

Síntesis de noveles compuestos: derivados de la quinolina, la lolidina y el adamantano con posible actividad dopaminérgica central

María M. Ramírez¹, Katherin Balza¹, Gustavo Acurero¹, José Ortega¹, Cecire Rosales¹, Roberto Rossi², Ana Santiago², Silvana Basso², Biagina Migliore de Angel³, Heberto Suárez Roca³, Jaime Charris⁴, Ricardo D. Enriz⁵ y Jorge E. Angel Guío^{1}*

¹Laboratorio de Síntesis Orgánica y Diseño de Fármacos. Departamento de Química. Facultad Experimental de Ciencias. Universidad del Zulia, Venezuela.

²INFIQC. Departamento de Química Orgánica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Ciudad Universitaria 5000, Córdoba, Argentina.

³Sección de Farmacología. Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Venezuela. ⁴Laboratorio de Síntesis Orgánica. Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

⁵Departamento de Química, Universidad Nacional de San Luis, IMIBIO-SL (CONICET), Chacabuco 915, 5700 San Luis, Argentina.

Recibido: 30-03-2012 Aceptado: 30-07-2012

Resumen

Es bien conocido que tanto, en la región Zuliana como en Venezuela, existe una alta incidencia de las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, lo que nos ha motivado a orientar nuestra investigación hacia esta importante área de la salud en la búsqueda y desarrollo racional de nuevos medicamentos. Estas enfermedades tales como, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la corea de Huntington entre otras, están relacionadas con los daños del sistema dopaminérgico central. En el presente trabajo se describe la síntesis de los compuestos clorhidrato de N-[(8-metilquinolin-3-il)-metil]-2-aminoindano (3), clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina) (9) y los bromhidratos del N-aralquilamino-metiladamantano (15 a-c), no reportados en la literatura. En su diseño se tomaron en cuenta las aproximaciones químico medicinales para la búsqueda de noveles agentes con actividad dopaminérgica central, capaces de aliviar algunas de estas enfermedades y actualmente se están realizando los ensayos pre-clínicos. Mediante los de estudios de RMN en una y dos dimensiones, sus estructuras fueron demostradas.

Palabras clave: dopamina, sistema nervioso central (SNC), quinolina, lolidina, adamantano.

* Autor para la correspondencia: jangel63@yahoo.com

Synthesis of novel compounds: quinoline, lilolidine and adamantane derivatives with possible central dopaminergic activity

Abstract

It is well known that there is a high incidence neurodegenerative and psychiatric disorders in the Zulian region as well as in the rest of Venezuela, which has motivated us to direct our investigation towards this important area of health in rational searching for and developing of new drugs. These disorders, such as schizophrenia, Parkinson's disease, Huntington chorea, among others, are related with damage of the central dopaminergic system. In the present work, the synthesis of chlorhydrate compounds of N-[(8-methylquinoline-3-yl)-methyl]-2-aminoindane (3), chlorhydrate of 6-(2-aminoindanyl)-N-(2,4,5,6-tetrahydro-1H-pyrrole[3,2,1-ij]quinoline) (9) and hydrobromides of N-aralkylamino-methyladamantane (15 a-c), not previously reported in the literature, is described. In their design it was taken into account medicinal chemistry approaches for the search of novel agents with central dopaminergic activity and able to relief some of these diseases. Preclinical assays are currently being performed. Their structures were demonstrated by means of one- and two-dimension NMR.

Keywords: dopamine, central nervous system (CNS), quinoline, lilolidine, adamantane.

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas están relacionadas con la actividad de los neurotransmisores centrales tales como, la Dopamina y Serotonina, que se involucran en los procesos motores, cognoscitivos, conductuales y neurocrinos (1); al contribuir en el control neurofisiológico de la activación (alerta, vigilia y sueño), la atención, la iniciación y finalización del movimiento, la percepción, la motivación y la emoción (2). Además, juega un papel significativo en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson, de la esquizofrenia, de la manías, de la depresión, de la disquinesia tardía, del síndrome de Tourette, de las adicciones a las drogas y de los desórdenes de alimentación (2, 3). La acción de la dopamina está mediada a través de sus receptores, que se han clasificado en cinco subtipos los $D_1 - D_5$, y fueron divididos farmacológicamente en dos familias; los D_1 y los D_2 (4). Los receptores de la familia D_1 (subtipos D_1 y D_5) están acoplados a la proteína Gs, cuya función es

estimular la formación del AMPc (Adenosín monofosfato cíclico) como segundo mensajero (principal mecanismo de la transducción de señales). Los receptores de la familia D_2 (D_2 , D_3 y D_4) inhiben la formación de AMPc. Estos subtipos ($D_1 - D_5$) se encuentran ampliamente distribuidos en las diversas regiones del SNC (1). El receptor D_2 es uno de los más estudiados a nivel clínico y pre-clínico. Su bloqueo a nivel del sistema mesolímbico genera un efecto antipsicótico (antiesquizofrénico) pero se generan las manifestaciones extrapiramidales como efectos secundarios. Esto ocurre ya que al no ser selectivo puede bloquear a los mismos receptores en el cuerpo estriado (núcleos: caudado y putamen) del sistema extrapiramidal. En cambio, el bloqueo de estos receptores a nivel del sistema límbico se asocia únicamente con la respuesta antipsicótica (5, 6). Por otro lado se ha encontrado que la serotonina juega también un papel preponderante en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica al ser inhibida a nivel central, el aumento de la serotonina inhibe la liberación de la

