



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE ÉSTERES ALIFÁTICOS DE 17-HOMO EPIANDROSTERONA COMO
ANTIANDRÓGENOS”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. MARIANA GARRIDO GONZÁLEZ



TUTOR: EUGENE A. BRATOEFF T. AÑO:2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente: Dr. Federico García Jiménez.
Secretario: Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano.
Vocal: Eduardo Guillermo Delgado Lamas
Vocal: Jesús Martín Torres Valencia
Vocal: Martín Andrés Iglesias Arteaga

SITIO EN DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Departamento de Farmacia. Edificio E. Lab.-125. Facultad de Química, UNAM.

ASESOR:

Dr. Eugene Bratoeff T.

SUSTENTANTE:

Q. Mariana Garrido González

Este trabajo fue presentado en:

XLII Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas celebrado del 18 al 22 de octubre del 2009 en la Ciudad de Cancún Quintana Roo, México.

“61st Southeastern Regional Meeting of the American Chemical Society” celebrado del 21 al 24 de octubre del 2009 en la Ciudad de San Juan, Puerto Rico.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca asignada durante los dos años que duraron mis estudios de Maestría, sin su apoyo este trabajo no hubiera sido posible.

AGRADECIMIENTOS

A la DGAPA que otorgó el financiamiento para el proyecto IN200708.

Al Dr. Eugene Bratoeff por su apoyo, paciencia y confianza para la realización de este trabajo.

A la Dra. Marisa Cabeza Salinas por el apoyo brindado en la evaluación biológica de los compuestos.

A la Dra. Elena Ramírez por sus conocimientos transmitidos y amistad.

A los integrantes del jurado por los comentarios y sugerencias hechas al trabajo.

Al personal académico de la USAI por la realización de los espectros de UV, IR, RMN y EM.

A la Dra. Norma Valencia por la instrucción recibida para la síntesis de los compuestos.

A mis compañeros de laboratorio 125 del departamento de farmacia en el edificio E de la facultad de química, por el apoyo y la amistad brindada en estos años.

A la UNAM y el posgrado en ciencias químicas por haberme permitido realizar mis estudios de maestría.

A mis compañeros de generación por la compañía y amistad brindada.

A mi familia por el apoyo, el amor y la comprensión en esta etapa de mi vida.

A Gerardo por su amor, apoyo incondicional en todos los aspectos de mi vida y por estar a mi lado.

ÍNDICE

	PÁGINA
ÍNDICE DE TABLAS.....	i
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	v
ABREVIATURAS.....	ix
RESUMEN.....	x
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Andrógenos.....	3
2.1.1. Biosíntesis.....	4
2.1.2. Andrógenos importantes.....	5
2.1.2.1. Testosterona.....	5
2.1.2.2. Dihidrotestosterona.....	6
2.2. Receptor androgénico.....	6
2.3. 5-reductasa.....	7
2.3.1. Mecanismo químico de acción de la 5 α -reductasa.....	8
2.4. Cáncer de Próstata e Hiperplasia Prostática Benigna (BHP).....	9
2.4.1. Métodos de diagnóstico y tratamiento.....	11
2.5. Antiandrógenos.....	12
2.5.1. Inhibidores de la 5 α -reductasa.....	14
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS.....	16
CAPÍTULO 4. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	17
CAPÍTULO 5. METODOLOGÍA Y RESULTADOS.....	19
5.1. Parte química.....	19
5.1.1. Síntesis de 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona.....	20
5.1.2. Síntesis de 3 β -RCOO-5-androsten-17-ona.....	22
5.1.3. Síntesis de 3 β -RCOO-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona.....	29
5.1.4. Síntesis de 3 β -RCOO-5 α ,6 β -dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17-ona.....	36
5.1.5. Síntesis de 3 β -RCOO-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona.....	44
5.2. Parte Biológica	
5.2.1. Ensayo <i>in vivo</i>	51
CAPÍTULO 6. ANÁLISIS DE RESULTADOS	
6.1. Parte química.....	55
6.2. Parte biológica.....	58
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.....	60
CAPÍTULO 9. BIBLIOGRAFÍA.....	61
ANEXO DE ESPECTROSCOPIA.....	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aparato reproductor masculino.....	1
Figura 2. Estructura del ciclopentanoperhidrofenantreno.....	3
Figura 3. Enzimas en la biosíntesis de andrógenos.....	4
Figura 4. Distribución espacial de la reductasa tipo I y II.....	8
Figura 5. Mecanismo químico de la catálisis de la 5- reductasa.....	9
Figura 6. Antiandrógenos esteroidales.....	13
Figura 7. Antiandrógenos no esteroidales.....	14
Figura 8. Estructura de la epristerida.....	15
Figura 9. Ruta general de síntesis.....	18
Figura 10. Efecto antiandrogénico de los productos finales sobre el órgano flanco.....	53
Figura 11. Efecto antiandrogénico de los productos finales sobre el peso de la próstata.....	54
Figura 12. Efecto antiandrogénico de los productos finales sobre el peso de las vesículas seminales.....	55

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I).....	19
Tabla 2. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II).....	21
Tabla 3. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa).....	22
Tabla 4. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb).....	24
Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-butiroloxi-5-androsten-17-ona (IIIc).....	25
Tabla 6. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-valeriloxi-5-androsten-17-ona (IIId).....	26
Tabla 7. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe).....	27
Tabla 8. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-etoxiacetoxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVa).....	30
Tabla 9. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVb).....	31
Tabla 10. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-butiroloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVc).....	32
Tabla 11. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-valeriloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVd).....	34
Tabla 12. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVe).....	35
Tabla 13. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-etoxiacetoxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 on a(Va).....	38
Tabla 14. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 on a (Vb).....	39
Tabla 15. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-butiroloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 on a (Vc).....	40
Tabla 16. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-valeriloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 on a (Vd).....	41
Tabla 17. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 on a (Ve).....	43
Tabla 18. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI a).....	45
Tabla 19. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-propioniloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI b).....	46
Tabla 20. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-butiroloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).....	47

Tabla 21. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3 β -valeroiloxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VI d).....49

Tabla 22. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3 β -hexanoiloxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VI e).....49

Tabla 23. LogPc de los compuestos VIa-VIe.....50

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I).....	66
Anexo 2. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I).....	66
Anexo 3. Espectro de IR del compuesto 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I).....	67
Anexo 4. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I).....	67
Anexo 5. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II).....	68
Anexo 6. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II).....	68
Anexo 7. Espectro de IR del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II).....	69
Anexo 8. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II).....	69
Anexo 9. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa).....	70
Anexo 10. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa).....	70
Anexo 11. Espectro de IR del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa).....	71
Anexo 12. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa).....	71
Anexo 13. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb).....	72
Anexo 14. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb).....	72
Anexo 15. Espectro de IR del compuesto 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb).....	73
Anexo 16. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb).....	73
Anexo 17. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-butililoxi-5-androsten-17-ona (IIIc).....	74
Anexo 18. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-butililoxi-5-androsten-17-ona (IIIc).....	74
Anexo 19. Espectro de IR del compuesto 3β-butililoxi-5-androsten-17-ona (IIIc).....	75
Anexo 20. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-butililoxi-5-androsten-17-ona (IIIc).....	75
Anexo 21. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-valeriloxi-5-androsten-17-ona (IIId).....	76
Anexo 22. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-valeriloxi-5-androsten-17-ona (IIId).....	76
Anexo 23. Espectro de IR del compuesto 3β-valeriloxi-5-androsten-17-ona (IIId).....	77
Anexo 24. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-valeriloxi-5-androsten-17-ona (IIId).....	77
Anexo 25. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe).....	78
Anexo 26. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe).....	78

Anexo 27. Espectro de IR del compuesto 3 β -hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe).....	79
Anexo 28. Espectro de EM FAB del compuesto 3 β -hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe).....	79
Anexo 29. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -etoxiacetoxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVa).....	80
Anexo 30. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -etoxiacetoxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVa).....	80
Anexo 31. Espectro de IR del compuesto 3 β -etoxiacetoxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVa).....	81
Anexo 32. Espectro de EM FAB del compuesto 3 β -etoxiacetoxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVa).....	81
Anexo 33. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -propioniloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVb).....	82
Anexo 34. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -propioniloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVb).....	82
Anexo 35. Espectro de IR del compuesto 3 β -propioniloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVb).....	83
Anexo 36. Espectro de EM FAB del compuesto 3 β -propioniloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVb).....	83
Anexo 37. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -butiroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVc).....	84
Anexo 38. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -butiroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androsten-17-ona (IVc).....	84
Anexo 39. Espectro de IR del compuesto 3 β -butiroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVc).....	85
Anexo 40. Espectro de EM FAB del compuesto 3 β -butiroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVc).....	85
Anexo 41. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -valeroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVd).....	86
Anexo 42. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -valeroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVd).....	86
Anexo 43. Espectro de IR del compuesto 3 β -valeroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVd).....	87
Anexo 44. Espectro de EM FAB del compuesto 3 β -valeroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVd).....	87
Anexo 45 Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -hexanoiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVe).....	88
Anexo 46 Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -hexanoiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVe).....	88
Anexo 47 Espectro de IR del compuesto 3 β -hexanoiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVe).....	89
Anexo 48 Espectro de EM FAB del compuesto 3 β -hexanoiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVe).....	89
Anexo 49. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -etoxiacetoxi-5 α ,6 β -dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Va).....	90
Anexo 50. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -etoxiacetoxi-5 α ,6 β -dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Va).....	90
Anexo 51. Espectro de IR del compuesto 3 β -etoxiacetoxi-5 α ,6 β -dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Va).....	91

Anexo 52. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Va).....	91
Anexo 53. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vb).....	92
Anexo 54. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vb).....	92
Anexo 55. Espectro de IR del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vb).....	93
Anexo 56. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vb).....	93
Anexo 57. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-butililoxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vc).....	94
Anexo 58. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-butililoxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vc).....	94
Anexo 59. Espectro de IR del compuesto 3β-butiroliloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vc).....	95
Anexo 60. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-butiroliloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vc).....	95
Anexo 61. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vd).....	96
Anexo 62. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vd).....	96
Anexo 63. Espectro de IR del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vd).....	97
Anexo 64. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Vd).....	97
Anexo 65. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Ve).....	98

Anexo 66. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Ve).....	98
Anexo 67. Espectro de IR del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Ve).....	99
Anexo 68. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo- D-Homo-17a-oxa-androstan-17 ona (Ve).....	99
Anexo 69. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VIa).....	100
Anexo 70. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI a).....	100
Anexo 71. Espectro de IR del compuesto 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI a).....	101
Anexo 72. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-etoxiacetoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI a).....	101
Anexo 73. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-propioniloxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI b).....	102
Anexo 74. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-propioniloxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI b).....	102
Anexo 75. Espectro de IR del compuesto 3β-propioniloxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI b).....	103
Anexo 76. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-propioniloxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI b).....	103
Anexo 77. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-butililoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).....	104
Anexo 78. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-butililoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).....	104
Anexo 79. Espectro de IR del compuesto 3β-butililoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).....	105
Anexo 80. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-butililoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).....	105
Anexo 81. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-valerililoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI d).....	106
Anexo 82. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-valerililoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI d).....	106
Anexo 83. Espectro de IR del compuesto 3β-valerililoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI d).....	107
Anexo 84. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-valerililoxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI d).....	107
Anexo 85. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-hexonoiloxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI e).....	108
Anexo 86. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-hexonoiloxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI e).....	108
Anexo 87. Espectro de IR del compuesto 3β-hexonoiloxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI e).....	109
Anexo 88. Espectro de EM FAB del compuesto 3β-hexonoiloxi- D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI e).....	109

ABREVIATURAS

Ab. Rel.	Abundancia relativa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AcOEt	Acetato de etilo
ARN	Ácido ribonucleico
CCF	Cromatografía en Capa Fina
d	señal doble en RMN ¹ H
dd	señal doble de doble en RMN ¹ H
DCC	Diciclohecilcarbodimida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DHT	5 α -Dehidrotestosterona
EM	Espectrometría de masa
g	gramo
IR	Espectrofotometría de Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
m	señal múltiple en RMN ¹ H
mg	miligramo
mL	mililitro
m/z	relación masa carga en EM
M ⁺	ión molecular
MHz	MegaHertz
MeOH	metanol
MMPP	hexahidrato de Bis (monoperoxifalato) de magnesio.
NADFH	Nicotinamida Adenina Dinucleotido Fosfato (forma reducida)
NADF ⁺	Nicotinamida Adenina Dinucleotida Fosfato (forma oxidada)
nm	nano molar
pf	punto de fusión
PM	Peso Molecular
ppm	partes por millón
RA	Receptor Androgénico
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de ¹³ C
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de ¹ H
s	señal simple en RMN ¹ H
t	señal triple en RMN ¹ H
T	Testosterona
TMS	Tetrametilsilano
uma	unidad de masa atómica
δ	desplazamiento químico (RMN)

RESUMEN

El cáncer de próstata y la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) son dos de los principales padecimientos que presenta la población masculina de edad avanzada, siendo uno de los mayores problemas de salud en el mundo. Estos desordenes son caracterizados por el exceso de andrógenos presentes en el organismo. En el metabolismo la Testosterona (T) es convertida a Dihidrotestosterona (DHT) que es un andrógeno más potente por la acción de la 5α -reductasa, proceso que afecta al cáncer de próstata y a la HPB. La inhibición de la conversión de la T es un sitio atractivo para el diseño de antiandrógenos.

Debido a que no existen reportes sobre la síntesis y actividad antiandrogénica de los derivados de la deshidroepiandrosterona con un anillo D expandido a 6 miembros como una lactona y con el propósito de desarrollar nuevos compuestos como posibles inhibidores de la enzima 5α -reductasa, este trabajo describe la síntesis de cinco nuevos derivados de la deshidroepiandrosterona: 3β -etoxiacetoxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VIa), 3β -propioniloxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VIb), 3β -butiroliloxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VIc), 3β -valeroliloxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VIId), 3β -hexanoiloxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VIe).

Para la síntesis de estos compuestos se utilizó la 3β -acetoxi-5-androsten-17-ona como materia prima, la cual se transformó a través de una síntesis lineal de cinco pasos para obtener los compuestos de interés. En los estudios *in vivo* realizados sobre la disminución del diámetro de la mancha pigmentada mostró que el compuesto 3β -hexanoiloxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VIe) inhibe a la 5α -reductasa y es más activo que la Finasterida.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la enfermedad más común y la causa de muerte relacionada con la edad que presentan los hombres en todo el mundo.¹ Otra enfermedad común en los hombres es la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), ambas enfermedades son provocadas por la producción en exceso de andrógenos y se desarrollan en la próstata.²

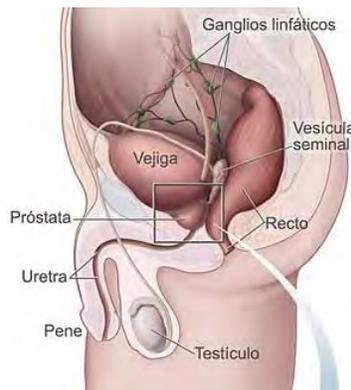


Figura 1. Aparato reproductor masculino.³

Uno de los primeros tratamientos empleados para combatir al carcinoma prostático fue el desarrollado por Huggings y Hodges llamada orquioctemia o castración química.⁴ Casi al mismo tiempo se comenzó a utilizar el etilestestrol que fue el primer antiandrógeno no esterooidal que funcionaba como bloqueador androgénico, a pesar de su efectividad dejó de ser usado por los problemas vasculares con los que estaba relacionado.⁵

Muchos fármacos esteroidales como no esteroidales se han sintetizado para poder solucionar el problema del cáncer prostático y la hiperplasia. Sin embargo, en las últimas décadas la síntesis de derivados esteroidales con fines terapéuticos ha tenido mayor impacto debido a que aproximadamente entre el 80-90% de este padecimiento está asociado a la dependencia de andrógenos.^{6,7}

La mayoría de los tratamientos existentes en el mercado son efectivos para el tratamiento del problema en su etapa inicial y no cuando la enfermedad se encuentra avanzada, se sabe que la terapia con derivados antiandrogénicos es la más efectiva para pacientes con cáncer de próstata avanzado.⁸

El objetivo del presente proyecto es llevar a cabo la síntesis y evaluación biológica de una serie de derivados esteroidales que puedan ser usados para el tratamiento del cáncer de próstata y la Hiperplasia Prostática Benigna.

2. ANTECEDENTES

2.1 ANDRÓGENOS

Los andrógenos son hormonas esteroidales derivadas del ciclopentanoperhidrofenantreno (Figura 2), cuya función es estimular el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. Los andrógenos en los hombres son segregados por los testículos y también por la corteza suprarrenal de las glándulas suprarrenales (principalmente deshidroepiandrosterona). En el hombre solamente el 10% de los andrógenos tiene origen suprarrenal.⁹

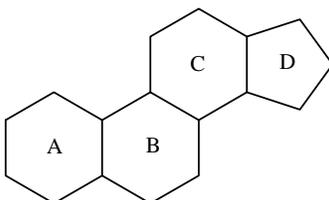


Figura 2. Estructura del ciclopentanoperhidrofenantreno

Todos los andrógenos naturales son derivados esteroidales del androstano (un núcleo tetracíclico de hidrocarburo de 19 átomos de carbono), además, es el precursor de todos los estrógenos, los cuales constituyen las hormonas sexuales femeninas.

2.1.1 BIOSÍNTESIS

La biosíntesis de los andrógenos en el organismo se encuentra regulada por las enzimas: 17α -hidroxilasa/C17-20 liasa y la 5α -reductasa. La primera enzima es la encargada de catalizar la 17α -hidroxilación de la progesterona (1) y posteriormente se realiza una hidrólisis del grupo acetilo para dar la androstendiona (2) y después la testosterona (3). La 5α -reductasa es la encargada de catalizar la conversión de la testosterona a 5α -dihidrotestosterona (4) (Figura 3).¹⁰⁻¹³

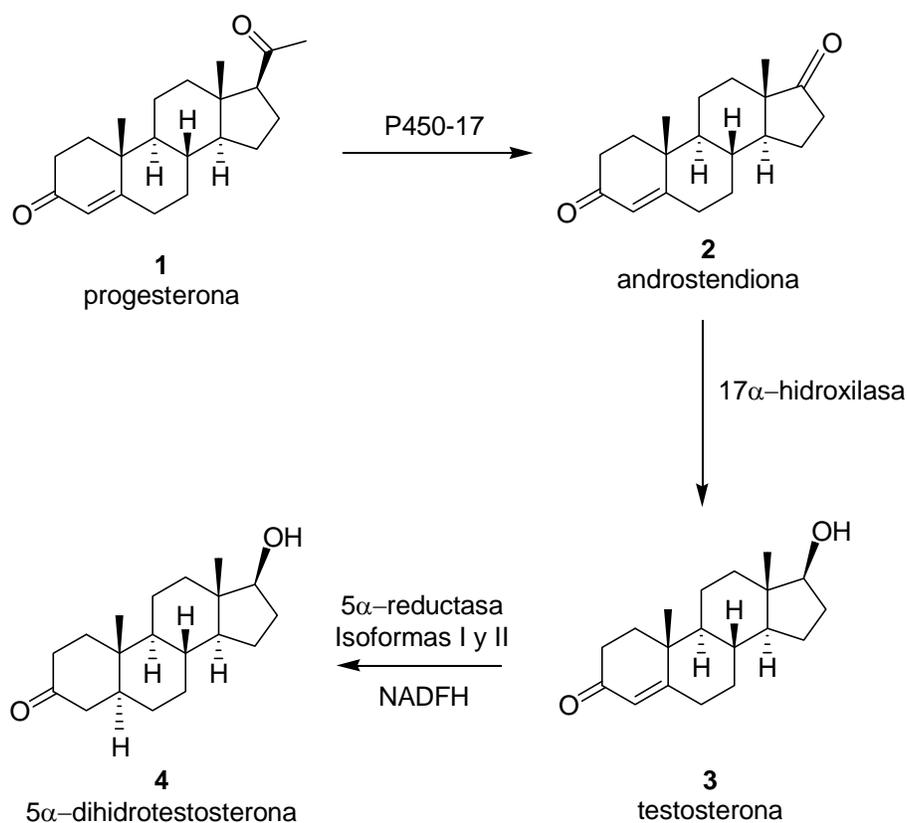


Figura 3. Enzimas en la biosíntesis de andrógenos.¹⁴

2.1.2 ANDRÓGENOS IMPORTANTES

2.1.2.1 TESTOSTERONA

La testosterona es la principal hormona androgénica masculina, es sintetizada en las células intersticiales (Leyding) de los testículos, se obtiene del colesterol a través de la pregnenolona, progesterona e hidroxiprogesterona, las cuales son después convertidas en 19 cetoesteroides, androstendienona (2) que es el precursor inmediato de la testosterona (3). Esta hormona es la encargada de producir los siguientes efectos sobre los órganos sexuales primarios:

- ❖ Promueve el crecimiento del escroto, pene y glándulas secretorias sexuales.
- ❖ Aumenta el peso y crecimiento testicular.
- ❖ Estimula la espermatogénesis en los túbulos seminíferos.
- ❖ Estimula la maduración de la espermátida en espermatozoide.
- ❖ La testosterona completa las características del semen y estimula la constitución definitiva en su paso por el epidídimo y los conductos deferentes.
- ❖ La testosterona aumenta la libido o deseo sexual.

Además, la testosterona produce efectos sobre las características sexuales secundarias, como:

- ❖ Aumento de masa muscular.
- ❖ Proliferación de las glándulas sebáceas.
- ❖ Engrosamiento de la piel.
- ❖ Hipertrofia de la laringe y producción de una voz grave permanente.
- ❖ Distribución del vello masculino en: pubis, tronco, extremidades y barba. La testosterona tiene una relación determinada genéticamente con la aparición de calvicie en el hombre.

- ❖ Aumento del ritmo de crecimiento de los huesos largos en la pubertad, y aumento de estatura.
- ❖ Cierre de las placas epifisarias y cartílago de conjunción.
- ❖ Comportamiento más agresivo y mayor vigor físico y muscular en el hombre que en la mujer.
- ❖ Las acciones metabólicas son también evidentes en otros órganos y sistemas: hígado, riñón, corazón, médula ósea, etc.¹⁵

2.1.2.2 DIHIDROTESTOSTERONA

Es el producto de la reducción de la testosterona por la 5 α -reductasa, esta se enlaza al receptor androgénico dando como resultado una diferenciación de la próstata y el desarrollo de los genitales externos del hombre. Se sabe que la próstata comienza a diferenciarse a las 10 semanas de gestación por la acción de la dihidrotestosterona (DHT). Su deficiencia podría causar adhesiones prepuciales al glande, mal desarrollo del escroto y micropenes.¹⁶

2.2. RECEPTOR ANDROGÉNICO

La estructura del Receptor Androgénico (RA) se ha deducido a partir del RA clonado del cADN de rata y humano, cuya estructura y funcionalidad es muy parecida a la de otros receptores esteroidales ya conocidos.¹⁷

La función del RA como factor de transcripción es dependiente de la asociación de DHT. Se ha demostrado que la unión de la DHT al RA a su dominio de unión, localizado en la región carboxi-terminal, dispara la activación del RA. Esta activación se le atribuye al

cambio conformacional producido por el complejo RA-DHT, exponiendo el dominio de unión al ADN y la dimerización subsecuente del complejo DHT-RA activado. El dominio de unión para el ADN del homodímero DHT-RA, se caracteriza por secuencias ricas en cisteínas que forman un par de dedos de Zn, los cuales se introducen en los surcos mayores de los elementos de respuesta hormonal, confiriendo la estabilidad a la ARN polimerasa, al ADN y diversos factores involucrados en la transcripción.^{18,19}

2.3. 5 α -REDUCTASA

La enzima 5 α -reductasa es una enzima NADPH dependiente, su función es la conversión reversible de la testosterona a dihidrotestosterona. Es localizada en la próstata, vesículas seminales, epidídimo y otros tejidos reproductivos.²⁰ Existen dos isoformas de la enzima la de tipo I (SRD5A1) y II (SRD5A2) (Figura 4). La de tipo I se expresa en la piel y en el hígado, el gen responsable que reside en el citocromo 5. La de tipo II predomina en la próstata y su gen se localiza en el cromosoma 2. También se sabe que actúan a diferentes pH la de tipo I de 6-8 y la II en un pH de 5.¹⁶ Se han obtenido las estructuras primarias de las dos isoenzimas de la 5 α -reductasa mediante el cADN de rata y humano. Ambas son proteínas que se componen de 254-260 aminoácidos que en su mayoría son de carácter hidrofóbico. Tienen un peso molecular aproximado de 28,000 a 29,000 Da; la similitud de la secuencia entre la rata y el humano es del 60% para la isoenzima tipo I, mientras que para la tipo II es del 77%.²¹⁻²⁴

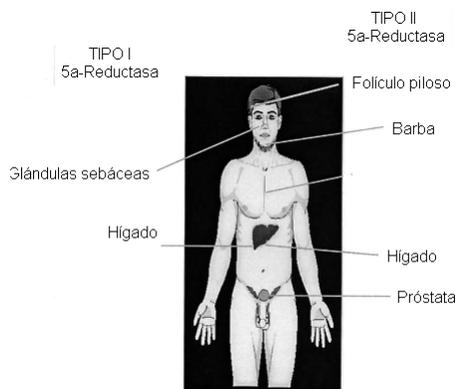


Figura 4. Distribución espacial de las reductasas tipo I y II.¹⁶

La función de la 5α -reductasa es de importancia por que convierte a la testosterona en dihidrotestosterona la cual se encuentra asociada con el cáncer de próstata dependiente de andrógenos. Interesantemente la de tipo I activa 3 o 4 veces más el cáncer que la HPB pero la de tipo dos activa de la misma forma a ambas enfermedades. Por el contrario, cuando se tiene una deficiencia de la enzima no se tiene un completo desarrollo de los genitales externos al nacer. Al llegar a la juventud se tienen niveles elevados de T en el plasma, la virilización ocurre pero la próstata es pequeña.²⁴

2.3.1. MECANISMO QUÍMICO DE LA ACCIÓN DE LA 5α -REDUCTASA.

Experimentos realizados demuestran que un hidrógeno es introducido por el NADPH en la posición 5α de la testosterona, posteriormente se forma un enolato en C3-C4 que puede ser estabilizado por un residuo electrofílico (E^+) presente en el sitio activo. Este mecanismo también puede ser visto alternativamente como la activación de la enona por un E^+ (Figura 5). La liberación de DHT del complejo se produce por el tautomerismo mediado por la enzima, y por último, la regeneración de la misma se logra mediante otro ciclo catalítico.^{25,26}

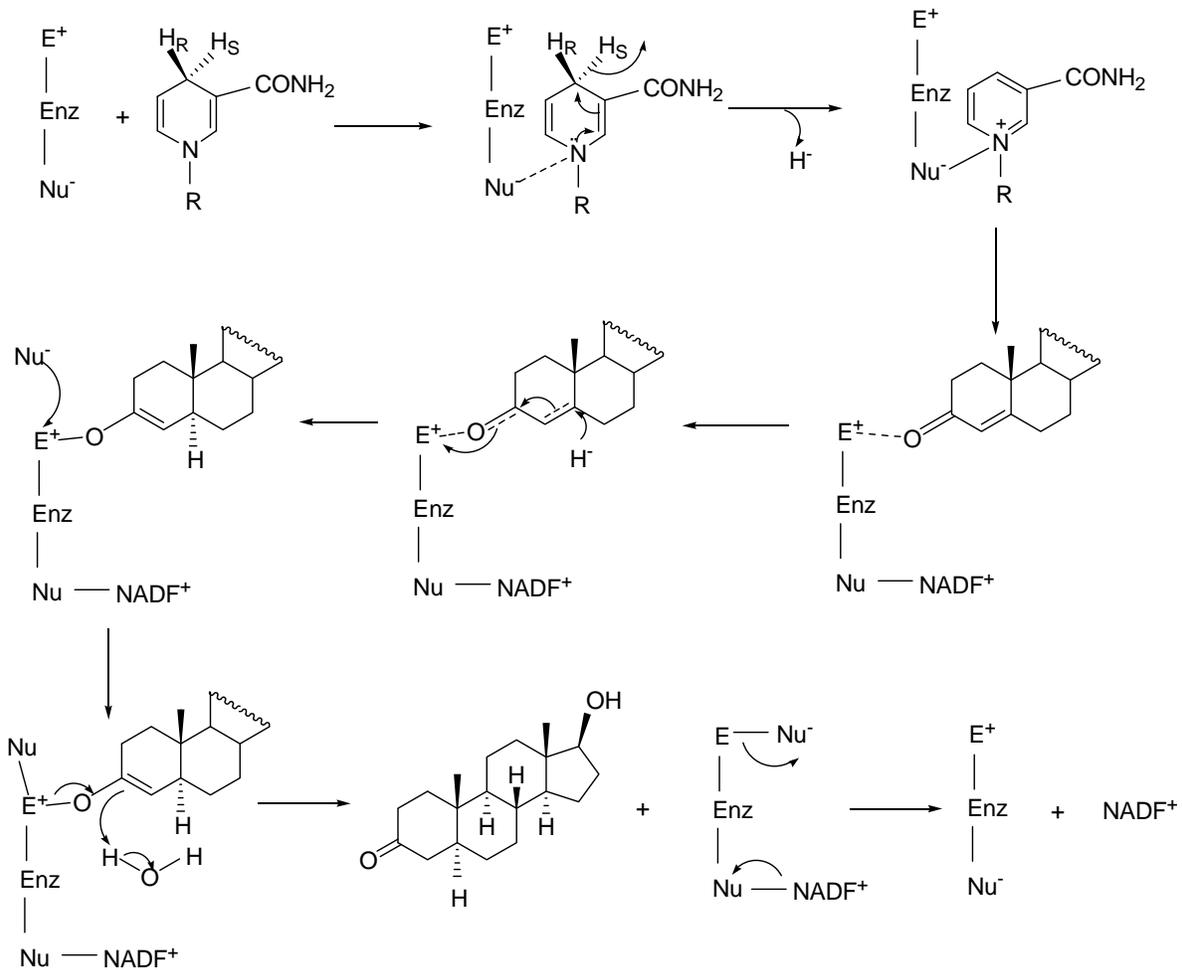


Figura 5. Mecanismo químico de la catálisis de la 5 α -reductasa.²⁵

2.4 CÁNCER DE PRÓSTATA E HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (HPB).

Las células que constituyen el cuerpo humano de un organismo completamente sano, viven en ambientes complejos e interdependientes, regulando entre ellas su proliferación. La reproducción celular de un tejido en estado normal, ocurre cuando es dirigida por otras células vecinas, asegurando de esta forma, que cada tejido, órgano se encuentre en condiciones óptimas. Por el contrario las células cancerosas violan este

esquema y comienzan a seguir sus propias señales de proliferación. Los tumores que se forman producto de estas células malignas resultan cada vez más agresivos, convirtiéndose en letales cuando interfieren con una función específica para la supervivencia del organismo.²⁷

El cáncer de próstata es la enfermedad más común en el hombre americano de edad avanzada. En 2003 un estimado de 221,000 de estadounidenses fueron diagnosticados con cáncer de próstata y más de 28,000 murieron de la enfermedad. Es una enfermedad silenciosa, cuando se encuentra en su etapa temprana no produce síntoma, pero al llegar a la fase tardía es cuando los síntomas comienzan a aparecer (sangre en la orina, dificultad para orinar, pérdida de peso y anemia).²⁸ En México de acuerdo a las estadísticas presentadas por el INEGI en el 2007, en los hombres de 65 años representa la segunda causa de muerte (14.2 % de muertes).²⁹

La HPB es otro de los padecimientos que más afectan a los hombres adultos, la cual se caracteriza por el agrandamiento anormal de la próstata y la formación de nódulos. Anteriormente se afirmaba que la HBP no se encontraba relacionada al cáncer de próstata, sin embargo recientes evaluaciones demuestran lo contrario. Lo que es claro es que ambas patologías tienen diversas características en común: tienen una alta incidencia con la vejez, concentraciones altas de andrógenos, respondiendo a terapias para disminuir sus concentraciones.³⁰ De igual forma comparten diversos factores de patogénesis tales como la raza, la variación geográfica y posiblemente la dieta rica en grasas. De esta forma la incidencia en hombres negros es 37% más alta que en hombres blancos; ambas enfermedades las padecen poco los asiáticos, mientras en países como Suecia, Noruega, Estados Unidos; en donde el consumo de grasas es superior a los 120 g por día, el índice de mortalidad es muy alto.³¹⁻³³

Dentro de los síntomas de ambas enfermedades se encuentran: flujo de orina lento o con control difícil; frecuente necesidad para orinar, dolor al orinar, dolor pélvico o en la espalda. Estos síntomas son producto del crecimiento de la próstata que causa la obstrucción de los ductos urinarios y los tejidos encontrados alrededor de ella.^{11, 34}

2.4.1 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

Debido a la gravedad de este tipo de cáncer y a la difícil detección oportuna se han desarrollado diferentes pruebas:

- ❖ **Examen físico.** Consiste en una examinación digital rectal, el cual detecta anormalidades tales como un crecimiento en la próstata que puede ser indicativo de cáncer.
- ❖ **Pruebas de sangre y otros.** Una cantidad elevada de Antígeno Prostático Específico (APE) puede sugerir cáncer.
- ❖ **Imagenología.** Si el cáncer ha sido diagnosticado, un escaneo de hueso, escaneo CT o RMI pueden hacerse para determinar si el cáncer ha avanzado más allá de la próstata.
- ❖ **Biopsia.** El cáncer es diagnosticado mediante una biopsia. Ésta generalmente se realiza empleando una guía de ultrasonido y sedantes. El ultrasonido colocado en el recto ayuda a visualizar la próstata en una televisión. La aguja penetra por el recto y remueve una parte del tejido.^{35, 36}

Dentro de los métodos disponibles para la detección del cáncer y la HPB, se encuentra: la prostatectomía, la orquiectomía bilateral (extirpación de los testículos donde se produce el 95% de T), criocirugía, braquiterapia, radiación y las terapias hormonales. La prostectomía incluye la extirpación parcial o total de la glándula prostática. Este procedimiento ha sido empleado desde 1903 y su mayor ventaja es que si la malignidad se encuentra localizada, las células cancerosas pueden ser removidas completamente. La criocirugía consiste en la inserción de una sonda con nitrógeno líquido o argón en la glándula prostática con la finalidad de congelarla. La braquiterapia involucra la implantación de microcápsulas radioactivas directamente en la próstata, con esto se emite radiación dentro de la glándula. Por desgracia se ha observado que las microcápsulas a veces se distribuyen en sitios diferentes a la próstata, propiciando daños a otros órganos. Por otro lado la terapia hormonal está basada en el hecho de que los andrógenos promueven en crecimiento de los tumores prostáticos.³⁶ La terapia hormonal consiste en dos clases de fármacos: la primera clase consiste en los superagonistas de la Hormona Secretora de

Gonadotropina, que actúa elevando la secreción de T, pero después de unas semanas se inhibe la producción de T y causa la muerte tumoral. La otra clase de fármacos la constituye los antiandrógenos, que actúan modificando y reduciendo la acción de los andrógenos en el tejido prostático. Una de las ventajas de esta terapia es que se puede combinar con radiación, con el objetivo de alargar el tiempo de vida del paciente. Sin embargo para la elección de la terapia adecuada se debe considerar la etapa de la enfermedad, la edad, condición física y la respuesta al tratamiento.²⁸

