

Intento de síntesis de fármacos blandos basados en el cortisol

Gina Meccia^{1*} y *Roy J. Little*²

¹*Instituto de Investigaciones de la Facultad de Farmacia, Universidad de Los Andes.*

²*Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes
Mérida 5101, Venezuela*

Recibido: 16-04-99 Aceptado: 30-06-99

Resumen

Hemos aplicado el concepto de "fármacos blandos" al problema de los esteroides antiinflamatorios tópicos. Según los resultados obtenidos en investigaciones previas, la combinación de un éster 17 β -clorometílico con un grupo éster alquílico o un carbonato en posición 17 α del núcleo esteroideo, probó ser eficaz. No obstante, preocupados por la posible toxicidad proveniente del grupo 17 α , diseñamos compuestos con un grupo 17 α -sulfonato, el cual sería más lábil que los ésteres alquílicos, evitándose así la toxicidad mencionada. Sin embargo, en el intento de síntesis de dicho compuesto, encontramos que es demasiado inestable para hacer posible su purificación y sólo se obtuvieron los datos del espectro infrarrojo que demuestran su formación. El producto principal de la reacción es el bis-acilal de ácido cortiánico y formaldehído (5).

Palabras clave: Agentes antiinflamatorios tópicos; derivados alquilsulfonílicos; fármacos blandos.

Intent to synthesis of soft drugs based in hydrocortisone

Abstract

We have applied the soft drug approach to the problem of topical anti-inflammatory steroids. In previous applications, the combination of a 17-beta chloromethyl ester with a 17-alpha alkyl ester or carbonate proved to be efficacious. We were concerned with the possible toxicity of the 17-alpha group and therefore designed compounds with a 17-alpha alkyl sulfonate group, which would be more labile than the alkyl esters, thus avoiding the toxicity mentioned. However, in the attempted synthesis of the desired compound, we found it to be too unstable to be purified and were only able to obtain infrared data to prove its formation. The principal product of the reaction is the bis-acylal of cortienic acid and formaldehyde (5).

Key words: Alkyl sulfonate derivatives; soft drug approach; topical anti-inflammatory steroids.

Introducción

El uso de los corticosteroides como agentes antiinflamatorios tópicos es hoy en día una modalidad de terapia importante, estando indicados en una gran variedad de

afecciones dermatológicas. La investigación hacia el desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios se ha dirigido principalmente al mejoramiento de la actividad intrínseca, obteniéndose esteroides cada vez más potentes. Sin embargo, el incremento en la

* Autor para la correspondencia. Fax: +58-74-403455. E-mail: gmeccia@ciens.ula.ve

potencia de un fármaco frecuentemente conduce a un incremento en su toxicidad, principalmente en aquellos que, como los corticosteroides, poseen múltiples actividades.

Por esta razón, su uso como antiinflamatorios tópicos es restringido, debido a los efectos colaterales que se producen como consecuencia de su absorción a través de la dermis hacia la circulación general, donde actúan como glucocorticoides, causando desbalances en el eje Hipotálamo - Adenohipófisis - Glándula Suprarrenal, lo que conlleva a insuficiencia adrenal. Además, producen diversos trastornos, como el Síndrome Iatrogénico de Cushing, alteración del metabolismo de carbohidratos y proteínas, supresión del sistema inmune y osteoporosis (1), entre otros, debido a que no se puede separar la actividad antiinflamatoria de la actividad glucocorticoide, puesto que ambas dependen del mismo receptor, y éstos están presentes en casi todos los tejidos.

Los numerosos efectos colaterales del tratamiento con corticosteroides han motivado la búsqueda de nuevos esteroides, basados en el concepto de "Fármacos Blandos" (2), los cuales pueden ser definidos como compuestos químicos biológicamente activos, caracterizados por un predecible y controlable metabolismo *in vivo* a productos no tóxicos.

En el diseño de fármacos blandos, una de las estrategias básicas utilizadas ha sido la "aproximación del metabolito inactivo", en la cual a partir de un metabolito farmacológicamente inactivo y no tóxico de un compuesto bioactivo, se realizan modificaciones químicas para obtener especies activas, que son análogos isostéricos/ísoelectrónicos del compuesto padre, pero que se metabolizan en un solo paso al mismo metabolito inactivo (3).

