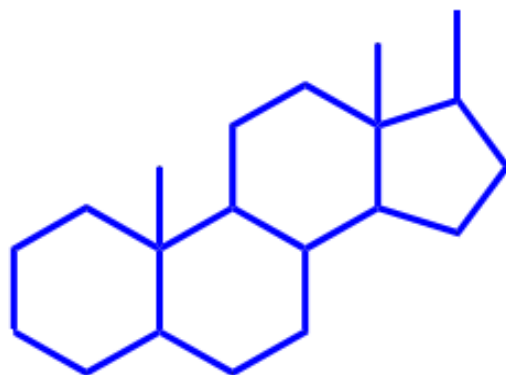
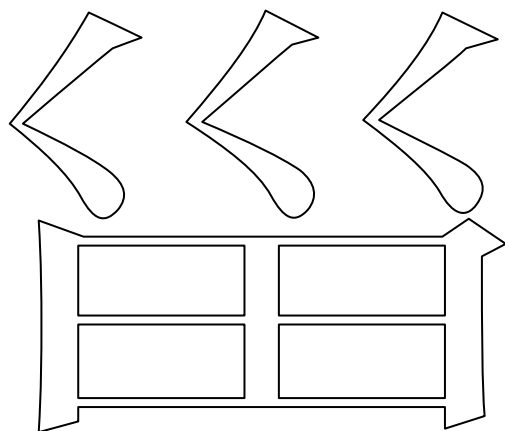




甾体激素类药物

Steroid Hormone Drugs

什么是甾体(Steroid)



环戊烷并多氢菲

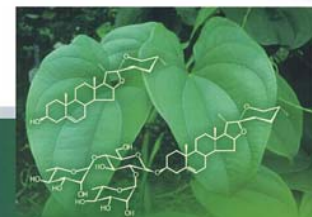
第二十二章 非甾体抗炎药



天然产物化学 丛书

甾体化学

谭仁祥 主编 王文制 副主编



化学工业出版社

什么是激素 (Hormone) :

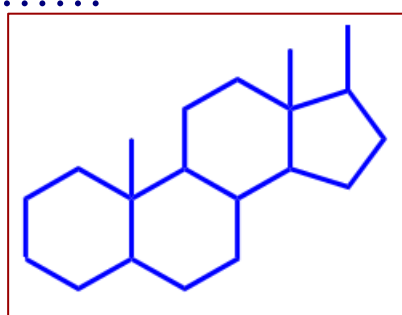
A *hormone* (from Greek - "impetus") is a chemical released by a cell in one part of the body, that sends out messages that affect cells in other parts

激素是由动物体内各种内分泌腺分泌的一类具有生理活性的化合物，它们直接进入血液或淋巴液中循环至体内不同组织和器官，对各种生理机能和代谢过程起着重要的协调作用。

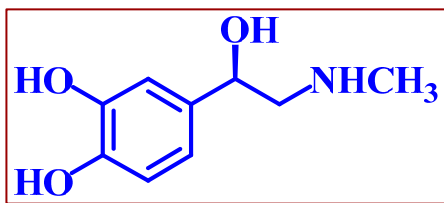
激素可根据化学结构分为两大类：一类为含氮激素，它包括胺、氨基酸、多肽和蛋白质；另一类即为甾族化合物。

激素的按化学性质可细分为：

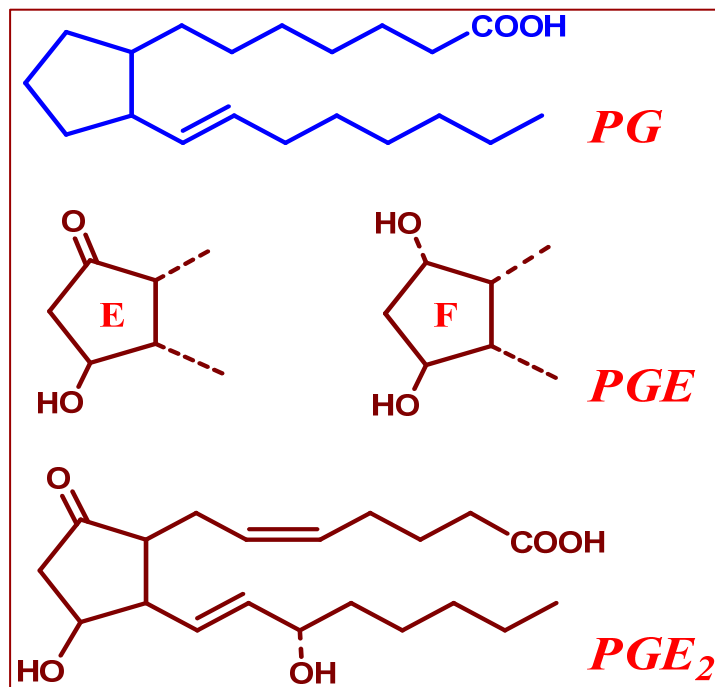
- ①类固醇激素（甾体激素），如肾上腺皮质激素，性激素等。
- ②多肽及蛋白质激素，如垂体前叶激素，胰岛素等，由氨基酸组成。
- ③胺类激素，如肾上腺素等，去甲肾上腺素等，其分子量小，结构简单。
- ④脂肪酸衍生物如前列腺素，其分子结构为不饱和脂肪酸。



