



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

**“SINTESIS DE DERIVADOS DE PROGESTERONA CON  
ACCION ANTIANDROGENICA POTENCIAL”**

**T E S I S**

*QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADEMICO DE*

**MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS**

**FARMACIA (SINTESIS DE FARMACOS)**

*PRESENTA EL QUIMICO*

**STANHOPE KING LIGON KING**

México, D. F.

1978



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

ESTE TRABAJO SE LLEVO A ACABO EN  
EL DEPARTAMENTO DE QUIMICA FARMA  
CEUTICA Y PRODUCTOS NATURALES DE  
LA DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
DE LA FACULTAD DE QUIMICA DE LA --  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE -  
MEXICO, BAJO LA DIRECCION DEL DR.-  
EUGENE A. BRATOEFF.

Agradezco a los Dres. Roberto  
Dominguez Casala, Lyla Agui--  
lar y Domingo Zipitria de la  
Escuela Nacional de Estudios  
Profesionales "Zaragoza" --  
(UNAM), por llevar a cabo las  
pruebas farmacológicas.

C O N T E N I D O

- I.-INTRODUCCION GENERAL.
- II.-INTRODUCCION.
- III.-RESULTADOS.
- IV.-PRUEBAS FARMACOLOGICAS.
- V.-PARTE EXPERIMENTAL.
- VI.-CONCLUSIONES.
- VII.-BIBLIOGRAFIA.

## **I.- INTRODUCCION GENERAL.**

## A. OBJETIVOS

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

El prototipo de los antiandrógenos es el acetato de ciproterona (Fig. 9, No. VIII). Aún cuando este fármaco es probablemente el antiandrógeno más fuerte que existe, es al mismo tiempo un progestágeno potente, presentando efectos progestacionales colaterales que limitan su aplicación en el tratamiento de pacientes masculinos; problema que en la actualidad, plantea la necesidad de desarrollar nuevos fármacos con mayor separación de estas actividades.

Un análisis de la relación entre la estructura y la actividad biológica de una serie de compuestos relacionados con el acetato de ciproterona señala que su acción antiandrogénica elevada, se debe, en parte, a la presencia de un ciclopropano en la posición alfa entre C-1 y C-2, a un grupo electronegativo en C-6 y a un doble enlace en C-6.

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

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

**B. Organización para la Presentación del Trabajo.**

Este trabajo se divide en cuatro capítulos: Introducción, Resultados, Pruebas Farmacológicas y Parte Experimental. En la Introducción, se definen los términos andrógeno y antiandrógeno, se discute el modo de acción de estas sustancias y se presenta un análisis de los principales derivados del acetato de ciproterona. El capítulo de Resultados contiene la discusión del trabajo experimental. En la parte que corresponde a Pruebas Farmacológicas se dan los resultados preliminares, y en la Parte Experimental se describen los métodos de síntesis y los resultados obtenidos.

**II.- I N T R O D U C C I O N**

#### A. Los Andr6genos.

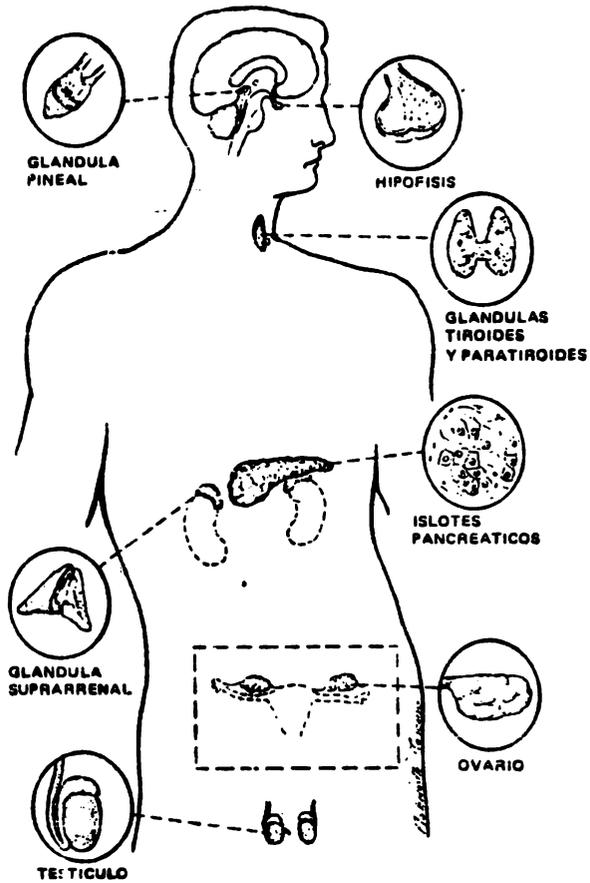
Los andr6genos constituyen una clase de esteroides caracterizados por sus efectos biol6gicos sobre los caracteres sexuales primarios y secundarios en varios animales masculinos. Las principales fuentes de los andr6genos son: - test6culos, ovario y corteza suprarrenal<sup>1</sup> (Fig.1).

La testosterona (Fig.2), el andr6geno natural m1s potente, es el producto principal de secreci3n de las c6lulas de Leydig en los test6culos. La funci3n de las c6lulas de Leydig est1 controlada por la adenohip6fisis por medio de la hormona gonadotr6pica que se conoce como la hormona luteinizante (LH) o la hormona estimulante de las c6lulas intersticiales (ICSH)<sup>2</sup> (Fig.3).

#### B. Los antiandr6genos.

Los antiandr6genos son sustancias qu6micas (generalmente esteroides) de origen sint6tico, aunque los hay de origen biol6gico endog6nico, que bajan la efectividad de los andr6genos, por competencia directa por la misma prote6na receptora.<sup>1</sup> Dichas sustancias podr6an proporcionar un tratamiento efectivo contra varias enfermedades; especialmente, el c1ncer prost1tico, otras enfermedades de la pr6stata, el acn6, el exceso de vellos en las mujeres, la virilizaci3n en mujeres y la pubertad precoz en ni1os.<sup>3</sup> Adem1s, estos f1rmacos han sido usados en el tratamiento de criminales sexuales.<sup>4</sup>

En el contexto de la definici3n de antiandr6geno se puede decir que los estr6genos (como el estradiol, Fig. 4) no son antiandr6genos. La acci3n de los estr6genos es principalmente antigonadotr6pica: causan una supresi3n de la retroalimentaci3n de la hormona luteinizante por su acci3n sobre la gl1ndula pituitaria anterior, lo cual -



**Fig. 1. Ocho glándulas de secreción interna que producen sustancias que trabajan en armonía con el sistema nervioso para controlar y coordinar todas las actividades del cuerpo.**

(Ref. 13).

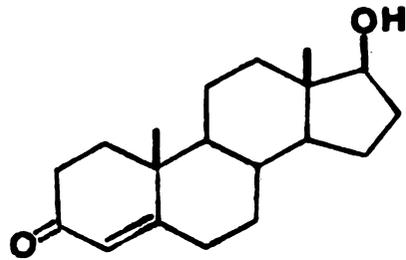


Fig. 2. Testosterona.

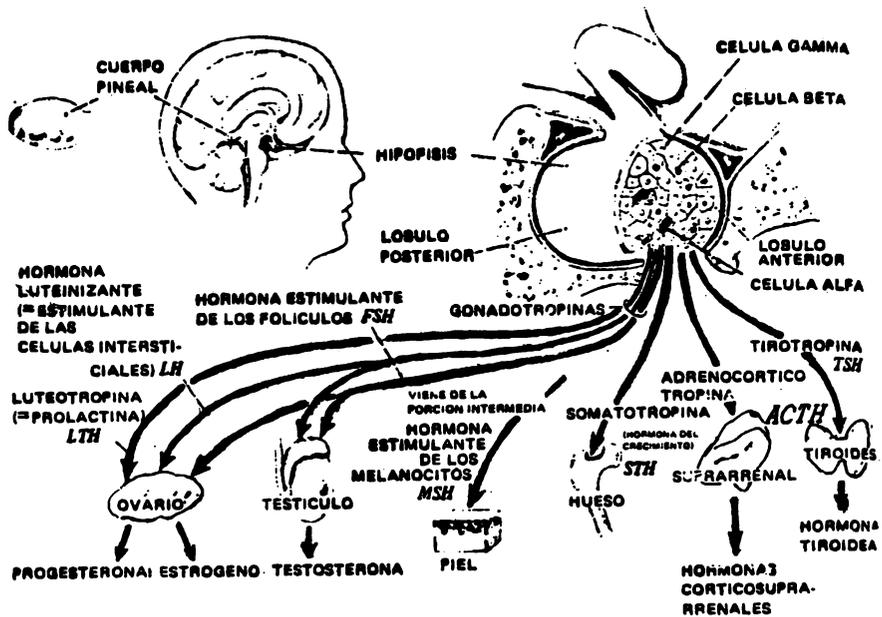


Fig. 3. La adenohipófisis incluye los glóbulos anterior e intermediario de la hipófisis y produce varias hormonas que controlan la actividad de varias glándulas endocrinas.

(Ref. 13).

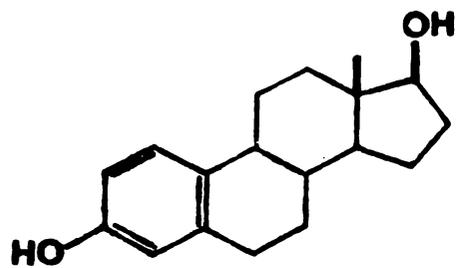


Fig. 4. Estradiol.

reduce la secreción de la testosterona en la célula de Leydig,<sup>3</sup> y los efectos fisiológicos son el resultado de la ausencia de la testosterona. Consecuentemente, si se administra la testosterona u otro andrógeno exógenamente y simultáneamente con un estrógeno, el efecto del estrógeno es nulo o bien muy pequeño.

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

Existe una excepción aparente en los efectos de los estrógenos y los andrógenos sobre la producción del sebo por las glándulas sebáceas. La administración de estrógenos puede suprimir la producción de sebo - suscitado por un andrógeno exógeno. Sin embargo, los dos tipos de hormonas (estrógenos y andrógenos) actúan en diferentes sitios. El aumento en la producción de sebo iniciado por los andrógenos es el resultado de un aumento en la mitosis de las células de las glándulas sebáceas, mientras los estrógenos disminuyen la producción de sebo por inhibición de la síntesis intracelular de éste.<sup>5</sup> Entonces, hay antagonismo al nivel del tejido, pero no al nivel celular y del receptor.

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

### C. Compuestos Antiandrogénicos.

La progesterona en sí tiene propiedades antiandrogénicas.

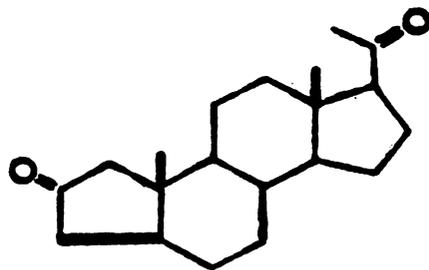
cas, pero otros de sus efectos limitan sus usos como antiandrógeno.

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

Muchos de los compuestos antiandrogénicos se han obtenido por alguno de estos dos métodos, de las cuales se pueden mencionar la A-nor progesterona<sup>1</sup> (Fig. 5, No. I), compuestos relacionados a la testosterona, con heteroátomos introducidos en la molécula (Fig. 6, No. II, Fig. 7, No. III) y modificaciones más complejas de la molécula de la testosterona (Fig. 7, No. IV y Fig. 8, Nos. V y VI).

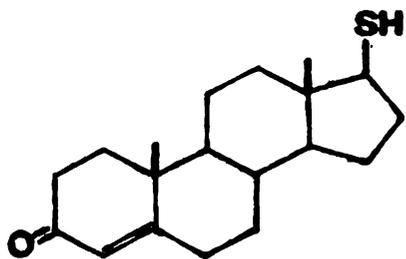
La modificación más efectiva hasta la fecha consiste en la introducción de un metileno (un ciclopropano) en la posición  $\alpha$  entre los carbonos 1 y 2 de la molécula de la progesterona. Dicha modificación está fundamentada en la teoría de Ringold<sup>6</sup>: Se provoca una respuesta androgénica clásica cuando interactúa la cara alfa de una molécula androgénica con el receptor.

(Esta conclusión se basó en pruebas in vivo, también ha sido comprobado en investigaciones in vitro<sup>7, 8, 9</sup>). Lo cual puede atribuirse al efecto del grupo metileno en la posición  $1\alpha$ ,  $2\alpha$  en la molécula de progesterona por bloqueo en la interacción esteroide-receptor. El mejor representante de esta familia de compuestos es el acetato de ciproterona<sup>10</sup>, el único antiandrógeno con uso actual como medicamento (Fig. 9, No. VIII). Este puede considerarse como un derivado del progestágeno



r

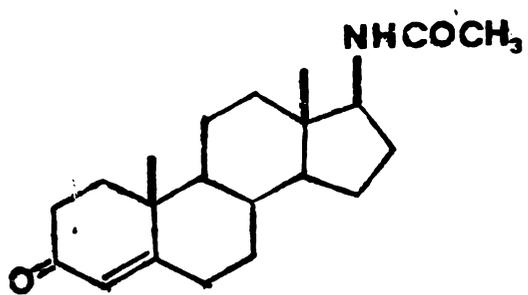
**FIG. 5**



II

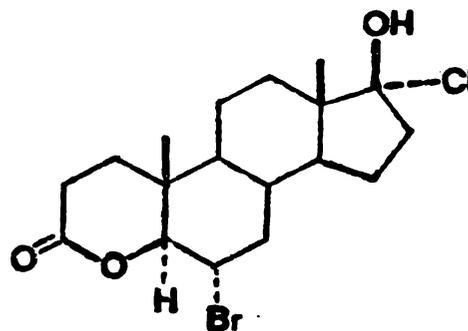
ORACLE 2,763,009

FIG. 6



III

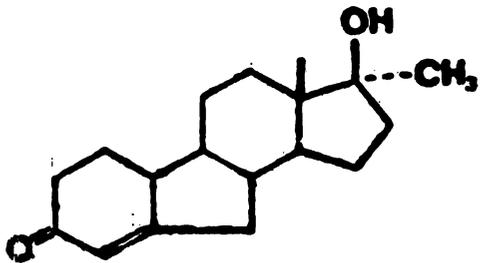
MERCK



IV

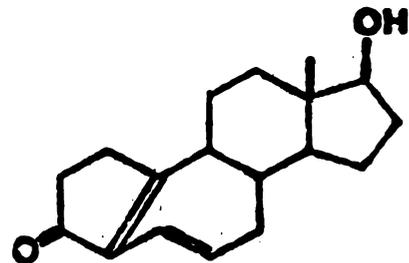
ROCHE 6-9703 (T. MOWLES, FED. PROC. 30(2), 1570 (1971))

FIG. 7



V

BRF 7690 (K. J. TWYER, ACTA ENDOCR. 22(2), 352 (1974))



VI

CHSA-0810V 2,226,844 (ALBA)

FIG. 8

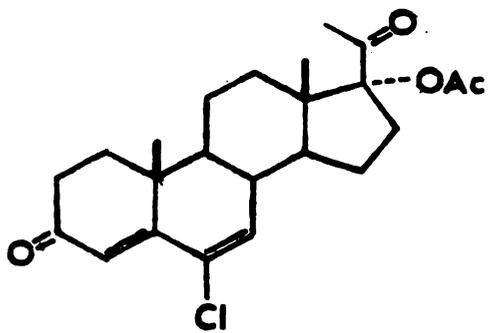
fuerte, el acetato de clormadinona (Fig. 9, No. VII). La importancia del grupo metileno (ciclopropano) está ilustrada por el hecho de que el acetato de clormadinona tiene una actividad antiandrogénica (en ensayos con ratas) de 50-75% de la actividad del acetato de ciproterona.<sup>10</sup>

Muchos compuestos de esta serie han sido estudiados, - unos con buena actividad, pero siempre más baja que la actividad del acetato de ciproterona.<sup>10</sup> Estos se presentan en las Tablas I, II y III.

