



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

SINTESIS DE 17 OC - ACETOXI - 6 - CIANO - 1, 4, 6, -
PREGNATRIEN - 3,20 - DIONA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C O
P R E S E N T A
JORGE FRANCISCO MATEOS LOPEZ
MEXICO, D. F. 1979



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS 1979
U.T.
FECHA 220
PROC.
0



ESTE TRABAJO FUE REALIZADO CON LA VALIOSA
DIRECCION DEL DR. EUGENE A. BRATOEFF EN
EL DEPARTAMENTO DE QUIMICA FARMACEUTICA
Y PRODUCTOS NATURALES DE LA DIVISION DE
ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD DE
QUIMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO.

A mis padres

Sr. Jorge Mateos Reguero

y Sra. Celia López de Mateos

Con profundo agradecimiento y cariño.

A mis hermanos

Carlos y Alejandra

Con mucho cariño.

A mis tios y amigos.

A MIS MAESTROS.

AGRADEZCO AL SR. JOLIVAR SERRANO OLIVERA.

C O N T E N I D O

- I.- OBJETIVOS
- II.- INTRODUCCION
- III.- RESULTADOS PARTE EXPERIMENTAL
- IV.- PARTE EXPERIMENTAL
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA

OBJETIVOS

Los antiandrógenos son sustancias que exhiben antagonismo a los andrógenos en su sitio de acción. Como fármacos, estas sustancias tienen aplicaciones en varios tipos de cáncer y muchas otras enfermedades.

El prototipo de los antiandrógenos es el acetato de ciproterona (esquema 2, No. 10). Aun cuando este fármaco es probablemente el antiandrógeno más fuerte que existe, es al mismo tiempo un progestágeno potente, presentando efectos progestacionales colaterales que limitan su aplicación en el tratamiento de pacientes masculinos; problema que en la actualidad, plantea la necesidad de desarrollar nuevos fármacos con mayor separación de estas actividades.

Un análisis de la relación entre la estructura y la actividad biológica de una serie de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona señala que su acción antiandrogénica es elevada.

Considerando las características estructurales, se procedió a diseñar nuevos derivados de la progesterona, modificando los grupos funcionales en C-1 y C-6. Para lo cual se

introdujo un grupo electronegativo en C-6 y dobles enlaces en C-1 y C-6.

Para complementar el estudio, se pretende probar la acción farmacológica de este nuevo derivado, con el propósito de comprobar las bases de nuestro estudio y al mismo tiempo desarrollar nuevos análogos al acetato de ciproterona.

INTRODUCCION

A. Los Andrógenos.

Los andrógenos constituyen una clase de esteroides caracterizados por sus efectos biológicos sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios en varios animales masculinos. Las principales fuentes de los andrógenos son: testículos, ovario y corteza suprarrenal. ¹

La testosterona (esquema 1, No. 1), el andrógeno natural más potente, es el producto principal de secreción de las células de Leydig en los testículos. La función de las células de Leydig está controlada por la adenohipófisis por medio de la hormona gonadotrópica que se conoce como la hormona luteinizante (LH) o la hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH). ²

B. Los Antiandrógenos.

Los antiandrógenos son sustancias químicas (generalmente esteroides) de origen sintético, aunque los hay de origen biológico endogénico, que bajan la efectividad de los andrógenos, por competencia directa por la misma proteína receptora. ¹ Dichas sustancias podrían proporcionar un tratamiento efectivo contra varias enfermedades; espe-

cialmente, el cáncer prostático, otras enfermedades de la próstata, el acné, el exceso de vellos en las mujeres, la virilización en mujeres y la pubertad precoz en niños. ³ ✓
Ademas, este tipo de fármacos han sido utilizados en el tratamiento de criminales sexuales. ⁴

En el contexto de la definición de antiandrógeno se puede decir que los estrógenos (como el estradiol, esquema 1, No. 2) no son antiandrógenos. La acción de los estrógenos es principalmente antigonadotrópica: causan una supresión de la retroalimentación de la hormona luteinizante por su acción sobre la glándula pituitaria anterior, lo cual reduce la secreción de la testosterona en la célula de Leydig, ³ y los efectos fisiológicos son el resultado de la ausencia de la testosterona. Consecuentemente, si se administrara la testosterona u otro andrógeno exogénicamente y simultáneamente con un estrógeno, el efecto del estrógeno es nulo o bien muy pequeño.

En contraste, un verdadero antiandrógeno debe exhibir antagonismo contra un andrógeno endógeno o exógeno, porque su acción se efectúa en el mismo tejido blanco.

Existe una excepción aparente en los efectos de los estrógenos y los andrógenos sobre la producción del sebo por las glándulas sebáceas. La administración de estrógenos puede suprimir la producción de sebo suscitado por un andrógeno exógeno. Sin embargo, los dos tipos de hormonas (estrógenos y andrógenos) actúan en diferentes sitios.

El aumento en la producción de sebo iniciado por los andrógenos es el resultado de un aumento en la mitosis de las células de las glándulas sebáceas, mientras los estrógenos disminuyen la producción de sebo por su inhibición de su síntesis intracelular. ⁵ Entonces, hay antagonismo al nivel del tejido pero no al nivel celular y del receptor.

En contraste con los estrógenos, los compuestos antiandrogénicos actúan principalmente por la inhibición de la mitosis en las glándulas sebáceas, precisamente donde se produce el efecto del andrógeno. ⁵

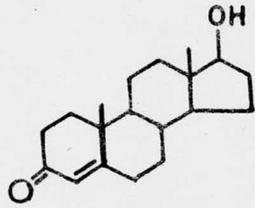
C. Compuesto Antiandrogénicos.

La progesterona en sí tiene propiedades antiandrogénicas, pero otros de sus efectos limitan sus usos como antiandrogénico.

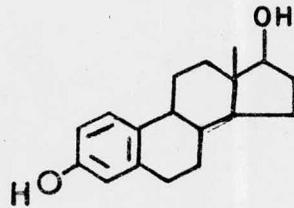
Basicamente, hay dos maneras de sintetizar un esteroide antiandrogénico: (1) provocando cambios en la molécula de la testosterona, con la esperanza de producir un efecto de antagonismo (interacción con el receptor sin producir efectos androgénicos), o (2) modificando la molécula de la progesterona, con el propósito de lograr una separación en las actividades progestacionales y antiandrogénicas.

Muchos de los compuestos antiandrogénicos se han obtenido por alguno de estos métodos, de los cuales se pueden mencionar la A-nor progesterona ¹ (esquema 1, No. 3), compuestos relacionados a la testosterona, con heteroátomos introducidos en la molécula (esquema 1, Nos. 4, 5) y modificaciones mas complejas de la molécula de la testosterona (esquema 1, Nos. 6, 7 y 8). El mejor representante de la familia de compuestos de la progesterona, es el acetato de ciproterona, ¹² el único antiandrógeno con uso actual como medicamento (esquema 2, No. 10). Este puede considerarse como un derivado del progestágeno fuerte, el acetato de clormadinona (esquema 2, No. 9).

