentes neuroactivos. De hecho, el compuesto **15** es un potente agonista de los receptores del tipo D_1 de la dopamina, de acción oral, por lo que es considerado un potencial agente para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. El adantanserin (**16**) es un antagonista mixto de los receptores de la serotonina $5\text{HT}_{1a}/5\text{HT}_{2a}$, y en la actualidad es un potencial candidato para los ensayos clínicos de Fase II como un agente ansiolítico⁴¹ (Fig. 7). Por tales motivos, el diseño híbrido

del compuesto (**7**) como derivado quinolí-nico está orientado a un novel compuesto con actividad sobre los sistemas dopaminérgicos y/o serotoninérgicos centrales. Los estudios farmacológicos conductuales, nos muestran que tanto el compuesto **7** como el compuesto **10** actúan posiblemente a nivel presináptico aumentando la liberación de dopamina endógena y sobre el receptor $5HT_{1a}$ ejerciendo actividad agonística, ya que los resultados farmacológicos encontrados validan que el fragmento adamantil-metilamino es el responsable de esta actividad. Sin embargo, el compuesto **7**, mostró actividad agonística hacia el receptor $5HT_{2c}$, y esta selectividad se debe a la presencia del fragmento quinolil-metilamino. Por otro lado, la actividad dopaminérgica mostrada por ambos compuestos probablemente proviene de una acción indirecta (a nivel presináptico), y no por la activación de algún receptor dopaminérgico postsináptico, ya que ningún compuesto estudiado posee dentro de sus estructuras los fragmentos farmacóforicos de los receptores D_1 (fragmento 3,4-dihidroxi-feniletilamino) y D_2 (fragmento meta-hidroxi-feniletilamina).

Este estudio tiene algunas limitaciones. La primera es que carece de los estudios específicos para establecer los mecanismos moleculares de la acción farmacológica, de ensayos *in vitro* de unión a receptores y de estudios acerca de los mecanismos de señalización. Se requerirán estudios más amplios para establecer con mayor certeza la acción farmacológica de los compuestos sintetizados. Serán necesarios ensayos adicionales en el futuro para determinar los mecanismos que median la acción de estos nuevos compuestos. En segundo lugar, aun cuando el número de animales utilizado por grupo experimental luce como una posible limitación del estudio, cabe destacar que la tendencia actual es de usar el menor número posible de ratas en experimentos, de acuerdo con el principio de las tres erres: reemplazar, reducir y refinar.

La reducción implica estrategias para disminuir la cantidad de animales necesarios sin comprometer la validez de los resultados, mediante la aplicación de técnicas estadísticas avanzadas. Finalmente, los resultados son inferencias de los datos observados y se reconoce que los compuestos sintetizados y perfilados son apenas candidatos con potencial acción antipsicótica y antiparkinsoniana cuya confirmación requiere de estudios adicionales.

En conclusión, la evaluación farmacológica conductual demostró que los compuestos **7** y **10** a las dosis evaluadas actúan de manera indirecta sobre las vías dopaminérgicas presinápticas y al mismo tiempo sobre el sistema serotoninérgico. El compuesto (**7**), posee actividad agonística sobre los receptores $5HT_{2c}$, lo que abre la posibilidad de ser un novedoso candidato para el tratamiento de las enfermedades neuropsiquiátricas. Así mismo se demostró que el fragmento “adamantil-metilamino” contenido en los compuestos **7** y **10** proporciona la actividad serotoninérgica sobre el receptor $5HT_{1a}$, lo que sugiere que el compuesto **10** podría ser un candidato promotor para tratar las enfermedades neurodegenerativas.

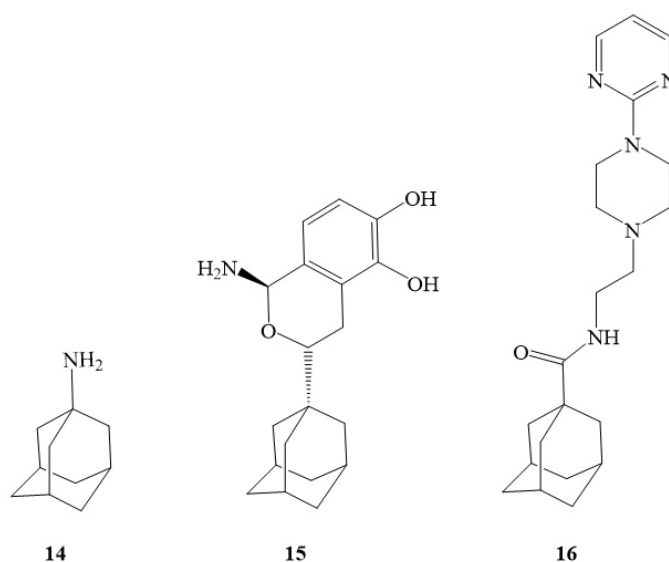


Fig. 7. Compuestos 14 – 16.