Las pruebas farmacológicas que se usan para cuantificar efectos antiandrogénicos, son modificaciones de las - pruebas comúnmente utilizadas para compuestos androgénicos y han sido descritos detalladamente por Davidson.<sup>11</sup>

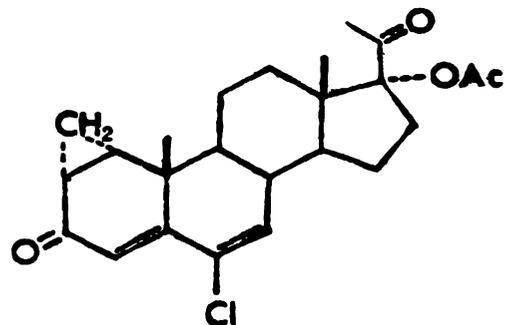
En el artículo bajo discusión<sup>10</sup>, se utilizaron las siguientes pruebas: (1) se cuantificó la inhibición que presentó el compuesto al crecimiento inducido por el propionato de testosterona en próstata (Pra) y la vesícula seminal (VS), en ratas castradas. (2) se cuantificó la inhibición que presentó el compuesto al crecimiento de la cresta del pollo, inducido por el propionato de testosterona (3) se cuantificó la feminización de fetos de ratas machos, inducido por el compuesto.

En las tablas I, II y III se dan los resultados de estas pruebas con varios derivados del acetato de progesterona. A continuación, se discuten los resultados más significativos.



VII

ACETATO DE CLORMADINONA



VIII

ACETATO DE CIPROFEMONA

FIG. 9

Cambios en el Anillo A Tabla I).

La ausencia del grupo  $1\alpha$ ,  $2\alpha$  - metileno (No. 5) causó una pérdida de actividad entre 50 y 70%, en ratas, aunque la actividad de esta substancia en la prueba de la cresta del pollo fue casi igual a la actividad del standard, el acetato de ciproterona (No. 1). Lo mismo ocurrió cuando se redujo el grupo ceto en el carbono-3 al alcohol (No. 7); en pruebas con ratas, este compuesto sufrió una pérdida de - 50%, pero en la del pollo, la actividad fue muy similar a la actividad de la substancia de referencia. Un grupo metoxilo en el átomo 3 (No. 8) causó una gran pérdida en actividad. Ausencia del cloro en C-6 (No. 11) o la sustitución del átomo de cloro por un átomo de fluor (No. 10) causó - una pérdida de actividad de 70 - 90%, según la prueba. Una pérdida similar en actividad ocurrió cuando el grupo  $1\alpha, 2\alpha$  metileno se sustituyó por un grupo  $1\alpha$ -metilo (No. 4) o cuando se cambió por un doble enlace (No. 6). La actividad se encontró aún más baja cuando se cambió el grupo  $1\alpha$  - metilo por un clorometilo (No. 2) o yodometilo (No. 3). Es interesante notar que cuando el grupo metileno en C-1 y C-2 estuvo en la posición beta (No.9), o cuando se sustituyó el cloro en C-6 por un grupo ceto (No. 12), la sustancia perdió - toda actividad.

Cambios en el Anillo D (Tabla II).

El alcohol libre del standard (ciproterona, No. 13) tuvo aproximadamente 30 - 50% de la actividad antiandrogénica del standard en pruebas con ratas y 10 - 20% en el pollo.

Los 17 $\alpha$ -Hidroxi - 17 $\alpha$  - metil - D - homo - compuestos (Nos. 20 y 21) mostraron un 50% de la actividad del standard en pruebas con ratas, mientras en la prueba de la cresta del pollo presentaron casi la misma actividad que el standard. Resulta que el grupo 17 $\alpha$ -oxhidrilo acetilado (No. 21) fue algo más activo que el alcohol libre (No. 20). Ausencia de la cadena lateral del pregnano (No. 19) causó una disminución del 80 - 90% de la actividad en ratas contra un 60% en pollos.- Una pérdida aún más grande fue causada por la 17 - hidroxilactona (No. 18). En las pruebas de la cresta del pollo este compuesto fue casi inactivo. La actividad antiandrogénica bajó un 90% o más, cuando se probaron grupos 17,21 - dihidroxilado (No. 14) ó 17,21-epoxidado (No. 16).

La lactona insaturada (No. 17) en la prueba de la cresta del pollo mostró solamente de 10 - 20% de la actividad del compuesto original. En las ratas, este compuesto fue casi inactivo. Otros derivados del D-homo-esteroide (Nos. 22, 23, 24 y 25) fueron completamente inactivos o solamente ligeramente antiandrogénicos.

Dos o más modificaciones en la misma molécula (Tabla III).

El 17  $\alpha$  - metil - D-homo - compuesto (No. 40) fue tan activo como el compuesto original en la prueba de la cresta del pollo. En pruebas con ratas, este compuesto tuvo una actividad de 50% comparado con el standard. Cambiando el átomo de cloro en la posición 6 por un átomo de fluor con un grupo  $\alpha$ -metilo adicional en la posición 6 (No. 35) no afectó la actividad en el pollo.

En compuestos sin el ciclopropano, al reducir el grupo 3-ceto (No. 25) se perdió de un 90% de la actividad en la cresta del pollo, o cuando se cambió el grupo 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -metileno por un grupo 1 $\alpha$ -clorometilo con la adición de un metilo en la posición 6 (No. 27). Ausencia del doble enlace y el cloro en C-6 (No. 33) causó una pérdida del 80% en ambas pruebas. La pérdida en actividad fue aún más grande, cuando el grupo oxhidrijo en C-17 quedó libre y se cambió el grupo 6-cloro por un 6-fluor (No. 34). El compuesto solamente presentó 30% de la actividad del compuesto modelo cuando no tuvo el grupo 1 $\alpha$ , 2 $\alpha$ -metileno y el grupo 17- hidroxí quedó libre (No. 31).

Un grupo 16 $\alpha$  - metilo adicional (No. 28) también disminuyó la actividad. Cuando se sustituyó el grupo 3-ceto por un grupo 3-metoxi (No. 30), causó una disminución de actividad más fuerte.

Los D-homo-compuestos (Nos. 29, 30, 36, 37, 38 y 39) demostraron actividad de 10% del standard o menos. Los compuestos 29 y 30 no tuvieron actividad en la prueba de la cresta del pollo y el No. 29 fue inactivo en - - -

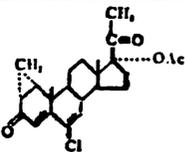
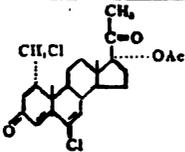
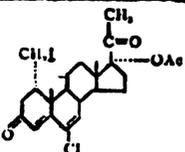
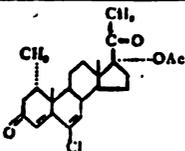
pruebas con ratas.

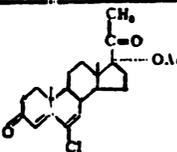
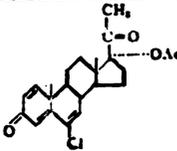
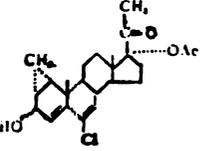
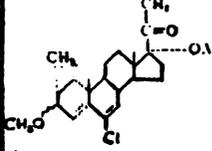
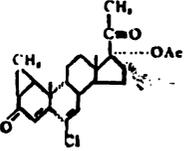
Se han reportado compuestos antiandrogénicos que no son derivados de la progesterona o la testosterona. Entre los más prometedores están algunos derivados de la Spironolactona (Fig. 10, No. IX) y la Spiroxasona (Fig. 10, No. X), especialmente aquellos que contienen algunas características de la ciproterona.<sup>12</sup> (Fig. 11, Nos. XI y XII).

Por otra parte, varios compuestos con diversas estructuras presentan acción antiandrogénica cuando contienen el grupo ciano en C-6 (Fig. 12). Parece factible que un compuesto análogo al acetato de ciproterona en lo cual se sustituye el grupo 6-cloro por un grupo 6-ciano, sería un antiandrógeno muy potente.

TABLA N° 1

Pruebas de antiandrógenos en ratas (vía subcutánea) y en pollos (vía intramuscular). En la última columna se indican pruebas adicionales. R.v.o.= ratas, vía oral; P.v.o. = pollos, vía oral; Fem = feminización de fetos de ratas masculinas; Ut = Prueba del peso del útero. (Según referencia N° 10)

No.	(Fórmula; Modificaciones en el Anillo A)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		N° de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (%) Pra. V.S.		N° de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (Indices)	
1	 <p>6-Cloro-17-acetoxi- 1α,2α-metilen-4,6- pregnadien-3,20- diona (Acetato de <u>ci</u> proterona).</p>	4	10.0	100	100	43	1.0	100	R.v.o. P.v.o. Fem. Ut.
		17	3.0	97	97	54	0.3	67	
		17	1.0	87	84	60	0.1	40	
		7	0.3	62	63	40	0.03	0	
		10	0.1	33	34				
5	0.03	30	18						
2	 <p>6-Cloro-17-acetoxi- 1α-clorometil-4,6- pregnadien-3,20- diona.</p>	5	1.0	29	42	20	3.0	86	R.v.o. P.v.o. Ut.
		6	0.3	2	15	22	1.0	43	
		6	0.1	0	0	20	0.1	23	
3	 <p>6-Cloro-17-acetoxi- 1α-yodometil-4,6- pregnadien-3,20-dio- na.</p>	6	3.0	9	8	19			R.v.o. P.v.o.
		6	1.0	11	12	19	1.0	26	
		6	0.3	0	0	17	0.3	20	
							0.1	9	
4	 <p>6-Cloro-17-acetoxi- 1α-metil-4,6-pregna- dien-3,20-diona</p>	6	3.0	66	69	17	3.0	22	R.v.o.
		6	1.0	33	40	20	1.0	3	
		6	0.3	16	24	20	0.3	0	
									P.v.o.

No.	(Fórmula; Modificaciones en el Anillo A)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		Nº de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (%) Pra. V.S.		Nº de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (índices)	
5	 6-Chloro-17-acetoxy-4,6-pregnadien-3,20-diona	5	3.0	73	83	19	3.0	100	R.v.o.
		4	1.0	57	75	19	1.0	100	R.v.o. Fem.
		4	0.3	8	16	20	0.3	79	
						19	0.1	56	
						20	0.03	49	
						21	0.01	49	
				20	0.003	14			
6	 6-Chloro-17-acetoxy-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona	6	3.0	47	48	19	3.0	57	R.v.o.
		6	1.0	32	26	18	1.0	44	P.v.o.
		6	0.3	17	7	18	0.3	0	
7	 6-Chloro-3 E-hidroxi-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4,6-pregnadien-20-ona.	6	3.0	80	83	19	1.0	95	R.v.o.
		6	1.0	59	70	18	0.3	60	P.v.o.
		6	0.3	38	58	19	0.1	17	Fem.
		6	0.1	14	39	19	0.03	2	
8	 6-Chloro-3E-metoxi-17-acetoxy-1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -metilen-4,6-pregnadien-20-ona.	5	3.0	89	89	22	1.0	43	R.v.o.
		6	1.0	53	44	22	0.3	5	Fem.
		5	0.3	26	26	21	0.1	4	
		6	0.1	7	0	22	0.03	0	
9	 6-Chloro-17-acetoxy-1 $\beta$ ,2 $\beta$ -metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona.	6	0.3	0	0				

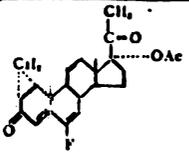
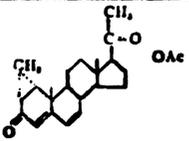
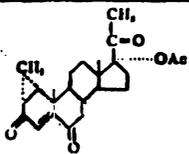
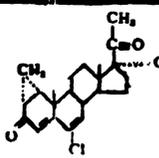
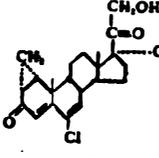
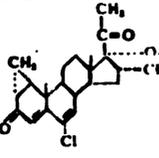
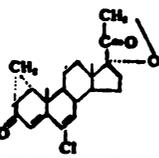
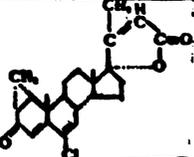
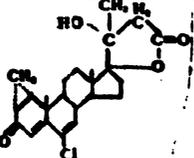
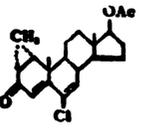
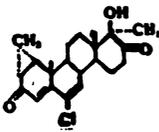
No.	(fórmula; Modificaciones en el Anillo A)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		Nº de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (%) Pra. V.S.		Nº de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (índices)	
10	 6-Fluor-17-acetoxi- 1α,2α-metilen-4,6- pregnadien-3,20-diona	6	3.0	51	57	20	3.0	74	R.v.o.
		6	1.0	28	31	19	1.0	53	P.v.o.
		6	0.3	24	18	19	0.3	45	Fem.
						20	0.1	36	Ut.
11	 17-Acetoxi-1α,2α-metilen- 4-pregnen-3,20-diona	4	3.0	73	71	21	3.0	54	Ut.
		3	1.0	65	60	21	1.0	9	Fem.
		3	0.3	33	18	21	0.3	15	Ut.
		4	0.1	0	0				
12	 17-Acetoxi-1α,2α-metil- en-4-pregnen-3,6,20- triona.	6	0.3	0	0	19	3.0	51	Fem.
						19	1.0	6	

TABLA N° II

Pruebas de antiandrógenos en ratas (v.s.) y pollos (im.)

No.	SUBSTANCIA (Fórmula: Modificaciones en el Anillo D)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		N° de animales	Dosis(mg/animal/dfa)	Inhibición (%) Pra. V.S.		N° de animales	Dosis(mg/animal/dfa)	Inhibición (Indice)	
13	 <p>6-Cloro-17-hidroxi-1α,2α-metilen-4,6-preg-nadien-3,20-diona</p>	7	3.0	68	71	47	3.0	46	R.v.o. P.v.o. Fem. Ut.
		9	1.0	51	66	47	1.0	38	
		10	0.3	36	61	42	0.3	19	
		10	0.1	26	20	43	0.1	16	
14	 <p>6-Cloro-17α,21-dihidroxi-1α,2α-metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona.</p>	6	3.0	29	34	20	1.0	13	
		6	1.0	2	5				
		6	0.3	9	0				
		6	0.1	0	0				
15	 <p>6-Cloro-17-acetoxi-16α-metil-1α,2α-metilen-4,6-preg-nadien-3,20-diona</p>	5	10.0	63	60	20	3.0	52	
		5	3.0	20	20	20	1.0	8	
		5	1.0	15	18	21	0.3	3	
		4	0.3	0	16				
16	 <p>6-Cloro-17,21-epoxi-1α,2α-metilen-4,6-preg-nadien-3,20-diona</p>	6	1.0	20	7	18	1.0	28	
		6	0.3	0	0				

No.	SUBSTANCIA (Fórmula: Modificaciones en el Anillo D)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		N° de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (%) Pra. V.S.		N° de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (Índice)	
17	 6-Cloro-17-hidroxi-3-oxo-1α,2α-metilen-24-nor-4,6,20(22)-colatrien-23-ácido-lactona (23→17)	6	3.0	0	0	19 20	3.0 0.3	61 32	
18	 6-Cloro-17,20 -dihidroxi-3-oxo-1α,2α-metilen-24-nor-4,6-coladien-23-ácido-lactona (23→17)	6	3.0	38	42	20	3.0	0	
19	 6-Cloro-17β-acetoxi-1α,2α-metilen-4,6-androstadien-3-ona	4 4 3	3.0 1.0 0.3	33 29 22	32 33 39	20 20 19	1.0 0.3 0.1	74 48 27	
20	 6-Cloro-17αβ-hidroxi-17α-metil-1α,2α-metilen-D-homo-4,6-androsta-dien-3,17-diona.	5 5 5 6	3.0 1.0 0.3 0.1	65 44 20 8	84 52 27 19	38 20 20 21	1.0 0.3 0.1 0.03	100 74 34 0	R.v.o. P.v.o. Fem. Jt.

