



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**“SÍNTESIS DE ÉSTERES DERIVADOS DE LA PROGESTERONA CON UN
ÁTOMO DE HALÓGENO EN C-4”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. TANIA SEGURA MOCTEZUMA



TUTOR: Dr. EUGENE BRATOEFF

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS

A CONACYT por el apoyo económico recibido a través de la beca 201037.

A DEGAPA por la beca otorgada a través del proyecto IN 208505.

A los miembros del jurado por todas sus valiosas observaciones y sugerencias que aportaron a este trabajo.

Al Dr. Eugene Bratoeff por permitirme trabajar en su grupo de trabajo, por la paciencia que me tuvo durante todo este tiempo y por ser un buen tutor y un gran maestro.

DEDICADA A MIS PADRES

PORQUE GRACIAS A SU ESFUERZO Y TRABAJO HE CONSEGUIDO SIGUIR ADELANTE.

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dr. Manuel Jiménez Estrada

Vocal: Dr. Hector Jaime Salgado Zamora

Secretario: Dr. Rafael Castillo Bocanegra

Primer suplente: Dra. Marisa Cabeza Salinas

Segundo suplente: Dra. María Isabel Aguilar Laurents

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio 125. Departamento de Farmacia, Edificio E. Facultad de Química,
UNAM

Asesor del tema: _____
Dr. Eugene Bratoeff T.

Sustentante: _____
Tania Segura Moctezuma.

ÍNDICE

	página
ABSTRACT.....	1
RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES.....	5
2.1. Esteroides.....	5
2.2. Andrógenos.....	6
2.2.1. Testosterona.....	7
2.2.2. Dihidrotestosterona.....	7
2.3. Enzima 5 α -reductasa.....	8
2.4. Antiandrógenos.....	9
2.5. Diseño de antiandrógenos	13
3. OBJETIVOS	15
3.1. HIPÓTESIS	16
3.2. METODOLOGÍA	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
4.1. Caracterización de la 17 α -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona.....	18
4.2. Obtención de la 17 α -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona.....	19
4.3. Síntesis general para los ésteres derivados de los ácidos benzoicos.....	20
4.3.1. Espectroscopía de UV visible.....	22
4.3.2. Espectroscopía de IR.....	23
4.3.4. Espectroscopía de RMN ^1H	24

	página
4.3.5. Espectroscopía de RMN ¹³ C.....	25
4.4. Síntesis general de los epóxidos a partir de los ésteres derivados de la progesterona.....	27
4.4.1. Espectroscopía de IR.....	27
4.4.2. Espectroscopía de RMN ¹ H.....	28
4.4.3. Espectroscopía de RMN ¹³ C.....	30
4.5. Síntesis de los ésteres derivados de la progesterona con un átomo de halógeno en C ₄	32
4.5.1. Espectroscopía de UV visible.....	32
4.5.2. Espectroscopía de IR.....	34
4.5.4. Espectroscopía de RMN ¹ H.....	35
4.5.5. Espectroscopía de RMN ¹³ C.....	37
4.6. Evaluación Farmacológica	41
4.6.1. Condiciones para la evaluación.....	39
4.6.2. Órganos Flanco.....	42
4.6.3 Vesículas seminales	42
4.7. Resultados de la evaluación farmacológica.....	42
5. Parte experimental.....	46
5.1. Obtención de la 17 α -hidroxiprogesterona.....	47
5.2. Obtención de los ésteres derivados de los ácidos benzoicos (Método general) serie 1 compuestos (15a-15d).....	48
5.3. Obtención de epóxidos a partir de los esteres derivados de la progesterona (Método general) serie 2 compuestos (16a-16b).....	51
5.4. Obtención de los ésteres derivados de la progesterona con un átomo de bromo en C ₄ (Método general) serie 3 compuestos (17a-17d).....	54

página

5.5. Obtención de los ésteres derivados de la progesterona con un átomo de cloro en C ₄ (Método general) serie 4 compuestos (18a-18d).....	57
6. CONCLUSIONES	60
7. BIBLIOGRAFÍA	61
8. ANEXO.....	63

Espectros

ABSTRACT

Testosterone (**T**), the principal androgen present in the plasma of males is metabolized to dihydrotestosterone (**DHT**) by the enzyme 5α -reductase. Excessive production of DHT is the principal cause of variety of androgen mediated diseases, such as: benign prostatic hyperplasia, prostate cancer, acne, hirsutism in woman and androgenic alopecia.

In this work we carried out the synthesis of some progesterone derivatives, which also act as 5α -reductase enzyme inhibitors. In the synthesis of these compounds we used the commercially available 17α -acetoxyprogesterone, a starting material which contains the necessary functional groups for the transformation to the final products.

The synthesized compounds were evaluated *in vivo* on gonadectomized adult male hamsters in flank organs, seminal vesicles and prostate. In this work we used finasteride as a standard which together with dutasteride is the only drug used for the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer.

All compounds inhibited the enzyme 5α -reductase; steroids **15a** and **15b** show a higher inhibitory activity than finasteride.

RESUMEN

La testosterona (**T**), principal andrógeno presente en el plasma de los varones es metabolizada a dihidrotestosterona (**DHT**) por la enzima 5α -reductasa. La producción excesiva de DHT es la principal causa de diferentes trastornos relacionados con los andrógenos, como son: la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata, el acné, el hirsutismo femenino y la alopecia androgénica.

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de algunos compuestos derivados de la progesterona, posibles inhibidores de la enzima 5α -reductasa. En la síntesis de estos compuestos se empleó como materia prima la 17α -acetoxiprogesterona, debido a su disponibilidad comercial y a la presencia de las funciones químicas necesarias para su transformación a los productos finales.

Los compuestos sintetizados fueron evaluados biológicamente *iv vivo* en hámsteres machos adultos gonadectomizados, mediante tres modelos de estudio: órganos flanco, vesículas seminales y próstata. En estas pruebas los esteroides sintetizados se compararon frente a la finasterida (**F**) que es el medicamento de uso actual para el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata.

Los compuestos evaluados resultaron ser inhibidores de la enzima 5α -reductasa pero solamente los compuestos **15a** y **15b** fueron mejores inhibidores que finasterida (**F**)

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna son dos de los padecimientos más comunes que se presentan en los hombres de edad avanzada. Ambas enfermedades están relacionadas con la producción excesiva de andrógenos en el organismo y se desarrollan en la próstata que es una glándula localizada en la parte inferior de la vejiga, rodeando a la uretra con un peso aproximado de 20 gramos.¹

Las diferentes opciones que se ofrecen para el tratamiento del cáncer de próstata dependen de la etapa de evolución de la enfermedad, de la edad y del estado de salud del paciente.

El primer tratamiento que surgió para controlar el cáncer de próstata fue la orquiectomía (extirpación de los testículos), a partir de los estudios publicados hace ya más de 60 años por Huggins y Hodges (ganadores del premio nobel), quienes comprobaron la efectividad de esta práctica quirúrgica en 8 pacientes con cáncer de próstata y metástasis.² Al mismo tiempo se empezó a utilizar como complemento el etilestilbestrol, primer antiandrógeno de tipo no esteroidal capaz de bloquear la acción de los andrógenos y que durante muchos años fue utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata, pero se dejó de usar por los efectos cardiovasculares que ocasionaba cuando se usaba por tiempo prolongado.³

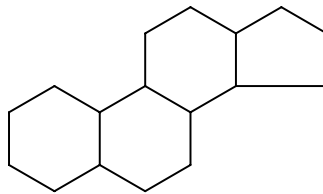
El desarrollo de nuevos antiandrógenos cobró importancia y se empezaron a comercializar fármacos de tipo esteroidal y no esteroidal.^{4,5} Estos fármacos son efectivos en las etapas tempranas de la enfermedad pero por desgracia en etapas avanzadas solamente pueden prolongar la vida del paciente, porque la posibilidad de cura es mínima.⁶ Por ello es importante incrementar la eficacia de los tratamientos ya conocidos y una de las estrategias a seguir es modificar las estructuras de los antiandrógenos ya existentes para hacerlos más potentes y más específicos.

El objetivo principal que se persigue dentro de este proyecto, es el de llevar a cabo dentro del departamento de Farmacia de la Facultad de Química, UNAM, la síntesis de una amplia gama de compuestos derivados de la progesterona, los cuales por diversos antecedentes se espera que presenten actividad antiandrogénica. Una vez que se sintetizan estos compuestos, son evaluados mediante las pruebas biológicas que permiten determinar su posible actividad antiandrogénica, en el departamento de Sistemas Biológicos de la UAM (Campus Xochimilco).

2. Antecedentes

2.1. Esteroides

Los esteroides son compuestos orgánicos que tienen la estructura común del ciclopentanoperhidrofenantreno (1), están ampliamente distribuidos en los organismos eucariontes, tanto en el reino animal como en el vegetal. Las características funcionales de las moléculas esteroidales están determinadas por la conformación de sus anillos y la posición relativa de los grupos funcionales en el espacio.⁷



Dentro de los esteroides, encontramos a las hormonas esteroidales, moléculas sintetizadas en el organismo a partir de la molécula de colesterol, las cuales se clasifican de acuerdo a su función biológica en: *glucocorticoides*, esenciales para la adaptación al estrés, *mineralocorticoides*, que regulan el equilibrio normal de Na^+ y K^+ , *progestinas* cuya función principal es el mantenimiento del embarazo y *hormonas sexuales* estrógenos y andrógenos que definen las características sexuales femeninas y masculinas respectivamente (Figura 2.1).⁸

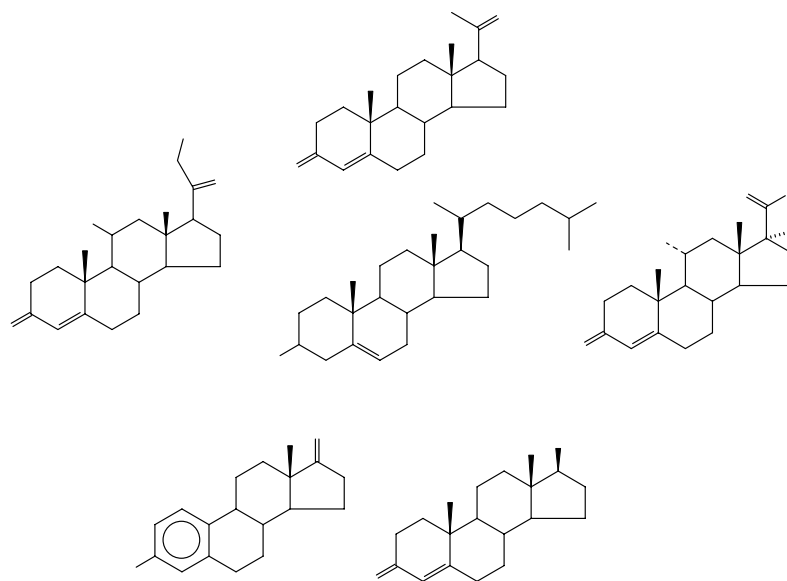
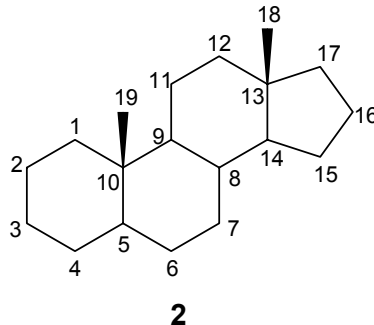
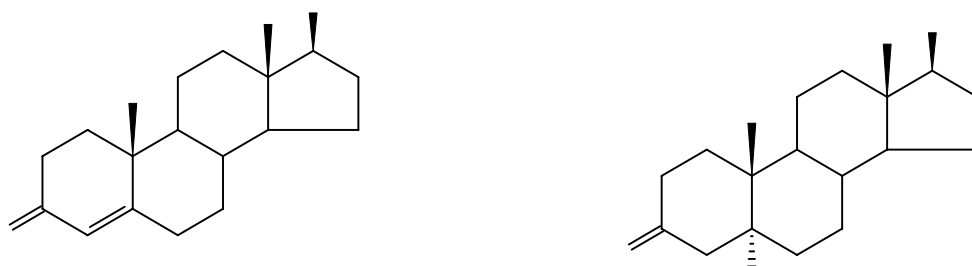


Figura 2.1. Algunas hormonas esteroidales sintetizadas a partir de la molécula del colesterol.

2.2. Andrógenos



Los andrógenos son compuestos derivados del esqueleto esteroideal androstano (**2**) que promueven el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios en los varones. Los principales andrógenos producidos por el organismo son la testosterona (**3**) y la dihidrotestosterona (**4**), siendo el primero el principal andrógeno presente en el plasma de los varones y el segundo su metabolito más activo.⁹



2.2.1 Testosterona

La testosterona (**3**) es producida principalmente en los testículos por las células de Leydig, también es liberada en las glándulas suprarrenales, tanto en los hombres como en las mujeres y sintetizada en pequeñas cantidades en los ovarios; juega un importante papel en el desarrollo de los órganos sexuales masculinos y es responsable, en gran medida, de los cambios que experimentan los varones desde la pubertad hasta la vida adulta, como son: el engrosamiento de la voz, el desarrollo muscular, el crecimiento del vello y la distribución del tejido adiposo, entre otros.¹⁰

2.2.2 Dihidrotestosterona

La dihidrotestosterona (**4**) es un potente andrógeno que se produce a partir de la testosterona. Es esencial en eventos biológicos tales como la diferenciación sexual durante la etapa fetal, formación de los genitales externos, incremento del vello facial y corporal, así como desarrollo y crecimiento de la próstata; sin embargo, la producción excesiva de la dihidrotestosterona es causante de diversos padecimientos como son el acné, el hirsutismo femenino, la alopecia androgénica, la hiperplasia prostática benigna y el cáncer de próstata.^{11,12}

2.3. Enzima 5 α -reductasa

La transformación de testosterona (**3**) a dihidrotestosterona (**4**) se lleva a cabo por la enzima 5 α -reductasa en presencia del cofactor NADPH (Figura 2.2). Esta enzima se encuentra en dos isoformas denominadas tipo I y tipo II, las cuales difieren en sus propiedades bioquímicas, tejido de localización y función. La isoenzima tipo I se encuentra predominantemente en las glándulas sebáceas de la piel y en el hígado, tiene un pH óptimo alcalino (pH= 6-8.5) y requiere de concentraciones elevadas de testosterona para saturarse ($K_m=3\mu\text{m}$). La isoenzima tipo II tiene un pH óptimo ácido (pH=5), requiere de concentraciones bajas de testosterona para saturarse ($K_m= 0.5\mu\text{m}$) y se encuentra predominantemente en el tejido genital, por ejemplo la próstata, los testículos y las vesículas seminales. Esta isoenzima, se relaciona directamente con el cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna.^{13,14}

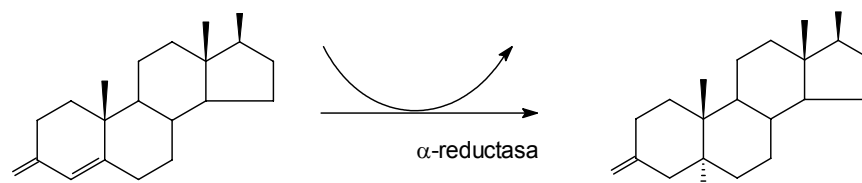


Figura 2.2. Conversión de la testosterona a la dihidrotestosterona por la enzima 5 α -reductasa.

El mecanismo de acción (Figura 2.3) que ha sido propuesto en la transformación de la testosterona (**3**) a la dihidrotestosterona (**4**) involucra como primer paso la activación de la enona por un residuo electrofílico de la enzima 5 α -reductasa, permitiendo la polarización del doble enlace conjugado y la formación del enolato (**3a**) que es estabilizado por el residuo electrofílico. A continuación ocurre la transferencia estereoespecífica del hidruro cedido por el NADPH a la posición 5 de la testosterona, reduciendo el doble enlace C₄-C₅ y liberando NADP⁺ (**3b**). Finalmente, mediante un equilibrio tautomérico ceto-enol se da la formación de la 5 α -dihidrotestosterona (**4**).¹⁵

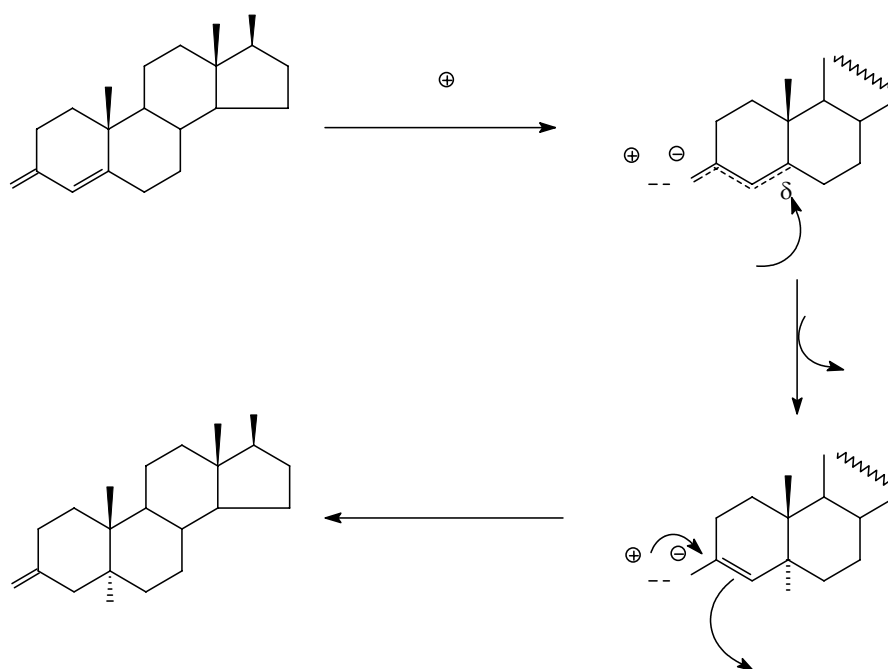


Figura 2.3. Mecanismo de acción de la enzima 5 α -reductasa

Ya que la producción excesiva de la dihidrotestosterona (**3**) es responsable de varias patologías anteriormente descritas, es claro que un tratamiento que evite su producción excesiva, sin afectar las funciones biológicas de la testosterona (**2**) resultará efectivo para controlar los padecimientos andrógeno-dependientes.

2.4 Antiandrógenos

Entre los métodos disponibles para el tratamiento de los diversos padecimientos andrógeno-dependientes se encuentran los antiandrógenos.¹⁶ Los antiandrógenos son moléculas que evitan que los andrógenos expresen su actividad en sus tejidos blanco.¹⁷ Para inhibir la expresión de los andrógenos, los antiandrógenos pueden bloquear la conversión de testosterona (**3**) a su metabolito dihidrotestosterona (**4**) lo cual sucede por inactivación de la enzima 5 α -reductasa, o pueden competir con el receptor androgénico formándose un complejo antiandrógeno receptor, en lugar

de formar el complejo andrógeno-receptor, pero para que un antiandrógeno compita por el receptor androgénico, su afinidad de unión al mismo debe ser similar o mayor a la que presenta la testosterona (**3**).¹⁸

Los antiandrógenos pueden ser de origen natural, semisintético (esteroidales), o bien sintético (no esteroidales). Los de mayor interés terapéutico son aquellos antiandrógenos semisintéticos (esteroidales), derivados de la progesterona (**5**) debido a que son homólogos de un esteroide de origen natural que tiene una actividad antiandrogénica débil.

En la figura 2.4 se representan algunos ejemplos de antiandrógenos de tipo esteroidal como: el Acetato de ciproterona (**6**), la Oxendolona (**7**), la Finasterida (**8**) y la Dutasterida (**9**) y en la tabla 2.1 se describe su actividad biológica.^{19,20}

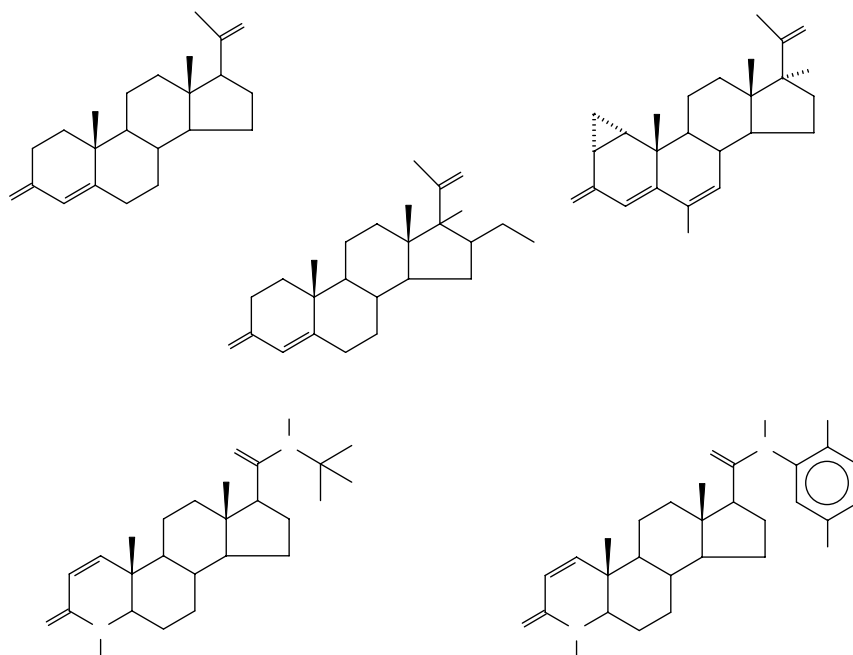


Figura 2.4. Ejemplos de antiandrógenos de tipo esteroidal.

Tabla 2.1. Función de algunos antiandrógenos de tipo esteroidal

Antiandrógenos	Función
6	Antagonista del receptor androgénico
7	Antagonista del receptor androgénico
8	Inhibidor de la enzima 5 α -reductasa tipo II
9	Inhibidor de la enzima 5 α -reductasa tipo I y tipo II

En la figura 2.5 se representan algunos ejemplos de antiandrógenos no esteroicales como la bicalutamida **10**, dietilestilbestrol (**11**) y el ketoconazol (**12**) y en la tabla 2.2 se describe su acción biológica.²¹

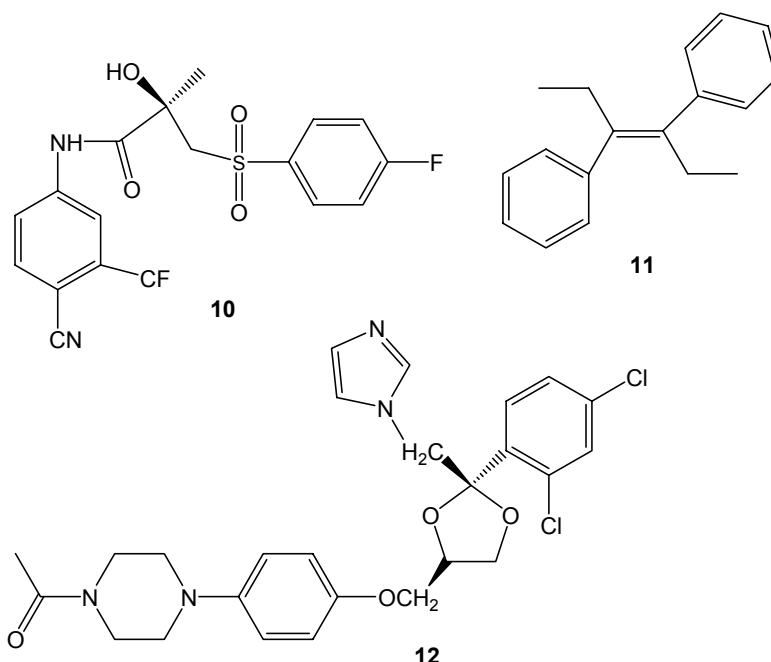


Figura 2.5. Algunos ejemplos de antiandrógenos de tipo no esteroidal.

Tabla 2.2. Función de algunos antiandrógenos de tipo no esteroidal.

Antiandrógenos	Función
10	Antagonista del receptor androgénico
11	Estrógeno sintético antagonista del receptor androgénico
12	Antagonista de P-450, reduce la formación de andrógenos

A pesar de que se han desarrollado una amplia gama de derivados antiandrogénicos, tanto de origen esterooidal como no esterooidal, no existe todavía en el mercado un fármaco efectivo que no manifieste efectos colaterales, tales como alteraciones hormonales, intolerancia al alcohol, retención de líquidos, efectos hepatotóxicos severos y pérdida del deseo sexual, por mencionar algunos.

Es por ello que la investigación que se lleva a cabo en nuestro grupo de trabajo, está enfocada a tratar de obtener por vía sintética nuevos esteroides que constituyan adelantos importantes con respecto a los ya existentes, y así conseguir en un futuro fármacos esteroidales con una acción antiandrogénica más eficaz, menor toxicidad y con menos efectos colaterales.

Gracias al conocimiento del mecanismo de acción de la enzima 5α -reductasa y a los estudios de relación estructura-actividad, con los años se han adquirido las herramientas necesarias para identificar los requerimientos estructurales indispensables para el diseño y la síntesis racional de moléculas que presenten un efecto antiandrogénico superior al que presentan los fármacos disponibles comercialmente.^{22,23}

Puesto que la progesterona (**5**) es un antiandrógeno de origen natural, resulta lógico que la modificación de ésta o de alguno de sus derivados permita reducir su efecto anabólico y aumentar su acción antiandrogénica.

2.5. Diseño de antiandrógenos

Las consideraciones estructurales para el diseño de antiandrógenos a partir de derivados de la progesterona son mostradas en el siguiente esquema (Figura 2.6) resumidas a continuación.

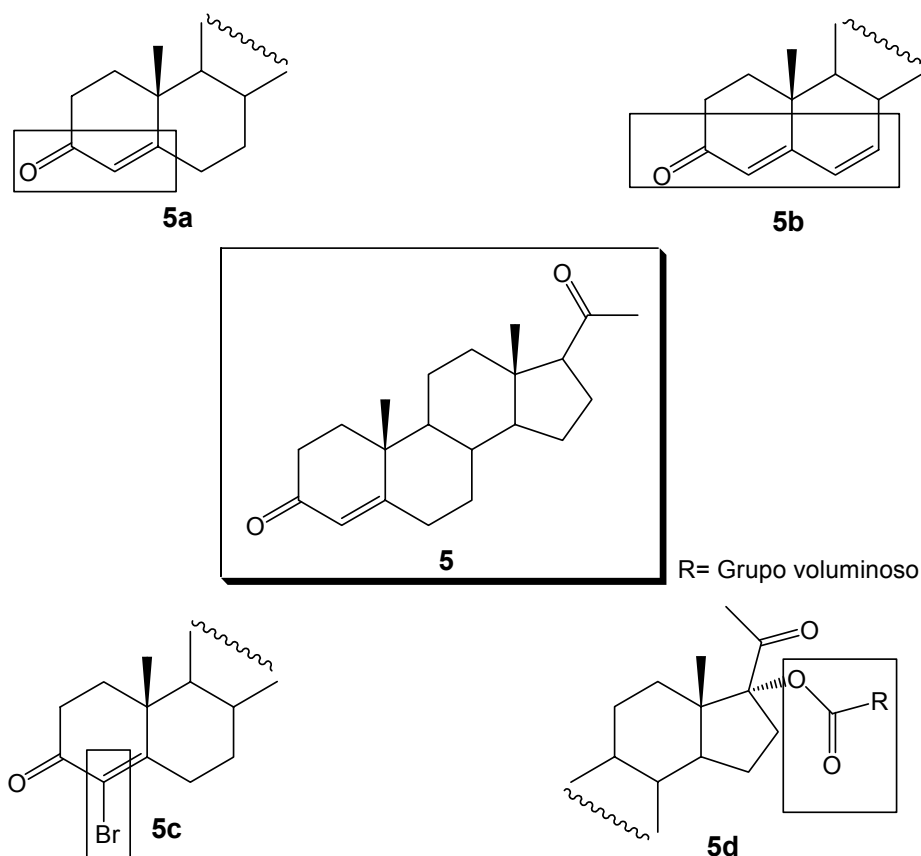


Figura 2.6. Requerimientos estructurales para la síntesis de antiandrógenos.

1.- La molécula debe poseer el sistema 4-en-3-ona (**5a**) o bien 4,6-dien-3-ona (**5b**). La presencia de estas entidades ha resultado esencial para que los compuestos sintetizados lleven a cabo la inhibición de la enzima 5α -reductasa o compitan por el receptor androgénico de modo similar a la progesterona (**5**).²⁴

2.- Un antiandrógeno con un átomo de halógeno en C₄ se convierte en una especie altamente susceptible a ser atacada a través de una adición 1,4 tipo Michael por uno de los residuos nucleofílicos libres de los aminoácidos que conforman la enzima 5 α -reductasa. Este ataque provoca la formación de un aducto [enzima-antiandrógeno] que conduce a la inhibición de la enzima evitando así la reducción de la testosterona a la dihidrotestosterona.²⁵

3.-Debido a que en el organismo la progesterona, corticoides y análogos experimentan la degradación metabólica de la cadena lateral por acción de la enzima C₁₇-C₂₀ liasa acoplada al citocromo P-450, es necesario proteger la posición C₁₇ de la molécula con un grupo funcional que retarde la acción de esta enzima. Se ha observado que algunos ésteres y carbamatos son efectivos para llevar a cabo esta tarea.²⁶ El efecto estérico también es un factor a considerar, se ha observado que la presencia de un grupo voluminoso en C₁₇, contribuye a evitar la reducción de la cadena lateral.^{27,28}

3. Objetivos

Objetivos generales

- Diseñar y desarrollar una ruta de síntesis que permita la obtención de nuevos compuestos derivados de la progesterona con actividad antiandrogénica potencial, que produzcan inhibición de la enzima 5 α -reductasa.
- Llevar a cabo la evaluación farmacológica de los compuestos sintetizados y así determinar la posible actividad antiandrogénica de los mismos.

Objetivos particulares

- Llevar a cabo la protección de la cadena lateral de un derivado de la progesterona utilizando diferentes ésteres derivados de ácidos benzoicos e introducir un átomo de halógeno en C₄.
- Llevar a cabo la caracterización de los compuestos obtenidos empleando técnicas espectroscópicas (IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, UV. visible) y espectrometría de masas.
- Determinar con base en los resultados de evaluación farmacológica la capacidad inhibitoria de los compuestos sintetizados sobre la enzima 5 α -reductasa.

3.1. Hipótesis

Mediante la ruta de síntesis que se describe en el punto 3.2, es posible obtener compuestos que reúnan las características estructurales determinantes para que presenten actividad antiandrogénica potencial.

3.2. METODOLOGÍA

La materia prima que se utilizó en la síntesis de los nuevos compuestos fue la 17α -acetoxi-4-pregnen-3-20-diona (**13**), que se sometió a una reacción de hidrólisis básica obteniendo la 17α -hidroxiprogesterona (**14**), sobre la cual se realizó la esterificación del grupo oxhidrilo en la posición C_{17} a través de la formación *in situ* del anhídrido mixto, el cual se formó a partir del correspondiente ácido carboxílico y anhídrido trifluoroacético, utilizando ácido *p*-toluensulfónico como catalizador (Serie 1, compuestos **15a-15d**). La siguiente reacción consistió en la epoxidación del doble enlace de la posición C_4 - C_5 , utilizando peróxido de hidrógeno en medio básico (Serie 2, compuestos **16a-16d**). Finalmente, se llevó a cabo la adición de un átomo de halógeno en C_4 y la regeneración de la doble ligadura C_4 - C_5 usando para ello ácido bromhídrico (Serie 3, compuestos **17a-17d**) o clorhídrico (Serie 4, compuestos **18a-18d**) (Figura 3.1).

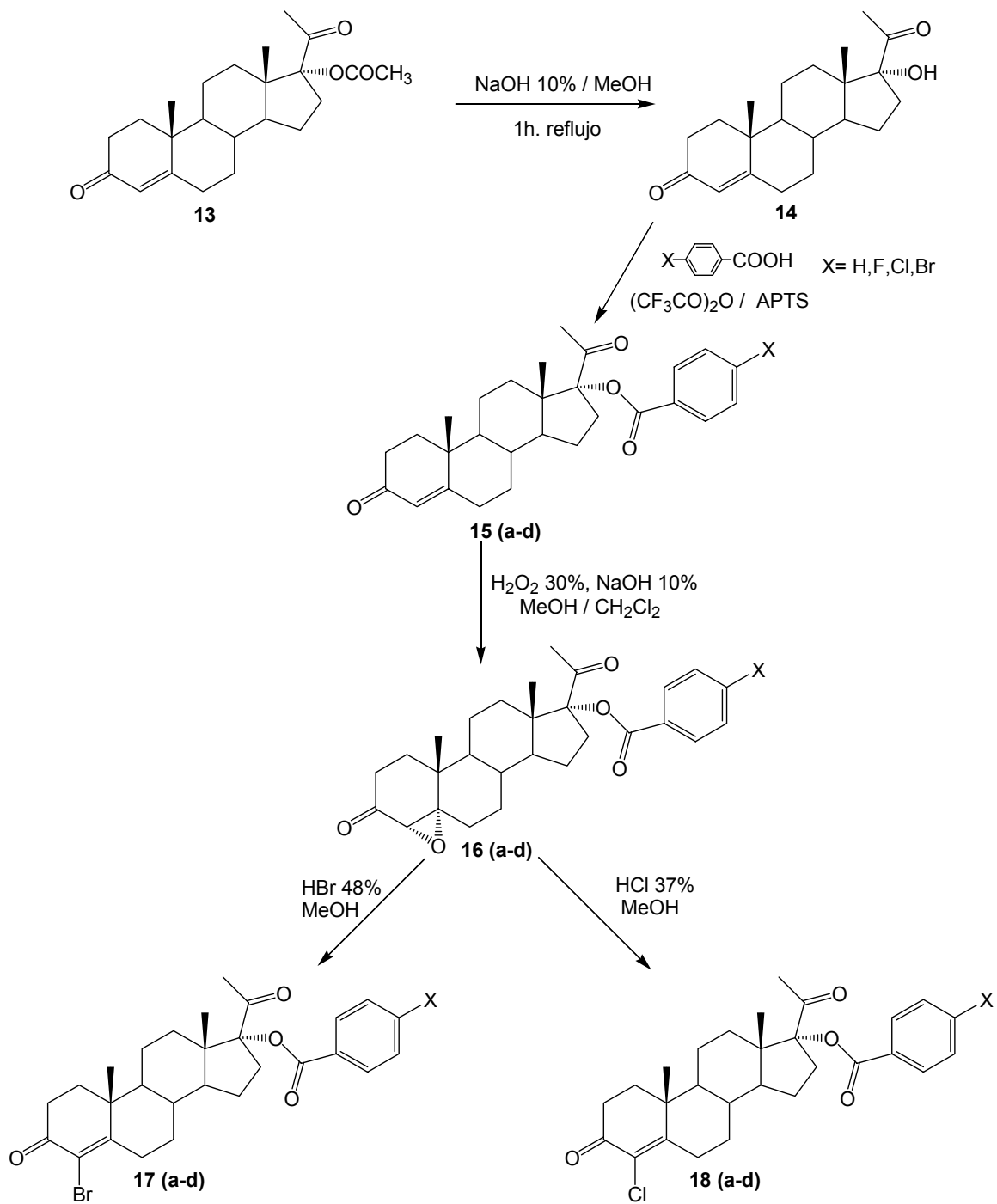


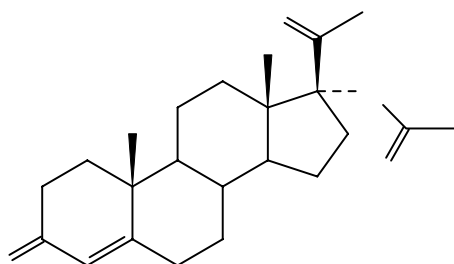
Figura 3.1. Síntesis general para la obtención de ésteres derivados de la progesterona.

4. RESULTADOS y DISCUSIÓN

Resultados de la parte química

4.1. Caracterización de la 17 α -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona (**13**)

Antes de comenzar la secuencia sintética propuesta, fue necesario caracterizar la materia prima con base en sus propiedades espectroscópicas.



El espectro de UV mostró un máximo de absorción a 239 nm correspondiente al sistema conjugado 4-en-3-ona.

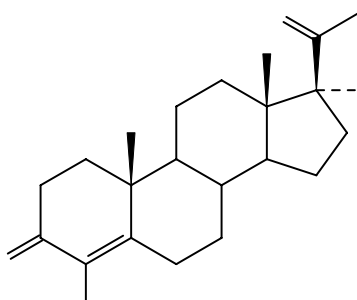
En el espectro de IR se advierte una banda intensa en 1731 cm^{-1} debido a la vibración del enlace C=O, que junto con la banda de mediana intensidad que aparece a 1259 cm^{-1} confirman la presencia del éster en la posición C₁₇. Se observa además una banda en 1717 cm^{-1} que corresponde a la cetona de C₂₀ y una banda en 1656 cm^{-1} asignada a la cetona conjugada en C₃.

El espectro de RMN ¹H muestra un singlete en 5.70 ppm generado por el protón de tipo vinílico unido a C₄, a campo alto se observan tres singletes con los siguientes desplazamientos 2.07, 1.15 y 0.64 ppm, cada una de estas señales integra para 3H y se asigna a los protones unidos a C₂₁, C₁₉ y C₁₈ respectivamente. La señal del metilo que pertenece al grupo acetoxi se encuentra a 2.00 ppm, es un singlete con integración para 3H

En el espectro de RMN ^{13}C la señal en 203 ppm se asignó al carbono de la cetona de C_{20} , la señal de 199 ppm a la cetona conjugada de C_3 y la señal de 170 ppm al carbonilo del éster. La señal del carbono C_{17} aparece a 96.60 ppm mientras que las señales de los carbonos con hibridación sp^2 que conforman el doble enlace en el sistema conjugado se encuentran a 123 ppm y 170 ppm respectivamente.