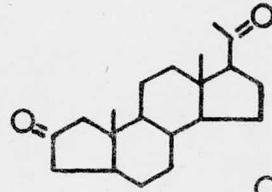
ESQUEMA 1



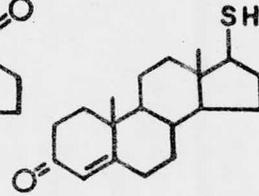
1 TESTOSTERONA



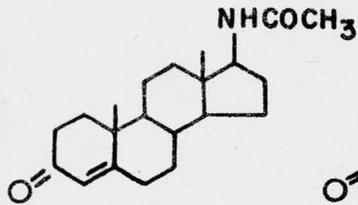
2 ESTRADIOL



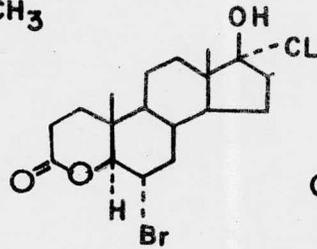
3



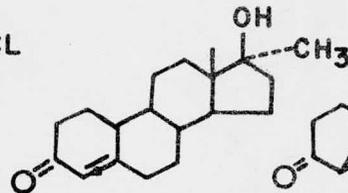
4



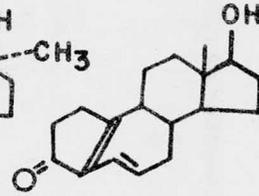
5



6

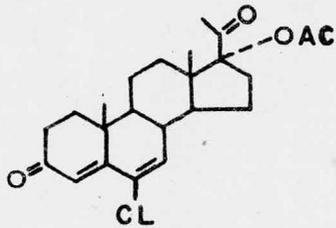


7

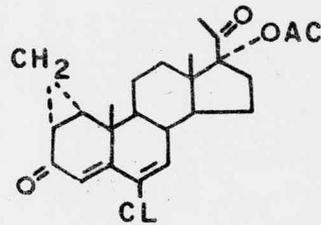


8

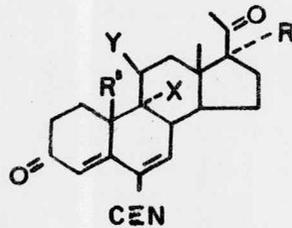
ESQUEMA 2



9 ACETATO DE CLORMADINONA



10 ACETATO DE CIPROTERONA



Y = H, -OH ó ceto

X = H ó F

R = H, -OH ó acetoxi

R' = CH₃ ó H

RESULTADOSPARTE EXPERIMENTAL

Como ya se hizo notar con anterioridad, ha sido demostrado que derivados de pregnano con sustituyentes electronegativos en C-6 podrían manifestar actividad antiandrogénica.

En este trabajo se describen las síntesis de nuevos derivados de pregnano que contienen sustituyentes electronegativos en C-6.

Visto que la 17α -acetoxiprogesterona (I) es una materia prima barata y disponible de la industria nacional, se escogió como materia prima para la síntesis de todos los derivados esteroi-
dales descritos en el presente trabajo.

Para la preparación de los derivados 6-formilo, el primer paso fué la conversión de la 17α -acetoxiprogesterona compuesto (I), al metil éter de enol correspondiente compuesto (II).⁸ Esta reacción se llevó a cabo con ortoformiato de metilo en metanol, con ácido p-toluensulfónico como catalizador; se obtuvo el 3-metil éter de enol deseado (compuesto II) en un rendimiento de 78%. El compuesto (II) mostró en el espectro de infrarrojo (IR), la típica banda fuerte del éter de enol en 1655 cm^{-1} . Las bandas en 1715 cm^{-1} y 1735 cm^{-1} son características de los carbonilos de la metilcetona en C-20 y el acetato en C-17,

respectivamente.⁹

En el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) del compuesto (II), las dos señales sencillas en 0.61 ppm (δ) y 0.92 ppm se asignaron a los grupos metilo angulares en C-18 y C-19, respectivamente.⁸ Las dos señales sencillas en 2.01 ppm y 2.11 ppm se asignaron al grupo metilo en C-21 y al grupo acetoxi en C-17, respectivamente. La señal sencilla en 3.53 ppm se asignó al grupo metoxi del éter de enol en C-3. El protón vinílico en C-4 presentó un singulete en 5.10 ppm, mientras el hidrógeno vinílico en C-6 presentó un doblete centrado en 5.15 ppm ($J=6$ Hz); su señal se superpone parcialmente con el singulete del protón en C-4. En el espectro de ultravioleta (UV), el compuesto (II) tuvo una λ máxima en 245 nm, lo cual es típico para este tipo de cromóforo.⁸

El tratamiento del compuesto (II) con oxiclóruo de fósforo y dimetilformamida en cloruro de metileno (reacción de Vilsmeier)⁶ generó el derivado 6-formilo deseado (compuesto III) con un rendimiento de 60%. En el espectro de ultravioleta, ese compuesto (III) mostró máximos de absorción en 205 nm y 321 nm. El desplazamiento batocrómico fuerte de la segunda

máxima banda ($K, \pi \rightarrow \pi^*$) es el resultado del grupo metoxi en la posición δ al grupo carbonilo.¹³ En el espectro de IR, el compuesto (III) mostró una fuerte banda en 1600 cm^{-1} característica del grupo formilo conjugado. En el espectro de RMN, el compuesto (III) mostró el singulete típico de un aldehído en 10.70 ppm. El singulete en 6.43 ppm (un protón) es indicativo del protón vinílico en C-4.⁷ En el espectro de este compuesto, la señal de este protón se desplaza ligeramente a campo más bajo, cuando se compara con la posición de resonancia de 5.09 ppm para el mismo protón en el compuesto (II).

Una vez así obtenido el derivado 6-formilo compuesto (III) se procedió a tratarlo con cloruro de hidroxilamina y acetato de sodio en presencia de etanol y agua, obteniéndose así el compuesto 3 - metoxi - 6 - hidroxilimino - 17 α -acetoxi - 3,5 - pregnadien - 20 - ona compuesto (IV) en un rendimiento de 90%. En el espectro de UV (espectro No. 1), el compuesto (IV) presenta una λ máxima en 218 nm y otra λ máxima en 300 nm.

En el espectro de infrarrojo (espectro No. 3), el compuesto (IV) muestra una banda fuerte en 1645 cm^{-1} característica de la doble ligadura carbono-carbono vinílica, otra fuerte

banda en 1745 cm^{-1} la cual es característica del grupo carbonilo del acetoxi en C-17 y sobre esta misma banda se sobrepone un hombro en 1715 cm^{-1} que indica la presencia del carbonilo en C-20. Aparece la banda del -OH de la oxima en 3440 cm^{-1} .⁹

En el espectro de RMN (espectro No. 5) el compuesto (IV) mostró un singulete en 8.42 ppm que se asignó al protón vinílico de la oxima, un singulete en 5.78 ppm que es indicativo del protón vinílico en C-4. El singulete en 3.64 ppm se asignó al grupo metóxi del éter de enol colocado en la posición C-3. Las señales en 2.15 ppm y 2.05 ppm se asignaron respectivamente al grupo acetoxi en posición C-17 y al metilo en posición C-21. Por último las señales en 0.98 ppm y 0.67 ppm se asignaron a los metilos en las posiciones C-19 y C-18, respectivamente.