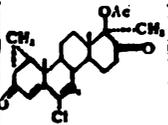
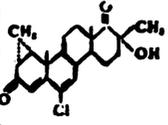
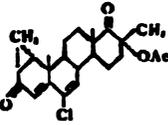
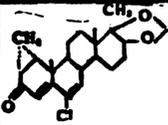
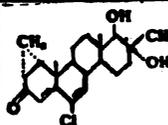
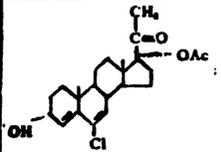
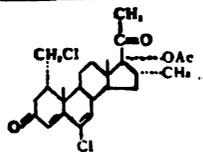
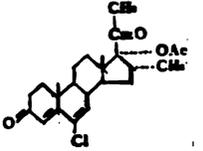
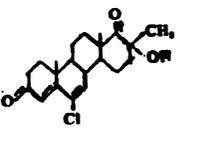
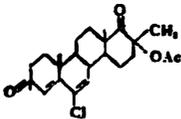
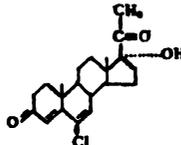
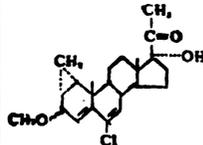
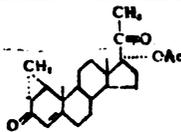
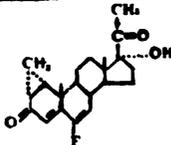
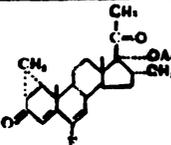
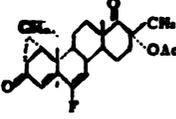
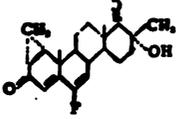
No.	SUBSTANCIA (Fórmula; Modificaciones en el Anillo D)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		Nº de animales	Dosis(mg/animal/dfa)	Inhibición (%) Pra. V.S.		Nº de animales	Dosis(mg/animal/dfa)	Inhibición (Indic)	
21	 6-Cloro-17α-acetoxi-17β-metil-1α,2α-metilen-D-homo-4,6-androstadien-3,17-diona	5	3.0	69	78	15	1.0	77	R.v.o. P.v.o. Fem. Ut.
		6	1.0	41	59	15	0.3	42	
		6	0.3	9	37	15	0.1	46	
		6	0.1	15	34	15	0.03	23	
		6	0.03	13	18	15	0.01	3	
22	 6-Cloro-17α-hidroxi-17β-metil-1α,2α-metilen-D-homo-4,6-androstadien-3,17α-diona	4	3.0	17	11	20	3.0	0	R.v.o. Ut.
		6	1.0	6	8				
23	 6-Cloro-17α-acetoxi-17β-metil-1α,2α-metilen-D-homo-4,6-androstadien-3,17α-diona	5	3.0	32	32	22 20	3.0 1.0	8 0	
24	 6-Cloro-17β,17α-isopropiliden-dioxi-17α-metil-1α,2α-metilen-D-homo-4,6-androstadien-3-ona	6	3.0	0	0	20 19	1.0 0.3	11 0	
25	 6-Cloro-17α,17β-dihidroxi-17β-metil-1α,2α-metilen-D-homo-4,6-androstadien-3-ona	6	3.0	0	0	19	1.0	5	

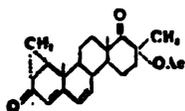
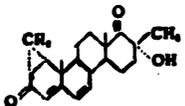
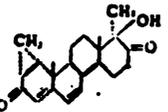
TABLA III

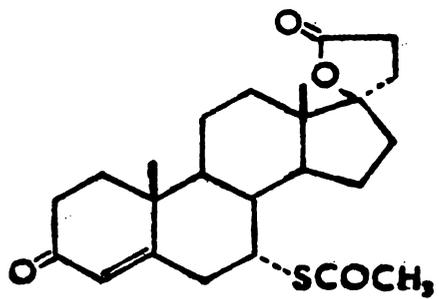
Pruebas de Antiandrógenos en Ratas (v.sc.) y Pollos (im.)

No	SUBSTANCIA (Fórmula: Dos o más modificaciones en la molécula)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		Nº de animales	Dosis(mg/animal/dfa)	Inhibición (%) Pra. V.S.		Nº de animales	Dosis(mg/animal/dfa)	Inhibición (Indice)	
26	 <p>6-Cloro-3ξ-hidroxi-17-acetoxi-4,6-pregnadien-2-ona</p>					18	1.0	64	
27	 <p>6-Cloro-17-acetoxi-16α-metil-1α-clorometil-4,6-pregna-dien-3,20-diona</p>					20 20 20	0.3 0.1 0.03	49 50	
28	 <p>6-Cloro-17-acetoxi-16α-metil-4,6-pregna-dien-3,20-diona</p>	5 5 5	3.0 1.0 0.3	38 26 31	28 10 11	19 19	1.0 0.3	36 0	
29	 <p>6-Cloro-17α-hidroxi-17β-metil-D-homo-4,6-androstadien-3,17a-diona</p>	6 6 6 6	3.0 1.0 0.3 0.1	36 18 12 0	29 18 15 0	23	3.0	0	R.v.o.  Ut.

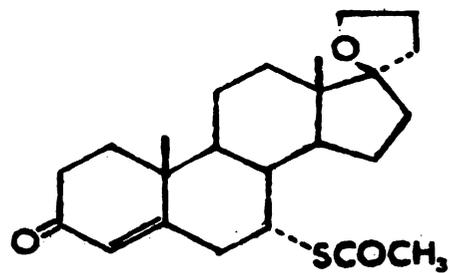
No.	SUBSTANCIA (Fórmula: Dos o más modificaciones en la molécula)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		Nº de animales	Dosis (mg/animal/día)	Inhibición (%) Pra. V.S.		Nº de animales	Dosis (mg/animal/día)	Inhibición (Índice)	
30	 6-Cloro-17α-acetoxi- -metil-D-homo-4,6- androstadien-3,17α- -diona	6	1.0	11	13	18	3.0	0	R.v.o. Ut.
		6	0.3	0	0				
31	 6-Cloro-17-hidroxi -4,6-pregnadien-3, 20-diona	5	1.0	42	45	20	3.0	85	R.v.o. P.v.o. Ut.
		6	0.3	10	12				
		6	0.1	11	21				
		5	0.03	12	6				
32	 17-Acetoxi-1α,2α- metilen-4-pregnen- 3,20-diona	5	3.0	63	69	19	3.0	56	Fem.
		6	1.0	17	32				
		5	0.3	13	0				
33	 17-Acetoxi-1α,2α- metilen-4-pregnen- 3,20-diona	5	3.0	63	69	19	3.0	56	Fem
		6	1.0	17	32				
		5	0.3	13	0				

No.	SUBSTANCIA (Fórmula: Dos o más modificaciones en la molécula)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		Nº de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (%) Pra. V.S.		Nº de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (Indice)	
34	 6-Fluor-17-hidroxi-1α,2α-metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona	5	3.0	43	31	10	3.0	81	
		4	1.0	24	26	10	1.0	64	
		5	0.3	16	6	12	0.3	39	
		5	0.1	1	0				
35	 6-Fluor-17-acetoxi-16α-metil-1α,2α-metilen-4,6-pregnadien-3,20-diona					19	0.3	75	
						19	0.1	49	
						20	0.03	0	
36	 6-Fluor-17α-acetoxi-17β-metil-1α,2α-metilen-Dhomo-4,6-androstadien-3,17a-diona	5	3.0	28	43	23	3.0	45	R.v.o. P.v.o.
						24	1.0	24	
						23	0.3	0	
37	 6-Fluor-17α-hidroxi-17β-1α,2α-metilen-Dhomo-4,6-androstadien-3,17a-diona	5	3.0	12	16	23	3.0	46	
						18	1.0	7	

No.	SUBSTANCIA (Fórmula: Dos o más modificaciones en la molécula)	RATAS MASCULINAS				CRESTA DE POLLO			
		Nº de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (%) Pra. V.S.		Nº de animales	Dosis(mg/animal/día)	Inhibición (Indice)	
38	 17α-Acetoxy-17β-metil-1α,2α-metilen-D-homo-4,6-androstadien-3,17a-diona	5 6	3.0 1.0	33 0	43 0	22 23	3.0 1.0 0.3	29 12 13	R.v.o. Fem
39	 17β-Hidroxi-17β-metil-D-homo-4,6-androstadien-3,17a-diona	5	3.0	7	0	22 17	3.0	40	Fem. Ut.
40	 17αβ-Hidroxi-17α-metil-1,2-metilen-D-homo-4,6-Androstadien-3,17-diona	6 6 6	3.0 1.0 0.3	90 49 0	83 44 0	20 20 19 21	1.0 0.3 0.1 0.03	100 71 26 0	R.v.o. P.v.o. Fem. Ut.

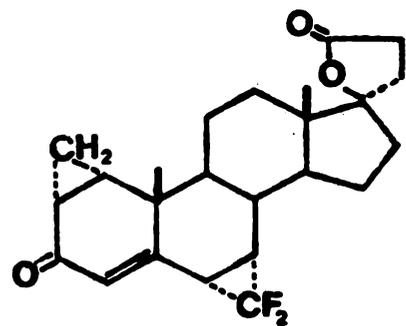


IX

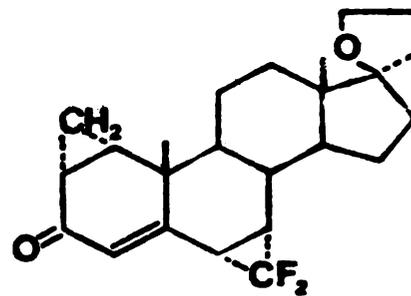


X

FIG. 10

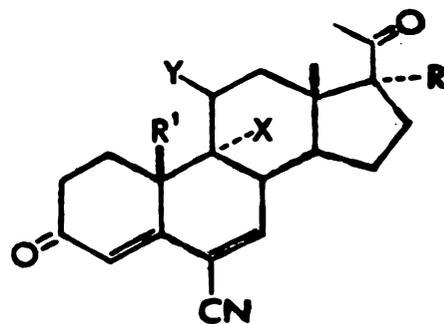


XI



XII

FIG. 11



$Y = H, \beta-OH \text{ or } aceto$   
 $X = H \text{ or } F$   
 $R = H, OH \text{ or } aceto$   
 $R' = CH_3 \text{ or } H$

SYNTEX 2,019,260 (E. U. A.)

FIG. 12

III.- RESULTADOS .

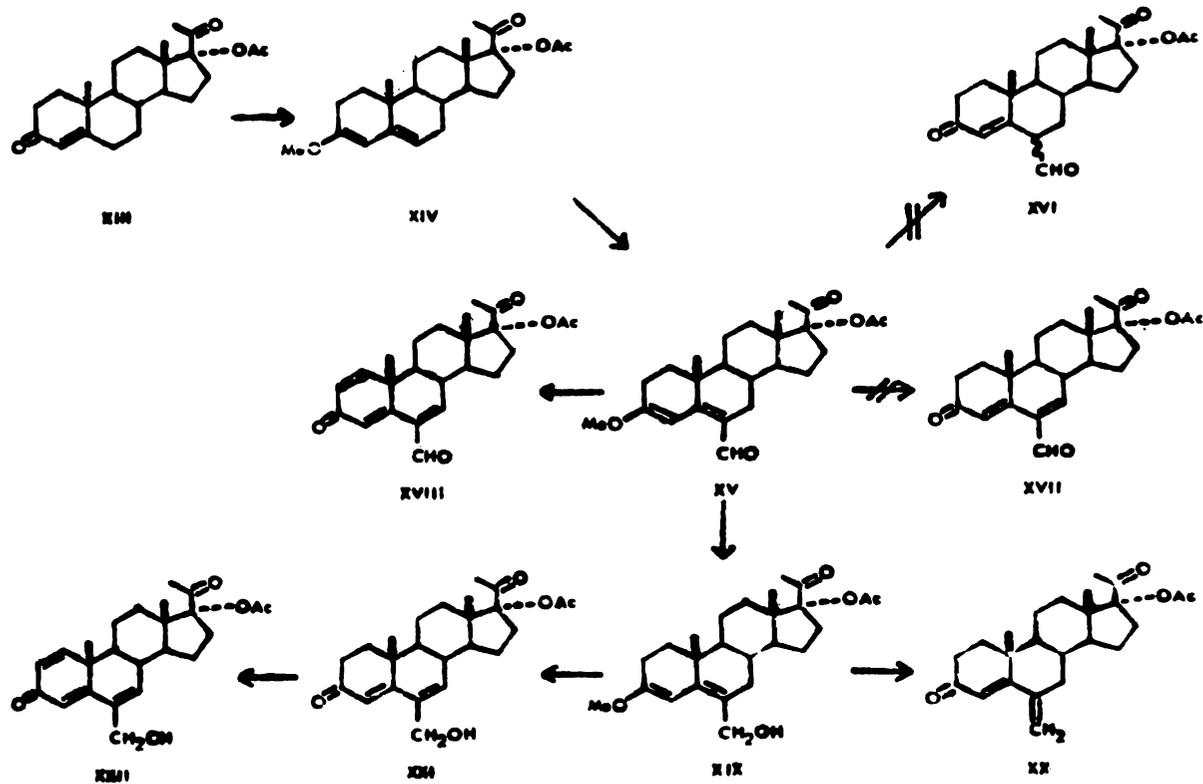
Como ya se hizo notar con anterioridad, ha sido demostrado que derivados de pregnano con sustituyentes electronegativos en C-6 podrían manifestar actividad antianrogénica.

En este trabajo se describen las síntesis de nuevos derivados de pregnano que contienen sustituyentes electro-negativos en C - 6: tal como 6 - formil - 17 $\alpha$  -acetoxi-1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona; 6-hidroximetil - 17 $\alpha$  acetoxi - 1,4, 6 - pregnatrien - 3,20 - diona; 6-ciano-17 $\alpha$  -acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona y 6-tiocianato - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona.

Visto que la 17 $\alpha$  -acetoxiprogesterona (XIII) es una materia prima barata y disponible de la industria nacional, se escogió como materia prima para la síntesis de todos los derivados esteroidales descritos en el presente trabajo.