Financiamiento

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

Conflicto de interés

No existe ningún conflicto de interés.

Números ORCID de los autores

- María M. Ramírez (MMR):
0000-0001-5894-0706
- José D. García (JDG):
0009-0002-1362-7681
- Marienmy del V. Velásquez (MVV):
0000-0001-7327-166X
- Alexander E. Albarracín (AEA):
0000-0002-5014-2280
- Ligia B. Ángel (LBA):
0000-0003-3324-6202
- Biagina del C. Migliore (BCM):
0000-0002-7993-8389
- Ana B. Cáceres (ABC):
0000-0002-3515-5315
- Jaime E. Charris (JEC):
0000-0003-44042619
- Miguel A. Rodríguez (MAR):
0000-0003-4335-3052
- María del R. Garrido (MRG):
0000-0001-9662-4405
- Anita Israel (AI):
0000-0003-1812-0759
- Simón E. López (SEL):
0000-0002-4326-129X
- Jorge E. Ángel (JEA):
0000-0002-2423-3285

Contribución de los autores

MMR, JDG, MVV y AEA realizaron la parte experimental, tanto de síntesis como farmacológica. LBA, MMR, BCM y JEA diseño, síntesis y evaluación farmacológica del compuesto. ABC, JEC, MRG, AI y SEL

participaron activamente en la toma de los espectros del compuesto, obtención de los animales para la parte de la evaluación farmacológica, ayuda económica, colaboración en la revisión del manuscrito y correcciones iniciales y la traducción en el caso que se ameritaba del manuscrito.

REFERENCIAS

1. **Aminoff MJ, Daroff RB.** Neuropharmacology - Serotonin. En: Encyclopedia of the Neurological Sciences, 2nd Edition. New York: Academic Press Inc, Elsevier; 2014, p 145-147.
2. **Ben-Sachar D, Zuk R, Gazawi H, Ljubuncic P.** Dopamine toxicity involves mitochondrial complex I inhibition: implications to dopamine-related neuropsychiatric disorders. *Biochem Pharmacol* 2004; 67(10): 1965-1974. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.02.015>
3. **Zhang A, Neumeyer J, Baldessarini R.** Recent Progress in Development of Dopamine Receptor Subtype-Selective Agents: Potential Therapeutics for Neurological and Psychiatric Disorders. *Chem Rev* 2007; 107(1): 274-302. <https://doi.org/10.1021/cr050263h>
4. **Long JP, Heintz S, Cannon JG, Kim J.** Inhibition of the sympathetic nervous system by 5,6-dihydroxy-2- dimethylaminotetralin (M-7), apomorphine and dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1975; 192(2): 336-342. PMID: 1117421.
5. **Huang Y, Luedtke R, Freeman R, Wu L, Mach R.** Synthesis and Structure-Activity Relationships of Naphthamides as Dopamine D₃ Receptor Ligands. *J Med Chem* 2001; 44(11): 1815-1826. <https://doi.org/10.1021/jm0100077>
6. **Sidhu A, Laruelle M, Vernier P.** Dopamine Receptors and Transporters: Function, Imaging and Clinical Implication. 2nd Edition. Florida, US: CRC Press; 2003. <https://doi.org/10.1201/b15280>
7. **Beaulieu J, Gainetdinov R.** The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacol Rev* 2011; 63(1): 182-217. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>