De esta manera, a partir del ácido cortiánico (metabolito inactivo del cortisol) se han obtenido algunos derivados 17α -acil- 17β -clorometil-bis ésteres, que resultaron ser esteroides antiinflamatorios con elevada

potencia y menor toxicidad sistémica; sin embargo, el grupo 17α -acil (grupo activante sin el cual no se observa actividad antiinflamatoria) complica la ruta metabólica endógena de estos compuestos, ya que a través de un reordenamiento intramolecular el grupo 17α -acil pasa al grupo carboxílico de 17β , formándose un anhídrido mixto reactivo que puede reaccionar con grupos nucleofílicos de las biomoléculas, y conducir a formas aciladas inmunogénicas (4), lo que se conoce como "hipersensibilidad idiosincrática".

Para evitar este tipo de toxicidad indeseable, se prepararon 17α -alquilcarbonatos, que resultaron ser esteroides antiinflamatorios muy potentes con efectos sistémicos sumamente bajos, ya que al ser el grupo carbonato menos reactivo que el grupo éster, es menos susceptible al ataque nucleofílico, disminuyendo así la posibilidad de formar especies inmunogénicas. Entre estos compuestos, uno de los más prometedores es el etabonato de loteprednol, el cual ha mostrado poseer una actividad antiinflamatoria tópica similar a la betametasona, con efectos colaterales mínimos en comparación con los corticosteroides tradicionales (5).

La elevada actividad y baja toxicidad observada en estos compuestos llevó a la preparación de otros derivados aún más estables, una nueva clase de glucocorticoides con un grupo 17α -éter, el cual no es sensible a hidrólisis o a migración (6).

Como punto de comparación, nuestro interés se dirigió hacia el estudio de derivados del cortisol de mayor reactividad en la posición 17α (alquilsulfonatos), con miras a lograr la formación de un anhídrido de menor estabilidad y vida biológica corta, el cual no tendría tiempo suficiente para causar daño al organismo. Para cumplir con este objetivo, se diseñó una ruta de síntesis a partir del cortisol, cuyo primer paso consistió en la obtención de su metabolito: el ácido cortiánico, para "construir" sobre él los derivados 17α -alquilsulfonatos. De actuar éstos como fármacos blandos, su metabolismo debería con-

ducir al metabolito inactivo original, sin dar lugar a otros intermediarios tóxicos.

Materiales y Métodos

Generalidades

Para TLC se utilizaron láminas pre-cubiertas de sílica gel para cromatografía de capa fina marca Sigma, de 0,25 mm, con tamaño de partícula de 5-17 μm e indicador de fluorescencia a 254 nm, visualizándose las manchas por luz UV o rociando la lámina con H_2SO_4 / MeOH y aplicando calor. Para las cromatografías en columna flash se utilizó sílica gel 60, de 70-230 mesh ASTM. Para las cromatografías VCC se usó sílica gel DG de capa fina, marca Riedel de Haën, de 400 mesh.

Los puntos de fusión se determinaron en un Fisher-Johns y no están corregidos.

Los espectros IR se realizaron en un Espectrómetro Perkin-Elmer modelo 1720X, en pastillas de KBr.

La mayoría de los espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C se realizaron en un Espectrómetro marca Bruker de 200 MHz, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca (España), o en un Bruker de 400 MHz de la Facultad de Ciencias de la misma Universidad; algunos se realizaron en un Bruker de 300 MHz, en el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Se utilizó TMS como estándar interno, y DMSO- d_6 ó CDCl_3 como solvente.

Los reactivos empleados son de Aldrich, Sigma y Riedel de Haën, todos de grado analítico.

Síntesis

Obtención del ácido cortiánico (11 β ,17 α -dihidroxi-3-oxo-androst-4-en-17 β -ácido carboxílico (2))

Una solución de 17,45 g (81,58 mmol) de peryodato de sodio en 64 mL de agua caliente se adicionó a otra solución de 10 g

(27,59 mmol) de hidrocortisona (1) en una mezcla de 82 mL de tetrahidrofurano (THF) y 32 mL de metanol, formándose un precipitado con evolución de gas. Se dejó reaccionar durante 45 minutos con agitación a temperatura ambiente, y luego se concentró al vacío para remover el solvente orgánico. Se le adicionó 270 mL de solución de bicarbonato de sodio al 5%, generándose una buena proporción de CO_2 y quedando algo de un sólido, el cual se filtró al vacío, se lavó varias veces con solución de NaHCO_3 al 5%, y finalmente se desechó. El filtrado se acidificó lentamente con 25 mL de HCl concentrado, formándose un precipitado que se filtró al vacío y se lavó 3 veces con agua, dejándose posteriormente en una campana de desecación al vacío sobre cloruro de calcio. Su peso fue de 8,92 g (93%) y su p.f. de 226-228°C.