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

# Esquema 1



En el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) del compuesto (XIV), las dos señales sencillas en 0.61 ppm ( $\delta$ ) y 0.92 ppm se asignaron a los grupos metilo angulares en C-18 y C-19, respectivamente. Las dos señales sencillas en 2.01 ppm y 2.11 ppm se asignaron al grupo metilo (C-21) y al grupo acetoxi en C-17, respectivamente.<sup>16</sup> La señal sencilla en 3.53 ppm, se asignó al grupo metoxi del éter de enol en C-3. El proton vinflico en C-4 presentó un singulete en 5.10 ppm, mientras el hidrógeno vinflico en C-6 presentó un doblete centrado en 5.15 ppm ( $J = 6$  Hz); su señal se superpone parcialmente con el singulete del proton en C-4. En el espectro de ultravioleta (UV), el compuesto (XIV) tuvo una  $\lambda$  max en 245 nm ( $\log \epsilon = 4.33$ ), lo cual es típico para este tipo de cromóforo.

El tratamiento del compuesto (XIV) con oxiclورو de fósforo y dimetilformamida en cloruro de metileno (reacción de Vilsmeier),<sup>14</sup> generó el derivado 6-formilo deseado (XV) con un rendimiento de 60%. En el espectro de UV, este compuesto mostró  $\lambda$ max en 205 nm ( $\log \epsilon = 4.21$ ) y 321 nm ( $\log \epsilon = 4.18$ ). El desplazamiento batocrómico fuerte de la segunda máxima (Banda K,  $\Pi \rightarrow \Pi^*$ ) es el resultado del grupo metoxi en la posición  $\delta$  al grupo carbonilo.<sup>18</sup> En el espectro de IR, el compuesto (XV) mostró una banda fuerte en  $1600 \text{ cm}^{-1}$  característica del grupo formilo conjugado. En el espectro de RMN, el compuesto (XV) mostró el singulete típico de un aldehído en 10.70 ppm. El singulete en 6.43 ppm (un proton) es indicativo del proton vinflico en C-4.<sup>17</sup> En el espectro de este compuesto, la señal de este proton se desplaza ligeramente a campo más bajo, cuando se compara con la posición de resonancia de 5.09 ppm para el mismo proton en el compuesto (XIV).

En contraste al comportamiento de muchos derivados del metil éter de enol de la progesterona que contengan - sustituyentes en C-6, no pudo convertirse al compuesto (XV) al sistema 4,6 - dien - 3 - ona con facilidad.

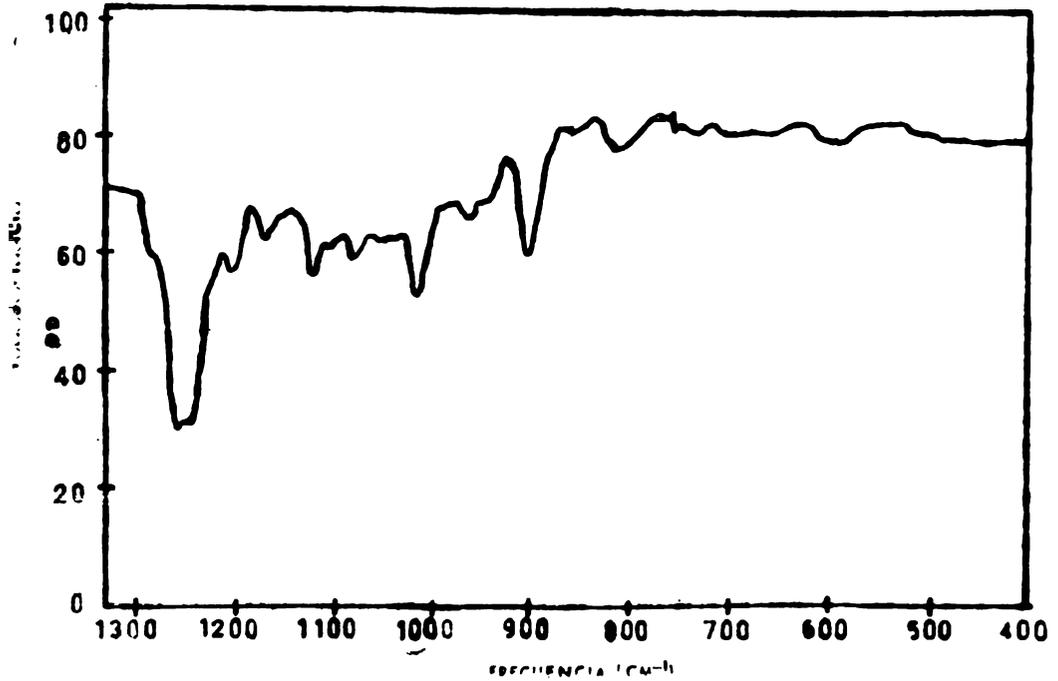
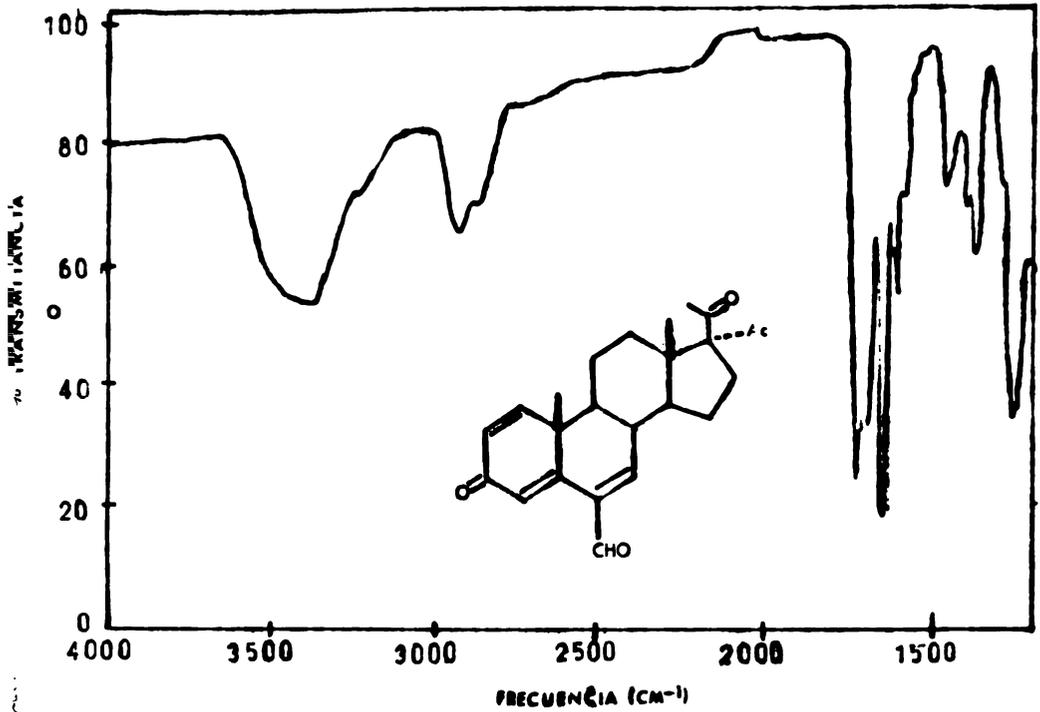
Tratamiento de (XV) con DDQ en acetona acuosa, no produjo el producto deseado (XVII). Se intentó la conversión de (XV) a la 4 - en - 3 - oná (XVI) con ácido clorhídrico diluido o ácido oxálico diluido pero tampoco tuvo éxito esta reacción. En ambos casos, la reacción produjo una mezcla de varios compuestos y fué difícil separar la mezcla.

A fin de superar esta dificultad, se convirtió el compuesto (XV) directamente al producto final, la 6 - formil - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diolona - (XVIII). La reacción se llevó a cabo con DDQ en dioxano. Por cromatografía de la mezcla, se logró separar el compuesto deseado (XVIII) en un rendimiento de 19%. En el espectro de IR (Espectro 1) el compuesto - (XVIII) mostró una banda fuerte en 1650  $\text{cm}^{-1}$  que se asignó al carbonilo conjugado en cruz en C-3.

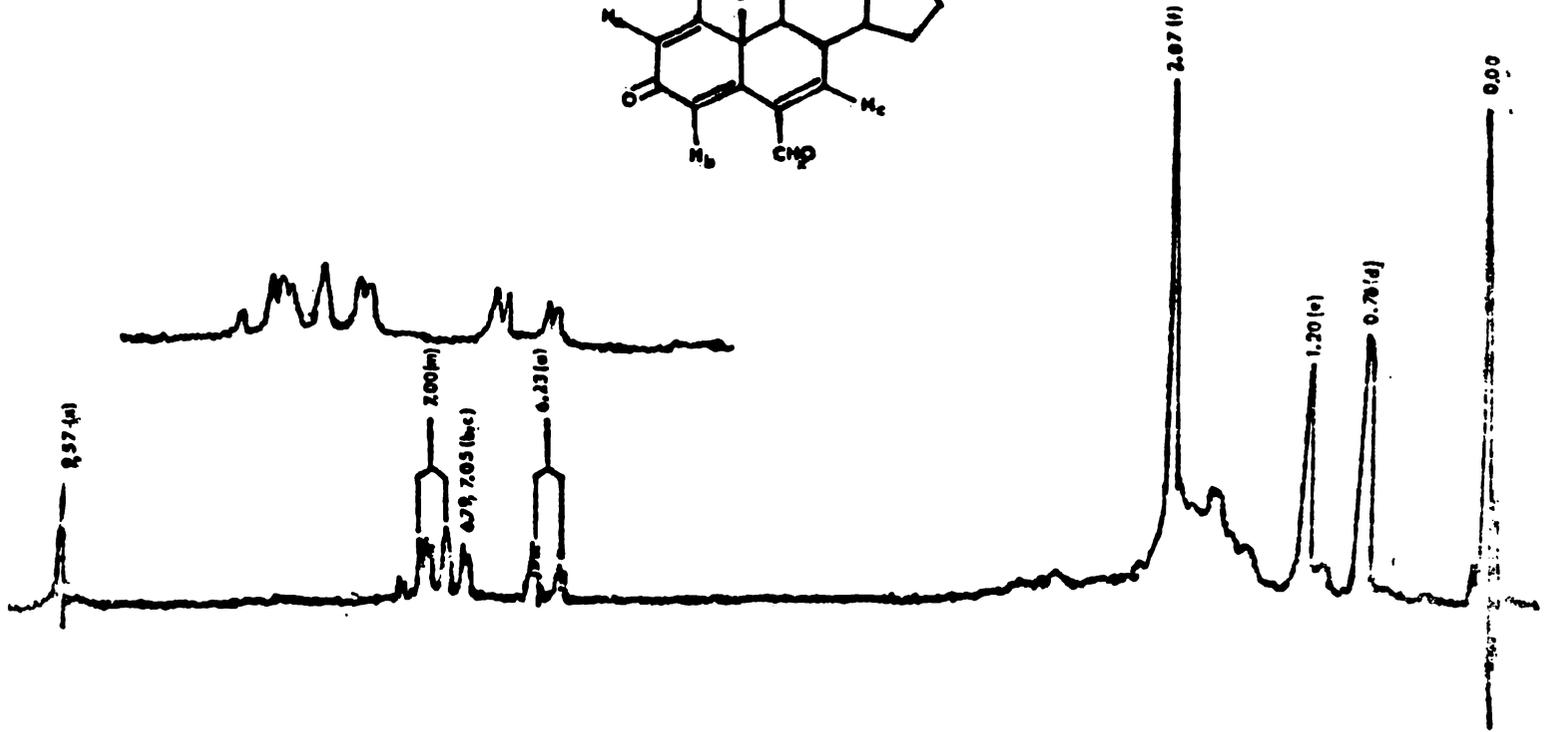
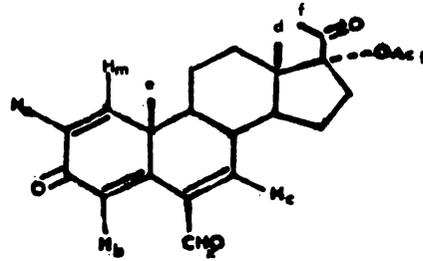
Las bandas en 1690, 1710  $\text{cm}^{-1}$  y 1725  $\text{cm}^{-1}$  son características de los carbonilos de los grupos C-6 formilo, C-20 metilcetona y C-17 acetoxi, respectivamente.

En el espectro de RMN (Espectro 2) el compuesto (XVIII) mostró el singulete típico del proton aldehídico en 9.57 ppm. El proton vinílico en C-1 presentó una señal doble centrada en 7.00 ppm ( $J = 10$  Hz, la parte M de un sistema AM). El proton en C-2 (la parte A del sistema) exhibió una señal doble con centro de gravedad en 6.23 ppm ( $J = 10$  Hz). Los singuletes anchos en 6.79 ppm y 7.05 ppm se asignaron

# Espectro 1



# Espectro 2



a los hidrógenos en C-4 y C-7. En el espectro de UV el compuesto (XVIII) presentó  $\lambda_{\text{max}}$  en 205, 253 y - 286 nm ( $\log \epsilon = 4.19, 4.08$  y  $4.03$ , respectivamente). Las tres máximas son características de este tipo de - cromóforo esteroidal.<sup>19</sup>

Para preparar el derivado 6 - hidroximetil (XIX), se redujó el 3 - metoxi - 6 formil - 17  $17\alpha$ -acetoxi - - 3,5 - pregnadien - 20 - ona (XV) con borohidruro de sodio en metanol.<sup>20</sup>

Cuando se trabajo la mezcla, se obtuvo un producto cristalino blancuzco que no fue la 3 - metoxi - 6 - hidroximetil -  $17\alpha$  - acetoxi - 3,5 - pregnadien - 20-onas (XIX). Aparentemente, el grupo hidroximetilo que se - formó en C-6 sufrió una deshidratación durante el proceso de aislamiento y se obtuvo el compuesto (XX) en un rendimiento de 70%.

En el espectro de RMN, (XX) presentó una señal sencilla en 5.90 ppm, que correspondió al proton en C-4. - Las dos señales agudas en 6.10 ppm y 5.95 ppm, que integraron para un proton cada una, se asignaron al grupo - metileno exocíclico. En el espectro de IR, el grupo - carbonilo en C-3 presentó una banda fuerte en  $1670 \text{ cm}^{-1}$ . Las dos bandas en  $1635 \text{ cm}^{-1}$  y  $1606 \text{ cm}^{-1}$  se asignaron a los dobles enlaces en C-4 y C-6 (exocíclico), respectivamente.<sup>15</sup> En el espectro de UV, el compuesto (XX) presentó una  $\lambda_{\text{max}}$  en 265 nm ( $\log \epsilon = 4.03$ ), veinte nanómetros más bajo que la máxima calculada de 285 nm. Esta - diferencia se debe a la carencia de planaridad causada - por el grupo metileno exocíclico.<sup>17</sup>

Se obtuvo el compuesto deseado (XIX) cuando se controló la reducción cuidadosamente y se aisló el producto en seguida. Así se obtuvo un sólido cristalino blanco, que se descompuso lentamente con el tiempo. Se comprobó la estructura de este compuesto a partir de sus espectros de IR y RMN, aún cuando el compuesto (XIX) se empezó a descomponer en el compuesto (XX) durante las determinaciones espectrométricas.

