



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

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

**“SÍNTESIS DE ANTIANDRÓGENOS ESTEROIDALES BASADOS EN EL
ESQUELETO DE DESHIDROEPIANDROSTERONA CON UN HETEROÁTOMO
EN C-17”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

I.Q. JAVIER ALEJANDRO POSADA SALGADO



TUTOR: EUGENE BRATOEFF

AÑO: 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Dr. Federico Alfredo García Jiménez

Secretario: Dr. José Fausto Rivero Cruz

Vocal: Dra. Rosa Luisa Santillán Baca

Vocal: Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas

Vocal: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

SITIO EN DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Laboratorio 125; Conjunto E; Departamento de Farmacia; Facultad de Química; UNAM.

ASESOR:

Dr. Eugene Bratoeff

SUSTENTANTE:

I.Q. Javier Alejandro Posada Salgado

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

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Eugene Bratoeff por su paciencia y enseñanzas a lo largo de este proyecto.

A la Dra. María Isabel Aguilar Laurents por sus consejos, su apoyo y su amistad.

A la Dra. Elenita Ramírez López por su apoyo y consejos que me ayudaron a crecer de manera académica y personal, pero sobre todo por su gran amistad.

A la Dra. Marisa Cabeza Salinas por su invaluable apoyo para la realización de las pruebas biológicas.

A la M. en C. Yazmín Arellano Salazar por su ayuda desinteresada y su gran amistad.

Al personal académico de la USAI por su apoyo para la realización de los espectros de UV, IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y FAB⁺.

A la DGAPA por el apoyo financiero para el proyecto.

Al H. Jurado por sus comentarios hacia este trabajo que ayudaron a enriquecer el contenido del mismo.

A la UNAM y al personal de la coordinación del Posgrado en Ciencias Químicas que me apoyaron durante mis estudios de maestría.

A todos mis compañeros del Laboratorio 125 del conjunto E por su amistad y enseñanzas brindadas.

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

A Fos por estar siempre a mi lado y apoyarme en todos los aspectos.



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1 ANDRÓGENOS.....	3
2.1.1 BIOSÍNTESIS	3
2.1.2 ACCIÓN MOLECULAR DE LOS ANDRÓGENOS.....	5
2.2 ENZIMA 5 α -reductasa	6
2.2.1 INHIBICIÓN DE LA ENZIMA 5 α -REDUCTASA.....	7
2.3 CÁNCER DE PRÓSTATA E HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (HPB)	7
2.3.1 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	8
2.4 ANTIANDRÓGENOS.....	9
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	12
3.1 HIPÓTESIS.....	12
3.2 OBJETIVO GENERAL	12
3.3 OBJETIVOS PARTICULARES	12
4. DESARROLLO EXPERIMENTAL	13
4.1 PARTE QUÍMICA.....	14
4.1.1 INSTRUMENTACIÓN	14
4.1.2 MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS	14
4.1.3 METODOLOGÍA Y RESULTADOS	14
4.1.3.1 Síntesis del 3 β -alquiloiloxi-5-androsten-17-ona (IIa-IIe).....	15
4.1.3.2 Síntesis del 3 β -alquiloiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno por reacción de formilación de Vilsmeier-Haack (IIIa-IIIe)	21
4.1.3.3 Síntesis del 3 β -alquiloiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa-IVe)	28
4.1.3.4 Síntesis del 3 β -alquiloiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va-Ve)	36
4.2 PARTE BIOLÓGICA.....	46
4.2.1 ENSAYO IN VIVO	46
5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	50
5.1 PARTE QUÍMICA.....	50
5.2 PARTE BIOLÓGICA.....	53
6. CONCLUSIONES.....	56
7. BIBLIOGRAFÍA	57



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aparato reproductor masculino	1
Figura 2. Núcleo del androstano	3
Figura 3. Biosíntesis y metabolismo de andrógenos en testículo y corteza suprarrenal.....	4
Figura 4. Mecanismo de acción de la enzima 5 α -reductasa	6
Figura 5. Principales antiandrógenos esteroidales utilizados en la terapéutica	9
Figura 6. Ejemplos de antiandrógenos no esteroidales	10
Figura 7. Ruta sintética de los nuevos derivados esteroidales	13
Figura 8. Efecto antiandrogénico de los derivados en el órgano flanco.....	47
Figura 9. Efecto antiandrogénico de los derivados en las vesículas seminales.....	48
Figura 10. Efecto antiandrogénico de los derivados sobre la próstata	49



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona (I).	14
Tabla 2. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).	16
Tabla 3. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).	17
Tabla 4. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).	18
Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IId).	19
Tabla 6. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).	20
Tabla 7. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).	22
Tabla 8. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).	23
Tabla 9. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).	24
Tabla 10. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIId).	25
Tabla 11. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).	27
Tabla 12. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).	29
Tabla 13. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).	30
Tabla 14. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).	31
Tabla 15. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).	33
Tabla 16. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).	34
Tabla 17. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).	37
Tabla 18. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).	38



Tabla 19. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).....	40
Tabla 20. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).	42
Tabla 21. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).....	44
Tabla 22. Valores de Log P de los nuevos derivados esteroidales	54



ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β -hidroxi-5-androsten-17-ona (I).	62
Anexo 2. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β -hidroxi-5-androsten-17-ona (I).	62
Anexo 3. Espectro de EM (FAB^+) del compuesto 3β -hidroxi-5-androsten-17-ona (I).	63
Anexo 4. Espectro de IR del compuesto 3β -hidroxi-5-androsten-17-ona (I).	63
Anexo 5. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β -ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).	64
Anexo 6. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β -ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).	64
Anexo 7. Espectro de EM (FAB^+) del compuesto 3β -ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).	65
Anexo 8. Espectro de IR del compuesto 3β -ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).	65
Anexo 9. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β -ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).	66
Anexo 10. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β -ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).	66
Anexo 11. Espectro de EM (FAB^+) del compuesto 3β -ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).	67
Anexo 12. Espectro de IR del compuesto 3β -ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).	67
Anexo 13. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β -ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).	68
Anexo 14. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β -ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).	68
Anexo 15. Espectro de EM (FAB^+) del compuesto 3β -ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).	69
Anexo 16. Espectro de IR del compuesto 3β -ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).	69
Anexo 17. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β -ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IId).	70
Anexo 18. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β -ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IId).	70
Anexo 19. Espectro de EM (FAB^+) del compuesto 3β -ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IId).	71
Anexo 20. Espectro de IR del compuesto 3β -ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IId).	71
Anexo 21. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β -cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).	72
Anexo 22. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β -cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).	72
Anexo 23. Espectro de EM (FAB^+) del compuesto 3β -cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).	73
Anexo 24. Espectro de IR del compuesto 3β -cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).	73



Anexo 25. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).	74
Anexo 26. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).	74
Anexo 27. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).	75
Anexo 28. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).	75
Anexo 29. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).	76
Anexo 30. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).	77
Anexo 31. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).	77
Anexo 32. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).	78
Anexo 33. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).	78
Anexo 34. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).	79
Anexo 35. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).	80
Anexo 36. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).	80
Anexo 37. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).	81
Anexo 38. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).	81
Anexo 39. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).	82
Anexo 40. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIId).	83
Anexo 41. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIId).	83
Anexo 42. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIId).	84



Anexo 43. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIId).....	84
Anexo 44. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIId).....	85
Anexo 45. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).....	86
Anexo 46. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).....	86
Anexo 47. Espectro de UV del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).....	87
Anexo 48. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).....	87
Anexo 49. Espectro de IR del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).....	88
Anexo 50. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).....	89
Anexo 51. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).....	89
Anexo 52. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).....	90
Anexo 53. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).....	90
Anexo 54. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).....	91
Anexo 55. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).....	92
Anexo 56. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).....	92
Anexo 57. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).....	93
Anexo 58. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).....	93
Anexo 59. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).....	94
Anexo 60. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).....	95



Anexo 61. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).....	95
Anexo 62. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).....	96
Anexo 63. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).....	96
Anexo 64. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).....	97
Anexo 65. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).	98
Anexo 66. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).	98
Anexo 67. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).	99
Anexo 68. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).	99
Anexo 69. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).	100
Anexo 70. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).	101
Anexo 71. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).	101
Anexo 72. Espectro UV del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).	102
Anexo 73. Espectro EM (FAB ⁺) del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).	102
Anexo 74. Espectro IR del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).	103
Anexo 75. Espectro de RMN ¹ H del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).	104
Anexo 76. Espectro de RMN ¹³ C del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).	104
Anexo 77. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).	105
Anexo 78. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).	105



Anexo 79. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).....	106
Anexo 80. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).....	107
Anexo 81. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).....	107
Anexo 82. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).....	108
Anexo 83. Espectro de EM (FAB $^+$) del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).....	108
Anexo 84. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).....	109
Anexo 85. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).....	110
Anexo 86. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).....	110
Anexo 87. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).....	111
Anexo 88. Espectro de EM (FAB $^+$) del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).....	111
Anexo 89. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).....	112
Anexo 90. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).....	113
Anexo 91. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).....	113
Anexo 92. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).....	114
Anexo 93. Espectro de EM (FAB $^+$) del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).....	114
Anexo 94. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).....	115
Anexo 95. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).....	116
Anexo 96. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).....	116



Anexo 97. Espectro de UV del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).....	117
Anexo 98. Espectro de EM (FAB ⁺) del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).....	117
Anexo 99. Espectro de IR del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).....	118



ABREVIATURAS

CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
CoCl ₂	Cloruro de cobalto
Cs ₂ CO ₃	Carbonato de Cesio
d	Señal doble en RMN ¹ H
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCU	Diciclohexilurea
DHT	Dihidrotestosterona
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
EM	Espectrometría de masas
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico
HPB	Hiperplasia prostática benigna
IR	Espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
M ⁺	ión molecular
M	Banda de mediana intensidad en IR
m	Señal multiplete en RMN ¹ H
<i>m/z</i>	Relación masa carga en EM
MeOH	Metanol
N	Normalidad
N ₂	Nitrógeno
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NADP ⁺	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (forma oxidada)
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (forma reducida)
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
nm	nanómetro
POCl ₃	Oxicloruro de fósforo
ppm	Partes por millón
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
S	Banda de fuerte intensidad en IR
t	Señal triple en RMN ¹ H



TMS	Tetrametilsilano
uma	Unidad de masa atómica
UV	Ultravioleta
W	Banda de intensidad débil en IR
δ	Desplazamiento químico (RMN)



RESUMEN

Actualmente el cáncer de próstata y la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) son dos grandes problemas que afectan a la población masculina de edad avanzada. Estos desórdenes están relacionados con un exceso androgénico en el organismo. La testosterona es convertida en dihidrotestosterona –un andrógeno endógeno más potente- por la acción de la enzima 5 α -Reductasa; este proceso está involucrado directamente con la presencia y el desarrollo de cáncer de próstata e HPB. La inhibición de este proceso resulta muy atractivo a través del empleo de antiandrógenos.

En este trabajo de investigación se describe la síntesis y evaluación biológica de diez nuevos derivados de la deshidroepiandrosterona con un heteroátomo en C-17 y un éster alicíclico en C-3. La estructura química de cada una de las moléculas se elucidó a partir de datos espectroscópicos con las técnicas de IR, RMN-¹H, RMN-¹³C y espectrometría de masas. Posteriormente los compuestos preparados fueron sometidos a pruebas de actividad *in vivo* con hámsteres castrados.

Los compuestos de la primera serie (pirazol) mostraron actividad antiandrogénica en las pruebas *in vivo*, donde se asemejan o incluso mejoran la actividad biológica de la finasterida. Los compuestos de la segunda serie (carbazol) siguen en evaluación biológica.

1. INTRODUCCIÓN

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



Figura 1. Aparato reproductor masculino

La próstata es una glándula que 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.

Muchos fármacos esteroidales como no esteroidales se han sintetizado para poder solucionar el problema del cáncer prostático y la hiperplasia. Sin embargo, en las últimas décadas la síntesis de derivados esteroidales con fines terapéuticos ha tenido



mayor impacto debido a que aproximadamente entre el 80-90% de este padecimiento está asociado a la dependencia de andrógenos.^{3,4}

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

2. ANTECEDENTES

2.1 ANDRÓGENOS

Los andrógenos son hormonas esteroidales derivadas del androstano (núcleo de 19 átomos de carbono) (**Figura 2**) que regulan un amplio espectro de funciones tales como la diferenciación, desarrollo y crecimiento de los órganos reproductivos masculinos así como el mantenimiento de las características sexuales secundarias. Los dos andrógenos más importantes son la testosterona y su metabolito reducido la 5α -dihidrotestosterona (DHT). La principal fuente de testosterona es el testículo el cual sintetiza aproximadamente el 90% mientras que la corteza suprarrenal produce el 10% restante.⁵

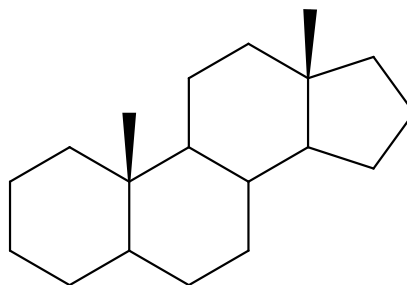


Figura 2. Núcleo del androstano

2.1.1 BIOSÍNTESIS

La testosterona, al igual que otros esteroides, se forma a partir del colesterol por dos vías principales como se ilustra en la **Figura 3**. Una vía que pasa por la progesterona, característica de las gónadas, y otra a través de la deshidroepiandrosterona⁶ predominante de la corteza suprarrenal. Por su parte, la dihidrotestosterona se forma a partir de la reducción del doble enlace (C-4) de la testosterona. Este proceso es catalizado por la enzima 5α -reductasa en presencia del cofactor NADPH (nicotinamida adenin-dinucleótido-fosfato) en su forma reducida.

El papel fisiológico de ambos andrógenos es totalmente diferente y está relacionado con las distintas etapas de la vida del varón. La testosterona, el principal andrógeno en plasma, realiza funciones importantes tales como alargamiento del pene, transformación de los conductos de Wolf, conductos deferentes y vesículas seminales, incremento de la masa muscular (efecto anabólico), regulación del proceso de espermatogénesis, engrosamiento de las cuerdas vocales, desarrollo de la libido y conducta sexual masculina. En cambio la dihidrotestosterona, el andrógeno más potente, es esencial para eventos biológicos tales como la diferenciación sexual durante la etapa fetal, formación de los genitales externos, incremento del vello facial y corporal, desarrollo y crecimiento de la próstata.⁷

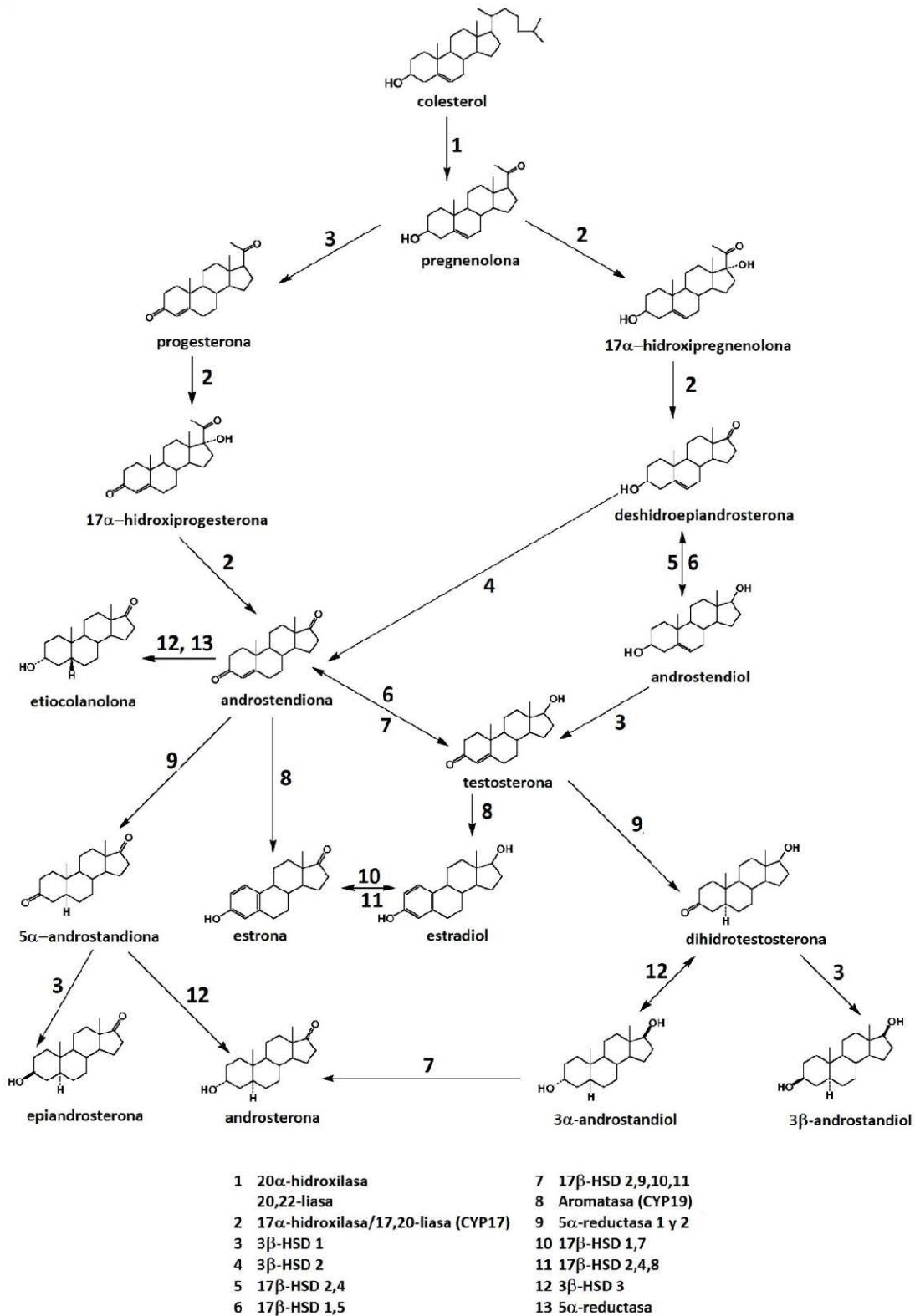


Figura 3. Biosíntesis y metabolismo de andrógenos en testículo y corteza suprarrenal



La regulación de la síntesis de andrógenos es a nivel de la hormona liberadora de gonadotropinas (HLGn) u hormona liberadora de la hormona luteinizante (HL) producida por el hipotálamo, la cual a su vez estimula la producción de la hormona a nivel de la adenohipófisis. La hormona luteinizante ejerce su acción a nivel de las células de Leydig en los testículos para finalmente producir testosterona.⁸ De manera distinta a la esteroidogénesis testicular, la producción de andrógenos en la corteza suprarrenal está bajo control de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).⁹

2.1.2 ACCIÓN MOLECULAR DE LOS ANDRÓGENOS

En contraste con las hormonas proteicas cuyos receptores se encuentran en la membrana plasmática, todos los receptores para las hormonas esteroidales son intracelulares. La naturaleza lipídica de los esteroides les permite atravesar fácilmente las membranas celulares mediante un mecanismo de difusión simple (no hay evidencia de un proceso facilitado o que requiera energía). De esta manera, una vez que la testosterona se encuentra en el citoplasma de una célula blanco, es tomada por la enzima 5α -reductasa que se encuentra en la membrana nuclear y es transformada, en presencia de NADPH, a su metabolito más activo (5α -dihidrotestosterona).^{10,11}

El mecanismo de acción para esta transformación consiste primeramente en la formación del complejo 5α -reductasa -NADPH; posteriormente la testosterona se une a este complejo y se realiza la transferencia regio y estereoespecífica de un hidruro del NADPH a la posición 5 de la testosterona. El enolato resultante en C3-C4 se estabiliza por un residuo electrofílico (E^+) de la enzima. La liberación de dihidrotestosterona del complejo se produce por el tautomerismo mediado por la enzima, y por último, la regeneración de la misma se logra a través de otro ciclo catalítico.^{11,12}

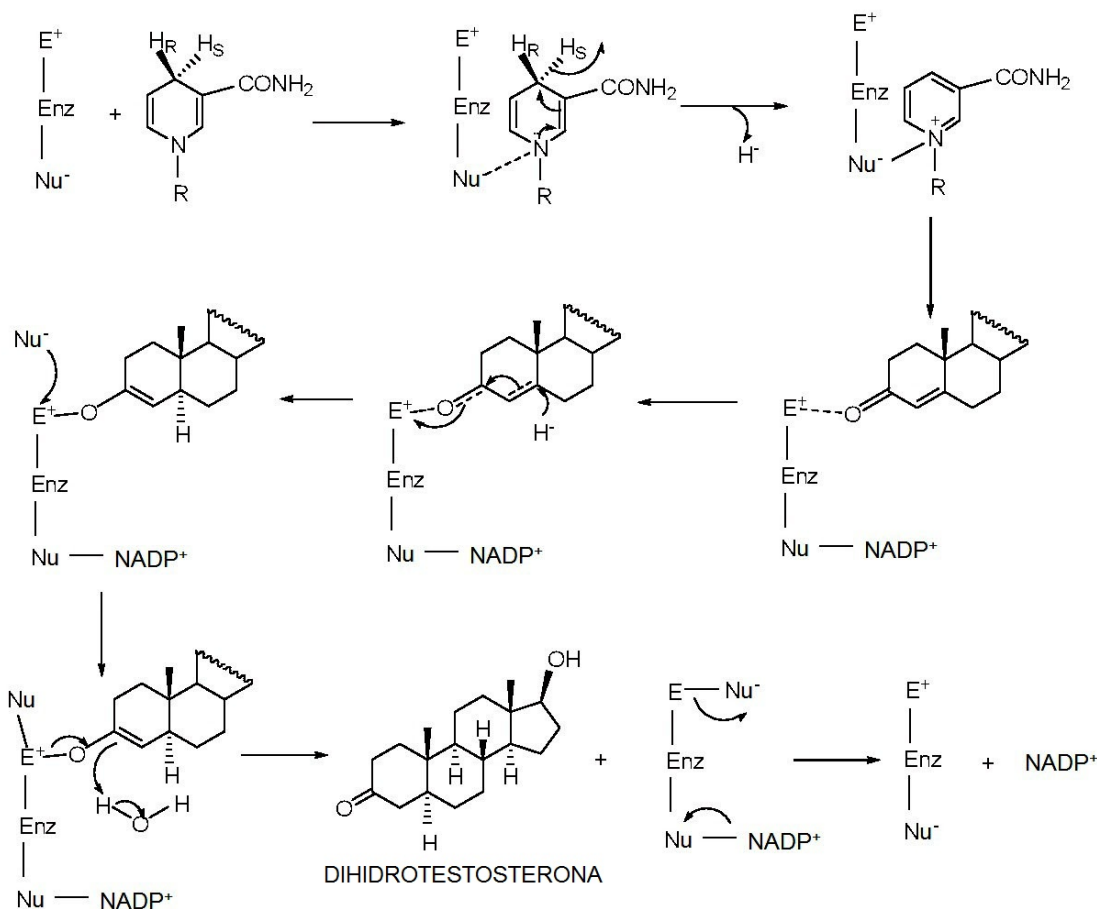


Figura 4. Mecanismo de acción de la enzima 5 α -reductasa

2.2 ENZIMA 5 α -reductasa

La enzima 5 α -reductasa es una enzima NADPH dependiente, su función es la conversión irreversible de la testosterona a dihidrotestosterona. Esta enzima se localiza en la próstata, vesículas seminales, epidídimo y otros tejidos reproductivos.¹³ Existen dos isoformas de la enzima la de tipo I (SRD5A1) y II (SRD5A2). La de tipo I se expresa en la piel y en el hígado, el gen responsable que reside en el citocromo 5. La del tipo II predomina en la próstata y su gen se localiza en el cromosoma 2. También se sabe que actúan a diferentes pH la de tipo I de 6-8 y la II en un pH de 5.16 Se han obtenido las estructuras primarias de las dos isoenzimas de la 5 α -reductasa mediante el cADN de rata y humano. Ambas son proteínas que se componen de 254-260 aminoácidos que en su mayoría son de carácter hidrofóbico. Tienen un peso molecular aproximado de 28,000 a 29,000 Da; la similitud de la secuencia entre la rata y el humano es del 60% para la isoenzima tipo I, mientras que para la tipo II es del 77%.¹⁴⁻¹⁷

La función de la enzima 5 α -reductasa es de importancia por que convierte a la testosterona en dihidrotestosterona la cual se encuentra asociada con el cáncer de



próstata dependiente de andrógenos. Interesantemente la de tipo I activa 3 o 4 veces más el cáncer que la HPB pero la de tipo II activa de la misma forma a ambas enfermedades. Por el contrario, cuando se tiene una deficiencia de la enzima no se tiene un completo desarrollo de los genitales externos al nacer. Al llegar a la juventud se tienen niveles elevados de testosterona en el plasma, la virilización ocurre pero la próstata es pequeña.¹⁷

2.2.1 INHIBICIÓN DE LA ENZIMA 5 α -REDUCTASA

Se han logrado diseñar dos tipos de inhibidores de la 5 α -reductasa basándose en el mecanismo de transformación de la testosterona a dihidrotestosterona. El primero lo conforman los substratos análogos a la testosterona, los cuales compiten con ella inhibiendo su unión al complejo 5 α -reductasa-NADPH.

El segundo tipo de inhibidores lo constituyen los compuestos que mimetizan al intermediario enolato que se forma durante la reducción enzimática de la testosterona. Este tipo de compuestos se unen al complejo 5 α -reductasa-NADP⁺, después de que la dihidrotestosterona ha sido liberada, lo cual propicia que dicho complejo no pueda entrar a otro ciclo catalítico. Los inhibidores de la 5 α -reductasa disminuyen la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona y por lo tanto los niveles de testosterona aumentan, con esto se logra la disminución en el tamaño de la próstata, sin presentar efectos secundarios como la pérdida del líbido y de la masa muscular; logrando con esto mejorar la calidad de vida del enfermo.

2.3 CÁNCER DE PRÓSTATA E HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Las células que constituyen el cuerpo humano de un organismo completamente sano, viven en ambientes complejos e interdependientes, regulando entre ellas su proliferación. La reproducción celular de un tejido en estado normal, ocurre cuando es dirigida por otras células vecinas, asegurando de esta forma, que cada tejido y órgano se encuentre en condiciones óptimas. Por el contrario las células cancerosas violan este esquema y comienzan a seguir sus propias señales de proliferación. Los tumores que se forman producto de estas células malignas resultan cada vez más agresivos, convirtiéndose en letales cuando interfieren con una función específica para la supervivencia del organismo.¹⁸

El cáncer de próstata es la enfermedad más común en el hombre americano de edad avanzada. En 2003 un estimado de 221,000 de estadounidenses fueron diagnosticados con cáncer de próstata y más de 28,000 murieron de la enfermedad. Es una enfermedad silenciosa, cuando se encuentra en su etapa temprana no produce síntoma, pero al llegar a la fase tardía es cuando los síntomas comienzan a aparecer (sangre en la orina, dificultad para orinar, pérdida de peso y anemia).¹⁹ En México de acuerdo a las estadísticas presentadas por el INEGI en el 2007, en los hombres de 65 años representa la segunda causa de muerte (14.2 % de muertes).²⁰



La HPB es otro de los padecimientos que más afectan a los hombres adultos, la cual se caracteriza por el agrandamiento anormal de la próstata y la formación de nódulos. Anteriormente se afirmaba que la HBP no se encontraba relacionada al cáncer de próstata, sin embargo recientes evaluaciones demuestran lo contrario. Lo que es claro es que ambas patologías tienen diversas características en común: tienen una alta incidencia con la vejez, concentraciones altas de andrógenos, respondiendo a terapias para disminuir sus concentraciones.²¹ De igual forma comparten diversos factores de patogénesis tales como la raza, la variación geográfica y posiblemente la dieta rica en grasas. De esta forma la incidencia en hombres negros es 37% más alta que en hombres blancos; ambas enfermedades las padecen poco los asiáticos, mientras en países como Suecia, Noruega, Estados Unidos; en donde el consumo de grasas es superior a los 120 g por día, el índice de mortalidad es muy alto.²²⁻²⁴

2.3.1 DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

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

Examen físico. Consiste en una examinación digital rectal, el cual detecta anomalías tales como un crecimiento en la próstata que puede ser indicativo de cáncer.

Pruebas de sangre y otros. Una cantidad elevada de Antígeno Prostático Específico (APE) puede sugerir cáncer.

Imagenología. Si el cáncer ha sido diagnosticado se realiza un escaneo para determinar si el cáncer ha avanzado más allá de la próstata.

Biopsia. El cáncer es diagnosticado mediante una biopsia. Ésta generalmente se realiza empleando una guía de ultrasonido y sedantes. La aguja penetra por el recto y remueve una parte del tejido.

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

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

2.4 ANTIANDRÓGENOS

Un antiandrógeno es una molécula que antagoniza los efectos de la testosterona en los órganos o tejidos sensibles a los andrógenos, bloqueando o disminuyendo la efectividad androgénica. Los antiandrógenos pueden actuar de diferentes formas: interfiriendo en la entrada de los andrógenos a la célula blanco, bloqueando la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona o compitiendo por el receptor androgénico. Estos agentes tienen un potencial uso terapéutico en el tratamiento de diversas patologías como el acné, la virilización de la mujer, hipersexualidad en hombre, alopecia androgénica, anticonceptivos masculinos y desde luego en el cáncer de próstata e HPB.^{25,26}

Los antiandrógenos pueden ser de origen natural (progesterona) o sintético (esteroidales o no esteroidales). Los antiandrógenos esteroidales son de mayor interés terapéutico, dentro de los más comunes se encuentran el acetato de ciproterona (ACP) (**1**), finasterida (Proscar) (**2**), oxendolona (**3**) y BOMT (**4**) (Figura 5). Estos derivados esteroidales presentan grupos funcionales importantes en C-17 lo que le confiere actividad antiandrogénica considerable.

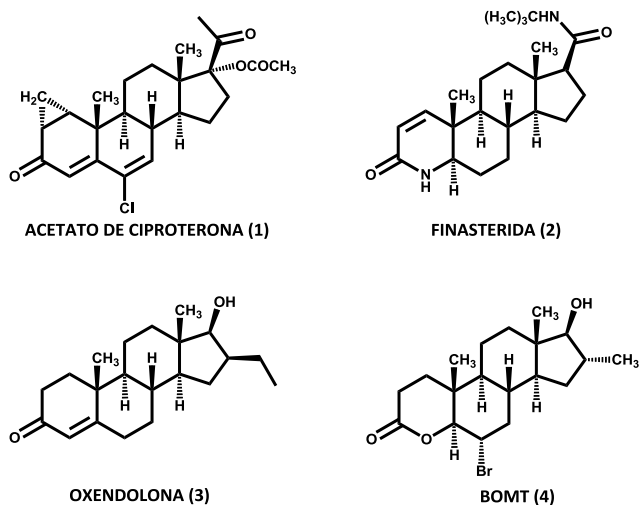


Figura 5. Principales antiandrógenos esteroidales utilizados en la terapéutica

Gran parte de estos agentes tienen diferente mecanismo de acción y muestran efectos secundarios severos que disminuyen su utilidad clínica. El ACP (1) es tal vez el antiandrógeno más conocido, es el prototipo de compuestos que compiten con la dihidrotestosterona por el sitio de unión en el receptor androgénico.^{27,28} La finasterida (2), conocida comercialmente como Proscar actúa inhibiendo la enzima 5 α -reductasa tipo II, reduciendo drásticamente los niveles de dihidrotestosterona.²⁹ La oxendolona (3) y BOMT (4) han sido menos estudiados pero presentan actividad antiandrogénica al competir con el receptor androgénico³⁰. En cuanto a los efectos colaterales, se pueden presentar anomalías tales como progesteronales y de conducta sexual, hasta anomalías hormonales, como la pérdida del líbido, ginecomastía, impotencia sexual, anomalías en el esperma y corazón y atrofia celular.³¹⁻³⁴

Por otra parte, los antiandrógenos no esteroidales presentan diferencias en su estructura y mecanismos de acción. Entre los más utilizados se encuentran la flutamida (5), bicalutamida (6) y ketoconazol (7) (Figura 6).

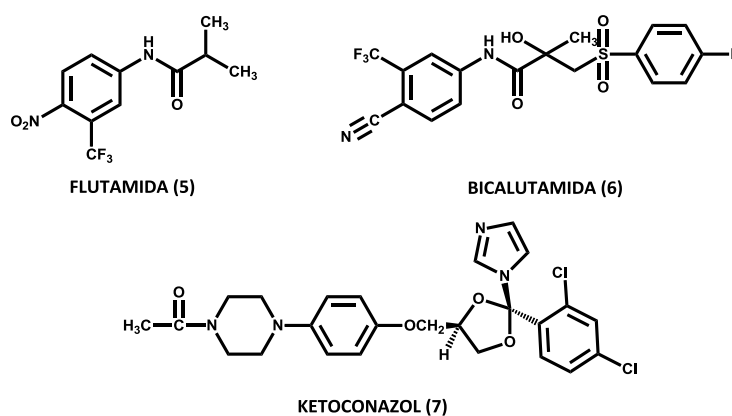


Figura 6. Ejemplos de antiandrógenos no esteroidales

El requerimiento molecular esteroide absoluto para que una molécula presentara actividad antiandrogénica, interactuando con el receptor androgénico fue invalidado cuando se introdujo la flutamida. Este agente no esteroide compite con los dominios de unión para la dihidrotestosterona en el receptor androgénico, cuya cadena lateral le permite adquirir la suficiente flexibilidad que asume un andrógeno.³⁵ La bicalutamida es un antiandrógeno no esteroide periféricamente selectivo, careciendo de acción sobre la glándula pituitaria o sobre el hipotálamo. Se ha demostrado que el mecanismo de acción de este agente radica en su afinidad con el receptor androgénico compitiendo con la dihidrotestosterona en los dominios de unión.³⁶ El ketoconazol es un agente que disminuye drásticamente la producción de testosterona, debido a que interactúa con el receptor androgénico e inhibe el citocromo P-450, involucrado en su biogénesis.^{37,38} Aunque esta clase de antiandrógenos no presentan efectos agonistas hormonales, han mostrado severos efectos colaterales, incluyendo hepatotoxicidad, diarreas, náuseas y vómitos. Por otro lado, la desventaja más grande que presentan



estos agentes es la vida media muy corta y como resultado mayores dosis en tiempos cortos que se asocian a efectos secundarios inaceptables.^{39,40}



3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

Si se considera que la posición 17 del núcleo esteroidal es fundamental para la selectividad y la potencia inhibitoria de la molécula, entonces se espera que mediante la introducción de un heteroátomo se definan los requerimientos estructurales, electrónicos, y estéricos que son determinantes para el perfil antiandrogénico de estos derivados.

3.2 OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este proyecto consta en sintetizar nuevos antiandrógenos esteroidales que contengan un núcleo heteroaromático en C-17 y un éster alicíclico en C-3 en el esqueleto de la deshidroepiandrosterona para proporcionarle liposolubilidad y facilitar el paso a través de la membrana celular. Determinar la actividad antiandrogénica de los compuestos finales mediante pruebas in vivo.

3.3 OBJETIVOS PARTICULARES

3.3.1 Desarrollar y estandarizar la ruta sintética para formar un éster alicíclico en C-3, realizar la reacción de Vilsmeier-Haack para introducir un formilo α,β -insaturado en C-16 y así activar la posición C-17 del esqueleto esteroidal para posteriormente sustituir por pirazol y carbazol en C-17.

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

3.3.3 Realizar la evaluación in vivo e in vitro de los compuestos finales y así hacer un comparativo con el antiandrógeno disponible en el mercado finasterida (Proscar)

3.3.4 En base a los resultados evaluar la influencia que produce el éster en C-3 y el pirazol y carbazol en C-17 en la actividad antiandrogénica.

4. DESARROLLO EXPERIMENTAL

El trabajo experimental está compuesto de dos partes: la primera parte en la que se describe la metodología química empleada para sintetizar los compuestos mostrados en la **Figura 7**, este trabajo fue realizado en el laboratorio L-125 del Conjunto E de la Facultad de Química, UNAM, y la segunda parte que describe la metodología seguida para la evaluación biológica de los compuestos sintetizados realizada en el Laboratorio de Hormonas (G-006) del Departamento de Sistemas Biológicos de la UAM-Xochimilco a cargo de la Dra. Marisa Cabeza Salinas.

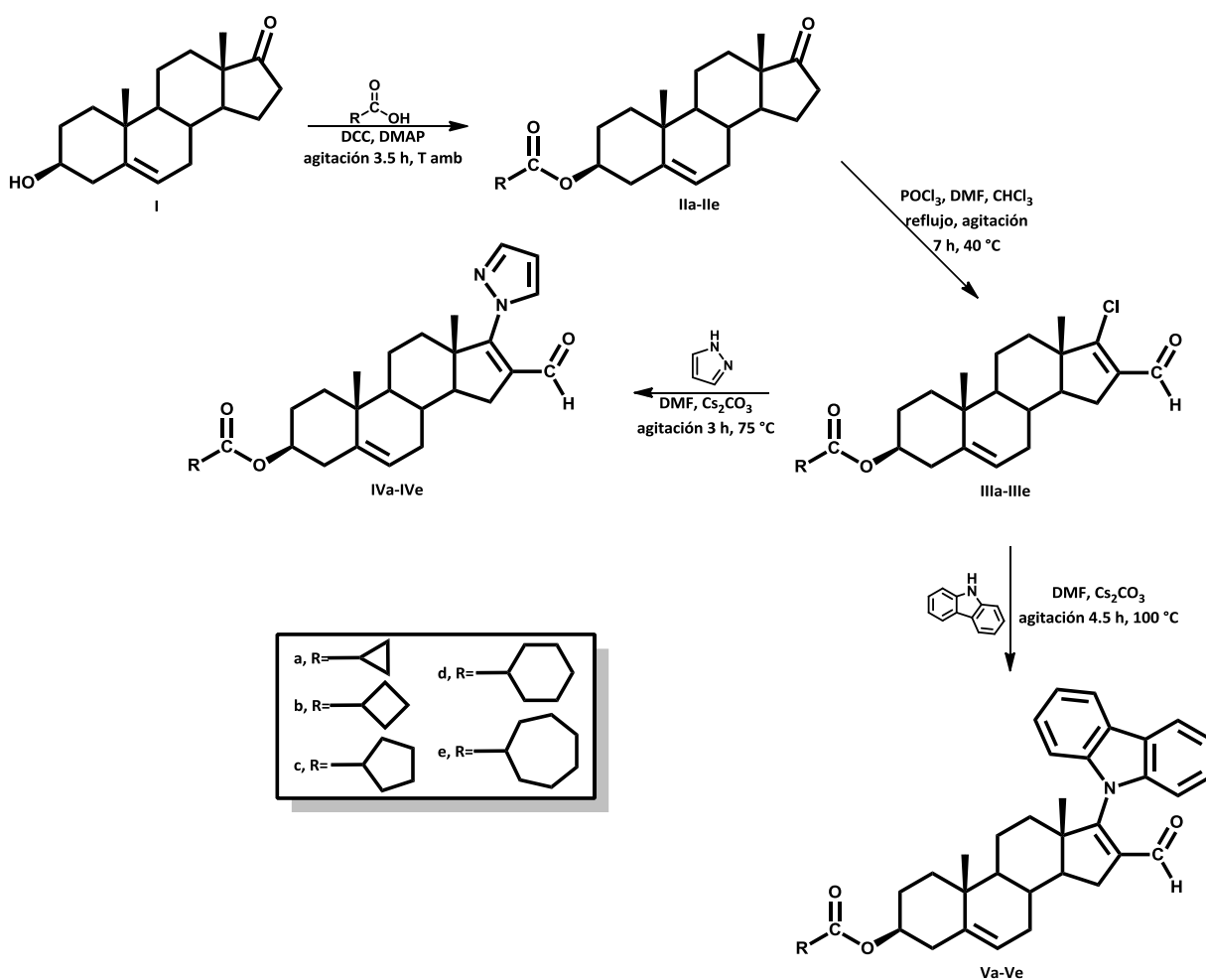


Figura 7. Ruta sintética de los nuevos derivados esteroidales

4.1 PARTE QUÍMICA

4.1.1 INSTRUMENTACIÓN

Los puntos de fusión de los compuestos se determinaron en un aparato Fisher-Jones y no se encuentran corregidos. Los equipos utilizados en la caracterización espectroscópica fueron los siguientes: para la Espectrofotometría de Absorción de Infrarrojo (IR) un equipo Perkin Elmer 549B, utilizando técnica de pastilla de KBr, y para la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN¹H) y de carbono (RMN¹³C) se emplearon los equipos Varian, Gemini 200 y VRX-300s, utilizando CDCl₃ como disolvente: los desplazamientos químicos (δ) están reportados en ppm referidos al tetrametilsilano (TMS).

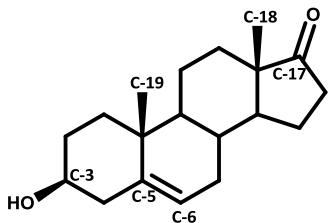
Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Therma-DFS, empleando la técnica FAB, utilizando una matriz de alcohol m-nitrobencílico que fue irradiada con átomos de cesio a temperatura menor de 50 °C.

4.1.2 MÉTODOS GENERALES DE ANÁLISIS

La pureza de los productos y el avance de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatoplasmas de gel de sílice (60F 254, Merck), un sistema de elución de n-hexano-acetato de etilo en diferentes proporciones y utilizando como revelador una solución de CoCl₂ al 2% en H₂SO₄ 2N. Algunos productos fueron purificados por cromatografía en columna (CC), utilizando como fase adsorbente gel de sílice 60 (Merck) o en su caso Florisil 200 (Aldrich) y una mezcla de elución adecuada para cada caso.

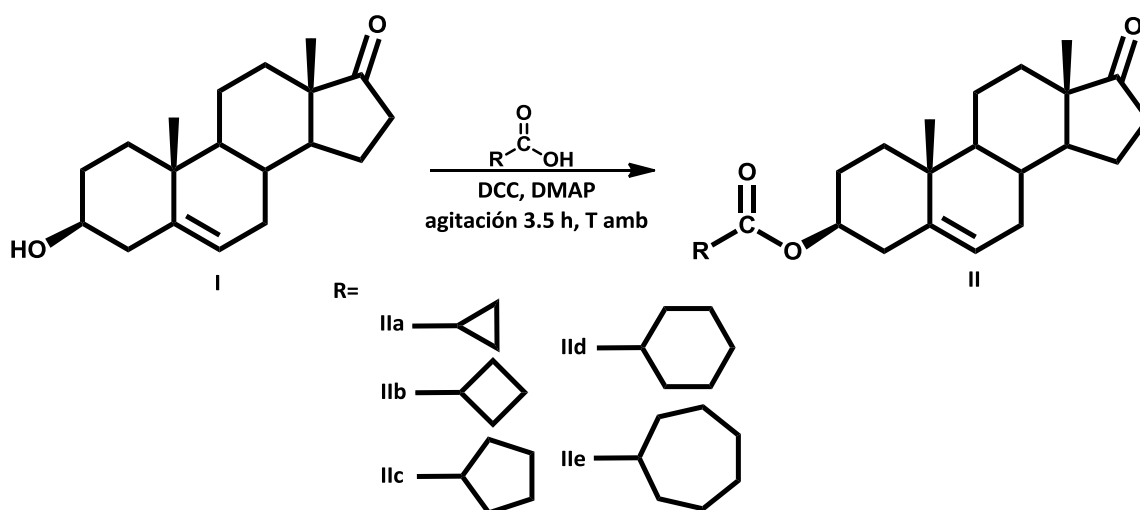
4.1.3 METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Tabla 1. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (II).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₂₈ O ₂
Peso molecular (uma)	288
Punto de fusión (°C)	135-137
	
Valor espectroscópico	Asignación

IR (cm ⁻¹)	
3425 (M)	O-H en C-3
2931 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1742 (S)	C=O de cetona en C-17
RMN ¹ H (ppm)	POSICIÓN (H)
0.87 (s, 3H)	18
1.02 (s, 3H)	19
3.51 (m, 1H)	3
5.37 (d, J=5.0 Hz, 1H)	6
RMN ¹³ C (ppm)	POSICIÓN (C)
13.53	18
19.41	19
71.58	3
120.89	6
141.01	5
221.15	17
EM FAB ⁺ (m/z)	
289	M ⁺ +H

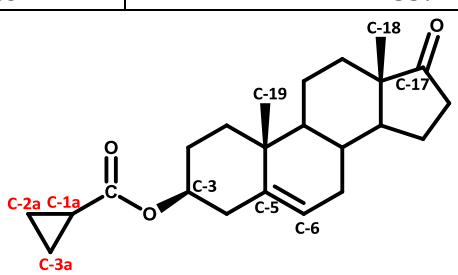
4.1.3.1 Síntesis del 3 β -alquiloiloxi-5-androsten-17-ona (IIa-IIe)



En un matraz bola se colocó 1 g (3.47 mmol) de I disuelto en 20 mL de CHCl₃, se adicionaron 2.14 g (10.41 mmol) de DCC y 0.850 g (6.94 mmol) de DMAP. Posteriormente se adicionó 13.88 mmol del ácido. La mezcla se mantuvo en agitación

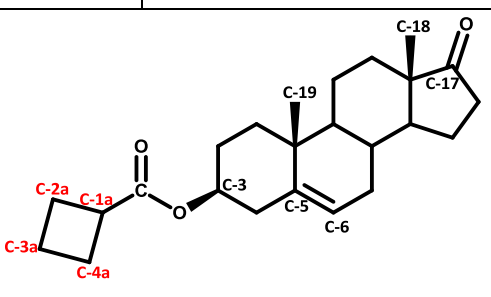
por 3.5 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 15 mL de hexano para precipitar y eliminar la DCU formada y se filtró por gravedad. El filtrado se lavó tres veces con una solución de HCl al 10% y tres veces con una solución saturada de NaHCO₃. Se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró. El producto se purificó mediante una recrystalización en MeOH. Se obtuvo un sólido blanco.