4.2. Obtención de la 17α -hidroxiprogesterona (14)

El primer paso en la ruta de síntesis consistió en llevar a cabo la hidrólisis en medio básico del éster de la posición C_{17} utilizando para ello una disolución de hidróxido de sodio al 10%, el producto obtenido, después de haber sido purificado, fue caracterizado por métodos espectroscópicos. Los resultados se presentan y discuten a continuación.



14

El espectro de UV muestra una $\lambda_{\text{max}} = 240$ nm debido a la cetona conjugada α,β insaturada.

En el espectro de IR se confirma la presencia del alcohol en C_{17} por la banda ancha de mediana intensidad en 3424 cm^{-1} , a causa del estiramiento del enlace -O-H , se observa además la vibración del enlace C=O de la cetona de C_{20} en 1703 cm^{-1} y la cetona conjugada de C_3 en 1664 cm^{-1} .

En el espectro de RMN ^1H se observa una señal en 3.05 ppm que integra para un protón y desaparece con agua deuterada, por lo que se trata del protón unido al oxígeno del grupo hidroxilo. La señal del protón vinílico H_4 es un singulete y presenta un desplazamiento químico a 5.74 ppm. Las señales de los protones unidos a los carbonos C_{21} , C_{19} , y C_{18} son singuletes y aparecen a 2.28, 1.19 y 0.77 ppm, respectivamente.

En el espectro de RMN ^{13}C se observó la señal de la cetona de C_{20} en 199.45 ppm, la cetona conjugada C_3 a 199.36 ppm, los carbonos con hibridación sp^2 que conforman el doble enlace conjugado a 171.02(C_5) y 123.79(C_4) respectivamente y el carbono C_{17} aparece a 89.76 ppm.

4.3. Síntesis general para los ésteres derivados de los ácidos benzoicos Serie 1(15a-15d)

La síntesis continuó con la esterificación del alcohol en C_{17} , haciendo uso de diferentes derivados del ácido benzoico (compuestos a, b, c y d). Debido a que el grupo carbonilo de un ácido carboxílico no es lo suficientemente electrofílico para ser atacado por el alcohol, el ácido carboxílico (compuestos a, b, c y d) se hace reaccionar previamente con anhídrido trifluoroacético dando lugar a la formación *in situ* del anhídrido mixto que es una especie altamente susceptible al ataque del grupo hidroxilo de C_{17} ; la sustitución es catalizada por el ácido *p*-toluensulfónico.²⁹

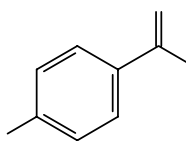


Figura 4.1. Ácidos carboxílicos utilizados en la esterificación de la 17α -hidroxiprogesterona (14).

Durante la síntesis de los diferentes derivados se observó que el tiempo necesario para llevar a cabo la reacción variaba dependiendo del tipo de ácido carboxílico que se utilizara. La formación del éster derivado del ácido benzoico se llevó a cabo más rápido que la del ácido *p*-fluorobenzoico y éste a su vez más rápido que la del ácido *p*-clorobenzoico y *p*-bromobenzoico.

Tabla 4.1. Resultados de la esterificación de la 17 α -hidroxiprogesterona (**14**) con diferentes ácidos carboxílicos.

	Tiempo de reacción	Rendimiento %
Ácido benzoico	2 horas	33.45%
Ácido <i>p</i> -fluorobenzoico	6 horas	38.55%
Ácido <i>p</i> -clorobenzoico	20 horas	19.73%
Ácido <i>p</i> -bromobenzoico	20 horas	27.8%

Los resultados espectroscópicos de la primera serie de compuestos son resumidos en las siguientes tablas y analizados a continuación.

4.3.1. Espectroscopia de UV visible

El máximo de absorción que se observó en los compuestos de la serie 1 (**15a-15d**) se debe a la presencia del sistema aromático.

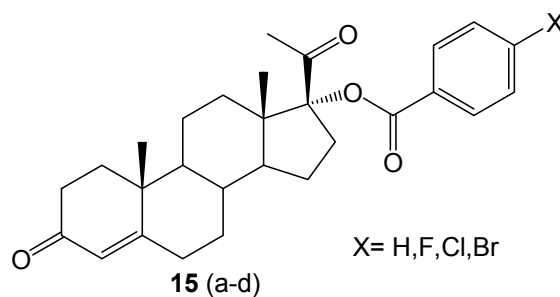


Tabla 4.2. Máximos de absorción de la serie de compuestos 1 (**15a-15d**)

Nombre del compuesto	UV visible λ_{\max} (nm)
17 α -benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona(15a)	232
17 α -(<i>p</i> -Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona(15b)	235
17 α -(<i>p</i> -Cloro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona(15c)	240
17 α -(<i>p</i> -Bromo)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona(15d)	243

4.3.2. Espectroscopia de IR

En los espectros de IR de los compuestos de la serie 1, la presencia del éster se confirmó por la banda intensa alrededor de 1713 cm^{-1} , debida a la vibración del enlace $\text{C}=\text{O}$ y la banda de mediana intensidad que aparece en promedio a 1290 cm^{-1} a causa del estiramiento $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$. Las bandas por arriba de 3000 cm^{-1} debido a la vibración del enlace $=\text{C}-\text{H}$ y en 1600 cm^{-1} , a causa de la vibración de alargamiento $\text{C}=\text{C}$, demuestran la presencia del sistema aromático. En el caso de los compuestos **15a**, **15b** y **15c** en el que el anillo aromático es *para* sustituido se observa un sobretono alrededor de 765 cm^{-1} . La banda de la cetona conjugada en C_3 se encuentra en promedio en 1667 cm^{-1} (Tabla 4.3).

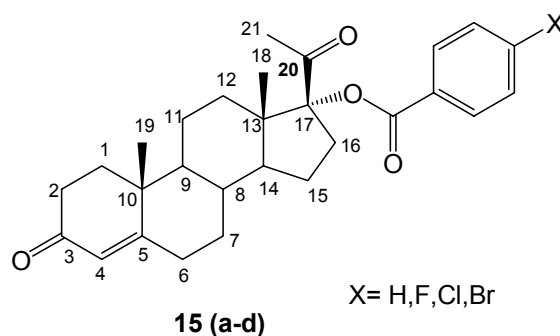


Tabla 4.3. Asignación de las bandas de IR de la serie 1, compuestos (**15a-15d**)

	Ester	Aromático	Cetona conjugada
X	[C=O] y [=C-O-C].	[=C-C-H], [C=C] y [φ]*	[C=O]
H (15a)	1716 y 1289	3064 y 1600	1665
F (15b)	1712 y 1292	3077, 1602 y 767	1672
Cl (15c)	1717 y 1280	3091, 1615 y 762	1666
Br (15d)	1709 y 1299	3087, 1614 y 761	1667

*[φ] Banda que sólo aparece en el caso de los anillos aromáticos para sustituidos.

4.3.3. Espectroscopía de RMN ^1H

En cada uno de los espectros de RMN ^1H correspondientes a los compuestos de la serie 1 se pudo confirmar la presencia del sistema aromático por las señales que aparecen entre 7 y 8.06 ppm. Como era de esperarse, en esta región solamente se observan dos señales en los espectros de los compuestos (**15b**, **15c** y **15d**), que presentan un sustituyente en posición *para* en el anillo aromático. En el caso particular del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15a**), en la región aromática se presentaron tres señales correspondientes a los protones Ha, Hb y Hc. En general se observó que el protón de tipo vinílico unido a C₄ aparece como un singulete alrededor de 5.7 ppm. Las señales correspondientes a los protones de los metilos de C₁₈, C₁₉ y C₂₁ aparecen en ese orden como singuletes en la región comprendida entre 0.7 y 2.1 ppm (Tabla 4.4).

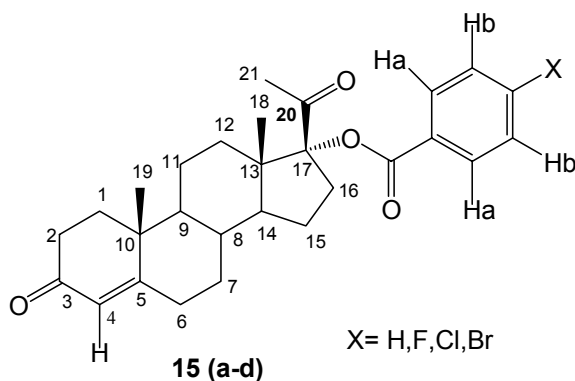


Tabla 4.4. Asignación de las señales de RMN¹H de la serie 1, compuestos (**15a-15d**)

Tipo de H	Aromático	Vinílico	Angulares	Metilo C ₂₁
H (15a)	8.05, 2H(Ha), d, (J=7.2Hz) 7.62, 1H(Hc), t, (J=7.4Hz) 7.50, 2H(Hb), t, (J=7.8Hz)	5.77, 1(H ₄)	1.23, 3H(C ₁₉), s 0.76, 3H(C ₁₈), s	2.09, (3H) s
F (15b)	8.06, 2H(Ha), t, (J=7.2Hz) 7.16, 2H(Hb), t, (J=8.8Hz)	5.77, 1(H ₄)	1.23, 3H(C ₁₉), s 0.76, 3H(C ₁₈), s	2.09, (3H) s
Cl (15c)	7.97, 2H(Ha), dt(J=8.4 y 2.4Hz)7.46, 2H(Hb), dt, (J=8.4 y 2.4Hz)	5.76, 1(H ₄)	1.23, 3H(C ₁₉), s 0.75, 3H(C ₁₈), s	2.08, (3H) s
Br (15d)	7.89, 2H(Ha), d (J=9.2Hz) 7.63, 2H(Hb), d, (J=9.2Hz)	5.77, 1(H ₄)	1.25, 3H(C ₁₉), s 0.75, 3H(C ₁₈), s	2.08, (3H) s

4.3.4. Espectroscopía de RMN ¹³C

En los espectros de RMN ¹³C de los compuestos de la serie 1 se pudo observar alrededor de 203 ppm una pequeña señal típica de un carbonilo que corresponde al átomo de carbono de la cetona en C₂₀. La presencia del sistema conjugado se corrobora por la señal en 199 ppm correspondiente al carbono de la cetona de C₃ y por las señales en 170 y 124 ppm que corresponden a los átomos de carbono C₅ y C₄ respectivamente, que conforman el doble enlace conjugado. La señal del carbono de C₁₇ aparece a 97 ppm. La presencia del carbonilo del éster se confirmó por la señal presente alrededor de 165 ppm. Las señales de los átomos de carbono que forman parte del sistema aromático aparecen en la región comprendida entre 115.82 y 140.10 ppm. En el espectro del 17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15b**) se observan desdoblamientos a causa del acoplamiento C-F, un doblete en 164.87 que corresponde al carbono sp² unido directamente al átomo de fluor, en 132.21 ppm un doblete que se asigna al carbono sp² en la posición 2' y en 115.82 ppm un doblete que corresponde al carbono sp² en posición 3' del sistema aromático (Tabla 4.5).

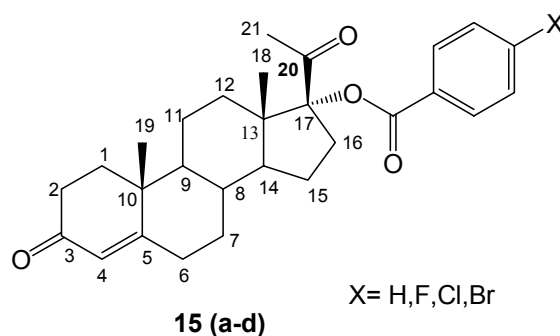


Tabla 4.5. Asignación de las señales de RMN ^{13}C de la serie 1 Compuestos (**15a-15d**)

	H 15a (δ ppm)	F 15b (δ ppm)	Cl 15c (δ ppm)	Br 15d (δ ppm)
C₂₀	203.81	203.68	203.56	203.54
C₃	199.27	199.23	199.20	199.19
C₅	170.54	170.43	170.37	170.35
C_{Carboniloéster}	165.90	167.31	165.12	165.26
C_{aromático}	133.51, 129.94 129.61, 128.60	164.87(d, J=18.7Hz), 132.21(d, J= 9.1Hz), 126.17 115.82(d, J=21.8Hz)	140.10, 131.00 129.01, 128.41	132.00, 131.09 128.84, 128.74
C₄	124.01	124.06	124.11	124.09
C₁₇	97.13	97.27	97.43	97.44
C₂₁	26.35	26.41	26.44	26.43
C₁₉	17.38	17.38	17.42	17.40
C₁₈	14.48	14.48	14.51	14.50

4.4. Síntesis de los epóxidos a partir de ésteres derivados de la progesterona serie 2 (16a-16b).

El siguiente paso consistió en obtener un epóxido a partir de un doble enlace en posición C₄-C₅. Debido al carácter electrofílico del doble enlace la formación del epóxido se realiza utilizando H₂O₂ al 30% en medio básico con el propósito de generar el ión hidroperóxido, el cual actúa como nucleófilo y reacciona con el doble enlace mediante una adición 1,4 tipo Michael.³⁰ Ya que la cara β del esteroide se encuentra impedida por la presencia del metilo de C₁₉, la adición se efectúa preferentemente por el lado de la cara α. Cada producto final fue caracterizado con base en sus propiedades físicas y espectroscópicas y los resultados obtenidos para esta segunda serie de compuestos son resumidos en las tablas 4.6, 4.7, 4.8, y analizados a continuación.

4.4.1. Espectroscopia de IR

En los espectros de IR de los compuestos (16a-16d) de la serie 2, las señales del éster se observan alrededor de 1712.11 cm⁻¹ y 1200 cm⁻¹. La banda que se observa alrededor de 865 cm⁻¹ debido al estiramiento asimétrico de anillo de epóxido junto con la banda de 1150 cm⁻¹, generada por la vibración del enlace C-O-C, confirman la formación epóxido en C₄-C₅. La cetona de C₂₀ en ninguno de los espectros se observó, por lo que se asume que esta banda probablemente se encuentre traslapada con la banda del éster

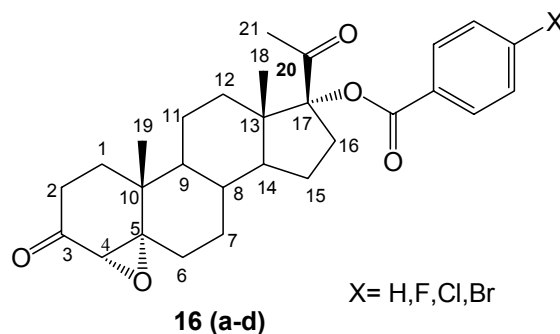


Tabla 4.6. Asignación de las bandas de IR de la serie 2, Compuestos (**16a-16d**)

	Ester	Aromático	Epoxido
X	[C=O] y [C-O-C].	[C-C-H], [C=C] y [φ]*	[C-O-C] y
H (16a)	1716 y1290	nso y1600	862 y 1150
F (16b)	1716 y1291	3078,1602 y 770	863 y 1151
Cl (16c)	1721 y 1294	nso, 1593 762	855 y 1150
Br (16d)	1721 y 1293	nso y 1589 760	854 y 1151

*[φ] Banda que sólo aparece en el caso de los anillos aromáticos para sustituidos.

4.4.2. Espectroscopía de RMN ^1H

En los espectros de RMN ^1H de la serie 2, la parte aromática de la molécula se reconoce por las señales que aparecen en la región comprendida entre 7.3 y 8.07 ppm. Así como se observó en los espectros de la serie 1, los compuestos con un sustituyente *para* en el anillo aromático (**16b**, **16c**, **16d**) presentan dos señales en la zona aromática y en el caso particular del 17α -Benzoiloxi- $4\alpha,5\beta$ -epoxi-pregnan-3,20-diona (**16a**) aparecen tres señales asignadas a los protones Ha, Hb y Hc.

La formación del epóxido se confirma en cada uno de los casos, por la presencia de un singlete aproximadamente en 3.1 ppm asignado al protón unido a C₄. Las señales más intensas que aparecen como singletes dentro de la región de 0.5 y 2.1 ppm se asignan cada una de ellas, a los H que conforman los metilos C₁₈, C₁₉ y C₂₁ respectivamente (Tabla 4.7).

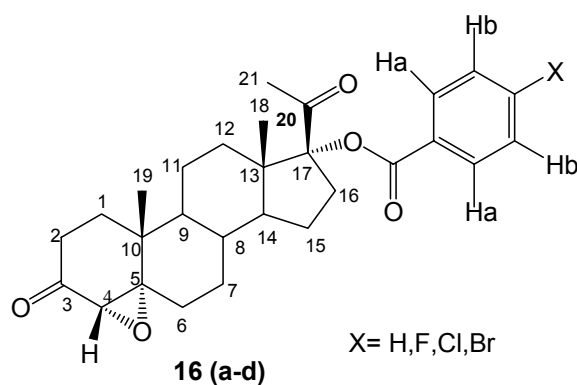


Tabla 4.7. Asignación de las señales de RMN¹H de la serie 2, compuestos (**16a-16d**)

	H Aromáticos	H unido a C ₄	Angulares	Metilo C ₂₁
H (16a)	8.06, 2H(Ha), m 7.64, 1H(Hc), m 7.53, 2H(Hb), m	3.04, 1(H ₄)	1.20, 3H(C ₁₉), s 0.73, 3H(C ₁₈), s	2.08,(3H) s
F (16b)	8.07, 2H(Ha), m. 7.30, 2H(Hb), m.	3.09, 1(H ₄)	1.20, 3H(C ₁₉), s 0.73, 3H(C ₁₈), s	2.09,(3H) s
Cl (16c)	7.97,2H(Ha), d, (J=8.4Hz) 7.51,2H(Hb), d, (J=8.4Hz)	3.04, 1(H ₄)	1.19, 3H(C ₁₉), s 0.72, 3H(C ₁₈), s	2.08,(3H) s
Br (16d)	7.90,2H(Ha), d, (J=8.4Hz) 7.68,2H(Hb), d, (J=8.4Hz)	3.04, 1(H ₄)	1.19, 3H(C ₁₉), s 0.72, 3H(C ₁₈), s	2.08,(3H) s

4.4.3. Espectroscopía de RMN ^{13}C

En los espectros de RMN ^{13}C de los compuestos que conforman la serie 2 se observó alrededor de 97 ppm la señal del carbono C_{17} . Las señales de los átomos de carbono que pertenecen al sistema aromático, se encuentran en la región comprendida entre 140 y 115 ppm. En el espectro del 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi- $4\alpha,5\alpha$ -epoxipregnan-3,20-diona (**16b**) se observan desdoblamientos a causa del acoplamiento C-F, un doblete en 165 ppm que corresponde al carbono sp^2 unido directamente al átomo de fluor, en 132.26 ppm un doblete que corresponde al carbono sp^2 en la posición 2' y en 115.92 ppm un doblete que corresponde al carbono sp^2 en la posición 3' del sistema aromático.

Se observa la presencia del carbono de la cetona de C_{20} en 206 ppm y a 203 ppm la señal del átomo de carbono de la cetona de C_3 , este valor y la presencia de las dos señales en la zona comprendida entre 70 y 60 ppm correspondientes a los átomos de carbono C_5 y C_4 que ahora presentan hibridación sp^3 , confirman la transformación del doble enlace conjugado a un epóxido (Tabla 4.8).

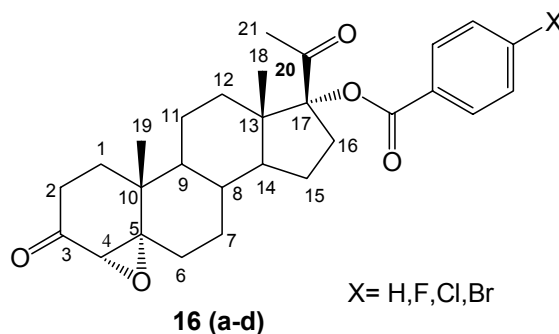


Tabla 4.8. Asignación de las señales de RMN¹³C de la serie 2, compuestos (**16a-16d**)

	H (16a) (δ ppm)	F (16b) (δ ppm)	Cl (16c) (δ ppm)	Br (16d) (δ ppm)
C₂₀	206.99	207.08	207.01	207.01
C₃	203.77	206.45	203.58	203.54
C_{Carboniloéster}	166.08	167.39	165.28	165.41
C_{aromáticos}	133.58,129.70 129.65,128.69	165(d,J=16.4Hz), 132.26(d,J= 9.1Hz), 126.17 115.92(d,J=22.3Hz)	140.16,131.00 129.09,128.26,	132.10,131.11 128.83,128.71
C₅	70.10	70.14	70.12	70.11
C₄	62.72	62.75	62.74	62.74
C₁₇	97.15	97.32	97.39	97.41
C₂₁	24.08	24.07	24.43	26.44
C₁₉	18.98	16.51	18.96	18.97
C₁₈	14.55	14.55	14.55	14.55

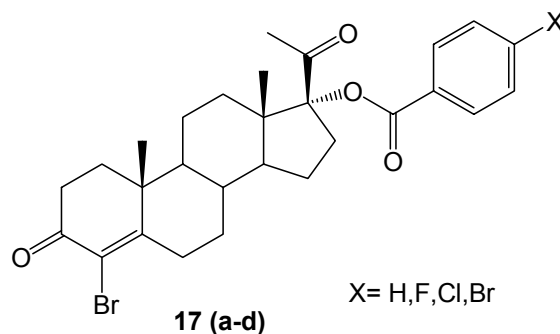
4.5. Síntesis de los ésteres derivados de la progesterona con un átomo de halógeno en C₄ serie de compuestos 3 y 4 (17a-17d) y (18a-18d)

La etapa final de la síntesis consistió en la regeneración de la doble ligadura de C₄-C₅ y la introducción de un átomo de halógeno en C₄, para ello fue necesaria la apertura del epóxido en medio ácido utilizando un exceso de HBr o HCl según el caso. La reacción se inicia con la protonación del epóxido y la posterior adición nucleofílica del anión halogenúro en la posición C₄ para producir una halohidrina con estereoquímica anti, la cual se deshidrata en las condiciones de la reacción generando una doble ligadura que se conjuga con el carbonilo en C-3, siendo esta la fuerza motriz que propicia la eliminación de agua para obtener el compuesto deseado.³¹

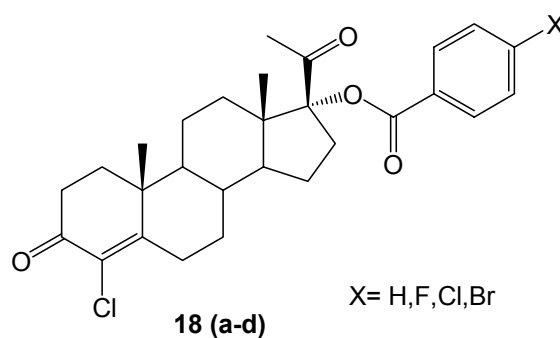
Los resultados espectroscópicos de la serie de compuestos 4 y 5 son resumidos en las siguientes tablas y analizados a continuación.

4.5.1. Espectroscopia de UV visible

Todos los espectros de UV visible de la tercera y cuarta serie de compuestos registraron un máximo de absorción debido a la presencia del sistema aromático.

**Tabla 4.9.** Bandas de absorción de la serie de compuestos 3 (**17a-17d**)

Nombre del compuesto	UV visible λ_{\max} (nm)
17 α -Benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona(17a)	232
17 α -(<i>p</i> -Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona(17b)	234
17 α -(<i>p</i> -Cloro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona(17c)	239
17 α -(<i>p</i> -Bromo)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona(17d)	248

**Tabla 4.10.** Bandas de absorción de la serie de compuestos 4 (**18a-18d**).

Nombre del compuesto	UV visible λ_{\max} (nm)
17 α -Benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona(18a)	234
17 α -(<i>p</i> -Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona(18b)	236
17 α -(<i>p</i> -Cloro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona(18c)	243
17 α -(<i>p</i> -Bromo)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona(18d)	246

4.5.2. Espectroscopía de IR

Los espectros de IR para los derivados de la serie 3 y 4 mostraron dos bandas características para el grupo funcional éster en 1724 cm^{-1} y a 1226 cm^{-1} . Otras bandas de importancia son las que confirman la presencia del sistema aromático por arriba de 3000 cm^{-1} y a 1627 cm^{-1} . La regeneración del sistema conjugado se confirmó por la banda que aparece alrededor de 1670 cm^{-1} que corresponde a la cetona conjugada en C_3 (Tabla 4.11)

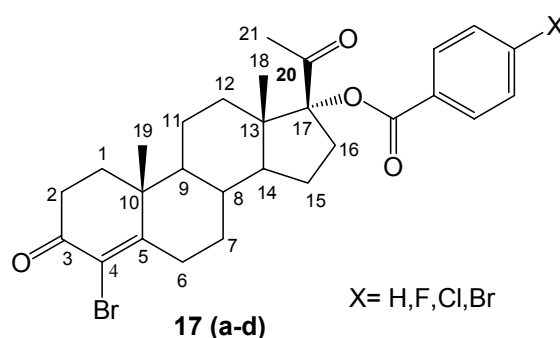


Tabla 4.11. Asignación de las bandas de IR de la serie 3, Compuestos (17a-17d)

	Ester	Aromático	Cetona conjugada (C_3)
X	[C=O]y [=C-O-C].	[=C-C-H], [C=C] y [ϕ]*	[C=O]
H (17^a)	1706, 1289	3069 y 1562	1671
F (17^b)	1711, 1290	3082, 1600 y 771	1678
Cl (17^c)	1707, 1283	3089, 1591 y 765	1672
Br (17^d)	1707, 1282	3098, 1587 y 762	1668

*[ϕ] Banda que sólo aparece en el caso de los anillos **aromáticos** para sustituidos.

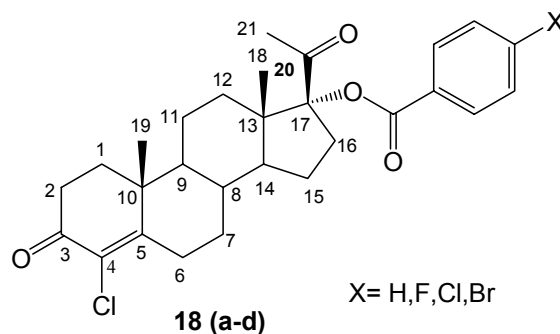


Tabla 4.12. Asignación de las bandas de IR de la serie 4, Compuestos (18a-18d)

	Ester	Aromático	Cetona conjugada (C₃)
X	C=O =C-O-C.	[=C-C-H], [C=C] y [φ]*	[C=O]
H (18a)	1708 1289	nso y 1583,	1678
F (18b)	1709 1291	3078, 1602 y 770	1678
Cl (18c)	1708 1292	3090, 1592 y 763	1678
Br (18d)	1740 1295	3093, 1592 y 755	1682

*[φ] Banda que sólo aparece en el caso de los anillos aromáticos para sustituidos.

4.5.3. Espectroscopía de RMN ¹H

En los espectros de RMN ¹H de la tercera y cuarta serie de compuestos se puede observar que el sistema aromático está presente, por las señales que aparecen en la región comprendida entre 7.46 y 8.05 ppm (Tabla 4.13)

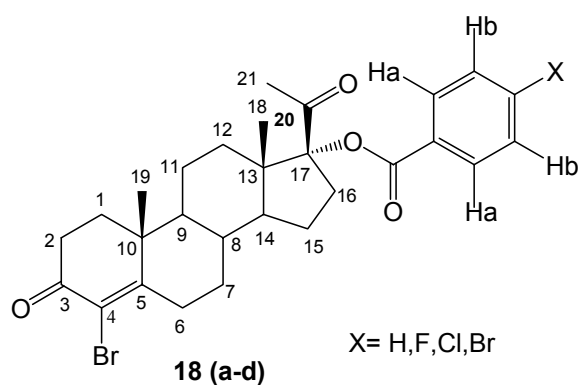


Tabla 4.13. Asignación de las señales de RMN¹H de la serie 3, compuestos (**17a-17d**).

	H Aromáticos	Angulares	Metilo C ₂₁
H (17a)	8.04, 2H(Ha), d, (J=7.6Hz) 7.62, 1H(Hc), t, (J=7.2Hz) 7.49, 2H(Hb), t, (J=7.6Hz)	1.28, 3H(C ₁₉), s 0.76, 3H(C ₁₈), s	2.09, (3H), s
F (17b)	8.05, 2H(Ha), m. 7.16 2H(Hb), t, (J=8.4Hz)	1.28, 3H(C ₁₉), s 0.76, 3H(C ₁₈), s	2.09,(3H), s
Cl (17c)	7.96, 2H(Ha), d, (J=8.69Hz) 7.46, 2H(Hb), d, (J=8.39Hz)	1.29, 3H(C ₁₉), s 0.75, 3H(C ₁₈), s	2.08, (3H), s
Br (17d)	7.89, 2H(Ha), m 7.63, 2H(Hb), m	1.28, 3H(C ₁₉), s 0.76, 3H(C ₁₈), s	2.09, (3H), s

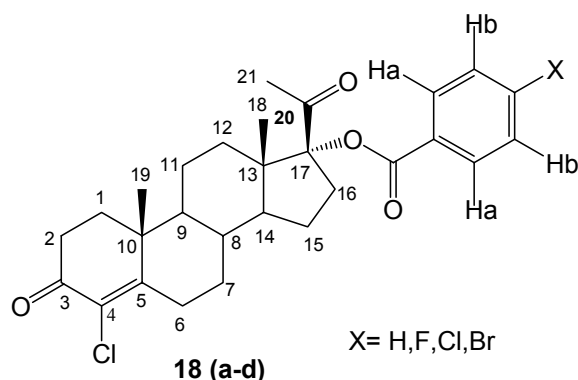


Tabla 4.14. Asignación de las señales de RMN¹H de la serie 4, compuestos (**18a-18d**).

	H Aromáticos	Angulares	Metilo C ₂₁
H (18a)	8.03, 2H(Ha), m 7.61, 1H(Hc), tt 7.48, 2H(Hb), m	1.27, 3H(C ₁₉), s 0.75, 3H(C ₁₈), s	2.08, (3H) s
F (18b)	8.04, 2H(Ha), s. 7.15, 2H(Hb), m.	1.27, 3H(C ₁₉), s 0.75, 3H(C ₁₈), s	2.08, (3H) s
Cl (18c)	7.94, 2H(Ha), d, (J=8.7Hz) 7.44, 2H(Hb), d, (J=8.7Hz)	1.25, 3H(C ₁₉), s 0.74, 3H(C ₁₈), s	2.07, (3H) s
Br (18d)	7.90, 2H(Ha), m, 7.46, 2H(Hb), m	1.29, 3H(C ₁₉), s 0.78, 3H(C ₁₈), s	2.11, (3H)s

4.5.4 Espectroscopía de RMN¹³C

La espectroscopía de RMN¹³ C fue una técnica que nos permitió corroborar la formación de la doble ligadura y la adición del átomo de halógeno en C₄. En los espectros, tanto de la serie 3 (compuestos que contienen un átomo de bromo en C₄) como de la serie 4 (compuestos que contienen un átomo de cloro en C₄), aparece la señal de la cetona conjugada de C₃ alrededor de 190 ppm. Las señales de los carbonos C₅ y C₄ de los compuestos (**17a-17d**) con un átomo de bromo en C₄, se presentaron alrededor de 167 y 122 ppm respectivamente, mientras que en

los compuestos (**18a-18d**) con un átomo de cloro en C₄ estos desplazamientos se presentaron a 165 y 127 ppm respectivamente estas señales caen dentro de la región de los carbonos con hibridación sp² con lo que se confirma la regeneración del doble enlace. El carbonilo del éster aparece en promedio a 166 ppm y el carbono C₁₇ alrededor de 97 ppm, los átomos de carbono que conforman el sistema aromático aparecen entre 115.86 y 140.12 ppm. En el espectro del 17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17b**) se observan desdoblamientos a causa del acoplamiento C-F, un doblete en 164.90 ppm que corresponde al carbono sp² unido directamente al átomo de fluor, en 132.23 ppm un doblete que corresponde al carbono sp² de la posición 2' del anillo aromático y en 115.87 ppm un doblete que corresponde al carbono 3' del sistema aromático. El mismo acoplamiento se observa para el compuesto 17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18b**) cuyos desplazamientos aparecen a 164.98 ppm, 132.22 ppm y 115.86 ppm respectivamente (Tabla 4.15 y 4.16).

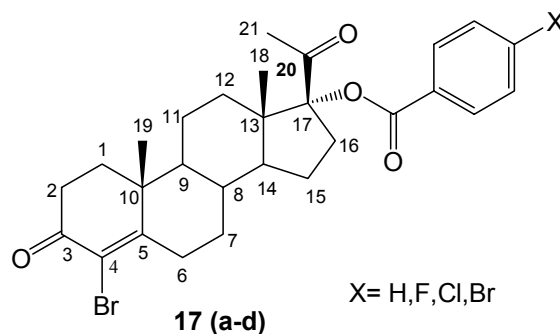


Tabla 4.15. Asignación de las señales de RMN⁻¹³C de la serie 3, compuestos (17a-17d)

	H (17a) (δ ppm)	F (17b) (δ ppm)	Cl (17c) (δ ppm)	Br (17d) (δ ppm)
C₂₀	203.73	203.61	203.55	203.53
C₃	190.51	190.48	190.53	190.51
C₅	167.31	167.37	167.23	167.23
C_{Carboniloéster}	165.90	167.21	165.06	165.21
C_{aromático}	133.56, 129.94 129.63, 128.64	164.90(d, J=12.8Hz), 132.23(d, J= 9.5Hz), 126.17 115.87(d, J=22.3Hz)	140.12, 130.95 128.97, 128.25	131.98, 131.05 128.86, 128.71
C₄	122.09	122.13	122.07	122.08
C₁₇	97.02	97.15	97.22	97.25
C₂₁	26.39	23.86	26.41	26.42
C₁₉	17.87	17.86	17.81	17.81
C₁₈	14.52	14.52	14.48	14.49

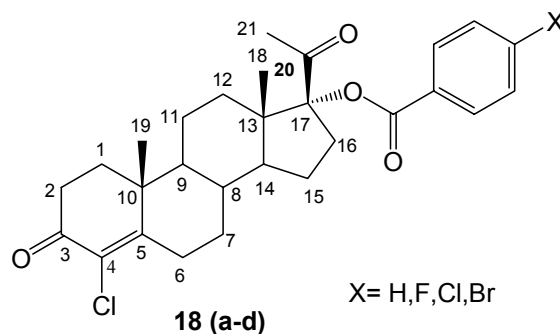


Tabla 4.16. Asignación de las señales de RMN⁻¹³C de la serie 4, compuestos (18a-18d)

	H (18a) (δ ppm)	F (18b) (δ ppm)	Cl (18c) (δ ppm)	Br (18d) (δ ppm)
C₂₀	204.07	203.73	203.59	204.12
C₃	190.83	190.58	190.53	191.45
C_{Carboniloéster}	166.16	164.98	165.07	165.69
C₅	164.33	164.01	163.97	164.42
C_{aromático}	133.82, 130.14 129.88, 128.89	164.48(d, J=13.5Hz), 132.26(d, J= 9.1Hz), 126.13 115.92(d, J=22.3Hz)	140.08, 130.95 128.97, 128.25	132.45, 131.53 129.25, 129.15
C₄	127.74	127.52	127.48	127.96
C₁₇	97.28	97.15	97.24	97.20
C₂₁	26.65	26.44	26.42	24.28
C₁₉	18.03	17.74	17.72	18.18
C₁₈	14.77	14.50	14.48	14.93

4.6. Evaluación farmacológica

Los compuestos obtenidos fueron evaluados biológicamente para determinar así su posible actividad antiandrogénica.

A continuación se presentan los resultados de las pruebas *in vivo* correspondientes a la primera serie de compuestos sintetizados (**15a-15d**); no se presentarán los resultados de las siguientes series de compuestos, por falta de resultados de las pruebas biológicas hasta este momento.

4.6.1. Condiciones para la evaluación

En las pruebas realizadas se utilizaron tres modelos de estudio: los órganos del flanco, las vesículas seminales y la próstata de hámsteres machos castrados.

Los hámsteres machos adultos de la serie Golden (150-200g) fueron castrados 30 días antes de los experimentos. El experimento fue llevado a cabo con 4 grupos de 4 animales, los cuales fueron seleccionados al azar. Los animales fueron cuidados a una temperatura controlada de 22°C con periodos de luz y oscuridad de 12 horas y fueron provistos de alimento y agua *ad libitum*.

Diariamente y durante 6 días a un grupo de animales se les administraron inyecciones subcutáneas (2mg/Kg) de los esteroides **15a,15b,15c y 15d** que fueron disueltos en 200µl de aceite de sesamo y administrados junto con 1mg/Kg de testosterona (**3**). Tres grupos de animales fueron cuidados como control, un grupo fue inyectado con 200µl de aceite de sesamo, el segundo con 1mg/Kg de testosterona (**3**) y el tercero con testosterona más 1mg/Kg de finasterida (**8**), después del tratamiento los animales fueron sacrificados con CO₂.

Los esteroides sintetizados fueron comparados contra la finasterida (**8**) porque es el medicamento comercializado de elección para el tratamiento del cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna y fue utilizado como control negativo en el experimento.