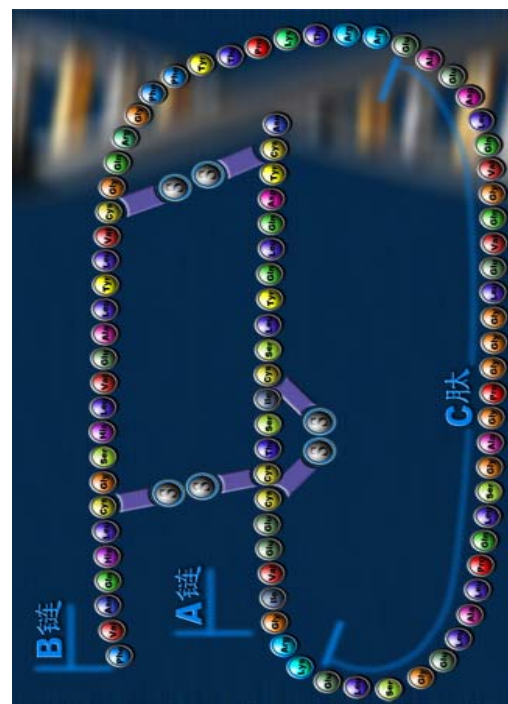
甾体母核



肾上腺素



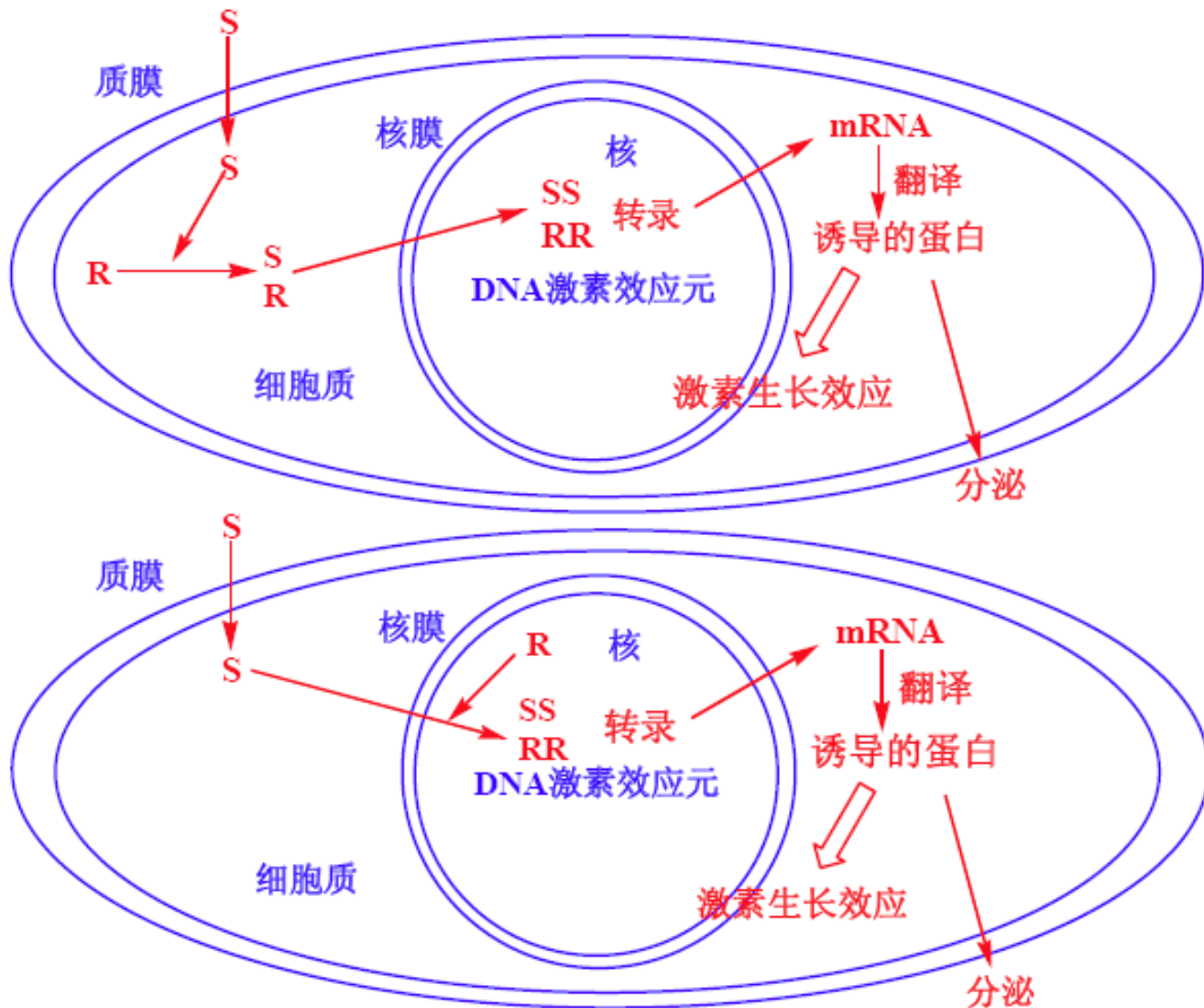
前列腺素



人胰岛素
(51个氨基酸组成)

