



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**SÍNTESIS DE ÉSTERES EN C-17, DERIVADOS DE LA  
PROGESTERONA CON ACTIVIDAD ANTIANDROGÉNICA.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUIMICO**

**PRESENTA**

**EMMANUEL BARUCH BAUTISTA REDONDA**



**MÉXICO, D.F.**

**AÑO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Profesor: Eugene Athanas Bratoeff Titeff

**VOCAL:** Profesor: Consuelo García Manrique

**SECRETARIO:** Profesor: José Manuel Méndez Stivalet

**1er. SUPLENTE:** Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza

**2° SUPLENTE:** Profesor: Elena Guadalupe Ramírez López

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:** LABORATORIO 125 DEL CONJUNTO E  
DE LA FACULTAD DE QUÍMICA

**ASESOR DEL TEMA:** EUGENE ATHANAS BRATOEFF TITEFF

(Nombre y firma)

**SUSTENTANTE:** EMMANUEL BARUCH BAUTISTA REDONDA

(Nombre y firma)

## INDICE GENERAL

Página

<i>Resumen</i> .....	1
1. Antecedentes.....	2
a) <i>Próstata</i> .....	2
b) <i>Hiperplasia Prostática Benigna (HBP)</i> . ....	2
c) <i>Cáncer de próstata</i> .....	5
i) <i>Factores de riesgo</i> .....	5
ii) <i>Prevención</i> .....	6
iii) <i>Síntomas</i> .....	7
iv) <i>Diagnóstico</i> .....	7
d) <i>Pruebas para detectar el cáncer de próstata</i> .....	8
i) <i>Prueba sanguínea del antígeno prostático específico(PSA)</i> .....	8
(1) <i>Porcentaje de PSA libre</i> .....	9
(2) <i>Velocidad del PSA libre</i> .....	9
(3) <i>Densidad del PSA</i> .....	9
(4) <i>Intervalo de PSA específicos de la edad</i> . ....	9
(5) <i>El dilema del PSA</i> . ....	10
ii) <i>Examen digital del recto</i> . ....	10
iii) <i>Ecografía transrectal</i> .....	10
iv) <i>Conducta expectante</i> .....	10
e) <i>Tratamiento</i> . ....	11
i) <i>Cirugía</i> .....	11
ii) <i>Radioterapia</i> .....	11
iii) <i>Criocirugía</i> .....	12
iv) <i>Ultrasonido focalizado de alta intensidad</i> .....	12
v) <i>Quimioterapia</i> .....	12
vi) <i>Tratamiento paliativo</i> .....	13
vii) <i>Bloqueo hormonal androgénico</i> .....	13
f) <i>Definición de esteroide</i> .....	14
g) <i>Andrógenos</i> .....	16
i) <i>Testosterona</i> .....	16
ii) <i>Metabolismo de la testosterona</i> .....	16

h)	<i>Enzima 5<math>\alpha</math>-reductasa</i> .....	18
i)	<i>Mecanismo químico de acción de la enzima 5<math>\alpha</math>-reductasa</i> .....	19
i)	<i>Receptor de andrógenos</i> .....	19
j)	<i>Relación estructura-actividad de antiandrógenos esteroidales</i> .....	20
i)	<i>Derivados del Androstano</i> .....	20
ii)	<i>Derivados del Pregnano</i> .....	21
k)	<i>Importancia de los halógenos en la relación estructura-actividad biológica</i> .....	23
i)	<i>Efectos electrónicos</i> .....	23
ii)	<i>Efectos hidrofóbicos</i> .....	23
iii)	<i>Efectos estéricos</i> .....	24
iv)	<i>Efectos de halogenación obstructiva</i> .....	24
2.	Planteamiento del problema.....	25
3.	Hipótesis.....	26
4.	Objetivos.....	26
5.	Desarrollo experimental.....	27
6.	Metodología y resultados.....	29
i)	Caracterización de 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona ( <b>AcP</b> ).....	29
ii)	Síntesis de 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona ( <b>OHP</b> ).....	31
iii)	Síntesis de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona ( <b>EPOX-OHP</b> ).....	33
iv)	Síntesis de 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona ( <b>CIOHP</b> ).....	35
v)	Síntesis de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona ( <b>BrOHP</b> ).....	37
vi)	Síntesis de 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona ( <b>ECIOHP</b> ) utilizando ATFA (Anhídrido Trifluoro acético).....	39
vii)	Síntesis de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona ( <b>EBroHP</b> ) utilizando ATFA (Anhídrido Trifluoro acético).....	41
viii)	Pruebas biológicas.....	46
7.	Análisis de resultados.....	46
i)	Caracterización de 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona ( <b>AcP</b> ).....	48
ii)	Síntesis de 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona ( <b>OHP</b> ).....	48
iii)	Síntesis de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona ( <b>EPOX-OHP</b> ).....	49
iv)	Síntesis de 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona ( <b>CIOHP</b> ).....	50
v)	Síntesis de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona ( <b>BrOHP</b> ).....	51

vi) Síntesis de 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona ( <b>ECIOHP</b> ) utilizando ATFA (Anhídrido Trifluoro acético). .....	52
vii) Síntesis de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona ( <b>EBrOHP</b> ) utilizando ATFA (Anhídrido Trifluoro acético). .....	53
viii) Pruebas biológicas.....	54
8. Conclusiones. ....	55
9. Bibliografía. ....	56
10. Anexos.....	57

## **Agradecimientos**

A la UNAM y a la Facultad de Química por mi formación académica.

Al Dr. Eugene A. Bratoeff T. por brindarme la oportunidad en pertenecer a su grupo de trabajo.

Al Sgto. 1º de Art. Eligio Bautista Santos<sup>†</sup> por todo el apoyo brindado en mis estudios de licenciatura, con todo respeto y admiración.

A mis padres Mariana y Juan por que me enseñaron lo importante de triunfar en la vida.

A mis hermanos Osvaldo, Eligio y Elihú por todas esas aventuras que hemos pasado juntos y por que además son mis mejores amigos.

A mis mejores amigos de la carrera Erandi, Jazmin, Jeniffer, Yadira, Gabo, Jose Aberto, por todos esos momentos de aventura y emociones.

A Claudia, Yeimmi, Hazeneth, Vianey, y Guadalupe por que a pesar del tiempo nuestra amistad ha perdurado.

A mi prometida Yanet Gabriela Rojas Martínez por todos los momentos de comprensión, cariño y consejos brindados.

**Resumen**

Los andrógenos son compuestos derivados del esqueleto esteroidal androstano, que promueven el desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios en los varones. La testosterona es el principal andrógeno presente en el plasma de los varones y juega un papel importante en el desarrollo de los órganos sexuales masculinos, siendo responsable en gran medida de los cambios que experimentan los varones cuando pasan de la pubertad a la vida adulta, tales como: el engrosamiento de la voz, el desarrollo muscular, el crecimiento del vello axilar y pubiano además de la distribución del tejido adiposo, entre otros.

Si bien la testosterona es el andrógeno predominante en la circulación sanguínea, su metabolito  $5\alpha$ -dihidrotestosterona es el andrógeno más activo. Esta transformación ocurre en presencia de la enzima  $5\alpha$ -reductasa y el cofactor NADPH.

Entre los métodos disponibles para el tratamiento de diversos padecimientos andrógeno-dependientes existe la terapia hormonal utilizando antiandrógenos. Los antiandrógenos son sustancias que evitan que los andrógenos expresen su actividad en sus tejidos blanco y pueden ser de origen natural, como la progesterona o bien de origen sintético (esteroidal y no esteroidal).

El empleo de antiandrógenos en la terapia médica es restringido debido a los efectos colaterales que generalmente ocasionan, como alteraciones hormonales, intolerancia al alcohol, retención de líquidos, efectos hepato-tóxicos severos además de la pérdida del deseo sexual, por mencionar algunos.

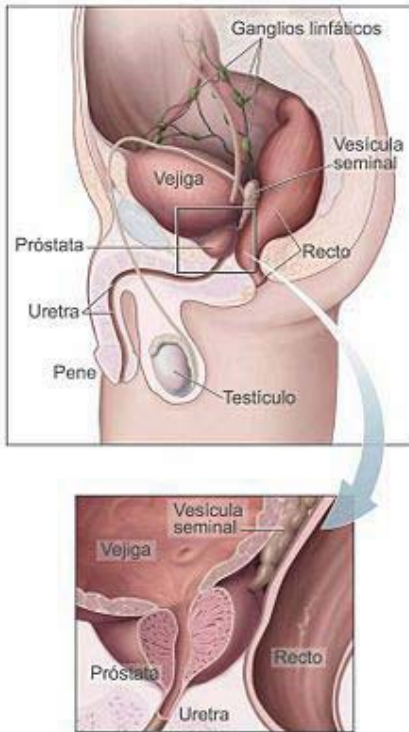
El cáncer de próstata y la hiperplasia prostática benigna son dos padecimientos con una incidencia creciente que afectan a la población masculina mas frecuentemente mayores de 50 años, siendo el cáncer de próstata el segundo mas común. Ambos padecimientos son andrógeno dependientes, es decir, que su desarrollo y patología es dependiente de la concentración de andrógenos en el organismo, principalmente la  $5\alpha$ -dihidrotestosterona, es por ello que se han creado diversos tratamientos para disminuir la concentración de esta en el organismo, siendo de vital interés los inhibidores de la enzima  $5\alpha$ -reductasa, debido a que la enzima es responsable de la reducción de la testosterona y producción de  $5\alpha$ -dihidrotestosterona.

Como objetivos generales de este trabajo se tiene diseñar y desarrollar una ruta de síntesis que permita la obtención de compuestos derivados de la progesterona con posible actividad antiandrogénica y como posibles inhibidores de la enzima  $5\alpha$ -reductasa que presenten el mínimo efecto secundario que los fármacos disponibles comercialmente.



## 1. Antecedentes

### a) Próstata



La próstata es una glándula, tiene el tamaño de una nuez y está ubicada delante del recto y debajo de la vejiga. Contiene células glandulares que producen cierta cantidad del líquido seminal, que es el que protege y nutre a los espermatozoides presentes en el semen. Inmediatamente detrás de la próstata se encuentran las vesículas seminales, que producen el mayor volumen de líquido para el semen. La próstata rodea la primera porción de la uretra, que es el conducto que transporta la orina desde la vejiga y el semen fuera del cuerpo a través del pene.

Las hormonas masculinas estimulan el desarrollo de la glándula prostática en los fetos. A las hormonas masculinas también se les llaman andrógenos. El andrógeno más común es la testosterona. La próstata continúa creciendo conforme el hombre alcanza la edad adulta. En el transcurso de la vida de un hombre, continuará creciendo y se mantendrá igual después de alcanzar el tamaño normal, siempre y cuando se produzcan hormonas masculinas. Si el nivel de hormonas masculinas baja, la glándula prostática no se

desarrolla completamente. En los hombres de mayor edad, la parte de la próstata que rodea la uretra a menudo continúa creciendo, una condición llamada hipertrofia prostática benigna o hiperplasia prostática benigna (HPB). Esto puede causar problemas al orinar debido a que el crecimiento excesivo puede estrechar la abertura de la uretra.

### b) Hiperplasia Prostática Benigna (HPB).

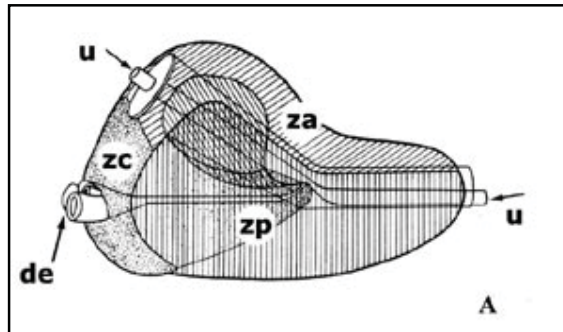
El término hiperplasia prostática es el más frecuentemente utilizado para describir el crecimiento prostático benigno, siendo este un trastorno ampliamente prevalente y relacionado con la edad que afecta a la mayoría de los hombres al envejecer. La asociación entre el crecimiento prostático y la obstrucción urinaria en el envejecimiento está bien documentada.

El crecimiento benigno de la próstata es multifactorial e influyen la raza, nacionalidad, estado civil, etc., que están consignados en la literatura. Algunos reportes hacen mención de la poca mortalidad por hiperplasia entre asiáticos, situación diferente para inmigrantes a países occidentales. Otros reportes muestran que la morbilidad y mortalidad por hiperplasia son mayores en las clases socio-económicamente altas y menos en la clase media. No es fácil relacionar el crecimiento con la dieta, aunque se menciona que el consumo de tabaco, la ingesta de alcohol o café tienen algún efecto en el desarrollo de la hiperplasia prostática benigna. No existen dietas que influyan en el desarrollo o no de esta patología.

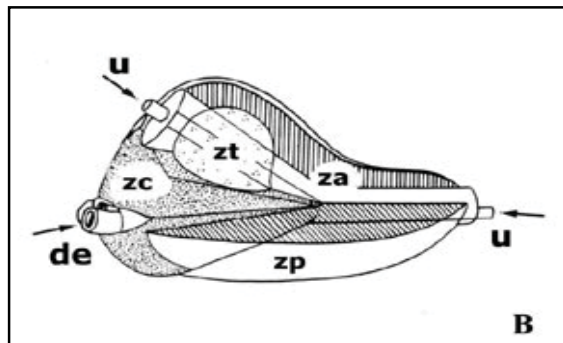
El crecimiento prostático está relacionado con dos factores que son: el envejecimiento y la presencia de andrógenos. A partir de la tercera semana de la vida embrionaria se desarrolla el tejido prostático y se menciona que de la pubertad a los 20 años aproximadamente, existe un incremento de la glándula de 1.6g por año; es a partir de ese momento aparentemente permanece estable hasta el quinto decenio de la vida cuando en algunos individuos se inicia el crecimiento por la multiplicación celular glandular y estroma. En estudios de autopsia en adultos se ha establecido que el peso promedio de la glándula entre los 21 y 30 años de edad es de 20 +/- 6 gramos. En el 8 % de las autopsias en la tercera década, se encuentran datos de hiperplasia, en el 50% en la quinta década y en el 90% a los 90 años.

La división de Mcneal (Mcneal, 1978) muestra la próstata dividida en 4 regiones o zonas: anterior, periférica, central y de transición. La zona periférica representa cerca del 70% del volumen de la próstata normal y en esta región se desarrollan cerca del 80% de las neoplasias malignas de la próstata. La zona de transición, representa del 5% al 10% del volumen de la próstata normal y envuelve la uretra (Sampaio 1992). La hiperplasia prostática benigna (HPB) aparece justamente en esta región, en 70% de las biopsias y, aproximadamente, el 10 al 20% de las neoplasias malignas de la próstata pueden tener origen en esta misma región. Cuando este proceso ocurre, la zona de transición puede ocupar casi todo el volumen de la próstata (Sampaio 1992). La zona central ocupa el 20 al 25% del volumen de próstata normal, siendo el lugar de origen, de cerca del 5% de las neoplasias malignas de la próstata.

A. Vista lateral de un esquema de la anatomía prostática de acuerdo con **Mcneal (1978)**, muestra la zona anterior (za), la zona periférica (zp) y la zona central (zc).



B. Mismo esquema anterior después de haber sido retirada, parte de la zona periférica y de la zona anterior; lo que permite visualizar la zona de transición (zt), localizada profundamente en la región pre-prostática, en íntima relación con la uretra. U = uretra, de = ducto eyaculador (modificado de **Sampaio, 1992**).



Los medicamentos que se han utilizado en el tratamiento de la HPB son de tres grupos:

1. Bloqueadores Alfa adrenérgicos.
2. Inhibidores de la 5 alfa reductasa.
- 3 Terapia combinada.

1. Bloqueadores Alfa adrenérgicos.

Su uso esta basado en la hipótesis de que el cuadro clínico es originado parcialmente por la contracción del músculo liso de la próstata mediada por neurotransmisores alfa-adrenérgicos lo que origina obstrucción intrauretral. Los bloqueadores de los receptores alfa adrenérgicos como el doxazosin, tamsulosin alfososin y terazosin inhiben este proceso por lo que se mejora con su uso la obstrucción, disminuyendo la sintomatología. El tratamiento médico es considerado una de las opciones apropiadas para todos los pacientes con HPB que se sientan molestos y para pacientes que no aceptan la cirugía o que son malos candidatos a esta debido a problemas asociados. Deben de tenerse en cuenta las reacciones adversas e informar de ellas al enfermo: mareos, astenia, síntomas gastrointestinales, cefalea, alteraciones en la libido, congestión nasal, hipotensión postural, problemas en la erección y, alteraciones en la eyaculación.

2. Inhibidores de la 5 alfa reductasa (Finasteride y Dutasteride).

La glándula prostática es un órgano andrógeno dependiente que requiere una fuente de testosterona para su crecimiento, desarrollo, diferenciación y función. El desarrollo de la HPB requiere la combinación de los andrógenos testiculares y de la edad. El hombre castrado antes de la pubertad no desarrolla HPB y en las enfermedades genéticas que inhiben la producción o la acción de los andrógenos, no muestran desarrollo prostático y en algunos estudios en los que se suprime los andrógenos existe regresión del crecimiento prostático. El regreso de la próstata a su volumen normal es difícil demostrar con la castración médica o quirúrgica. Dentro de la próstata, la testosterona es convertida a dihidrotestosterona, que es la hormona activa que estimula el crecimiento normal o la hiperplasia. La  $5\alpha$ -reductasa inhibe el paso de la testosterona a dihidrotestosterona. Por este efecto puede reducirse el tamaño de la próstata, aumentar el flujo urinario y disminuir la sintomatología, siendo menos efectivo que los alfa-bloqueadores para mejorar el síndrome del tracto urinario inferior secundario a la hiperplasia prostática. El finasteride disminuye la cantidad de dihidrotestosterona circulante y a nivel intraprostático sin llegar a niveles de castración, disminuye las determinaciones de antígeno prostático específico hasta en un 50%; este producto es efectivo en pacientes que tengan únicamente crecimiento prostático, la disminución sintomatológica no es importante en aquellos que tengan obstrucción severa y están indicados en aquellos enfermos con crecimiento prostático sintomático sin disminución de la calidad de vida, su efecto terapéutico puede hacerse aparente después de 6 meses. El finasteride es menos efectivo que los alfa bloqueadores para mejorar los síntomas secundarios a HPB. El dutasteride ha demostrado una eficacia similar al finasteride en relación a la mejoría sintomática, del flujo urinario y la prevención de la progresión de la enfermedad. Existen algunos reportes que indican que los inhibidores de la 5 alfa reductasa tienen una eficacia del 46% aproximadamente en la reducción de los síntomas en próstatas con volúmenes mayores a 50 g, y que esto se presenta entre los 3 y 6 meses después de iniciado el tratamiento. La dosis recomendada es de 5 mg. diariamente. Hay que recordar el costo del medicamento. Los efectos secundarios más frecuentes son: congestión nasal, problemas en la erección, síntomas gastrointestinales, alteraciones en la libido y eyaculación.

### 3. Terapia combinada.

La combinación de un bloqueador alfa-adrenérgico y un inhibidor de la 5 $\alpha$ -reductasa parecen ser más efectivos que la monoterapia con alfabloqueadores. Se mejora la sintomatología, disminuye el tamaño de la glándula y mantiene confortable al enfermo sin empeorar los síntomas obstructivos. Esta asociación reduce significativamente el riesgo de retención aguda de orina y la necesidad de cirugía. El riesgo de progresión de la enfermedad se reduce en el 39% con doxazosina, en el 34% con finasterida y en el 67% con la combinación. La probabilidad en la presentación de los riesgos y su reducción relativa con la terapia a largo plazo y el impacto sobre la calidad de vida deben de ser balanceados en relación al costo de la terapia combinada en forma individual, teniéndose en cuenta los eventos adversos con la terapia combinada. Posiblemente la combinación de cualquier alfa bloqueador con inhibidores de la 5 alfa reductasa produce beneficios comparables. La duración de la terapia médica depende de la respuesta del enfermo, la tolerancia al o los fármacos, la mejoría en la calidad de la vida, los síntomas, la expectativa de vida y la presentación de complicaciones.<sup>1-4</sup>

#### c) *Cáncer de próstata*

El cáncer de próstata se produce cuando sus células mutan y comienzan a multiplicarse descontroladamente. Éstas células podrían propagarse (metástasis) desde la próstata a otras partes del cuerpo, especialmente los huesos y los ganglios linfáticos. El cáncer de próstata puede causar dolor, micción dificultosa, disfunción eréctil, entre otros síntomas.

#### i) *Factores de riesgo*

Algunos investigadores han encontrado varios factores que aumentan el riesgo de contraer esta enfermedad.

*Edad:* La probabilidad de padecer de cáncer de la próstata aumenta rápidamente después de los 50 años de edad. Más del 65% de todos los cánceres de la próstata se encuentra en hombres mayores de 65 años. Aún no se sabe por qué aumenta el riesgo con la edad.

*Raza:* El cáncer de la próstata es aproximadamente 60% más frecuentemente en los hombres de raza negra que en los hombres de raza blanca. En comparación con los hombres de otras razas, los hombres de raza negra tienen más probabilidades de que se les diagnostique el cáncer en una etapa avanzada. Los hombres de raza negra tienen más del doble de probabilidades de fallecer debido al cáncer de la próstata que los hombres de raza blanca. No están claras las razones de estas diferencias raciales.

*Origen:* El cáncer de la próstata es más común en América del Norte y en el noroeste de Europa. Es menos frecuente en Asia, África, América Central y América del Sur. No se conoce bien la razón para esto, pero es probable que se deba por lo menos parcialmente a diferencias en la frecuencia de las pruebas del PSA (Antígeno Prostático Específico PSA, por sus siglas en inglés).

*Antecedentes familiares:* Parece ser que el cáncer de la próstata tiene mayor ocurrencia en algunas familias, lo cual sugiere un factor hereditario o genético. Si el padre o el hermano de un individuo, desarrolla cáncer de la próstata, se duplica el riesgo de que

---

este individuo contraiga la enfermedad, el riesgo es mayor para un individuo con un hermano afectado que para un individuo cuyo padre ha tenido este tipo de cáncer y el riesgo sigue siendo mayor en el caso de los individuos que tienen varios familiares afectados, particularmente si tales familiares eran jóvenes en el momento del diagnóstico. Los científicos han descubierto varios genes hereditarios que parecen aumentar el riesgo de cáncer de la próstata, pero probablemente son sólo responsables de una pequeña fracción de los casos. Todavía no están disponibles las pruebas genéticas para estos genes.

*Alimentación:* Los hombres que comen grandes cantidades de carnes rojas o consumen muchos productos lácteos con mucha grasa parecen tener una probabilidad mayor de contraer el cáncer de la próstata. Estos individuos también tienden a comer menos frutas y verduras. Los médicos no están seguros de cuál de estos factores es responsable del aumento en el riesgo.

Algunos estudios han sugerido que los hombres que consumen una gran cantidad de calcio (a través de dietas o suplementos) pueden tener un riesgo mayor de contraer un cáncer de la próstata avanzado. Sin embargo, la mayoría de los estudios no ha encontrado tal asociación con los niveles de calcio comúnmente consumidos en una dieta regular. Es importante indicar que se sabe que el calcio proporciona otros beneficios importantes a la salud.

*Inactividad física y sobrepeso u obesidad:* Algunos estudios han sugerido que la actividad física regular y mantener un peso saludable puede ayudar a reducir el riesgo de contraer o morir de cáncer de próstata, aunque esta asociación no está clara.

*Vasectomía:* Algunos estudios preliminares sugirieron que los hombres que se han sometido a una vasectomía (cirugía para volverse estériles) pueden tener un riesgo ligeramente mayor de cáncer de la próstata, pero no se ha encontrado una relación constante. Entre los estudios en los que se ha notado un aumento en el riesgo, algunos indican que el mayor riesgo es para los hombres que tenían menos de 35 años cuando se sometieron a una vasectomía.

#### *ii) Prevención*

Es posible reducir el riesgo de cáncer de la próstata mediante el cambio en sus hábitos alimentarios.

La Sociedad Americana del Cáncer recomienda una dieta variada de alimentos saludables, con un énfasis en los que sean de origen vegetal, y que limite su consumo de carnes rojas, especialmente las procesadas o las que son altas en grasa, comer cinco o más porciones de frutas, ensaladas y verduras al día, también se recomienda comer pan, cereales, productos de granos, arroz, pasta y frijoles. Estos consejos de nutrición también pueden reducir el riesgo de otros tipos de cáncer, así como otros problemas de salud.

Los tomates (crudos, cocidos o en productos que contienen tomate como salsas o Ketchup), las toronjas rosadas y las sandías tienen un alto contenido de licopenos. Estas sustancias, similares a las vitaminas, son antioxidantes que ayudan a prevenir el daño al ADN. La vitamina D, la vitamina E y el mineral selenio, pudieran disminuir el riesgo de

cáncer de la próstata. Actualmente se están llevando a cabo algunos estudios para evaluar si en realidad estas sustancias pueden reducir el riesgo de cáncer de la próstata.

Por otra parte, los suplementos de vitamina A pueden en realidad aumentar el riesgo de cáncer de la próstata.

### iii) Síntomas

El cáncer de la próstata en etapas iniciales generalmente no causa síntomas y se encuentra con más frecuencia mediante una prueba del PSA (Antígeno Prostático Específico PSA, por sus siglas en inglés) o un DRE (Examen Digital del Recto). Algunos cánceres avanzados de la próstata pueden hacer más lento o debilitar el flujo urinario o hacerle sentir que necesita orinar con más frecuencia. Sin embargo, estas enfermedades no cancerosas de la próstata, como la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB), son la causa más común de estos síntomas.

Si el cáncer de la próstata se encuentra en una etapa avanzada, es posible que haya sangre en la orina (hematuria) o tenga dificultad para lograr una erección (impotencia). De igual forma se propaga a los huesos, lo que puede causar dolor en la columna vertebral, las caderas, las costillas u otras áreas. El cáncer que se ha propagado a la columna vertebral también puede causar presión en los nervios espinales, lo que puede conducir a debilidad o adormecimiento en las piernas o los pies, o incluso pérdida en el control de la vejiga o los intestinos.

Otras enfermedades, sin embargo, también pueden causar muchos de estos mismos síntomas. Es importante hablar con médico si tiene cualquiera de ellos para que la causa pueda ser determinada y tratada.

### iv) Diagnóstico

Frecuentemente se puede detectar el cáncer de la próstata en sus etapas tempranas mediante el análisis de la cantidad de antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) en la sangre. De igual forma se puede detectar temprano cuando el médico realiza un examen digital del recto (DRE). Gracias a que la glándula prostática se encuentra justo delante del recto, el médico puede palpar cualquier nódulo o área de endurecimiento anormal, lo que generalmente indica la presencia del cáncer.

Si se encuentra cáncer de próstata mediante los exámenes anuales de la prueba del PSA o de DRE, probablemente el cáncer se encuentre en una etapa inicial, que es más tratable. Por otro lado, existen problemas potenciales con los métodos de detección actuales. La prueba PSA y el DRE no son 100% precisos. Los resultados falsos o no concluyentes de las pruebas podrían causar confusión y ansiedad. Algunos hombres podrían someterse a una biopsia de la próstata (lo que conlleva sus propios riesgos menores) cuando en realidad no se trata de cáncer, mientras que otros pudieran obtener un sentido de seguridad falso al obtener pruebas con resultados normales, cuando en realidad hay cáncer en la próstata.

***Recomendaciones de la Sociedad Americana del Cáncer para la detección temprana del cáncer de la próstata;*** La Sociedad Americana del Cáncer considera que los médicos deben ofrecer la prueba sanguínea del antígeno prostático específico (PSA) y un examen digital del recto (DRE) cada año, comenzando a los 50 años de edad, a aquellos hombres cuya expectativa de vida sea al menos de 10 años. Los hombres en alto riesgo, tales como los hombres de raza negra y aquéllos cuyos parientes de primer grado (padre, hermano, o hijo) recibieron el diagnóstico de cáncer de la próstata a una edad temprana (menores de 65 años), deben comenzar los exámenes a la edad de 45 años

Los hombres que tengan un riesgo aún mayor (debido a que varios familiares de primer grado hayan padecido de cáncer a edad temprana) pudieran comenzar las pruebas a los 40 años. Dependiendo de los resultados de la primera prueba, es posible que no se necesiten más pruebas hasta los 45 años.

*d) Pruebas para detectar el cáncer de próstata*

Las siguientes pruebas se usan para determinar si hay signos de cáncer de próstata. Sin embargo, los exámenes de detección temprana no pueden asegurar si hay cáncer o no. Si los resultados de una o más de estas pruebas son anormales, es probable que se necesite una biopsia de la próstata para determinar hay o no cáncer, una biopsia conlleva el uso de agujas para tomar muestras de la próstata y observar las células con un microscopio.

*i) Prueba sanguínea del antígeno prostático específico(PSA)*

El antígeno prostático específico (PSA) es una sustancia producida por la glándula prostática normal. Aunque el PSA se encuentra principalmente en el semen, también se puede encontrar en pequeñas cantidades en la sangre. La mayoría de los hombres tiene una concentración menor de 4 nanogramos por mililitro de sangre (ng/mL).

Cuando se forma el cáncer de la próstata, el nivel de PSA generalmente aumenta a más de 4 nanogramos. Si su nivel está entre 4 y 10, existe un 25% de las probabilidades de que se tenga cáncer de la próstata. Si el nivel es mayor de 10 nanogramos, las probabilidades de tener cáncer de la próstata aumentan a más de un 50%, y aumentarán aún más conforme aumenten los niveles de PSA.

Otros factores pueden también afectar los niveles de PSA:

- Los niveles aumentan en caso de un incremento del volumen (no canceroso) de la próstata (denominado *hiperplasia prostática benigna*), una condición que muchos hombres pueden presentar al envejecer.
- También puede aumentar en caso de prostatitis, una inflamación de la glándula prostática.
- Normalmente el nivel de PSA también aumentará con lentitud a medida que se envejece, aunque no se tenga ninguna anomalía en la próstata.
- La *eyaculación* puede causar un aumento temporal de los niveles de PSA en la sangre, de manera que algunos médicos sugieren que los hombres se abstengan de eyacular durante 2 días antes de la prueba.
- Algunos medicamentos pueden afectar los niveles de PSA en la sangre. Se debe notificar al médico si se esta tomando *finasterida* o *dutasterida* ya que estos medicamentos podrían reducir los niveles de PSA y requerir que el médico ajuste la lectura.

- *Las preparaciones de hierbas* pueden afectar los niveles de PSA en la sangre. Las mezclas de hierbas que son suplementos dietéticos y que se usan para la "salud de la próstata" pueden afectar los niveles de PSA. Por ejemplo, estos suplementos podrían elevar los niveles de PSA, por lo que es importante que se informe al médico si se está tomando cualquier tipo de suplemento. El saw palmetto (una hierba usada por algunos hombres para el agrandamiento benigno de la próstata) no parece interferir con las mediciones de PSA.

(1) *Porcentaje de PSA libre*: el PSA se encuentra en la sangre principalmente en dos formas. Una de ellas es unido (adherido) a proteínas sanguíneas, y la otra es libre (no adherido). La prueba del porcentaje de PSA libre indica la cantidad de PSA que circula libre, en comparación con el total del nivel de PSA. El porcentaje de PSA libre es menor en los hombres que tienen cáncer de la próstata que en los hombres que no tienen esta enfermedad.

Si los resultados del PSA se encuentran en el intervalo límite (4 -10 ng/mL), un porcentaje de PSA libre bajo (menos de 10%) indica la probabilidad de que se tenga cáncer de la próstata es de aproximadamente un 50% y que probablemente se deba hacer una biopsia, muchos médicos recomiendan biopsias para los hombres con un porcentaje de PSA libre de 25% o menor. En un estudio reciente se determinó que si los hombres cuyos resultados de las pruebas de PSA están en el intervalo límite se sometieran a las biopsias sólo cuando su porcentaje de PSA libre fuera de 25% o menor, se podría evitar aproximadamente un 20% de las biopsias innecesarias, y se continuaría la detección de alrededor del 95% de los cánceres. Aunque esta prueba es ampliamente utilizada, no todos los médicos están de acuerdo en que el 25% sea el mejor punto para decidir si es necesaria una biopsia.

(2) *Velocidad del PSA libre* la velocidad del PSA no es una prueba independiente. Ésta indica cuán rápido el PSA con el tiempo. Aún cuando el valor total del PSA no sea más de 4 ng/mL, una velocidad alta de PSA indica que es probable la presencia de cáncer y que se debe considerar una biopsia. Por ejemplo, si el PSA fue de 1.7 en una prueba, y un año más tarde era de 3.8, éste es un aumento veloz que es motivo de preocupación.

Esto puede ser útil cuando las pruebas de PSA se realizan cada año. Si la velocidad aumenta más de 0.75 ng/mL al año (por ejemplo de 3 a 3.8 a 4,6 en el curso de tres años), se considera una velocidad alta y se debe considerar una biopsia. La mayoría de los doctores piensa que para que esto sea válido, la velocidad del PSA debe medirse en un período mínimo de 18 meses.

(3) *Densidad del PSA* la densidad de PSA (PSAD) se usa en los hombres que tienen glándulas prostáticas grandes. Los médicos determinan el volumen de la próstata mediante una ecografía transrectal (que se detalla posteriormente) y dividen el número de PSA entre el volumen de la próstata. Una densidad alta de PSA (PSAD) indica una mayor probabilidad de que haya cáncer. La densidad de PSA puede ser útil,



pero la prueba del porcentaje de PSA libre ha demostrado ser mucho más precisa.

- (4) *Intervalo de PSA específicos de la edad*: un resultado de PSA que se encuentre en el intervalo límite podría ser una causa de preocupación para un hombre de 50 años, pero no tan preocupante para uno de 80 años. Se sabe que los niveles de PSA son normalmente altos en los hombres de mayor edad que en los hombres jóvenes, aún en ausencia de cáncer. Por esta razón, algunos médicos han sugerido que se comparen los resultados del PSA con los resultados obtenidos en otros hombres de la misma edad. Sin embargo, debido a que la utilidad de los intervalos de PSA específicos de la edad no se ha comprobado bien, los fabricantes de las pruebas de PSA, la mayoría de los médicos y organizaciones profesionales no recomiendan su uso actualmente.
- (5) *El dilema del PSA*: no hay dudas de que la prueba del PSA puede ayudar a descubrir el cáncer de la próstata. Sin embargo, esta prueba no puede indicar cuán peligroso es el cáncer. El problema consiste en que algunos cánceres de la próstata crecen lentamente y es posible que nunca causen problemas. No obstante, gracias a un nivel de PSA elevado, muchos hombres serán diagnosticados con un cáncer de próstata que nunca causaría sus muertes. Más aún, estos hombres han sido tratados con cirugía o radiación debido a que se sienten incómodos si no reciben tratamiento. Los médicos y los pacientes siguen luchando para decidir quién debe recibir tratamiento y quién debe ser observado sin tratamiento alguno.