2.5 ANTIANDRÓGENOS

Un antiandrógeno es una molécula que antagoniza los efectos de la T en los órganos o tejidos sensibles a los andrógenos, bloqueando o disminuyendo la efectividad androgénica. Los antiandrógenos pueden actuar de diferentes formas: interfiriendo en la entrada de los andrógenos a la célula blanco, bloqueando la conversión de la T a DHT o compitiendo por el receptor androgénico. Estos agentes tiene potencial uso terapéutico en el tratamiento de diversas patologías como el acné, la virilización de la mujer, hipersexualidad en hombre, alopecia androgénica, anticonceptivos masculinos, el cáncer de próstata e HPB.^{37,38}

Los antiandrógenos pueden ser de origen natural (progesterona) o sintético (esteroidales o no esteroidales). Los antiandrógenos esteroidales son de mayor interés terapéutico, dentro de los más comunes se encuentran el acetato de ciproterona (ACP), finasterida (Proscar), oxendolona y BOMT (Figura 6). Gran parte de estos agentes tienen diferente mecanismo de acción y muestran efectos secundarios severos que disminuyen su utilidad clínica. El ACP (5) es tal vez el antiandrógeno más conocido, es el prototipo de compuestos que compiten con la DHT por el sitio de unión en el RA.^{39,40} La finasterida (6), conocida comercialmente como Proscar actúa inhibiendo la enzima 5 α -reductasa tipo II, reduciendo drásticamente los niveles de DHT y aumentando los de T. La oxendolona (7) y BOMT (8) han sido menos estudiados pero presentan actividad antiandrogénica al

competir con el RA. En cuanto a los efectos colaterales, se puede presentar anomalías tales como progesteronales y conducta sexual, hasta anomalías hormonales, como la pérdida del libido, ginecomastia, impotencia, anomalías en el espermatozoides y corazón y atrofia celular.⁴¹⁻⁴⁴

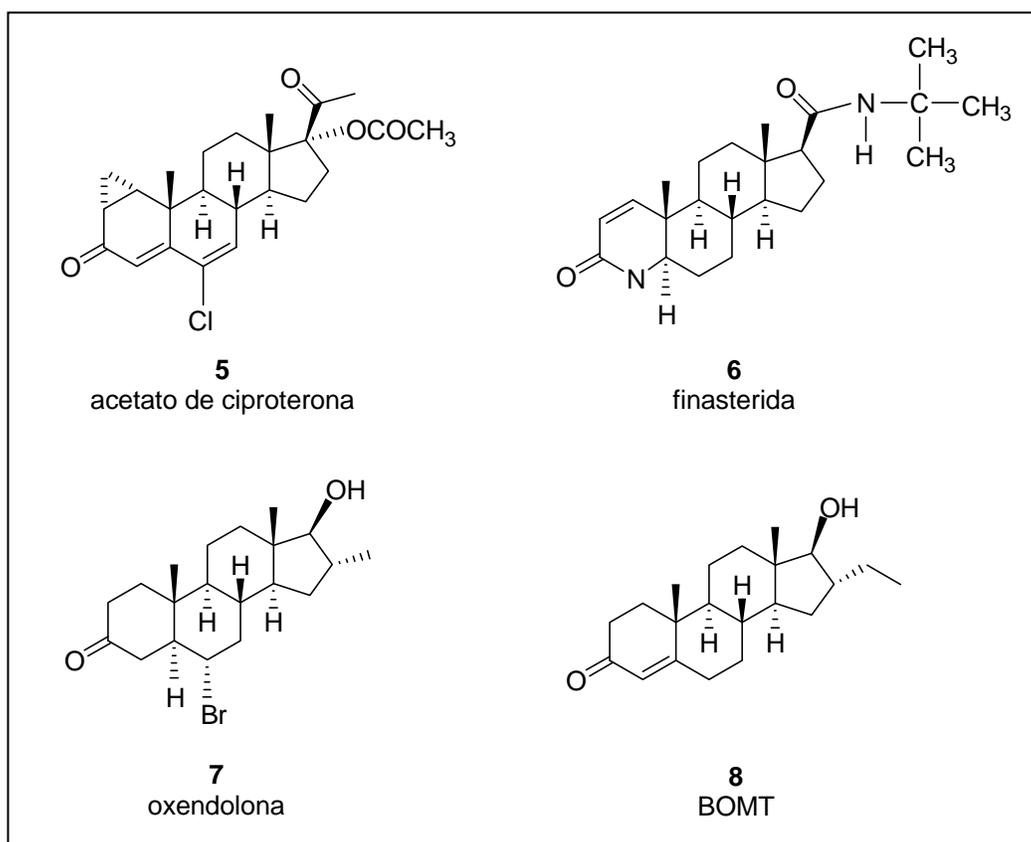


Figura 6. Antiandrógenos esteroidales.⁴⁵

Los antiandrógenos no esteroidales presentan diferencias en su estructura y mecanismo de acción. En este grupo podemos encontrar a la flutamida, bicalutamida y ketoconazol. La flutamida (11) compite con los dominios de unión para DHT en el RA, cuya cadena lateral le permite adquirir la suficiente flexibilidad que asume un andrógeno.⁴⁵ La bicalutamina (10) carece de acción sobre la glándula pituitaria o sobre el hipotálamo. El mecanismo de acción radica en la afinidad con el RA, compitiendo con la DHT en los dominios de unión.⁴⁷ El Ketoconazol (9) disminuye drásticamente la producción de T, debido a que interactúa con el receptor androgénico e inhibe la enzima citocromo P-450, involucrada en

su biogénesis. En general este tipo de compuestos han mostrado severos efectos colaterales como la hepatotoxicidad, diarreas, náuseas y vómitos (Figura 7).⁴⁸⁻⁵¹

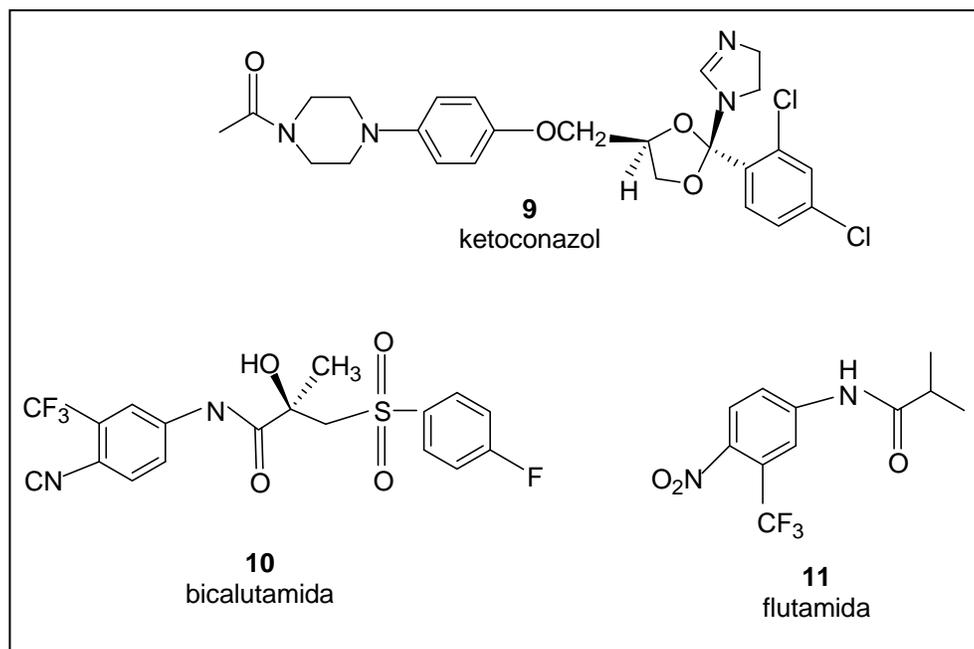


Figura 7. Antiandrógenos no esteroideos.⁴⁵

2.5.1 INHIBIDORES DE LA ENZIMA 5 α -REDUCTASA

Se han logrado diseñar dos tipos de inhibidores de la 5 α -reductasa basándose en el mecanismo de transformación de la T a DHT. El primero lo conforman los substratos análogos a la testosterona, los cuales compiten con ella inhibiendo su unión al complejo 5 α -reductasa-NADPH, un ejemplo claro de este tipo de moléculas es la finasterida (6). En la literatura se encuentran reportes del mecanismo propuesto que involucra la unión

reversible a la enzima por la formación del aducto dihidrofinasterida-NADP⁺, el cual hace imposible la transferencia de un último hidruro a la T para formar la DHT.⁵²

El segundo tipo de inhibidores lo constituyen los compuestos que mimetizan al intermediario enolato que se forma durante la reducción enzimática de la T. Este tipo de compuestos se unen al complejo 5 α -reductasa-NADP⁺, después de que la DHT ha sido liberada, lo cual propicia que dicho complejo no pueda entrar a otro ciclo catalítico. Un ejemplo de este tipo de compuestos es la epristerida (Figura 8).⁵³

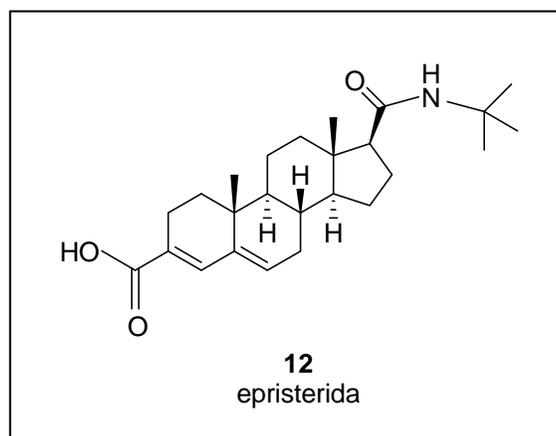


Figura 8. Estructura de la epristerida

Los inhibidores de la 5 α -reductasa disminuyen la conversión de la T a DHT y por lo tanto los niveles de testosterona aumentan, con esto se logra la disminución en el tamaño de la próstata, sin presentar efectos secundarios como la pérdida del líbido y de la masa muscular; logrando con esto mejorar la calidad de vida del enfermo.⁵³

3. OBJETIVOS

Sintetizar nuevos antiandrógenos esteroidales con una lactona en el anillo D y un éster en la posición C-3 en el esqueleto de la deshidroepiandrosterona.

Determinar la actividad antiandrogénica de los compuestos finales mediante los ensayos *in vivo*.

3.1 OBJETIVOS PARTICULARES

Desarrollar, estandarizar y optimizar métodos sintéticos para introducir un grupo éster en el carbono 3, hacer una bromación en el C-5 y C-6, formar una lactona en el anillo D y regenerar la doble ligadura del C-5.

Purificar y caracterizar los compuestos finales e intermediarios mediante métodos cromatográficos, químicos y espectroscópicos.

Evaluar *in vivo* la actividad antiandrogénica de los compuestos finales a través del ensayo de las vesículas seminales, peso de la próstata y órgano flanco en hámsteres.

Comparar la actividad biológica evaluada de los compuestos finales con la finasterida (Proscar).

Analizar la influencia de la lactona en el anillo D en la actividad antiandrogénica así como la naturaleza del éster en C-3.

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El desarrollo experimental de este trabajo se realizó en dos partes. La primera parte consistió en la síntesis química y la caracterización física y espectroscópica de los intermediarios y compuestos finales. En la figura 9 se muestra la secuencia sintética empleada para la obtención de los compuestos finales. Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no se encuentran corregidos. La pureza de los productos y el avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatoplasmas de gel de sílice (60F 254, Merck), un sistema de elución de *n*-hexano-acetato de etilo 7:3 y utilizando como revelador una solución de CoCl_2 al 1% en H_2SO_4 2N. Algunos productos fueron purificados por cromatografía en columna (CC), utilizando como fase adsorbente gel de sílice 60 (Merck) y una mezcla de elución adecuada para cada caso. Los equipos utilizados en la caracterización espectroscópica fueron los siguientes: para la Espectrofotometría de Absorción de Infrarrojo (IR) un equipo Perkin Elmer 549B, utilizando técnica de pastilla de KBr, y para la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (RMN^1H) y de carbono (RMN^{13}C) se emplearon los equipos Varian, Gemini 200 y VRX-300s, utilizando CDCl_3 como disolvente: los desplazamientos químicos (δ) están reportados en ppm referidos al tetrametilsilano (TMS). Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Thermo-DFS, empleando la técnica FAB, utilizando una matriz de alcohol *m*-nitrobencílico que fue irradiada con átomos de cesio a temperatura menor de 50 °C.

La segunda parte consistió en la evaluación biológica en la cual se analizó la actividad antiandrogénica de los intermediarios y los compuestos finales, utilizando sistemas *in vivo*. Se tomaron como parámetros de actividad: la capacidad de disminuir el diámetro de la mancha pigmentada del órgano flanco, el peso de la próstata y el peso de las vesículas seminales en hámsteres gonadectomizados.

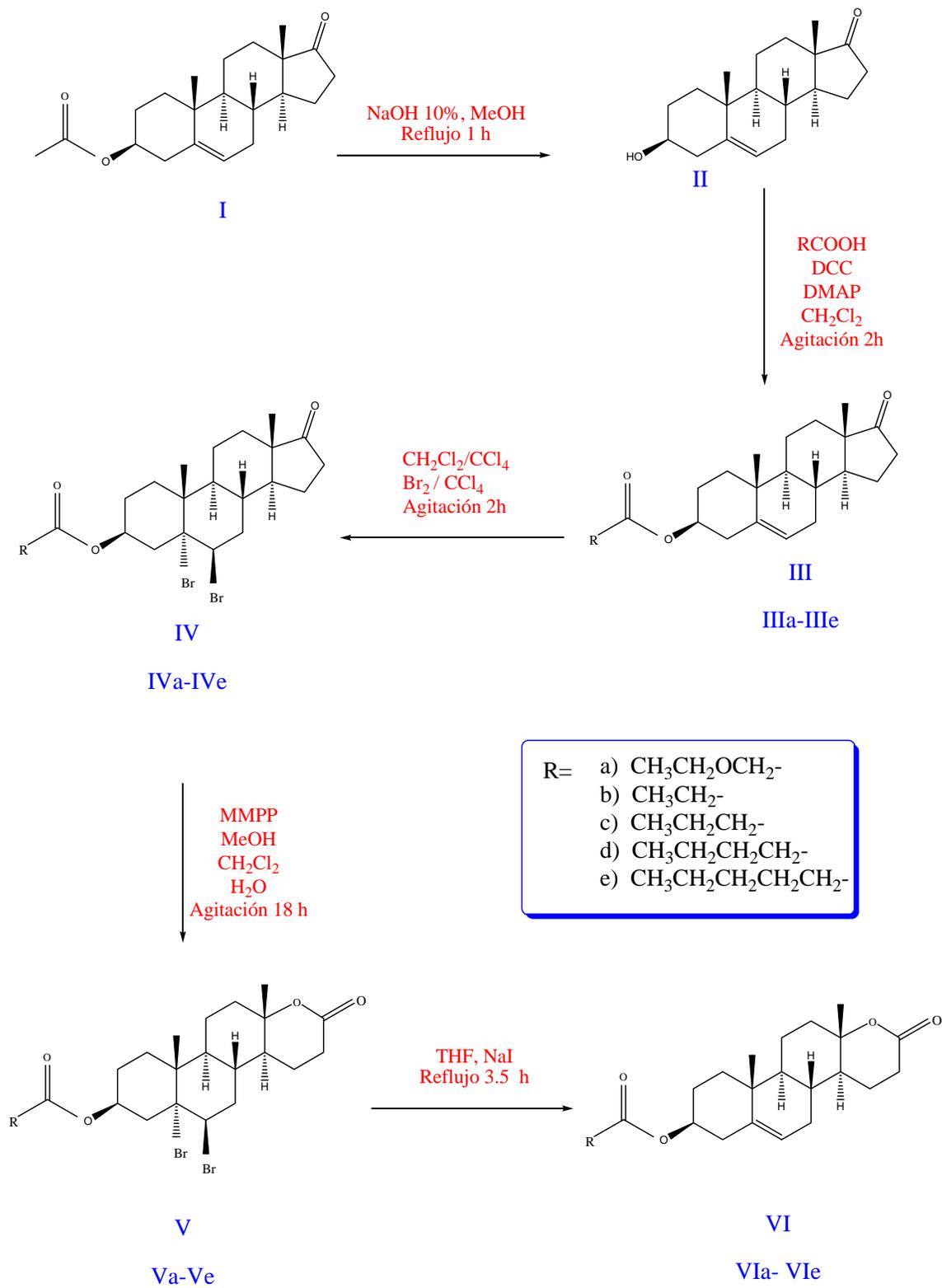


Figura 9. Ruta general de síntesis

5. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

5.1 PARTE QUÍMICA

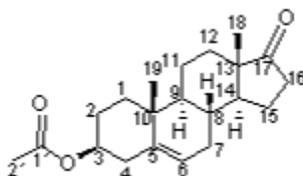
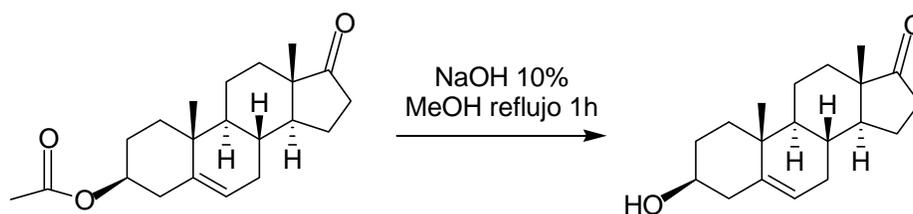


Tabla 1. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I).

PROPIEDAD	VALOR
Punto de fusión (°C)	168-170 °C
Fórmula molecular	C ₂₁ H ₃₀ O ₃
Peso molecular (uma)	330
Valor espectroscópico	
IR (cm⁻¹)	Asignación
2948 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1740 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1726 (fuerte)	C=O de cetona en C-17
1666 (débil)	C=C EN C-5
1241 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1024 (fuerte)	C-O de CH ₃ COO en C-3
RMN¹H	
0.89 (s)	CH ₃ de C-18
1.05 (s)	CH ₃ de C-19
2.03 (s)	CH ₃ - del éster
4.60 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3

5.41 (dd, 1H; $J_1=4\text{Hz}$ y $J_2=2\text{Hz}$)	C=CH en C-6
RMN ^{13}C	
121.83	C-6 vinílico
139.90	C-5 vinílico
170.48	CO de un éster
220.97	CO de una cetona en C-17
EM (FAB$^+$)	331 (m/z)

5.1.1 Síntesis de 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona.

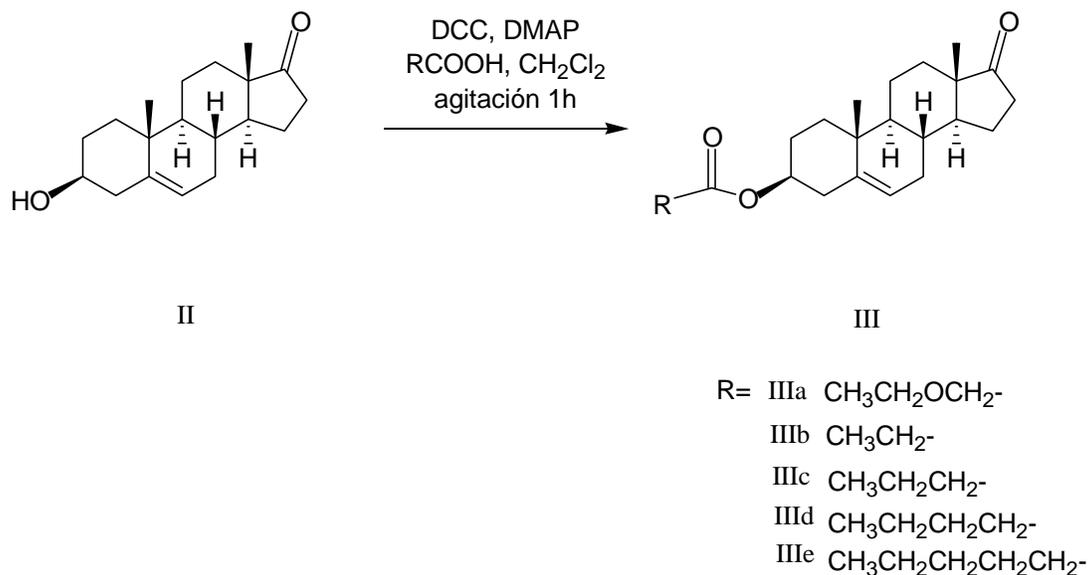


Se colocó 1g (3.03 mmol) de **I** (adquirido en Aldrich) en un matraz redondo de 250 mL y se adicionó 60 mL de MeOH, se calentó a reflujo, posteriormente se adicionó 25 mL de una solución de NaOH al 10%. La reacción se colocó a reflujo una hora. Transcurrido ese tiempo se enfrió a temperatura ambiente. El producto de reacción se concentró hasta la eliminación del metanol y se vertió en agua-hielo. El precipitado se filtró. Se obtuvo 0.87 mg (99%) un precipitado color blanco.

Tabla 2. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II).

PROPIEDAD	VALOR
Punto de fusión (°C)	135-137 °C
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₂₈ O ₂
Peso molecular (uma)	288
Valor espectroscópico	
IR (cm⁻¹)	Asignación
3425.71	OH unido a C-3
2931(media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1742. (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1646 (débil)	C=C en C-5
RMN¹H	
0.89 (s)	CH ₃ de C-18
1.04 (s)	CH ₃ de C-19
3.53 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.41 (dd, 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN ¹³C	
71.50	C-3 base del OH
120.89	C-6 vinílico
141.06	C-5 vinílico
221.07	CO de una cetona en C-17
EM (FAB⁺)	289 (m/z)

5.1.2. Síntesis de 3 β -RCOO-5-androsten-17-ona.



En un matraz redondo se colocó 1g (3.47 mmol) de **II** disuelto en 10 mL de CH₂Cl₂, posteriormente se adicionó 2.16 g (10.47 mmol) de DCC y 0.850 g (6.95 mmol) de DMAP previamente disueltos en CH₂Cl₂. Posteriormente se adicionó 13.88 mmol del ácido. La mezcla se mantuvo en agitación por 1h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 5ml de hexano y se filtró. El filtrado se lavó tres veces con una solución de HCl al 10% y tres veces con una solución saturada de NaHCO₃. Se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. El producto se purificó mediante una recrystalización de MeOH. Se obtuvo un sólido blanco.

Tabla 3. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3 β -etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.95 g, 74%
Punto de fusión (°C)	143-145 °C
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₄ O ₄
Peso molecular (uma)	374

VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2954 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1758 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1740 (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1627 (débil)	C=C en C-5
1241 (fuerte)	C-O-C
1200 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1143 (fuerte)	C-O-C
1021 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
RMN¹H	
1.28 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
3.60 (q, 2H)	-CH ₂ -O del ester
4.05 (s, 2H)	O-CH ₂ -COO
4.72 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.49 (dd, 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN¹³C	
14.98	C ₃
67.14	C ₂
68.23	C ₁
74.27	C-3
122.07	C-6 vinílico
140.02	C-5 vinílico
169.97	CO de un éster
220.98	CO de una cetona en C-17
EM (FAB⁺)	375 (m/z)

Tabla 4. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3 β -propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb)

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.94 g, 80%
Punto de fusión (°C)	150-153 °C
Fórmula molecular	C ₂₂ H ₃₂ O ₃
Peso molecular (uma)	344
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2954 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1739 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1739 (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1666 (débil)	C=C en C-5
1189 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1022 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
RMN¹H	
1.14 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
2.30 (q, 2H)	-CH ₂ C=O del éster
4.62 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.49 (dd, 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN ¹³C	
9.15	C ₂
31.39	C ₁
73.47	C-3

121.78	C-6 vinílico
139.98	C-5 vinílico
173.91	CO de un éster
221.02	CO de una cetona en C-17
EM (FAB⁺)	345 (m/z)

Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-butirolaxi-5-androsten-17-ona (IIIc).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.96 g, 79%
Punto de fusión (°C)	160-162 °C
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₄ O ₃
Peso molecular (uma)	358
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2965 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1742 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1730 (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1665 (débil)	C=C en C-5
1186 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1021 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
RMN ¹³C	
13.61	C ₃
18.52	C ₂
36.54	C ₁
73.40	C-3

121.77	C-6 vinílico
139.97	C-5 vinílico
173.10	CO de un éster
221.01	CO de una cetona en C-17
EM (FAB⁺)	359 (m/z)

Tabla 6. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-valeroiloxi-5-androsten-17-ona (IIIId)

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.97 g, 76%
Punto de fusión (°C)	101-103 °C
Fórmula molecular	C ₂₄ H ₂₈ O ₃
Peso molecular (uma)	364
VALOR ESPECTROSCÓPICO	ASIGNACIÓN
IR (cm⁻¹)	
2946 (media)	C-H (st) de -CH ₃ Y CH ₂
1735(fuerte)	C=O de éster en C-3
1725(fuerte)	C=O de cetona en C-16
1627 (débil)	C=C en C-5
1267 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1093 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
RMN ¹H	
0.89 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
1.32 (q, 2H)	-CH ₂ - del éster
1.59 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
1.61 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
2.27 (t, 2H)	-CH ₂ C=O del éster

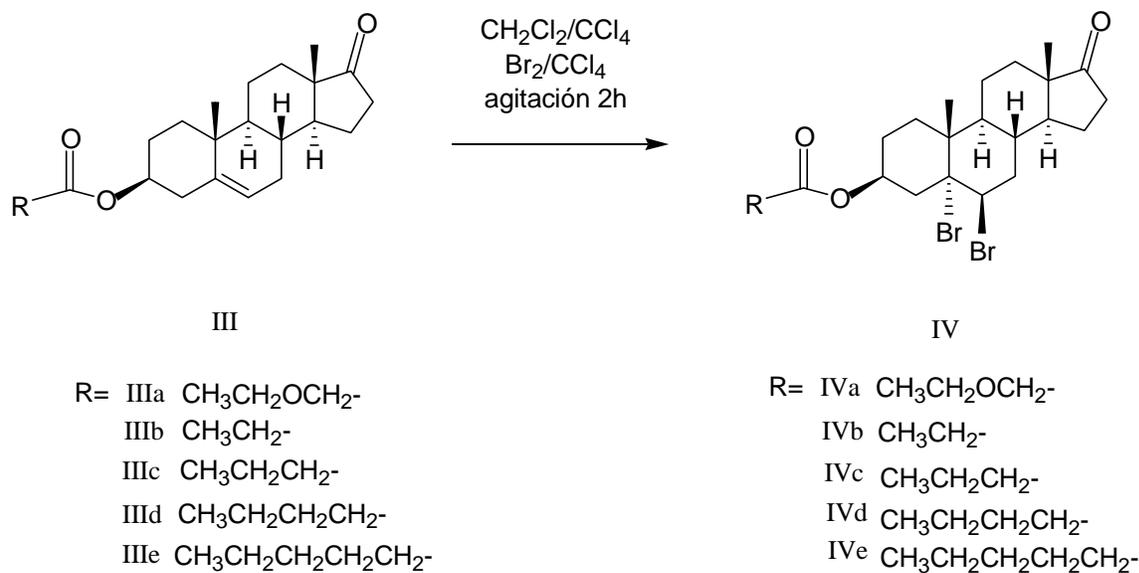
4.61(m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.36 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN ¹³C	
13.85	C ₅
23.80	C ₃
31.40	C ₂
34.65	C ₁
73.24	C-3
122.00	C-6 vinílico
139.56	C-5 vinílico
173.30	CO de un éster
221.03	CO de una cetona en C-16
EM (FAB⁺)	365 (m/z)

Tabla 7. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.95 g, 73%
Punto de fusión (°C)	72-74 °C
Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₀ O ₃
Peso molecular (uma)	378
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2953 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1736 (fuerte)	C=O de éster en C-3

1736(fuerte)	C=O de cetona en C-16
1173 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1011 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
RMN ¹H	
0.89 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
1.29 (q, 2H)	-CH ₂ - del éster
1.57 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
1.59 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
2.28(t, 2H)	-CH ₂ C=O del éster
4.80 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.45 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN ¹³C	
13.90	C ₅
22.29	C ₄
24.72	C ₂
31.50	C ₃
34.64	C ₁
73.30	C-3
121.77	C-6 vinílico
138.98	C-5 vinílico
173.17	CO de un éster
220.17	CO de una cetona en C-16
EM (FAB⁺)	378 (m/z)

6.1.3. Síntesis de 3 β -RCOO-5 α , 6 β -dibromo-androstan-17-ona.



Se colocó en un matraz redondo 0.9 g de éster disuelto en 7 mL de CCl_4 y 8 mL de CH_2Cl_2 . Se adicionó 2.4 mL de una solución de Br_2/CCl_4 (0.9 mL de Br_2 en 10 mL de CCl_4). Se mantuvo en agitación por 2.0 h a temperatura ambiente. Terminado el tiempo de reacción se adicionó 10 mL de una solución de tiosulfato de sodio al 10%. Se transfirió a un embudo de separación donde se adicionó más agua. Se hicieron tres extracciones con CH_2Cl_2 . Se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró en el rotavapor. El producto de la reacción se purificó por recristalización en MeOH obteniéndose un polvo blanco.

Tabla 8. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-etoxiacetoxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVa)

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.86 g, 67%
Punto de fusión (°C)	123-125 °C
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₄ O ₄ Br ₂
Peso molecular (uma)	532
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2947 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1736 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1736 (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1627 (débil)	C=C en C-5
1199 (fuerte)	C-O-C
1199(fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1138 (fuerte)	C-O-C
1020 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
563 (débil)	C-Br
RMN¹H	
1.26 (d, 3H)	CH ₃ - del éster
3.61(q, 2H)	-CH ₂ -O del éter
4.07 (s, 2H)	O-CH ₂ -C=O
4.86 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	Br-CH en C-6
5.59(m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN¹³C	

13.94	C ₃
67.21	C ₂
68.16	C ₁
55.20	C-6 unido a bromo
72.48	C-3
87.12	C-5 unido a bromo
170.21	CO de un éster
220.08	CO de una cetona en C-17
EM (FAB⁺)	532 (m/z)

Tabla 9. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVb).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.87 g, 67%
Punto de fusión (°C)	96-98 °C
Fórmula molecular	C ₂₂ H ₃₂ O ₃ Br ₂
Peso molecular (uma)	502
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2947 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1741 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1741 (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1190 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1021 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3

564 (débil)	C-Br
RMN¹H	
1.13 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
2.31 (q, 2H)	CH ₂ -C00
4.85 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
5.48 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN¹³C	
9.12	C ₂
27.77	C ₁
55.33	C-6 unido a bromo
71.59	C-3
87.38	C-5 unido a bromo
173.82	CO de un éster
220.30	CO de una cetona en C-17
EM (FAB⁺)	502 (m/z)

Tabla 10. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-butirolóxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVc).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.88g, 68%
Punto de fusión (°C)	128-130 °C
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₄ O ₃ Br ₂
Peso molecular (uma)	516
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2946 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂

1726 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1726 (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1267 (fuerte)	C-O (st as) de CH ₃ CO en C-3
1047 (fuerte)	C-O (st si) de CH ₃ CO en C-3
563 (débil)	C-Br
RMN¹H	
0.96 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
1.65 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
2.28 (t, 2H)	-CH ₂ C=O del éster
4.87 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
5.50 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN¹³C	
13.94	C ₃
18.47	C ₂
36.39	C ₁
55.32	C-6 unido a bromo
71.50	C-3
87.40	C-5 unido a bromo
172.97	CO de un éster
220.14	CO de una cetona en C-17
EM (FAB⁺)	516 (m/z)

Tabla 11. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3 β -valeroiloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVd).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.87g, 68%
Punto de fusión (°C)	126-128 °C
Fórmula molecular	C ₂₄ H ₃₆ O ₃ Br ₂
Peso molecular (uma)	530
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2935 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1739 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1731 (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1181 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1020 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
563 (débil)	C-Br
RMN ¹H	
0.91 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
1.5 (t, 2H)	-CH ₂ - del éster
2.28 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
2.30 (t, 2H)	-CH ₂ C=O del éster
4.86 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	Br-CH en C-6
5.49 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN ¹³C	
13.71	C ₄
21.5	C ₃
26.16	C ₂

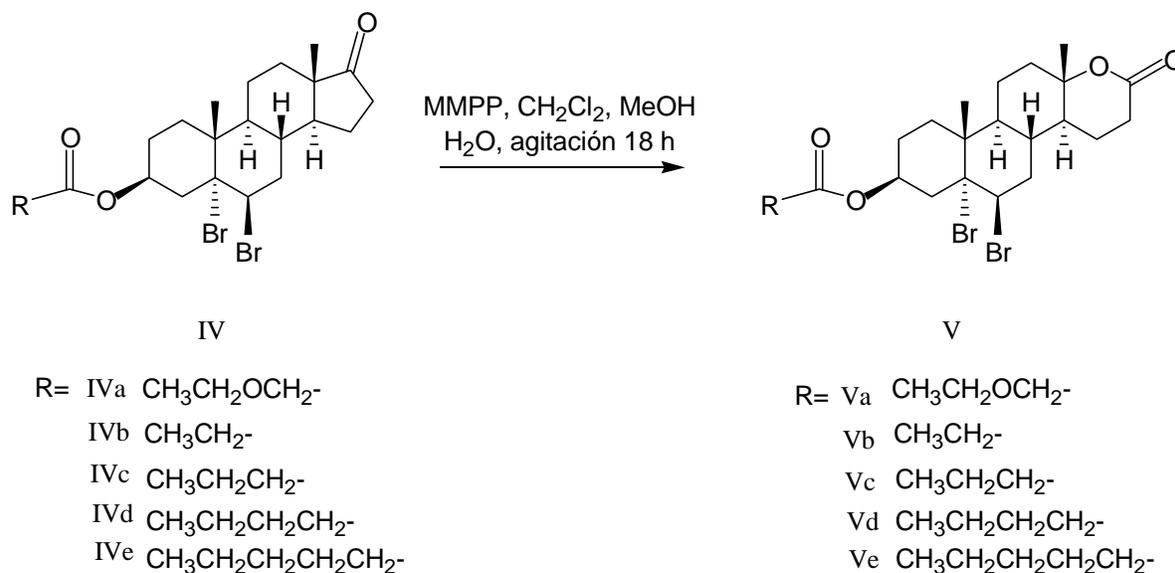
34.84	C ₁
55.33	C-6 unido a Br
71.50	C-3
87.41	C-5 unido a Br
173.15	CO de un éster
220.14	CO de una cetona en C-16
EM (FAB⁺)	530 (m/z)

Tabla 12. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-androsten-17-ona (IVe).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.87g, 69%
Punto de fusión (°C)	133-135 °C
Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₈ O ₃ Br ₂
Peso molecular (uma)	544
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2954 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1731 (fuerte)	C=O de éster en C-3
1731 (fuerte)	C=O de cetona en C-16
1178 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
1019 (fuerte)	C-O de CH ₃ CO en C-3
563 (débil)	C-Br
RMN ¹H	
0.90 (t, 3H)	CH ₃ - del ester
1.32 (q, 2H)	-CH ₂ - del ester

1.59 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
1.64 (m, 2H)	-CH ₂ - del ester
2.29 (t, 2H)	-CH ₂ C=O del ester
4.86 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	Br-CH en C-6
5.49 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN ¹³C	
13.94	C ₅
22.30	C ₄
24.66	C ₂
31.27	C ₃
34.50	C ₁
55.33	C-6 unido a Br
71.51	C-3
87.41	C-5 unido a Br
173.17	CO de un éster
220.17	CO de una cetona en C-16
EM (FAB⁺)	544

6.1.4. Síntesis de 3 β -RCOO-5 α , 6 β -dibromo-D-Homo-17 α -oxa -androstan-17-ona.



En un matraz redondo se colocó 200 mg del derivado (IVa-IVe) en 30 mL de una mezcla de CH₂Cl₂: MeOH. Se adicionó 3.2 g de MMPP y 1mL de agua. Se agitó durante 18 h. Una vez terminado el tiempo de reacción se transfirió a un embudo de separación y se adicionó una solución saturada de NaHCO₃, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se concentró en el rotavapor. El producto de la reacción se purificó por columna con una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo 9:1. Se obtuvo un sólido blanco amorfo.

