

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a) o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 13/02/2022.

UNESP- UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JULIO DE MESQUITA FILHO”  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE  
MATERIAIS – POSMAT

Suzane Rosa da Silva

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DA  
DOPAMINA.**

PRESIDENTE PRUDENTE

2020

Suzane Rosa da Silva

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ANÁLOGOS DA  
DOPAMINA.**

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência e Tecnologia de Materiais ao Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia de Materiais (POSMAT) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, área de concentração Química Orgânica.

**Orientador:** Prof. Dr. Eduardo René Pérez González

**Co-Orientador:** Dr. Predrag Kalaba

PRESIDENTE PRUDENTE

2020

Silva, Suzane Rosa da.  
Planejamento, síntese e caracterização de análogos  
da dopamina / Suzane Rosa da Silva, 2020  
125 f.

Orientador: Eduardo René Pérez González  
Co-orientador: Predrag Kalaba

Dissertação (Mestrado-Universidade Estadual  
Paulista. Faculdade de Ciências, Bauru, 2020

I. Análogos de dopamina. 2.SKF38393. 3.Di-  
hidrexidina. 4. Agonistas D1 I. Universidade Estadual  
Paulista. Faculdade de Ciências. II. Título.

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE Mestrado de SUZANE ROSA DA SILVA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS, DA FACULDADE DE CIÊNCIAS - CÂMPUS DE BAURU.**

Aos 13 dias do mês de fevereiro do ano de 2020, às 14:00 horas, no(a) FCT/PRUDENTE, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. EDUARDO RENÉ PÉREZ GONZÁLEZ - Orientador(a) do(a) Departamento de Química e Bioquímica / UNESP/Câmpus de Presidente Prudente, Prof. Dr. GIULIANO CESAR CLOSOSKI do(a) Departamento de Física e Química / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP - Ribeirão Preto, Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO do(a) Departamento de Química / Universidade Estadual Paulista, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE Mestrado de SUZANE ROSA DA SILVA, intitulada **Planejamento, síntese e caracterização de análogos da dopamina**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. EDUARDO RENÉ PÉREZ GONZÁLEZ



Prof. Dr. GIULIANO CESAR CLOSOSKI

Prof. Dr. LUIZ CARLOS DA SILVA FILHO

*Os professores Luiz Carlos da Silva Filho e Giuliano Cesar Clososki participaram da banca por videoconferência.*



*Aos meus pais Cida e Nélio,  
e a Vovó Luzinete, com todo amor, dedico.*

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço a Deus que é a minha força todos os dias, que me acompanha e guia possibilitando que eu cresça profissionalmente e espiritualmente, vencendo todas as etapas até aqui.*

*Ao meu orientador, Professor Dr. Eduardo René Pérez González, com quem eu tenho a honra de aprender todos os dias. Obrigada por toda paciência, amizade e confiança.*

*Ao meu co-orientador, Dr. Predrag Kalaba, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Viena, Áustria, pelas discussões e a colaboração que contribuíram no desenvolvimento deste trabalho.*

*Ao Professor Dr. Gil Valdo José da Silva da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP) e ao seu assistente Vinicius Palaretti do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química - FFCLRP – USP pelos estudos de RMN ao longo desse trabalho.*

*Ao professor Valdemiro do Laboratório de Catálise Organometálica e Materiais (LaCOM) da Faculdade de Ciências e Tecnologia/FCT – UNESP e ao aluno Patrik Dione pelas análises de FT-IV.*

*A todos os Professores da POSMAT e aos professores que fizeram parte da banca de defesa deste trabalho de Mestrado, Professor Dr. Luiz Carlos da Silva Filho do Departamento de Química da Faculdade de Ciências da Unesp de Bauru e Professor Dr. Giuliano César Clososki do Departamento de Física e Química-Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP - Ribeirão Preto.*

*Aos meus amigos do LQOF, Fer Du, Marina, Luaninha, e Tainá, agradeço pela amizade, companheirismo, apoio e aprendizado. Em especial agradeço a Lu, que é uma irmã que o laboratório me deu, muito obrigada por sua ajuda, parceria, cafés, cervejas, por todas as horas que você me ouviu, por todas as risadas e choros ao longo desses anos, conte comigo sempre.*

*Em especial agradeço a minha família, Nélio, Cida, Jane, Paulo, Fernando, Mayara, Aline, Masinha e Matheus me que me acompanham e ajudam em todos os momentos da minha vida, agradeço por todo amor e incentivo, vocês foram fundamentais nessa jornada. Em especial a vovó Lu, que mesmo sendo analfabeta foi inspiração e exemplo em minha vida, tenho certeza que lá de cima ela tem muito orgulho em ter uma neta mestre na família.*

*Aos meus amigos e amigas, Cris, Lidi, Gabi, Gabi Lima, Ju, kellen, Fran, karol, Nati, Lê, Flavinha, Bia, Di, Bob e Bruninho, obrigada por todo incentivo, por serem apoio e força ao longo desses anos, vocês alegram meus dias.*

*A Capes pela bolsa concedida.*

*“Dizem que, na vida, quem perde o telhado ganha as estrelas. E é assim mesmo. Às vezes você perde o que não queria, mas conquista o que nunca imaginou. Nem tudo depende de um tempo, mas sim de uma atitude”.*

*Sóstenes Cruz*

## RESUMO

O desenvolvimento de novos fármacos mais eficientes, menos tóxicos, mais seletivos e com menores efeitos colaterais, tem se mostrado de grande importância e interesse científico. Neste contexto, o presente trabalho apresenta uma série de compostos análogos da dopamina, com potencial atividade biológica nos receptores dopaminérgicos. Tendo em vista que a dopamina é um importante neurotransmissor que regula funções essenciais como cognição e o movimento voluntário, a síntese de seus análogos é importante para o desenvolvimento de compostos que poderão ajudar no tratamento de doenças neurodegenerativas como a Doença de Parkinson. A base de dados ZINC foi utilizada para sugerir novos candidatos análogos da Di-hidrexidina (DHX) e do SKF-38393, que são agonistas, total e parcial, respectivamente, do receptor de dopamina D1. Três compostos que apresentaram o maior índice de similaridade foram selecionados como protótipos. Todos os intermediários que foram isolados, assim como os produtos das sínteses, foram devidamente caracterizados. As análises físico-químicas foram realizadas por diferentes técnicas analíticas tais como espectrometria de massas com ionização por eletrospray de alta resolução, cromatografia em fase gasosa acoplada a detector de massas com ionização eletrônica, cromatografia líquida acoplada a detector de massa e espectroscopia na região do ultravioleta visível, espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier e ressonância magnética nuclear de prótons e  $C^{13}$  (HRESI-MS, GC-(EI)MS, LC-MS-UVvis, FT-IV, RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ ).

**Palavra-chave: análogos de dopamina, SKF38393, Di-hidrexidina, agonistas D1.**

## ABSTRACT

The development of new drugs that are more efficient, less toxic, and more selective and have fewer side effects has been shown to be of great importance and scientific interest. In this context, the present work presents a series of dopamine analogous compounds, with potential biological activity at dopaminergic receptors. Bearing in mind that dopamine is an important neurotransmitter that regulates essential functions such as cognition and voluntary movement, the synthesis of its analogues is important for the development of analogues that may help in the treatment of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease. The ZINC database was used to suggest new analogous candidates for Dihydroxidine (DHX) and SKF-38393, which are agonists, total and partial, respectively, of the dopamine D1 receptor. Three compounds that showed the highest similarity index were selected as prototypes. All the intermediates that were isolated, as well as the synthesis products, were properly characterized. The physical-chemical analyzes were performed by different analytical techniques such as mass spectrometry with high resolution electrospray ionization, gas chromatography coupled to a mass detector with electronic ionization, liquid chromatography coupled to a mass detector and spectroscopy in the ultraviolet region visible, Fourier transform infrared spectroscopy and proton and C13 nuclear magnetic resonance (HRESI-MS, GC- (EI) MS, LC-MS-UVvis, FT-IV,  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR).