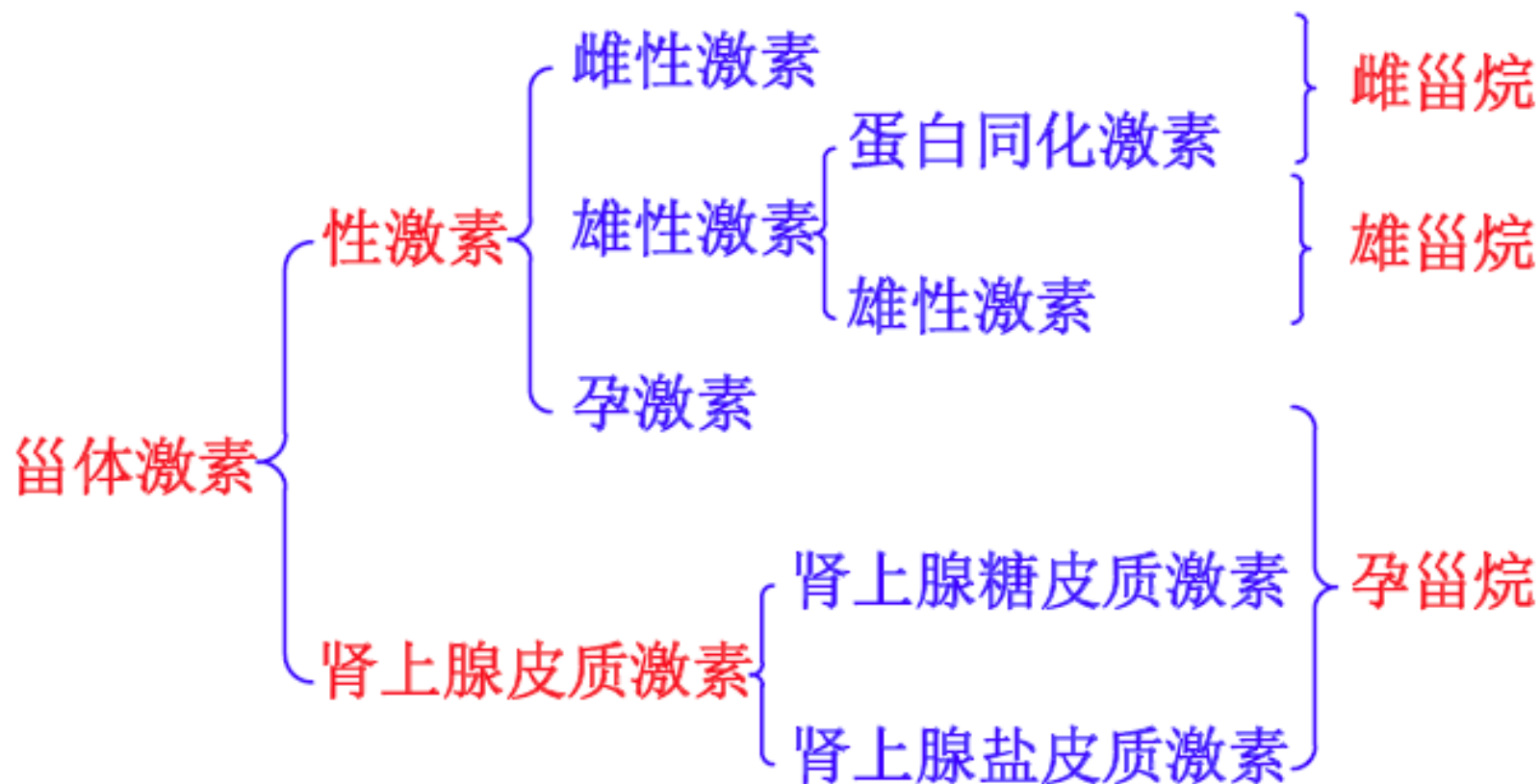
第一节 甾体药物概述

甾体激素的作用机制



第一节 甾体药物概述

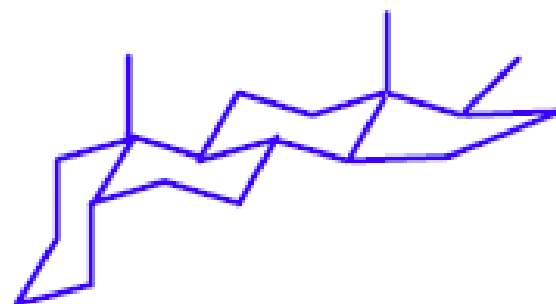
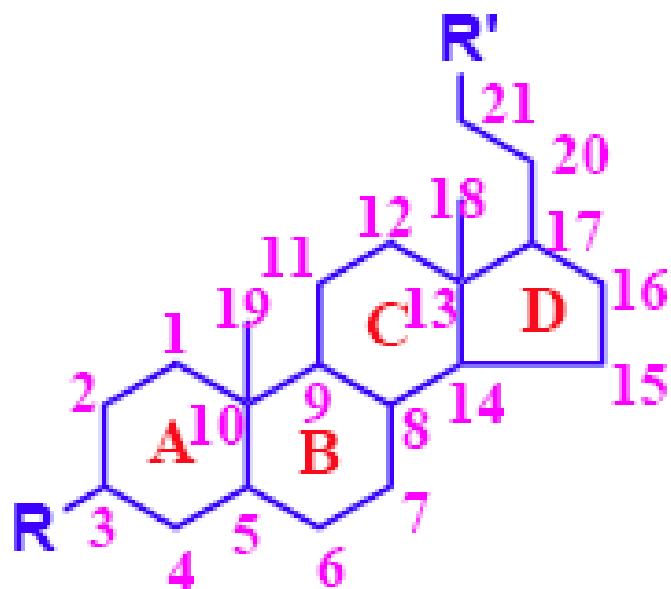
甾体激素的分类



第一节 甾体药物概述

甾体激素的结构:

- 基本母核环戊烷并多氢菲（甾环）
- ABCD环均为反式稠合
- 注意编号

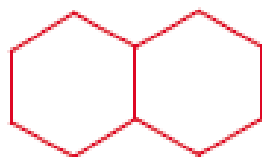


A/B呈顺式稠合

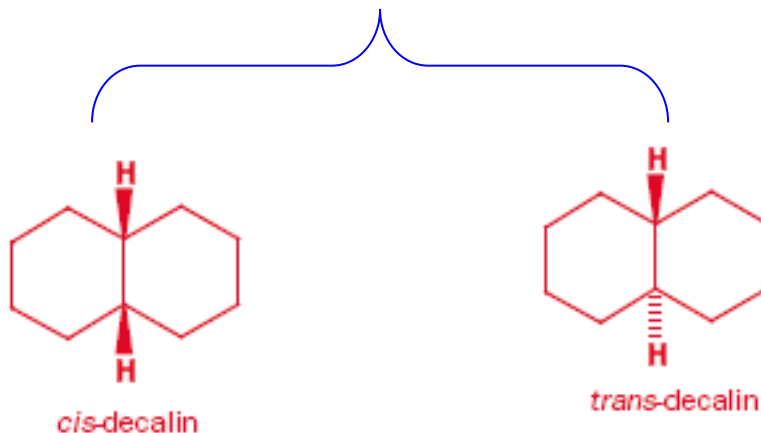


A/B呈反式稠合

稠合方式:



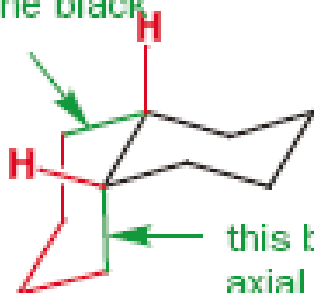
decalin



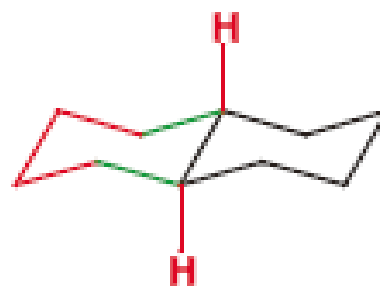
cis-decalin

trans-decalin

this bond is an equatorial substituent on the black ring



this bond is an axial substituent on the black ring

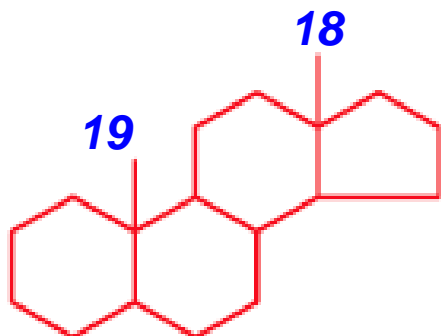


both green bonds are equatorial substituents on the black ring

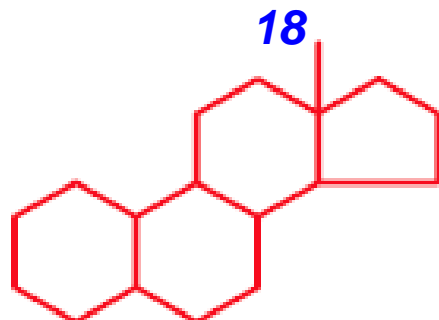
第一节 甾体药物概述

甾体激素的基本母核:

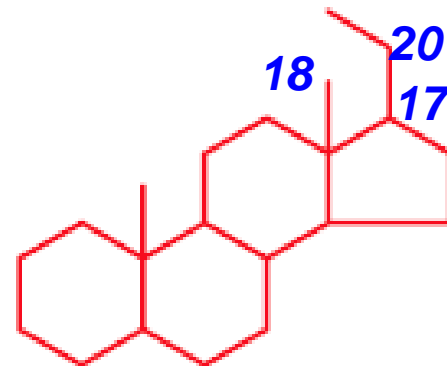
- 雄甾烷 *Androstane* (andro- 男性的, 阳刚的)
- 雌甾烷 *Estrane* (estral- 动情期的, 求偶的)
- 孕甾烷 *Pregnane* (preg- 怀孕的)



雄甾烷

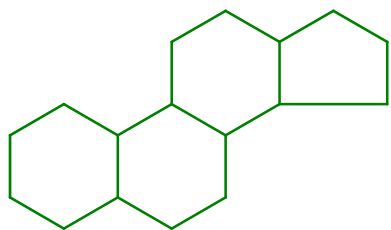


雌甾烷

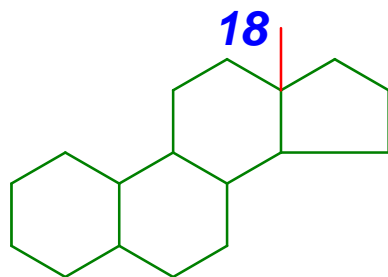


孕甾烷

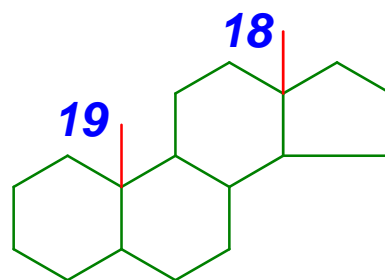
第一节 甾体药物概述



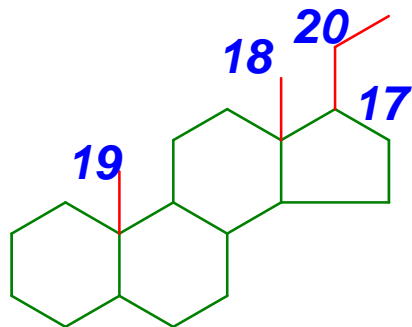
甾烷 (gonane)



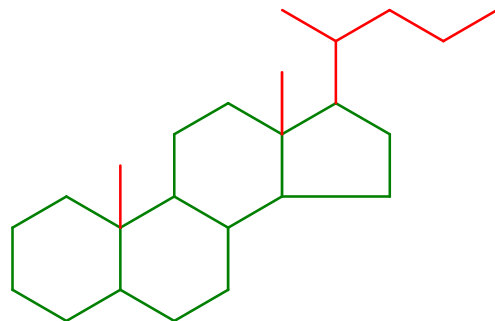
雌甾烷 (estrane)



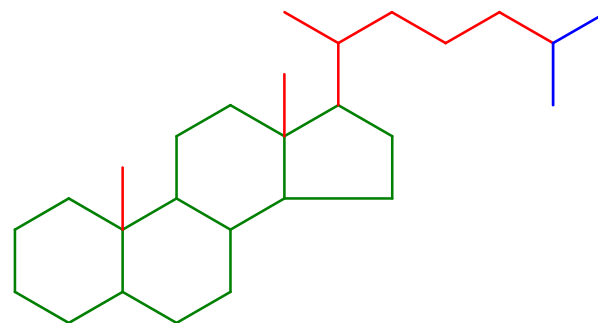
雄甾烷 (androstane)



孕甾烷 (prgnane)



胆烷 (cholane)



胆甾烷 (cholestane)

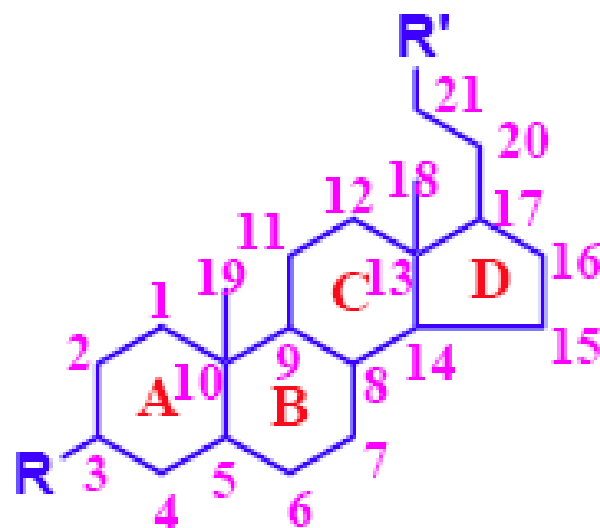
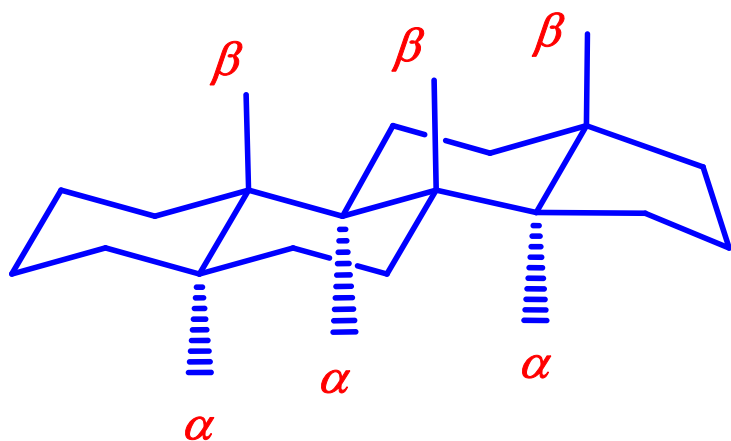
第一节 甾体药物概述

甾体化合物取代基的构型:

环上取代基与两角甲基在同一边的称 β -构型，直线表示

环上取代基与两角甲基在相反一边的称 α -构型，虚线表示

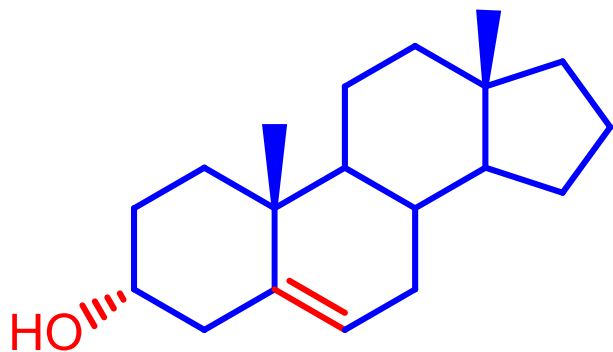
构型不定的称 ξ -构型，波纹线表示



第一节 甾体药物概述

甾体激素母核上双键的表示方法

Δ 表示环上的双键， Δ^5 表双键在甾环5,6位。



$3\alpha\text{-OH-}\Delta^5\text{-雄甾烷}$

命名

通用名：国际上被公众所认可的药物名称。

如：醋酸可的松(Cortisone acetate)、黄体酮

(Progesterone)、

睾酮(Testosterone)以及雌二醇(Estradiol)等。

系统命名：根据取代基在母核上所处的位置号码，

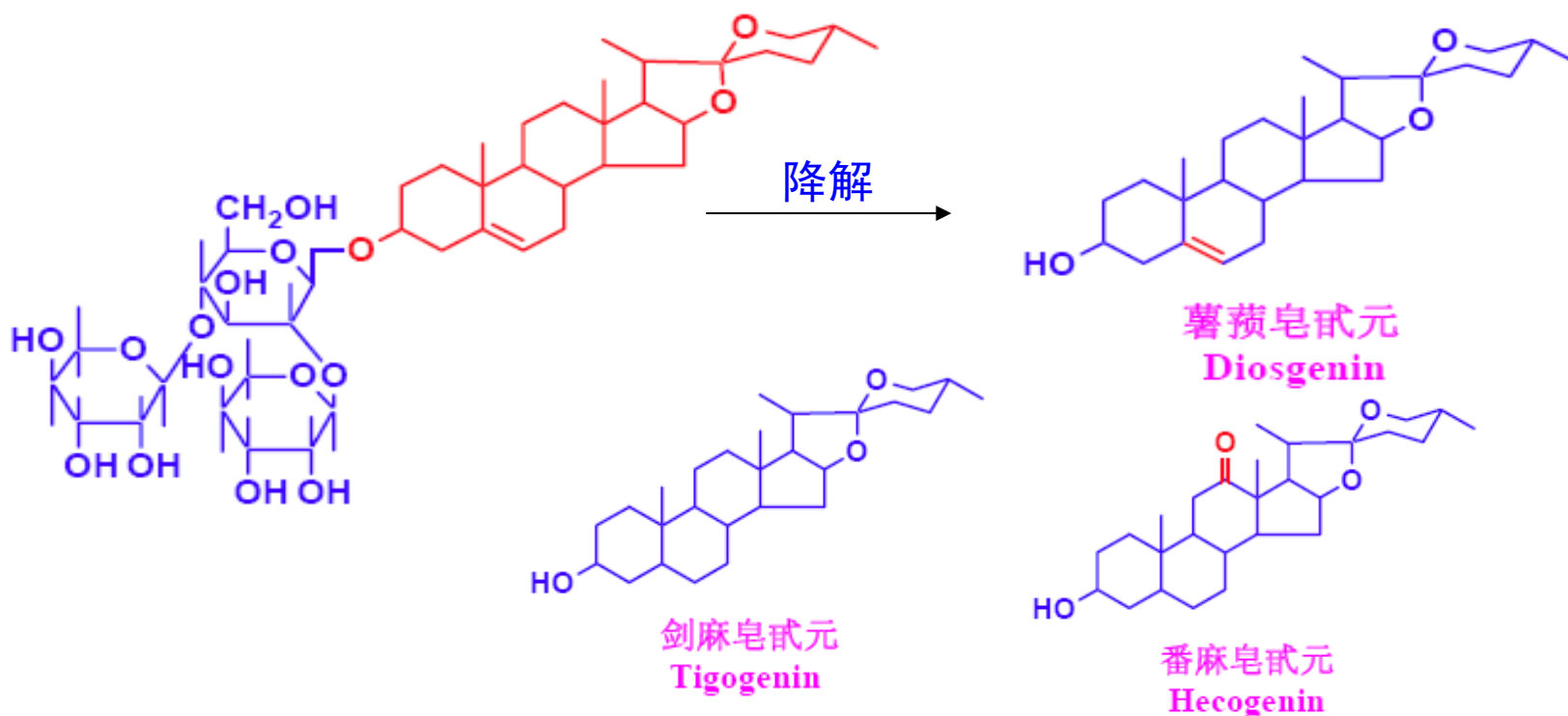
再加上其构型来命名的。

第一节 甾体药物概述

甾体激素化学/甾体药物的发展历史：

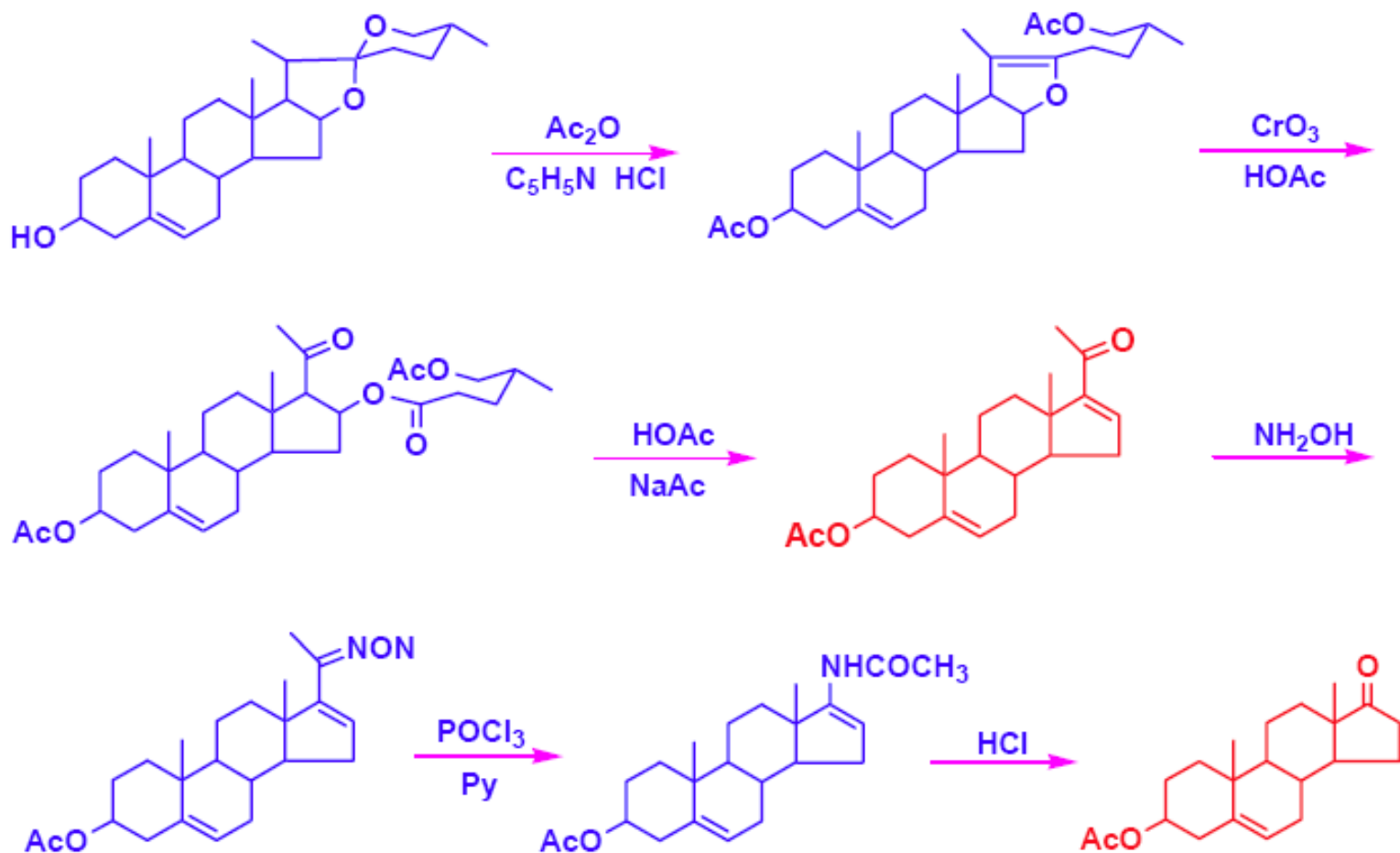
1930'：动物腺体——雌酚酮等，阐明化学结构，实验室全合成成功，学科建立。

1940'：半合成，推动发展。



第一节 甾体药物概述