El compuesto cristalino (XIX) se trató con DDQ en 95% acetona acuosa. Ocurrió una conversión rápida a la dienona correspondiente y se aisló el alcohol deseado (XXI) con un rendimiento de 30%. En el espectro de IR el compuesto (XXI) presentó la banda ancha característica del grupo oxhidrilo en  $3420\text{ cm}^{-1}$ . La banda en  $1655\text{ cm}^{-1}$  se asignó al carbonilo  $\alpha,\beta$  - no saturado en C-3.<sup>15</sup> En el espectro de RMN (XXI) presentó una señal ancha en 2.49 ppm (el grupo oxhidrilo) que desapareció con deuteración. La señal sencilla aguda en 4.32 ppm se asignó al grupo metileno que sostiene el grupo oxihidrilo. La señal sencilla en 5.96 ppm se asignó al proton en C-4 mientras la señal ancha en 6.31 ppm indicó el hidrógeno vinílico en C-7.

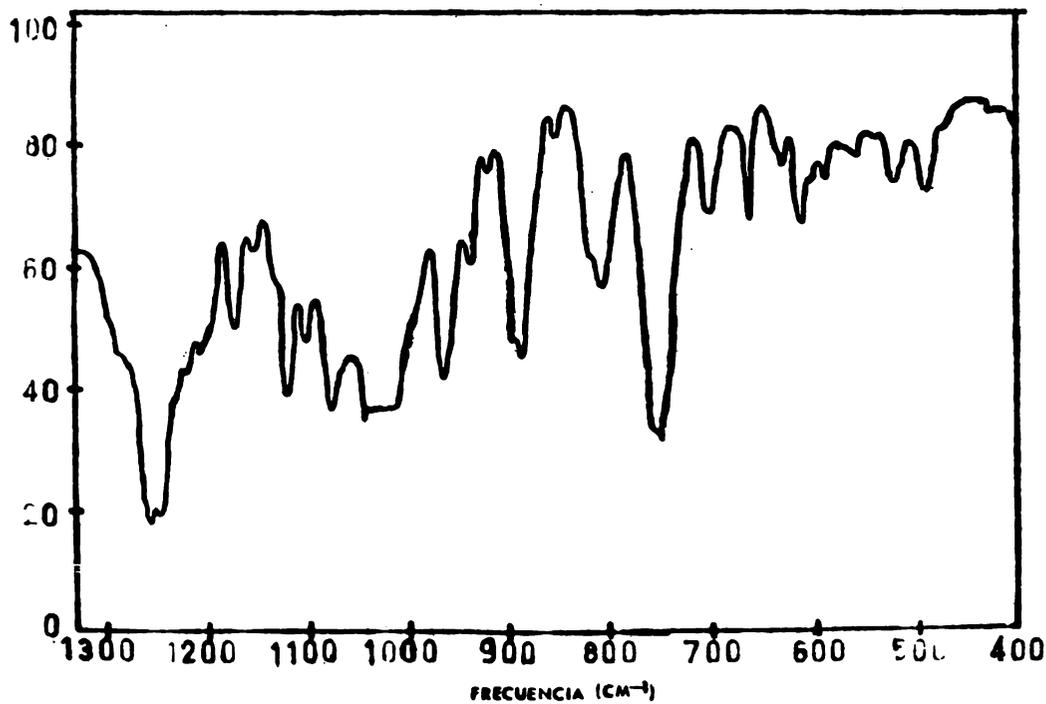
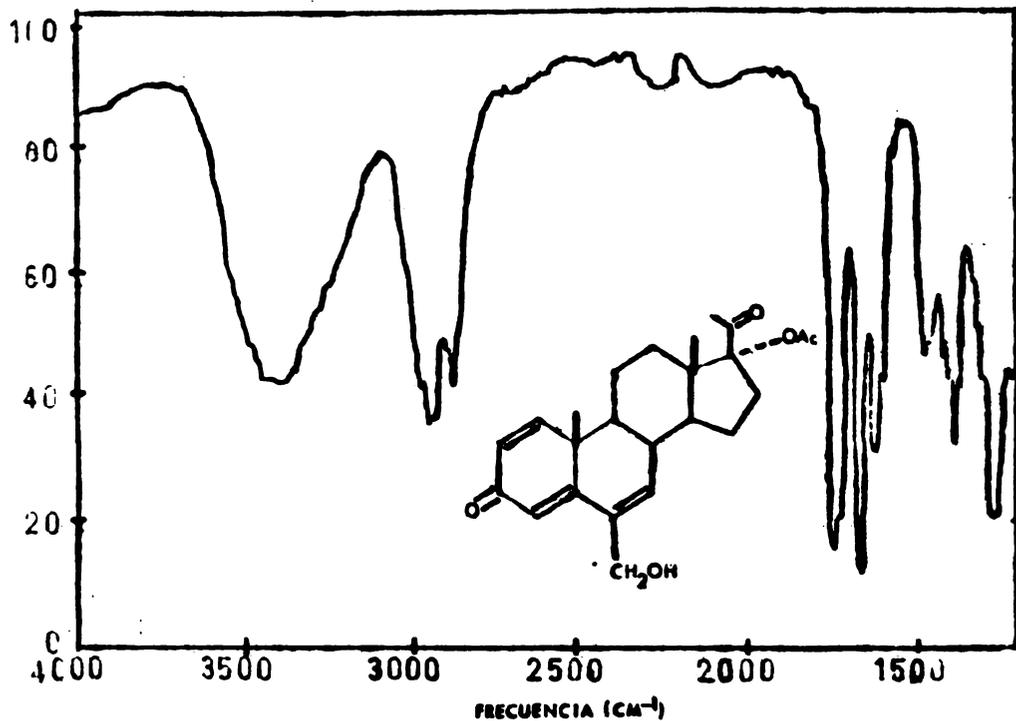
Cuando se calentó el compuesto (XXI) bajo reflujo con DDQ en dioxano anhidro por 36 horas, se obtuvo la trienona deseada (XXII) en un rendimiento de 32%.<sup>21</sup> En el espectro de UV, este compuesto presentó el espectro típico del sistema 1,4,6 - trien - 3-ona<sup>22</sup>, con máxima en 233, 258 y 303 nm. El espectro de IR (Espectro 3) de este compuesto fue casi idéntico con el espectro de su precursor (XXI); la única diferencia fue la posición de la banda del doble enlace (en el espectro de (XXI) esta banda apareció en  $1615\text{ cm}^{-1}$ ,

mientras en (XXII) apareció en  $1635\text{ cm}^{-1}$ ). En el espectro de RMN (Espectro 4), (XXII) presentó una señal ancha en 3.47 ppm (el grupo oxhidrilo) que desapareció con deuteración. La señal sencilla aguda en 4.38 ppm se asignó al grupo metileno que sostiene el oxhidrilo. El proton vinílico en C-1 presentó una señal doble centrada en 7.11 ppm ( $J = 8\text{ Hz}$ , la parte M de un sistema AM). El proton en C-2 (el componente A del sistema AM) presentó una señal doble en 6.26 ppm ( $J = 8\text{ Hz}$ ). Las señales de los protones en C-4 y C-7  $\underline{\text{a}}$  parecieron como un multiplete en 6.21 ppm.

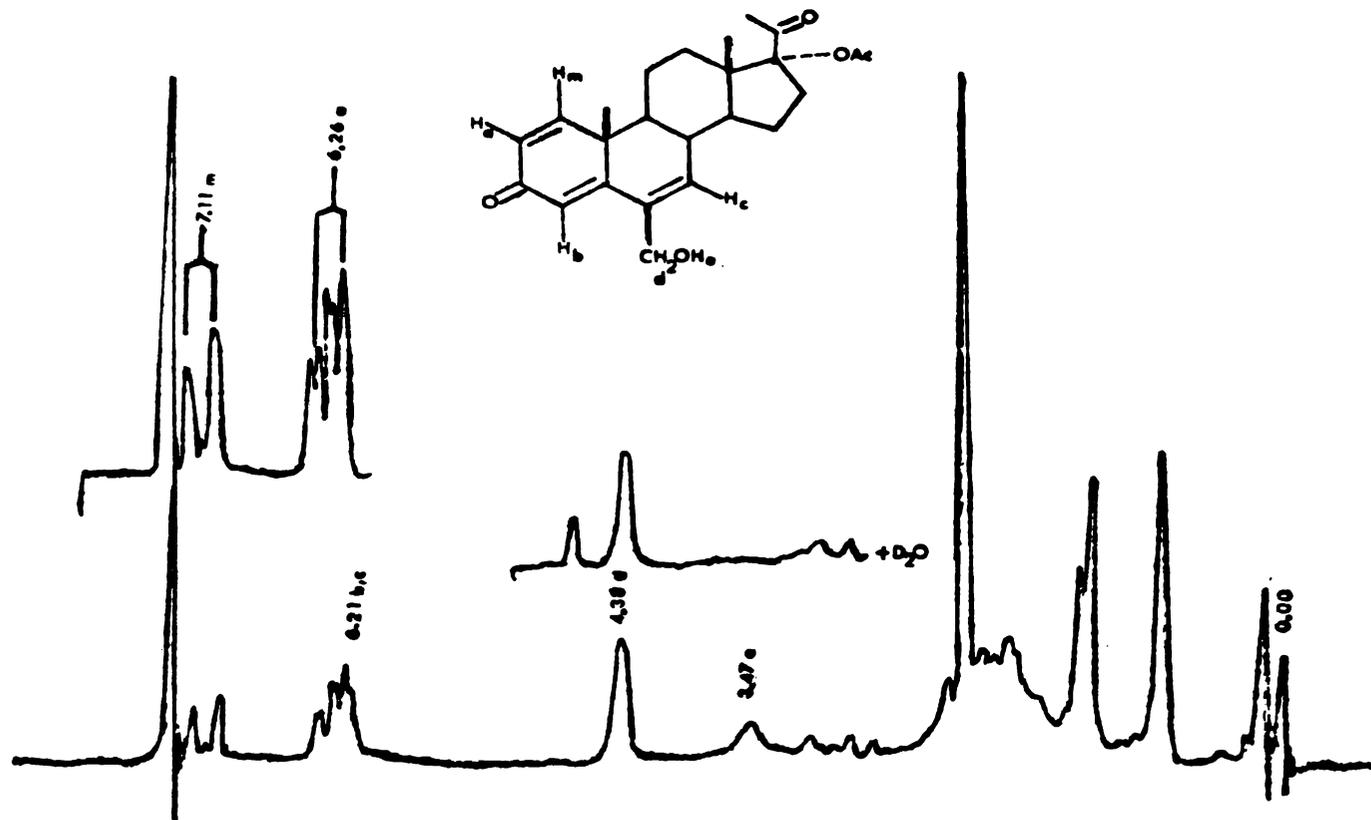
Para la síntesis de la 6 - ciano - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XXV) y la 6 - tiocianato - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XXVI), se usó también la 17 $\alpha$  - acetoxiprogesterona (XIII) como materia prima (Esquema 2). El primer paso en la síntesis de ambos derivados (XXV) y (XXVI) fue la introducción de un doble enlace en C-1. Esta reacción se llevó a cabo con DDQ en dioxano bajo las mismas condiciones - que se usaron en la formación del alcohol (XXII).<sup>21</sup> Se obtuvo el compuesto (XXII) en un rendimiento de 71%. Este derivado está reportado en la literatura<sup>22</sup> y se dan sus constantes físicas en la siguiente tabla:

	<u>REPORTADA</u>	<u>DETERMINADA</u>
Punto de fusión	229-230°C	230-232°C
( $n$ ) <sub>D</sub> (metanol)	+ 19°	+ 12.3°
$\lambda$ max	243 nm (log $\epsilon$ 4.20)	244 nm (log $\epsilon$ 4.15)

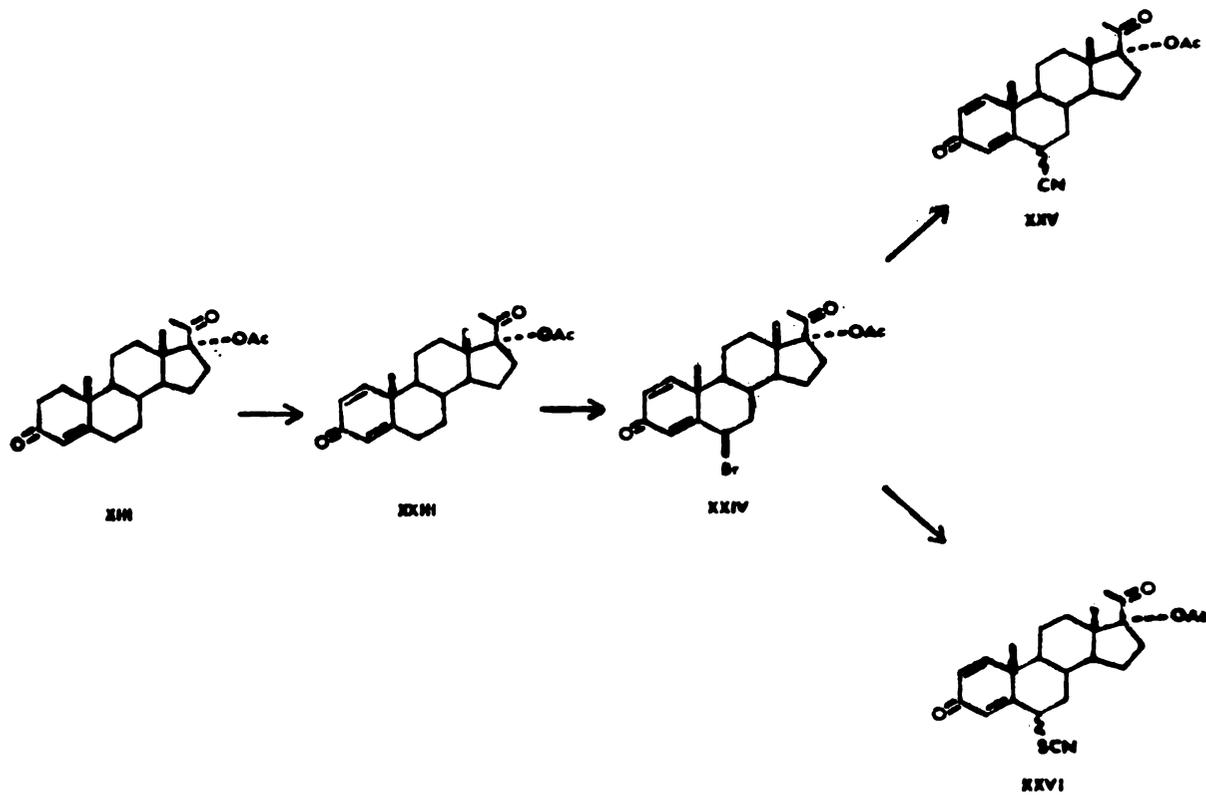
# Espectro 3



# Espectro 4



## Esquema 2



El espectro de IR del compuesto (XXIII) fue casi idéntico al espectro de la materia prima (XIII). Se observaron dos nuevas bandas en  $1622\text{ cm}^{-1}$  y  $1600\text{ cm}^{-1}$ , en la región de los dobles enlaces. En el espectro de RMN, el compuesto (XXIII) presentó una señal doble en 7.12 ppm ( $J = 10\text{ Hz}$ ) que se asignó al proton en C-1. El proton en C-2 presentó una señal doble en 6.25 ppm ( $J = 10\text{ Hz}$ ). La señal doble ancha en 6.18 ppm se asignó al proton en C-4 acoplado con el proton alílico en C-6.