IR (KBr) ν max cm^{-1} : 3510, 3172, 2934, 1732, 1632. **RMN- ^1H** (DMSO- d_6 ; 200 Mhz) ppm: δ 5,55 (s, 1, C=CH), 4,25 (s, 2, 11-OH y 11-H), 3,39 (sa, 1, 17-OH), 1,38 (s, 3, 19-CH $_3$), 0,89 (s, 3, 18-CH $_3$). **RMN- ^{13}C** : Tabla 1.

Procedimiento general para la formación de los ésteres 17 α -alquilsulfonatos

1. Obtención del 11 β -hidroxi-17 α -metansulfoniloxi-3-oxo-androst-4-en-17 β -ácido carboxílico (3a) (Condiciones secas): Se suspendió 2 g (5,74 mmol) de ácido cortiánico (2) en 100 mL de diclorometano seco, con agitación, bajo corriente de nitrógeno. Se colocó en un baño de hielo a -5°C y se le fue adicionando lentamente una solución de 1 mL (12,92 mmol) de cloruro de metansulfonilo (MsCl) en 10 mL de diclorometano. Se dejó agitando la mezcla por unos 10 minutos. Seguidamente se agregó gota a gota 2 mL de trietilamina diluida también en un pequeño volumen de CH_2Cl_2 , observándose solubilización total de la mezcla de reacción. Se agitó durante 30 minutos en frío y luego 15 minutos a temperatura ambiente. Se extrajo con agua helada y poste-

Tabla 1
Desplazamientos químicos* (ppm) de RMN-¹³C de: cortisol (**1**), ácido cortiánico (**2**),
11β-hidroxi-17α-metansulfoniloxi-3-oxo-androst-4-en-17β-ácido carboxílico (**3a**),
11β-hidroxi-17α-etansulfoniloxi-3-oxo-androst-4-en-17β-ácido carboxílico (**3b**) y
bis(11β,17α-dihidroxi-3-oxo-androst-4-en-17β-carboxiloxi)metano (**5**), en DMSO-d₆, excepto **5** (CDCl₃)

Carbono	1	2	3a	3b	5
1	34,10	34,07	34,17	34,18	34,87 - 34,81
2	33,51	33,50	33,51	33,52	33,68 (2)
3	198,13	198,04	198,12	198,10	199,67 - 199,61
4	121,53	121,47	121,46	121,64	122,35 - 122,19
5	172,36	172,41	172,54	172,25	172,42 - 171,97
6	31,45	31,46	31,49	31,35	32,02 - 31,88
7	32,81	32,86	32,74	32,77	32,65 (2)
8	31,23	31,30	31,08	31,13	31,55 - 31,40
9	55,56	55,68	55,85	55,84	55,96 - 55,92
10	38,91	38,89	38,95	38,94	39,20 - 39,16
11	66,51	66,54	66,48	66,36	68,09 - 67,79
12	39,13	39,09	39,09	39,28	40,21 - 39,16
13	46,34	46,04	46,26	46,90	48,03 - 47,23
14	51,59	50,55	51,81	51,60	52,67 - 50,68
15	23,40	23,32	23,95	23,17	23,75 - 23,68
16	33,00	32,86	33,51	33,06	32,83 - 32,57
17	88,53	84,73	79,16	79,18	91,49 - 85,28
18	17,01	17,19	17,26	16,65	17,53 - 16,68
19	20,46	20,41	20,57	20,31	20,87 - 20,79
20	211,69	175,12	173,05	170,66	174,06 - 167,71
21	65,93				
SO ₂ - <u>C</u> H ₃			38,95		
SO ₂ - <u>C</u> H ₂ -CH ₃				39,50	
SO ₂ -CH ₂ - <u>C</u> H ₃				23,43	
O- <u>C</u> H ₂ -O					69,24

*Estos valores concuerdan con los datos publicados para compuestos relacionados (11).

riormente con HCl 1N en agua fría. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío, a baja temperatura. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo, se añadió unos 70 mL de solución de NaHCO_3 al 3%, con lo que precipitó. Se dejó bajo agitación durante 3 horas para disolver el producto, filtrándose el precipitado remanente (aproximadamente 40 mg de producto ligeramente impuro). La fase acuosa se colocó sobre cloroformo y se neutralizó con HCl 1N lentamente, con agitación; el precipitado formado se filtró al vacío, obteniéndose 680 mg (28%) del producto **3a**, como un polvo ligeramente amarillo, de p.f. 195-196°C.