Tabla 2. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₃ H ₃₂ O ₃
Peso molecular (uma)	356
Punto de fusión (°C)	197-200
Rendimiento	85%
	
Valor espectroscópico	Asignación
IR (cm⁻¹)	
2947 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1736 (S)	C=O de cetona en C-17
1712 (S)	C=O de éster en C-3
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
0.89 (s, 3H)	18
1.06 (s, 3H)	19
4.6 (m, 1H)	3
5.4 (d, J=5.1 Hz, 1H)	6
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
8.3	2a y 3a
13.1	1a
13.5	18
19.33	19
73.6	3
121.76	6
139.99	5

174.25	Carbonilo de éster
220.98	17
EM FAB⁺ (m/z)	
357	M ⁺ +H

Tabla 3. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₄ H ₃₄ O ₃
Peso molecular (uma)	370
Punto de fusión (°C)	180-181
Rendimiento	84%
	
Valor espectroscópico	Asignación
IR (cm⁻¹)	
2942 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1735 (S)	C=O de cetona en C-17
1720 (S)	C=O de éster en C-3
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
3.06 (m, 1H)	1a
0.86 (s, 3H)	18
1.02 (s, 3H)	19
4.61 (m, 1H)	3
5.38 (d, J=5.1 Hz, 1H)	6
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
18.33	3a
25.2	2a y 4a
38.06	1a
13.52	18
19.33	19
73.34	3



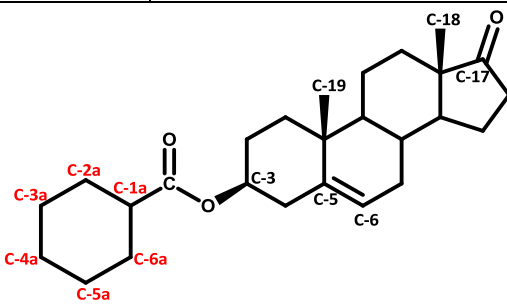
121.74	6
140	5
174.91	Carbonilo de éster
220.97	17
EM FAB⁺ (m/z)	
371	M ⁺ +H

Tabla 4. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₆ O ₃
Peso molecular (uma)	384
Punto de fusión (°C)	175-177
Rendimiento	88%
Valor espectroscópico	Asignación
IR (cm⁻¹)	
2945 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1735 (S)	C=O de cetona en C-17
1723 (S)	C=O de éster en C-3
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
2.67 (m, 1H)	1a
0.86 (s, 3H)	18
1.03 (s, 3H)	19
4.58 (m, 1H)	3
5.37 (d, J=5.1 Hz, 1H)	6
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
25.78	3a y 4a
29.99	2a y 5a
44.01	1a

13.51	18
19.33	19
73.27	3
121.69	6
140.01	5
176.18	Carbonilo de éster
221	17
EM FAB⁺ (m/z)	
385	M ⁺ +H

Tabla 5. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IId).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₆ H ₃₈ O ₃
Peso molecular (uma)	398
Punto de fusión (°C)	157-158
Rendimiento	90%
	
Valor espectroscópico	Asignación
IR (cm⁻¹)	
2928 (S)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1736 (S)	C=O de cetona en C-17
1725 (S)	C=O de éster en C-3
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
0.86 (s, 3H)	18
1.02 (s, 3H)	19
4.57 (m, 1H)	3
5.38 (d, J=5.1 Hz, 1H)	6
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
25.68	4a
25.33	3a y 5a



28.79	2a y 6a
43.35	1a
13.51	18
19.33	19
73.14	3
121.72	6
140.01	5
175.59	Carbonilo de éster
221.14	17
EM FAB⁺ (m/z)	
399	M ⁺ +H

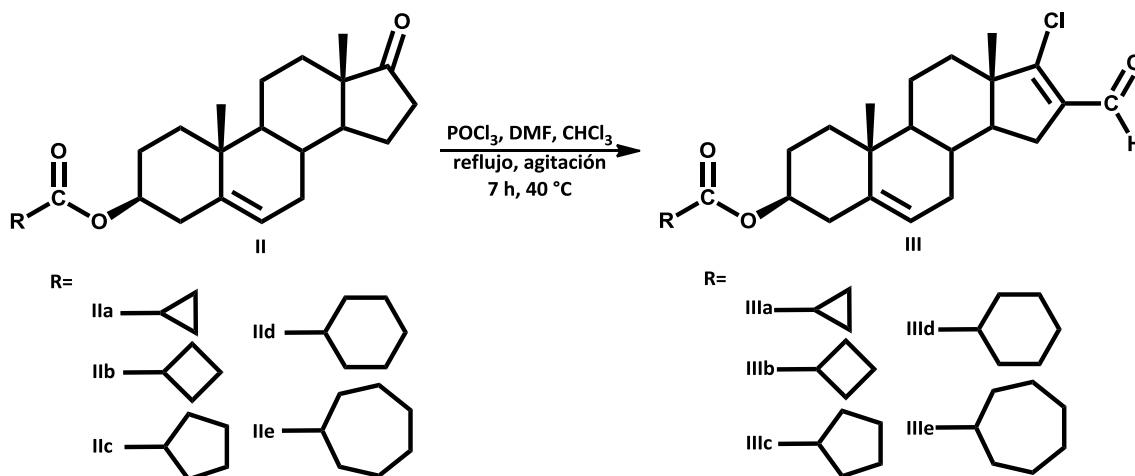
Tabla 6. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₇ H ₄₀ O ₃
Peso molecular (uma)	412
Punto de fusión (°C)	160-162
Rendimiento	88%
Valor espectroscópico	Asignación
IR (cm⁻¹)	
2923 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1737 (S)	C=O de cetona en C-17
1723 (S)	C=O de éster en C-3
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
0.85 (s, 3H)	18
1.01 (s, 3H)	19
4.55 (m, 1H)	3
5.37 (d, J=5.1 Hz, 1H)	6



RMN ¹³ C (ppm)	POSICIÓN (C)
28.19	4a y 5a
26.32	3a y 6a
31.42	2a y 7a
47.52	1a
13.48	18
19.3	19
73.19	3
121.7	6
139.97	5
176.64	Carbonilo de éster
221.41	17
EM FAB ⁺ (m/z)	
413	M ⁺ +H

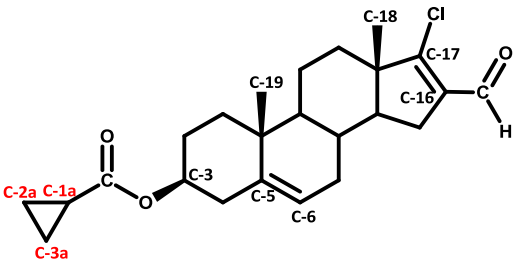
4.1.3.2 Síntesis del 3β-alkiloiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno por reacción de formilación de Vilsmeier-Haack (IIIa-IIIe)



En un matraz de dos bocas se colocó un refrigerante, el sistema se selló y por una de las dos bocas se colocó un embudo de adición, el matraz se sumergió en un baño de hielo y se adicionó 5 mL de POCl_3 y posteriormente haciendo uso del embudo de adición se agregó gota a gota y con agitación constante 5 mL de DMF previamente secada. Concluido esto, se retiró el baño de hielo del matraz y se colocó sobre una canastilla de calentamiento conectada a un reóstato. Por otro lado se disolvió 1 g de

éster (**Ila-Ile**) en 5 mL de CHCl_3 y se adicionó a la mezcla de POCl_3 -DMF, el sistema se selló completamente y se mantuvo a reflujo y con atmosfera de N_2 durante 7 h a 40°C . Una vez terminado el tiempo de reacción se adicionó al matraz de reacción 10 mL de CHCl_3 , la mezcla de reacción se vertió sobre 50 mL de una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo tres veces con 100 mL de CHCl_3 , la fase orgánica se lavó tres veces con 100 mL de una solución saturada de NaHCO_3 y por último con agua destilada. Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró en rotavapor obteniendo un crudo amarillo aceitoso. El crudo se purificó en columna empacada con sílica gel y se eluyó con una mezcla de hexano-acetato 9:1, se obtuvo un polvo blanco cristalino (**Illa-Ille**) y como subproducto de reacción el compuesto desformilado.

Tabla 7. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (Illa).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClO}_3$
Peso molecular (uma)	402
Punto de fusión ($^\circ\text{C}$)	114-115
Rendimiento	68%
	
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
204.57	Cloro en C-17
257.91	Conjugación del aldehído α,β insaturado
IR (cm^{-1})	
2928 (M)	C-H de $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2$
1717 (S)	C=O de éster en C-3
1674 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ^1H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
0.97 (s, 3H)	18
1.04 (s, 3H)	19
4.59 (m, 1H)	3
5.37 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)	6
9.96 (s, 1H)	Protón del formilo



RMN ¹³ C (ppm)	POSICIÓN (C)
8.32	2a y 3a
13.1	1a
19.21	18
20.30	19
73.54	3
121.73	6
136.41	5
140.06	16
162.23	17
174.24	Carbonilo de éster
188.03	Carbonilo de aldehído
EM FAB ⁺ (m/z)	
403	M ⁺ +H

Tabla 8. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₅ H ₃₃ ClO ₃
Peso molecular (uma)	416
Punto de fusión (°C)	154-155
Rendimiento	69%
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
204.07	Cloro en C-17
257.92	Conjugación del aldehído α,β insaturado
IR (cm⁻¹)	
2941 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1719 (S)	C=O de éster en C-3
1671 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16



RMN ¹ H (ppm)	POSICIÓN (H)
3.1 (m, 1H)	1a
1.0 (s, 3H)	18
1.07 (s, 3H)	19
4.61 (m, 1H)	3
5.4 (d, J=5.1 Hz, 1H)	6
9.99 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³ C (ppm)	POSICIÓN (C)
18.24	3a
25.12	2a y 4a
38.21	1a
19.14	18
20.2	19
73.19	3
121.63	6
136.31	5
139.97	16
162.21	17
174.84	Carbonilo de éster
187.99	Carbonilo de aldehído
EM FAB ⁺ (m/z)	
417	M ⁺ +H

Tabla 9. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₆ H ₃₅ ClO ₃
Peso molecular (uma)	430
Punto de fusión (°C)	168-170
Rendimiento	72%



Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
204.34	Cloro en C-17
258	Conjugación del aldehído α,β insaturado
IR (cm⁻¹)	
2946 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1719 (S)	C=O de éster en C-3
1671 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm) POSICIÓN (H)	
2.7 (m, 1H)	1a
1.0 (s, 3H)	18
1.07 (s, 3H)	19
4.6 (m, 1H)	3
5.4 (d, J=5.0 Hz, 1H)	6
9.99 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³C (ppm) POSICIÓN (C)	
25.81	3a y 4a
30	2a y 5a
44.02	1a
19.23	18
20.3	19
73.22	3
121.68	6
136.42	5
140.11	16
162.22	17
176.17	Carbonilo de éster
188.02	Carbonilo de aldehído
EM FAB⁺ (m/z)	
431	M ⁺ +H

Tabla 10. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIId).

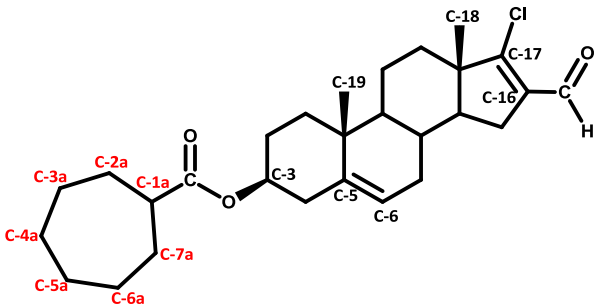
Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₇ H ₃₇ ClO ₃



Peso molecular (uma)	444
Punto de fusión (°C)	171-173
Rendimiento	72%
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
204.40	Cloro en C-17
257.82	Conjugación del aldehído α,β insaturado
IR (cm⁻¹)	
2929 (S)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1727 (S)	C=O de éster en C-3
1668 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	POSICIÓN (H)
1.0 (s, 3H)	18
1.07 (s, 3H)	19
4.6 (m, 1H)	3
5.4 (d, J=5.1 Hz, 1H)	6
9.99 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³C (ppm)	POSICIÓN (C)
25.77	4a
25.43	3a y 5a
28.45	2a y 6a
43.35	1a
19.22	18
20.3	19
73.06	3
121.69	6
136.42	5
140.1	16
162.23	17
175.52	Carbonilo de éster
188.03	Carbonilo de aldehído

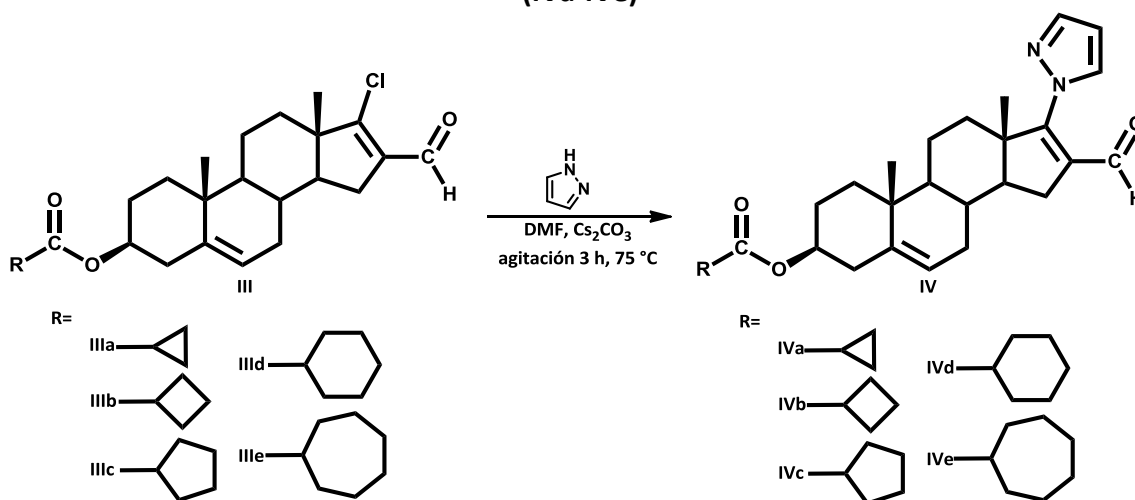
EM FAB ⁺ (m/z)	
445	M ⁺ +H

Tabla 11. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₈ H ₃₉ ClO ₃
Peso molecular (uma)	458
Punto de fusión (°C)	168-170
Rendimiento	69%
	
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
208.10	Cloro en C-17
257.03	Conjugación del aldehído α,β insaturado
IR (cm⁻¹)	
2927 (S)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1728 (S)	C=O de éster en C-3
1667 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
0.97 (s, 3H)	18
1.04 (s, 3H)	19
4.58 (m, 1H)	3
5.37 (d, J=5.5 Hz, 1H)	6
9.96 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
28.22	4a y 5a
26.34	3a y 6a
30.43	2a y 7a
45.14	1a

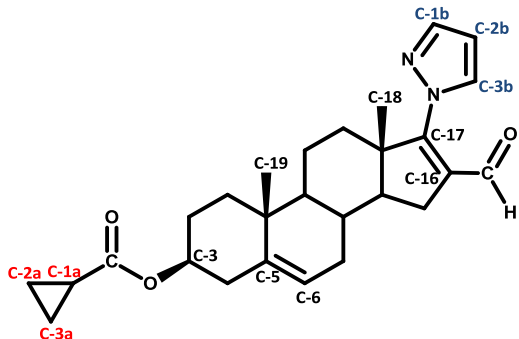
19.21	18
20.28	19
73.06	3
121.66	6
136.4	5
140.08	16
162.23	17
176.46	Carbonilo de éster
188.02	Carbonilo de aldehído
EM FAB⁺ (m/z)	
459	M ⁺ +H

4.1.3.3 Síntesis del 3 β -alquiloiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa-IVe)



En un matraz bola pequeño se colocó 2 mL de DMF previamente secada y 300 mg del compuesto (IIIa-IIIe), posteriormente se pesó 730 mg de Cs₂CO₃ y se agregó a la mezcla de reacción junto con un agitador magnético, el matraz se colocó sobre un baño de arena a 80 °C y se esperó a que la mezcla de reacción estabilizara su temperatura a 75 °C, la reacción se llevó a cabo en 3 h en atmosfera de N₂ y se siguió por CCF. Terminado el tiempo de reacción se precipitó el compuesto con una mezcla de agua-hielo y posteriormente se filtró al vacío, el crudo se purificó en una columna cromatografía empacada con florisil 60 (Aldrich) y se eluyó con una mezcla hexano-acetato-cloroformo, el procedimiento de purificado se siguió por CCF, se concentró en rotavapor y se obtuvo un polvo color hueso (IVa-IVe).

Tabla 12. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₃
Peso molecular (uma)	434
Punto de fusión (°C)	212-214
Rendimiento	57%
	
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
296.26	Aldehído α,β insaturado conjugado con pirazol
IR (cm⁻¹)	
2915 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1597 (S)	C=N de pirazol
1725 (S)	C=O de éster en C-3
1650 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
6.45 (t, 1H)	2b
7.73 (d, J=2.3 Hz, 1H)	3b
7.74 (d, J=1.6 Hz, 1H)	1b
1.07 (s, 3H)	18
1.20 (s, 3H)	19
4.6 (m, 1H)	3
5.4 (d, J=5.1 Hz, 1H)	6
10.11 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
8.32	2a y 3a
13.1	1a
107.9	2b
130.54	3b



142.44	1b
19.21	18
20.51	19
73.56	3
121.86	6
129.5	16
139.98	5
160.99	17
174.22	Carbonilo de éster
190.41	Carbonilo de aldehído
EM FAB⁺ (m/z)	
435	M ⁺ +H

Tabla 13. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).

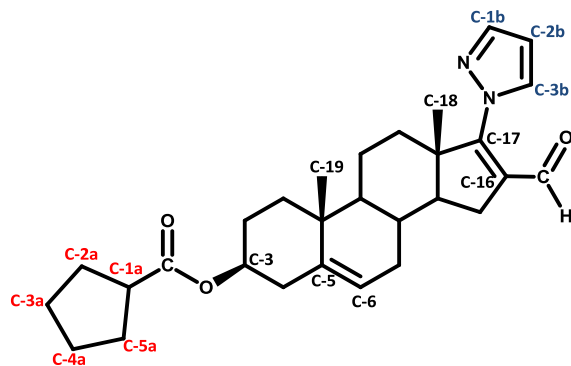
Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₂₈ H ₃₆ N ₂ O ₃
Peso molecular (uma)	448
Punto de fusión (°C)	199-201
Rendimiento	57%
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
294.11	Aldehído α,β insaturado conjugado con pirazol
IR (cm⁻¹)	
2930 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1597 (S)	C=N de pirazol
1722 (S)	C=O de éster en C-3



1646 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ^1H (ppm)	POSICIÓN (H)
3.1 (m, 1H)	1a
6.46 (t, 1H)	2b
7.73 (d, $J=2.3$ Hz, 1H)	3b
7.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)	1b
1.08 (s, 3H)	18
1.21 (s, 3H)	19
4.6 (m, 1H)	3
5.41 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)	6
10.12 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ^{13}C (ppm)	POSICIÓN (C)
18.34	3a
25.21	2a y 4a
38.32	1a
107.9	2b
130.54	3b
142.45	1b
19.22	18
20.36	19
73.31	3
121.86	6
129.53	16
140.02	5
161.01	17
174.91	Carbonilo de éster
190.41	Carbonilo de aldehído
EM FAB$^+$ (m/z)	
449	$\text{M}^+ + \text{H}$

Tabla 14. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	$\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$
Peso molecular (uma)	462
Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$)	258-261
Rendimiento	63%



Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
297.22	Aldehído α,β insaturado conjugado con pirazol
IR (cm⁻¹)	
2914 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1597 (S)	C=N de pirazol
1723 (S)	C=O de éster en C-3
1653 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
2.71 (m, 1H)	1a
6.46 (t, 1H)	2b
7.73 (d, J=2.3 Hz, 1H)	3b
7.75 (d, J=1.6 Hz, 1H)	1b
1.07 (s, 3H)	18
1.20 (s, 3H)	19
4.61 (m, 1H)	3
5.41 (d, J=4.7 Hz, 1H)	6
10.12 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
25.39	3a y 4a
29.54	2a y 5a
44.37	1a
103.16	2b
135.27	3b
140.55	1b
19.16	18
21.06	19
68.5	3
117.08	6



125.8	16
137.71	5
156.27	17
171.44	Carbonilo de éster
185.69	Carbonilo de aldehído
EM FAB⁺ (m/z)	
463	M ⁺ +H

Tabla 15. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).

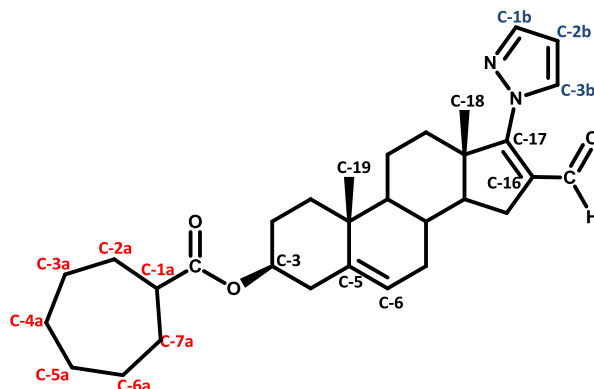
Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₃₀ H ₄₀ N ₂ O ₃
Peso molecular (uma)	476
Punto de fusión (°C)	257-259
Rendimiento	64%
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
297.70	Aldehído α,β insaturado conjugado con pirazol
IR (cm⁻¹)	
2937 (S)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1596 (S)	C=N de pirazol
1723 (S)	C=O de éster en C-3
1650 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
6.47 (t, 1H)	2b
7.73 (d, J=2.3 Hz, 1H)	3b



7.75 (d, $J=1.6$ Hz, 1H)	1b
1.08 (s, 3H)	18
1.21 (s, 3H)	19
4.62 (m, 1H)	3
5.41 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)	6
10.12 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ^{13}C (ppm)	POSICIÓN (C)
25.77	4a
25.43	3a y 5a
28.32	2a y 6a
43.35	1a
107.89	2b
130.55	3b
142.45	1b
19.22	18
20.51	19
73.08	3
121.83	6
129.53	16
140.01	5
161.01	17
175.53	Carbonilo de éster
190.42	Carbonilo de aldehído
EM FAB$^+$ (m/z)	
477	$\text{M}^+ + \text{H}$

Tabla 16. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).

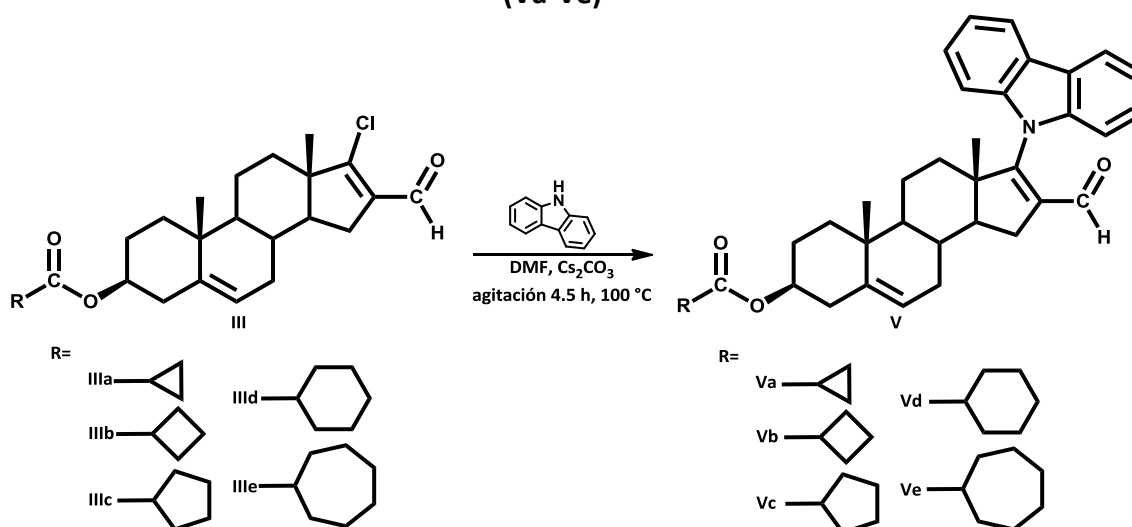
Propiedad	Valor
Fórmula molecular	$\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$
Peso molecular (uma)	490
Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$)	225-228
Rendimiento	59%



Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
296.18	Aldehído α,β insaturado conjugado con pirazol
IR (cm⁻¹)	
2934 (S)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1596 (S)	C=N de pirazol
1726 (S)	C=O de éster en C-3
1650 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
6.46 (t, 1H)	2b
7.73 (d, J=2.3 Hz, 1H)	3b
7.77 (d, J=1.6 Hz, 1H)	1b
1.08 (s, 3H)	18
1.21 (s, 3H)	19
4.57 (m, 1H)	3
5.41 (d, J=4.7 Hz, 1H)	6
10.13 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
28.23	4a y 5a
26.36	3a y 6a
30.84	2a y 7a
45.16	1a
107.89	2b
130.54	3b
142.45	1b
19.22	18
20.51	19
73.1	3

121.82	6
129.53	16
140.02	5
161.01	17
176.47	Carbonilo de éster
190.42	Carbonilo de aldehído
EM FAB⁺ (m/z)	
491	M ⁺ +H

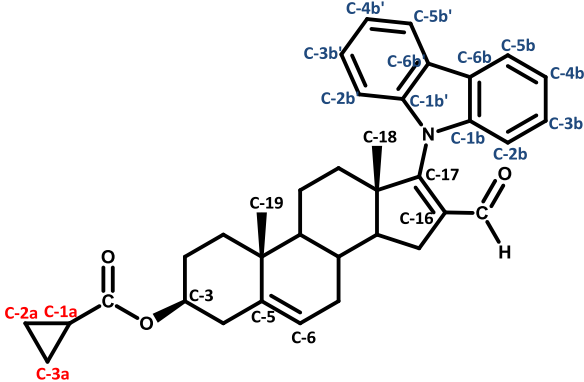
4.1.3.4 Síntesis del 3 β -alquiloiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va-Ve)^{42,43}



En un matraz bola pequeño se colocó 4 mL de DMF previamente secada y 400 mg del compuesto (IIIa-IIIe), posteriormente se pesó 978 mg de Cs₂CO₃ y se agregó a la mezcla de reacción junto con un agitador magnético, el matraz se colocó sobre un baño de arena a 105 °C y se esperó a que la mezcla de reacción estabilizara su temperatura a 100 °C, la reacción se llevó a cabo en 4.5 h en atmósfera de N₂ y se siguió por CCF. Terminado el tiempo de reacción se agregó al matraz unas gotas de agua destilada con el fin de eliminar el Cs₂CO₃ restante y posteriormente se adicionó 20 mL de CHCl₃ para disolver toda la fase orgánica, se llevó a rotavapor para eliminar la totalidad de CHCl₃; la DMF y agua restante se eliminó por medio de vacío durante toda la noche hasta llegar a sequedad total.

El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empacada con florisil 200 (Aldrich) y se eluyó con una mezcla hexano-acetato-cloroformo hasta aislar el compuesto, se concentró en rotavapor obteniéndose un producto aceitoso amarillo el cual se recristalizó en una mezcla de hexano-metanol, se obtuvo un polvo blanco cristalino (Va-Ve).

Tabla 17. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₃₆ H ₃₉ NO ₃
Peso molecular (uma)	533
Punto de fusión (°C)	238-240
Rendimiento	47%
	
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
245.53	Aldehído α,β insaturado
287.51	Aldehído α,β insaturado conjugado con un anillo aromático del carbazol
341.72	Aldehído α,β insaturado conjugado con dos anillos aromáticos del carbazol
IR (cm⁻¹)	
2938 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1267 (M)	C-N de C-17 con Carbazol
1725 (S)	C=O de éster en C-3
1636 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
8.07 (d, 2H, J=7.7 Hz)	5b y 5b'
7.34 (t, 2H, J=7.4 Hz)	4b y 4b'
7.49 (t, 2H, J=7.8 Hz)	3b y 3b'
7.39 (d, 2H, J=8.2 Hz)	2b y 2b'
1.08 (s, 3H)	18
1.13 (s, 3H)	19
4.57 (m, 1H)	3
5.31 (d, J=4.2 Hz, 1H)	6
8.14 (s, 1H)	Protón del formilo



RMN ¹³ C (ppm)	POSICIÓN (C)
8.32	2a y 3a
13.09	1a
127.08	6b y 6b'
121.52	5b y 5b'
120.38	4b y 4b'
124.7	3b y 3b'
111.38	2b y 2b'
127.75	1b y 1b'
19.37	18
20.35	19
73.56	3
121.6	6
126.34	16
139.98	5
139.43	17
174.22	Carbonilo de éster
208.87	Carbonilo de aldehído
EM FAB ⁺ (m/z)	
534	M ⁺ +H

Tabla 18. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).

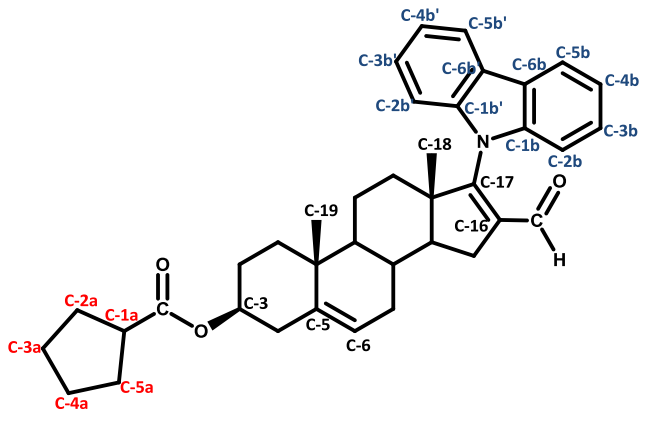
Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₃₇ H ₄₁ NO ₃
Peso molecular (uma)	547
Punto de fusión (°C)	247-250
Rendimiento	49%



Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
247.64	Aldehído α,β insaturado
286.54	Aldehído α,β insaturado conjugado con un anillo aromático del carbazol
341.80	Aldehído α,β insaturado conjugado con dos anillos aromáticos del carbazol
IR (cm⁻¹)	
2937 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1249 (M)	C-N de C-17 con Carbazol
1717 (S)	C=O de éster en C-3
1635 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
3.08 (m, 1H)	1a
8.07 (d, 2H, J=7.7 Hz)	5b y 5b'
7.34 (t, 2H, J=7.5 Hz)	4b y 4b'
7.49 (t, 2H, J=7.8 Hz)	3b y 3b'
7.4 (d, 2H, J=8.2 Hz)	2b y 2b'
1.08 (s, 3H)	18
1.13 (s, 3H)	19
4.56 (m, 1H)	3
5.31 (d, J=4.3 Hz, 1H)	6
8.14 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³C (ppm)	
POSICIÓN (C)	
18.34	3a
25.2	2a y 4a
38.31	1a
127.06	6b y 6b'
121.6	5b y 5b'
120.4	4b y 4b'
124.7	3b y 3b'
111.39	2b y 2b'
127.76	1b y 1b'
19.39	18
20.35	19
73.3	3
121.54	6
126.35	16

139.98	5
139.41	17
174.91	Carbonilo de éster
208.92	Carbonilo de aldehído
EM FAB⁺ (m/z)	
548	M ⁺ +H

Tabla 19. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₃₈ H ₄₃ NO ₃
Peso molecular (uma)	561
Punto de fusión (°C)	240-242
Rendimiento	48%
	
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
245.62	Aldehído α,β insaturado
287.71	Aldehído α,β insaturado conjugado con un anillo aromático del carbazol
341.67	Aldehído α,β insaturado conjugado con dos anillos aromáticos del carbazol
IR (cm⁻¹)	
2936 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1273 (W)	C-N de C-17 con Carbazol
1724 (S)	C=O de éster en C-3



1636 (M)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ^1H (ppm)	POSICIÓN (H)
2.68 (m, 1H)	1a
8.07 (d, 2H, $J=7.7$ Hz)	5b y 5b'
7.34 (t, 2H, $J=7.5$ Hz)	4b y 4b'
7.49 (t, 2H, $J=7.8$ Hz)	3b y 3b'
7.4 (d, 2H, $J=8.1$ Hz)	2b y 2b'
1.08 (s, 3H)	18
1.13 (s, 3H)	19
4.57 (m, 1H)	3
5.31 (d, $J=4.3$ Hz, 1H)	6
8.14 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ^{13}C (ppm)	POSICIÓN (C)
25.8	3a y 4a
30	2a y 5a
44.01	1a
127.07	6b y 6b'
121.54	5b y 5b'
120.38	4b y 4b'
124.7	3b y 3b'
111.37	2b y 2b'
127.74	1b y 1b'
19.39	18
20.35	19
73.23	3
121.52	6
126.33	16
140.01	5
139.41	17
176.15	Carbonilo de éster
208.85	Carbonilo de aldehído
EM FAB$^+$ (m/z)	
562	$\text{M}^+\text{+H}$

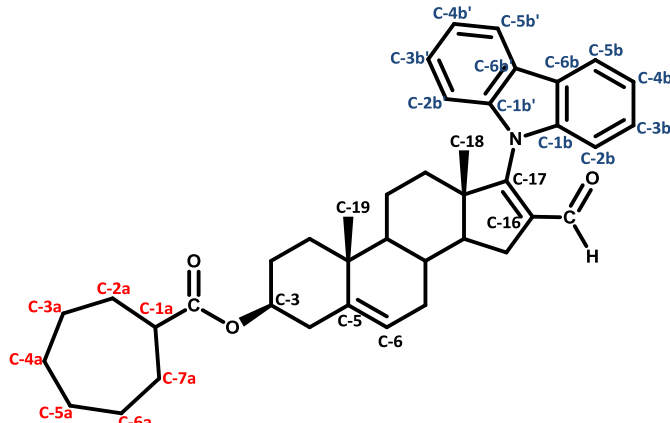
Tabla 20. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₃₉ H ₄₅ NO ₃
Peso molecular (uma)	575
Punto de fusión (°C)	235-237
Rendimiento	54%
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
245.59	Aldehído α,β insaturado
287.78	Aldehído α,β insaturado conjugado con un anillo aromático del carbazol
341.79	Aldehído α,β insaturado conjugado con dos anillos aromáticos del carbazol
IR (cm⁻¹)	
2933 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1272 (M)	C-N de C-17 con Carbazol
1722 (S)	C=O de éster en C-3
1635 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
8.07 (d, 2H, J=7.7 Hz)	5b y 5b'
7.34 (t, 2H, J=7.5 Hz)	4b y 4b'
7.49 (t, 2H, J=7.8 Hz)	3b y 3b'
7.4 (d, 2H, J=8.1 Hz)	2b y 2b'
1.08 (s, 3H)	18
1.13 (s, 3H)	19
4.57 (m, 1H)	3
5.31 (d, J=4.7 Hz, 1H)	6



8.14 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ¹³ C (ppm)	POSICIÓN (C)
25.77	4a
25.42	3a y 5a
29.01	2a y 6a
43.34	1a
127.07	6b y 6b'
121.55	5b y 5b'
120.38	4b y 4b'
124.7	3b y 3b'
111.37	2b y 2b'
127.74	1b y 1b'
19.37	18
20.35	19
73.07	3
121.52	6
126.33	16
140	5
139.42	17
175.5	Carbonilo de éster
208.86	Carbonilo de aldehído
EM FAB ⁺ (m/z)	
576	M ⁺ +H

Tabla 21. Propiedades físicas y espectroscópicas del 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).

Propiedad	Valor
Fórmula molecular	C ₄₀ H ₄₇ NO ₃
Peso molecular (uma)	589
Punto de fusión (°C)	210-212
Rendimiento	52%
	
Valor espectroscópico	Asignación
UV (nm)	
244.34	Aldehído α,β insaturado
287.62	Aldehído α,β insaturado conjugado con un anillo aromático del carbazol
341.53	Aldehído α,β insaturado conjugado con dos anillos aromáticos del carbazol
IR (cm⁻¹)	
2936 (M)	C-H de -CH ₃ y -CH ₂
1273 (M)	C-N de C-17 con Carbazol
1723 (S)	C=O de éster en C-3
1635 (S)	C=O del aldehído α,β insaturado en C-16
RMN ¹H (ppm)	
POSICIÓN (H)	
8.07 (d, 2H, J=7.7 Hz)	5b y 5b'
7.34 (t, 2H, J=7.5 Hz)	4b y 4b'
7.49 (t, 2H, J=7.8 Hz)	3b y 3b'
7.4 (d, 2H, J=8.1 Hz)	2b y 2b'
1.08 (s, 3H)	18
1.13 (s, 3H)	19
4.57 (m, 1H)	3



5.31 (d, $J=4.3$ Hz, 1H)	6
8.14 (s, 1H)	Protón del formilo
RMN ^{13}C (ppm)	POSICIÓN (C)
28.25	4a y 5a
26.37	3a y 6a
30.84	2a y 7a
45.17	1a
127.1	6b y 6b'
121.54	5b y 5b'
120.4	4b y 4b'
124.72	3b y 3b'
111.40	2b y 2b'
127.76	1b y 1b'
19.4	18
20.37	19
73.11	3
121.54	6
126.35	16
140.03	5
139.44	17
176.47	Carbonilo de éster
208.88	Carbonilo de aldehído
EM FAB⁺ (m/z)	
590	M ⁺ +H



4.2 PARTE BIOLÓGICA

4.2.1 ENSAYO IN VIVO

Los hámsteres machos adultos de la serie Golden (150-200 g) fueron castrados 30 días antes de los experimentos. El experimento fue llevado con 8 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 libitum*.

Diariamente y durante 6 días a un grupo de animales se les administraron inyecciones subcutáneas (2mg/Kg) de los esteroides **(IVa-IVe)**, que fueron disueltos en 200 µl de aceite de sésamo y administrados junto con 1 mg/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 1 mg/Kg de testosterona y el tercero con 1 mg/Kg de testosterona más 1 mg/Kg de finasterida, después del tratamiento los animales fueron sacrificados con CO₂. Los esteroides sintetizados fueron comparados con la finasterida porque 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.

Los **órganos flanco** son dos nódulos pigmentados localizados en la superficie de la piel dorsal del hámster. 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 dihidrotestosterona lo regresan a su tamaño original. Los órganos flanco son capaces de metabolizar la testosterona a dihidrotestosterona en los hámsteres castrados como en los no castrados.

Las **vesículas seminales** son glándulas anexas al aparato reproductor masculino, en los hámsteres castrados, su tamaño disminuye y al igual que los órganos flanco son andrógeno-dependientes. Las vesículas seminales son capaces de reducir la testosterona a dihidrotestosterona, tanto en hámsteres 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.

Los resultados mostrados a continuación corresponden a los derivados sustituidos por pirazol (**IVa-IVe**).

Debido a la complejidad y tiempo que se requiere para realizar estas pruebas, los derivados de la segunda serie sustituidos por carbazol (**Va-Ve**) aún están siendo evaluados.

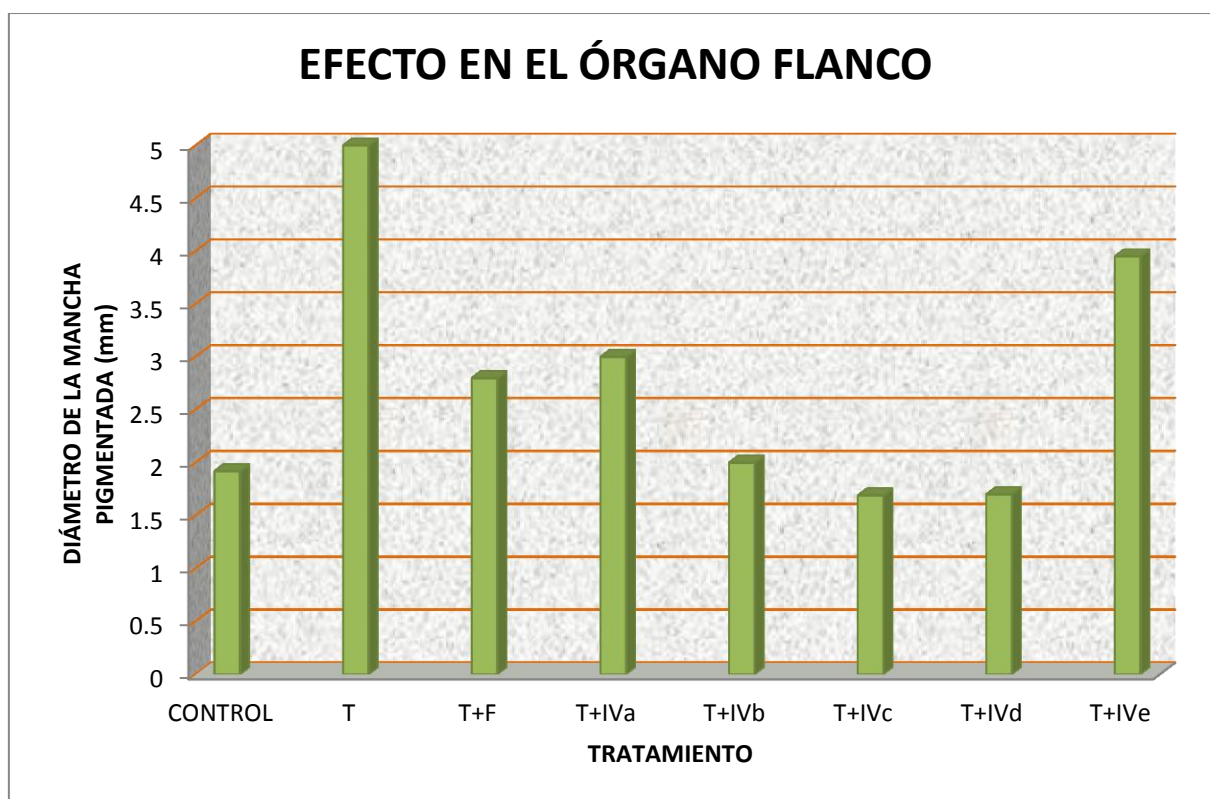


Figura 8. Efecto antiandrogénico de los derivados en el órgano flanco (F=finasterida)

En la Figura 8 se puede observar que cuando se administra a los hámsteres testosterona el diámetro de la mancha incrementa considerablemente, cuando al segundo grupo se le suministró testosterona con finasterida el diámetro disminuyó como era de esperarse. Con respecto a los derivados esteroidales (**IVb, IVc y IVd**) se observa una disminución considerable incluso mayor que la observada con la finasterida, sin embargo los derivados (**IVa y IVe**) no presentan mayor actividad con respecto a la finasterida aunque si disminuyen considerablemente el diámetro de la mancha. Comparándose con el grupo al cual se le suministró testosterona es evidente que los nuevos derivados esteroidales muestran un efecto antiandrogénico.

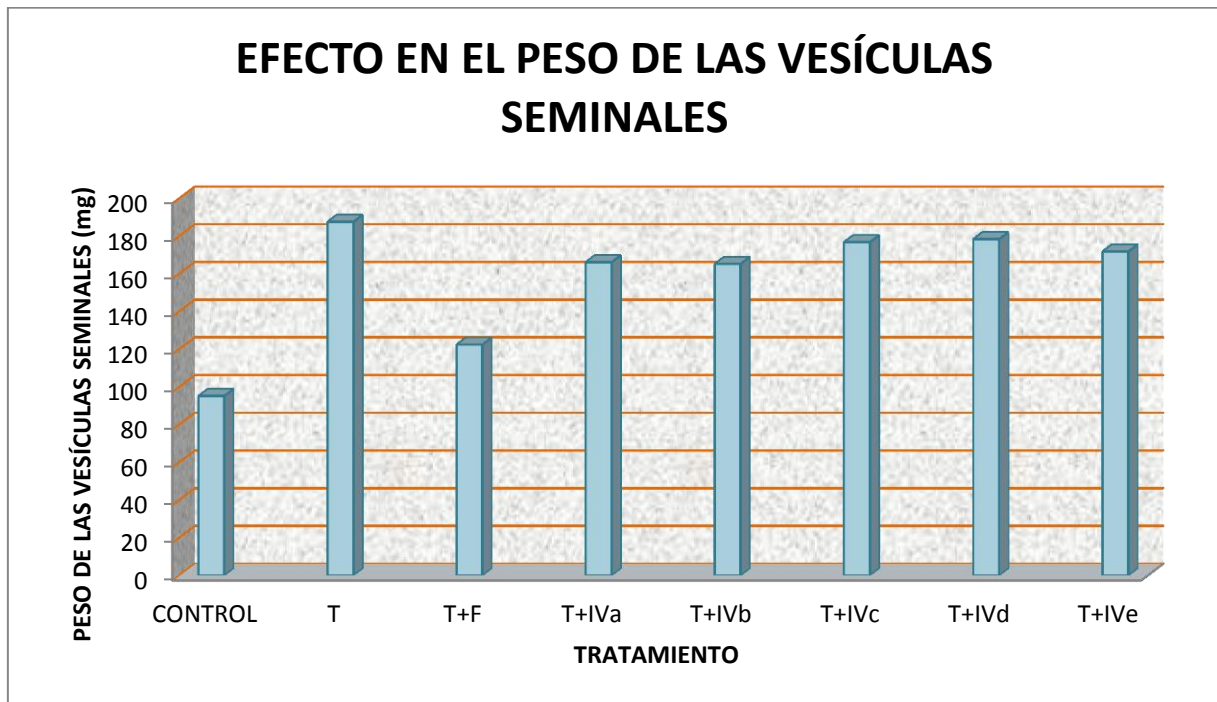


Figura 9. Efecto antiandrogénico de los derivados en las vesículas seminales (F=finasterida)

En la figura 9 se puede observar el aumento del peso de las vesículas seminales cuando se administra testosterona a un grupo, dicho peso disminuye cuando se administra testosterona con finasterida. Los derivados (IVa-IVe) no presentan mayor actividad con respecto a la finasterida. Sin embargo, si disminuyen el peso de las vesículas seminales.