dopamina a nivel de los ganglios basales mediante las conexiones axo axónicas a través de los receptores $5HT_{2A}$. Al antagonizar estos receptores ($5HT_{2A}$) en este nivel se observa un aumento de la neurotransmisión dopaminérgica en el cuerpo estriado y en la corteza prefrontal, lo que trae como consecuencia una disminución de los efectos extrapiramidales ocasionados por los antipsicóticos convencionales (7). Por otro lado, la activación de los receptores $5HT_{1A}$ incrementan la liberación cortical de dopamina a nivel de la corteza prefrontal (8). Se ha demostrado que el bloqueo concomitante de los receptores $5HT_{2A}$ (principalmente) y los receptores D_2 reducen la función dopaminérgica en el sistema mesolímbico. De todas las enfermedades neurológicas, el mal de Parkinson y la Esquizofrenia han sido las más estudiadas desde los puntos de vista de la química medicinal y la farmacología (9). La esquizofrenia es un trastorno psicótico crónico, su fisiopatología, etiología y tratamiento racional siguen siendo inciertos. El tratamiento consta del uso de fármacos antipsicóticos (medicamentos de primera y segunda generación), que en su mayoría son antagonistas de la dopamina (D_2), serotonina ($5HT_{2A}$) y otros receptores de monoaminas. Los síntomas de la esquizofrenia son un conjunto que se superpone, incluyendo los síntomas positivos (alucinaciones, los delirios y los trastornos del pensamiento), negativos (anhedonia, alogía y la asocialidad) y cognitivos (déficit de atención, disfunción ejecutiva y la memoria) (10). La enfermedad de Parkinson constituye, un proceso crónico y progresivo provocado por la degeneración neuronal en la sustancia negra, lo que conlleva a una disminución en los valores de dopamina. Este daño de los ganglios basales, cuya función es el mantenimiento de la postura corporal y de las extremidades, junto con la producción de movimientos espontáneos y automáticos que acompañan a los actos voluntarios, justifica las alteraciones motrices que aparecen con esta enfermedad. Los síntomas incluyen el temblor, la bradicinesia (enlentecimiento de los movimientos), acinesia (dificultad para el

movimiento) e hipocinesia (reducción de la amplitud de los movimientos). Esta patología afecta principalmente a la cara y a los músculos axiales, por lo que se convierte en uno de los síntomas más incapacitantes. La rigidez causada por el aumento del tono, produce una mayor resistencia para la realización del movimiento pasivo en la extremidad afectada (11). Los fármacos actualmente empleados en la farmacoterapia de la enfermedad de Parkinson pueden clasificarse en: a) Fármacos que aumentan la actividad dopaminérgica, tales como, precursores de la dopamina (levodopa), agonistas dopaminérgicos e inhibidores del metabolismo de la dopamina. b) Fármacos que disminuyen la actividad colinérgica, donde se incluyen los anticolinérgicos de acción central y la amantadina (11).

En la actualidad el desarrollo de nuevos fármacos como antipsicóticos y anti Parkinson, están orientados a la búsqueda de compuestos selectivos que permitan el mínimo de efectos secundarios. En el presente trabajo se sintetizaron los derivados de quinolina (3), lilolidina (9) y los Bromhidratos de N-aralquilamino-metiladamantano (15 a-c), que fueron diseñados tomando en cuenta las aproximaciones químico medicinales (12-20) y sus rutas sintéticas poseen estrategias novedosas que involucran los Métodos Polares enmarcados en la Síntesis Orgánica, en la Síntesis de los Compuestos Heterocíclicos, y en la Síntesis Orgánica por la vía Radicalaria S_{RN}^1 ; (21-24, 16, 18, 19) para la búsqueda de noveles agentes con actividad dopaminérgica central, capaces de aliviar algunas de las enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas.

Materiales y métodos

Todos los reactivos y solventes utilizados son grado analítico. En los casos necesarios, los solventes fueron sometidos a previos procesos de purificación y de secado mediante métodos estándares. Los espectros de resonancia magnética nuclear de 1H y ^{13}C se realizaron en un espectrofotómetro

Joel de 270 MHz. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns 300°C. El proceso de hidrogenación se realizó utilizando un aparato Parr de baja presión, empleando para ello Pd/C 10% como catalizador.