Tabla 13. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-etoxiacetoxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17-ona (Va).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.188g, 93%
Punto de fusión (°C)	157-159 °C
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₄ O ₅ Br ₂
Peso molecular (uma)	548
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2943 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1732 (fuerte)	C=O de éster
1185 (fuerte)	C-O
1099 (fuerte)	C-O
563 (débil)	C-Br
RMN ¹H	
1.25 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
3.60 (q, 2H)	-CH ₂ -O del ester
4.06 (s, 2H)	O-CH ₂ -COO
4.85 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	Br-CH en C-6
5.55 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN ¹³C	
14.99	C ₃
54.76	C-6 unido a bromo
67.23	C ₂
68.14	C ₁
72.94	C-3

82.72	C-13
86.11	C-5 unido a un Br
169.89	CO de un éster
171.01	CO de un ester en C-17
EM (FAB⁺)	548 (m/z)

Tabla 14. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3 β -propioniloxi-5 α ,6 β -dibromo-D-Homo-17 α -oxa-androstan-17-ona (Vb).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.186 g, 92%
Punto de fusión (°C)	147-149 °C
Fórmula molecular	C ₂₂ H ₃₂ O ₄ Br ₂
Peso molecular (uma)	518
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2943 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1741 (fuerte)	C=O de éster
1190 (fuerte)	C-O
1021 (fuerte)	C-O
564 (débil)	C-Br
RMN ¹H	
1.13 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
2.31 (q, 2H)	CH ₂ -COO
4.84 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	Br-CH en C-6
5.45 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3

RMN ¹³C	
9.11	C ₂
27.76	C ₁
54.89	C-6 unido a bromo
71.46	C-3
82.77	C-13
86.36	C-5 unido a bromo
171.036	CO del ester éster
173.80	CO de una lactona en C-17
EM (FAB⁺)	518 (m/z)

Tabla 15. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-butirolaxi-5α, 6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17-ona (Vc).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.185g, 89%
Punto de fusión (°C)	129-131 °C
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₄ O ₄ Br ₂
Peso molecular (uma)	532
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2952 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1729 (fuerte)	C=O de éster
1181 (fuerte)	C-O
1099 (fuerte)	C-O
566 (débil)	C-Br

RMN¹H	
0.96 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
1.66 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
2.28 (t, 2H)	-CH ₂ C=O del éster
4.86 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	Br-CH en C-6
5.49 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN¹³C	
13.63	C ₃
18.46	C ₂
38.88	C ₁
54.89	C-6 unido a un Br
71.37	C-3
82.75	C-13
86.39	C-5 unido a un Br
171.03	CO de un éster
172.96	CO de una lactona en C-17
EM (FAB⁺)	532 (m/z)

Tabla 16. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-androstan-17-ona (Vd).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.183g, 88%
Punto de fusión (°C)	143-145 °C
Fórmula molecular	C ₂₄ H ₃₆ O ₄ Br ₂
Peso molecular (uma)	546

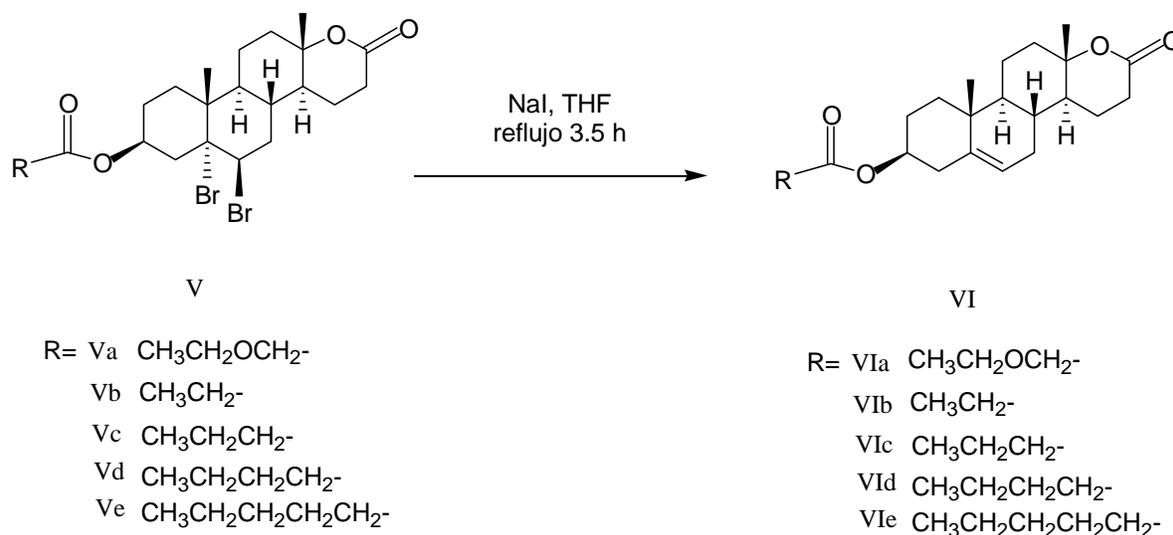
VALOR ESPECTROSCÓPICO	ASIGNACIÓN
IR (cm⁻¹)	
2941 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1730 (fuerte)	C=O de éster
1181 (fuerte)	C-O
1020 (fuerte)	C-O
563 (débil)	C-Br
RMN ¹H	
0.92 (t, 3H)	CH ₃ - del ester
1.6 (t, 2H)	-CH ₂ - del éster
2.27 (m, 2H)	-CH ₂ - del ester
2.29 (t, 2H)	-CH ₂ C=O del ester
4.85 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	Br-CH en C-6
5.48 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN ¹³C	
13.70	C ₄
22.29	C ₃
26.14	C ₂
33.45	C ₁
54.89	C-6 unido a Br
71.37	C-3
82.74	C-13
86.39	C-5 unido a Br
170.98	CO de un éster
173.14	CO de una lactona en C-17
EM (FAB⁺)	546 (m/z)

Tabla 17. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3 β -hexanoiloxi-5 α ,6 β -dibromo-D-Homo-17 α -oxa-androstan-17-ona (Ve).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.180 g, 87%
Punto de fusión (°C)	137-139 °C
Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₈ O ₄ Br ₂
Peso molecular (uma)	560
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2950 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1732 (fuerte)	C=O de éster
1186(fuerte)	C-O
1099 (fuerte)	C-O
566 (débil)	C-Br
RMN ¹H	
0.88 (t, 3H)	CH ₃ - del éster
1.30 (q, 2H)	-CH ₂ - del éster
1.58 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
1.61 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
2.27(t, 2H)	-CH ₂ C=O del éster
4.83 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	Br-CH en C-6
5.46 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
RMN ¹³C	
13.92	C ₅
22.29	C ₄

24.64	C ₂
31.26	C ₃
34.47	C ₁
54.88	C-6 unido a Br
71.37	C-3
82.80	C-13
86.37	C-5 unido a Br
173.17	CO de un éster
173.19	CO de una lactona en C-16
EM (FAB⁺)	560 (m/z)

6.1.5. Síntesis de 3β- RCOO-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona.



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocó 300 mg del derivado (Va-Ve) disuelto en 5 mL de THF y se adicionó 3.5 mmol de NaI disueltos en 5 mL de THF. La mezcla se mantuvo a refluxo durante 3.5 h, terminado este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se adicionó una solución saturada de tiosulfato de sodio, se

extrajo tres veces con 5 mL de CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El sólido obtenido se purificó por columna empleando una mezcla de *n*-hexano:acetato de etilo 9:1.

Tabla 18. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VIa).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.196g, 92 %
Punto de fusión (°C)	124-126 °C
Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₈ O ₄
Peso molecular (uma)	402
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2933 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1723 (fuerte)	C=O de éster
RMN ¹H	
1.28 (t, 3H)	CH ₃ - del ester
3.60 (q, 2H)	-CH ₂ - del ester
4.05 (s, 2H)	-CH ₂ C=O del ester
4.73 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.47 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN ¹³C	
14.98	C ₃
67.14	C ₂
68.23	C ₁
74.27	C-3

82.70	C-13
121.9	C-6 vinílico
141.03	C-5 vinílico
170.05	CO de un éster
171.01	CO de una lactona en C-17
EM (FAB⁺)	403 (m/z)

Tabla 19. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-propioniloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VIb).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.194g, 93%
Punto de fusión (°C)	170-172 °C
Fórmula molecular	C ₂₂ H ₃₂ O ₄
Peso molecular (uma)	360
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2950 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1731 (fuerte)	C=O de éster
1183 (fuerte)	C-O
1013 (fuerte)	C-O
RMN ¹H	
1.129 (t, 3H)	CH ₃ - del ester
2.30 (q, 2H)	CH ₂ -C=O
4.61 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.38(dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6

RMN ¹³C	
9.14	C ₂
27.87	C ₁
73.29	C-3
83.06	C-13
121.39	C-6 vinílico
139.63	C-5 vinílico
171.35	CO del ester éster
173.92	CO de una lactona en C-17
EM (FAB⁺)	361 (m/z)

Tabla 20. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-butirolaxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VIc).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.195g, 92%
Punto de fusión (°C)	189-191 °C
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₄ O ₄
Peso molecular (uma)	374
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2948 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1731 (fuerte)	C=O de éster
1183 (fuerte)	C-O
1107 (fuerte)	C-O

RMN¹H	
0.95 (t, 3H)	CH₃ - del éster
1.65 (m, 2H)	- CH₂ - del éster
2.27 (t, 2H)	- CH₂C=O del éster
4.62 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.38 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN¹³C	
13.61	C ₃
18.51	C ₂
38.85	C ₁
73.21	C-3
83.07	C-13
121.39	C-6 vinílico
139.63	C-5 vinílico
171.36	CO de un éster
173.08	CO de una lactona en C-17
EM (FAB⁺)	375 (m/z)

Tabla 21. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3 β -valeroiloxi-D-Homo-17 α -oxa-5-androsten-17-ona (VIId).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.193g, 91%
Punto de fusión (°C)	106-108 °C
Fórmula molecular	C ₂₄ H ₃₆ O ₄
Peso molecular (uma)	388
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2949 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1730 (fuerte)	C=O de éster
RMN ¹H	
0.90 (t, 3H)	CH ₃ - del ester
1.33 (q, 2H)	-CH ₂ - del ester
1.60 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster
1.61 (m, 2H)	-CH ₂ - del ester
2.29 (t, 2H)	-CH ₂ C=O del ester
4.60(m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.37 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN ¹³C	
13.87	C ₅
22.29	C ₄
24.73	C ₂
31.29	C ₃
34.36	C ₁
73.18	C-3

83.05	C-13
121.38	C-6 vinílico
139.64	C-5 vinílico
171.23	CO de un éster
173.29	CO de una lactona en C-16
EM (FAB⁺)	389 (m/z)

Tabla 22. Propiedades físicas y espectroscópicas de la 3β-hexanoiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VIe).

PROPIEDAD	VALOR
Rendimiento	0.192g, 89%
Punto de fusión (°C)	117-119 °C
Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₈ O ₄
Peso molecular (uma)	402
VALOR ESPECTROSCÓPICO	
IR (cm⁻¹)	ASIGNACIÓN
2948 (media)	C-H de -CH ₃ Y CH ₂
1731 (fuerte)	C=O de éster
1176 (fuerte)	C-O
1096 (fuerte)	C-O
RMN ¹H	
0.89 (t, 3H)	CH ₃ - del ester
1.31 (q, 2H)	-CH ₂ - del ester
1.58 (m, 2H)	-CH ₂ - del éster

1.63 (m, 2H)	-CH ₂ - del ester
2.27 (t, 2H)	-CH ₂ C=O del ester
4.62 (m, 1H)	H base de CH ₃ -COO- en C-3
5.39 (dd 1H; J ₁ =4Hz y J ₂ =2Hz)	C=CH en C-6
RMN ¹³C	
13.90	C ₅
22.30	C ₄
24.71	C ₂
31.27	C ₃
34.39	C ₁
73.21	C-3
83.06	C-13
121.39	C-6 vinílico
139.64	C-5 vinílico
171.24	CO de un éster
173.27	CO de una lactona en C-16
EM (FAB⁺)	403 (m/z)

5.2. PARTE BIOLÓGICA

5.2.1. ENSAYO *in vivo*.

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

El efecto antiandrogénico de los esteroides sobre las vesículas seminales de hámsteres machos (150-200 g) castrados, de la cepa Syrian Goleen, fue determinado en 8 grupos de cuatro animales por experimento. Los animales fueron seleccionados al azar y gonadectomizados quince días antes del experimento, manteniéndolos a una temperatura controlada de 22 °C y en periodos de luz-oscuridad de 12h. A cada animal de los diferentes grupos se le administró subcutáneamente (s.c.) 200 mg de testosterona (T) y cada uno de los esteroides evaluados 0.5 mL de aceite de castor (vehículo), por periodos de 24 h durante tres días. Se utilizaron como controles a un grupo que se le administró finasterida (F) mas testosterona, y otro que se le administró únicamente testosterona disuelta en el vehículo. Después del tratamiento, los hámsters fueron sacrificados mediante la anestesia con éter y posteriormente se realizó la disección de las vesículas seminales para ser pesadas.

Los esteroides sintetizados fueron comparados contra la finasterida por que es el medicamento que comercialmente esta disponible para el tratamiento del cáncer de próstata y la Hiperplasia Prostática Benigna y fue utilizado como control negativo en el experimento.

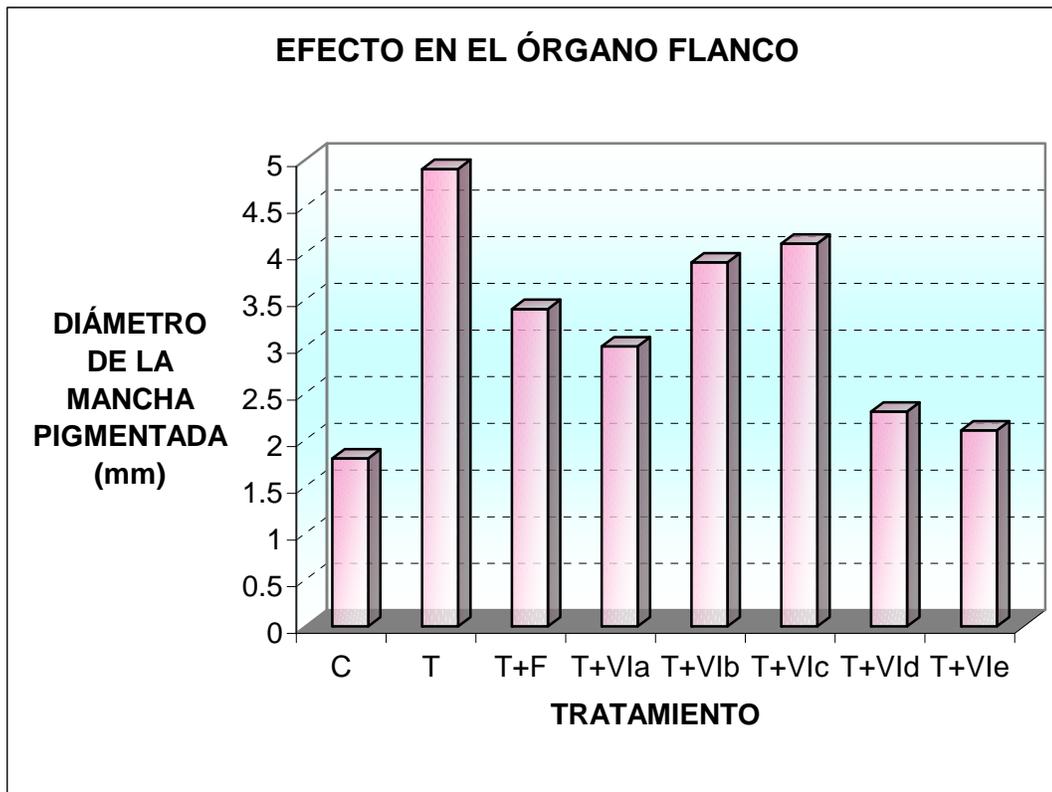


Figura 10. Efecto antiandrogénico de los productos finales sobre el órgano flanco (C: control, F: finasterida).

En la figura 10 podemos observar que cuando se le administró testosterona a un grupo de hámsteres el diámetro de la mancha pigmentada aumentó con respecto al grupo control. Cuando a un segundo grupo se le suministró testosterona + finasterida el diámetro se vio disminuido de 4.9 mm a 3.4 mm. El mismo efecto se observó en la serie de derivados esteroidales VIa, VIb, VIc, VIId y VIe presentando diámetros de 3, 3.9, 4.1, 2.3 y 2.1 mm respectivamente.

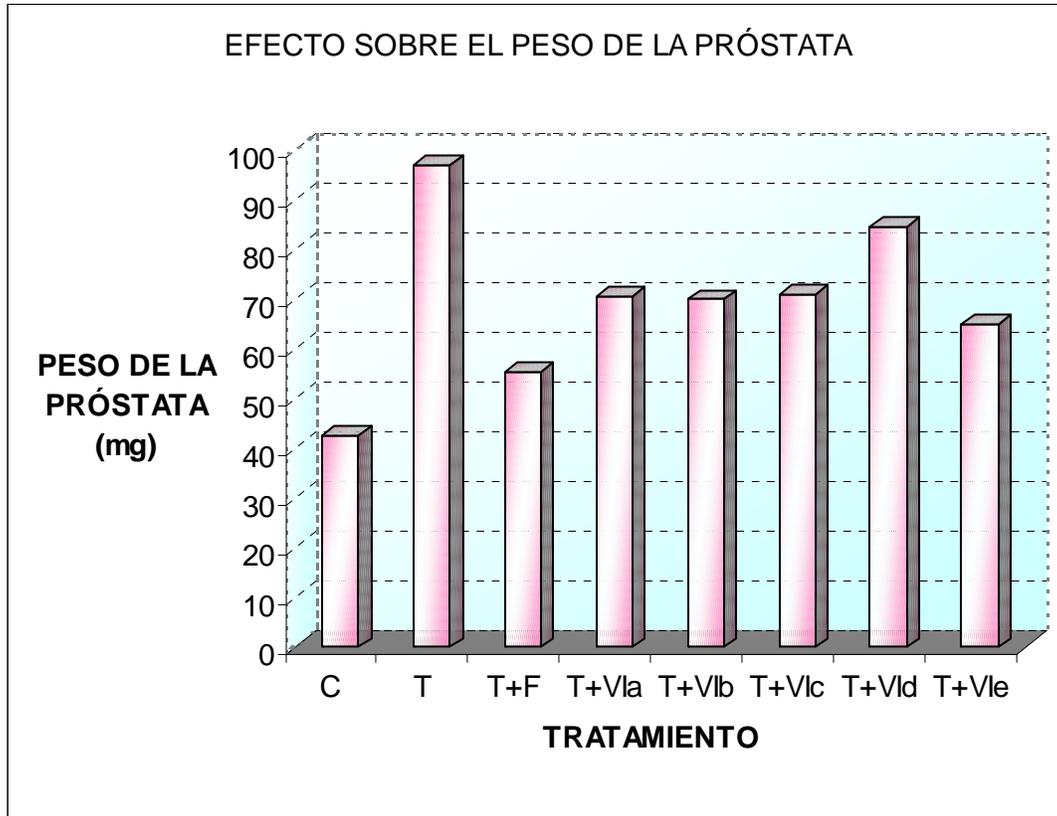


Figura 11. Efecto antiandrogénico de los productos finales sobre el peso de la próstata (C: control, F: finasterida).

En la figura 11 podemos observar que cuando se le administró testosterona a un grupo de hámsteres el peso de la próstata aumentó con respecto al grupo control. Cuando a un segundo grupo se le suministró testosterona + finasterida el peso se vio disminuido a 55.5 mg. El mismo efecto se observó en la serie de derivados esteroidales VIa, VIb, VIc, VIId y VIe presentando diámetros de 70.7, 70, 71.1, 84.7 y 65.13 mg respectivamente.

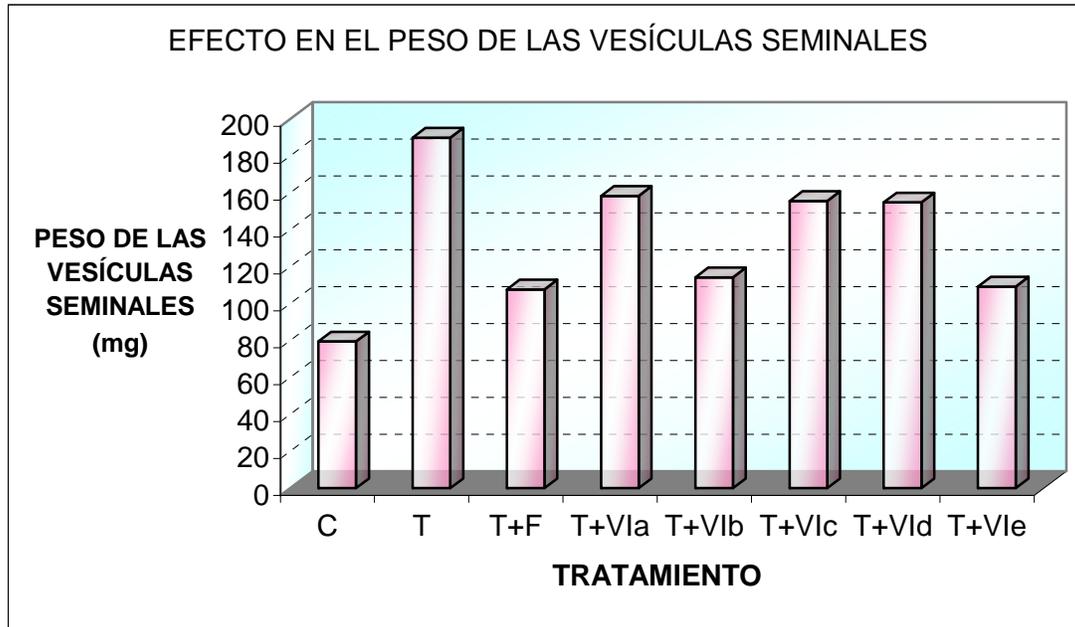


Figura 12. Efecto antiandrogénico de los productos finales sobre el peso de las vesículas seminales (C: control, F: finasterida).

En la figura 12 podemos observar que cuando se le administró testosterona a un grupo de hámsteres el peso de las vesículas seminales aumentó con respecto al grupo control. Cuando a un segundo grupo se le suministró testosterona + finasterida el peso se vio disminuido a 107.7 mg. El mismo efecto se observó en la serie de derivados esteroidales VIa, VIb, VIc, VI d y VI e presentando un peso de 158.3, 114.2, 155.6, 154.8 y 109.2 mg respectivamente.

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1. PARTE QUÍMICA

En la ruta de síntesis planteada en este trabajo, se empleó como materia prima la 3 β -acetoxi-5-androsten-17-ona, debido a que es un compuesto comercialmente disponible, con un costo accesible y es considerado como punto de partida en la síntesis de diversos fármacos esteroidales. Como paso previo a la síntesis se caracterizó la materia prima por sus propiedades físicas y espectroscópicas, correlacionando con los datos de la literatura. En IR se presentaron las bandas de alargamiento C-H de metilos y metilenos alrededor de 2948 cm⁻¹ y las correspondientes a carbonilos en 1740 cm⁻¹ y 1726 cm⁻¹ que son característicos de un carbonilo de éster en C-3 y un carbonilo de cetona en C-17 respectivamente. También se observó una señal débil en 1666 cm⁻¹ que correspondió al doble enlace del C-5. En RMN¹H se observaron tres señales simples (s) en 0.89, 1.05, y 2.03 ppm integrando para tres protones cada una, que fueron asignadas a los metilos C-18, C-19, y C-1'. Los hidrógenos del grupo metilo en C-18 se encontraron a campos ligeramente más altos debido a su posición dentro del cono de protección que genera el grupo carbonilo en C-17, mientras que los hidrógenos del metilo en C-2' se encontraron en la zona de desprotección del carbonilo de éster al que estaba unido, desplazándolo a campos bajos (desplazamientos mayores). También se observó una señal múltiple (m) que integra para un protón en 4.60 ppm, correspondiente al protón base del grupo acetoxi en C-3. La señal doble de doble (dd) que integra para un protón en 5.41 ppm que correspondió a un protón en C-6, el cual se encuentra acoplado a dos protones vecinos en C-7 (J=4Hz) y también mostró un acoplamiento alílico con los protones en C-4 (J=2 Hz). En RMN¹³C se observó la señal característica para un carbono correspondiente a un carbonilo de cetona (C-17) en 220.97 ppm, a un carbono del grupo éster en 170.48, un carbono cuaternario (C-

5) de un doble enlace en 139.90 ppm y un carbono terciario (C-6) parte de un doble enlace en 121.83 ppm.

Como primer paso en la ruta sintética se realizó una hidrólisis en medio básico del grupo acetoxi con la finalidad de obtener la 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona. Esta se obtuvo con un rendimiento del 99%. Se caracterizó por sus propiedades físicas y espectroscópicas. En IR se presentó una banda mediana en 3425.71 cm⁻¹ característica de un OH producto de la hidrólisis. En 2948 cm⁻¹ se presentaron las bandas de alargamiento C-H de metilos y metilenos. Mostró una banda fuerte en 1742 cm⁻¹ característica del carbonilo de cetona en C-17. En RMN¹H se observó dos señales simples (s) que integran para tres protones cada una en 0.89 y 1.04 ppm correspondientes a los protones de los metilos en C-18 y C-19 respectivamente. También se observó una señal múltiple (m) que integra para un protón en 3.53 ppm, correspondiente base hidroxil en C-3. La señal doble de dobles (dd) que integró para un protón en 5.38 ppm correspondió a un protón en C-6, el cual se encuentra acoplado a dos protones vecinos en C-7 (J= 4 Hz) y también mostró un acoplamiento alílico con los protones en C-4 (J= 2 Hz). En RMN¹³C se observó la señal característica del grupo ceto en C-17 en 221.07, se conservaron las señales en C-5 y C-6 del doble enlace en 141.00 y 120.89 ppm respectivamente. También se observó en 71.50 ppm el carbono C-3 unido al grupo hidroxil (Tabla 2).

Uno de los objetivos de la secuencia sintética plateada consistió en la formación de un éster en C-3 con el fin de hacerlo más liposoluble. Con este propósito se aprovechó el grupo OH en C-3 de la deshidroepiandrosterona el cual se esterificó en presencia de DCC y DMAP con cinco ácidos diferentes: el ácido etoxiacético, propiónico, butírico, valérico y hexanoico. Los productos obtenidos se obtuvieron en un rendimiento que va del 73-80 % y se caracterizaron por sus propiedades físicas y espectroscópicas. En IR se logró observar una banda fuerte entre 1740-1770 cm⁻¹ característica del carbonilo del grupo éster. En RMN¹H se observó para todos los derivados la formación de una señal triple que integró para dos protones que corresponde al metileno unido al carbonilo del éster que presentó un desplazamiento de 2.2-2.3 ppm (Tabla 4-7), para el derivado del ácido etoxiacético se

observó una señal simple que integra para dos protones, con un desplazamiento en 3.60 ppm debido a que se encuentra unido a un carbonilo de un éster y un oxígeno de un éter (Anexo 9). En RMN¹³C se observó la señal característica del grupo carbonilo de éster para los cinco derivados en un rango de 173.91-168.97 ppm (Anexo 10, 15, 22 y 26). En EM se encontró un pico base de 271 unidades correspondientes a la pérdida del grupo éster.

El siguiente objetivo de la ruta sintética fue la protección de la doble ligadura de los derivados (IVa-IVe) en C-5 mediante una bromación que se realizó con Br₂ disuelto en CCl₄. Los productos se obtuvieron con un rendimiento del 69-67%. En RMN¹H se observó que la señal dd que integró para un protón en C-6 cambió su desplazamiento a campo alto (4.85-4.87 ppm) característico de un hidrógeno unido a un Br (Anexos 29, 33, 37, 41 y 45). RMN¹³C mostró una señal con un desplazamiento de 55.20-55.33 ppm que correspondió al C-6 unido a Br y en un rango de 71.50-87.91 ppm el C-5 unido a Br (Anexos 30, 34, 38, 42 y 46).

El tercer objetivo de este proyecto fue la expansión del anillo D para cada derivado en forma de una lactona, para lo cual se partió de los derivados IVa-IVe los cuales se hicieron reaccionar con MMPP durante 18 h. Esta reacción se logró optimizar del método reportado por Marwah y colaboradores.⁵⁴ Los rendimientos obtenidos van del 87 al 93% (Tablas 13-17). En IR se observó una banda fuerte entre 1740-1770 cm⁻¹ característica del grupo carbonilo del éster (Anexo 51, 55, 59, 63 y 67). En RMN¹³C se observó la desaparición de la señal del carbono que forma el grupo ceto y la aparición de una señal de carbonilo de éster de una lactona con un desplazamiento de 173.08-173.92 ppm (Anexo 50, 54, 58, 62 y 66).

Después de la formación de la lactona el siguiente objetivo fue la regeneración de la doble ligadura en C-5 obteniendo los derivados VIa-VIe. Los derivados Va-Ve se mantuvieron en una solución de THF a reflujo en presencia de NaI durante 3.5 h. Los

rendimientos obtenidos fueron del 89-93%. RMN¹H mostró que el protón unido al C-6 de la estructura esteroideal cambió de desplazamiento a campo bajo en un intervalo de 5.37-5.39 ppm correspondiente a protones vinílicos (Anexo 68, 73, 77, 81 y 85). En RMN¹³C se observó un desplazamiento de 139.62-139.64 ppm correspondiente al C-5 y un desplazamiento entre 121.38-121.39 ppm de C-6 (Anexo 69, 74, 78, 82 y 86). Con estas señales observadas se confirmó la regeneración de la doble ligadura en C-5.

6.2. PARTE BIOLÓGICA

En el ensayo *in vivo* realizado para medir el efecto en órgano flanco se observó que los compuestos evaluados lograron disminuir el diámetro de la mancha pigmentada, pero sólo VIa, VI d y VI e resultaron ser mejores que la finasterida en la inhibición de la enzima 5 α -reductasa ya que lograron reducir el diámetro de los nódulos pigmentados los cuales son capaces de metabolizar la T a DHT.

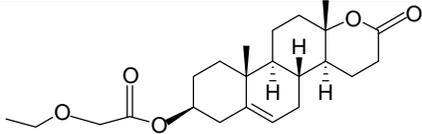
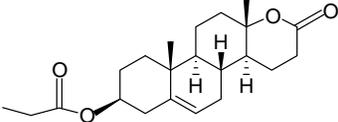
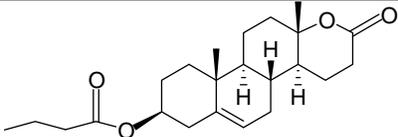
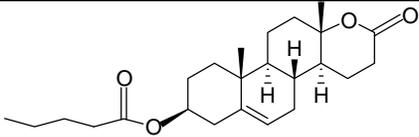
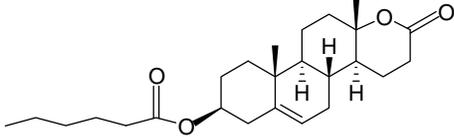
Otro de los métodos empleados en el ensayo *in vivo* fue el efecto de los derivados esteroideales en el peso de la próstata. Todos los compuestos evaluados disminuyeron el peso de la próstata, pero ninguno mostró mayor actividad que la finasterida.

En el caso de la medición del efecto en el peso de las vesículas seminales obtuvimos que todos los compuestos evaluados disminuyeron el peso de las vesículas pero solo el compuesto VI e mostró una actividad parecida a la finasterida.

En este trabajo se realizó un estudio en el cual se correlacionó la actividad biológica con la capacidad del esteroide de penetrar rápidamente la membrana celular y formar un complejo con el receptor androgénico. Como consecuencia de esto la molécula exhibe una actividad antiandrogénica. La capacidad del esteroide de penetrar la membrana celular (lipofilia) se puede determinar calculando en la computadora el LogP (coeficiente de partición) utilizando el programa Chem 3D versión 9.0. En nuestro laboratorio se ha observado que cuando el LogP calculado del compuesto es más alto que el de la finasterida

(LogP = 2.92), el compuesto muestra una mayor actividad.⁵⁵ En la figura 10 se puede observar que los compuestos VIId y VIe con un LogP de 4.34 y 4.75 (Tabla 23) respectivamente muestran una actividad biológica aproximadamente 70% más activa en proporción al fármaco de elección para el tratamiento de la HPB.

Tabla 23. LogPc de los compuestos VIa-VIe.

Número del compuesto	Estructura de la molécula	LogPc
VIa		2.85
VIb		3.50
VIc		3.92
VIId		4.34
VIe		4.75

7. CONCLUSIONES

Con el presente trabajo de investigación podemos concluir los siguientes puntos:

- Se logró desarrollar una ruta sintética que permitió obtener cinco nuevos derivados de la deshidroepiandrosterona en rendimientos aceptables, además, se optimizó el paso sintético de la formación de la lactona en el anillo D de la estructura esteroideal en un menor tiempo que el reportado en la literatura.
- Se realizó la evaluación biológica *in vivo* de los compuestos sintetizados, en tres modelos: órgano flanco, efecto en el peso de la próstata y en el peso de las vesículas seminales concluyendo con los datos obtenidos que el número de átomos de carbono en la cadena del ester en C-3 ejerce un efecto antiandrogénico en la actividad de la inhibición de la enzima 5α -reductasa, siendo el compuesto VIe con una cadena de 6 átomos de carbonos mas activo que la Finasterida.
- En la actualidad se encuentran realizando las pruebas *in vitro* para determinar si algún compuesto sintetizado en el presente trabajo podría ser selectivo hacia una isoforma de la enzima 5α -reductasa y mostrar una actividad mayor que la finasterida.