IR (KBr) ν max cm^{-1} : 3448, 2931, 1718, 1654, 1270, 1236, 1210. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 ; 200 Mhz) ppm: δ 5,57 (s, 1, C=CH), 4,22 (m, 2, 11-OH y 11-H), 1,36 (s, 3, 19-CH₃), 0,87 (s, 3, 18-CH₃). **RMN-¹³C**: Tabla 1.

2. Ácido 11 β -hidroxi-17 α -etansulfoniloxi-3-oxo-androst-4-en-17 β -ácido carboxílico (3b): Se obtuvo con el mismo procedimiento anterior, haciendo reaccionar 3 g (8,61 mmol) de ácido cortiánico (**2**) suspendido en 150 mL de diclorometano, con 2 mL (21,11 mmol) de cloruro de etansulfonilo y 2 mL de trietilamina. El producto crudo en diclorometano se extrajo con agua helada, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y llevó a sequedad a baja temperatura. No se hicieron los lavados con HCl 1N y NaHCO_3 al 3%, sino que se purificó por cromatografía de columna al vacío (VCC), utilizando para su elución mezclas de cloroformo-metanol de polaridad creciente, obteniéndose unos 900 mg (24%) del compuesto **3b**, de color amarillo, con un p.f. de 181-183°C, el cual se intentó recristalizar, pero resultó ser muy inestable en solución.

IR (KBr) ν max cm^{-1} : 3483, 2930, 1728, 1657, 1267, 1234, 1211. **RMN-¹H** (DMSO- d_6 ; 300 Mhz) ppm: δ 5,57 (s, 1, C=CH), 4,35 (m, 2, 11-OH y 11-H), 1,35 (s, 3, 19-CH₃), 0,92 (s, 3, 18-CH₃). **RMN-¹³C**: Tabla 1.

Preparación del reactivo iodo-cloro-metano, necesario para la última etapa de la síntesis (Condiciones secas)

Se colocó 80,5 g (537,05 mmol) de yoduro de sodio en un balón de 2 L con 215 mL de diclorometano seco; la suspensión se agitó vigorosamente y se le agregó de una sola vez 160 mL de dimetilformamida (DMF), la mezcla hirvió brevemente debido al calor formado en la reacción. Se calentó a 50°C y se dejó en reflujo por 18 horas. Al comienzo la mezcla era de color blanco y luego se volvió transparente; al final se formó un sólido blanco con el líquido sobrenadante de color amarillo. El producto de reacción se aisló utilizando destilación por arrastre con vapor de agua, por espacio de una hora y media; se separaron las fases y la inferior (producto) se secó sobre Na_2SO_4 y se guardó bien tapada en la oscuridad.

Procedimiento general para la obtención de los ésteres 17 β -clorometílicos

1. Reacción de preparación del clorometil 11 β -hidroxi-17 α -metansulfoniloxi-3-oxo-androst-4-en 17 β -carboxilato (4a): Se mezcló 500 mg (1,17 mmol) del producto **3a** con 128 mg (0,93 mmol) de carbonato de potasio en 7,5 mL de hexametilfosforamida (HMFA). Una vez disuelto todo, se añadió 1,08 mL del iodo-cloro-metano preparado (2,63 mg; D = 2,422) (0,008 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, hasta que en TLC no se observó presencia del compuesto de partida. Se diluyó dos veces su volumen con acetato de etilo y se extrajo sucesivamente con agua, solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 5%, solución de NaHCO_3 al 3% y de nuevo con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró a sequedad. Se purificó por cromatografía de columna flash, utilizando sílica gel para capa fina y eluyéndola con una mezcla de: diclorometano, acetato de etilo y metanol (84,5:15:0,5). Se obtuvieron algunas fracciones de un compuesto minoritario que re-

sultó ser el éster clorometílico **4a**, y que muy probablemente sufrió descomposición en la sílica gel, debido a su inestabilidad, por lo cual solamente se pudo tomar su espectro infrarrojo.