8. **Wieringen J, Booij J, Shalgunov V, Elsinga P, Michel M.** Agonist high- and low-affinity states of dopamine D₂ receptors: methods of detection and clinical implications. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2013; 386(2): 135-154. <https://doi.org/10.1007/s00210-012-0817-0>
9. **Fisone G, Borgkvist A, Usiello A.** Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(7-8): 857-872. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3269-3>
10. **Snel J, Tieges Z, Lorist M.** Effects of caffeine on sleep and wakefulness: an update. En: *Coffee, Tea, Chocolate and the Brain*. 1st Edition. Florida, US: CRC Press; 2004, p 13-34. <https://hdl.handle.net/11245/1.275323>
11. **Rodman MJ.** Cómo y Porqué de la Farmacoterapia. 17th Ed. San Bernardino (México DF): Ediciones P.L.M. S.A; 1981.
12. **Pugsley TA, Davis MD, Akunne HC, MacKenzie RG, Shih YH, Damsma G, et al.** Neurochemical and functional characterization of the preferentially selective dopamine D₃ agonist PD 128907. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275(3): 1355-1366. PMID: 8531103.
13. **Arpa Gutiérrez FJ, Vivancos Matellano F.** Tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Vol 28 (Nº3). *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004; 28: 57-69. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_3parkinson.pdf
14. **Di Giovanni G, Esposito E, Di Matteo V.** Role of Serotonin in Central Dopamine Dysfunction. *J CNS Neurosci Ther* 2010; 16(3): 179-194. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00135.x>
15. **Moraga-Amaro R, Gonzalez H, Pacheco R, Stehberg J.** Dopamine receptor D₃ deficiency results in chronic depression and anxiety. *Behav Brain Res* 2014; 274: 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.055>
16. **Di Matteo V, Di Mascio M, Di Giovanni G, Esposito E.** Acute administration of amitriptyline and mianserin increases dopamine release in the rat nucleus accumbens: Possible involvement of serotonin 2C receptors. *Psychopharmacology* 2000; 150(1): 45-51. <https://doi.org/10.1007/s002130000420>
17. **Moreau JL, Bös M, Jenck F, Martin JR, Mortas P, Wichmann J.** 5HT_{2C} receptor agonists exhibit antidepressant-like properties in the anhedonia model of depression in rats. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996; 6(3): 169-175. [https://doi.org/10.1016/0924-977X\(96\)00015-6](https://doi.org/10.1016/0924-977X(96)00015-6)
18. **Ellenbroek BA, Prinssen EPM.** Can 5-HT₃ antagonists contribute toward the treatment of schizophrenia? *Behav Pharmacol* 2015; 26(1-2): 33-44. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000102>
19. **Mamo D, Kapur S, Shammi C, Papatheodorou G, Mann S, Therrien F, et al.** A PET study of Dopamine D₂ and Serotonin 5-HT₂ Receptor Occupancy in Patients with schizophrenia treated with therapeutic doses of ziprasidone. *Am J Psychiatry* 2004; 161(5): 818-825. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.818>
20. **Kapur S, Seeman P.** Does Fast Dissociation from the Dopamine D₂ Receptor Explain the Action of Atypical Antipsychotics? A New Hypothesis. *Am J Psychiatry* 2001; 158(3): 360-369. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.3.360>
21. **Ichikawa J, Ishii H, Bonaccorso S, Fowler WL, O'Laughlin IA, Meltzer HY.** 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: A possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem* 2001; 76(5): 1521-1531. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00154.x>
22. **Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M.** Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine 2C receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295(1): 226-232. PMID: 10991983.
23. **Etievant A, Bétry C, Haddjeri N.** Partial Dopamine D₂/Serotonin 5-HT_{1A} Receptor Agonists as New Therapeutic Agents. *Open Neuropsychopharmacol J* 2010; 3: 1-12. <https://doi.org/10.2174/1876523801003010001>
24. **Perdomo LE, Balza K, Acurero GA, Angel LB, Dabian AS, Faria AR, et al.** Design,