Cuando se trató el compuesto (XXIII) con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono anhidro, se obtuvo 86% de 6 - bromo - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XXIV). En el compuesto recién preparado, el átomo de bromo estuvo en la posición beta, - aunque cuando se dejó el compuesto en reposo, el compuesto sufrió una inversión estereoquímica y el bromo tomó la configuración alfa, que es la más estable. El derivado 6-bromo está reportado en la literatura<sup>2,2</sup> y a continuación se dan las constantes físicas determinadas:

	REPORTADA*	DETERMINADA*
Punto de fusión	170-172°C	175-176°C
( $\alpha$ ) <sub>D</sub> (metanol)	+ 23°	+ 18.5°
$\lambda$ max	250nm (log $\epsilon$ 4.24)	249nm (log $\epsilon$ 4.18)

En el espectro de IR, el compuesto (XXIV) presentó la banda típica del enlace carbono - bromo en  $610\text{ cm}^{-1}$ . -

\* Los datos son para el isómero beta.

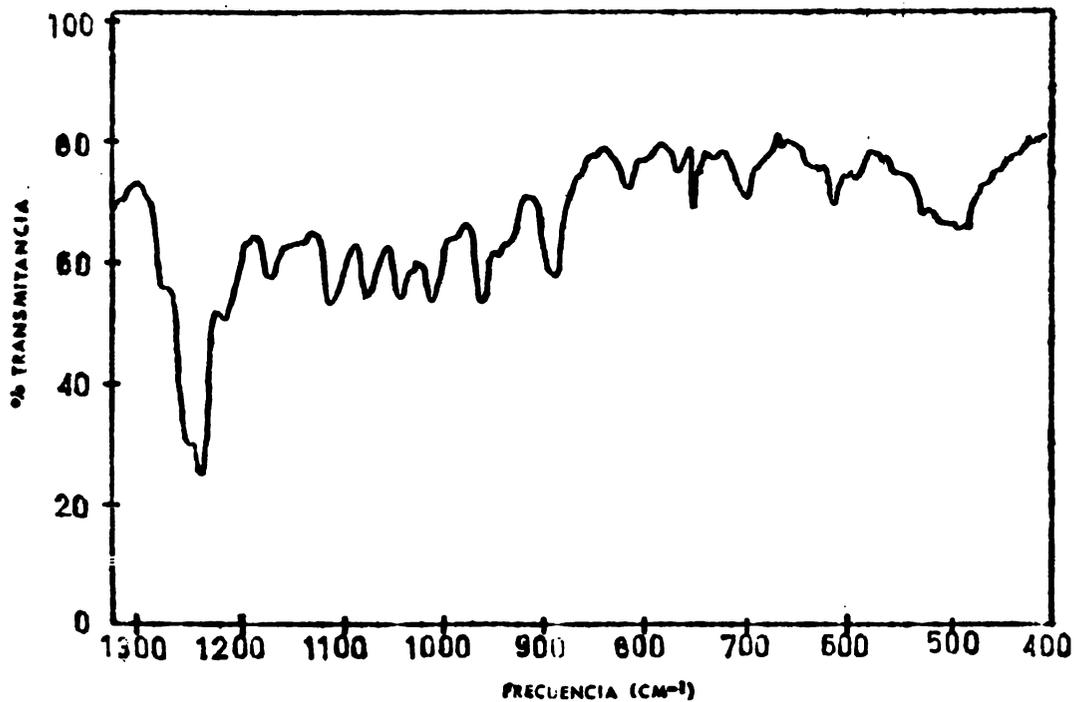
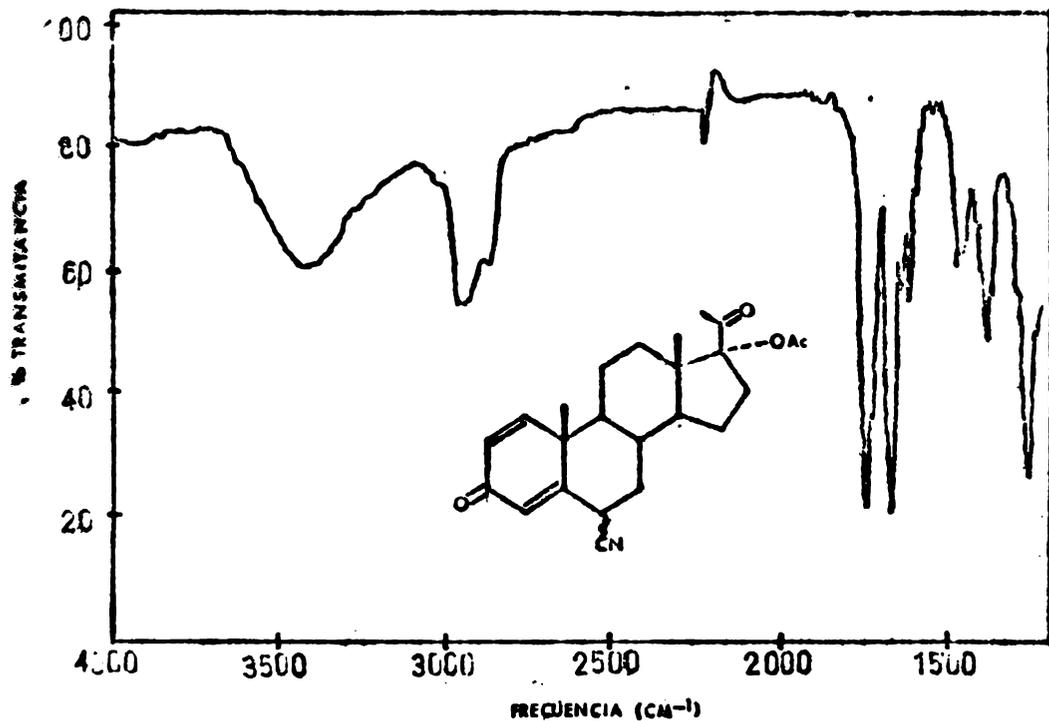
En el espectro de RMN, el proton en C-1 presentó una - señal doble con centro de gravedad en 7.12 ppm ( J= 10 Hz, la parte M de un sistema AM). La señal doble cen trada en 6.25 ppm ( J = 10 Hz, la parte A del sistema ) se asignó al proton vinflico en C-2. La señal del proton en C-4 apareció como un singulete en 6.80 ppm, un - poco ancho por el acoplamiento aliflico con el proton en C-6. La señal del proton en C-6 (la base del bromo) - apareció como un multiplete en 3.00 ppm.

Cuando se trató el derivado 6-bromo con cianuro cupro- so en dimetilsulfóxido, se obtuvo el compuesto 6-ciano (XXV) en un rendimiento de 45%. En el espectro de RMN (Espectro 6) este compuesto presentó las mismas señales de resonancia que el compuesto (XXIV). En el espectro de IR (Espectro 5) el compuesto (XXV) presentó la - banda aguda característica del grupo ciano en  $2200\text{ cm}^{-1}$ .

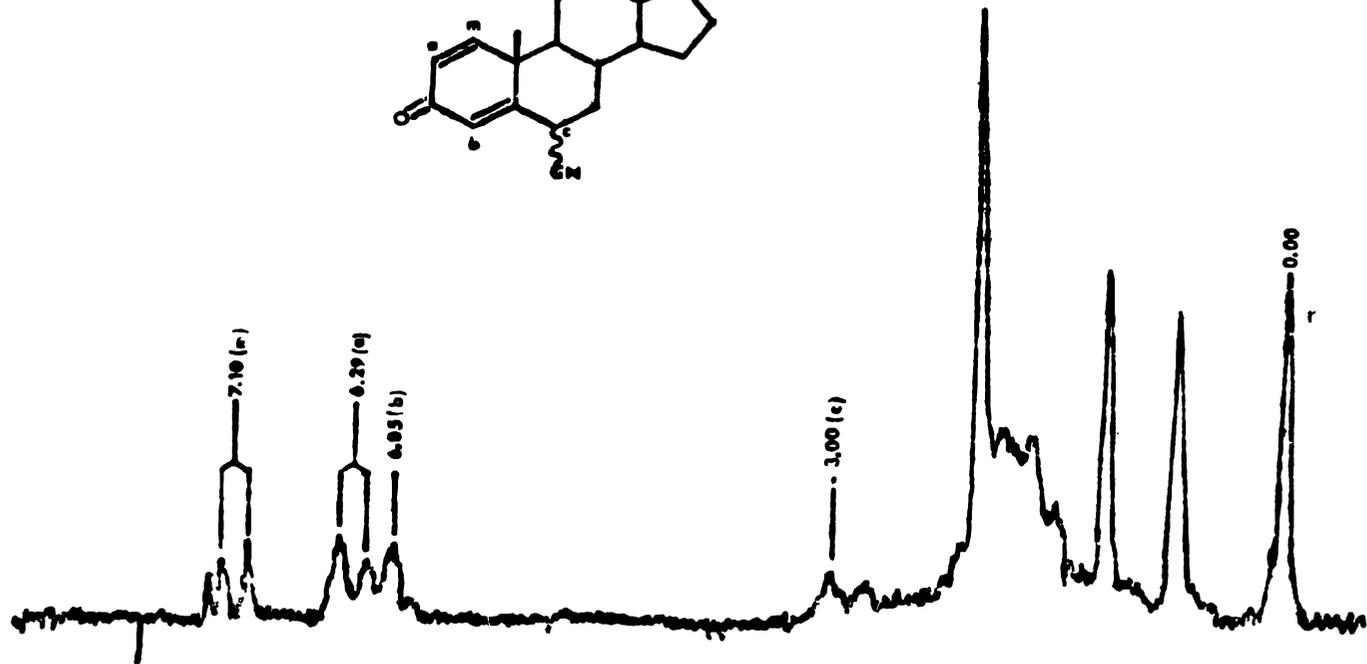
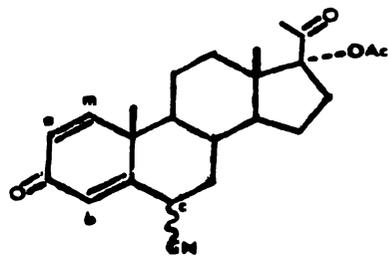
Tratamiento de (XXIV) con tiocianato de protasio en - dimetil sulfóxido produjo el derivado 6 - tiocianato - (XXVI) en un rendimiento de 64%. En el espectro de - IR (Espectro 7) el grupo tiocianato presentó la ban- da ancha típica en  $2160\text{ cm}^{-1}$ . En el espectro de RMN (Espectro 8) el compuesto (XXVI) presentó casi las - mismas características espectrales que el derivado 6 - bromo.

El contraste al 6 - formil éter de enol (XV), los com- puestos 6 - ciano y 6 - tiocianato fueron completamente inertes frente a DDQ. Aun cuando se usaron condicio-

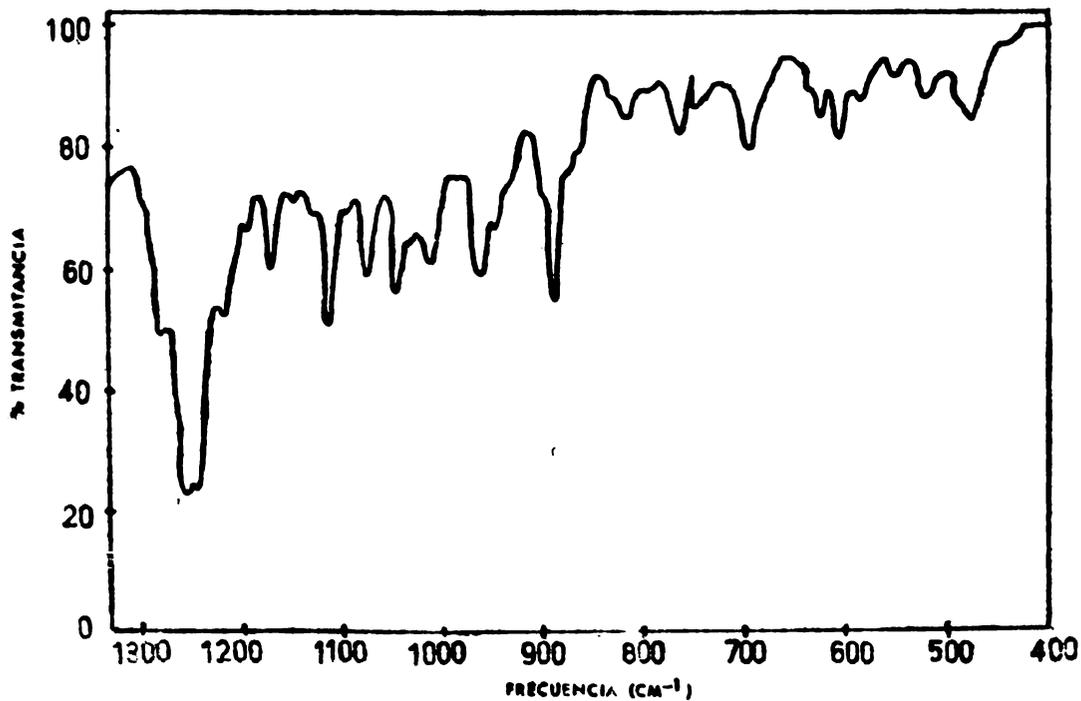
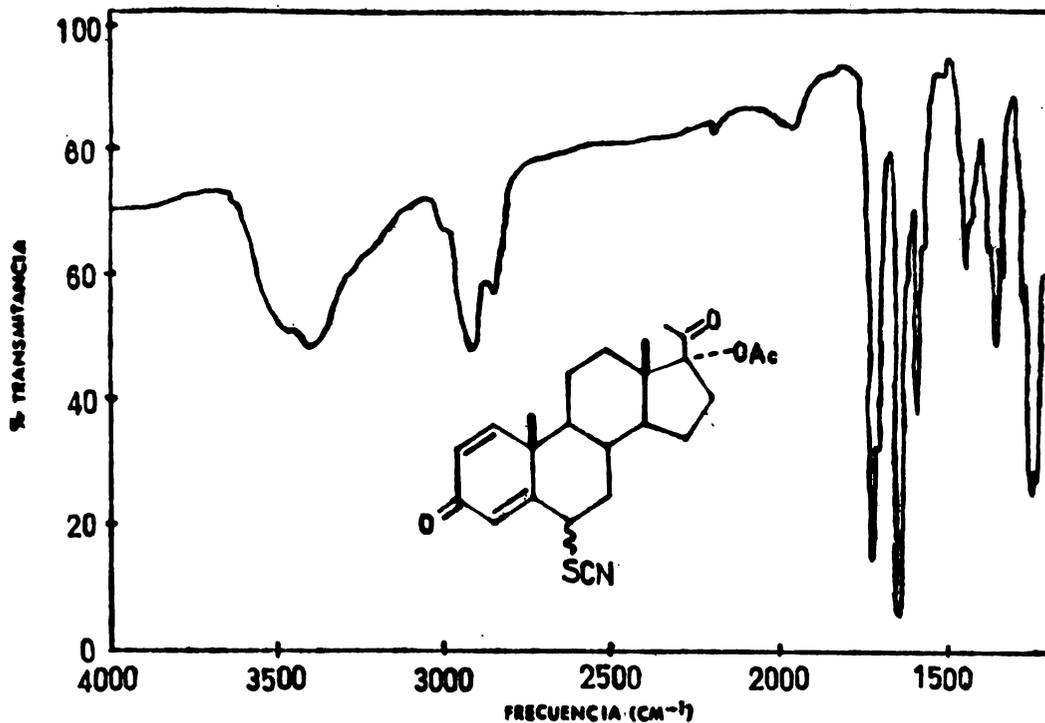
# Espectro 5