Procedimiento para la obtención del compuesto final clorhidrato de N-[(8-metilquinolin-3-il)metil]-2-aminoindano (3)

Síntesis de la 2-cloro-8-metil-3-formilquinolina (1)

En un balón de tres bocas se añadieron 4 mL de la N,N-dimetilformamida (DMF), y este fue sumergido dentro de un baño de hielo con agitación constante. Posteriormente se adicionó gota a gota 9 mL de oxocloruro de fósforo (POCl₃), empleando un embudo de adición y manteniendo la temperatura menor a 20°C. Una vez formado el reactivo de Vilsmeier (DMF-POCl₃), se añadió 2 g (13,42 mmol) de la 3-metil-acetanilida en dos porciones y la mezcla fue sometida a reflujo por 4 horas a una temperatura de 100°C. Finalizada la reacción se le adicionó H₂O/hielo cuidadosamente, el sólido formado se filtró, se lavó con abundante agua y se secó. El crudo obtenido fue purificado por cromatografía de columna empleando como eluyente diclorometano (CH₂Cl₂), obteniéndose 0,46 g (17%) de un sólido blanco, con un punto de fusión de 138-140°C (Lit.²¹ p.f. 137°C).

Síntesis del clorhidrato de N-[(8-metilquinolin-3-il)-metil]-2-aminoindano (3)

A una mezcla de 0,145 g (0,70 mmol) del compuesto (1) (2-cloro-8-metil-3-formilquinolina), 10 mL de metanol y cantidad suficiente de éter/HCl (para garantizar la total disolución de la quinolina) en un balón de 100 mL, se le adicionó gota a gota una solución de 0,101 g (0,5894 mmol) del 2-aminoindano (2) en 10 mL de metanol con agitación constante. Finalizada la adición, la solución resultante se

sometió a reflujo, por 72 horas a una temperatura comprendida entre 80 a 150°C. El crudo obtenido se disolvió en 5 mL de metanol (seco) y se realizó una reacción de hidrogenación catalítica, utilizando 0,260 g de Pd/C al 5%. Una vez concluida la hidrogenación, el catalizador se removió por filtración y el solvente fue evaporado a presión reducida. El crudo se purificó a través de cromatografía de columna usando sílica gel (fase estacionaria) y cloroformo, cloroformo-metanol (9:1) y metanol, como eluentes; el aceite fue convertido en su sal clorhídrica, al ser tratado con éter/HCl y se obtuvo 0,150 g (79%) de un sólido marrón, con un punto de fusión de 220-222°C. ¹H-RMN (D₂O) δ(ppm): 2,74 (s, 3H, CH₃); 3,07 (dd, 2H, CH₂ (pseudoaxiales-indano), J= 2,5 Hz y J= 14,7 Hz); 3,39 (dd, 2H, CH₂ (pseudoequatoriales-indano), J=7,4 Hz y J= 17,2 Hz); 4,17 (m, 1H, CH (indano)); 4,9 (d, 2H, CH₂); 7,29 (m, 4H, CH, Ar-H indano); 7,73-7-78 (dt, 1H, CH, Ar-H quinolina, J=7,4 Hz); 7,85 (d, 1H, CH, Ar-H J=7,4 Hz); 7,96 (d, 1H, CH, Ar-H); 7,99 (s, 1H, CH, Het-quinolina); 8,86 (s, 1H, CH). ¹³C-RMN (D₂O) δ(ppm): 16,41 (CH₃ quinolina); 37,29 (CH₂ (indano)); 51,67 (CH (indano)); 100 (CH₂); 125,07, 127,50 (CH, aromáticos indano); 126,57, 129,88, 134,77 (CH, aromáticos quinolina); 144,33 (CH, Het-quinolina); 147,16 (CH, Het-quinolina). RMN-HETCOR (D₂O) δ(ppm): A 16,41 (CH₃ quinolina) se correlaciona con la señal a 2,74 (s, 3H, CH₃); a 37,29 (CH₂ (indano)) se correlaciona con las señales a 3,07 (dd, 2H, CH₂ (pseudoaxiales-indano)) y 3,39 (dd, 2H, CH₂ (pseudoequatoriales-indano)); a 51,67 (CH (indano)) se correlaciona con la señal a 4,17 (m, 1H, CH (indano)); a 100 (CH₂) se correlaciona con la señal a 4,9 (d, 2H, CH₂); a 125,07, 127,50 (CH, aromáticos indano) se correlacionan con la señal a 7,29 (m, 4H, CH, Ar-H indano); a 126,57 (CH, Het-quinolina) se correlaciona con la señal a 7,96 (d, 1H, CH, Het-quinolina); a 134,77 (CH, quinolina) se correlaciona con la señal a 7,85 (d, 1H, CH, Ar-H quinolina); a 147,16 (CH, Het-qui-

nolina) se correlaciona con la señal a 8,86 (s, 1H, CH, Het-quinolina).

Procedimiento para la obtención clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina) (9)

Síntesis del éster N-1-indolin- β -propanoato de metilo (6)

A una solución de 0,31 g (13,48 mmol) de sodio metálico en 10 mL de metanol, se le añadió gota a gota una mezcla de 2 mL de indolina (4) (2,126 g, 17,87 mmol), 1,23 mL de acrilato de metilo (5) (1,13 g, 13,16 mmol) en 5 mL de metanol con agitación constante. La mezcla resultante fue dejada bajo agitación constante y a temperatura ambiente durante 24 horas. Finalizada la reacción, se adicionó una solución acuosa de HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavo sucesivamente con agua y fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente fue eliminado bajo presión reducida obteniéndose 1,9 g (70%) de un aceite vino tinto (Rf= 0,8).