- synthesis and preliminary pharmacologic evaluation of 2-aminoindane-quinoline analogs as dopaminergic agents. *Der Pharma Chemica*. 2015; 7(5): 130-135. Disponible en: <https://www.derpharmachemica.com/pharma-chemica/design-synthesis-and-preliminary-pharmacologic-evaluation-of-2-aminoindanequinoline-analogs-as-dopaminergic-agents.pdf>
25. **Meth-Cohn O, Narine B, Tarnowski B.** 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* 1981; 1(0): 1520-1530. <https://doi.org/10.1039/P19810001520>
26. **Srivastava A, Singh RM.** Vilsmeier-Haack reagent: A facile synthesis of 2-chloro-3-formylquinolines from N-arylacetamides and transformation into different functionalities. *ChemInform* 2006; 37(2): 1868-1875. <https://doi.org/10.1002/chin.200602144>
27. **Rossi RA, Pierini AB, Palacios SM.** Nucleophilic Substitution by the S_N1 Mechanism on Alkyl Halides. *J Chem Educ* 1989; 66(9): 720. <https://doi.org/10.1021/ed066p720>
28. **Andujar SA, de Angel BM, Charris JE, Israel A, Suárez-Roca H, López SE, et al.** Synthesis, dopaminergic profile and molecular dynamics calculations of N-Aralkyl substituted 2-aminoindans. *Bioorg Med Chem* 2008; 16(6): 3233-3244. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.12.027>
29. **Ángel-Guío J, Santiago A, Rossi R, Migliore de Angel B, Barolo S, Andújar S, et al.** Synthesis and preliminary pharmacological evaluation of methoxylated indoles with possible dopaminergic central action. *Lat Am J Pharm* 2011; 30(10): 1934-1942. Disponible en: http://www.latamjpharm.org/resumenes/30/10/LA-JOP_30_10_1_10.pdf
30. **Ferrer R, Urdaneta N, Porta N, Rodríguez L, Rosales C, Espinoza G, et al.** Novedosos agentes dopaminérgicos centrales derivados del 2-aminoindano- 4,7 disustituido atípico. Síntesis y perfil farmacológico central. *Invest Clin* 2015; 56(2): 137-154. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/28977>.
31. **Snedecor G, Cochran W.** Statistical Methods. 7th Edition. Iowa State University Press, Ames. Iowa, USA. 1980.
32. **Seeger TF, Seymour PA, Schmidt AW, Zorn SH, Schulz DW, Lebel LA, et al.** Ziprasidone (CP-88,059): a new antipsychotic with combined dopamine and serotonin receptor antagonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275(1): 101-113. PMID: 7562537.
33. **Kapur S, Roy P, Daskalakis J, Remington G, Zipursky R.** Increased dopamine D₂ receptor occupancy and elevated prolactin level associated with addition of haloperidol to clozapine. *Am J Psychiatry* 2001; 158(2): 311-314. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.2.311>
34. **Bardin L, Kleven M S, Barret-Grévoz C, Depoortere R, Newman-Tancredi A.** Antipsychotic-like vs. cataleptogenic actions in mice of novel antipsychotics having D₂ antagonist and 5-HT_{1A} agonist properties. *Neuropsychopharmacol* 2006; 31(9): 1869-1879. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300940>
35. **Murphy SM, Owen E, Tyrer P.** Comparative assessment of efficacy and withdrawal symptoms after 6- and 12-weeks treatment with diazepam or buspirona. *Br J Psychiatry* 1989; 154(4): 529-534. <https://doi.org/10.1192/bjp.154.4.529>
36. **Freo U, Merico A, Ermani M, Ori C.** Cerebral metabolic effects of fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline in the conscious rat. *Neurosci Lett* 2008; 436(2): 148-152. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.03.009>
37. **Millan MJ.** Serotonin 5-HT_{2C} Receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie* 2005; 60(5): 441-460. <https://doi.org/10.2515/therapie:2005065>
38. **Rollema H, Lu Y, Schmidt AW, Sprouse JS, Zorn SH.** 5HT_{1a} receptor activation contributes to Ziprasidone-induced dopamine release in the rat prefrontal cortex. *Biol*

- Psychiatry 2000; 48(3): 229-237. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00850-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00850-7)
39. **Castall B, Marsden CD, Naylor RJ, Pycock CJ.** Stereotyped behaviour patterns and hyperactivity induced by amphetamine and apomorphine after discrete 6-hydroxydopamine lesions of extrapyramidal and mesolimbic nuclei. *Brain Res* 1977; 123(1): 89-111. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90645-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90645-X)
40. **Costall B, Naylor R J, Cannon J G, Lee T J.** Differentiation of the dopamine mechanisms mediating stereotyped behaviour and hyperactivity in the nucleus accumbens and caudate-putamen. *J Pharm Pharmacol* 1977; 29(6): 337-342. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1977.tb11331.x>
41. **Liu J, Obando D, Liao V, Lifa T, Codd R.** The many faces of the adamantyl group in drug design. *Eur J Med Chem* 2011; 46(6): 1949-1963. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.047>
42. **Malo M, Brive L, Luthman K, Svensson P.** Selective pharmacophore models of dopamine D₁ and D₂ full agonists based on extended pharmacophore features. *Chem Med Chem* 2010; 5(2): 232-246. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200900398>
43. **Camps P, Duque MD, Vázquez S, Naesens L, De Clercq E, Sureda FX, et al.** Synthesis and pharmacological evaluation of several ring-contracted amantadine analogs. *Bioorg Med Chem* 2008; 16(23): 9925-9936. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.10.028>