Cuando la oxima (IV) fué tratada con ácido oxálico acuoso diluido,* la reacción no dió el compuesto esperado (V) (la forma cetónica de la oxima). Por lo cual se intentó la conversión de la oxima (IV) en compuesto (V) por otros

* El método convencional para la conversión de éteres de enol en la forma ceto.

métodos: tal como tratarla con DDQ (2,3 dicloro - 5,6 dicianobenzoquinona) en acetona-agua⁸ ó DDQ en dioxano. Desafortunadamente dichos métodos tampoco condujeron al compuesto deseado (VI). Finalmente la forma enólica de la oxima se trató con dióxido de selenio en ter-butanol,¹⁰ dando el compuesto deseado 17 α -acetoxi - 6 - hidroximino - 1,4,6 pregnatrien -3,20 - diona (VI). Dicho compuesto (VI) en el espectro de IR (espectro No. 4) presentó una fuerte banda en 1640 cm^{-1} que es característica del carbonilo conjugado en cruz en la posición C-3, la banda en 1730 cm^{-1} con su ampliación en 1715 cm^{-1} es característica de los grupos 17 α -acetoxi y del carbonilo en la posición C-20 respectivamente. En el espectro de RMN (espectro No. 6) (VI) mostró un singulete típico del protón vinílico de la oxima en 8.58 ppm, el protón vinílico en la posición C-1 dió una señal doble centrada en 7.25 ppm ($J \approx 10$ Hz la parte M de un sistema AM), el protón en C-2 (la parte A del sistema) exhibió una señal doble centrada en 7.15 ppm. Los singuletes anchos en 6.25 ppm se asignaron a los hidrogenos vinílicos en C-4 y C-7, respectivamente.

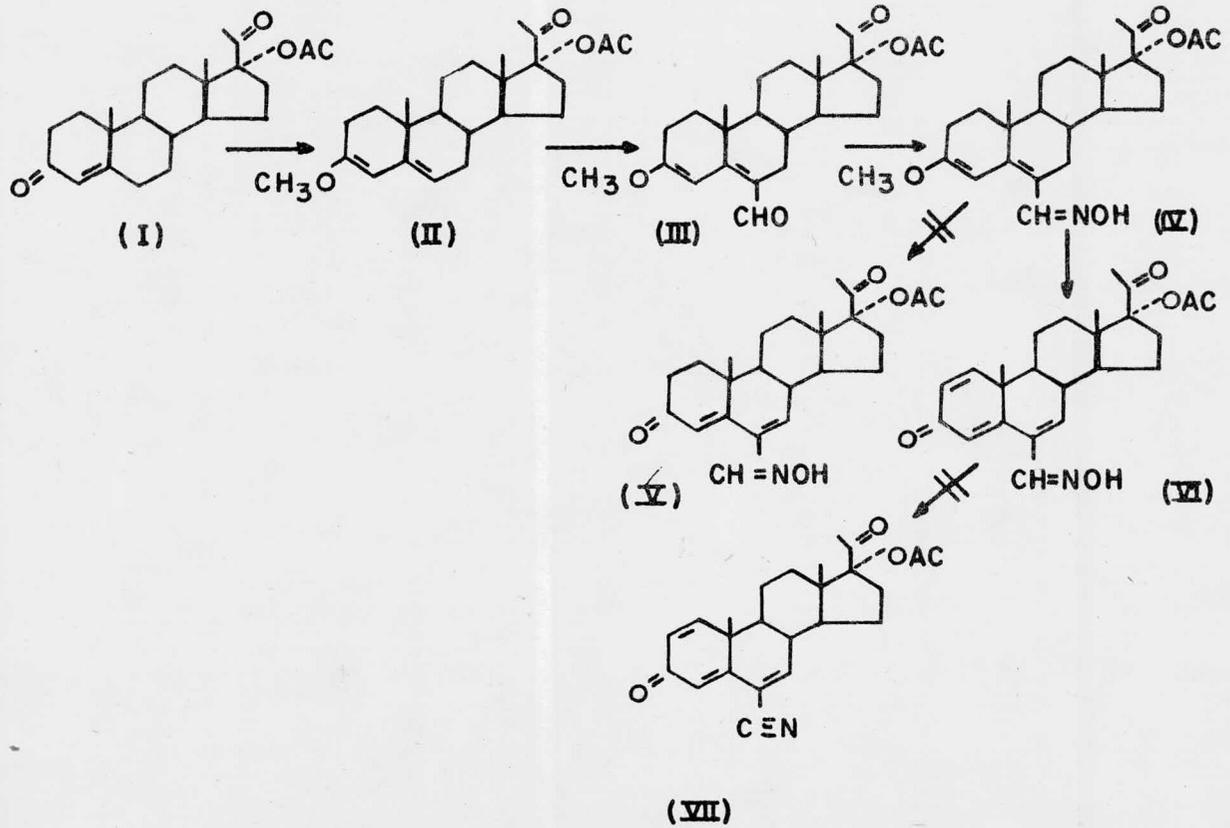
En el espectro de ultravioleta (UV) (espectro No. 2) (VI) presentó una λ máxima en 203 nm y una λ máxima en 280 nm,

estas dos λ máximas son características de este tipo de cromóforos esteroidales.

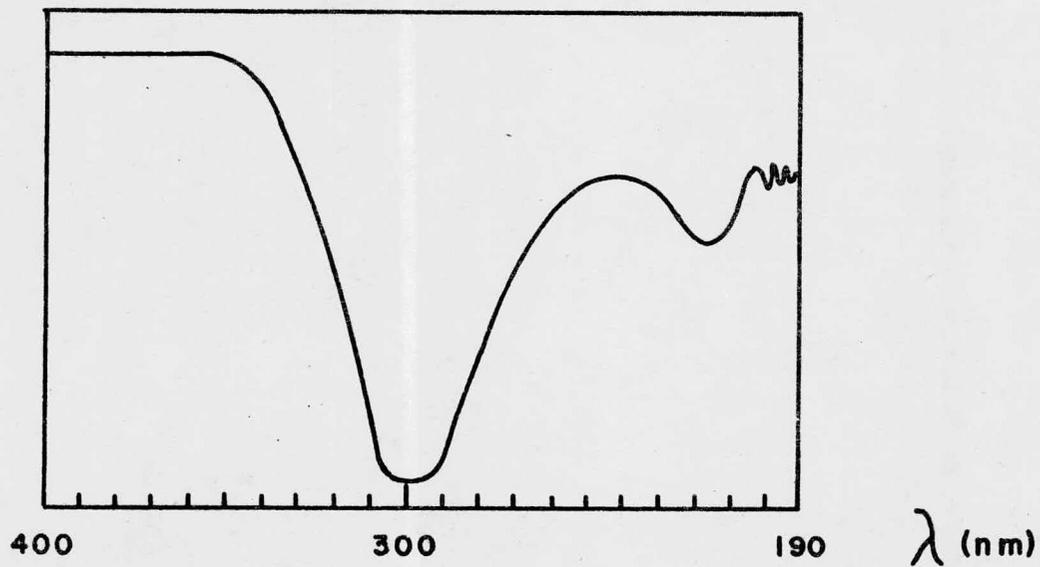
Para preparar el compuesto final (VII), el derivado (VI) se trató a reflujo con anhídrido acético, " obteniéndose un compuesto cristalino en un rendimiento de 90%. Este compuesto (VII) mostró en cromatografía de capa delgada algunas manchas con una polaridad muy semejante. Se hizo el intento de separar esta mezcla en sus componentes por cromatografía en alúmina y sílice, pero el resultado fué poco satisfactorio ya que se siguió obteniendo mezclas de productos.