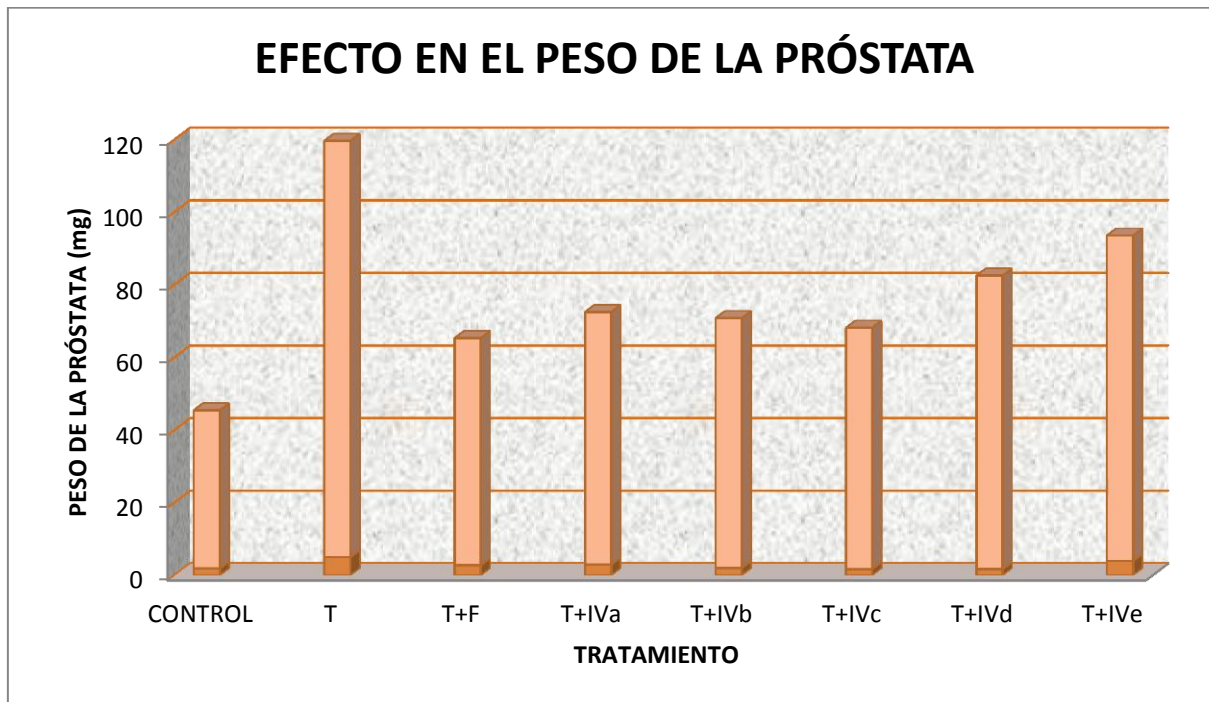


Figura 10. Efecto antiandrogénico de los derivados sobre la próstata (F=finasterida)

En la figura 10 observamos el incremento del peso de la próstata al administrar testosterona con respecto al grupo control, cuando se suministra finasterida el peso de la próstata disminuye. Los derivados (**IVa**, **IVb** y **IVc**) presentan casi el mismo efecto producido por la finasterida. Sin embargo, los compuestos (**IVd** y **IVe**) presentan menor actividad aunque si disminuyen considerablemente el peso de la próstata.



5. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 PARTE QUÍMICA

En la síntesis de estos nuevos esteroides (**Figura 7, página 13**) se empleó como materia prima la 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona (**I**) debido a que es un compuesto comercialmente disponible y tiene un costo accesible. Tiene las siguientes propiedades espectroscópicas:

En **IR** se presenta una banda mediana en 3425 cm⁻¹ característica del grupo OH en **C-3**, en 2931 cm⁻¹ se presentaron las bandas de alargamiento de metilos y metilenos, se mostró una banda fuerte en 1742 cm⁻¹ característica del carbonilo de cetona en **C-17** (Ver Anexo 4).

En **RMN ¹H** se observaron dos señales simples (s) que integran para tres protones en 0.87 y 1.02 ppm correspondientes a los protones de los metilos en **C-18** y **C-19** respectivamente. Los hidrógenos del grupo metilo en **C-18** se encontraron a campos ligeramente más altos debido a su posición dentro del cono de protección que genera el grupo carbonilo en **C-17**. También se obtuvo una señal multiplete (m) que integra para un protón en 3.51 ppm correspondiente al protón base en **C-3**. La señal doblete (d) que integra para un protón en 5.37 ppm asignable al protón vinílico en **C-6** el cual se encuentra acoplado a un protón vecino en **C-7** con una constante de acoplamiento de 5.0 Hz (Ver Anexo 1).

En **RMN ¹³C** se puede apreciar la señal en 221.15 ppm correspondiente al carbonilo de cetona en **C-17**, también se observa una señal en 141.01 ppm y otra en 120.89 ppm correspondientes a los carbonos **C-5** y **C-6** respectivamente. En 71.58 ppm se halla una señal que corresponde al carbono **C-3** y los metilos angulares **C-18** y **C-19** se encuentran en 13.53 y 19.41 ppm respectivamente (Ver Anexo 2).

En **EM (FAB⁺)** se encuentran el ion molecular en 289 unidades y un pico base de 271 unidades que indica la pérdida de agua (M⁺-H₂O). (Ver Anexo 3).

Como primer paso en la ruta sintética se realizó la esterificación de la 3 β -hidroxi-5-androsten-17-ona con el fin de hacer el esteroide más liposoluble para facilitar el paso de la molécula a través de la membrana celular, se aprovechó el grupo OH en C-3 el cual se esterificó en presencia de DCC y DMAP con 5 ácidos diferentes: ácido ciclopropanocarboxílico, ciclobutanocarboxílico, ciclopentanocarboxílico, ciclohexanocarboxílico y cicloheptanocarboxílico obteniéndose un rendimiento promedio de 87%.

La esterificación se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3-4 horas. Los ácidos con un anillo de 5-7 miembros se esterificaron más fácilmente debido a la alta solubilidad de estos ácidos en el ambiente de la reacción. Los rendimientos de estos ésteres fueron mayores comparados con los de los ácidos con un anillo más pequeño. Se caracterizaron por sus propiedades físicas y espectroscópicas.



En **IR** se puede ver la desaparición de la señal en 3425 cm^{-1} y la formación de una señal fuerte entre 1725 y 1712 cm^{-1} característica del carbonilo de éster.

En **RMN ^1H** se aprecia una señal multiplete (m) que integra para un protón entre 4.55 y 4.6 ppm correspondiente al protón base del grupo éster en **C-3**.

En **RMN ^{13}C** se aprecia la formación de una señal entre 174.25 y 176.64 ppm correspondiente al carbonilo del éster en **C-3**, en cada caso se presentan las señales correspondientes a los carbonos de los anillos de cada éster. (Ver tablas 2-6, páginas 16-20)

En **EM (FAB $^+$)** se encuentran los iones moleculares para cada éster y un pico de 271 unidades que indica la pérdida del grupo éster. (Ver Anexos 5-24)

El siguiente objetivo de la ruta sintética fue la activación de la posición en C-17 mediante la reacción de Vilsmeier-Haack donde se adiciona un formilo en C-16 y un átomo de cloro en C-17. Esta reacción se llevó a cabo con POCl_3 en DMF y con un rendimiento promedio de 70% del compuesto ya purificado.

En **IR** se observa la pérdida de la señal correspondiente al grupo ceto, y se genera una nueva señal entre 1674 - 1667 cm^{-1} correspondiente al aldehído α,β -insaturado.

En los espectros de **RMN ^1H** se observa una nueva señal singulete (s) que integra para un protón entre 9.96 y 9.99 ppm y que corresponde al hidrógeno del aldehído en **C-16**.

En **RMN ^{13}C** se visualiza la pérdida de la señal correspondiente al grupo ceto y la formación de una nueva señal que está en un rango de 187.99-188.03 ppm que corresponde al carbono del aldehído en **C-16**, aparecen dos nuevas señales una en un rango de 139.97-140.11 ppm y otra en 162.23 ppm que se atribuyen a los carbonos **C-16** y **C-17** respectivamente.

En los espectros de **UV** se hallan dos picos, uno que está en un rango de 204.07-208.1 nm correspondiente al cloro enlazado con el esqueleto esteroide y otro en un rango de 257.03-258 nm que se atribuye a la conjugación del aldehído α,β -insaturado.

En **EM (FAB $^+$)** se encuentran los iones moleculares para cada esteroide. (Ver Anexos 25-49)

En una reacción posterior, el halógeno vinílico en C-17 se va a sustituir con un azol. Esta reacción no se podría efectuar con un rendimiento adecuado debido a la poca susceptibilidad del halógeno de sufrir desplazamiento nucleofílico bimolecular. Por esta razón se tenía que efectuar una formilación en C-16 (la reacción de Vilsmeier-Haack). La presencia de este grupo formilo en C-16 activa el cloro en C-17 debido a que una forma de resonancia entre la doble ligadura en C-16 y el formilo permiten que el carbono C-17 adquiera una carga positiva que aumenta la electrofilia de esta posición, y como consecuencia de esta resonancia se facilita el desplazamiento del cloro en C-17 con el pirazol y el carbazol.

Como siguiente paso en la ruta sintética fue la introducción del pirazol como heterociclo aromático en C-17 a los productos de la reacción de Vilsmeier-Haack obteniéndose rendimientos promedio de 60%. Todos los compuestos finales (**IVa-IVe**) fueron caracterizados por espectroscopia y espectrometría y se observó lo siguiente.



En **IR** aparece una nueva señal entre 1596 y 1597 cm^{-1} la cual se atribuye al estiramiento C=N de la molécula de pirazol.

En **RMN ^1H** se observa la aparición de las señales de los protones aromáticos, una señal triplete (t) aproximadamente en 6.46 ppm que integra para un protón y se asigna al protón del carbono 4 del pirazol, otras dos señales dobletes (d) que cada una integra para un protón en 7.73 ppm $J=2.3$ Hz (2.1 Hz literatura⁴⁴) y 7.76 ppm $J=1.6$ Hz (2.1 Hz literatura⁴⁴) que corresponden al protón del carbono 5 y al protón del carbono 3 respectivamente, el poco efecto que crea el cono de protección del formilo en C-16 sobre el protón en el carbono 5 del pirazol explica porque esta señal aparece a campo un poco más alto que la del protón sobre el carbono 3 del pirazol.

En **RMN ^{13}C** se observa la aparición de las señales correspondientes a los carbonos del pirazol una en 107 ppm (Carbono 4), otra en 130 ppm (Carbono 5) y otra en 142 ppm (Carbono 3).

En los espectros de **UV** se halla un máximo de absorción entre 294 y 297 nm lo cual se atribuye al aldehído α,β -insaturado conjugado con el pirazol.

En **EM (FAB⁺)** se encuentran los iones moleculares para cada derivado. (**Ver Anexos 50-74**)

Por último se introdujo el carbazol como heterociclo aromático en C-17 a los productos de la reacción de Vilsmeier-Haack obteniéndose rendimientos de 50% aproximadamente, los compuestos (**Va-Ve**) se caracterizaron y se reporta lo siguiente:

En **IR** se tiene una señal entre 1249 y 1273 cm^{-1} que se atribuye al estiramiento C-N en **C-17**.

En **RMN ^1H** se puede observar que la señal del protón del aldehído se desplaza hacia campo alto (8.14 ppm) debido al efecto que crea el cono de protección de los anillos aromáticos del carbazol sobre el formilo. Los protones del carbazol dan las siguientes señales; un doblete (d) que integra para dos protones en 8.07 ppm con $J=7.7$ Hz que corresponden a los protones en los carbonos 5 y 5' del carbazol, otra señal triplete (t) que integra para dos protones en 7.34 ppm con $J=7.5$ Hz que corresponde a los protones en los carbonos 4 y 4', también otro triplete (t) en 7.49 ppm que integra para dos protones con $J=7.8$ Hz que corresponde a los protones en los carbonos 3 y 3' y por último un doblete (d) que integra para dos protones en 7.4 ppm con $J=8.1$ Hz que se asigna a los protones en los carbonos 2 y 2'. Es de importancia observar que las constantes de acoplamiento son acoplamientos *orto* en los anillos aromáticos.

En **RMN ^{13}C** aparecen las señales de los carbonos del carbazol. Se asignan los siguientes valores: 127 ppm (carbono 1 y 1'), 111 ppm (carbono 2 y 2'), 124 ppm (carbono 3 y 3'), 120 ppm (carbono 4 y 4'), 121 ppm (carbono 5 y 5') y por último 127 ppm (carbono 6 y 6').

En los espectros de **UV** se muestran tres picos uno entre 244 y 247 nm correspondiente al aldehído α,β -insaturado, otro entre 286 y 287 nm que se atribuye al aldehído α,β -insaturado conjugado con uno de los anillos aromáticos del carbazol y otro en 341 nm que corresponde al aldehído α,β -insaturado conjugado con los dos anillos aromáticos del carbazol.



En **EM (FAB⁺)** se encuentran los iones moleculares para cada derivado los cuales corresponden con el pico base del espectro en cada caso. (Ver Anexos 75-99)

5.2 PARTE BIOLÓGICA

Con la finalidad de determinar el efecto antiandrogénico *in vivo* de los derivados esteroidales sintetizados, se emplearon los ensayos del órgano flanco, las vesículas seminales y el tamaño de la próstata.

Se pudo apreciar la capacidad inhibitoria de los compuestos sintetizados de la primera serie (pirazol) (**IVa-IVe**) comparándolos con la finasterida.

Con respecto al experimento del órgano flanco de los compuestos (**IVb, IVc y IVd**) presentaron mayor actividad que la finasterida. Estos resultados del efecto biológico en el órgano flanco muestran claramente que cuando el Log P del compuesto aumenta (un incremento de la lipofilicidad) también aumenta el efecto biológico de los esteroides, sin embargo; el compuesto **IVe** (con un anillo de siete miembros) no siguió esta tendencia. Es posible que **IVe** debido al anillo y a la conformación que adquiere ofrece un efecto estérico y no puede formar un complejo adecuado con el receptor androgénico. Debido a esta falta de atracción entre el receptor y el ligando, el compuesto **IVe** muestra una baja actividad biológica.

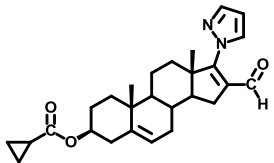
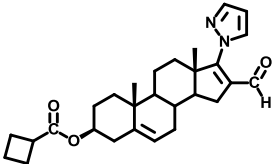
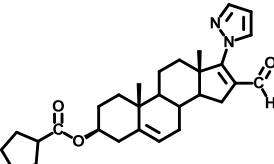
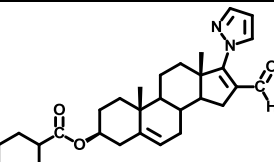
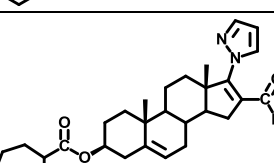
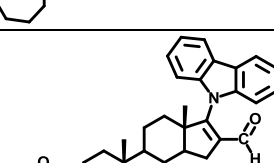
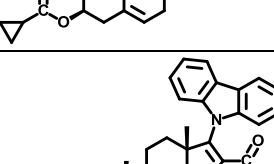
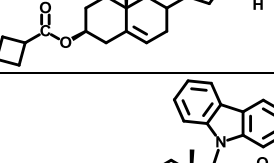
En el experimento que mide el peso de las vesículas seminales, los esteroides evaluados en este trabajo demostraron una baja actividad antiandrogénica comparados con la finasterida, sin embargo; todos mostraron una actividad mayor que la testosterona.

En el modelo biológico del peso de la próstata también estos esteroides mostraron una actividad más baja comparada con el fármaco del mercado finasterida, pero todos resultaron más activos biológicamente que la testosterona. En esta prueba farmacológica también se observó que el éster con el anillo de siete miembros **IVe** demostró una actividad más baja que el resto de los compuestos, posiblemente y como se explicó anteriormente esto se puede atribuir al efecto estérico del anillo.

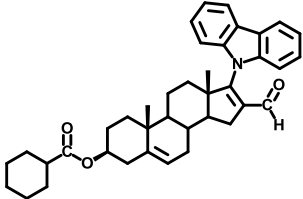
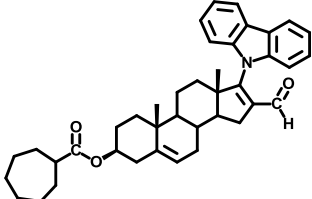
Se realizó un estudio en el cual se correlacionó la actividad biológica con la capacidad del esteroide de penetrar rápidamente la membrana celular. Como consecuencia de esto la molécula exhibe una actividad antiandrogénica. La capacidad del esteroide de penetrar la membrana celular (lipofilia) se puede determinar calculando el **Log P** (coeficiente de partición) con el programa ChemDraw. Nuestro equipo de trabajo ha observado que cuando el Log P calculado del compuesto es más alto que el de la finasterida (**Log P = 2.92**), el compuesto muestra una mayor actividad.⁴¹

En la siguiente tabla se muestran los valores de Log P de los compuestos sintetizados en este proyecto de investigación.

Tabla 22. Valores de Log P de los nuevos derivados esteroidales

COMPUESTO	ESTRUCTURA	Log P
IVa		3.23
IVb		3.65
IVc		4.7
IVd		4.48
IVe		4.9
Va		5.72
Vb		6.14
Vc		6.56



Vd		6.98
Ve		7.39



6. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en este trabajo, se puede concluir lo siguiente:

- Se logró diseñar y optimizar la ruta sintética y de purificación para estos diez nuevos derivados esteroidales obteniéndose rendimientos aceptables.
- Por medio de las pruebas espectroscópicas y espectrométricas se lograron caracterizar todos los derivados esteroidales sintetizados en este trabajo de investigación.
- Se realizó la evaluación biológica (*in vivo*) de la primera serie de compuestos de pirazol, los experimentos realizados correspondientes al diámetro del órgano flanco, peso de las vesículas seminales y peso de la próstata arrojaron resultados alentadores en cuanto a la capacidad antiandrogénica de estos derivados.
- La presencia del éster alicíclico en C-3 le confiere liposolubilidad al esteroide para facilitar el paso a través de la membrana celular, esto pudo corroborarse con el cálculo de Log P de cada derivado.
- Los compuestos correspondientes al carbazol aún están siendo evaluados para posteriormente discutir los resultados correspondientes.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Segura T. **Síntesis de ésteres derivados de la progesterona con un átomo de halógeno en C-4**. Tesis de maestría. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. 2008.
2. Fernández-Trasguerras. J. A. Bellida C., **Fisiología Humana**, Mc. Graw Hill, Interamericana de España. España, 1992, Capítulos 84, 103-106.
3. L. Klotz. **Hormone therapy for patients with prostate carcinoma**. Cancer 2000. **88**. 3009-3014.
4. J. Anderson. **The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer**. BJU Int. 2003. **91**. 455-461.
5. Handratta V.D., Vasaitis T. S., Njar V.C.O., Gediya L.K., Kataria R., Chopra P., Farquhar R., Newman D. and Brodie M.H. **Novel C-17-Heteroaryl Steroidal CYP 17 Inhibitors/Antiandrogens: Synthesis, in vitro biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer xenograft model**. J. Med. Chem. 2005, **48**, 2972-2984.
6. Newsholme A.R., Leech A.R. **Bioquímica médica**. Ed. Mc Graw-Hill-Interamericana 1986, Cap. 20.
7. Bratoeff E., Ramírez E., Murrillo E., Flores G. and Cabeza M. **Steroid antiandrogens and 5 α -reductase inhibitors**. Curr. Med. Chem. 1999, **6**, 1107-1123.
8. Goodman G.A., Gilman L. S. **Las bases farmacológicas de la terapéutica**. 9a edición, Vol 2, Ed. Mc Graw Hill Interamericana, 1996.
9. Taplin M. E., Ho S. M. **The endocrinology of prostate cancer**. The Journal Clin. Endocrinol & Metabolism 2001, **86**, 3467-3477.
10. Kovacs W. E., Griffin J. E. and Wilson J. D. **Endocrinology** 1983, **113**: 1574-1581
11. Rusell D. W. and Wilson J. D., **Steroid 5 α -reductase: Two genes/two enzymes**, Ann. Rev. Biochem. 1994, **63**: 25-61.
12. Metcalf B. W., Levy M. A and Holt D. A., **Inhibitors of steroid 5 α -reductase in benign prostatic hyperplasia, male pattern baldness and acne**. Trends. Pharmacol. Science 1989, **10**: 491-495.



13. Ramírez E., Cabeza M., Bratoeff E., Heuze I., Pérez V., Valdez D., Ochoa M., Teran N., Jiménez G., Ramírez T. **Synthesis and Pharmacological Evaluation of New Progesterone Esters as 5 α -reductase Inhibitors**. Chem Pharm. Bull. 2005. **53(12)**. 1515-1518.
14. Labrie F., Sugimoto Y., Luu-The, et al. **Structure of human type II 5 α -reductase gene**. Endocrinology. 1992. **131**. 1571-1573.
15. Isaacs J. T. **5 α -reductase inhibitors and the treatment of benign prostatic hyperplasia**. Drugs of Today. 1993. **298**. 335-342.
16. Thigpen A. E., Silver R. I., Guileyardo J. M., McConell J. D., Rusell D. W. **Tissue Distribution and ontogeny of steroid 5 α -reductase isozyme expression**. J. Clin. Invest. 1993. **92**. 903-910.
17. Cabeza M., Flores E., Heuze I., Sánchez M., Bratoeff E., Ramírez E., Francolugo V.A. **Novel 17 substituted pregnadiene derivatives as 5 α -reductase inhibitors and their binding affinity for the androgen receptor**. Chem Pharm. Bull 2004. **52 (5)**. 535-539.
18. Weinberg R. **How cancer arises**. Scientific American. 1996. **275**. 32-40.
19. Garnick M. B. **The dilemmas of prostate cancer**. Scientific American. 1994. **270**. 52-59.
20. www.inegi.gob.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2007
21. Berry S. J., et al. **The Development of human benign prostatic hyperplasia with age**. J. Urol. 1984. **132**.474.
22. Garnick M. B. and Fair W. R. **Combating prostate cancer**. Scientific American. 1998. **279**. 44-53.
23. Zaridze D. G. and Boyle P. **Cancer of prostate: Epidemiology and aetiology**. J. Urol. 1987. **59**. 493-502.
24. Klein E. A. **Management of prostate cancer**. Humana Press. 2a ed. 2004. 28 y 37 pp.
25. Brueggemeier R. W. **“Male sex hormones, analogs and antagonists” in: Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery**. John Wiley. 5a ed. USA. 1996. Cap. 42.
26. Rasmusson G. H. and Torrey J. H. **Therapeutic control of androgen action**. Ann Rev. Med. Chem. 1994. **29**. 225.
27. Neumann F. and Topert M., **Pharmacology of antiandrogens**. J. Steroid Biochem 1986, **2558**: 885-895.



28. Neumann F., **The antiandrogen cyproterone acetate: Discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research.** Clin Exp. Endocrinol. 1994, 29: 225
29. Harris G., Azzolina B., Baginsky W., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992, 89: 10787
30. Mangan F. R and Mainwaring I. P., Steroids 1972. 20: 331.
31. Harris G., A. Azzolina B., Bagisky W., et al. **Identification and selective inhibition of an isozyme of steroid 5 alpha-reductase in human scalp.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. 89. 10787.
32. Mangan F. R., and Ainwaring I. P. **An explanation of the antiandrogenic properties of 6-bromo-17-hydroxy-17-methyl-4-oxa-5 α -androstane-3-one.** Steroids. 1972. 20. 331.
33. Wakeling A. E., Furr B. J. A., Glen A. T. and Hughes L. R. J. Steroids Biochem. 1981. 15. 355.
34. Neuman F. And Berswordt-Wallrabe R. V. **Effects of the androgen antagonist cyproterone acetate on the testicular structure, spermatogenesis and accessory sexual glands of testosterone-treated adult hypophysectomized rats.** J. Endocrinol. 1966. 35. 363.
35. Peets E. A., Henson M. F. and Neri R., Endocrinol. 1974, 94: 1205.
36. Eri L. M. and Tveter K. J., J. Urol. 1993, 150: 90.
37. Eli C., **Ketoconazole binds to the human androgen receptor.** Hormone Metab. Res. 1992, 34: 367-370.
38. Espada M. y Avendaño C., "Inhibidores enzimáticos como farmacodinámicos" en: Avendaño C., **Introducción a la química farmacéutica**, Interamericana McGraw-Hill Madrid, España 1996 cap. 10. pp: 292-295.
39. Brodgen R. N. and Chrisp P., Flutamide: **A review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer.** Drugs & Aging 1991, 1: 104-115.
40. Kaisary A. V., **Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex.** The prostate 1994, 5: 27-33
41. Cabeza M., Bratoeff E., Ramírez E., Heuze I., Recillas S., Berrios H., Cruz A., Cabrera O., Pérez V. **Biological activity of novel progesterone derivatives having a bulky ester side chains at C-3.** Steroids. 2008. 73. 838-843.



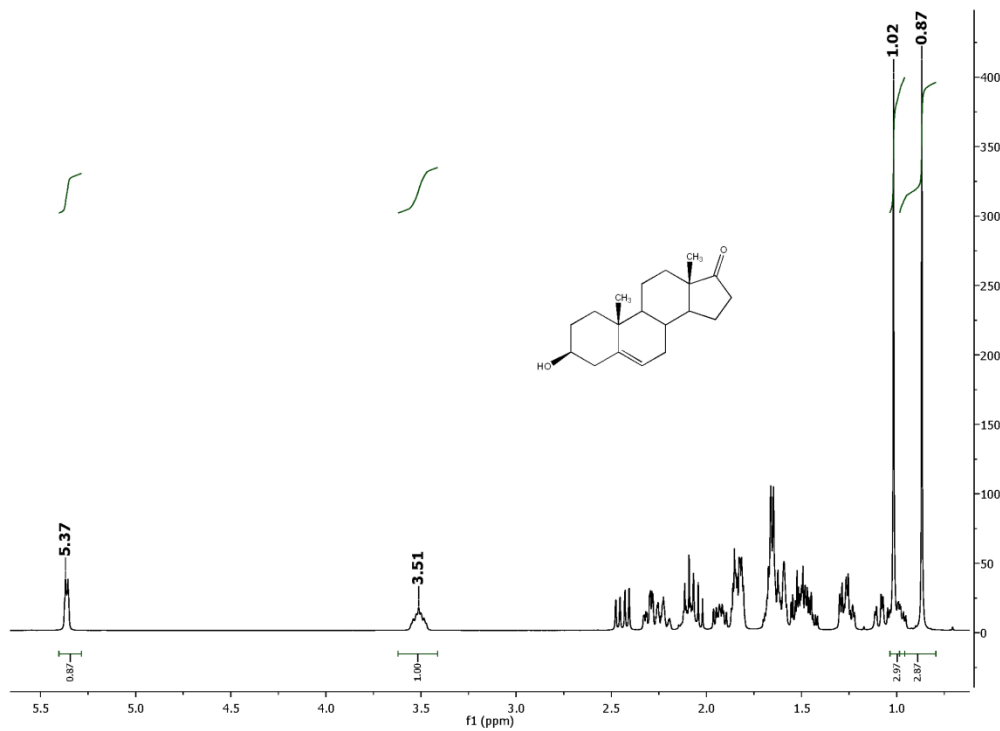
42. Nomenclature of Steroids. *Pure and Applied Chem.* 1989. 61 No.10. 1783-1822.

43. Steroid Nomenclature. *J. Org. Chem.* 1969. 34. 1517-1548.

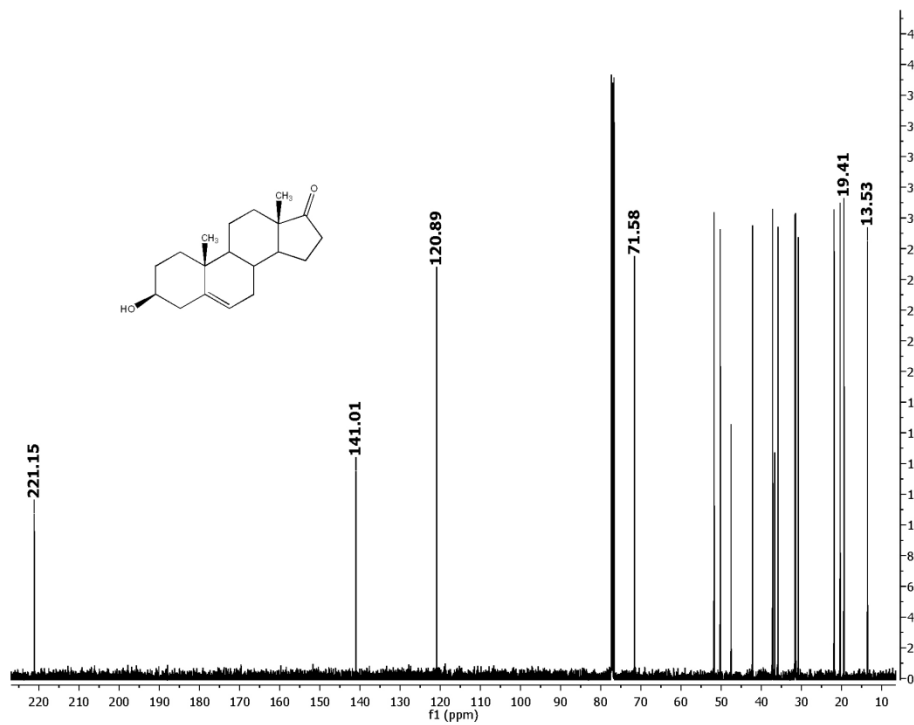
44. E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher; **Structure Determination of Organic Compounds**; 4th ed. 2009; 184.



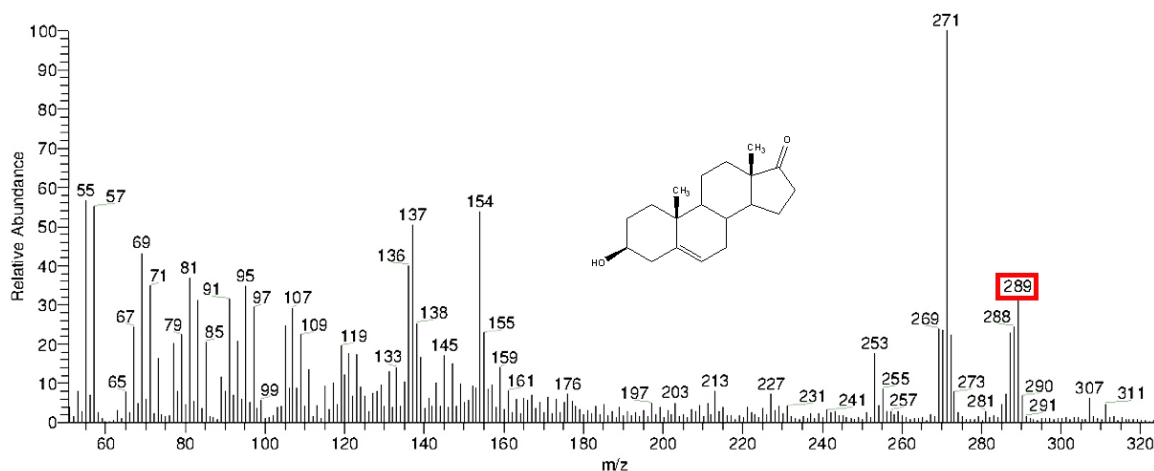
ANEXO DE ESPECTROSCOPIA



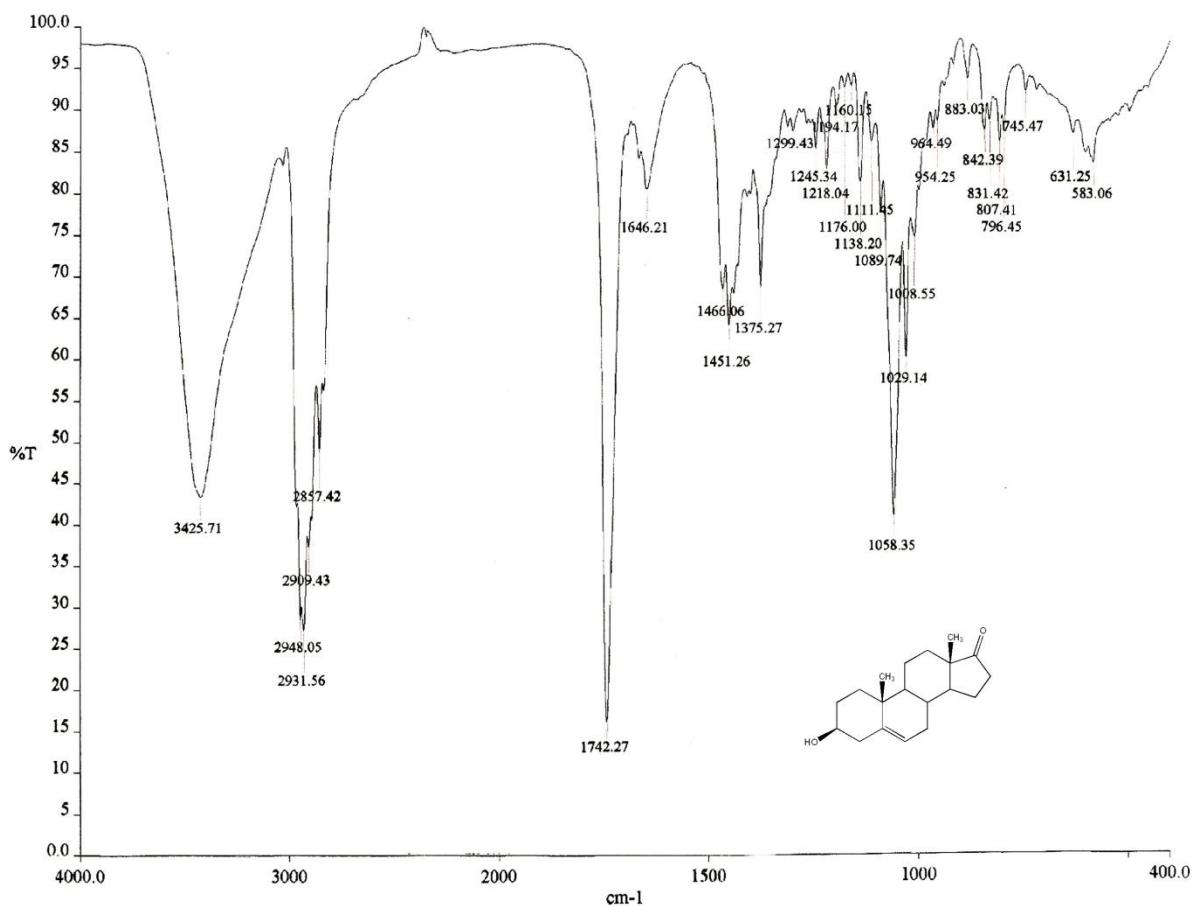
Anexo 1. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (I).



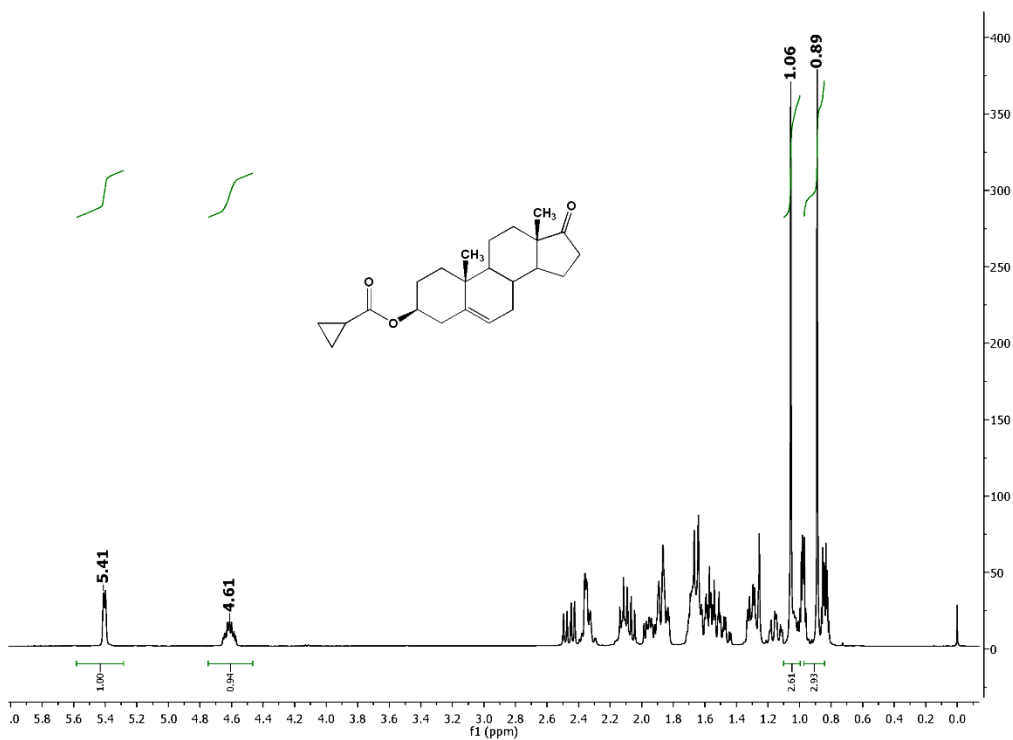
Anexo 2. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (I).



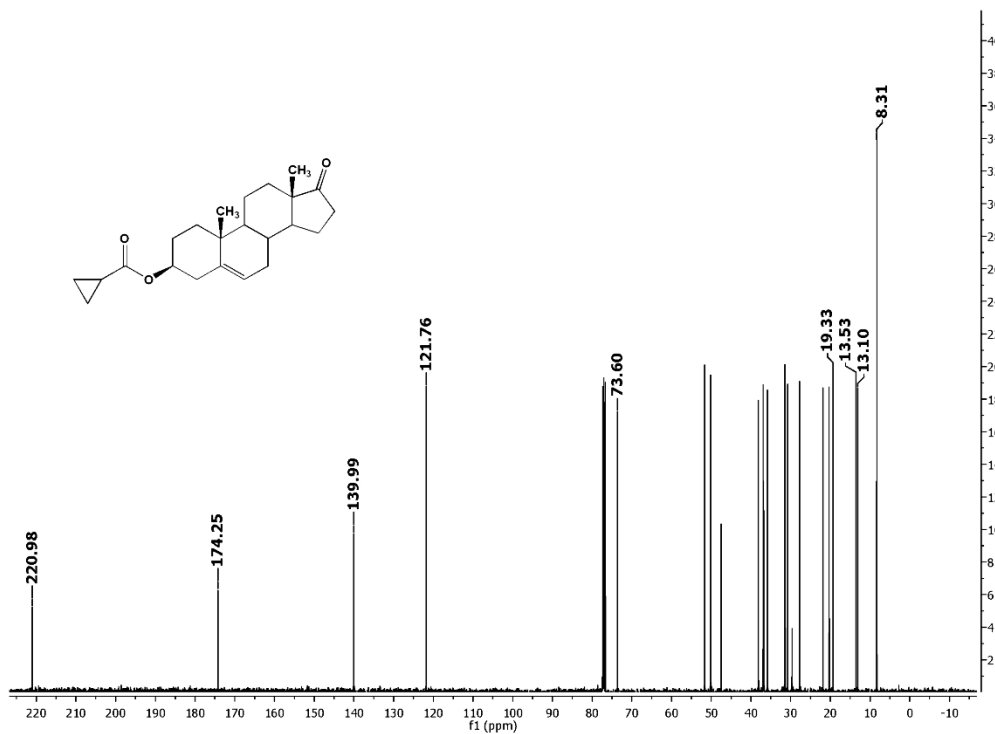
Anexo 3. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (I).



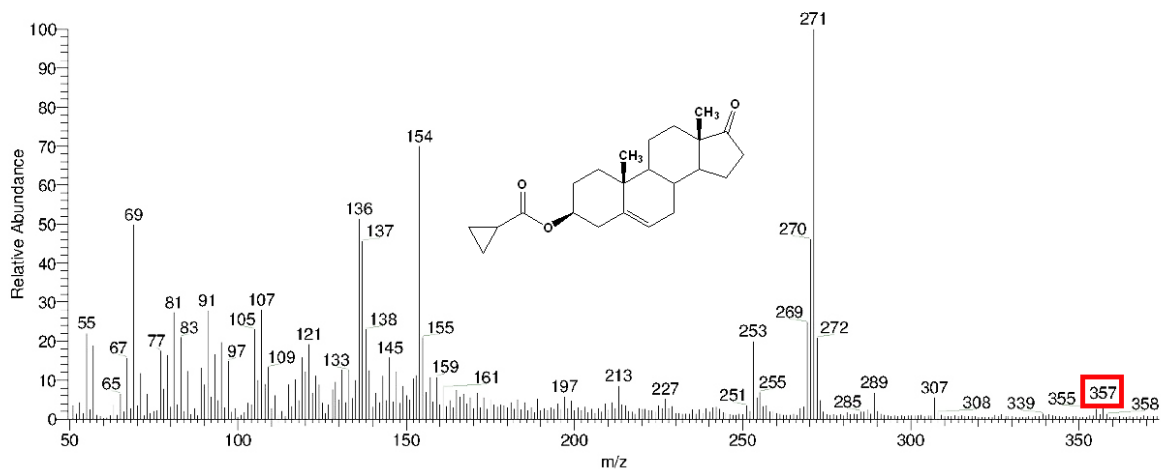
Anexo 4. Espectro de IR del compuesto 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona (I).



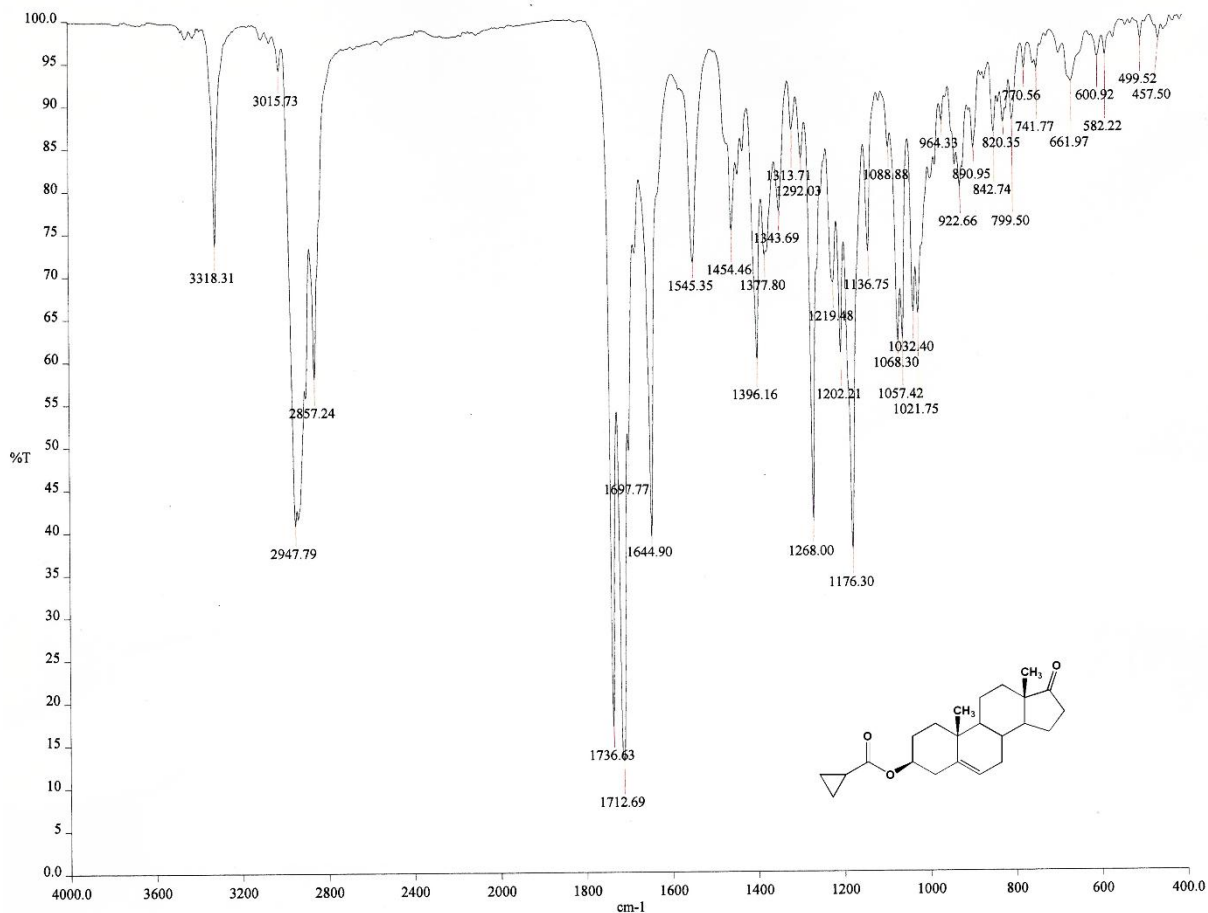
Anexo 5. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).



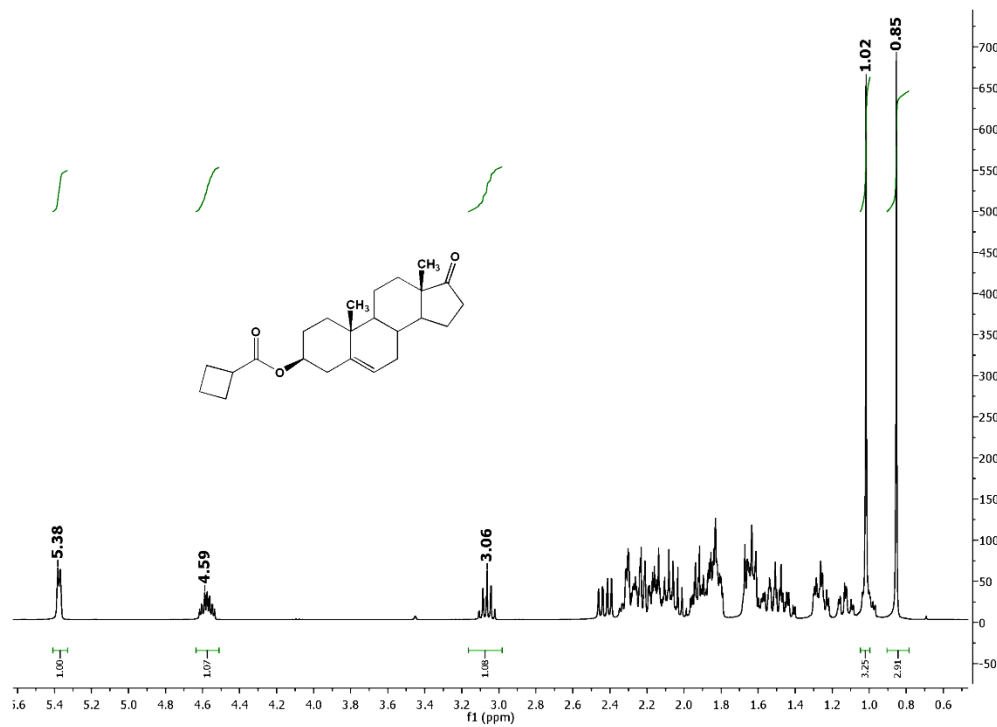
Anexo 6. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).