**Keywords: dopamine analogs, SKF38393, Dihydroxidine, D1 agonists.**

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Síntese de catecolaminas a partir da tirosina nos neurônios dopaminérgicos, adrenérgicos e noradrenérgicos.....pg. 20.
- Figura 2.** Neurotransmissão dopaminérgica, desde a síntese da Dopamina no citoplasma até a sua liberação na fenda sináptica, bem como sua recaptação e degradação.....pg. 21.
- Figura 3.** Vias dopaminérgicas no Sistema Nervoso Central (SNC).....pg. 23.
- Figura 4:** Estrutura química do agonista parcial D1 SKF 38393.....pg. 29.
- Figura 5:** Estrutura química do agonista total D1 Di-hidrexidina (DHX) .....pg. 30.
- Figura 6.** Compostos obtidos através da modelagem baseada em ligantes (pesquisa de similaridade de banco de dados de ZINC) sobre DHX e SKF-38393 como compostos de origem.....pg. 36.
- Figura 7.** Cromatograma do produto não purificado **1a**, obtido por GC-MS.....pg. 52.
- Figura 8.** Cromatograma do produto não purificado **2a**, obtido por GC-MS.....pg. 53.
- Figura 9.** Análises de GC-MS para: **a)** o reagente de partida; **b)** intermediário **1a**; **c)** análogo ciclo-pentano **2a**.....pg. 54.
- Figura 10.** Cromatograma e espectro de massas obtido por GC-MS para o composto **1a** isolado.....pg. 55.
- Figura 11.** Cromatograma e espectro de massas obtido por GC-MS para o composto **2a** isolado.....pg. 55.
- Figura 12.** Cromatograma e espectro de massas obtido por GC-MS do produto **1b**.....pg. 58.
- Figura 13.** Cromatograma e espectro de massas obtido por GC-MS do produto **2b**.....pg. 58.
- Figura 14.** Cromatograma e espectro de massas obtido por GC-MS do produto **1c**.....pg. 61.
- Figura 15.** Gráfico do percentual de área (proporcional a concentração) do composto de partida **1b**, do produto de interesse **1c**, e dos produtos colaterais **1e** e Formamida, em função do tempo.....pg. 62.
- Figura 16.** Gráfico do percentual de área (proporcional a concentração) do composto de partida **2b**, do produto de interesse **2c**, e dos subprodutos **2e** e Formamida, em função do tempo.....pg. 63.

<b>Figura 17.</b> Cromatograma e espectro de massas do produto isolado <b>1c</b> .....	pg. 65.
<b>Figura 18.</b> Cromatograma e espectro de massas do produto isolado <b>1e</b> .....	pg. 65.
<b>Figura 19.</b> Cromatograma e espectro de massas do produto isolado <b>2c</b> .....	pg. 66.
<b>Figura 20.</b> Cromatograma e espectro de massas do produto <b>2e</b> .....	pg. 67.
<b>Figura 21.</b> Espectro de massa obtido por introdução direta (GC-MS/DI) do produto <b>1d</b> .....	pg. 69.
<b>Figura 22.</b> Espectro de massa obtido por introdução direta (GC-MS/DI) do produto <b>1f</b> .....	pg. 69.
<b>Figura 23.</b> Espectro de massa obtido por introdução direta (GC-MS/DI) do produto <b>2d</b> .....	pg. 70.
<b>Figura 24.</b> Espectro de massa obtido por introdução direta (GC-MS/DI) do produto <b>2f</b> .....	pg. 70.
<b>Figura 25.</b> Cromatograma e espectro de massas do produto não purificado <b>3a</b> .....	pg. 72.
<b>Figura 26.</b> Cromatogramas e espectro de massas para o composto isolado <b>3a</b> .....	pg. 73.
<b>Figura 27.</b> Cromatograma e espectro de massas obtidos por GC-MS do produto <b>3b</b> .....	pg. 75.
<b>Figura 28.</b> Cromatograma e espectro de massas do produto <b>3c</b> .....	pg. 77.
<b>Figura 29.</b> Cromatograma e espectro de massas obtidos por GC-MS da mistura não purificada dos compostos <b>3d</b> e <b>3f</b> .....	pg. 78.
<b>Figura 30.</b> Cromatograma e espectro de massas obtidos por GC-MS do composto racêmico isolado <b>3d</b> .....	pg. 79.
<b>Figura 31.</b> Cromatograma e espectro de massas obtidos por GC-MS do composto racêmico isolado <b>3f</b> .....	pg. 80.
<b>Figura 32.</b> Espectro de massas obtido por análise de introdução direta GC-MS/DI, para o composto racêmico <b>3e</b> .....	pg. 81.

**Figura 33.** Espectro de massas obtido por análise de introdução direta GC-MS/DI, para o composto racêmico **3g**.....pg. 81.

**Figura 34.** Estrutura geral para os compostos **1c-e** com os átomos numerados.....pg. 84.

**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1e**.....pg. 86

**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **1e**.....pg. 87.

## LISTA DE ESQUEMAS

**Esquema 1.** Via de reação para síntese dos compostos **1a-d** e **2a-d** como análogos do agonista total D1 Di-hidrexidina (DHX)..... pg. 37.

**Esquema 2.** Via de reação para a síntese dos compostos **3a-e** como análogos do agonista parcial D1 SKF 38393.....pg. 38.

**Esquema 3.** Mecanismo para a obtenção do produto **1a** e para o análogo ciclo-pentano **2a**.....pg. 51.

**Esquema 4.** Mecanismo proposto de redução dos compostos **1a** ou **2a** .....pg. 57.

**Esquema 5.** Mecanismo proposto para a obtenção de **1c**, o mesmo ocorre para análogo **2c**.....pg. 60.

**Esquema 6.** Mecanismo proposto para a formação do produto **1d**.....pg. 68.

**Esquema 7.** Mecanismo proposto para a formação do composto **3a**.....pg. 71.

**Esquema 8.** Mecanismo proposto para formação do composto **3b**.....pg. 74.

**Esquema 9.** Mecanismo para formação do composto **3c**.....pg. 76.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Exemplos de Ligantes Neurotransmissores Endógenos que serviram como Compostos-alvo para Descoberta de Medicamentos.....pg. 19.

**Tabela 2.** Receptores dopaminérgicos.....pg. 24.

**Tabela 3.** Fármacos comumente usados no tratamento da doença de Parkinson.....pg. 27.

**Tabela 4.** Valores das principais bandas de absorção na região do IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) dos compostos sintetizados.....pg. 82.

**Tabela 5.** Principais deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  (ppm) para os compostos da série 1.....pg. 84.