Se necesita de mas trabajo experimental para lograr la conversión de (VI) en el cianuro deseado (VII).

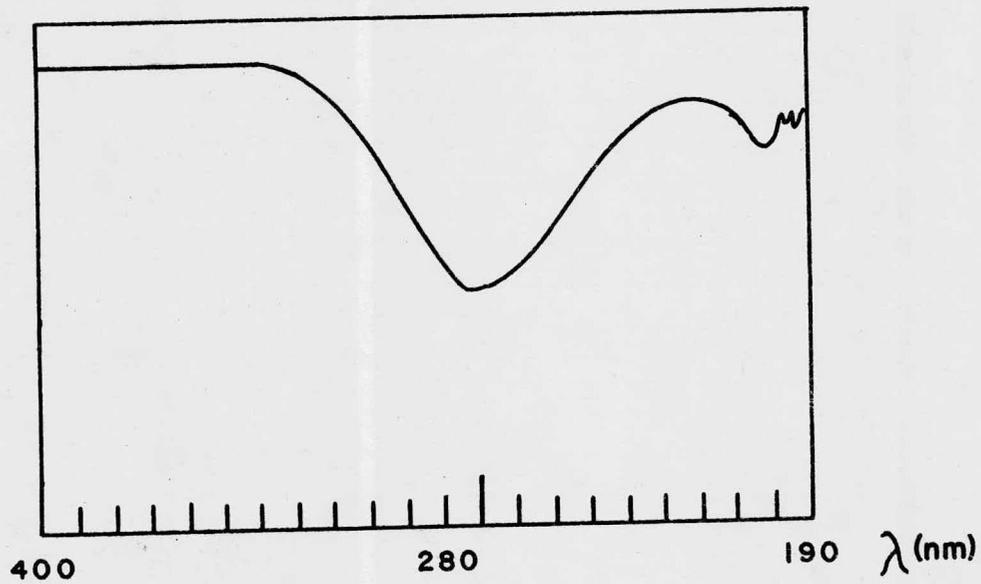
ESQUEMA 3

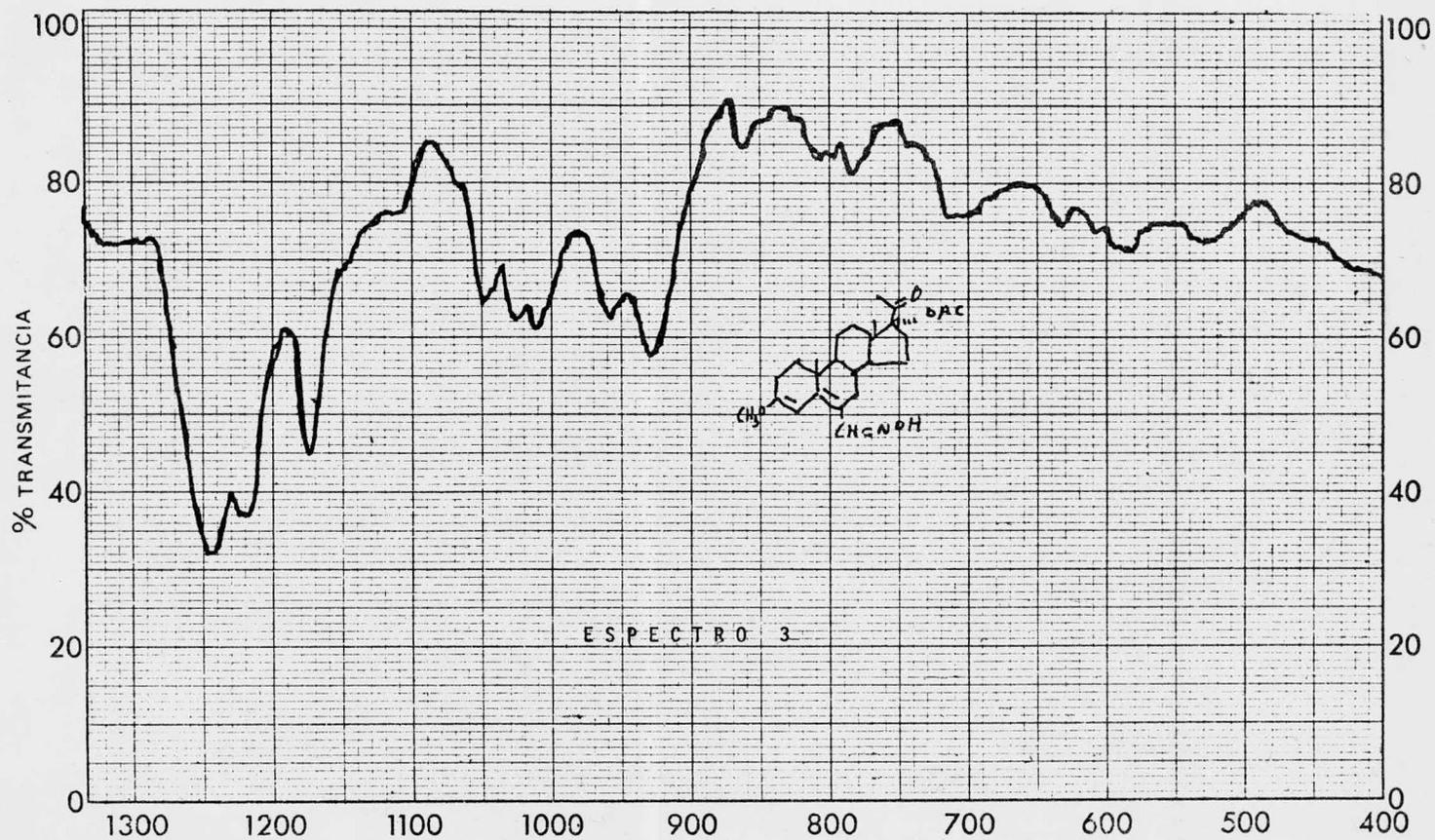


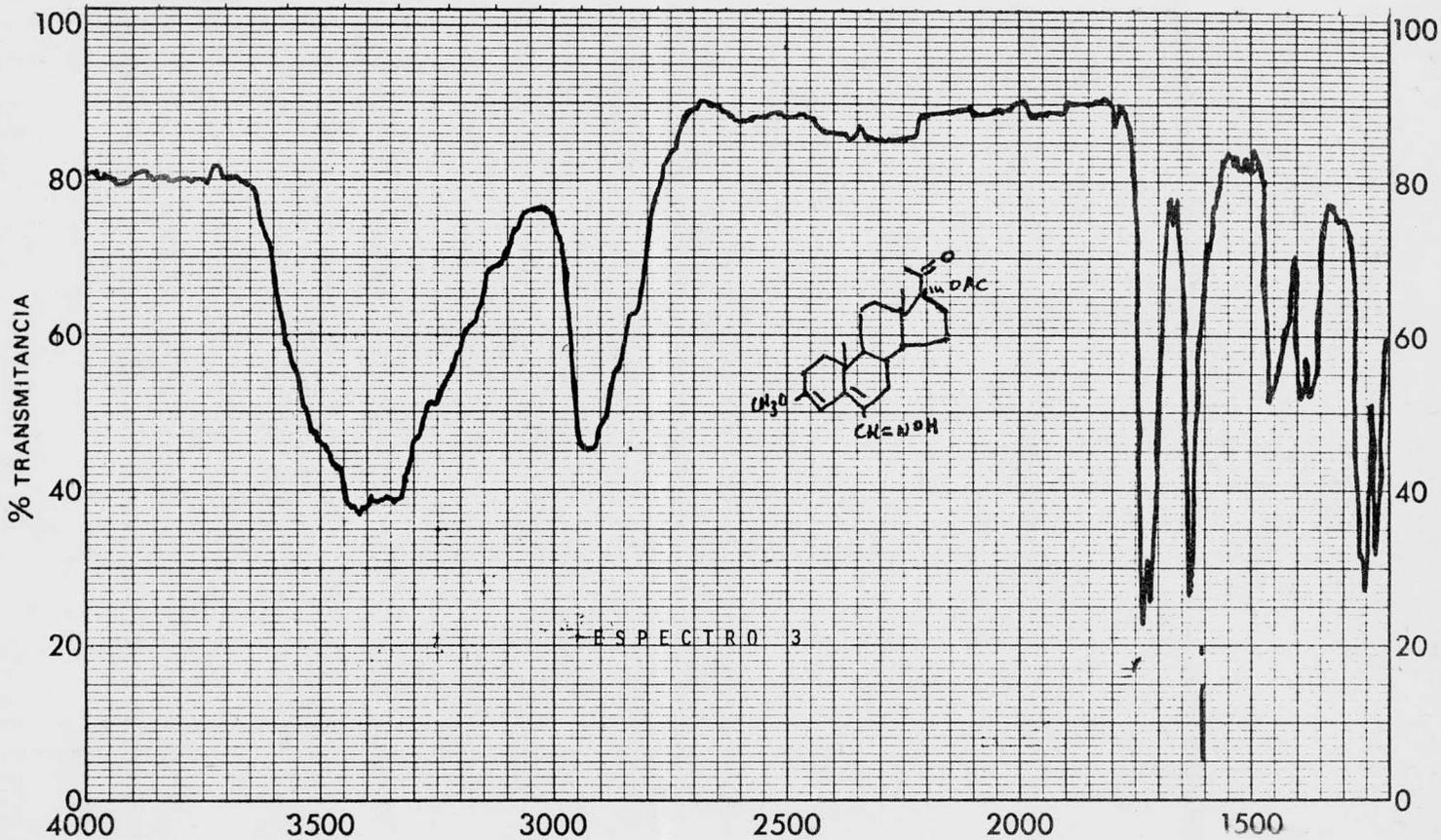
ESPECTRO 1

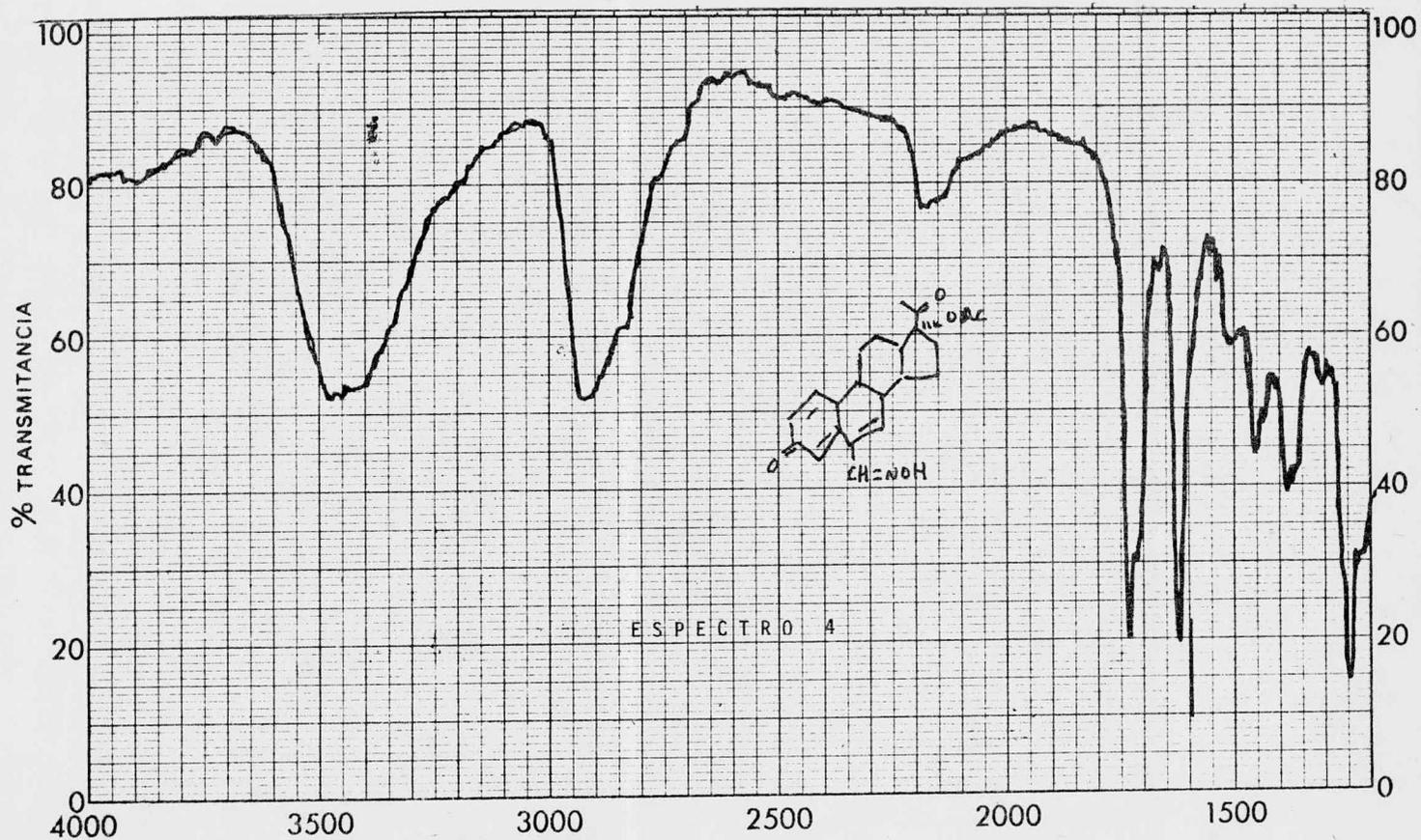


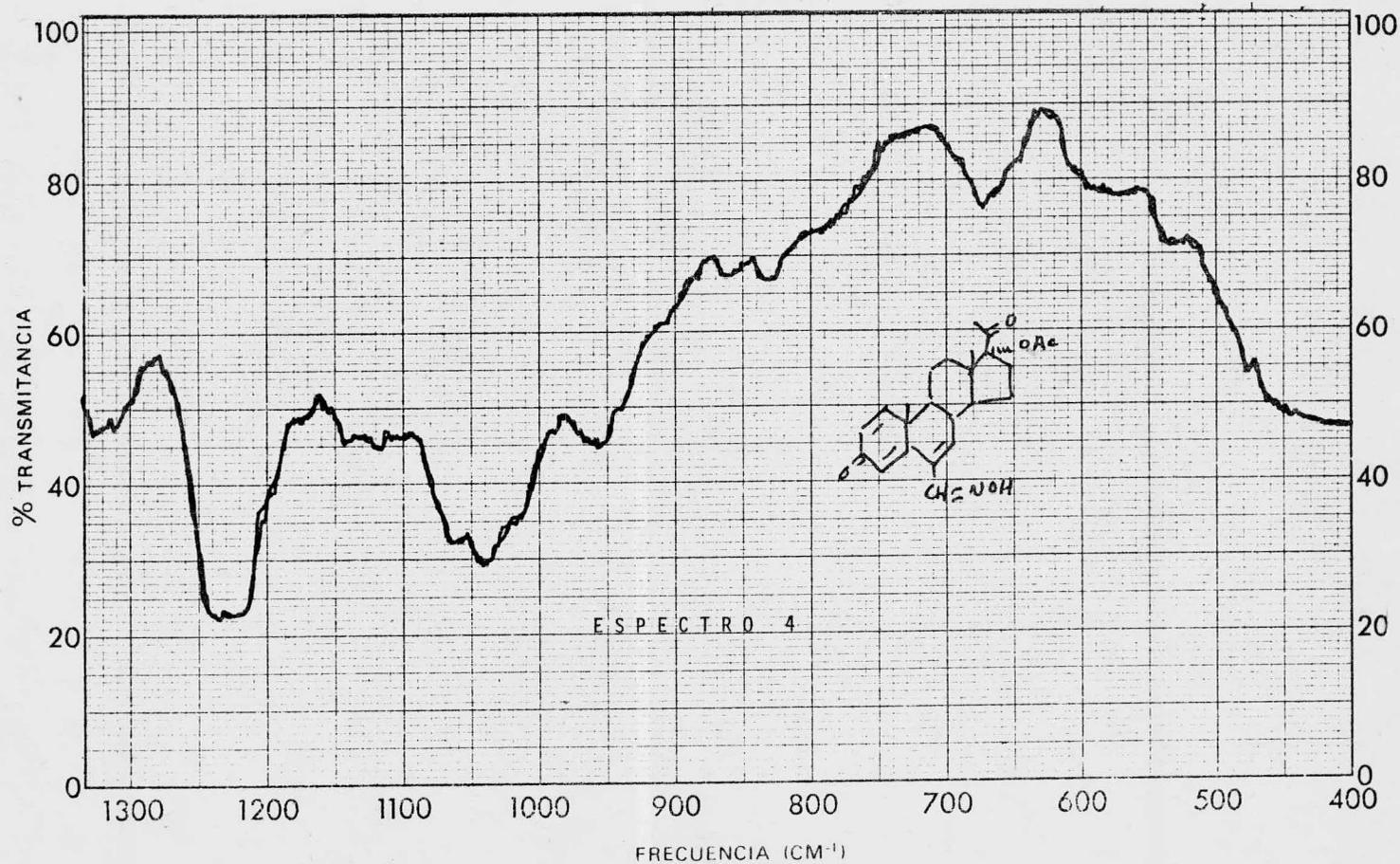
ESPECTRO 2

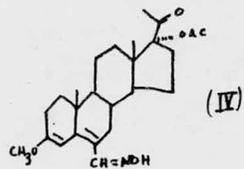




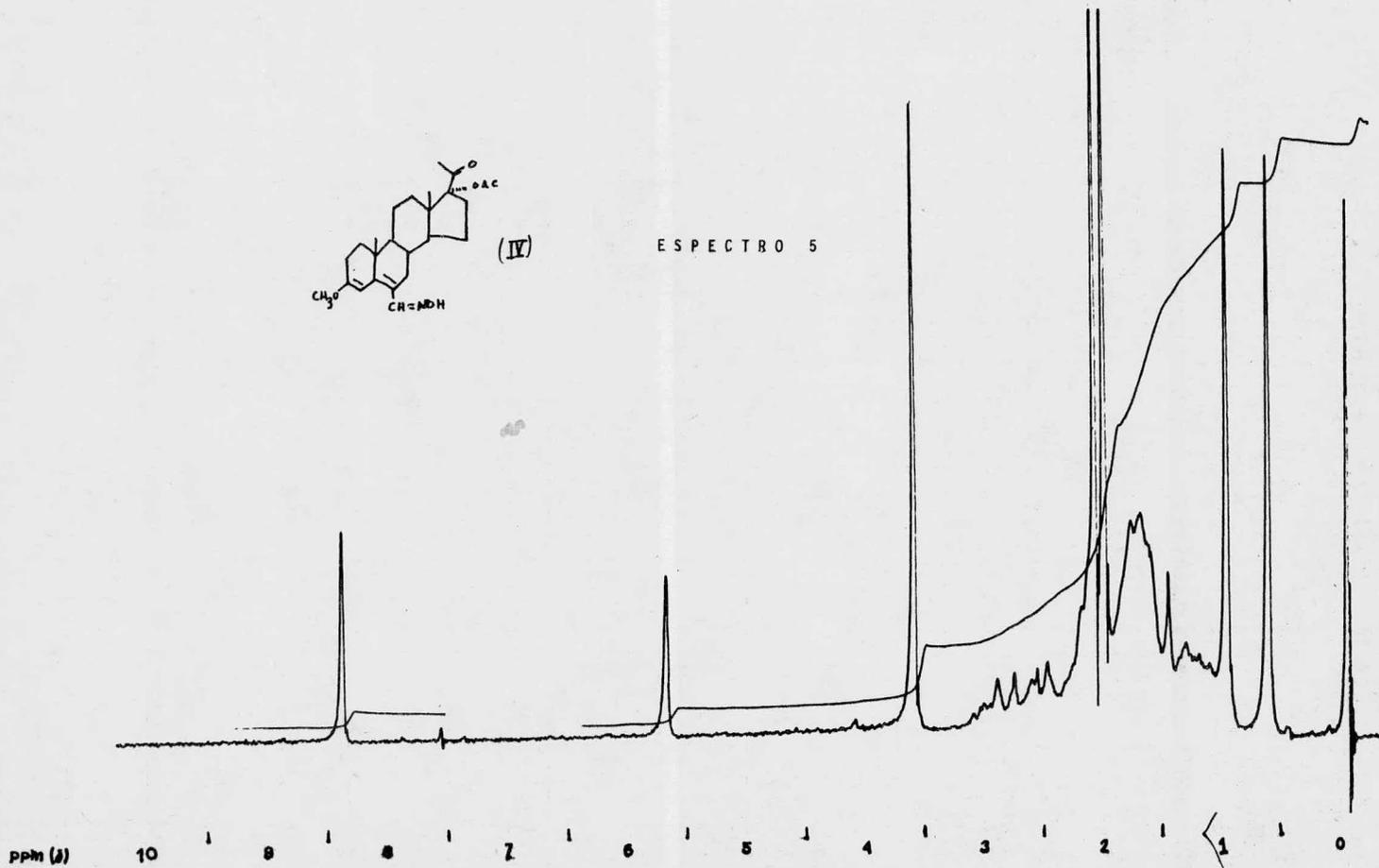


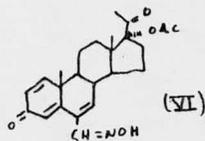




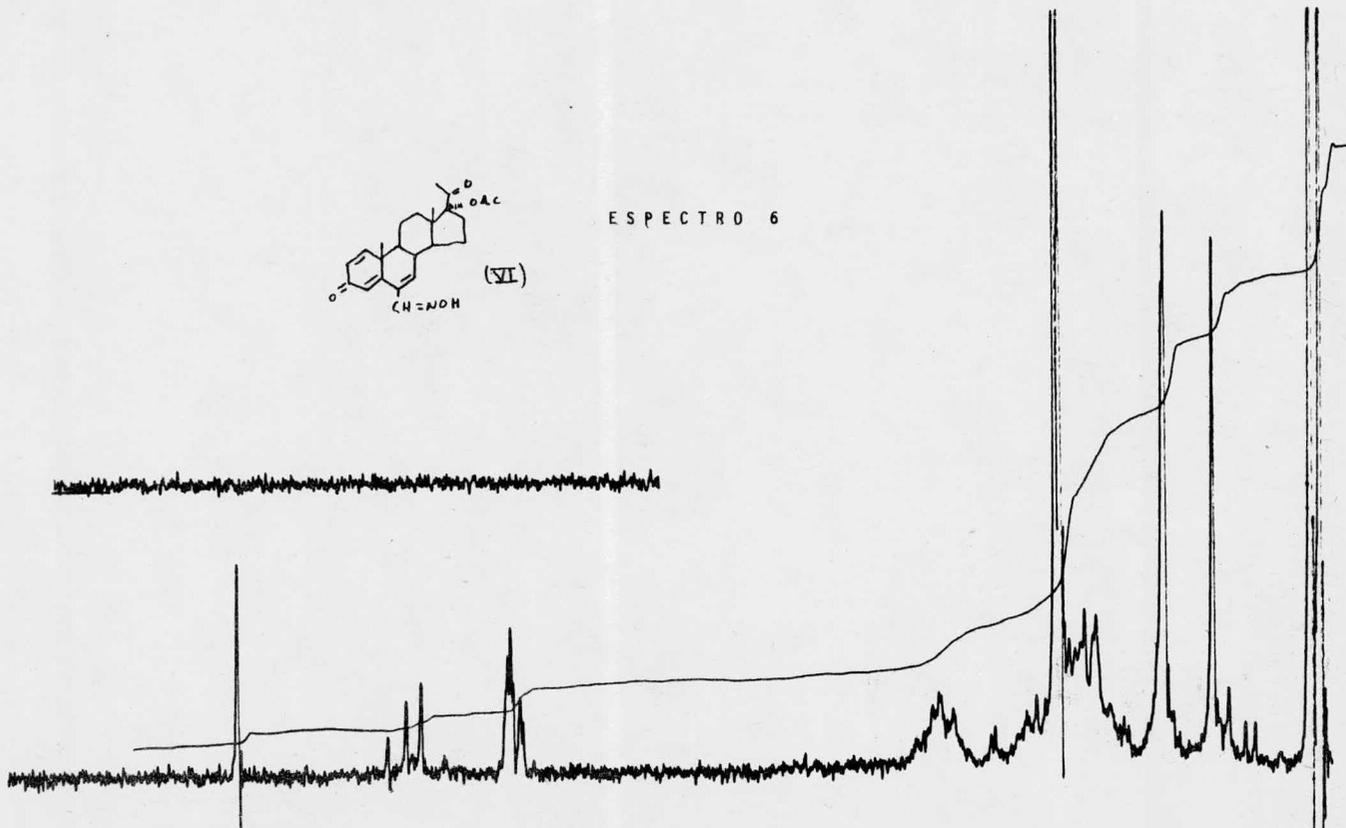


ESPECTRO 5





ESPECTRO 6



ppm (δ)

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

PARTE EXPERIMENTAL

Notas.- Los espectros de IR se determinaron en un aparato Perkin Elmer 337 en pastillas de bromuro de potasio, a menos que se indique lo contrario.