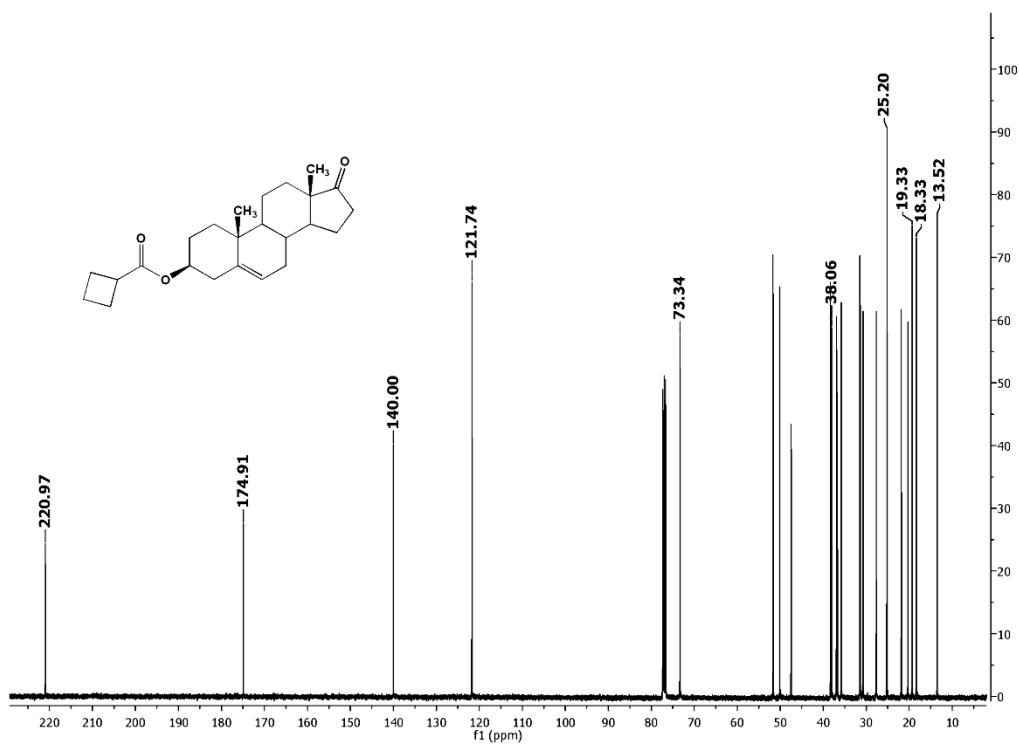
Anexo 7. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).



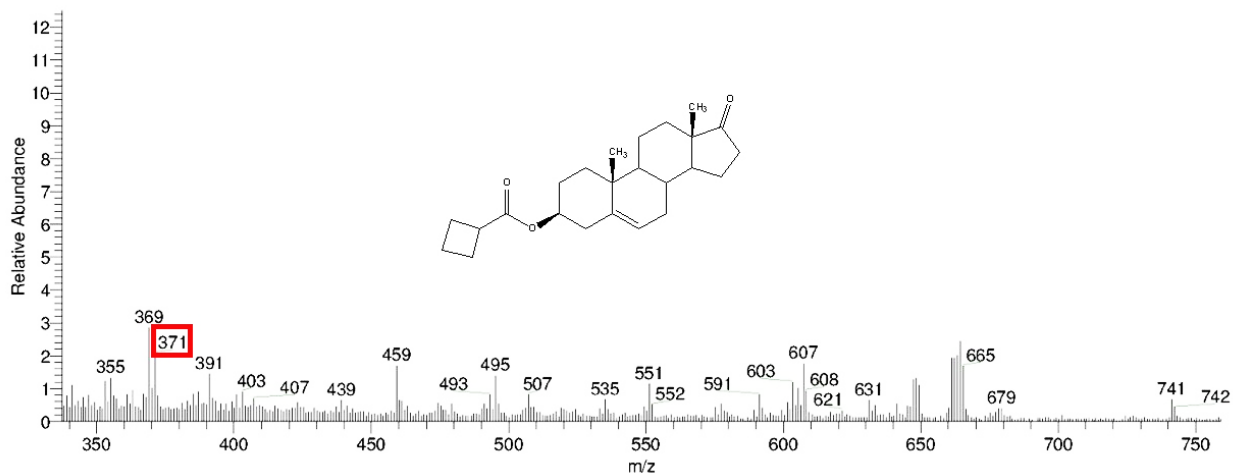
Anexo 8. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIa).



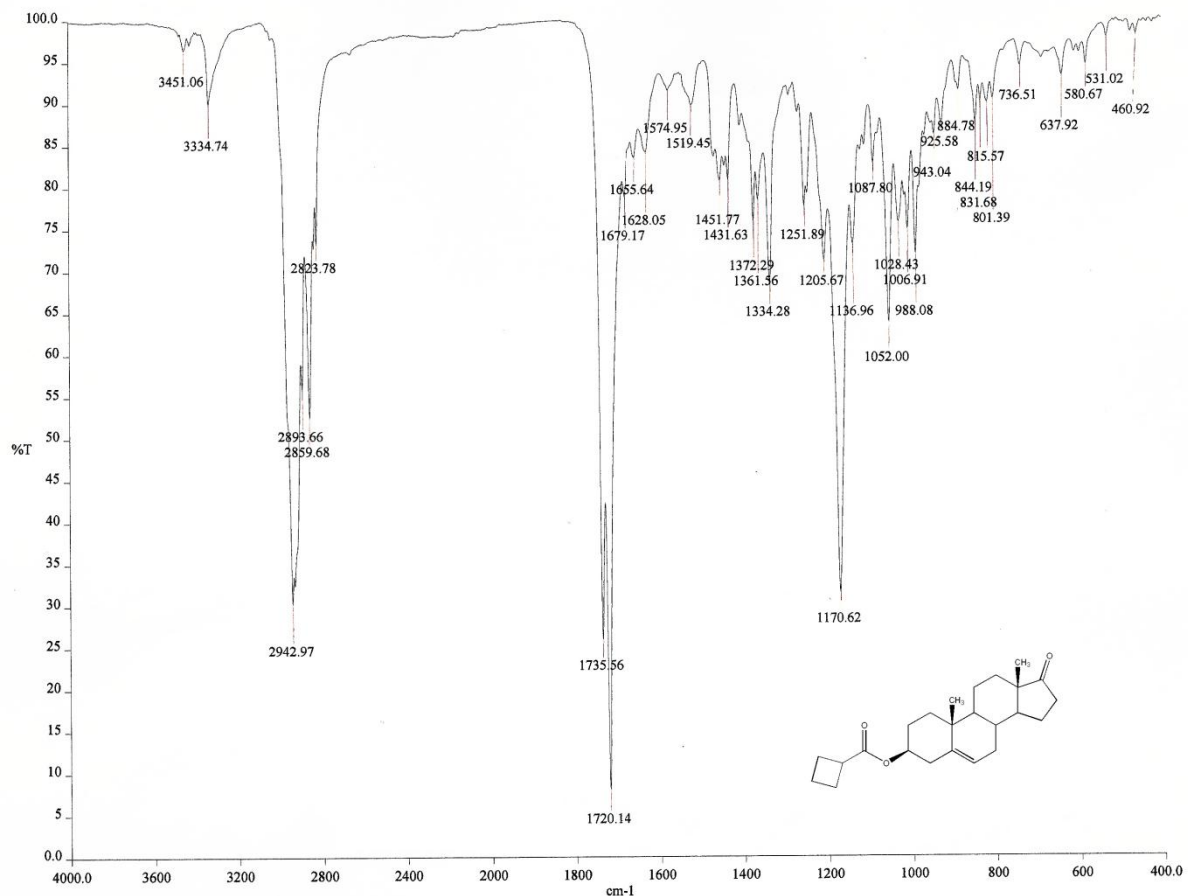
Anexo 9. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).



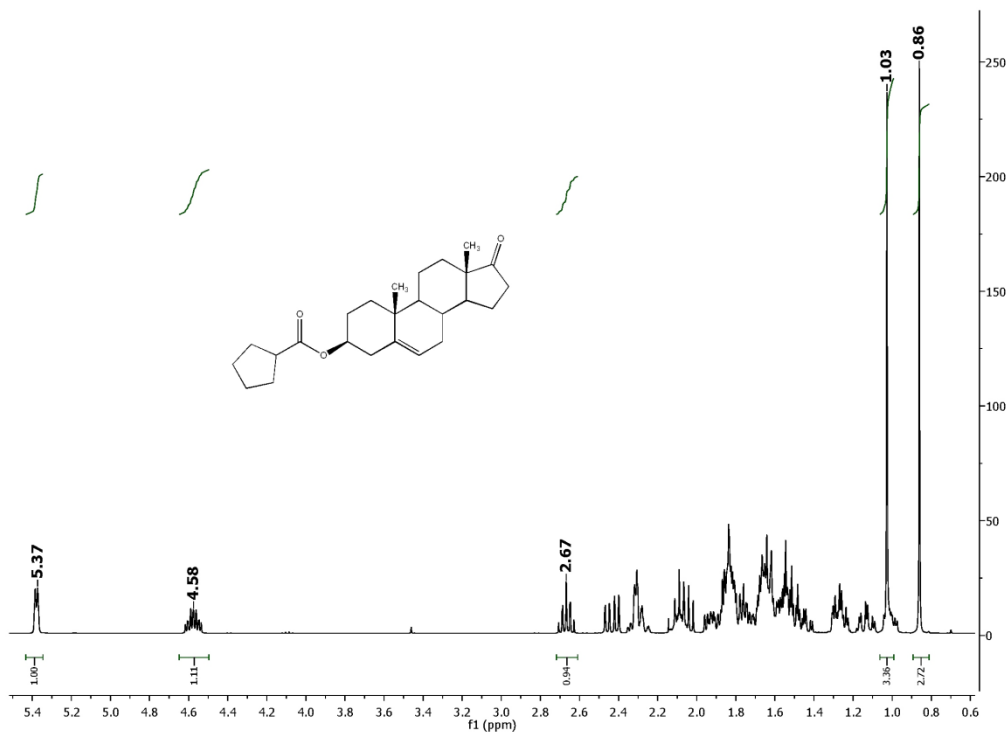
Anexo 10. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).



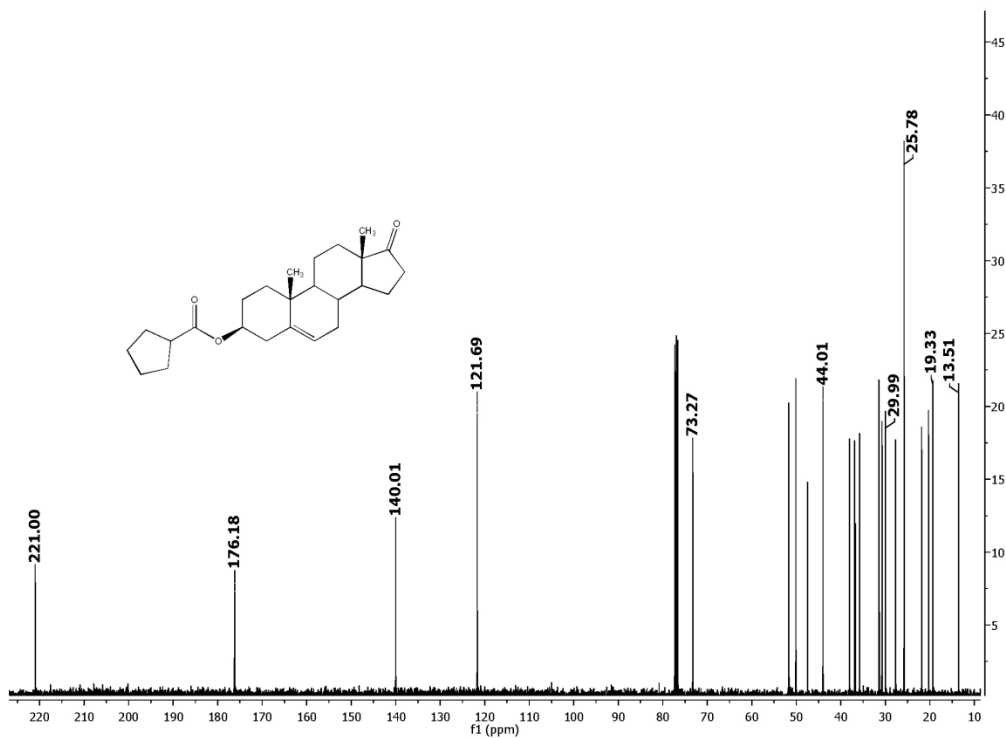
Anexo 11. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).



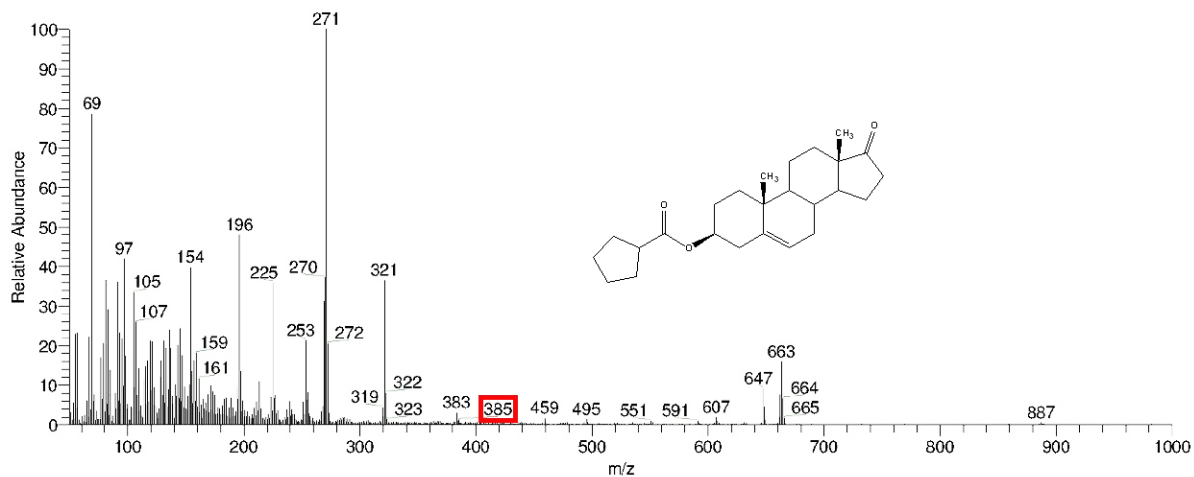
Anexo 12. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIb).



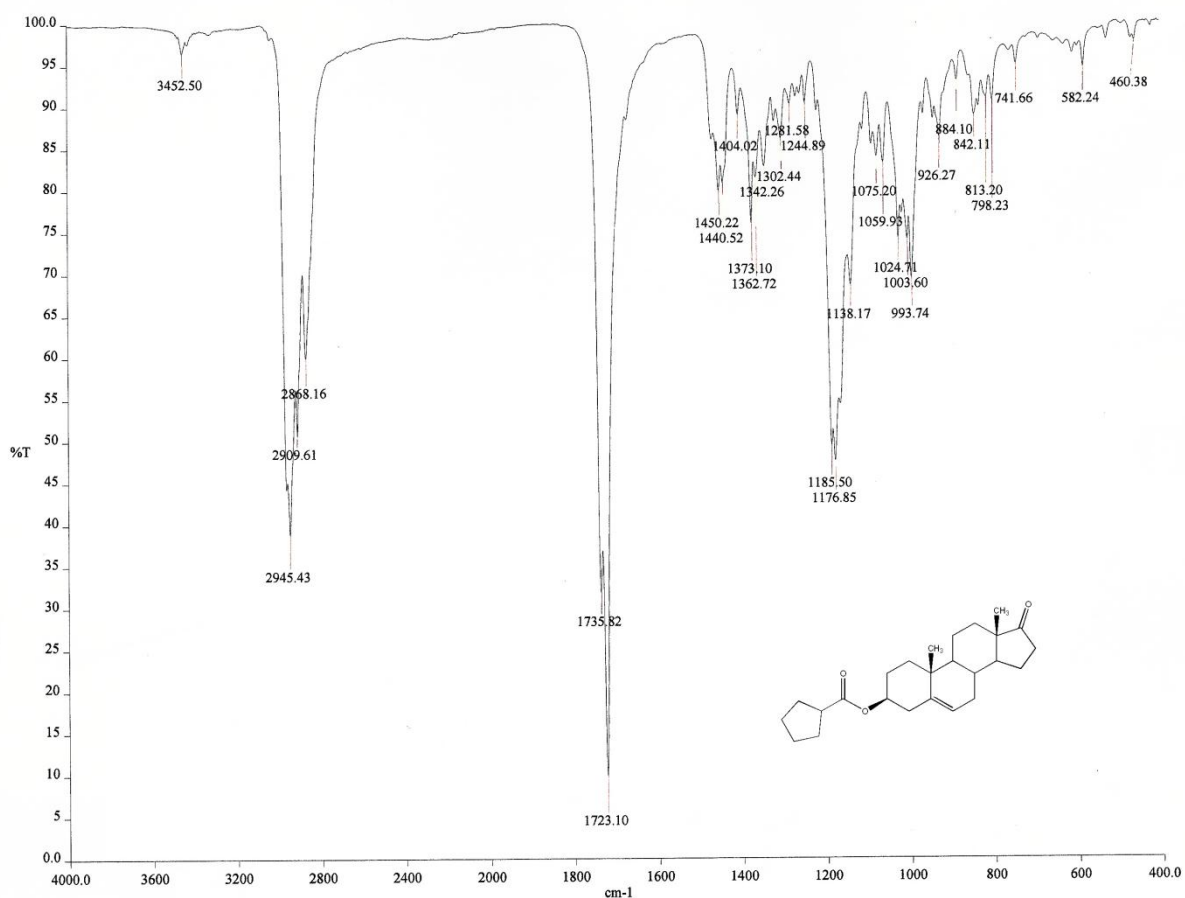
Anexo 13. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).



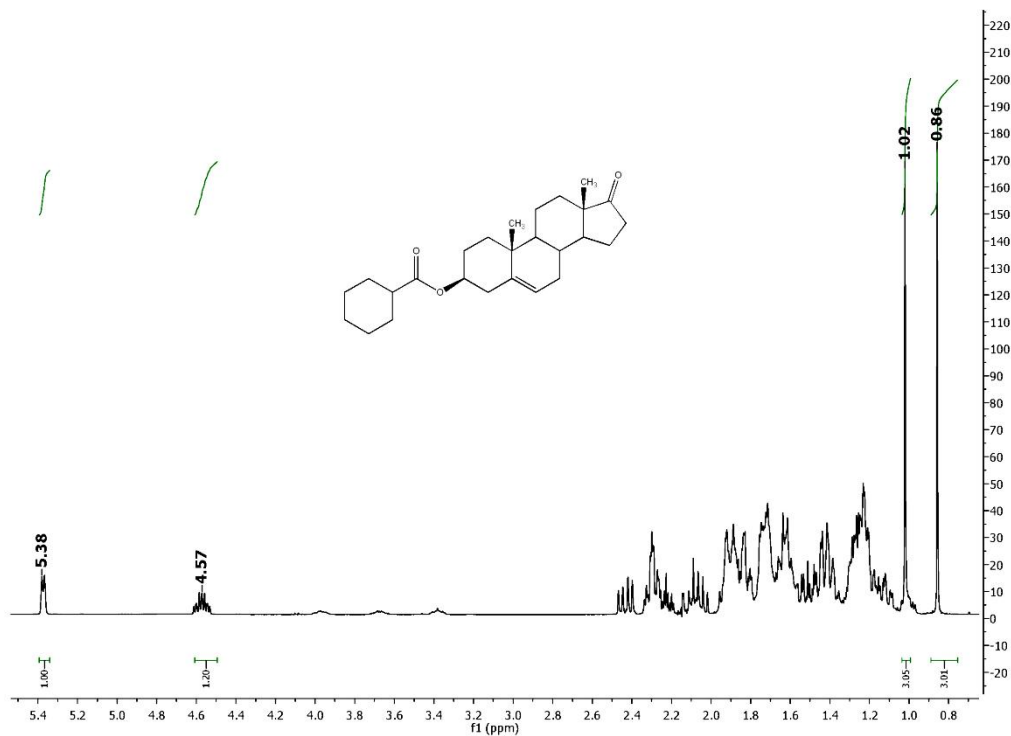
Anexo 14. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).



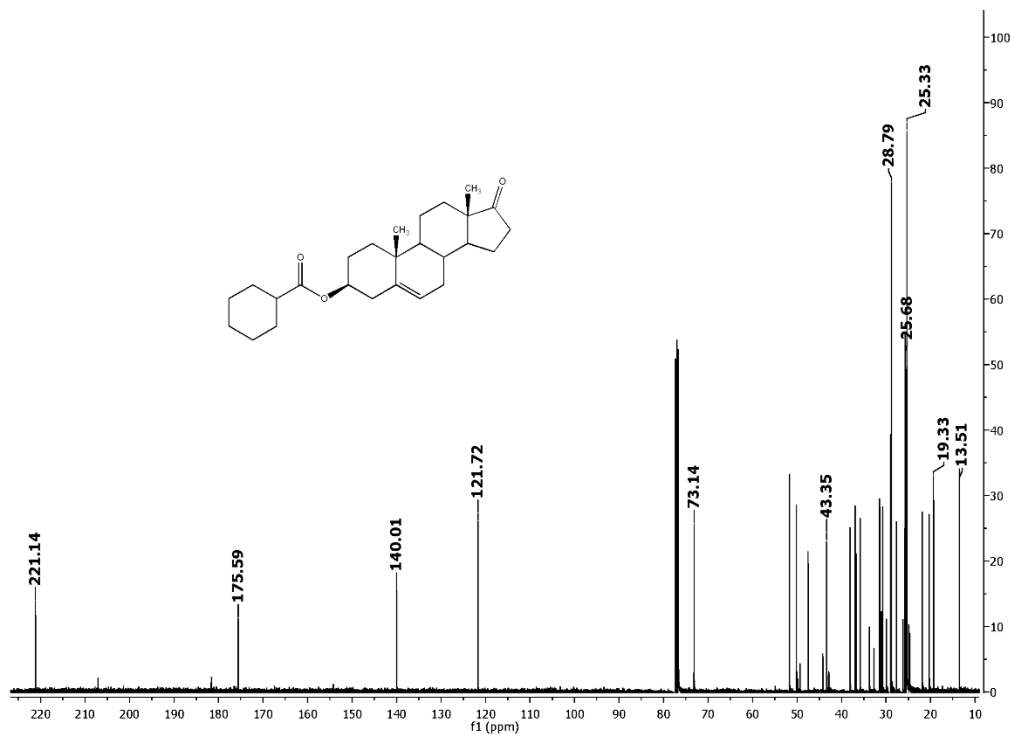
Anexo 15. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).



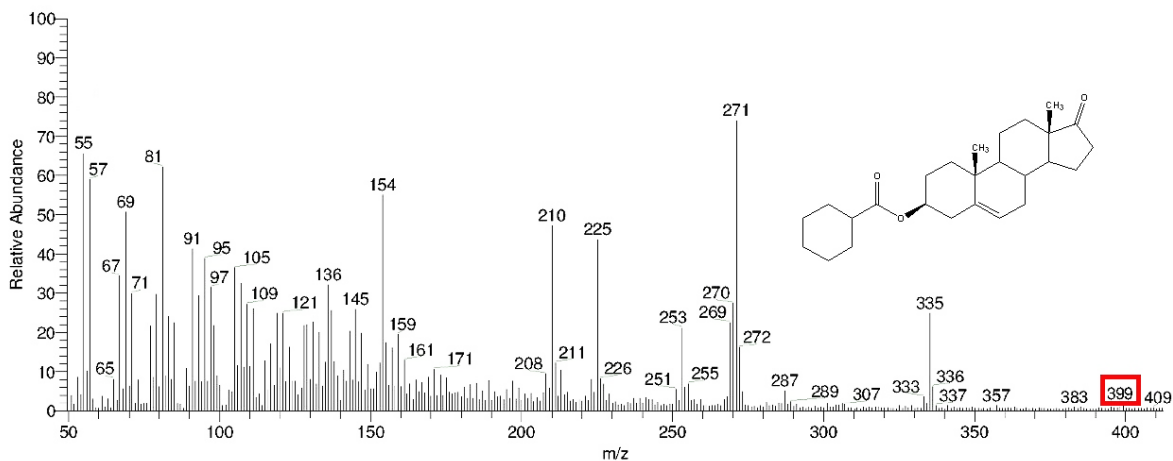
Anexo 16. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIc).



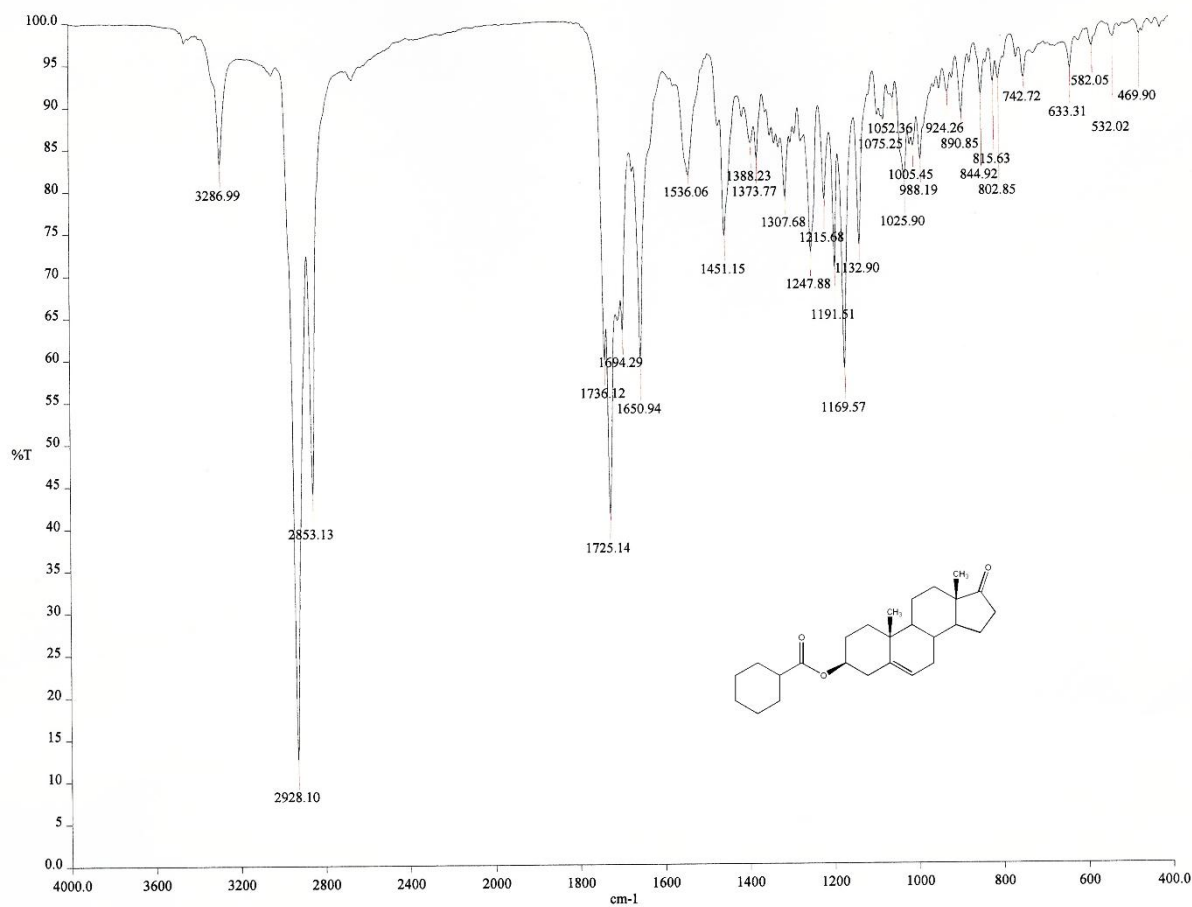
Anexo 17. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIId).



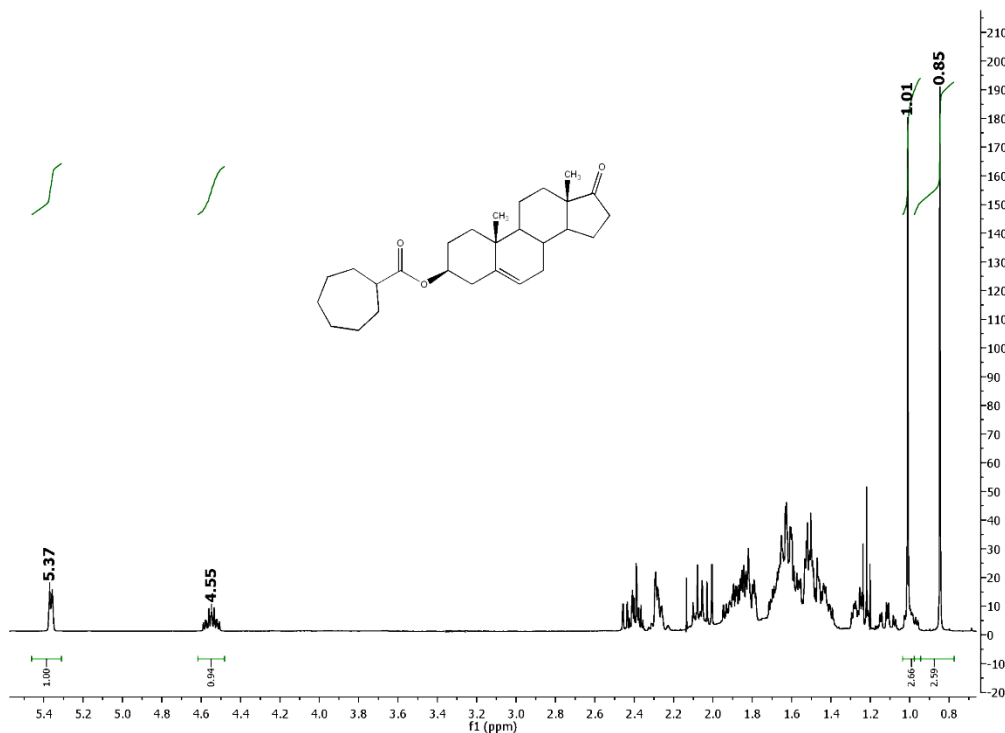
Anexo 18. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIId).



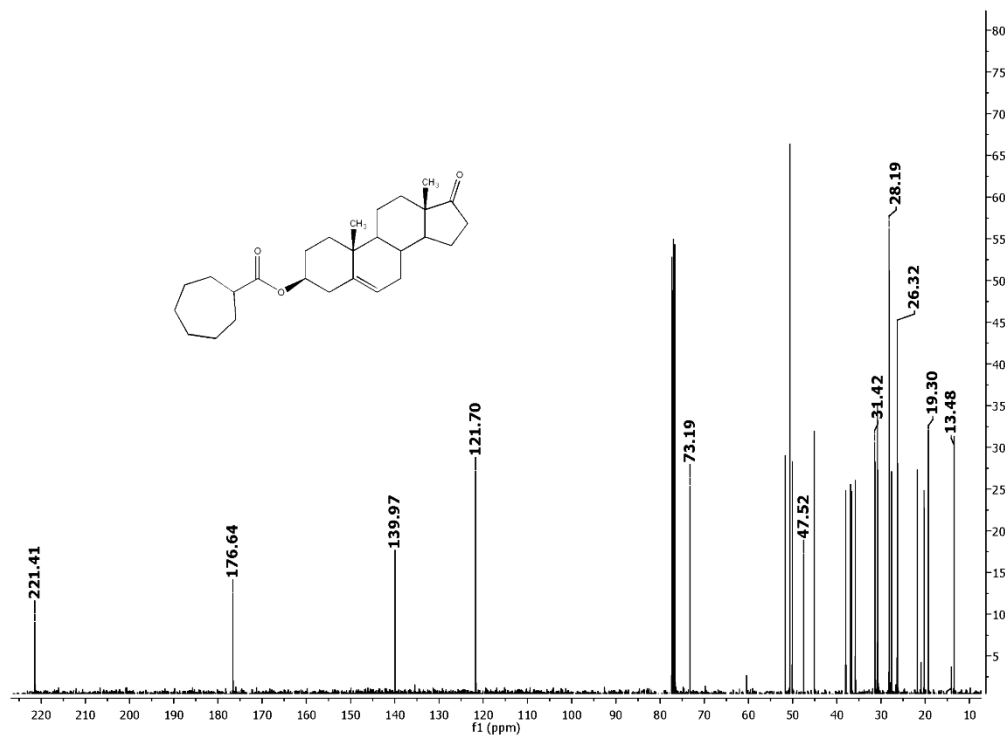
Anexo 19. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIId).



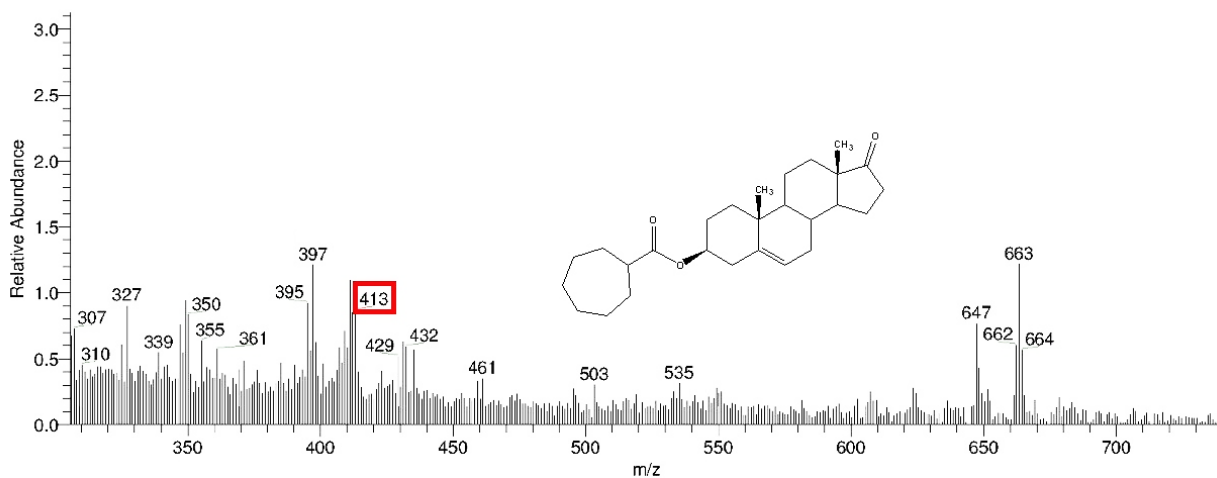
Anexo 20. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIId).



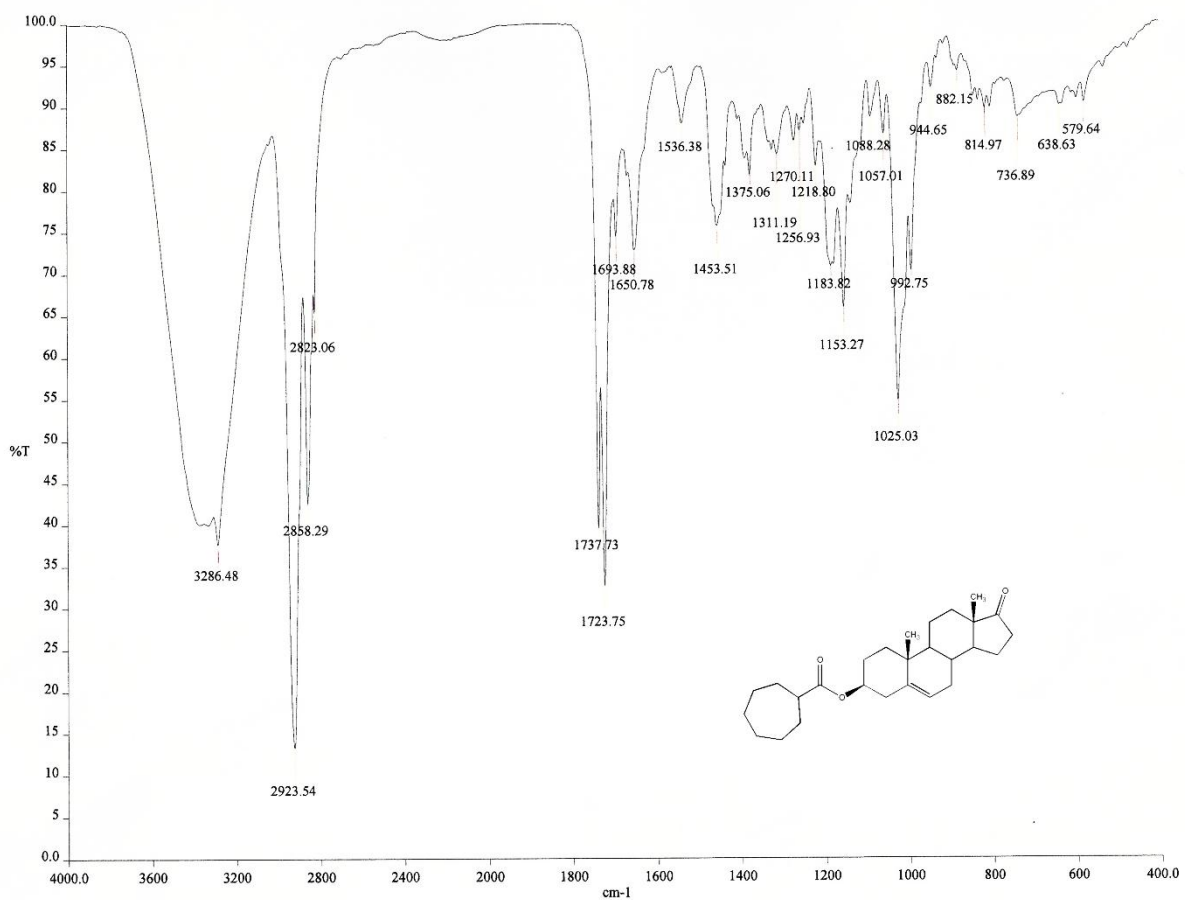
Anexo 21. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).



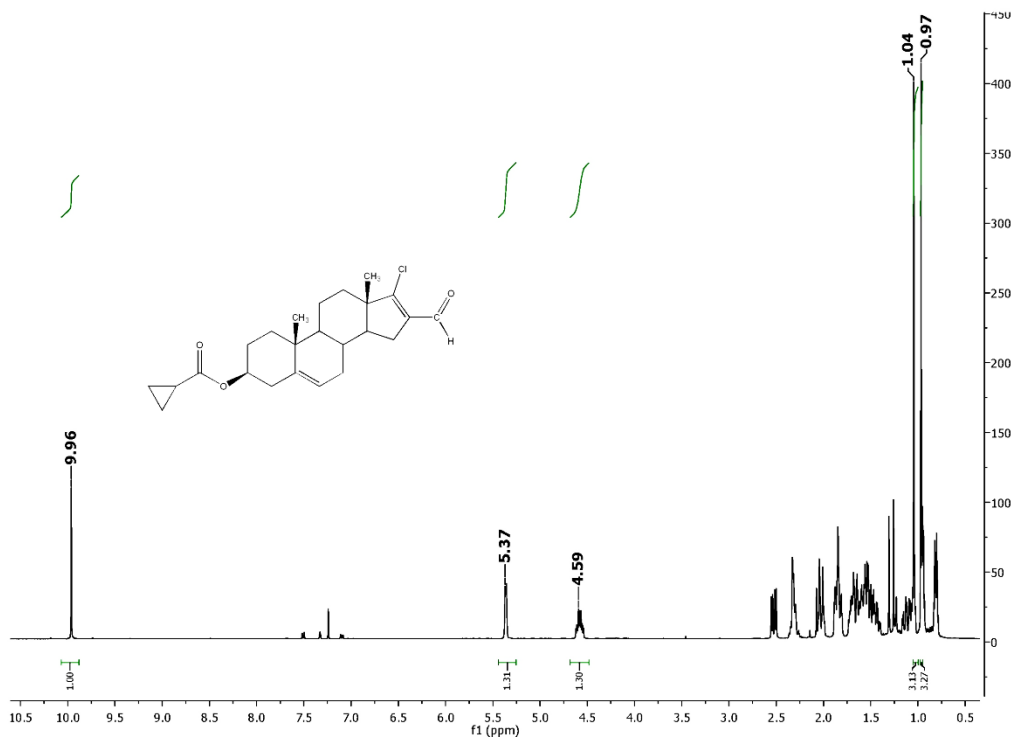
Anexo 22. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).



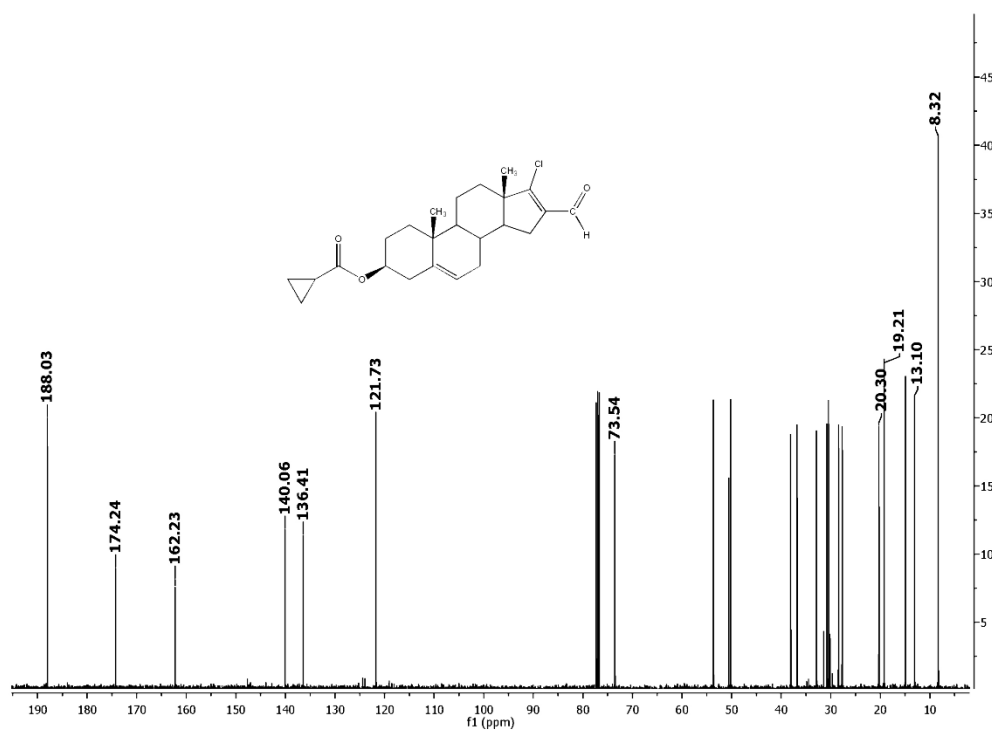
Anexo 23. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).



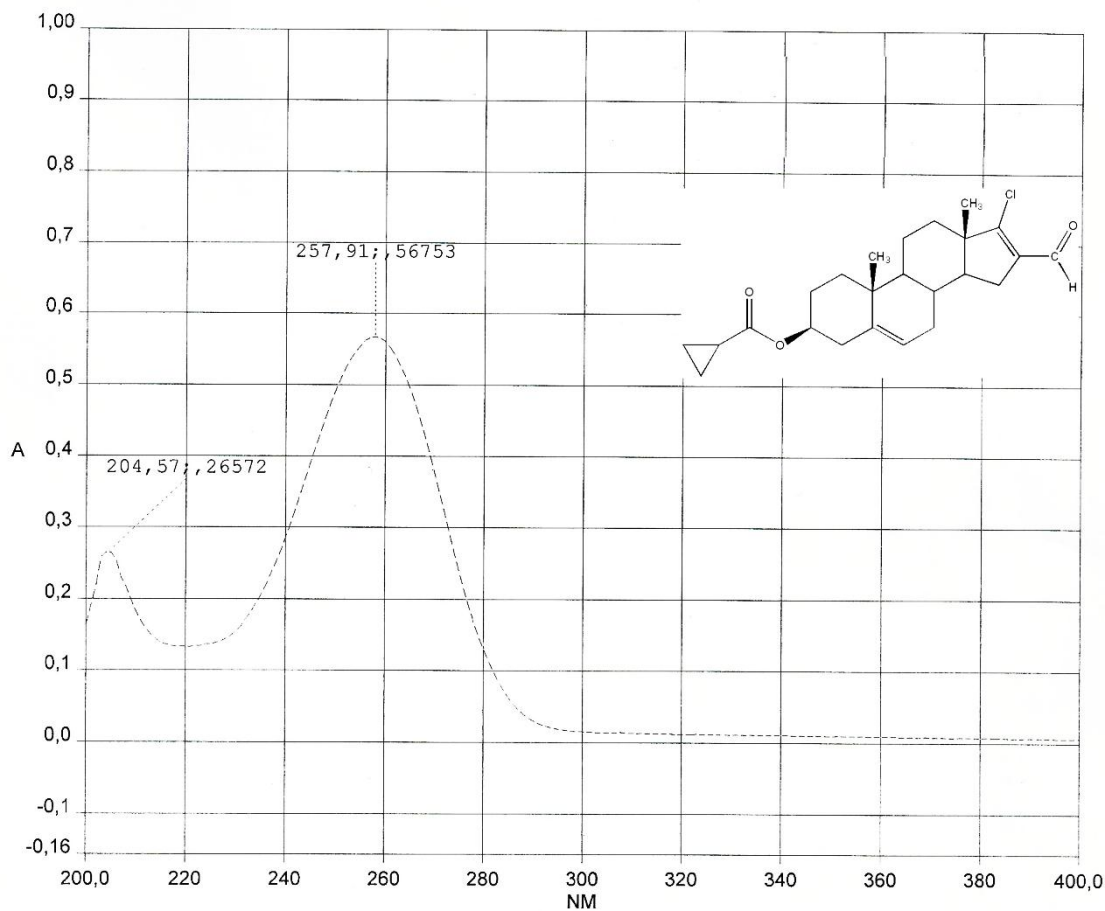
Anexo 24. Espectro de IR del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-5-androsten-17-ona (IIe).



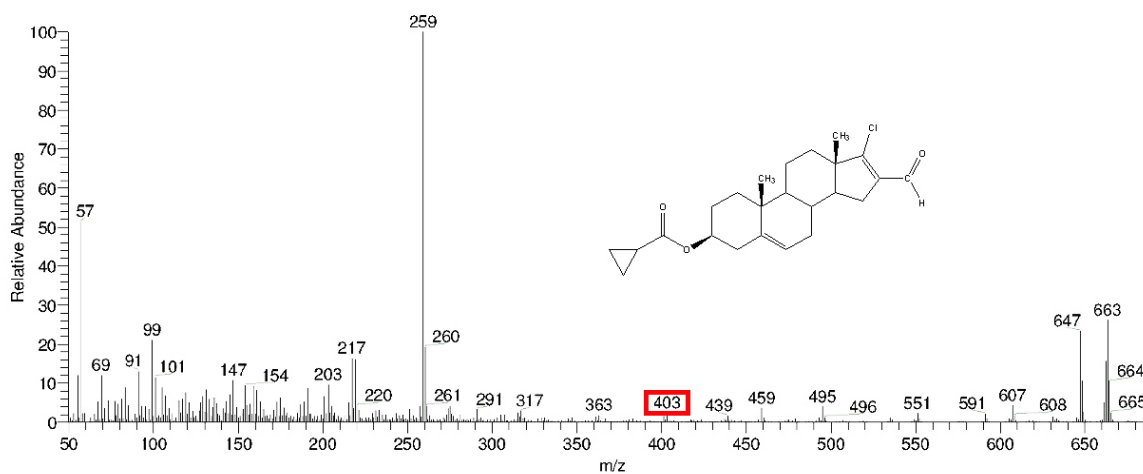
Anexo 25. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).