4.6.2. Órganos flanco

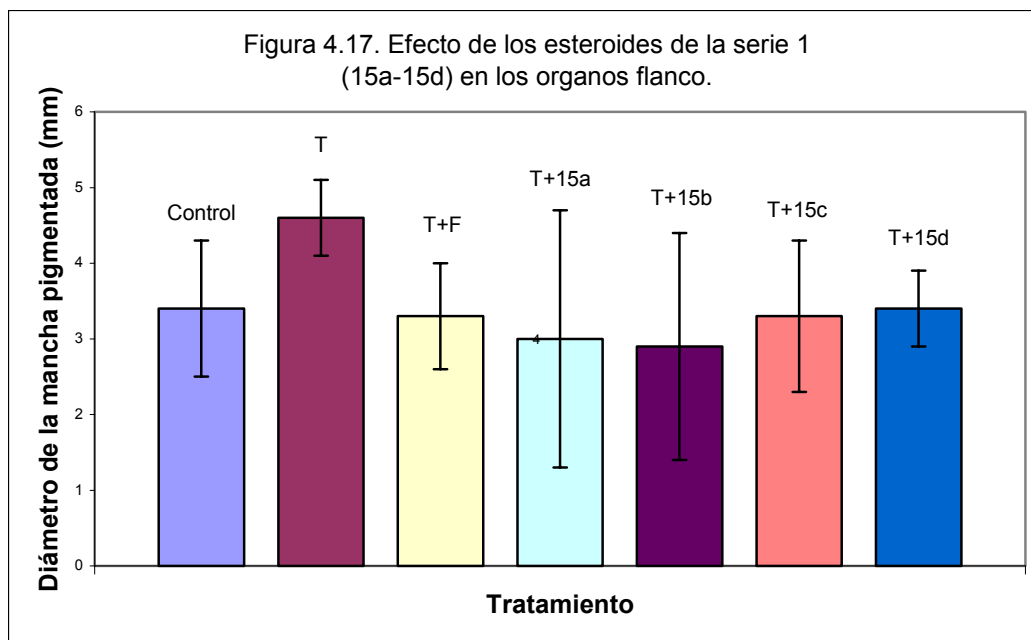
Los órganos flanco son dos nódulos pigmentados localizados en la superficie de la piel dorsal del hámster. En los machos miden alrededor de 8mm mientras que en las hembras miden solamente 2mm. En los machos estos nódulos disminuyen su tamaño después de la castración, sin embargo, las inyecciones diarias o aplicaciones tópicas de testosterona (3) o dihidrotestosterona (4) lo regresan a su tamaño original. Los órganos flanco son capaces de metabolizar la testosterona (3) a la dihidrotestosterona (4) en los hámsteres castrados así como en los no castrados.³²

4.6.3. Vesículas seminales

Las vesículas seminales son glándulas anexas al aparato reproductor masculino, en los hámsteres castrados su tamaño disminuye y al igual que los órganos flanco son andrógeno-dependientes. Las vesículas seminales son capaces de reducir la testosterona (3) a la dihidrotestosterona (4), tanto en hámsteres castrados como en los no castrados.

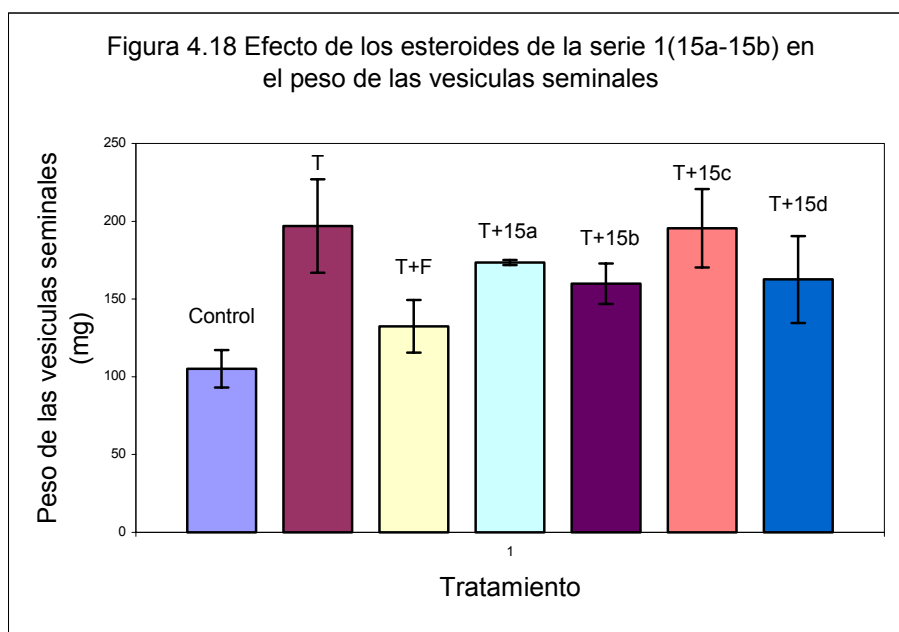
4.7. Resultados de la evaluación farmacológica

El diámetro de los órganos flanco, el peso de las vesículas seminales y la próstata permitieron evaluar el efecto inhibitorio de los compuestos sobre la enzima 5α -reductasa.

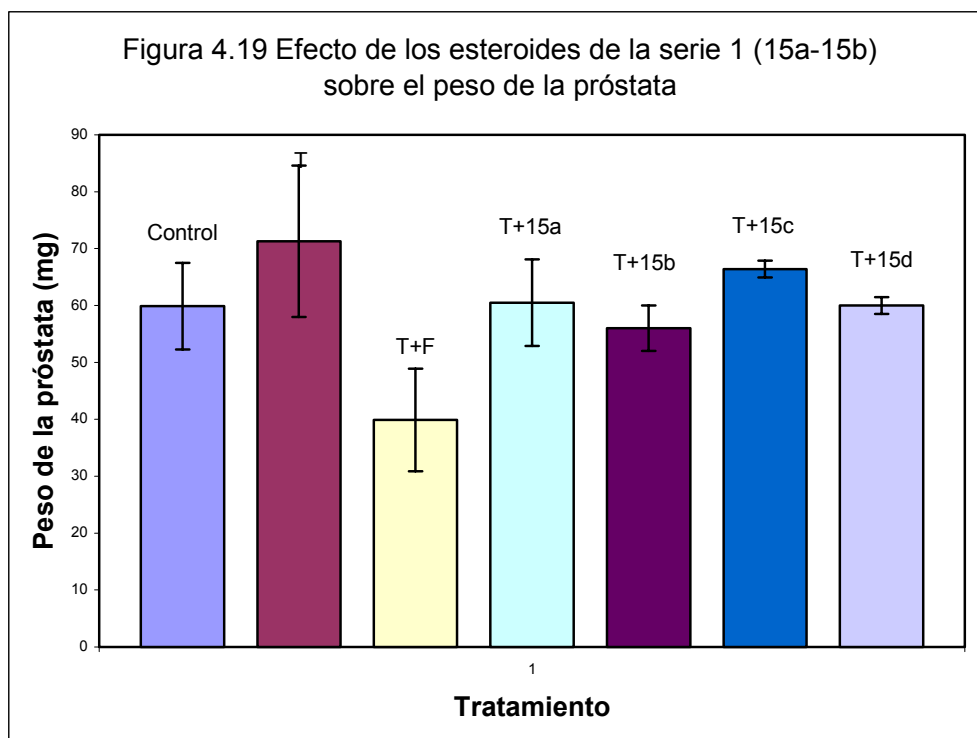
4.7.1. Efecto de los compuestos sintetizados **15a-15d** sobre los órganos del flanco

De acuerdo a los resultados mostrados en la figura 4.17 cuando a un grupo de hámsteres se les administró la testosterona (**3**), el diámetro de la mancha pigmentada aumentó con respecto al control. Después de haberles inyectado a un segundo grupo de hámsteres la testosterona (**3**) junto con la finasterida (**8**), se observó que se reduce el diámetro de la mancha pigmentada, el mismo efecto es observado cuando se les administraron a un tercer grupo de hámsteres los compuestos sintetizados (**15a-15d**) conjuntamente con la testosterona (**3**). Los compuestos **15a** y **15b** disminuyen el diámetro de la mancha por debajo del valor reportado para la finasterida (**8**), este resultado indica que estos compuestos presentaron una actividad antiandrogénica más alta que la finasterida (**8**).

4.7.2. Efecto de los compuestos sintetizados 15a-15d sobre el peso de las vesículas seminales y el tamaño de la próstata.



En las figuras 4.18 y 4.19 se puede observar que al grupo de hámsteres el cual fue tratado con testosterona presentó un aumento en el peso de las vesículas seminales y de la próstata con respecto al grupo control. El grupo de hámsteres que fue tratado con finasterida (**8**) conjuntamente con testosterona (**4**) mostró una disminución tanto en el peso de las vesículas seminales como en el de la próstata, el mismo resultado se obtuvo cuando se les administró a un grupo de hámsteres los compuestos sintetizados (**15a-15d**) junto con la testosterona (**4**).



En los tres modelos de estudio que fueron evaluados en este trabajo, todos los compuestos sintetizados resultaron ser inhibidores de la enzima 5α -reductasa pero solo en el estudio de órganos del flanco los compuestos **15a** y **15b** resultaron ser mejores inhibidores que la finasterida (**8**).

5. Parte Experimental

La pureza de los productos y el progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasacas Merck de gel de sílice 60 F₂₅₄, 0.25mm de espesor. Como reveladores se utilizaron luz ultravioleta y una solución de CoCl₂ al 1% en H₂SO₄ 2N.

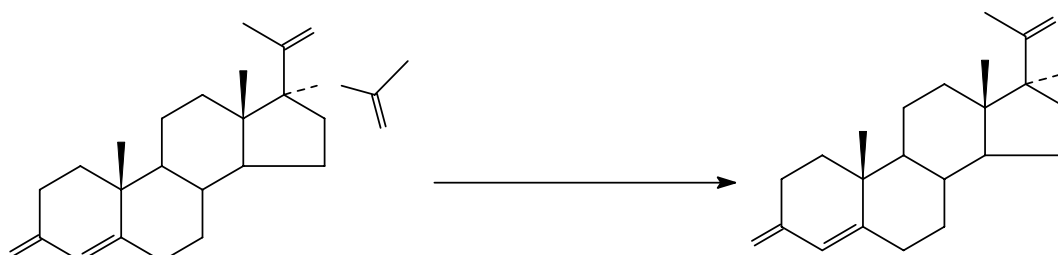
Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Fisher-Johns y se encuentran sin corregir.

La purificación por cromatografía en columna se realizó con gel de sílice 60 (0.063-0.200mm) 730-230 mesh ASTM, como fase móvil se utilizó una mezcla de disolventes Hexano-Acetato de etilo.

Los espectros de UV se realizaron en un espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer modelo Lamda 2, utilizando como disolvente metanol.

Los espectros de IR fueron generados en un espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer modelo 1605, empleándose pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron en espectrofotómetros Varian modelo Inova Varian, de 400 y 300 MHz respectivamente, empleando como estándar interno tetrametilsilano o cloroformo. En todos los casos se utilizó cloroformo deuterado como disolvente. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón y las constantes de acoplamiento en Hz. Para indicar el tipo de señal se utilizaron las siguientes abreviaturas: (s) singulete, (d) doblete, (t) triplete, m (multiplete), (dd) doble de dobles, (dt) doblete tripleteado, (tt) triplete tripleteado.

5.1. Síntesis de la 17 α -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (14)

En un matraz de 250 mL con fondo plano, provisto de agitación magnética y un refrigerante en posición de reflujo, se colocó 1 gramo de la 17 α -acetoxi-4-pregnen-3,20-diona (**13**) (2.688 mmol) y 60 mL de metanol. Esta mezcla se calentó a reflujo y cuando se obtuvo una mezcla homogénea, se agregaron 20 mL de una solución de NaOH al 10% (0.05 mol) manteniendo el reflujo y la agitación por una hora más. Transcurrido el tiempo de reacción se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción y se le adicionó hielo, el precipitado obtenido se separó por filtración y se secó al vacío. El sólido se purificó por recristalización de metanol obteniendo 0.636 gramos (1.925 mmol) (71.69%) de un sólido cristalino blanco. p.f. 217-218°C (p.f. reportado en la literatura 219-220°C).

C₂₁H₃₀O₃.

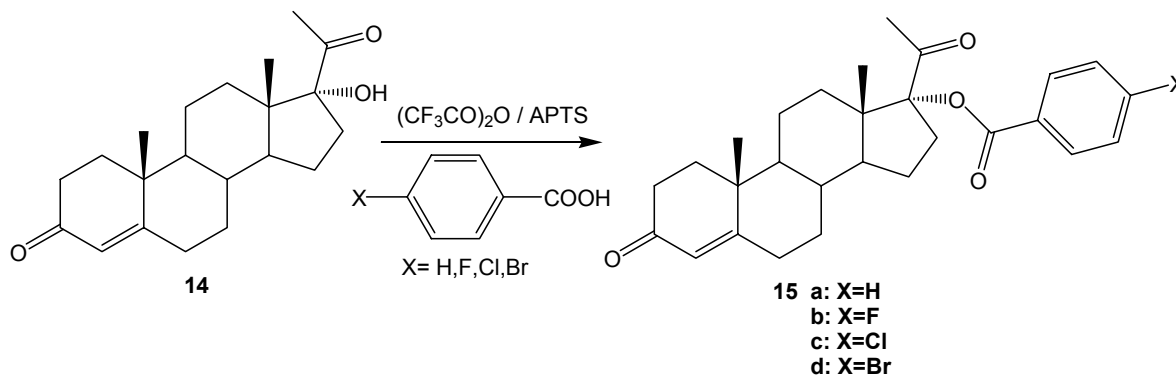
UV (MeOH) λ_{max} 240 nm (Espectro 5).

IR (KBr) cm⁻¹: 3424.66, 2945.28, 2859.90, 1703.27, 1664.35 (Espectro 6).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ ppm: 5.74 (1H, s, H₄), 3.05 (1H, s, intercambia-D₂O) 2.28 (3H, s, H₂₁), 1.19 (3H, s, H₁₉), 0.77 (3H, s, H₁₈) (Espectro 7).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) δ ppm: 199.45 (C₂₀), 199.36 (C₃), 171.02 (C₅), 123.79 (C₄), 89.76(C₁₇) 23.78 (C₂₁), 17.39 (C₁₉), 13.85 (C₁₈). (Espectro 8).

5.2. Obtención de los ésteres derivados de los ácidos benzoicos serie 1 compuestos (**15a-15d**)



Método general

En un matraz bola de 50 mL, provisto con una barra de agitación magnética y un tapón se colocaron 2 equivalentes (3.016 mmol) del correspondiente ácido carboxílico, 100 mg (0.526 mmol, 0.35 equiv.) de ácido *p*-toluensulfónico seco, 0.85 mL (4 equiv) de anhídrido trifluoroacético y 3 mL de CH₂Cl₂; la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y cuando se obtuvo una mezcla homogénea, se adicionaron 500 mg (1.513 mmol, 1 equiv.) de la 17 α -hidroxiprogesterona (**14**) manteniendo la agitación hasta que se completó la reacción, la cual se monitoreó por CCF. Una vez que concluyó la reacción, esta se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se realizó una extracción líquido-líquido con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó al alto vacío obteniendo un líquido aceitoso el cual se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil una mezcla de Hexano-Acetato de etilo 85:15 y como fase estacionaria gel de sílice.

17 α -Benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15a)

220 mg, 33.45% (0.506 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 185-187°C.

C₂₈H₃₄O₄ (m/z) 434 M⁺ (Espectro 9).

UV (MeOH) λ_{\max} 232 nm (Espectro 10).

IR (KBr) cm⁻¹: 3064.04, 1716.79, 1665.59, 1600.08, 1289.92 (Espectro 11).

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 8.05 (2H, d, J = 7.2 Hz, orto-anillo aromático); 7.63 (1H, t, J = 7.4 Hz, para-anillo aromático), 7.50 (2H, t, J = 7.8 Hz, meta-anillo aromático), 5.77 (1H, s, H₄), 2.09 (3H, s, H₂₁), 1.23 (3H, s, H₁₉), 0.76 (3H, s, H₁₈) (Espectro 12).

RMN-¹³C 100 MHz (CDCl₃) δ ppm: 203.82 (C₂₀), 199.27 (C₃), 170.54 (C₅), 165.91 (C-Carbonilo del éster), 133.51 (para-anillo aromático), 129.62 (orto-anillo aromático), 128.60 (meta-anillo aromático), 97.13 (C₁₇), 124.02 (C₄), 26.35 (C₂₁), 17.39 (C₁₉), 14.49 (C₁₈). (Espectro 13).

17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15b)

264 mg 38.55% (0.583 mmol) sólido blanco con punto de fusión 218-220°C

C₂₈H₃₃O₄F (m/z) 453 M⁺ (Espectro14)

UV (MeOH) λ_{\max} 235 nm (Espectro 15)

IR (KBr) cm⁻¹: 3077.15, 1712.83, 1672.53, 1602.85, 1292.73, 767.81 (Espectro 16).

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm. 8.06 (2H aromático, t, J = 7.2 Hz), 7.17 (2H aromático, t, J = 8.8 Hz), 5.77 (1H, s, H₄), 2.09 (3H, s, H₂₁), 1.23 (3H, s, H₁₉), 0.76 (3H, s, H₁₈) (Espectro 17).

RMN ¹³C 100 MHz (CDCl₃) δ ppm: 203.68 (C₂₀), 199.23 (C₃), 170.43 (C₅), 167.31 (C-Carbonilo del éster), 164.87 (d, J_{C-F} = 18.7 Hz, C unido a F); 132.21 (d, J_{C-F} = 9.1 Hz C3' anillo aromático), 124.06 (C₄), 115.82 (d, J_{C-F} = 21.8 Hz C2' anillo aromático), 97.27 (C₁₇), 26.41 (C₂₁), 17.38 (C₁₉), 14.49 (C₁₈) (Espectro 18)

17 α -(p-Cloro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15c)

140 mg, 19.73% (0.298 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 240-242°C

C₂₈H₃₃O₄.Cl (m/z) 469 M⁺ (Espectro 19)

UV (MeOH) λ_{\max} 240 nm (Espectro 20)

IR (KBr) cm⁻¹: 3091.86, 1717.70, 1666.69, 1615.49, 1292.18, 762.27 (Espectro 21).

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 7.97 (2H aromático, dt, J = 8.4, 2.4 Hz); 7.47 (2H aromático, dt, J = 8.4, 2.4 Hz), 5.77 (1H, s, H₄), 2.09 (3H, s, H₂₁), 1.23 (3H, s, H₁₉), 0.76 (s, 3H, H₁₈) (Espectro 22).

RMN ¹³C 100 MHz (CDCl₃) δ ppm: 203.57 (C₂₀), 199.20 (C₃), 170.37 (C₅), 165.13 (C-Carbonilo del éster), 131.00 (C2'-anillo aromático), 129.01 (C3'-anillo aromático), 124.11 (C₄), 97.43 (C₁₇), 26.44 (C₂₁), 17.42 (C₁₉), 14.51 (C₁₈), (Espectro 23).

17 α -(p-Bromo)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15d)

216 mg, 27.8% (0.420 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 195-197°C

C₂₈H₃₃O₄Br (m/z) 515 M+2 (Espectro 24).

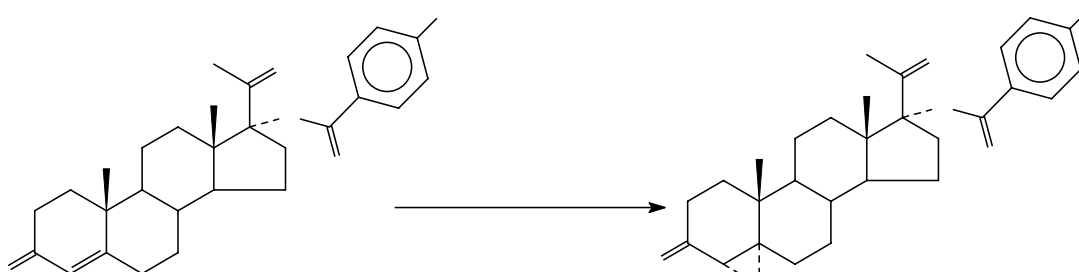
UV (MeOH) λ_{\max} 243 nm (Espectro 25).

IR (KBr) cm⁻¹: 3087.14, 1709.86, 1667.18, 1614.88, 1299.15, 761.77 (Espectro 26).

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 7.89 (2H aromático, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (2H aromático, d, J = 9.2 Hz), 5.77 (1H, s, H₄), 2.086 (3H, s, H₂₁), 1.26 (3H, H₁₉), 0.76 (3H, s, H₁₈) (Espectro 27).

RMN ¹³C 100 MHz (CDCl₃) δ ppm: 203.54 (C₂₀), 199.19 (C₃), 170.36 (C₅), 165.26 (C-Carbonilo del éster), 132.01 (C2'-anillo aromático), 131.09 (C3'-anillo aromático), 124.09 (C₄), 97.44 (C₁₇), 26.43 (C₂₁), 17.40 (C₁₉), 14.50 (C₁₈), (Espectro 28).

5.3. Obtención de epóxidos a partir de los ésteres derivados de la progesterona serie 2 compuestos (**16a-16d**)



Método general

En un matraz bola de 10 mL provisto de agitación magnética, se colocaron 100 mg del correspondiente éster (compuestos 15a-15d), bajo agitación constante, se adicionó 1.5 mL de CH_2Cl_2 y 3 mL de metanol, cuando se disolvió completamente el sólido se adicionó 0.06 mL (0.166 mmol) de una solución de NaOH al 10% y posteriormente 0.12 mL (1.065 mmol) H_2O_2 al 30%, la agitación se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas. Completado el tiempo de reacción se eliminó la mezcla de disolventes al alto vacío y se adicionó hielo, el precipitado obtenido se separó por filtración y se secó al vacío. El sólido que se obtuvo se utilizó directamente para la siguiente reacción y sólo para fines de caracterización parte del compuesto obtenido se recrystalizó de metanol.

17 α -Benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxi-pregnan-3,20-diona (16a)

60 mg, 57.86% (0.133 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 206-208°C

C₂₈H₃₄O₅ (m/z) 451 M⁺ (Espectro 29).

IR (KBr) cm⁻¹: 2947.10, 2873.21, 1716.28, 1600.43, 1290.93, 1150.34, 862.58 (Espectro 30).

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 8.07 (2H, m, orto-anillo aromático), 7.64 (2H, m, para-anillo aromático), 7.54 (2H, m, meta-anillo aromático), 3.04 (1H, s, H₄), 2.09 (3H, s, H₂₁), 1.20 (3H, s, H₁₉), 0.73 (3H, s, H₁₈) (Espectro 31).

RMN ¹³C 100 MHz (CDCl₃) δ ppm: 206.99 (C₂₀), 203.77 (C₃), 166.08 (C-carbonilo de éster), 133.59 (1C para-anillo aromático), 129.65 (2C orto-anillo aromático), 128.69 (2C-meta-anillo aromático), 97.15 (C₁₇), 70.11 (C₅), 62.73 (C₄), 24.08 (C₂₁), 18.98 (C₁₉), 14.56 (C₁₈) (Espectro 32).

17 α -(p-Fluoro)benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxi-pregnan-3,20-diona (16b)

55 mg 53% (0.117 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 234-236°C

C₂₈H₃₃O₅F (m/z) 469 M⁺ (Espectro 33)

IR (KBr) cm⁻¹: 3078.97, 2946.00, 1716.63, 1602.99, 1291.87, 1151.32, 863.41, 770.52 (Espectro 34).

RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm: 8.08 (2H aromático, m), 7.31 (2H aromático, m), 3.09 (1H, s, H₄), 2.09 (3H, s, H₂₁), 1.20 (3H, s, H₁₉), 0.73 (3H, s, H₁₈) (Espectro 35).

RMN ¹³C 100 MHz (CDCl₃) δ ppm: 207.08 (C₂₀), 206.46 (C₃), 167.39 (C-carbonilo de éster), 165 (d, J_{C-F}= 16.4 Hz, C unido a F); 132.26 (d, J_{C-F}= 9.1 Hz C3' anillo aromático), 115.92 (d, J_{C-F}= 22.3 Hz C2' anillo aromático), 97.32 (C₁₇), 70.15 (C₅), 62.75 (C₄), 24.08 (C₂₁), 16.51 (C₁₉), 14.56 (C₁₈) (Espectro 36).

17 α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxipregnan-3,20-diona (16c)

50 mg, 48.35% (0.103 mmol) de sólido blanco con punto de fusión 240-241°C.

(C₂₈H₃₃O₅Cl)

IR (KBr) cm⁻¹: 2949.57, 2875.00, 1721.52, 1593.99, 1294.19, 1150.96, 8.55.43, 762.54 (Espectro 37)

RMN ¹H 400mHz (CDCl₃) δ ppm: 7.98 (2H aromático, d, *J*= 8.4 Hz); 7.51(2H aromático, d, *J*= 8.4 Hz); 3.04 (1H, s, H₄); 2.08 (3H, s, H₂₁); 1.20 (3H, s, H₁₉); 0.73 (3H, s, H₁₈) (Espectro 38).

RMN ¹³C 100 mHz (CDCl₃) δ ppm: 207.01 (C₂₀), 203.58 (C₃), 165.28 (C-Carbonilo de éster), 131.01 (C2'-anillo aromático), 129.09 (C3'-anillo aromático), 97.39 (C₁₇) 70.12 (C₅), 62.74 (C₄), 24.06 (C₂₁), 18.96 (C₁₉), 14.55 (C₁₈) (Espectro 39)

17 α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxipregnan-3,20-diona (16d)

51mg, 49,45% (0.096mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 235-238°C.

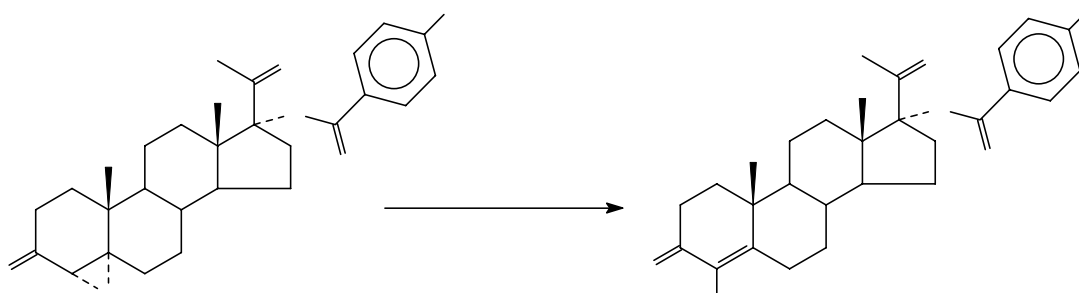
(C₂₈H₃₃O₅Br)

IR (KBr) cm⁻¹: 2951.33, 2874.54, 1721.22, 1589.82, 1293.49, 1151.12, 854.14, 760.24 (Espectro 40)

RMN ¹H 400 mHz (CDCl₃) δ ppm: 7.90 (2H aromático, d, *J*= 8.4 Hz), 7.68 (2H aromático, d, *J*= 8.4 Hz), 3.04 (1H, s, H₄); 2.08(3H, s, H₂₁), 1.20 (3H, s, H₁₉), 0.73 (3H, s, H₁₈) (Espectro 41).

RMN ¹³C 100 mHz (CDCl₃) δ ppm: 207.01 (C₂₀), 203. 54 (C₃), 165.42 (C-Carbonilo de éster), 132.10 (C2'-anillo aromático), 131.11 (C3'-anillo aromático), 97.41 (C₁₇) 70.12 (C₅), 62.74 (C₄), 26.44 (C₂₁), 18.97 (C₁₉), 14.55 (C₁₈) (Espectro 42).

5.4. Obtención de los ésteres derivados de la progesterona con un átomo bromo en C₄ (**17b-17d**).



En un matraz Erlenmeyer de 50 mL provisto de una barra de agitación se disolvieron 100 mg del correspondiente epóxido (compuestos 16a-16d) en 10 mL de metanol caliente, a continuación se adicionaron 0.5 mL (4.42 mmol) de HBr concentrado a temperatura ambiente. Esta mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas y posteriormente se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃, el precipitado que se obtuvo se separó por filtración, se lavó con suficiente agua y se secó al vacío. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria sílica gel y como fase móvil una mezcla de Hexano-Acetato de etilo 85:15.

17 α -Benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17a**)

37 mg, 32.46% (0.07 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 228-230°C

C₂₈H₃₃O₄Br (m/z) 513 M⁺ (Espectro 43)

UV (MeOH) λ_{\max} 232 nm (Espectro 44)

IR (KBr) cm⁻¹: 3069.21, 2975.98, 2869.81, 1706.42, 1671.29, 1562.03, 1289.87 (Espectro 45)

RMN-¹H 400 mHz (CDCl₃) δ ppm: 8.04 (2H, d, *J*= 7.6 Hz, orto-anillo aromático), 7.63 (1H, t, *J*= 7.2 Hz, para-anillo aromático), 7.50 (2H, t, *J*= 7.6 Hz, meta- anillo aromático), 2.09 (3H, s, H₂₁), 1.28 (3H, s, H₁₉), 0.77 (3H, s, H₁₈) (Espectro 46).

RMN-¹³C 100mHz (CDCl₃) δ ppm: 203.73 (C₂₀), 190.52 (C₃), 167.31 (C₅), 165.91 (C-Carbonilo del éster), 133.56 (1C, para-anillo aromático), 129.64 (2C-meta-anillo aromático), 128.64 (2C orto-anillo aromático), 122.10 (C₄), 97.02 (C₁₇), 26.39 (C₂₁), 17.87 (C₁₉), 14.52 (C₁₈). (Espectro 47)

17α-(p-Fluoro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17b**)

42 mg, 36.9%(0.079 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 245-247°C

C₂₈H₃₂O₄BrF (m/z) 531 M+ (Espectro 48)

UV (MeOH) λ_{max} 234 nm (Espectro 49)

IR (KBr) cm⁻¹: 3082.22, 2952.63, 2851.34, 1711.18, 1678.05, 1600.24, 1290.87, 771.43 (Espectro 50)

RMN-¹H 400 mHz (CDCl₃) δ ppm: 8.05 (2H aromático, m), 7.16 (2H aromático, t, *J*= 8.4 Hz), 2.09 (3H, s, H₂₁), 1.28 (3H, s, H₁₉), 0.77 (3H, s, H₁₈) (Espectro 51)

RMN-¹³C 100 mHz (CDCl₃) δ ppm: 203.61 (C₂₀), 190.49 (C₃), 167.37 (C₅), 167.21 (C-Carbonilo del éster), 164.90 (d, *J*_{C-F}= 12.8 Hz, C unido a F); 132.23 (d, *J*_{C-F}= 9.5 Hz C3' anillo aromático), 122.13 (C₄), 115.87 (d, *J*_{C-F}= 9.5 Hz C3' anillo aromático), 97.15 (C₁₇), 23.86 (C₂₁), 17.87 (C₁₉), 14.53 (C₁₈) (Espectro 52).

17α-(p-Cloro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17c**)

35 mg, 30.98%(0.063 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 255-258°C

C₂₈H₃₂O₄BrCl (m/z) 549 M+2 (Espectro 53)

UV (MeOH) λ_{max} 239nm (Espectro 54)

IR (KBr) cm⁻¹: 3089.84, 2952.39, 2869.13, 1707.92, 1672.92, 1591.91, 1283.76, 765.20 (Espectro 55)

RMN-¹H 300 mHz (CDCl₃) δ ppm: 7.96 (2H aromático, d, *J*= 8.69 Hz), 7.46(2H aromático, d, *J*= 8.39 Hz), 2.08 (3H, s, H₂₁), 1.30(3H, s, H₁₉), 0.76(3H, s, H₁₈) (Espectro 56).

RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃) δ ppm: 203.55 (C₂₀), 190.53 (C₃), 167.24 (C₅), 165.06 (C-Carbonilo del éster), 130.95 (C2'-anillo aromático), 128.98 (C3'-anillo aromático), 122.08 (C₄), 97.22 (C₁₇), 26.41 (C₂₁), 17.81 (C₁₉), 14.48 (C₁₈) (Espectro 57).

17α-(p-Bromo)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17d**)

31 mg (27.7%) de un sólido blanco con punto de fusión 230-233°C

C₂₈H₃₂O₄Br₂ (m/z) 593 M+2 (Espectro 58)

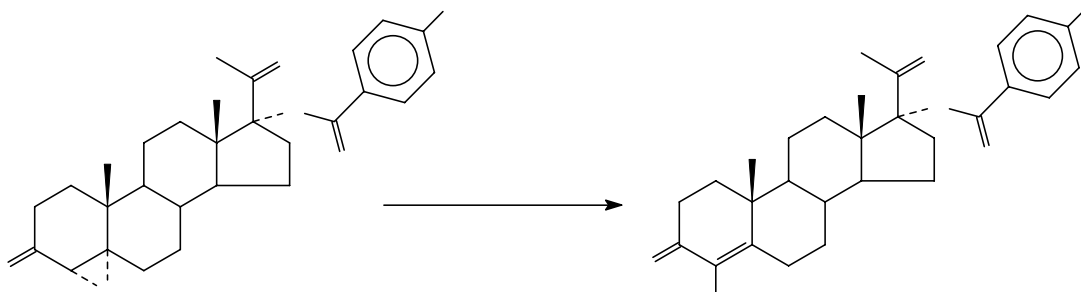
UV (MeOH) λ_{max} 248 nm (Espectro 59)

IR (KBr) cm⁻¹: 3098.70, 2952.08, 2868.39, 1707.89, 1668.26, 1587.86, 1282.56, 762.21 (Espectro 60)

RMN-¹H 300 MHz (CDCl₃) δ ppm: 7.89 (2H aromático, m), 7.64 (2H aromático, m), 2.09 (3H, s, H₁₉), 1.28 (3H, s, H₁₈), 0.77 (3H, s, H₂₁) (Espectro 61).

RMN-¹³C 75 MHz (CDCl₃) δ ppm: 203.54 (C₂₀), 190.51 (C₃), 167.23 (C₅), 165.21 (C-Carbonilo del éster), 131.98 (C2'-anillo aromático), 131.06 (C3'-anillo aromático), 122.08 (C₄), 97.25 (C₁₇), 26.42 (C₂₁), 17.82 (C₁₉), 14.49 (C₁₈) (Espectro 62).

5.5. Obtención de los esteres derivados de la progesterona con un átomo cloro en C₄ (**18b-18d**)



En un matraz Erlenmeyer provisto con agitación magnética se disolvió 100 mg del correspondiente epóxido (Compuestos **16a-16d**) en 10 mL de metanol caliente, a continuación se adicionó 0.35 mL (4.2 mmol) de HCl concentrado a temperatura ambiente. Esta mezcla se mantuvo en agitación durante 12 horas y posteriormente se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃, el precipitado que se obtuvo se separó por filtración, se lavó con suficiente agua y se secó a vacío. El sólido se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de Hexano- Acetato de etilo 85:15.

17 α -Benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (18a)

30 mg, 28.8% (0.063 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 203-205°C

$C_{28}H_{33}O_4Cl$ (m/z) 469 M^+ (Espectro 63)

UV (MeOH) λ_{max} 234 nm (Espectro 64)

IR (KBr) cm^{-1} : 2929.61, 2870.87, 1708.10, 1678.01, 1583.32, 1289.91, 721.96.
(Espectro 65)

RMN 1H 300MHz ($CDCl_3$) δ ppm: 8.03 (2H, m, orto-anillo aromático), 7.62 (1H, tt, para-anillo aromático), 7.49 (2H, m, meta-anillo aromático), 2.09 (3H, s, H_{21}), 1.27 (3H, s, H_{19}); 0.76 (3H, s, H_{18}) (Espectro 66)

RMN ^{13}C 75 MHz ($CDCl_3$) δ ppm: 204.07 (C_{20}), 190.83 (C_3), 166.16 (C-Carbonilo del éster), 164.33(C_5), 133.82 (2C para-anillo aromático), 129.88 (2C meta-anillo aromático), 128.89(2C orto-anillo aromático), 127.74 (C_4), 97.28 (C_{17}), 26.65 (C_{21}), 18.03 (C_{19}), 14.77 (C_{18}) (Espectro 67)

17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (18b)

38 mg, 35.15% (0.078 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 255-253°C

$C_{28}H_{32}O_4ClF$ (m/z) 487 M^+ (Espectro 68).

UV (MeOH) λ_{max} 236nm (Espectro 69).

IR (KBr) cm^{-1} : 3078.91, 1709.11, 1678.01, 1602.49, 1291.21, 770.75 (Espectro 70)

RMN 1H 400MHz ($CDCl_3$) δ ppm: 8.04 (2H aromático, s); 7.16 (2H aromático, m), 2.09 (3H, s, H_{21}), 1.27 (3H, s, H_{19}), 0.76 (3H, s, H_{18}) (Espectro 71).

RMN ^{13}C 100 MHz ($CDCl_3$) δ ppm: 203.73 (C_{20}), 190.59 (C_3), 164.98 (C-Carbonilo del éster), 164.48 (d, J_{C-F} = 13.5Hz, C unido a F), 164.01 (C_5), 132.26 (d, J_{C-F} = 9.1 Hz $C_{3'}$ anillo aromático), 127.52 (C_4), 115.92 (d, J_{C-F} = 22.3 Hz $C_{2'}$ anillo aromático), 97.15 (C_{17}), 26.44 (C_{21}), 17.74 (C_{19}), 14.49 (C_{18}) (Espectro 72).

17 α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (18c)

35 mg, 33.7% (0.069 mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 242-244°C

C₂₈H₃₂O₄Cl₂ (m/z) 503 M⁺ (Espectro 73).

UV (MeOH) λ_{max} 243 nm (Espectro 74).

IR (KBr) cm⁻¹: 3090.87, 2951.99, 1708.65, 1678.93, 1592.18, 1292.34, 763.93 (Espectro 75).

RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ ppm: 7.95 (2H aromático, d, *J*= 8.7 Hz), 7.44 (2H aromático, d, *J*= 8.7 Hz); 2.07 (3H, s, H₁₉); 1.26 (3H, s, H₁₈); 0.74 (3H, s, H₂₁). (Espectro 76).