Los espectros de UV se determinaron en un aparato Perkin Elmer 202 automático de doble haz. Las muestras fueron disueltas en metanol.

Los espectros de RMN se determinaron en un aparato Varian EM-360, en deuterocloroformo (CDCl_3), con tetrametilsilano como referencia interna standard; los resultados se dan en partes por millon (δ).

Las rotaciones se determinaron en soluciones de metanol en un polarímetro digital Perkin Elmer 241.

Los puntos de fusión se determinaron en aparatos "Fisher-Johns" y las temperaturas se dan en grados centígrados.

La cromatografía en columna se realizó en alúmina neutra (grado I de Wohlm) o en gel de sílice de Merck.

3 - Metoxi - 17 α - acetoxi - 3,5 - pregnadien - 20 - ona (II).

A una suspensión de 1.0 g (2.66 mmol) de 17 α - acetoxiprogesterona (17 α - acetoxi - 4 - pregnen - 3,20 - diona) (I) en 12.0 ml de tolueno, se agregaron a 0.50 ml (484 mg ó 4.53 mmol) de ortoformiato de metilo, 0.05 ml (40 mg \approx 1.25 mmol) de metanol y 10 mg (0.06 mmol) de ácido p-toluensulfónico. Se calentó la mezcla a ebullición bajo reflujo por 45 minutos. Se destiló por 30 minutos para evaporar la mitad del tolueno, se dejó enfriar un poco y se agregó 0.10 ml de piridina. La mezcla se lavó dos veces con agua. Las fases acuosas se extrajeron una vez con tolueno, se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró la solución y se destiló el filtrado hasta un residuo cristalino. La masa cristalina se disolvió en 10 ml de metanol que contenía 0.05 ml de piridina y se destiló el metanol hasta la mitad de su volumen. Cuando se dejó enfriar la mezcla, se cristalizó el producto. Se filtraron y se lavaron los cristales con metanol que contenía una traza de piridina. Se obtuvieron así 899 mg (87%) del éter de enol crudo. La recristalización de éste en acetato de etilo - éter isopropílico con una traza de piridina produjo 805 mg (78%) del producto puro (II).

pf: 168-169°C. UV: λ max 245 nm. $\{\alpha\}_D^{20}$: -130°. IR: 1735, 1715 y 1655 cm^{-1} . RMN: 0.61 (s, 3 H), CH_3 (C-18); 0.92 (s, 3 H), CH_3 (C-19); 2.01 (s, 3 H), COCH_3 ; 2.11 (s, 3 H), OOCCH_3 ; 3.53 (s, 3 H), OCH_3 ; 5.10 (s, 1 H), $=\text{CH}$ (C-4) y 5.15 ppm (d, $J=6$ Hz, 1 H), $=\text{CH}$ (C-6).

