

INDICE

Introducción	3
CAPITULO 1: ANGIOGENESIS	
1.1.- INTRODUCCION	7
1.2.- ETAPAS DE LA ANGIOGENESIS TUMORAL	9
1.3.- POSIBLES DIANAS DE ACTUACION	12
1.4.- INHIBIDORES DE LA ANGIOGENESIS	15
1.5.- LA TERAPIA ANTIANGIOGENICA	21
CAPITULO 2: TALIDOMIDA	
2.1.- ANTECEDENTES	25
2.1.1.- Introducción	25
2.1.2.- Acción teratogénica y antiangiogénica de la talidomida	26
2.1.3.- La talidomida como reguladora del factor de necrosis tumoral α (TNF- α)	33
2.2.- PLAN DE TRABAJO	39
2.2.1.- Introducción	39
2.2.2.- Sustitución del anillo de ftalimido por otras imidas aromáticas (área a)	40
2.2.3.- Introducción de una cadena básica en el nitrógeno de la glutarimida (área b)	43
2.2.4.- Duplicación estructural	44
2.2.5.- Ensayos de actividad	45
2.3.- DISCUSION DE RESULTADOS	47
2.3.1.- Síntesis de los derivados del anhídrido glutárico	48
2.3.2.- Síntesis de los derivados del ácido 4-carbamoilbutírico	50
2.3.3.- Síntesis de los derivados de glutarimida	51
2.3.4.- Síntesis de los derivados de glutarimida N-sustituidos	56
2.3.5.- Duplicación estructural	58
• Síntesis de bisglutarimidias unidas por una bisimida aromática	58
• Síntesis de bisglutarimidias unidas por una bisamina	60
2.3.6.- Actividades	61

• Ensayo de proliferación celular <i>in vitro</i> (MTT)	62
• Ensayo de regulación de la producción de TNF- α	63
2.4.- PARTE EXPERIMENTAL	71
2.4.1.- General	71
2.4.2.- Síntesis de los derivados del anhídrido glutárico	73
2.4.3.- Síntesis de los derivados del ácido 4-carbamoilbutírico	76
2.4.4.- Síntesis de los derivados de glutarimida	82
2.4.5.- Síntesis de los derivados de glutarimida N-sustituidos	87
2.4.6.- Síntesis de los productos derivados de la duplicación estructural	95
• Síntesis de bisglutarimidias unidas por una bisimida aromática	95
• Síntesis de bisglutarimidias unidas por una bisamina	97

CAPITULO 3: ESTAUROSPORINA

3.1.- ANTECEDENTES	103
3.1.1.- Introducción	103
3.1.2.- Derivados de estaurosporina	103
• Inhibidores de PKC	104
• Inhibición de la angiogénesis	110
3.1.3.- Derivados de rebeccamicina: inhibidores de topoisomerasa I	113
3.2.- PLAN DE TRABAJO	119
3.2.1.- Introducción	119
3.2.2.- Modificaciones estructurales	121
3.2.3.- Ensayos de actividad	123
3.3.- DISCUSION DE RESULTADOS	125
3.3.1.- Síntesis de derivados de 3,4-bis(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona	125
• Síntesis de 1-[2-(dimetilamino)etil]-3,4-bis(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona	125
• Síntesis de derivados de 3,4-bis(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona sustituidos en el N indólico	129
3.3.2.- Síntesis de derivados de indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol	138
• Síntesis de 6-[2-(dimetilamino)etil]-12,13-dihidro-5 <i>H</i> -indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol-5,7(6 <i>H</i>)-diona	141

• Síntesis de derivados de 12,13-dihidro-5 <i>H</i> -indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol-5,7(6 <i>H</i>)-diona sustituidos en el N indólico	143
3.3.3.- Actividades y selección de los compuestos líderes	151
• Introducción	151
• Ensayo de proliferación <i>in vitro</i> (MTT)	152
• Ensayo de angiogénesis 3D <i>in vitro</i>	163
• Ensayo de angiogénesis <i>in vivo</i> (ratón inmunodeprimido)	165
3.3.4.- Modificaciones estructurales de los derivados de estaurosporina escogidos como líderes	168
• Síntesis de estructuras relacionadas con 6-[2-(dimetilamino)etil]-12,13-dihidro-5 <i>H</i> -indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol-5,7(6 <i>H</i>)-diona	169
• Síntesis de estructuras relacionadas con 6-[2-(dimetilamino)etil]-12-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]etil}-12,13-dihidro-5 <i>H</i> -indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol-5,7(6 <i>H</i>)-diona	170
3.4.- PARTE EXPERIMENTAL	177
3.4.1.- Síntesis del acetato de 2-(2-yodoetoxi)etilo	177
3.4.2.- Síntesis de derivados de 3,4-bis(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona	178
• Síntesis de 1-[2-(dimetilamino)etil]-3,4-bis(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona	178
• Síntesis de derivados de 3,4-bis(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona sustituidos en un nitrógeno indólico	179
• Síntesis de derivados de 3,4-bis(1 <i>H</i> -indol-3-il)-1 <i>H</i> -pirrol-2,5-diona sustituidos en ambos nitrógenos indólicos	190
3.4.3.- Síntesis de derivados de indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol	194
• Síntesis de 6-metil-12,13-dihidro-5 <i>H</i> -indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol-5,7(6 <i>H</i>)-diona	194
• Síntesis de derivados de indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol sustituidos únicamente en el nitrógeno imídico (N-6)	195
• Síntesis de derivados de indolo[2,3- <i>a</i>]pirrolo[3,4- <i>c</i>]carbazol monosustituidos en el nitrógeno indólico (N-12)	199
• Síntesis de derivados por duplicación estructural	219
Conclusiones	231