

Síntesis, evaluación biológica y relaciones estructura-actividad de nuevos antiandrógenos esteroideos

Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of new steroidal antiandrogens

DOI: 10.46814/lajdv4n3-025

Recebimento dos originais: 31/03/2022

Aceitação para publicação: 18/04/2022

Karen Nayelly Córdova Franco

Química Farmacéutica Bióloga

Institución: Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Dirección: Facultad de Química, UNAM. Circuito Exterior s/n. Coyoacán 04510. Ciudad de México
México

Correo electrónico: karen-126@hotmail.com

Gladys Jaquelinne Nieves Zamudio

Maestra en Ciencias Químicas

Institución: Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Dirección: Facultad de Química, UNAM. Circuito Exterior s/n. Coyoacán 04510. Ciudad de México
México

Correo electrónico: jacky_qfb@hotmail.com

†Eugene Bratoeff

Doctor en Ciencias Químicas

Institución: Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Dirección: Facultad de Química, UNAM. Circuito Exterior s/n. Coyoacán 04510. Ciudad de México
México

Marisa Cabeza Salinas

Doctora en Investigación Biomédica Básica

Institución: Universidad Autónoma Metropolitana-Unidad Xochimilco

Dirección: Calzada del Hueso 1100. Col. Villa Quietud. Coyoacán 04690. Ciudad de México
México

E-mail: marisa@correo.xoc.uam.mx

Guillermina Yazmín Arellano Salazar

Doctora en Ciencias Químicas

Institución: Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México

Dirección: Facultad de Química, UNAM. Circuito Exterior s/n. Coyoacán 04510. Ciudad de México
México.

Correo electrónico: yaz2372@quimica.unam.mx

RESUMEN

Se sintetizaron 3 β -ésteres 17-metoxilados derivados de la deshidroepiandrosterona con el fin de ser utilizados como agentes terapéuticos para el tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) o el Cáncer de Próstata (CaP), ya sea mediante la inhibición de la enzima 5 α -reductasa (5AR), 17 β -

hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β -HSD) o mediante la unión al receptor androgénico (RA). El efecto biológico de estos nuevos derivados fue evaluado mediante ensayos tanto *in vitro*.

Palabras clave: 3β -ésteres 17-metoxilados, deshidroepiandrosterona, hiperplasia prostática benigna (HPB), cáncer de próstata (CaP), 5α -reductasa (5AR), 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β -HSD), receptor androgénico (RA).

ABSTRACT

We synthesized 3β -17-methoxylated esters derived from dehydroepiandrosterone in order to be used as therapeutic agents for the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) or Prostate Cancer (CaP), either by inhibition of the enzyme 5α -reductase (5AR), 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD) or by binding to the androgen receptor (AR). The biological effect of these new derivatives was evaluated by both *in vitro* assays.

Keywords: 3β -17-methoxylated esters, dehydroepiandrosterone, benign prostatic hyperplasia (BPH), prostate cancer (CaP), 5α -reductase (5AR), 17β -hydroxysteroid dehydrogenase (17β -HSD), androgen receptor (AR).

1 INTRODUCCIÓN

Tanto la hiperplasia prostática benigna (HPB) como el cáncer de próstata (CaP) son padecimientos andrógeno-dependientes y se sabe están asociados con la desregulación, en el caso de la HPB, de la actividad de la enzima 5α -reductasa (5AR), y en el caso del CaP en la desregulación de la actividad de la enzima 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β -HSD) así como con modificaciones en el receptor androgénico (RA), entre otros.

La HPB es un padecimiento frecuente en varones adultos, y afecta a cerca del 90% de los hombres de 80 años o mayores, haciendo de éste un problema de salud pública importante. La HPB es una enfermedad progresiva que se caracteriza por un aumento en el volumen de la glándula prostática lo que conlleva a un incremento en los síntomas del tracto urinario (Schmidt, L. *et al.*, 2011).