*ii) Examen digital del recto*

Durante este examen, un médico introduce un dedo cubierto con un guante lubricado en el recto del paciente a fin de palpar cualquier área irregular o firme que pudiese ser cáncer. La glándula prostática está ubicada inmediatamente delante del recto, y la mayoría de los cánceres comienzan en la parte posterior de la glándula, que se puede palpar en un examen del recto. Aunque es incómodo, el examen no causa dolor y no toma mucho tiempo.

Aunque el DRE es menos eficaz que una prueba sanguínea del PSA para detectar el cáncer de la próstata, algunas veces puede encontrar cáncer en los hombres que tienen niveles normales de PSA. Por esta razón, en las guías de la Sociedad Americana del Cáncer se recomienda que cuando se hace una prueba de detección del cáncer de la próstata, se haga tanto el DRE como de la prueba sanguínea del PSA.

*iii) Ecografía transrectal*

La *ecografía transrectal* (TRUS) utiliza ondas sonoras para crear una imagen de la próstata en una pantalla de vídeo. Cuando se coloca una sonda pequeña en el recto, las ondas sonoras entran en la próstata y crean un eco que es captado por la sonda rectal. Una computadora traduce el patrón de los ecos y lo transforma en una imagen.

La ecografía transrectal por lo general no se recomienda como única prueba de rutina para encontrar el cáncer de la próstata, ya que no siempre distingue entre tejido normal y tejido canceroso. Se usa con mayor frecuencia durante la biopsia prostática, esta prueba se usa para guiar la aguja de la biopsia exactamente al área correcta de la próstata.

La TRUS también es útil en otras situaciones. Puede usarse para medir el tamaño de la próstata, lo que puede ayudar a determinar la densidad de PSA.

El tratamiento del cáncer de próstata se rige por la información científica disponible que se adapta al sistema sanitario y a los recursos económicos de cada región o país. Debe ser individualizado, y considerar muchos factores, sobre todo:

- La edad y la expectativa de vida.
- Las preferencias del paciente con respecto a los efectos secundarios asociados a cada tratamiento.
- Cualquier enfermedad grave que padezca el paciente.
- El estadio y el grado del cáncer.
- La probabilidad de que cada tipo de tratamiento sea curativo

Con los datos del PSA, puntuación Gleason y el estadio clínico T (Tablas de Partin), se puede calcular la probabilidad de que el cáncer de próstata sea:

- Enfermedad órgano confinada.
- Extensión extra prostática (rotura capsular).
- Invasión de vesículas seminales.
- Invasión de los ganglios linfáticos pélvicos.

*iv) Conducta expectante*

Si el cáncer no provoca ningún síntoma, crece muy lentamente y es muy pequeño, confinado en una pequeña área de la próstata, puede ser recomendado mantener una conducta expectante. En determinadas circunstancias ésta puede ser la mejor opción. Este tipo de tratamiento se reserva generalmente a varones mayores de 80 años. Debido a que el cáncer de próstata a menudo crece muy despacio, si el paciente es mayor o padece otras enfermedades graves, no es necesario tratar el cáncer de próstata.

Mantener una conducta expectante no significa que el paciente no va a recibir ningún cuidado médico o seguimiento. Todo lo contrario, el cáncer va a ser observado y monitorizado. Normalmente se realizan determinaciones del PSA en sangre y tacto rectal cada seis meses, posiblemente con biopsia guiada por ecografía transrectal anualmente. Si el paciente desarrollara cualquier síntoma o el cáncer creciera más rápidamente, se tiene que considerar pasar a un tratamiento activo. Actualmente se está desarrollando un gran estudio patrocinado por el National Cancer Institute y el Veterans Affairs Cooperative Studies Program para aclarar cómo el tratamiento activo afecta a la supervivencia y a la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata en diferentes edades, llamado PIVOT (acrónimo inglés de Prostatic Intervention Versus Observation Trial).

*e) Tratamiento.*

*i) Cirugía*

La prostatectomía radical es la cirugía que se realiza con la intención de curar el cáncer de próstata. Tradicionalmente la cirugía se ha realizado en varones menores de 70 años. Se realiza más a menudo cuando el cáncer no ha sobrepasado los límites de la glándula prostática (estadios T1 o T2). En esta operación el urólogo trata de curar extirpando la glándula prostática más los tejidos de alrededor.

*ii) Radioterapia*

La radioterapia usa rayos X de alta energía (megavoltaje) o partículas para eliminar células cancerosas. La radiación trata el cáncer de bajo grado que está

confinado en la próstata o que sólo ha invadido tejido vecino. Las tasas de curación de la radioterapia son similares a las obtenidas con la prostatectomía radical. Si la enfermedad está más avanzada, la radiación puede ser usada para disminuir el tamaño del tumor y proporcionar alivio de síntomas actuales o futuros. Tradicionalmente se ha reservado la radioterapia como tratamiento de primera línea en los varones entre 70 y 80 años de edad con cáncer de próstata y con otros problemas de salud que contraindican la cirugía.

### *iii) Criocirugía*

La criocirugía, también llamada crioterapia o crioablación, se usa algunas veces para tratar el cáncer de próstata localizado, congelando las células con una sonda de metal. A través de una sonda vesical se hace circular agua salada tibia para protegerla de la congelación. La sonda de metal se introduce en la próstata a través de una incisión en la piel del periné guiada por ecografía transrectal. Se requiere anestesia epidural o general durante este procedimiento.

La apariencia de los tejidos prostáticos en las imágenes ecográficas cambia con la congelación. Para estar seguro de que se destruye el suficiente tejido prostático sin dañar demasiado a los tejidos vecinos, el urólogo observa cuidadosamente las imágenes de la ecografía durante este procedimiento. Esta técnica precisa también de la colocación de un catéter suprapúbico a través de una incisión en la piel del abdomen, hasta la vejiga para vaciarla de orina, mientras la próstata está inflamada por la congelación. El catéter se retira al cabo de una o dos semanas. Después de este procedimiento, puede haber algunas molestias en el área donde fueron insertadas las sondas. El paciente debe estar ingresado en el hospital uno o dos días.

La criocirugía es menos invasiva, presenta una menor pérdida de sangre, una corta hospitalización, un corto periodo de recuperación y menos dolor que la prostatectomía radical. Pero comparado con la cirugía o la radioterapia, se conoce mucho menos a largo plazo de la efectividad de esta técnica. Las técnicas actuales que usan la guía de la ecografía transrectal y que monitorizan con precisión la temperatura, sólo están disponibles desde hace pocos años. Se necesita largo seguimiento (de 10 a 15 años), para recoger y analizar los datos, por eso muchos médicos aún consideran la criocirugía como un tratamiento experimental.

### *iv) Ultrasonido focalizado de alta intensidad*

ABLATHERM es un dispositivo médico dirigido mediante una computadora, diseñado y comercializado para tratar el cáncer localizado de próstata, usando ultrasonidos focalizados de alta intensidad (en inglés "HIFU"). La energía se libera a partir de una sonda endorectal. Las ondas de ultrasonidos viajan a través de las paredes del recto sin dañarlo y son focalizadas en la próstata. Esta focalización produce un calentamiento intenso e instantáneo que provoca la destrucción irreversible de la zona seleccionada, sin dañar los tejidos circundantes. El tratamiento que dura de 1 a 3 horas puede llevarse a cabo bajo anestesia epidural. Esta opción terapéutica ya no se considera como experimental porque se disponen de más de 10 años de experiencia, durante los que se han tratado más de 12.000 pacientes en primera intención o como rescate tras fracaso de la radioterapia.

### *v) Quimioterapia*

Algunas veces se recurre a la quimioterapia si el cáncer de próstata está extendido fuera de la glándula prostática y el tratamiento hormonal no hace efecto (hormonorresistencia). En la "quimioterapia sistémica" se administran drogas por vía

intravenosa o por vía oral. Estas drogas entran en el torrente sanguíneo y alcanzan todas las partes del cuerpo, haciendo que este tratamiento sea potencialmente eficaz en los cánceres que han metastatizado (que se han extendido hacia órganos distantes de la próstata).

El objetivo de este tratamiento no es eliminar todas las células cancerosas, pero puede disminuir el crecimiento del cáncer y reducir el dolor. Se obtiene respuesta parcial objetiva entre el 10 y el 40% de los casos. La quimioterapia no está indicada como tratamiento en caso de cáncer de próstata precoz.

*vi) Tratamiento paliativo*

La mayoría de los tratamientos anteriores tienen como objetivo eliminar o destruir las células del cáncer de próstata o hacer más lento su crecimiento. Pero también es un objetivo muy importante la “calidad de vida” del paciente, que consiste en eliminar el dolor y otros síntomas que disminuyen la calidad de vida. El dolor y otros síntomas pueden ser tratados muy efectivamente con: analgésicos, Bifosfonatos, esteroides y radioterapia.

- Analgésicos, especialmente opioides, que son muy efectivos y se debería eliminar muchos tópicos falsos sobre los opioides utilizados en el dolor oncológico.
- Bifosfonatos que son drogas que pueden aliviar el dolor causado por metástasis óseas y también puede disminuir el crecimiento de estas metástasis. El ácido zoledrónico es el primer bifosfonato recientemente aprobado para el uso de las metástasis óseas del cáncer de próstata.
- Esteroides: Algunos estudios sugieren que los esteroides como la prednisona y la dexametasona puede aliviar el dolor de huesos en algunos hombres con cáncer de próstata metastásico.
- Radioterapia: Tanto con radioterapia externa como con radiofármacos se puede calmar el dolor óseo.

*vii) Bloqueo hormonal androgénico*

El objetivo del tratamiento hormonal es disminuir los niveles de hormonas masculinas, los andrógenos. El principal andrógeno se llama testosterona. Los andrógenos, producidos sobre todo en los testículos, promueven el crecimiento de las células cancerosas de la próstata. Cuando los niveles de andrógenos son bajos, los cánceres de próstata se reducen y crecen más lentamente. Pero el tratamiento hormonal no cura el cáncer y no es sustituto de un tratamiento curativo.

El tratamiento hormonal puede ser usado en varias situaciones.

- Como primera línea (tratamiento inicial o primario o principal) si el paciente no está preparado para una cirugía o radioterapia o no puede ser curado con estos tratamientos porque el cáncer ha sobrepasado los límites de la próstata.
- Después de un tratamiento inicial, como cirugía o radioterapia, si el cáncer persiste o hay recaída.
- Junto con radioterapia como tratamiento inicial (terapia adyuvante) en ciertos grupos de hombres que tienen alto riesgo de recurrencia.
- Algunos médicos están ensayando el tratamiento hormonal antes de la cirugía o radioterapia (tratamiento neoadyuvante), con el objetivo de reducir el cáncer y poder hacer el tratamiento primario más efectivo. La efectividad de este

procedimiento todavía no está demostrada, pero parece que es superior con radioterapia.

- Algunos médicos piensan que el tratamiento con bloqueo hormonal es más efectivo si se empieza tan pronto como sea posible, una vez que el cáncer se ha diagnosticado en un estadio avanzado, pero no todos los médicos están de acuerdo.
- Tradicionalmente se ha reservado al bloqueo androgénico completo para varones mayores de 80 años con cáncer de próstata sintomático o avanzado.<sup>5</sup>

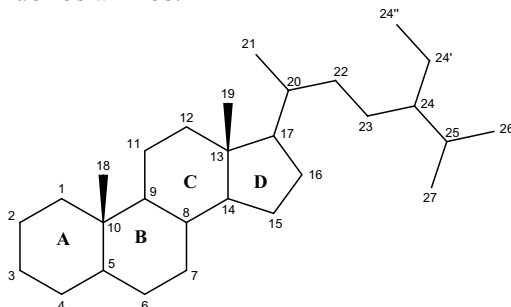
Entre los métodos disponibles para el tratamiento de diversos padecimientos andrógeno-dependientes como el cáncer de próstata y la HPB existe la terapia hormonal utilizando antiandrógenos. Los antiandrógenos son sustancias que evitan que los andrógenos expresen su actividad en sus tejidos de acción pudiendo ser de origen natural, como la progesterona o bien de origen sintético (esteroidal y no esteroidal).

El empleo de antiandrógenos en la terapia médica es restringido debido a los efectos colaterales que generalmente ocasionan como alteraciones hormonales, intolerancia al alcohol, retención de líquidos, efectos hepato-tóxicos severos además de la pérdida del deseo sexual, por mencionar algunos.

#### f) Definición de esteroide

Los esteroides son compuestos que poseen el esqueleto del ciclopentanperhidrofenantreno, cambiando por uno o más enlaces. Grupos metilo están normalmente presentes en el C<sub>10</sub> y C<sub>13</sub>, una cadena alquímica puede estar presente en el C<sub>17</sub>.

Numerando y letrando los anillos:

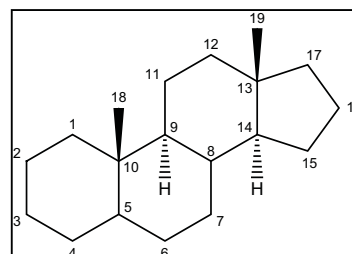
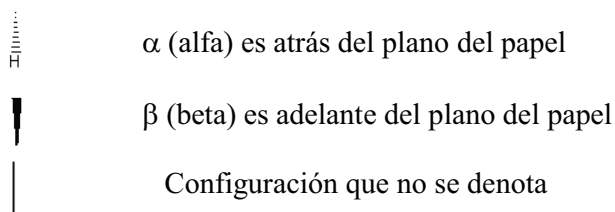


Configuración absoluta:

La estereoquímica absoluta de un esteroide es definida por el nombre común para algunos centros quirales y por  $\alpha$ ,  $\beta$ , R ó S para otros centros. Cuando la configuración de uno o más centros no se conoce, esta es indicada con la letra griega  $\xi$  (xi).

Orientación de fórmula de proyección:

Cuando los anillos de un esteroide son denotados como proyecciones sobre el plano del papel, la fórmula normalmente orientada es:



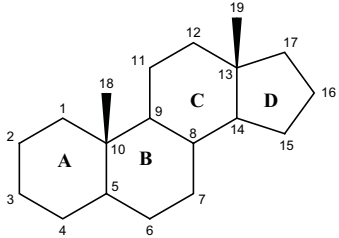
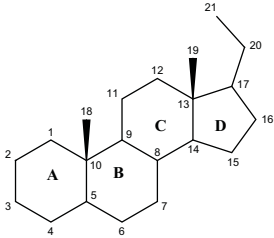
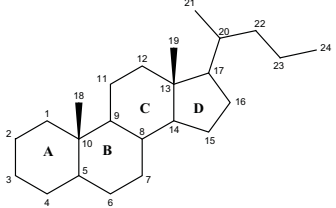
*Carbociclos fundamentales y sustitución alquímica:*

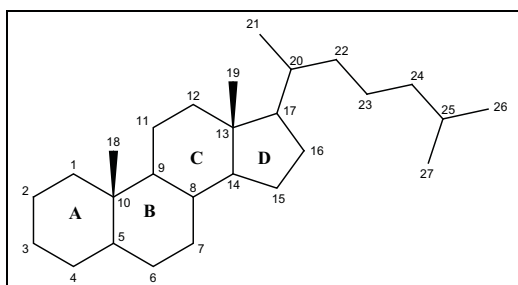
Gonano: Es el nombre que se le da al esteroide sin grupos metilo en C10, C13 y C17, contiene un número total de átomos de carbono de 17.

Estrano: Es el nombre que se le da al esteroide que contiene un grupo metilo en C13 pero sin un grupo metilo en C10 y ninguno en C17, contiene un número total de átomos de carbono de 18.

Androstano: Es el nombre que se le da al esteroide que contiene un grupo metilo en C10 y otro en C13 pero ninguna cadena en C17, contiene un número total de átomos de carbono de 19.

Los nombres usados para los esteroides con grupos metilo en C10 y C13 con una cadena sustituida en C17 se enlistan a continuación:

Ejemplo	Configuración	Serie 5 $\alpha$	Número de átomos de Carbono
	-	5 $\alpha$ -Androstano	19
	-	5 $\alpha$ -Pregnano	21
	20 R	5 $\alpha$ -Colano	24

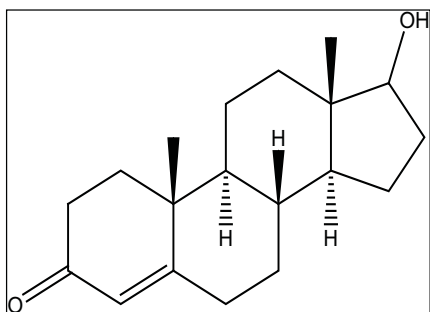
	<p style="text-align: center;">20 R      5α-Colestano      27</p>
---	---

### g) Andrógenos

Los andrógenos son hormonas sexuales masculinas y corresponden a la testosterona, la androsterona y la androstendiona. Los andrógenos son hormonas esteroideas derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno, cuya función principal es estimular el desarrollo de los caracteres sexuales masculinos. Los andrógenos, básicamente la testosterona, son segregados por los testículos, pero también por los ovarios en la mujer (androstendiona) y por la corteza suprarrenal de las glándulas suprarrenales (principalmente dihidroepiandrosterona). En el hombre solamente el 10% de los andrógenos tiene origen suprarrenal. Todos los andrógenos naturales son derivados esteroides del androstano (un núcleo tetracíclico de hidrocarburo de 19 átomos de carbono). Es también el precursor de todos los estrógenos, las hormonas sexuales femeninas.

Como funciones de los andrógenos y durante el desarrollo masculino de los mamíferos, al principio las gónadas pueden transformarse tanto en ovarios como en testículos. En el ser humano, a partir de la 4ª semana ya se pueden encontrar unas gónadas rudimentarias en el mesodermo intermedio cerca de los riñones en desarrollo. Hacia la 6ª semana, se desarrollan los cordones sexuales epiteliales en los testículos en formación e incorporan las células germinales mientras se desplazan hacia las gónadas. En los varones, ciertos genes del cromosoma Y, en especial el gen SRY, controlan el desarrollo del fenotipo masculino, incluyendo la conversión de la gónada bipotencial primitiva en testículos. En los varones, los cordones sexuales invaden por completo las gónadas en desarrollo.<sup>6</sup>

### i) Testosterona



La testosterona es un andrógeno, y es considerada la principal hormona testicular producida en los hombres. Es una hormona esteroidea producida por las células de Leydig del testículo. También es producida por el cortex adrenal tanto en los hombres como en las mujeres. Puede ser preparada sintéticamente a partir de otros esteroides, especialmente a partir del colesterol.

En las mujeres, los esteroides adrenales y ováricos, 4-androstendiona y dehidroepiandrosterona, son los proandrógenos circulantes más abundantes. Una prohormona esteroidea de 19 carbonos llega al tejido diana y se convierte en una hormona activa.

La testosterona es necesaria para el normal desarrollo del sistema de ductos wolffianos sus derivados, el epidídimo, los vasos aferentes y las vesículas seminales. La testosterona incrementa el crecimiento de los tejidos y actúa estimulando el flujo sanguíneo. Esta hormona estimula y promueve el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, siendo esencial para el normal desarrollo sexual, función y comportamiento, incluyendo el crecimiento del pene, del escroto y la erección. Juega un papel importante en el desarrollo de los órganos sexuales masculinos y es responsable del cambio de voz que experimentan los varones desde la pubertad a la vida adulta así como del desarrollo muscular, del desarrollo del pelo axilar y pubiano además de la distribución del tejido adiposo. La testosterona afecta también otras actividades metabólicas.

La testosterona secretada por los testículos es el principal andrógeno circulante en el plasma de los hombres. En las mujeres la 4-androstendiona y la dehidroepiandrosterona (DHEA o DHA), son los proandrógenos circulantes más abundantes.

Los proandrógenos tienen la capacidad potencial de convertir enzimáticamente el andrógeno suprarrenal a DHEA, a testosterona y a 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT). Los andrógenos pretestosterona contribuyen significativamente a la androgenización en la mujer, especialmente durante la segunda y la tercera décadas de la vida cuando la dehidroepiandrosterona y su sulfato se encuentran a los niveles más altos del ciclo vital.

#### *ii) Metabolismo de la testosterona*

La testosterona puede ser metabolizada en los tejidos blanco, esto es que la testosterona puede ser transformada a metabolitos fisiológicamente activos, esto puede suceder en la próstata o piel. La testosterona es reducida a 5 $\alpha$ -DHT por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa (tipo 1 o tipo 2) en la presencia de NADPH.

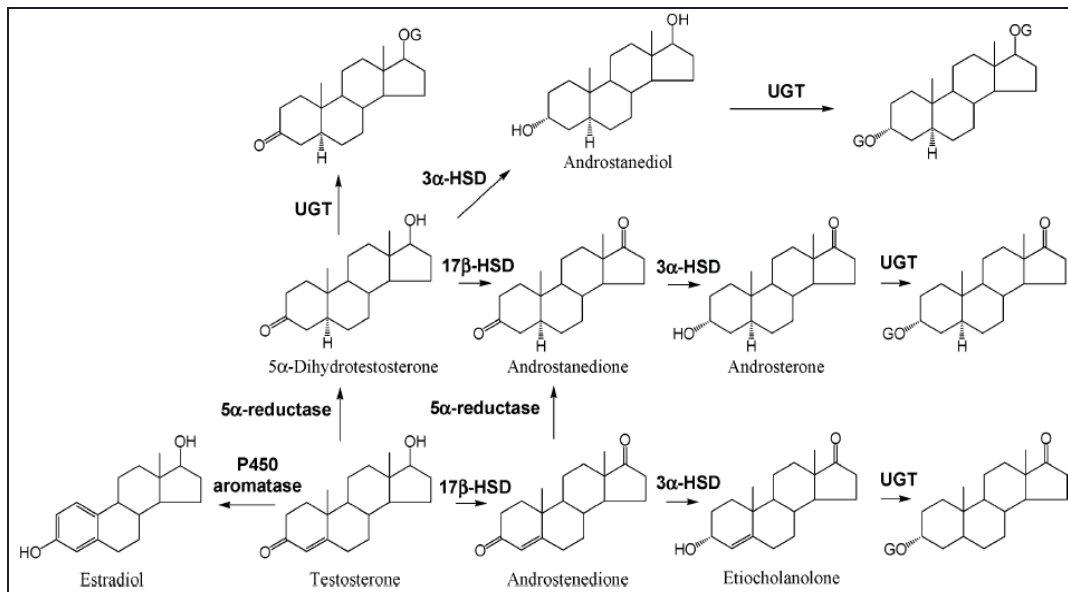
5 $\alpha$ -DHT es el andrógeno más potente comparado con la testosterona que solo es 0.2%, la testosterona puede ser convertida a estradiol por una aromatasa, eliminando el grupo metilo del carbono 18 y aromatizando el anillo A, ocurriendo esto en el tejido adiposo, este proceso también ocurre en los ovarios de la mujer. En los hombres aproximadamente el 80 % de los estrógenos circulantes a partir de la aromatización de la testosterona es en el tejido adiposo con el 20 % restante secretado por las células de Leydig en los testículos.

La 5 $\alpha$ -reducción y la aromatización son procesos irreversibles, la testosterona puede ser inactivada por su oxidación o reducción, seguido por la glucuronidación y excreción renal. Puede ser metabolizada a androstendiona por una fuerte oxidación de el grupo 17 $\beta$ -OH y androstandiona con una 5 $\alpha$ -reducción del anillo A, la androstandiona puede ser convertida a androsterona después de la reducción del grupo 3-ceto. Alternadamente la androstendiona puede ser convertida a eticolanolona por una fuerte reducción 5 $\beta$ - y 3-ceto. Similarmente la 5 $\alpha$ -DHT puede ser convertida a androstandiona, androsterona y androstandiol.

Después de la administración de testosterona radiomarcada cerca del 90 % de la radiactividad se desecha en la orina y el 6% es incorporada alrededor de la circulación enterohepática. Los metabolitos importantes incluidos en la orina son androsterona y eticolanolona. Los dos son metabolitos inactivos y son excretados principalmente como conjugados glucoronidos o a una menor cantidad como conjugados sulfatados. La mayoría de los metabolitos mencionados la glucuronidación se extiende también a los grupos 3 $\alpha$ - o 17 $\beta$ -OH, cualquiera de los dos es producido en el tejido masculino o el hígado y excretado en la orina. Siguiendo la administración oral, la vida media de la



testosterona en plasma es cerca de 30 minutos, debido a la extensión del metabolismo. Aproximadamente el 90% de la dosis oral de la testosterona es metabolizada antes de alcanzar la circulación del sistema. Para mejorar la viabilidad muchas de las preparaciones de testosterona son administradas transdermalmente o inyecciones intramusculares. La alquilación o la esterificación en la posición 17 puede ser usado en las modificaciones estructurales, bajando notablemente el metabolismo hepático e incrementando la viabilidad o duración de acción de la testosterona.<sup>7-10</sup>



Las abreviaciones son las siguientes: G: glucuronido; HSD: hidroxil esteroides deshidrogenasa; UGT: UDP-glucuronosiltransferasa.

#### h) Enzima 5 $\alpha$ -reductasa

Desde que se descubrió, en 1954, la actividad de la 5- $\alpha$ -reductasa en un homogenizado de hígado de conejo, se ha descrito la presencia de esta enzima en diferentes órganos y tejidos de las especies animales. La 5-alfa-reductasa transforma selectivamente un 4-ene-3-oxoesteroide (i.e. testosterona) irreversiblemente a 5-alfa-3-oxoesteroide (i.e. 5-alfa-dihidrotestosterona) en presencia de NADPH como coenzima esencial a un pH óptimo.

La producción excesiva de 5-alfa-dihidrotestosterona es la principal causa de diferentes trastornos relacionados con los andrógenos, como son el cáncer de próstata, la hiperplasia benigna de próstata, el hirsutismo femenino y la alopecia androgénica, por lo que, la inhibición de la acción androgénica por inhibidores de la 5-alfa reductasa parece un tratamiento lógico. Durante las pasadas dos décadas, la investigación se ha centrado en la comprensión de las funciones biológicas y en los efectos de la 5-alfa-reductasa y de los metabolitos reducidos de la 5-alfa reductasa. La purificación de la enzima, los sustratos y los metabolitos han sido objeto de estudio. Se han caracterizado sus propiedades físicas, químicas y bioquímicas. Se ha identificado el análisis de la secuencia de aminoácidos de la enzima.

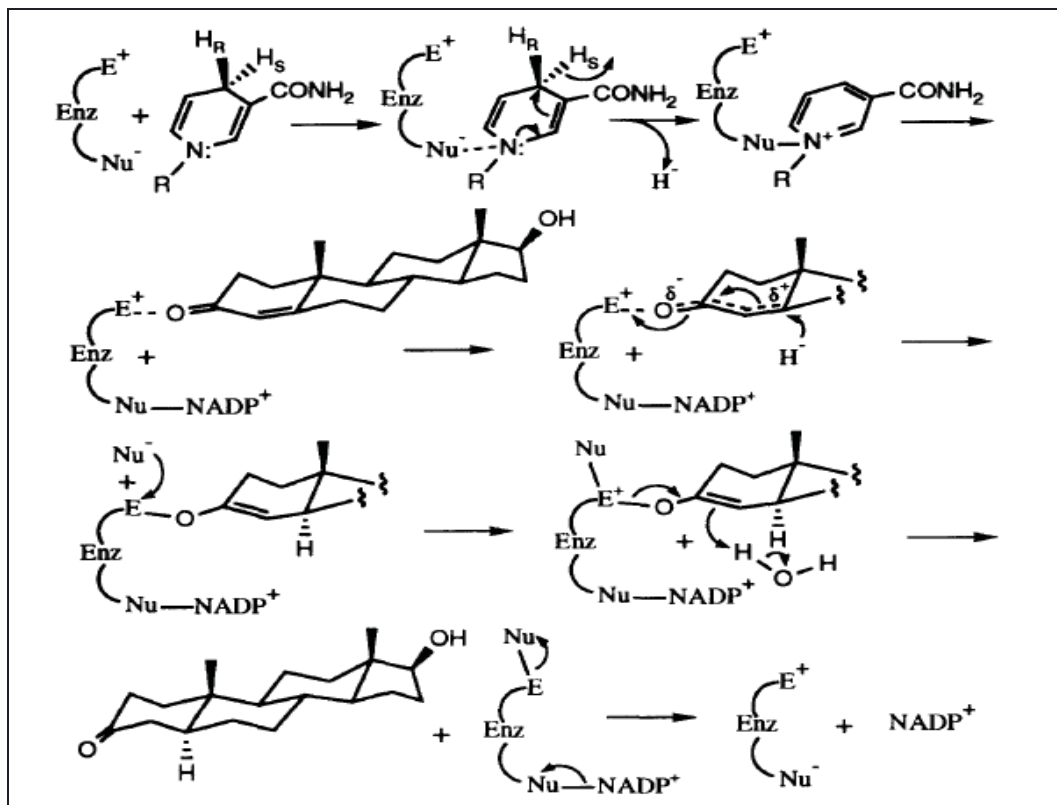
Se han identificado dos isoenzimas de la 5-alfa-reductasa en las ratas y en humanos a las que se han designado con el número 1 y 2. Ambas isoenzimas son hidrofóbicas y tienen una identidad de aminoácidos aproximada de un 50% con parecidas preferencias de sustrato, sus características más generales son las siguientes:

	Isoenzima 1	Isoenzima 2
Número de aminoácidos	259	254

<b>pH óptimo</b>	6-9	5.5
<b>Km (saturación)</b>	3 $\mu$ M	0.5 $\mu$ M
<b>Localización</b>	piel (glándulas sebáceas)	Próstata y Piel genital
<b>Gen que la codifica</b>	SRDSAI en el cromosoma 5	SRD5A2 en el cromosoma 2

i) *Mecanismo químico de acción de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa*

El mecanismo de acción de transformación de Testosterona a DHT inicia con la formación de un complejo binario entre la enzima y el cofactor NADPH seguida por la formación de un complejo terciario con la T, donde ocurre una activación de la enona mediante una interacción fuerte con un residuo electrofílico presente en el sitio activo de la enzima generando un carbocatión en la posición 5 y atacando el hidruro por la cara  $\alpha$  proveniente del NADPH, posteriormente la regeneración de la cetona en el equilibrio ceto-enol promueve la salida de DHT regenerando el complejo binario inicial y por último NADP<sup>+</sup> más enzima.<sup>11</sup>



i) *Receptor de andrógenos*

Los efectos de la testosterona y dihidrotestosterona están mediados a través del receptor de andrógenos. Este receptor de origen proteico es un miembro de la superfamilia de receptores nucleares que incluye a los receptores de estrógenos, glucocorticoides, mineralocorticoides y progestinas entre otros.

Este receptor está compuesto de 4 dominios funcionales:

1. NH<sub>2</sub>-terminal (555 aminoácidos) que estructuralmente comprenden aproximadamente la mitad de la proteína indispensable para la activación transcripcional.
2. Un dominio de unión a DNA (70 aminoácidos) el cual contiene una secuencia de ocho residuos de cisteínas coordinadas con dos iones Zn<sup>2+</sup> comúnmente conocido como “dedos de Zinc”. Estas estructuras son esenciales para la unión a elementos de respuesta hormonal (HRE) en el DNA y para estabilizar la unión DNA-receptor;
3. Un dominio adyacente al DNA conocido como “Hinge” que participa en la dimerización del receptor y que dirige a éste al núcleo celular.
4. El último dominio estructural es el de unión al ligando carboxilo terminal (253 aminoácidos) cuya actividad transcripcional es dependiente de la unión con el ligando (andrógenos). La función de este dominio es importante ya que previene la actividad del receptor sin ligando.

En contraste con los inhibidores de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, los antagonistas del receptor androgénico bloquean la unión con el receptor para la testosterona como para la dihidrotestosterona, resultando en una supresión menos selectiva del efecto androgénico.

Al igual que con los inhibidores de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa, existen dos tipos de antagonistas del receptor androgénico, los de tipo esteroideo y no esteroideo. A continuación se muestran algunos ejemplos<sup>12-13</sup>:

ESTEROIDALES	NO ESTEROIDALES
Acetato de Ciproterona Mefepristona	Bicalutamida Flutamida Nilutamida

*j) Relación estructura-actividad de antiandrógenos esteroideos*

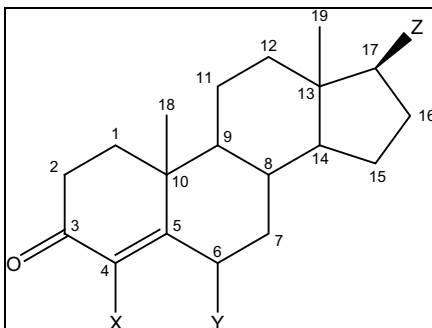
Sobre la base de que la dihidrotestosterona es el andrógeno responsable de varias de las enfermedades endocrinas anteriormente descritas, es claro que la inhibición de la actividad de la enzima 5- $\alpha$ -reductasa en el órgano blanco (próstata y piel), representa un objetivo farmacológico excelente, ya que de esta manera sólo se bloquea la formación de la dihidrotestosterona sin afectar las funciones biológicas de la testosterona.

Debido a las diferencias de afinidad química de la testosterona con respecto a las isoenzimas 5 $\alpha$ -R<sub>1</sub> y 5 $\alpha$ -R<sub>2</sub>, los requerimientos estructurales para inhibir la actividad de cualquiera de ellas no son necesariamente los mismos. La siguiente información recabada está enfocada a la inhibición de la isoenzima 5 $\alpha$ -R<sub>2</sub>, aunque en algunos casos es aplicable para la isoenzima 5 $\alpha$ -R<sub>1</sub>.

*i) Derivados del Androstano*

Una gran cantidad de inhibidores han sido diseñados, modificando la estructura de la testosterona, el sustrato natural de la enzima. Sin embargo resulta trascendental la separación de sus efectos inhibitorios vs sus efectos androgénico, virilizantes y anabólicos.

A continuación se muestran algunas correlaciones encontradas entre la estructura esteroidal y su actividad como inhibidor.