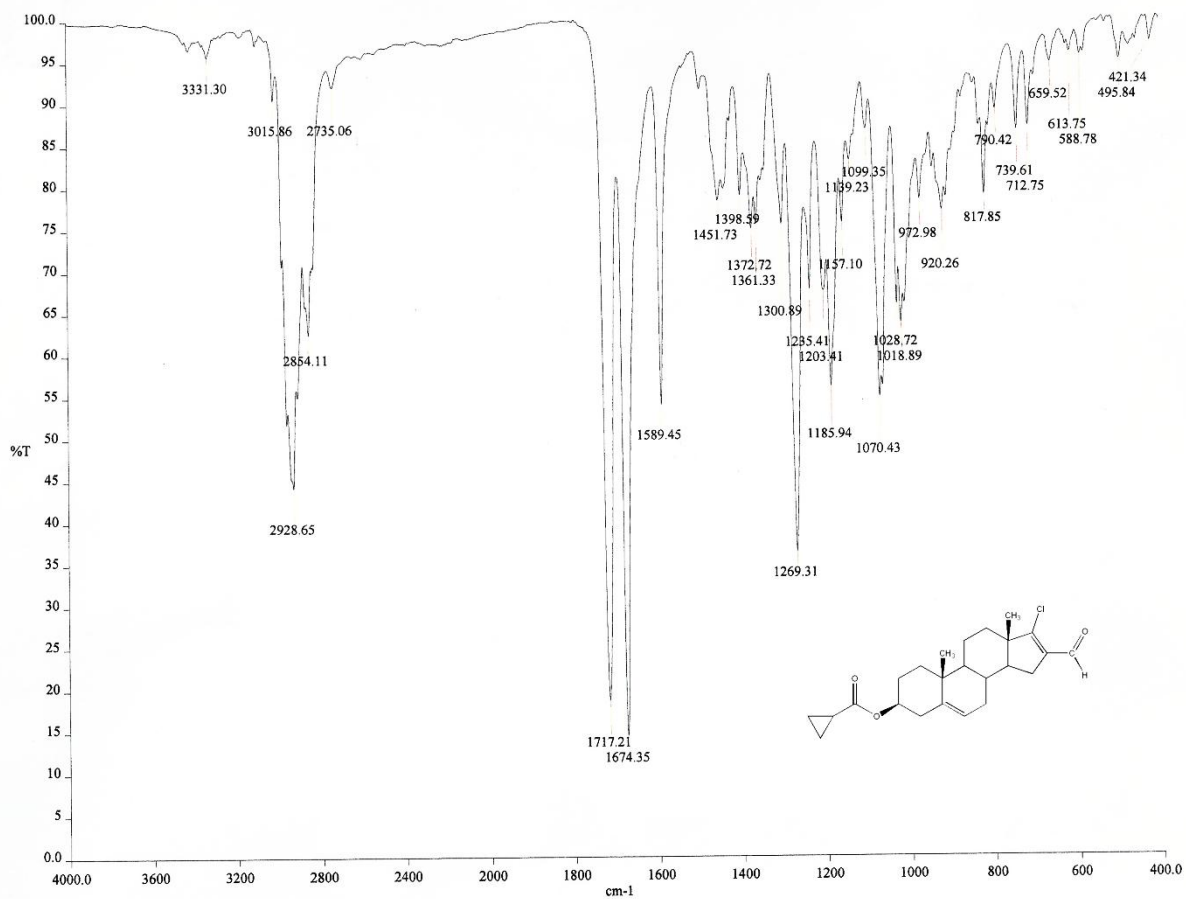
Anexo 26. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).



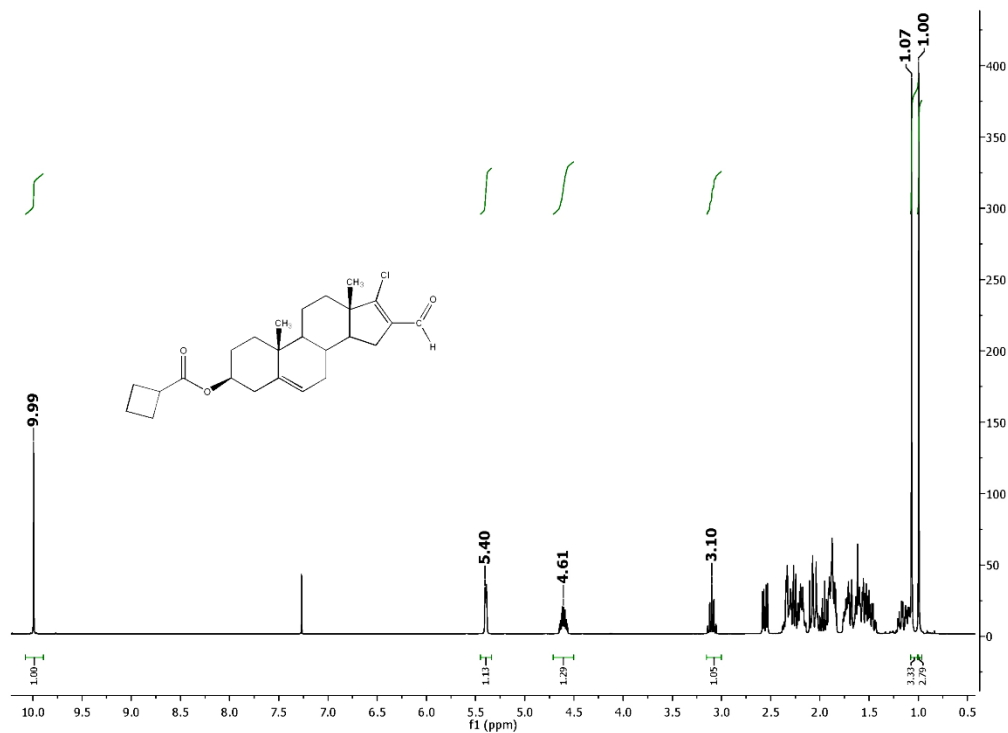
Anexo 27. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).



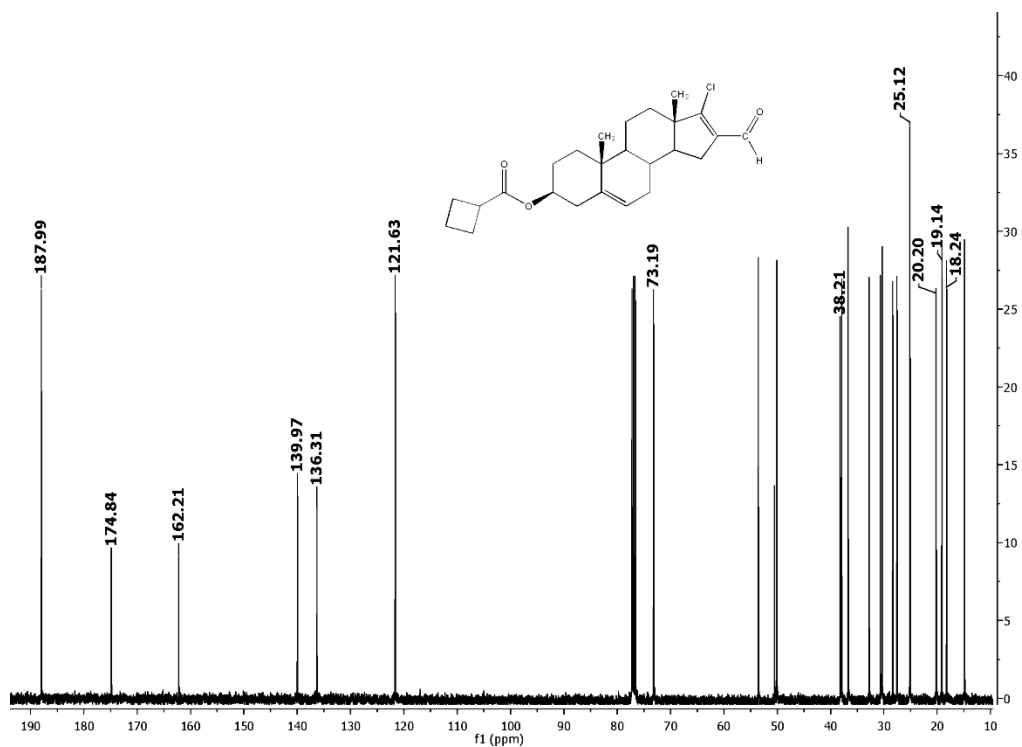
Anexo 28. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).



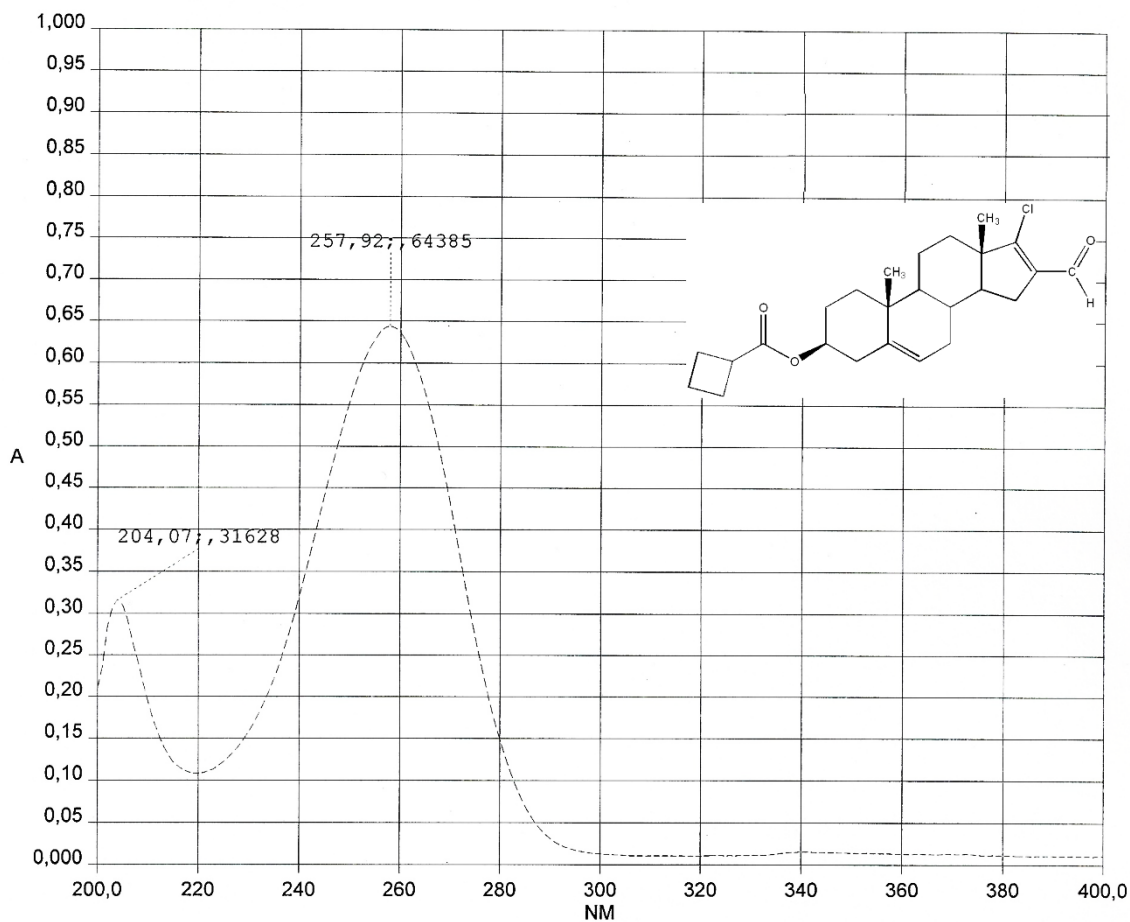
Anexo 29. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclopropanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIa).



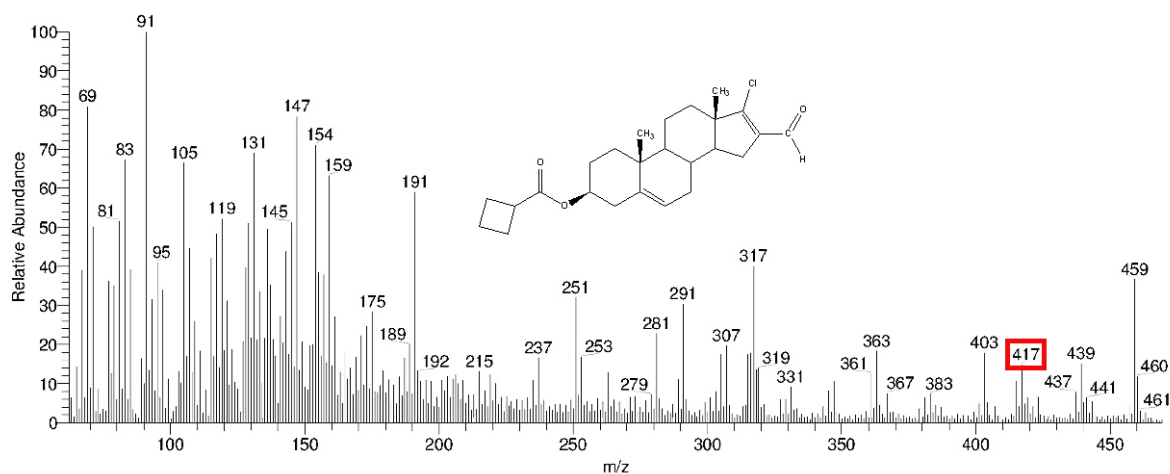
Anexo 30. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).



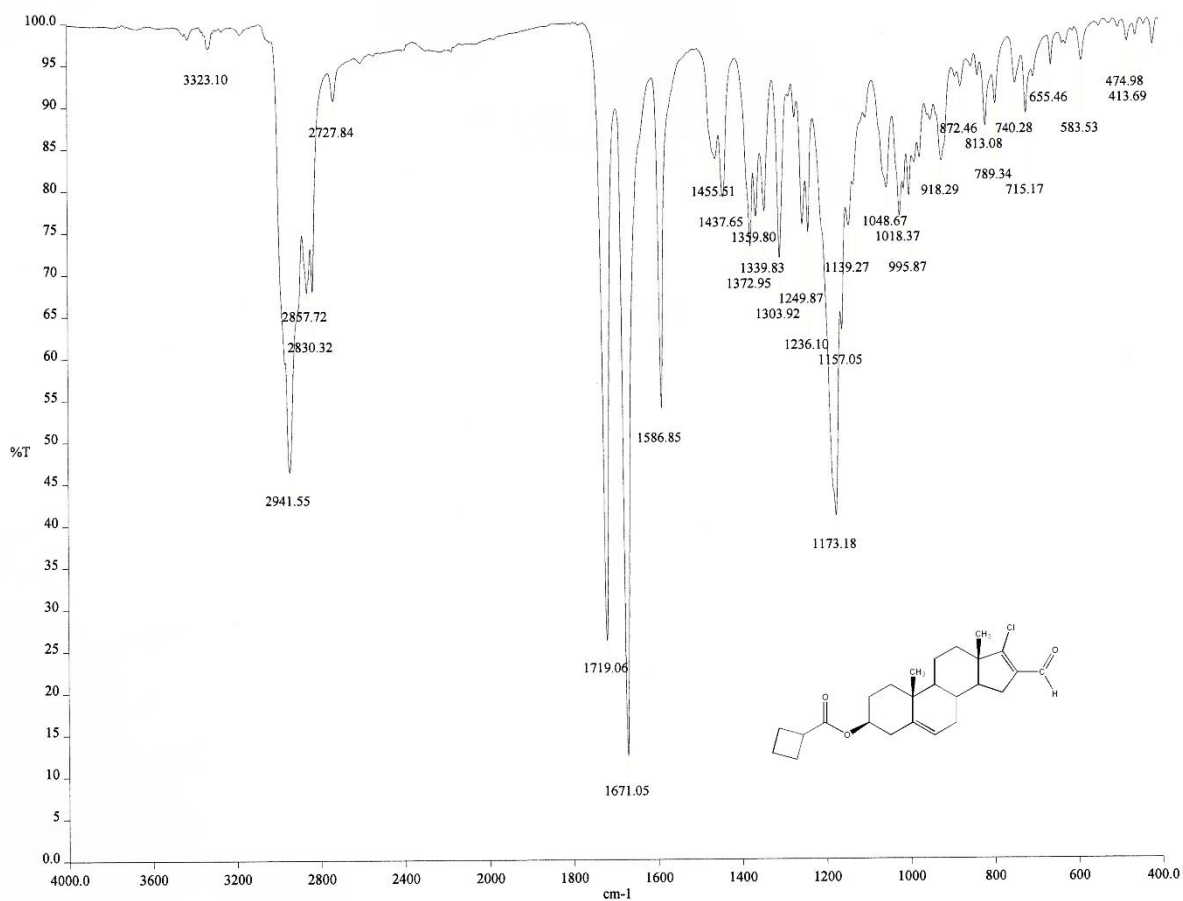
Anexo 31. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).



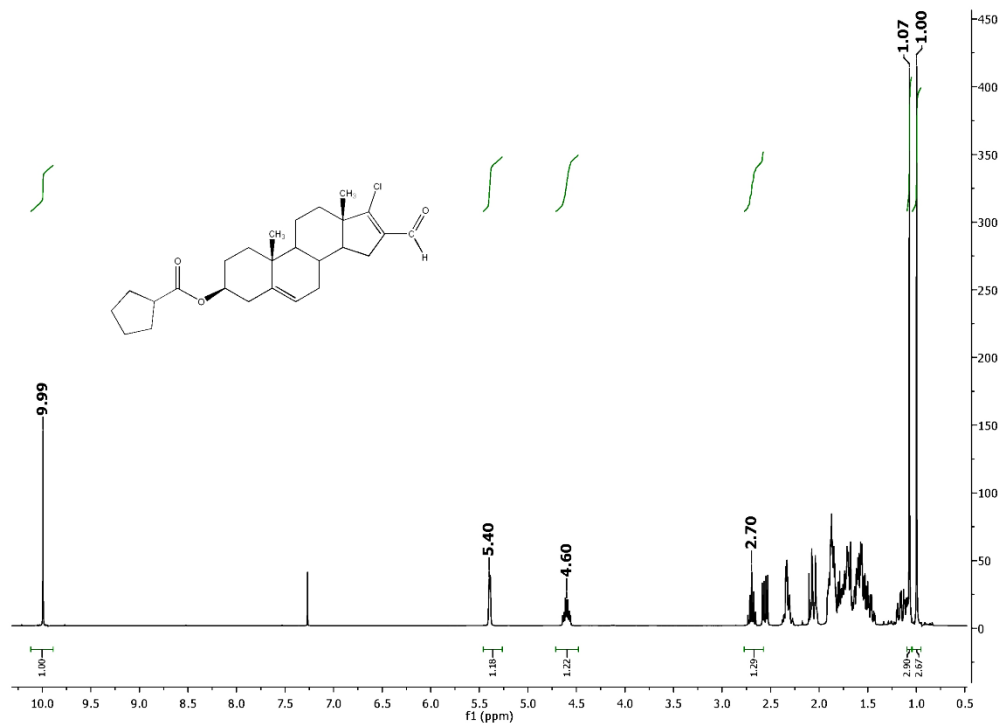
Anexo 32. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).



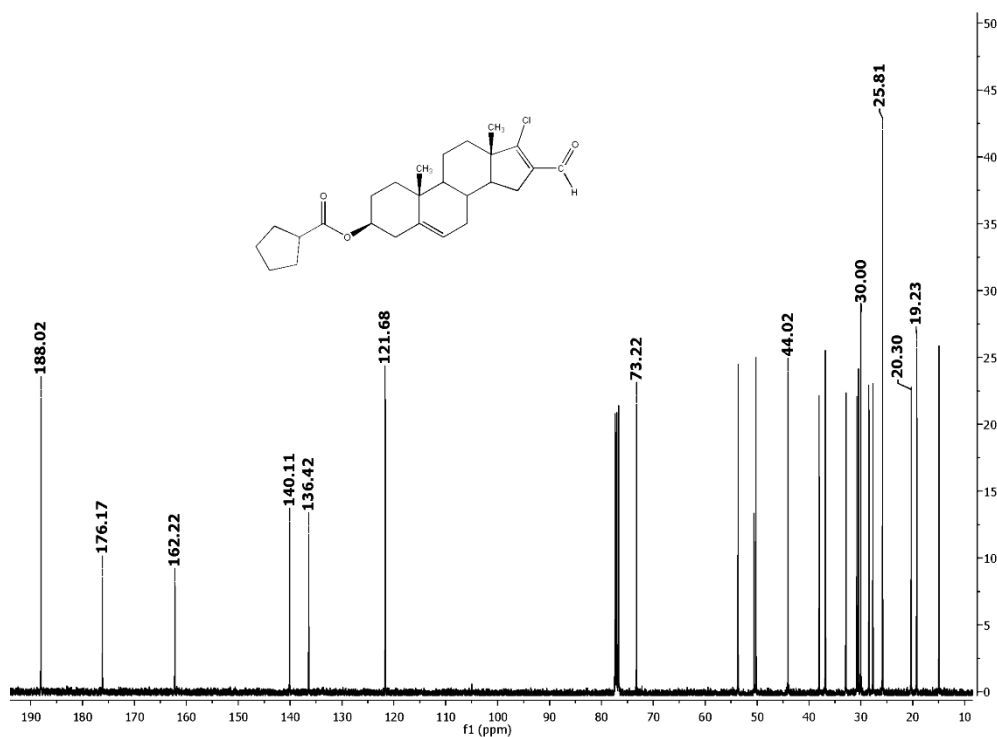
Anexo 33. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).



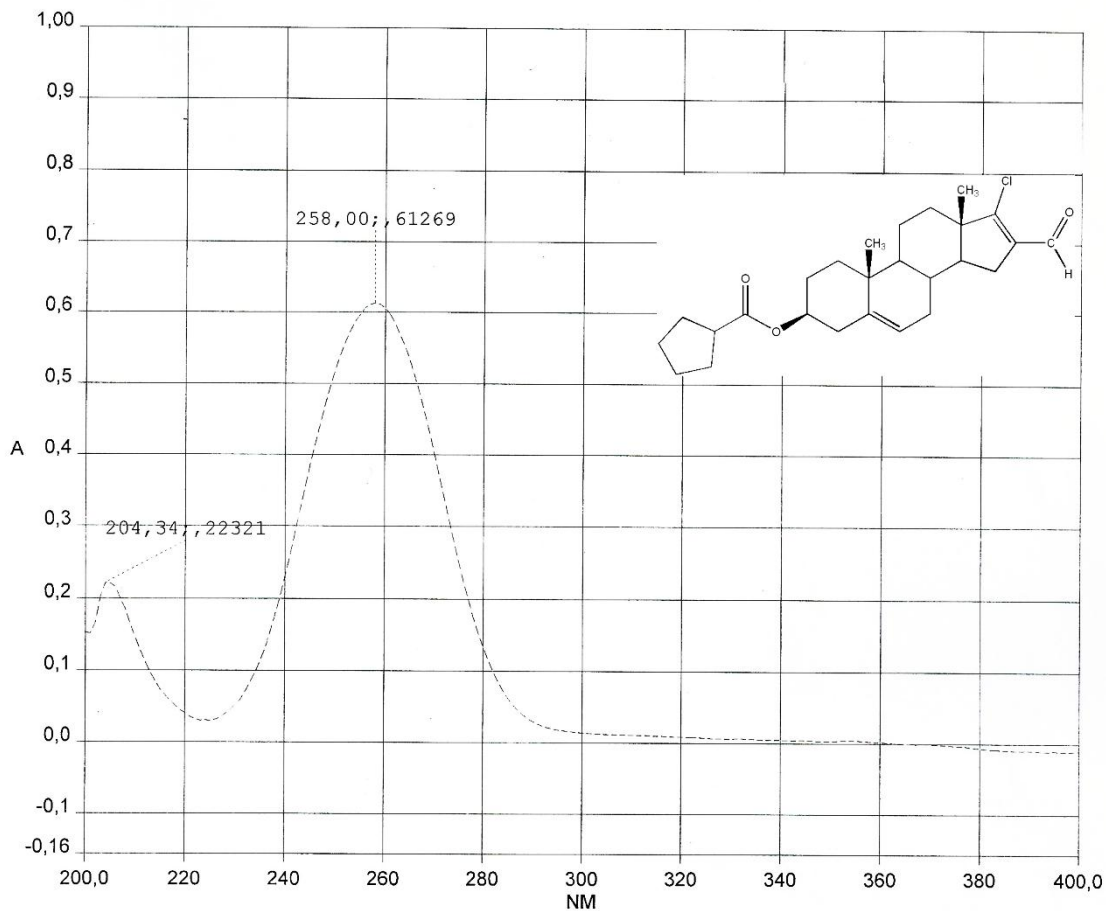
Anexo 34. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIb).



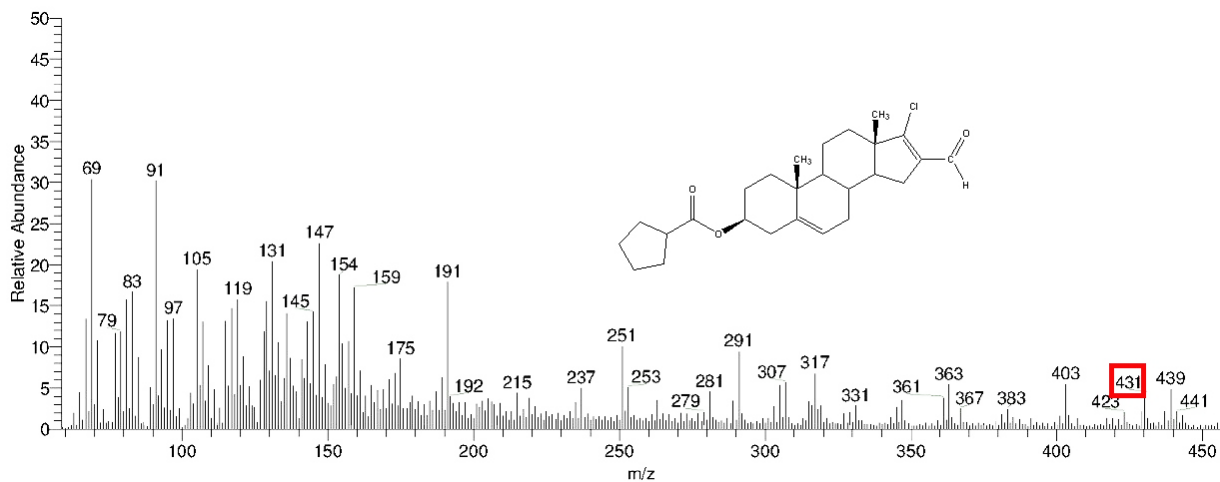
Anexo 35. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).



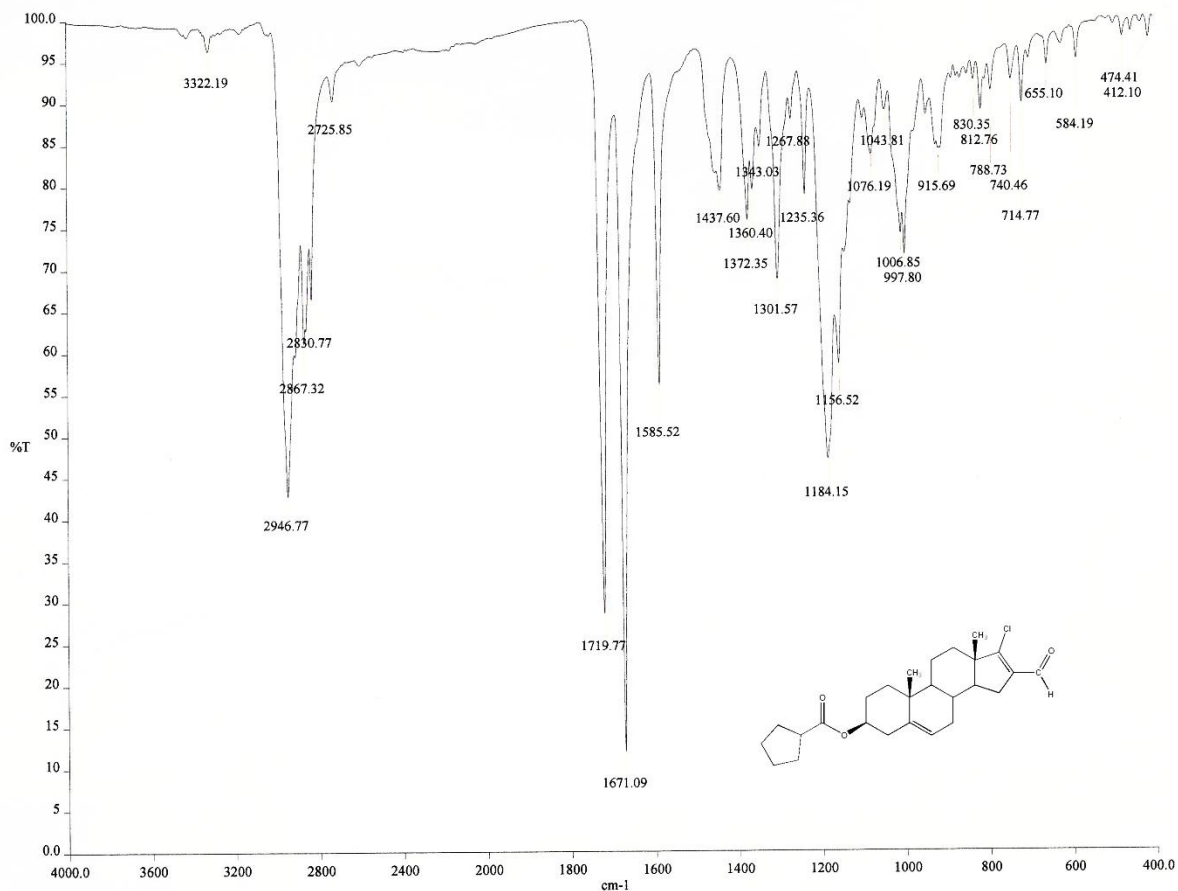
Anexo 36. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).



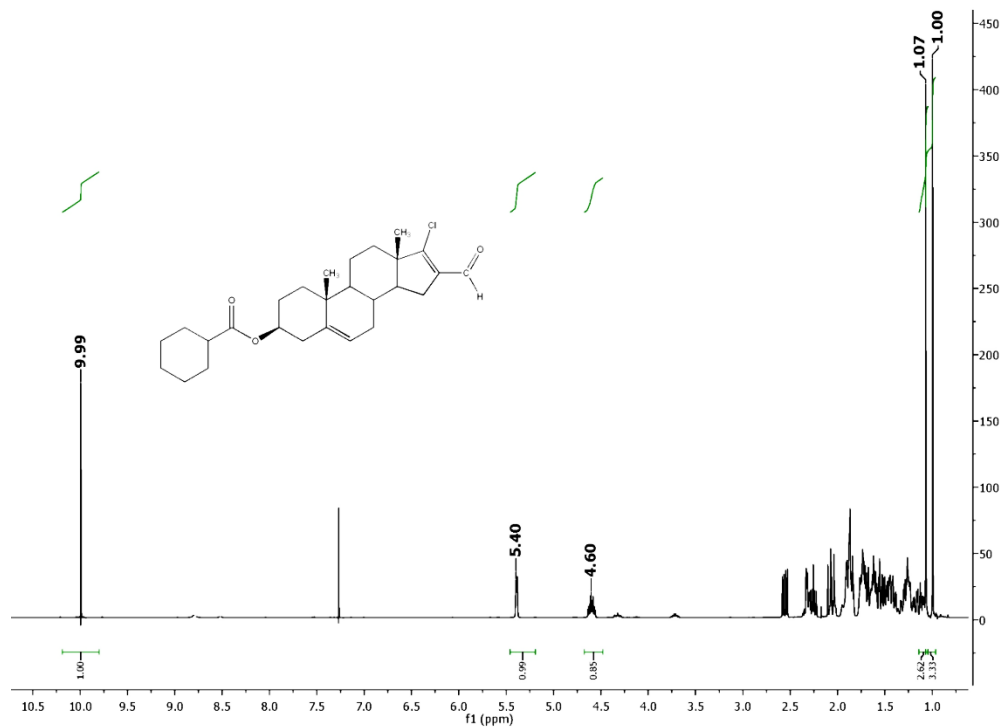
Anexo 37. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).



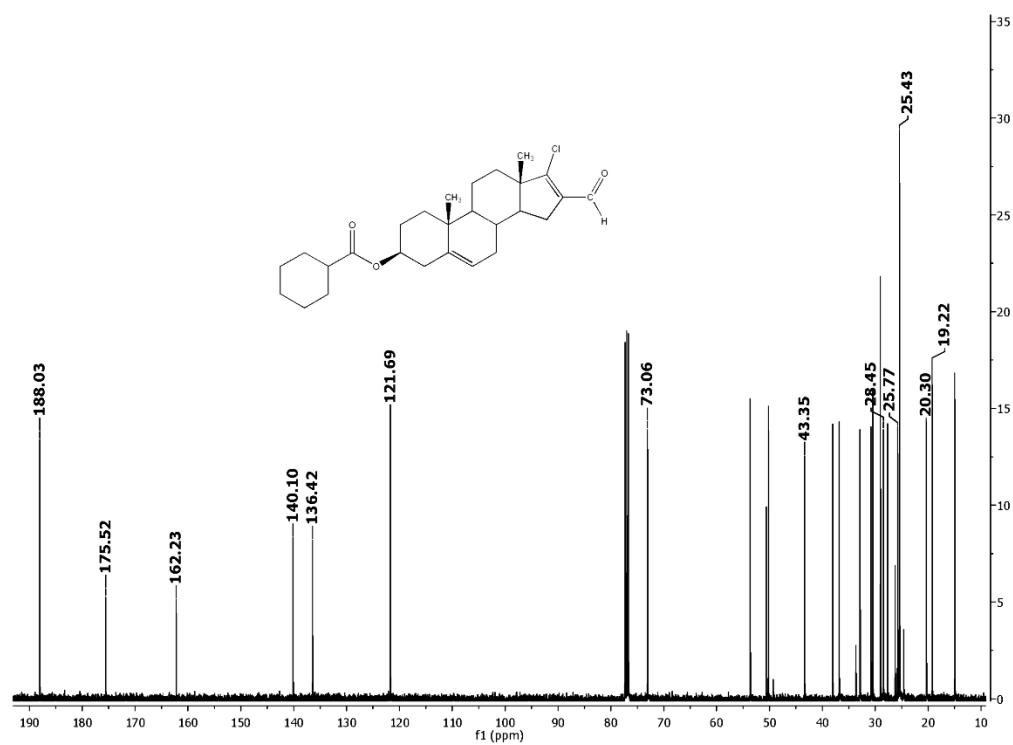
Anexo 38. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).



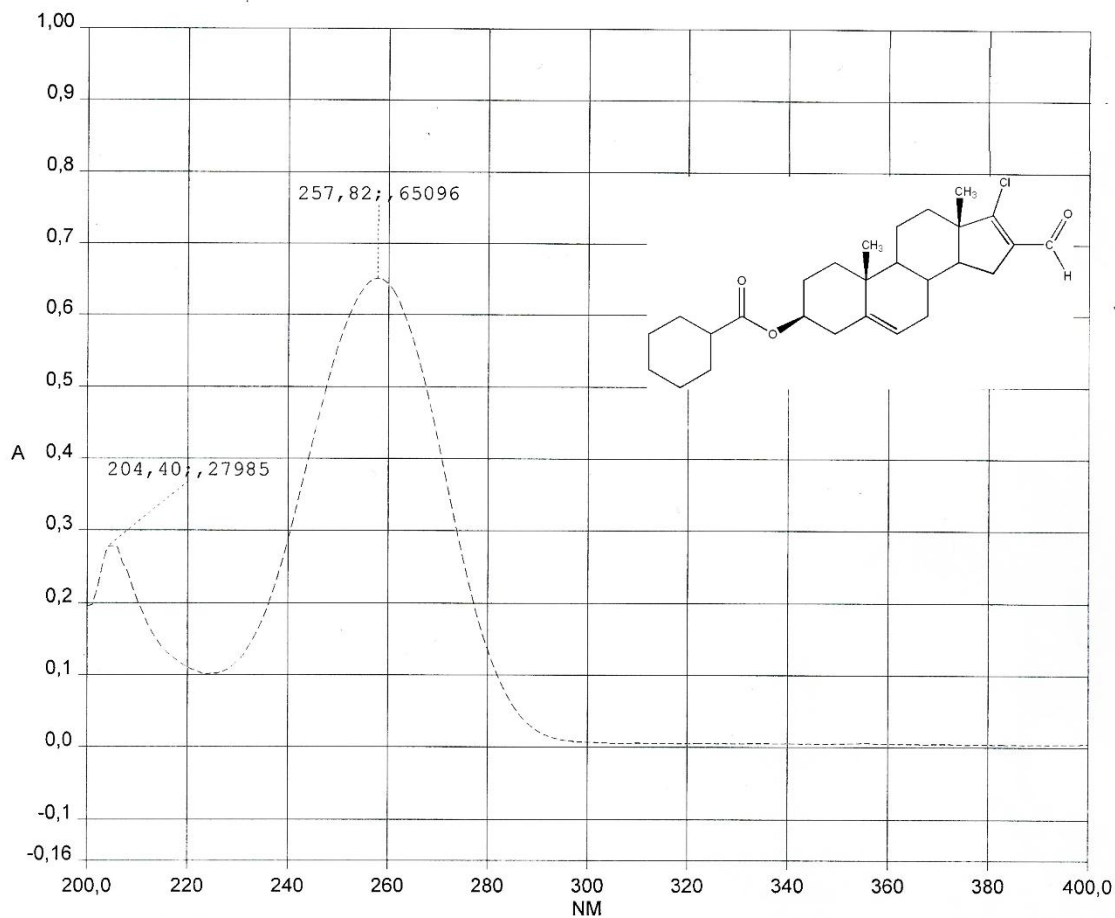
Anexo 39. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIc).



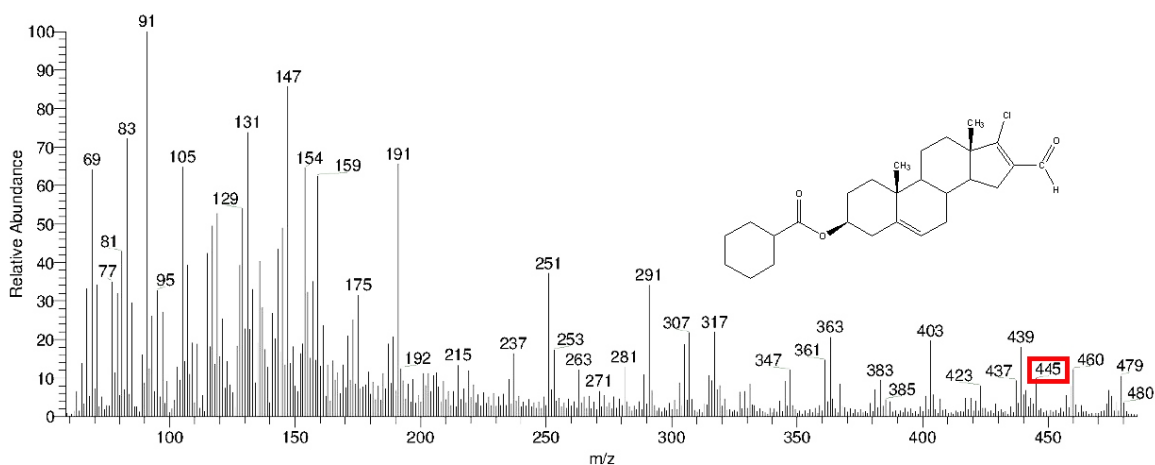
Anexo 40. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIId).



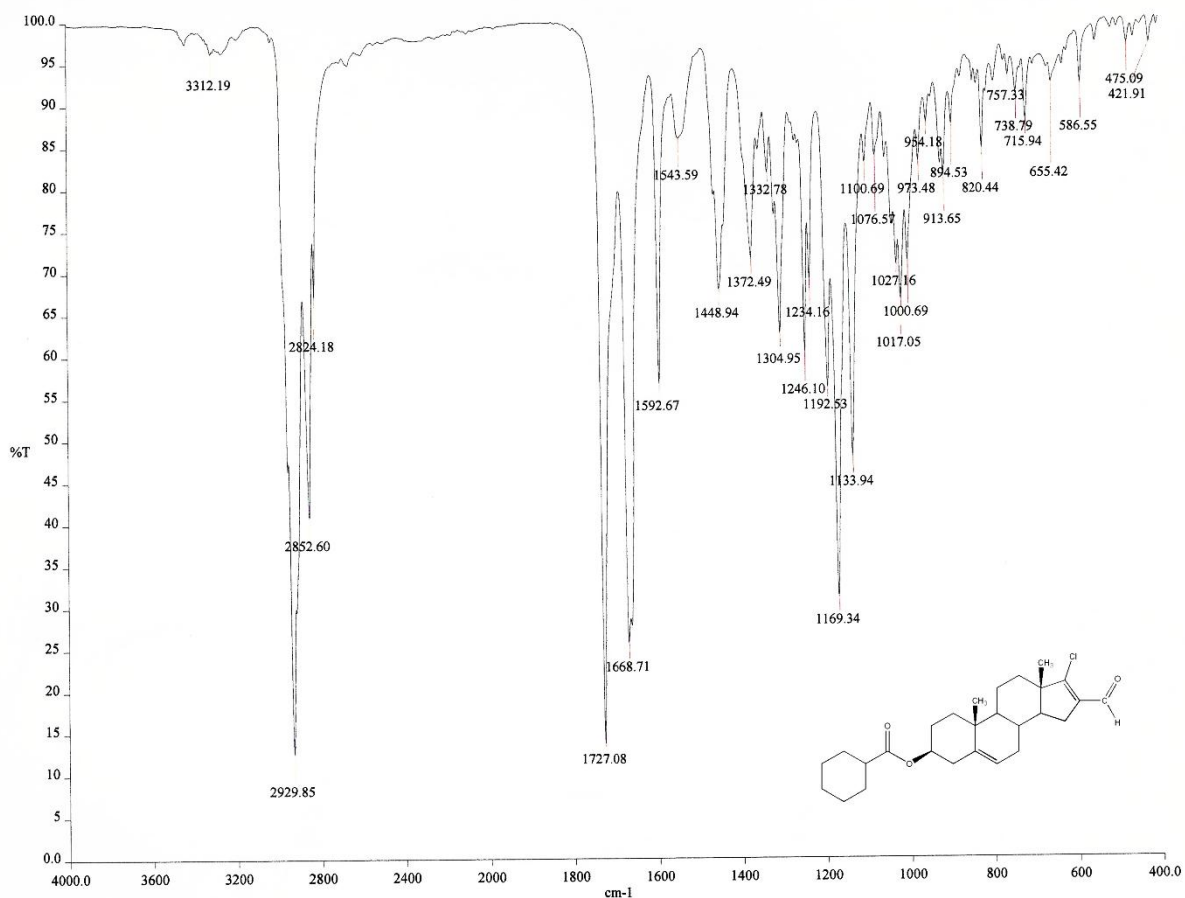
Anexo 41. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIId).



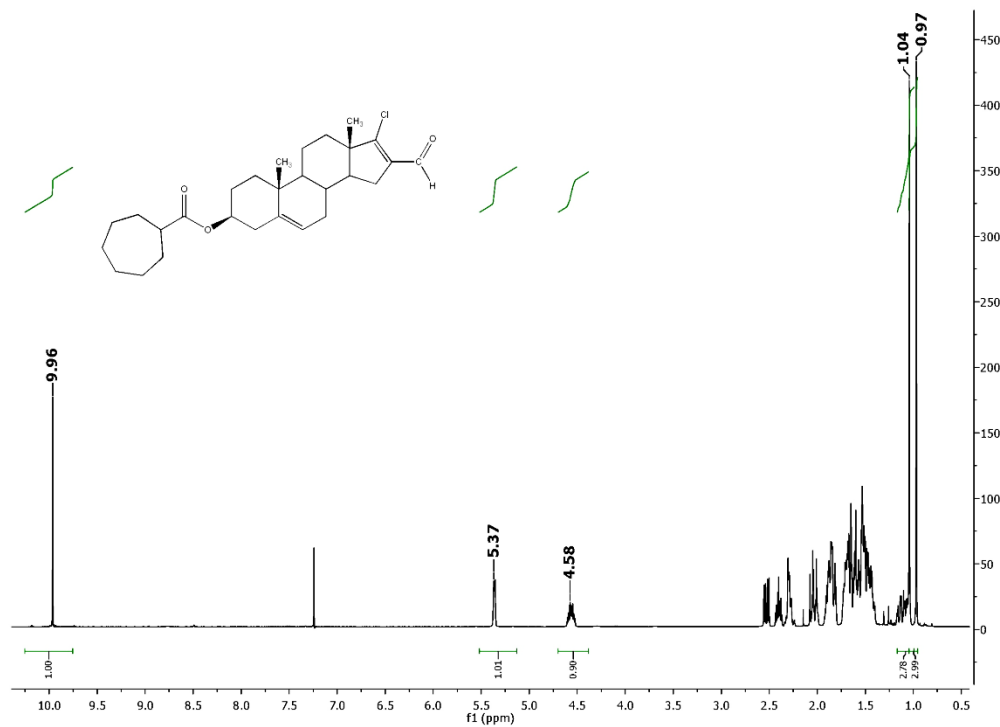
Anexo 42. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIId).



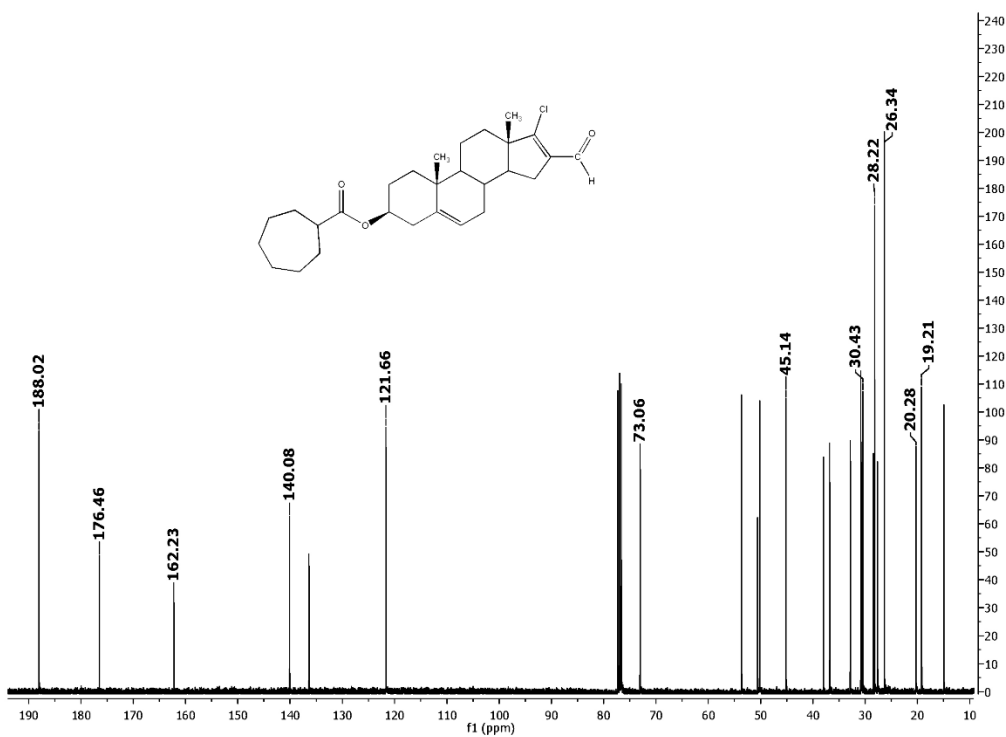
Anexo 43. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIId).