Síntesis del ácido N-1-indolin- β -propiónico (7)

A 1.5 g (7,32 mmol) del compuesto (6), se le añadieron 20 mL de hidróxido de sodio al 20% y de 5 mL de etanol acuoso, la mezcla se calentó entre 100 a 120°C durante aproximadamente 24 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida quedando un residuo acuoso, el cual fue diluido en agua, y luego fue llevado a pH 5 con una solución de ácido sulfúrico al 10% y extraído con acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con agua y fue secado sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente fue eliminado bajo presión reducida obteniéndose 1.2 g (86%) de un aceite viscoso marrón que precipitó lentamente formando un sólido marrón en forma de cruz de malta mostrando pureza, p.f. 71-72°C (Lit.²² p.f. 75-76°C).

Síntesis de la cetona 5-cetolilolidina (6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-2H-pirrol[3,2,1,ij]quinolina) (8)

Se pesaron en un balón de 100 mL 0,5 g (2,62 mmol) del compuesto (7), al cual se le añadieron 5 g de ácido polifosfórico y 3 mL de ácido acético, la mezcla fue sometida a calentamiento en un baño de arena (entre 60 a 120°C), con agitación constante y a presión reducida entre 2 a 3 horas. Finalizado el tiempo de reacción se añadió hielo triturado y se extrajo con varias porciones de diclorometano (a pH= 2.0-3.5), empleando pequeñas cantidades de bicarbonato de sodio. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente fue eliminado bajo presión reducida obteniéndose un crudo de color marrón el cual fue purificado por cromatografía de columna empleando como eluyente cloroformo y cloroformo-acetato de etilo (9:1), obteniéndose 0,130 g (30%) de un aceite amarillo oscuro casi marrón, que precipita lentamente como un sólido amarillo, p.f. 58°C (Lit.²² p.f. 55-56°C).

Síntesis del clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina) (9)

A 0,110 g (0,635 mmol) de la 5-cetolilolidina (8) se le adicionaron 0,092 g (0,5422 mmol) del 2-aminoindano (2), 25 mL de metanol y 0,04 mL de ácido clorhídrico concentrado (pH= 1-2), la solución fue sometida a reflujo por 72 horas, a un rango de temperatura entre 70 a 150°C. Posteriormente en frío se añadió 0,01 g (0,1478 mmol) de cianoborohidruro de sodio, y controlando el pH entre 2-3 unidades. La mezcla se dejó a temperatura ambiente con agitación constante por 72 horas, luego las sustancias volátiles se eliminaron a presión reducida. Seguidamente se añadió 10 mL de agua, se trató con HCl concentrado en exceso y se lavó con éter etílico. La fase acuosa se llevó a un rango de pH entre 8 a 10 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y se extrajo con diclorometano. Los ex-

tractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó a través de cromatografía de columna usando sílica gel (fase estacionaria) y como eluentes cloroformo y metanol; el aceite (marrón) fue disuelto en éter o diclorometano, y posteriormente fue tratado con una solución recién preparada de éter/HCl para dar 0,050 g (28%) de un sólido amarillo (higroscópico), con un punto de fusión de 255-257°C. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2,75 (t, 2H, CH_2); 2,98 (dd, 2H, CH_2 (pseudoaxiales-indano) $J=6,75$ Hz y $J=13,5$ Hz); 3,26 (dd, 2H, CH_2 (pseudoequatoriales-indano) $J=6,75$ Hz y $J=13,5$ Hz); 3,96 (m, 1H, CH (indano)); 4,89 (t, 1H, CH); 7,22 (m, 4H, Ar-H, indano); 7,67 (pst, 1H, Ar-H (C_8), $J=7,7$ Hz y $J=7,7$ Hz); 7,83 (dd, 1H, Ar-H (C_9), $J=7,7$ Hz y $J=1,9$ Hz); 7,97 (d, 1H, Ar-H (C_7), $J=7,7$ Hz); 8,36 (d ancho, 1H, NH). $^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 2,92 (d, 2H, CH_2); 3,02 (dd, 2H, CH_2 (pseudoaxiales-indano)); 3,24 (pst, 2H, CH_2); 3,40 (dd, 2H, CH_2 (pseudoequatoriales-indano)); 3,77 (t, 2H, CH_2); 3,86 (dt, 2H, CH_2); 4,08 (m, 1H, CH (indano)); 5,03 (t, 1H, CH); 7,25 (m, 4H, Ar-H, indano); 7,77 (pst, 1H, Ar-H (C_8), $J=6,75$ Hz y $J=6,75$ Hz); 7,89 (dd, 1H, Ar-H (C_9), $J=6,75$ Hz y $J=1,7$ Hz); 8,1 (dd, 1H, Ar-H (C_7), $J=6,75$ Hz y $J=1,7$ Hz). $^{13}\text{C-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 27,62 (CH_2); 37,37 (CH_2 (C_1) y CH_2 (C_1 y C_3)); 48,37 (CH_2); 51,27 (CH (indano)); 54,42 (CH_2); 106,68 (CH); 119,65, 123,92, 124,58, 127,22, 128,70, 129,19, 135,77, 138,94, 143,24 carbonos aromáticos.