**Tabela 6.** Principais deslocamentos químicos de  $^{13}\text{C}$  (ppm) para os compostos da série 1.....pg. 85.

## LISTA DE SIMBOLOS E ABREVIACÖES

AADC	Enzima L-aminoácido Aromático Descarboxilase
AMP-cíclico	Adenosina 3',5'-monofostato
ATV	Área Tagmental Ventral
BHE	Barreira Hematoencefálica
TDA	Transportador de Dopamina
MAO	Enzima Monoaminaoxidase
TVMA	Transportador Vesicular de Monoamina
L-DOPA	Di-hidroxifenilalanina
RD1	Receptor dopaminérgico D1
RD2	Receptor dopaminérgico D2
DP	Doença de Parkinson
COMT	Catecol-O-metiltransferase
DBB	Dibromobutano
DBP	Dibromopentano
DHX	Di-hidrexidina
CDCl <sub>3</sub>	Clorofórmio Deuterado
D <sub>2</sub> O	Água Deuterada
DI	Direct Indroduction
FT-IV	Infravermelho com Tranformada de Fourier
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ESI	Ionização por Electrospray
P.f.	Ponto de Fusão
s	Singleto
d	Dupleto
dd	Dupleto de Dupleto
t	Triplete
qua	Quadrupleto

qu	Quintupletto
m	Multipleto
TLC	Thin-layer Chromatography

# Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	18
1.1. Sistema dopaminérgico.....	19
1.1.2. Receptores dopaminérgicos.....	23
1.1.3. A dopamina e o controle do movimento .....	25
1.1.4. Agentes farmacológicos utilizados no tratamento da Doença de Parkinson.....	26
1.2. Precursores da dopamina.....	28
1.2.1. Agonistas de dopamina .....	28
1.2.3. SKF 38393 e Di-hidrexidina (DHX) .....	29
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	32
<b>3. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	33
3.1. Materiais e Técnicas Analíticas.....	33
3.2. Procedimentos de Síntese.....	36
3.2.1. Rastreamento e busca na base de dados de similaridade .....	36
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	51
<b>5. CONCLUSÕES</b> .....	89
<b>6. REFERÊNCIAS</b> .....	90
<b>ANEXOS</b> .....	97

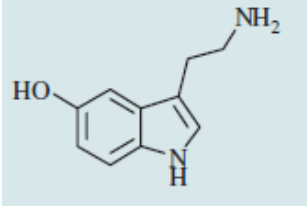
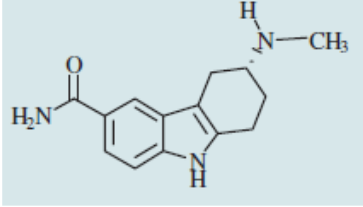
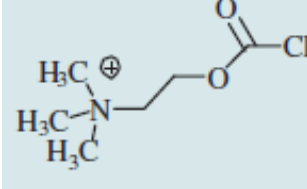
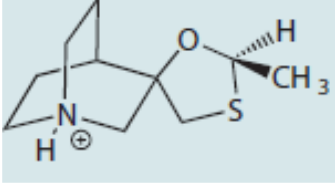
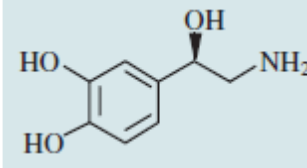
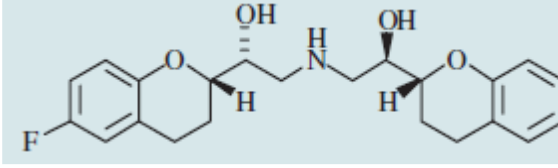
## 1. INTRODUÇÃO

A química medicinal é o desenvolvimento de moléculas para o tratamento de diversas doenças. Em adição, define uma ciência que estuda a aplicação de novos fármacos com fins terapêuticos. Na química medicinal, busca-se o isolamento de compostos provenientes da natureza e a síntese de novas moléculas, investigando as relações entre a estrutura química e a atividade biológica destas, o que envolve o estudo das interações com receptores de vários tipos, no organismo.<sup>1</sup>

Para a descoberta de um fármaco o primeiro passo é identificar a causa da doença. Muitos sintomas aparecem quando há um desequilíbrio (excesso ou deficiência) de um composto químico em particular no corpo, ou a invasão de um organismo estranho ou o crescimento celular anormal. O efeito destes sintomas pode ser corrigido por fármacos com efeito agonista, que atuam simulando os efeitos reguladores dos compostos sinalizadores se ligando ao receptor ou por efeito antagonista, onde o fármaco reduz ou bloqueia o efeito de um agonista, os sintomas de algumas doenças também podem ser amenizados através da inibição de uma enzima específica ou transportador.<sup>2,3</sup> A partir dessas considerações, um composto farmacologicamente ativo pode ser obtido através do planejamento e síntese de análogos de ligantes endógenos, substratos enzimáticos, transportadores ou através de outros ligantes já conhecidos, como os fármacos comerciais.<sup>1, 4, 5.</sup>

Como exemplo, os neurotransmissores endógenos são utilizados como base de estudos no desenvolvimento de novos análogos. A Tabela 1 mostra exemplos dos fármacos que evoluíram a partir das estruturas dos neurotransmissores endógenos serotonina, acetilcolina e norepinefrina.<sup>1</sup>

**Tabela1.** Exemplos de ligantes neurotransmissores endógenos que forma utilizados como serviram de modelos para a descoberta de novos medicamentos.

Ligante Endógeno	Fármaco comercial
 <p data-bbox="392 674 536 703"><b>Serotonina</b></p>	 <p data-bbox="874 674 1241 703"><b>Frovatriptano (anti-enxaqueca)</b></p>
 <p data-bbox="392 1014 544 1043"><b>Acetilcolina</b></p>	 <p data-bbox="874 1014 1289 1043"><b>Cevimelina (tratamento boca seca)</b></p>
 <p data-bbox="392 1339 568 1368"><b>Norepinefrina</b></p>	 <p data-bbox="874 1339 1209 1368"><b>Nebivolol (anti-hipertensivo)</b></p>

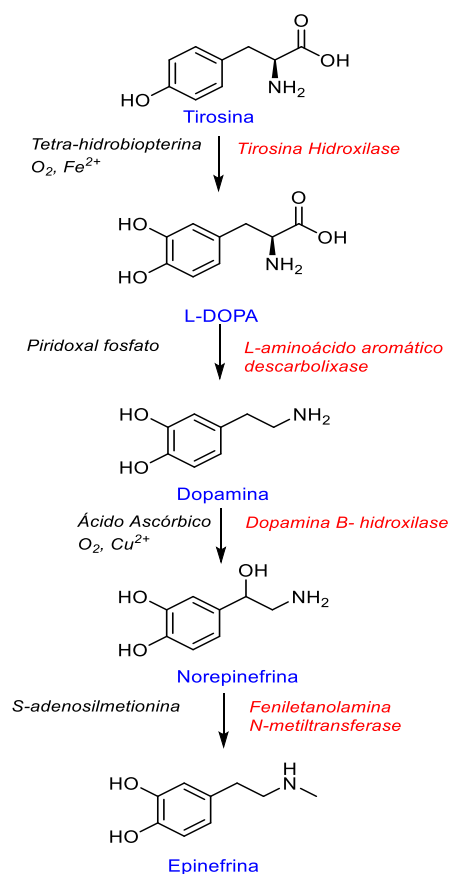
*Fonte. Adaptado de SILVERMAN, 1992.<sup>1</sup>*

### 1.1. Sistema dopaminérgico

A dopamina é um neurotransmissor catecolamínico que pertence à família das aminas biogênicas. Essas aminas são usadas pelos sistemas neuronais para modular funções complexas do sistema nervoso central como a ativação psicomotora, desempenho cognitivo e recompensa.<sup>6,7</sup>

Dopamina é sintetizada no citoplasma do neurônio dopaminérgico pré-sináptico a partir da tirosina via hidroxilação pela enzima tirosina hidroxilase (TH) formando a 3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) que na sequência é então descarboxilada pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC), produzindo a dopamina, conforme mostrado na figura 1. Após a sua síntese, a dopamina é transportada do citosol através do TVMA (transportador vesicular de monoamina) para as vesículas sinápticas sendo liberada por exocitose na fenda sináptica como um neurotransmissor.<sup>7</sup> A dopamina é também precursora de outros neurotransmissores como a norepinefrina e epinefrina em neurônios adrenérgicos e noradrenérgicos, respectivamente.<sup>8,9,10</sup>

**Figura 1.** Síntese de catecolaminas a partir da tirosina nos neurônios dopaminérgicos, adrenérgicos e noradrenérgicos.