3 - Metoxi - 6 - formil - 17 α - acetoxi - 3,5-pregnadien -
20 - ona (III).

A 0.58 ml (7.5 mmol) de dimetilformamida en 1.95 ml de cloruro de metileno a -10°C se agregaron 0.50 ml (5.5 mmol) de oxiclo-
ruro de fósforo, recién destilado a una velocidad suficiente
para mantener la temperatura abajo de 0°C . Se agregó 1.0 g
(2.59 mmol) de (II) disuelto en 2.5 ml de cloruro de metileno,
a una velocidad suficiente para mantener la temperatura abajo
de 0°C . Se agitó por tres horas, por dos horas a 0°C y por una
hora a temperatura ambiente.

Se agregaron 2.20 g (26.8 mmol) de acetato de sodio anhidro
disueltos en 7.0 ml de 90% metanol acuoso, se agitó por 30 mi-
nutos con agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileo.
Se lavaron las fases orgánicas combinadas tres veces con agua,
una vez con solución de carbonato de potasio al 10% y de nuevo
con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio an-
hidro. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se disolvió el
residuo cristalino en una mezcla de 2.0 ml de metanol y 0.01 ml
de piridina. Cuando se evaporó la mayoría del disolvente y se
dejó enfriar, el producto cristalizó. Se obtuvieron 644 mg
(60%) del producto puro. pf: $217-217.5^{\circ}\text{C}$. UV: λ max 205,
321 nm. $\{\alpha\}_D^{20}$: -154° . IR: 1600 cm^{-1} . RMN: 6.43 (s, 1 H),
CH (C-4); 10.70 ppm (s, 1 H), CHO.

3 - Metoxi - 6 - hidroxilimino - 17 α - acetoxi - 3,5 -
pregnadien - 20 - ona. (IV)

A 0.1 g (0.241 mmol) de 6-formil compuesto (III) (3 - metoxi - 6 - formil - 17 α - acetoxi - 3,5 - pregnadien - 20 - ona) se le adicionaron 0.02 g (0.31 mmol) de cloruro de hidroxilamina, 0.04 g (0.48 mmol) de acetato de sodio y 5 ml de una mezcla de etanol-agua (4:1).

Se mantuvo en agitación durante 12 horas y una vez transcurrido el tiempo de agitación a la solución así obtenida se le adicionó agua en exceso hasta observar la formación de un precipitado blanco, el cual fué filtrado y puesto a secar en corriente de aire durante 24 horas. Obteniendose 0.089 (0.2 mmol) de compuesto (IV) con un 90% de rendimiento.

pf: 135-137°C . UV: λ max. en 218, y 300 nm. $\{\alpha\}_D^{20}$: -270°
IR: 1645, 1745, 1715 y 3440 cm⁻¹. RMN: 0.67 (s, 3 H), CH₃ (C-18); 0.98 (s, 3 H) CH₃ (C-19); 2.05 (s, 3 H), COCH₃; 2.15 (s, 3 H), OCOCH₃; 3.64 (s, 3 H), OCH₃; 5.78 (s, 1 H), =CH (C-4) y 8.42 ppm (s, 1 H), CH=N del grupo oxima.

17 α -Acetoxi - 6 - hidroxiiimino - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 -
diona. (VI)

Se disolvieron 0.1 g (0.23 mmol) de oxima compuesto (IV) y 0.060 g (0.5 mmol) de dióxido de selenio, en 7 ml de alcohol terbutílico y 0.02 ml de piridina anhidra. La mezcla fué colocada a reflujo durante 36 horas en atmósfera inerte (nitrógeno). Una vez transcurrido el tiempo de reflujo, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se procedió a evaporar el alcohol terbutílico y la poca cantidad de piridina presente. Una vez hecho lo anterior la mezcla fué disuelta en acetato de etilo, y filtrada para eliminar el dióxido de selenio. Se concentró el filtrado y fué pasado a través de una columna con 20 g de alúmina, obteniéndose 0.043 g (0.1 mmol) de compuesto (VI) con un 43% de rendimiento.

pf: 267-269°C. UV: λ max. 203 y 280 nm. $\{\alpha\}_D^{20} : -93^\circ$.
IR: 1640, 1730 y 1715 cm^{-1} . RMN: 6.25 (s, 1 H), CH (C-4);
6.45 (s, 1 H), CH (C-7); 7.15 (s, 1 H), =CH (C-2); 7.25
(s, 1 H), =CH (C-1); 8.58 (s, 1 H), CH=N protón de la oxima.

CONCLUSIONES

En este trabajo se describe la síntesis de 17 α - acetoxi - hidroximino - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (VI).

A partir del compuesto (VI) se trató de preparar el compuesto deseado (VII) pero no se pudo obtener este derivado.

La reacción dió una mezcla de algunos productos que no se pudieron aislar por cromatografía en sus componentes puros.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- R. E. Counsel y P. D. Klimstra, en A. Burger Medicinal Chemistry, parte II, p. 923, John Wiley & Sons, Inc., New York, 3a. edición, 1970.
- 2.- AMA Drug Evaluation, p. 401, Publishing Sciences Group, Inc., Acton, Mass., 2a. edición, 1973.
- 3.- M. H. Briggs y J. Brotherton, Steroid Biochemistry and Pharmacology, volumen 1, p. 30, Academic Press, Londres y New York, 1970.
- 4.- G. Vietze, Neurol. Psychiatr. Med. Psychol. (Leipz) 28 (II), 684 (1976).
- 5.- F. J. Ebling and M. H. Briggs, Advances in Steroids Biochemistry and Pharmacology, volumen 2, p. 1, Academic Press, Londres y New York, 1970.
- 6.- K. Syhora et al., Coll, Czech Chem., 31, 3768 (1966).
- 7.- R. M. Silverstein y G. C. Bassler, Spectrometric Identification of Organic Compounds, 2a. edición, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1967.

- 8.- Stanhope King Ligon King, Síntesis de Derivados de Progesterona con acción antiandrogénica potencial, Tesis U.N.A.M. 1978.
- 9.- K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, Inc., San Francisco, 1962.
- 10.- H. J. Ringold, J. Perez Ruelas, E. Batress and Carl Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 81, 3712 (1959).
- 11.- J. S. Buck and W. S. Ide., Org. Synth., Col. Vol. 2, 622 (1943).
- 12.- R. Wiechert et al., Arzneimittelforschung 17, 1103 (1967).
- 13.- J. Fried y J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Vol. 1, p. 316, Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1972.