Procedimiento para la obtención de los Bromhidratos de N-aralquilamino-metiladamantano (15 a-c)

Síntesis del 1-nitrometiladamantano (11)

En un balón de tres bocas de 250 mL, equipado con flujo de nitrógeno y agitador magnético, se colocó 100 ml de DMSO seco y desgasificado y se añadió nitrometano

(3 mmol) y propanona (2 mmol), luego de 15 min se adicionó a la solución el compuesto 10 (1 mmol) y la mezcla de reacción fue irradiada en un reactor equipado con dos lámparas UV de 400-W durante 360 minutos. Luego, la reacción fue detenida adicionando un exceso de nitrato de amonio. El residuo se disolvió en 300 mL de agua y se extrajo con 100 mL de éter etílico. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel, eluyendo con éter de petróleo - éter etílico (98:2) y obteniéndose un aceite amarillo con un 27% de rendimiento.²³ $^1\text{H-RMN}$ δ (ppm): 1,70 - 2,50 (m, 15H, Ad); 4,30 (s, 2H, CH_2).

Síntesis del clorhidrato amino-metiladamantano (12)

Se colocó en un envase especial para hidrogenar 0,47 g (2,41 mmol) del compuesto 11 sobre una mezcla de 0,21 g de Pd-C 10% en 1,2 mL de HCl concentrado y 40 mL de etanol absoluto, a temperatura ambiente y una presión inicial de 10 psi, después de absorbida la cantidad calculada de hidrógeno, el catalizador fue removido por filtración y el filtrado fue rotavaporado obteniéndose un aceite amarillo, que al ser disuelto en 1 mL de éter y luego tratado con una mezcla recién preparada de éter - HCl produjo la amina clorhidrato como un sólido de color blanco 0,31 g (64% de rendimiento) con un punto de fusión de 195°C. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 1,57 - 2,01 (m, 15H, Ad); 2,64 (s, 2H, CH_2). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm): 27,82; 32,11; 36,25; 39,55 (CH y CH_2 Ad); 51,11 (CH_2 -Ad).

Síntesis de los clorhidratos de N-aralquilamino-metiladamantano (14 a-c)

En un balón de una boca se colocó 0,15 g (0,75 mmol) del compuesto 12 disuelto en 30 mL de metanol y luego se adicionó 0,15 g de cada una de las fenilcetonas 13 a-c, se sometió a reflujo por 5 horas y posteriormente se añadió 0,04 g (0,6 mmol) de cianoborohidruro de sodio. La mezcla se dejó a temperatura ambiente con agitación por 72 horas, fi-

nalizado el tiempo se trato con 1 mL de ácido clorhídrico concentrado, se añadió 20 mL de agua y se extrajo con éter etílico. Se separaron las capas y la fase acuosa se llevó a pH 10 adicionando una solución de hidróxido de sodio al 30 %, se extrajo con éter etílico y los extractos etéreos se combinaron y se lavaron con agua. Finalmente la capa etérea se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente fue evaporado a presión reducida. El aceite obtenido fue tratado con una solución de éter-HCl 1:1 para dar un sólido blanco y se purificó bajo reflujo en una mezcla de carbón activado en metanol (18).

Síntesis de los bromhidratos de N-aralquilamino-metiladamantano (15 a-c)

En un balón de una boca se disolvió por separado cada uno de los compuestos (14 a-c) (0,07 g; 0,199 mmol) en una mínima cantidad de metanol, hasta asegurar la disolución del compuesto (en caliente). Una vez disuelto el compuesto, se adicionó HBr 48% (2 mL) y se sometió a reflujo durante aproximadamente 12 horas. A la disolución resultante se le adicionó una pequeña cantidad de carbón activado manteniendo el reflujo durante 20 minutos, luego fue filtrada y se eliminó el solvente a presión reducida, obteniendo un sólido marrón.

N-[(3-hidroxi-fenil)-metil-etil]-1-metil-adamantano (15a)

(Rendimiento: 77%; punto de fusión: 270°C) $^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 1,58 - 1,59 (d, 3H, CH_3); 1,68 - 2,08 (m, 15H, CH y CH_2 Ad); 2,61 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Ad}$); 3,28-3,33 (d, d, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$); 3,75-4,14 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$); 6,88 (d,d, 1H, H-6, J= 1,5; 6); 6,95 (d, 1H, H-4, J= 1,8; 7,2); 7,05 (d,d, 1H, H-2, J= 3; 3); 7,20 (d,d, 1H, H-5, J= 6; 9).

N-[(4-hidroxi-fenil)-metil-etil]-1-metil-adamantano (15 b)

(Rendimiento: 89%; punto de fusión: 240°C) $^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 1,20-1,22 (d, 3H, CH_3); 1,61-2,02 (m, 15H, CH y CH_2 Ad); 2,41 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Ad}$); 2,75-3,13 (d, d, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$); 4,84-5,05 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$); 6,79 (d, 2H, ArH (C_3 y C_5 aralquil), J=8,4); 7,10 (d, 2H, ArH (C_2 y C_6 aralquil), J= 8,4).

