

INDICE

PROLOGO

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

PARTE I

INTRODUCCION

1. Antitumorales de origen natural	1
2. 20-(S)-Camptotecina	4
3. El equilibrio estructural de la Camptotecina	7
4. Mecanismo de acción	
4.1 Topoisomerasas	11
4.2 El complejo ternario reversible: Topoisomerasa I-ADN-CPT	14
5. Estudios sintéticos de Camptotecina	18
6. Relación entre la estructura y la actividad	26
6.1 Modificaciones en la quinolina (anillos A y B)	27
6.2 Modificaciones en los anillos C y D	31
6.3 Modificaciones en el anillo E	33
7. Estudios semisintéticos para la obtención de derivados de Camptotecina	
7.1 Reactividad de la posición 10	37
7.2 Reactividad de las posiciones 5 y 14	39
7.3 Reactividad del anillo de lactona	40
7.4 Reactividad de la posición 7	42
7.5 Reactividad de la posición 9	47

8. Farmacocinética. Generalidades	51
8.1 Farmacocinética de la CPT	54
OBJETIVOS	56
RESULTADOS Y DISCUSION	
1. Derivados 9-amidometilicos y 9-imidometilicos de Camptotecina	57
1.1 Estudios <i>in vitro</i> de actividad antitumoral. Relación estructura/actividad	62
1.2 Actividad antitumoral <i>in vivo</i>	64
1.3 Ensayos <i>in vitro</i> de biodisponibilidad oral	66
2. Derivado hexacíclico 9, 10-[1,3]-Dioxinocamptotecina	70
2.1 Estudios <i>in vitro</i> de actividad antitumoral	73
2.2 Ensayos <i>in vitro</i> de biodisponibilidad oral	74
2.3 Ensayos <i>in situ</i> de permeabilidad	77
CONCLUSIONES	78
PARTE EXPERIMENTAL	
1. Métodos generales	80
1.1 Síntesis y caracterización de productos	81
2. Ensayos biológicos	
2.1 Estudios de citotoxicidad	95
2.2 Estudios <i>in vivo</i>	97
2.3 Estudios de permeabilidad <i>in vitro</i>	98
2.4 Estudios de permeabilidad <i>in situ</i>	100

PARTE II

INTRODUCCION

1. El silicio en los seres vivos	102
2. Materiales porosos. Zeolitas y compuestos mesoestructurados	110
3. Síntesis de materiales porosos	115
3.1 El proceso sol-gel	116
3.2 Síntesis propuesta para la MCM-41	119
4. Actividad catalítica de materiales porosos	121

<i>OBJETIVOS</i>	126
-------------------------	-----

RESULTADOS Y DISCUSION

1. Hidrólisis y condensación de la fuente de silicio	127
2. Síntesis y caracterización de los materiales	131
3. Actividad catalítica de los materiales	134

<i>CONCLUSIONES</i>	137
----------------------------	-----

PARTE EXPERIMENTAL

1. Métodos generales	138
2. Ensayos catalíticos	139
3. Técnicas de caracterización	
3.1 Difracción de rayos X	140
3.2 Análisis Termogravimétrico	141
3.3 Análisis textural	142
3.4 Resonancia Magnética Nuclear de ²⁹ Si	143
3.5 Espectroscopia infrarroja	145
3.6 Espectroscopia electrónica de transmisión (TEM)	147
3.7 Análisis elemental	148

CONCLUSIONES GENERALES	150
RESUMENES	153
PUBLICACIONES Y PATENTES	159