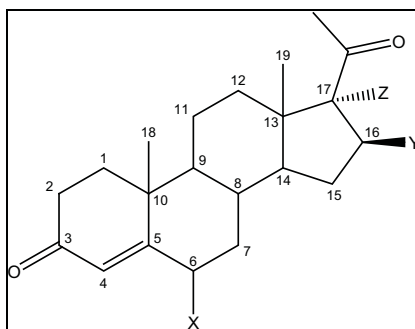
Sitio de cambio	Modificación estructural	Comentarios
<b>C-3 y C4</b>	Cetona $\alpha, \beta$ insaturada	El sistema conjugado es un requerimiento esencial para la actividad inhibitoria ( $5\alpha\text{-R}_1$ y $5\alpha\text{-R}_2$ ) <sup>47-48</sup>
<b>C-1 y C-2</b>	Adición de un doble enlace	Disminuye ligeramente la actividad inhibitoria, los inhibidores con esta característica estructural se reportan como irreversibles. <sup>49</sup>
<b>C-4, C-6 y C-10</b>	Reemplazo isoestérico de $\text{CH}_2$ por $\text{-NH-}$ y $\text{-O-}$	Sólo la introducción de nitrógeno, potencia la actividad inhibitoria ( $5\alpha\text{-R}_1$ y $5\alpha\text{-R}_2$ ). <sup>50</sup>
<b>C-4</b>	X= metilo, etilo, Cl, Br	Sólo los grupos menos voluminosos mantienen la actividad inhibitoria. ( $5\alpha\text{-R}_1$ y $5\alpha\text{-R}_2$ ). <sup>50-51</sup>
<b>C-6</b>	Y= metilo, etilo, propilo, butilo, $\text{-CH(Me)}_2$ .	Cualquier sustituyente disminuye la actividad por posible impedimento estérico. ( $5\alpha\text{-R}_2$ ). <sup>52</sup>
<b>C-7</b>	Introducción de un grupo de orientación $\beta$ (metilo, etilo, propilo)	A medida que aumenta la longitud de la cadena, disminuye la actividad inhibitoria ( $5\alpha\text{-R}_1$ ). <sup>53</sup>
<b>C-17</b>	Z= $\text{CONHR}_1$ , $\text{CONR}_2$ , $\text{R}_1\text{NCOH}$ , $\text{R}_1\text{NCOR}_2$ .	El efecto sobre $5\alpha\text{-R}_2$ no está reportado. Grupos voluminosos y lipofílicos contribuyen favorablemente a la actividad inhibitoria ( $5\alpha\text{-R}_1$ y $5\alpha\text{-R}_2$ ). <sup>54-57</sup>

### ii) Derivados del Pregnano

Otro tipo de inhibidores han sido diseñados en base a la estructura de la progesterona, ya que esta hormona actúa de manera competitiva con la testosterona por la unión a la enzima  $5\text{-}\alpha$ -reductasa ( $K_m=1100$  nM para la testosterona vs  $k_m=700$  nM para la progesterona).

Sin embargo debido a su actividad como progestágeno, es necesario separar su actividad como inhibidor selectivo. A continuación se muestran las correlaciones

encontradas entre la estructura de la progesterona y la actividad inhibitoria para la isoenzima  $5\alpha\text{-R}_2$ .



Sitio de cambio	Modificación estructural	Comentarios
<b>C-3 y C4</b>	3-oxo-4-en	El sistema conjugado es un requerimiento esencial para la actividad inhibitoria. <sup>52</sup>
<b>C-3, C-4 y C-6</b>	Expansión de la conjugación 4,6-dien-3-ona	Contribuye notablemente en la actividad inhibitoria. <sup>58</sup>
<b>C-6</b>	X= Cl, Br	El derivado bromado presenta mayor actividad que su análogo clorado, ambos comparables con la finasterida. <sup>59</sup>
<b>C-16</b>	Y= metilo, fenilo.	La alquilación separa la actividad progestacional. <sup>60</sup>
<b>C-17</b>	Z= OCOR	Un grupo voluminoso en esta orientación también favorece la actividad inhibitoria. <sup>61</sup>

El diseño de la síntesis de los nuevos esteroides se basa en la relación estructura actividad para el pregnano y el androstano. También es necesario tomar en cuenta la siguiente información respecto a los sustituyentes en la posición C-17, tomando en cuenta que los sustituyentes en dicha posición confieren selectividad y potencia:

#### *Selectividad.*

La selectividad implica que el compuesto sólo reaccione con la enzima blanco y no con otras moléculas biológicas presentes en el organismo.

#### *Potencia*

Propicia que una menor cantidad de fármaco sea requerida para obtener la respuesta farmacológica deseada.

El reemplazo isoestérico es otra de las herramientas utilizadas para el diseño de fármacos, mediante esta metodología uno o varios parámetros pueden ser modificados: tamaño, distribución electrónica, solubilidad en lípidos, solubilidad en agua, pKa, toxicidad y formación de puentes de hidrógeno.

El fenómeno por el cual dos compuestos de estructuras relacionadas presentan propiedades biológicas semejantes se llama biososterismo, un biosostero no clásico es

aquel que aunque no posee el mismo número de átomos y tampoco presenta propiedades químicas o físicas semejantes si producen una respuesta biológica equiparable. Bajo el concepto anterior, el reemplazo del átomo de hidrogeno por el de fluor constituye un ejemplo de biososterismo no clásico; ambos pueden sustituirse en los análogos reemplazando uno por otro y manteniendo la actividad biológica

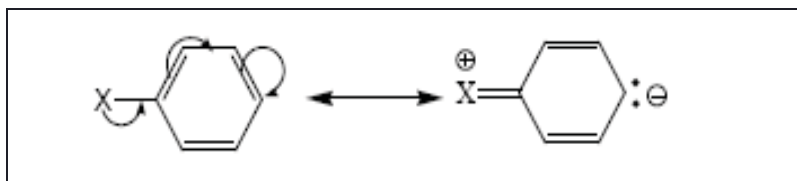
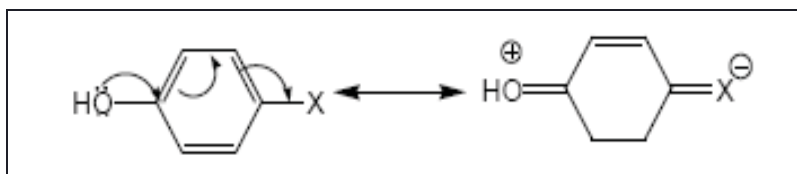
*k) Importancia de los halógenos en la relación estructura-actividad biológica*

El efecto de los halógenos en anillos aromáticos aporta 4 características principales, efectos electrónicos, efectos hidrofóbicos, efectos estéricos y efectos de halogenación obstructiva:

*i) Efectos de resonancia o electronicos*

Los efectos electrónicos ejercidos por los halógenos son de resonancia como consecuencia de sus tres pares de electrones libres.

El efecto de resonancia entre los pares de electrones no compartidos del grupo OH y el grupo X no es posible cuando X= Fluor ya que este átomo carece de orbitales tipo *d*.



*ii) Efectos hidrofóbicos*

Es reconocido que dentro de los factores que influyen en el comportamiento biológico de un fármaco es la liposolubilidad, la cual es indispensable para que el compuesto atraviese la membrana celular y alcance su sitio de acción a concentraciones terapéuticas efectivas.

Dicho carácter lipofílico esta expresado por el coeficiente de partición (P) e indica la relación entre la solubilidad de un compuesto en la fase orgánica (n-octanol) y la fase acuosa.

$$P = \frac{\text{fase orgánica}}{\text{fase acuosa}}$$

De acuerdo con lo anterior, la inserción de un átomo de halógeno en la molécula le imparte características hidrofóbicas que aumentan la solubilidad en lípidos y por lo tanto mejoran la absorción del compuesto.

## iii) Efectos estéricos

Otro aspecto es que en muchos derivados halogenados, el efecto biológico del compuesto es resultado estérico que ejerce el halógeno. Si se compara el radio atómico de los halógenos, la sustitución de alguno de ellos por hidrogeno, podría imponer ciertas conformaciones a la molécula lo cual se reflejaría en el desempeño biológico.

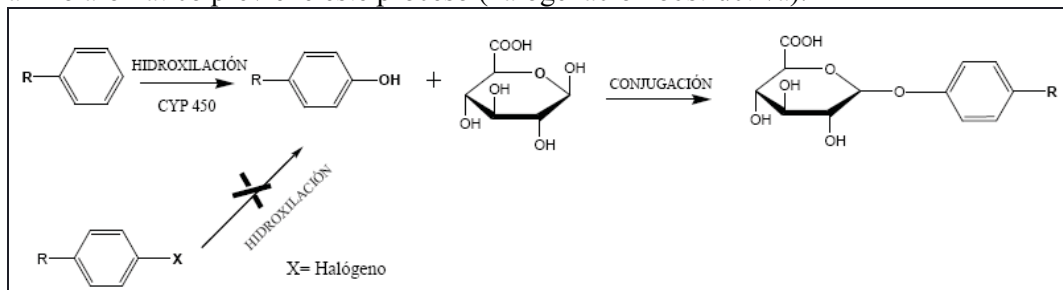
Átomo	Radio atómico (Å)
Hidrógeno	0.29
Flúor	0.64
Cloro	0.99
Bromo	1.14
Iodo	1.33

Los tres efectos de halogenación anteriormente mencionados, se pueden resumir de manera cuantitativa en los siguientes parámetros:  $\pi$  que representa la contribución lipofílica (log P),  $\sigma$  indica el carácter electrónico (electroatractor) y la refractividad molar (MR) que se relaciona con el efecto estérico.

Átomo	$\pi$	$\sigma$	MR
Hidrogeno	0.00	0.00	1.03
Flúor	0.14	0.06	0.92
Cloro	0.71	0.23	6.03
Bromo	0.86	0.23	8.88
Iodo	1.12	0.18	13.94

## iv) Efectos de halogenación obstructiva.

En general el proceso metabólico que experimentan los anillos aromáticos en el organismo comprenden la hidroxilación (reacción de fase 1) y posteriormente la conjugación con el ácido glucurónico (reacción de fase 2) para formar el correspondiente glucurónido. La presencia de un halógeno en la posición *para* en el anillo aromático previene este proceso (halogenación obstructiva).<sup>14-18</sup>



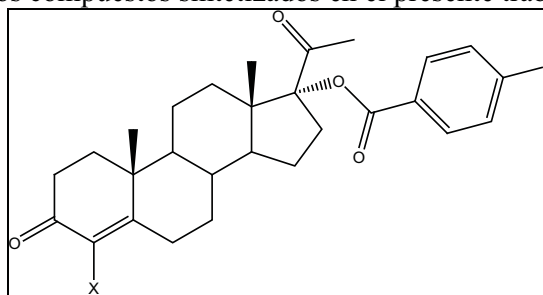
## 2. Planteamiento del problema.

Entre los métodos utilizados para el tratamiento de padecimientos andrógeno-dependientes se encuentra la terapia hormonal utilizando antiandrogénos. Siendo la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) y el cáncer de próstata los mas frecuentes, los cuales se encuentran con una incidencia creciente dentro de la población masculina, ambos dependientes de la concentración de la  $5\alpha$ -dihidrotestosterona (DHT), es por ello que se han creado diversos tratamientos para disminuir la concentración de esta en el organismo, por tal motivo es necesario desarrollar inhibidores de la enzima  $5\alpha$ -reductasa con la menor cantidad de efectos secundarios, debido a que esta enzima es la responsable de la reducción de la testosterona y producción de  $5\alpha$ -dihidrotestosterona(DHT).

De acuerdo a los estudios de estructura actividad mencionada anteriormente se diseñó y se sintetizan los compuestos antiandrogénicos esteroidales. Tomando en consideración lo siguiente:

- Un sistema 4-en 3-ona en la molécula
- Un átomo de Bromo o Cloro en C-4
- Un grupo Benzoiloxi en C-17 $\alpha$ – sustituido el anillo aromático en la posición 4 con un átomo de Iodo

Estructura general de los compuestos sintetizados en el presente trabajo.



Donde:  
X= Cl o Br

Los requerimientos estructurales se basan en lo siguiente:

- Un sistema 4-en 3-ona en la molécula, para esta situación es indispensable tener el sistema 4-en 3-ona ya que debe ser susceptible para la formación del complejo  $5\alpha$ -reductasa-NADPH-esteroide y por lo tanto tener como sustrato el esteroide sintetizado.
- Un átomo de Bromo o Cloro en C-4, la razón principal de la introducción de un átomo de Cloro o Bromo en la posición C-4 del esteroide se debe al bloqueo metabólico, teniendo así un aumento en el tiempo de vida media del compuesto al tener un impedimento estérico para realizar una reducción en la posición  $5\alpha$ .
- Un grupo Benzoiloxi en C-17 $\alpha$ – sustituido el anillo aromático en la posición 4 con un átomo de Iodo, aportando de esta manera, las siguientes características principales por parte del Iodo, efectos electrónicos, efectos hidrofóbicos, efectos estéricos y efectos de halogenación obstructiva.



### 3. *Hipótesis.*

Tomando en consideración que las modificaciones estructurales se deben hacer en las posiciones C-17 $\alpha$  y C-4, esperando que mediante la inserción de un grupo voluminoso y electronegativo en C-4 como el Cloro o el Bromo promoverán a un bloqueo metabólico, teniendo así un aumento en el tiempo de vida media del compuesto al tener un impedimento estérico para realizar una reducción en la posición 5 $\alpha$ . La inserción de un grupo p-Iodo-Benzoiloxi en C-17 $\alpha$  aumentara la potencia inhibitoria, ya que el efecto de los halógenos en anillos aromáticos aportan efectos hidrofóbicos, estéricos, halogenación obstructiva y electrónicos

### 4. *Objetivos.*

#### *Objetivos generales*

Sintetizar y evaluar los derivados 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**ECIOHP**) y 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**EBroHP**) en sistemas *in vivo* que proporcionarán información de los requerimientos estructurales para la actividad antiandrogénica.

#### *Objetivos particulares*

Sintetizar los intermediarios 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**OHP**) y 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (**EPOX-OHP**), 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**CIOHP**), 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**BroHP**), y los productos finales 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**ECIOHP**) y 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**EBroHP**).

Determinar las propiedades físicas (Rf, punto de fusión) y caracterizar por métodos espectroscópicos (IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, EMIE) los intermediarios y productos finales.

Determinar el potencial inhibitorio de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa con los compuestos sintetizados 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona, 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona, 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona y 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona. Mediante el siguiente modelo biológico:

Evaluación *in vivo* en hámsters castrados.

## 5. Desarrollo experimental.

El desarrollo experimental del trabajo consta de dos partes, de las cuales la primera es la síntesis química a partir de la materia prima ( $17\alpha$ -acetoxi-progesterona (AcP)), caracterización de los intermediarios por medio de métodos espectroscópicos y físicos y la segunda son las pruebas biológicas en donde se evaluó la actividad antiandrogénica de los intermediarios y compuestos finales mediante ensayos *in vitro* de inhibición de la enzima  $5\alpha$ -reductasa de próstata de cadáver humano, de afinidad por el receptor androgénico y de citotoxicidad en líneas de células cancerosas como *in vivo* de inhibición del crecimiento de la próstata en hamsters castrados.

Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Fisher-Johnes y no están corregidos. La pureza de los productos y el avance de las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina (c.c.f.) utilizando cromatoplasmas de gel de sílice (60F<sub>254</sub>, Merck), en un sistema de elución de Hexano-Acetato de etilo 8:2 y para visualizar las placas se empleó una lámpara de U.V. ( $\lambda=254$  nm) y/o una solución de CoCl<sub>2</sub> al 2% en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2N.

Los equipos utilizados para la caracterización de los intermediarios y compuestos por métodos espectroscópicos fueron:

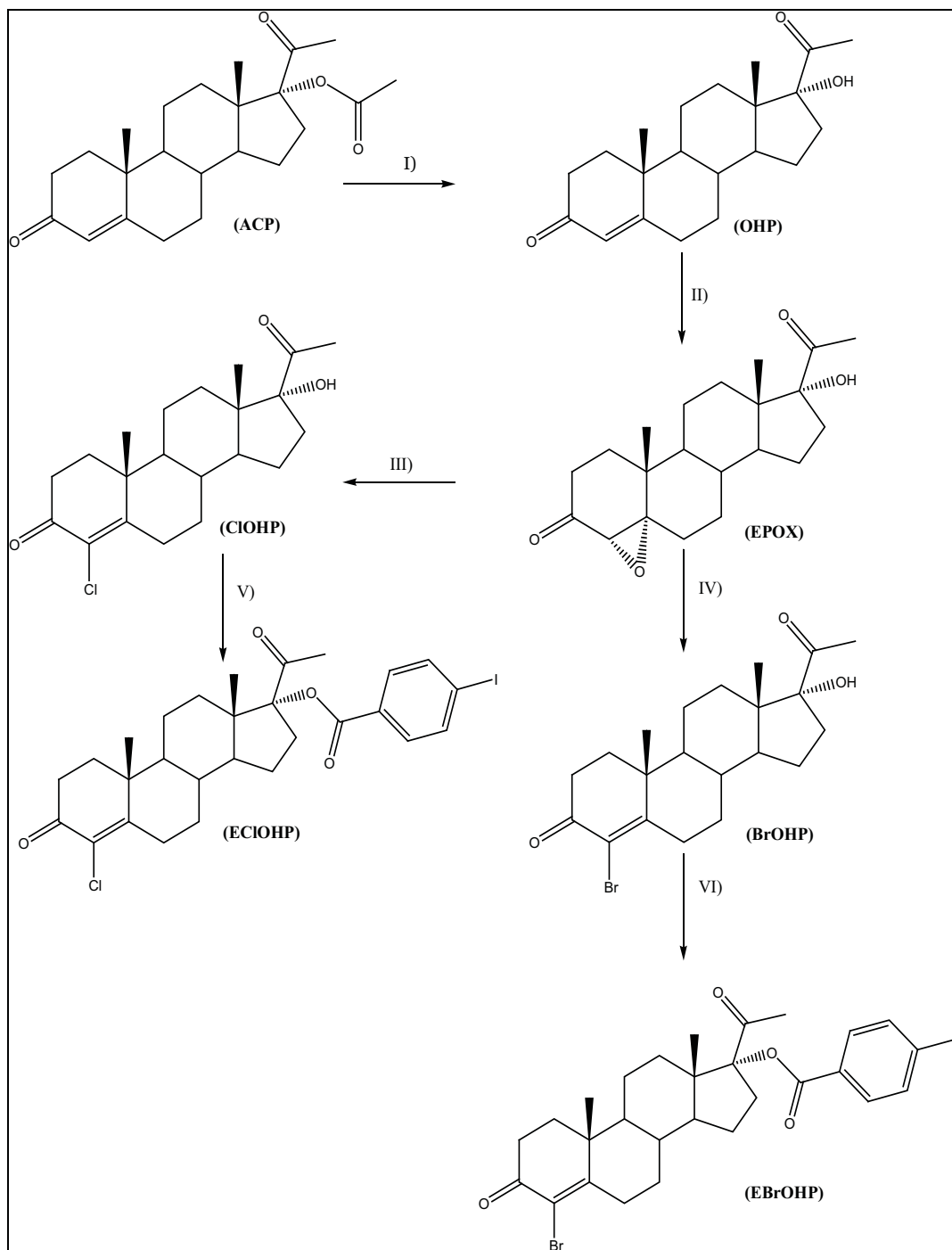
Para la técnica de absorción al ultravioleta (UV) se empleó un espectrofotómetro UV-Vis Perkin Elmer modelo Lambda 2 utilizando como disolvente metanol y para la espectrofotometría de Absorción de Infra-Rojo (IR) se utilizó un espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer modelo 1605 utilizando como técnica la pastilla de Bromuro de Potasio (KBr).

Para espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN-H<sup>1</sup>) y de Carbono (RMN-C<sup>13</sup>) se utilizaron los equipos Inova Varian de 400 y 300 MHz respectivamente utilizando cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) como disolvente, los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están dados en partes por millón (ppm) referidos al tetrametilsilano (TMS) para RMN-H<sup>1</sup> y CDCl<sub>3</sub> para RMN-C<sup>13</sup>, las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz.

Para la espectrometría de masas (EM) se empleó un espectrofotómetro de masas Termo-electron, modelo DFS (Double Focus Sector) con un analizador másico de doble sector (magnético y eléctrico con Geometría inversa), mediante la técnica de Impacto electrónico.

En las pruebas biológicas realizadas se utilizaron 3 modelos de estudio: los órganos del flanco, las vesículas seminales y la próstata de hamsters machos castrados.

A continuación se muestra la ruta sintética que permitió obtener los compuestos finales con las características estructurales requeridas:

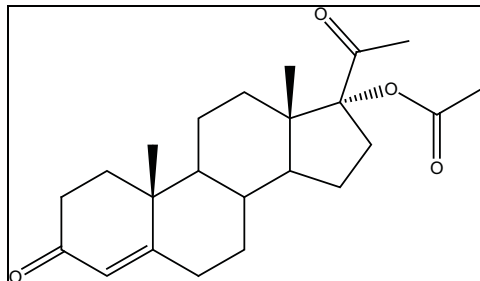


Ruta general de síntesis: **I)** MeOH, NaOH 10%, reflujo por 1h, **II)** MeOH, CHCl<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH 10%, agitación por 24 hrs, **III)** MeOH, HCl 36%, **IV)** MeOH, HBr 48% **V)** (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, ácido p-Iodo-Benzoico, **VI)** (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, ácido p-Iodo-Benzoico.

## 6. Metodología y resultados.

### i) Caracterización de 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (*AcP*)

La materia prima (17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (*AcP*)) se caracterizó por métodos espectroscópicos obteniendo los siguientes resultados:



Aspecto	Sólido blanco cristalino	
Punto de fusión (°C)	252	
Fórmula Molecular	C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	
Peso Molecular g/mol	372	
	<b>VALOR</b>	<b>ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA</b>
<b>UV (nm)</b>		
	239.63	$\lambda_{\max}$ (C=O $\alpha,\beta$ -insaturada en C-3)
<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>		
	2952 (M)	C-H (st) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
	2933 (M)	C-H (st as) de -CH <sub>2</sub> -
	2868 (W)	C-H (st si) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
	1732 (S)	CH <sub>3</sub> -CO-O- (st) en C-17
	1718 (S)	C=O en C-20
	1656 (S)	C=O en C-3
	1616 (W)	C=C conjugado en C-4
	1441 (W)	-CH <sub>2</sub> (d)
	1374 (W)	-CH <sub>3</sub> (d)
	1260 (S)	C-O (st si) de CH <sub>3</sub> COO en C-17
	1251 (S)	C-O (st as) de CH <sub>3</sub> COO en C-17
<b>RMN <sup>1</sup>H (ppm)</b>		
	0.7 (s, 3)	-CH <sub>3</sub> en C <sub>18</sub>
	1.2 (s, 3)	-CH <sub>3</sub> en C <sub>19</sub>
	2.05 (s, 3)	-CH <sub>3</sub> en CH <sub>3</sub> COO en C <sub>17</sub>
	2.4 ( , 2)	-CH <sub>2</sub> en C <sub>16</sub>
	2.99 ( , 2)	-CH <sub>2</sub> en C <sub>2</sub>
	2.1 (s, 3)	-CH <sub>3</sub> en C <sub>21</sub>
	5.8 (s,1)	CH en C <sub>4</sub>

**RMN  $^{13}\text{C}$  (ppm)**

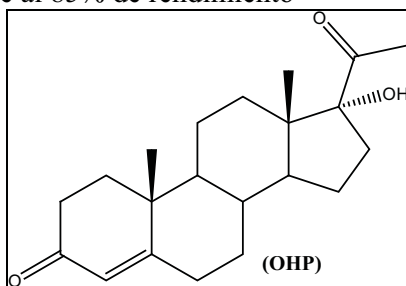
15	$\text{C}_{18}$ ( $-\text{CH}_3$ )
17	$\text{C}_{19}$ ( $-\text{CH}_3$ )
38	$\text{C}_{10}$ de $\text{CH}_2\text{-C-CH-}$
48	$\text{C}_{14}$ de $\text{CH}_2\text{-C-CH-}$
50	$\text{C}_9$ de $\text{CH-CH-C-}$
53	$\text{C}_{13}$ de $\text{CH-CH-CH-}$
90	C de $\text{C}_{17}$
124	$\text{C}_4$ de $-\text{CH}=\text{C-}$
171	$\text{C}=\text{O}$ del $\text{CH}_3\text{COO}$ en $\text{C}_{17}$ y $\text{C}_5$ de $-\text{CH}=\text{C-}$
200	$\text{C-3}$ ( $\alpha, \beta$ insaturada $\text{C}=\text{O}$ ) y $\text{C-20}$ ( $\text{C}=\text{O}$ )

**EMIE m/z (%)**

372 (3)	$\text{M}^+$
330 (8)	$[\text{M}^+ - 42 (\text{CH}_2\text{C}=\text{O})]^+$
287 (28)	$[330 - 43 (\text{CH}_3\text{C}=\text{O})]^+$
269 (100)	$[330 - 43 (\text{CH}_3\text{C}=\text{O}) \text{ y } -18 (\text{H}_2\text{O})]^+$
105 (26)	$[\text{C}_8\text{H}_9]^+$
91 (28)	$[\text{C}_7\text{H}_7]^+$
83 (38)	$[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$

ii) Síntesis de 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**OHP**)

En un matraz bola de 100 mL de junta esmerilada 24/40 equipado con un refrigerante, en posición de reflujo y una barra de agitación magnética, se coloca 1g (2.68 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (**AcP**) en 60 mL de MeOH, esta mezcla se mantiene en agitación a reflujo y una vez disuelto el sólido se agregan 20 mL (50 mmol) de NaOH al 10%. La reacción se mantiene a reflujo y se monitorea por c.c.f. Al concluir la reacción, se destila parte del MeOH y el sólido obtenido se filtra y seca al vacío. Se purifica por recristalización de MeOH. De 1g (2.68 mmol) de 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (**AcP**) se obtienen 754 g (2.48mmol) de 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**OHP**) correspondiente al 85% de rendimiento



Aspecto	Sólido blanco cristalino
Punto de fusión (°C)	219-220
Fórmula Molecular	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>
Peso Molecular g/mol	330

VALOR	ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA
<b>UV (nm)</b>	
240.22	$\lambda_{\max}$ (C=O $\alpha,\beta$ -insaturada en C-3)
<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	
3425 (M)	-O-H (st) de -OH en C-17
2945 (M)	C-H (st) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
2885 (M)	C-H (st as) de -CH <sub>2</sub> -
2860 (W)	C-H (st si) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
1703 (S)	C=O en C-20
1665 (S)	C=O en C-3
1614 (W)	C=C conjugado en C-4
1433 (W)	-CH <sub>2</sub> (d)
1380 (W)	-CH <sub>3</sub> (d)
<b>RMN <sup>1</sup>H (ppm)</b>	
0.75 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>18</sub>
1.2 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>19</sub>
2.25 (s, 4)	CH <sub>3</sub> en C <sub>21</sub> y O-H
2.4 ( , 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>16</sub>
2.8 ( , 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>2</sub>
5.75 (s, 1)	CH en C <sub>4</sub>
<b>RMN <sup>13</sup>C (ppm)</b>	

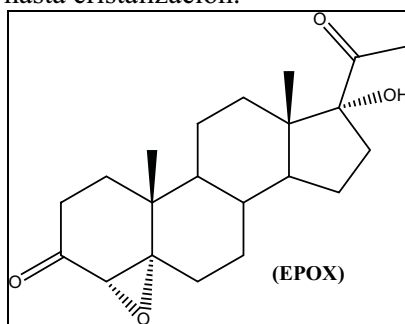
---

	10	C <sub>18</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	13	C <sub>19</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	48	C <sub>14</sub> de CH <sub>2</sub> -C-CH-
	50	C <sub>9</sub> de CH-CH-C-
	53	C <sub>13</sub> de CH-CH-CH-
	90	C de C <sub>17</sub>
	124	C <sub>4</sub> de -CH=C-
	171	C <sub>5</sub> de -CH=C-
	200	C-3 (α, β insaturada C=O) y C-20 (C=O)
<b>EMIE m/z (%)</b>		
	330 (100)	M <sup>+</sup>
	312 (38)	[M <sup>+</sup> -18 (H <sub>2</sub> O)] <sup>+</sup>
	302 (48)	[M <sup>+</sup> -28 (CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> )] <sup>+</sup>
	287 (78)	[M <sup>+</sup> -43 (CH <sub>3</sub> C=O)] <sup>+</sup>
	269 (44)	[M <sup>+</sup> -43 (CH <sub>3</sub> C=O) y -18 (H <sub>2</sub> O)] <sup>+</sup>
	229 (90)	[287-58 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> COH)] <sup>+</sup>
	105 (26)	[C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>
	91 (28)	[C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ] <sup>+</sup>

iii) Síntesis de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (**EPOX-OHP**)

En un matraz bola de junta esmerilada de 100 mL se agrega 100 mg (0.303 mmol) de 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona, adicionando 1.5 mL de CH<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> y 3 mL de MeOH como disolventes una vez disuelta la materia prima se agrega 0.12 mL de NaOH al 10% (0.48 mol) y 0.24 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (2.448 mol), se tapa la mezcla de reacción manteniendo en agitación por 24 hrs. De 100 mg (0.303 mmol) de 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**OHP**) se obtienen 95.5 (0.275 mmol) de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (**EPOX-OHP**) correspondiente al 91% del rendimiento

Una vez concluida la reacción se evapora el disolvente orgánico y la solución acuosa se mantiene en frío hasta cristalización.



Aspecto	Sólido blanco amorfo
Punto de fusión (°C)	140-143
Fórmula Molecular	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>
Peso Molecular g/mol	346
<hr/>	
VALOR	ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA
<hr/>	
UV (nm)	-
IR (cm <sup>-1</sup> )	-
3496 (M)	-O-H (st) de -OH en C-17
2945 (M)	C-H (st) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> - y epóxido
2870 (M)	C-H (st as) de -CH <sub>2</sub> -
1705 (S)	C=O en C-20 y en C-3
1446 (W)	-CH <sub>2</sub> (d)
1385 (W)	-CH <sub>3</sub> (d)
RMN <sup>1</sup> H (ppm)	
0.75 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>18</sub>
1.15 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>19</sub>
1.8 ( , 3)	CH <sub>2</sub> en C <sub>6</sub>
2.25 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>21</sub>
2.8 (s, 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>2</sub>
3.0 (s, 1)	H en O-H
4.2 (s, 1)	CH en C <sub>4</sub>
RMN <sup>13</sup> C (ppm)	



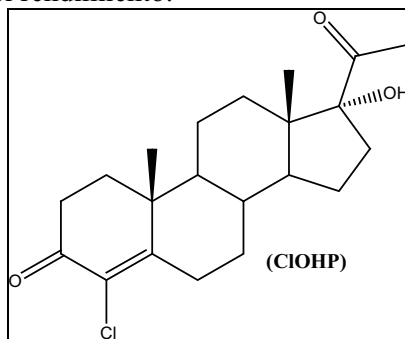
---

	15	$C_{18} (-CH_3)$
	19	$C_{19} (-CH_3)$
	46	$C_{14}$ de $CH_2-C-CH-$
	48	$C_9$ de $CH-CH-C-$
	53	$C_{13}$ de $CH-CH-CH-$
	62.5	C de $C_4$ epox
	70	C de $C_5$ epox
	90	C de $C_{17}$
	206	$C-20 (C=O)$ y $C-3 (C=O)$
<b>EMIE m/z (%)</b>		
	346 (88 )	$M^+$
	303 (94 )	$[M^+ -43 (CH_3C=O)]^+$
	285 (100)	$[303 -18 (H_2O)]^+$
	227 (36)	$[285-58 (CH_3-CH_2COH)]^+$
	105 (57)	$[C_8H_9]^+$
	91 (77)	$[C_7H_7]^+$
	57 (100)	$[CH_3-CH_2CO]^+$

iv) Síntesis de 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**CIOHP**).

En un matraz bola de junta esmerilado de 100 mL se agrega 100 mg (0.289 mmol) de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (**EPOX-OHP**) con 5 mL de MeOH, manteniendo en agitación hasta disolución completa, la mezcla de reacción se mantiene en baño de hielo adicionando 0.37 mL de HCl 38% (3.85 mmol) para la halogenación correspondiente, se mantiene en agitación por 48 hrs y se monitorea el avance de la reacción por c.c.f.

Una vez terminada la reacción se agrega una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta llegar a pH 7, el sólido se filtra a vacío y se deja hasta sequedad. De 100 mg (0.289 mmol) de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (**EPOX-OHP**) se obtiene 56 mg (0.153 mmol) de 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**CIOHP**), correspondiente al 53 % del rendimiento.



Aspecto	Sólido blanco cristalino	
Punto de fusión (°C)	185-187	
Fórmula Molecular	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> ClO <sub>3</sub>	
Peso Molecular g/mol	365	
<hr/>		
	VALOR	ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA
<hr/>		
<b>UV (nm)</b>	255.07	$\lambda_{\max}$ (C=O $\alpha,\beta$ -insaturada en C-3)
<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>	3477 (M)	-O-H (st) de -OH en C-17
	2945 (M)	C-H (st) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
	2864 (W)	C-H (st si) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
	1704 (S)	C=O en C-20
	1681 (S)	C=O en C-3
	1618 (W)	C=C conjugado en C-4
	1453 (W)	-CH <sub>2</sub> (d)
	1385 (W)	-CH <sub>3</sub> (d)
<b>RMN <sup>1</sup>H (ppm)</b>	0.77 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>18</sub>
	1.15 (, 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>6</sub>
	1.25 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>19</sub>
	2.25 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>21</sub>

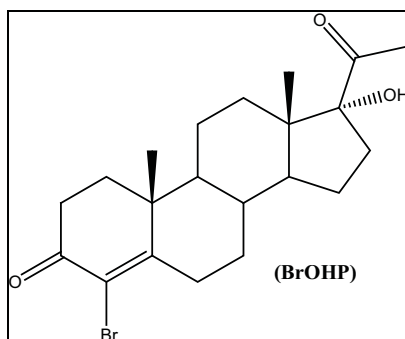
---

	2.8 (s, 1)	H en O-H
	3.0 (s, 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>2</sub>
<b>RMN <sup>13</sup>C (ppm)</b>		
	15	C <sub>18</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	18	C <sub>19</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	48	C <sub>14</sub> de CH <sub>2</sub> -C-CH-
	51	C <sub>9</sub> de CH-CH-C-
	54	C <sub>13</sub> de CH-CH-CH-
	90	C de C <sub>17</sub>
	128	C <sub>4</sub> de -CCl=C-
	164	C <sub>5</sub> de -CCl=C-
	191	C-3 (α, β insaturada C=O)
	212	C-20 de C=O
<b>EMIE m/z (%)</b>		
	364 (5)	M <sup>+</sup>
	346 (6)	[M <sup>+</sup> -18 (H <sub>2</sub> O)] <sup>+</sup>
	321 (8)	[M <sup>+</sup> -43 (CH <sub>3</sub> C=O)] <sup>+</sup>
	149 (79)	[C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> ] <sup>+</sup>
	121 (50)	[149-28 (CO)] <sup>+</sup>
	105 (57)	[C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>
	91 (77)	[C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ] <sup>+</sup>
	57 (100)	[CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> CO] <sup>+</sup>

v) Síntesis de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**BrOHP**).

En un matraz bola de junta esmerilado de 100 mL se agrega 100 mg (0.289 mmol) de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (**EPOX-OHP**) con 5 mL de MeOH, manteniendo en agitación hasta disolución completa, la mezcla de reacción se mantiene en baño de hielo adicionando 0.65 mL de HBr 48% (3.85 mmol) para la halogenación correspondiente, se mantiene en agitación por 48 hrs y se monitorea el avance de la reacción por c.c.f.

Una vez terminada la reacción se agrega una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta llegar a pH 7, el sólido se filtra a vacío y se deja hasta sequedad. De 100 mg (0.289 mmol) de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (**EPOX-OHP**) se obtienen 65 mg (0.158 mmol) de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**BrOHP**), correspondiente al 55 % del rendimiento.