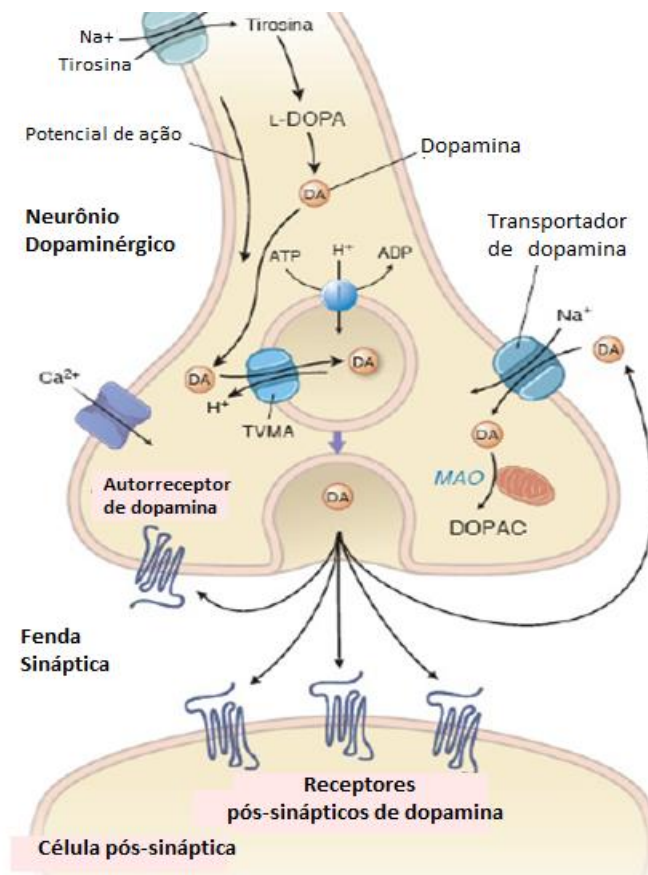


**Fonte.** Adaptado de Daubner, S.C; Le, T and Wang, S, 2011.<sup>8</sup>

No esquema de neurotransmissão da dopamina mostrado na figura 2 vemos que após a sua liberação na fenda sináptica, ela atuará se ligando em seus receptores específicos pós-sinápticos. O término da neurotransmissão ocorre através da sua recaptação pelo TDA (Transportador de dopamina), que é um transportador específico, de volta ao neurônio pré-sináptico. <sup>11,12</sup>

Quando a dopamina retorna ao neurônio pré-sináptico ela pode ser reutilizada ou degradada no citoplasma pelas enzimas MAO (monoamina-oxidase) ou COMT (catecol-O-metiltransferase). <sup>13,14,15</sup>

**Figura 2.** Neurotransmissão dopaminérgica, desde a síntese da Dopamina no citoplasma até a sua liberação na fenda sináptica, bem como sua recaptação e degradação.



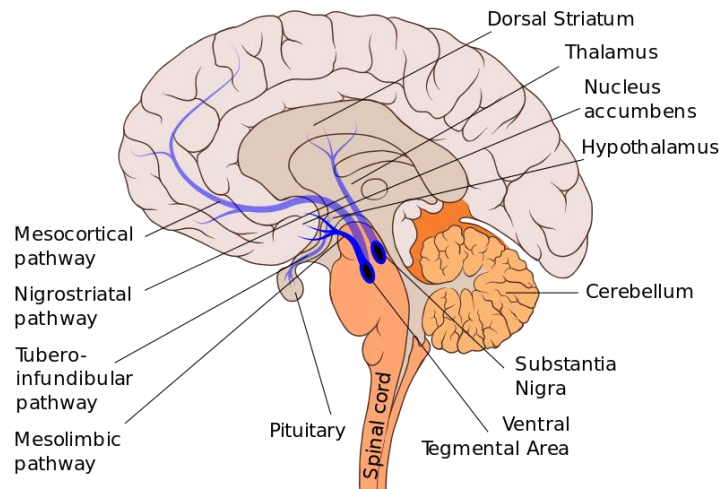
**Fonte.** Golan, D.E. et al.; 2012. <sup>15</sup>

Nesse sistema de neurotransmissão dopaminérgica, diversas substâncias são capazes de alterar a sua homeostase, essas substâncias são utilizadas no estudo de alvos terapêuticos, para promover um melhor entendimento sobre o funcionamento fisiológico e os mecanismos de ação de fármacos sobre os receptores de dopamina, o transportador de dopamina (TDA), as enzimas de degradação MAO distintas como MAO-A e MAO-B e também a enzima COMT, que são peças chaves na regulação da dopamina no sistema nervoso. <sup>16, 17</sup>

O maior trato de dopamina no cérebro está presente no sistema nigroestriatal (figura 3), que contém cerca de 80% da dopamina do cérebro. O sistema dopaminérgico nigroestriatal exerce associação ao movimento voluntário, distúrbios nessa via dopaminérgica estão associados à Doença de Parkinson.<sup>18</sup>

Por outro lado, condições como alerta, estresse, adição a drogas, e desordens neuropsiquiátricas estão associadas a alterações na liberação da dopamina no sistema mesocorticolímbico. Como a manipulação farmacológica dos sistemas dopaminérgicos nem sempre é específica para um determinado sistema, é possível prever a ocorrência de muitos dos efeitos adversos dos fármacos que atuam sobre esses sistemas, com base em seus efeitos nos outros sistemas dopaminérgicos. <sup>16</sup>

**Figura 3.** Vias dopaminérgicas no Sistema Nervoso Central (SNC)



**Fonte.** Brain human sagittal por Patrick J. Lynch.<sup>19</sup>

### 1.1.2. Receptores dopaminérgicos

A divisão dos receptores de dopamina em duas famílias foi baseada em propriedades farmacológicas e funcionais dos receptores.<sup>20, 21</sup>

Existem cinco tipos de receptores da dopamina (D1 a D5), todos possuem sete domínios transmembrana e são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G, que são uma classe de proteínas responsáveis pela transdução de sinais celulares, sendo uma importante mediadora de vias metabólicas. Os receptores são classificados em dois grupos a família D1 e a família D2 baseadas em características estruturais e bioquímicas.<sup>22</sup>

Os receptores da família D1 inclui os receptores dopaminérgicos D1 (RD1) e D5 (RD5), estes modulam o funcionamento do córtex pré-frontal eles também estão presentes no estriado, no hipotálamo e em outras regiões do córtex cerebral. Os receptores D1 encontram-se acoplados à proteína G estimulatória (Gs) (Tabela 2). A ativação desses receptores provoca o aumento da atividade da enzima adenilato ciclase (AC) e, conseqüentemente, eleva a concentração de monofosfato cíclico de

adenosina ou 3,5-adenosina monofosfato cíclico (AMP-cíclico), que é um segundo mensageiro e ativa a proteína quinase A (PKA), essa ativação de AC é responsável por uma cascata de sinalizações relacionadas com as funções motoras e cognitivas do sistema nervoso central.<sup>23,24</sup>