重要中间体的合成



1950'：可的松等能有效治疗类风湿性关节炎等，逐步从替补治疗扩大到更广泛领域。

1950'：微生物转化法合成甾体类化合物，合成方法趋于完善。

1960'：甾体避孕药，使用人数至上亿，推动工业生产水平的提高。

1970'：全合成实现工业化生产。

1980'：发展趋于缓慢。

几十种疗效确切、副作用小、使用安全的甾体激素类药物被收载进各国药典。

第二节 雌激素和抗雌激素

Estrogens and Antiestrogens

◆ 雌激素生理作用：

促进和维持女性生殖器官和副性征的发育。

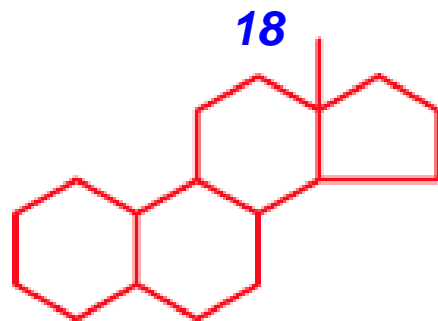
◆ 雌激素类药物的临床应用：

更年期综合症、骨质疏松、卵巢功能不全等。

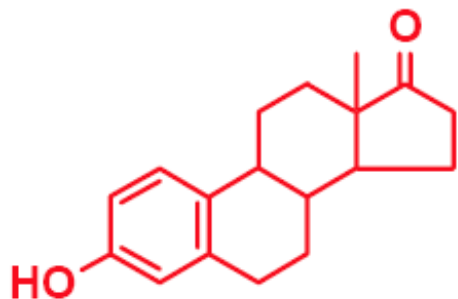
雌激素 { 甾体雌激素
非甾体雌激素

一、甾体雌激素

结构特征：A环芳香化的雌甾烷

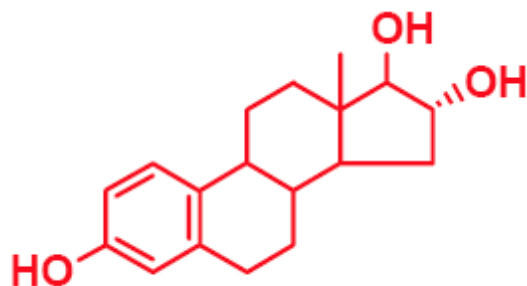


雌甾烷



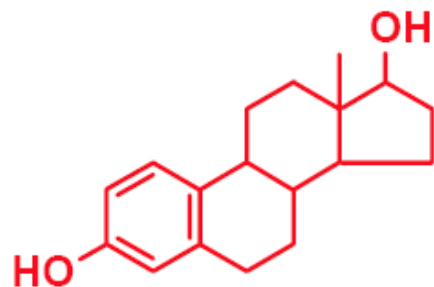
雌酚酮(Estrone)

活性：1/3



雌三醇(Estriol)