BIBLIOGRAFÍA

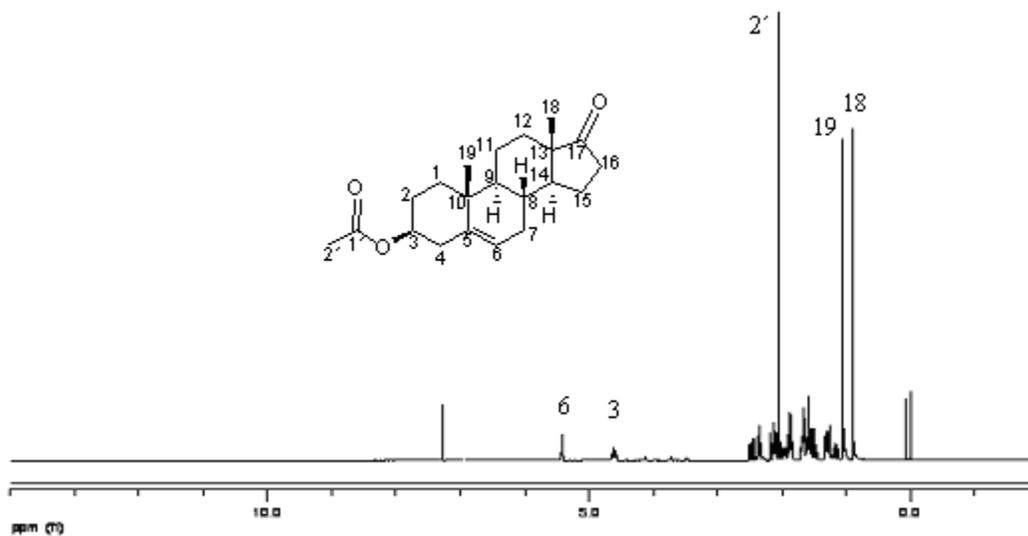
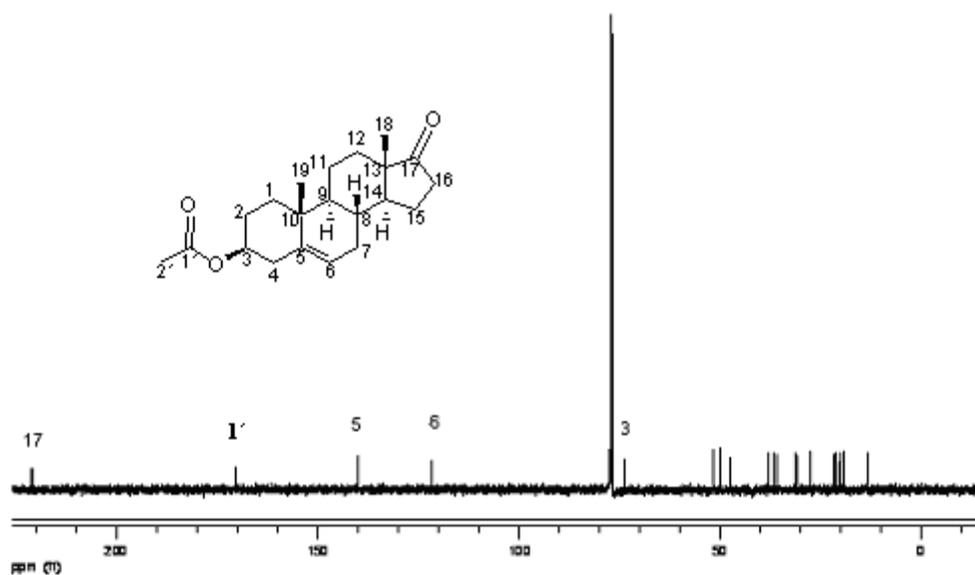
1. Segura T. **Síntesis de ésteres derivados de la progesterona con un átomo de halógeno en C-4.** Tesis de maestría. Universidad Nacional Autónoma de México. 2008. 2.
2. Fernández-Trasguerras J. A. Bellida C., **Fisiología Humana**, Mc. Graw Hill, Interamericana de España, España, 1992, Capítulos 84, 103-106.
4. Huggins, C.V. Hodges. **Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate.** *Cancer Res.*1941, **1**, 293-297.
5. Adkins R., García M., **Effect of flutamide (an antiandrogen) and diethylstilbestrol on the reproductive behavior of Japanese quail.** *Physiology and Behavior.*1986, 38, 3, 419-422.
6. L. Klotz. **Hormone therapy for patients with prostate carcinoma.** *Cancer* 2000. **88**. 3009-3014.
7. J. Anderson, **The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer.** *BJU Int.* 2003. **91**. 455-461.
8. Padma M., Ashok M., Henry A. L., Hiroshy M., Chawnshang C. **C₁₉-Steroids as androgen receptor modulators: Design, discovery, and structure-activity relationship of new steroidal androgen receptor antagonists.** *Biorganic and Medicinal Chemistry.* 2006. **14**. 5933-5947.
9. Witzmann R. **Steroid Keys of life.** Ed. Van Nostrand Reinhold Company. New York. 1977.142-146.
10. Hartmann R. W., Hector M., Haidar S., Ehmer P. B. Reichert W., José J. **Synthesis and evaluation of novel steroidal oxime inhibitors of P450-17(17 α -Hydroxylase/(C17-20-Lyase) and 5 α -reductase types 1 and 2.** *J. Med. Chem.* 2000. **43**. 4266-4277.
11. Cesorcismo R. J., Carr D. **Therapy update prostate cancer: Current and evolving strategies.** *Am. J. Health-Syst Pharm.* 1996. **53**. 381-396.
12. Metcalf B. W., Levy M. A., Holt D. **Inhibitors of steroid 5 α -reductase in benign prostatic hyperplasia, male pattern baldness and acne.** *Trends Pharmacol. Science.* 1989. **10**. 491-495.
13. Bratoeff E., Quiroz A., Ramírez E., Murillo E., Flores G., Cabeza M. **Steroidal Antiandrogens and 5 α -reductase inhibitors.** *Curr. Med. Chem.* 1999. **6**. 1107-1123.

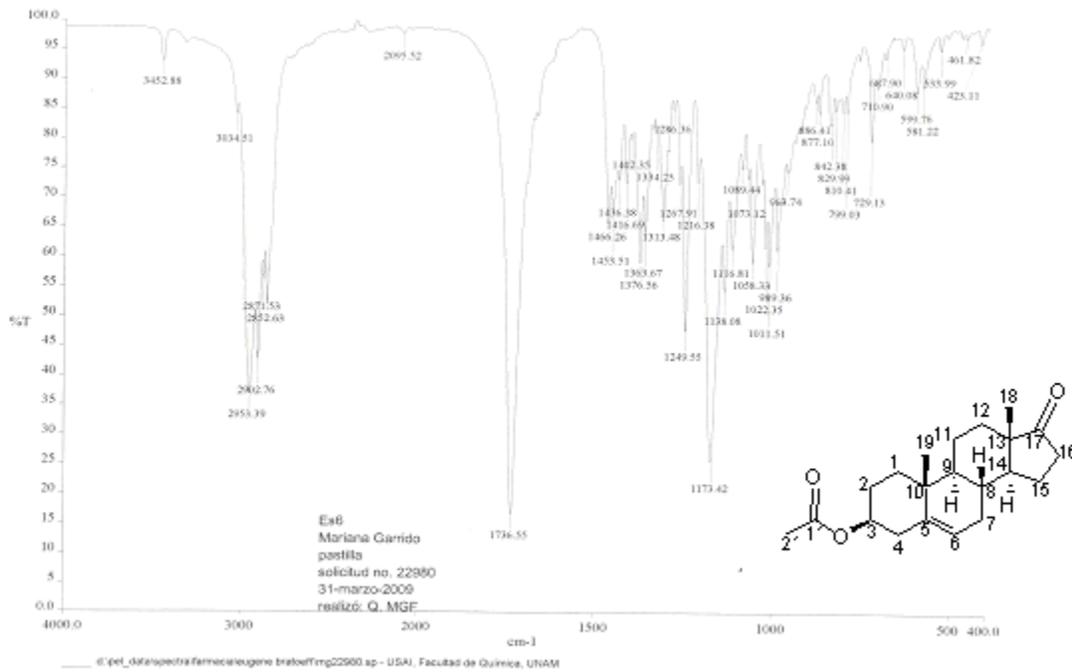
14. Ramírez E. **Síntesis de 17alfa-aciloiloxi derivados del pregnano con un sustituyente en C-16-beta como antiandrógenos.** Tesis de doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México. México. 2002. 2-4.
15. Harper H. A., Rodwel V. W., Mayes P. A. **Review of physiological chemistry.** LANGE medical publications. 17th ed. Canada. 1979. 118-122.
16. Steers W. D. **5 α -reductase activity in the prostate.** *Urology*. 2001. **58**. 17-24.
17. Chang C., Kokontis J., Liao S. **Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptors.** *Science*. 1988. **240**. 324-326.
18. Evans R.M. and Hollenberg S.M. **Zinc Fingers: Gilt by association.** *Cell* 1988. **52**. 1-3.
19. Hollenberg S. M. and Evans R. M. **Múltiple and cooperatives trans activation domains of the human glucocorticoid receptor.** *Cell*. 1988. **55**. 899-906.
20. Ramírez E., Cabeza M., Bratoeff E., Heuze I., Pérez V., Valdez D., Ochoa M., Teran N., Jiménez G., Ramírez T. **Síntesis and Pharmacological Evaluation of New Progesterone Esters as 5 α -reductase Inhibitors.** *Chem Pharm. Bull*. 2005. **53**(12). 1515-1518.
21. Labrie F., Sugimoto Y., Luu-The, et al. **Structure of human type II 5 α -reductase gene.** *Endocrinology*. 1992. **131**. 1571-1573.
22. Isaacs J. T. **5 α -reductase inhibitors and the treatment of benign prostatic hyperplasia.** *Drugs of Today*. 1993. **298**. 335-342.
23. Thigpen A. E., Silver R. I., Guileyardo J. M., McConell J. D., Rusell D. W. **Tissue Distribution and ontogeny of steroid 5 α -reductase isozyme expression.** *J. Clin. Invest*. 1993. **92**. 903-910.
24. Cabeza M., Flores E., Heuze I., Sánchez M., Bratoeff E., Ramírez E., Francolugo V.A. **Novel 17 substituted pregnadiene derivatives as 5 α -reductase inhibitors and their binding affinity for the androgen receptor.** *Chem Pharm. Bull* 2004. **52** (5). 535-539.
25. Xuan L., Cailin C., Shankar M. S., Fernand L. **The enzyme and inhibitors of 4-ene-3-oxosteroid 5 α -oxidoreductase.** *Steroids*. 1995. **60**. 430-441.
26. Rusell D. W. and Wilson J. D. **Steroid 5 α -reductase: Two genes/two enzymes.** *Annu. Rev. Biochem*. 1994. **63**. 25-61.
27. Weinberg R. **How cancer arises.** *Scientific American*. 1996. **275**. 32-40.
28. Garnick M. B. **The dilemmas of prostate cancer.** *Scientific American*. 1994. **270**. 52-59.
29. <http://www.inegi.gob.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2007>
30. Berry S. J., et al. **The Development of human benign prostatic hyperplasia with age.** *J. Urol*. 1984. **132**.474.

-
31. Garnick M. B. and Fair W. R. **Combating prostate cancer.** *Scientific American.* 1998. **279.** 44-53.
32. Zaridze D. G. and Boyle P. **Cancer of prostate: Epidemiology and aetiology.** *J. Urol.* 1987. **59.** 493-502.
33. Klein E. A. **Management of prostate cancer.** Humana Press. 2^a ed. 2004. 28 y 37 pp.
34. Armenian H. K. Lilienfeld A. M. Diamond E. L. Bross I. D. J. **Relation between benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate: A prospective and retrospective study.** *Lancet.* 1974. ii. 115-117.
35. Dollinger M., Rosenbaum E. H., Tempero M., Mulvihill S. **Everyone's guide to therapy: how cancer is diagnosed, treated, and managed day to day.** Ed. Andrews McMell Publishing. 4^a ed. 2002. 721-723.
36. Hanks G. E. and Scardino P. T. **Does screening for prostate cancer make?.** *Scientific American.* 1996. **275.** 80-81.
37. Brueggemeier R. W. "Male sex hormones, analogs and antagonists" in: **Burguer's Medicinal Chemistry and Drug Discovery.** John Wiley. 5^a ed. USA. 1996. Cap. 42.
38. Rasmusson G. H. and Torrey J. H. **Therapeutic control of androgen action.** *Ann Rep. Med. Chem.* 1994. **29.** 225.
39. Neumann F., and Topper M. **Pharmacology of antiandrogens.** *J. Steroid Biochem.* 1968. (25 5B). 885-895.
40. Neuman F. **The antiandrogen cyproterone acetate: Discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research.** *Clin. Exp. Endocrinol.* 1994. **29.** 225.
41. Harris G., Azzolina B., Bagisky W., et al. **Identification and selective inhibition of an isozyme of steroid 5 alpha-reductase in human scalp.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992. **89.** 10787.
42. Mangan F. R., and Ainwaring I. P. **An explanation of the antiandrogenic properties of 6 - bromo-17 -hydroxy-17 -methyl-4-oxa-5 -androstane-3-one.** *Steroids.* 1972. **20.** 331.
43. Wakeling A. E., Furr B. J. A., Glen A. T. and Hughes L. R. *J. Steroids Biochem.* 1981. **15.** 355.
44. Neuman F. And Berswordt-Wallrabe R. V. **Effects of the androgen antagonist cyproterone acetate on the testicular structure, spermatogenesis and accessory sexual glands of testosterone-treated adult hypophysectomized rats.** *J. Endocrinol.* 1966. **35.** 363.
45. Herrera H. E. **Síntesis y evaluación antiandrogénica de nuevos derivados del D- homo preengño: 17 α -benzoiloxi-16 β -fenil-6-halo-17 β -metil-Dhomo-4,6-pregnadien-3,17^a-diona.** Tesis de Maestría. Universidad Autónoma de México. 2005. 114

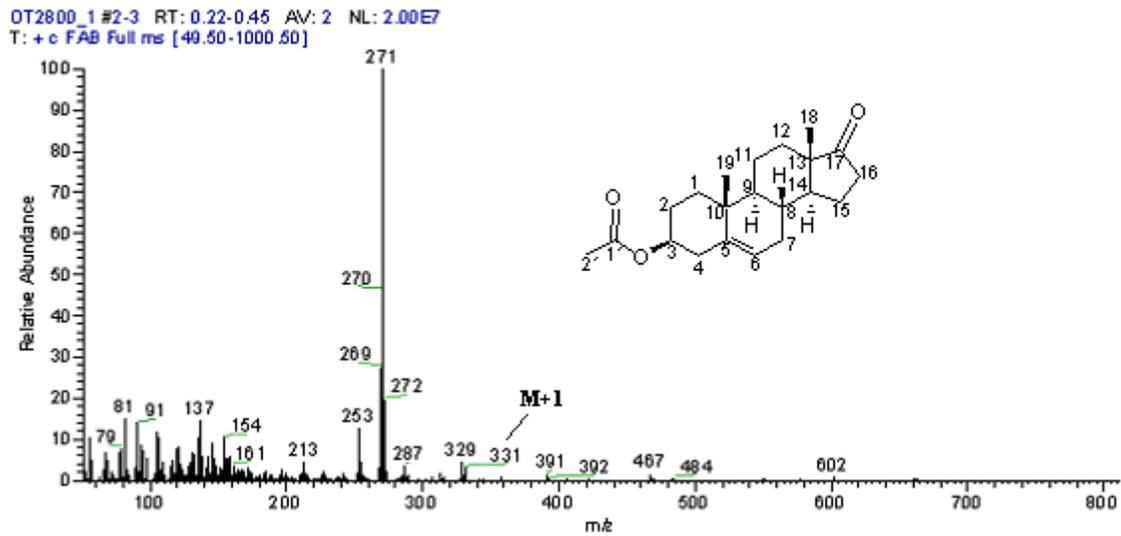
-
46. Shutsung L., Howell D., and Chang T. **Action of a Nonsteroidal Antiandrogen, Flutamide, on the Receptor Binding and Nuclear Retention of 5 α -Dihydrotestosterone in Rat Ventral Prostate.** *Endocrinol.* 1974. **94.** 1205.
47. Eri L. M. and Tveter K. J. **A prospective placebo-controlled study of the antiandrogen Casodex as treatment for patients with benign prostate hyperplasia.** *J. Urol.* 1993. **150.** 90.
48. Eli C. **Ketoconazole binds to the human androgen receptor.** *Hormone Metab. Res.* 1992. **34.** 367-370.
49. Espada M. y Avendaño C. **“Inhibidores enzimáticos como farmacodinámicos” en Madrid.** España. 1996. Cap. 10. 292-295
50. Brodgen R. N. and Chrisp P. **Flutamide: A review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer.** *Drugs and Aging.* 1991. **1.** 104-115.
51. Kaisary A. V. **Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen.** *Casodex. The prostate.* 1994. **5.** 27-33.
52. Bull G. H., García-Calvo M., et al. **Mechanism-based inhibition of human steroid 5-reductase by finasteride: Enzyme-catalyzed formation of NADP-Dihydrofinasteride, a potent bisubstrate analog inhibitor.** *J. Am. Chem. Soc.* 1996. **118.** 2359-2365.
53. Levy M. A., Brandt M., Greway A. T. **Identification of the NADP(H) binding site of rat liver microsomal 5 alpha-reductase (Isoenzyme-1): Purification of a photolabeled peptide corresponding to the adenine binding domain.** *Biochemistry.* 1990. **29.** 2808-2815.
54. P. Marwah, A. Marwah, A. Lardy, H. Miyamoto, C. Chang. **C19-Steroids as androgen receptor modulators: Design, discovery, and structure-activity relationship of new steroidal androgen receptor antagonists.** *Bioorg. Med. Chem.* 2006. **14.** 5933-5947.
55. Cabeza M., Bratoeff E., Ramírez E., Heuze I., Recillas S., Berrios H., Cruz A., Cabrera O., Pérez V. **Biological activity of novel progesterone derivatives having a bulky ester side chains at C-3.** *Steroids.* 2008. **73.** 838-843.

ANEXO DE ESPECTROSCOPIA

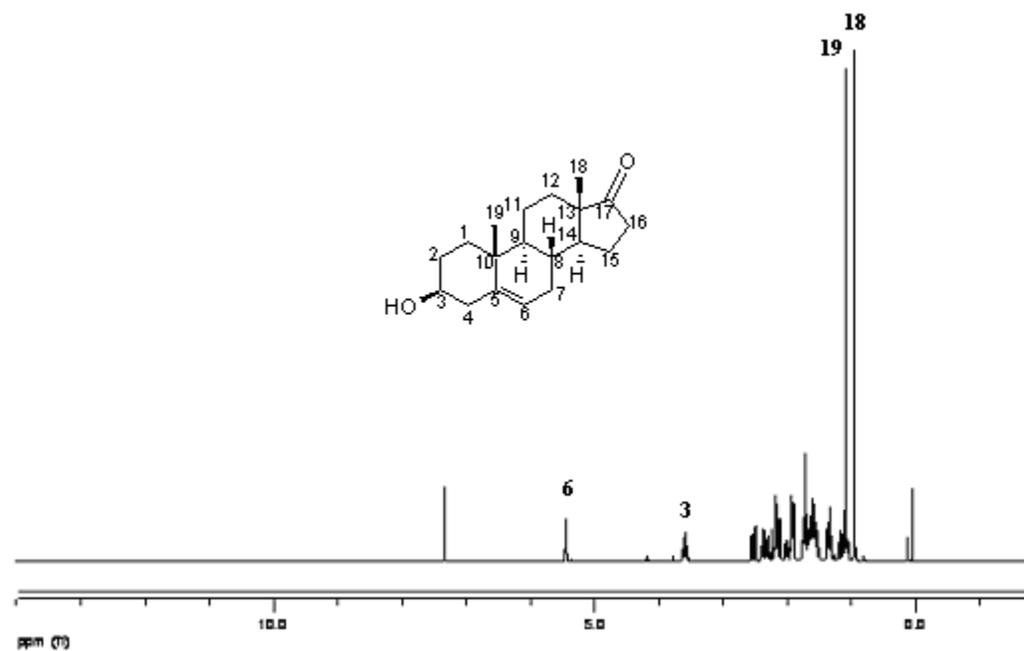
Anexo 1. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I) en CDCl₃.Anexo 2. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I) en CDCl₃.



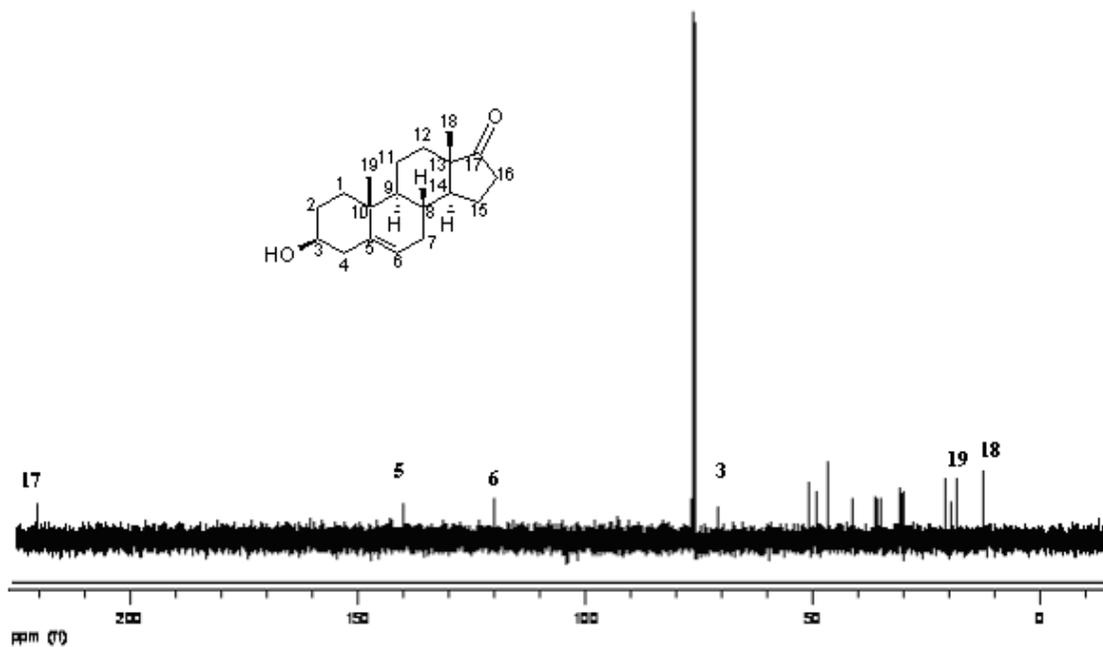
Anexo 3. Espectro de IR del compuesto 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I).



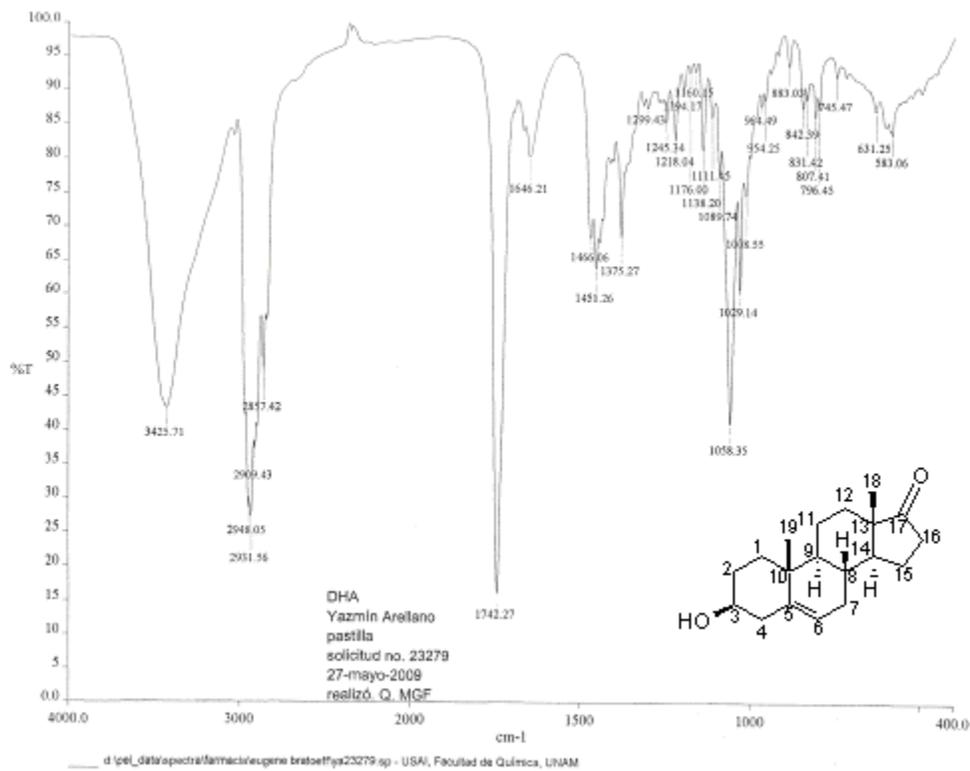
Anexo 4. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-acetoxi-5-androsten-17-ona (I).



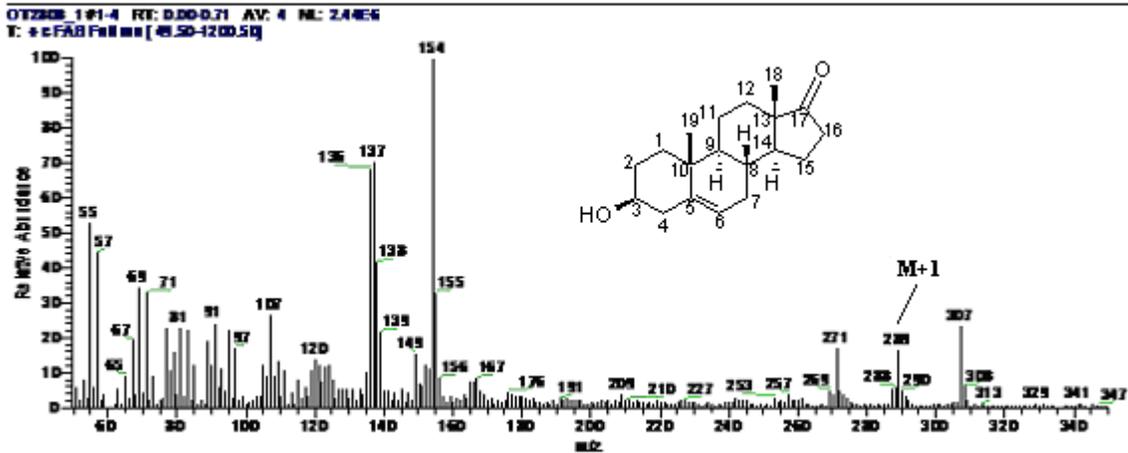
Anexo 5. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II) en CDCl₃.



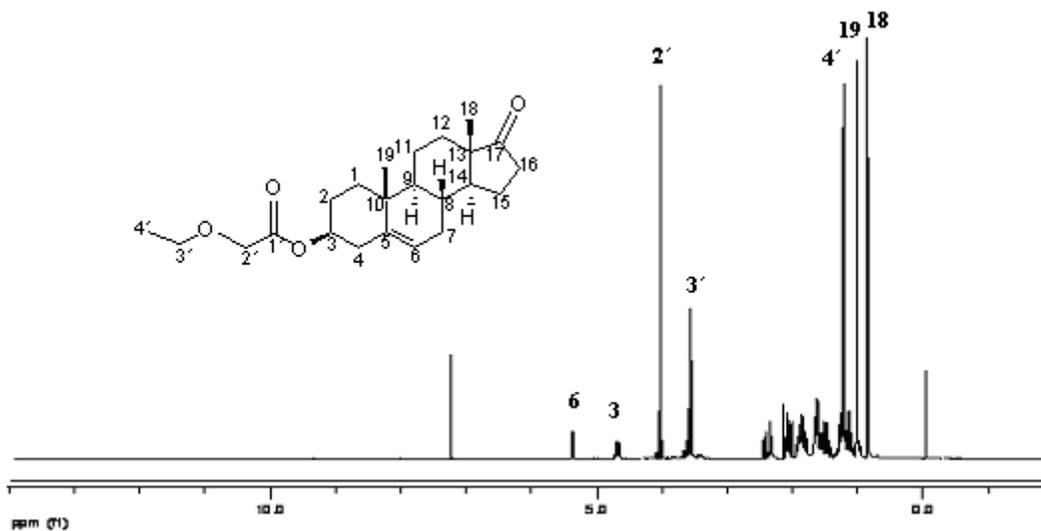
Anexo 6. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II) en CDCl₃.



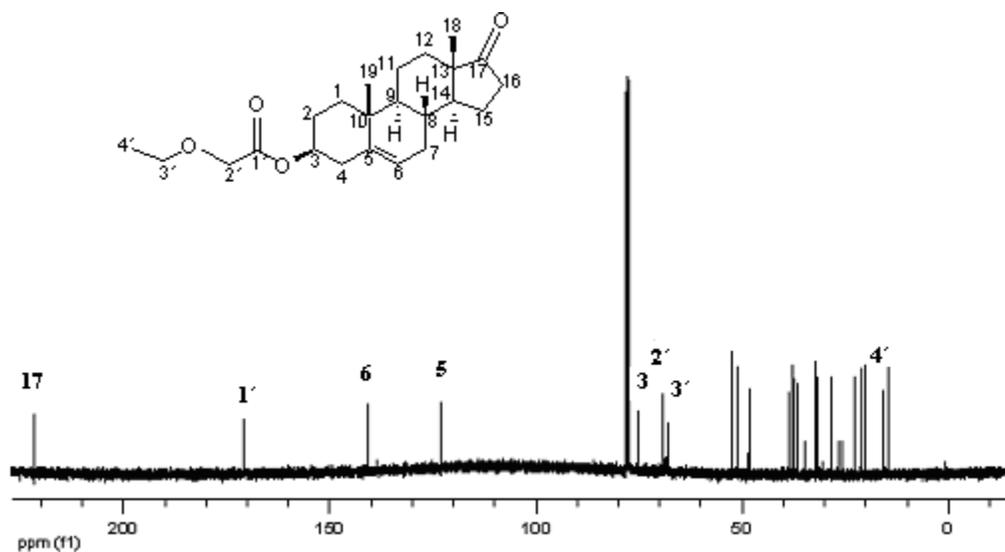
Anexo 7. Espectro de IR del compuesto 3β -hidroxi-5-androsten-17-ona (II).



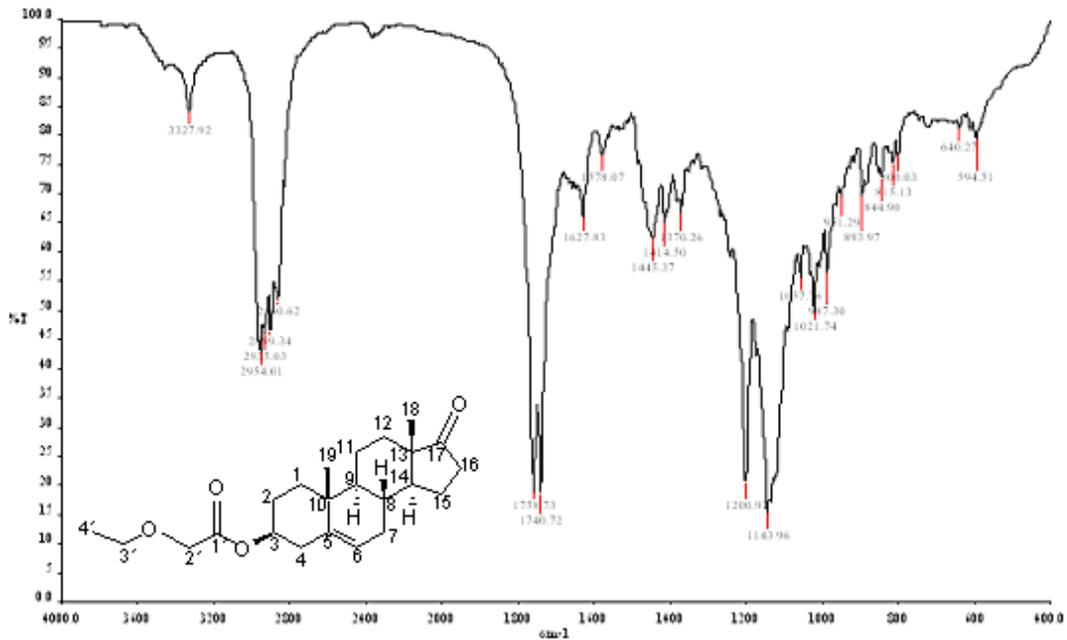
Anexo 8. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β -hidroxi-5-androsten-17-ona (II).



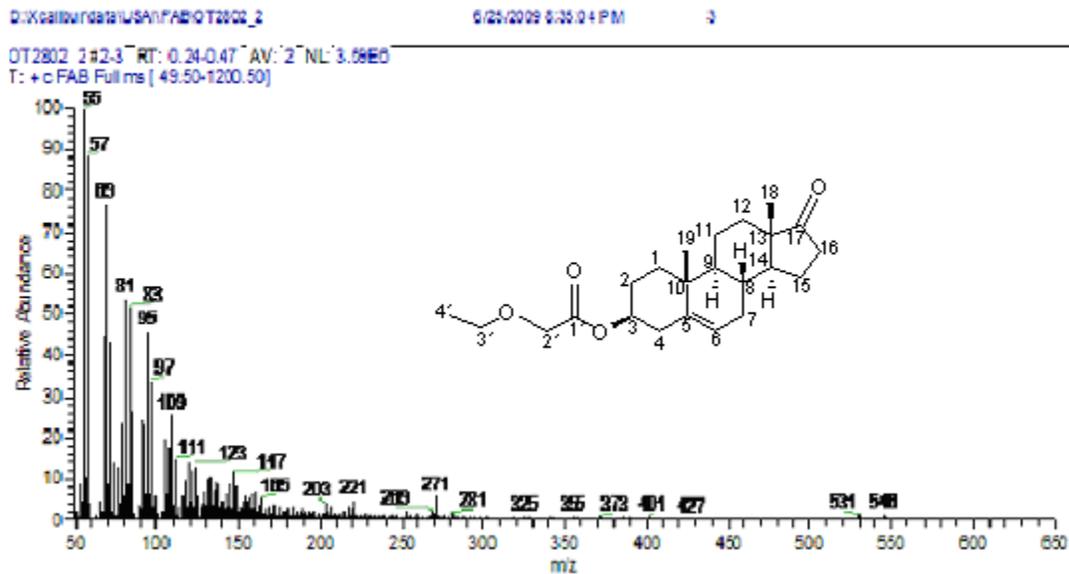
Anexo 9. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa) en CDCl₃.



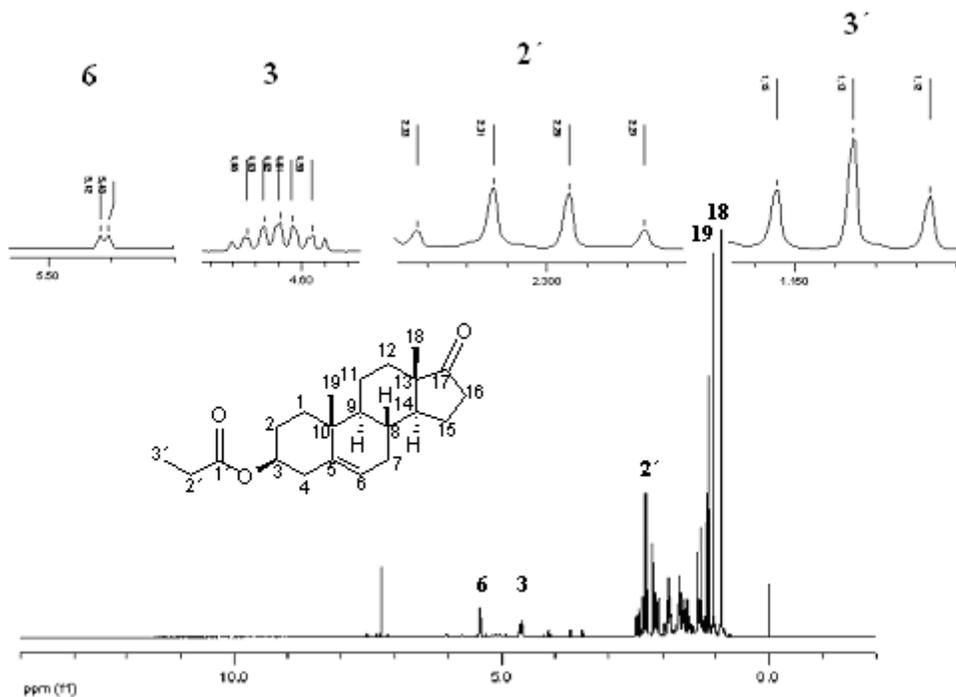
Anexo 10. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa) en CDCl₃.