A família D2 inclui os receptores dopaminérgicos D2 (RD2), nas isoformas longa e curta, D3 (RD3) e D4 (RD4). Esses receptores (D2, D3 e D4) são acoplados à proteína G inibitória (Gi), que inibe a atividade da enzima adenilato ciclase (tabela 2), conseqüentemente, a ativação dos receptores reduz a concentração de AMP-cíclico e a atividade das enzimas dependentes deste segundo mensageiro. Os receptores da família D2 são alvos de fármacos antipsicóticos, o que sugere sua relação com processos cognitivos, motores e afetivos. Eles estão distribuídos no corpo estriado, córtex cerebral, tronco encefálico e na medula espinhal. Os receptores semelhantes a D2 podem ser encontrados em terminais pré- e pós-sinápticos, enquanto receptores semelhantes a D1 estão localizados principalmente em locais pós-sinápticos.<sup>25,26</sup>

**Tabela 2.** Receptores dopaminérgicos.

	Família do receptor D1		Família do receptor D2		
Estrutura esquemática					
Sistemas de segundos mensageiros	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ AMPc (via G<sub>s</sub>)</li> <li>↑ Hidrólise do PIP<sub>2</sub></li> <li>Mobilização do Ca<sup>2+</sup> (via IP<sub>3</sub>)</li> <li>Ativação da PKC</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ AMPc (via G<sub>i</sub>)</li> <li>↑ Correntes de K<sup>+</sup></li> <li>↓ Correntes de Ca<sup>2+</sup> reguladas por voltagem</li> </ul>		
Distribuição no SNC	<b>D1</b>	<b>D5</b>	<b>D2</b>	<b>D3</b>	<b>D4</b>
	Estriado Neocórtex	Hipocampo Hipotálamo	Estriado Substância negra Hipófise	Tubérculo olfatório <i>Nucleus accumbens</i> Hipotálamo	Córtex frontal Bulbo Mesencéfalo

**Fonte.** Adaptado BRUNTON, Laurence *et al* 2012.<sup>27</sup>

Ao longo dos anos os receptores de dopamina D2 foram muito mais investigados do que os receptores de dopamina D1, com diversos trabalhos relacionados a fisiologia e farmacologia dos receptores de dopamina D2. A atração relacionada aos receptores D2 aconteceu devido ao sucesso clínico de medicamentos direcionados a esse receptor que foram utilizados no tratamento de distúrbios como esquizofrenia e doença de Parkinson, e também por apresentarem uma grande variedade ligantes seletivos e eficazes.<sup>28</sup>

A falta de estudos relacionados aos receptores de dopamina D1 ocorria devido as benzazepinas, dentre elas o SKF 38393 e SHC 23390 que são agonistas parcial e antagonistas dos receptores D1 respectivamente, serem praticamente os únicos disponíveis para caracterização in vivo desses receptores da dopamina D1. Como as benzazepinas são agonistas parciais e não completos, a potência e eficácia nos estudos in vivo eram menores, provavelmente devido à baixa penetração desses compostos na barreira hematoencefálica.<sup>29</sup>

A pesquisa relacionada aos receptores de dopamina D1 ganharam força após a síntese no final da década de 80 das fenantridinas, dentre elas a Di-hidrexidina (DHX) e dos isocromanos (A68930), que apresentaram atividade agonista potente e completa para o receptor de dopamina D1, permitindo com que estudos sugerissem uma utilidade clínica para agonistas do receptor D1 da dopamina.<sup>30,31,32</sup>

### **1.1.3. A dopamina e o controle do movimento.**

A dopamina é quem desempenha uma cascata de sinalizações quando os movimentos voluntários desejados são executados, nesse processo estão envolvidos os receptores D1 e D2. O equilíbrio de atividade entre as vias direta e indireta regulam o movimento. Uma via direta é formada por neurônios estriatais que expressam

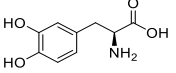
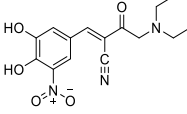
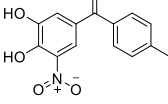
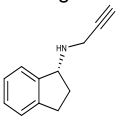
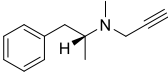
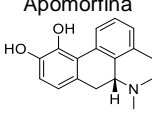
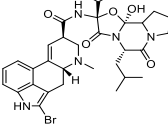
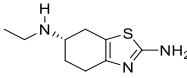
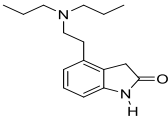
principalmente receptores D1 de dopamina que se projetam diretamente para a saída dos núcleos da base, dessa forma, a ativação da via direta desinibe o tálamo, e esta ativação da via direta estimula o movimento. A via indireta, também formada por neurônios estriatais, apresentam predominantemente receptores D2, que se projetam para o segmento externo do globo pálido que, por sua vez em consequência de múltiplas etapas, inibe o tálamo, ou seja, a ativação da via indireta inibe o movimento voluntário descontrolado que caracteriza a Doença de Parkinson (DP).<sup>33,34</sup>

#### **1.1.4. Agentes farmacológicos utilizados no tratamento da Doença de Parkinson**

A doença de Parkinson (DP) é um distúrbio progressivo e todos os tratamentos disponíveis, em sua maioria, são sintomáticos, visando uma melhoria nos sintomas causados pela doença, porém não promovem cura do quadro clínico. Esses tratamentos são úteis e podem restaurar a qualidade de vida durante muitos anos até que a evolução da doença ocorra. Muitos desses tratamentos disponíveis causam efeitos colaterais e causam o comprometimento cognitivo em estágios avançados da doença, portanto a busca por novos fármacos e o desenvolvimento de tratamentos neuroprotetores e neurorestauradores movem as pesquisas nessa área.<sup>35,36</sup>

As estratégias para o tratamento da DP se baseiam em classes como: precursores de dopamina, agonistas dos receptores de dopamina e inibidores do metabolismo de dopamina (MAOs e COMT).<sup>37</sup> Os fármacos comumente utilizados para o tratamento da DP são mostrados na tabela 3.

**Tabela 3.** Fármacos comumente usados no tratamento da doença de Parkinson

FÁRMACO	DOSE INICIAL HABITUAL	FAIXA DA DOSE DIÁRIA	COMENTÁRIOS
<b>Precusores de dopamina- Formulações de Levodopa</b>			
<b>Carbidopa/ levodopa</b> 	25 mg de carbidopa + 100 mg de levodopa (comprimidos de "25/100"), 2-3 vezes/ dia	200-1200 mg de levodopa	A biodisponibilidade é de 75% com a preparação de liberação imediata
<b>Inibidores de COMT</b>			
<b>Entacapona</b> 	200 mg em cada dose de levodopa/carbidopa	600-2000 mg	
<b>Tolcapona</b> 	100 mg com carbidopa/ levodopa	100-300 mg	
<b>Inibidores da MAO</b>			
<b>Rasagilina</b> 	1 mg/dia	0,5-1 mg	
<b>Selegilina</b> 	5 mg, 2 vezes/ dia	2,5-10 mg	
<b>Agonista da DA</b>			
<b>Apomorfina</b> 	2 mg subcutânea	6-18 mg por via subcutânea	A trimetobenzamida é utilizada para atenuar as náuseas no início do tratamento
<b>Bromocriptina</b> 	1,25 mg	2,5- 15 mg/dia	Derivado do esporão-do-centeio; o uso prolongado está associada a fibrose das valvas cardíacas
<b>Pramipexol</b> 	0,125 mg, 3 vezes/dia	1,5-4,5 mg	
<b>Ropinirol</b> 	0,25 mg, 3 vezes/dia	1,5-24 mg	