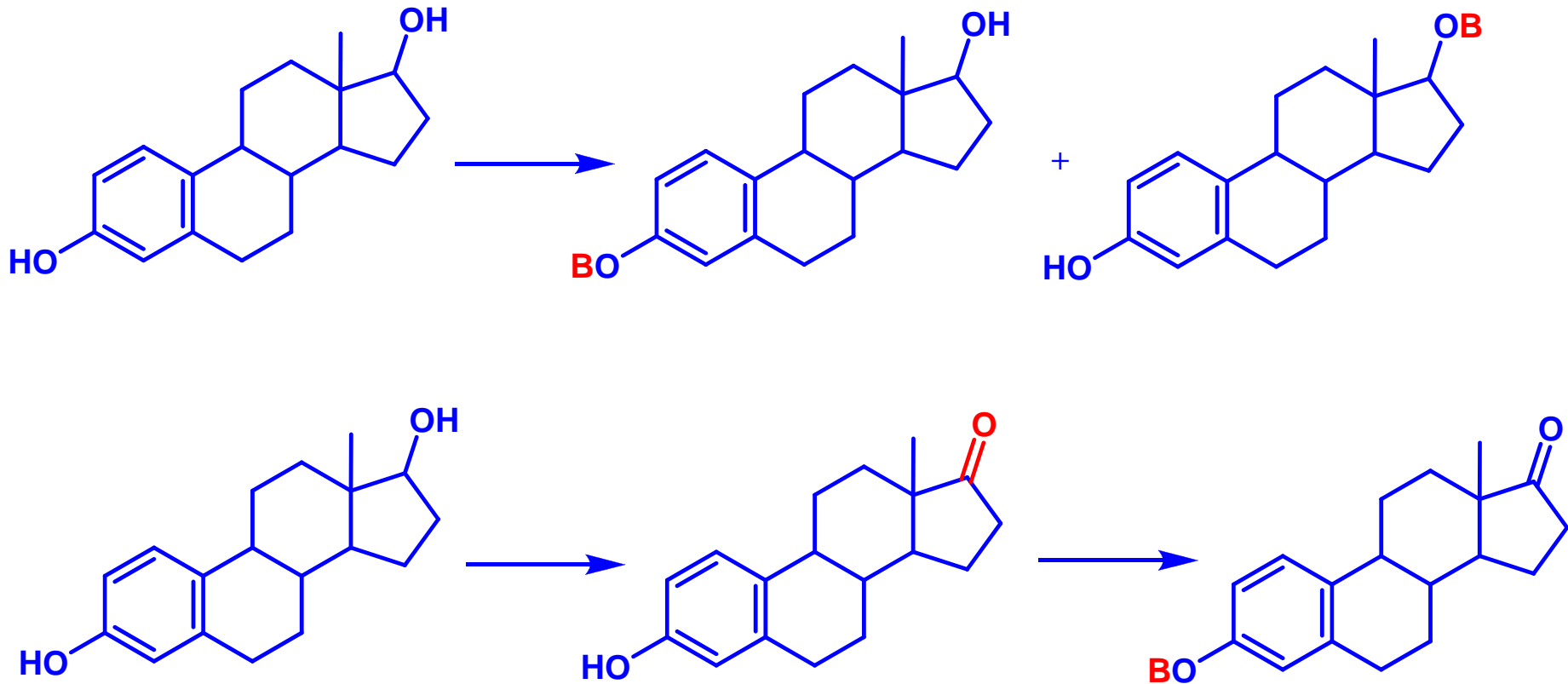
活性：1/10



★雌二醇(Estradiol)

活性：1

雌二醇的代谢



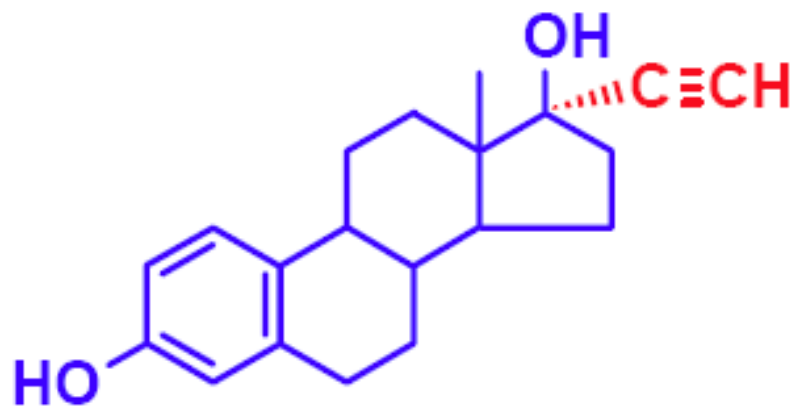
B=HSO₄⁻ 或葡萄糖醛酸根

雌二醇的结构改造

可从皮肤、黏膜、肌肉和胃肠道等途径吸收，口服后在肝脏内迅速代谢失活。

由于雌二醇的活性相当高，因此在结构修饰时考虑的问题已不是活性，而是希望获得使用方便、药效持久、作用专一或副作用少的药物。

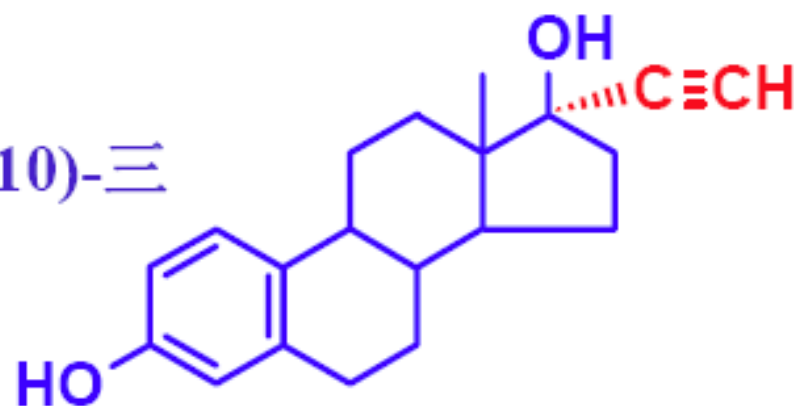
★炔雌醇(Ethinylestradiol)



17位乙炔基的引入，避免17位的氧化代谢，且17位羟基与硫酸酯的结合受阻，失活变慢。

★炔雌醇(Ethinylestradiol)