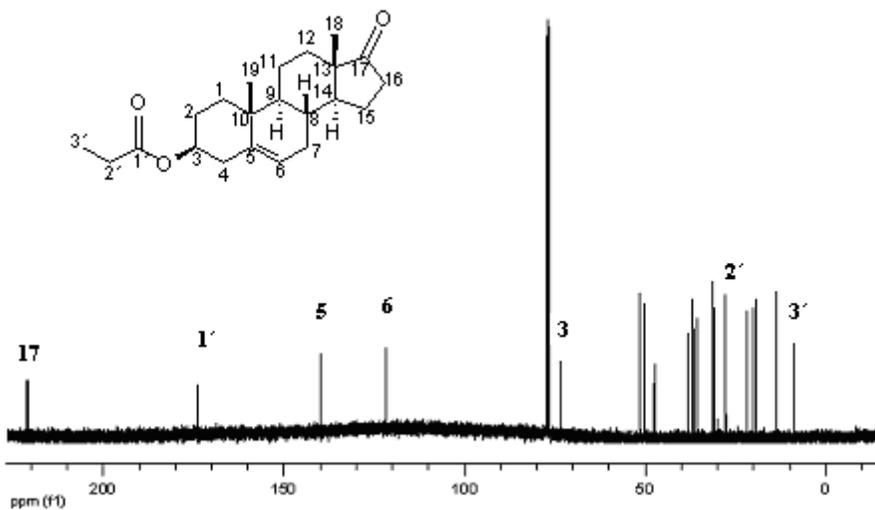
Anexo 11. Espectro de IR del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa).



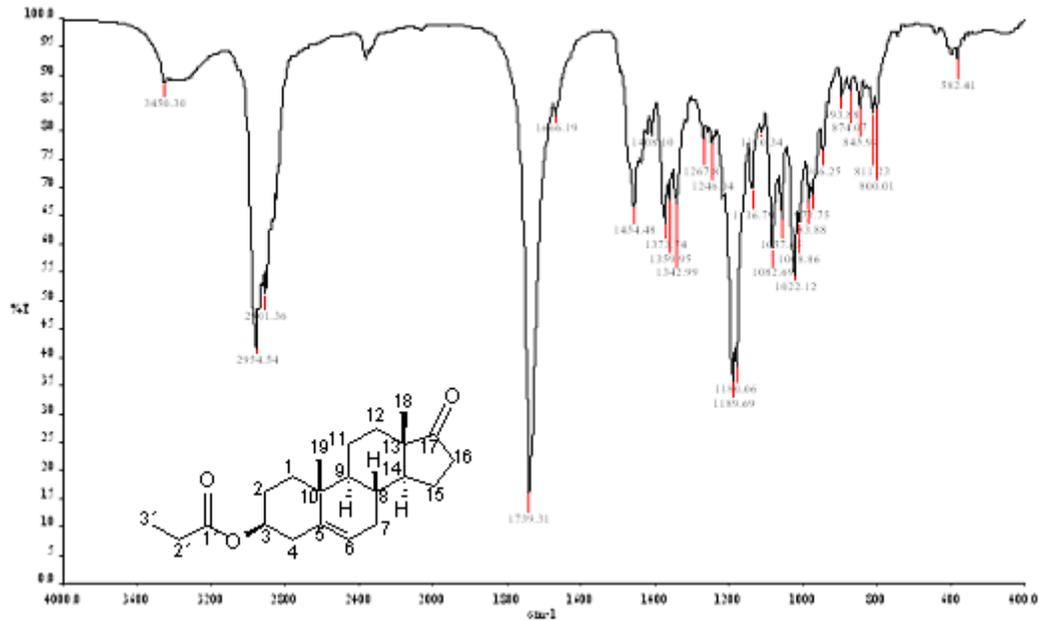
Anexo 12. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5-androsten-17-ona (IIIa).



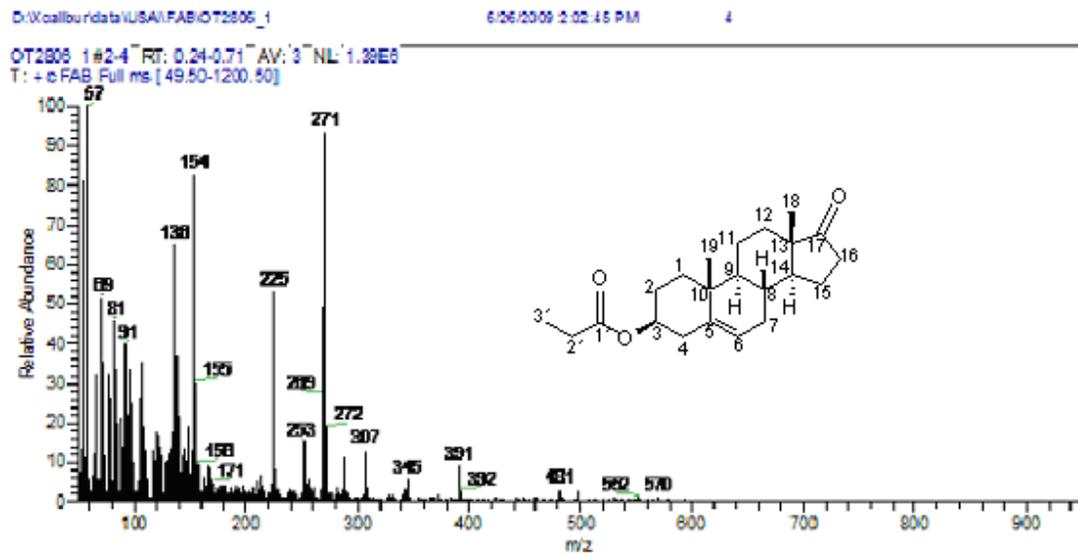
Anexo 13. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb) en CDCl₃.



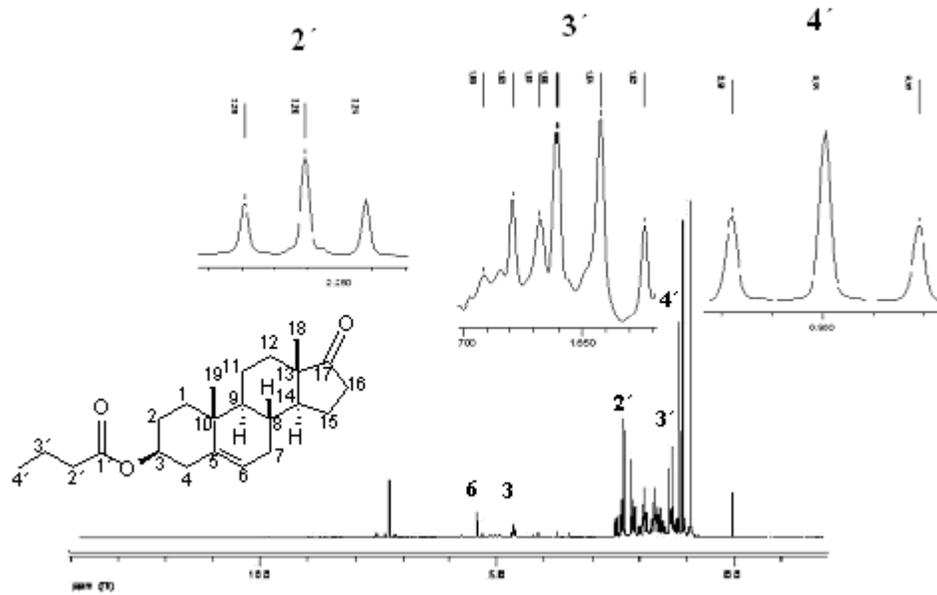
Anexo 14. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb) en CDCl₃.



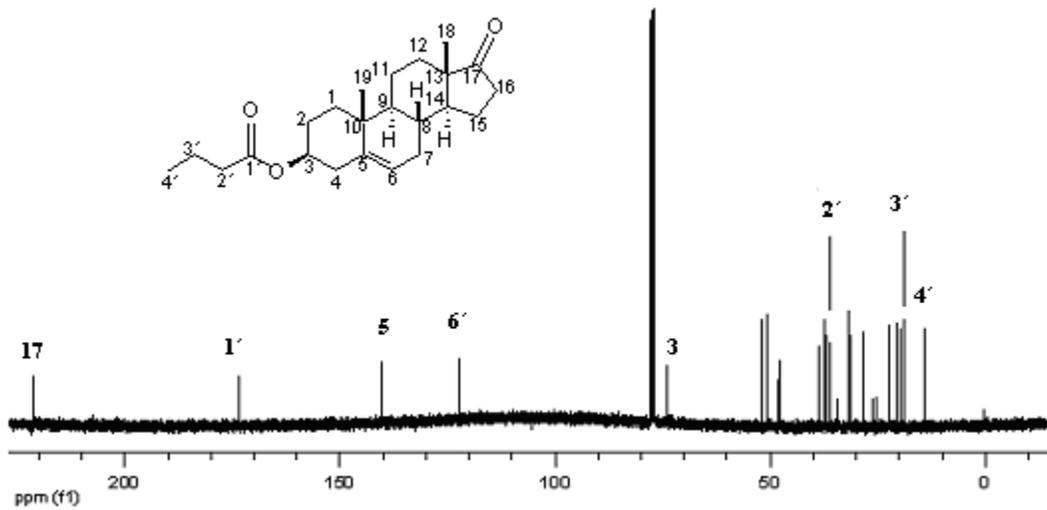
Anexo 15. Espectro de IR del compuesto 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb).



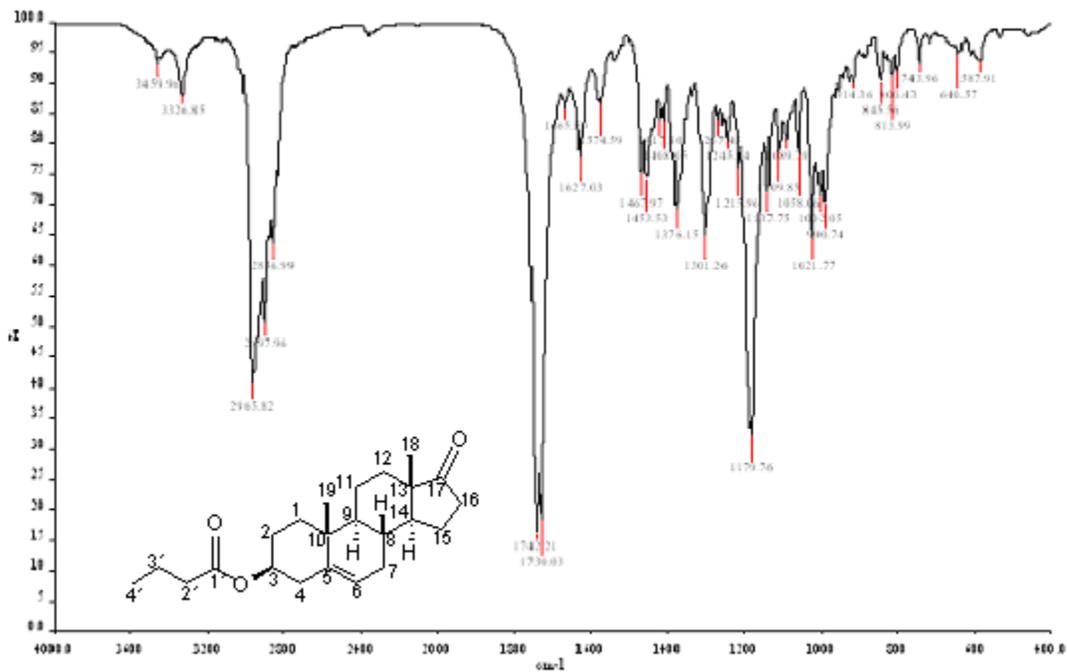
Anexo 16. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-propioniloxi-5-androsten-17-ona (IIIb).



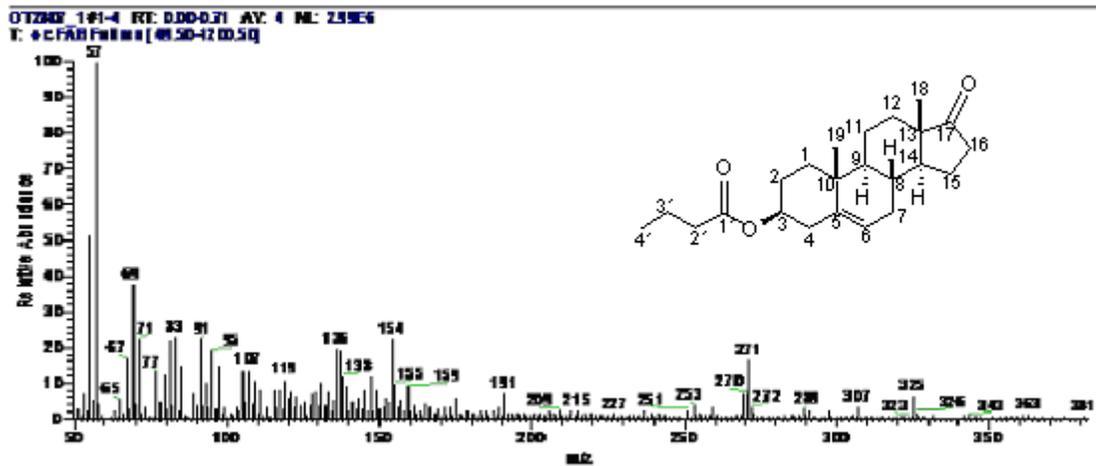
Anexo 17. Espectro de RMN^1H a 400 MHz del compuesto 3 β -butiriloxi-5-androsten-17-ona (IIIc) en CDCl_3 .



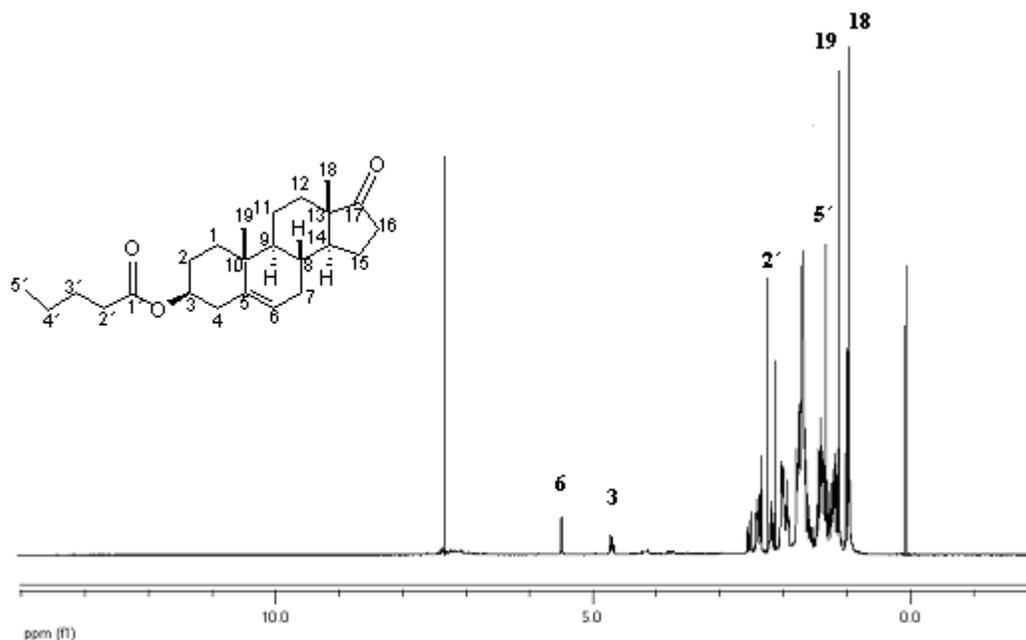
Anexo 18. Espectro de RMN^{13}C a 400 MHz del compuesto 3 β -butiroiloxi-5-androsten-17-ona (IIIc) en CDCl_3 .



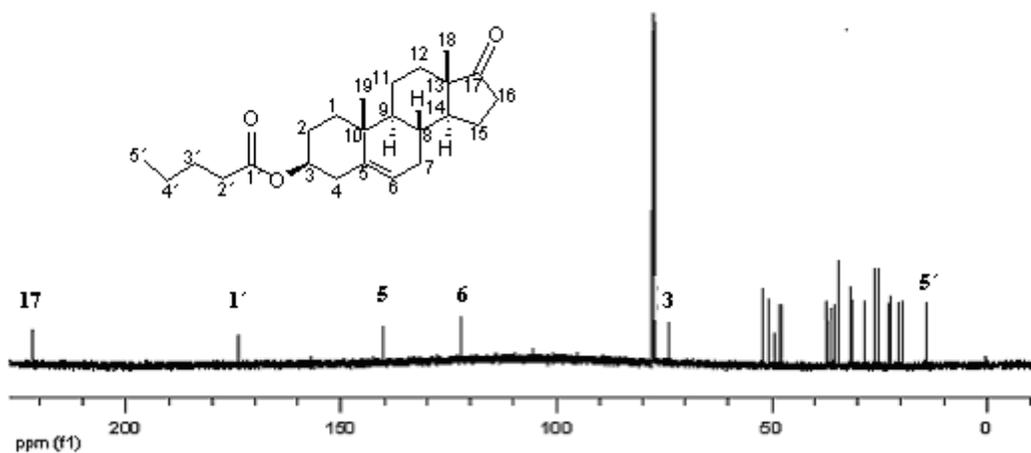
Anexo 19. Espectro de IR del compuesto 3β-butyroloxi-5-androsten-17-ona (IIIc).



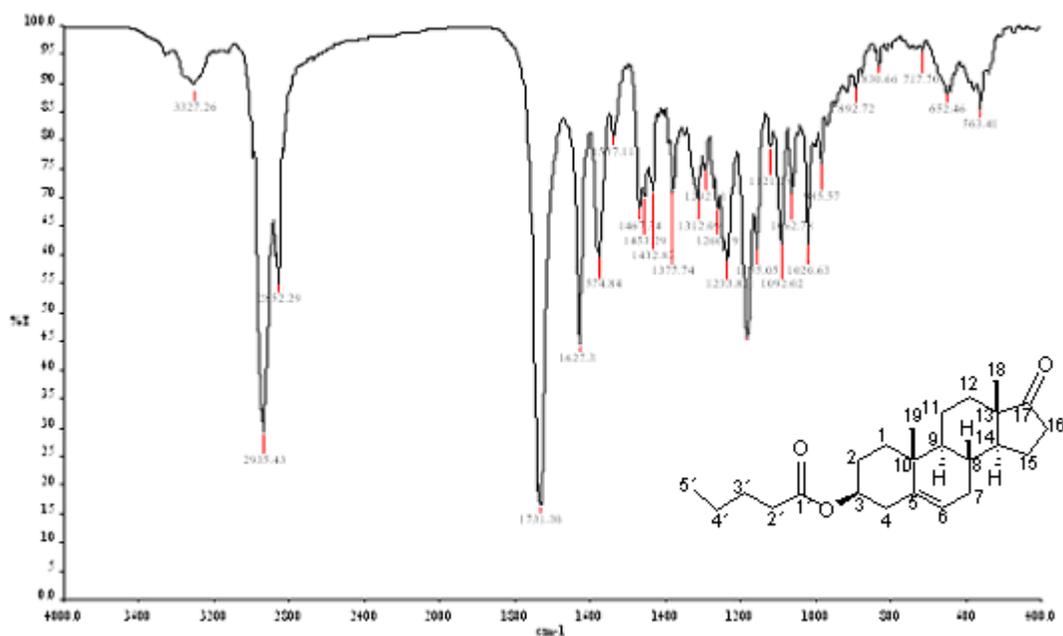
Anexo 20. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-butyroloxi-5-androsten-17-ona (IIIc).



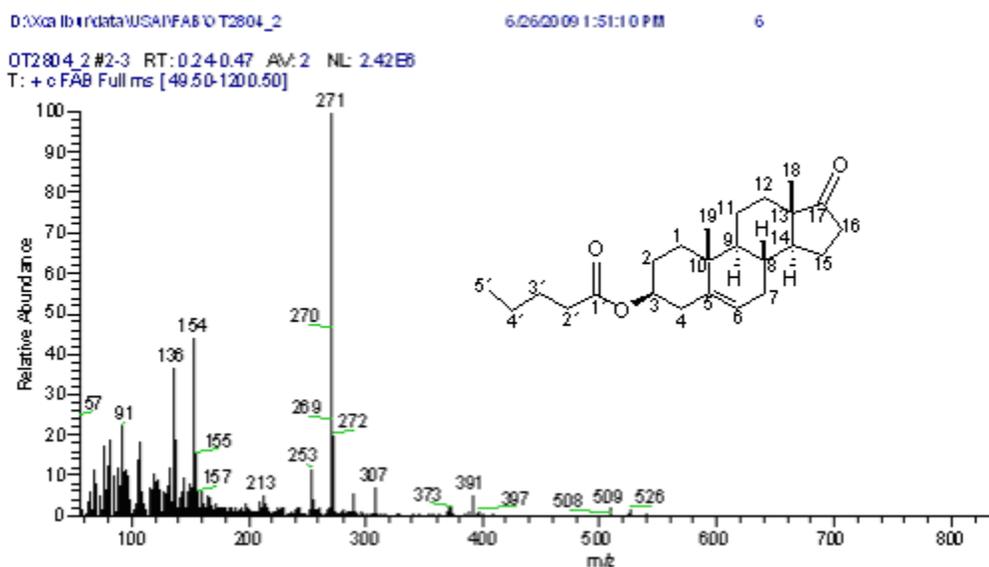
Anexo 21. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-valeroiloxi-5-androsten-17-ona (IIIId) en CDCl₃.



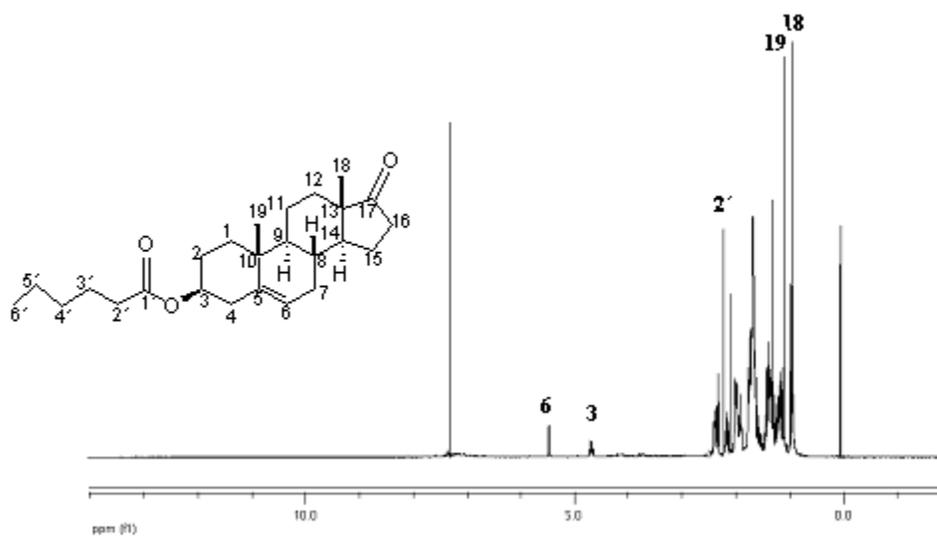
Anexo 22. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-valeroiloxi-5-androsten-17-ona (IIIId) en CDCl₃.



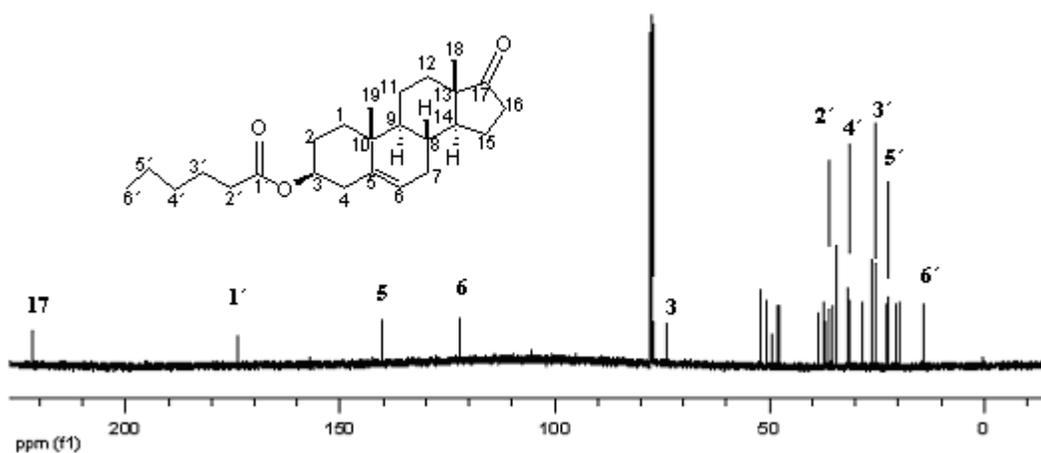
Anexo 23. Espectro de IR del compuesto 3 β -valeroil-5-androsten-17-ona (IIIe).



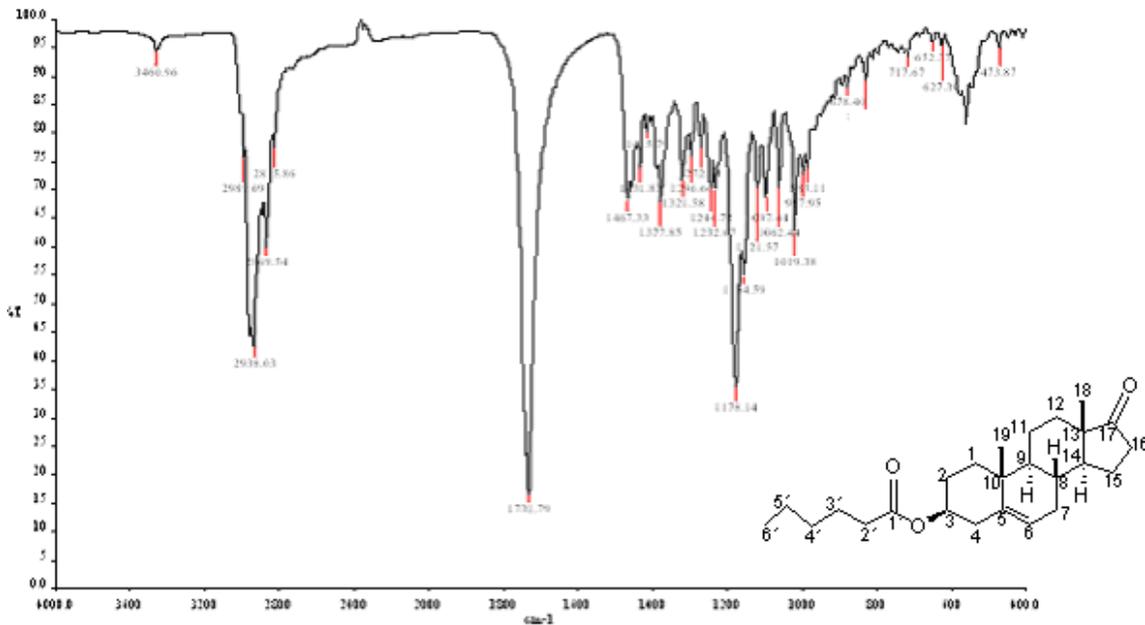
Anexo 24. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -valeroil-5-androsten-17-ona (IIIe).



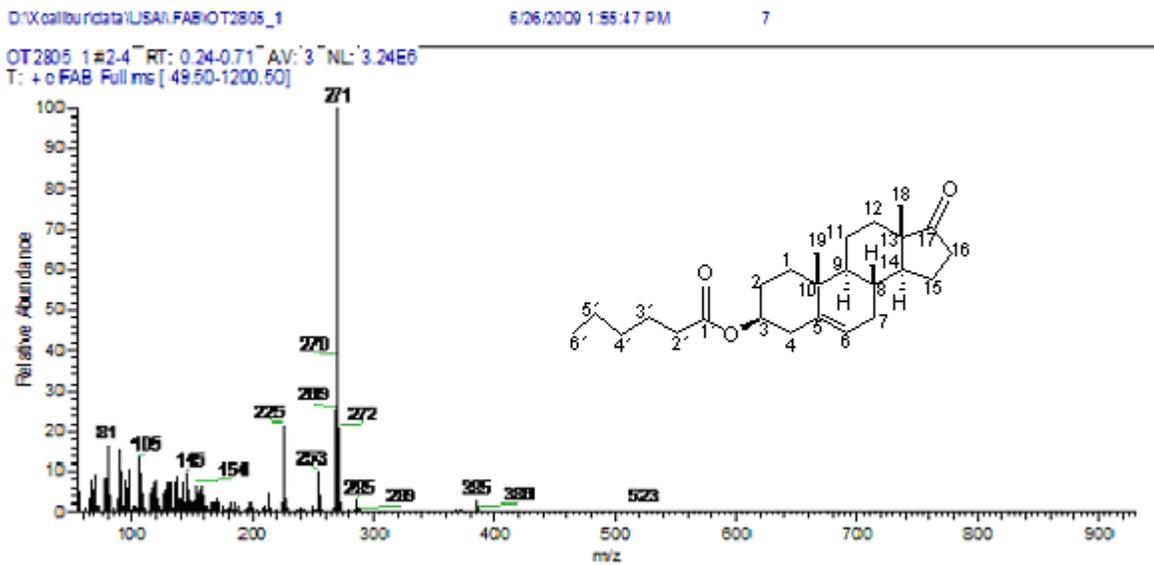
Anexo 25. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe) en CDCl₃.



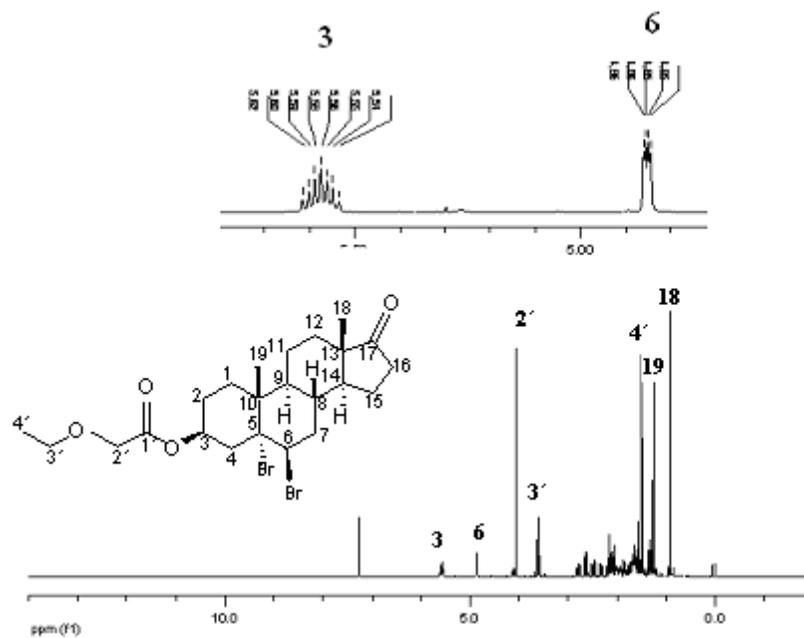
Anexo 26. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe) en CDCl₃.



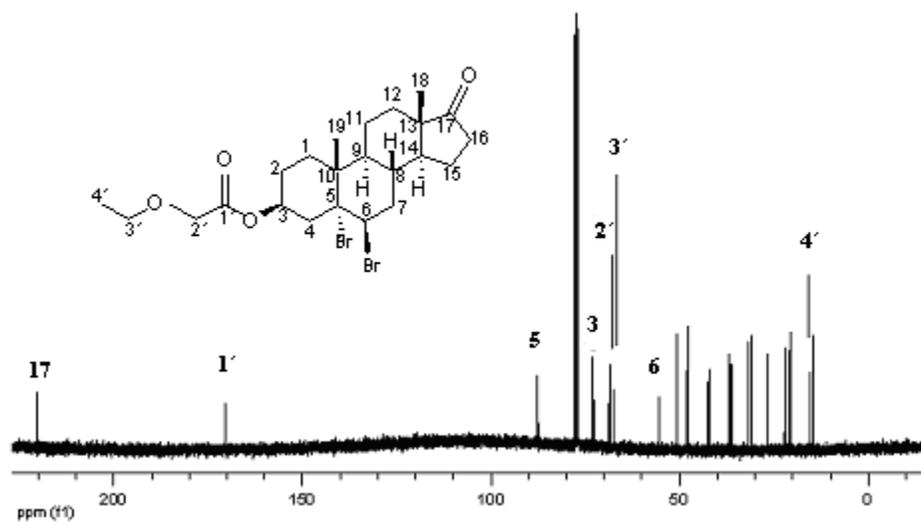
Anexo 27. Espectro de IR del compuesto 3β-hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe).



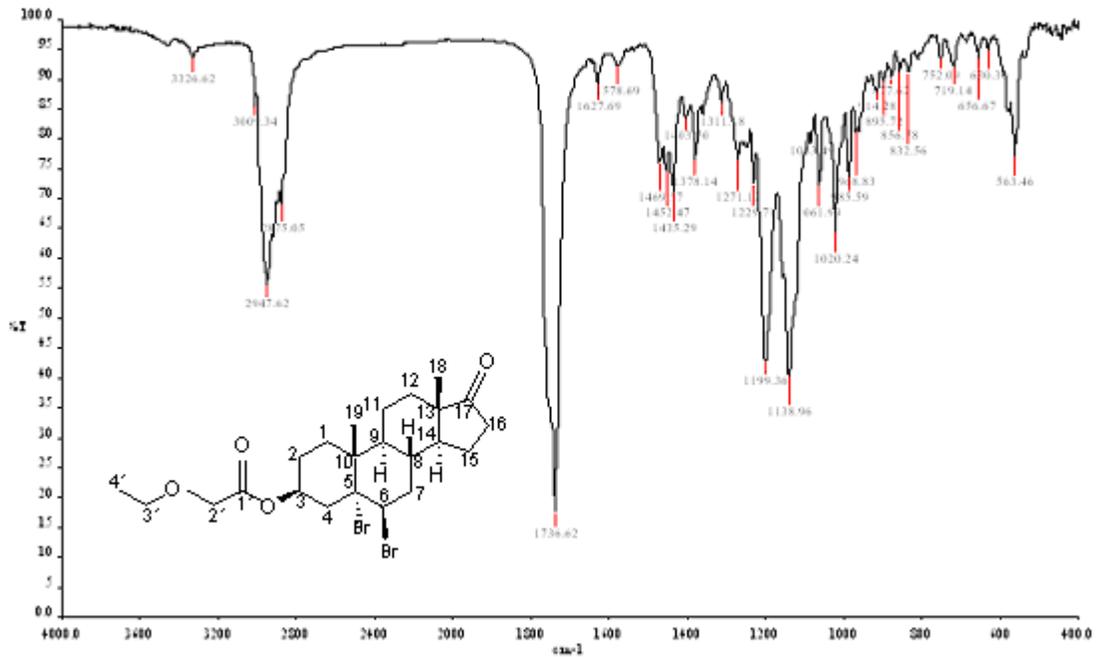
Anexo 28. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-hexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIIe).



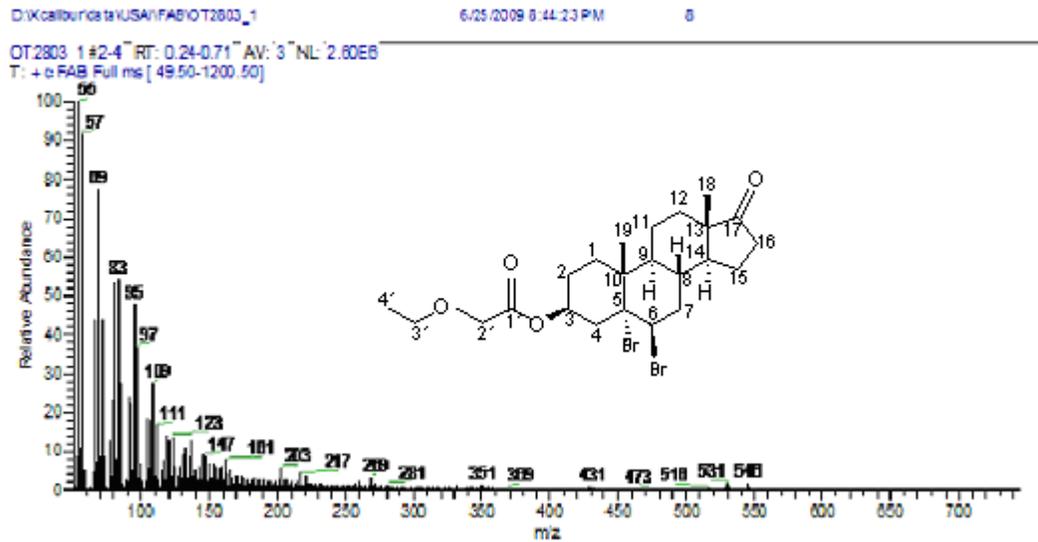
Anexo 29. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVa) en CDCl₃.