N-[(3,4-dihidroxi-fenil)-metil-etil]-1-metil-adamantano (15 c)

(Rendimiento: 86%; punto de fusión: 220-222°C) $^1\text{H-RMN}$ (MeOD) δ (ppm): 1,21-1,24 (d, 3H, CH_3); 1,58 - 1,78 (m, 15H, $-\text{CH}$ y CH_2 Ad); 2,02 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{-Ad}$); 2,62-2,74 (d,d, 2H, $-\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$); 4,98 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$); 6,58-6,62 (d,d, 1H, H-6, J= 1,9; 8); 6,70-6,71 (d, 1H, H-2, J=1,9); 6,76-6,79 (d, 1H, H-5, J=8).

Resultados y discusión

En el presente trabajo se describe la síntesis de los compuestos clorhidrato de N-[(8-metilquinolin-3-il)-metil]-2-aminoindano (3), clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina) (9) y los Bromhidratos del N-aralquilamino-metiladamantano (15 a-c). Cabe destacar que en estos diseños, se consideraron las aproximaciones químico medicinales de los compuestos relacionados y reportados por nosotros (12-19). Para ello se utilizó la estrategia químico-medicinal llamada hibridación, en donde un agonista o antagonista del receptor D_2 estaría unido a través de un enlace covalente, con una porción que contenga un agonista o antagonista de los receptores 5HT_{1a} o 5HT_{2a} (20). Estos dos fragmentos están presentes con el propósito de lograr una interacción concomitante entre ellos y los receptores de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico central, respectivamente.

Las rutas sintéticas se muestran en las Figuras 1-3, y además, se escogieron como intermediarios claves, los compuestos 2-cloro-8-metil-3-formilquinolina (1), 5-cetolilolidina (6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-2*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolina) (8) y el aminometiladamantano (12).

Para la síntesis del producto final (3), se inicia con la reacción entre el reactivo de Vilsmeier (DMF-POCl₃) previamente preparado con la 3-metil-acetanilida, de acuerdo al procedimiento seguido por Meth-Cohn y col. (21) para obtener la quinolina clave (1). El producto final como sal clorhídrica, se realizó primero con la síntesis de la imina intermediaria, a partir de la reacción entre la quinolina (1) con el 2-aminoindano (2), en presencia del éter/HCl y MeOH, y simultáneamente se sometió a la reacción de hidrogenación catalítica en presencia de Pd-C 5%, como se muestra en la figura 1. La determinación estructural del compuesto final, así como los intermediarios, se realizó a través de RMN ¹H, ¹³C, HETCOR y DEPT.

El producto final clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-*N*-(2,4,5,6-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolina) (9) fue sintetizado de acuerdo a la ruta sintética mostrada en la figura 2. El intermediario clave (8) se sintetizó a partir de la reacción entre la indolina (4) con el acrilato de metilo (5), bajo las condiciones de la reacción de Michael en presencia de metóxido de sodio en metanol, y de acuerdo al procedimiento reportado por Rapoport y

col. (24) y seguido por Ángel y col. (12), para obtener el compuesto *N*-1-indolin-β-propanoato de metilo (6). Su posterior hidrólisis alcalina, y de acuerdo al procedimiento seguido por Cannon y col. (13) produjo el ácido *N*-1-indolin-β-propanoico (7). La síntesis de la cetona (8) se realizó siguiendo el procedimiento reportado por Rapoport y Tretter (22) a través de la reacción de acilación intramolecular del tipo Friedel Craft entre el ácido (7), con la mezcla del agente acilante (ácido polifosfórico/ácido acético). La posterior aminación reductiva entre la 5-cetolilolidina (8) con el 2-aminoindano (2) (figura 2), de acuerdo al procedimiento seguido por Angel y col. (14-17), bajo las condiciones de la reacción de aminación reductiva, en presencia de NaBH₃CN en MeOH, produjo el compuesto final clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-*N*-(2,4,5,6-tetrahidro-1*H*-pirrolo[3,2,1-*ij*]quinolina). La comprobación de las estructuras propuestas tanto del producto final como de los intermediarios, se realizó a través de RMN ¹H, ¹³C, DEPT y COSY.

Los compuestos Bromhidratos de *N*-aralquilamino-metiladamantano (15 a-c) fueron sintetizados al considerar las estrategias de síntesis orgánica desde el punto de vista clásico y radicalario (figura 3). La síntesis del clorhidrato amino-metiladamantano (12) como intermediario clave, se inició al hacer reaccionar el iodoadamantano (10) con el anión nitroetano en presencia del anión de la propanona como reactivo de encarrilamiento usando como solvente DMSO. La reacción

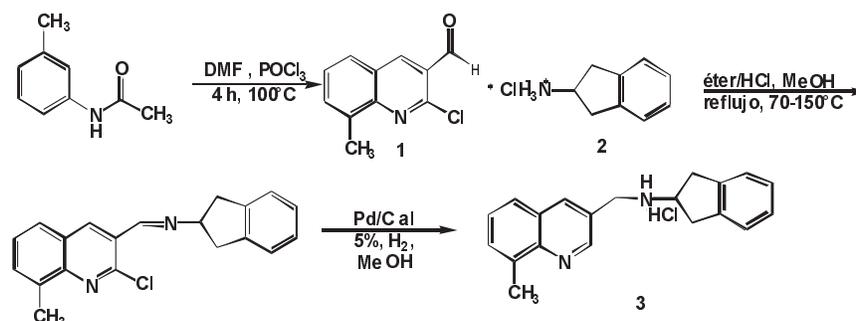


Figura 1. Ruta de síntesis para la obtención del producto final clorhidrato de *N*-[(8-metilquinolin-3-il)metil]-2-aminoindano (3).