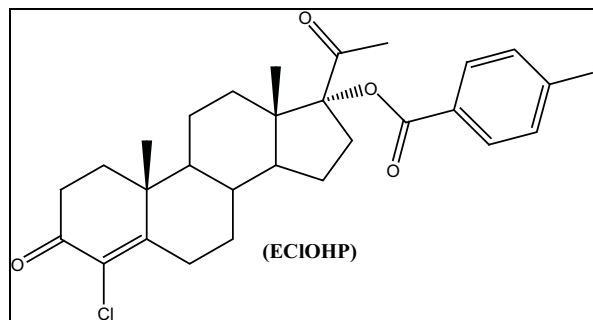
Aspecto	Sólido blanco cristalino	
Punto de fusión (°C)	198-200	
Fórmula Molecular	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> BrO <sub>3</sub>	
Peso Molecular g/mol	409	
<hr/>		
	VALOR	ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA
<hr/>		
<b>UV (nm)</b>		
	260.1	$\lambda_{max}$ (C=O $\alpha,\beta$ -insaturada en C-3)
<b>IR (cm<sup>-1</sup>)</b>		
	3480 (M)	-O-H (st) de -OH en C-17
	2944 (M)	C-H (st) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
	2863 (W)	C-H (st si) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
	1703 (S)	C=O en C-20
	1675 (S)	C=O en C-3
	1571 (W)	C=C conjugado en C-4
	1449 (W)	-CH <sub>2</sub> (d)
	1350 (W)	-CH <sub>3</sub> (d)
<b>RMN <sup>1</sup>H (ppm)</b>		
	0.768 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C18
	1.241 ( , 2)	CH <sub>2</sub> en C6
	1.417 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C19
	2.285 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C21

	2.766 (s, 1)	H en O-H
	3.277 (s, 2)	CH <sub>2</sub> en C2
<b>RMN <sup>13</sup>C (ppm)</b>		
	16	C <sub>18</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	18	C <sub>19</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	21	C <sub>21</sub> (CH <sub>3</sub> -COO)
	48	C <sub>14</sub> de CH <sub>2</sub> -C-CH-
	50	C <sub>9</sub> de CH-CH-C-
	54	C <sub>13</sub> de CH-CH-CH-
	90	C de C <sub>17</sub>
	122	C <sub>4</sub> de -CBr=C-
	168	C <sub>5</sub> de -CBr=C-
	190	C-20 de C=O
<b>EMIE m/z (%)</b>		
	408 (38)	M <sup>+</sup>
	390 (13)	[M <sup>+</sup> -18 (H <sub>2</sub> O)] <sup>+</sup>
	365 (68)	[M <sup>+</sup> -43 (CH <sub>3</sub> C=O)] <sup>+</sup>
	347 (23)	[390-43 (CH <sub>3</sub> C=O)] <sup>+</sup>
	307 (64)	[365-58 (CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> COH)] <sup>+</sup>
	227 (54)	[307-80 (Br)] <sup>+</sup>
	187 (48)	[C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> OBr] <sup>+</sup>
	159 (52)	[C <sub>5</sub> H <sub>3</sub> OBr] <sup>+</sup>
	121 (90)	[C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> ] <sup>+</sup>
	105 (79)	[C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>
	91 (100)	[C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ] <sup>+</sup>

vi) *Síntesis de 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (ECIOHP) utilizando ATFA (Anhídrido Trifluoro acético).*

En un vial con capacidad de 2 mL provisto con una barra de agitación magnética, se adicionan 2 y 4 equivalentes en lotes separados de ácido pI-benzoico, 0.17 mL (1.212mmol, 4 equivalentes) de anhídrido trifluoroacético ATFA, 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. La mezcla de reacción se mantiene en agitación hasta solubilizar completamente los sólidos, todo esto a temperatura ambiente. Posteriormente se agregan 100 mg (0.274 mmol) de 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (CIOHP), la mezcla de reacción permanece en agitación hasta que la materia prima desaparezca monitoreando por c.c.f.

A continuación la mezcla se neutraliza con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se realizan extracciones con CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se destila obteniendo un aceite color café, el cual se purifica en cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria sílica gel<sub>60</sub> (0.060-0.23mm) y como fase móvil una mezcla de Hexano-AcOEt 85:15. De 100 mg (0.274 mmol) de 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (CIOHP) se obtienen 45 mg (0.075 mmol) de 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (ECIOHP) correspondiente al 28% del rendimiento.



Aspecto	Sólido blanco cristalino
Punto de fusión (°C)	225-227
Fórmula Molecular	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> ClIO <sub>4</sub>
Peso Molecular g/mol	595

VALOR	ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA
-------	----------------------------

**IR (cm<sup>-1</sup>)**

2933 (M)	C-H (st) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
1779 (S)	Bz-CO-O- (st) en C-17a
1719 (S)	C=O en C-20 y en C-3
1586 (W)	-C=C- (st) aromático
1457 (W)	-CH <sub>2</sub> (d)
1373 (W)	-CH <sub>3</sub> (d)
1223 (S)	C-O (st si) de Bz -CO-O- en C-17a
854 (W)	C-Cl en C-4

**RMN <sup>1</sup>H (ppm)**

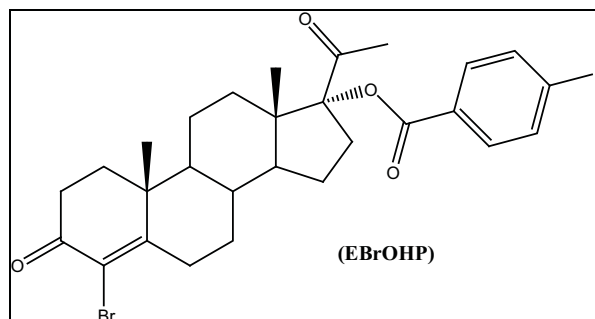
0.705 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>18</sub>
1.135 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>19</sub>

<b>RMN <sup>13</sup>C (ppm)</b>	1.294 (s, 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>6</sub>
	2.037 (s, 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>16</sub>
	2.229 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>21</sub>
	7.9 ( , 4)	CH en A <sub>romático</sub>
	15	C <sub>18</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	19	C <sub>19</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	48	C <sub>14</sub> de CH <sub>2</sub> -C-CH-
	53	C <sub>13</sub> de CH-CH-CH-
	80	C de C <sub>17</sub>
	89	C <sub>4</sub> de -CBr=C-
	123.846	C <sub>4</sub> de aromático
	128	C <sub>1</sub> de aromático
	129	C <sub>3</sub> y C <sub>5</sub> de aromático
	150	C <sub>2</sub> y C <sub>6</sub> de aromático
171	C <sub>5</sub> de -CBr=C-	
199	C-20 de C=O	
<b>EMIE m/z (%)</b>		
639	M <sup>+</sup>	
579 (1)	[M <sup>+</sup> -60 (CH <sub>3</sub> C=OH+CH <sub>4</sub> )] <sup>+</sup>	
347 (1)	[M <sup>+</sup> -288 (C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> l)] <sup>+</sup>	
231 (100)	[C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> O] <sup>+</sup>	
123 (12)	[C <sub>9</sub> H <sub>15</sub> ] <sup>+</sup>	
105 (14)	[C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>	
57 (100)	[CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> CO] <sup>+</sup>	

vii) *Síntesis de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (EBrOHP) utilizando ATFA (Anhídrido Trifluoro acético).*

En un vial con capacidad de 2 mL provisto con una barra de agitación magnética, se adicionan 2 y 4 equivalentes en lotes separados de ácido pI-benzoico, 0.17 ml (1.212mmol, 4 equivalentes) de anhídrido trifluoroacético ATFA, 1.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se mantiene en agitación hasta solubilizar completamente los sólidos, todo esto a temperatura ambiente. Posteriormente se agregan 100 mg (0.245 mmol) de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (BrOHP), la mezcla de reacción permanece en agitación hasta que la materia prima desaparezca monitoreando por c.c.f.

A continuación la mezcla se neutraliza con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se realizan extracciones con CHCl<sub>3</sub>. La fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se destila obteniendo un aceite color café, el cual se purifica en cromatografía en columna, utilizando como fase estacionaria sílica gel60 (0.060-0.23mm) y como fase móvil una mezcla de Hexano-AcOEt 85:15. De 100 mg (0.245 mmol) de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (BrOHP) se obtienen 58 mg (0.090 mmol) de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (EBrOHP) correspondiente al 37% del rendimiento.



Aspecto	Sólido blanco cristalino	
Punto de fusión (°C)	205-208	
Fórmula Molecular	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> BrIO <sub>4</sub>	
Peso Molecular g/mol	639	
VALOR	ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA	
UV (nm)		
	253.27	$\lambda_{\max}$ (C=O $\alpha,\beta$ -insaturada en C-3)
IR (cm <sup>-1</sup> )		
	2951 (M)	C-H (st) de -CH <sub>3</sub> y -CH <sub>2</sub> -
	1784 (S)	Bz-CO-O- (st) en C-17a
	1721 (S)	C=O en C-20 y en C-3
	1582 (W)	-C=C- (st) aromático
	1479 (W)	-CH <sub>2</sub> (d)
	1392 (W)	-CH <sub>3</sub> (d)
	1227 (S)	C-O (st si) de Bz -CO-O- en C-17a



	838 (W)	C-Br en C-4
<b>RMN <sup>1</sup>H (ppm)</b>		
	0.7 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>18</sub>
	1.1 (s, 3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>19</sub>
	2.1 (s,3)	CH <sub>3</sub> en C <sub>21</sub>
	2.3 (s, 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>6</sub>
	2.7 (s, 2)	CH <sub>2</sub> en C <sub>16</sub>
	7.8 ( , 4)	CH en C <sub>Aromático</sub>
<b>RMN <sup>13</sup>C (ppm)</b>		
	15	C <sub>18</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	19	C <sub>19</sub> (-CH <sub>3</sub> )
	48	C <sub>14</sub> de CH <sub>2</sub> -C-CH-
	53	C <sub>13</sub> de CH-CH-CH-
	102	C de C <sub>17</sub>
	102.5	C <sub>4</sub> de aromático
	114	C <sub>4</sub> de -CBr=C-
	128	C <sub>1</sub> de aromático
	132	C <sub>3</sub> y C <sub>5</sub> de aromático
	138	C <sub>2</sub> y C <sub>6</sub> de aromático
	163	C <sub>5</sub> de -CBr=C-
	201	C-20 de C=O
<b>EMIE m/z (%)</b>		
	639	M <sup>+</sup>
	579 (3)	[M <sup>+</sup> -60 (CH <sub>3</sub> C=OH+CH <sub>4</sub> )] <sup>+</sup>
	347 (2)	[M <sup>+</sup> -288 (C <sub>9</sub> H <sub>5</sub> O <sub>3</sub> )] <sup>+</sup>
	231 (100)	[C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> O] <sup>+</sup>
	105 (18)	[C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>
	104 (15)	[C <sub>7</sub> H <sub>4</sub> O] <sup>+</sup>
	76 (12)	[C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>

## viii) Pruebas biológicas

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

Diariamente y durante 6 días a un grupo de animales se les administraron inyecciones subcutáneas (2mg/Kg) de los esteroides (**CIOHP**), (**BrOHP**), (**ECIOHP**) y (**EBrOHP**) que fueron disueltos en 200 µl de aceite de sésamo y administrados junto con 1mg/Kg de testosterona. Tres grupos de animales fueron cuidados como control, un grupo fue inyectado con 200 µL de aceite de sésamo (control), el segundo con 1mg/Kg de testosterona y el tercero con 1mg/Kg de testosterona mas 1mg/Kg de finasterida, después del tratamiento los animales fueron sacrificados con CO<sub>2</sub>.

Los esteroides sintetizados fueron comparados con la finasterida por que es el medicamento comercializado de elección para el tratamiento del cáncer de próstata y la Hiperplasia Prostática Benigna, fue utilizando como control negativo en el experimento.

- Órganos flanco

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

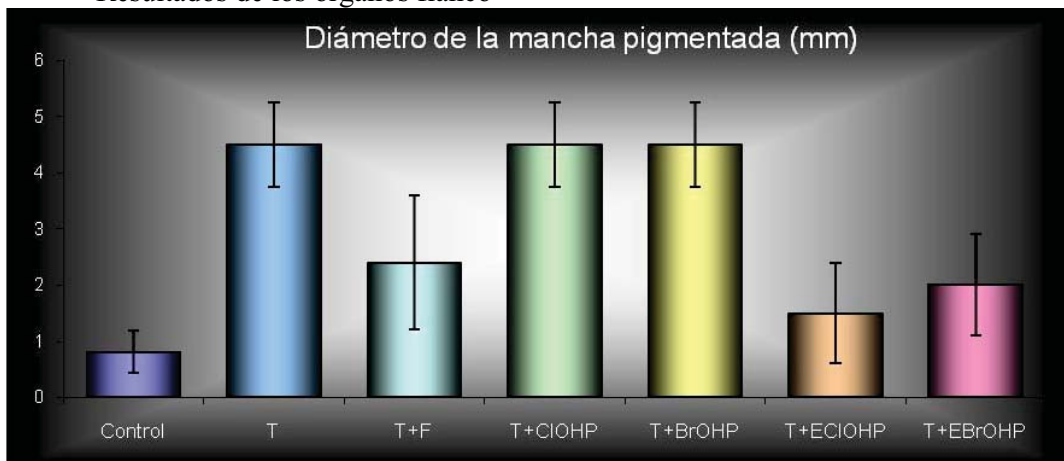
- Vesículas seminales

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

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

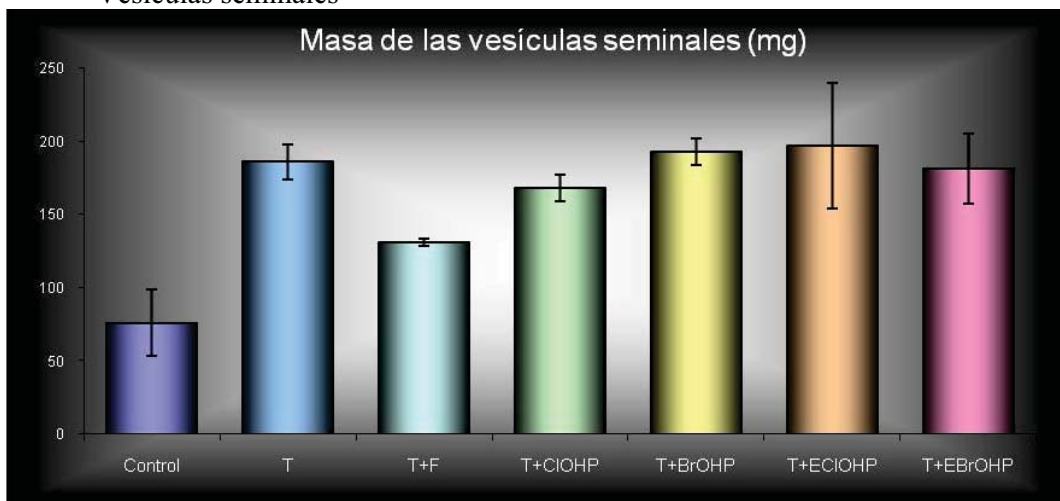
Tratamiento	Diámetro de la mancha pigmentada (mm)	Masa de la próstata (mg)	Masa de las vesículas seminales (mg)
Control	0.81	35.3	76.1
T	4.5	100	186
T+F	2.4	69.96	131
T+CIOHP	4.5	73.4	168.3
T+BrOHP	4.5	75.9	193
T+ECIOHP	1.5	106.7	197
T+EBrOHP	2	83.6	181

- Resultados de los órganos flanco



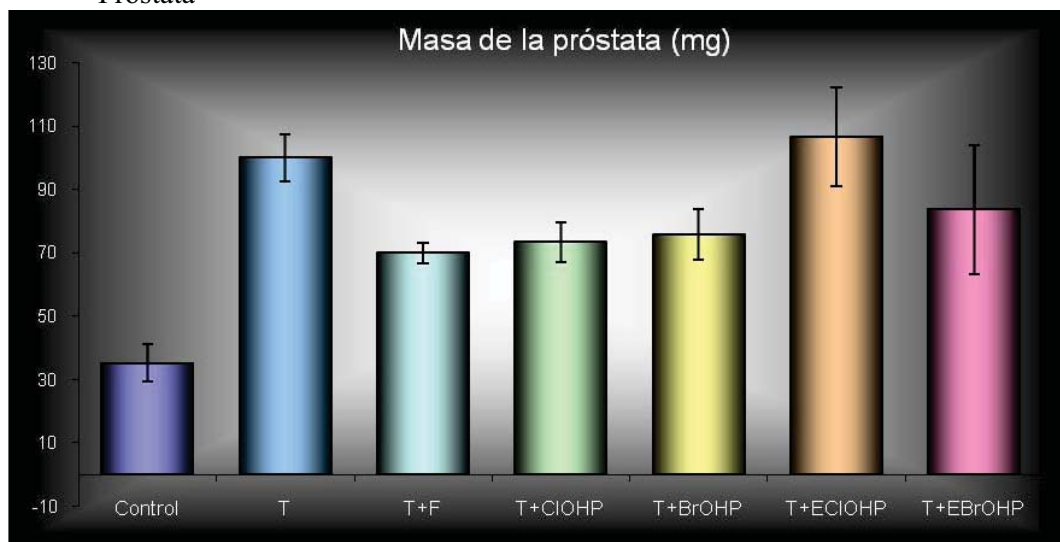
De acuerdo a los resultados de los órganos flanco, cuando se administra a los hamster testosterona (T) se observa un incremento en el tamaño de la mancha, que al inyectarles a otro grupo de hamster testosterona y finasterida (T + F), el tamaño de la mancha disminuye en comparación con el grupo T, con los compuestos CIOHP, BrOHP, no se observan cambios en la disminución de del tamaño de la mancha y en cambio se obtiene un resultado similar al grupo en donde se administro testosterona (T), en cuanto al grupo donde se administraron los compuestos ECIOHP y EBroHP se observa que se disminuye el diámetro de la mancha tomando como referencia el grupo T.

- Vesículas seminales



Se observa un aumento de la masa en las vesículas seminales cuando se administra a los hamster testosterona (T) y al administrar testosterona y finasterida (T +F) a otro grupo de hamster, la masa de las vesículas disminuye, situación que solo sucede con los compuestos CIOHP y ligermante con EBroHP.

- Próstata

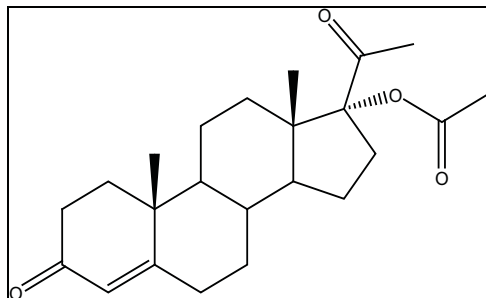


El crecimiento de la próstata cuando se administra testosterona (T) se observa en los resultados y al inyectar a los hamster en otro grupo, testosterona y finasterida (T +F) es notorio que el tamaño disminuye, situación similar con los compuestos CIOHP, BrOHP y EBrOHP, para el caso cuando se administró ECIOHP, no se observó una disminución del tamaños de la próstata.

## 7. Análisis de resultados.

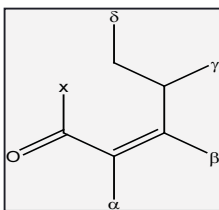
### i. Caracterización de 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (*AcP*)

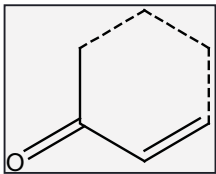
La materia prima (17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (*AcP*)) se caracterizó por métodos espectroscópicos obteniendo los siguientes resultados:



El espectro de UV (página. 57) presentó una  $\lambda_{\text{máx.}}$  correspondiente al carbonilo del carbono 3 que se encuentra conjugado con el enlace  $\alpha,\beta$ -insaturado en los carbonos 4 y 5, la longitud de onda experimental (239.63 nm) se acerca con el valor calculado (239 nm) con las reglas de Woodward.

Tomando como sistema de referencia para todos los casos:



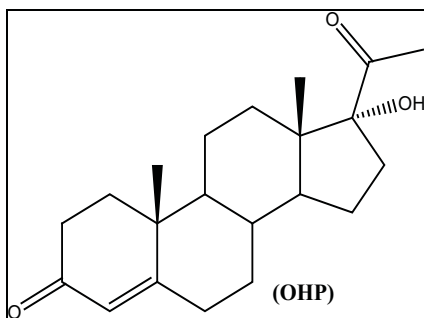
Sistema Básico	Valor (nm)
	215
2 C sustituyentes en $\beta$	2*12
<b>Valor (<math>\lambda_{\text{máx.}}</math>)</b>	<b>239</b>

En el espectro de IR (página. 58) se observa una señal en 2952  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento C-H de los  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$  presentes en la molécula, una señal en 1732  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo del acetato sustituido en el C-17, en 1718  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo del C-20, en 1656  $\text{cm}^{-1}$  asociado al carbonilo del C-3 y en 1616  $\text{cm}^{-1}$  el doble enlace conjugado en C-4.

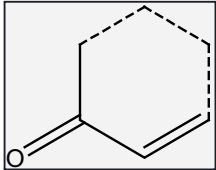
En el espectro de masas (página. 59) se observa un ión molecular 372 (3)  $\text{M}^+$  correspondiente al peso de la molécula, se observa el desprendimiento de  $[\text{M}^+ - 42 (\text{CH}_2\text{C}=\text{O})]^+$  330 (8) derivado de la formación del radical en el oxígeno del C-20 o el oxígeno del carbonilo del acetato, el fragmento  $[330-43 (\text{CH}_3\text{C}=\text{O})]^+$  287 (28) se obtiene por la pérdida del grupo  $(\text{CH}_3\text{C}=\text{O})$  y el fragmento  $[330 - 43 (\text{CH}_3\text{C}=\text{O}) - 18 (\text{H}_2\text{O})]^+$  269 (100) se obtiene por la pérdida del grupo  $(\text{CH}_3\text{C}=\text{O})$  y  $(\text{H}_2\text{O})$ .

Para el caso de RMN-<sup>1</sup>H (página. 60) se encuentran señales en 0.7 ppm con integración de 3 correspondiente a protones alifáticos del metilo del C-18, 1.2 ppm con integración de 3 correspondiente a protones alifáticos del metilo del C-19, 2.05 ppm con integración de 3 correspondiente a los protones del metilo del CH<sub>3</sub>COO sustituido en C<sub>17</sub>, 2.1 ppm con integración de 3 correspondiente a los protones del C-21, estas señales fueron asociadas a protones alifáticos debido a su desplazamiento y 5.8 ppm con integración de 1 correspondiente al protón sustituido en el C-4. Todas las asignaciones se realizaron de acuerdo al ambiente químico de cada protón. Estos desplazamientos nos confirman la presencia de los protones de acuerdo a la estructura de ACP

Para el caso de RMN-<sup>13</sup>C (página. 61) se encuentran señales en 15 ppm correspondiente al C-18, 17 ppm correspondiente al C-19, el desplazamiento de ambas señales se asocia a carbonos alifáticos, 90 ppm correspondiente al C-17 asociando el desplazamiento a un carbono α a un oxígeno de éster, 124 ppm correspondiente al C-4 asociado a un carbono de un doble enlace, 171 ppm correspondiente al carbono de carbonilo del grupo acetoxi sustituido en el C-17, 200 ppm correspondiente al carbonilo del C-20, Estos desplazamientos nos confirman la presencia de carbono de acuerdo a la estructura de ACP

ii) Síntesis de 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (OHP)

En el espectro de UV (página. 62) presentó una  $\lambda_{\text{máx.}}$  correspondiente al carbonilo del carbono 3 que se encuentra conjugado con el enlace  $\alpha,\beta$ -insaturado en los carbonos 4 y 5, la longitud de onda experimental (240.22nm) se acerca con el valor calculado (239 nm) con las reglas de Woodward.

Sistema Básico	Valor (nm)
	215
2 C sustituyentes en $\beta$	2*12
<b>Valor (<math>\lambda_{\text{máx.}}</math>)</b>	<b>239</b>

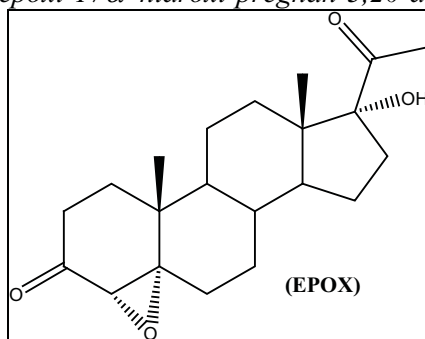
En el espectro de IR (página. 63) se observa una señal en 3425  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento O-H sustituido en C-17 confirmando la reacción de hidrólisis, en 2945  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C-H de los  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$  presentes en la molécula, se observó una señal en 1703  $\text{cm}^{-1}$  corresponde al carbonilo del C-20, en 1665  $\text{cm}^{-1}$  asociado al carbonilo del C-3 y en 1614  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al doble enlace conjugado en C-4.

En el espectro de masas (página. 64) se observa un ión molecular de 330 (100)  $\text{M}^+$  correspondiente al peso de la molécula, se obtiene el fragmento  $[\text{M}^+ -43 (\text{CH}_3\text{C}=\text{O})]^+$  287 (78) por el radical generado en el oxígeno del carbonilo en C-20, el fragmento  $[\text{M}^+ -18 (\text{H}_2\text{O})]^+$  312 (38) se produce por desprendimiento de agua derivado de la formación del radical en el oxígeno sustituido en C-17.

Para el caso de RMN- $^1\text{H}$  (página. 65) se encuentran señales con un desplazamiento de 0.75 ppm con integración de 3 correspondiente a protones alifáticos del C-18, 1.2 ppm con integración de 3 correspondiente a protones alifáticos del C-19, 2.25 ppm con integración de 4 correspondiente a protones  $\alpha$  a un carbonilo (protones del C-21) y a protones unidos a un oxígeno correspondiente al O-H, 5.75 ppm con integración de 1 correspondiente a un protón unido a un doble enlace. Desaparecen los desplazamientos de los protones alifáticos del metilo del acetoxi sustituido en C-17 y apareciendo un protón de alcohol en 5.75 ppm confirmando la reacción de hidrólisis.

Para el caso de RMN- $^{13}\text{C}$  (página. 66) se observan señales con un desplazamiento de 10 ppm correspondiente a un carbono alifático del C-18, 13 ppm correspondiente a un carbono alifático del C-19, 90 ppm correspondiente al C-17  $\alpha$  a un oxígeno de alcohol, 124 ppm correspondiente al C-4 de una doble ligadura  $\alpha$  a un carbonilo y 200 ppm correspondiente a carbonilos del C-3 y C-20

iii) *Síntesis de 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (EPOX-OHP)*



El compuesto no presenta una  $\lambda_{\text{máx}}$  de absorción en el intervalo del UV debido a que la molécula no presenta un cromóforo como es el caso de 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona que tiene el carbonilo del carbono 3, conjugado con el doble enlace de los carbonos 4 y 5, confirmando la reacción de epoxidación.

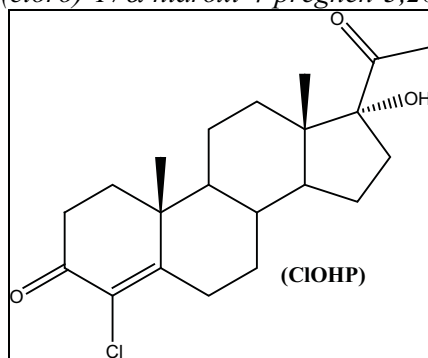
En el espectro de IR (página. 67) se observa una señal en 3496  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento O-H sustituido en C-17, en 2945  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C-H de los  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$  presentes en la molécula, en 1705  $\text{cm}^{-1}$  asociado a los carbonilos del C-20 y C-3 confirmando la desaparición del carbonilo conjugado.

En el espectro de masas (página. 68) se observa un ión molecular de 346 (88)  $\text{M}^+$  correspondiente al peso de la molécula, se obtiene el fragmento  $[\text{M}^+ - 43 (\text{CH}_3\text{C}=\text{O})]^+$  303 (94) por el radical generado en el oxígeno del carbonilo en C-20 y el posterior desprendimiento de agua por la formación del radical en el oxígeno sustituido en C-17 y observando  $[303 - 18 (\text{H}_2\text{O})]^+$  285 (100)

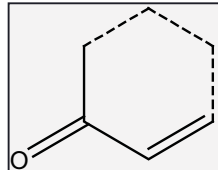
Para el caso de RMN- $^1\text{H}$  (página. 69) se encuentran señales con un desplazamiento de 0.75 ppm con integración de 3 correspondiente a protones alifáticos del C-18, 1.15 ppm con integración de 3 correspondiente a protones alifáticos del C-19, 2.25 ppm con integración de 3 correspondiente a protones  $\alpha$  a un carbonilo (protones del C-21), 3.0 ppm con integración de 1 correspondiente a un protón unido a un oxígeno, 4.2 ppm con integración de 1 correspondiente a un protón unido a una doble ligadura del C-4.

Para el caso de RMN- $^{13}\text{C}$  (página. 70) se observan señales con un desplazamiento de 15 ppm correspondiente a un carbono alifático del C-18, 19 ppm correspondiente a un carbono alifático del C-19, 62.5 ppm correspondiente a un carbono unido a un oxígeno de epóxido (C-4), 70 ppm correspondiente a un carbono unido a un oxígeno de epóxido (C-5), 90 ppm correspondiente a un carbono unido a un oxígeno de alcohol (O-H sustituido en C-17), 206 correspondiente a un carbono de carbonilo (C-20 y C-3)



iv) Síntesis de 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (C10HP).

En el espectro de UV (página. 71) se observó una  $\lambda_{\text{máx.}}$  correspondiente al carbonilo del carbono 3 que se encuentra conjugado con el enlace  $\alpha,\beta$ -insaturado en los carbonos 4 y 5, la longitud de onda experimental (255.07 nm) se acerca con el valor calculado (254 nm) con las reglas de Woodward.

Sistema Básico	Valor (nm)
	215
2 C sustituyentes en $\beta$	2 * 12
Cl sustituyente en $\alpha$	15
<b>Valor (<math>\lambda_{\text{máx.}}</math>)</b>	<b>254</b>

En el espectro de IR (página. 72) se observa una señal en  $3477\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento O-H sustituido en C-17, en  $2945\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C-H de los  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$  presentes en la molécula, en  $1704\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo del C-20, en  $1681\text{ cm}^{-1}$  asociado al carbonilo conjugado del C-3 y en  $1618\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al doble enlace conjugado en C-4.

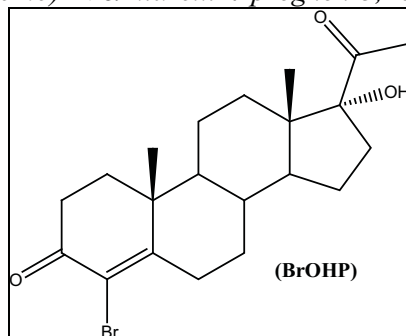
En el espectro de masas (página. 73) se observa un ión molecular de  $364\text{ (5) M}^+$  correspondiente al peso de la molécula, se observa el patrón isotópico del  $^{35}\text{Cl}$  y  $^{37}\text{Cl}$  con una abundancia de 75%-25% respectivamente, la desfragmentación inicia con la formación de un radical por el desprendimiento de uno de los  $e^-$  del oxígeno sustituido en C-17 y formando agua, obteniendo  $[\text{M}^+ - 18 (\text{H}_2\text{O})]^+$  346 (6),  $[\text{M}^+ - 43 (\text{CH}_3\text{C}=\text{O})]^+$  321 (8) se forma por el radical generado en el oxígeno del carbonilo en C-20.

Para el caso de RMN- $^1\text{H}$  (página. 74) se encuentran señales con un desplazamiento en 2.25 ppm con integración de 3 correspondiente a protones del C-21  $\alpha$  a un carbonilo, 2.8 ppm con integración 1 correspondiente a un protón unido a un oxígeno. Se confirma la reacción de cloración debido a que desaparece el protón del C-4 (5.75 ppm) que se encontraba en 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona y continúa la presencia del protón de alcohol sustituido en C-17.

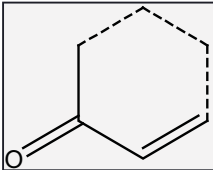
Para el caso de RMN- $^{13}\text{C}$  (página. 75) se observan señales con un desplazamiento de 90 ppm correspondiente a un carbono de alcohol (C-17), 128 ppm

correspondiente a un carbono de una doble ligadura asignado al C-4, 164 ppm correspondiente a un carbono de una doble ligadura asignado al C-5, 191 ppm correspondiente a un carbono de carbonilo asignado al C-3 y 212 ppm correspondiente a un carbono de carbonilo asignado al C-20.

i) Síntesis de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (**BrOHP**).



El espectro de UV (página. 76) presentó una  $\lambda_{\text{máx.}}$  correspondiente al carbonilo del carbono 3 que se encuentra conjugado con el enlace  $\alpha,\beta$ -insaturado en los carbonos 4 y 5, la longitud de onda experimental (260.10 nm) se acerca con el valor calculado (264 nm) con las reglas de Woodward.

Sistema Básico	Valor (nm)
	215
2 C sustituyentes en $\beta$	2 * 12
Br sustituyente en $\alpha$	25
<b>Valor (<math>\lambda_{\text{máx.}}</math>)</b>	<b>264</b>

En el espectro de IR (página. 77) se observa una señal en  $3480\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento O-H sustituido en C-17, en  $2944\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace C-H de los  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$  presentes en la molécula, en  $1703\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo del C-20, en  $1675\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo del C-3 y en  $1571\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al doble enlace conjugado en C-4.

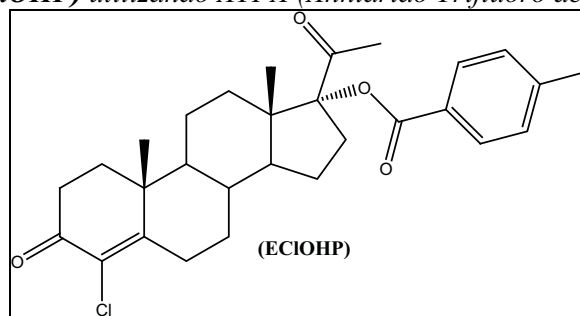
En el espectro de masas (página. 78) se observa un ión molecular de 408 (38)  $\text{M}^+$  correspondiente al peso de la molécula, se observa el patrón isotópico del  $^{79}\text{Br}$  y  $^{81}\text{Br}$  con una abundancia de 51%-49% respectivamente, la desfragmentación inicia con la formación de un radical por el desprendimiento de uno de los  $e^-$   $n$  del oxígeno sustituido en C-17 y formando agua, obteniendo  $[\text{M}^+ - 18 (\text{H}_2\text{O})]^+$ ,  $[\text{M}^+ - 43 (\text{CH}_3\text{C}=\text{O})]^+$  se forma por el radical generado en el oxígeno del carbonilo en C-20.