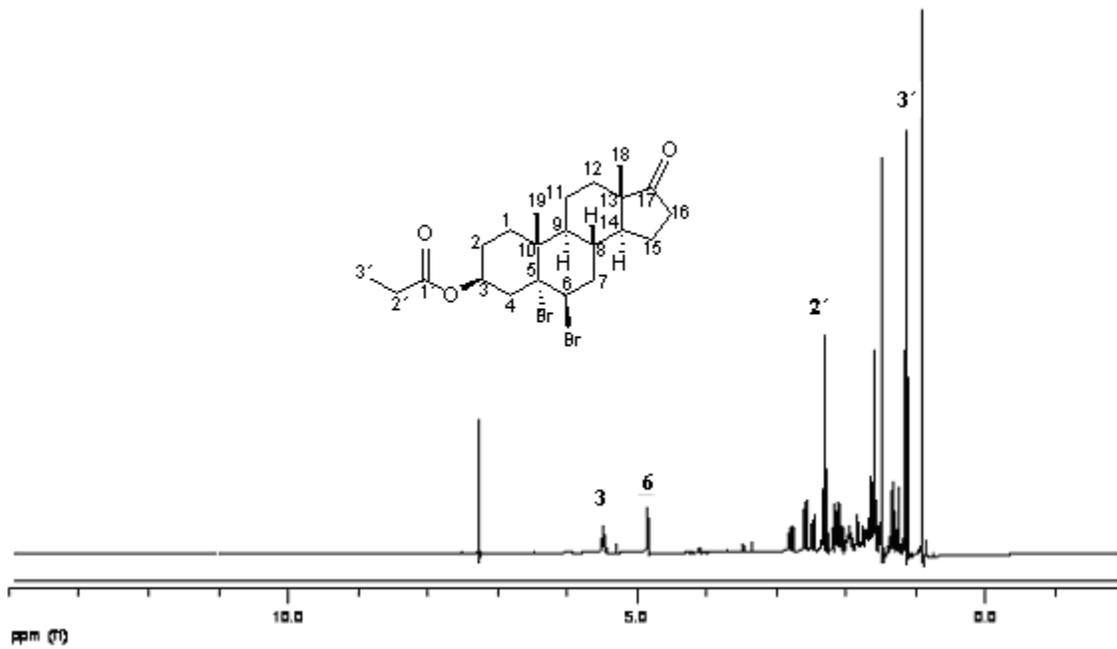
Anexo 30. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVa) en CDCl₃.



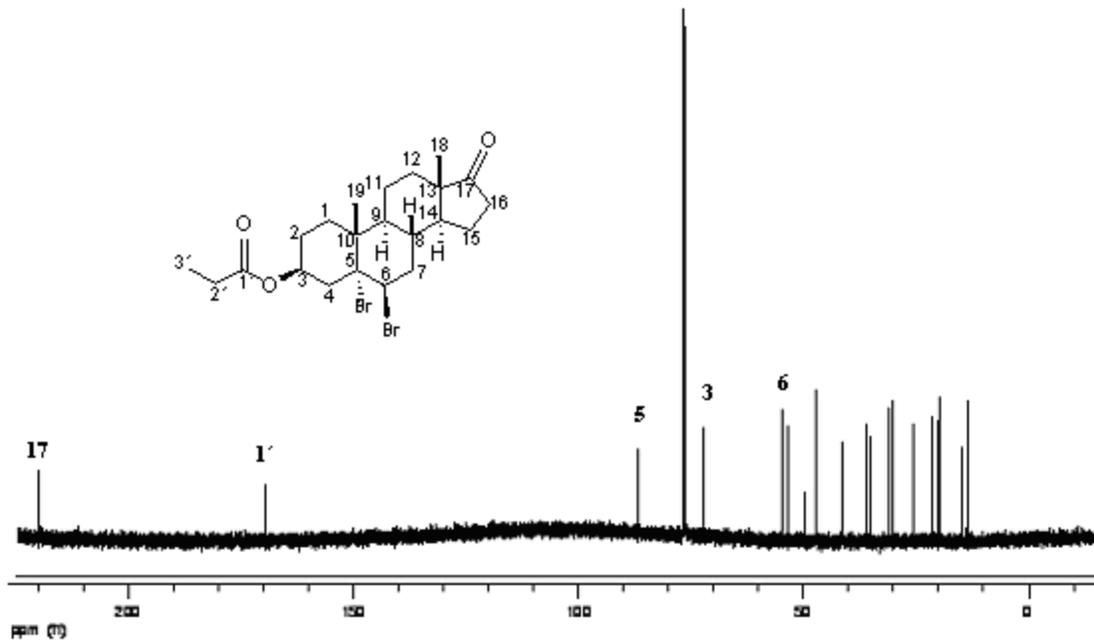
Anexo 31. Espectro de IR del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVa).



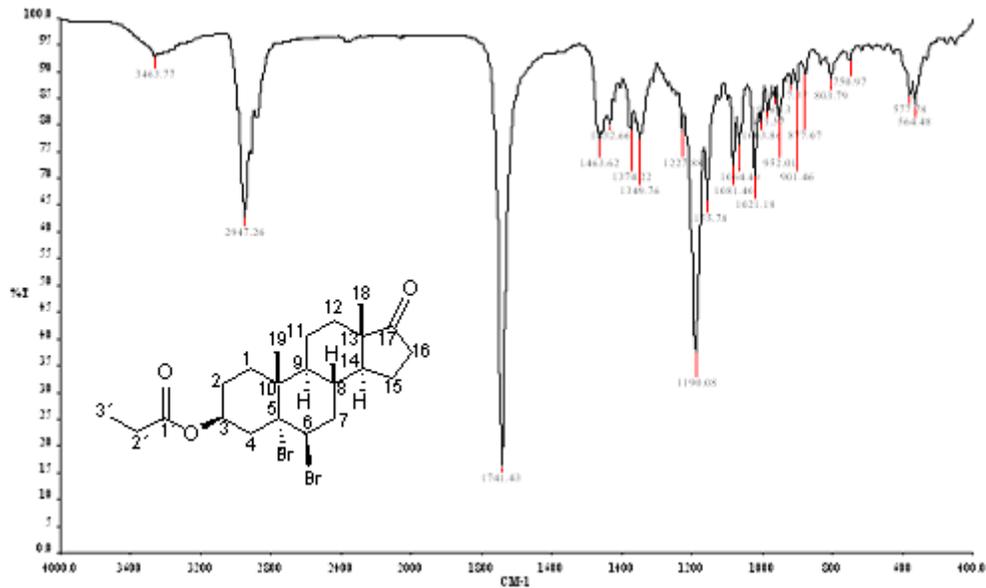
Anexo 32. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVa).



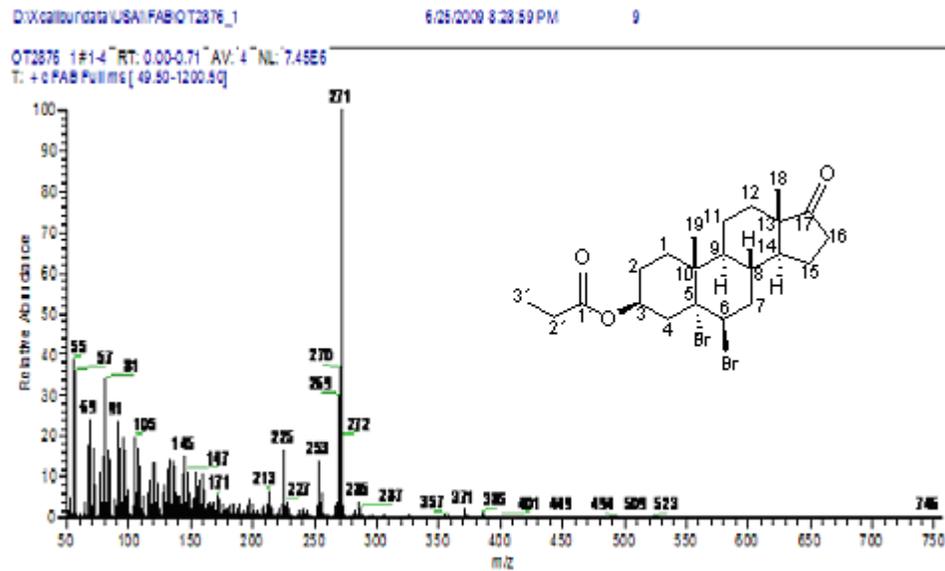
Anexo 33. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVb) en CDCl₃.



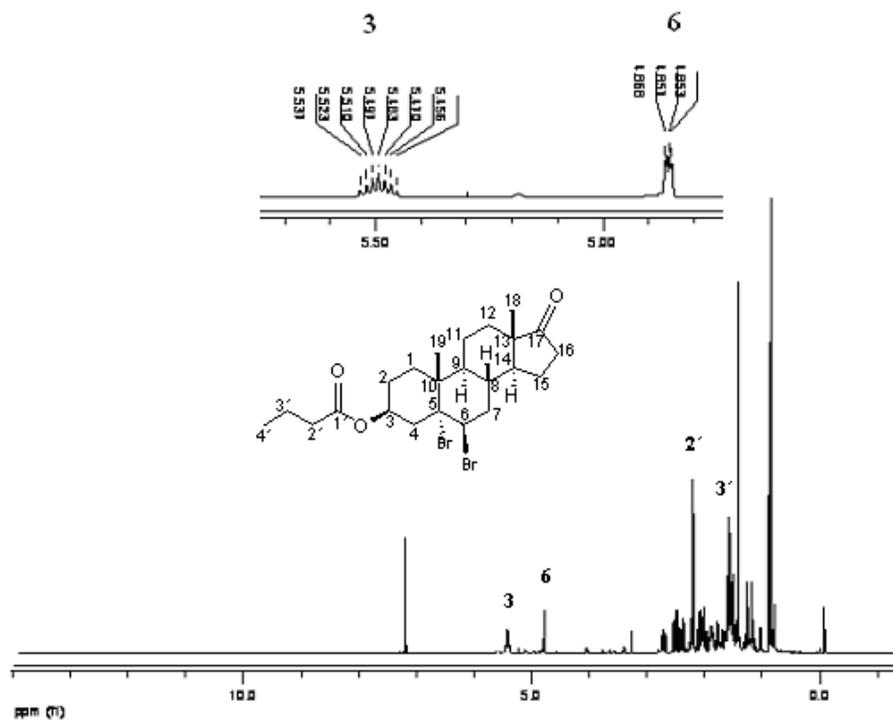
Anexo 34. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVb) en CDCl₃.



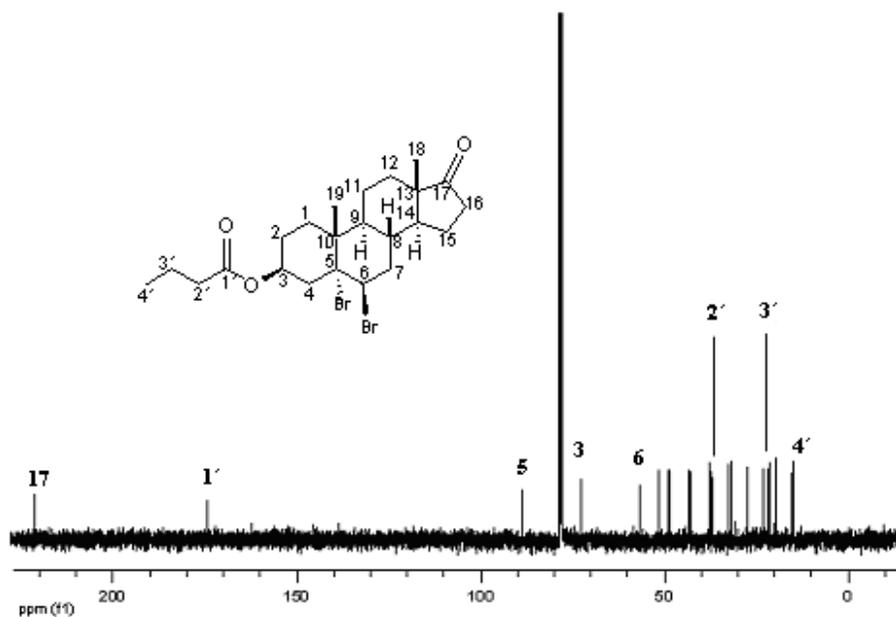
Anexo 35. Espectro de IR del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVb).



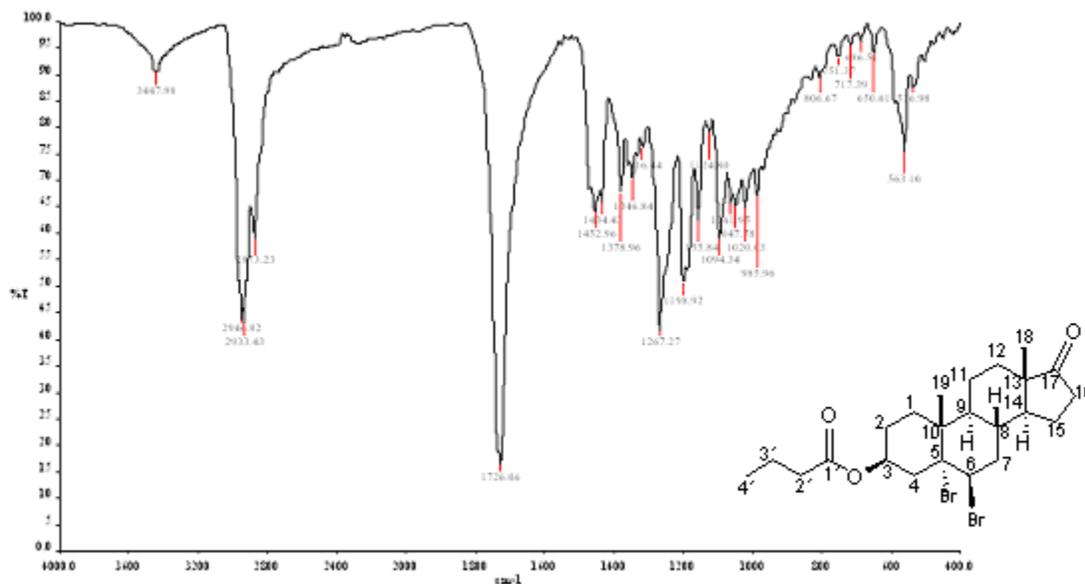
Anexo 36. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVb).



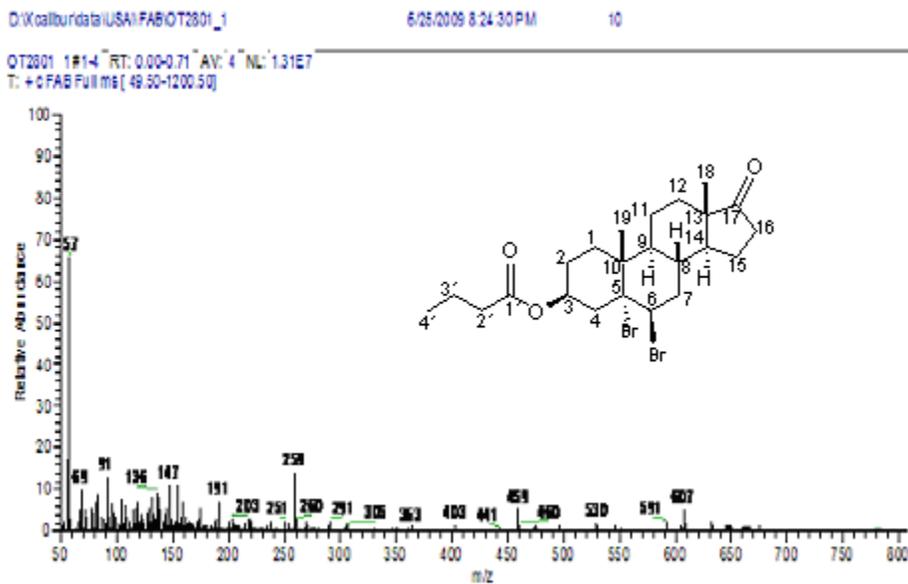
Anexo 37. Espectro de RMN^1H a 400 MHz del compuesto 3 β -butyroloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVc) en CDCl_3 .



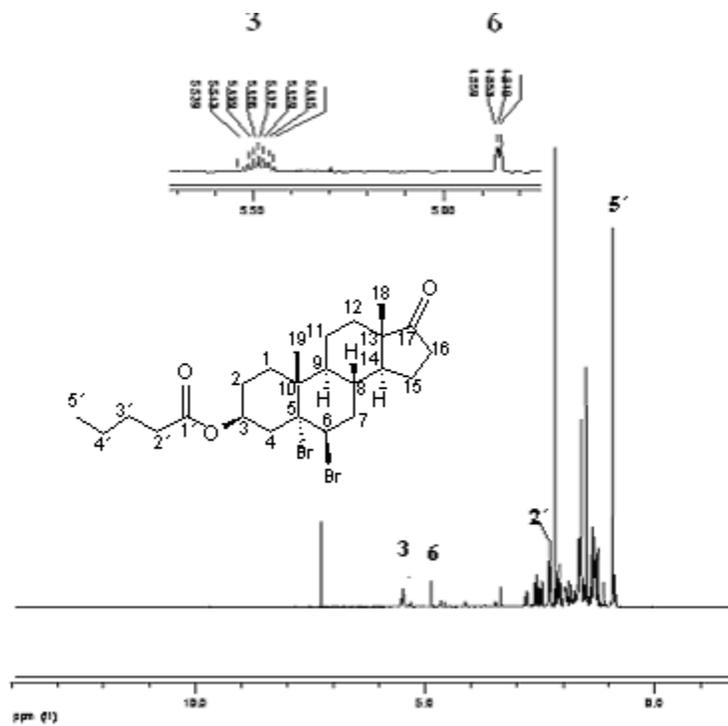
Anexo 38. Espectro de RMN^{13}C a 400 MHz del compuesto 3 β -butyroloxi-5 α ,6 β -dibromo-androstan-17-ona (IVc) en CDCl_3 .



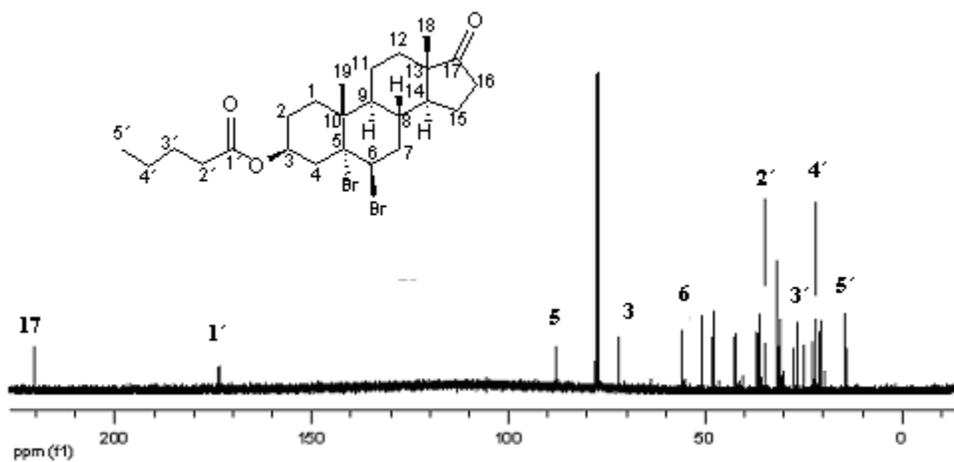
Anexo 39. Espectro de IR del compuesto 3β-butyroiloxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVc).



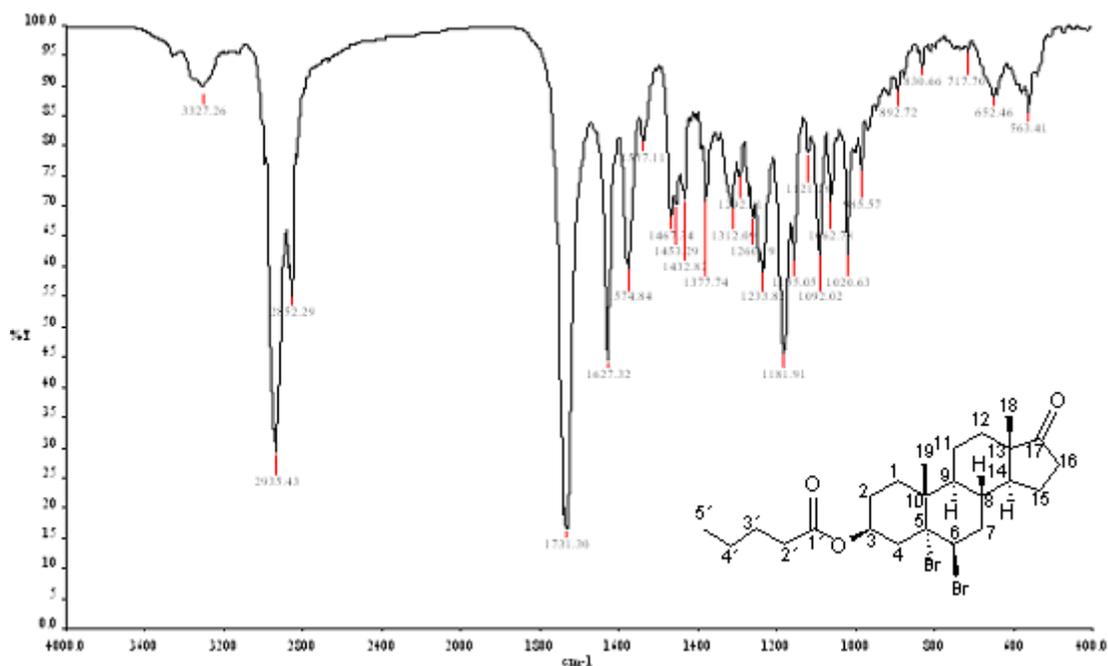
Anexo 40. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-butyroiloxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVc).



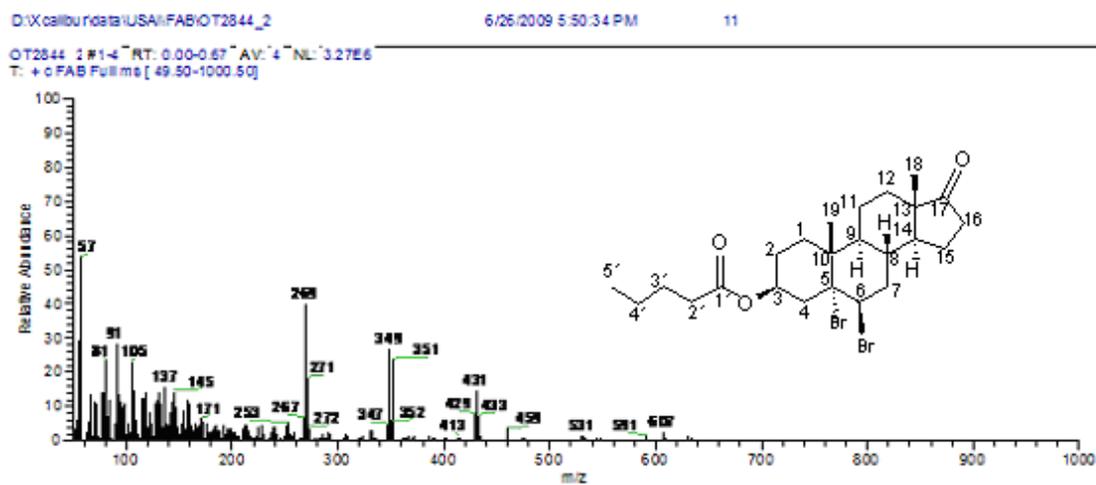
Anexo 41. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-valeriloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVd) en CDCl₃.



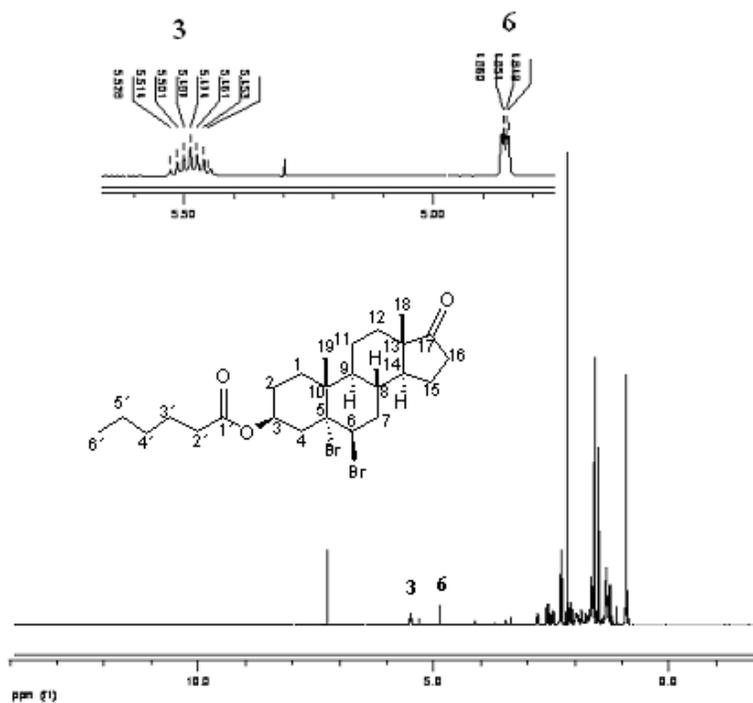
Anexo 42. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-valeriloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVd) en CDCl₃.



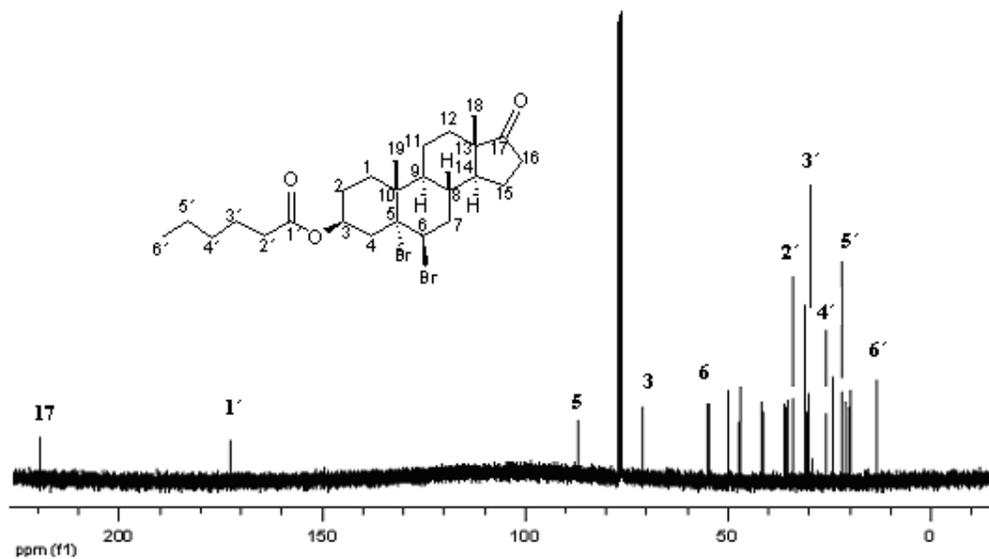
Anexo 43. Espectro de IR del compuesto 3β- valeroiloxi-5α,6β -dibromo-androstan-17-ona (IVd).



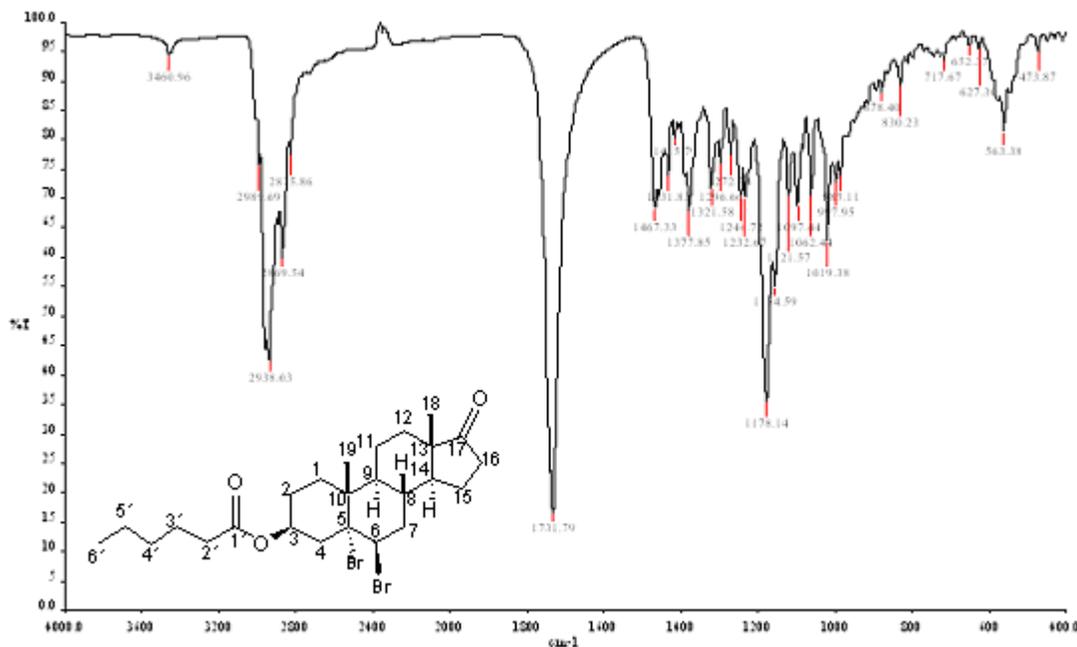
Anexo 44. Espectro de (EM FAB⁺) del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVd).



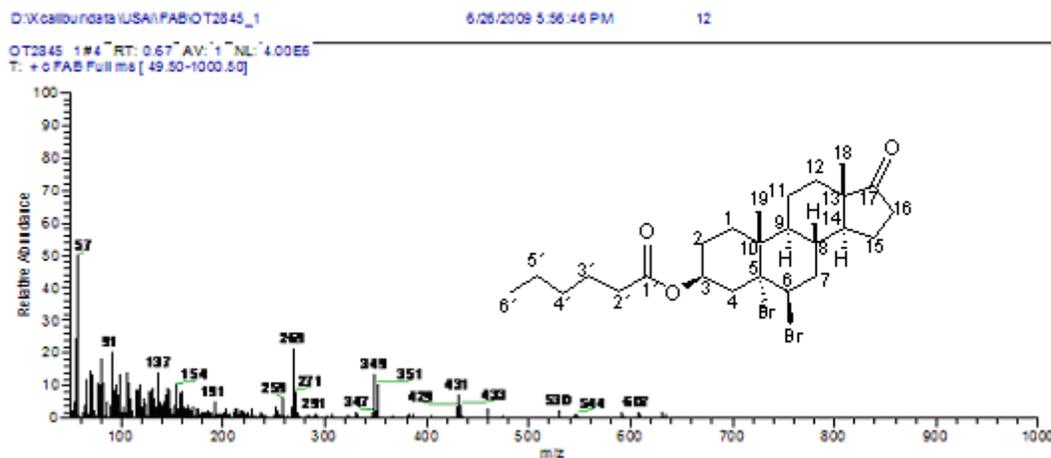
Anexo 45 Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVe) en CDCl₃.



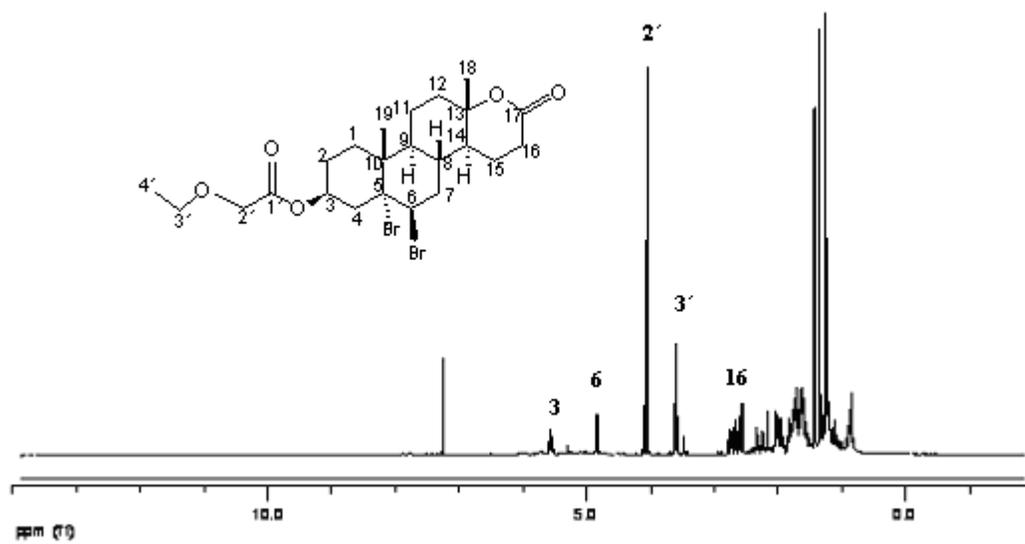
Anexo 46. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVe) en CDCl₃.

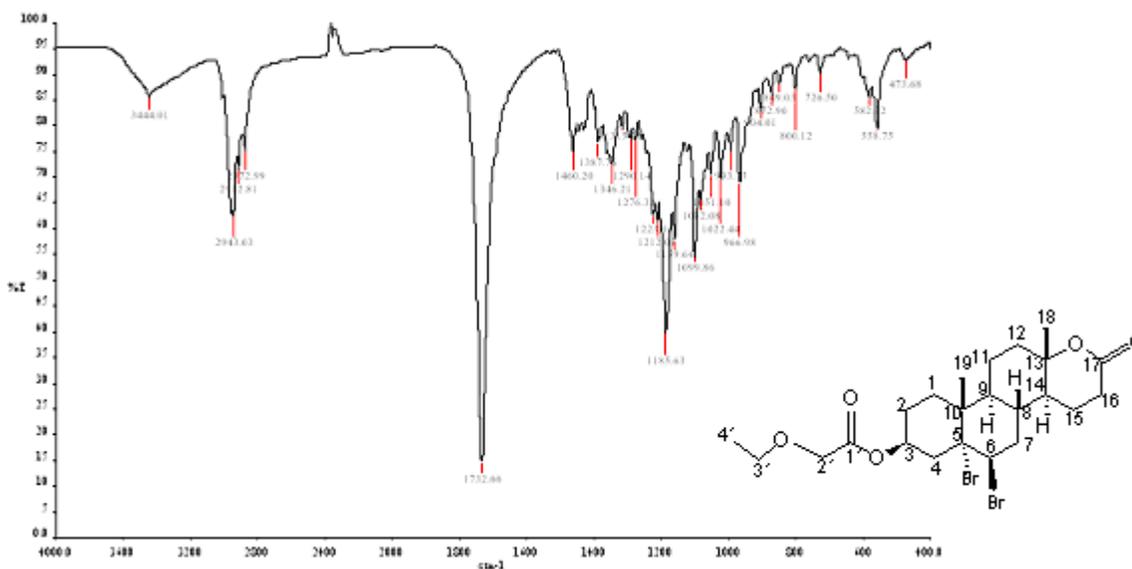


Anexo 47. Espectro de IR del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVe).