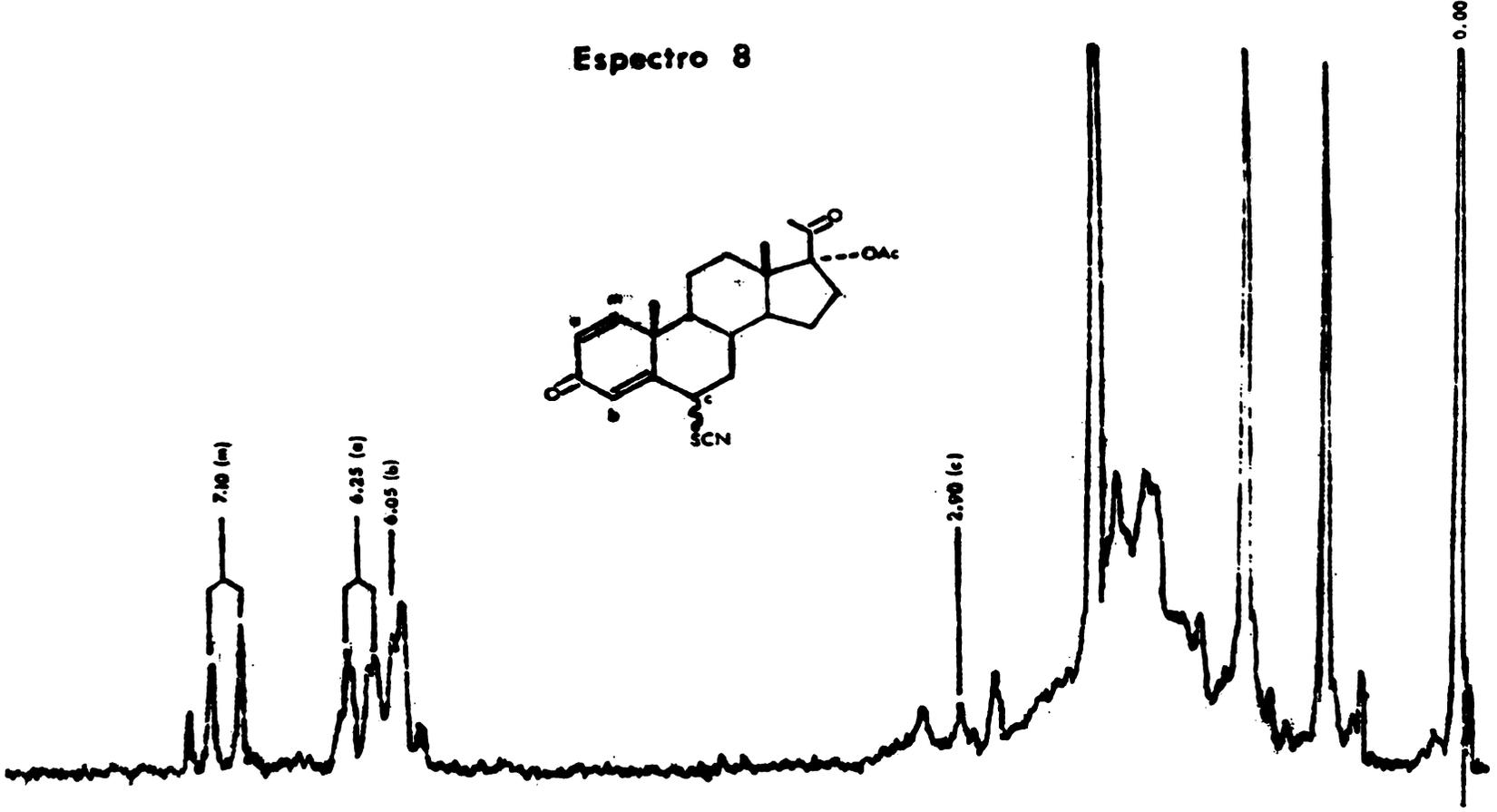
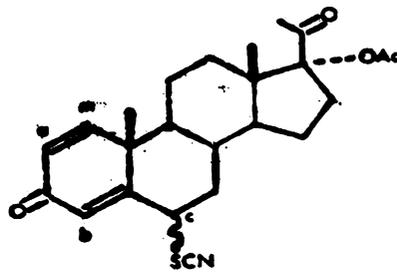
# Espectro 6



# Espectro 7



# Espectro 8



nes forzadas (grandes excesos de DDQ en dioxano al reflujo por 48 horas) no pudo introducirse el doble enlace en C-6<sup>23</sup>. Visto que la formación del doble enlace en C-6 procede por medio de la extracción - por el DDQ de unión hidruro en C-7,<sup>22(c)</sup> es razonable pensar que los grupos voluminosos en C-6 pueden ejercer impedimento estérico al acercamiento de la molécula de DDQ a C-7.<sup>24</sup> Como consecuencia de este impedimento, el doble enlace en C-6 se forma - fácilmente solamente cuando el sustituyente en C - 6 es un átomo pequeño como es el fluor.<sup>25</sup>

**IV.- PRUEBAS FARMACOLOGICAS.**

La actividad del compuesto 6-ciano (XXV) se determinó en ratas machos castradas, tratadas con testosterona. La capacidad del compuesto para antagonizar el aumento en peso que estimuló el andrógeno en la vesícula seminal y la próstata sirve como una medida de su actividad. Se pesaron también el hipófisis y la suprarrenal para medir supresión de gonadotropinas y adrenocorticotropina. Los resultados se presentan en la Tabla IV. El compuesto (XXV) efectivamente antagonizó el crecimiento de la próstata, la vesícula seminal y la suprarrenal, que suscitó la testosterona.

TABLA IV

EFFECTOS DE 10 mg DEL COMPUESTO (XXV) SOBRE EL PESO DE RATAS MACHOS CASTRADAS TRATADAS CON TESTORERONA (0.1 mg) O CON VEHICULO (BENZOATO DE BENCILO/ACEITE DE MAIZ).

GRUPO	No. animales	PROSTATA		VESICULA SEMINAL		HIPOFISIS		SUPRARRENAL	
		MG ORGANO/ 100 G PESO CORPORAL	VALOR "p" <sup>1</sup>	MG ORGANO/ 100 G PESO CORPORAL	VALOR "P"	MG ORGANO/ 100 G PESO CORPORAL	VALOR "P"	MG ORGANO/ 100 G PESO CORPORAL	VALOR "P"
1.-No castrados	15	95.9 <sub>±</sub> 3.11		243.9 <sub>±</sub> 14.68		3.73 <sub>±</sub> 0.14		11.75 <sub>±</sub> 0.52	
2.-Castrados + veh	13	12.5 <sub>±</sub> 0.53		23.3 <sub>±</sub> 1.09		4.32 <sub>±</sub> 0.24	< 0.05 (2vs1)	14.98 <sub>±</sub> 0.63	< 0.01 (2vs1)
3.-Castrados + Testost.	15	18.5 <sub>±</sub> 0.65	< 0.01 ( 3 vs 2) <sup>2</sup>	29.7 <sub>±</sub> 1.5	< 0.01 (3vs2)	4.99 <sub>±</sub> 0.17		17.55 <sub>±</sub> 1.55	< 0.01 (3vs2)
4.-Castrados + Testost.	10	14.0 <sub>±</sub> 0.83	< 0.01 ( 4 vs 3) <sup>3</sup>	25.7 <sub>±</sub> 1.33	< 0.05 (4vs3)	5.63 <sub>±</sub> 0.46	< 0.05 (4vs2)	14.62 <sub>±</sub> 0.89	< 0.01 (4vs3)
<u>±</u> (XXV)			< 0.05 ( 4 vs 2) <sup>4</sup>		< 0.05 (4vs2)				

NOTAS:

- 1.- El valor "p" se basa en la prueba "t" de Student e indica la probabilidad que la diferencia entre dos poblaciones no es significativa. Así, un valor "p" de <0.01 indica que hay una probabilidad de menos de un por ciento que las poblaciones no son diferentes.
- 2.- El hecho de que el valor "p" de 3 vs 2 es menor que 0.01 muestra la actividad androgénica de la testosterona.
- 3.- El valor "p" de 4 vs 3 es más pequeño que 0.01, lo cual indica que el compuesto (XXV) tiene actividad antiandrogénica considerable.
- 4.- El valor "p" de 4 vs 2 es mayor que 0.05, indicando que el compuesto (XXV) suprimió el efecto de la testosterona.

**V. PARTE EXPERIMENTAL.**

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

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

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

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

Los puntos de fusión se determinaron en aparatos "Fisher-Johns" calibrados con sustancias de punto de fusión Merck y las temperaturas están dadas en °C.

Los análisis de carbono, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y azufre fueron realizados en "Alfred Bernhardt Mykroanalytisches Laboratorium" en Elbach, Alemania Occidental.

La cromatografía en capa delgada se realizó utilizando gel de sílice GF-254 de Merck y la cromatografía en columna en alúmina neutra (grado I de Wohl) o en gel de sílice de Merck.

3 - Metoxi - 17 $\alpha$  - Acetoxi - 3,5 - Pregnadien - 20 -  
ona (XIV).

A una suspensión de 1.0g (2.66mmol) de 17 $\alpha$  - acetoxi-  
progesterona (17 $\alpha$  - acetoxi - 4 - pregnen - 3,20 - -  
diona) - (XIII) en 12.0 ml de tolueno, se agregaron -  
0.50 ml (484mg = 4.53mmol) de ortoformiato de trimeti  
lo, 0.05 ml (40mg = 1.25mmol) de metanol y 10mg (0.06  
mmol) de ácido p-toluensulfónico. Se calentó la mez-  
cla a ebullición bajo reflujo por 45 minutos. Se deg  
tiló por 30 minutos para evaporar la mitad del tolueno,  
se dejó enfriar un poco y se agregó 0.10 ml de -  
piridina. La mezcla se lavó dos veces con agua. Las  
fases acuosas se extrajeron una vez con tolueno, se -  
combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sul  
fato de sodio anhidro. Se filtró la solución y se -  
destiló el filtrado hasta un residuo cristalino. La  
masa cristalina se disolvió en 10 ml de metanol que -  
contenía 0.05 ml de piridina y se destiló el metanol  
hasta la mitad de su volumen. Cuando se dejó enfriar  
la mezcla, se cristalizó el producto. Se filtraron -  
y se lavaron los cristales con metanol que contenía -  
una traza de piridina. Se obtuvieron así 899mg (87%)  
del éter de enol crudo. Recristalización de éste en  
acetato de etilo-éter isopropílico con una traza de  
piridina produjo 805mg (78 %) del producto puro (XIV).  
pf: 168-169° UV:  $\lambda_{max}$  245 nm ( $\epsilon$ = 21,300;  $\log\epsilon$ = 4.33).  
( $\alpha$ ) $_D^{20}$ : -130°. IR: 1735, 1715 y 1655  $cm^{-1}$ . RMN: 0.61 --  
(s, 3 H), CH<sub>3</sub> (C-18); 0.92 (s, 3-H), CH<sub>3</sub> (C-19); 2.01  
(s, 3 H), COCH<sub>3</sub>; 2.11 (s, 3 H), OCH<sub>3</sub>; 3.53 (s, 3 H),  
OCH<sub>3</sub>; 5.10 (s, 1 H), = CH (C-4) y 5.15 ppm (d, J = 6  
Hz, 1 H), = CH (C-6).

3 - Metoxi - 6 - formil - 17 $\alpha$  - acetoxi - 3,5 preg-  
nadien - 20-ona (XV).

A 0.58 ml (0.55g = 7.5 mmol) de dimetilformamida en 1.95 ml de cloruro de metileno a - 10°C se agregaron 0.50 ml (0.84 g, 5.5 mmol) de oxiclorigo de fósforo, recién destilado, a una velocidad suficiente para mantener la temperatura abajo de 0°C. Se agregó 1.0 g (2.59 mmol) de (XIV) disuelto en 2.5 ml de cloruro de metileno, a una velocidad suficiente para mantener la temperatura abajo de 0°C. Se agitó por tres horas por dos horas a 0°C y por una hora a temperatura ambiente.

Se agregaron 2.20 g (26.8 mmol) de acetato de sodio anhidro disueltos en 7.0 ml de 90% metanol acuoso, se agitó por 30 minutos con agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Se lavaron las fases orgánicas combinadas tres veces con agua, una vez con solución de carbonato de potasio al 10% y de nuevo con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se evaporó la mezcla hasta sequedad y se disolvió el residuo cristalino en una mezcla de 2.0 ml de metanol y 0.01 ml de piridina. Cuando se evaporó la mayoría del disolvente y se dejó enfriar, el producto cristalizó. Se obtuvieron 644 mg (60%) del producto puro. pf: 217-217.5°. UV:  $\lambda_{max}$  205, 321 nm ( $\epsilon$  = 16,200 y 15,300;  $\log \epsilon$  = 4.21 y 4.18).  $[\alpha]_D^{20}$ : -154° IR: 1600  $cm^{-1}$ . RMN: 6.43 (s, 1 H), = CH (C-4); 10.70 ppm (s, 1 H), CHO.

6 - Formil - 17 $\alpha$ - acetoxi - 1,4,6 - pregnatrien -  
3,20 - diona (XVIII).

Se disolvieron 500 mg (1.21 mmol) de (XV) y 1.25 g (5.51 mmol) de DDQ en 50 ml de dioxano anhidro. Se hirvió la mezcla bajo reflujo por 36 horas. Se eva poró el dioxano y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La solución se dejó en reposo toda la no che y se filtró. Se concentró el filtrado y se pasó por una columna de 80g de alúmina. La columna se eluyó primero con acetato de etilo y después con cloroformo-metanol 1:1, obteniéndose 90 mg (19%) de (XVIII). pf: 205°. UV: 205, 253 y 286 nm ( $\epsilon$  = 15,500, 12000 y 10,700; log  $\epsilon$  = 4.19, 4.18 y 4.03).  $[\alpha]_D^{20}$ : -119°. IR: 1725, 1710, 1690 y 1650  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 6.23 (d, J = 10 Hz, 1 H), = CH (C-2); 6.79 (s, 2 H), = CH (C-4 y C-7); 7.00 ppm (d, J = 10 Hz, 1 H), = CH (C-1) y 9.57 ppm (s, 1 H), CHO. Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_5$ : C, 72.70% H, 7.12%; O, 20.18%. Encontrado: C, 72.98%; H, 7.42%; O, 20.57%.

3 - Metoxi - 6 - Hidroximetil - 17 $\alpha$  - acetoxi - 3,5  
- pregnadien - 20-ona (XIX).

A una suspensión de 4.0 g (9.65 mmol) de (XV) en 40 ml de metano a 10°C se agregaron, con agitación, 200 mg (5.40 mmol) de borohidruro de sodio en 0.4 ml de agua, a una velocidad suficiente para mantener la temperatura abajo de los 20°C. Se agitó por 30 minutos a 20 - 25°C. Se enfrió la mezcla a 10°C y se agregaron 100 mg (2.70 mmol) de borohidruro de sodio en 0.2 ml de agua, manteniendo la temperatura abajo de los 20°C. Se agitó por 30 minutos a 20 - 25°C y se enfrió la mezcla a 10°C de nuevo. Se agregaron 100 mg (2.70 mmol) adicionales de borohidruro de sodio en 0.2 ml de agua bajo las mismas condiciones y se agitó la mezcla por 30 minutos a 20 - 25°C. Se vertió la mezcla de reacción a un embudo de separación con 50 ml de agua, y se extrajo el agua seis veces con éter etílico. Se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y se evaporó el éter, obteniéndose 350 mg (70%) del producto crudo, pf 225-232°. Se recristalizó en cloruro de metileno-metanol-hexano. Se obtuvieron 1.49 g (37%) del producto puro (XIX) pf: 228-230°. UV:  $\lambda_{\max}$  264 nm ( $\epsilon = 9,800$ ;  $\log \epsilon = 3.49$ ).  $[\alpha]_D^{20}$ ; + 178°. IR\* 3400  $\text{cm}^{-1}$ . NMR: 3.45 ppm (s, 2 H),  $\text{CH}_2\text{OH}$ .