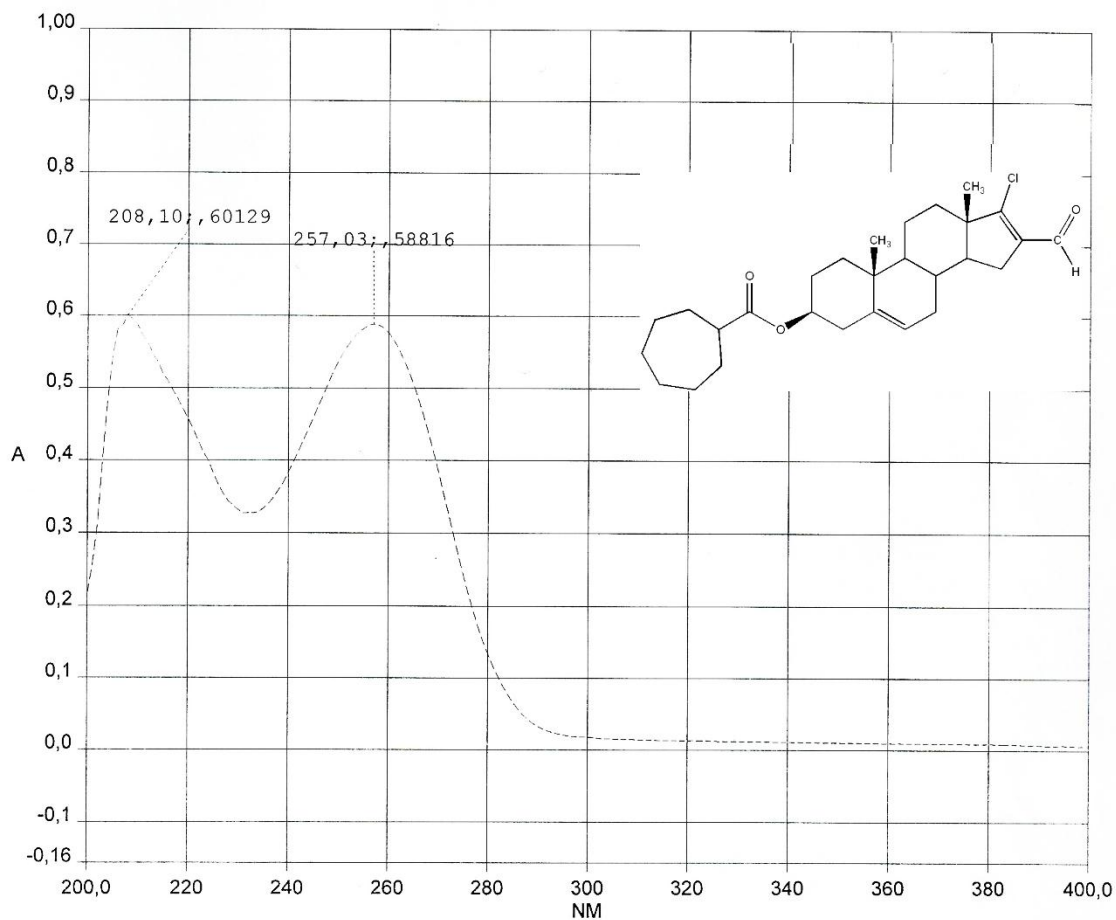
Anexo 44. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIId).



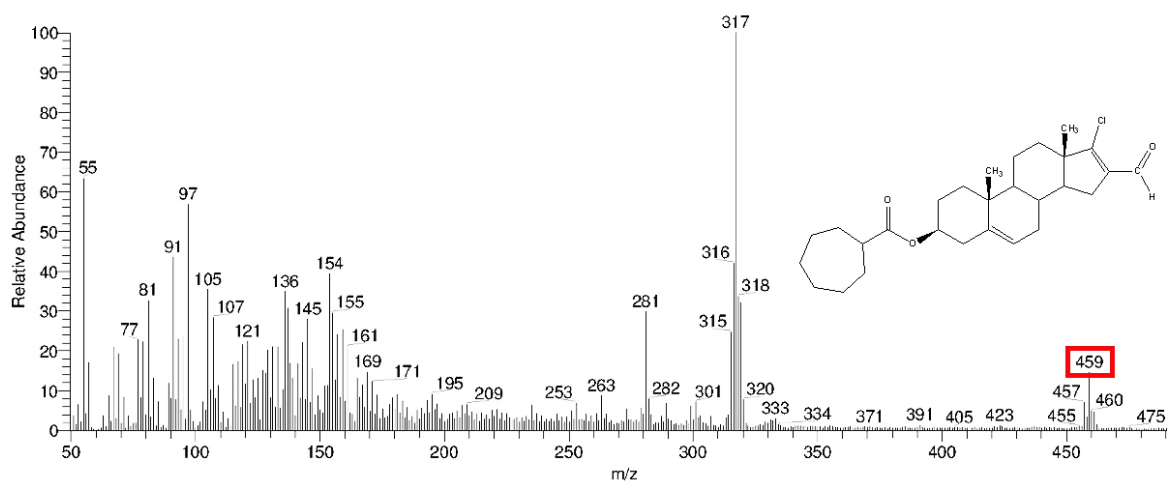
Anexo 45. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).



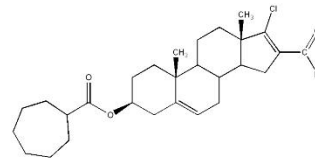
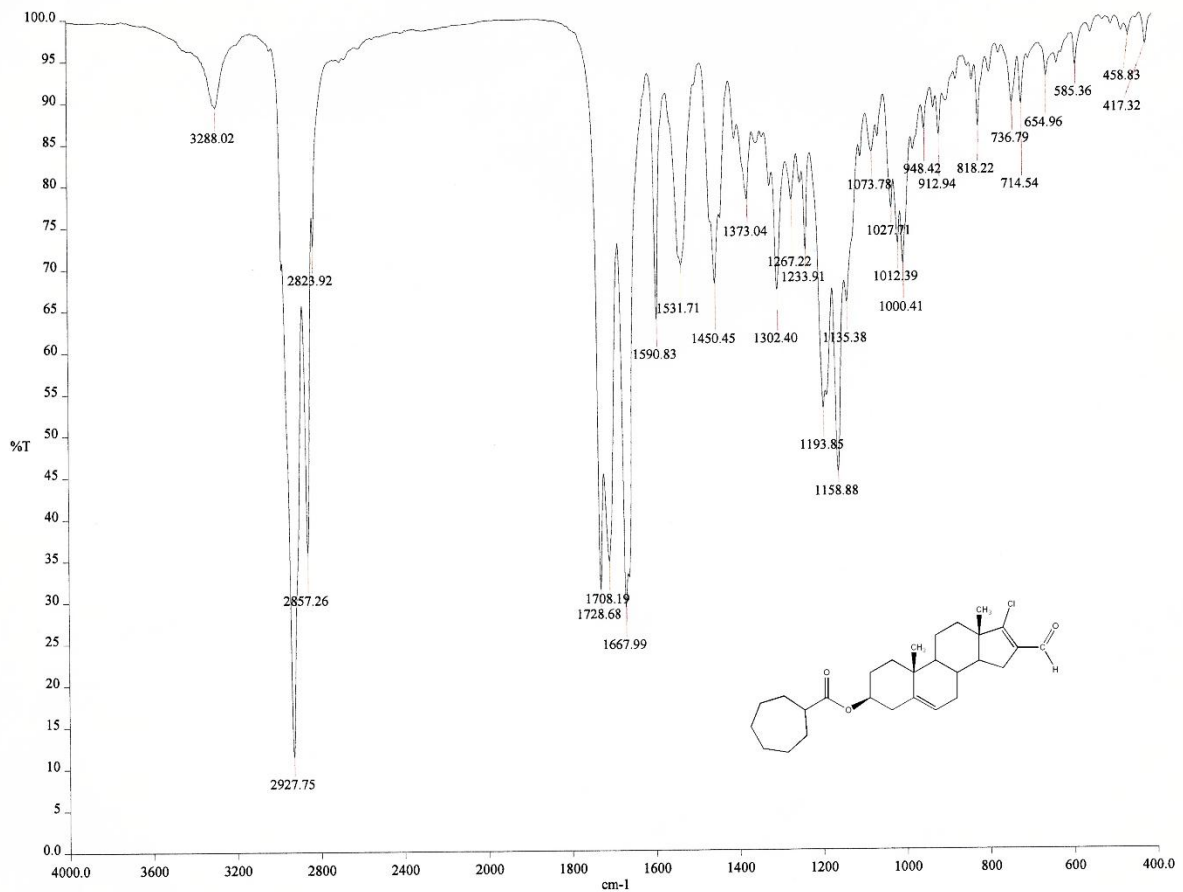
Anexo 46. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).



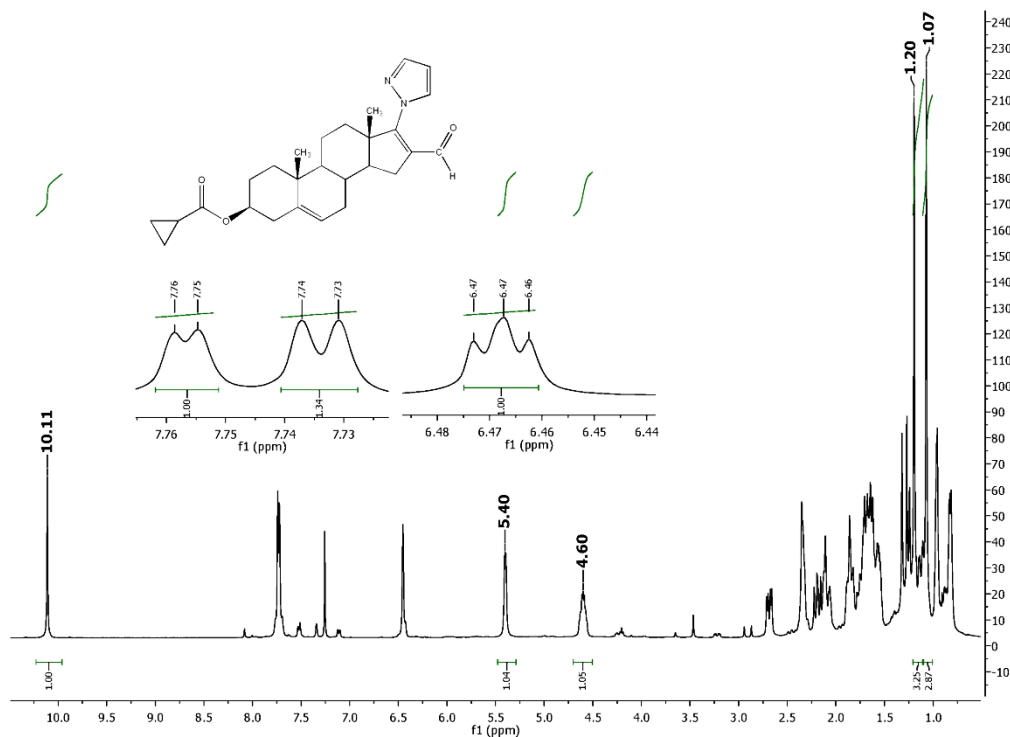
Anexo 47. Espectro de UV del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).



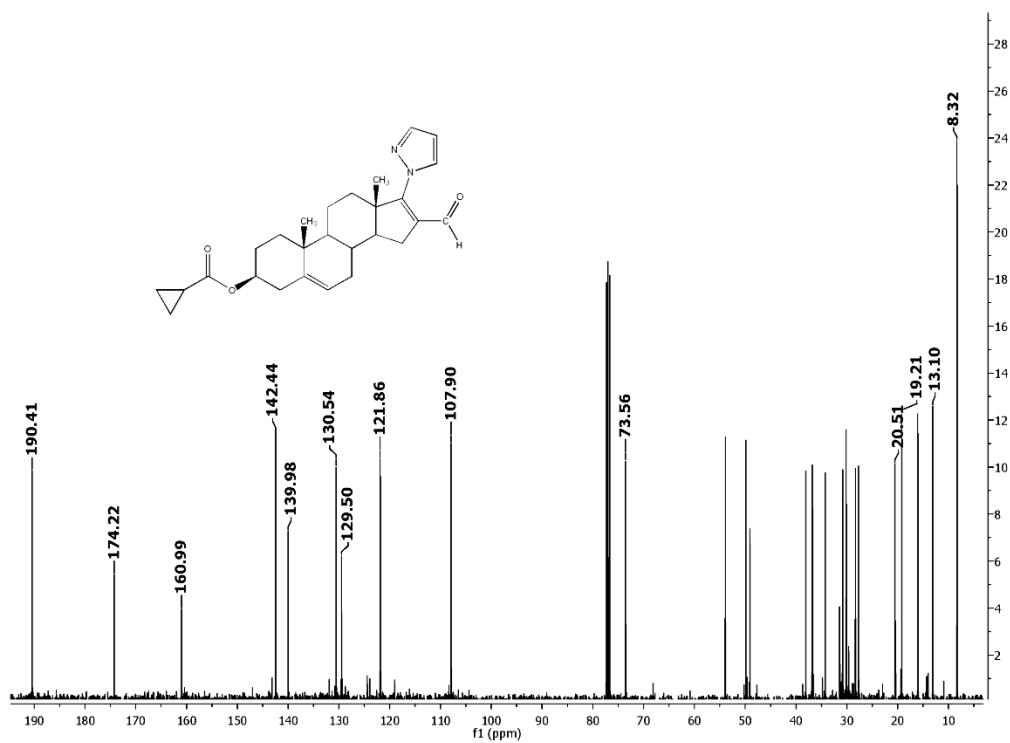
Anexo 48. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).



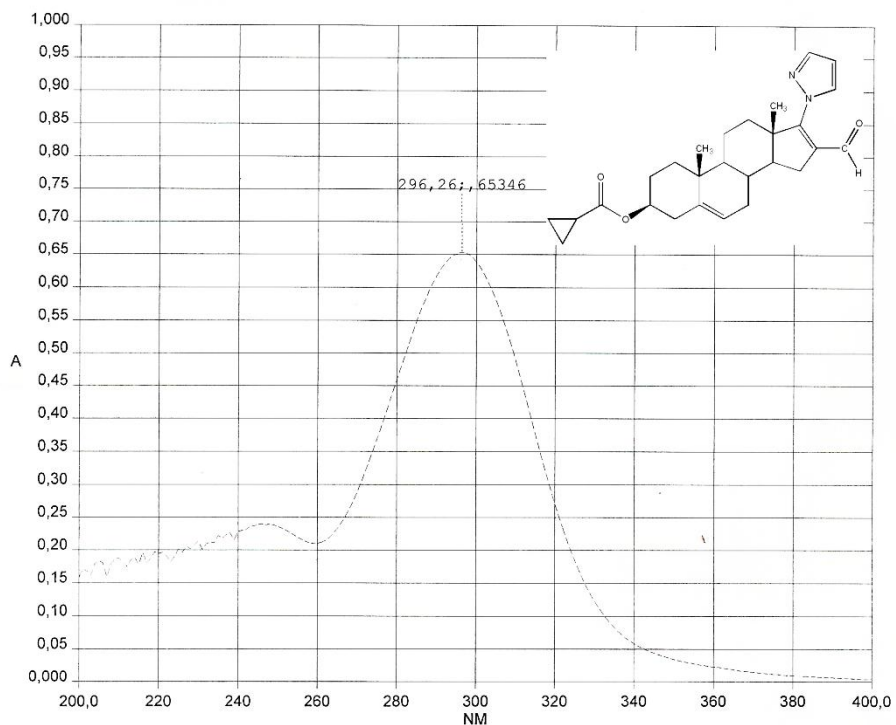
Anexo 49. Espectro de IR del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-17-cloro-16-formil-5,16-androstadieno (IIIe).



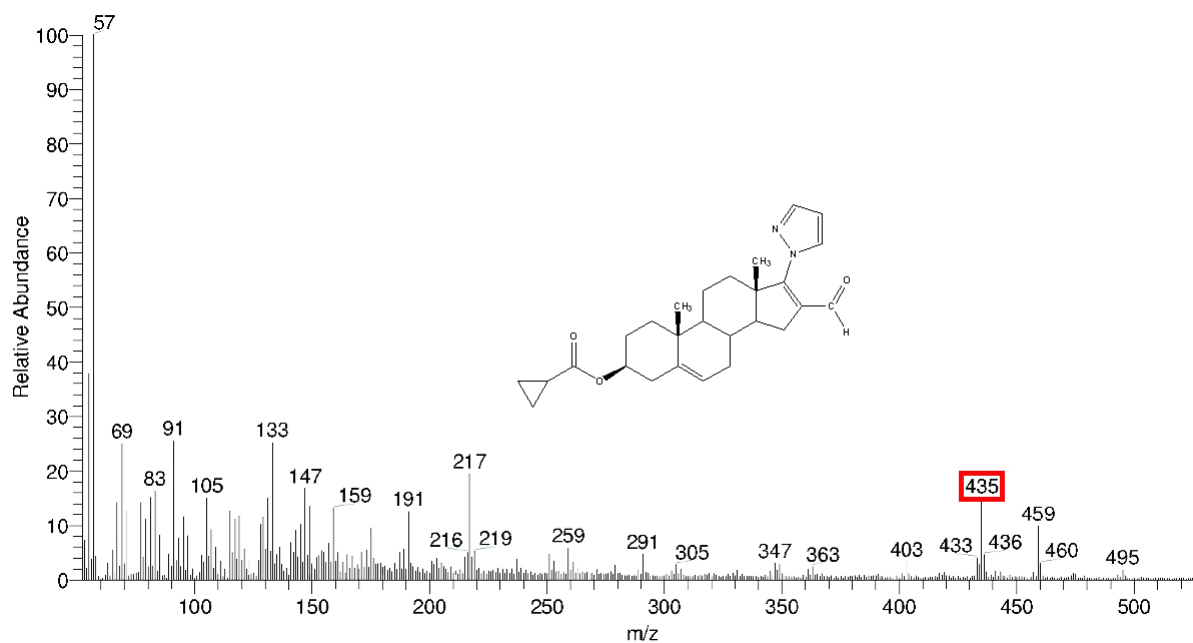
Anexo 50. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).



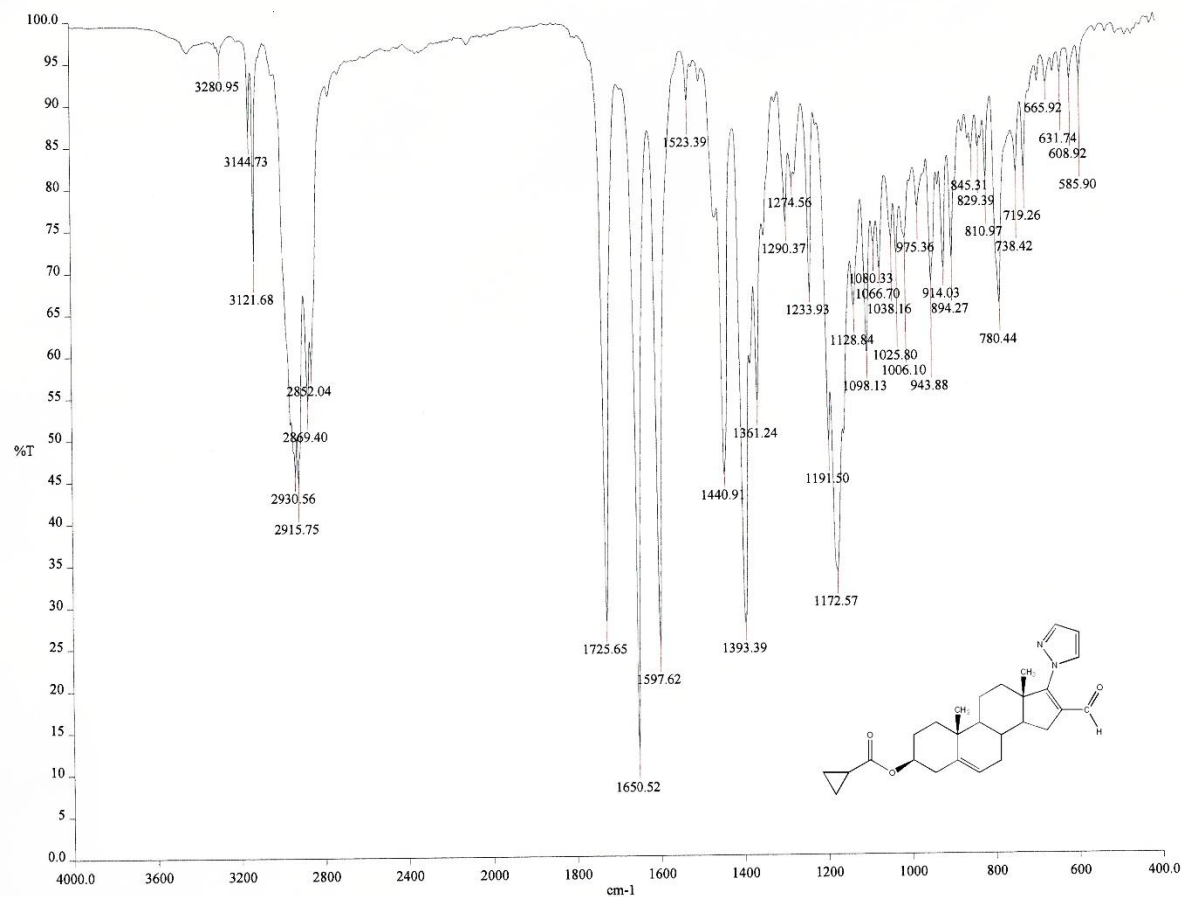
Anexo 51. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).



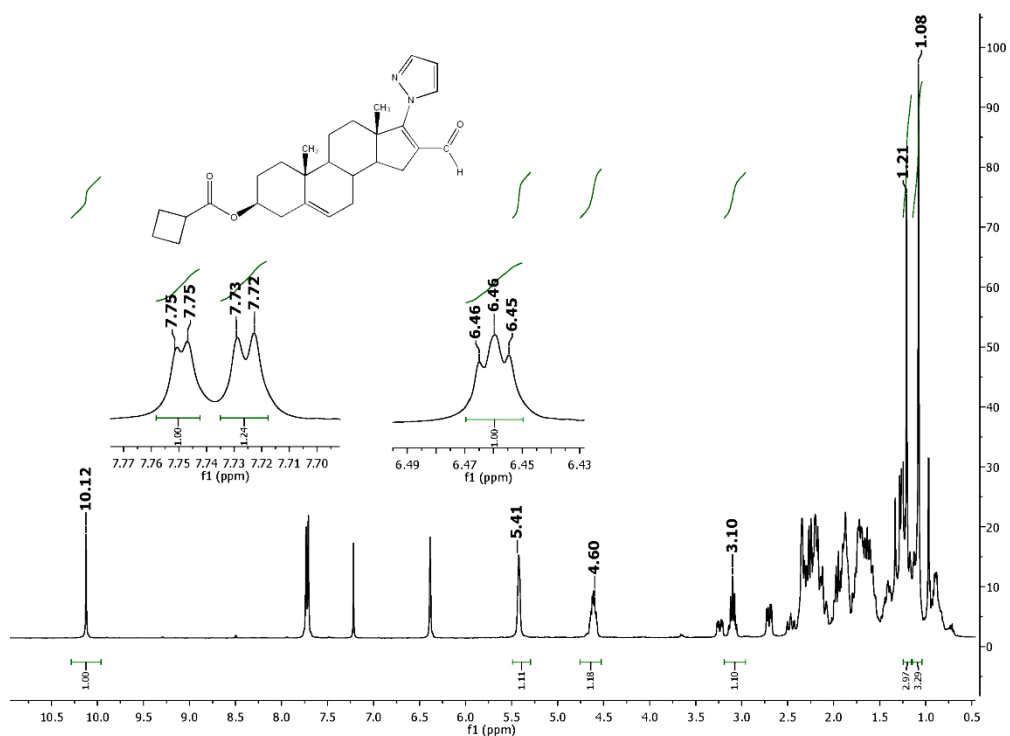
Anexo 52. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).



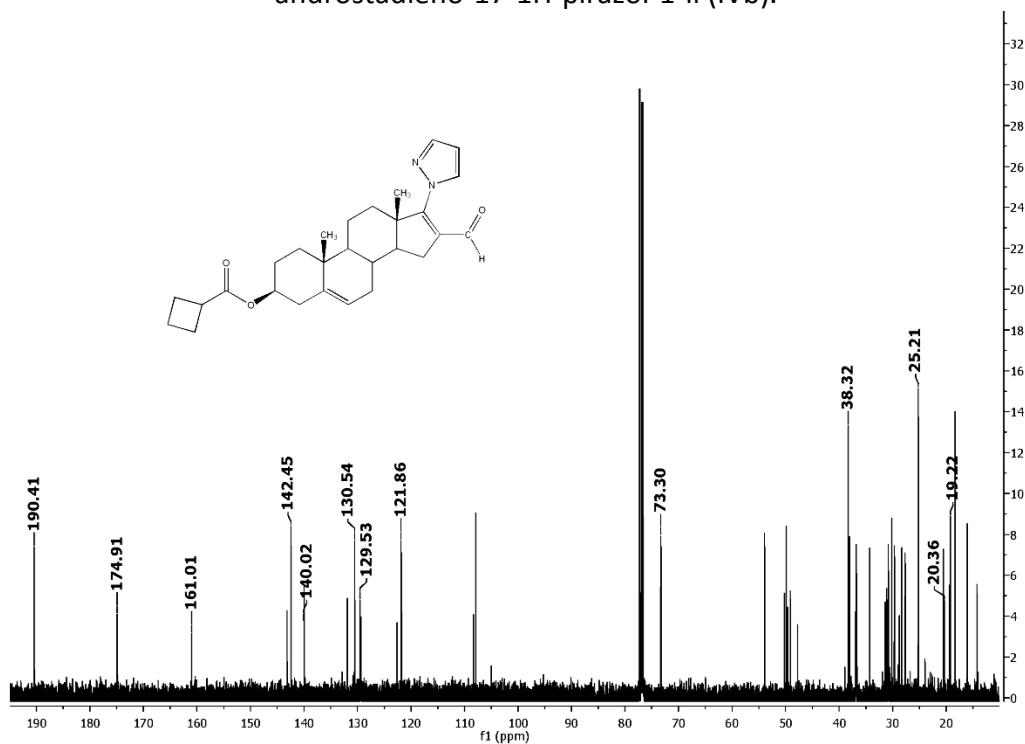
Anexo 53. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).



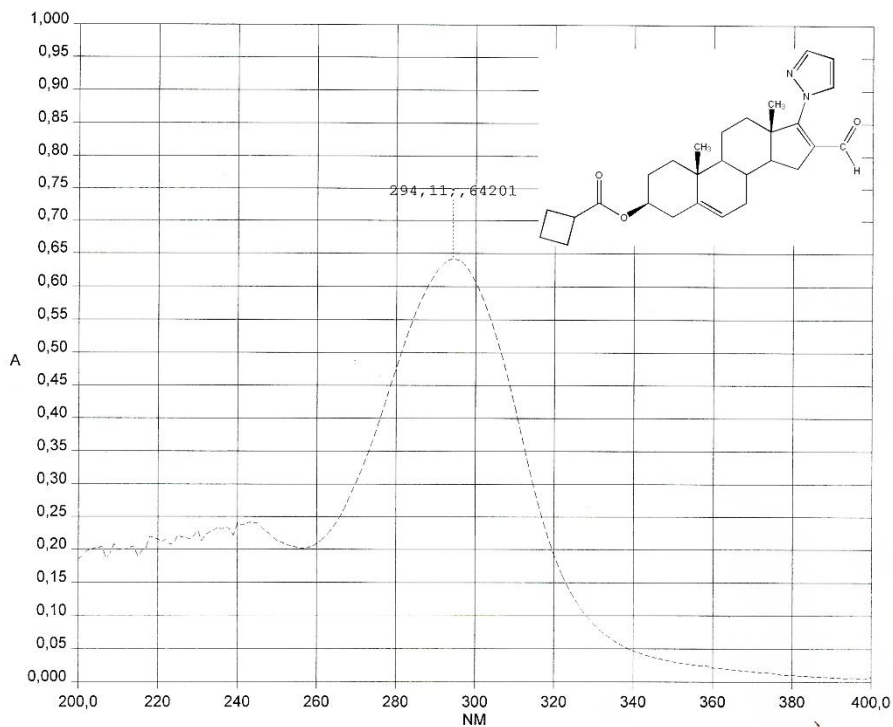
Anexo 54. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxy-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVa).



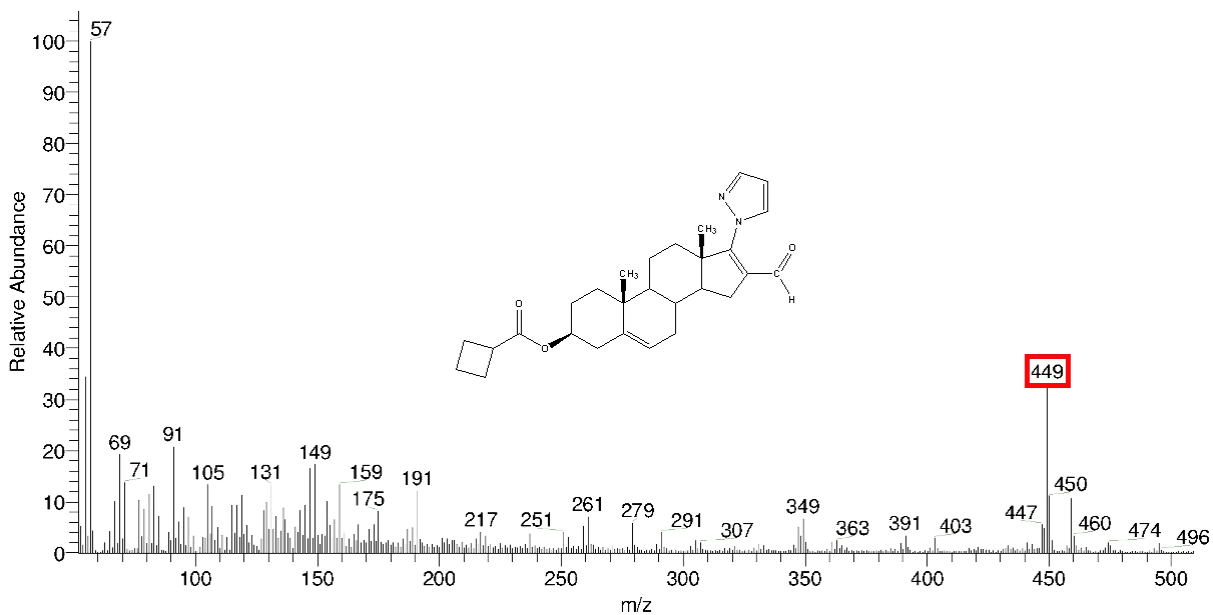
Anexo 55. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).



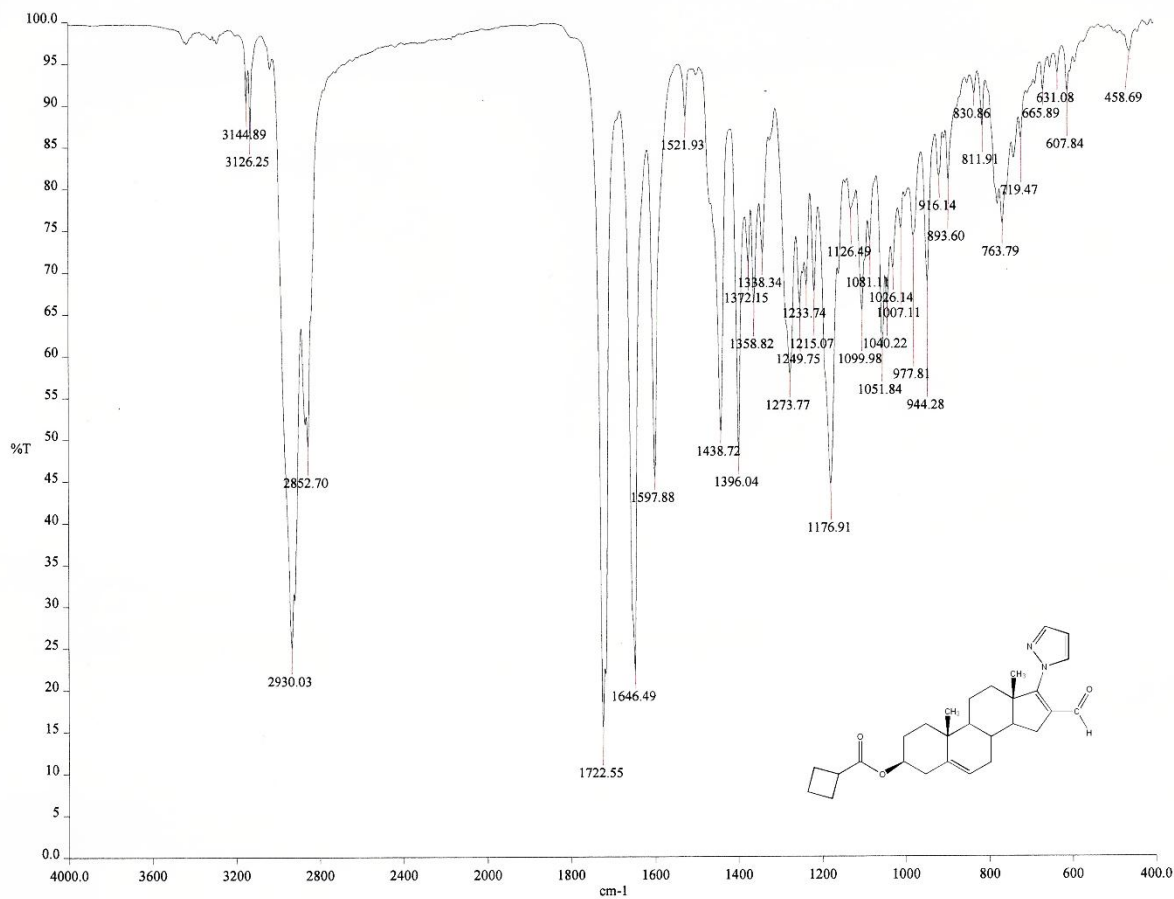
Anexo 56. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).



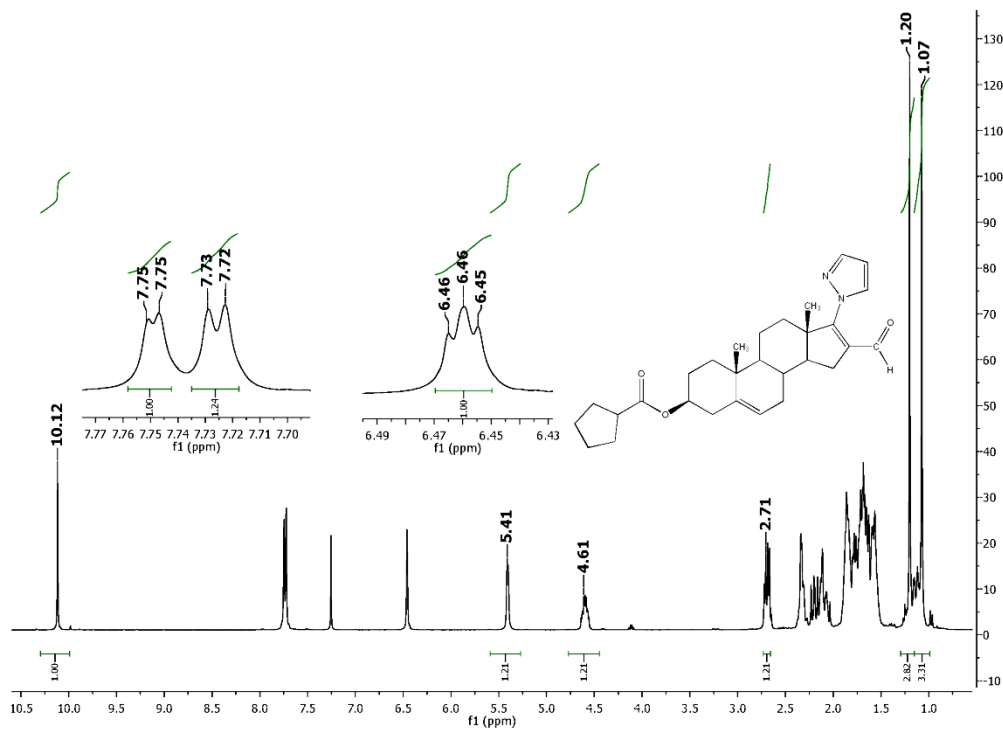
Anexo 57. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).



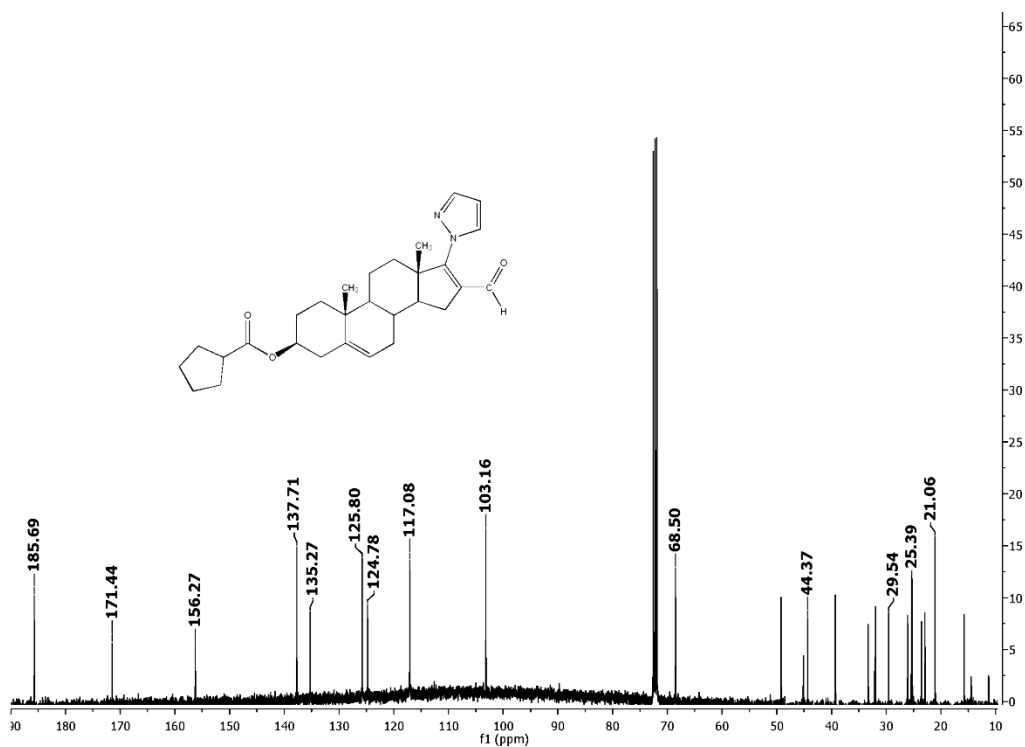
Anexo 58. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).



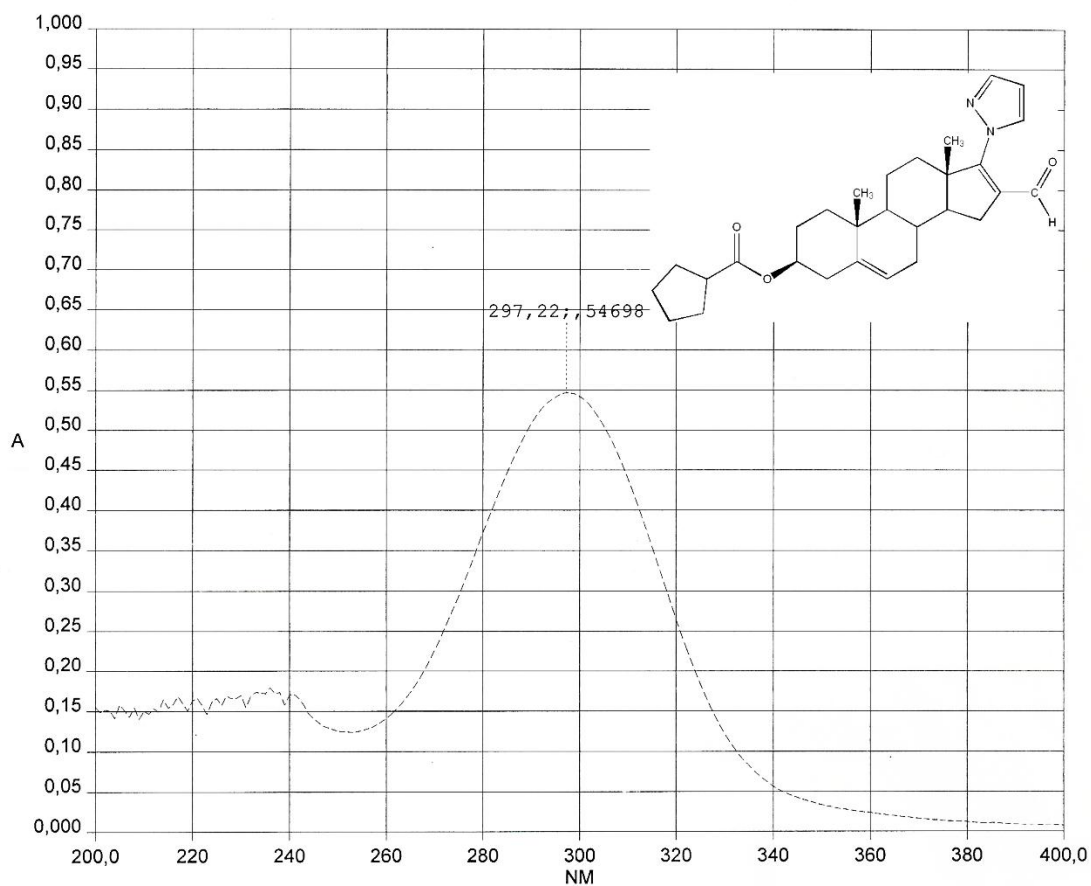
Anexo 59. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVb).



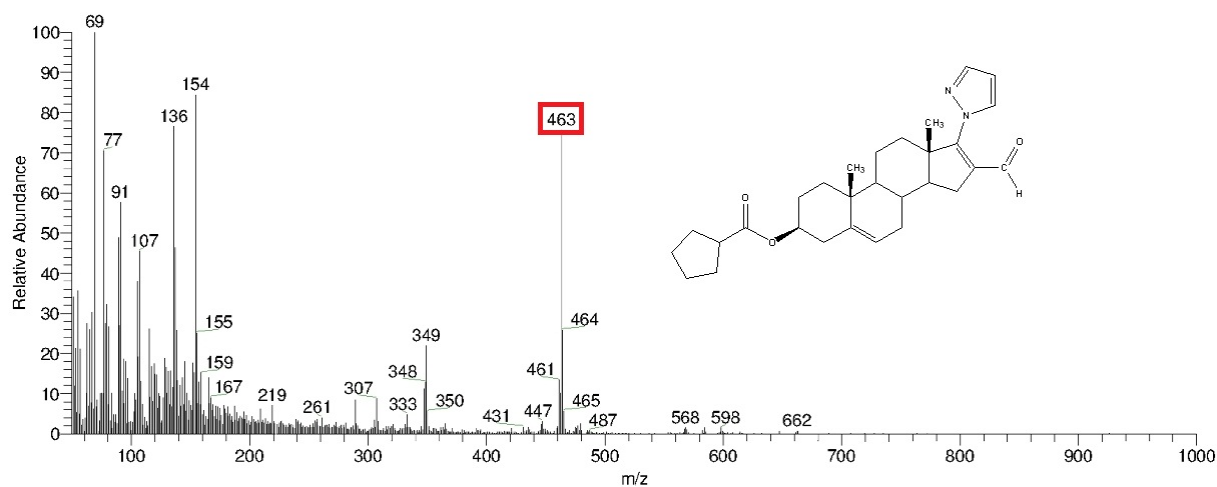
Anexo 60. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).