Para el caso de RMN- $^1\text{H}$  (página. 79) se encuentran las señales mas características: 2.28 con integración de 3 correspondiente a protones alifáticos del C-21,

2.76 con integración de 1 correspondiente al protón del alcohol sustituido en el C-17, se confirma la reacción de cloración debido a que desaparece el protón del C-4 (5.75 ppm) que se encontraba en 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona y continúa la presencia del protón de alcohol sustituido en C-17.

Para el caso de RMN-<sup>13</sup>C (página. 80) se encuentran las señales más características: 90 ppm correspondiente a un carbono unido a un oxígeno de alcohol asignado al C-17, 122 ppm (C-4) y 168 ppm (C-5) correspondientes a carbonos de una doble ligadura y 190 ppm correspondiente a un carbono de carbonilo asignado al C-20.

ii) Síntesis de 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**ECIOHP**) utilizando ATFA (Anhídrido Trifluoro acético)



En el espectro de IR (página. 81) se observa una señal en 2933 cm<sup>-1</sup> correspondiente al estiramiento C-H de los CH<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub> presentes en la molécula, una señal en 1779 cm<sup>-1</sup> correspondiente al carbonilo del éster sustituido en el C-17, en 1719 cm<sup>-1</sup> correspondiente al carbonilo del C-20 y al carbonilo del C-3, en 1586 cm<sup>-1</sup> correspondiente al enlace -C=C- en C-4 y en el anillo aromático.

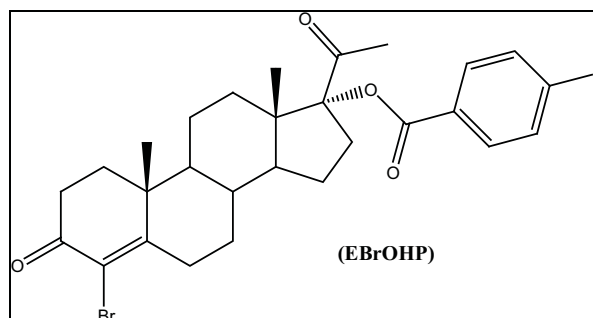
Para el espectro de masas (página. 82) la desfragmentación inicia con la formación de un radical en los oxígenos ya que presentan e<sup>-</sup> n, llevándose una ruptura homolítica  $\beta$  a la formación del radical, las rupturas más representativas son las siguientes, teniendo una pérdida de [M<sup>+</sup> -60 (CH<sub>3</sub>C=OH+CH<sub>4</sub>)]<sup>+</sup> y [M<sup>+</sup> -288 (C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>O<sub>3</sub>I)]<sup>+</sup> en donde existe migración de protones para dar lugar a moléculas neutras y estables.

Para el caso de RMN-<sup>1</sup>H (página. 83) se encuentran las señales más características: 0.70 ppm con integración de 3 correspondiente a los 3 protones alifáticos sustituidos en el C-18, 1.13 ppm con integración de 3 correspondiente a los 3 protones alifáticos del C-19, 2.22 ppm con integración de 3 correspondiente a los 3 protones alifáticos del C-21  $\alpha$  al carbonilo del C-20 y 7.9 ppm correspondiente a los protones aromáticos del éster sustituido en el C-17 confirmando la reacción de esterificación.

Para el caso de RMN-<sup>13</sup>C (página. 84) se encuentran las señales más características: 80 ppm correspondiente un carbono unido a un oxígeno asignado al C-17, 89 ppm (C-4) y 171 ppm (C-5) correspondientes a los carbonos de la doble ligadura que presenta la molécula, en el intervalos de 120-150 ppm se encuentran los carbonos aromáticos del éster sustituido en C-17, los carbonos se encuentran asignados de la siguiente manera: 123.84 C-4 del anillo aromático, 128 ppm C-1 del anillo aromático, 129 ppm C-3 y C-5

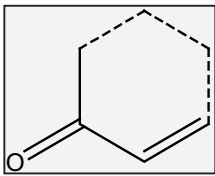
del anillo aromático, 150 ppm C-2 y C-6, 199 ppm correspondiente al carbono del carbonilo del C-20.

iii) Síntesis de 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**EBrOHP**) utilizando ATFA (Anhídrido Trifluoro acético).



En el espectro de UV (página. 85) presentó una  $\lambda_{\text{máx.}}$  correspondiente al carbonilo del carbono 3 que se encuentra conjugado con el enlace  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado en los carbonos 4 y 5, la longitud de onda experimental (253.27 nm) se acerca con el valor calculado (264 nm) con las reglas de Woodward.

Para esta molécula se consideró el cromóforo que absorbe a la longitud de onda más larga, teniendo el derivado del éster aromático ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O-OR}$ ) un valor base de 230 nm por lo que no se considera.

Sistema Básico	Valor (nm)
	215
C sustituyente en $\beta$	2 * 12
Br sustituyente en $\alpha$	25
<b>Valor (<math>\lambda_{\text{máx.}}</math>)</b>	<b>264</b>

En el espectro de IR (página. 86) se observa una señal en  $2951\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al estiramiento C-H de los  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$  presentes en la molécula, una señal en  $1784\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo del éster sustituido en el C-17, en  $1721\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al carbonilo del C-20 y al carbonilo del C-3, en  $1582\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al enlace  $\text{-C=C-}$  en C-4 y en el anillo aromático.

Para el espectro de masas (página. 87) la desfragmentación inicia con la formación de un radical en los oxígenos ya que presentan  $e^- n$ , llevándose una ruptura homolítica  $\beta$  a la formación del radical, las rupturas más representativas son las siguientes, teniendo una pérdida de  $[\text{M}^+ - 288 (\text{C}_9\text{H}_5\text{O}_3)]^+$  y  $[\text{M}^+ - 60 (\text{CH}_3\text{C=OH} + \text{CH}_4)]^+$  en donde existe migración de protones para dar lugar a moléculas neutras y estables.

Para el caso de RMN- $^1\text{H}$  (página. 88) se encuentran las señales más características: 0.70 ppm con integración de 3 correspondiente a los 3 protones alifáticos sustituidos en el C-18, 1.1 ppm con integración de 3 correspondiente a los 3 protones alifáticos del C-19, 2.1 ppm con integración de 3 correspondiente a los 3

protones alifáticos del C-21  $\alpha$  al carbonilo del C-20 y 7.8 ppm correspondiente a los protones aromáticos del ester sustituido en el C-17 confirmando la reacción de esterificación.

Para el caso de RMN- $^{13}\text{C}$  (página. 89) se encuentran las señales más características: 102 ppm correspondiente un carbono unido a un oxígeno asignado al C-17, 114 ppm (C-4) y 163 ppm (C-5) correspondientes a los carbonos de la doble ligadura que presenta la molécula, en el intervalos de 102-140 ppm se encuentran los carbonos aromáticos del éster sustituido en C-17, los carbonos se encuentran asignados de la siguiente manera: 102.5 C-4 del anillo aromático, 128 ppm C-1 del anillo aromático, 132 ppm C-3 y C-5 del anillo aromático, 138 ppm C-2 y C-6, 201 ppm correspondiente al carbono del carbonilo del C-20.

*Pruebas biológicas:*

- Órganos flanco

Los resultados muestran que los compuestos **CIOHP**, **BrOHP** no logran una disminución en el tamaño de la mancha por lo que no son antiandrogénicos en esta prueba, el compuesto **EBrOHP** logra una disminución en el tamaño de la mancha pigmentada, con similar magnitud que el caso de la finasterida, para **ECIOHP** se nota una disminución mayor de la mancha en comparación con el grupo en donde se administro finasterida, por lo que los compuestos, **ECIOHP** y **EBrOHP** logran evitar la reducción de testosterona a dihidrotestosterona en los órganos flanco, siendo antiandrogénicos en esta prueba biológica

- Vesículas seminales

Para este estudio no se observa una disminución de la masa de las vesículas seminales cuando se administraron los compuestos **BrOHP** y **ECIOHP** con referencia al grupo donde solo se administró testosterona, para los compuestos **CIOHP** y **EBrOHP**, si hay disminución en la masa de las vesículas aunque no es tan grande como el caso donde se utiliza finasterida, solamente los compuestos **CIOHP** y **EBrOHP** logran una ligera disminución del tamaño de las vesículas seminales evitando la reducción de de testosterona a dihidrotestosterona, siendo los compuestos para esta prueba antiandrogénicos.

- Próstata

El único compuesto que no logra una disminución en el tamaño de la próstata es **ECIOHP** y para el caso de los compuestos **CIOHP**, **BrOHP** y **EBrOHP** si disminuye la masa de la próstata en similar grado a la finasterida, por lo que estos compuestos evitan la reducción de testosterona a dihidrotestosterona, teniendo un efecto antiandrogénico.

## 8. Conclusiones.

Se lograron sintetizar los intermediarios *17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona* (**OHP**) y *4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona* (**EPOX-OHP**), *4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona* (**CIOHP**), *4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona* (**BrOHP**), y los productos finales *4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona* (**ECIOHP**) y *4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona* (**EBrOHP**), por medio de la ruta sintética planteada.

Se determinaron las propiedades físicas (Rf, punto de fusión) y se caracterizaron los intermediarios y productos finales por métodos espectroscópicos (IR, RMN-<sup>1</sup>H, RMN-<sup>13</sup>C, EMIE)

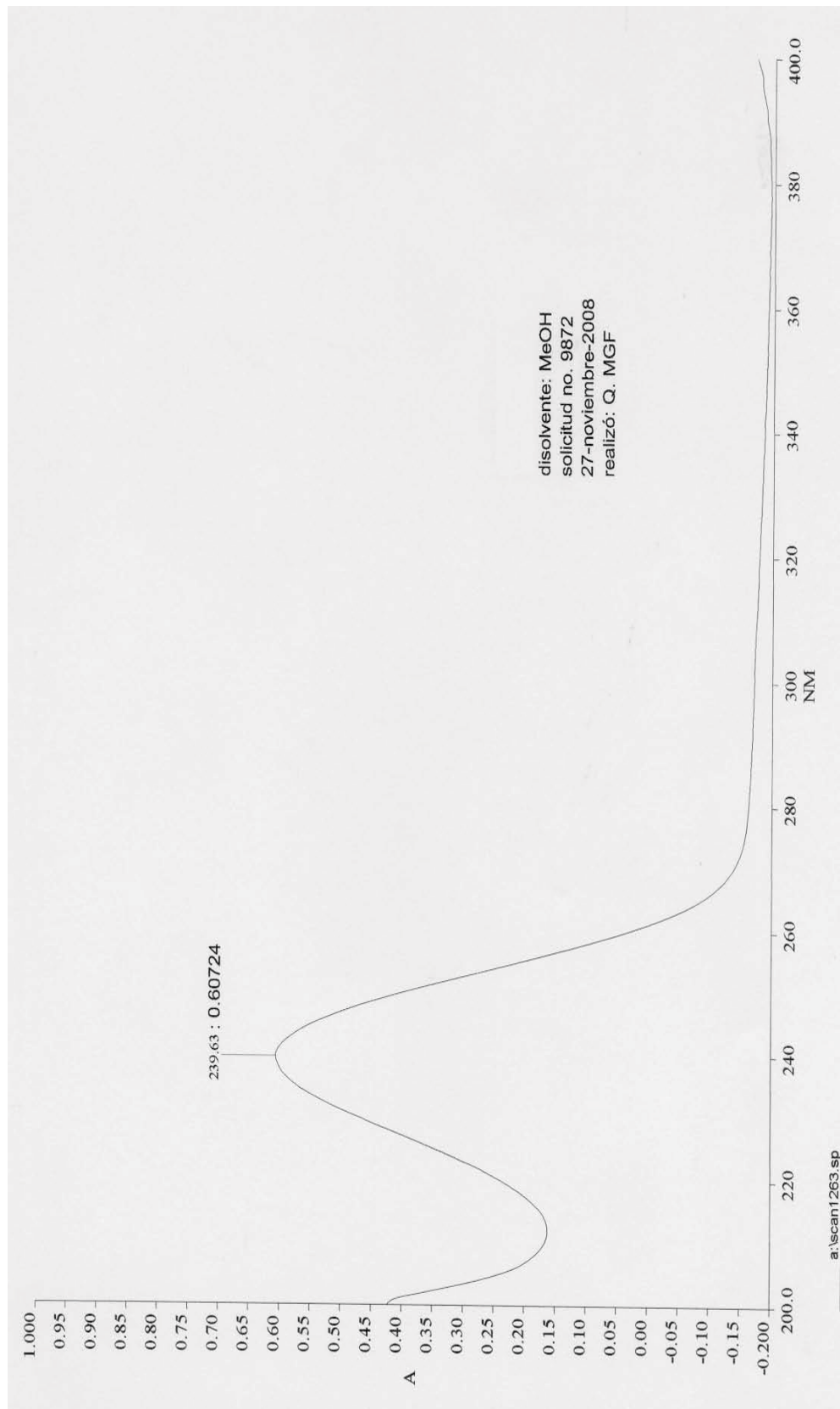
Los compuestos **CIOHP**, **BrOHP** y **EBrOHP** mostraron una disminución en la mancha pigmentada de los órganos flanco con similar magnitud a la sustancia de referencia (finasterida) en cuanto a **ECIOHP** mostró una mayor eficacia en la disminución de la mancha pigmentada de los órganos flanco de los hamster, evitando la reducción de testosterona a dihidrotestosterona.

Solamente los compuestos **CIOHP** y **EBrOHP** logran una ligera disminución del tamaño de las vesículas seminales evitando la reducción de testosterona a dihidrotestosterona.

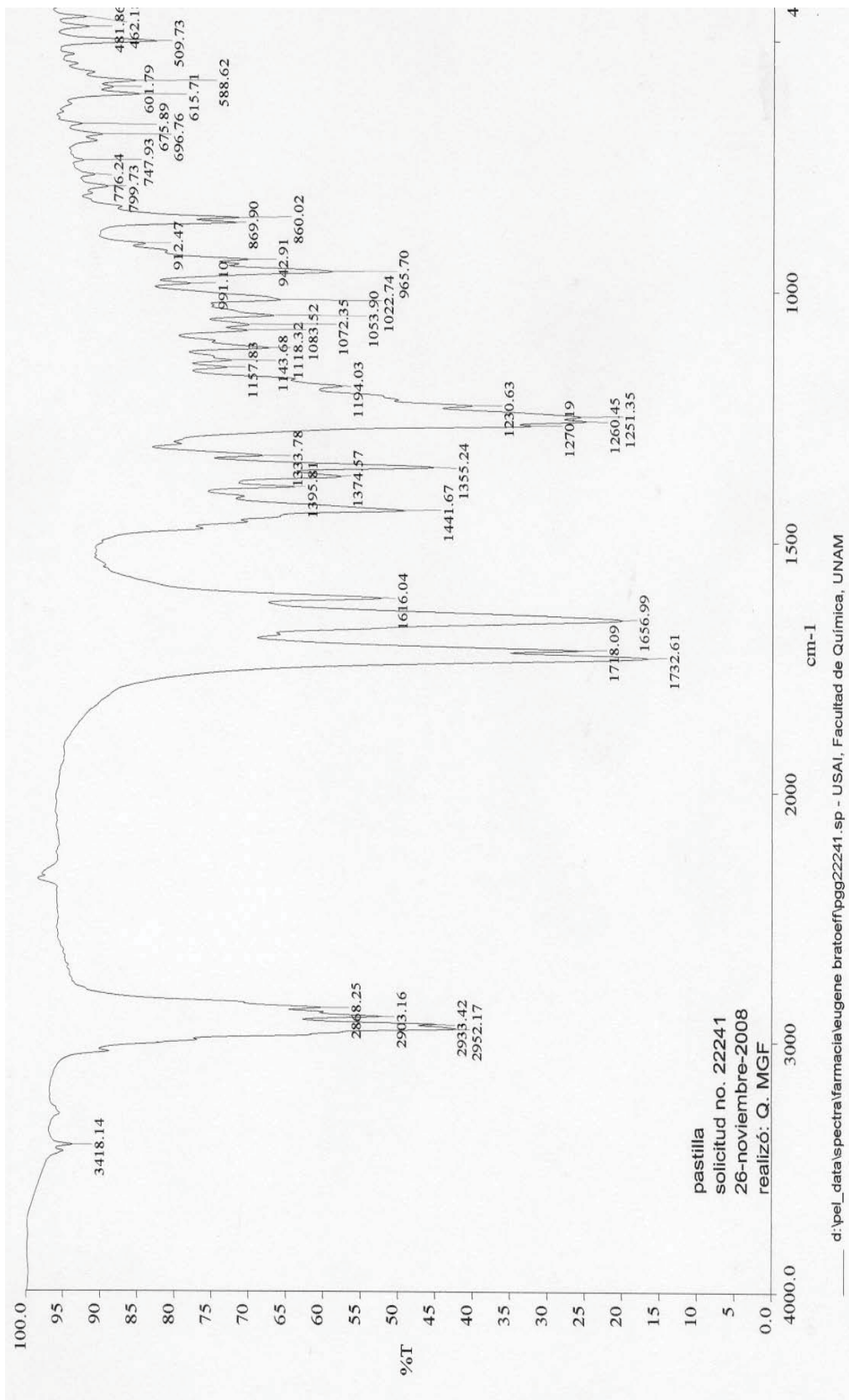
Los compuestos **CIOHP**, **BrOHP** y **EBrOHP** lograron disminuir la masa de la próstata con similar magnitud a la sustancia de referencia (finasterida) evitando la reducción de testosterona a dihidrotestosterona.

**Bibliografía.**

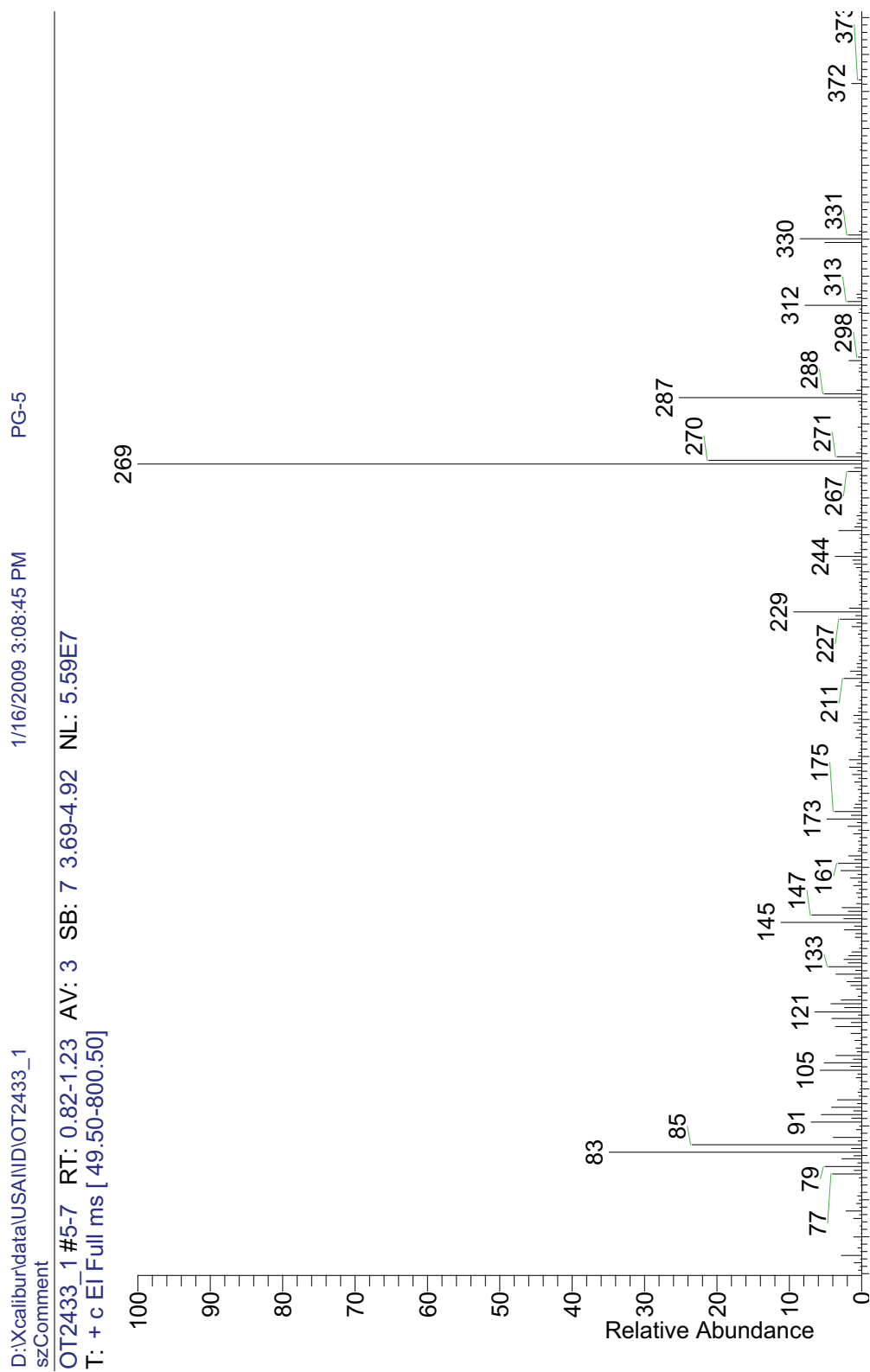
- 1) Mcneal, J. E. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. *Invest. Urol.*, 15:340-5, 1978.
- 2) Sampaio, F. J. B. Neoplasia prostática: conceitos anatômicos fundamentais para a compreensão da patologia benigna e maligna. *J. Bras. Urol.*, 18:121-5, 1992.
- 3) Gleen J. Gormiley, MD., PH.D., Elizabeth Stoner, MD., John D. McConnell, M.D., Gerald L. Andriole, MD., Jack Geller, MD., Bruce R. Bracken, MD., Joyce S. Tenover, MD., PH.D., E. Darracott Vaughan, MD., Frances Pappas, M.S. Alice Taylor, M.S. Bruce Binkowitz, M.S. and Jennifer NG., S.D. The Effect of Finasteride in men with benign prostatic hyperplasia *J. Urol*, 2002;167:1102-1107.
- 4) Roehrborn, C. G., Boyle, O., Nickel, J., Hoefner, K., and Andiole, G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 2002;60:434.
- 5) [www.infocancer.org.mx/cancer-de-prostata](http://www.infocancer.org.mx/cancer-de-prostata)
- 6) Libro de texto online: "Endocrinology: An Integrated Approach" by S. S. Nussey and S. A. Whitehead (2001) published by BIOS Scientific Publishers, Ltd; Oxford, UK.
- 7) Dalton T. James, Bohl E. Casey, Gao Wenqing, Chemistry and structural biology of androgen Receptor, *Chem. Rev*: 105, 3352-3370, 2005,
- 8) Aquilano, D.R. Estrógenos. Unidad: Bioquímica y farmacología de los esteroides sexuales. En *Climaterio*. Coordinador A. Eduardo Depiano. Ed Ascune hermanos. Buenos Aires, 2006, pág. 569, 2006.
- 9) Paulson, R.J.; Serafini, P.C.; Catalino, J.A. y col. Measurement of 3 $\alpha$  17 $\beta$ -androstane diol glucuronide in serum and urine and the correlation with skin 5  $\alpha$  reductase activity. *Fertil Steril* 46: 227-231, 1996.
- 10) Horton, R.; Hawks, D.; Lobo, R. 3 $\alpha$  17 $\beta$ -Androstane diol glucuronide in plasma. *J Clin Invest* 69: 1203-1206, 1982.
- 11) X. Li, C. Chen, S.M. Singh, F. Labire, The enzyme and inhibitors of 4-ene-3-oxosteroid 5 alpha-oxidoreductase. *Steroids*, 1995; 60: 430-441.
- 12) Linja M. J., Visakorpi T. Alteration of androgen receptor in prostate cancer. *Journal Steroid Biochem. & Mol Biol.* 2004, 92, 264.
- 13) Heinlein C. A., Chang C, Androgen receptor (AR) Coregulators: an overview. *Endocrne Reviews*, 2002, 23, 175-200.
- 14) Wermuth C. G. The practice of medicinal chemistry 2<sup>a</sup> edition, Academic Press, 2003, Cap 19, pag 307.
- 15) Rojas A. Síntesis de ésteres halogenados de pregnadieno con un grupo metilo en C-16, Tesis de Maestría, Facultad de Química UNAM, 2006.
- 16) Ramírez E. Síntesis de 17<sup>a</sup>-aciloloxi derivados del pregnano con sustituyentes en C-16b como antiandrógenos. Tesis de doctorado, Facultad de Química UNAM 2002.
- 17) Cabeza M, et al Androgenic and antiandrogenic effects of progesterone derivatives with different halogen as substituent of the C-6 position, *Steroids*, 1999, 64: 413-421
- 18) Shapiro E. et al 16-Alkylated progesterones. *J. Med Chem.* 1962, 5: 975.

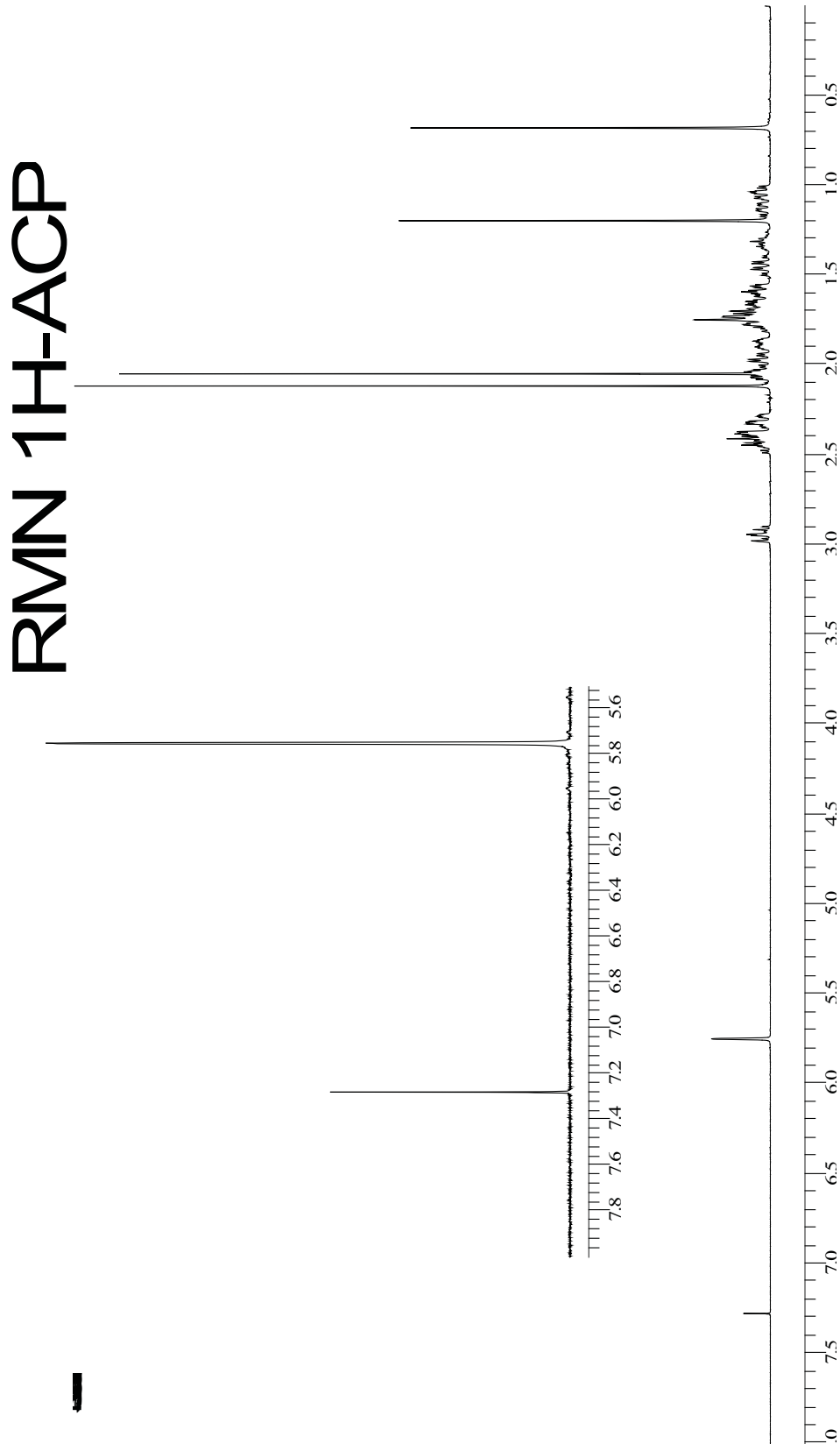
Espectro de UV 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (**ACP**)

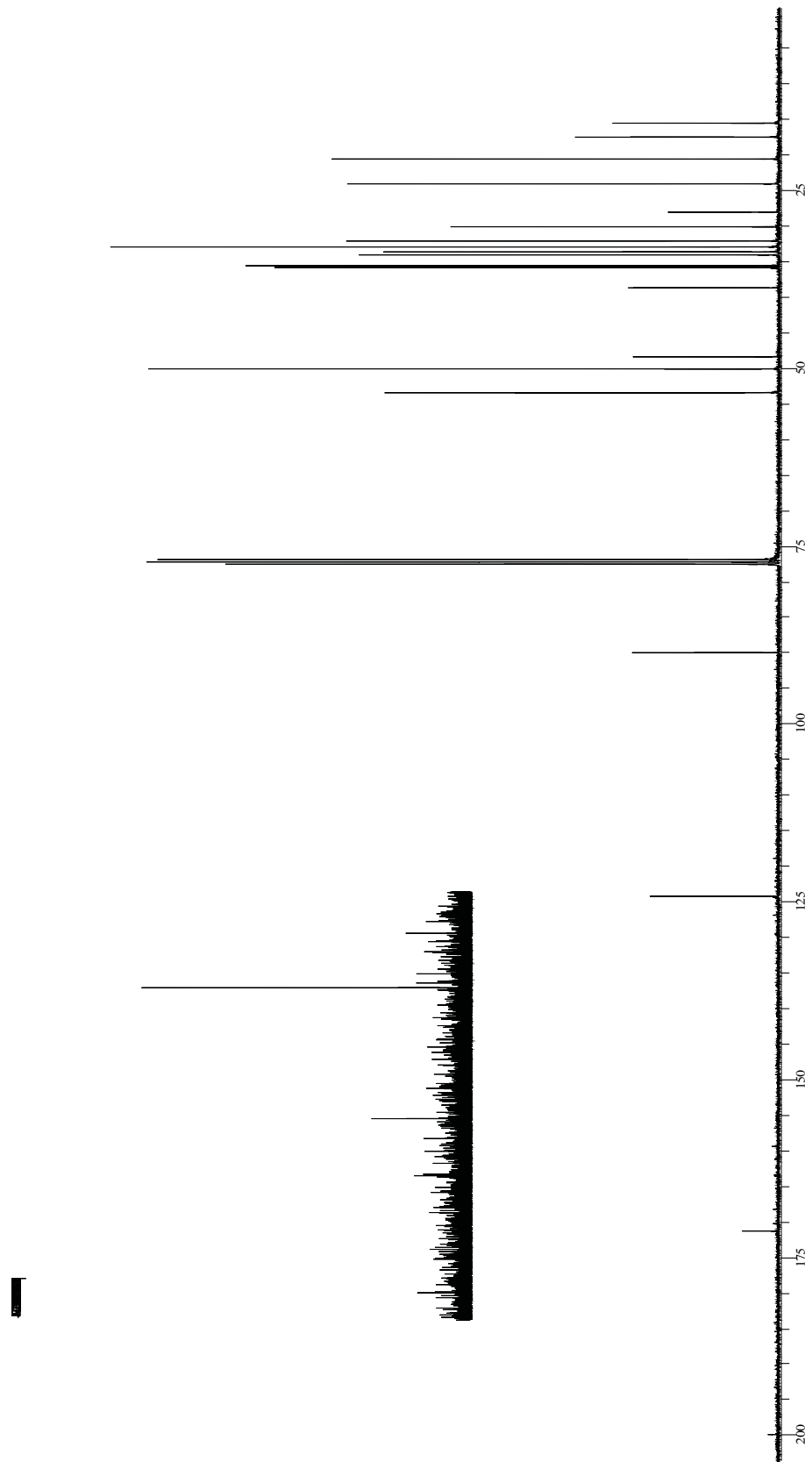


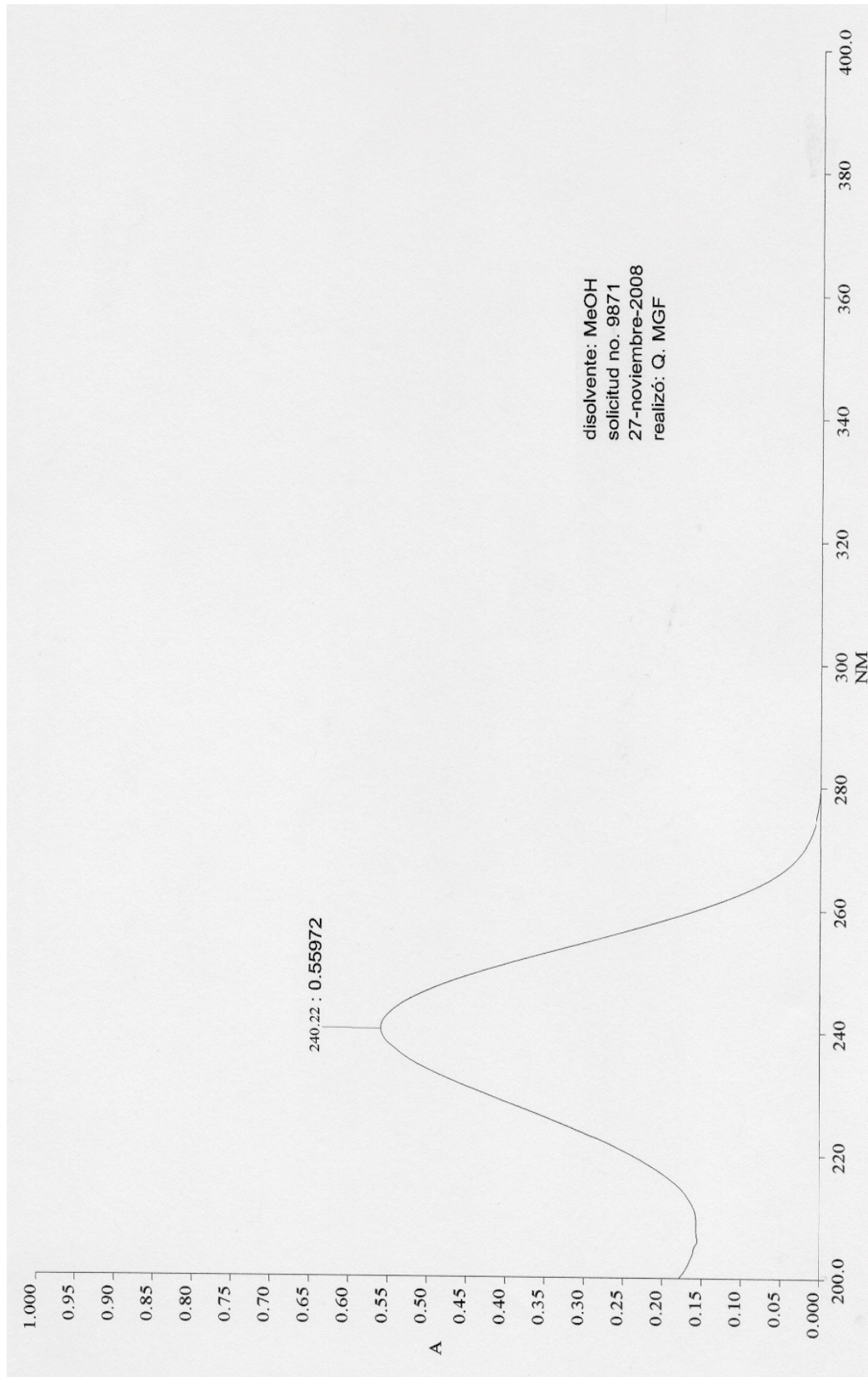


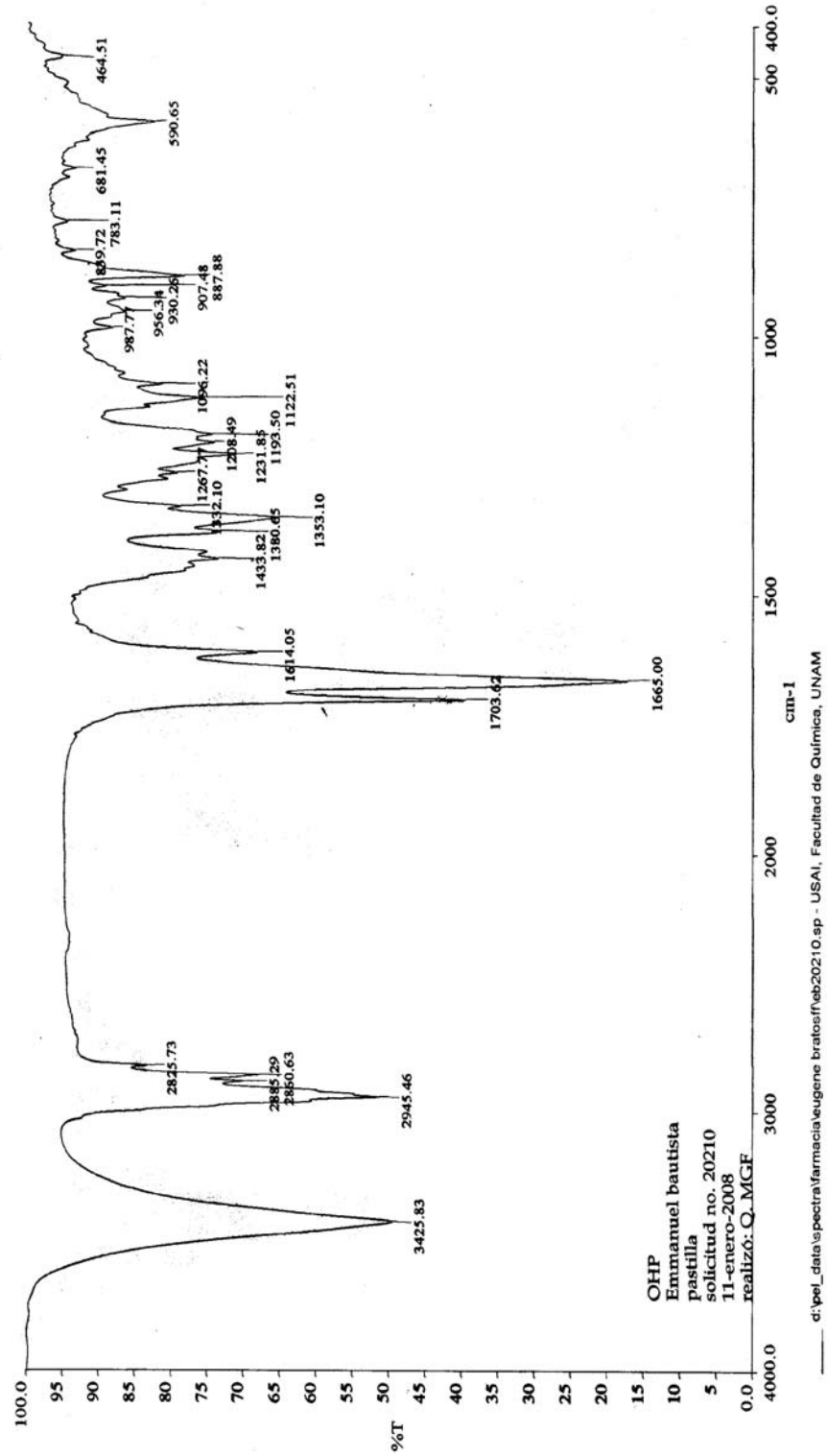
Espectro de IR 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (AcP)