RMN ¹³C 75 MHz (CDCl₃) δ ppm: 203.60 (C₂₀), 190.54 (C₃), 165.07 (C-Carbonilo del éster), 163.98 (C₅), 130.96 (C2'-anillo aromático), 128.97 (C3'-anillo aromático), 127.49 (C₄), 97.24 (C₁₇), 26.42 (C₂₁), 17.73 (C₁₉), 14.48 (C₁₈). (Espectro 77).

17 α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (18d)

29mg, 28% (0.053mmol) de un sólido blanco con punto de fusión 258-260°C

(C₂₈H₃₂O₄ClBr)

UV (MeOH) λ_{max} 246 nm (Espectro 78)

IR (KBr) cm⁻¹: 3093, 1740, 1682, 1592, 1295,755 (Espectro 79)

RMN ¹H 300MHz (CDCl₃) δ ppm: 7.90 (2H aromático, m), 7.46 (2H aromático, m), 2.11 (3H, s, H₂₁); 1.30 (3H, s, H₁₉); 0.78 (3H, s, H₁₈) (Espectro 80)

RMN ¹³C 77.5 MHz (CDCl₃) δ ppm: 204.12 (C₂₀), 191.45 (C₃), 165.69 (C-Carbonilo del éster), 164.42 (C₅), 132.45 (C2'-anillo aromático), 131.53 (C3'-anillo aromático), 127.96 (C₄), 97.20 (C₁₇), 24.28 (C₂₁), 18.18 (C₁₉), 14.93 (C₁₈). (Espectro 81)

Conclusiones.

1.-Se logró la protección de la cadena lateral en un derivado de la progesterona utilizando diferentes ésteres derivados de ácidos benzoicos.

2.-Se logró introducir un átomo de halógeno en la posición C-4 sobre diferentes ésteres derivados de la progesterona.

3.-Se llevo a cabo la caracterización de todos los compuestos sintetizados mediante técnicas espectroscópicas y espectrometría de masas.

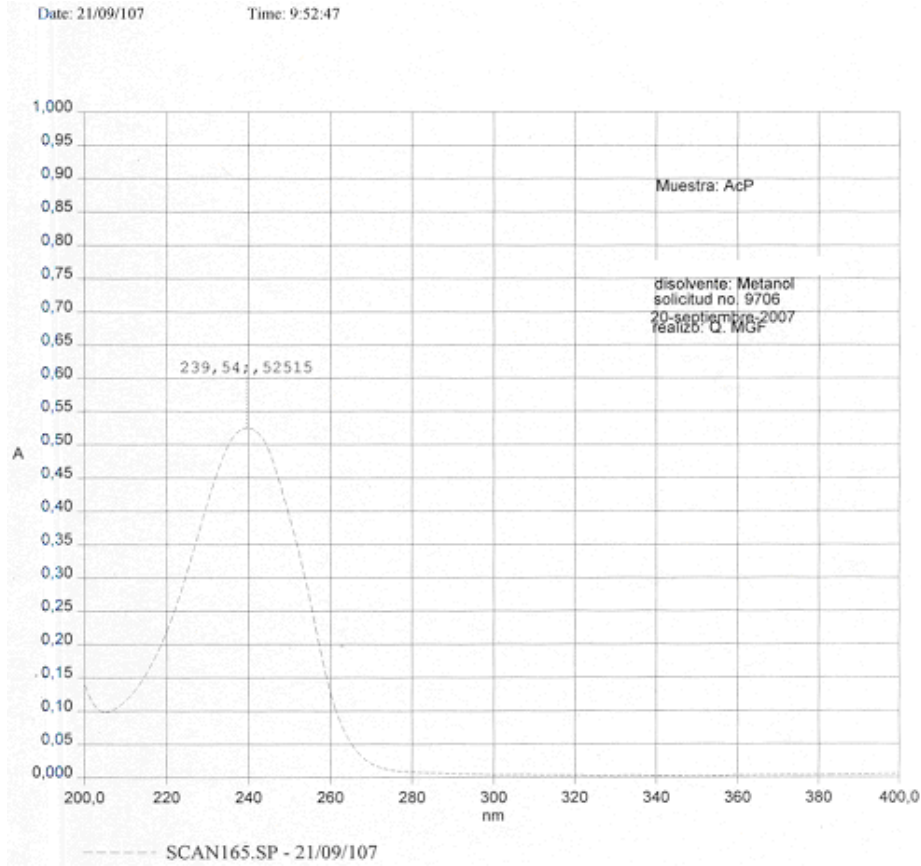
4.-Se realizó la evaluación farmacológica de algunos de los compuestos sintetizados.

5.-Los compuestos evaluados resultaron ser inhibidores de la enzima 5α -reductasa pero únicamente los compuestos 17α -Benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15a**) y 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15b**) resultaron ser mejores inhibidores de la enzima que la finasterida.

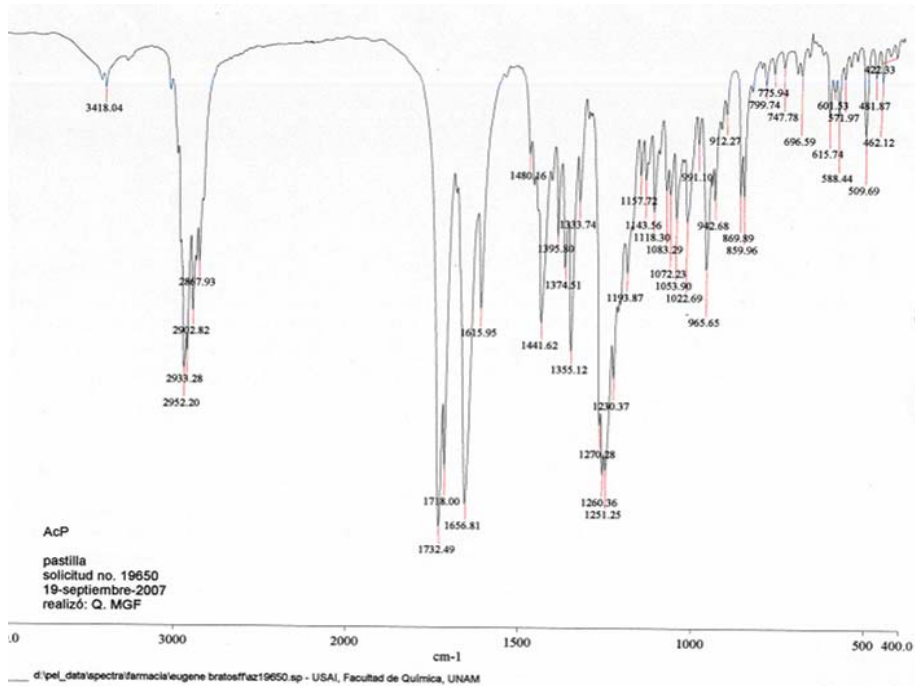
6. Bibliografía

- [1] Fernández-Tresguerres J.A., Bellida C., Fisiología Humana, McGraw Hill Interamericana de España, España, **1992**, Capitulo 84, 1073-1086.
- [2] Huggins, C.V. Hodges, *Cancer Res.* **1941**, 1, 293-297.
- [3] Adkins R., Garcia M., *Physiology & Behavior* **1986**, 38, 3, 419-422.
- [4] L. Klotz, *Cancer* **2000**, 88, 3009-3014.
- [5] J. Anderson, *BJU Int.* **2003**, 91, 455-461.
- [6] Crawford, E.D.; Eisenberger M.A.; McLeod, D.G.; Spaulding J.T.; Benson R.; Dorr F.A.; Blumenstein D.A.; Davis M.A.; Goodman, P. *Engl.J.Med.* **1989**, 321-419.
- [7] Witzmann, R., Steroid Keys of life. Ed. Van Nostrand Reingold Company, New York, **1977**, 142-143.
- [8] Murray K.R., Granner K.D, Bioquímica de Harper, Ed. El manual moderno. México, **1988**, Capitulo 48, 641-663.
- [9] Vida J.A., *Androgens and Anabolic Agents. Chemistry and Pharmacology.* Academic Press New York and London, **1969**, 5-12.
- [10] Jiménez A.M., *Act.Dermatolog*, **1997**, 10, 655-666
- [11] Guyton A.C., Hall J.E., Tratado de fisiología médica, Mc Graw Hill Interamericana de España, España, **2001**, Capitulo 80, 1108-1115.
- [12] Labrie F.; *Prostate* **2000**, 43, 215-221.
- [13] Labrie F.; Sugimoto Y., *Endocrinology*, **1992**, 131,1571-1579.
- [14] Shankar M., Li X., Leplante S., *J.Med.Chem*, **1995**, 38, 1456-1462.
- [15] Ahmed S.; Denison S.; *Bioorg & Med Chem Lett.* **1988**, 8, 2615-2620.
- [16] Wirth M.P., Hakenberg O.W., Froehner M., *European Urology*, **2007**, 51, 306-314.

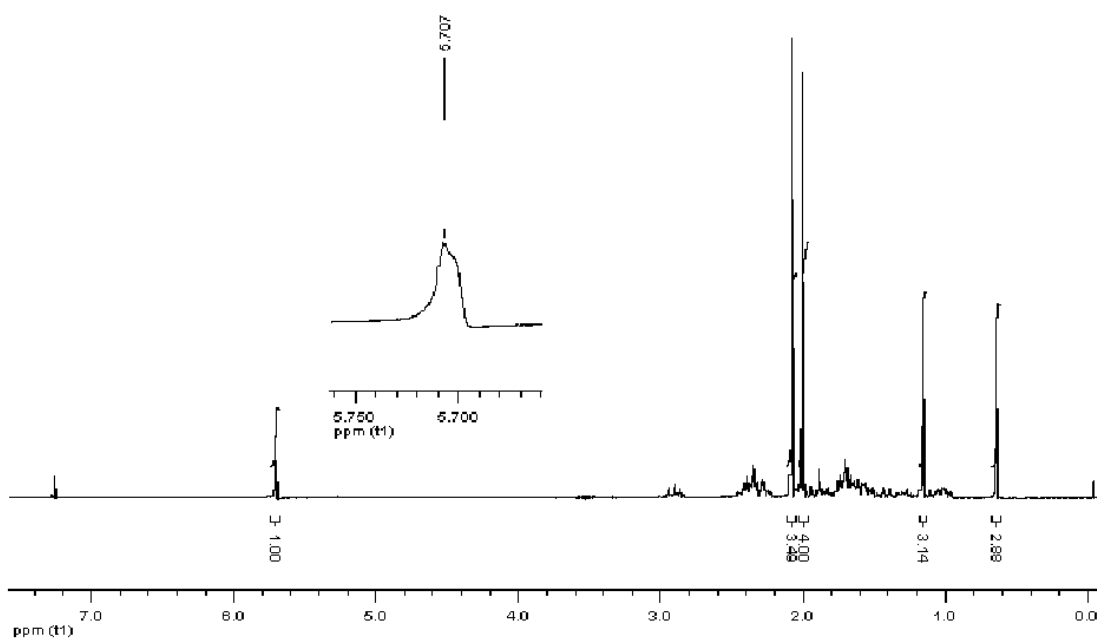
- [17] Dorfman R.I.; *Br.J.Derm.* **1970**, 82, 3-8.
- [18] Richter E., Srivastava S., Dobi A.; *Prostate Cancer and Prostate Diseases* **2007**, 10, 114-118.
- [19] Suzuki T., Horibe L., Uchida N., Ezumi K., Uchida K., Takeda K., Tanaka A., Nishizawa Y., Matsumoto, K. *Journal Steroid Biochem & Mol. Biol.*, **1990**,30, 559-567.
- [20] Cho Y-M., Takahashi S., Asamoto M., Suzuki S., Tang M., Shirai T. *Prostate cancer and Prostate disease*, **2007**, 1-6.
- [21] He Y., Yin D-G., Perera M.A., Kinkovsky L., Stourman N., Li W., Dalton J.T., Miller D. *Eur,J. Med. Chem.* **2002**, 37, 619-634.
- [22] Bratoeff E., Ramirez E., Murillo E., Flores G. and Cabeza M. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 1232-1236.
- [23] Ramírez E., Cabeza M., Heuze I., Gutiérrez E., Bratoeff E., Membrillo M, and Lira A. *Chem Pharm Bull.* **2002**, 50, 15-20.
- [24] Cabeza M., Quiroz A., Bratoeff E., Murillo E., Ramírez E., Flores G., *Chem Pharm. Bull.*, **1999**, 47, 1232-1236.
- [25] Pérez V., Cabeza M., Bratoeff E., Heuze I., Sánchez M., Ramírez E., Naranjo E., *Steroids*, **2005**, 70, 217-224.
- [26] Bratoeff E., Sainz T., Cabeza M., Heuze I., Recillas S., Pérez V., Rodríguez C., Segura T., Gonzáles J., Ramírez E. *J Steroid Biochem & Mol Biol*, **2007**, 107, 48-56
- [27] Martínez A., Cabeza M., Miranda R. *Rev. Mex. Cien. Farm.***1997**, 28, 13-19
- [28] Leroux F., *Curr. Med. Chem.*, **2005**, 12, 1623-1629.
- [29] Trost B.M., *Comprehensive Organic Synthesis*, Ed Pergamon Press, **1991**, 6, 323-379.
- [30] Henbest H,B.,Jackson W.R., *JCS. C*, **1967**, 2459-2464.
- [31] Mancera O., Ringold H.J., *Can. J.Chem.*, **1959**, 37, 1785-1788.
- [32] Vermorken AJM, Goos CMAA &, Wirtz P: *Br J Dermatol* **1982**, 106: 99-101.



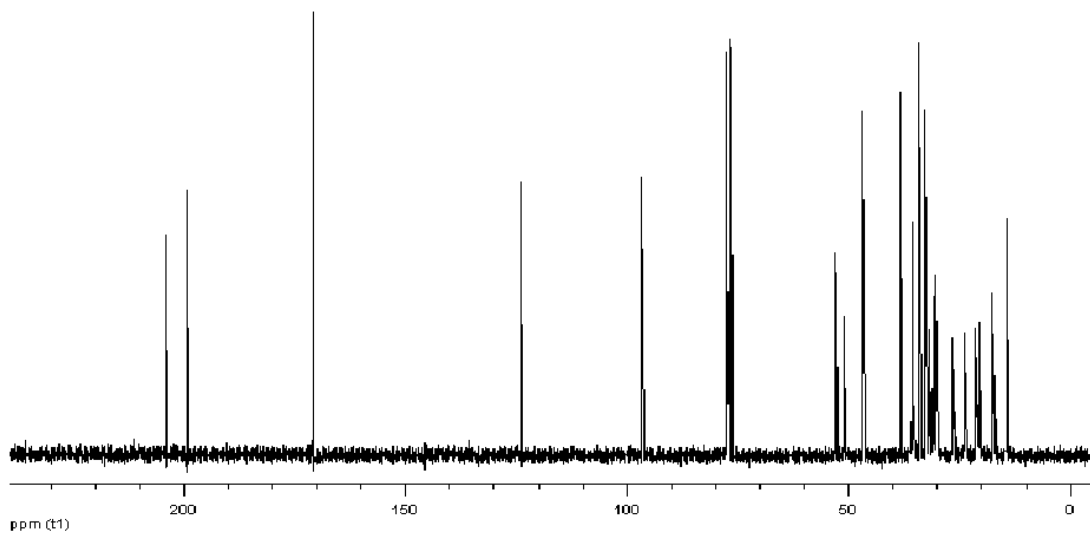
ESPECTRO 1 UV visible del compuesto 17α -Acetoxiprogesterona (13).



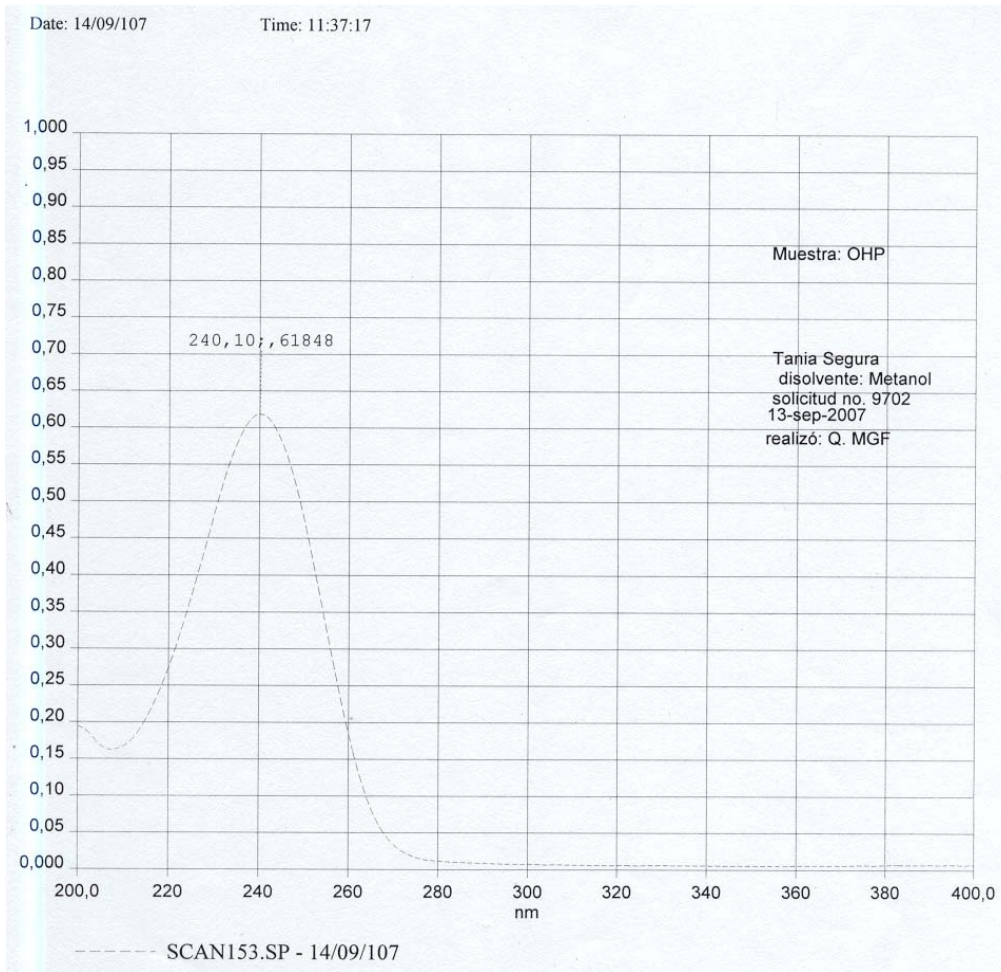
Espectro 2 IR del compuesto 17α -Acetoxiprogesterona (13)



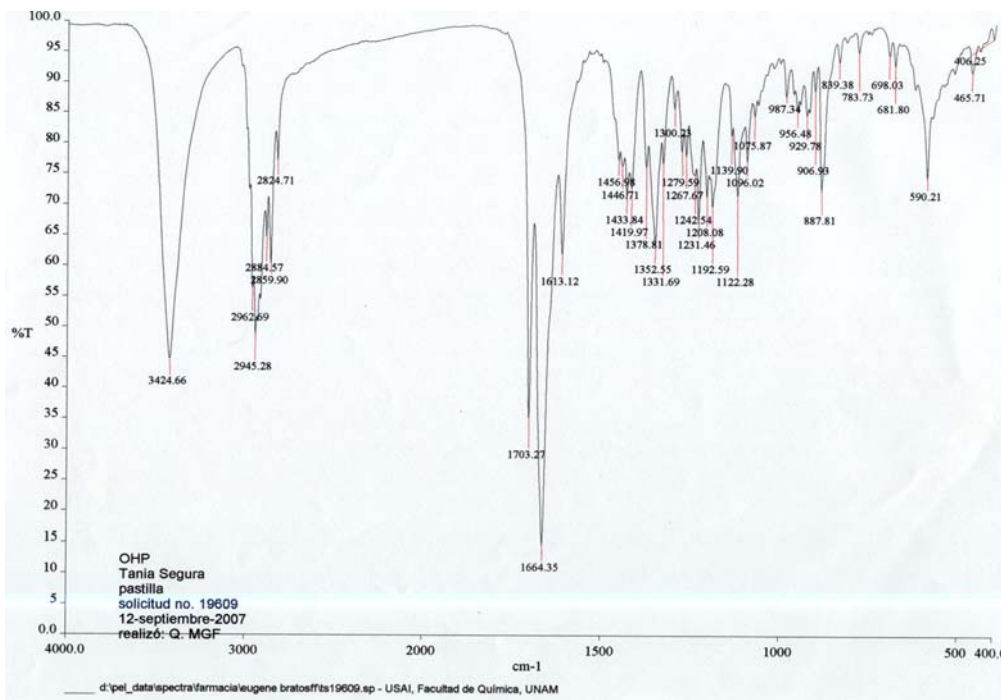
ESPECTRO 3 RMN ^1H del compuesto 17α -Acetoxiprogesterona (**13**)



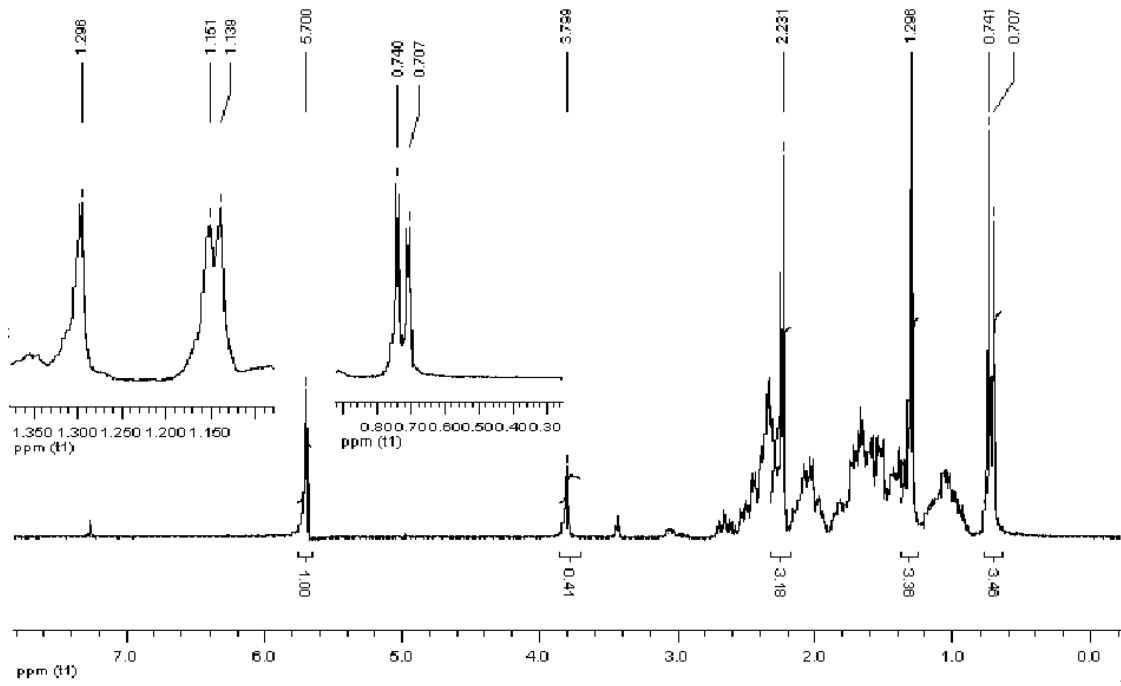
ESPECTRO 4 RMN ^{13}C del compuesto 17α -Acetoxiprogesterona (**13**).....



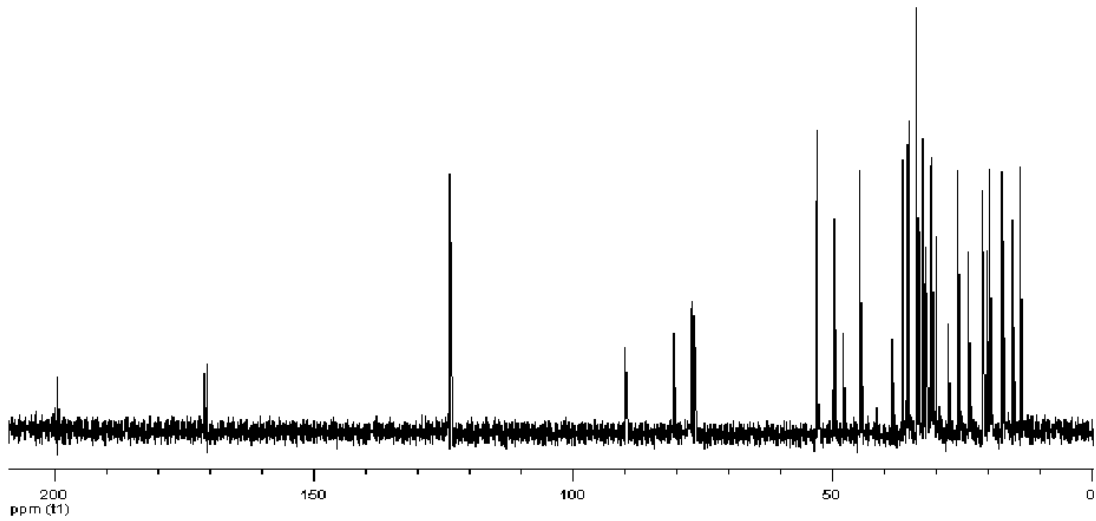
ESPECTRO 5 UV visible del compuesto 17α -Hidroxiprogesterona (14)



ESPECTRO 6 IR del compuesto 17α -Hidroxiprogesterona (14).



ESPECTRO 7 RMN ^1H del compuesto 17α -Hidroxiprogesterona (14)



ESPECTRO 8 RMN ^{13}C del compuesto 17α -Hidroxiprogesterona (14)

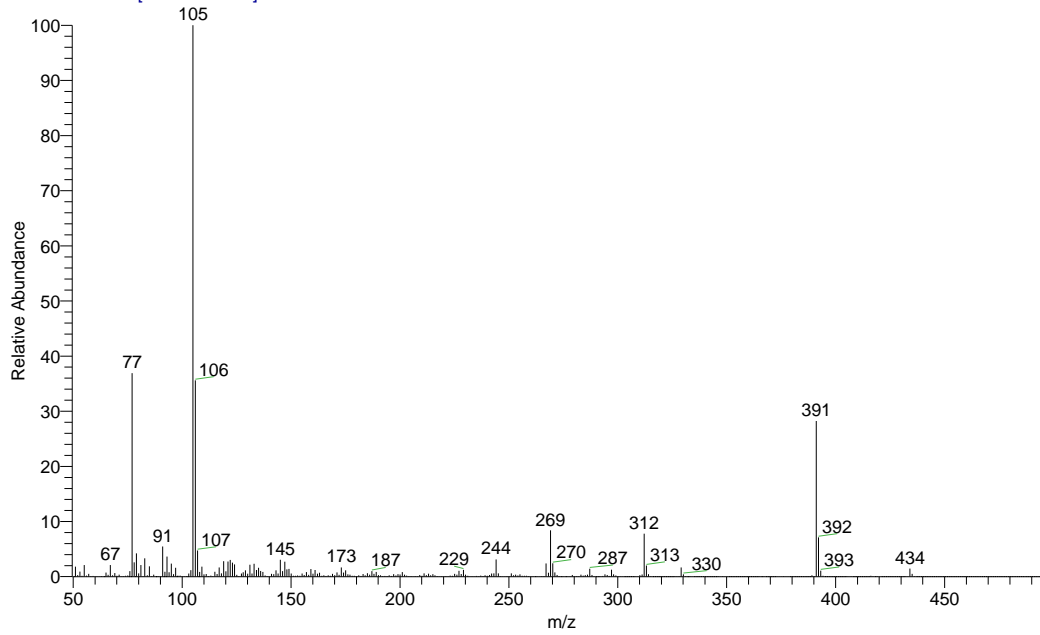
D:\Xcalibur\data\USA\DOT1184_1

2/6/2008 2:35:46 PM

EBZ-T

OT1184_1 #4-7 RT: 0.62-1.23 AV: 4 NL: 1.15E8

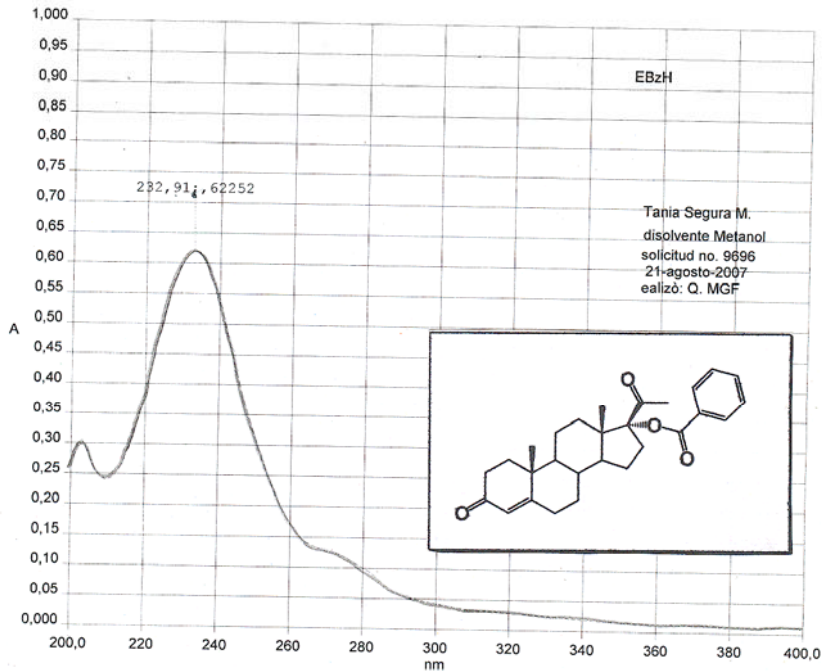
T: + c EI Full ms [49.50-800.50]



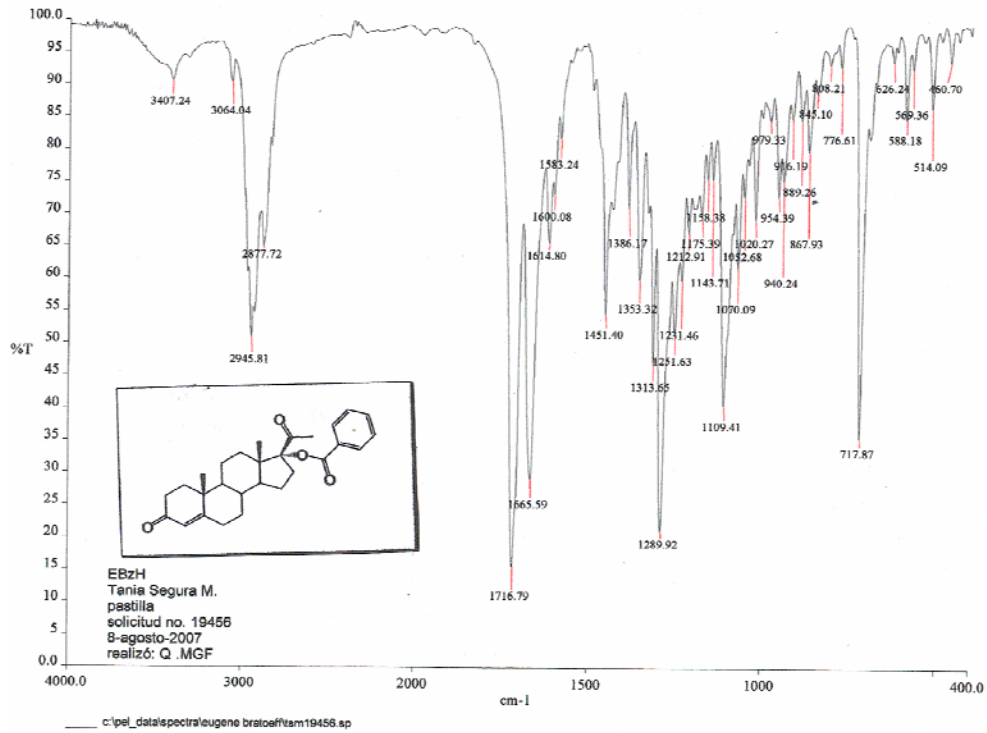
Espectro 9 EMIE del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15a**)

Date: 22/08/107

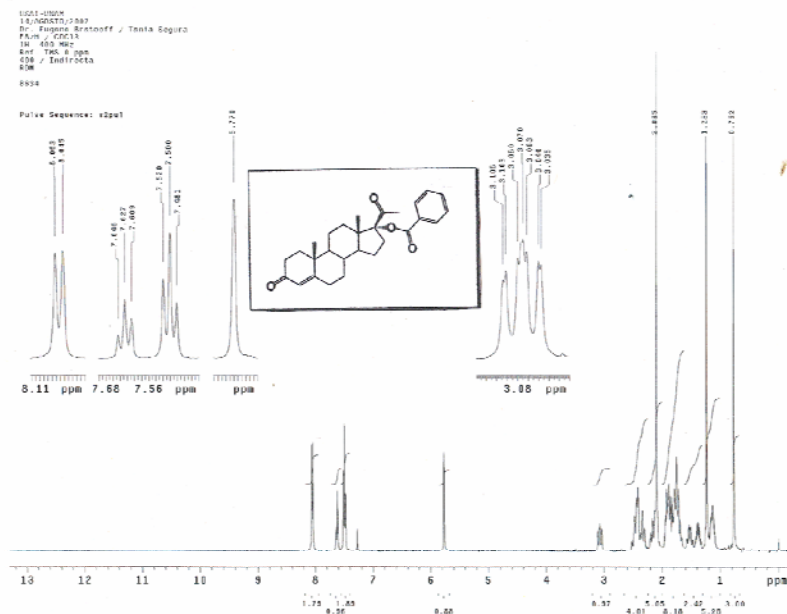
Time: 11:36:48



Espectro 10 UV visible del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15a**)

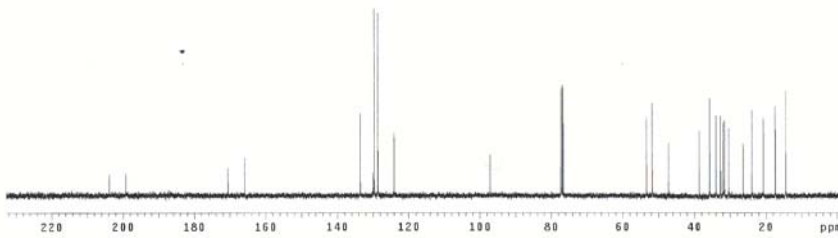
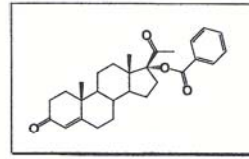


Espectro 11 IR del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15a).



Espectro 12 RMN ¹H del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15a).

USA1-usab
 15/06/2010/2007
 Dr. Eugene Bratoeff / Tania Segura
 ESRM / CDS19
 13C 100 MHz
 Ref. CDS19.77 ppm
 408 / Indirecta
 80M
 8934
 Pulse Sequence: szpul



Espectro 13 RMN ^{13}C del compuesto 17α -Benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15**).