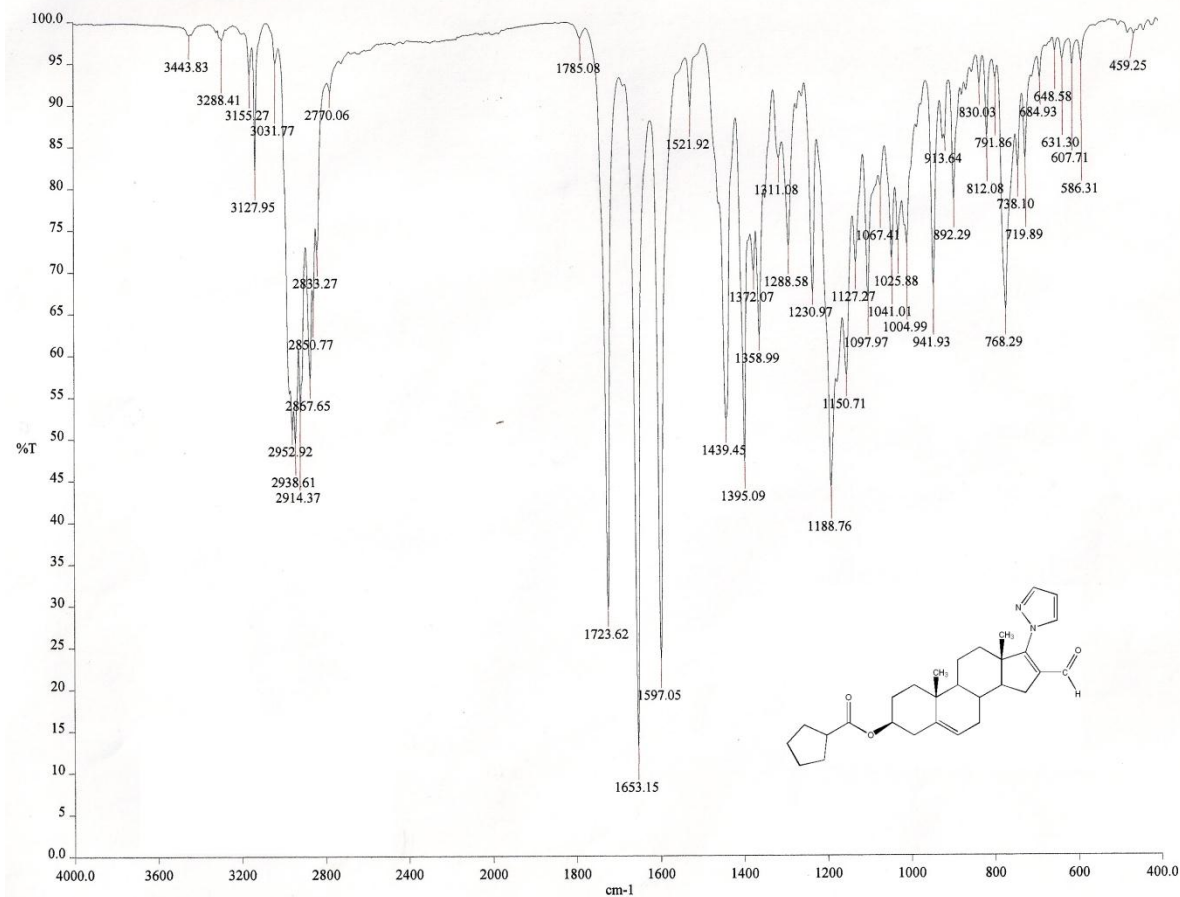
Anexo 61. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).



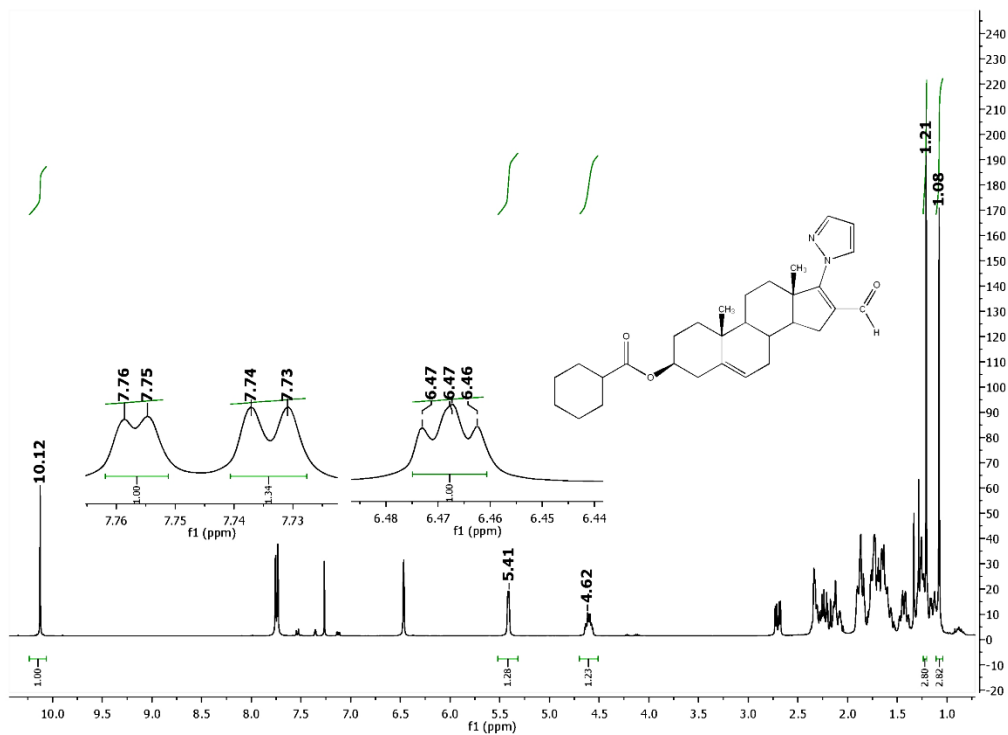
Anexo 62. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).



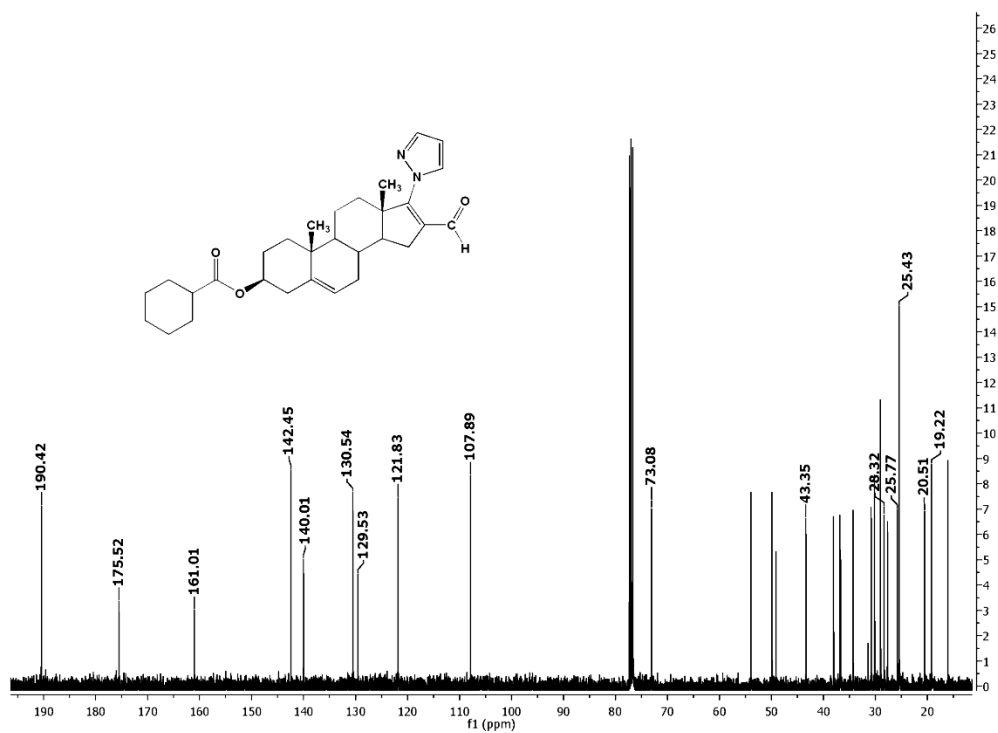
Anexo 63. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).



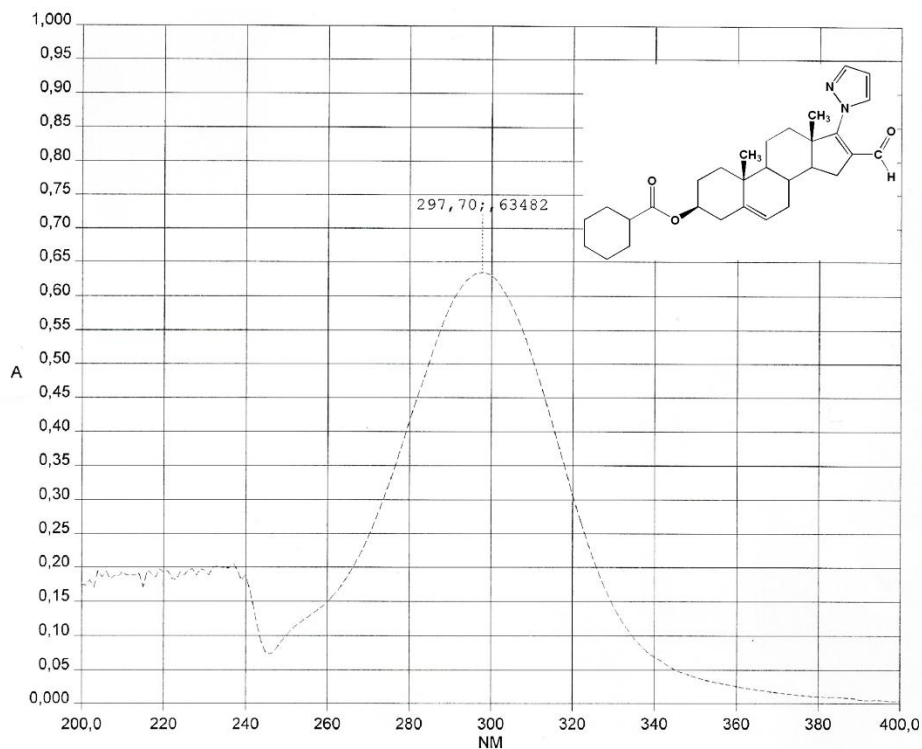
Anexo 64. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVc).



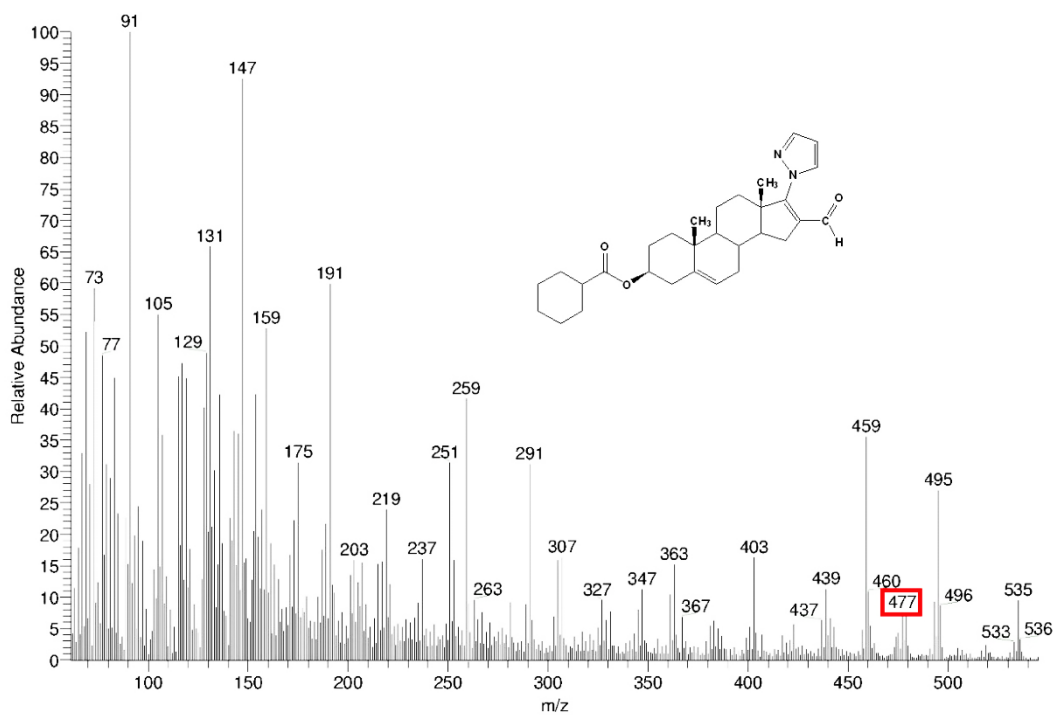
Anexo 65. Espectro de RMN ^1H del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).



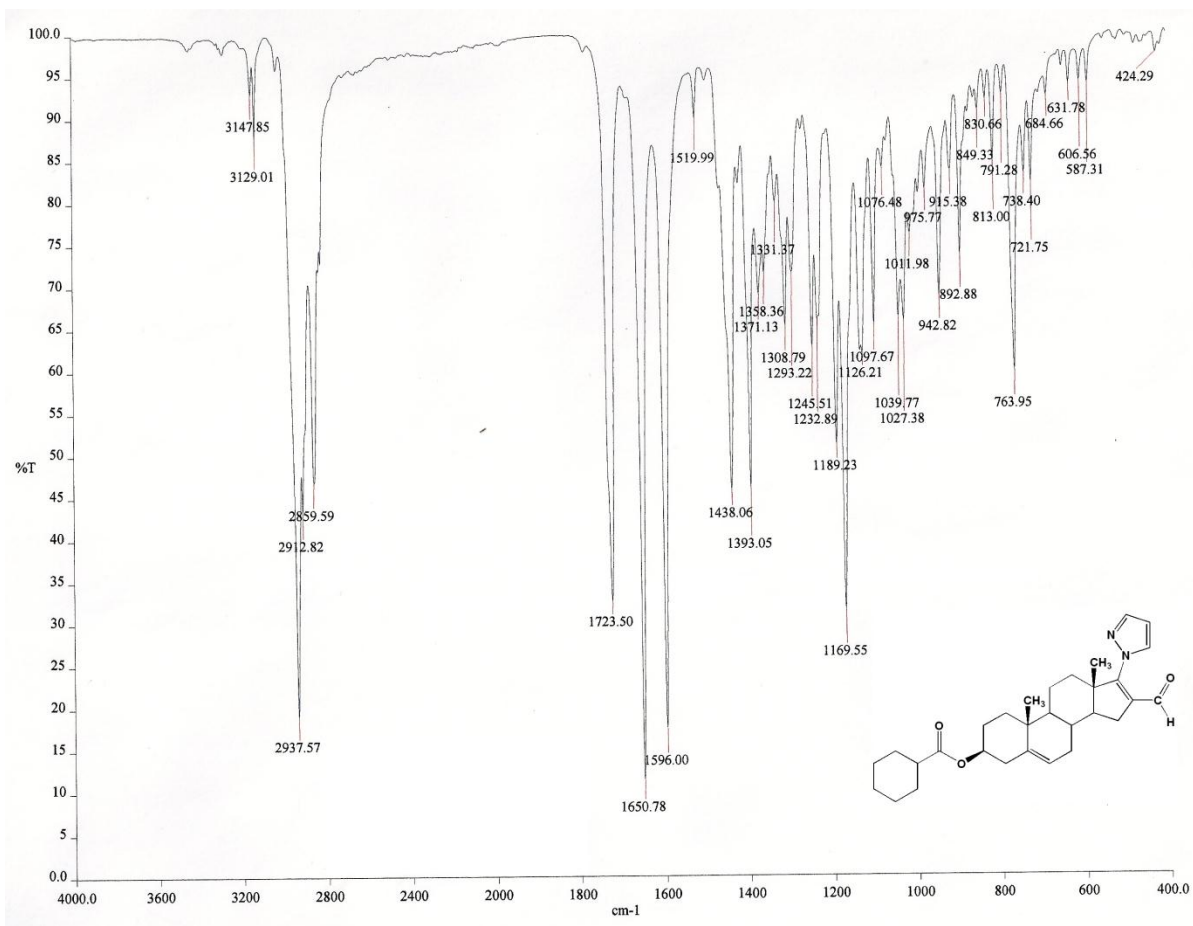
Anexo 66. Espectro de RMN ^{13}C del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).



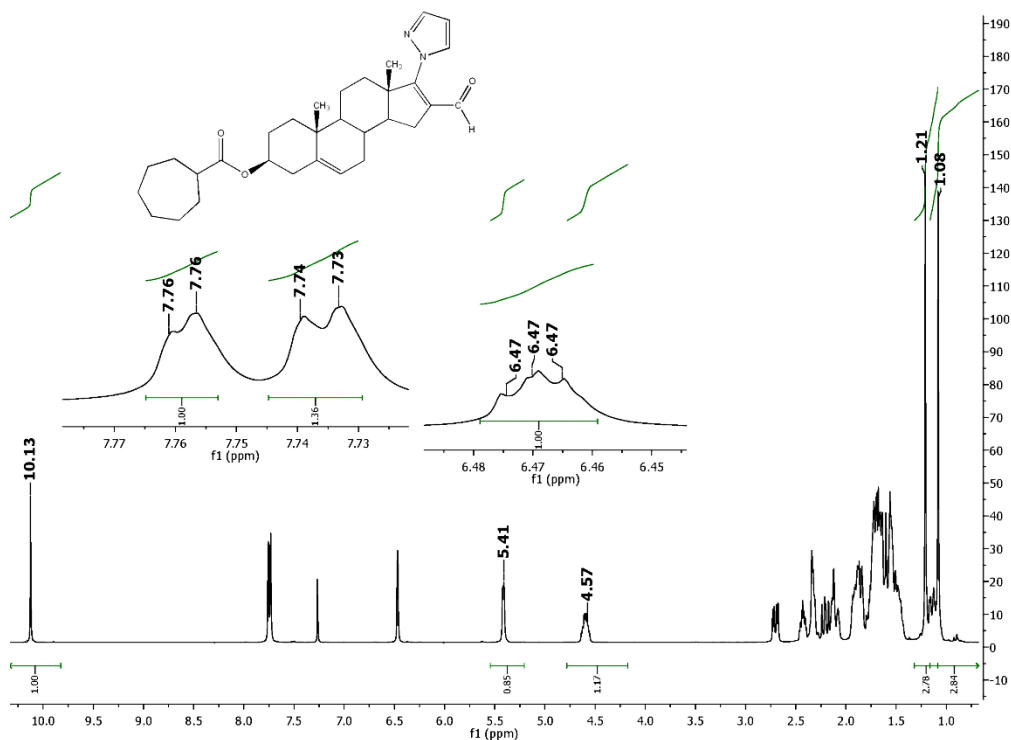
Anexo 67. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).



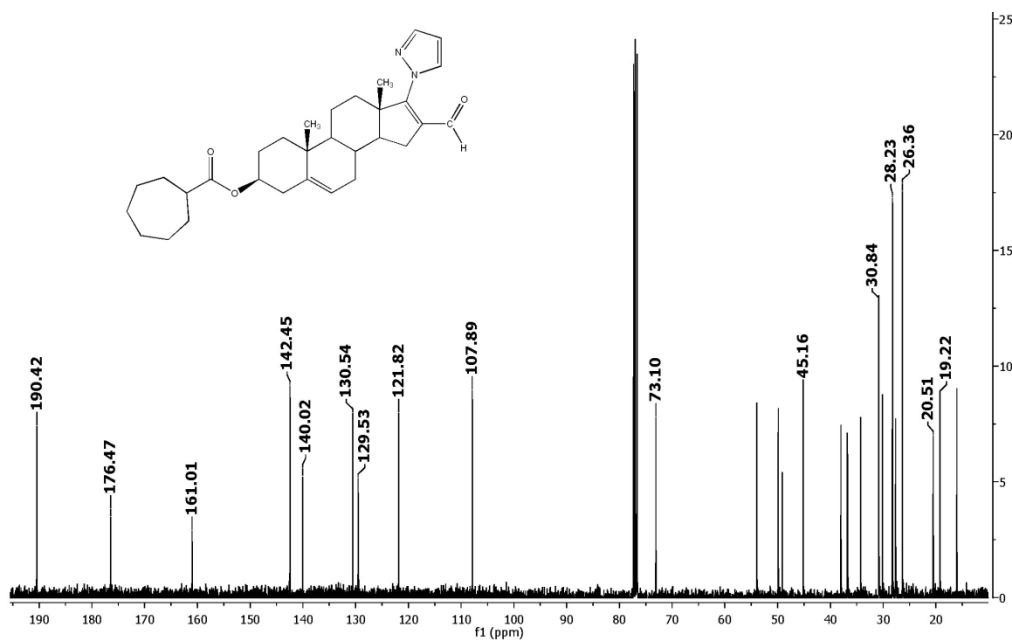
Anexo 68. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).



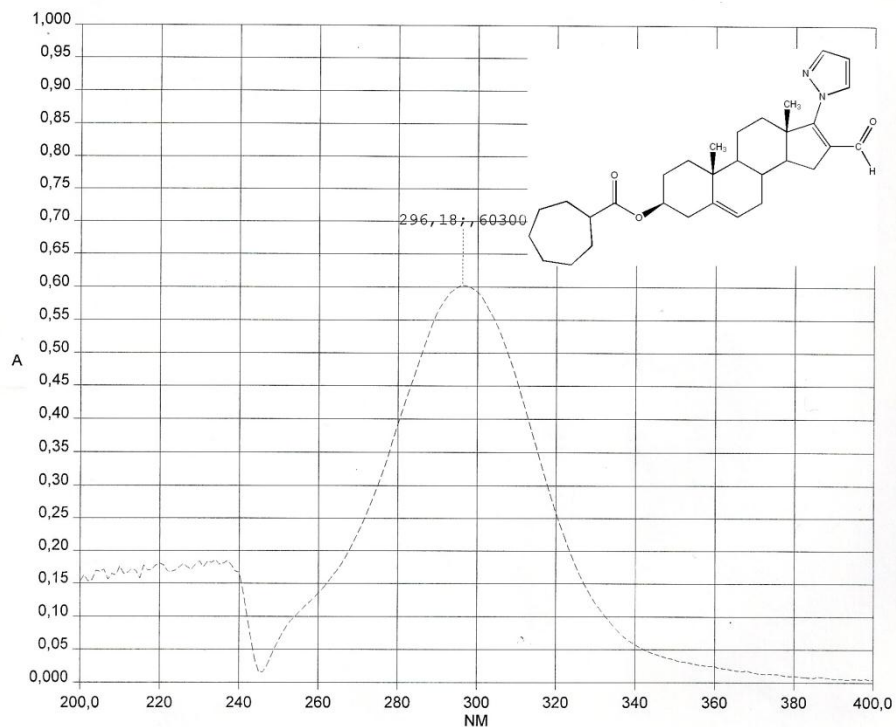
Anexo 69. Espectro de IR del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVd).



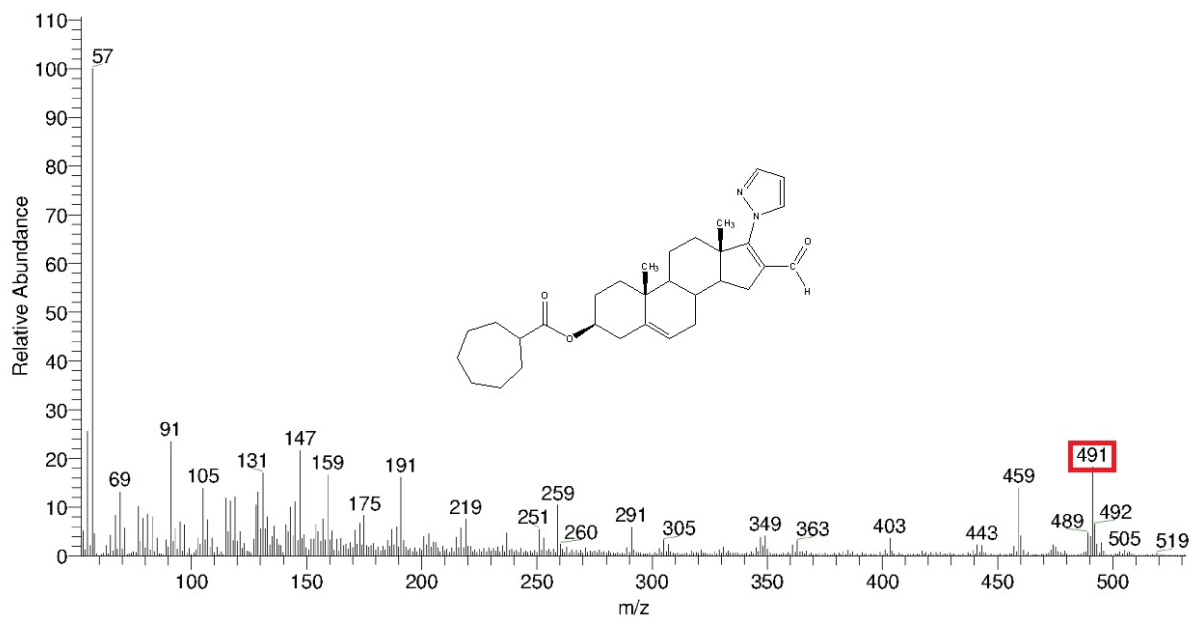
Anexo 70. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).



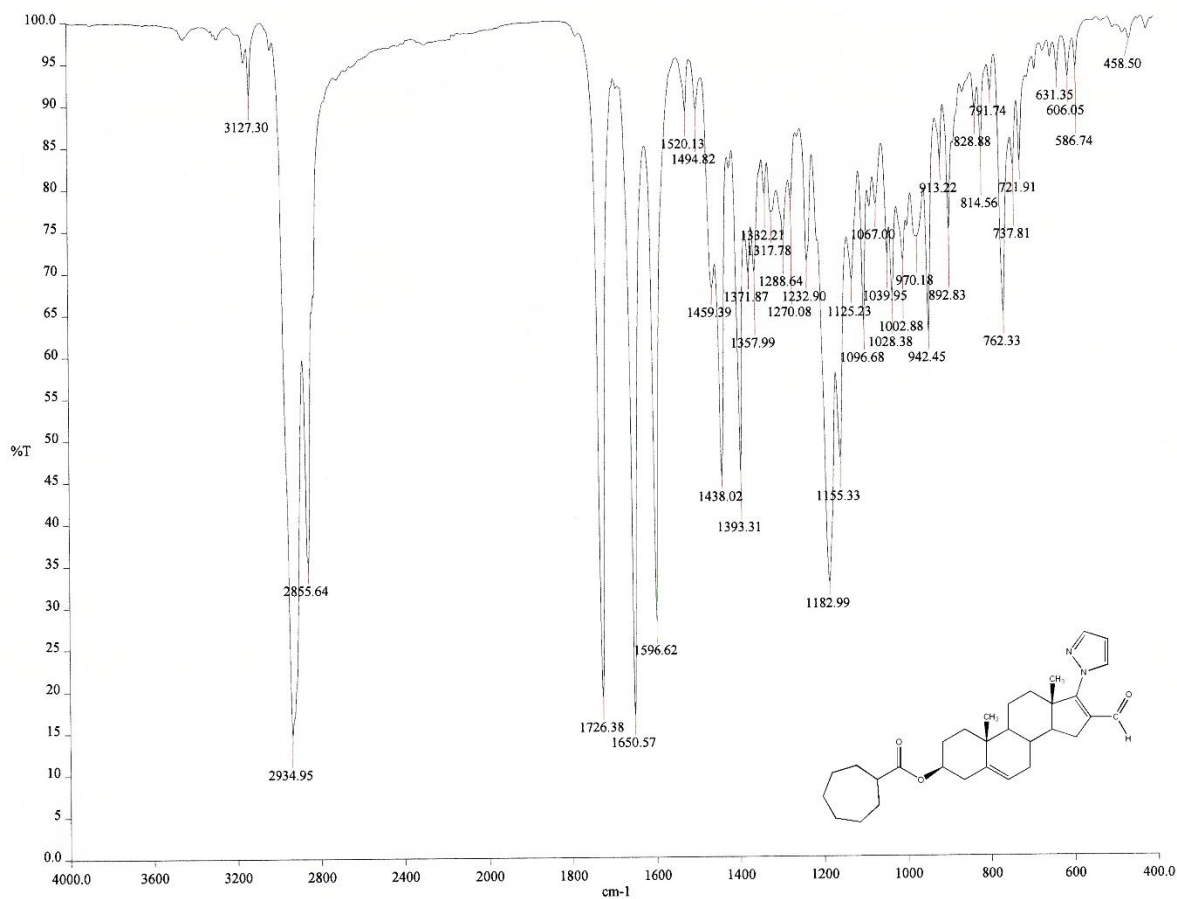
Anexo 71. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).



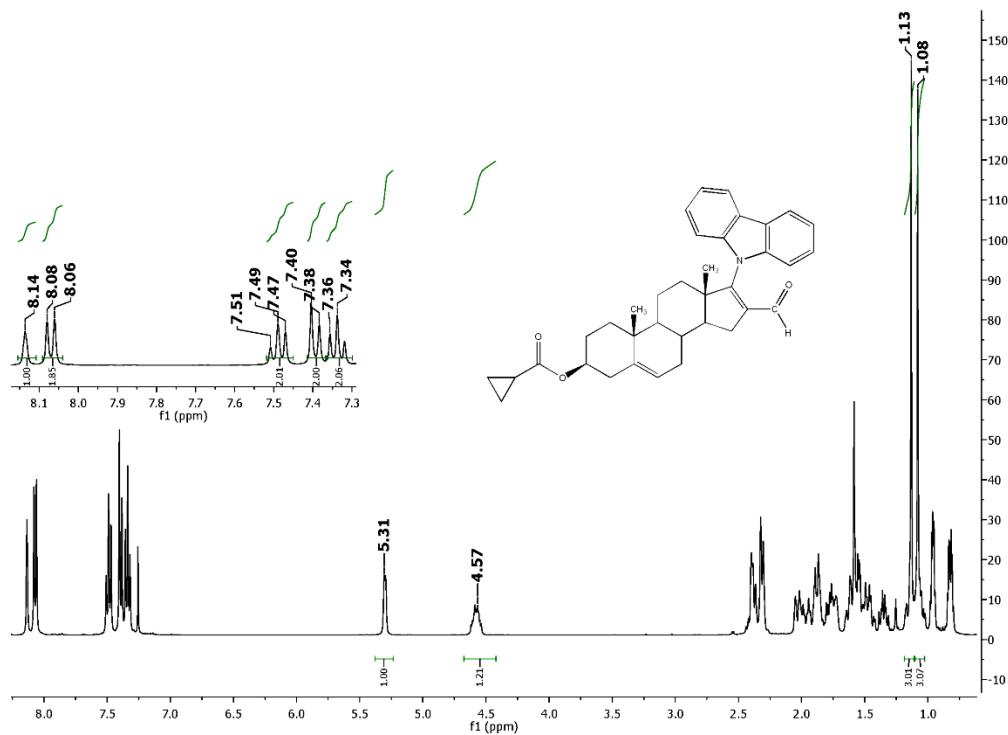
Anexo 72. Espectro UV del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).



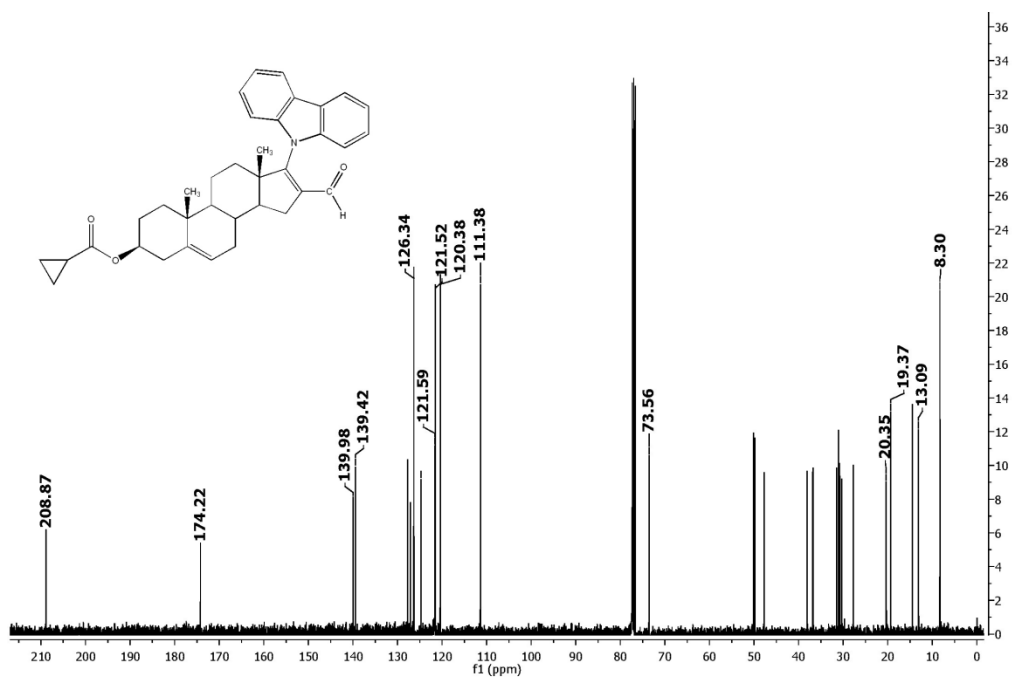
Anexo 73. Espectro EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).



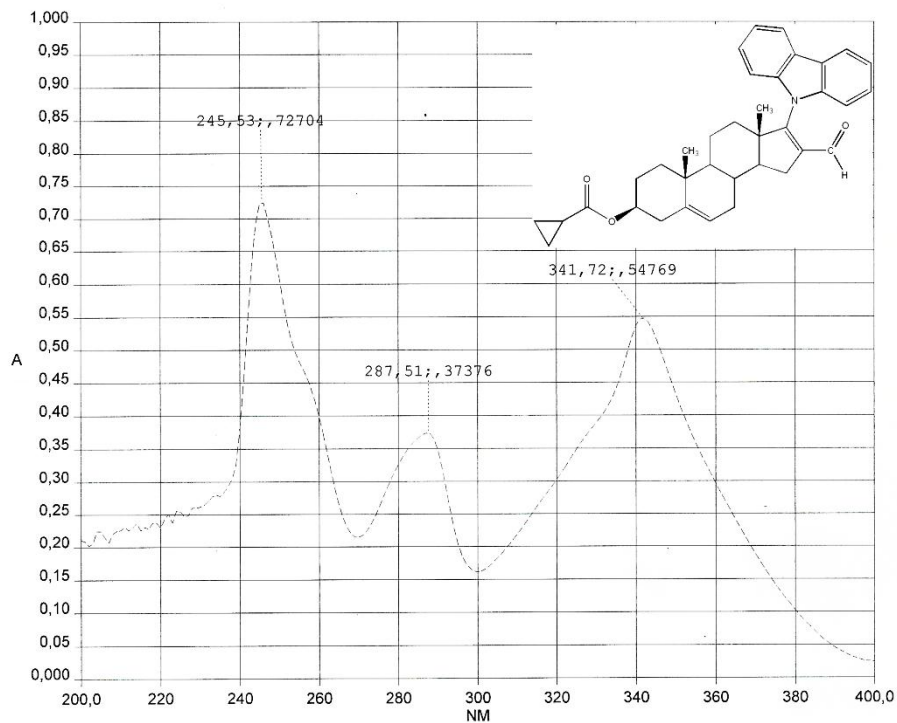
Anexo 74. Espectro IR del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-1H-pirazol-1-il (IVe).



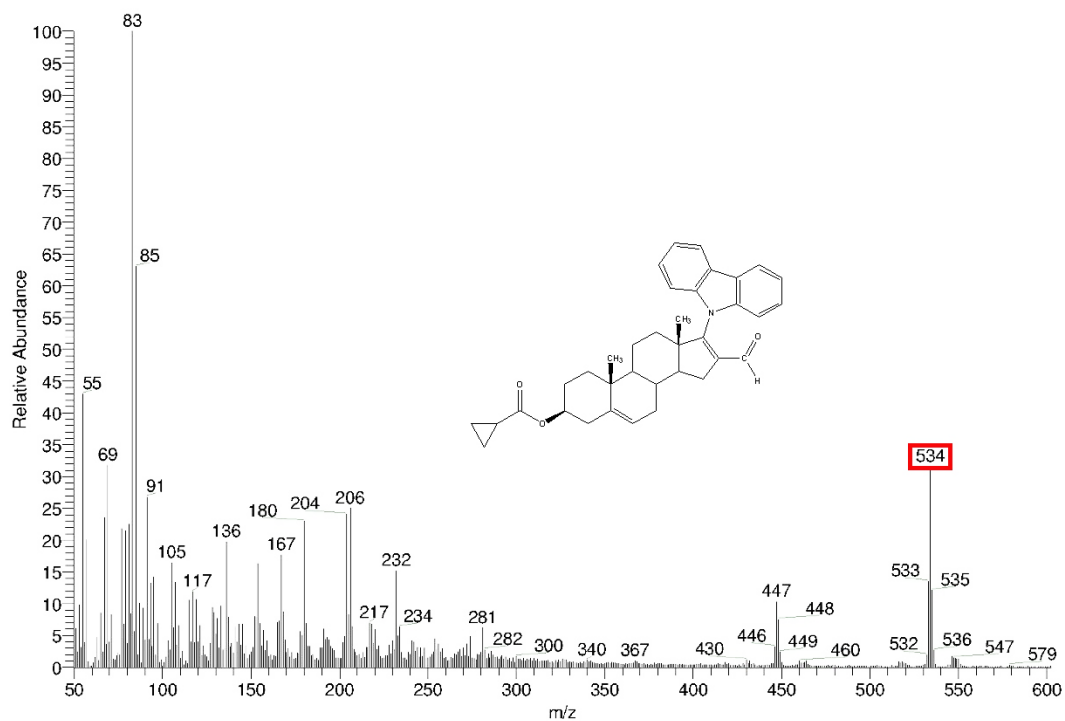
Anexo 75. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).



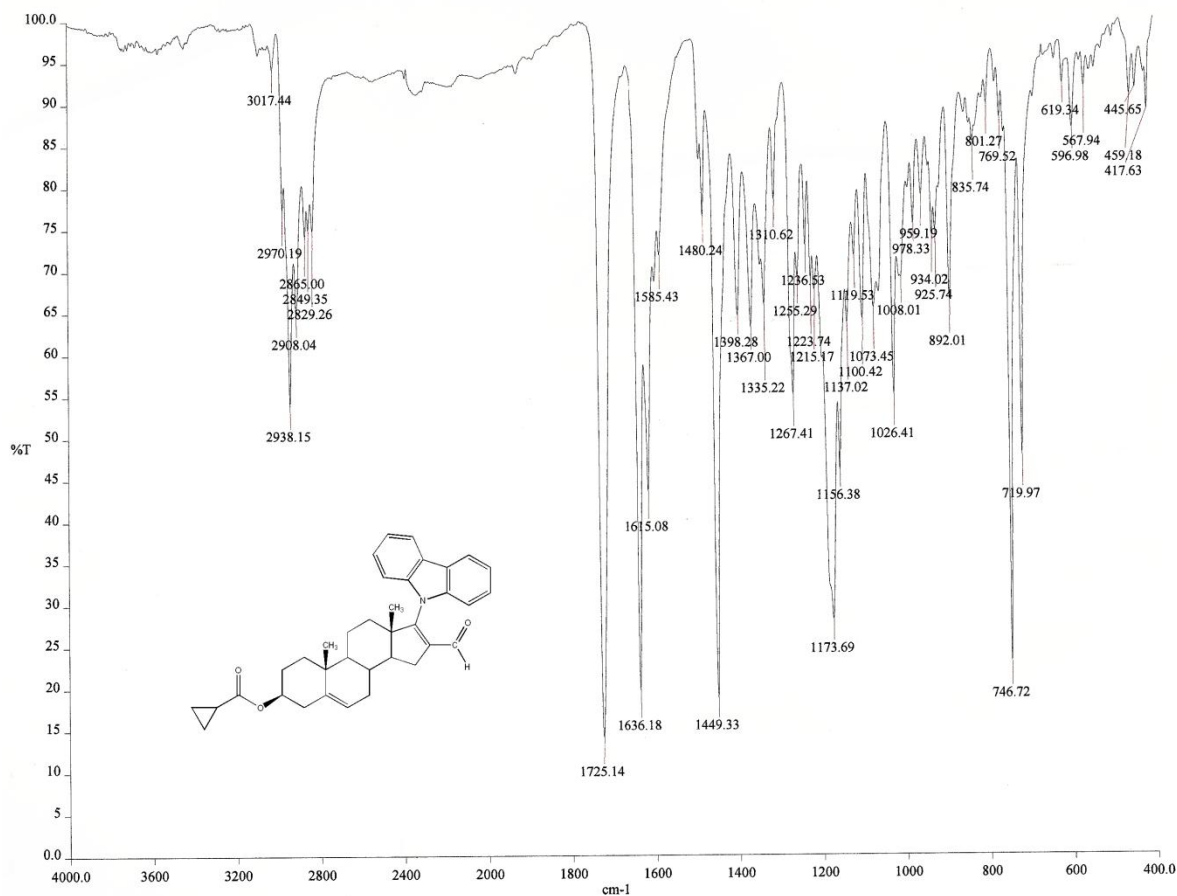
Anexo 76. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).



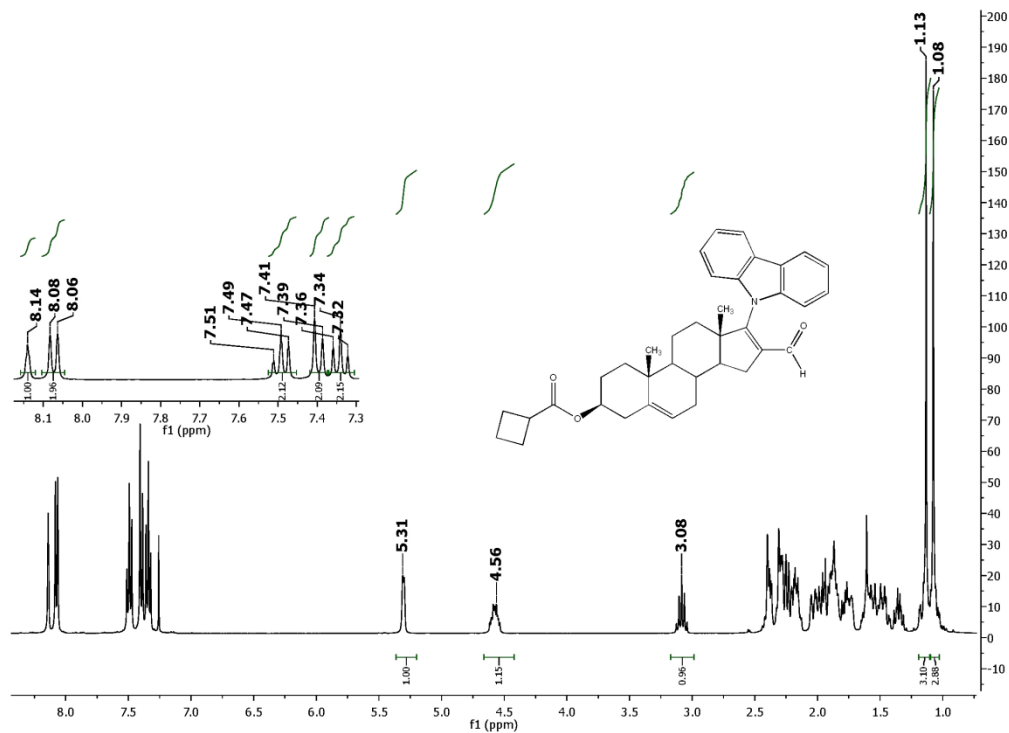
Anexo 77. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).



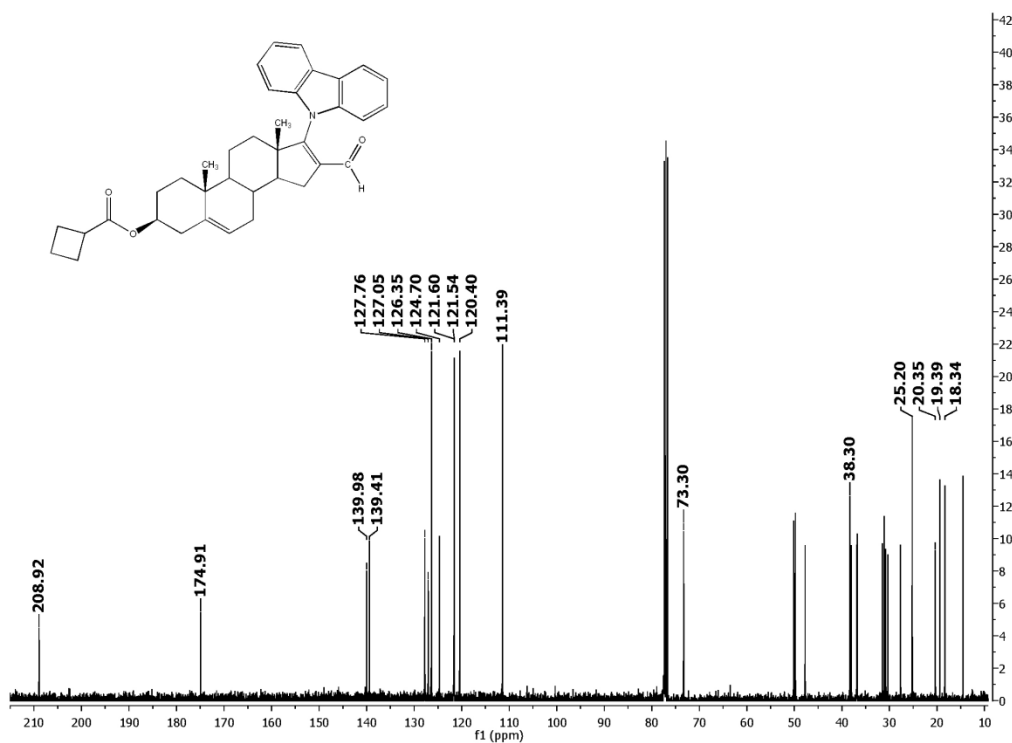
Anexo 78. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).



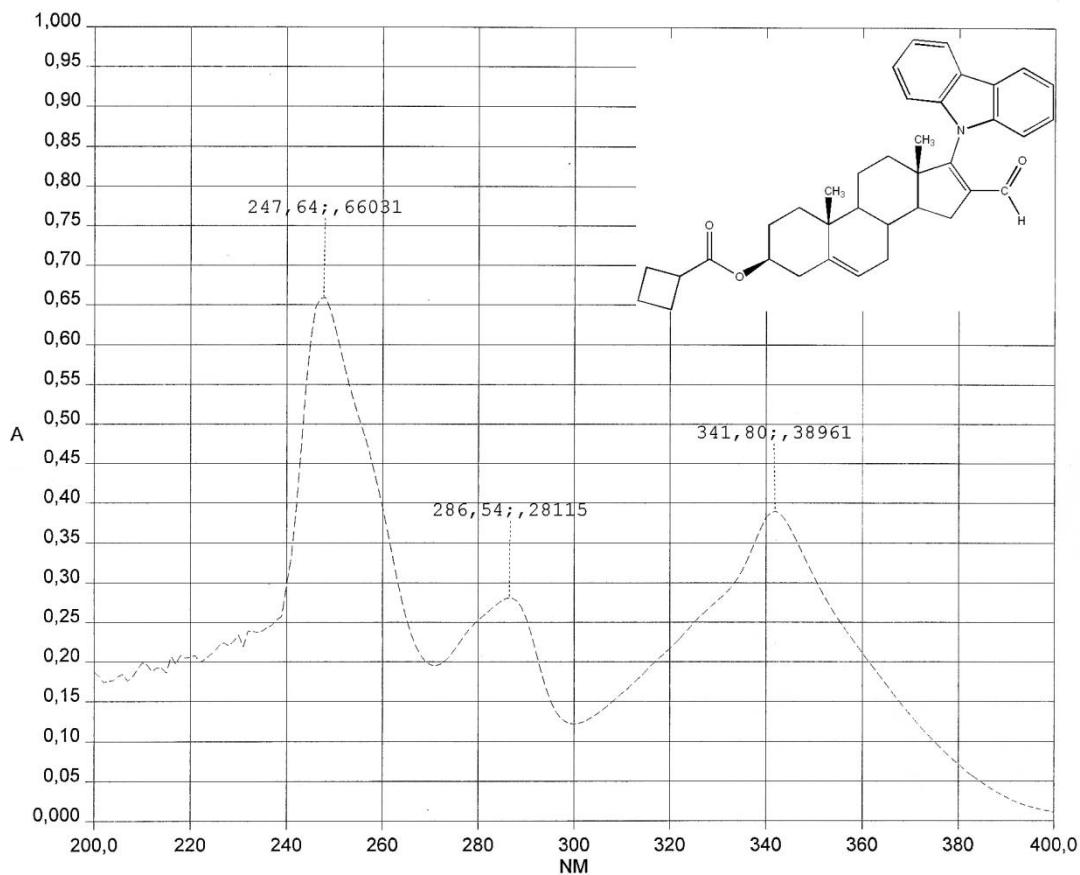
Anexo 79. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclopropanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Va).



