

Indice

Introducción	1
Capítulo I. Síntesis y Evaluación Biológica de Mono y Bisnaftalimidias	
I.1. Antecedentes	
I.1.1. Introducción	5
I.1.2. Mononaftalimidias	10
I.1.3. Bisnaftalimidias	19
I.2. Objetivos y Plan de Trabajo	27
I.3. Discusión de Resultados	
I.3.1. Mono y Bisimidazonaftalimidias	33
I.3.2. Mono y Bispirazinonaftalimidias	49
I.3.3. Mono y Bisfuronaftalimidias y Mono y Bistienonaftalimidias	58
I.3.4. Estudio del Mecanismo de Acción	66
I.3.5. Aproximaciones a la Síntesis de Mono y Bispirazinonaftalimidias Lineales	73
I.3.6. Otros análogos de Elinafide	77
I.4. Experimental	
I.4.1. General	83
I.4.2. Síntesis de <i>N,N'</i> -bis(2-aminoetil)- <i>N,N'</i> -dimetil-1,3-propanodiamina	85

I.4.3. Síntesis de anhídridos 1,8-naftaleno-dicarboxílicos	
I.4.3.1. Síntesis del anhídrido 2-metil-3 <i>H</i> -nafto[1,2- <i>d</i>]imidazol-5,6-dicarboxílico	88
I.4.3.2. Síntesis de los anhídridos benzo[<i>f</i>]quinoxalina-6,7-dicarboxílico y 2,3-bis-(trifluorometil)benzo[<i>f</i>]quinoxalina-6,7-dicarboxílico	91
I.4.3.3. Síntesis del anhídrido nafto[1,2- <i>b</i>]tiofeno-5,6-dicarboxílico	94
I.4.3.4. Síntesis del anhídrido nafto[2,1- <i>b</i>]tiofeno-5,6-dicarboxílico	97
I.4.3.5. Síntesis del anhídrido 2,3-diamino-1,8-naftalenodicarboxílico	98
I.4.4. Síntesis de mononaftalimidias y sus correspondientes sales	99
I.4.5. Síntesis de bisnaftalimidias y sus correspondientes sales	116
I.5. Conclusiones	155
Capítulo II. Síntesis y Evaluación Biológica de Inhibidores de CDKs	
II.1. Antecedentes	
II.1.1. Introducción	157
II.1.2. Quinasas Ciclino-Dependientes (CDKs)	158
II.1.3. Mutaciones relacionadas con el Ciclo Celular en Tumores Humanos. CDKs y Cáncer	166
II.1.4. Inhibidores de CDKs	167
II.1.5. Estrategias Terapéuticas	179
II.2. Objetivos y Plan de Trabajo	181

II.3. Discusión de Resultados	187
--------------------------------------	-----

II.4. Experimental

II.4.1. Métodos Generales

II.4.1.1. Método general de síntesis de monohidrazonas de compuestos 1,2-dicarbonílicos	215
II.4.1.2. Métodos generales de síntesis de piridazinonas	216
II.4.1.3. Método general de síntesis de cloropiridazinas	217
II.4.1.4. Método general de síntesis de pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazinas	217
II.4.1.5. Método general de síntesis de ureas derivadas de pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazinas	218
II.4.1.6. Método general de <i>N</i> -alquilación	218

II.4.2. Síntesis de análogos de pirazolo[3,4-*c*]piridazinas

II.4.2.1. Síntesis de 3-amino-4,5-bis-(4-bifenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	219
II.4.2.2. Síntesis de 3-amino-4,5-bis-(<i>p</i> - <i>terc</i> -butilfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	221
II.4.2.3. Síntesis de 3-amino-4,5-bis-(<i>p</i> -nitrofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	225
II.4.2.4. Síntesis de 3-amino-4,5-bis-(<i>p</i> -trifluorometilfenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	228
II.4.2.5. Síntesis de 3-amino-4,5-bis-(<i>p</i> -metoxifenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	232
II.4.2.6. Síntesis de 3-amino-4,5-bis-(<i>p</i> -aminofenil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	235

II.4.2.7. Síntesis de 1-amino-3 <i>H</i> -dibenzo- [<i>f,h</i>]pirazolo[3,4- <i>c</i>]cinolina	236
II.4.2.8. Síntesis de 3-amino-4,5-di(2-furil)- 1 <i>H</i> pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	238
II.4.2.9. Síntesis de 3-amino-4,5-di(2-piridil)- 1 <i>H</i> pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	241
II.4.2.10. Síntesis de 3-amino-4-fenil-5-metil- 1 <i>H</i> pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	243
II.4.2.11. Síntesis de 3-amino-4-fenil-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	245
II.4.2.12. Síntesis de 3-amino-5-fenil-1 <i>H</i> - pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	249
II.4.3. Síntesis de derivados de 3-amino- 4,5-difenil-1 <i>H</i> pirazolo[3,4- <i>c</i>]piridazina	250
II.5. Conclusiones	263