Fonte. Adaptado BRUNTON, Laurence et.al 2012. 27

## **1.2. Precursores da dopamina**

A levodopa foi utilizada pela primeira vez no tratamento da doença de Parkinson há mais de 30 anos e ainda continua sendo o tratamento mais eficaz para a doença. A própria dopamina não é apropriada para o tratamento, visto que ela é incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), porém o precursor imediato da dopamina, a L-DOPA (levodopa), é rapidamente transportado por meio da BHE pelo transportador de aminoácidos neutros. A levodopa administrada via oral é rapidamente convertida em dopamina pela enzima AADC no trato gastrointestinal, portanto, reforçar os níveis de levodopa disponíveis para o cérebro e reduzir os efeitos adversos do metabolismo periférico da levodopa, ela quase sempre é administrada em associação a carbidopa, um inibidor da AADC.<sup>38</sup>

Com o passar do tempo, a eficiência da levodopa declina, e conforme o paciente continua administrando esse medicamento, ele vai necessitar de uma quantidade maior do fármaco para que haja uma melhora significativa dos sintomas.<sup>39</sup> Os efeitos colaterais da levodopa incluem discinesias e flutuações da função motora.<sup>40,41</sup>

### **1.2.1. Agonistas de dopamina**

Os agonistas dopaminérgicos são utilizados no tratamento da doença de Parkinson, como o pramipexol e o ropinirol, praticamente substituíram os agonistas derivados da ergolina (ergot) mais antigos como lisurida, bromocriptina e a cabergolina. Esses dois fármacos não são tão eficazes como a levodopa, mas podem ser menos prováveis de causar discinesias e podem ser utilizadas para retardar a administração de levodopa ou reduzir a dose necessária. A eficácia de um agonista da dopamina depende em parte da sua especificidade para o receptor. O pramipexol

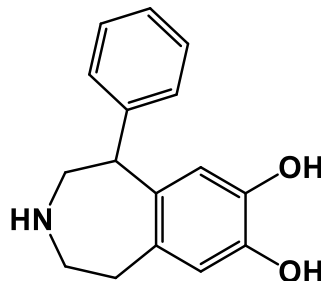
e o ropinirol têm atividade seletiva nos receptores da classe D2, especificamente D2 e D3 e pouca ou nenhuma atividade para o receptor D1. Os efeitos colaterais associados ao ropinirol e pramipexol incluem alucinações ou confusões parecidas com as do tratamento com levodopa além de náuseas e sonolência. <sup>42-49</sup>

A apomorfina é um desses agentes agonistas, mas só pode ser administrada por infusão subcutânea, o que a torna mais cara e menos prática. Além de sua baixa biodisponibilidade oral, a apomorfina tem meia-vida de eliminação curta que resulta em efeitos clínicos que duram apenas cerca de uma hora. <sup>50,51</sup>

### 1.2.3. SKF 38393 e Di-hidrexidina (DHX)

O desenvolvimento da classe de compostos benzazepínicos, dentre eles o SKF 38393 (2,3,4,5'-tetra-hidro-7,8-dihidroxi-1-fenil-1*H*-3-benzazepina), mostrado na figura 4, foi promissor para o estudo e classificação de receptores dopaminérgicos. Estudos demonstraram que a ação do SKF 38393 não é mediada pela via da adenilato ciclase, pois não estimula a síntese de AMP-cíclico, um regulador chave da cognição, portanto é um agonista parcial do receptor D1 da dopamina. <sup>52</sup>

**Figura 4.** Estrutura química do agonista parcial D1 SKF 38393.



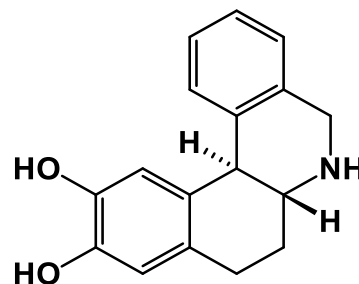
Foram estudados os efeitos inibitórios nos sintomas da hiperreflexia (disfunções da bexiga urinária) do parkinsonismo mediados pelos receptores

dopaminérgicos D1, onde o agonista parcial SKF 38393 aumentou o limiar do volume da bexiga em macacos lesionados com a substância neurotóxica MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), mas não em macacos normais quando comparado com o tratamento de outros agonistas como quimpirol e apomorfina.<sup>53,54</sup>

Em estudos realizados por Pifl et.al (1992) um agonista total como a dopamina, quando administrada através de seu precursor L-DOPA, terá uma alta capacidade agonista independentemente da reserva do receptor D1, porém o agonismo parcial do SKF 38393 levou a possíveis diferenças na quantidade de receptor D1 estriatal entre primatas e roedores. Essas observações levaram a elucidar que o uso do SKF 38393 poderia trazer benefícios terapêuticos atuando na estimulação do receptor D1 no estriato de pacientes com doença de Parkinson, desde que fosse utilizado de um agonista D1 completo.<sup>55</sup>

A di-hidrexidina (trans-10,11-di-hidroxi-5,6,6a,7,8,12b-hexa-hidrobenzo [α] fenantridina), mostrada na figura 5, ao contrário do SKF 38393, estimulou a síntese do AMP-cíclico tão bem quanto a dopamina e promoveu o deslocamento do antagonista D1 SCH 23390 em testes in vivo com membranas estriados em ratos e macacos.<sup>56</sup>

**Figura 5.** Estrutura química do agonista total D1 Di-hidrexidina (DHX).



A di-hidrexidina possui alta afinidade pelos receptores D1, porém também possui afinidade pelos receptores D2, em estudos no estriato de ratos marcados com o radioligando [<sup>3</sup>H] espiperona, o DHX apresentou uma seletividade 10 vezes maior para os receptores D1 em relação aos receptores D2. Além disso, o DHX não distingue entre D1/D5 e também apresenta afinidade por receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos. A di-hidrexidina possui uma baixa biodisponibilidade oral e um tempo de meia-vida relativamente curto, de 1 a 2 horas. Essas características acabam limitando o uso clínico do DHX. Além disso, vários efeitos adversos da di-hidrexidina foram relatados em um estudo clínico em pacientes com doença de Parkinson.<sup>57,58,59</sup>

Tomando todas as propriedades dos fármacos agonista parcial SKF 38393 e do agonista total DHX, acima mencionadas, fica evidente que existe uma elevada procura de compostos novos que possam apresentar um maior grau de seletividade entre os receptores dopaminérgicos D1 e D2, que sejam mais biodisponíveis (preferencialmente por via oral) e que ajudem no desenvolvimento de fármacos como potenciais atividades anti-parkinsonianas. Essas características motivou o presente trabalho, na busca da síntese de análogos da dopamina baseado na similaridade estrutural com os agonistas D1 total e parcial DHX e SKF38393, respectivamente.

## 5. CONCLUSÕES

A série de compostos **1a-d** e **2a-d** derivados análogos ao agonista total do DAR1 Di-hidrexidina (DHX) foram sintetizados. Todos os produtos e subprodutos (compostos **1** e **2 e-f**) foram caracterizados.

Os compostos **1c** e **2c** foram isolados e purificados após a realização das reações de Pictet -Spengler. O monitoramento da conversão no tempo mostrou que os produtos e subprodutos foram formados logo na primeira hora de reação, e que no decorrer do tempo e na presença de um meio fortemente ácido, a formação de subprodutos era favorecida. Portanto, o estudo dessas reações possibilitou a otimização no tempo e conseqüentemente uma diminuição na formação dos subprodutos *N*.metilados (**1e** e **2e**).

Os compostos finais **1d** e **2d**, juntamente com seus subprodutos *N*.metilados **1f** e **2f** foram obtidos com um bom grau de pureza entre 85 e 98% (LC-UV-MS).