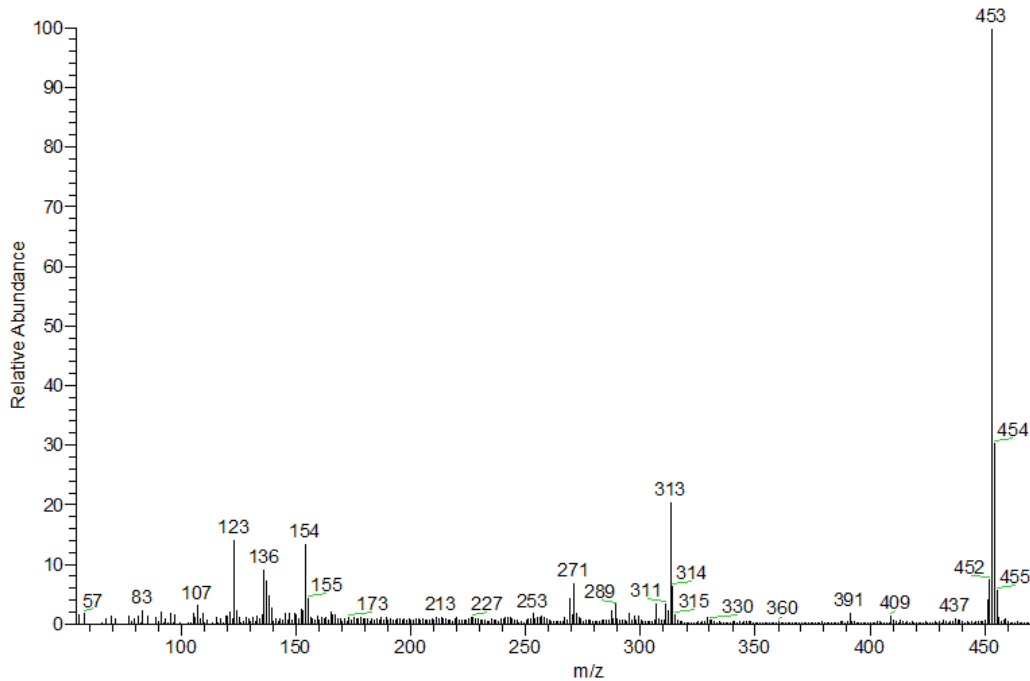
D:\calibur\data\USA\FAB\OT1134_1

2/8/2008 7:15:58 PM

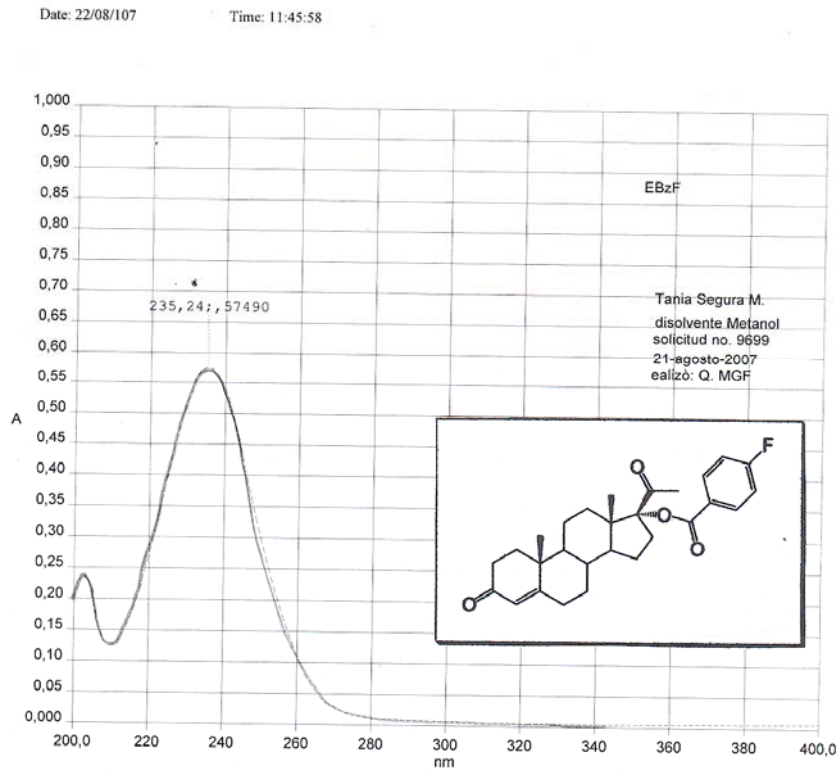
EBZF

OT1134_1 #1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 2.14E6

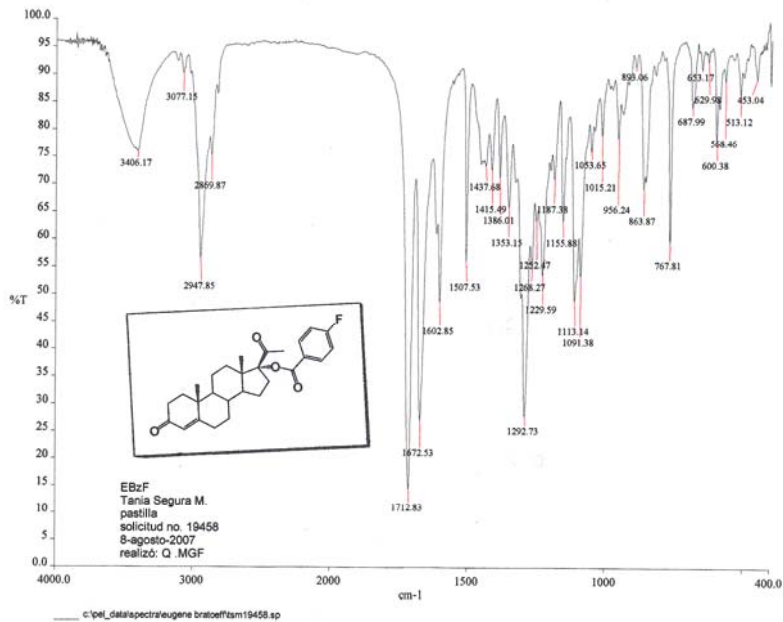
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



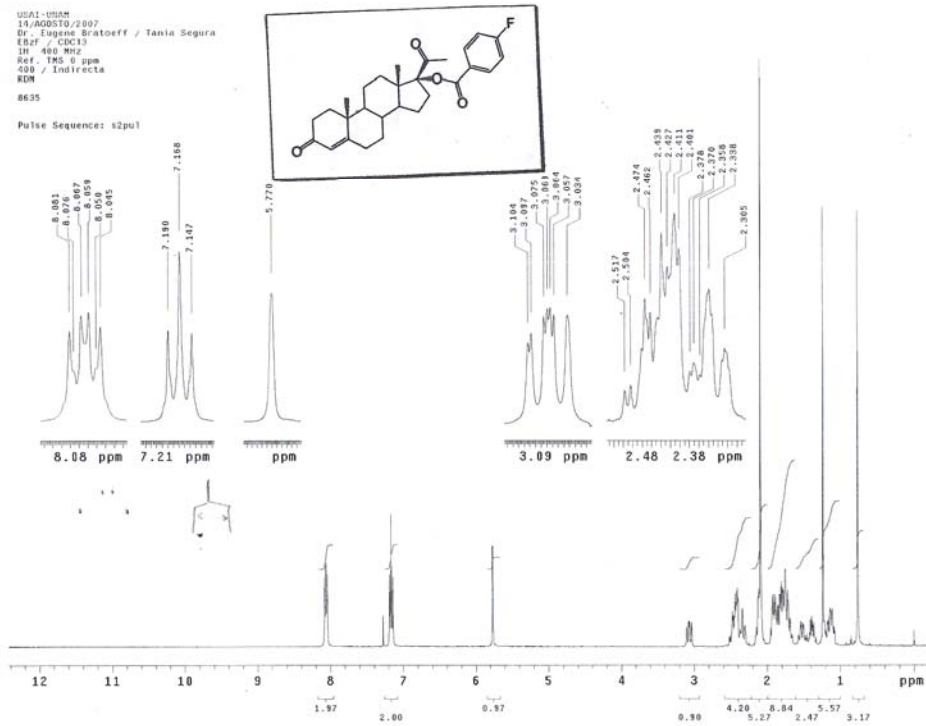
Espectro 14 EM (FAB $^+$) del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15b**).



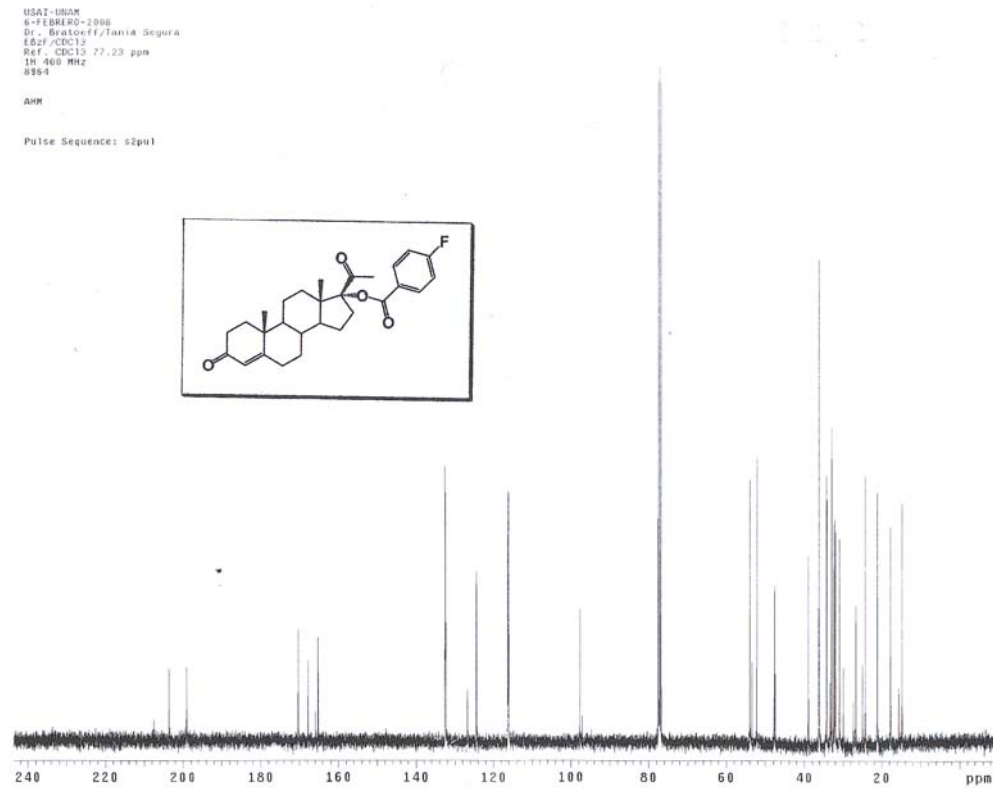
Espectro 15 UV visible del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15b**).



Espectro 16 IR del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15b**).



Espectro 17 RMN ^1H del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15b**).



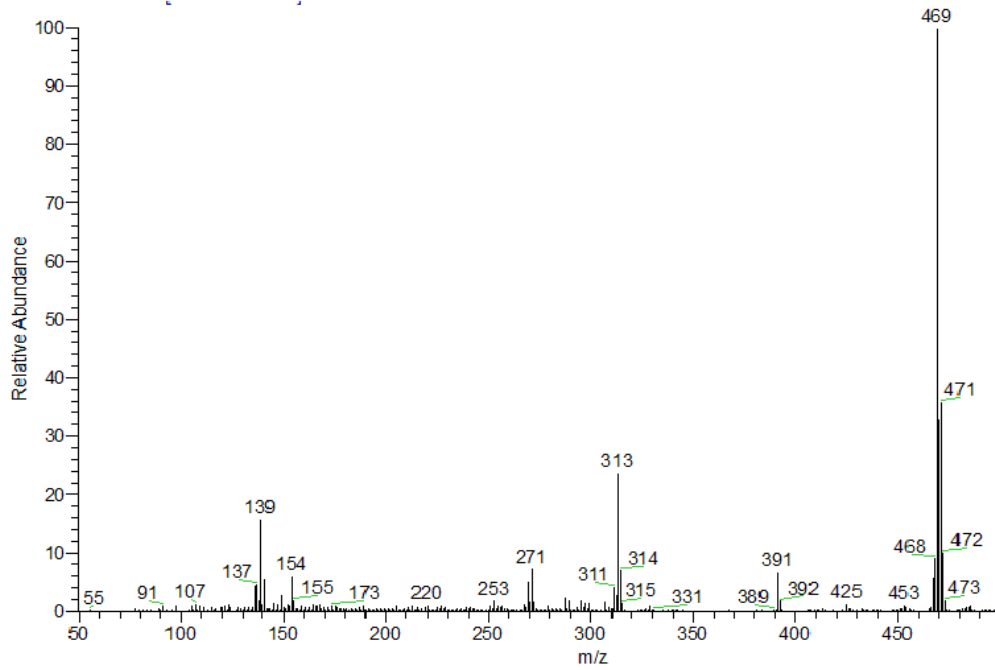
Espectro 18 RMN ^{13}C del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15b**).

D:\Xcalibur\data\USA\FABIOT1135_1

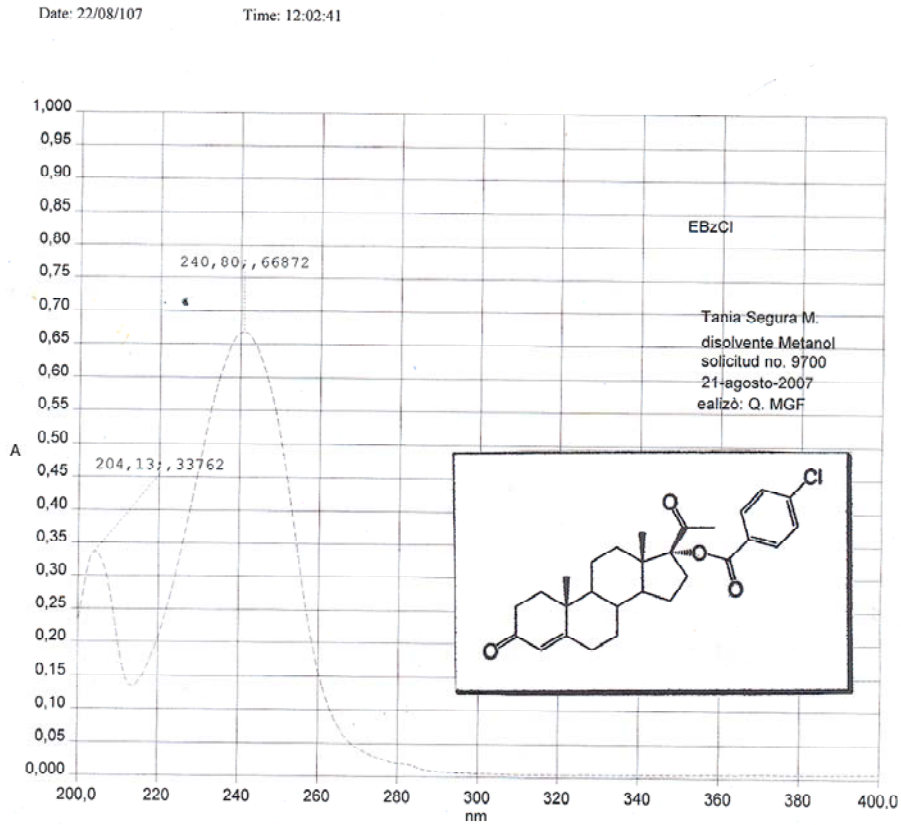
2/8/2008 7:12:23 PM

EBZCL

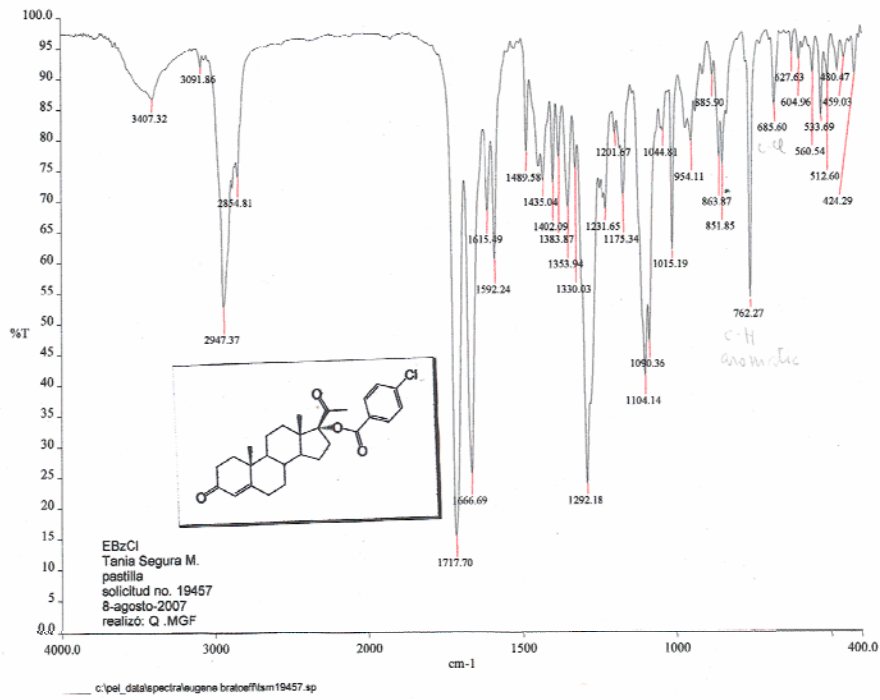
OT1135_1 #1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 3.31E6
T: + c FAB Full ms f 49 50-2000.501



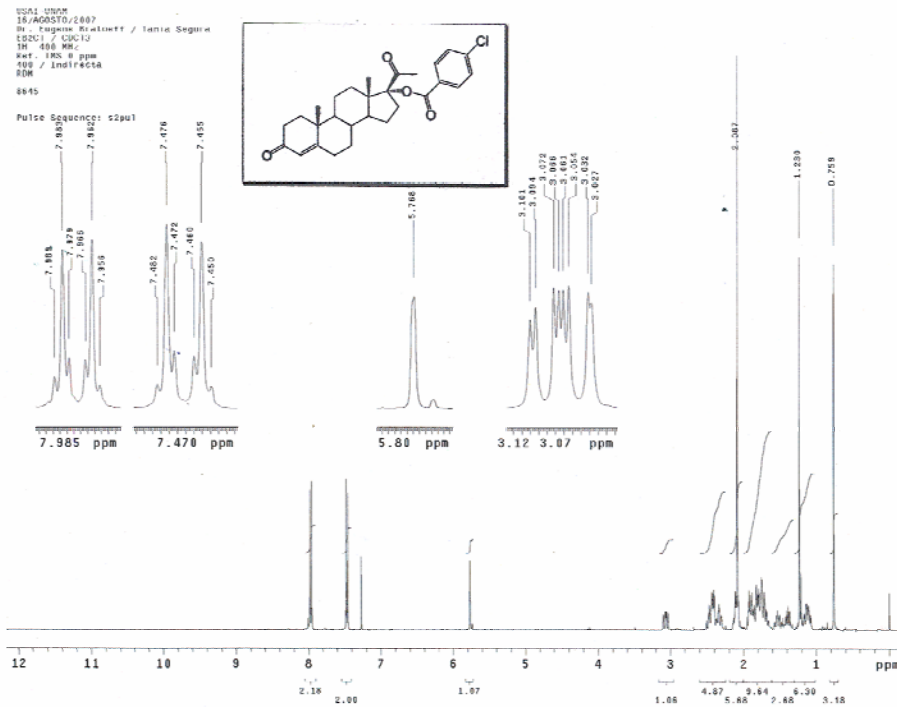
Espectro 19 EM (FAB⁺) del compuesto 17 α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15c).



Espectro 20 IR del compuesto 17 α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15c).

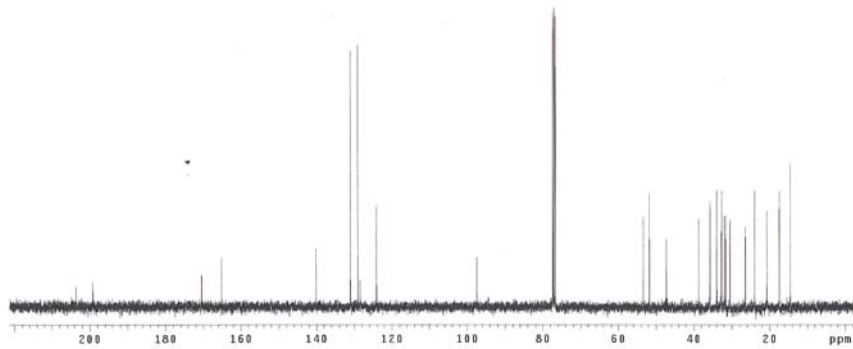
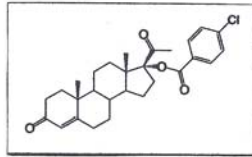


Espectro 21 IR del compuesto 17 α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15c).



Espectro 22 RMN ¹H del compuesto 17 α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (15c).

USAI-0004
 14/08/2010, 2007
 Dr. Eugene Bratoeff / Tania Segura
 [EJCI / CDC]
 13C 100 MHz
 Ref. CDC12 77 ppm
 400 / Indirecta
 RDM
 8645
 Pulse Sequence: s2pul



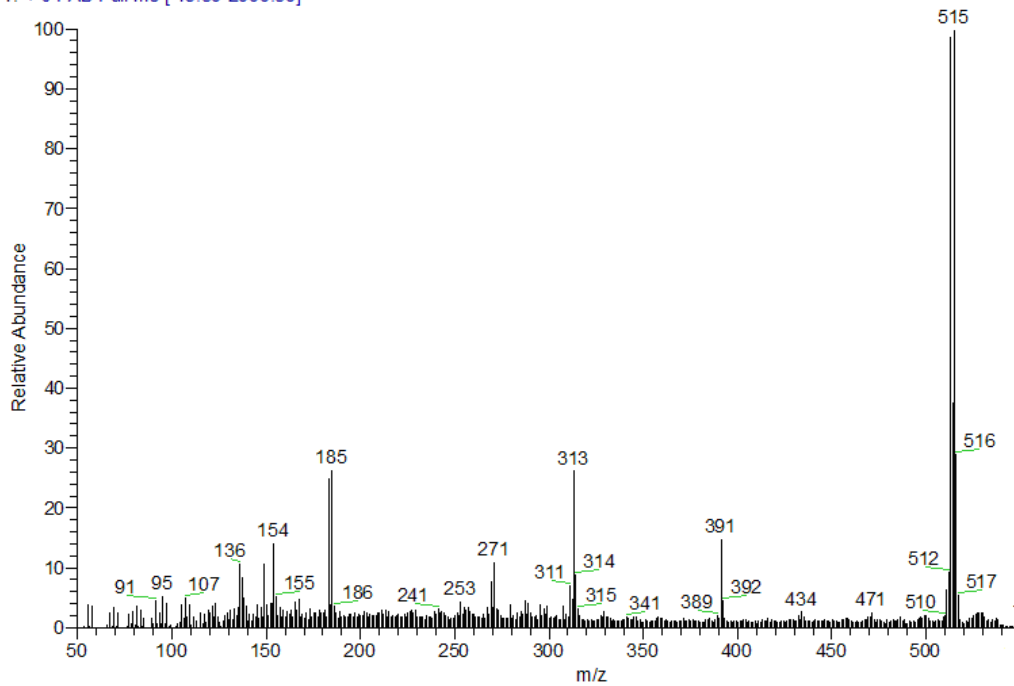
Espectro 23 RMN¹³C del compuesto 17α-(*p*-cloro)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15c**)

D:\calibur\data\USAI\FABIOT1136_2

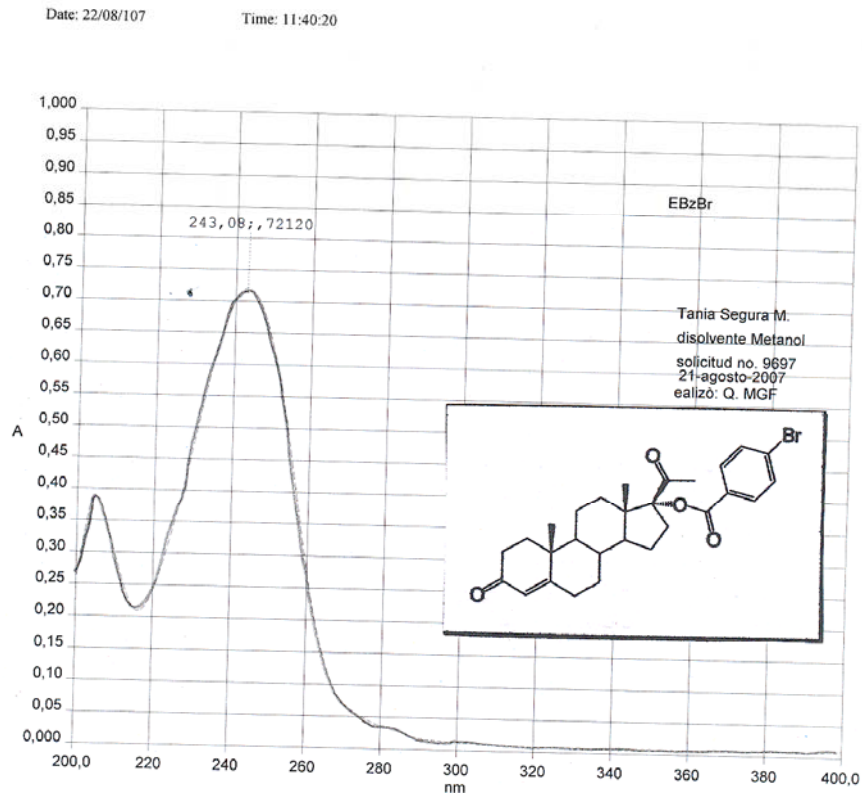
2/8/2008 7:08:54 PM

EBZBR

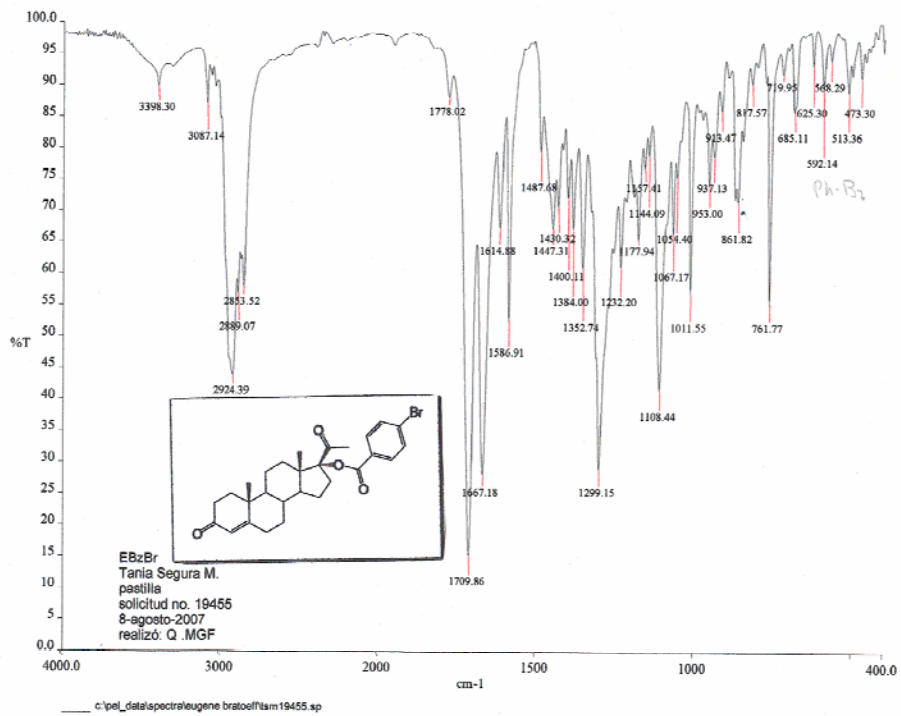
OT1136_2#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 7.53E5
 T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



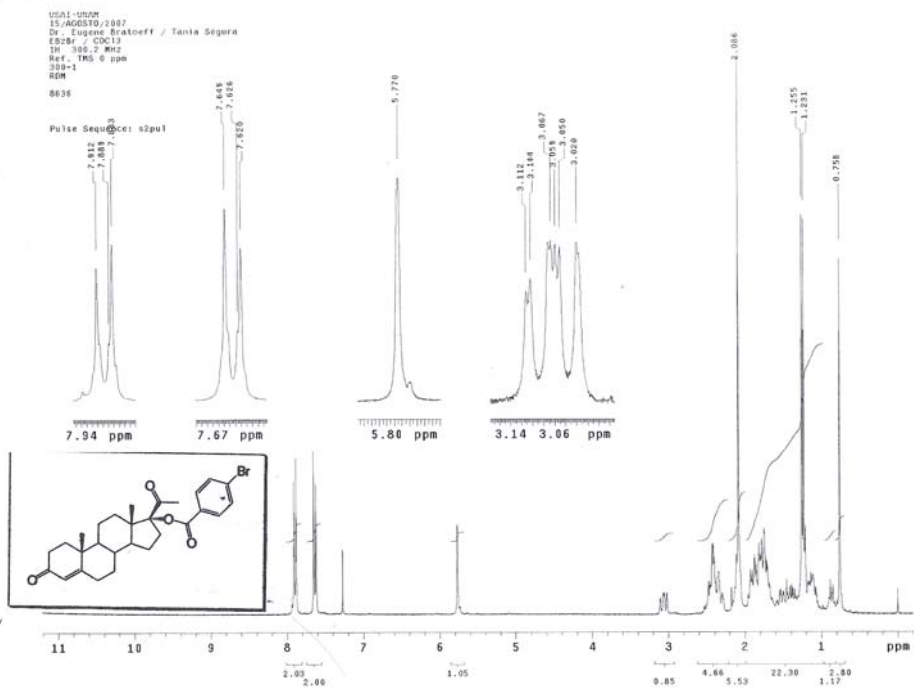
Espectro 24 EM (FAB⁺) del compuesto 17α-(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15d**).



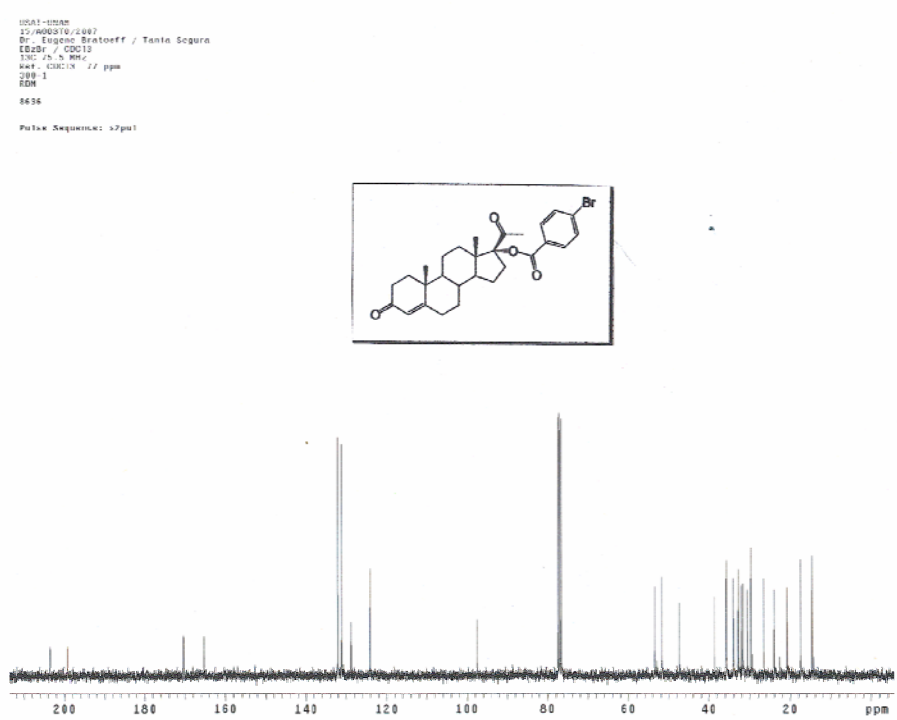
Espectro 25 UV visible del compuesto 17α -(p-Bromo)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15d**).



Espectro 26 IR del compuesto 17α -(p-Bromo)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15d**).



Espectro 27 RMN ¹H del compuesto 17α-(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15d**).



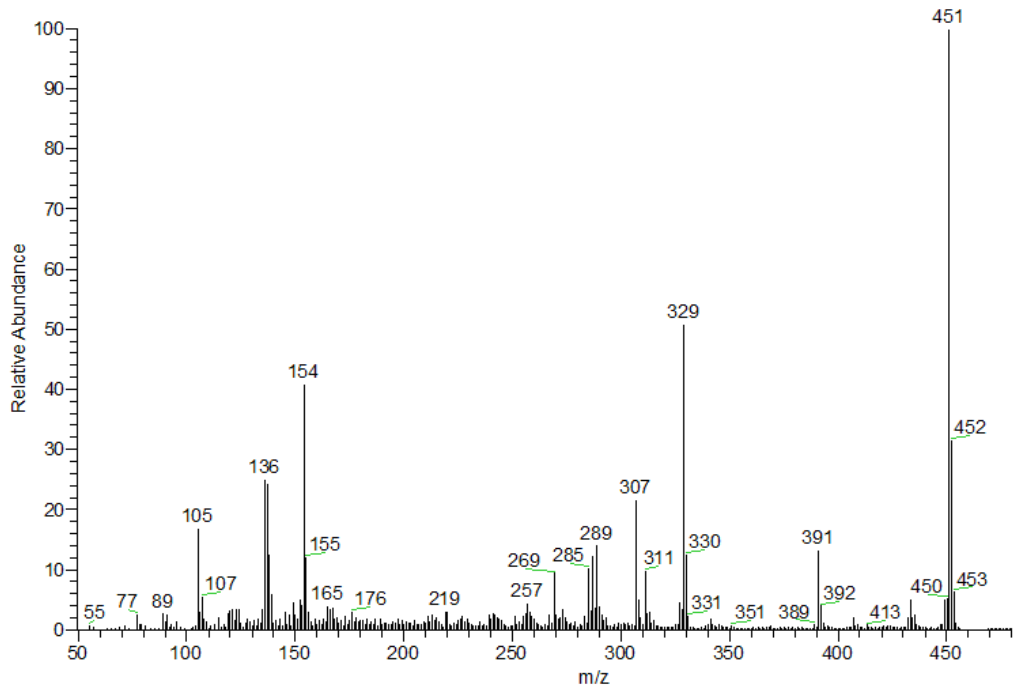
Espectro 28 RMN ¹³C de la 17α-(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-pregnen-3,20-diona (**15d**).

D:\calibur\data\USA\FABIOT1137_1

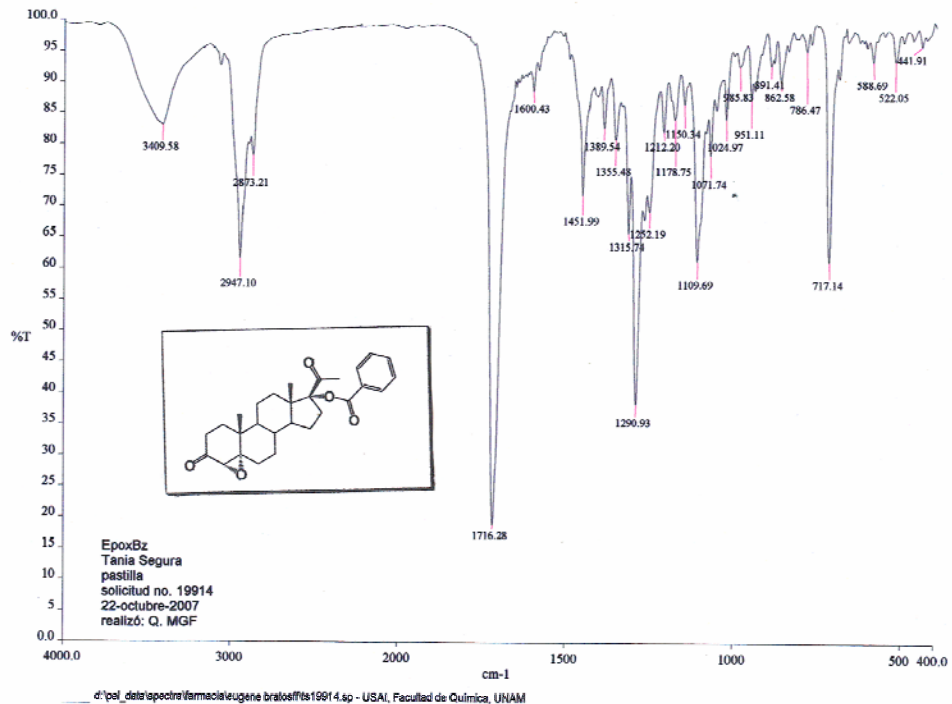
2/8/2008 7:02:42 PM

EPOXBZ

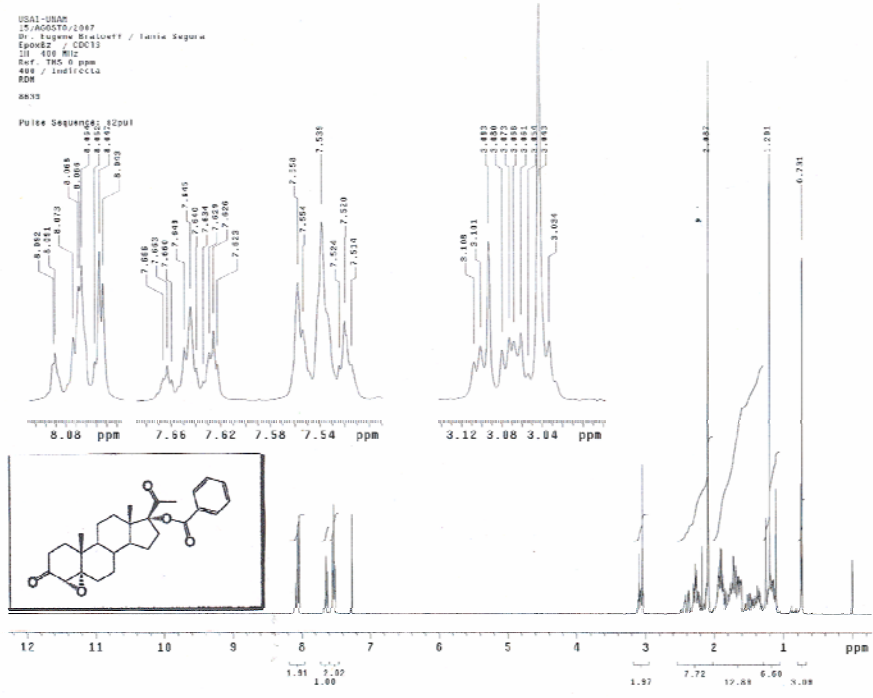
OT1137_1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 2.28E6
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



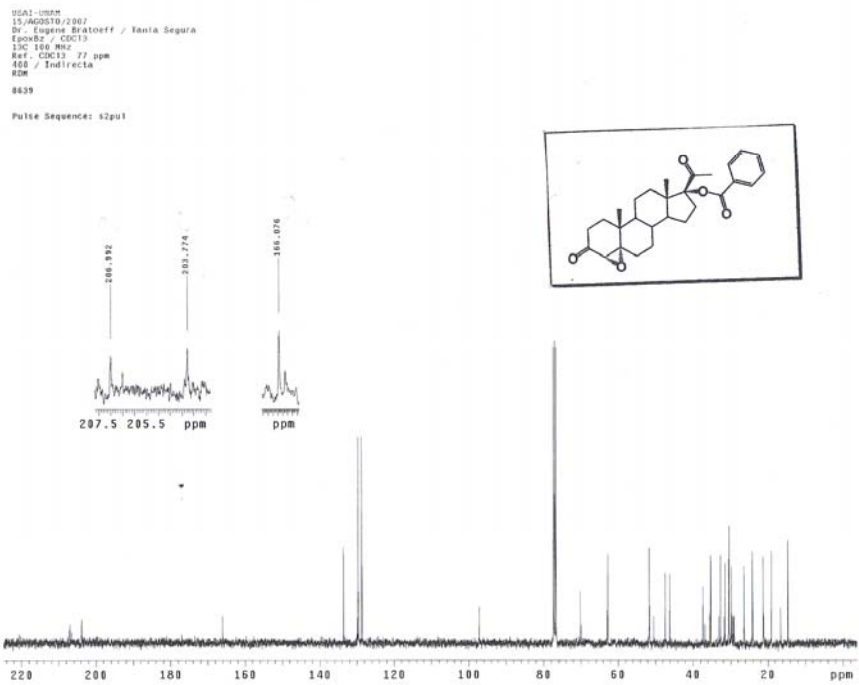
Espectro 29 EM (FAB⁺) del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxi-pregnan-3,20-diona (16a).