IR (KBr) ν max cm^{-1} : 3444, 2924, 1771, 1735, 1672, 1269.

Luego se obtuvo aproximadamente 280 mg (34%) del producto principal: el bis(11 β ,17 α -dihidroxi-3-oxo-androst-4-en-17 β -carboxiloxi)metano (**5**), el cual cristalizó de la misma mezcla de solventes, como un polvo blanco, de p.f. 213-214°C.

IR (KBr) ν max cm^{-1} : 3465, 2927, 1775, 1745, 1671, 1620, 1272, 1226. **RMN-¹H** (CDCl₃; 400 Mhz) ppm: δ 5,728 (AB, 2, O-CH₂O), 5,665 (s, 1, 4-H), 5,641 (s, 1, 4'-H), 4,461 (d, J=2.73, 1, 11-OH), 4,417 (d, J=2.72, 1, 11'-OH), 1,431 (s, 3, 19-CH₃), 1,411 (s, 3, 19'-CH₃), 1,071 (s, 3, 18-CH₃), 1,028 (s, 3, 18'-CH₃). **RMN-¹³C**: ver Tabla 1.

2. Reacción de preparación del clorometil 11 β -hidroxi-17 α -etansulfoniloxi-3-oxo-androst-4-en-17 β -carboxilato (4b**):** Se realizó de manera similar, a partir de 550 mg (1,25 mmol) del compuesto **3b**. El producto de reacción se purificó igualmente por cromatografía de columna flash, obteniéndose 220 mg (25%) del mismo compuesto: el bis(11 β ,17 α -dihidroxi-3-oxo-androst-4-en-17 β -carboxiloxi)metano (**5**) (Rf idéntico), el cual cristalizó de la mezcla de solventes como un polvo blanco, de p.f. 208-210°C.

IR (KBr) ν max cm^{-1} : 3445, 2947, 1770, 1760, 1671, 1621, 1267, 1222. **RMN-¹H** (CDCl₃; 200 Mhz) ppm: δ 5,76 (AB, 2, O-CH₂O), 5,71 (s, 1, 4-H), 5,68 (s, 1, 4'-H), 4,50 (d, J=3, 1, 11-OH), 4,46 (d, J=3, 1, 11'-OH), 1,46 (s, 3, 19-CH₃), 1,44 (s, 3, 19'-CH₃), 1,11 (s, 3, 18-CH₃), 1,06 (s, 3, 18'-CH₃). **RMN-¹³C**: ver Tabla 1.

Resultados y Discusión

La Figura 1 muestra la ruta sintética desarrollada a partir de la hidrocortisona

(**1**), la cual se transforma fácilmente en su metabolito natural, el ácido cortiánico (**2**), mediante una reacción de oxidación con peryodato de sodio, en la que se pierde el C-21 en forma de CO₂. Esto se pone de manifiesto en su espectro de RMN-¹³C, donde se observa la desaparición de la señal correspondiente al C-21 y un desplazamiento a campo más alto de la señal del carbonilo C-20. Esta reacción produjo un alto rendimiento, aproximadamente un 93%.

El ácido cortiánico obtenido se trató con cloruro de metansulfonilo en trietilamina a baja temperatura, a objeto de introducir el grupo metansulfoniloxi en posición 17 α del núcleo esteroideo (compuesto **3a**). Esta reacción requiere condiciones secas y debe realizarse con mucho cuidado, siendo el producto inestable en solución y el rendimiento muy bajo, razón por la cual se repitió varias veces cambiando las condiciones de reacción (primero se realizó agregando al ácido cortiánico el MsCl y luego la trietilamina gota a gota (7); posteriormente se invirtió el orden de adición). En todos los ensayos realizados el rendimiento siempre fue menor del 30%. Su espectro de RMN-¹³C muestra las señales de los carbonos C-14 y C-16 desplazadas hacia campo más alto con respecto al compuesto de partida, mientras que el cambio más importante ocurre en el C-17, el cual pasa de 84,73 ppm en el compuesto **2** a 79,16 ppm en el compuesto **3a**. Además, aparece una nueva señal a 38,95 ppm, correspondiente al SO₂CH₃ (Tabla 1).