A rota de síntese para os compostos das séries **1a-f** e **2a-f**, não se encontram descritas na literatura e as estruturas dos compostos **1c-f** e **2c-f** não foram encontradas na literatura, portanto a síntese e os dados estruturais são uma contribuição importante do presente trabalho e está sendo analisada para patenteamento junto com as atividades farmacológicas.

Os compostos **3d** e **3f** análogos ao SKF-38393 foram obtidos com um grau de pureza acima de 65% por GC-MS e LC-UV-MS e precisam ser mais bem isolados e purificados. A série de compostos **3d-g** foram encaminhados para estudos farmacológicos.

## 6. REFERÊNCIAS

- 1- SILVERMAN, R. B.; DOHERTI, J. D. **The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action**. Angewandte Chemie-English Edition, v. 33, n. 7, p. 792, 1994.
- 2- CHORGHADÉ, Mukund S. (Ed.). **Drug Discovery and Development**, Volume 2: Drug Development. John Wiley & Sons, 2007.
- 3- HUANG, Ziwei. **Drug discovery research: new frontiers in the post-genomic era**. John Wiley & Sons, 2007.
- 4- RYDZEWSKI, Robert M. Real world drug discovery: **A chemist's guide to biotech and pharmaceutical research**. Elsevier, 2010.
- 5- RANKOVIC, Zoran; MORPHY, Richard. **Lead generation approaches in drug discovery**. John Wiley & Sons, 2010.
- 6- CARLSSON, Arvid. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. **Pharmacological reviews**, v. 11, n. 2, Part 2, p. 490, 1959.
- 7- AXELROD, Julius; WEINSHILBOUM, Richard. Catecholamines. **New England Journal of Medicine**, v. 287, n. 5, p. 237-242, 1972.
- 8- DAUBNER, S. Colette; LE, Tiffany; WANG, Shanzhi. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 508, n. 1, p. 1-12, 2011.
- 9- MASSON, J. et al. Neurotransmitter transporters in the central nervous system. **Pharmacological reviews**, v. 51, n. 3, p. 439-464, 1999.
- 10- HENRY, J. P. et al. Molecular pharmacology of the vesicular monoamine transporter. In: **Advances in Pharmacology**. Academic Press, 1997. p. 236-239.
- 11- HRDINA, Pavel D. Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects. **Journal of Psychiatry and Neuroscience**, v. 21, n. 5, p. 352, 1996.
- 12- RICE, Margaret E. Distinct regional differences in dopamine-mediated volume transmission. In: **Progress in brain research**. Elsevier, 2000. p. 277-290.

- 13- GIROS, Bruno; CARON, Marc G. Molecular characterization of the dopamine transporter. **Trends in pharmacological sciences**, v. 14, n. 2, p. 43-49, 1993.
- 14- SCHMITZ, Yvonne et al. Presynaptic regulation of dopaminergic neurotransmission. **Journal of neurochemistry**, v. 87, n. 2, p. 273-289, 2003.
- 15- GOLAN, David E.; TASHJIAN, Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J. (Ed.). **Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy**. Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
- 16- NIEOULLON, André. Dopamine and the regulation of cognition and attention. **Progress in neurobiology**, v. 67, n. 1, p. 53-83, 2002.
- 17- BEAULIEU, Jean-Martin; GAINETDINOV, Raul R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. **Pharmacological reviews**, v. 63, n. 1, p. 182-217, 2011.
- 18- ELSWORTH, John D.; ROTH, Robert H. Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. **Experimental neurology**, v. 144, n. 1, p. 4-9, 1997.
- 19- Lynch, P.J.< [https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mesolimbic\\_pathway.svg](https://pt.wikipedia.org/wiki/Ficheiro:Mesolimbic_pathway.svg)>, acessado em março 2020.
- 20- GARAU, L. et al. Dopamine receptors: pharmacological and anatomical evidences indicate that two distinct dopamine receptor populations are present in rat striatum. **Life sciences**, v. 23, n. 17-18, p. 1745-1750, 1978.
- 21- KEBABIAN, John W.; CALNE, Donald B. Multiple receptors for dopamine. **Nature**, v. 277, n. 5692, p. 93-96, 1979.
- 22- SEEMAN, Philip. Brain dopamine receptors. **Pharmacological Reviews**, v. 32, n.3, p. 229-313, 1980.
- 23- MINK, Jonathan W.; THACH, W. Thomas. Basal ganglia intrinsic circuits and their role in behavior. **Current opinion in neurobiology**, v. 3, n. 6, p. 950-957, 1993.
- 24- PARENT, André; CICCHETTI, Francesca. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 13, n. 2, p. 199-202, 1998.
- 25- ALBIN, Roger L.; YOUNG, Anne B.; PENNEY, John B. The functional anatomy of basal ganglia disorders. 1989.

- 26-ANDERSEN, Peter H. et al. Dopamine receptor subtypes: beyond the D1/D2 classification. **Trends in pharmacological sciences**, v. 11, n. 6, p. 231-236, 1990.
- 27-BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13**. Artmed Editora, 2018.
- 28-SALMI, Peter; ISACSON, Ruben; KULL, Björn. Dihydropyridine—the first full dopamine D1 receptor agonist. **CNS drug reviews**, v. 10, n. 3, p. 230-242, 2004.
- 29-DEVENEY, Aaron M.; WADDINGTON, John L. Psychopharmacological distinction between novel full-efficacy “D1-like” dopamine receptor agonists. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 58, n. 2, p. 551-558, 1997.
- 30-LOVENBERG, Timothy W. et al. Dihydropyridine, a novel selective high potency full dopamine D-1 receptor agonist. **European journal of pharmacology**, v. 166, n. 1, p. 111-113, 1989.
- 31-MAILMAN, Richard; HUANG, Xuemei; NICHOLS, David E. Parkinson's disease and D1 dopamine receptors. **Current Opinion in Investigational Drugs**, v. 2, n. 11, p. 1582-1591, 2001.
- 32-DENINNO, Michael P. et al. A68930: a potent agonist selective for the dopamine D1 receptor. **European journal of pharmacology**, v. 199, n. 2, p. 209-219, 1991.
- 33-RINNE, J. O. et al. Dopamine D-1 receptors in the parkinsonian brain. **Brain research**, v. 359, n. 1-2, p. 306-310, 1985.
- 34-KALIA, Lorraine V.; LANG, Anthony E. Parkinson disease in 2015: evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. **Nature reviews Neurology**, v. 12, n. 2, p. 65, 2016.
- 35-DE LAU, Lonneke ML; BRETHER, Monique MB. Epidemiology of Parkinson's disease. **The Lancet Neurology**, v. 5, n. 6, p. 525-535, 2006
- 36-HIRSCH, Etienne C.; HUNOT, Stéphane. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection?. **The Lancet Neurology**, v. 8, n. 4, p. 382-397, 2009.
- 37-BORTOLATO, Marco; CHEN, Kevin; SHIH, Jean C. Monoamine oxidase inactivation: from pathophysiology to therapeutics. **Advanced drug delivery reviews**, v. 60, n. 13-14, p. 1527-1533, 2008.