Espectro 30 IR del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxi-pregnan-3,20-diona (16a).

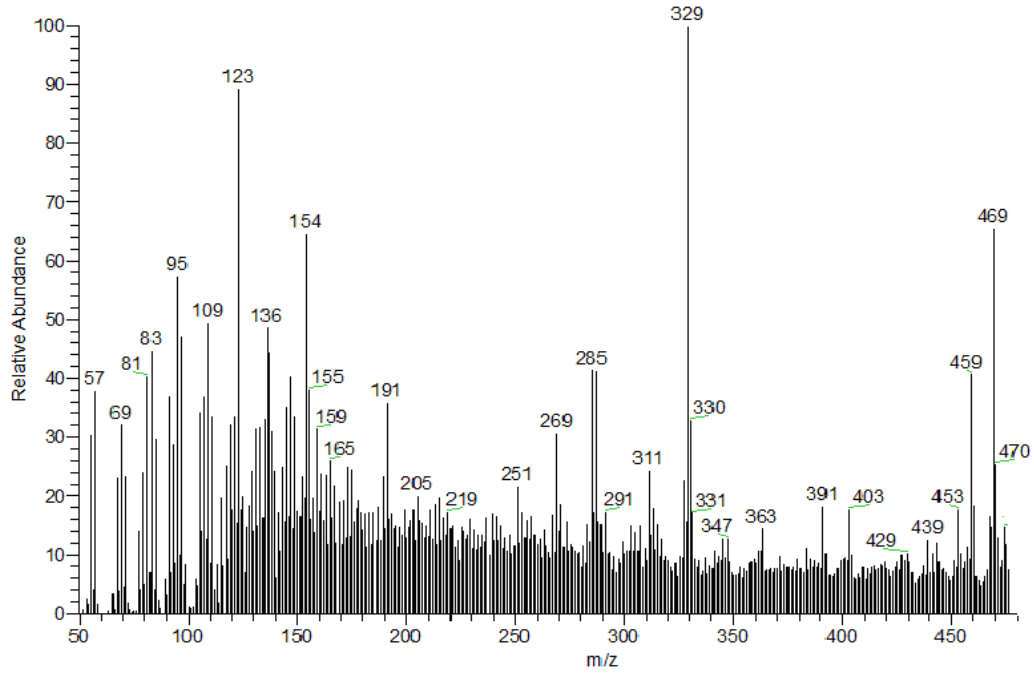


Espectro 31 RMN ¹H del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxi-pregnan-3,20-diona (**16a**).

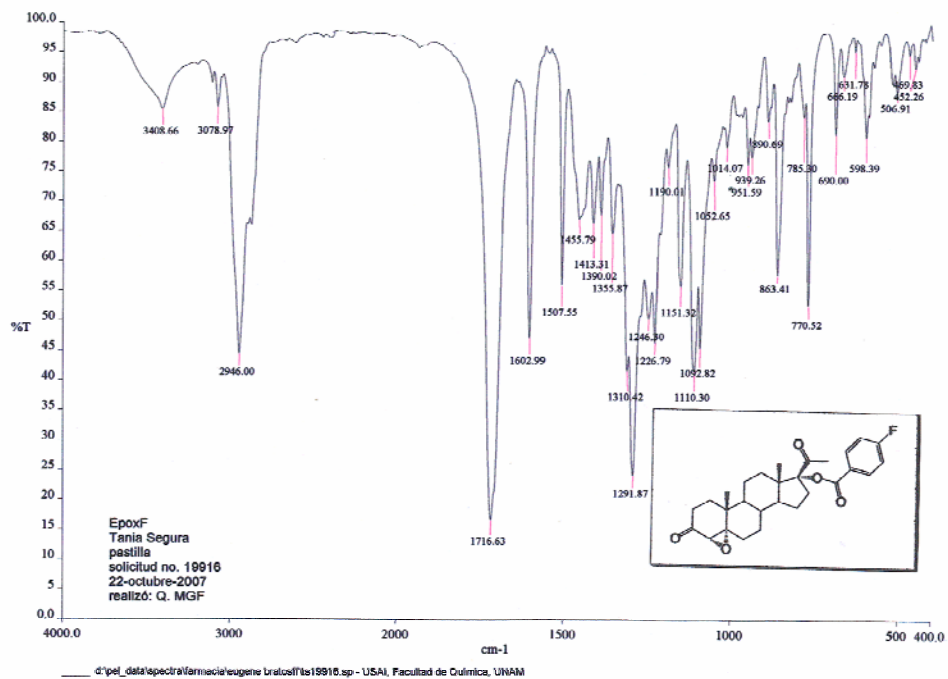


Espectro 32 RMN ¹³C del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxi-pregnan-3,20-diona (**16a**).

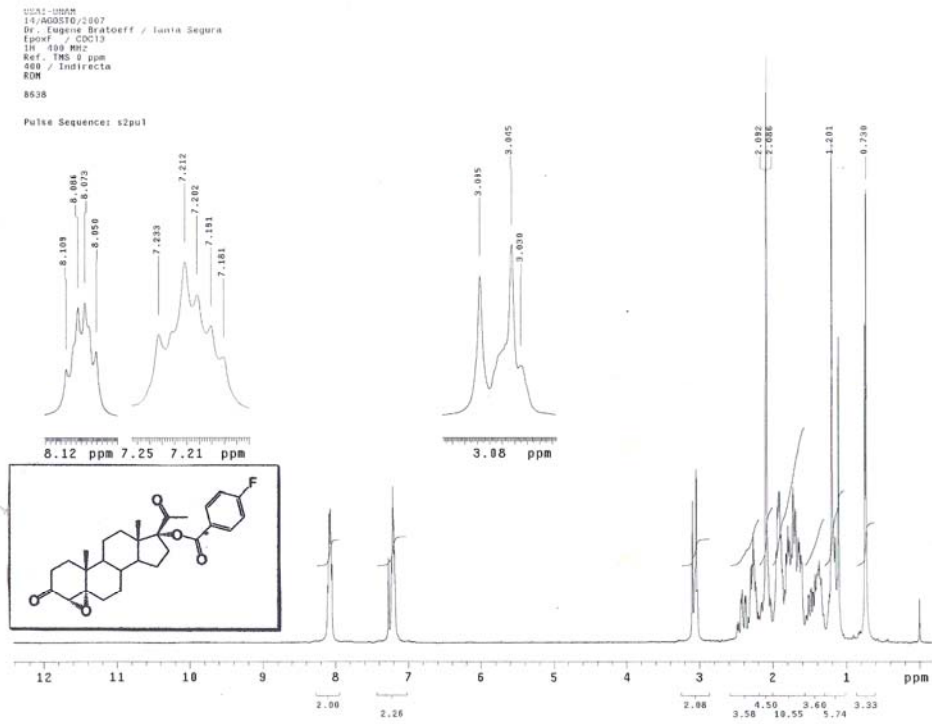
OT1144_2#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 2.03E5
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



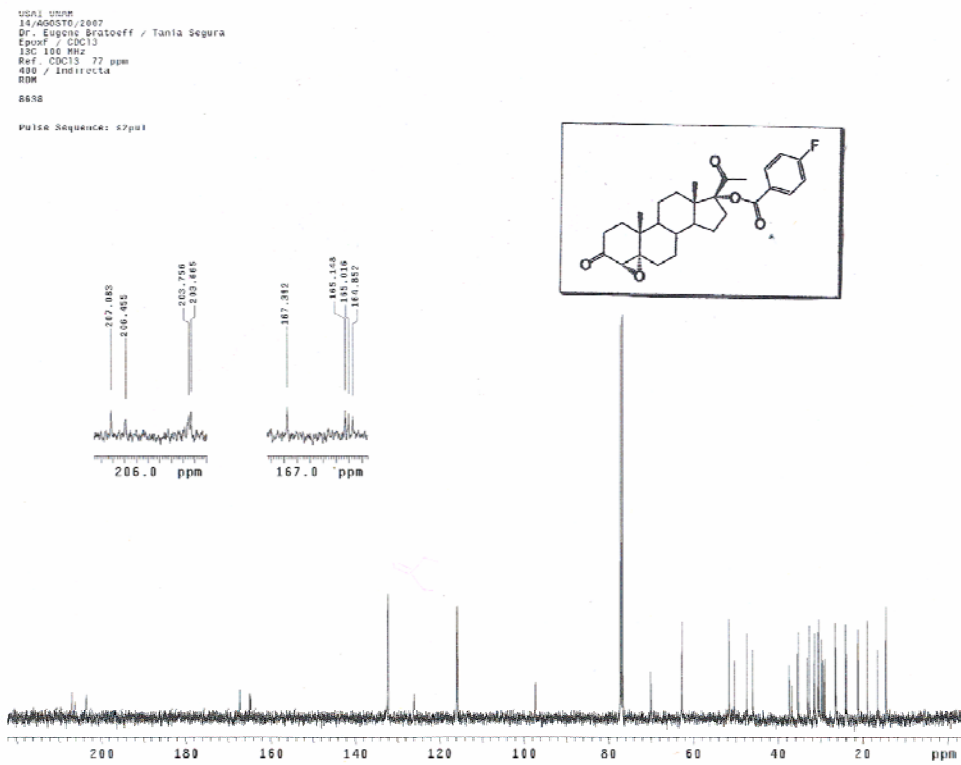
Espectro 33 EM (FAB⁺) del compuesto 17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxi-pregnan-3,20-diona (**16b**).



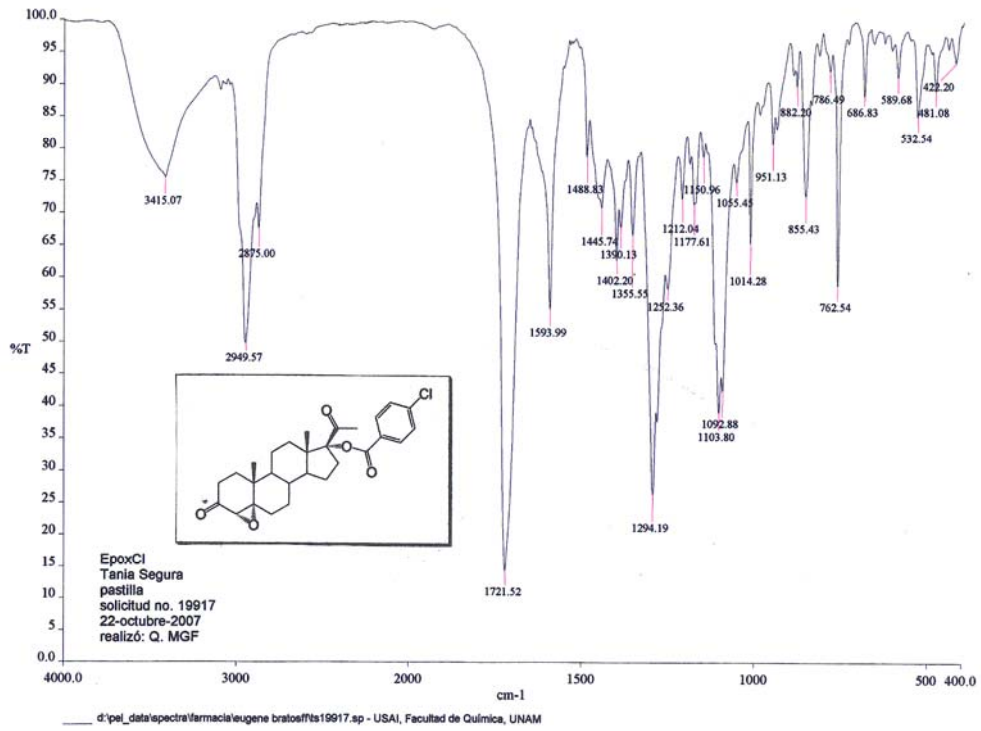
Espectro 34 IR del compuesto 17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4 α ,5 α -epoxi-pregnan-3,20-diona (**16b**).



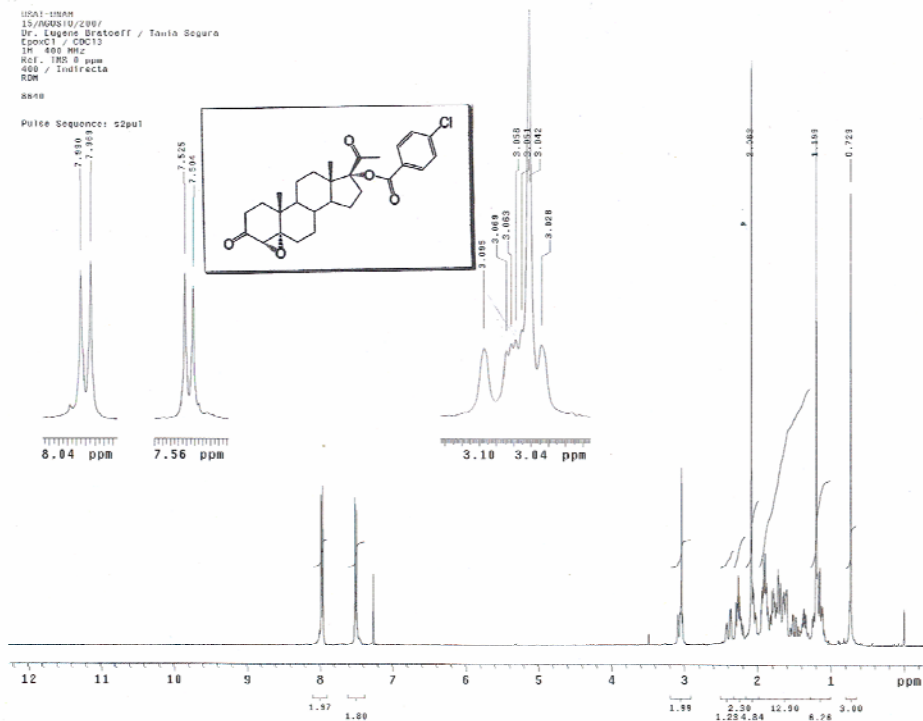
Espectro 35 RMN ¹H del compuesto 17α-(p-Fluoro)benzoiloxi-4α,5α-epoxi-pregnan-3,20-diona (**16b**).



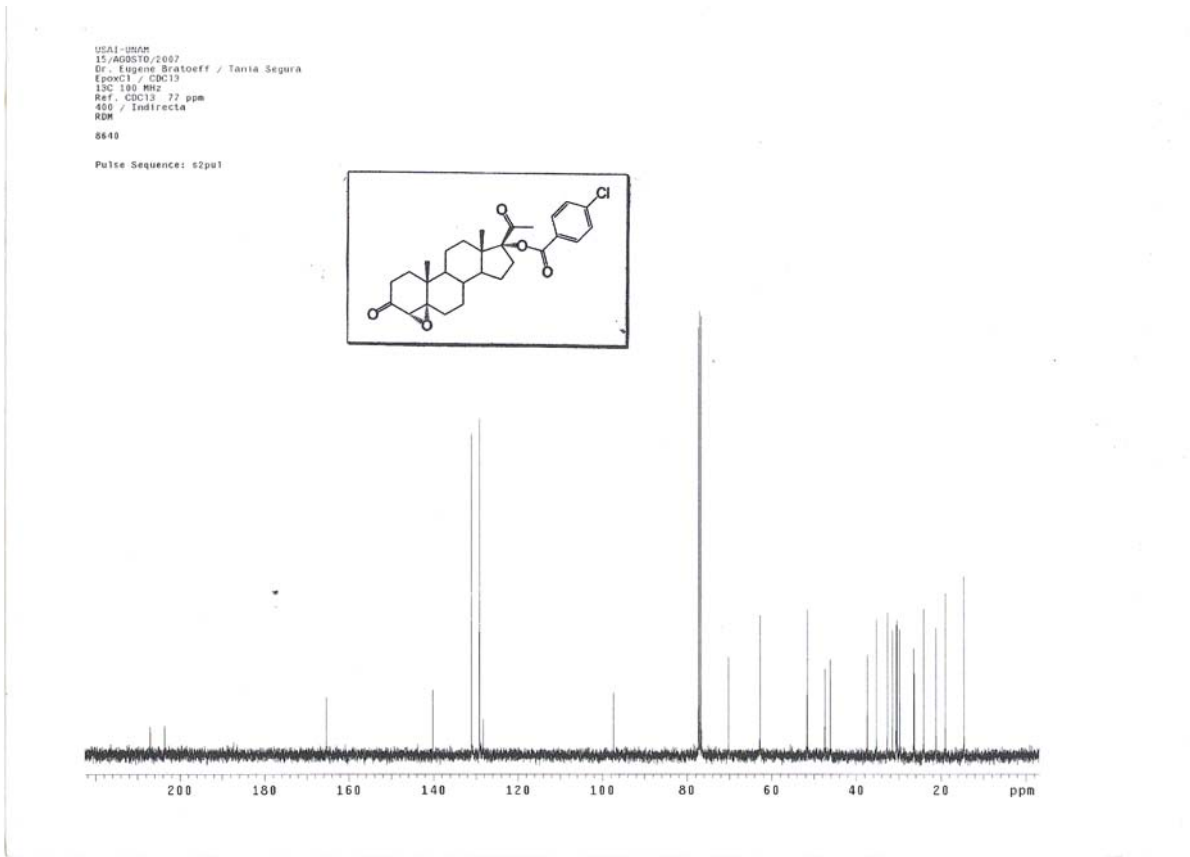
Espectro 36 RMN ¹³C del compuesto 17α-(p-Fluoro)benzoiloxi-4α,5α-epoxi-pregnan-3,20-diona (**16b**).



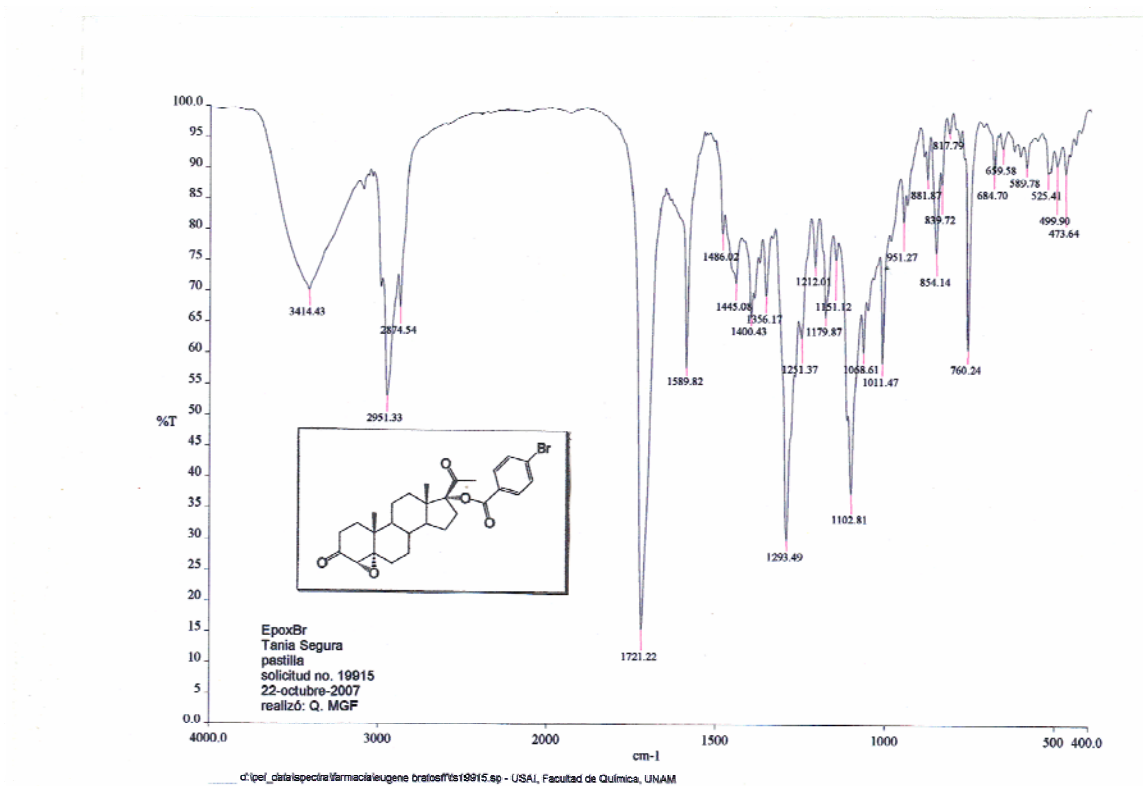
Espectro 37 RMN ¹H del compuesto 17α-(p-Chloro)benzoiloxi-4α,5α-epoxi-pregnan-3,20-diona(16c).



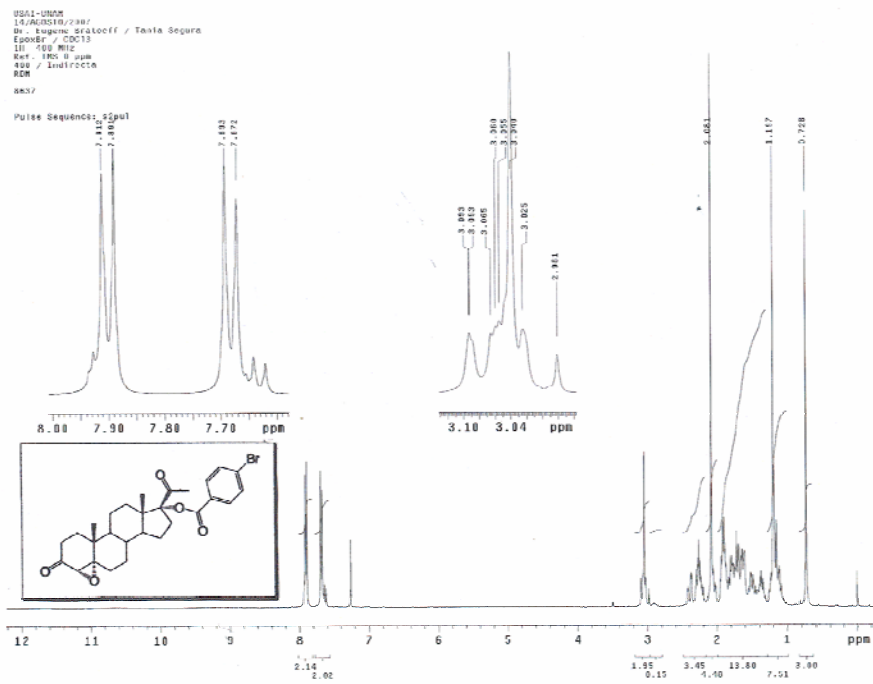
Espectro 38 RMN ¹H del compuesto 17α-(p-Chloro)benzoiloxi-4α,5α-epoxi-pregnan-3,20-diona (16c).



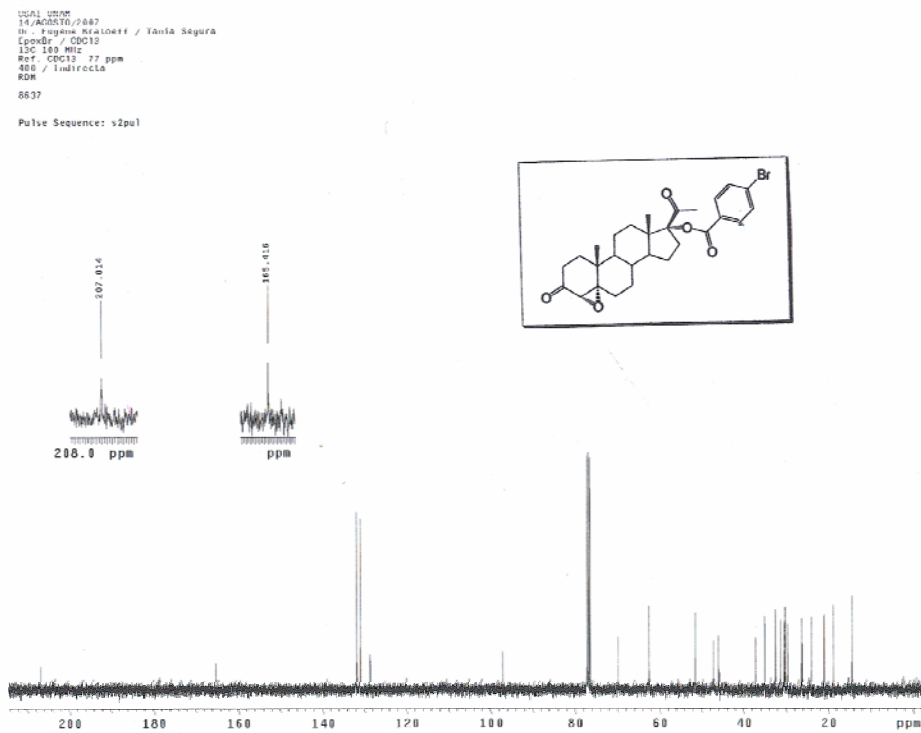
Espectro 39 RMN ¹³C del compuesto 17α-(*p*-Cloro)benzoiloxi-4α,5α-epoxi-pregnan-3,20-diona (**16c**).



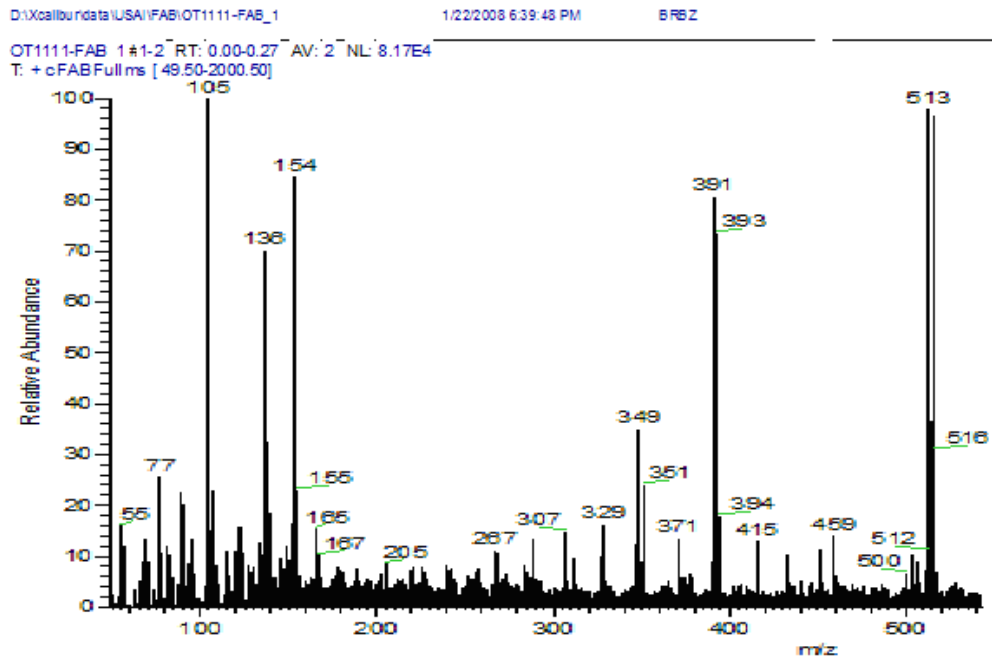
Espectro 40 IR del compuesto 17α-(*p*-Bromo)benzoiloxi-4α,5α-epoxipregnan-3,20-diona (**16d**).



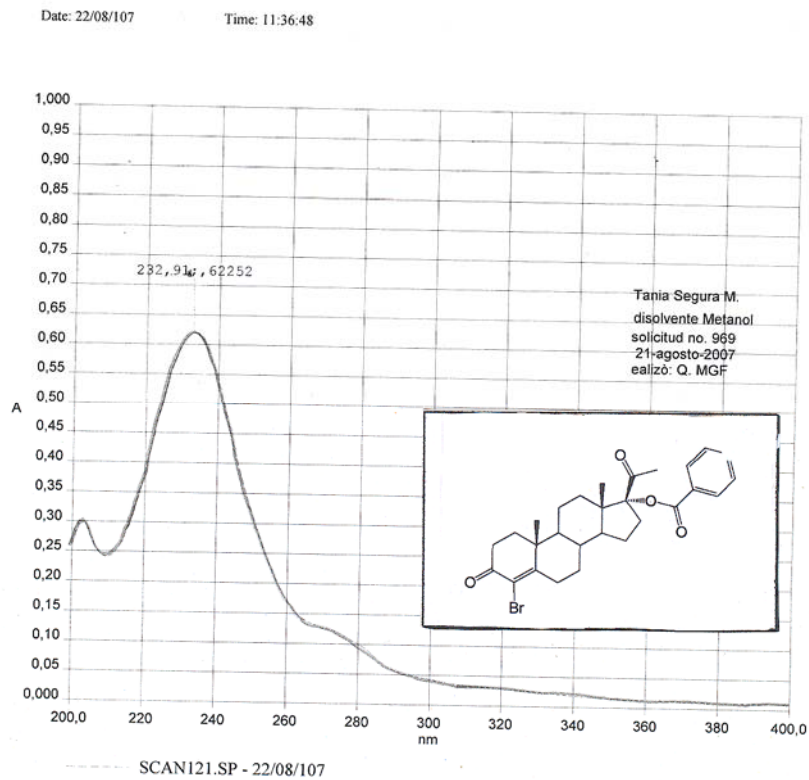
Espectro 41 RMN ¹H del compuesto 17α-(p-Bromo)benzoiloxi-4α,5α-epoxipregnan-3,20-diona(16d).



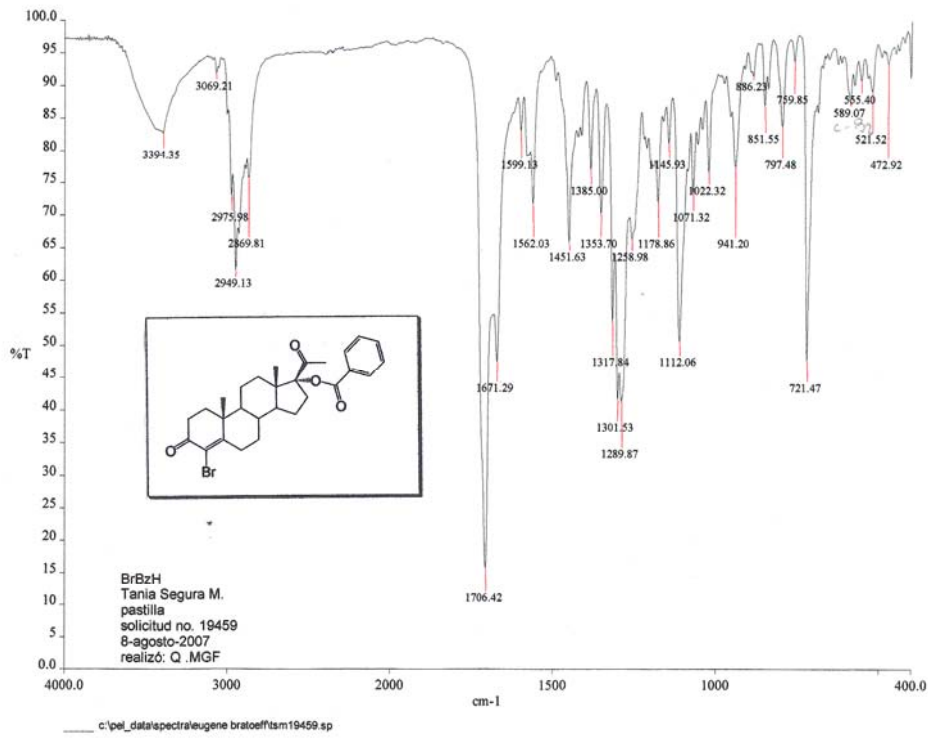
Espectro 42 RMN ¹³C de compuesto 17α-(p-Bromo)benzoiloxi-4α,5α-epoxi-pregnan-3,20-diona(16d).



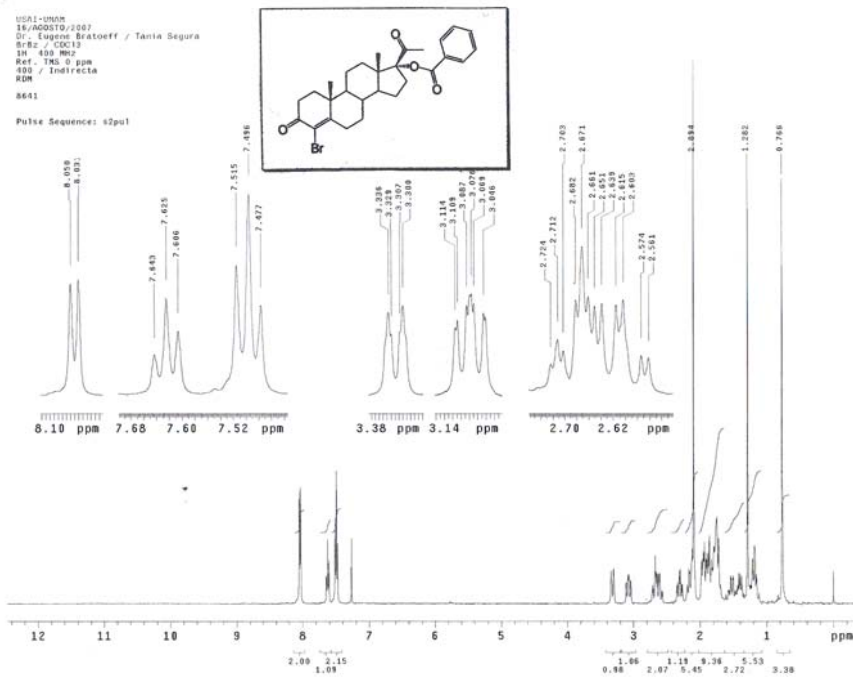
Espectro 43 EM (FAB⁺) del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (17a).