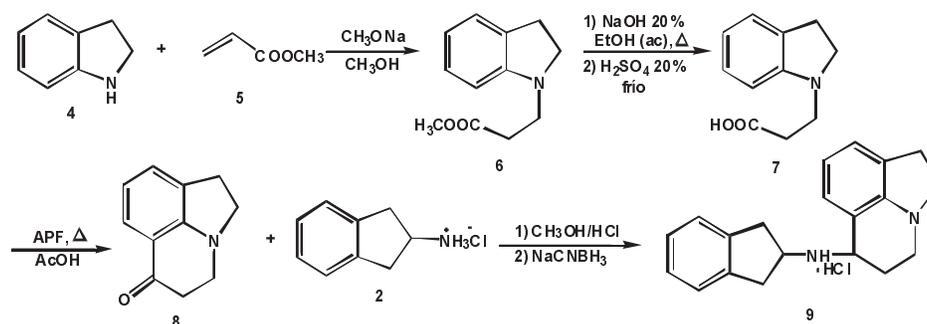


Figura 2. Ruta de síntesis para la obtención del producto final clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahydro-1H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina) (9).

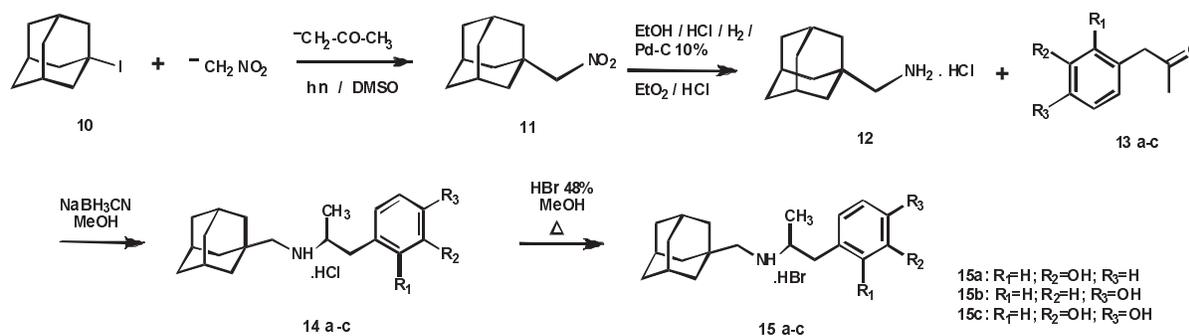


Figura 3. Ruta de síntesis para la obtención de los Bromhidratos de N-alkilamino-metiladamantano (15 a-c).

fue sometida a fotoestimulación utilizando dos lamparas de UV de 400-W durante aproximadamente 360 minutos, luego de culminada la reacción se obtuvo el compuesto (11) siguiendo la cinética de reacción vía radicales libres ($S_{RN}1$), de acuerdo al procedimiento reportado por Rossi y col. (23). Seguidamente se realizó la reducción del grupo nitro utilizando Pd/C al 10% en medio ácido para obtener la amina deseada (12). La reacción de aminación reductiva entre el intermediario clave (12) con las fenilacetonas (13 a-c) produjo a las aminas secundarias aralquílicas las cuales mostraron actividad dopaminérgica central (18) y al ser tratadas con HBr 48%, y de acuerdo al procedimiento seguido por Angel y col. (12-19, 25) se obtuvo los compuestos fenólicos aralquil aminoadamantano finales (15 a-c).

Conclusión

Se sintetizaron los compuestos clorhidrato de N-[(8-metilquinolin-3-il)-metil]-2-aminoindano (3), clorhidrato de 6-(2-aminoindanil)-N-(2,4,5,6-tetrahydro-1H-pirrol[3,2,1-ij]quinolina) (9) y los Bromhidratos del N-alkilamino-metiladamantano (15 a-c), con rendimientos aceptables, a través de las rutas sintéticas planteadas. Con el propósito de validar nuestra aproximación químico medicinal en el diseño de estos compuestos, actualmente se están realizando los estudios farmacológicos preclínicos.

Agradecimientos

Estamos complacidos por el apoyo financiero a través de los proyectos: Fonacit (PEI) Proyectos N° 2012000833 y N°

2012000788. Condes-LUZ Grant N° CC-0268-10, Financiamiento de Proyectos por la División de Investigación (FDI N° 01-2011).