\* Suspensión de Nujol.

6 - Metilen - 17a - acetoxi - 4 - pregnen - 3, 20-diona (XX).

A una suspensión de 4.0 g (9.65 mmol de (XV) en 40 ml de metanol a 10°C se agregaron, con agitación, 400 mg (10.80 mmol) de borohidruro de sodio disueltos en 0.8 ml de agua, a una velocidad suficiente para mantener la temperatura abajo de los 20°C. Se agitó la mezcla por 30 minutos a 20-25°C. Se vertió la mezcla de reacción a un embudo de separación con 50 ml de agua, y se extrajo el agua seis veces con éter etílico. Se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró y se evaporó el éter obteniéndose 3.15 g (85%) del producto crudo, pf: 230-238°. Se cristalizó en metanol, obteniéndose así 2.60 g (70%) de (XX) puro. pf: 237 - 240°. UV:  $\lambda$  max 265 nm ( $\epsilon=10, 700$ ;  $\log \epsilon = 4.03$ ).  $[\alpha]_{20}^D$  : + 209°, IR: 1670, 1635 - y 1606  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 5.90 (s, 1 H), = CH (C-4); 5.95 y 6.10 ppm ( 2s, 1 H c/u), = CH<sub>2</sub> (C-6).

6 - Hidroximetil - 17 $\alpha$  - acetoxi-4,6 - pregnadien - 3,20-diona (XXI).

A una solución de 300 mg (0.72 mmol) de (XIX) en 56 ml de 95% acetona acuosa, se agregaron, con agitación, 450 mg (1.98 mmol) de DDQ disueltos en 13.5 ml de 95% acetona acuosa. Se agitó por 2 minutos, se diluyó la mezcla con cloroformo, se lavó seis veces con agua y se secó toda la noche sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtró y se eliminó el cloroformo en el evaporador rotatorio y el residuo, disuelto en acetato de etilo, se pasó por una columna con 15 g de alúmina, eluyendo con acetona. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo, en acetato de etilo. Se pasó la solución por una columna de 30 g de gel de sílice. Se eluyó con benceno, aumentando la polaridad poco a poco por la adición de acetato de etilo. Se eluyó el compuesto deseado (XX) con benceno-acetato de etilo 60:40. Se eliminó el disolvente, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se recristalizó con acetato de etilo-éter isopropílico. Así se obtuvieron 87 mg (30%) de (XX). pf: 206-210°. UV:  $\lambda_{\max}$  286 nm ( $\epsilon = 13,900$ ;  $\log \epsilon = 4.14$ ).  $\left\{ \alpha \right\}_D^{20} + 191^\circ$ . IR: 3420 y 1655  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 2.49 (s, 1 H), desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH; 4.32 (s, 2 H),  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; 5.96 (s, 1 H), = CH (C-4) y 6.31 ppm (s, 1 H), = CH (C-7).

6 - Hidroximetil - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1, 4, 6 - pregna-  
trien - 3,20 - diona (XXII).

Una suspensión de 300 mg (0.749 mmol) de (XXI) y 300 mg (1.32 mmol) de DDQ en 60 ml de dioxano anhidro se calentó a ebullición bajo reflujo por 32 horas. Después de este tiempo se agregaron otros 50 mg (0.22 mmol) de DDQ y se calentó cuatro horas más. Se eliminó el dioxano en el evaporador rotatorio y se disolvió el residuo en acetato de etilo. La mezcla se lavó seis veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se pasó por una columna con 15 g de alúmina. Así se obtuvieron 125 mg -- (42%) de (XXII). Recristalización de éste en acetato de etilo-éter isopropílico rindió 96 mg (32%) del compuesto puro. pf: 216°. UV:  $\lambda_{\max}$  233, 258 y 303 nm ( $\epsilon$  = 32,500, 29, 700 y 51,400;  $\log \epsilon$  = 4.51, 4.47 y 4.52).  $[\alpha]_D^{25}$  = -34.7°. IR: 3400, 1615 y 755  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 3.47 (s, 1 H), desaparece con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH; 4.38 (s, 2 H),  $\text{CH}_2\text{OH}$ ; 6.21 (m, 2H), = CH (C-4 y C-7); 6.26 (d, J = 8 Hz, 1 H), = CH (C-2) y 7.11 ppm (d, J = 8 Hz, 1 H), = CH (C-1) Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$ : C 72.34%; H, 7.59%; O, 20.07%. Encontrado: C, 72.03%; H, 7.28%; O, 20.28%.

17 $\alpha$  - Acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona -  
(XXIII).

Se disolvieron 1.00 g (2.68 mmol) de 17 $\alpha$  - acetoxipro<sub>g</sub> gesterona (XIII) y 1.00g (4.41 mmol) de DDQ en 100 ml de dioxano anhidro. La mezcla se calentó a ebullición bajo reflujo por 19 horas. Se agregaron 50 mg - (0.22 mmol) de DDQ y se calentó por dos horas más. La mezcla se dejó enfriar, se filtró y se eliminó el dioxano en el evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en cloroformo y se pasó por una columna con 65 g de alúmina. Se eluyó con acetato de etilo, obteniéndose 713 mg (71%) de (XXIII). pf: 230-232°. UV:  $\lambda_{\max}$  244 nm ( $\epsilon = 14,100$ ;  $\log \epsilon = 4.15$ ).  $[\alpha]_D^{25} + 12.3^\circ$ . IR: 1725, 1658, 1622 y 1600  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 6.18 (s, 1 H), = CH (C-4); 6.25 (d, J = 10 Hz, 1 H), = CH (C-2) y 7.12 ppm (d, J = 10 Hz, 1 H), = CH (C- 1).

6 $\beta$  - Bromo - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XXIV).

Se disolvieron 300 mg (0.81 mmol) de (XXIII) y 234 mg (1.32 mmol) de N-bromosuccinimida (NBS) en 50 ml de tetracloruro de carbono anhidro. La mezcla se calentó a ebullición bajo reflujo. Se iluminó la mezcla con dos lámparas de 250 W cada una, colocadas a una distancia de cinco centímetros del matraz de reacción. Se apartó la calefacción y la mezcla se dejó reaccionar por dos horas. Se apagaron las lámparas y se dejó enfriar la mezcla. Se filtró y se eliminó el tetracloruro de carbono en el evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se recrystalizó con acetato de etilo-éter isopropílico. Así se obtuvieron 313 mg (86%) de (XVI). pf: -175-176°. UV:  $\lambda_{\max}$  249 nm ( $\epsilon = 15,200$ ,  $\log \epsilon = 4.18$ ).  $[\alpha]_D^{20} + 18.5^\circ$ . IR: 610  $\text{cm}^{-1}$ . RMN: 3.00 (m, 1 H) CHBr; 6.25 (d, J = 10 Hz, 1 H), = CH (C-2); 6.80 (s, 1 H), = CH (C-4) y 7.12 ppm (d, J = 10 Hz, 1 H), = CH (C-1).

6 $\beta$  - Ciano - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XVII).

Una solución de 250 mg (0.55 mmol) de 6 $\beta$  - bromo - - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XVI) disueltos en 25 ml de dimetil sulfóxido (DMSO) anhidro y agitada magnéticamente, se calentó a 60°C. En seguida se agregaron 77.5 mg (0.87 mmol) de cianuro cuproso y 20 mg (0.12 mmol) de yoduro de potasio y se continuó la agitación a esta temperatura por una hora, cuando la reacción mostró por placa que había terminado (AcOEt - Benceno 4:6). El DMSO se eliminó por destilación al alto vacío y el residuo disuelto en acetato de etilo, se pasó por una columna con 20 g del gel de sílice, obteniéndose 99 mg (45%) de (XVII) como cristales blancos. pf: 175-176°. UV:  $\lambda_{\max}$  249 y 302 nm ( $\epsilon = 6,300$  y  $3,100$ ;  $\log \epsilon = 3.79$  y  $3.49$ ). - -  $[\alpha]_D^{20} = -14,7^\circ$ . IR:  $2200 \text{ cm}^{-1}$ . RMN: 3.00 (m, 1 H), - CHCN; 6.05 (s, 1 H), = CH (C-4); 6.29 (d, J = 10 Hz, 1 H), = CH (C-2) y 7,10 ppm (d, J = 10 Hz, 1 H), = CH (C-1). Análisis calculado para  $C_{24}H_{29}NO_4$ : C, 72.91%; H, 7.34%; N, 3.54%; O, 16.20%. Encontrado: C, 73.24%, H, 7.14%; N, 3.18%; O, 16.29%.

6 ε - Tiocianato - 17α - acetoxi - 1,4 - pregnadien  
- 3,20 - diona (XXVI).

Una solución de 90 mg (0.67 mmol) del 6 β - bromo compuesto (XXVI) y 97 mg ( 1.0 mmol) de tiocianato de potasio en 30 ml de DMSO anhidro y agitada magnéticamente, se calentó a los 80°C. Se continuó la agitación a esta temperatura por una hora y media, cuando la reacción mostró por placa que había terminado (AcOEt-Benceno 4:6). El DMSO se eliminó por destilación al alto vacío y el residuo disuelto en cloroformo, se pasó por una columna con 30 g de gel de sílice, obteniéndose 178 mg (64%) de (XXVI) pf: - 177-178°. UV: λ max 233 y 303 nm (ε = 9,900 y 10,200; log ε = 4.00 y 4.01). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: - 7.95°. IR: 2160 cm<sup>-1</sup>.

RMN: 2.90 (m, 1 H), CHSCN; 6.25 (s, 1 H), = CH (C-4); 6.29 (d, J = 10 Hz, 1H), = CH C-2) y 7. 10 ppm (d, J = 10 Hz, 1H), = CH (C-1). Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NSO<sub>4</sub>: C, 67.47%; H, 6.84%; N, 3.28%; S, 7.50%; O, 14.97%; Encontrado: C, 67.71%; H, 7.08%; N, 3.02%; S, 7.31%; O, 14.75%.

### Prueba Antianorogénica.

Ratas de peso inicial de 120 - 170 g se castraron a una edad de 50 - 60 días. Se les dejaron evolucionar nueve días. A partir del 10° día se inyectaron con: Vehículo (Benzoato de bencilo/aceite de maíz) (0.2 ml); testosterona (0.1 mg) disuelta en el vehículo (0.2 ml); y testosterona (0.1 mg) disuelto en el vehículo (0.2 ml) y 6 - ciano - 17 $\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XXV) (10 mg) disuelta en el vehículo (0.2 ml), durante 6 días. - (Testosterona y (XXV) se inyectaron en lugares diferentes). Se incluyó un grupo de animales no castrados a las que se inyectó vehículo en la misma forma que los castrados.

En el 7° días los animales fueron sacrificados y autopsiados. Se pesaron vesículas seminales, suprarrenal, próstata e hipófisis. Se fijó el material para su estudio histológico.

**VI.- CONCLUSIONES.**

1.- En este trabajo se describen las síntesis de cinco nuevos derivados de la  $17\alpha$  - acetoxiprogesterona. Estos compuestos contienen grupos electro negativos en C-6 y tienen uso potencial como antiandrógenos. Dichos compuestos son: 6 - formil -  $17\alpha$  - acetoxi - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (XXI), 6 - hidroximetil -  $17\alpha$  - acetoxi - 1,4,6 - pregnatrien - 3,20 - diona (XXII), 6-ciano -  $17\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XXV) y 6 - tiocianato -  $17\alpha$  - acetoxi - 1,4 - pregnadien - 3,20 - diona (XXVI)..

2.- Se han empezado las pruebas farmacológicas de estos cinco compuestos como agentes antiandrogénicos. En pruebas preliminares, el 6 - ciano compuesto (XXV) presentó acción antiandrogénico significativo. Falta todavía probar la acción progestacional de este derivado.

VII.- BIBLIOGRAFIA .

- 1.- R. E. Counsell y P. D. Klimstra, en A. Burger Medicinal Chemistry, parte II, p. 923, John Wiley & Sons, Inc., N. York, 3a. edición, 1970.
- 2.- AMA Drug Evaluations, p. 401, Publishing Sciences Group, Inc., Acton, Mass., 2a. edición, -- 1973.
- 3.- M. H. Briggs y J. Brotherton, Steroid Biochemistry and Pharmacology, volumen 1, p. 30, Academic Press, Londres y N. York, 1970.
- 4.- G. Vietze, Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. - (Leipz) 28 (II), 684 (1976).
- 5.- F. J. Ebling, en M. H. Briggs, Advances in Steroid Biochemistry and Pharmacology, volumen 2, - p. 1, Academic Press, Londres y N. York, 1970.
- 6.- H. Ringold, en C. A. Villee y L. L. Engel, Mechanism of Action of Steroid Hormones, p. 200, Pergamon Press, N. York, 1961.
- 7.- U. Westphal y B. D. Ashley, J. Biol. Chem. 233, 57 (1958); 234 2847 (1959).
- 8.- P. Taladay, Record Chem. Prog. Kresge-Hooker Sci Lib. 18, 31 (1957).
- 9.- J. Scott y L. Engel, en C. A. Villee y L. L. Engel, Mechanism of Action of Steroid Hormones, p. 20, Pergamon Press, N. York, 1961.
- 10.- R. Wiechert et al., Arzneimittelforschung 17, - 1103 (1967).

- 11.- J. M. Davidson, en W. F. Garong y L. Martin, Frontiers in Neuroendocrinology 1969, p. 343, Oxford University Press, N. York, 1969.
- 12.- G. H. Rasmusson et al., J. Med. Chem. 15, 116 (1972).
- 13.- S. W. Jacob y C. A. Francone, Anatomía y Fisiología Humanas, Nueva Editorial Americana, S. - A. de C. V., México, 1974.
- 14.- K. Syhora et al., Coll. Czech Chem. 31, 3768 -- (1966).
- 15.- K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy, Holden-Day, Inc., San Francisco, 1962.
- 16.- Nuclear Magnetic Resonance Spectra, Sadtler Research Laboratories, Filadelfia, Pa.
- 17.- R. M. Silverstein y G. C. Bassler, Spectrometric Identification of Organic Compounds, 2a. edición, John Wiley & Sons, Inc., N. York, 1967.
- 18.- J. Fried y J. A. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, volumen 1, p. 316, Van Nostrand Reinhold Company, N. York, 1972.
- 19.- C. Djerassi et al., J. Am. Chem. Soc. 72, 4534 (1950).
- 20.- E. Elisberg et al., J. Am. Chem. Soc. 74, 2814 (1952).
- 21.- Ver por ejemplo:
  - a) E. J. Agnello y G. D. Laubach, J. Am. Chem. Soc., 79, 1257 (1957); 82, 4293 (1960).

- b) H. J. Ringold y A. B. Turner, Chem. and Ind., 211 (1962).
- c) A. B. Turner y H. J. Ringold, J. Chem. Soc. (C), 1720 (1967).
- 22.- H. J. Ringold et al., J. Am. Chem. Soc. 81 - 3485 (1959).
- 23.- T. L. Popper et al., J. Med. Chem. 15, 555 - (1972).
- 24.- S. K. Pradhan et al., J. Org. Chem. 29, 601 - (1964).
- 25.- A. Bowers et al., J. Am. Chem. Soc. 81, 5991 (1959).