En la próstata, la testosterona (T) se convierte en su ligante más potente, la dihidrotestosterona (DHT), mediante la actividad de la enzima 5α -reductasa (5AR). Actividades elevadas de la 5AR resultan en mayores cantidades disponibles de DHT para promover el crecimiento de la próstata, por lo que la inhibición de esta actividad es una herramienta muy útil para reducir la proliferación de las células prostáticas, y por lo tanto lograr un tratamiento efectivo para la HPB.

Por otro lado, el cáncer de próstata (CaP) continúa siendo una de las causas principales de mortalidad en los hombres en todo el mundo. Debido a que los andrógenos, y específicamente la DHT juegan un papel preponderante en el crecimiento de la próstata, tanto en condiciones normales como en el CaP, la inhibición de la vía androgénica ha sido explorada como una opción en la prevención del CaP (Schmidt, L. *et al.*, 2011). Además, recientemente se ha puesto atención en la enzima 17β -

hidroxiesteroide deshidrogenasa (17β -HSD), la cual juega un papel crucial en el metabolismo de andrógenos al catalizar los pasos finales en la síntesis de esteroides, por lo que una inhibición selectiva de esta enzima proporcionaría tratamientos efectivos con menores efectos secundarios así como una buena alternativa a las terapias endócrinas ya existentes (Marchais-Oberwinkler, S. *et al.*, 2011).

Finalmente, se sabe que el receptor androgénico juega un papel crucial en la transcripción de señales desencadenadas por los andrógenos, y que está directamente relacionado con la presencia del cáncer de próstata, por lo que bloquear su actividad resulta crucial para poder proponer un tratamiento efectivo para dicho padecimiento.

El objetivo de este estudio fue sintetizar diferentes ésteres metoxilados derivados de la deshidroepiandrosterona con posible potencial terapéutico para el tratamiento de la HPB y/o el CaP, ya fuera mediante la inhibición de la actividad de la enzima 5α -reductasa, de la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y/o como antagonistas del RA.

El efecto biológico de estos esteroides se determinó mediante ensayos *in vitro* midiendo la concentración a la que inhibían el 50% de la actividad de la enzima 5AR tipo 2 y de la 17β -HSD presentes en próstata humana (CI_{50}). También se determinó la capacidad de unión de estos derivados hacia el RA a partir de extractos citosólicos de próstata de rata. Finalmente, se hizo un estudio de diferentes parámetros fisicoquímicos (log P y refractividad molar entre otros) para poder explicar la relación estructura-actividad que mostraron los nuevos esteroides.

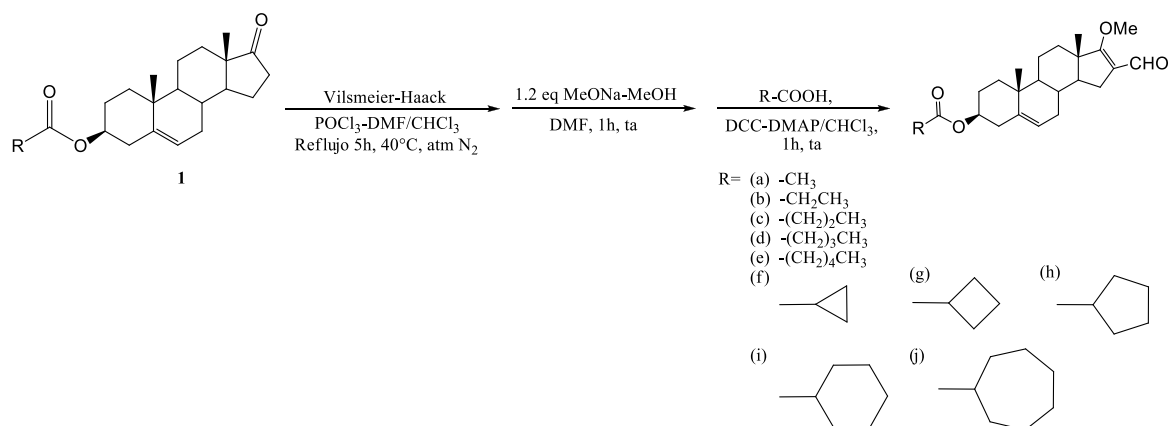
2 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se sintetizaron diecisiete nuevos esteroides derivados de la DEHA, los cuales se caracterizaron con su punto de fusión así como por métodos espectroscópicos y espectrométricos (IR, 1H -RMN, ^{13}C -RMN y espectrometría de masas). Se les realizaron ensayos biológicos *in vitro* para verificar su actividad inhibitoria hacia la enzima 5α reductasa tipo 2 y 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa así como su capacidad como antagonistas del RA. Actualmente se están analizando los resultados obtenidos así como llevándose a cabo los cálculos fisicoquímicos correspondientes para concluir acerca de la relación estructura-actividad observada.