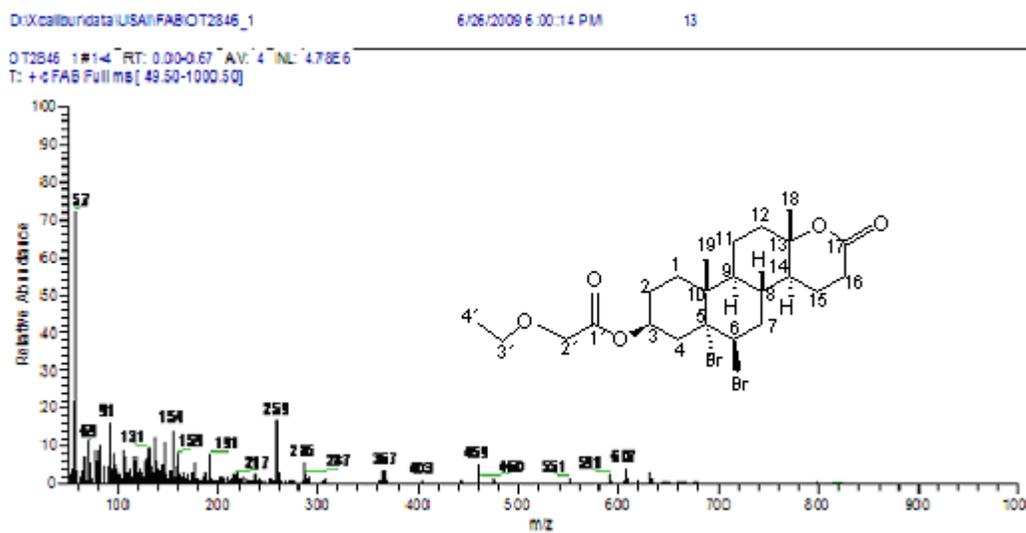


Anexo 48. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-androstan-17-ona (IVe).

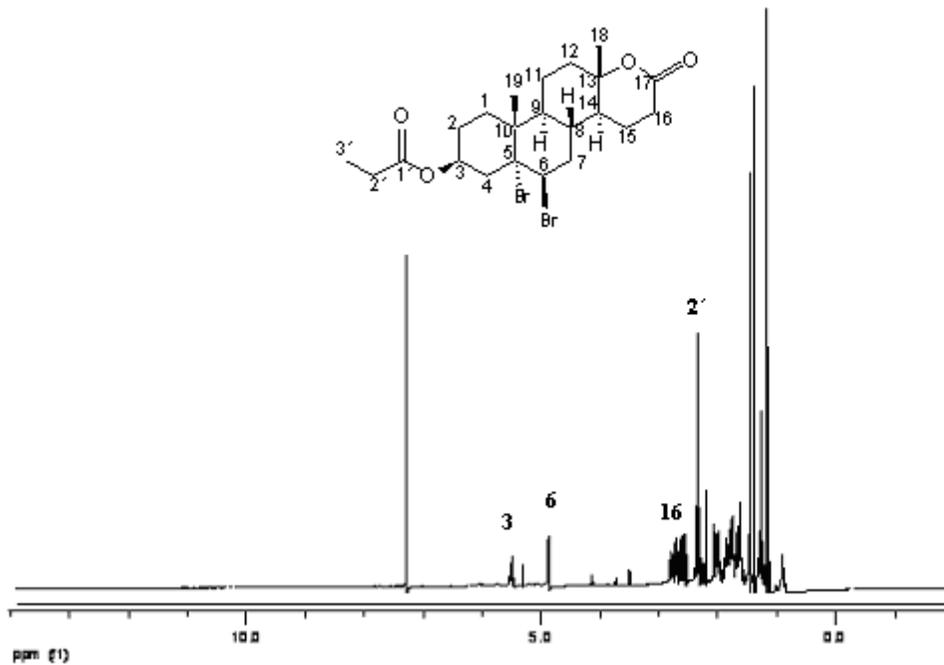




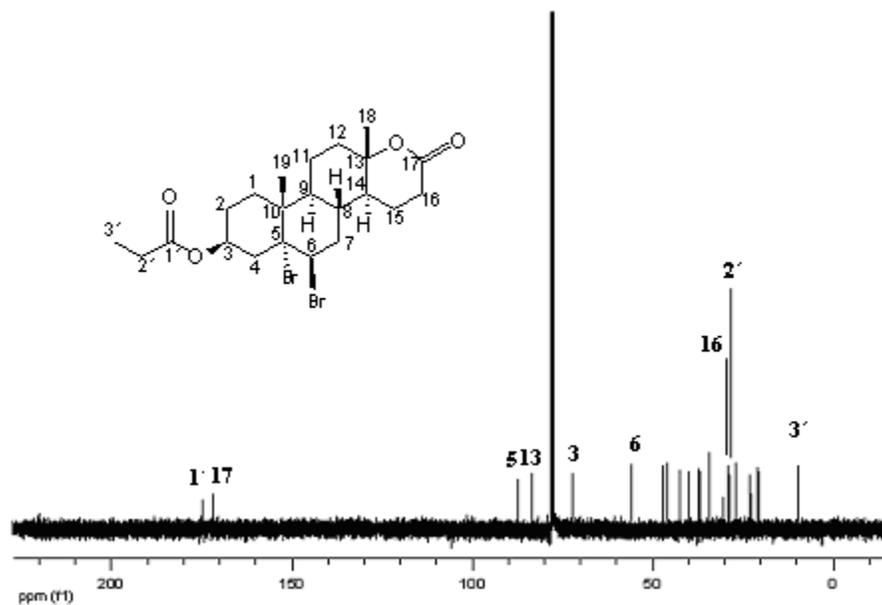
Anexo 51. Espectro de IR del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Va).



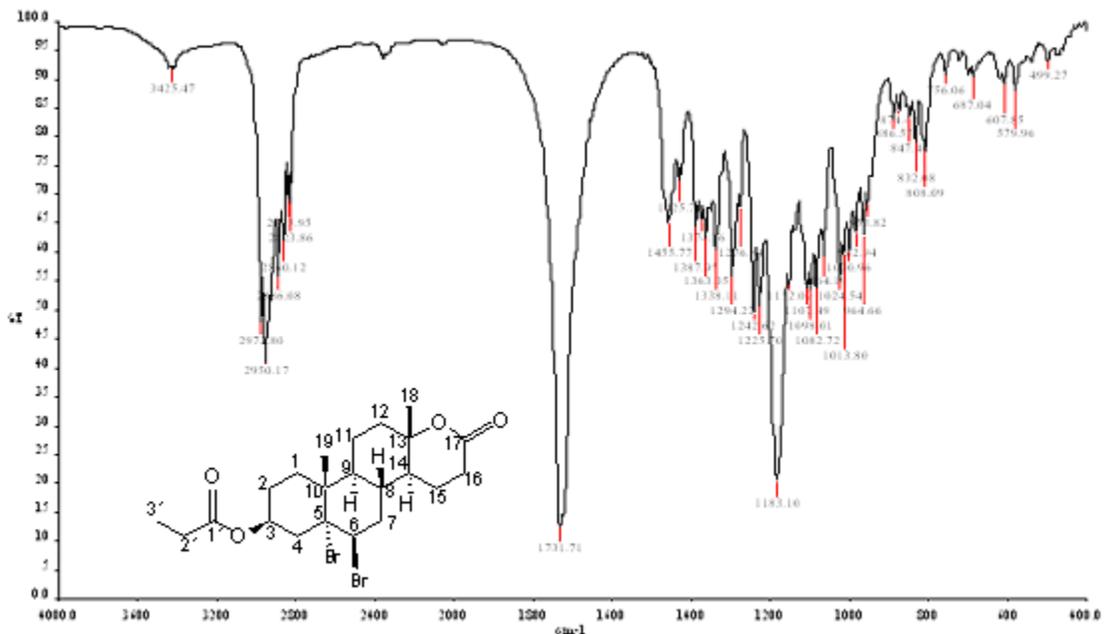
Anexo 52. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-etoxiacetoxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Va).



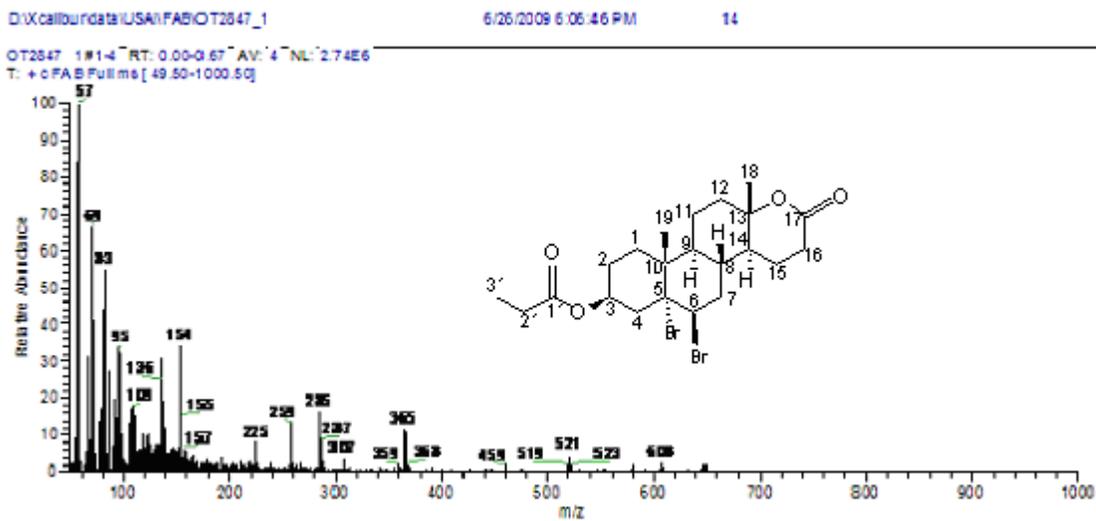
Anexo 53. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vb) en CDCl₃.



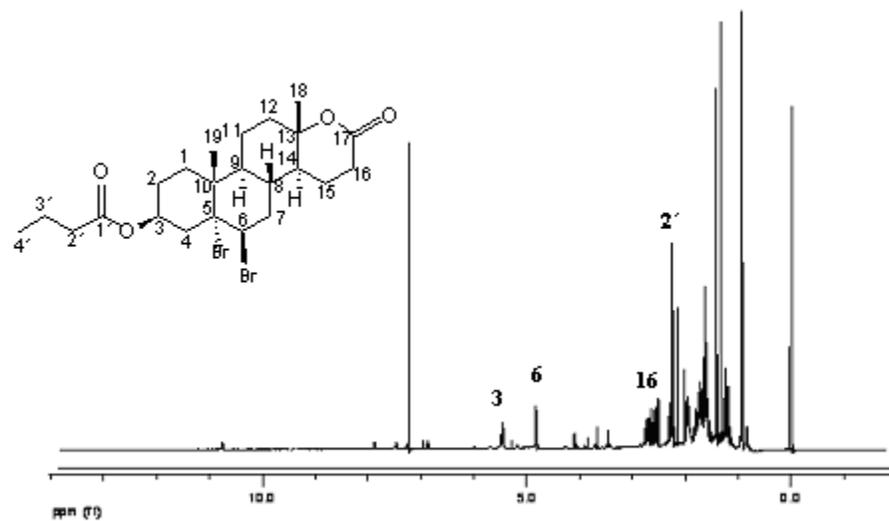
Anexo 54. Espectro de RMN¹³C a 400MHz del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vb) en CDCl₃.



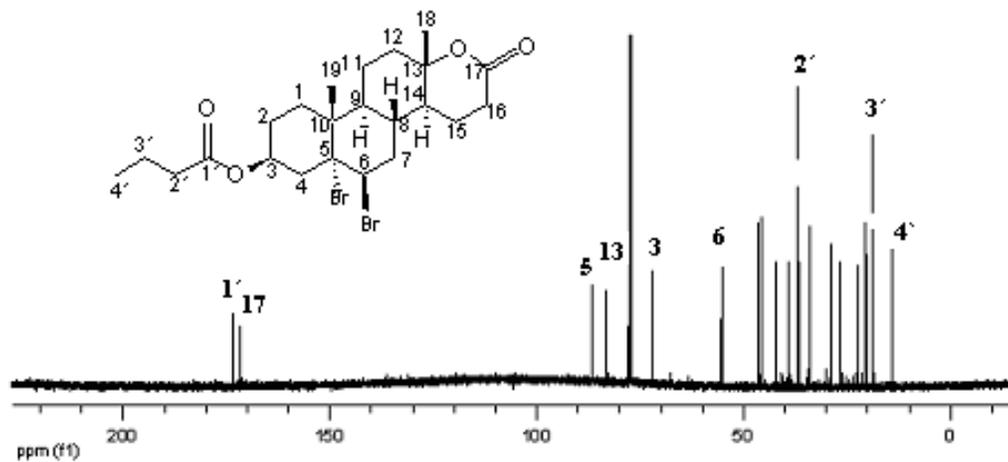
Anexo 55. Espectro de IR del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vb).



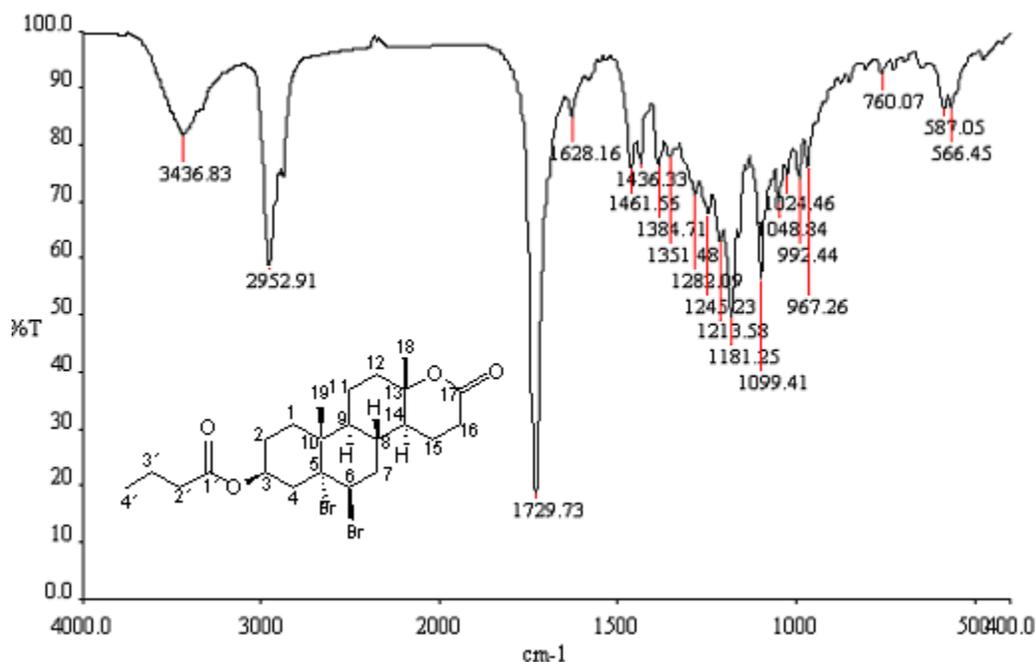
Anexo 56. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-propioniloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vb).



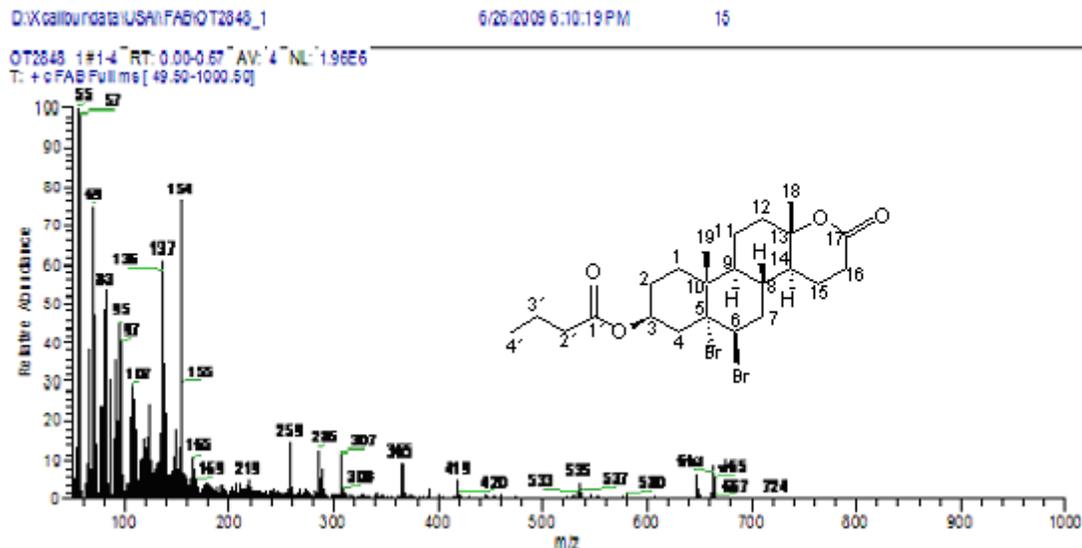
Anexo 57. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-butyroiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vc) en CDCl₃.



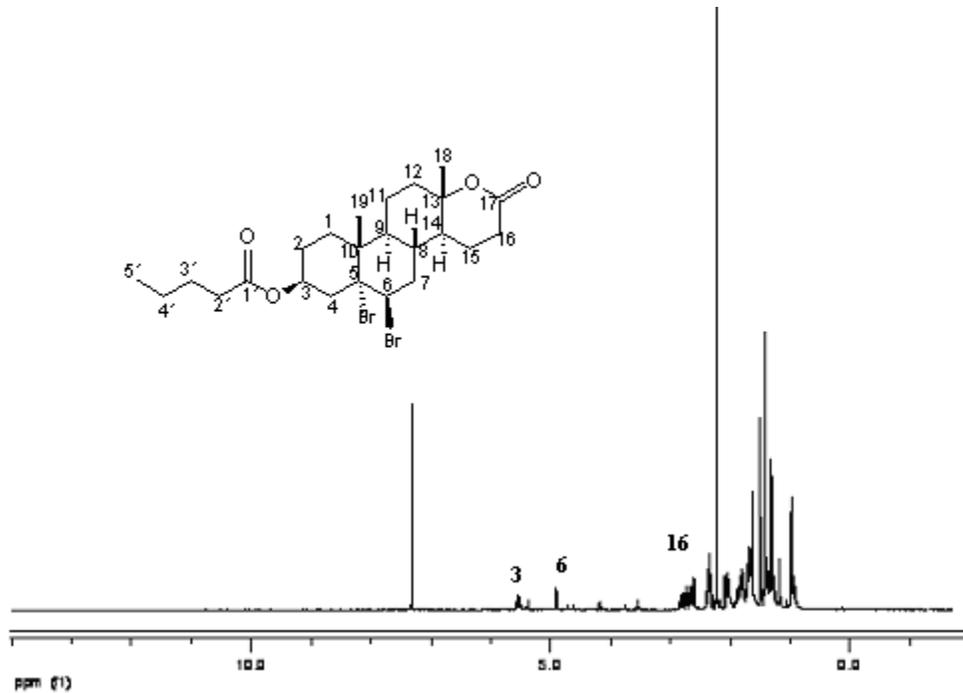
Anexo58. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-butyroiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vc) en CDCl₃.



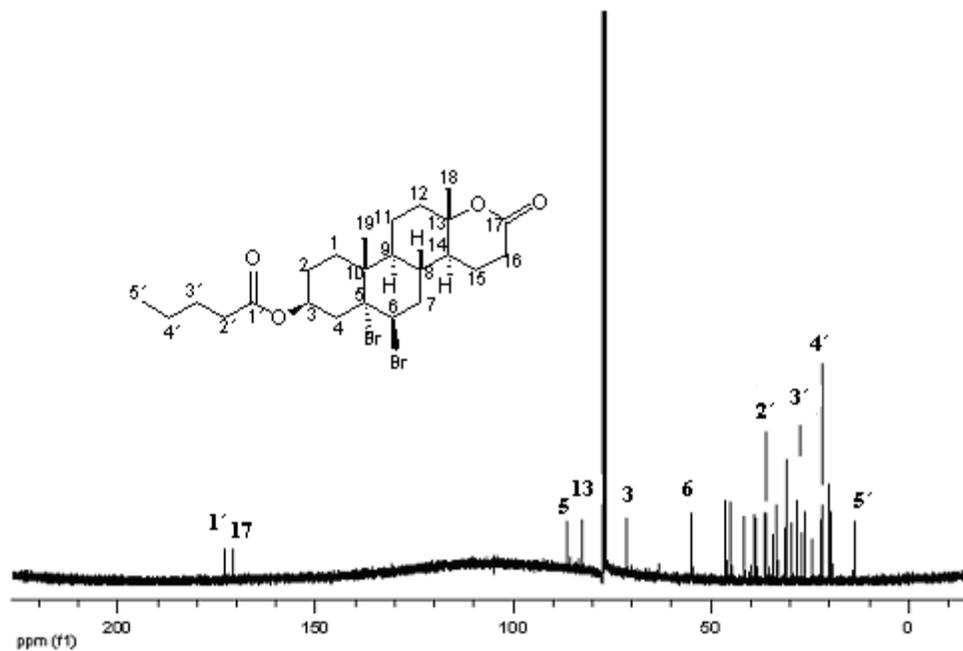
Anexo 59. Espectro de IR del compuesto 3β-butyroloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vc).



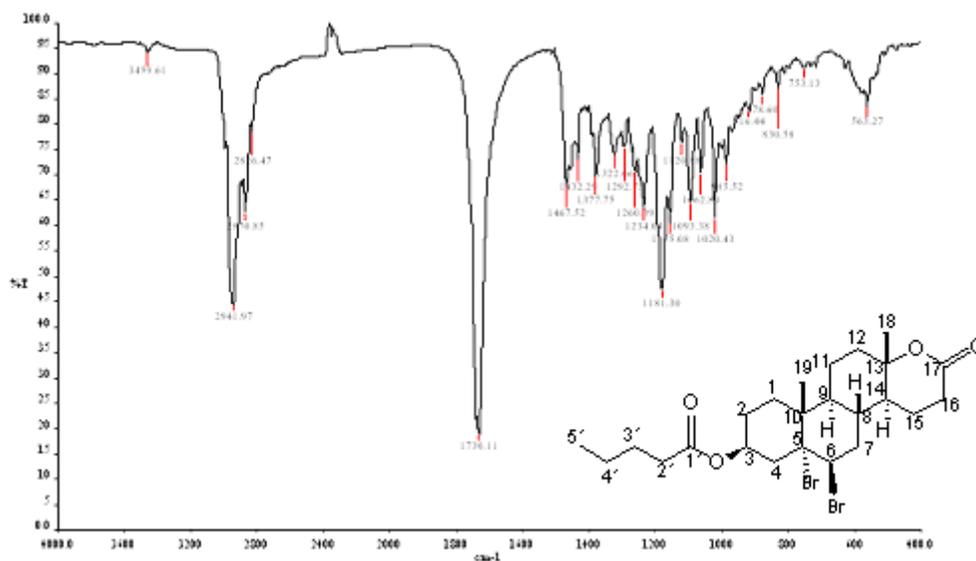
Anexo 60. Espectro de (EM FAB⁺) del compuesto 3β-butyroloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vc).



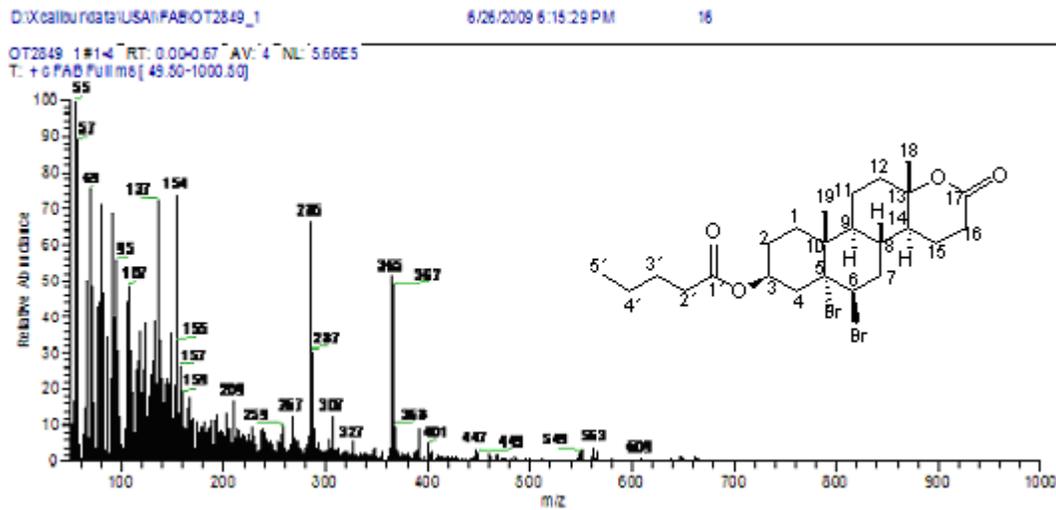
Anexo 61. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vd).



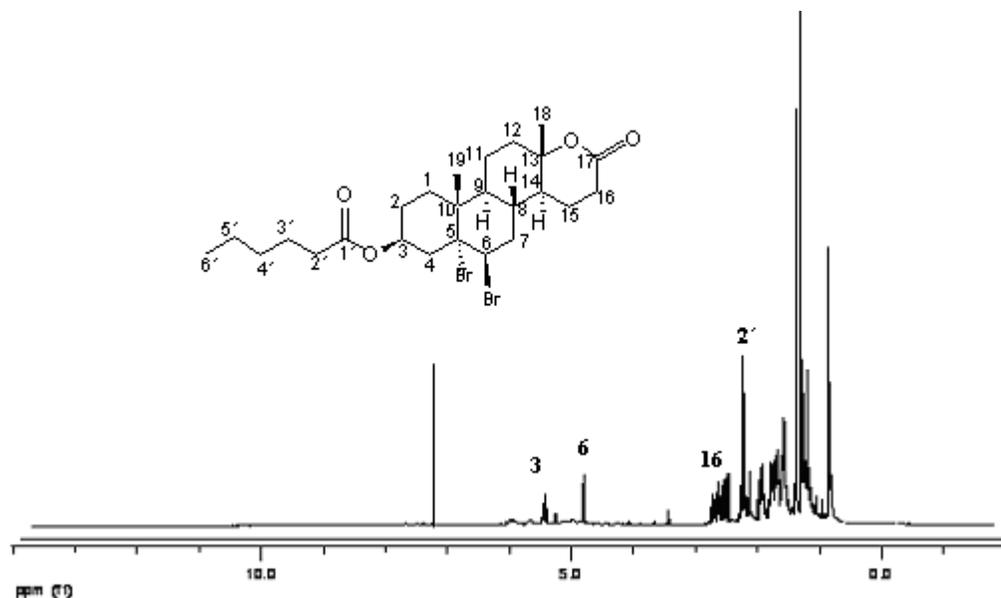
Anexo 62. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vd) en CDCl₃.



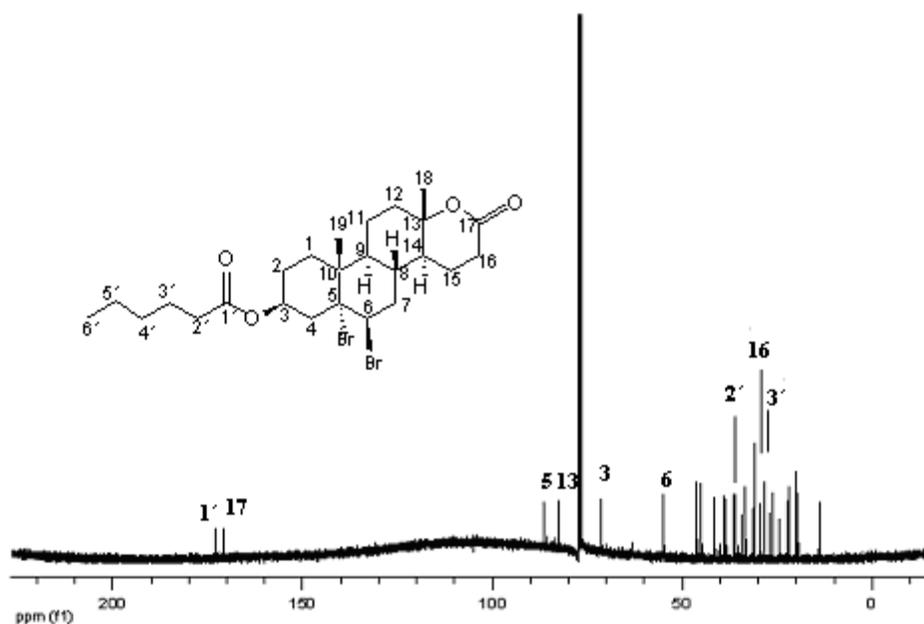
Anexo 63. Espectro de IR del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vd).



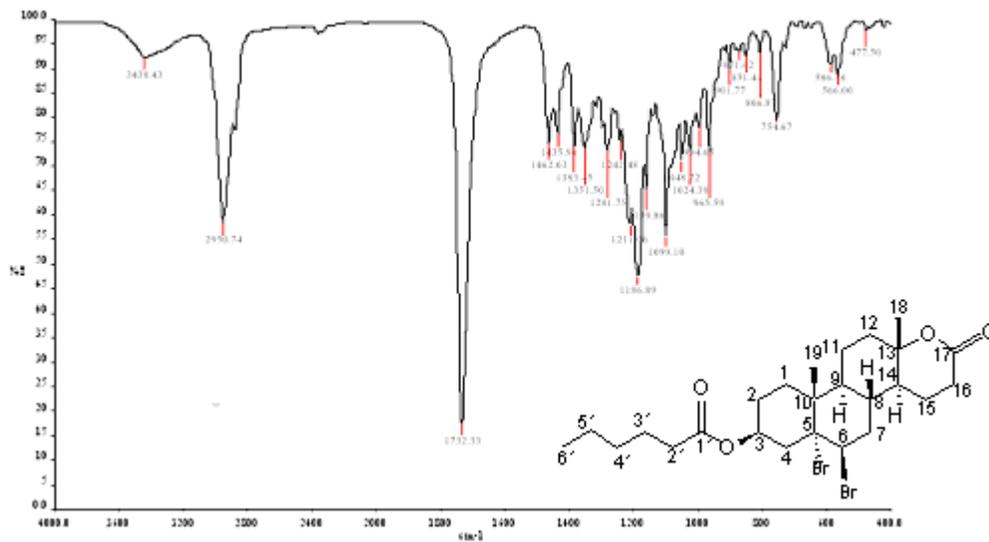
Anexo 64. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-valeroiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Vd).



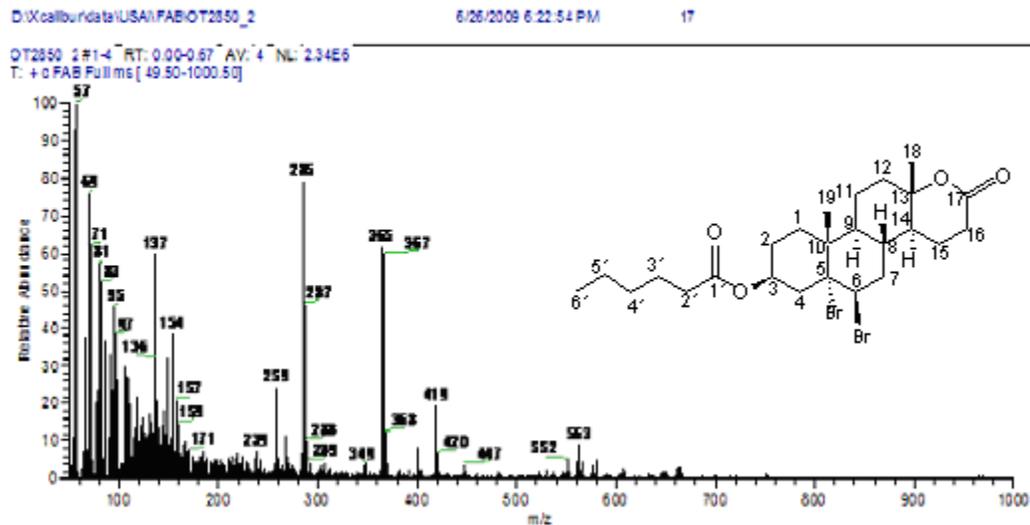
Anexo 65. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Ve) en CDCl₃.



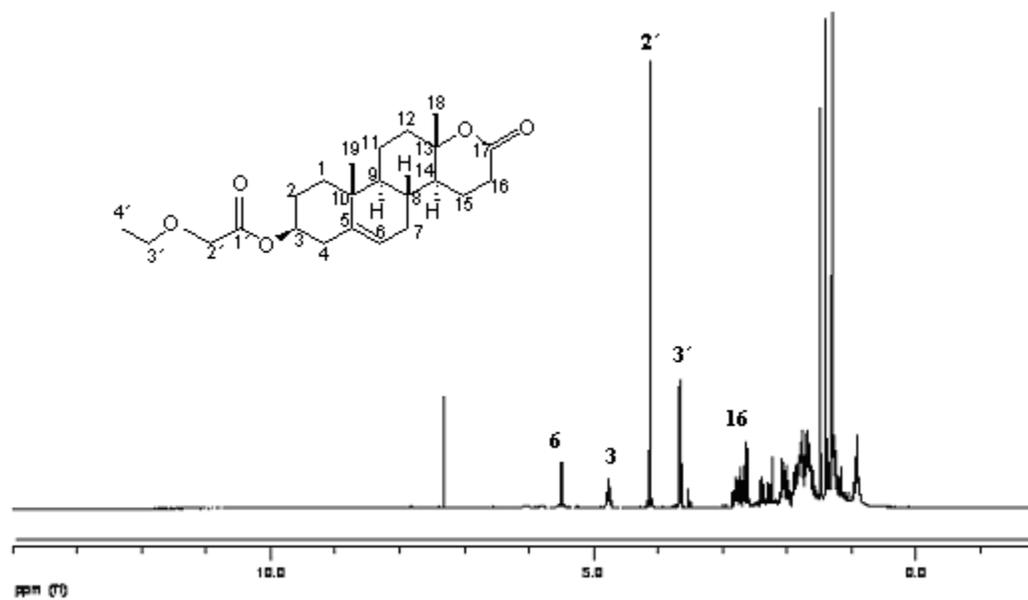
Anexo 66. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Ve) en CDCl₃.



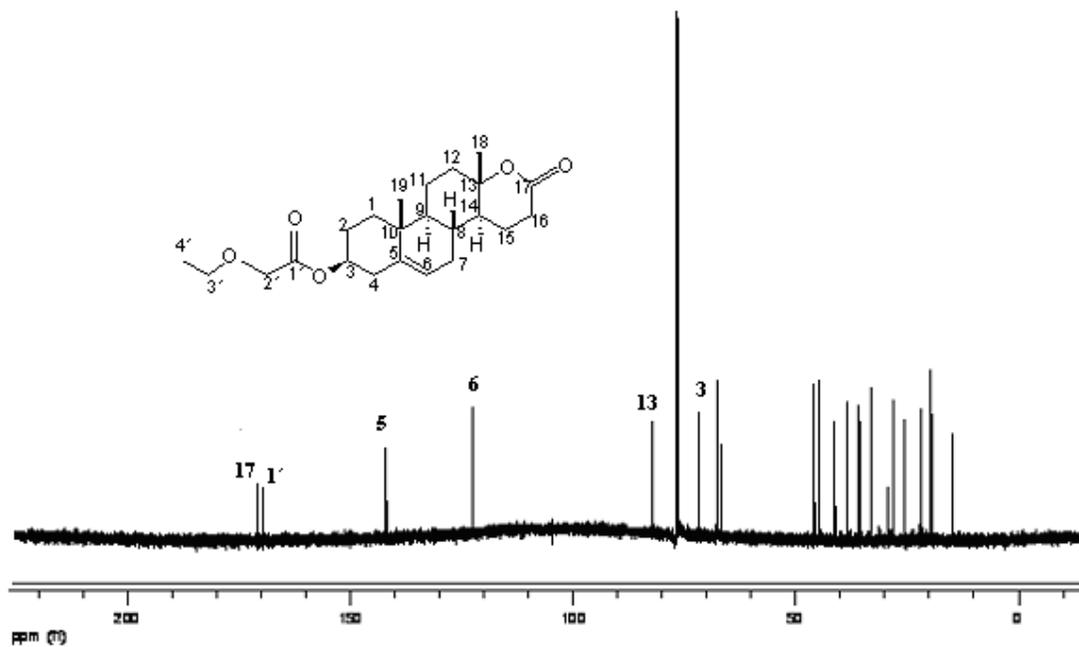
Anexo 67. Espectro de IR del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Ve).