- 38-LLOYD, K. G.; DAVIDSON, L.; HORNYKIEWICZ, O. The neurochemistry of Parkinson's disease: effect of L-dopa therapy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 195, n. 3, p. 453-464, 1975.
- 39-COTZIAS, George C.; PAPAVALIIOU, Paul S.; GELLENE, Rosemary. Modification of Parkinsonism—chronic treatment with L-dopa. **New England Journal of Medicine**, v. 280, n. 7, p. 337-345, 1969.
- 40-JENKINS, RamonB; GROH, RobertH. Mental symptoms in Parkinsonian patients treated with L-dopa. **The Lancet**, v. 296, n. 7665, p. 177-180, 1970.
- 41-MILLAN, Mark J. et al. Functional correlates of dopamine D3 receptor activation in the rat in vivo and their modulation by the selective antagonist,(+)-S 14297: 1. Activation of postsynaptic D3 receptors mediates hypothermia, whereas blockade of D2 receptors elicits prolactin secretion and catalepsy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 275, n. 2, p. 885-898, 1995.
- 42-LEMKE, Matthias R. et al. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. **Journal of the neurological sciences**, v. 248, n. 1-2, p. 266-270, 2006.
- 43-LEMKE, Matthias R. et al. Anhedonia, depression, and motor functioning in Parkinson's disease during treatment with pramipexole. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 17, n. 2, p. 214-220, 2005.
- 44-KAYE, Clive M.; NICHOLLS, Briony. Clinical pharmacokinetics of ropinirole. **Clinical pharmacokinetics**, v. 39, n. 4, p. 243-254, 2000.
- 45-LIEBERMAN, Abraham et al. A multicenter trial of ropinirole as adjunct treatment for Parkinson's disease. **Neurology**, v. 51, n. 4, p. 1057-1062, 1998.
- 46-SHILL, Holly A.; STACY, Mark. Update on ropinirole in the treatment of Parkinson's disease. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 5, p. 33, 2009.
- 47-GROVER, Sandeep; GHOSH, Abhishek. A Case of Ropinirole-Induced Psychosis. **Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry**, v. 12, n. 6, 2010.
- 48-WEBSTER, Jonathan et al. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. **New England Journal of Medicine**, v. 331, n. 14, p. 904-909, 1994.
- 49-BILLER, B. M. et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 81, n. 6, p. 2338-2343, 1996.

- 50- ANDÉN, Nils-Erik et al. Evidence for dopamine receptor stimulation by apomorphine. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 19, n. 9, p. 627-629, 1967.
- 51- STIBE, C. M. H. et al. Subcutaneous apomorphine in parkinsonian on-off oscillations. **The Lancet**, v. 331, n. 8582, p. 403-406, 1988.
- 52- SETLER, Paulette E. et al. The central effects of a novel dopamine agonist. **European journal of pharmacology**, v. 50, n. 4, p. 419-430, 1978.
- 53- YOSHIMURA, N. et al. The dopamine D1 receptor agonist SKF 38393 suppresses detrusor hyperreflexia in the monkey with parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP). **Neuropharmacology**, v. 32, n. 4, p. 315-321, 1993.
- 54- YOSHIMURA, Naoki et al. Dopamine D-1 receptor-mediated inhibition of micturition reflex by central dopamine from the substantia nigra. **Neurourology and Urodynamics**, v. 11, n. 5, p. 535-545, 1992.
- 55- PIFL, Christian et al. Sensitization of dopamine-stimulated adenylyl cyclase in the striatum of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated rhesus monkeys and patients with idiopathic Parkinson's disease. **Journal of neurochemistry**, v. 58, n. 6, p. 1997-2004, 1992.
- 56- MOTTOLA, DAVID M. et al. Dihydraxidine, a novel full efficacy D1 dopamine receptor agonist. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 262, n. 1, p. 383-393, 1992.
- 57- MOTTOLA, David M. et al. Functional selectivity of dopamine receptor agonists. I. Selective activation of postsynaptic dopamine D2 receptors linked to adenylate cyclase. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 301, n. 3, p. 1166-1178, 2002.
- 58- KILTS, Jason D. et al. Functional selectivity of dopamine receptor agonists. II. Actions of dihydraxidine in D2L receptor-transfected MN9D cells and pituitary lactotrophs. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 301, n. 3, p. 1179-1189, 2002.
- 59- SCHNEIDER, J. S.; SUN, Z.-Q.; ROELTGEN, D. P. Effects of dihydraxidine, a full dopamine D-1 receptor agonist, on delayed response performance in chronic low dose MPTP-treated monkeys. **Brain research**, v. 663, n. 1, p. 140-144, 1994.

- 60- SMITH, Michael B. **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure**. John Wiley & Sons, 2020.
- 61- MCLAFFERTY, Fred W.; TUREČEK, František; TURECEK, Frantisek. **Interpretation of mass spectra**. University science books, 1993.
- 62- SMITH, R. Martin. **Understanding mass spectra: a basic approach**. John Wiley & Sons, 2004.
- 63- LOWRY, Thomas H.; RICHARDSON, Kathleen Schueller. **Mechanism and theory in organic chemistry**. New York: Harper & Row, 1987.
- 64- OSBY, John O.; HEINZMAN, Stephen W.; GANEM, Bruce. Studies on the mechanism of transition-metal-assisted sodium borohydride and lithium aluminum hydride reductions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 108, n. 1, p. 67-72, 1986.
- 65- WU, Bo et al. Raney Ni/KBH<sub>4</sub>: an efficient and mild system for the reduction of nitriles to amines. **Arkivoc**, v. 12, p. 95-102, 2008.
- 66- CROOKS, Peter. A.; SZYNDLER, R.; COX, B. 5,6-and 6,7- Dihyspiro (tetralin-1,3'-pyrrolidine): Conformationally Restricted Analogues of Dopamine. **Pharm.Acta.Helv**, Nr.5, 1980.
- 67- STÖCKIGT, Joachim et al. The Pictet–Spengler reaction in nature and in organic chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 37, p. 8538-8564, 2011.
- 68- PICTET, Amé; SPENGLER, Theod. Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, v. 44, n. 3, p. 2030-2036, 1911.
- 69- KURTI, Laszlo; CZAKÓ, Barbara. **Strategic applications of named reactions in organic synthesis**. Elsevier, 2005.
- 70- CORDEIRO, Manuela Barbosa et al. Aplicação da reação de Pictet-Spengler na síntese de alcaloides fenil tetrahydroisoquinolínicos inéditos. 2012.
- 71- SMITH, Michael B. **March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure**. John Wiley & Sons, 2020.
- 72- CAREY, Francis A. **Química Orgânica-Vol. 1**. AMGH Editora, 2009.

- 73-MICHAEL, Am. On the addition of sodium acetacetic ether and analogous sodium compounds to unsaturated organic ethers. **Am Chem J**, v. 9, p. 115, 1887.
- 74-WANG, Hongxiang et al. Cyanoacetic Acid as a Masked Electrophile: Transition-Metal-Free Cyanomethylation of Amines and Carboxylic Acids. **Chemistry–A European Journal**, v. 21, n. 50, p. 18333-18337, 2015.
- 75-KRAPCHO, A. Paul; WEIMASTER, John F. Stereochemistry of decarbalkoxylation of cyclic geminal diesters effected by water and lithium chloride in dimethyl sulfoxide. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 45, n. 21, p. 4105-4111, 1980.
- 76-JOHNSON, Francis; NASUTAVICUS, W. A. Polyfunctional Aliphatic Compounds. V. The Cyclization of Dinitriles by Halogen Acids. A New Synthesis of Imidazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 29, n. 1, p. 153-157, 1964.
- 77-LUNDAHL, K. et al. Synthesis and antiviral activities of adamantane spiro compounds. 1. Adamantane and analogous spiro-3'-pyrrolidines. **Journal of medicinal chemistry**, v. 15, n. 2, p. 129-132, 1972.
- 78-MACHARA, A.; HUDLICKÝ, T. ADVANCES IN N-AND O-DEMETHYLATION OF OPIATES. **TARGETS IN HETEROCYCLIC SYSTEMS**, v. 20, p. 113-138, 2016.