A continuación, previo a la realización del último paso de la síntesis, fue necesario preparar el reactivo iodo-cloro-metano (ClCH₂I), mediante reacción de yoduro de sodio sobre diclorometano, en presencia de dimetilformamida (DMF) (8).

Por último, se procedió a la obtención del éster 17 β -clorometílico-17 α -metansulfoniloxi (**4a**), mediante tratamiento del compuesto **3a** disuelto con K₂CO₃ en hexametilfosforamida, con el ClCH₂I preparado. El producto de reacción se purificó por cromatografía de columna flash.

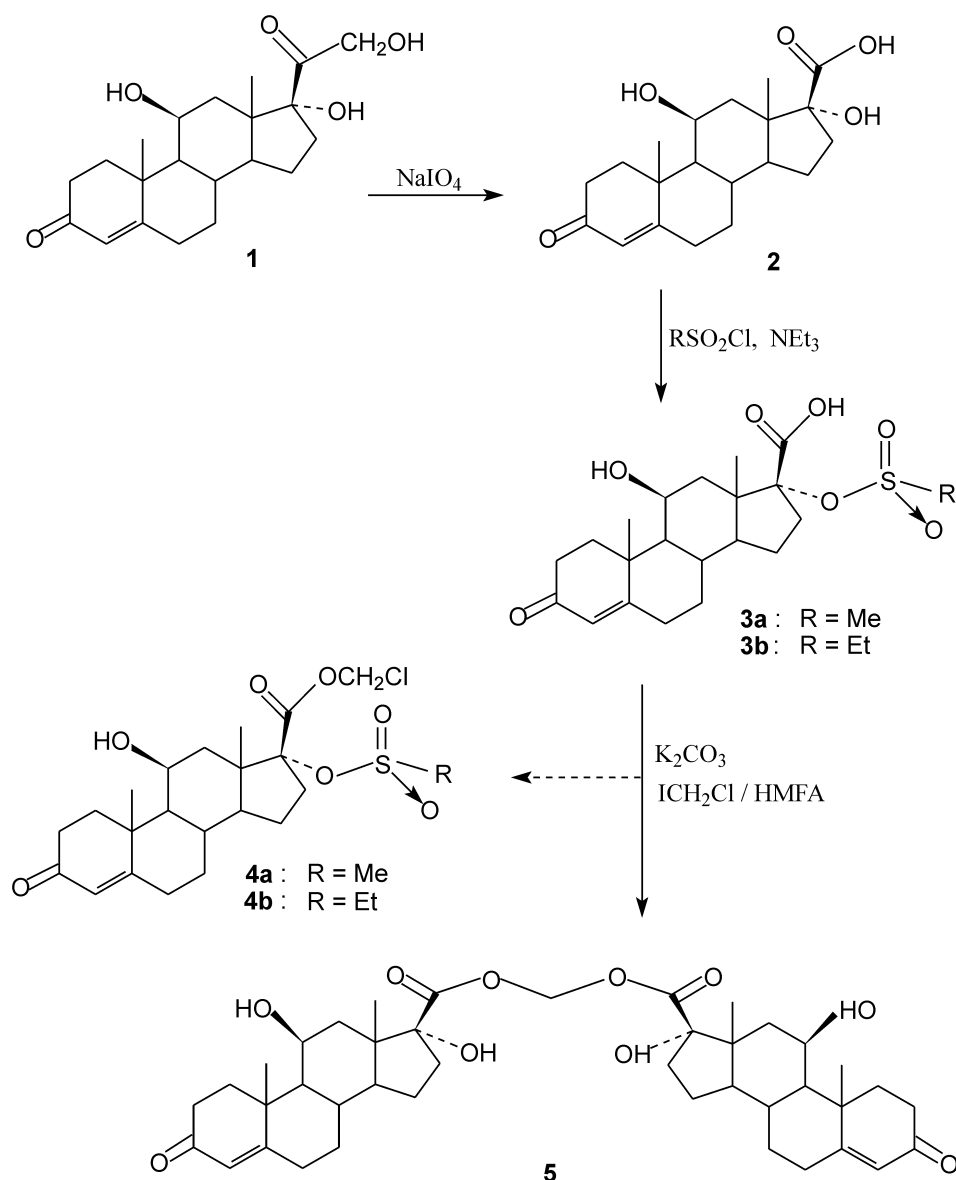


Figura 1. Esquema de síntesis para la obtención de los compuestos a partir del cortisol.

tografía flash, obteniéndose sólo una pequeña cantidad del compuesto esperado (**4a**), debido a que se descompuso en la silica gel; seguidamente se obtuvo alrededor de 280 mg del producto principal, que cristalizó como polvo blanco; los espectros de RMN demostraron que se formó el dímero o éster doble **5**, ya que casi todas las señales aparecen duplicadas.