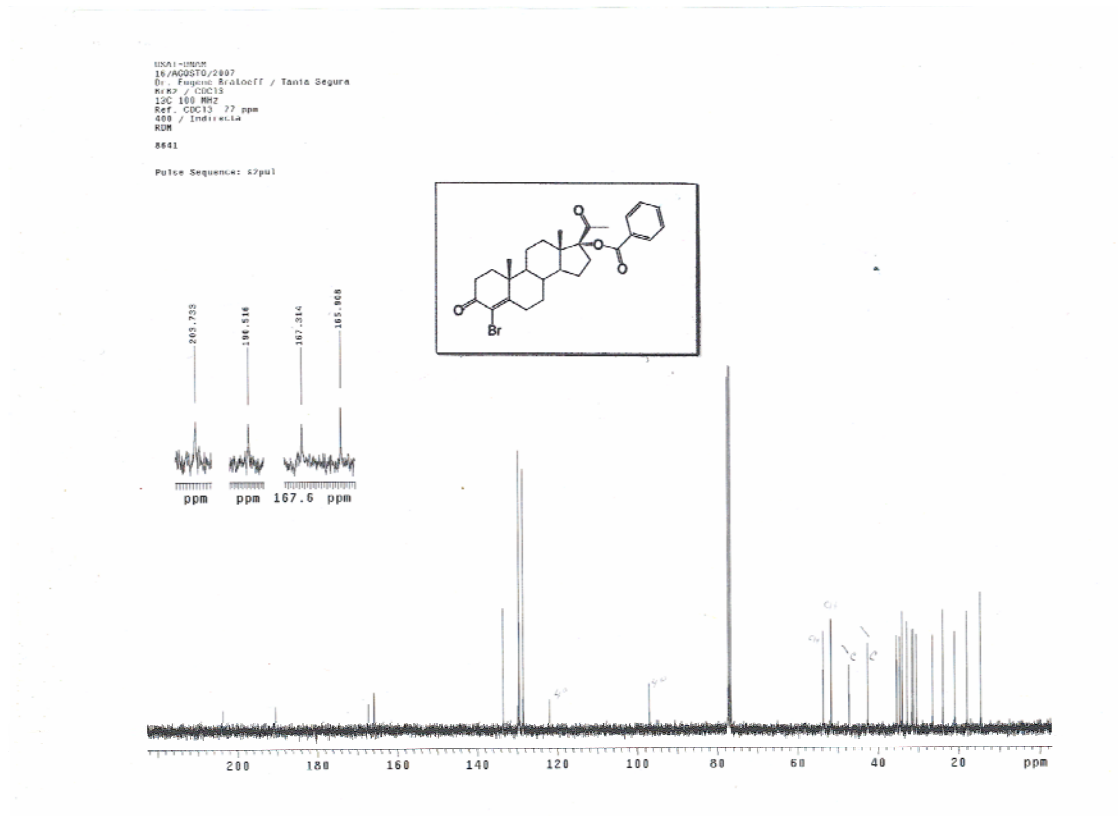
Espectro 44 UV visible del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-Bromo-4-pregnen-3,20-diona (17a)



Espectro 45 IR del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-Bromo-4-pregnen-3,20-diona (17a)



Espectro 46 RMN¹ H del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (17a)



Espectro 47 RMN ^{13}C del compuesto 17α -Benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17a**)

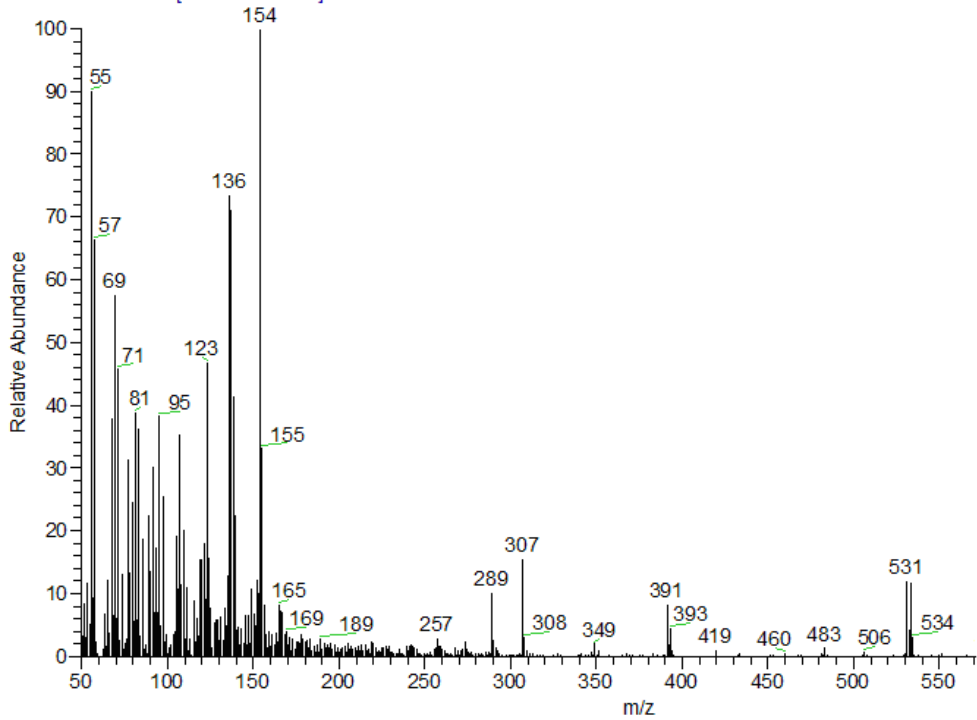
D:\Xcalibur\data\USA\FABIOT1127_1

1/29/2008 2:34:12 PM

BRBZF

OT1127_1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 2.06E5

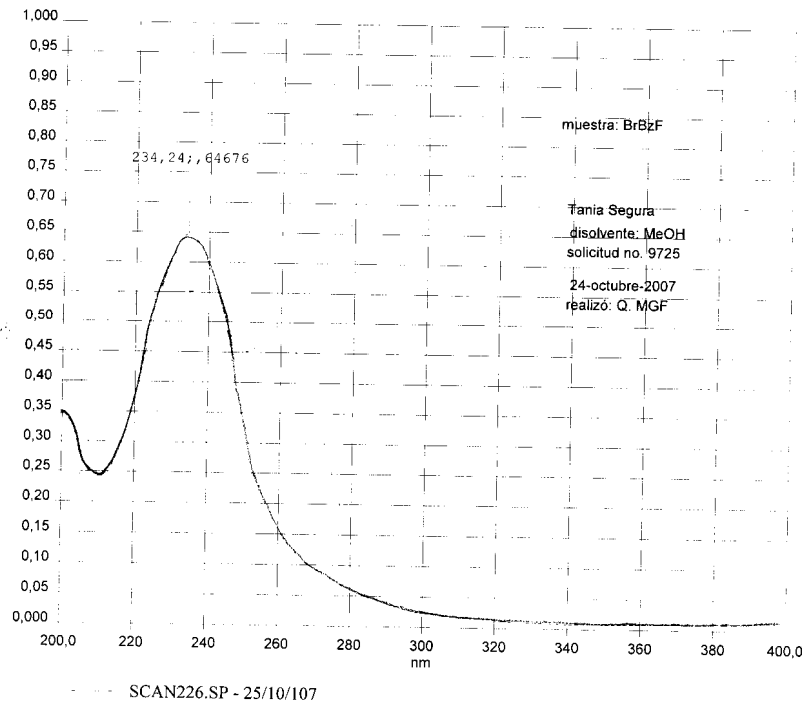
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



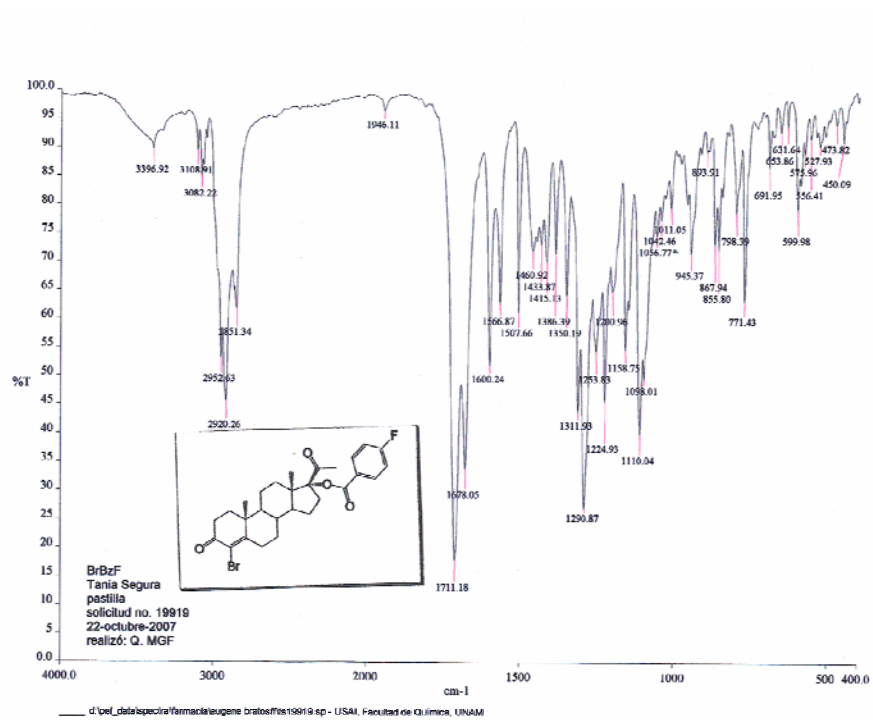
Espectro 48 EM (FAB $^+$) del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17b**).

Date: 25/10/107

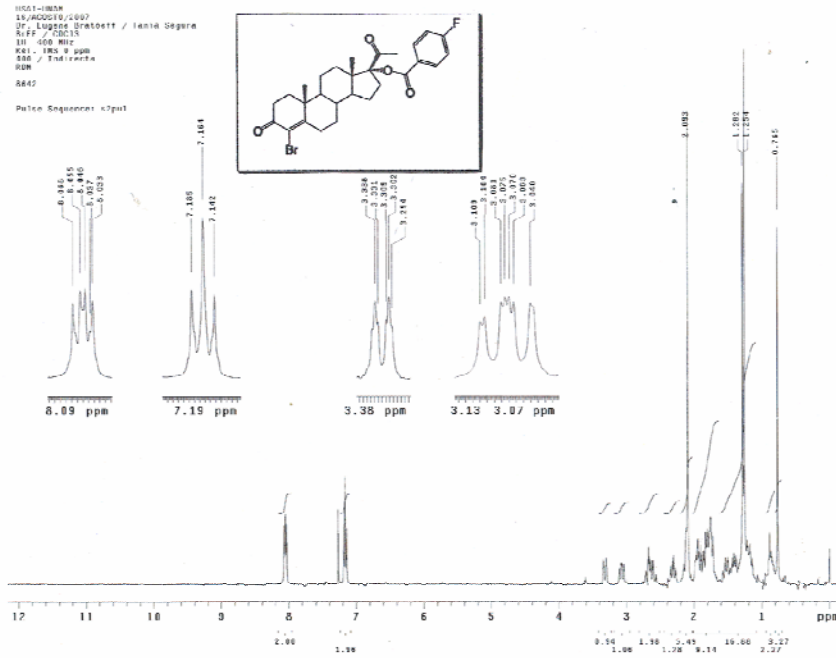
Time: 12:43:17



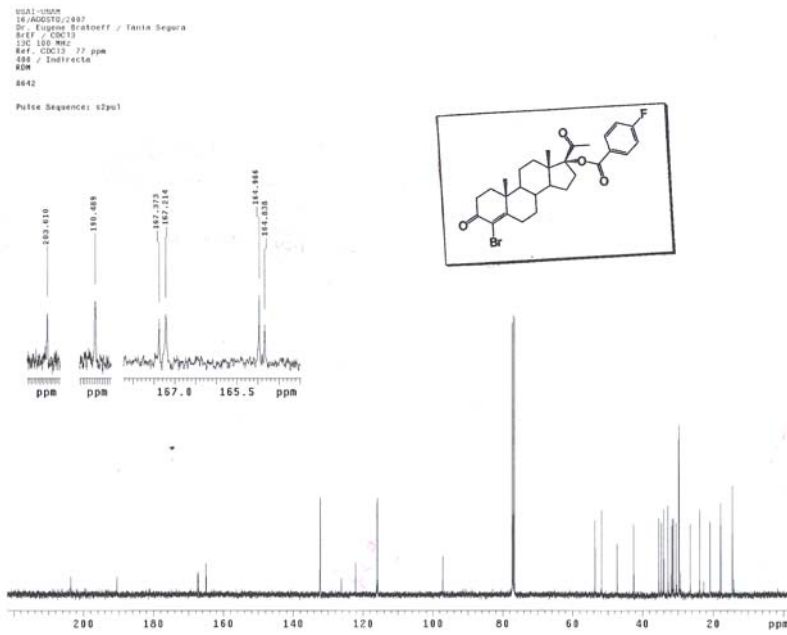
Espectro 49 IR del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (17b**).**



Espectro 50 IR del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (17b**).**



Espectro 51 RMN ¹H del compuesto 17 α -(p-Fluoro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (17b).



Espectro 52 RMN ¹³C del compuesto 17 α -(p-Fluoro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (17b).

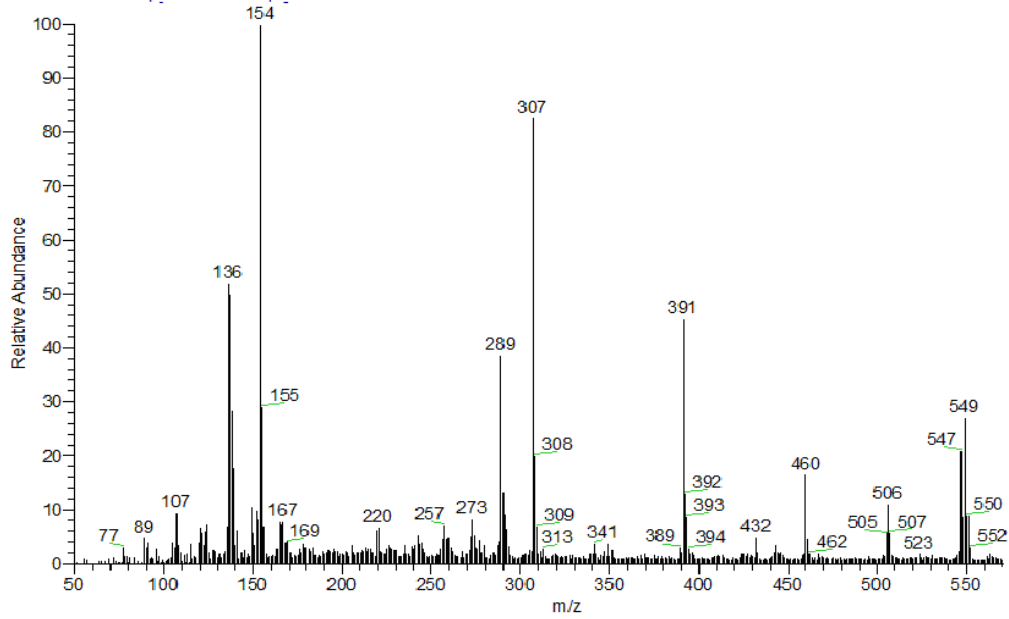
D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT1173_1

2/8/2008 6:59:12 PM

BRBZCL

OT1173_1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 1.48E6

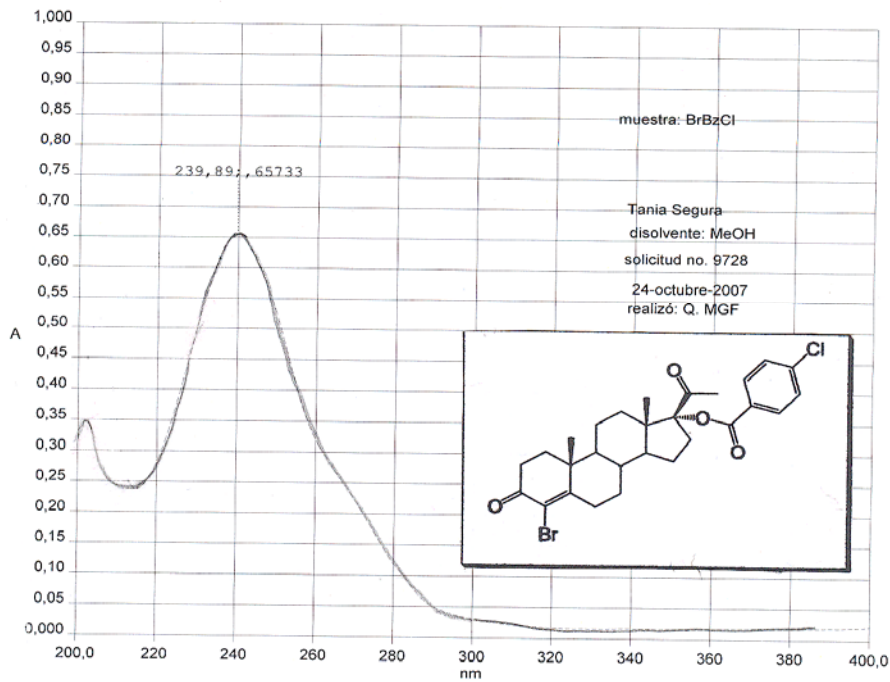
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



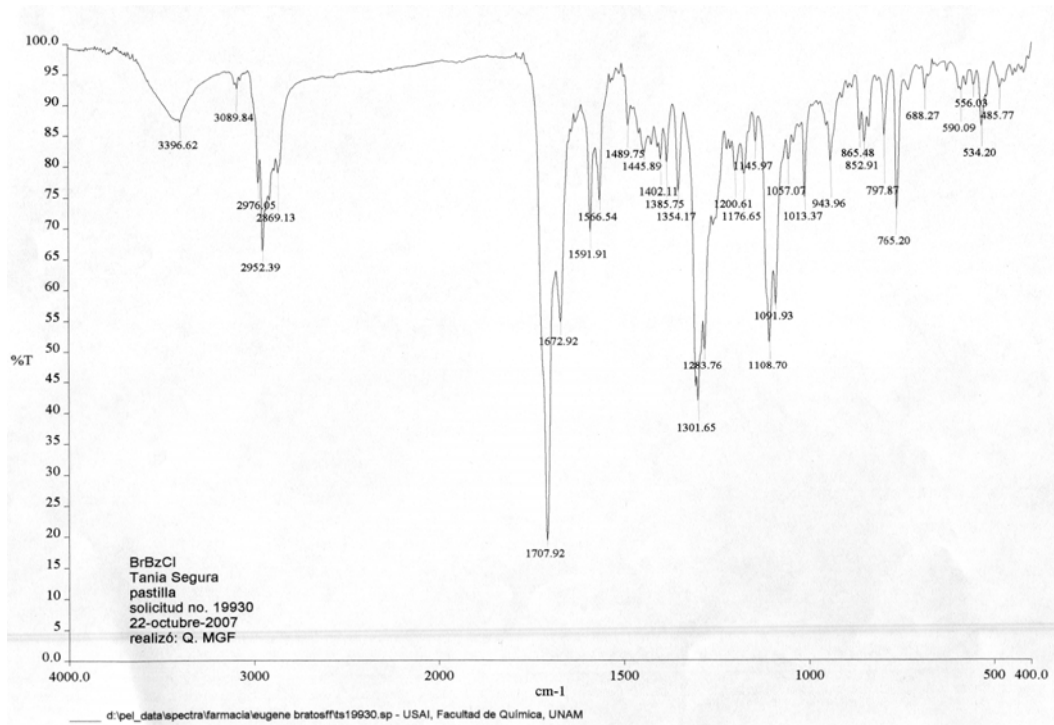
Espectro 53 EM (FAB⁺) del compuesto 17 α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17c**).

Date: 25/10/07

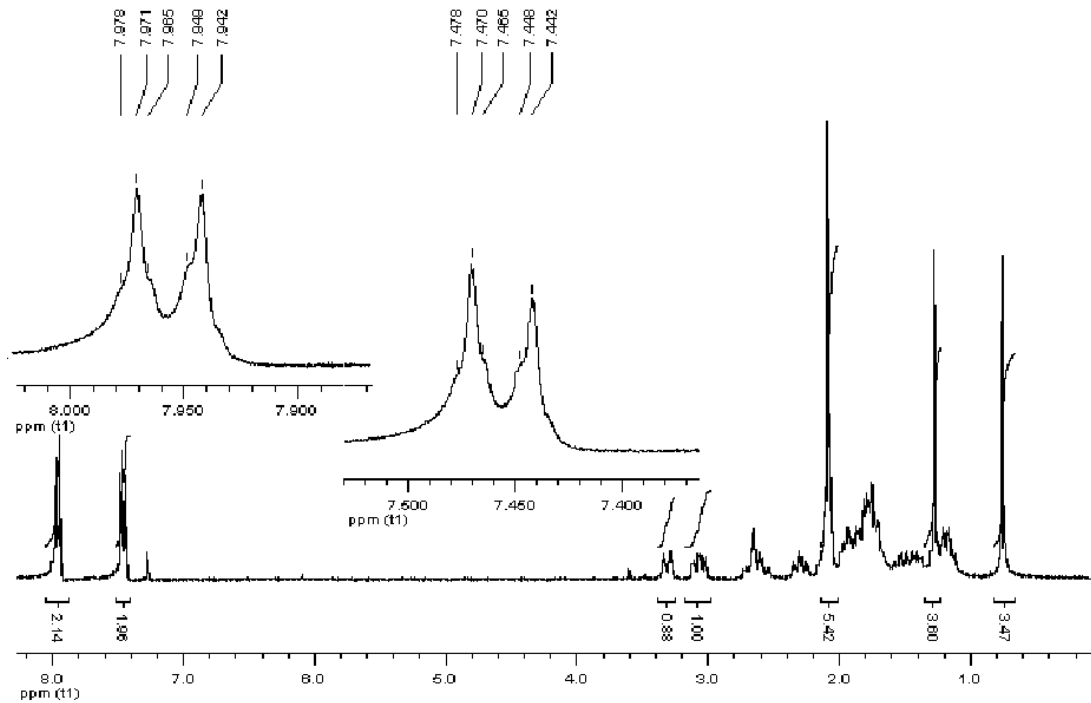
Time: 13:48:48



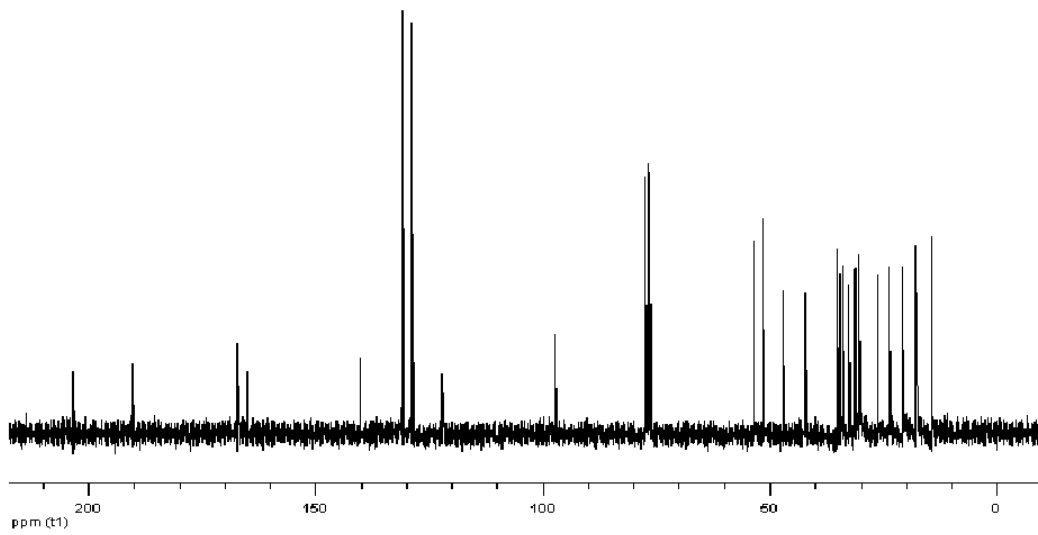
Espectro 54 UV visible del compuesto 17 α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17c**).



Espectro 55 IR del compuesto 17α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17c**).



Espectro 56 RMN¹H del compuesto 17α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17c**).



Espectro 57 RMN ^{13}C del compuesto 17α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17c**)

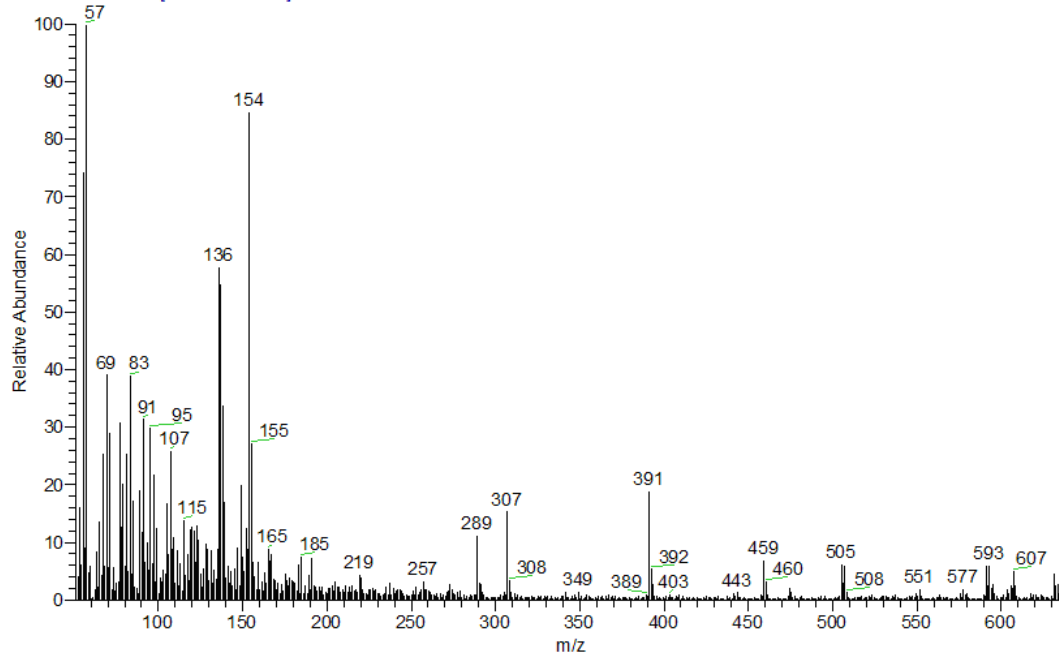
D:\Xcalibur\data\USA\FABIOT1129_1

1/29/2008 2:48:07 PM

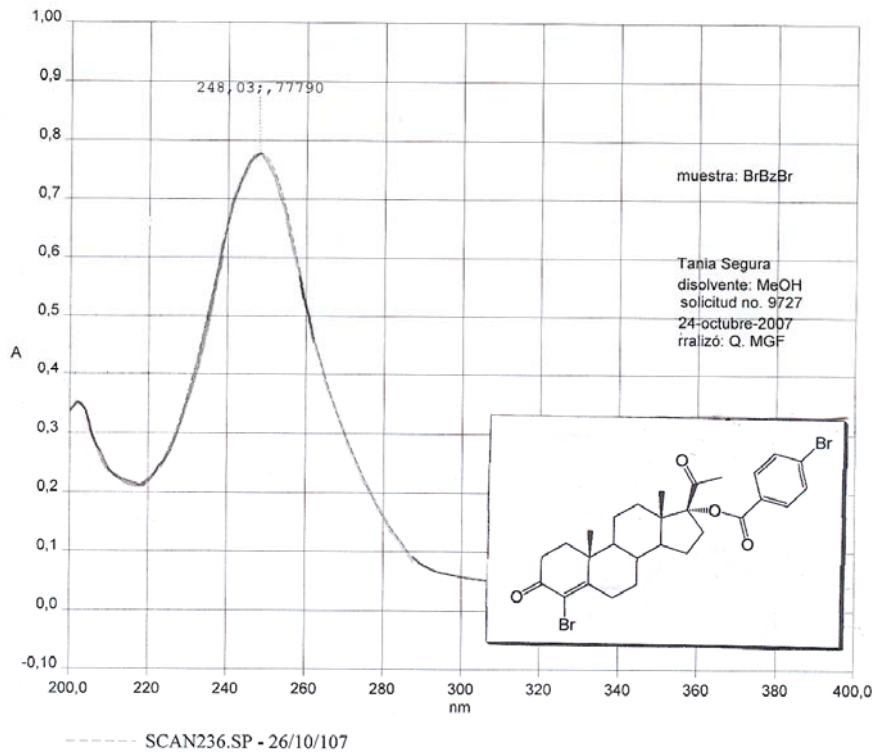
BRBZBR

OT1129_1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 1.93E6

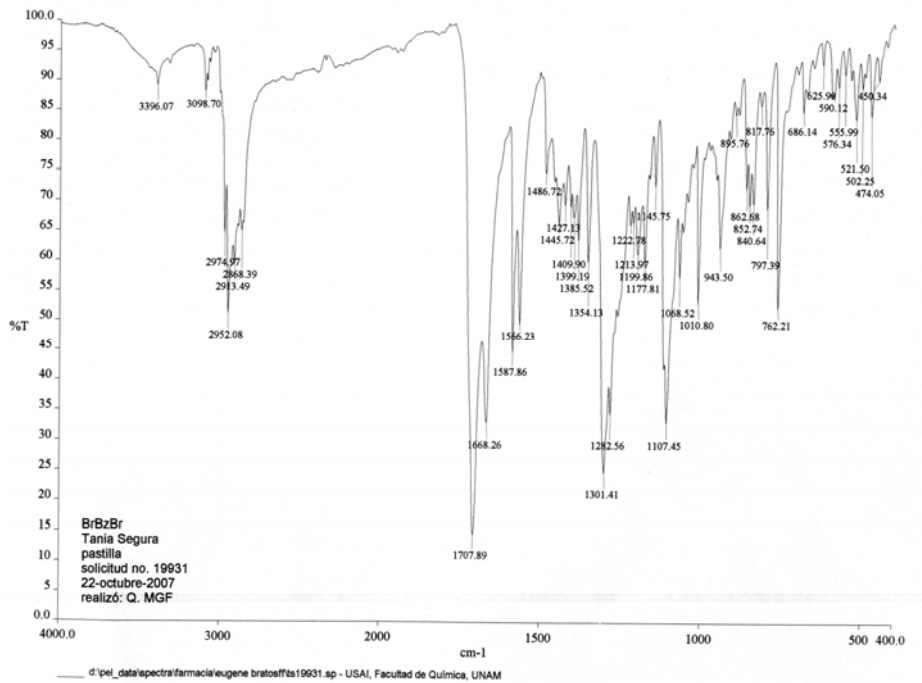
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



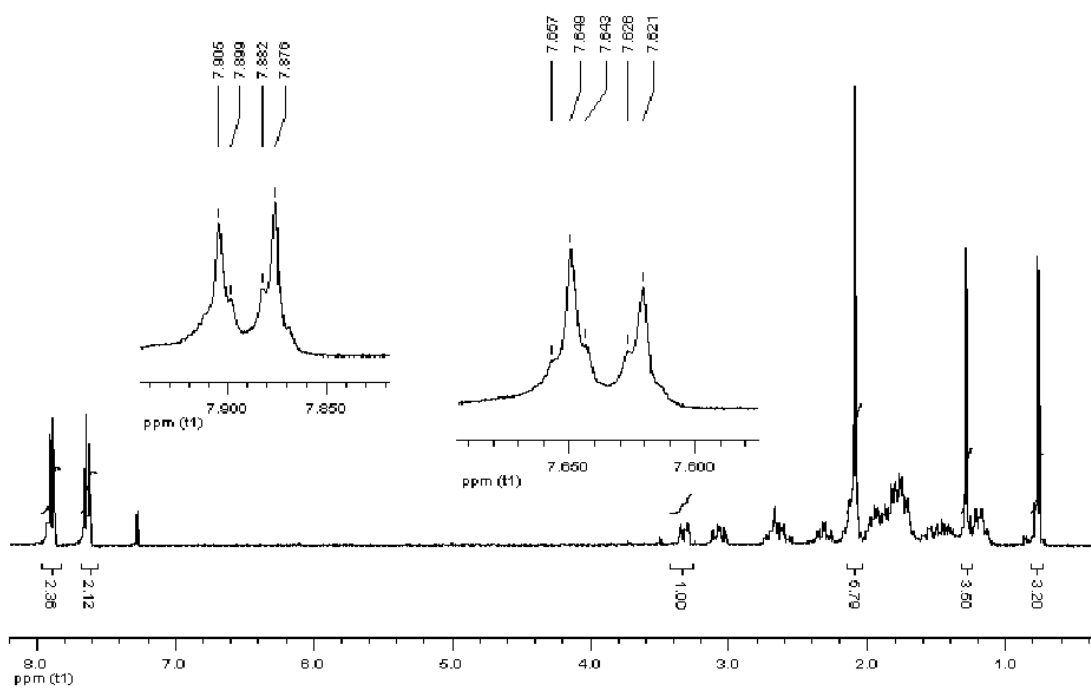
Espectro 58 EM (FAB $^+$) del compuesto 17α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17d**).



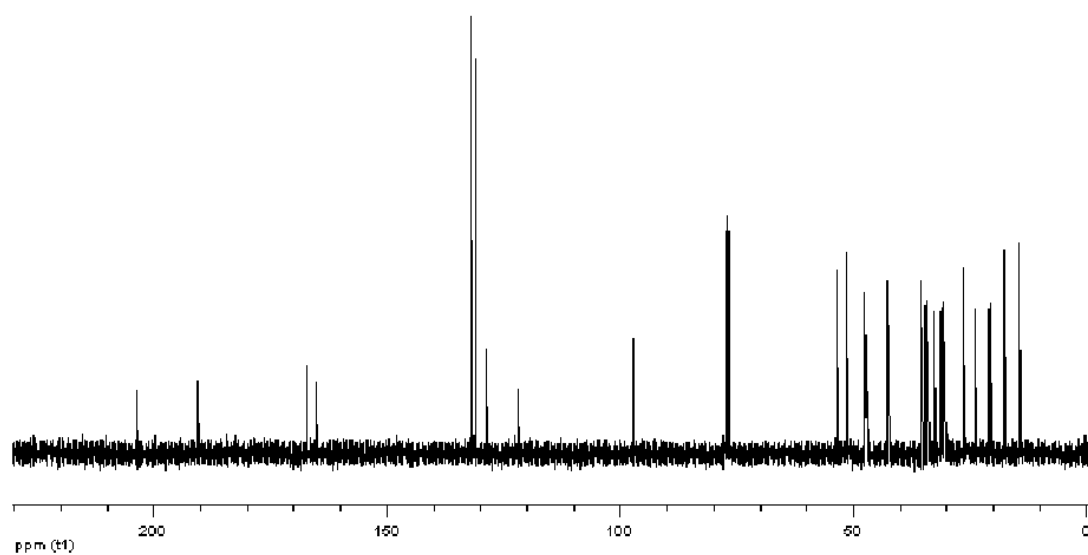
Espectro 59 UV visible del compuesto 17 α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (17d).



Espectro 60 IR del compuesto 17 α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (17d).

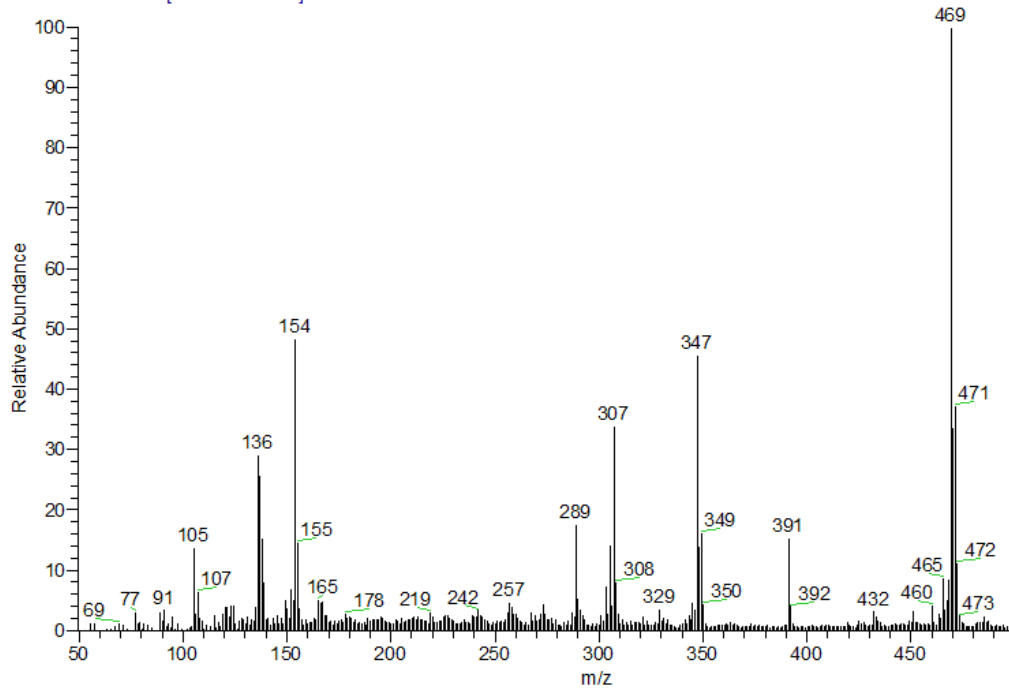


Espectro 61 RMN ^1H 17α (*p*-Bromo)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17d**).

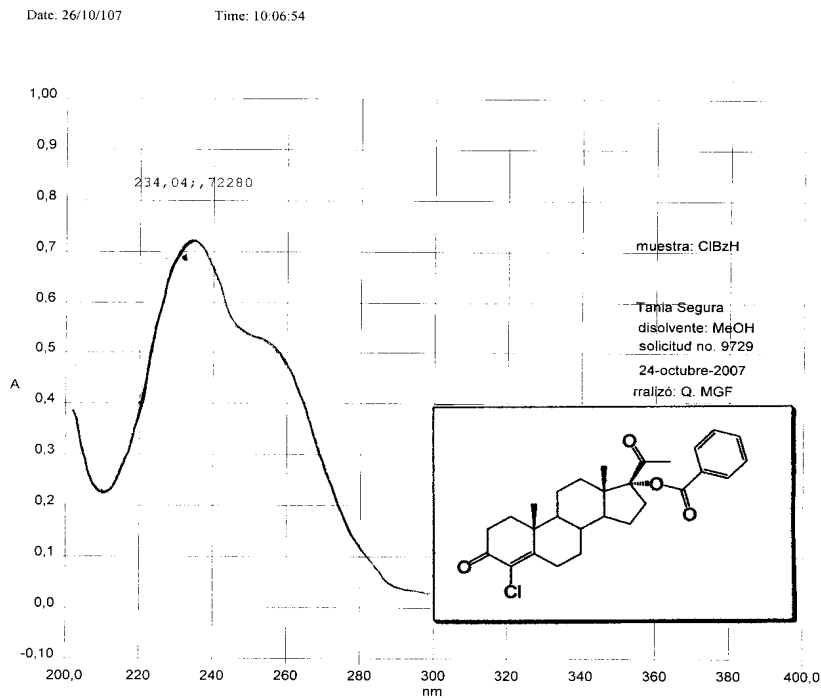


Espectro 62 RMN- ^{13}C del compuesto 17α (*p*-Bromo)benzoiloxi-4-bromo-4-pregnen-3,20-diona (**17d**).

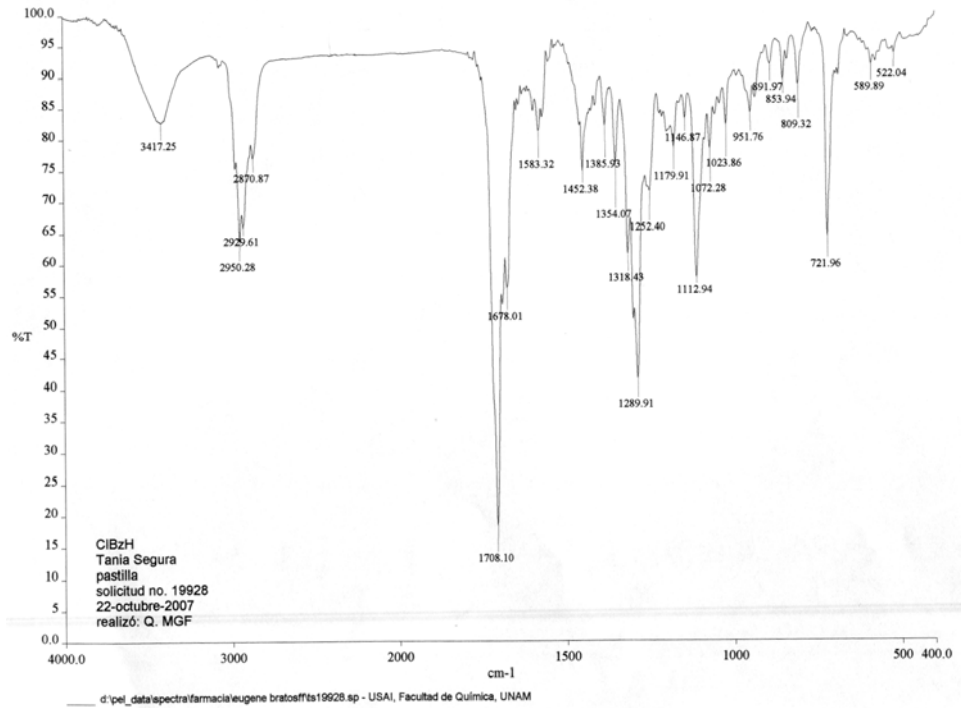
OT1174_2#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 3.44E5
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



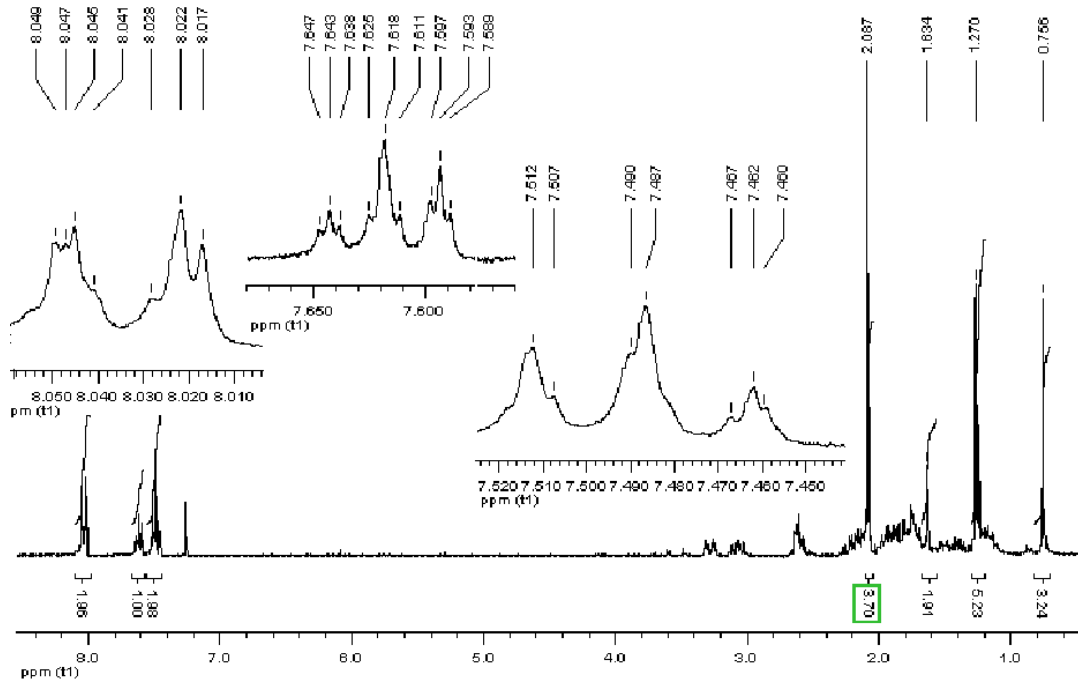
Espectro 63 EM (FAB⁺) del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (18a).