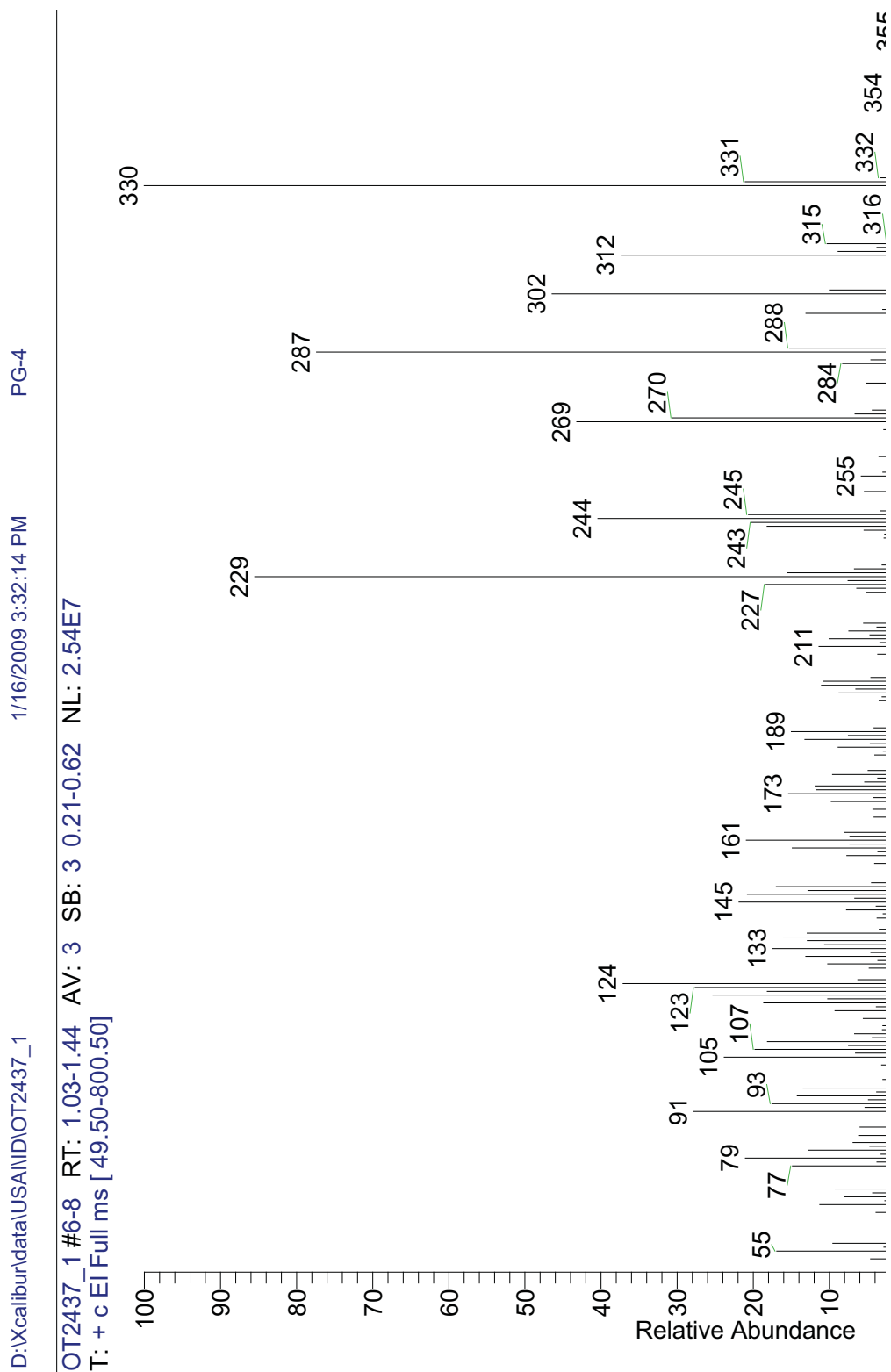
Espectro de masas 17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (**AcP**)

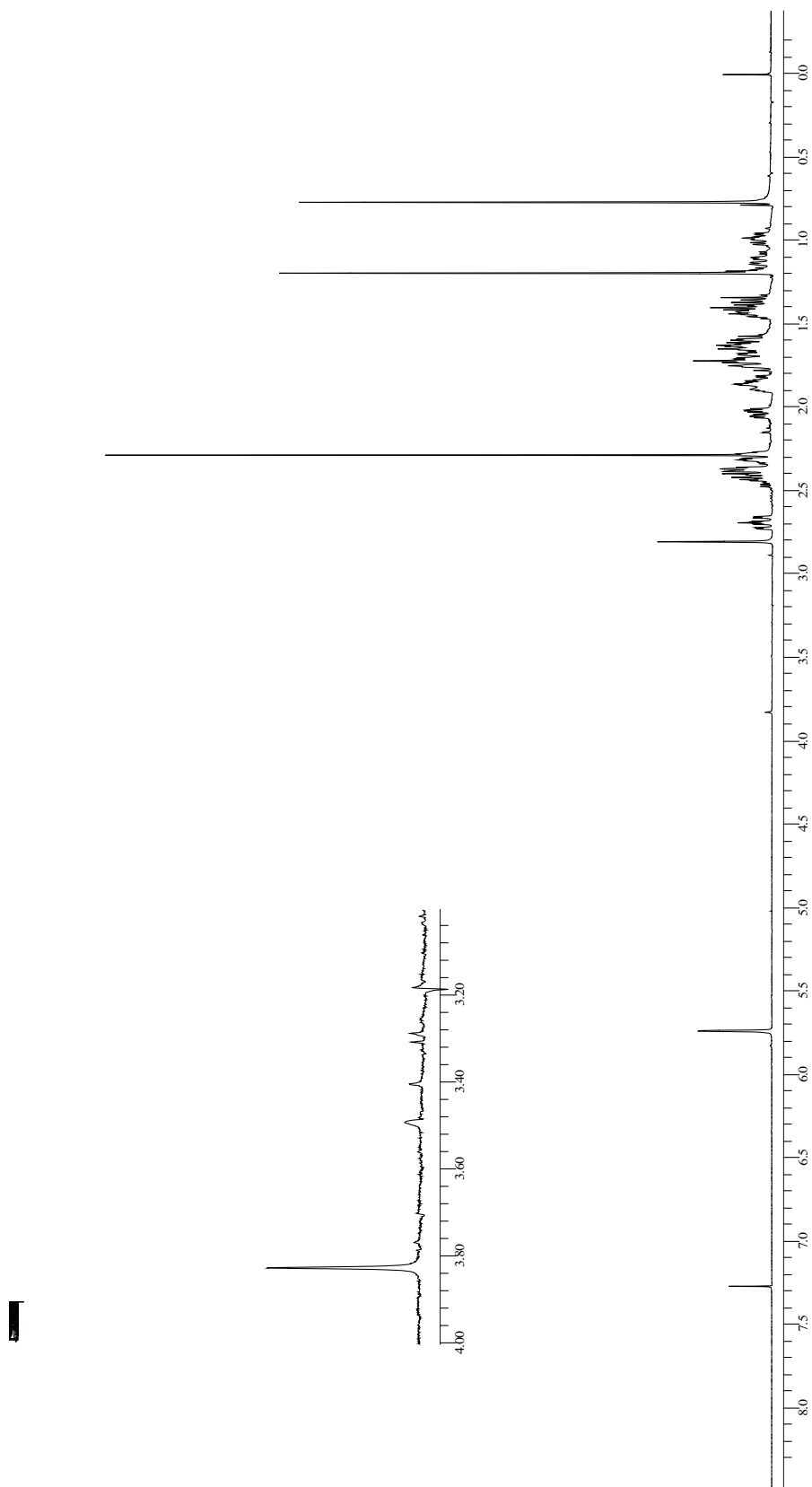
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (**ACP**)

RMN  $^{13}\text{C}$ -ACPEspectro de RMN- $^{13}\text{C}$  17 $\alpha$ -acetoxi-progesterona (**ACP**)

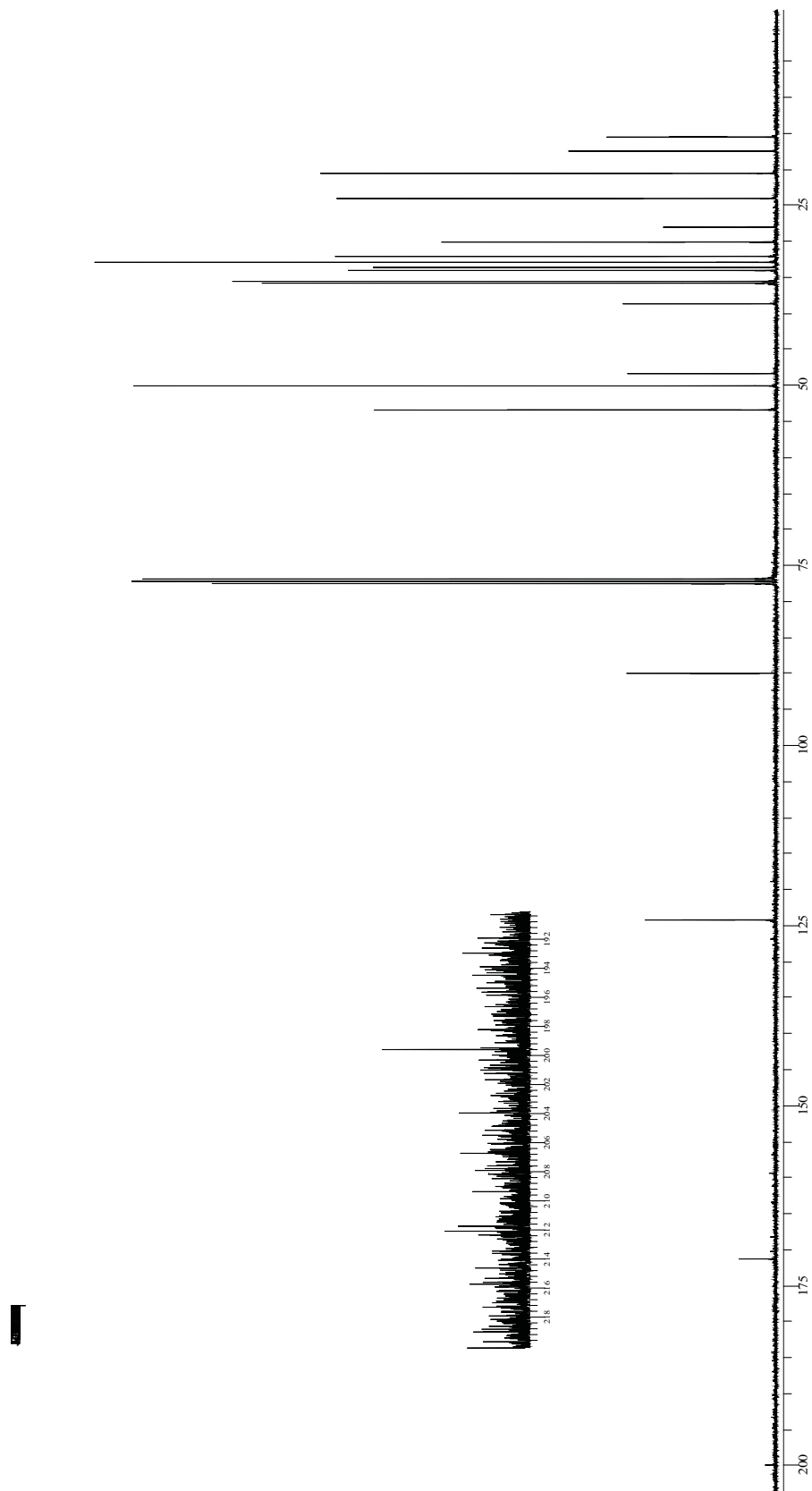
Espectro de UV  $17\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (OHP)

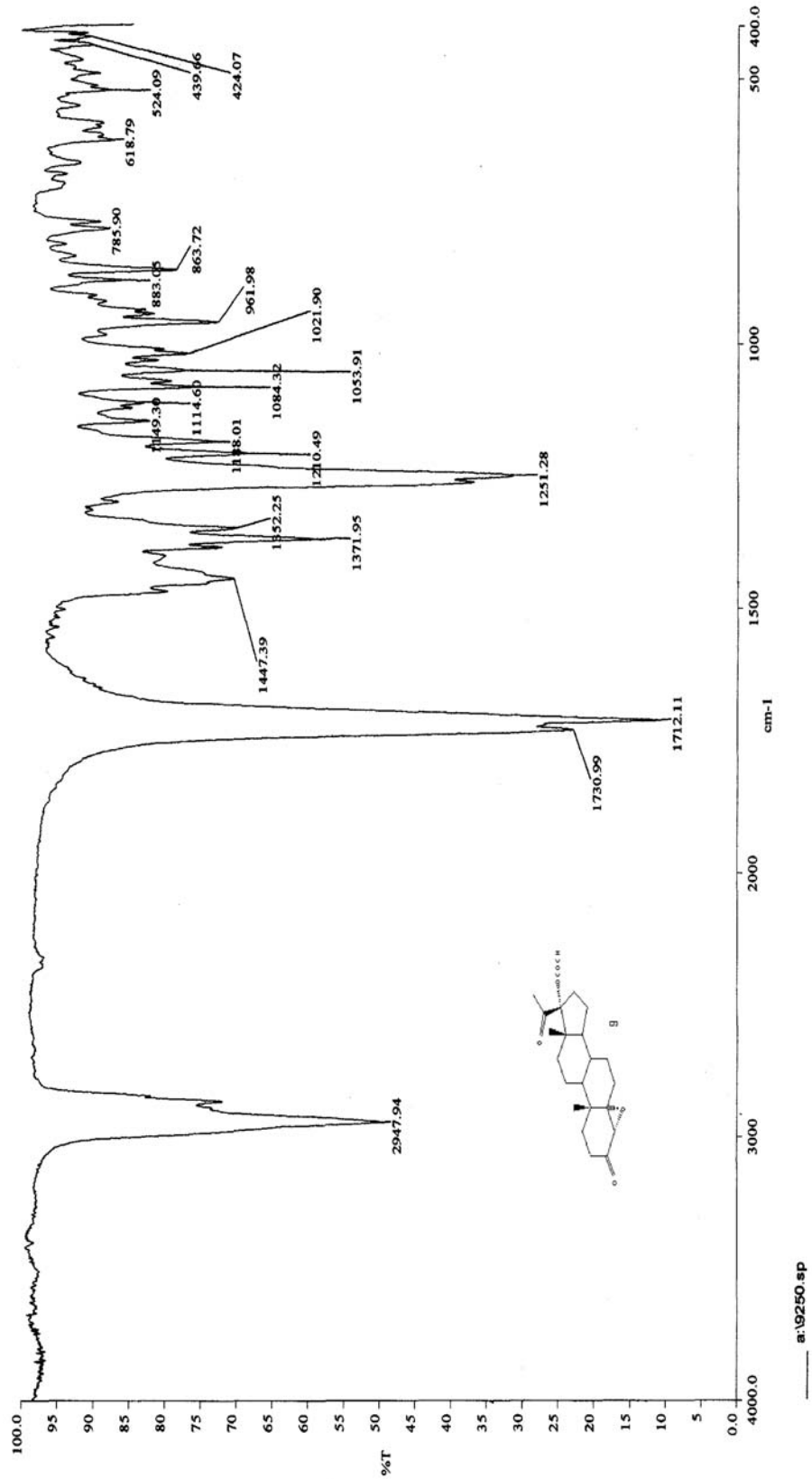
Espectro de IR 17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (OHP)

Espectro de masas  $17\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (OHP)

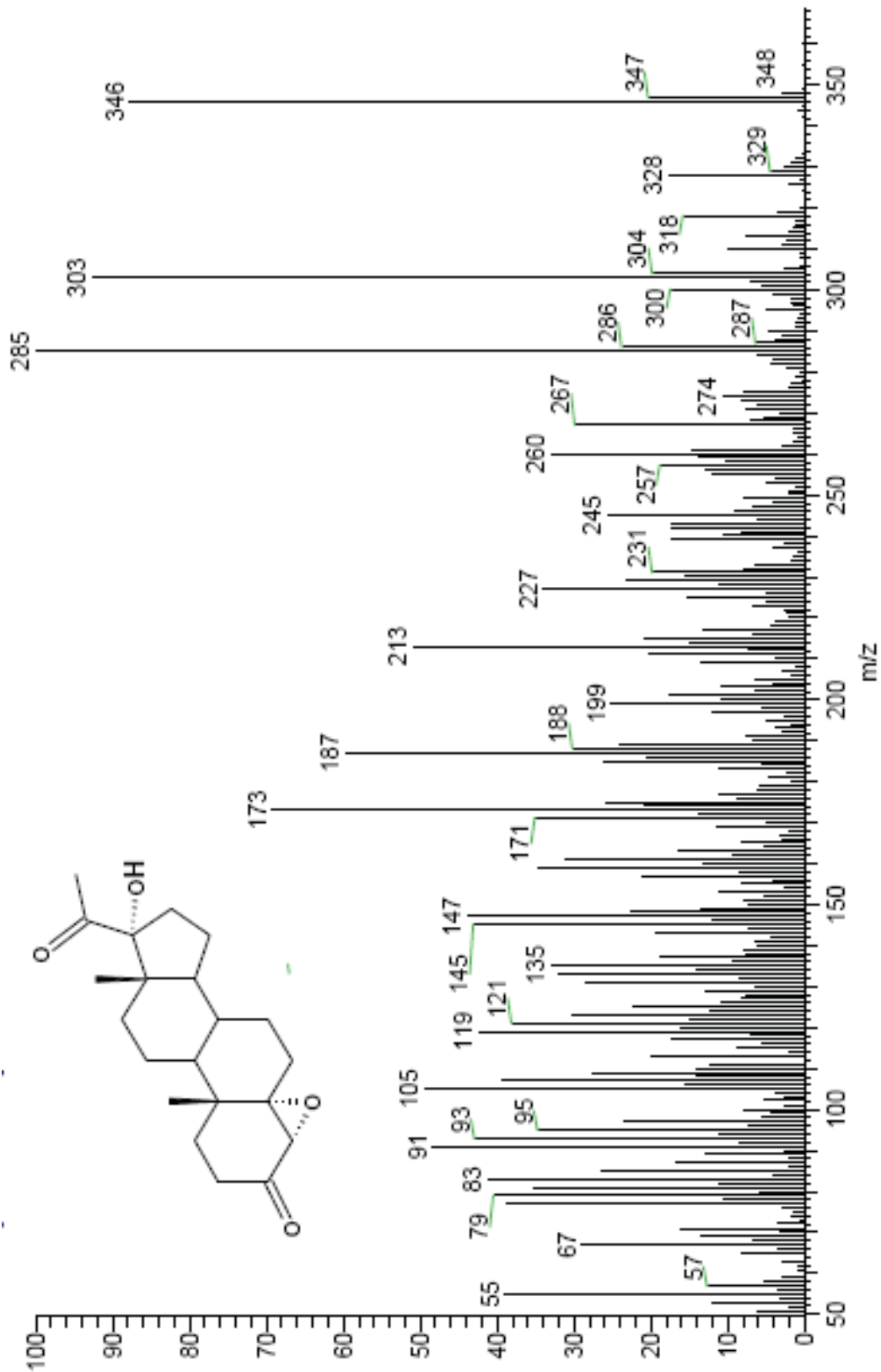
RMN  $^1\text{H}$ -OHPEspectro de RMN- $^1\text{H}$  17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (OHP)

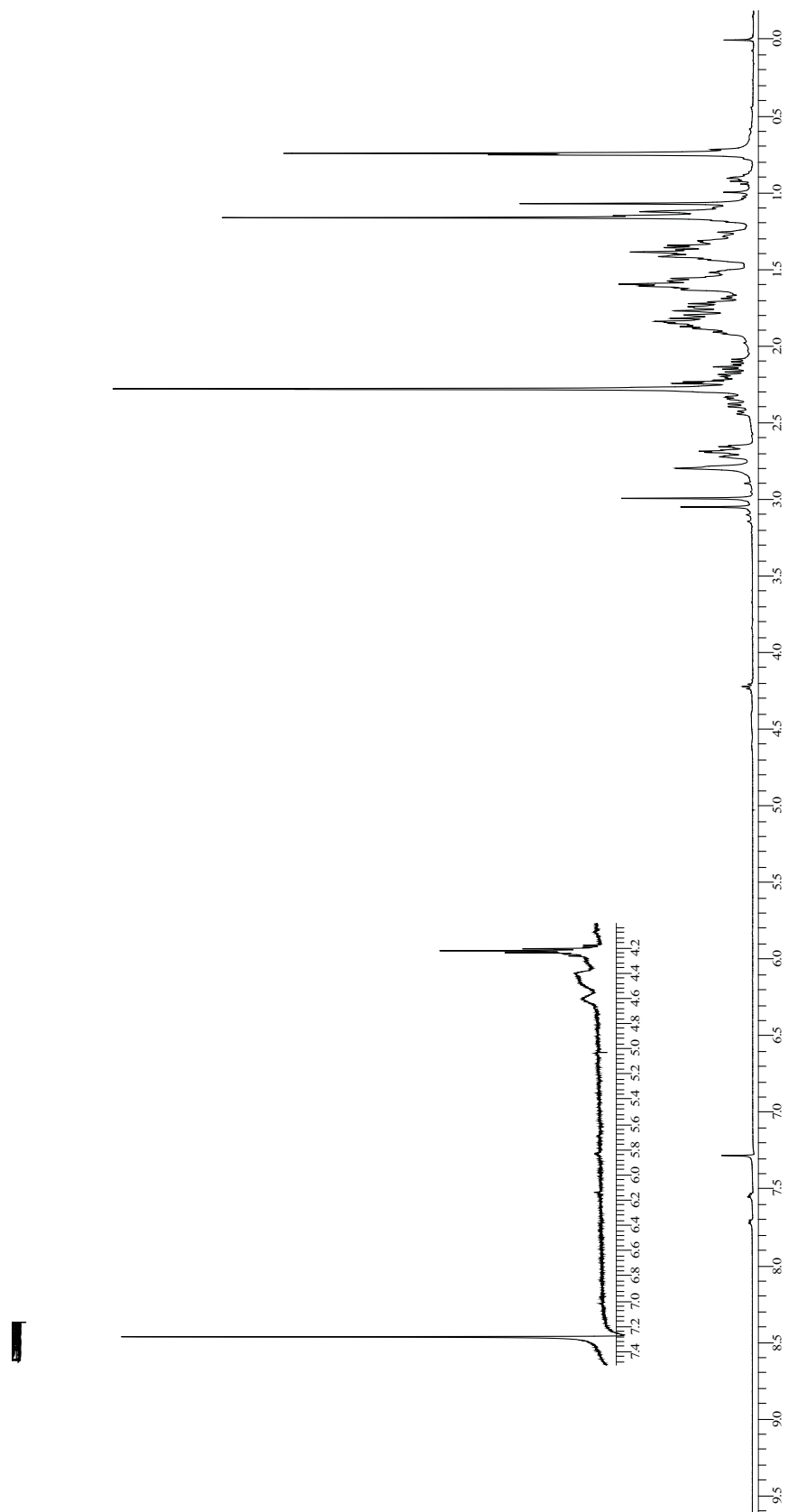


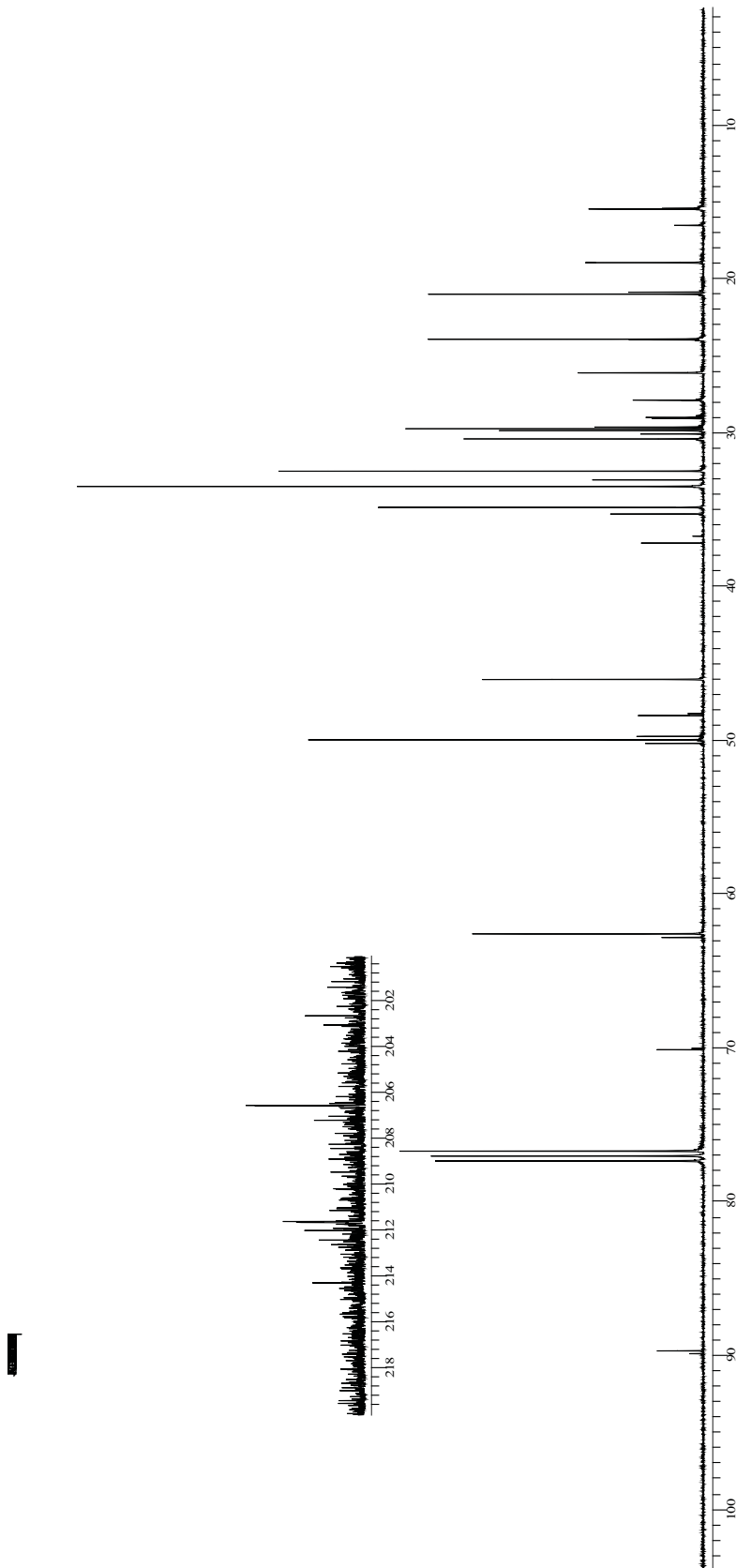
RMN  $^{13}\text{C}$ -OHPEspectro de RMN- $^{13}\text{C}$  17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (OHP)