En el espectro de RMN-¹H se pueden observar 2 singletes a 5,665 y 5,641 ppm (4-H y 4'-H), y un sistema AB centrado a 5,728 ppm (grupo CH₂ que sirve de puente entre los dos grupos ésteres); también se aprecian 2 dobletes a 4,461 y 4,417 ppm (11-OH y 11'-OH), un par de singletes a 1,431 y 1,411 ppm (2 grupos 19-Me) y otro par a 1,071 y 1,028 ppm (dos grupos 18-Me).

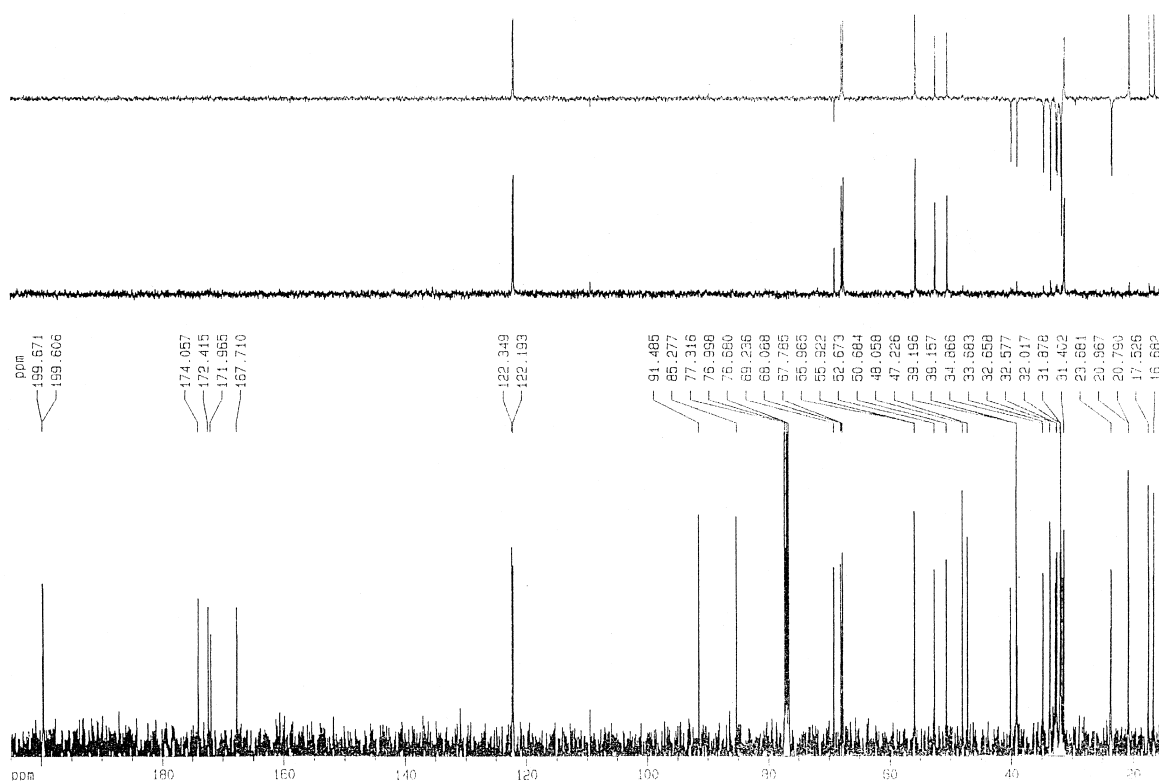


Figura 2. Espectro de RMN- ^{13}C y DEPT (400 MHz) del bis(11 β ,17 α -dihidroxi-3-oxo-androst-4-en-17 β -carboxiloxy)metano (**5**), en CDCl_3 .