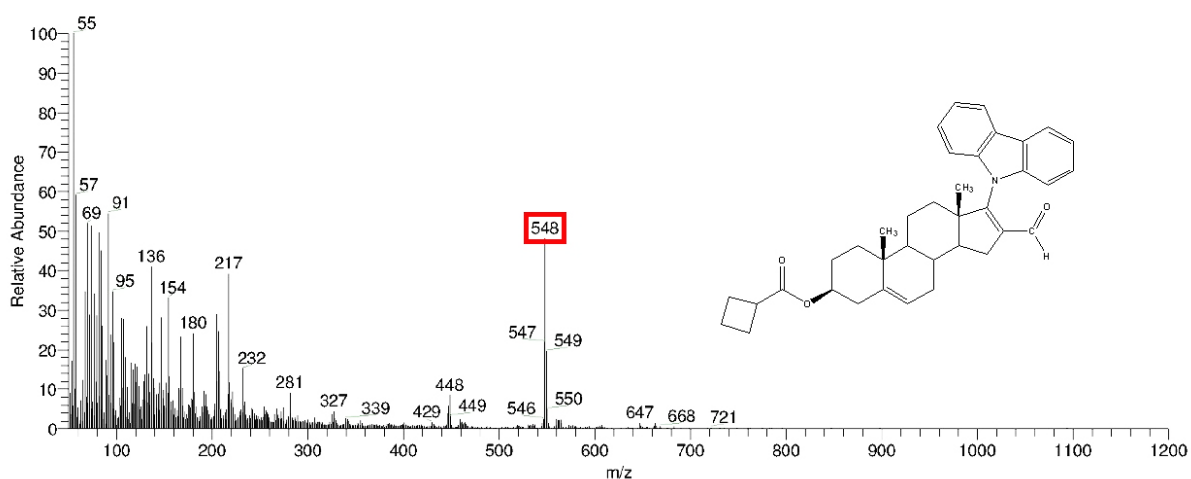
Anexo 80. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).



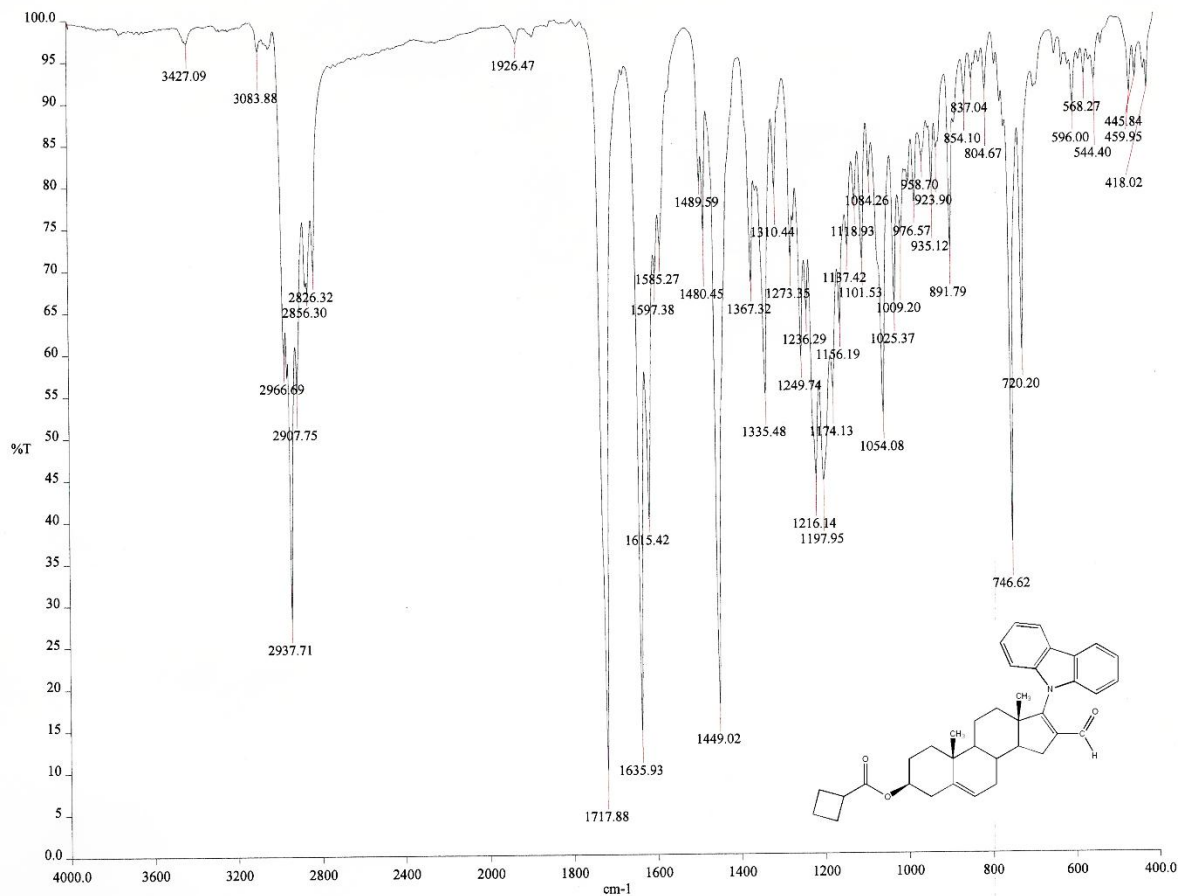
Anexo 81. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).



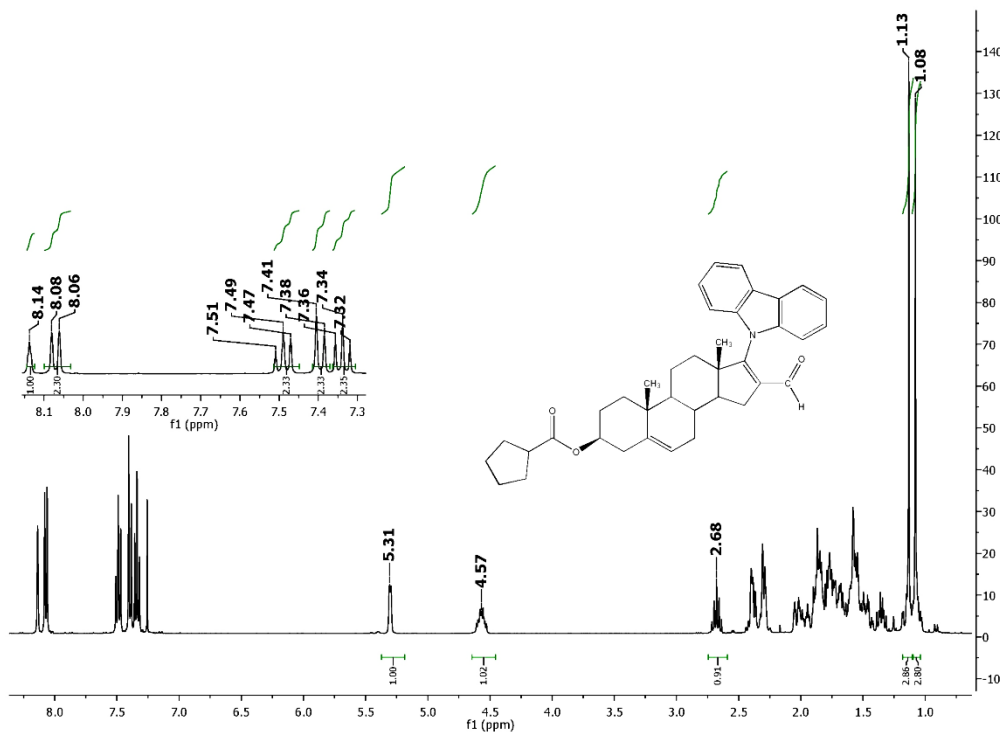
Anexo 82. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).



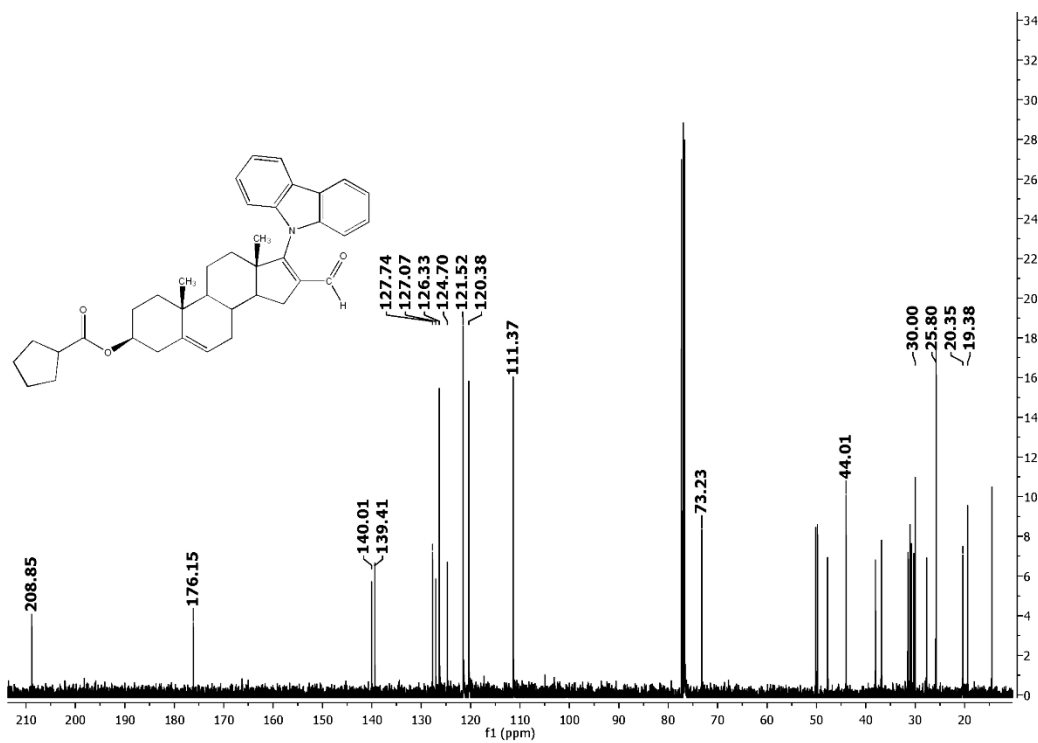
Anexo 83. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).



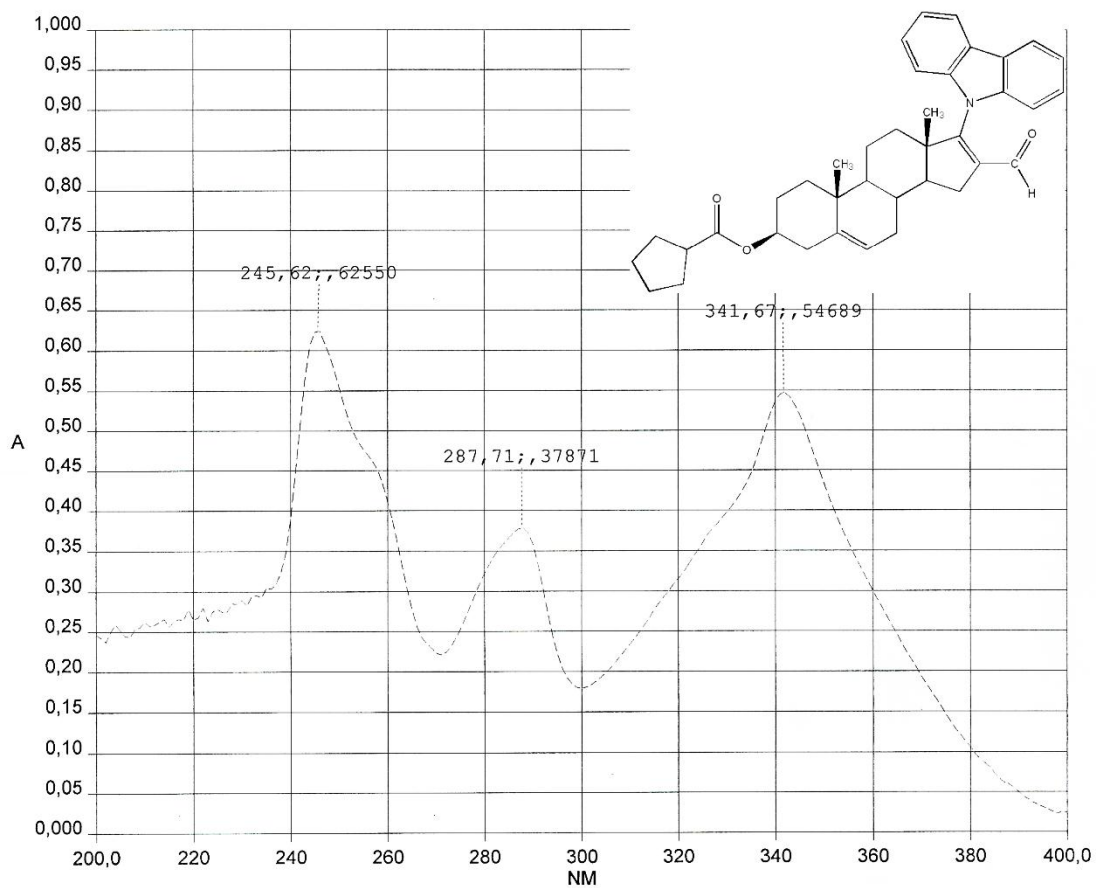
Anexo 84. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclobutanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vb).



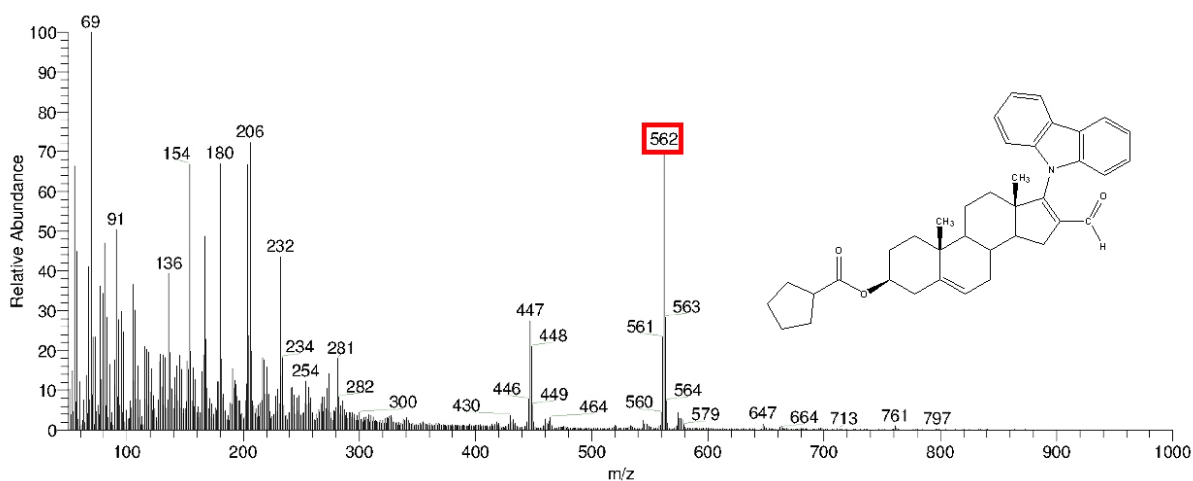
Anexo 85. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).



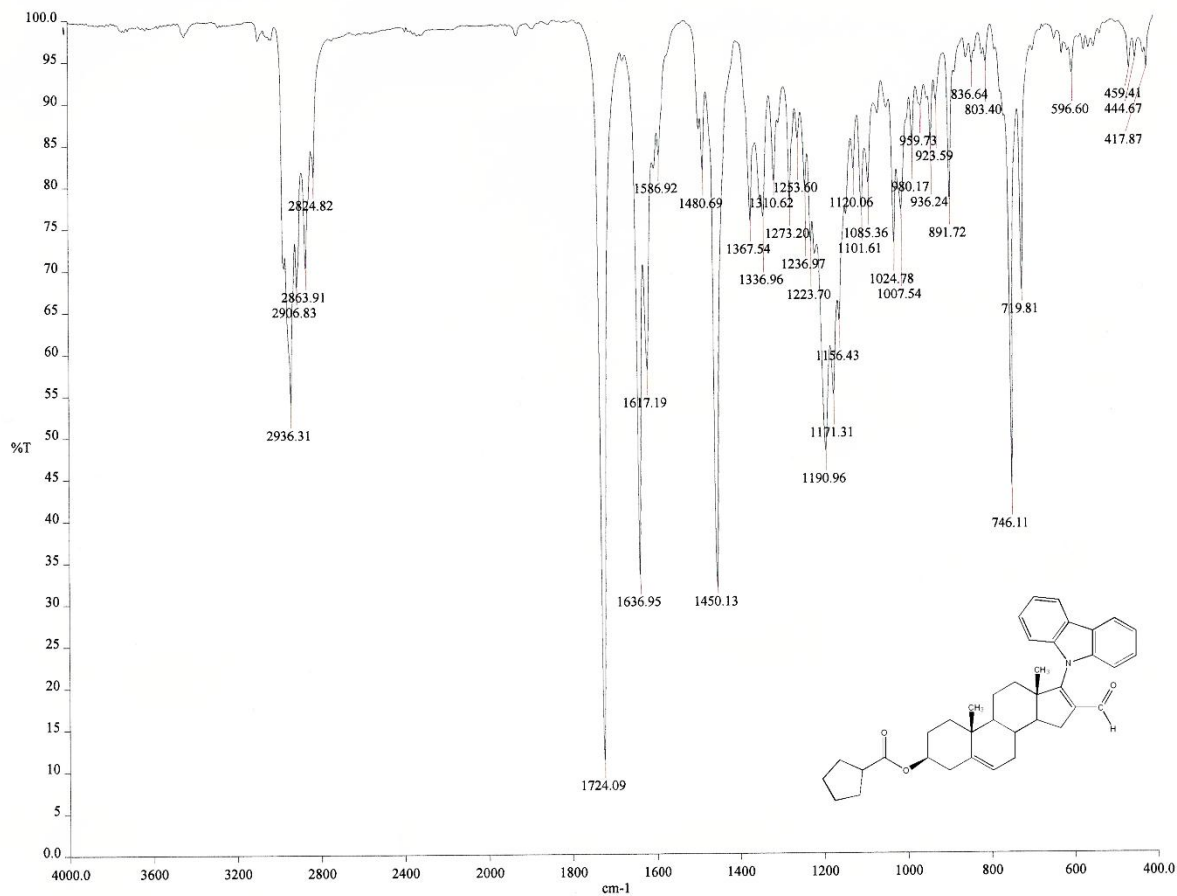
Anexo 86. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3β-ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).



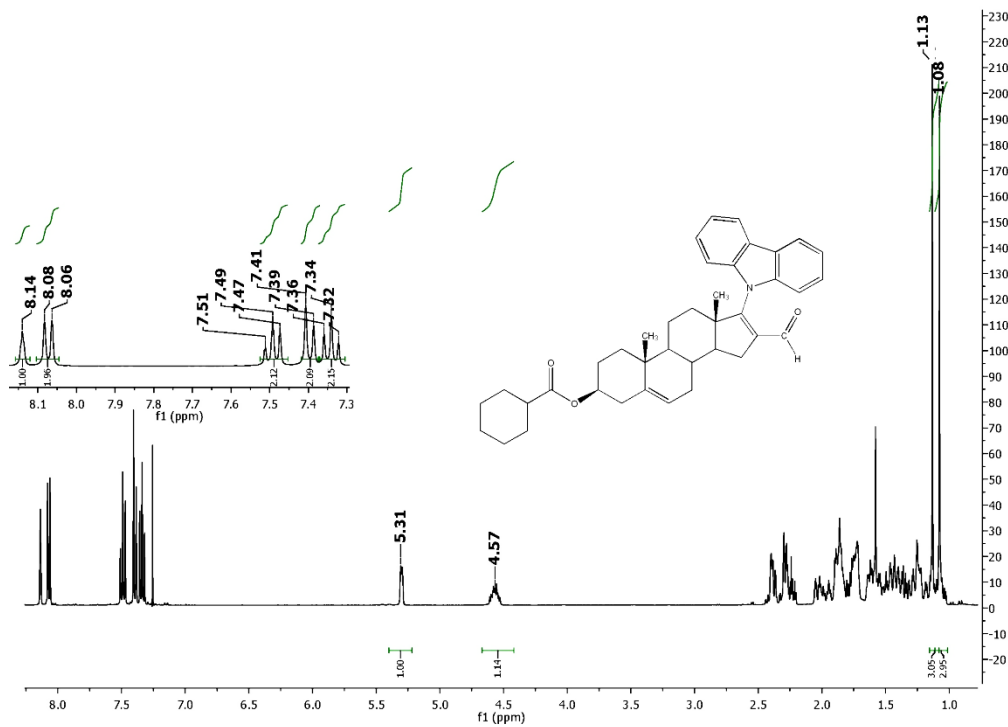
Anexo 87. Espectro de UV del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).



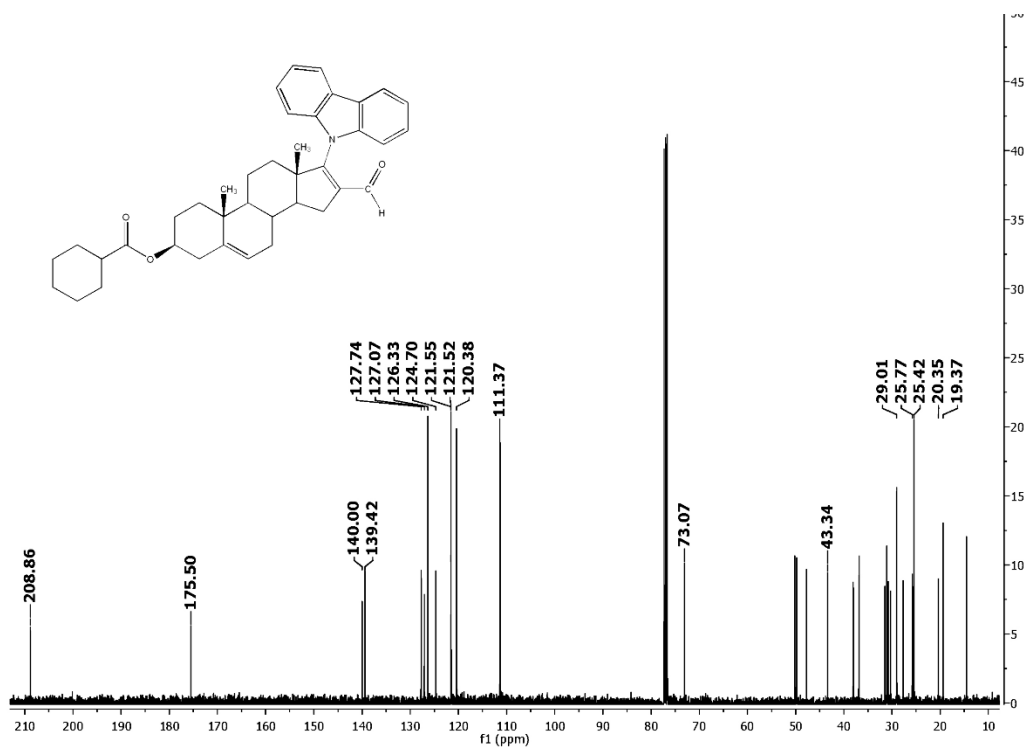
Anexo 88. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).



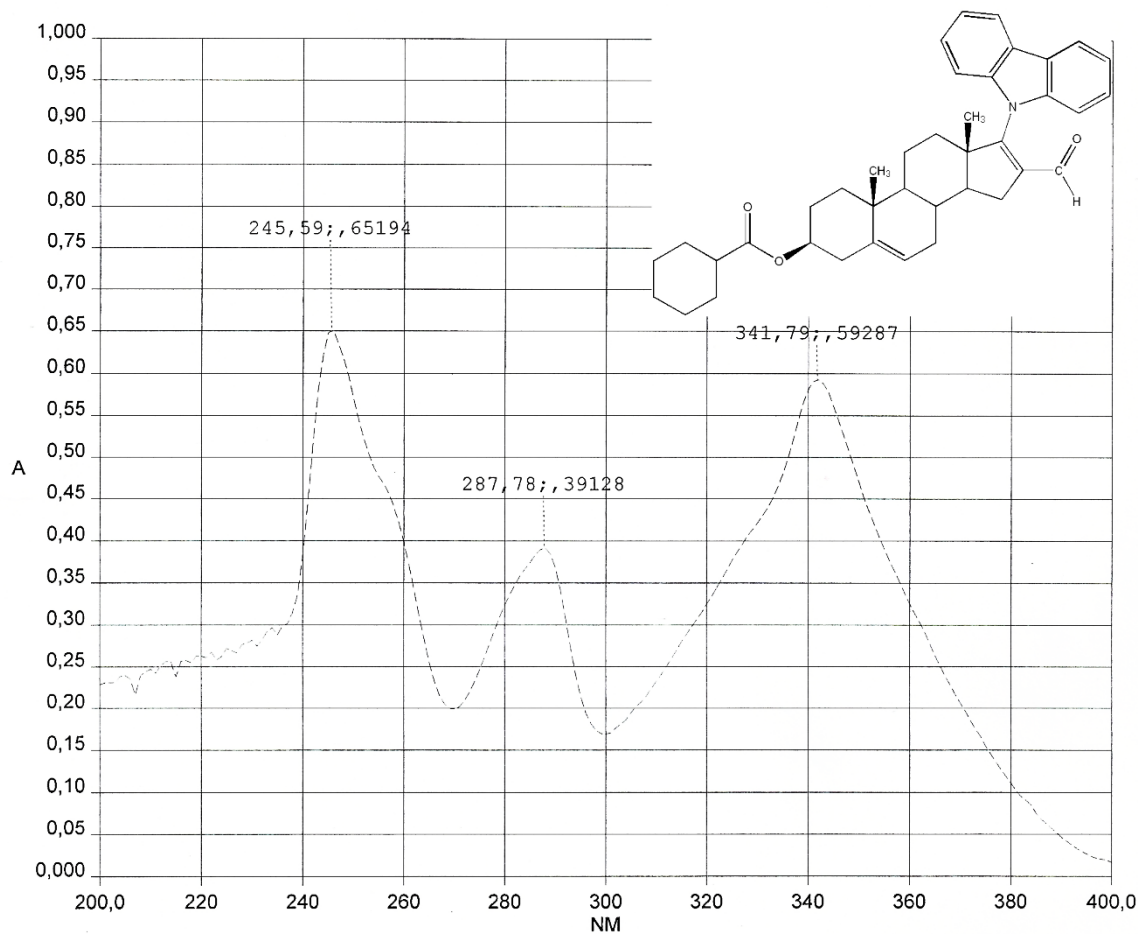
Anexo 89. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclopentanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vc).



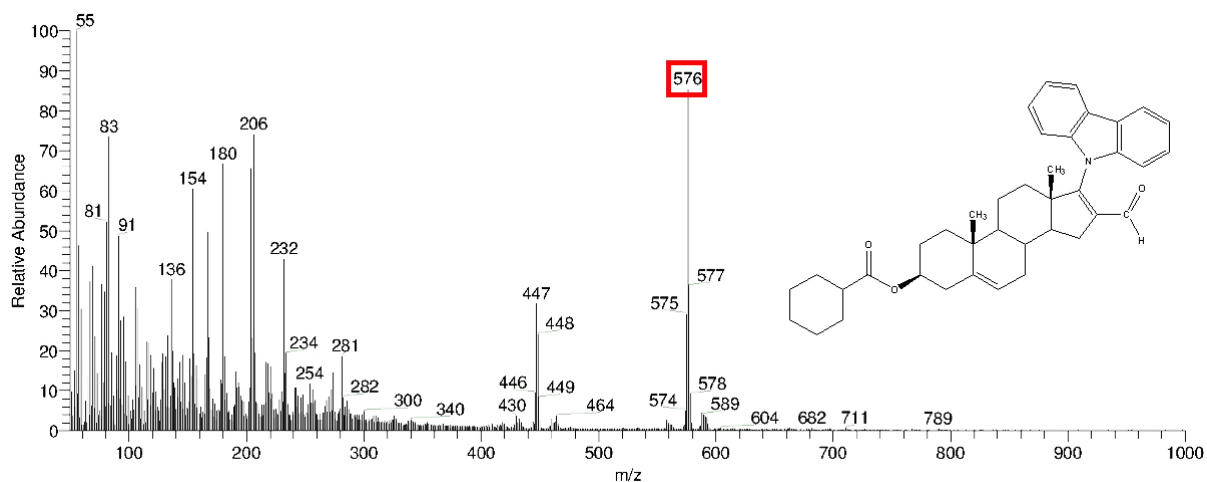
Anexo 90. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).



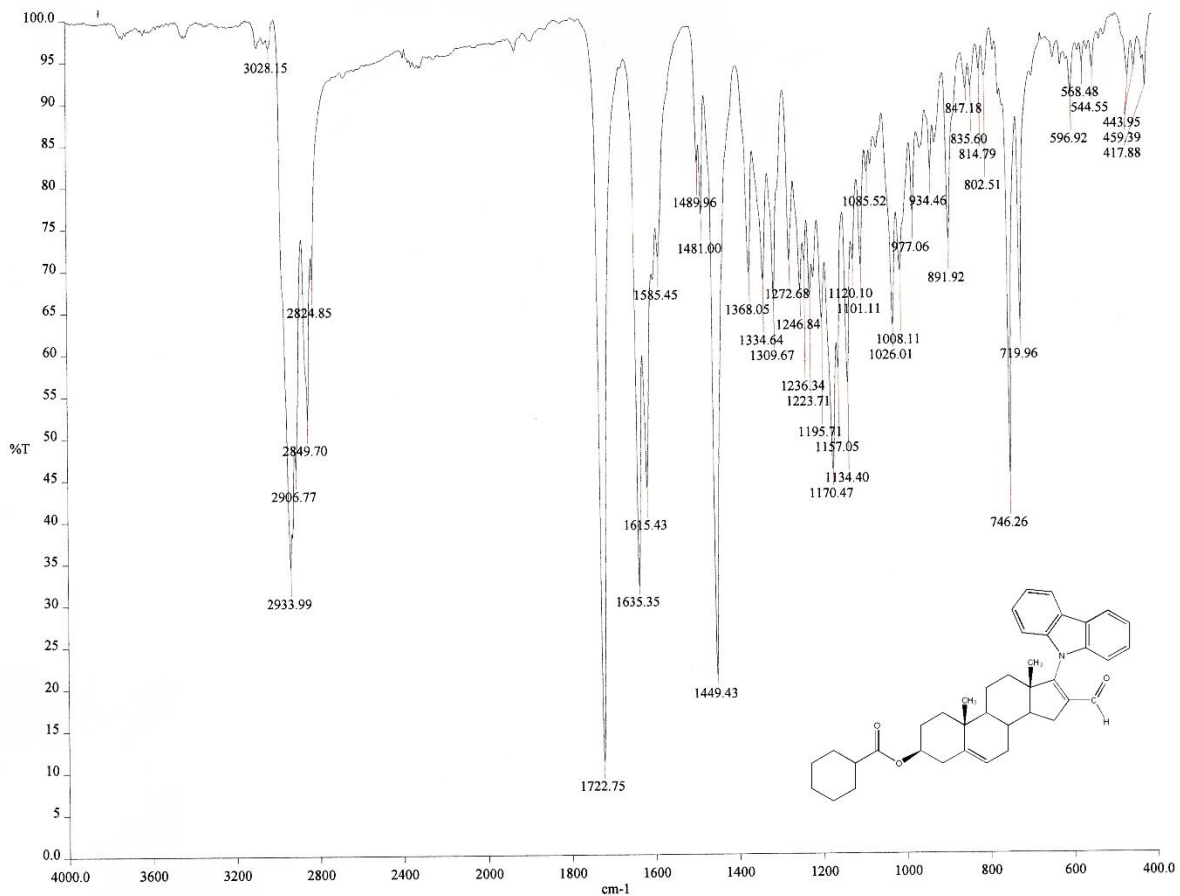
Anexo 91. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).



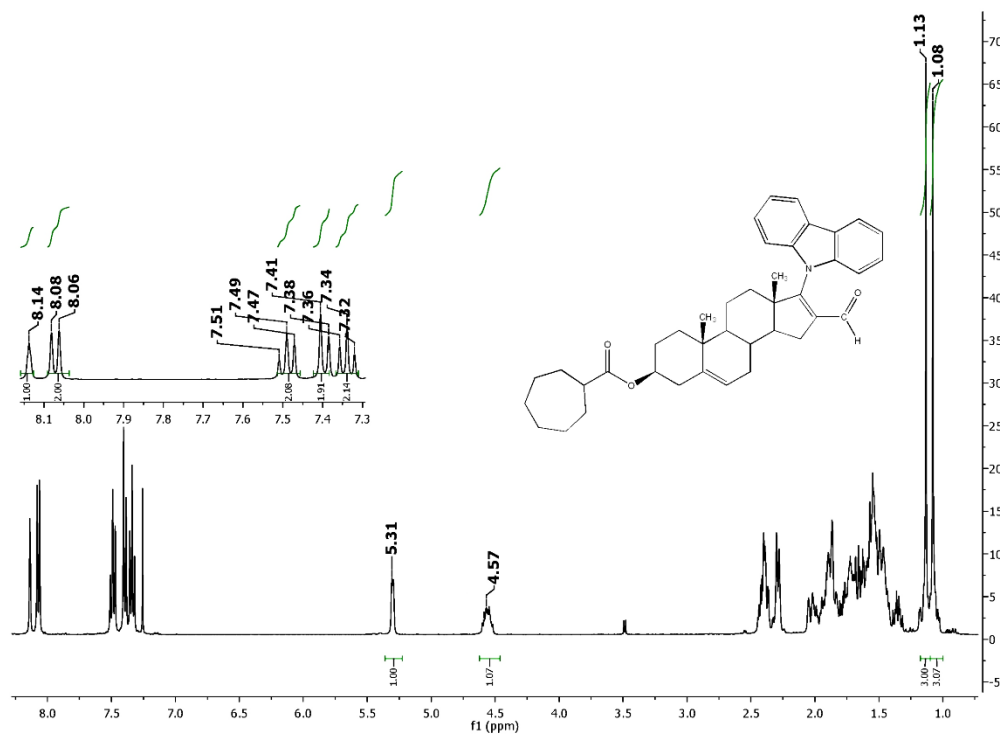
Anexo 92. Espectro de UV del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).



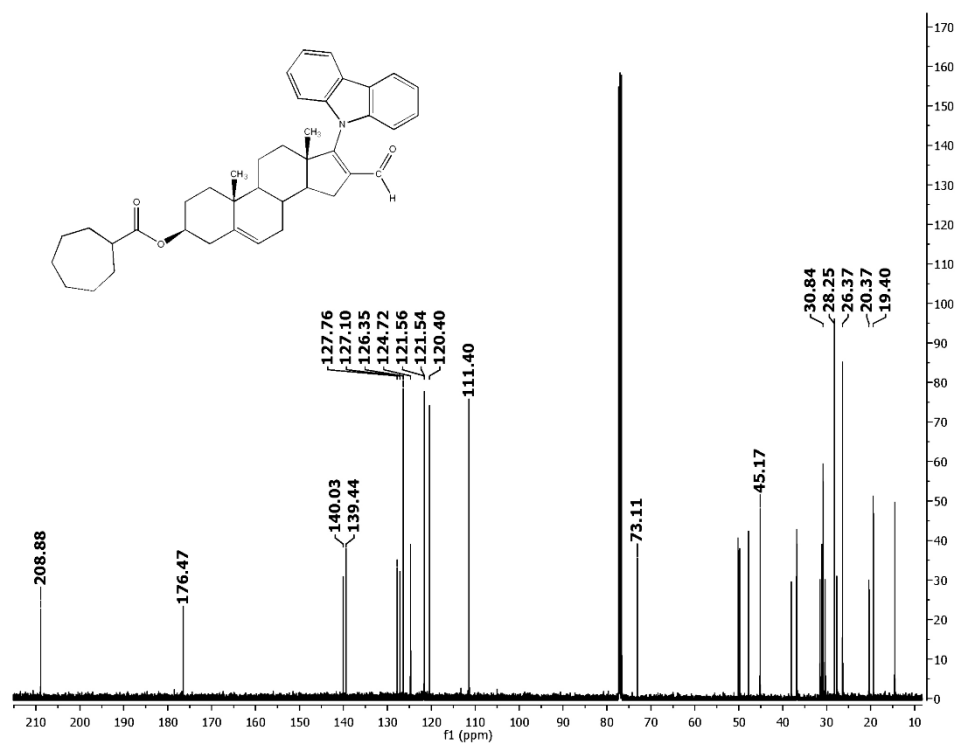
Anexo 93. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3β-ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).



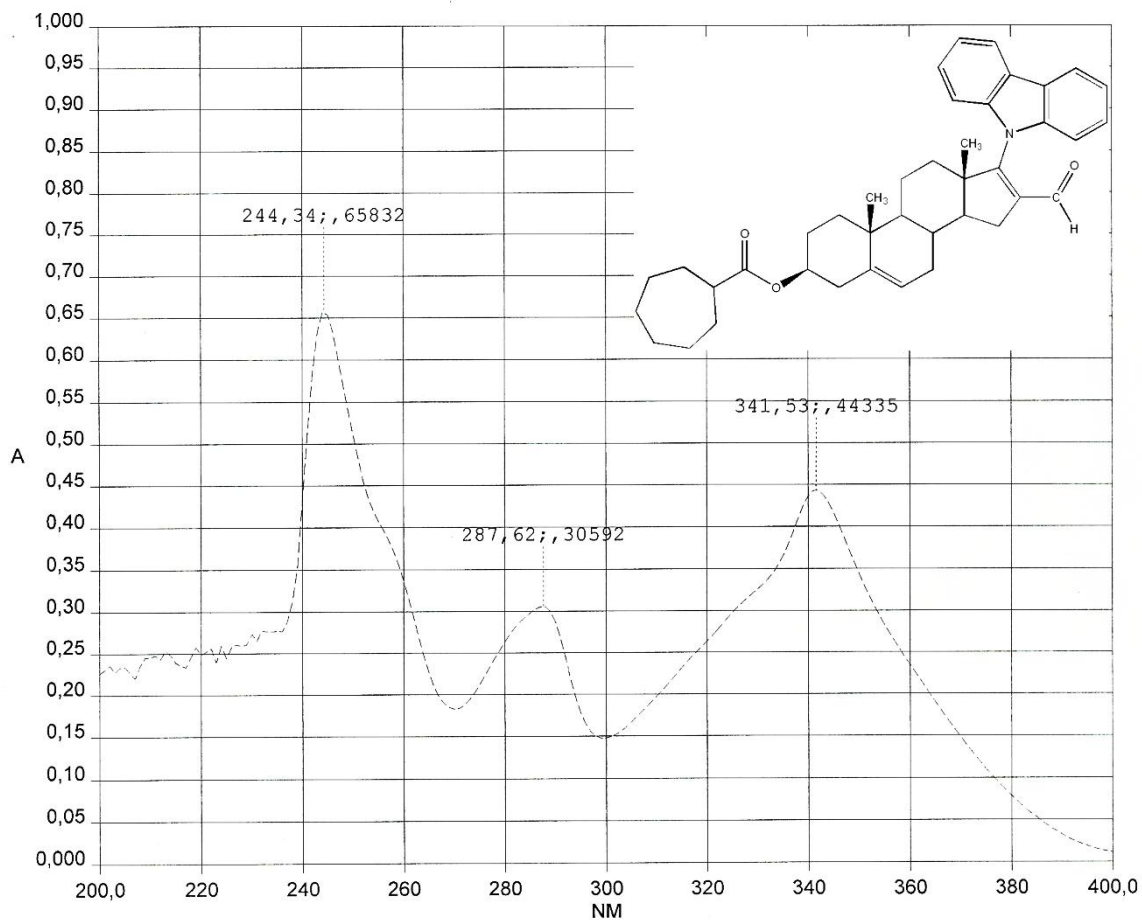
Anexo 94. Espectro de IR del compuesto 3 β -ciclohexanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Vd).



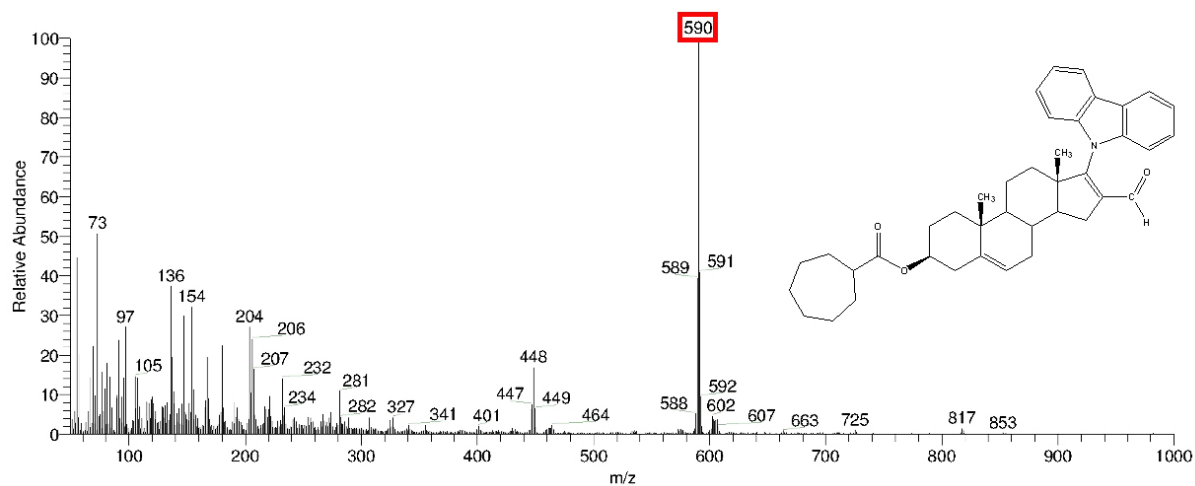
Anexo 95. Espectro de RMN ¹H del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).



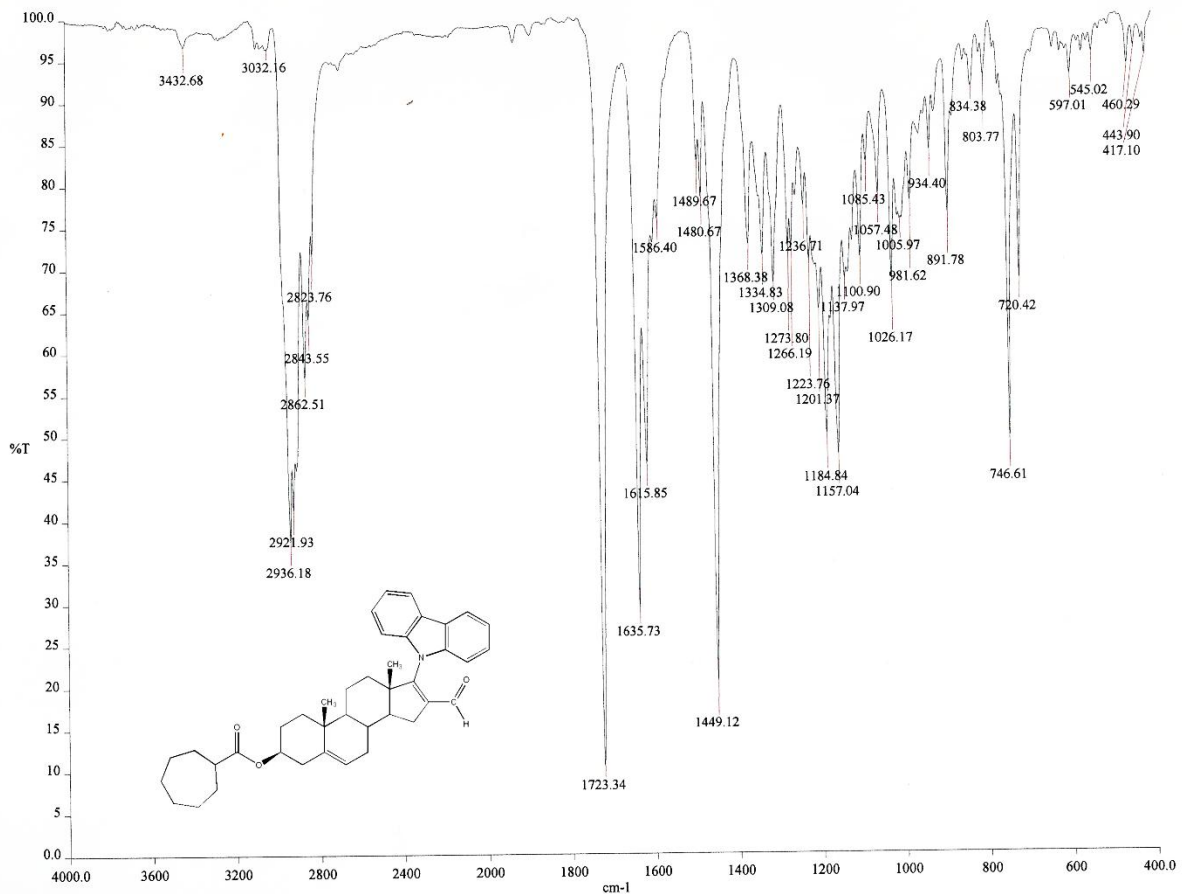
Anexo 96. Espectro de RMN ¹³C del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).



Anexo 97. Espectro de UV del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).



Anexo 98. Espectro de EM (FAB⁺) del compuesto 3 β -cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).



Anexo 99. Espectro de IR del compuesto 3β-cicloheptanoiloxi-16-formil-5,16-androstadieno-17-9H-carbazol-9-il (Ve).