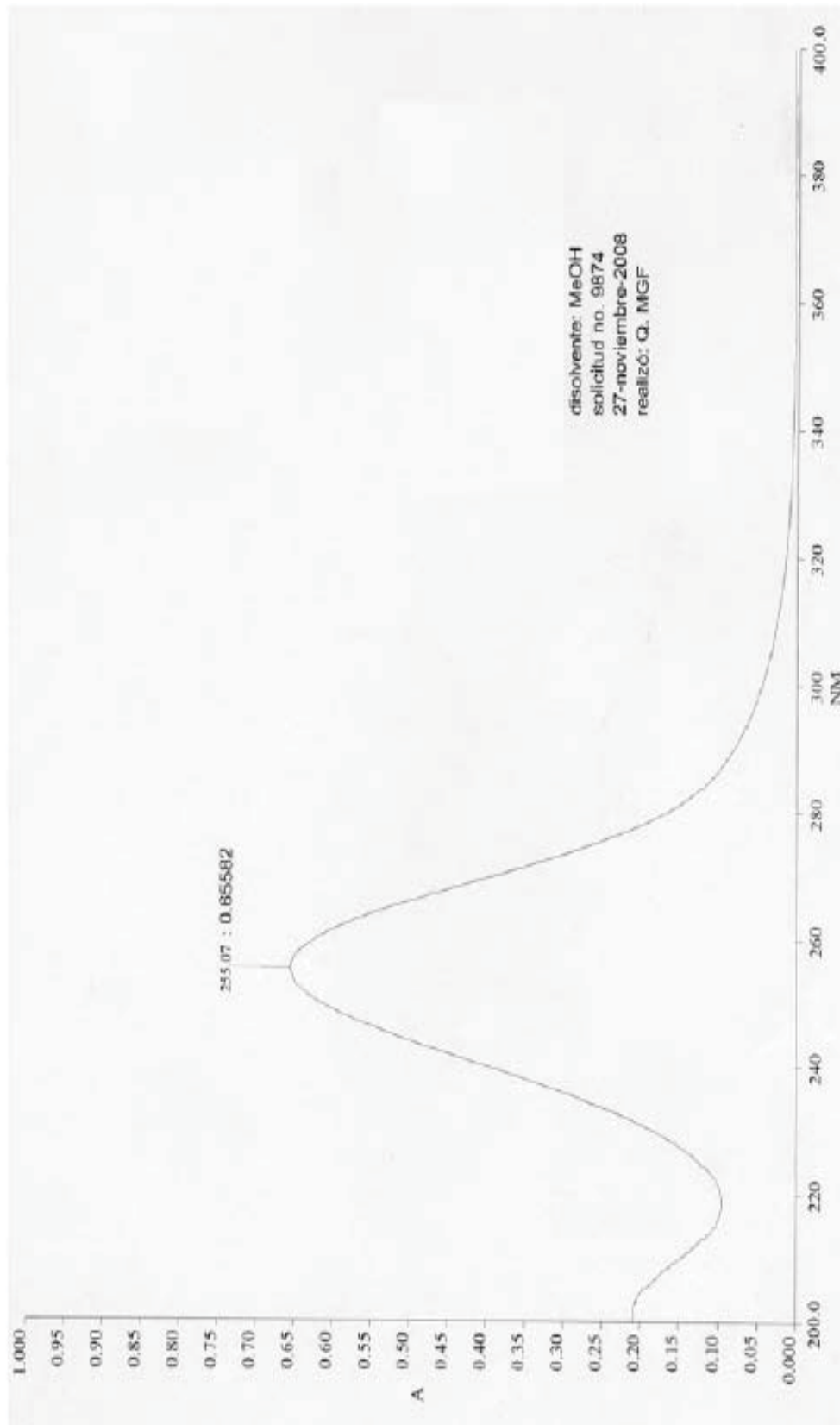


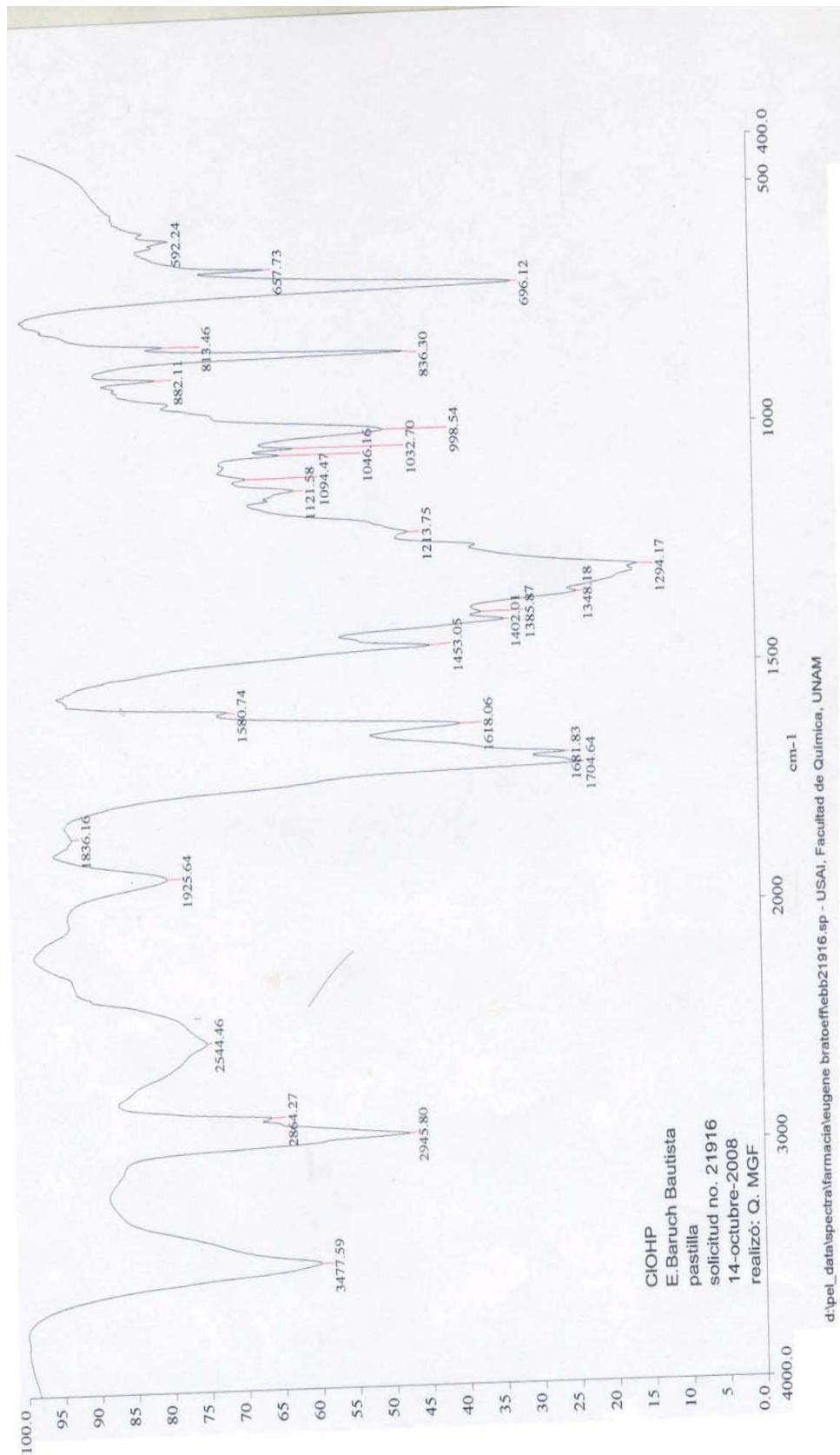
Espectro de IR 4α-5α-epoxi-17α-hidroxi-pregnan-3,20-diona (EPOX-OHP)

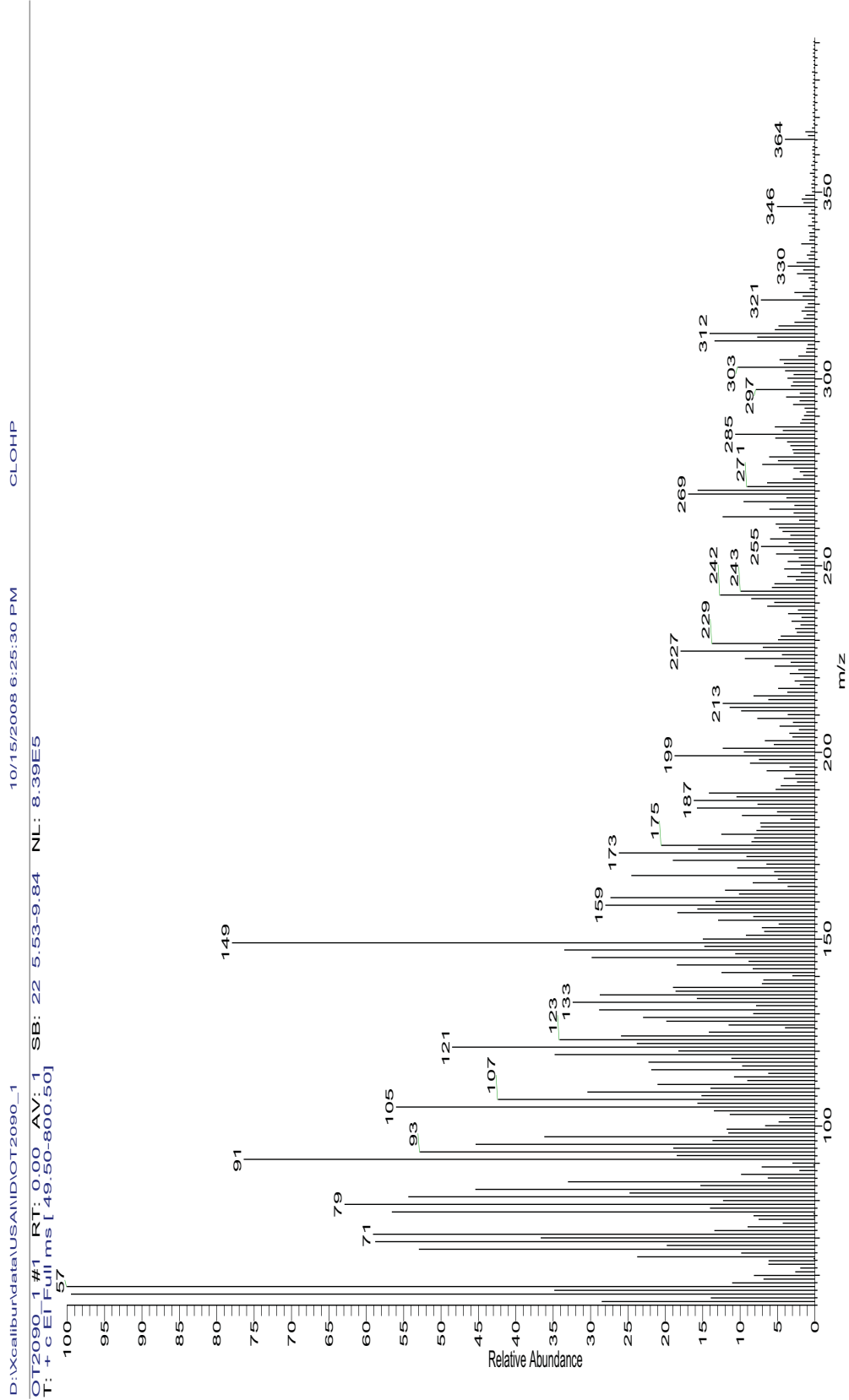
Espectro de masas 4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (EPOX-OHP)

RMN  $^1\text{H}$ -EPOXEspectro de RMN- $^1\text{H}$  4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (EPOX-OHP)

RMN  $^{13}\text{C}$ -EPOXEspectro de RMN- $^{13}\text{C}$  4 $\alpha$ -5 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-pregnan-3,20-diona (EPOX-OHP)

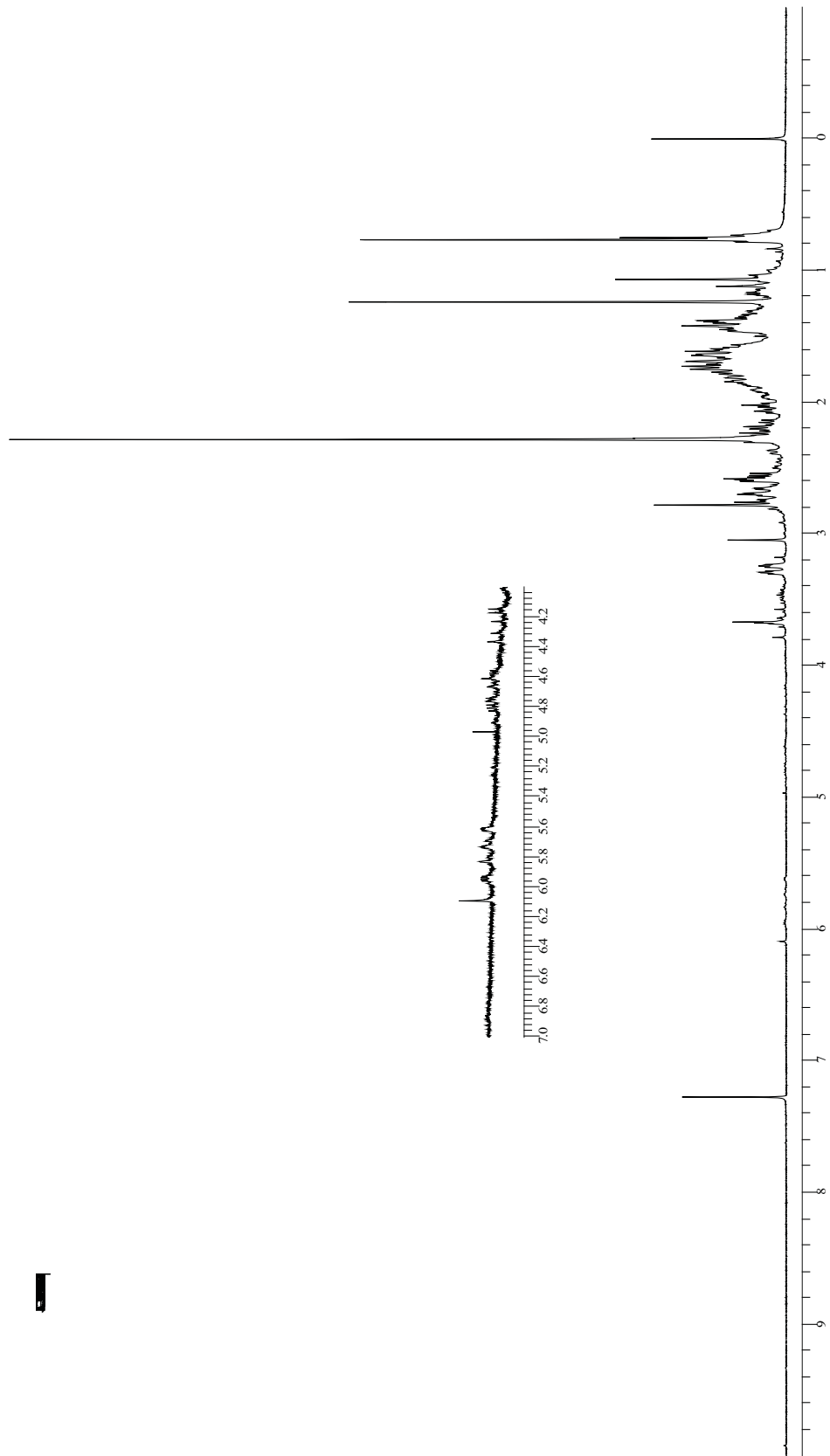
Espectro de UV 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (CLOHP)

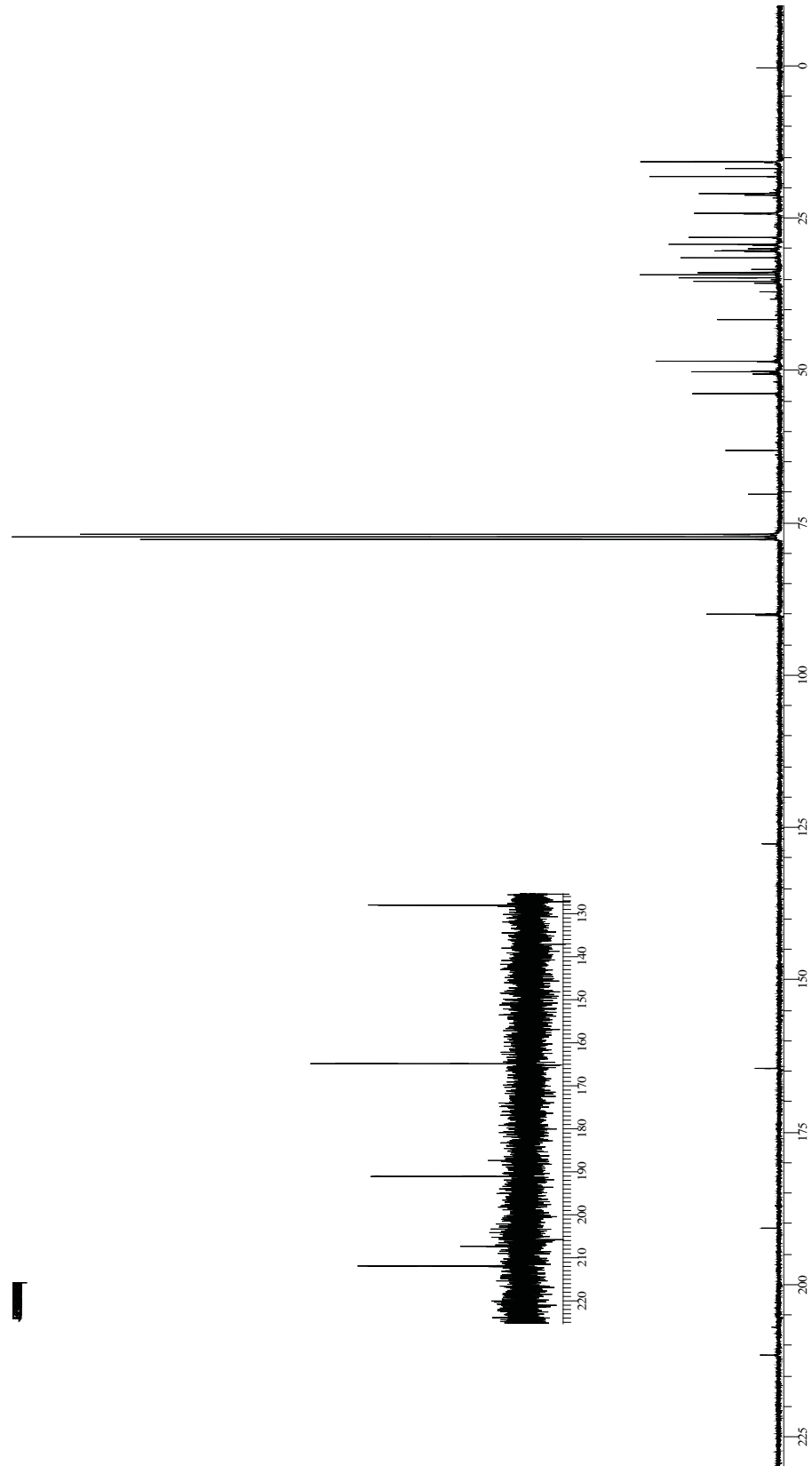
Espectro de IR 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (CIOHP)

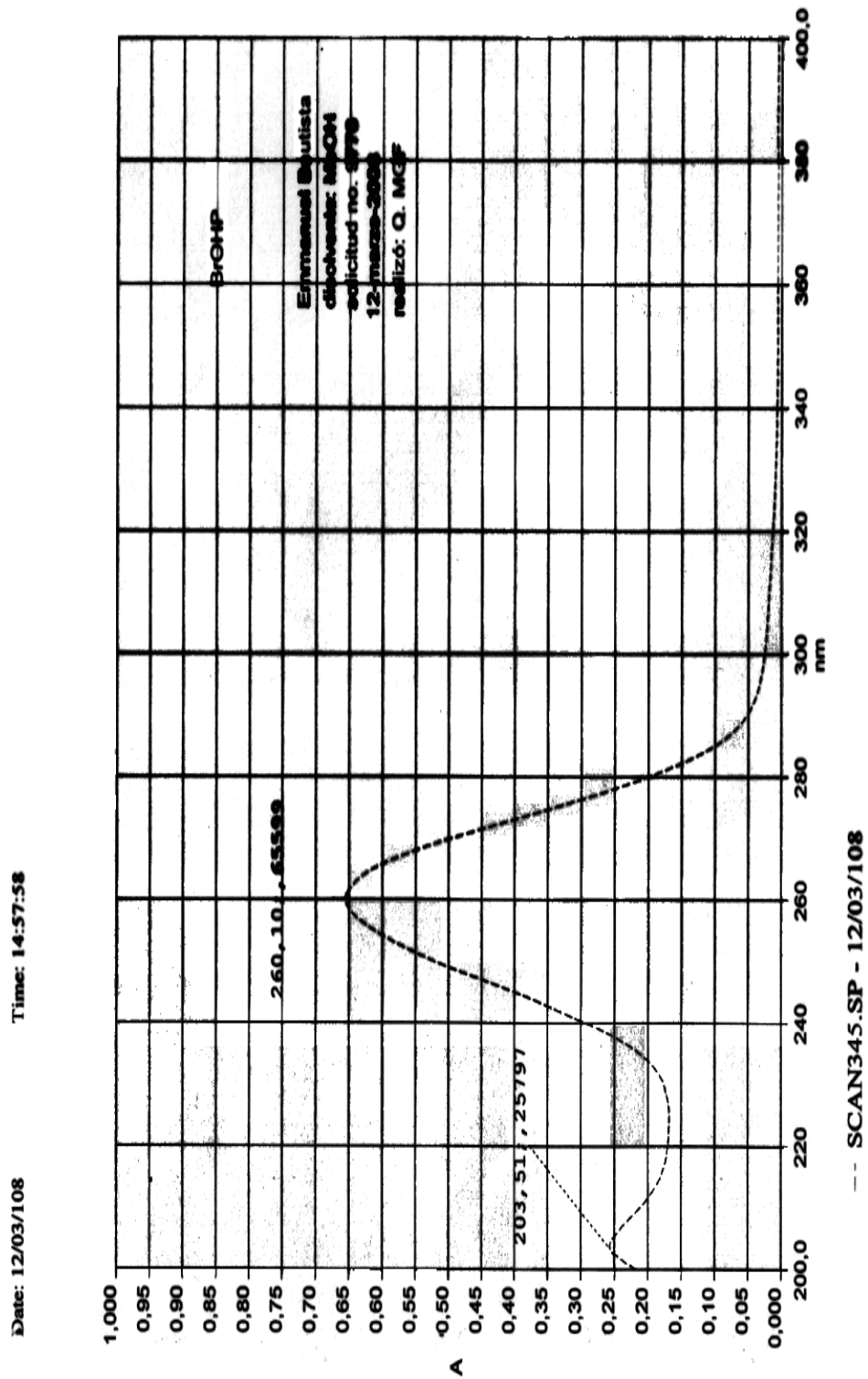


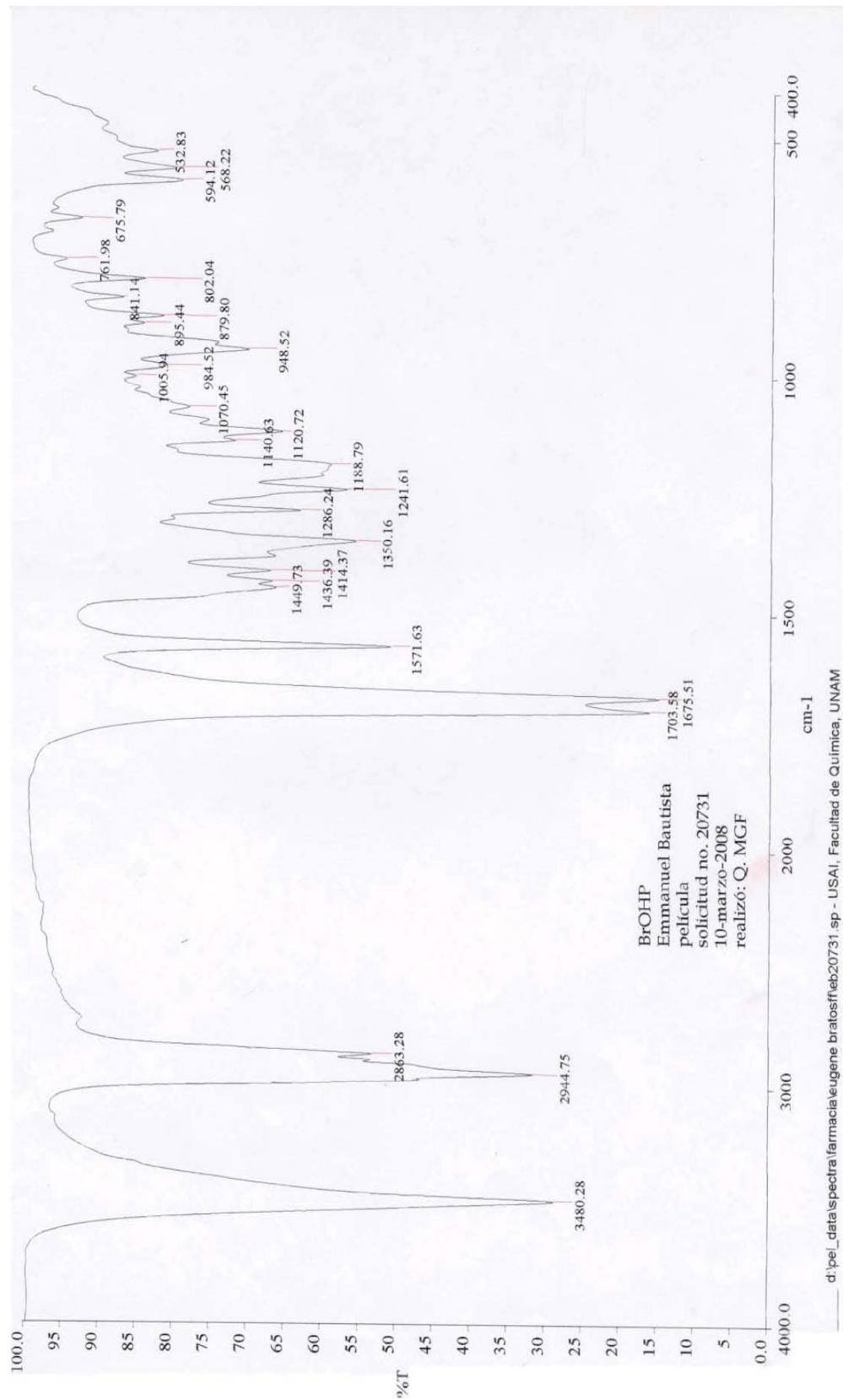
Espectro de masas 4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (CLOHP)

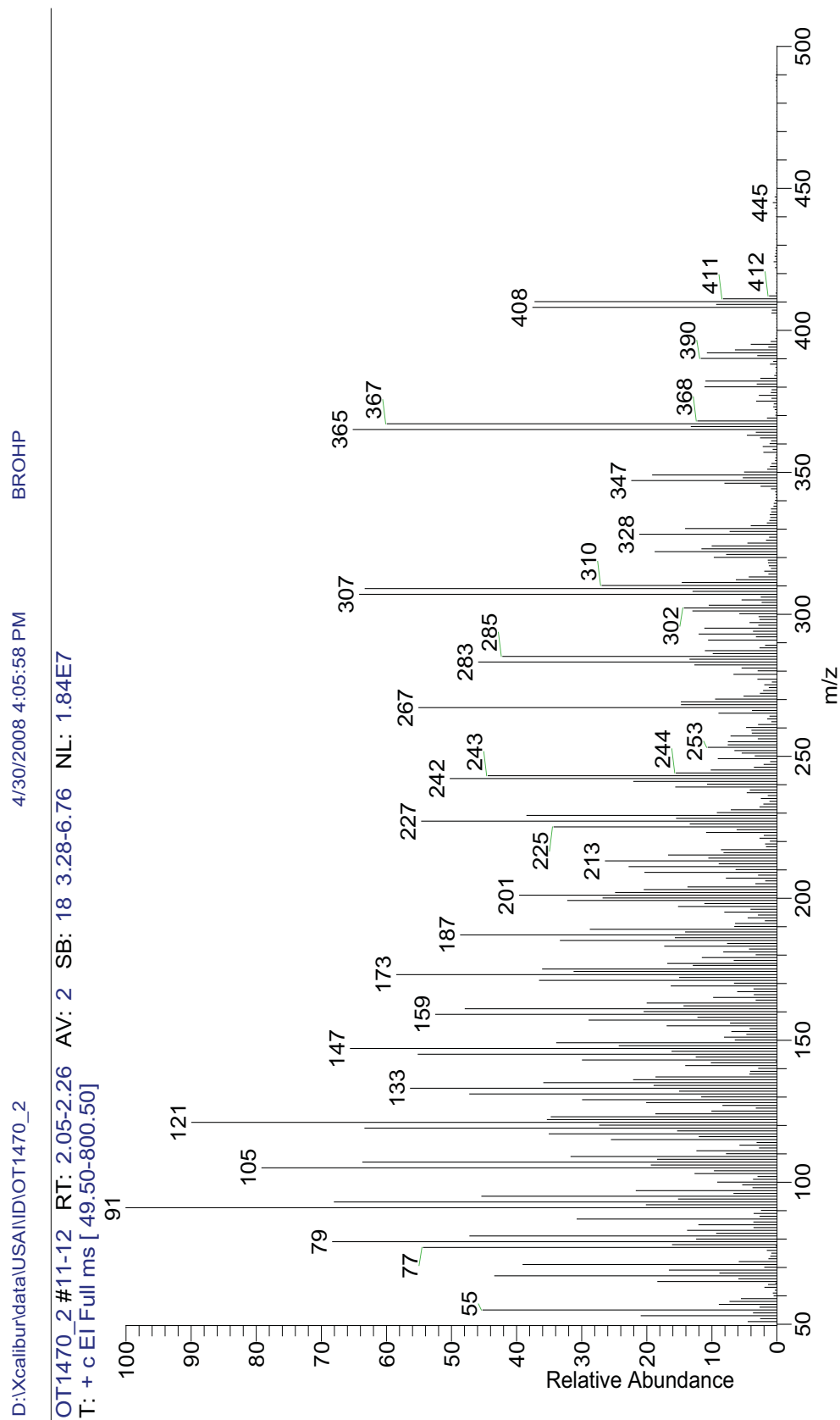


RMN  $^1\text{H}$ -ClOHPEspectro de RMN- $^1\text{H}$  4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (ClOHP)

RMN  $^{13}\text{C}$ -C10HPEspectro de RMN- $^{13}\text{C}$  4-(cloro)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (C10HP)

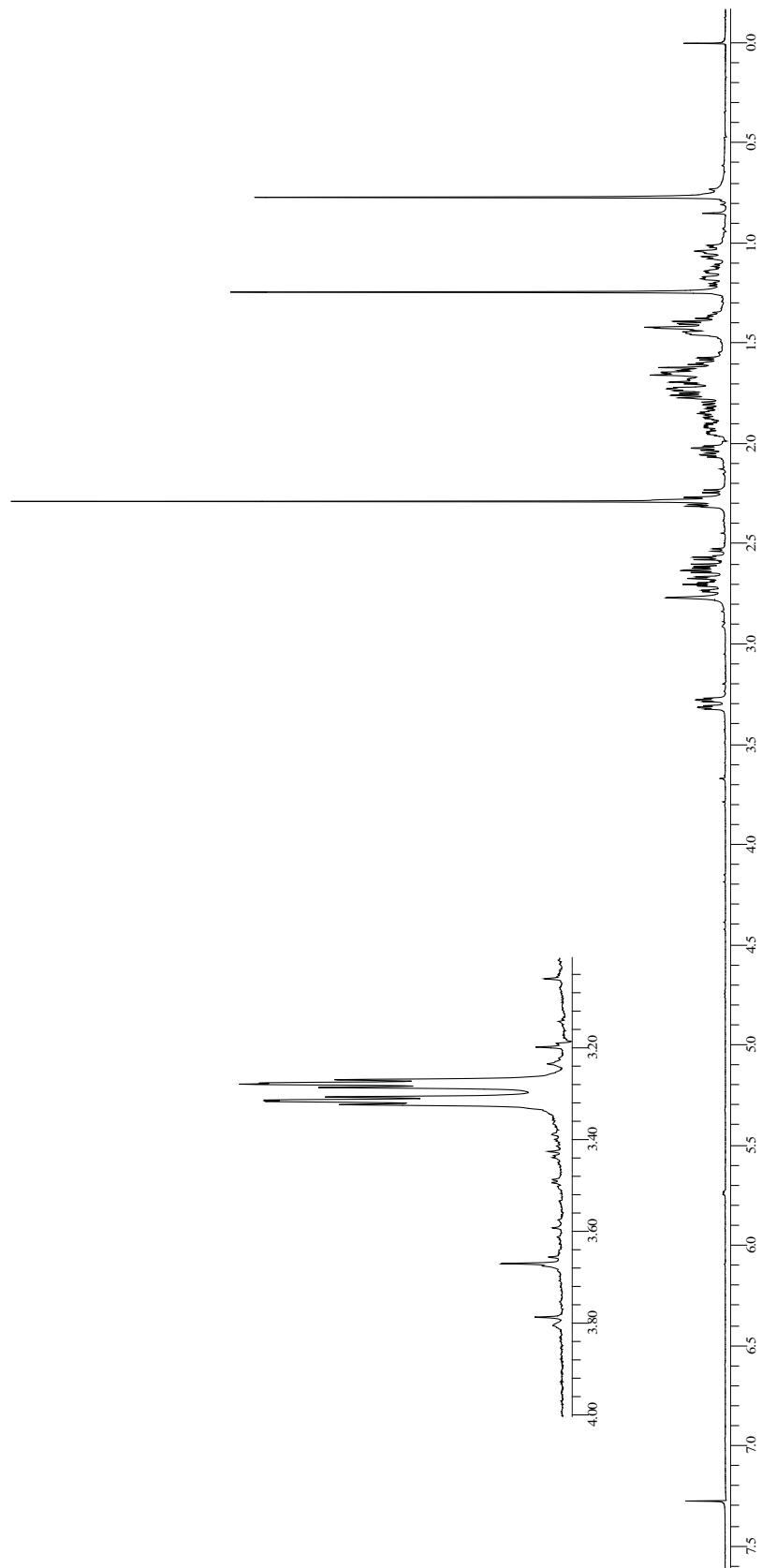
Espectro de UV 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (BrOHP)

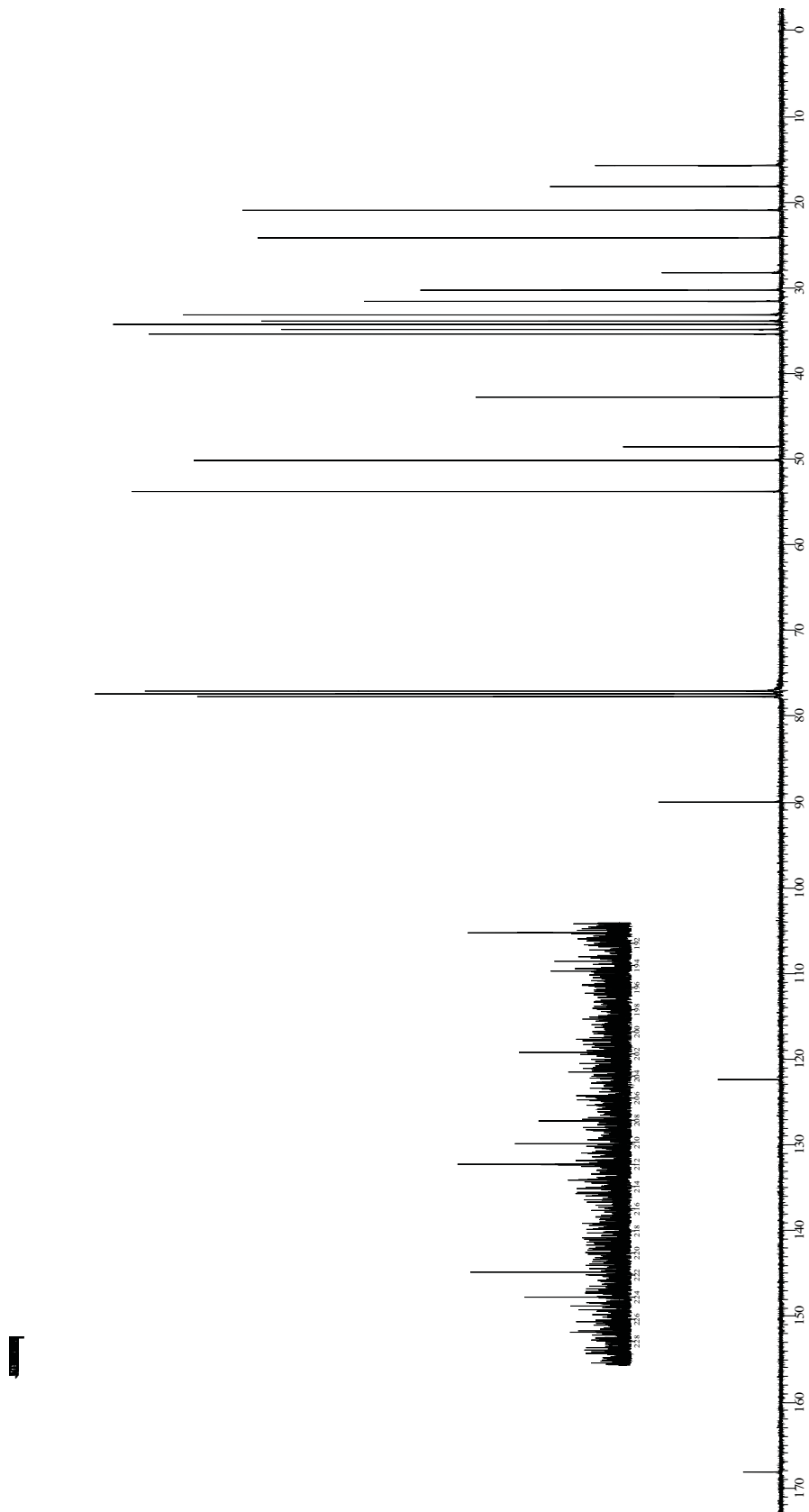
Espectro de IR 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (BrOHP)