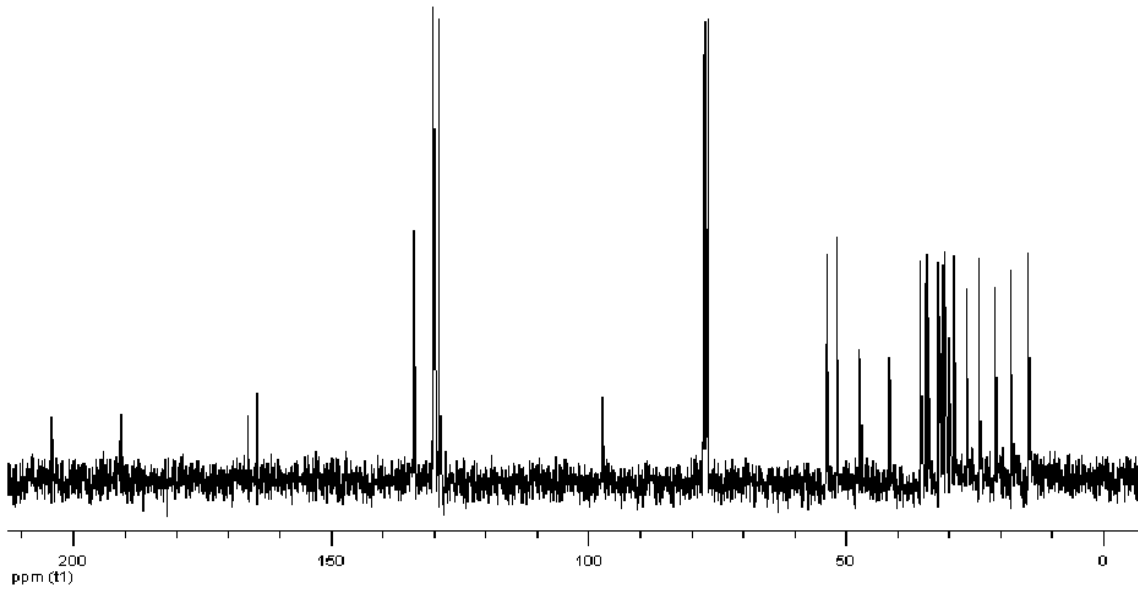
Espectro 64 UV visible del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (18a).



Espectro 65 IR del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18b**).



Espectro 66 RMN ¹H del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18a**).



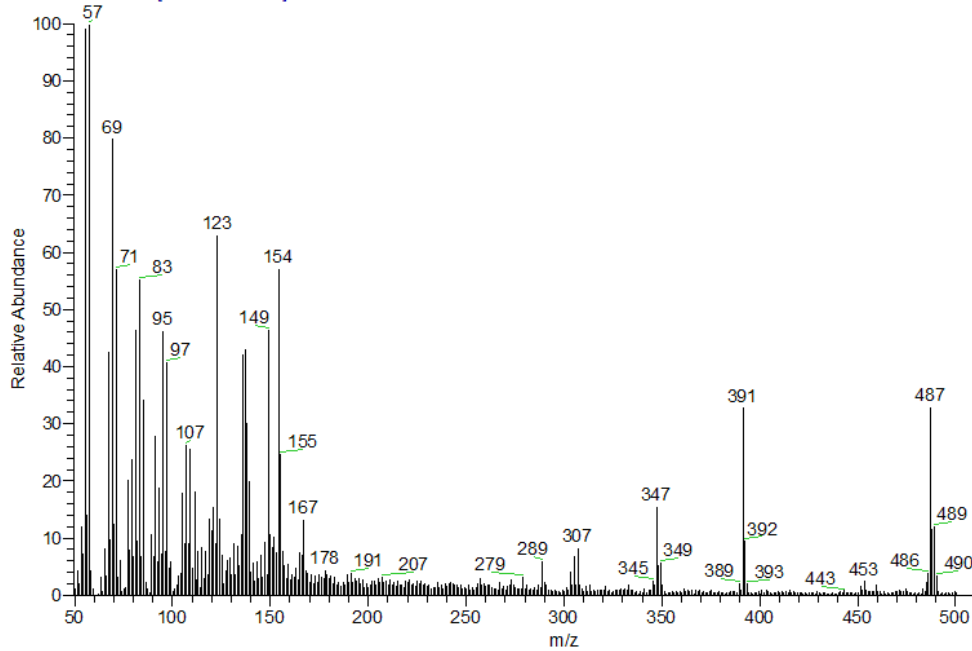
Espectro 67 RMN-¹³C del compuesto 17 α -Benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18a**).

D:\Xcalibur\data\USAIFABIOT1131_1

1/29/2008 6:45:19 PM

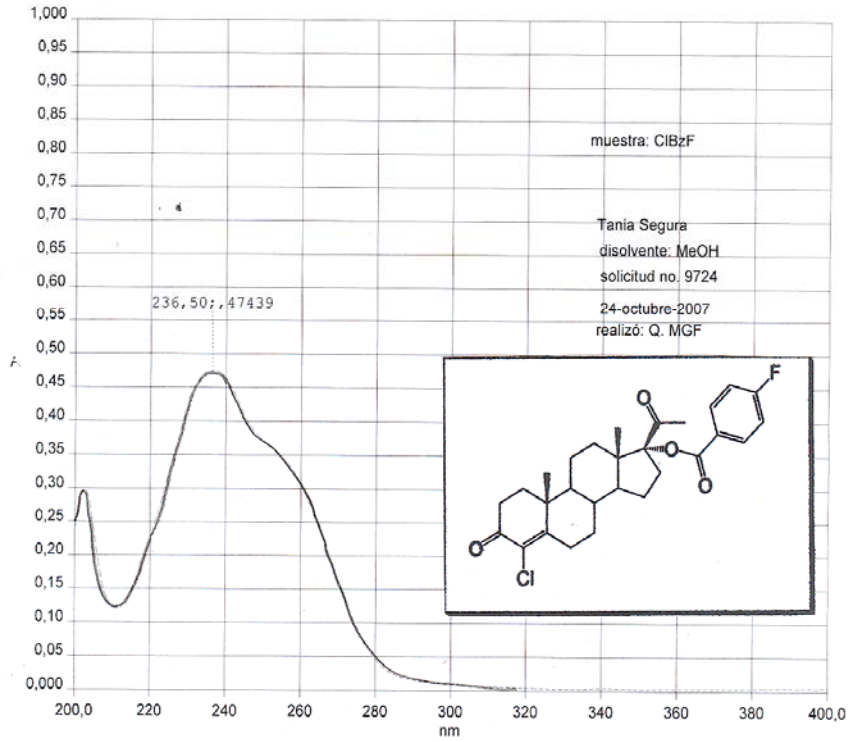
CLBZF

OT1131_1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 9.58E5
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]

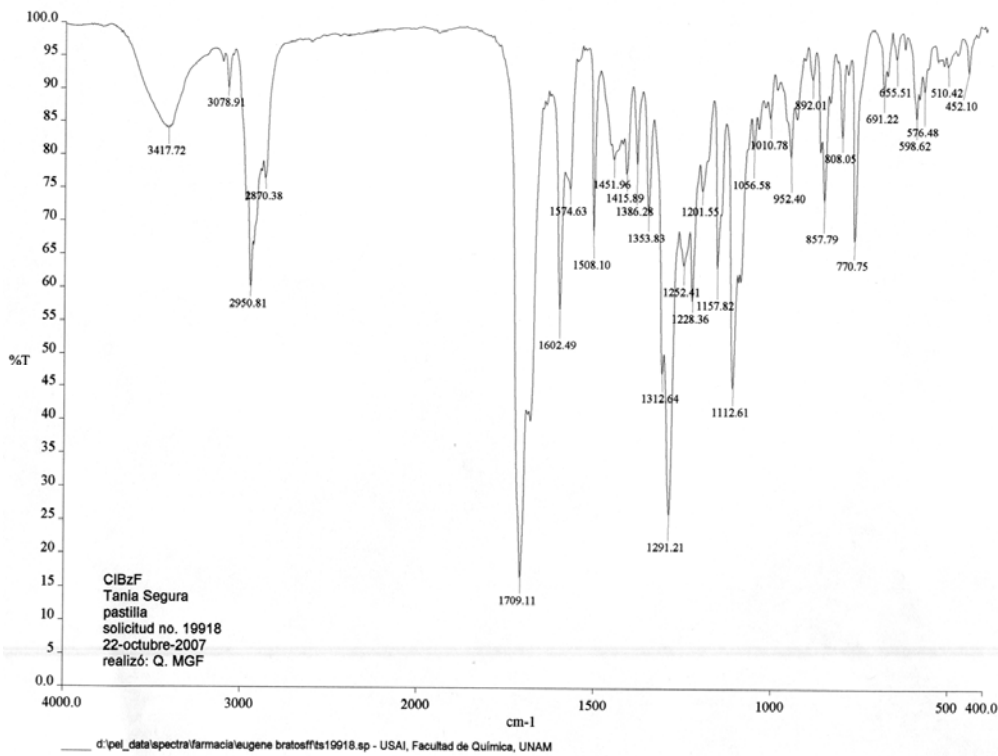


Espectro 68 EM (FAB⁺) del compuesto 17 α -((*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18b**).

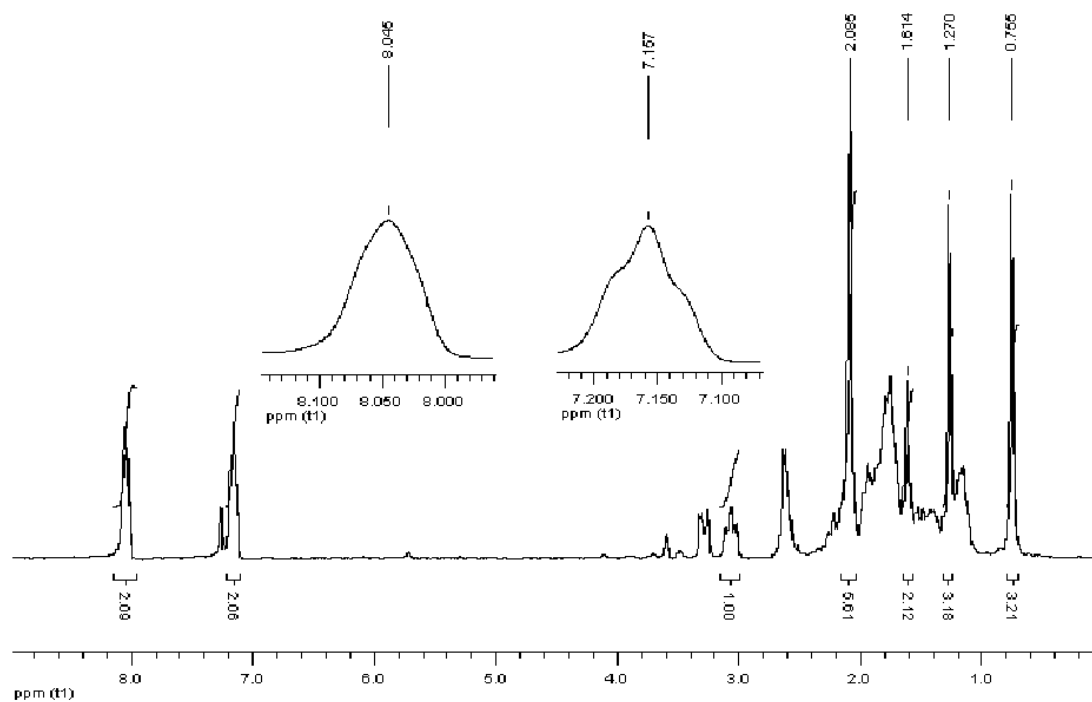
Date: 25/10/107 Time: 12:40:57



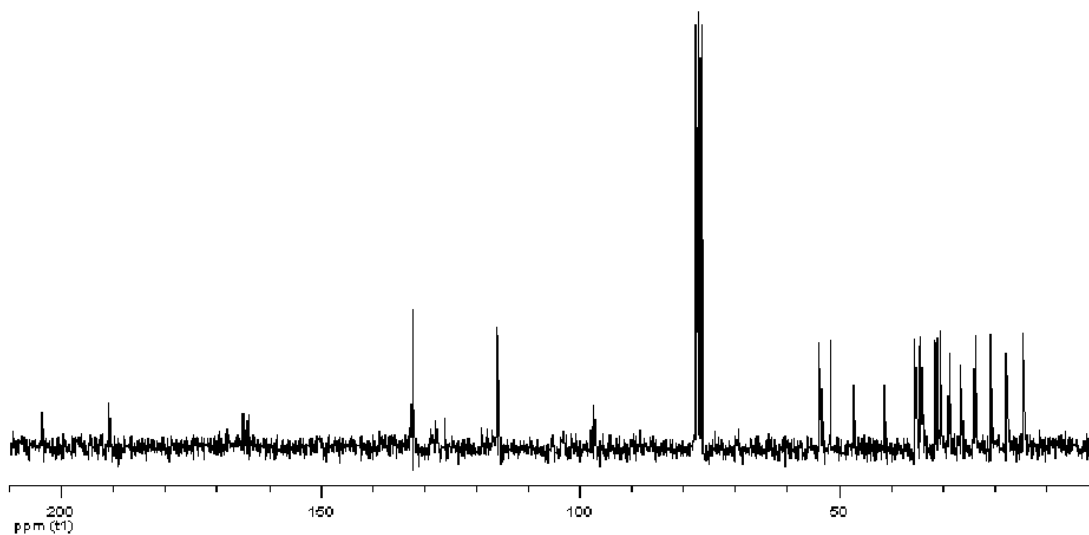
Espectro 69 UV visible del compuesto 17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18b**).



Espectro 70 IR del compuesto 17 α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18b**).



Espectro 71 RMN ^1H del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18b**).

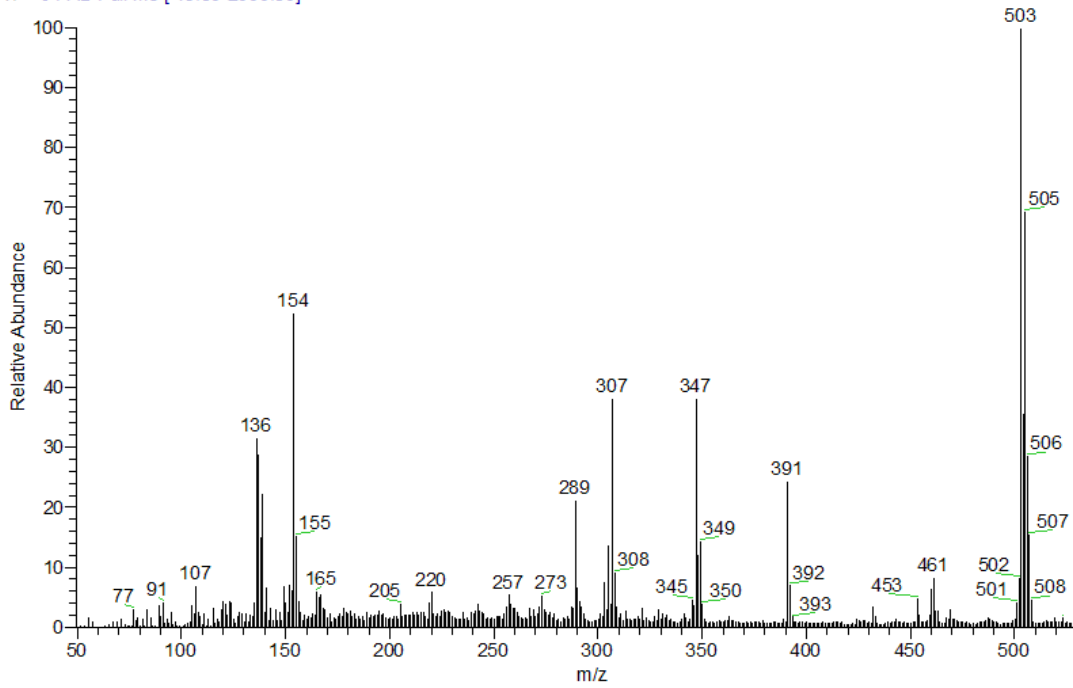


Espectro 72 RMN ^{13}C del compuesto 17α -(*p*-Fluoro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18b**).

D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT1132_1

2/8/2008 7:19:24 PM

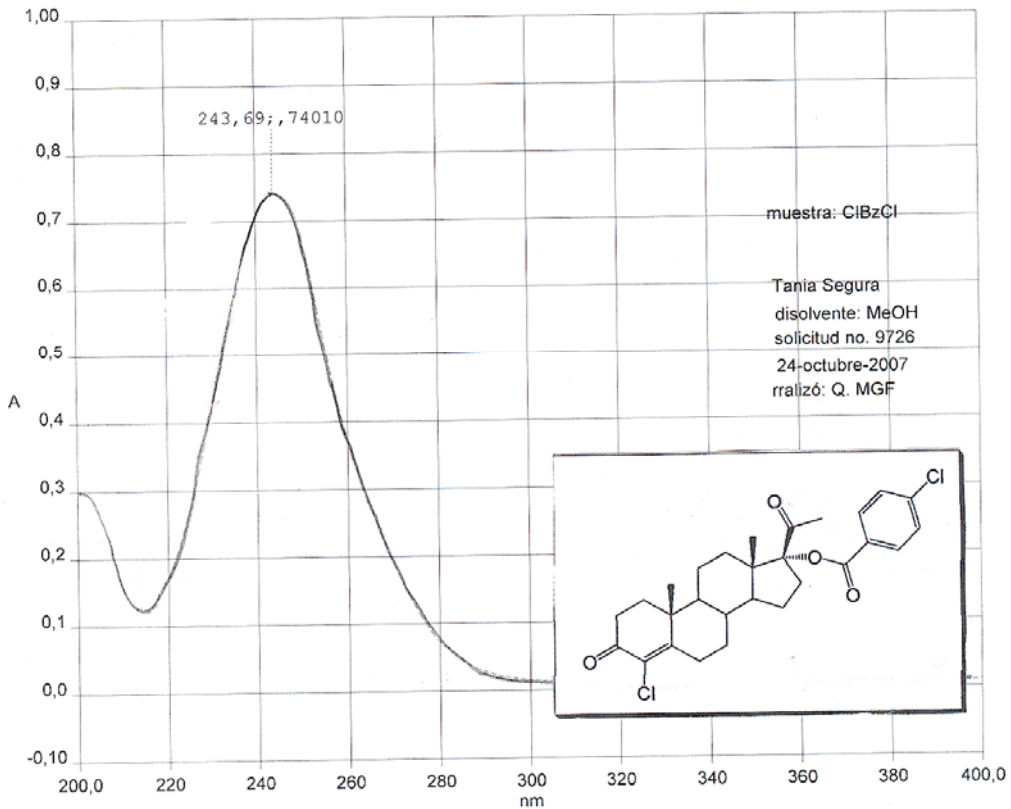
OT1132_1#1-4 RT: 0.00-0.82 AV: 4 NL: 1.07E6
T: + c FAB Full ms [49.50-2000.50]



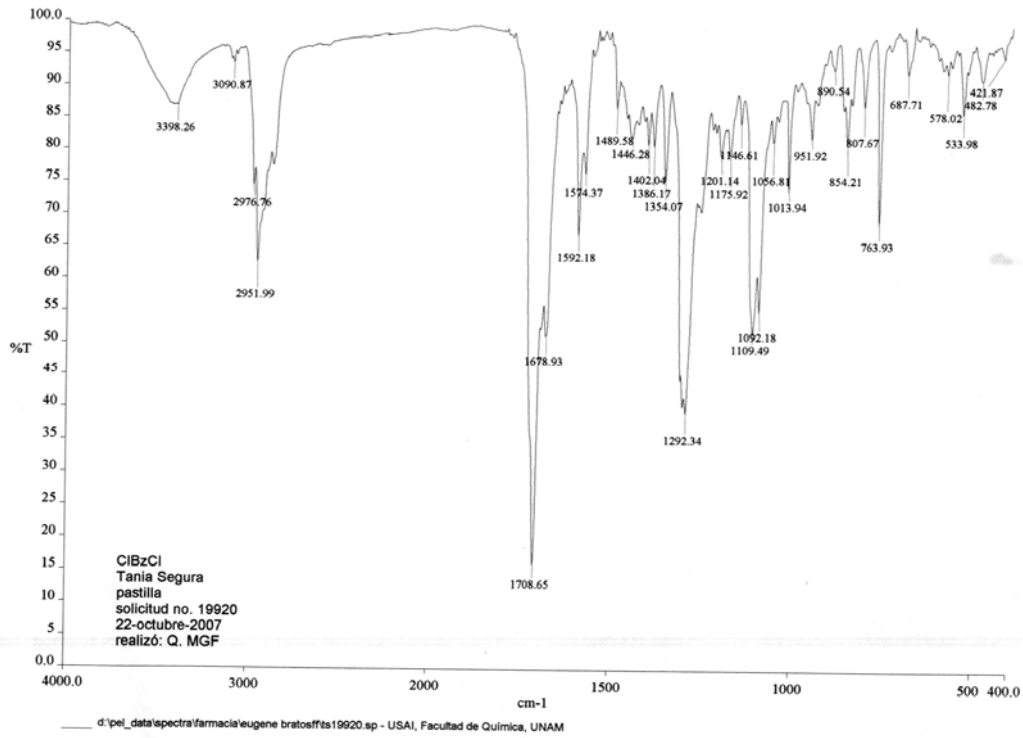
Espectro 73 EM (FAB⁺) del compuesto 17 α -(p-Cloro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (18c).

Date: 26/10/07

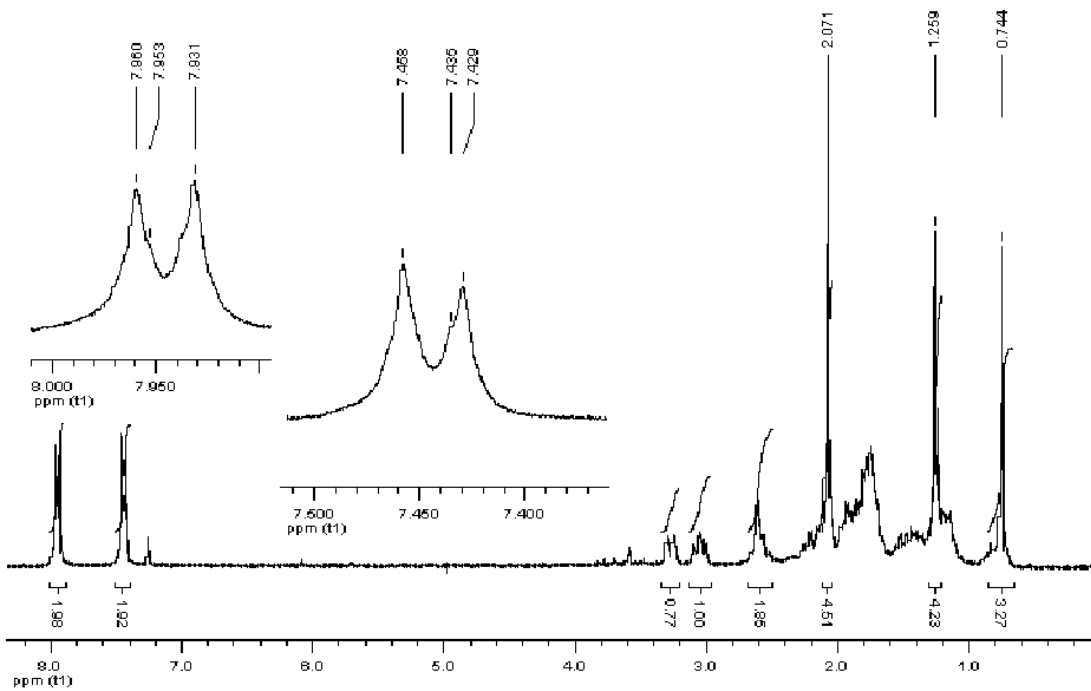
Time: 10:03:31



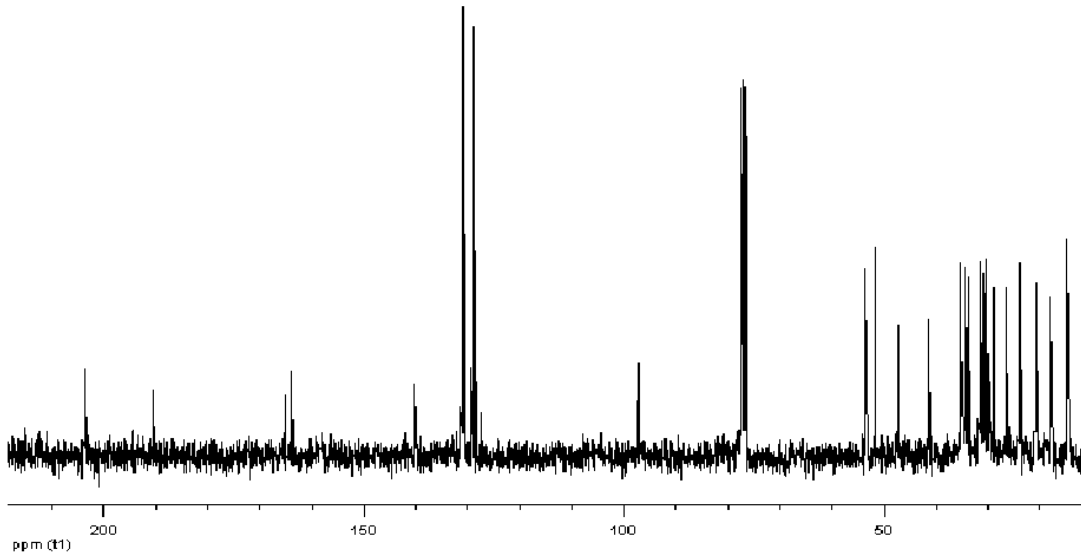
Espectro 74 UV. visible del compuesto 17 α -(p-Cloro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (18c).



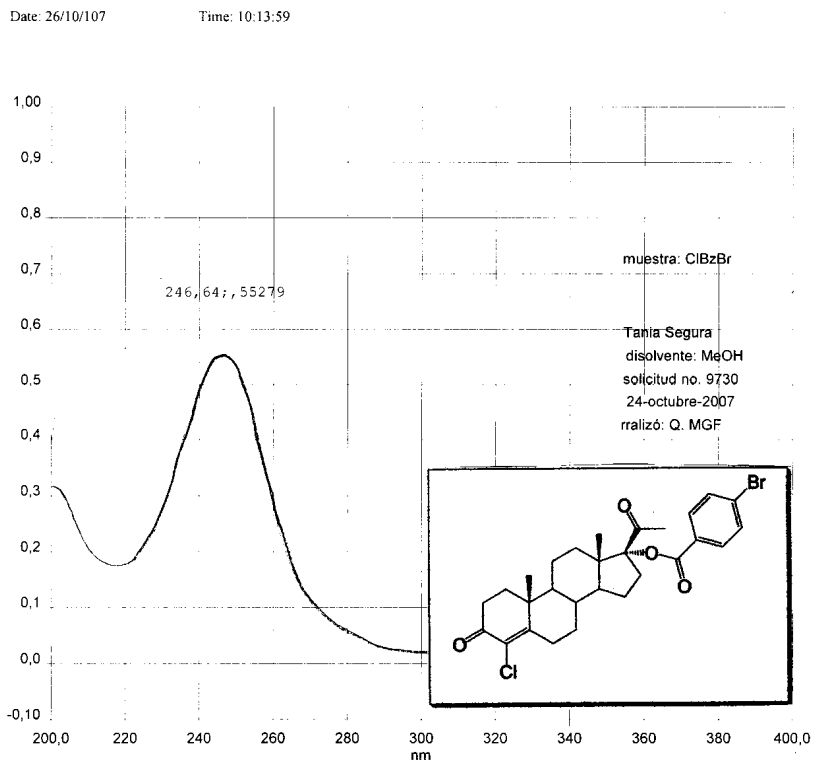
Espectro 75 IR del compuesto 17α -(*p*-Cloro)benziloxy-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18c**).



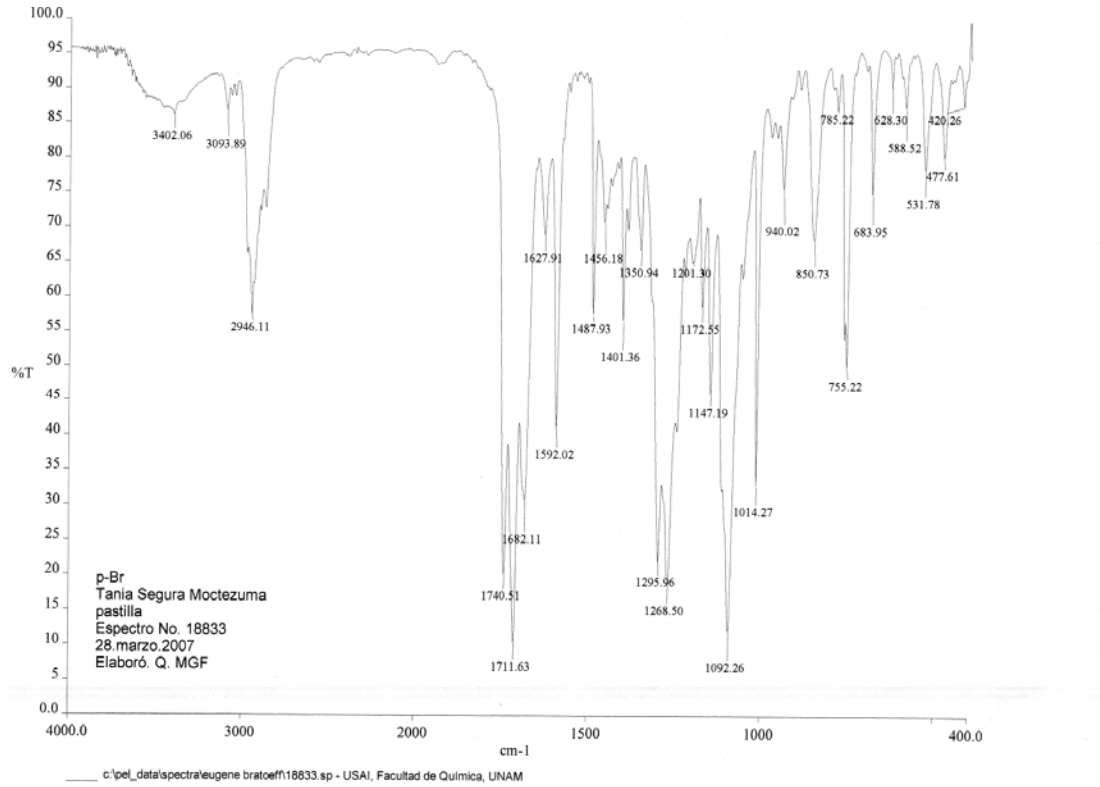
Espectro 76 RMN ¹H del compuesto 17α -(*p*-Cloro)benziloxy-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18c**).



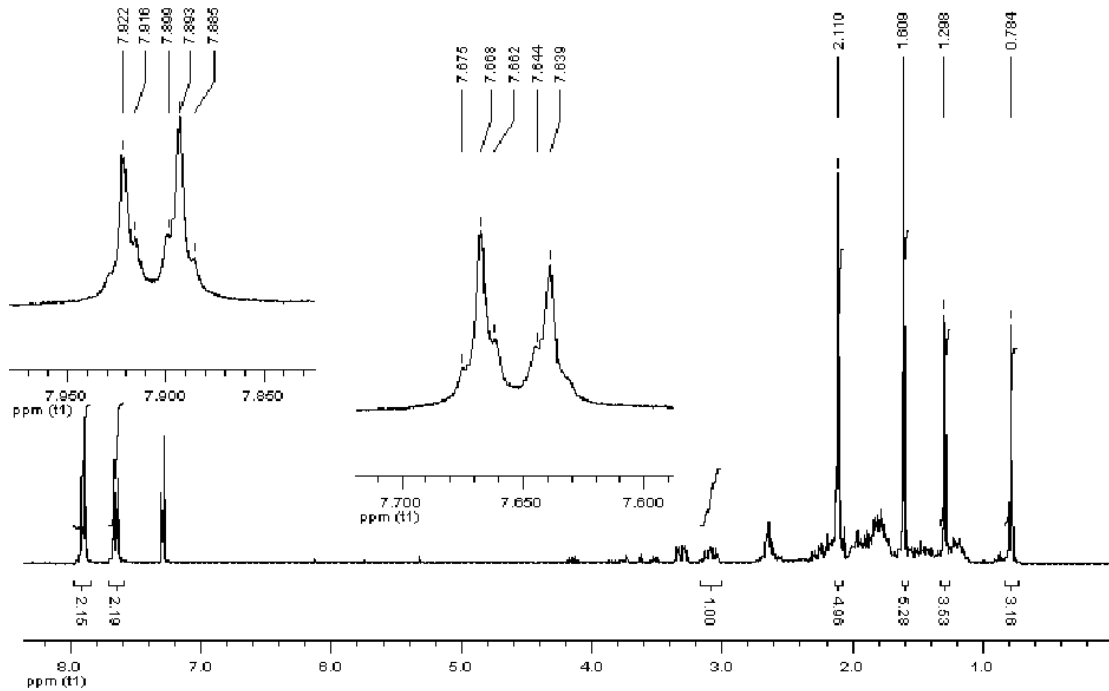
Espectro 77 RMN ^{13}C del compuesto 17α -(*p*-Cloro)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18c**).



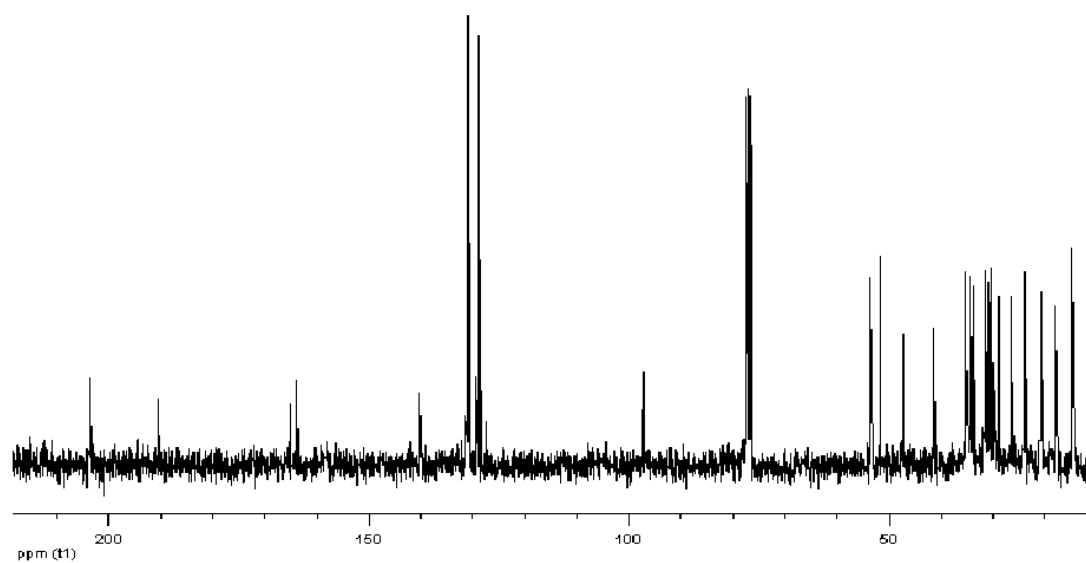
Espectro 78 UV visible del compuesto 17α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18d**).



Espectro 79 IR del compuesto 17α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18d**).



Espectro 80 RMN ¹H del compuesto 17α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18d**).



Espectro 81 RMN ^{13}C de la 17α -(*p*-Bromo)benzoiloxi-4-cloro-4-pregnen-3,20-diona (**18d**).