De igual forma, en el espectro de RMN- ^{13}C se pueden distinguir un total de 41 señales, es decir 40 señales que corresponden a dos moléculas del esteroide más 1 del CH_2 que sirve de puente entre ambas (Figura 2). Es de hacer notar que las señales correspondientes a los carbonos de los anillos A y B no muestran casi diferencias de desplazamiento entre ellas, mientras que los carbonos de los anillos C y D, los 2 grupos 18-Me y los 2 grupos ésteres muestran diferencias apreciables entre sí, debido a su cercanía mutua y que al parecer el entorno relativo de dichos carbonos no es exactamente igual en ambas moléculas, sino que se trata de grupos diastereotópicos (Tabla 1).

También puede deducirse de este espectro que lamentablemente el grupo 17 α -metansulfonilo es eliminado en el transcurso de la última reacción, debido a

su alta reactividad y al hecho de ser un buen grupo saliente.

Una característica interesante de resaltar es que el grupo metilendioxi (OCH_2O) que sirve de puente entre las dos moléculas de esteroide muestra un comportamiento muy especial en el espectro DEPT, visualizándose como una señal positiva en la FID 1 y como negativa en la FID 2 (ver señal a 69,236 ppm en el espectro DEPT del compuesto **5**, Figura 2). Esta característica ya había sido reportada con anterioridad (9).

La síntesis se repitió con miras a obtener el éster 17 β -clorometílico-17 α -etansulfonilo (**4b**). El ácido cortiánico (**2**) se trató con cloruro de etansulfonilo, obteniéndose el compuesto **3b** en bajo rendimiento, luego de someterlo a purificación por cromatografía de columna VCC. Su espectro de RMN- ^{13}C es muy similar al del compuesto

3a, a excepción de las señales a 170,66 ppm (C-20), 39,50 ppm (SO₂CH₂) y 23,43 ppm (SO₂CH₂CH₃) (Tabla 1).

El producto **3b** se hizo reaccionar con el iodo-cloro-metano preparado, a fin de obtener el éster 17β-clorometílico-17α-etansulfoniloxi (**4b**). Al someterse a purificación por cromatografía de columna flash, se obtuvo 220 mg del producto principal, que resultó ser el mismo éster doble **5**, ya que al comparar los espectros de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C con los del producto obtenido a partir del ácido **3a** se pudo constatar que eran prácticamente iguales. Llegamos a la conclusión de que en ambas reacciones se formó el bis(11β,17α-dihidroxi-3-oxo-androst-4-en-17β-carboxiloxi)metano (**5**), ocurriendo la pérdida tanto del grupo metansulfoniloxi como del etansulfoniloxi de los compuestos de partida.

Los resultados preliminares de esta investigación fueron presentados durante la **1st Conference on Drug Optimization via Retrometabolism**. 6-9 de mayo, 1997. Amelia Island, Florida. U.S.A. (10).

Agradecimientos

Los autores agradecen al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes (C.D.C.H.T.) por el financiamiento del proyecto FA-131-93-C y a Arturo San Feliciano (Facultad de Farmacia, Universidad de Sa-

lamanca) por la colaboración prestada en la realización de los espectros de RMN y su correspondiente interpretación.

Referencias Bibliográficas

1. BODOR N., KISS-BURIS S., BURIS L. *Steroids* 56: 434-439, 1991.
2. BODOR N. *Advances in Drugs Research* 13: 255-331, 1984.
3. BODOR N. *Die Pharmazie* 52(7): 491-494, 1997.
4. LITTLE R., BODOR N. *Pharmaceutical Research* 16:969-974, 1999.
5. BODOR N., LOFTSSON T., WU W-M. *Pharmaceutical Research* 9: 1275-1278, 1992.
6. DRUZGALA P., BODOR N. *Steroids* 56: 490-494, 1991.
7. YU K-L., BRONSON J.J., YANG H., PATICK A., ALAM M., BRANKOVAN V., DATEMA R., HITCHCOCK M.J.M., MARTIN J.C. *Journal of Medicinal Chemistry* 36: 2726-2738, 1993.
8. MIYANO S., HASHIMOTO H. *Bull Chem Soc Jpn* 44: 2868, 1971.
9. MARTINEZ J.C. *Revista Colombiana de Química* 20: 33-38, 1991.
10. LITTLE R., MECCIA G. *Die Pharmazie* 52(7): S1-S32, 1997.
11. RACHWAL S., POP E., BREWSTER M.E. *Steroids* 61: 524-530, 1996.