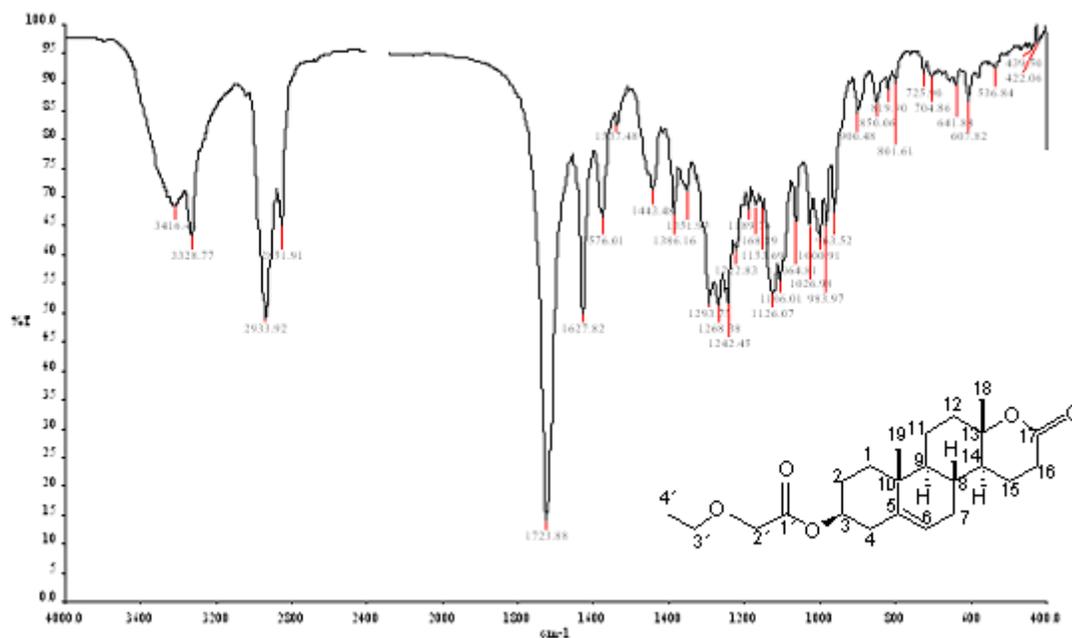
Anexo 68. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-hexanoiloxi-5α,6β-dibromo-D-Homo-17a-oxa-5-androstan-17-ona (Ve).



Anexo 69. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17α-oxa-5-androsten-17-ona (VI a) en CDCl₃.



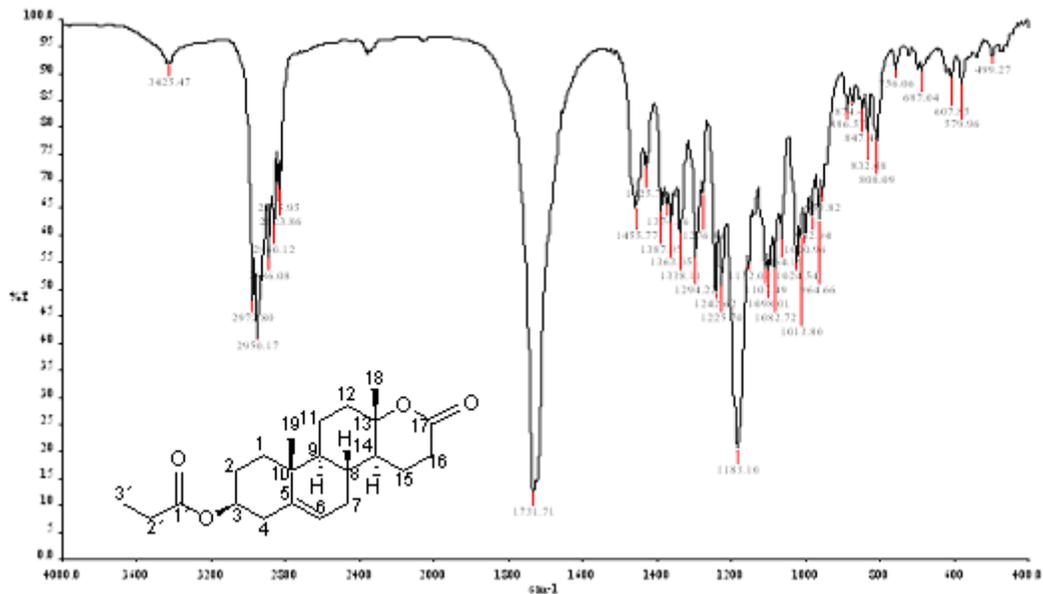
Anexo 70. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17α-oxa-5-androsten-17-ona (VI a) en CDCl₃.



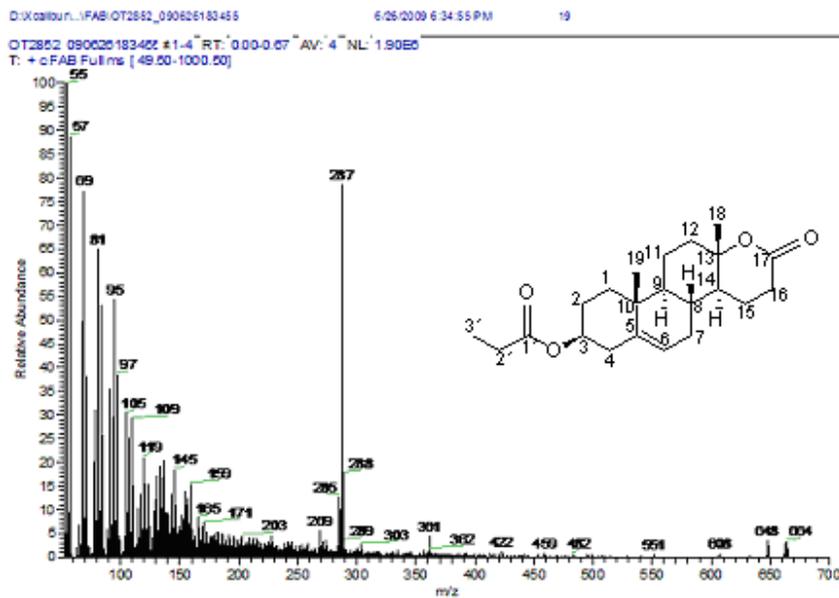
Anexo 71. Espectro de IR del compuesto 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17α-oxa-5-androsten-17-ona (VI a).



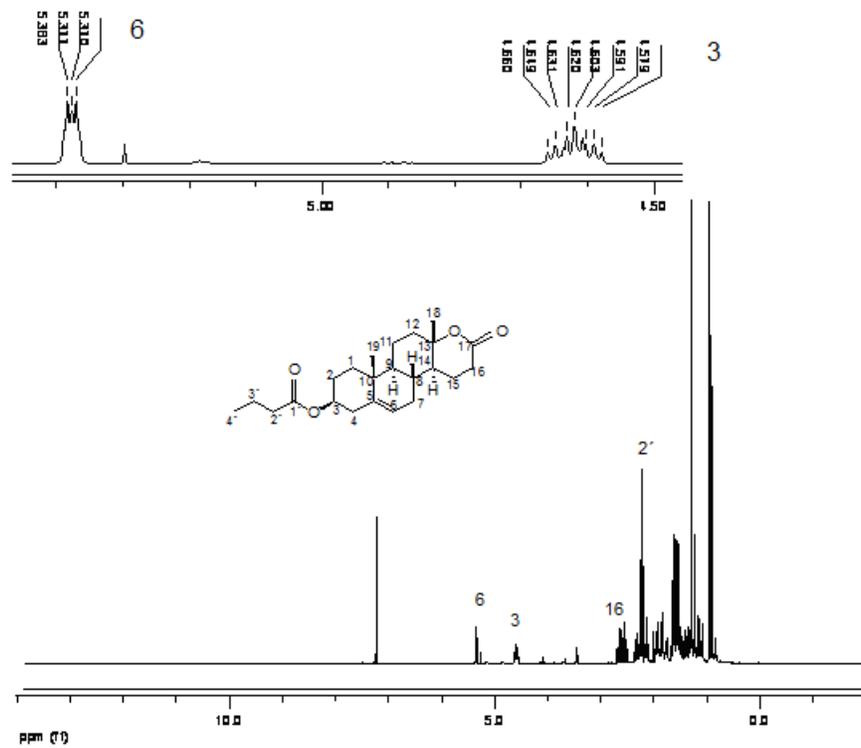
Anexo 72. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-etoxiacetoxi-D-Homo-17α-oxa-5-androsten-17-ona (VI a).



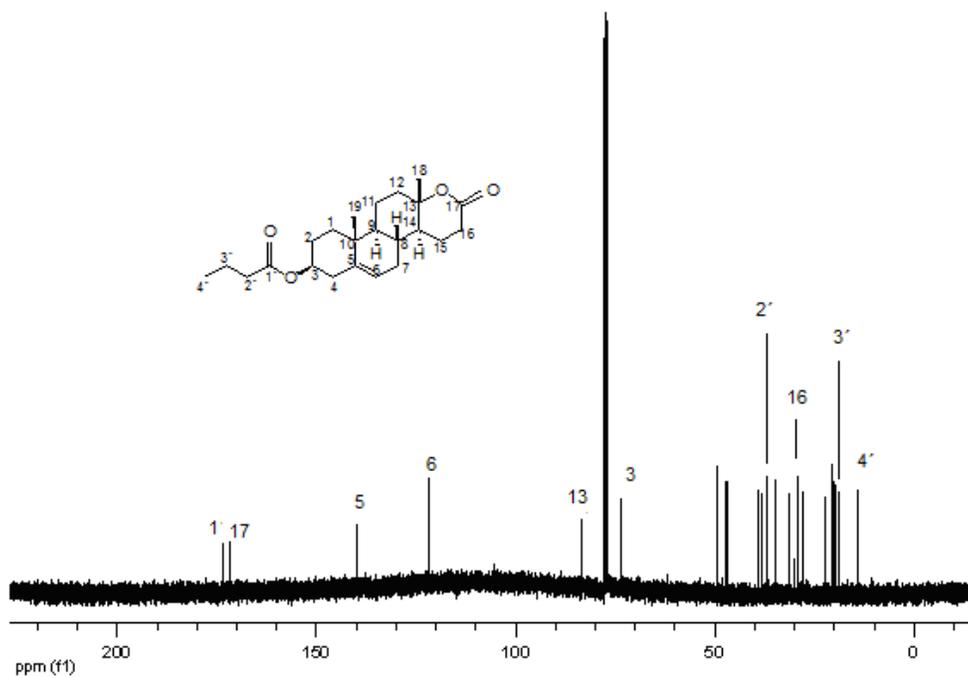
Anexo 75. Espectro de IR del compuesto 3β-propioniloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI b).



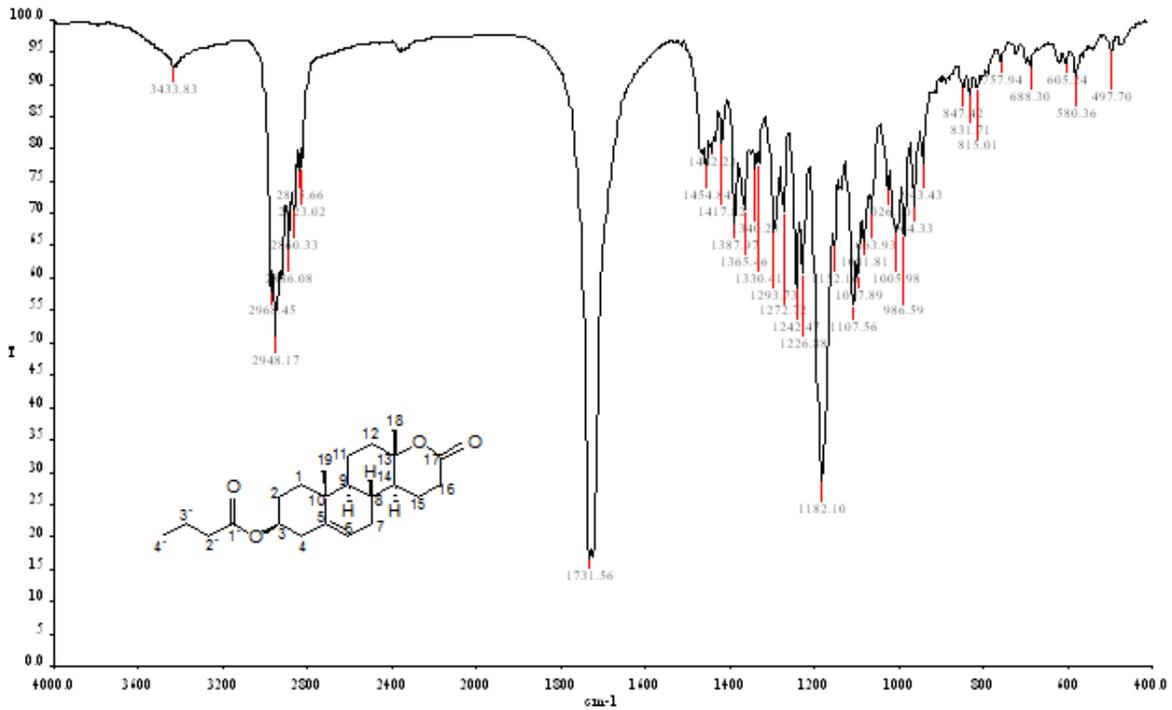
Anexo 76. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-propioniloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI b).



Anexo 77. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-butyroiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).



Anexo 78. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-butyroiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).



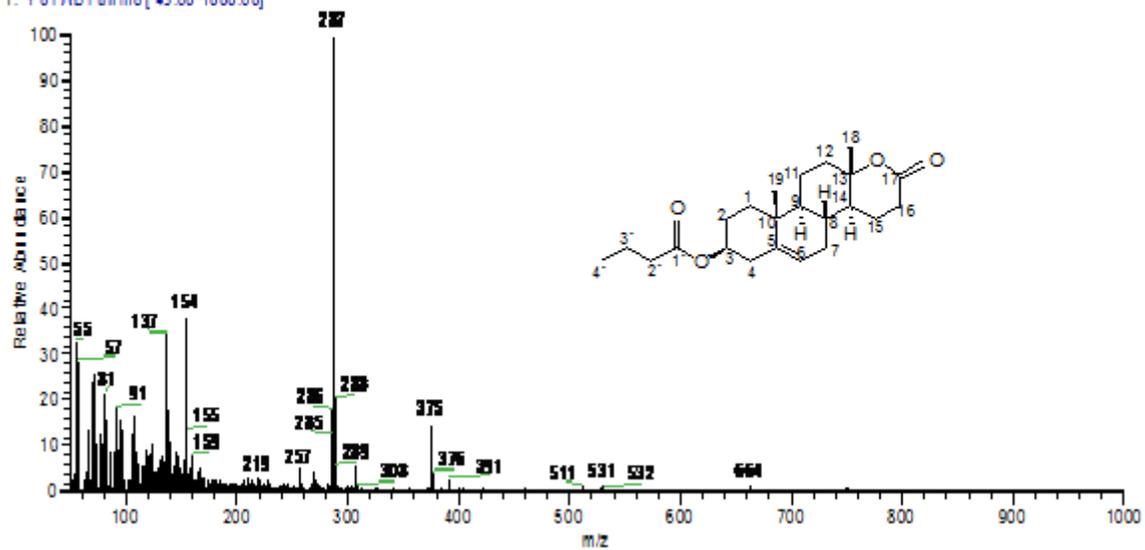
Anexo 79. Espectro de IR del compuesto 3β-butyroiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).

D:\Xcalibur\data\USA\FAB\OT2853_1

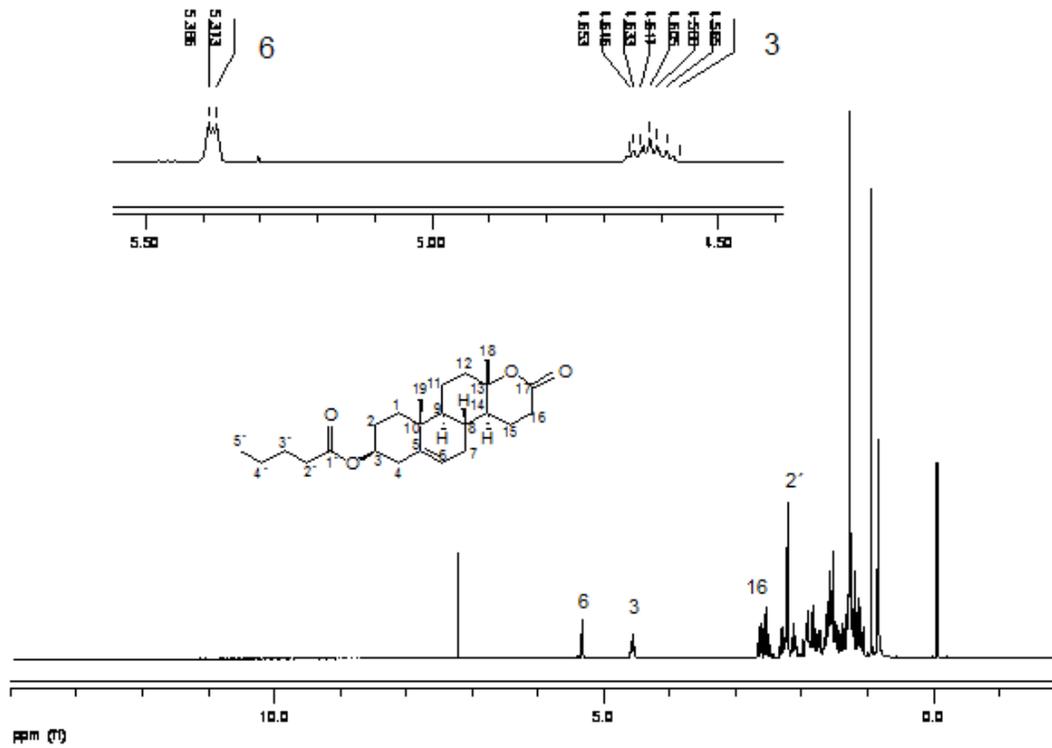
6/26/2009 6:39:58 PM

20

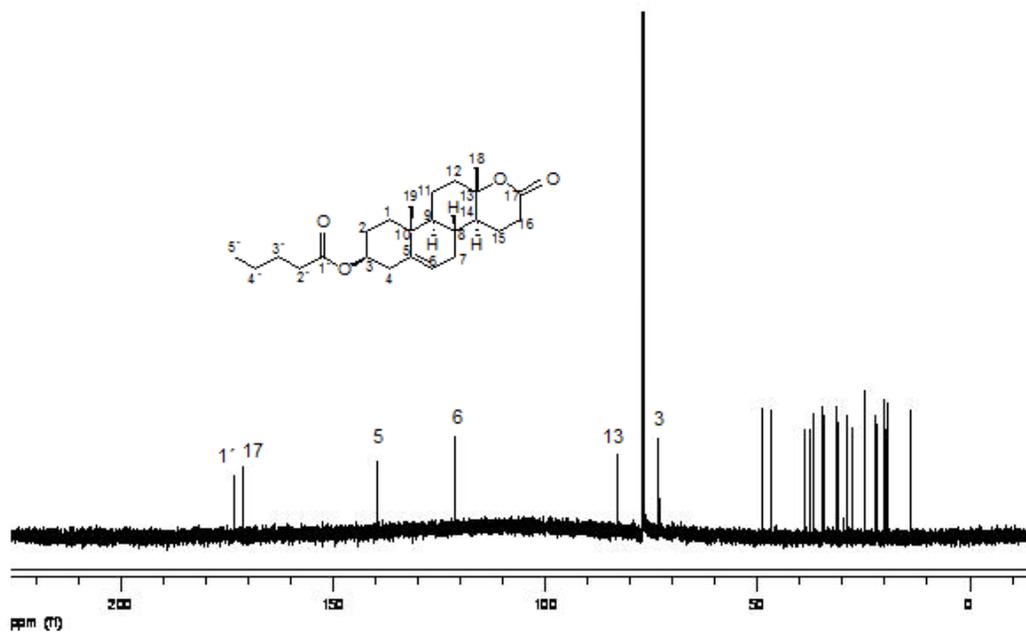
OT2853 1#1-4 RT: 0.00-0.67 AV: 4 NL: 6.52E6
T: +c FAB Full ms [49.50-1000.50]



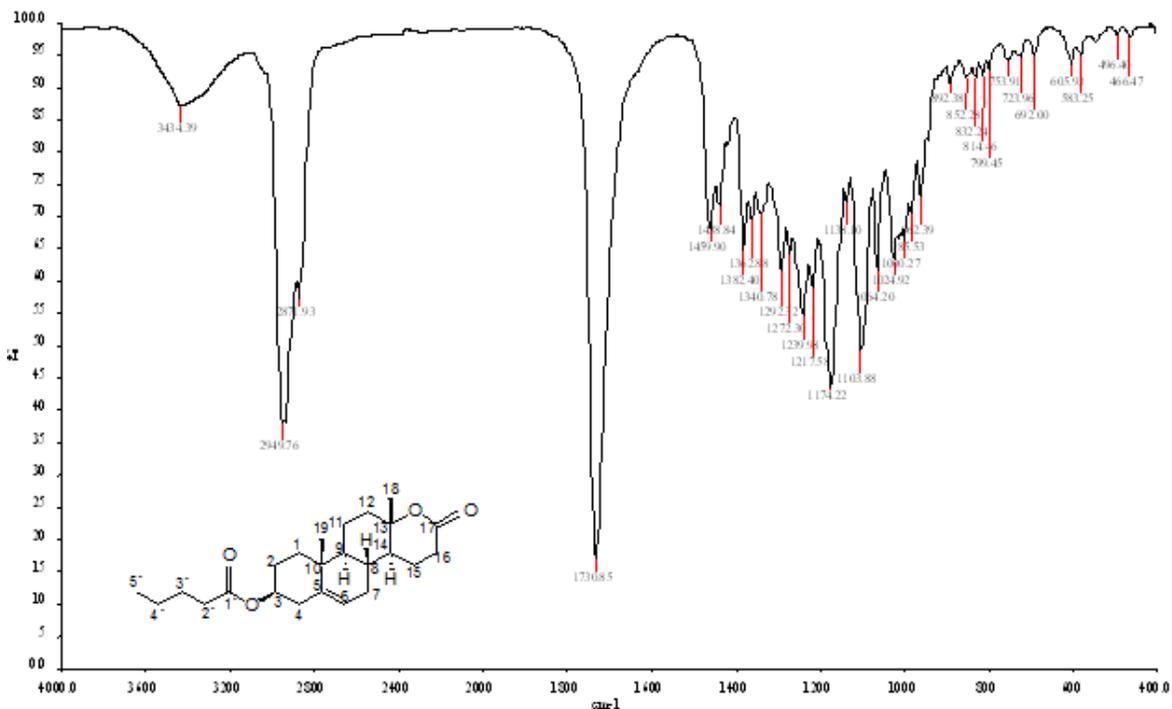
Anexo 80. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-butyroiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI c).



Anexo 81. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-valeroiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI d) en CDCl₃.

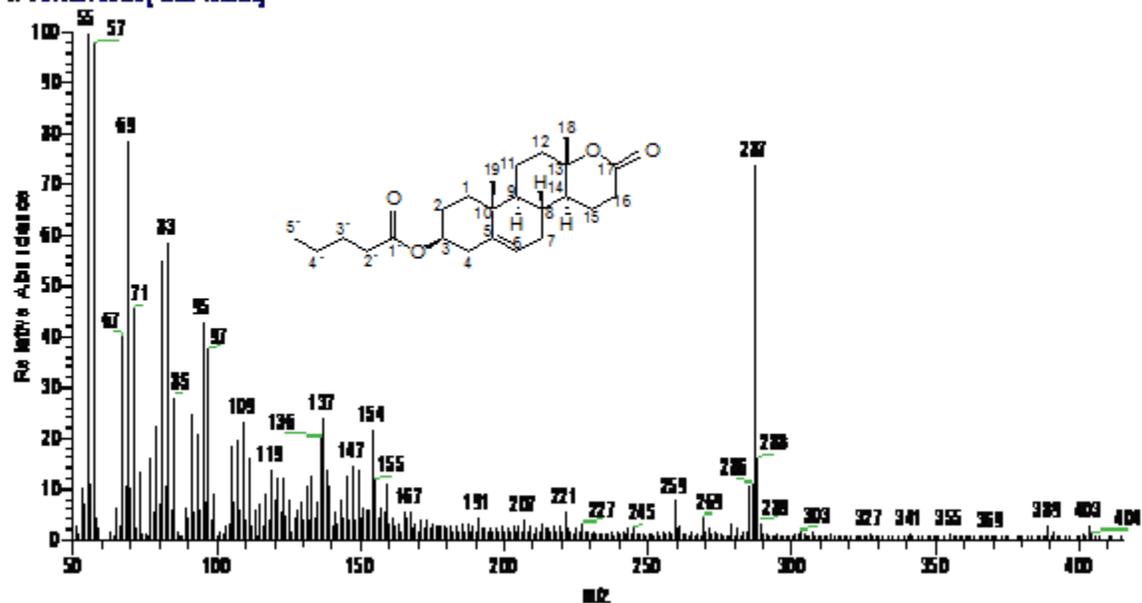


Anexo 82. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-valeroiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI d) en CDCl₃.

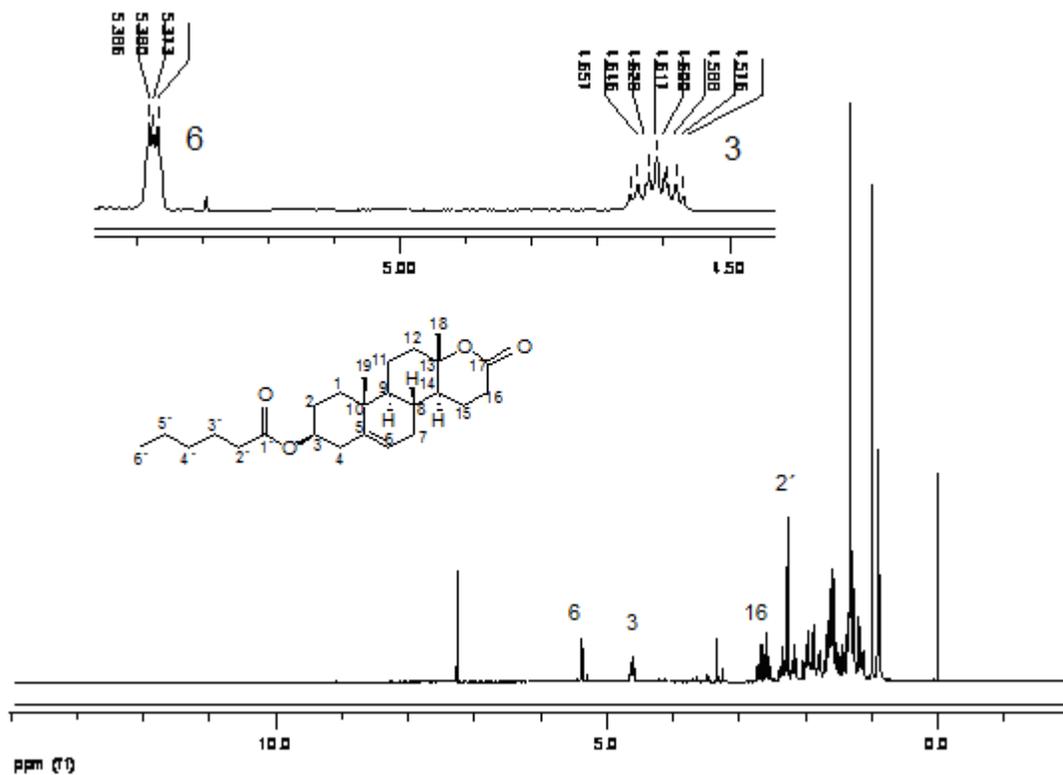


Anexo 83. Espectro de IR del compuesto 3β-valeroiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI d).

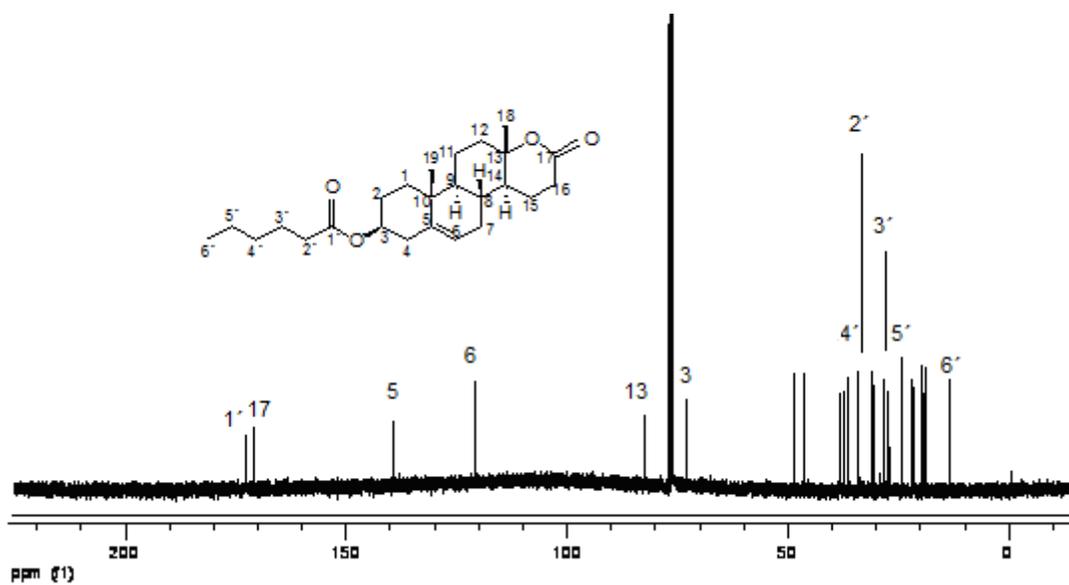
OT2854_1#1-4 RT: 0.00-0.67 AY: 4 NL: 7.3966
T: 3 eFAB Full ms (40.50-1000.50)



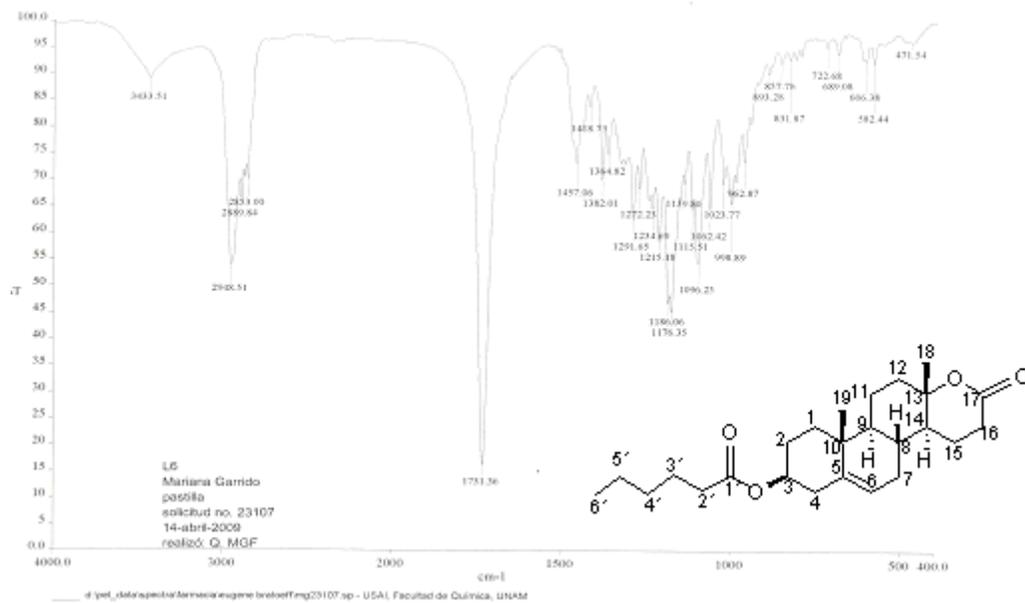
Anexo 84. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-valeroiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI d).



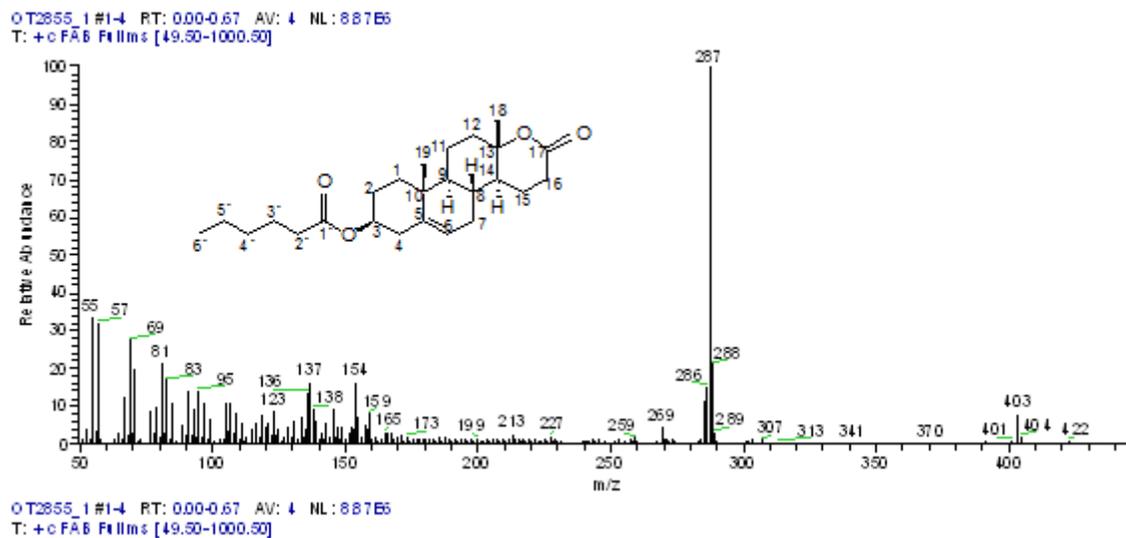
Anexo 85. Espectro de RMN¹H a 400 MHz del compuesto 3β-hexonoiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17-ona (VI e) en CDCl₃.



Anexo 86. Espectro de RMN¹³C a 400 MHz del compuesto 3β-hexonoiloxi-17a-oxa-D-Homo-5-androsten-17-ona (VI e) en CDCl₃.



Anexo 87. Espectro de IR del compuesto 3β-hexonoiloxi-17a-oxa-D-Homo-5-androsten-17ona (VI e).



Anexo 88. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-hexonoiloxi-D-Homo-17a-oxa-5-androsten-17ona (VI e).