

RESEÑA

## SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS ESTEROIDES DE LA SERIE DEL ANDROSTANO CON ACTIVIDAD ANABÓLICA Y ANDROGÉNICA

Mayra Reyes Moreno.

Licenciada y Máster en Ciencias Farmacéuticas e Investigadora Auxiliar y Biotecnólogo II.

Departamento de Síntesis, Centro de Química Biomolecular, Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

30 de noviembre de 2010.

TRABAJO PRESENTADO EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE DOCTORA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS.

Los esteroides son un grupo de sustancias estructuralmente afines que se encuentran ampliamente distribuidas en plantas y animales. Son bien conocidas sus diversas aplicaciones como fármacos. Su importancia hoy día aún está vigente desde que se conocieran hace más de 40 años, dado principalmente por su potente efecto biológico, su gran valor comercial y su estabilidad en el mercado. Esto ha provocado un verdadero reto para los farmacéuticos y químicos sintéticos que día a día intentan encontrar nuevos compuestos con una mayor potencia y un menor efecto indeseable.

Es por este motivo que aún se trabaja en la síntesis química de estructuras con una mayor especificidad en su acción farmacológica, teniendo en cuenta cambios en la estructura base de la molécula y en la presencia de determinados grupos en posiciones claves del esqueleto de ciclopentanoperhidrofenantreno.

Los andrógenos son esteroides que regulan las características fisiológicas y el comportamiento sexual en varones. Ellos tienen tres funciones principales: regulan la función de la próstata (glándula para la secreción de semen) y de la vesícula seminal (cavidad de acumulación de semen), son responsables de la expresión de los caracteres sexuales secundarios y también actúan como agentes anabólicos. Ellos desempeñan un papel fundamental en el tratamiento hipogonadal de los hombres y tienen un efecto beneficioso en la prevención de la osteoporosis. Sin embargo, su efectividad todavía no está esclarecida en el suplemento de andrógenos en hombres de avanzada edad, con deseos sexuales disminuidos. Además, se conoce que en los últimos años se ha empleado este tipo de compuestos en el tratamiento del cáncer, VIH y enfermedades de obstrucción pulmonar crónica, debido a sus propiedades anabólicas. Se conoce que los esteroides anabólicos producen retención de nitrógeno, calcio, cloro, fosfato, agua y crecimiento de los huesos. En pacientes con VIH, estos fármacos ayudan a ganar masa muscular, así como a prevenir la depresión del sistema inmune. Se utilizan para promover la ganancia de peso después de infecciones crónicas y severos traumas y se indican en el tratamiento de anemias causadas por deficiencias en la producción de glóbulos rojos.

A partir del descubrimiento del marcado carácter anabólico de la testosterona, se comenzó un estudio encaminado a la búsqueda de nuevos agentes con menor actividad androgénica, ya que esto es un inconveniente a la hora de emplear estos medicamentos en mujeres y niños. Así, surgieron compuestos tales como la 19-nortestosterona, que tiene una gran actividad anabólica y menor actividad androgénica que la testosterona. Químicos de la compañía farmacéutica Upjohn encontraron que la serie de compuestos con un grupo hidroxilo en la posición 11 $\beta$ , un átomo de flúor en 9 $\alpha$  y un grupo metilo en 17 $\alpha$ , presentaban carácter anabólico al administrarse de forma oral. De esta manera, surgió el 11 $\beta$ ,17 $\beta$ -dihidroxi-9 $\alpha$ -flúor-17 $\alpha$ -metil-4-androsten-3-ona (Halotestin), medicamento de uso terapéutico como anabólico.

Actualmente, existe y está comercialmente disponible un importante grupo de esteroides anabólicos sintéticos, que presentan una elevada relación anabolismo-androgenismo, pero es un reto y una necesidad para la práctica médica encontrar nuevas rutas sintéticas para la obtención de esteroides que presenten una mayor actividad anabólica e insignificante actividad androgénica.

La tesis está estructurada en tres capítulos, además de Conclusiones, Recomendaciones y Bibliografía (general y propia del autor). Consta de 100 páginas de texto y 12 en las que se insertan 35 figuras y 20 tablas. Se refieren 123 trabajos cuya mitad aproximadamente corresponde a las dos últimas décadas. El autor ha publicado en seis revistas y ha presentado en seis diferentes foros científicos los resultados de la tesis. En anexos se aportan los principales espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como los resultados de los análisis realizados por espectrometría de masas. El trabajo consta de una Introducción en la que se abordan los antecedentes, la hipótesis y los objetivos del trabajo. El primer capítulo corresponde a la revisión bibliográfica y presenta un panorama general acerca de los esteroides, de los andrógenos y anabólicos, en el que se abordan aspectos de la testosterona y su biosíntesis y se comenta sobre las diferentes teorías de relación estructura-actividad, andrógenos no esteroideos y aplicación de métodos computacionales. Además, se muestra la discusión exhaustiva de siete reacciones empleadas y se aportan sus mecanismos y sus aplicaciones en el campo de los esteroides así como una descripción del método biológico. El segundo capítulo brinda la parte experimental en el que se presentan las características de las materias primas de partida, los métodos analíticos y los de síntesis empleados. También se expone el análisis estadístico empleado en el método biológico y los cálculos de los descriptores moleculares para su aplicación en el método computacional de QSAR, con vistas a predecir nuevas estructuras. En el tercer capítulo se presentan y discuten los resultados, apoyado por una buena cantidad de esquemas que describen los cambios estructurales a partir de los diferentes pasos de síntesis y las tablas correspondientes