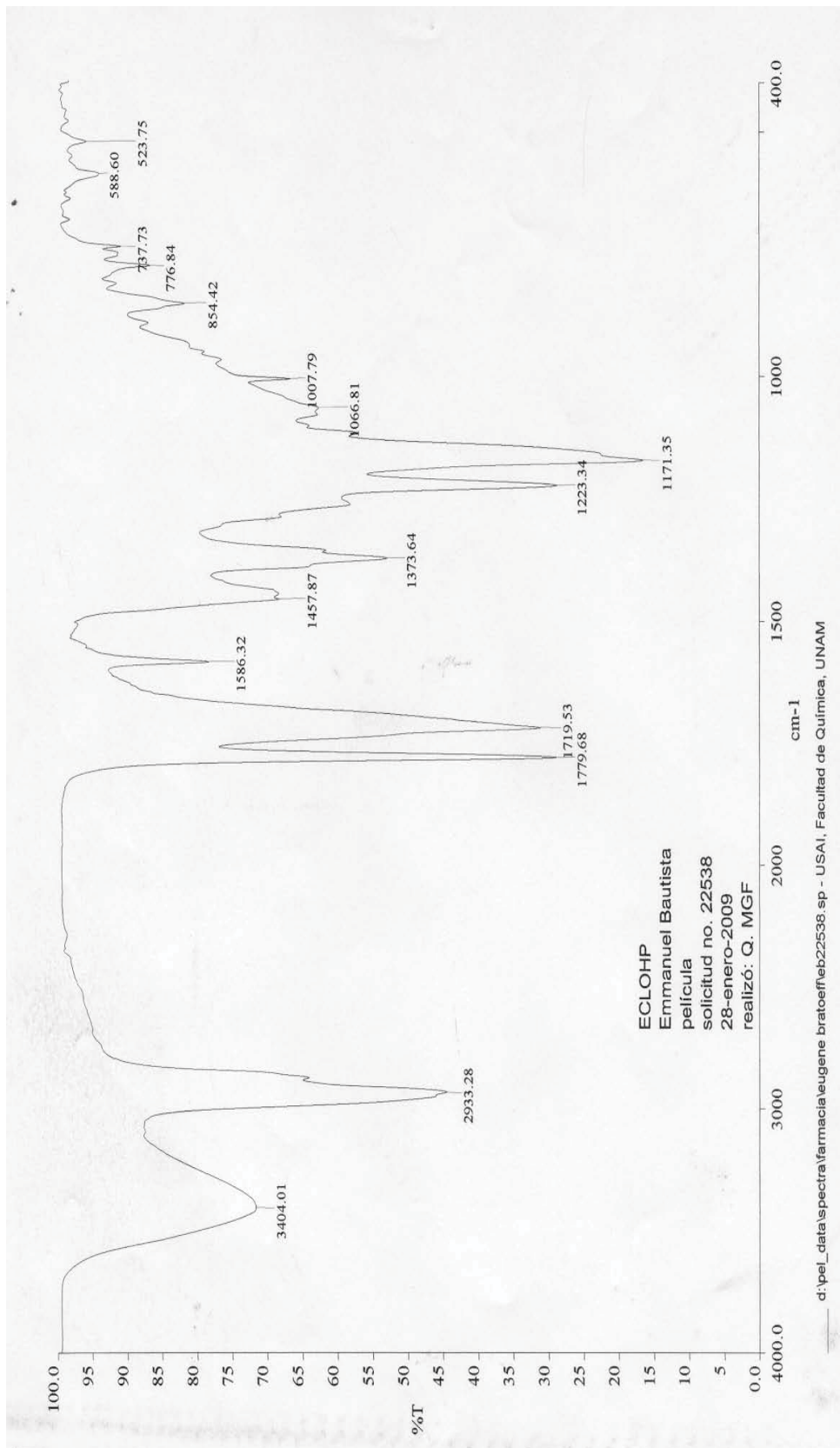
Espectro de masas 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (BrOHP)

RMN  $^1\text{H}$ -BrOHP

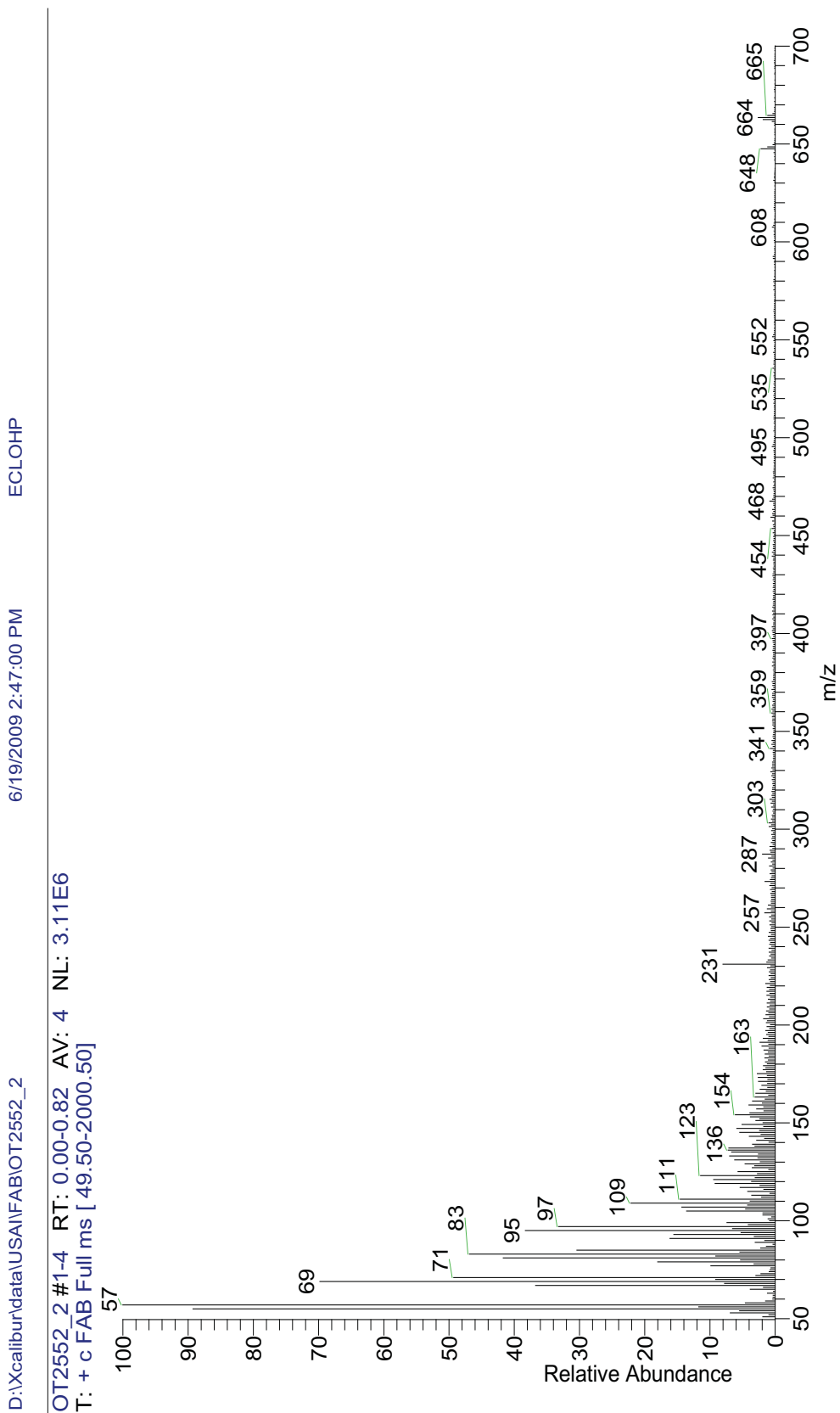
T

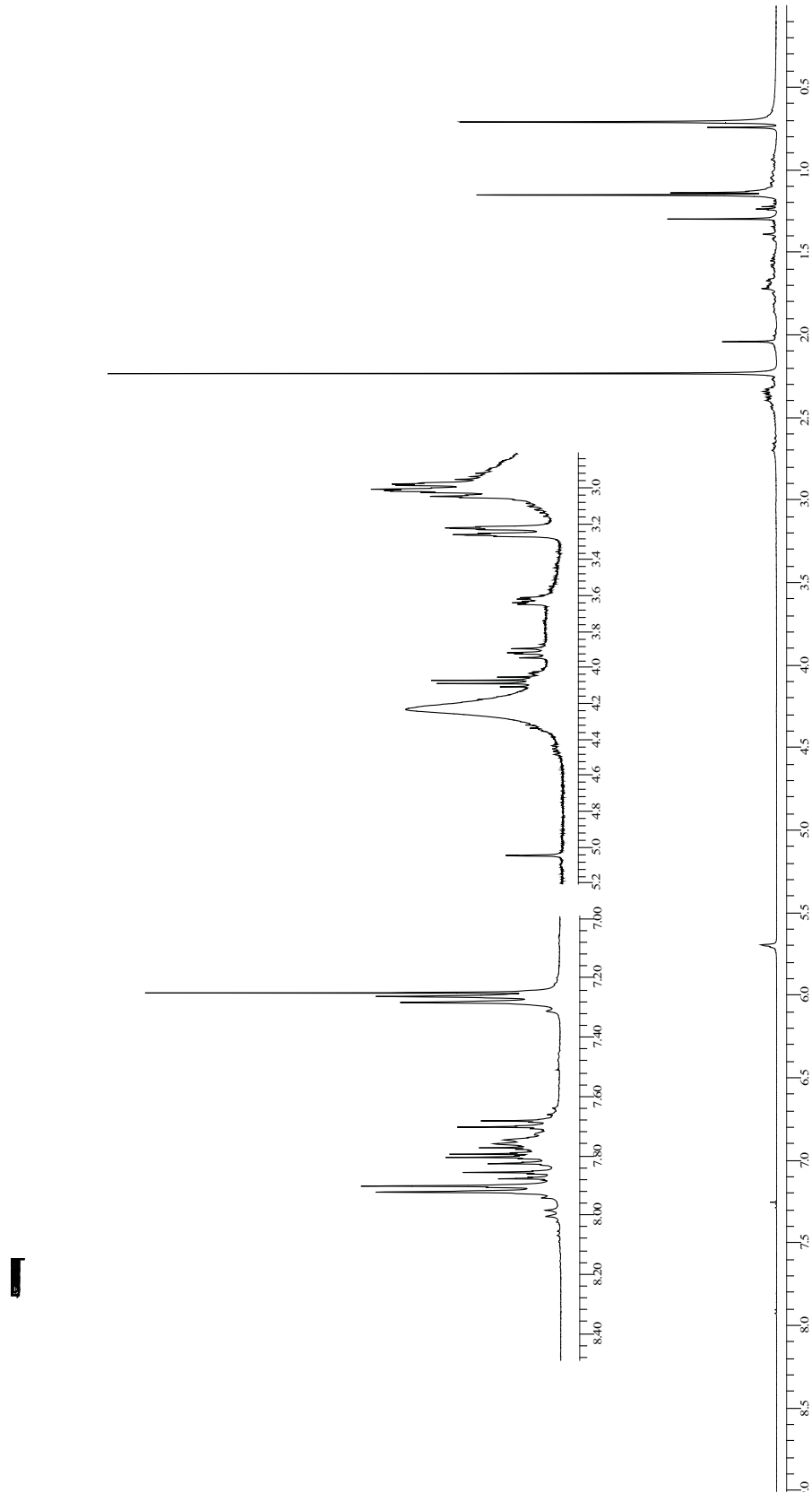
Espectro de RMN- $^1\text{H}$  4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (BrOHP)

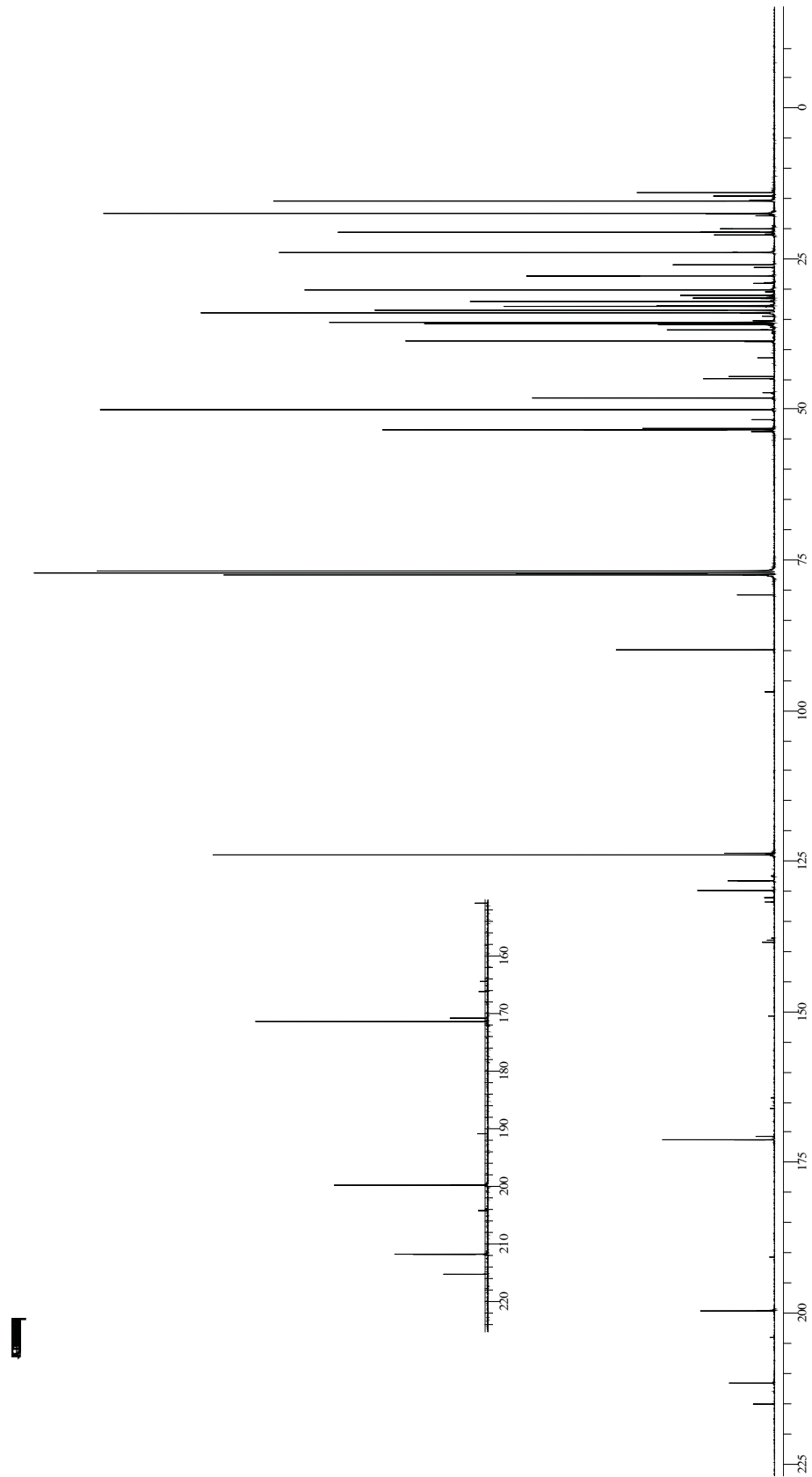
RMN  $^{13}\text{C}$ -BrOHPEspectro de RMN- $^{13}\text{C}$  4-(Bromo)-17 $\alpha$ -hidroxi-4-pregnen-3,20-diona (BrOHP)

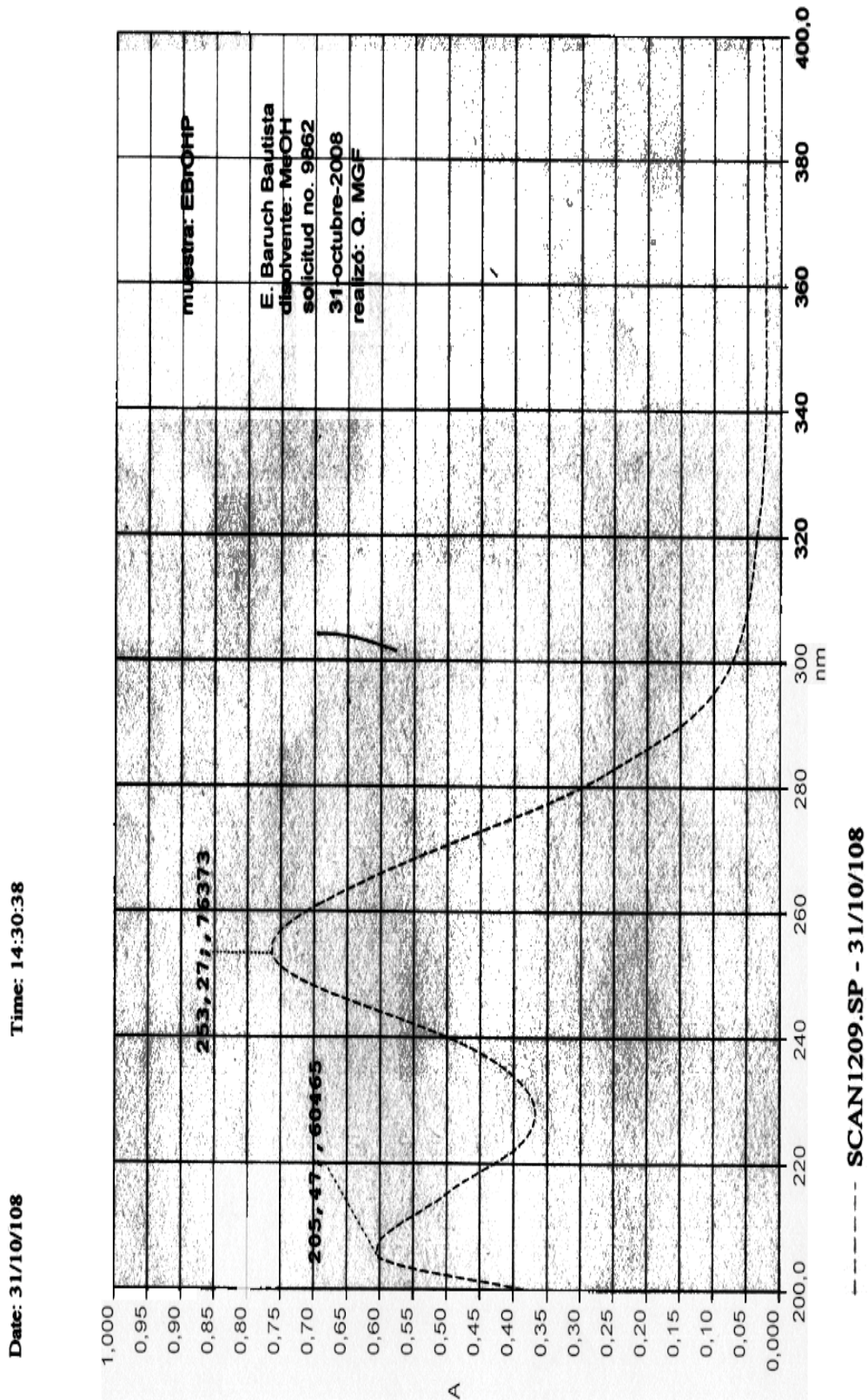
Espectro de IR 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**ECIOHP**)

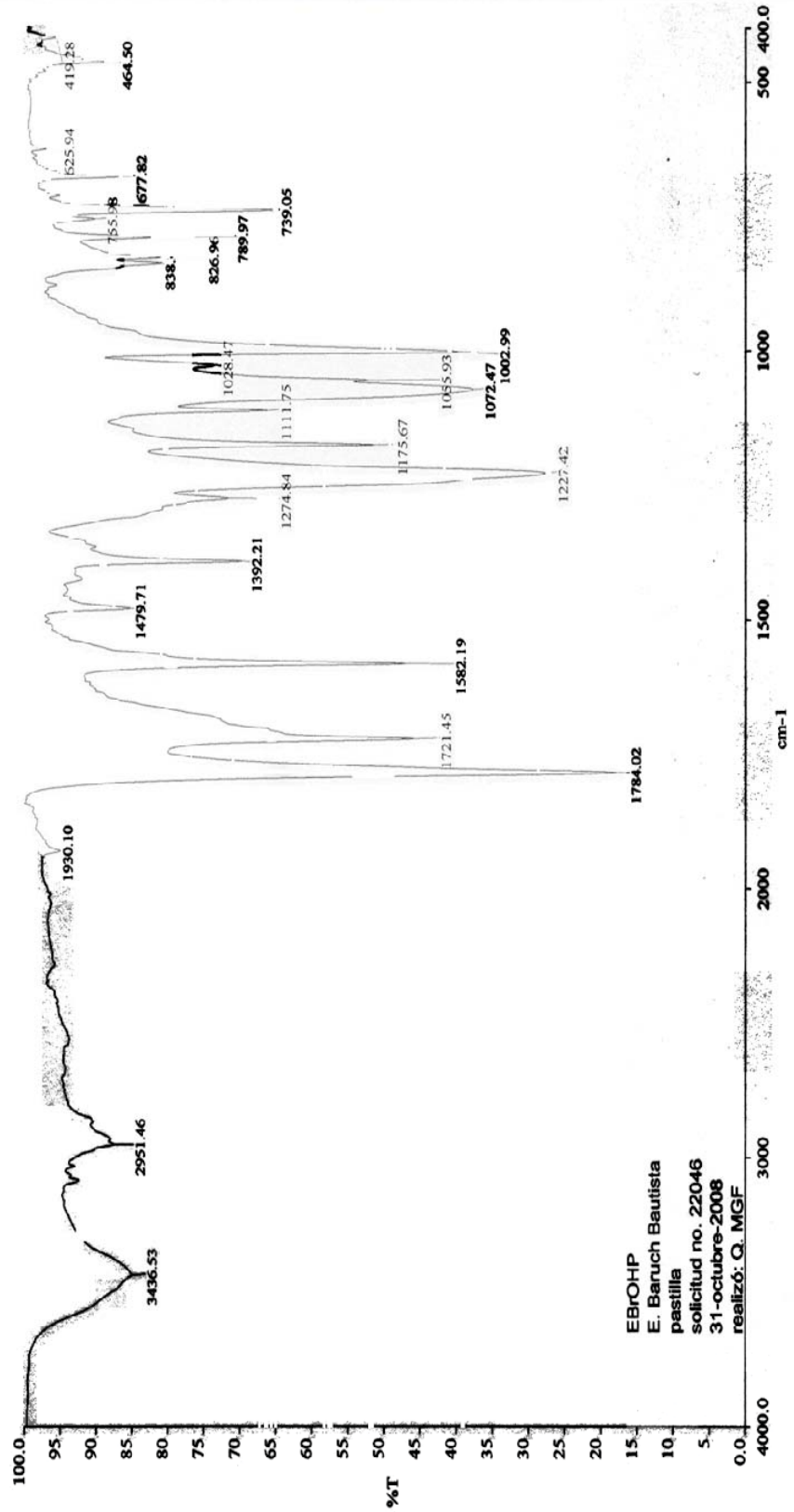


Espectro de masas 4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**ECLOHP**)

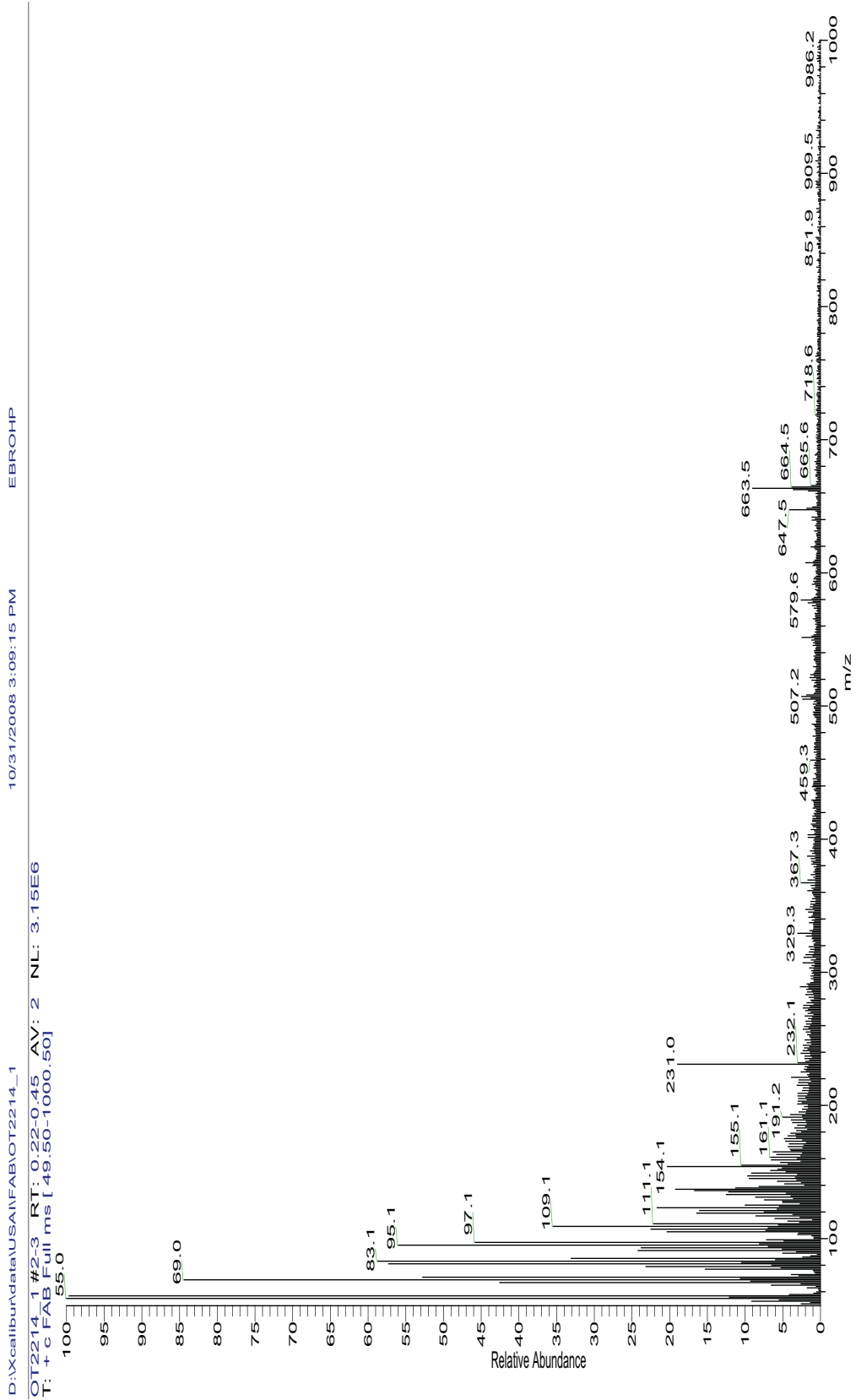
RMN  $^1\text{H}$ -ECIOHPEspectro de RMN- $^1\text{H}$  4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (ECIOHP)

RMN  $^{13}\text{C}$ -ECIOHPEspectro de RMN- $^{13}\text{C}$  4-(Cloro)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (ECIOHP)

Espectro de UV 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (EBrOHP)



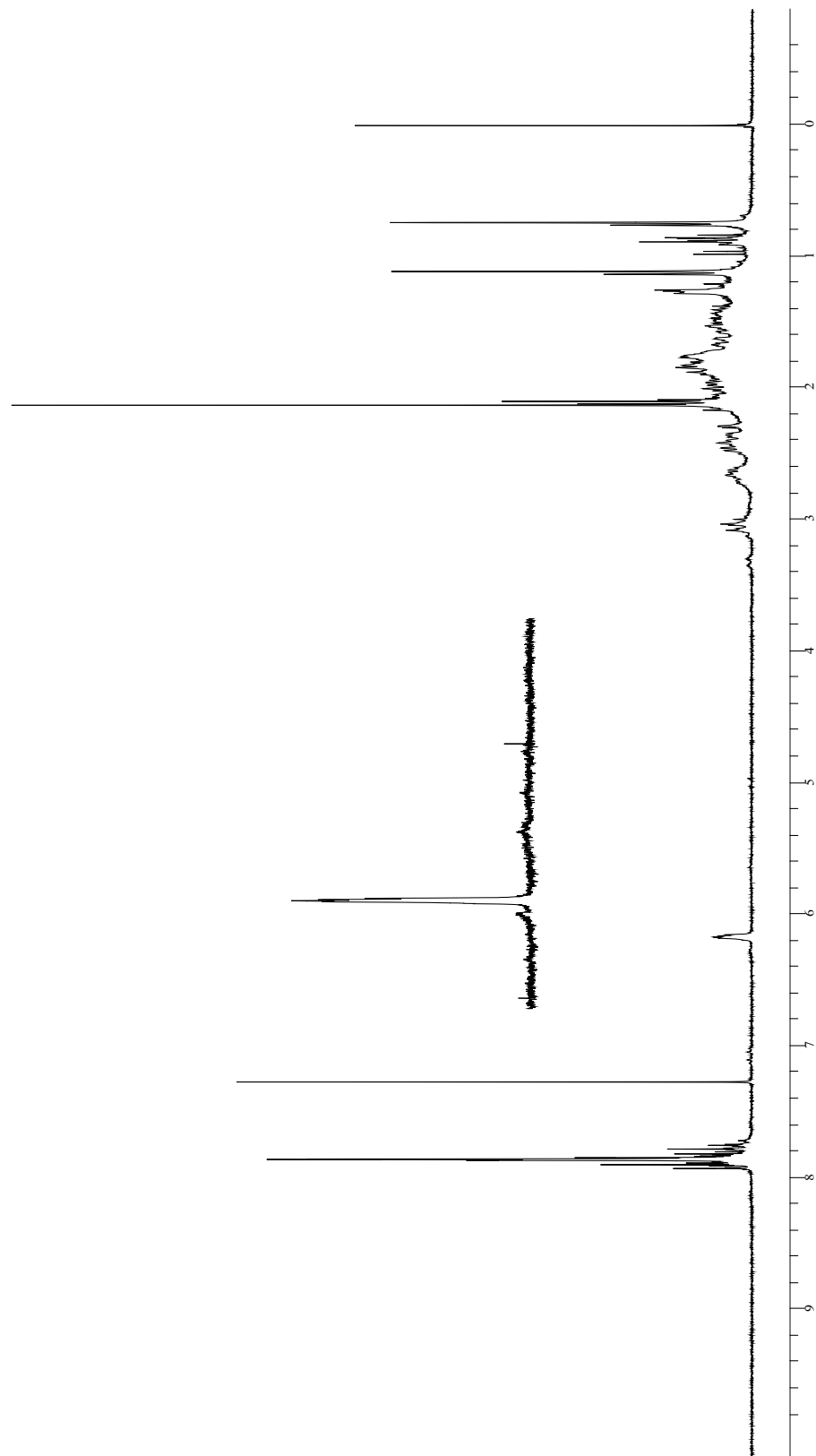
Espectro de IR 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (EBrOHP)

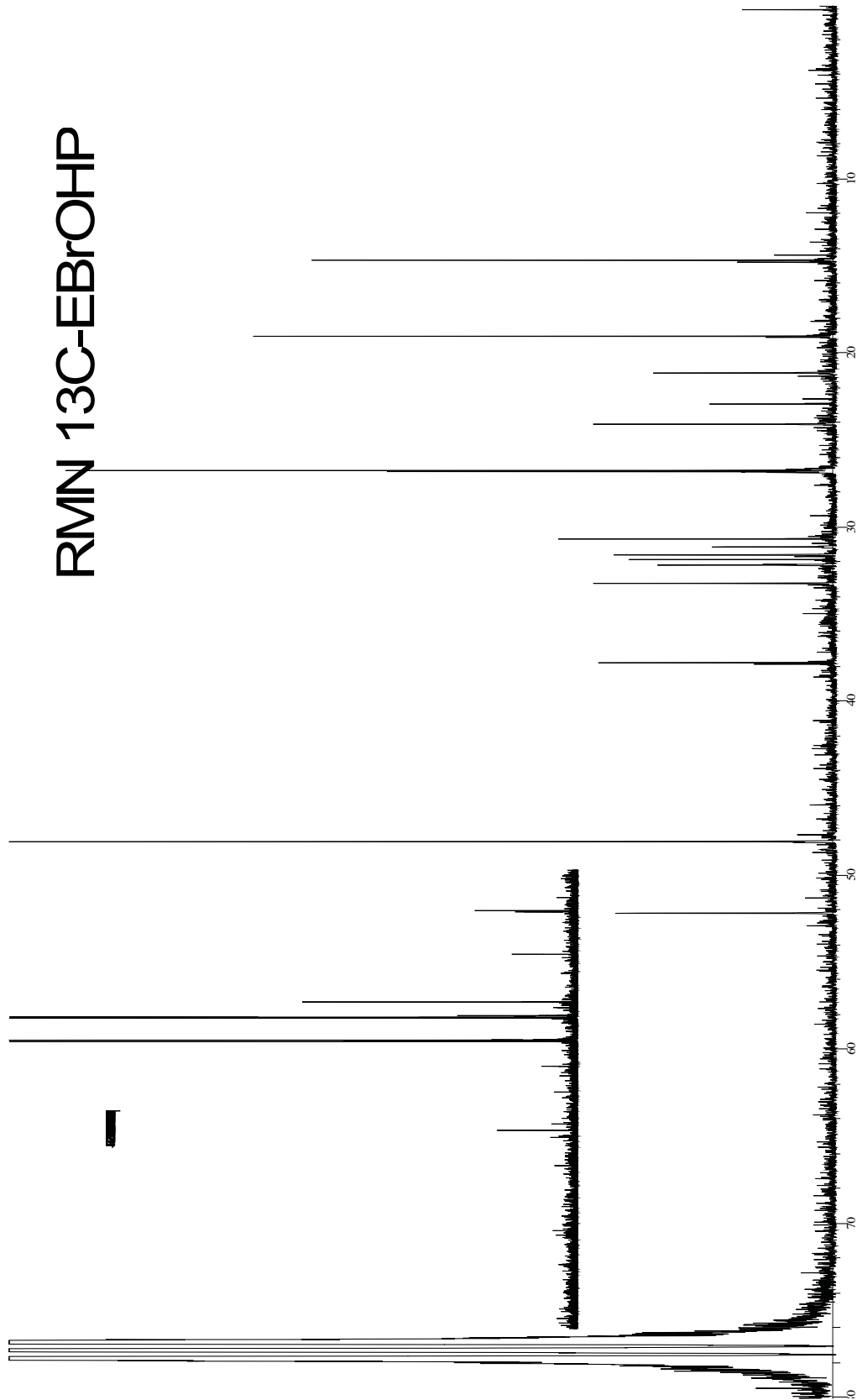


Espectro de masas 4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (**EBroHP**)

RMN  $^1\text{H}$ -EBroHP

T

Espectro de RMN- $^1\text{H}$  4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(p-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (EBroHP)

Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  4-(Bromo)-17 $\alpha$ -(*p*-Yodo-benzoiloxi)-4-pregnen-3,20-diona (EBrOHP)