Referencias bibliográficas

1. MONTAÑO-ARIAS J.A., FLORES G., BAHENA-TRUJILLO R. *Rev Biomed* 11: 39-60. 2000.
2. GOKSU S., SEEN H. *Tetrahedron* 61: 6801-6807. 2005
3. SACHAR B., ZUK R., GAZAWI H., LJUBUN-CIC P. *Biochem Pharm* 67(10): 1965-1974. 2004
4. ZHANG A.O., NEUMEYER J. L., BALDESARINIR. *J Chem Rev* 107: 274-302. 2007.
5. STAMP G., ASHMEADE T., BRANCH C., HADLEY M., HUNTER A., JOHNSON C., NASH D., THEWLIS K., VONG A., AUSTIN N., JEFFREY P., AVENELL K., BOYFIELD I., HAGAN J., MIDDLEMISS D., REAVILL C., RILEY G., ROUTLEDGE C., WOOD M. *J Med Chem* 43 (9): 1878-1885. 2000.
6. PUGSLEY, T.; DAVIS, M.; AKUNNE, H.; MACKENZIE, R.; SHIH, Y. *J Pharmacol Exp Ther* 275: 1355-1366. 1995.
7. SEEGER T. F., SEYMOUR P.A., SCHMIDT A.W., ZORN S. H., SCHULZ D.W., LEBEL L. A., MCLEAN S., GUANOWSKY V., HOWARD H.R., LOWE J.A. *J. Pharmacol Exp Ther* 275: 101-13. 1995.
8. ROLLEMA H. *Biological Psychiatry* 48: 229-237. 2000.
9. VAN VLIET L., RODENHUIS N., WIKSTRÖM H., PUGSLEY T., SERPA K., MELTZER L., HEFFNERT., WISE L., LAJINESS M., HUFF R., SVENSSON K., HAENEN G., BAST A. *J Med Chem* 43(19): 3549-3557. 2000.
10. CONN, P.J.; TAMMINGA, C.; SCHOEPP, D. D.; LINDSLEY, C. *Molecular Interventions*. 8: 99-107. 2008.
11. GOMEZ-AYALA A. E. *Offram* 26: 70-78. 2007.
12. ANGEL G. J. E. Síntesis de Aminotetralinas y Aminoindanos rígidos con posible Actividad Dopaminérgica (Para obtener el Título de Doctor en Química Medicinal. Mención Síntesis de Medicamentos). Facultad de Farmacia. Universidad Central de Venezuela. Caracas (Venezuela). pág 175. 1993.
13. CANNON J. G., LONG J. P., PEREZ Z., ILHAN M. *J Med Chem* 26 : 813-816. 1983.
14. ANGEL-GUÍO J. *Archivo Venezolano de Farmacología y Terapéutica* 20: 86-90. 2001.
15. RODRÍGUEZ L., MEDINA Y., SUÁREZ-ROCA H., MIGLIORE DE ANGEL B., ISRAEL A., CHARRIS J., LÓPEZ S., CALDERA J., ANGEL-GUÍO J. *J Mol Struct (THEOCHEM)*. 636: 1-3. 1-8. 2003.
16. ANDUJAR S., MIGLIORE DE ANGEL B., CHARRIS J., ISRAEL A., SUÁREZ-ROCA H., LÓPEZ S., GARRIDO M., CABRERA E., VISUAL G., ROSALES C., SUVIRE F., ENRIZ R., ANGEL-GUÍO J. *Biorganic & Medicinal Chemistry* 16: 3233-3244. 2008.
17. ANGEL-GUÍO J. *Investigaciones Clínicas* 49(1): 71-73. 2008.
18. ANGEL GUÍO J. E., CABRERA E. V., MIGLIORE DE ANGEL B., SUÁREZ-ROCA H., CHARRIS J. E., ROSSI R., SANTIAGO A., LÓPEZ S., RAMÍREZ M. M., HERNÁNDEZ V., MORALES M. *Revista de la Facultad de Farmacia de la UCV* 70: 43-49. 2007.
19. RAMÍREZ M.M., ANGEL G.J.E. Síntesis de noveles compuestos: derivados de la quinolina y lolidina con posible actividad dopaminérgica central y la evaluación farmacológica de los indoles fusionados. (Trabajo de Investigación de la Becaria Académica para pasar a Profesora Regular de LUZ). Facultad Experimental de Ciencias. Dpto. de Química. Universidad del Zulia. Maracaibo (Venezuela). pp. 101. 2010.
20. ZHANG J., ZHANG H., CAI W., YU L., ZHEN X., ZHANG A. *Biorganic & Medicinal Chemistry* 17: 4873-4880. 2009.

21. METH-COHN O., NARINE B., TARNOSWSKY B. **J Chem Soc Perkin Trans 1**. 1520-1530. 1981.
22. RAPOPORT H., TRETTER J. **1-Ketolilolidine and some of its reactions**. Department of Chemistry. University of California. Berkeley (USA). 23: 248-251. 1957.
23. ROSSI R.A., PIERINI A.B., PALACIOS S. M. **Adv Free Rad Chem** 1: 193. 1990.
24. RAPOPORT H., PASKY J.Z. **J Am Chem Soc** 78: 3788-3792. 1956.
25. ANGEL-GUÍO J. Trabajo de Ascenso categoría Asociado. Dpto. de Química-FEC, LUZ. 1997.