a las propiedades físicas de los diferentes compuestos sintetizados, así como los datos experimentales de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y de masas para las nuevas estructuras.

Este trabajo de tesis se propuso como objetivo general: obtener, caracterizar y evaluar la actividad biológica de nuevos esteroides de la serie del androstano biológicamente activos. Con este objetivo se pretendía encontrar compuestos con marcada actividad anabólica e insignificante actividad androgénica.

En el documento de tesis se muestra la síntesis de 22 nuevos compuestos distribuidos en tres series. De ellos, 17 pertenecientes a las dos primeras series, se evaluaron farmacológicamente *in vivo*. El diseño de la ruta de síntesis de la tercera serie surgió como consecuencia de la realización de un cribado virtual, en el que se aplicaron técnicas novedosas de QSAR desarrolladas por otros autores para esteroides anabólicos/androgénicos comerciales. Este análisis permite predecir si los futuros derivados metilados, cuya vía de administración es la vía oral, son o no factibles de ser sintetizados.

En el desarrollo de la síntesis de los derivados de la serie 1, se demostró la influencia que tiene el impedimento estérico y la electronegatividad del halógeno sobre la oxidación selectiva del hidroxilo de la posición 11 en la reacción de oxidación de alcoholes secundarios con el reactivo de Jones.

Todos los compuestos sintetizados fueron debidamente caracterizados por RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas, lo que constituye un aporte a las Bases de Datos espectroscópicas que sirve de base a la comunidad científica mundial en trabajos futuros.

Por lo tanto, se puede afirmar que, el diseño de nuevas estructuras esteroideas que tienen actividad anabólica con insignificante actividad androgénica no solo implica un aporte novedoso al conocimiento, sino que permite disponer de resultados que pueden ser la base de su aplicación en el futuro en la terapia médica. Todos estos resultados fueron publicados en tres revistas internacionales de alto factor de impacto.

En las Conclusiones, se proponen tres rutas de síntesis. La primera a través de la que corresponde a compuestos de la serie del androstano fluorado en la posición 9 del esqueleto base, a partir de la cual fueron obtenidos cinco nuevos esteroides. Además, se exponen los resultados de la evaluación anabólica y androgénica de dichos compuestos y se demuestra que el  $9\alpha$ -flúor- $3\beta$ , $11\beta$ -dihidroxi- $5\alpha$ -androstano-17-ona (4) es un posible candidato como producto anabólico con un mínimo de actividad androgénica. En la segunda serie, se diseña una secuencia de síntesis apropiada para obtener los nuevos esteroides halogenados y esterificados en la posición 17 a partir de un intermediario común el  $3\beta$ -acetoxi- $9\alpha$ -halo- $11\beta$ , $17\beta$ -dihidroxi- $5\alpha$ -androstano, lo que permitió obtener 12 nuevos derivados, cuya evaluación biológica posibilitó demostrar que el  $3\beta$ -acetoxi- $9\alpha$ -flúor- $11\beta$ -hidroxi- $5\alpha$ -androstano-17 $\beta$ -enantato (18) resulta un posible candidato para ser un producto anabólico con un mínimo de efecto androgénico, mientras que el  $3\beta$ -acetoxi- $9\alpha$ -flúor- $11\beta$ -hidroxi- $5\alpha$ -androstano-17 $\beta$ -isobutirato (20) muestra una ligera tendencia a la androgenicidad. Otro aspecto a destacar es que se demuestra que los ésteres con un átomo de cloro en la posición  $9\alpha$  tienen menor actividad anabólica que los que están sustituidos por flúor en la misma posición. Por último, y como consecuencia de la realización de un cribado virtual en el que se aplican técnicas novedosas de QSAR para compuestos metilados en C-17, se predice que todos los compuestos analizados clasifican con una relación anabolismo /androgenismo elevada, por lo que se propone y se logra el diseño de una ruta de síntesis apropiada en la que se obtienen cinco nuevos esteroides halogenados y metilados en la posición 17.