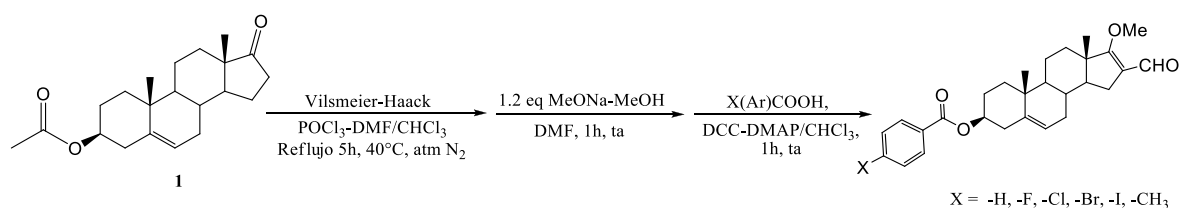
3 METODOLOGÍA

Las rutas sintéticas se muestran a continuación:

RUTA 1



RUTA 2



Ruta 1 y Ruta 2: En primer lugar se activó la posición 17- de la deshidroepiandrosterona mediante la reacción de Vilsmeier-Haack, posteriormente se introdujo un sustituyente metoxilado y finalmente se esterificó en la posición 3- de la DHEA con diferentes ácidos carboxílicos alifáticos y alicíclicos, así como con diferentes derivados del ácido benzoico *p*-sustituidos.

Ensayos biológicos: Se determinó la concentración de los nuevos esteroides que inhibían el 50% de la actividad de la 5AR-2 17β-HSD presentes en próstata humana (CI₅₀) a través de la conversión de testosterona tritiada [³H-T] a dihidrotestosterona tritiada [³H-DHT] en el caso de la enzima 5AR-2 y la conversión de Δ⁴-androstendiona tritiada [³H-Δ⁴-A] a [³H-T] en el caso de la 17β-HSD. También se determinó la capacidad de unión de estos derivados hacia el RA a partir de extractos citosólicos de próstata de rata mediante ensayos de competencia con mibolerona tritiada [³H-T]-Mb.

4 CONCLUSIONES

Se sintetizaron diecisiete nuevos esteroides derivados de la DEHA obteniéndose rendimientos aceptables. Los resultados de las pruebas biológicas así como el análisis estructura-actividad de los mismos se discutirán en su momento.

REFERENCIAS

- 1) Bratoeff E, *et al.* (2012). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28(6): 1247-1254.
- 2) Marchais-Oberwinkler, S. *et al.* (2011). *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 125: 66-82.
- 3) Arellano, S.G.Y. (2013) Tesis de Doctorado. UNAM. Facultad de Química. Asesor: Dr. Eugene Bratoeff.
- 4) Córdova, F.K.N. (2013). Tesis de Licenciatura. UNAM. Facultad de Química. Asesora: Dra. G. Yazmín Arellano S.
- 5) Nieves, Z.G.J. (2012). Tesis de Licenciatura. UNAM. Facultad de Química. Asesora: Dra. G. Yazmín Arellano S.