3-羟基-19-去甲-17 α -孕甾-1,3,5(10)-三
烯-20-炔-17-醇



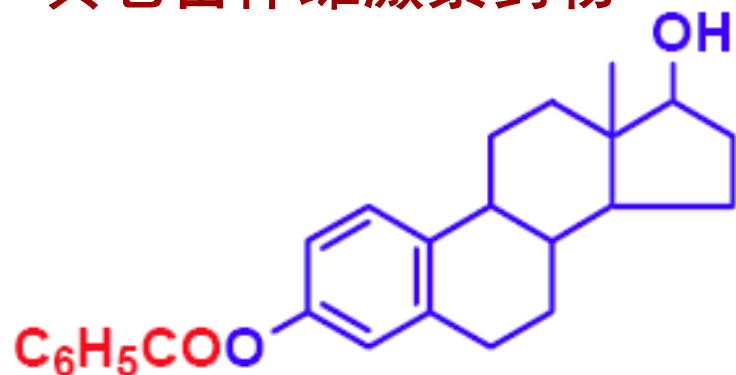
与硝酸银反应生成白色沉淀



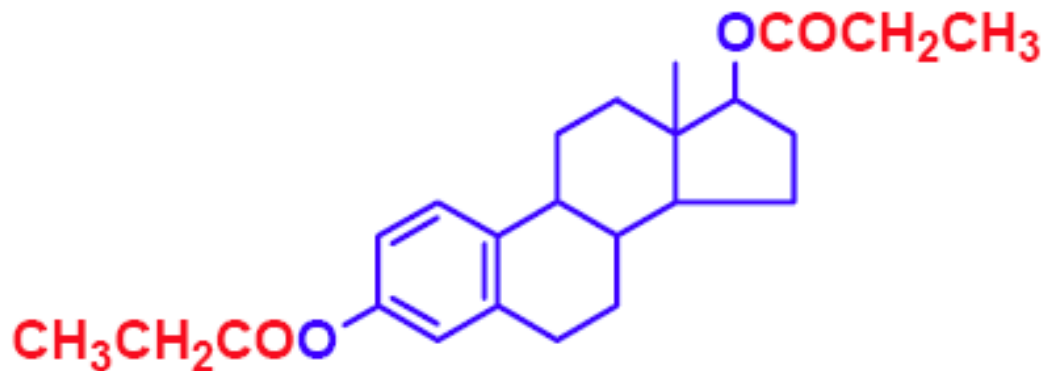
硫酸中呈红色，反射光中显黄绿荧光，加水稀释呈玫瑰红凝聚状沉淀。

作用：口服有效的雌激素，避孕药的有效成分。

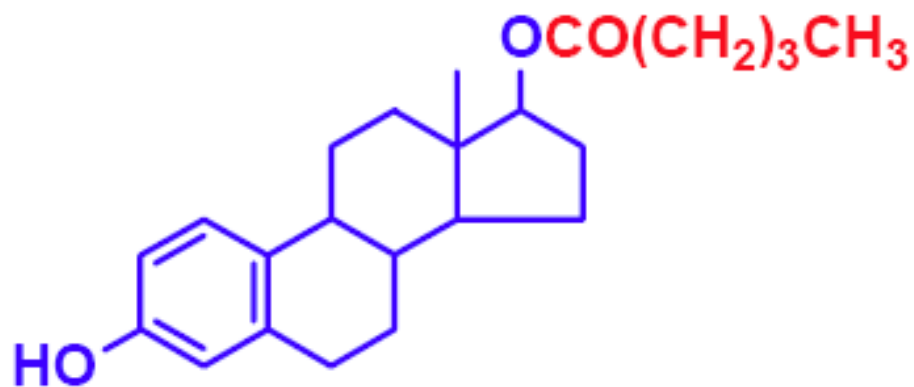
其它甾体雌激素药物



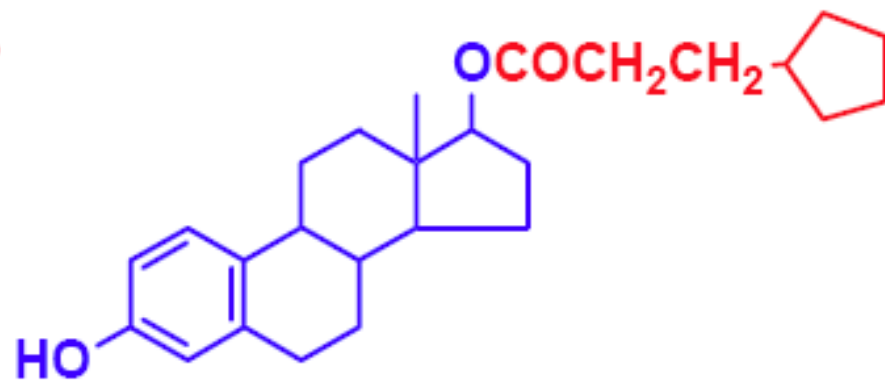
3-苯甲酸雌二醇



3,17-二丙酸雌二醇

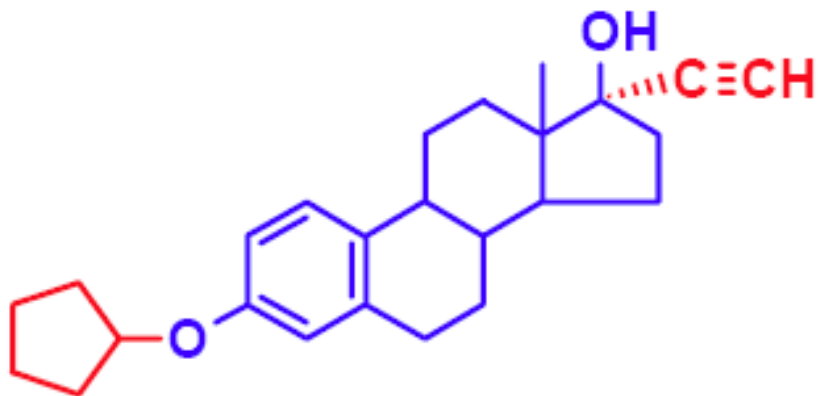


17-戊酸雌二醇

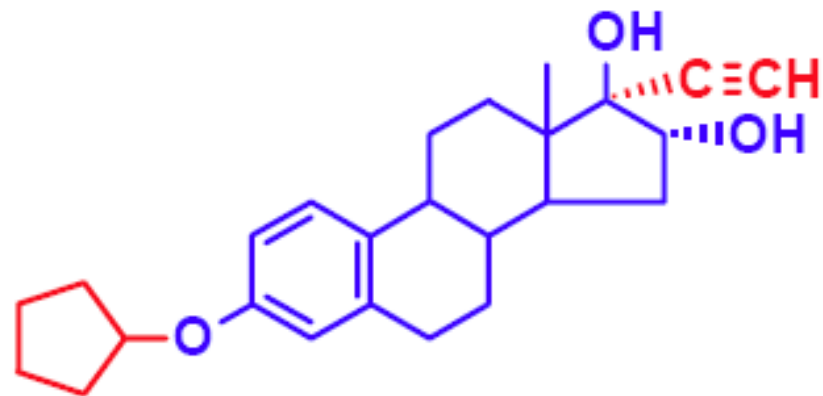


17-环戊基丙酸雌二醇

其它甾体雌激素药物



炔雌醚
Quinestrol



尼尔雌醇
Estradiol valerate

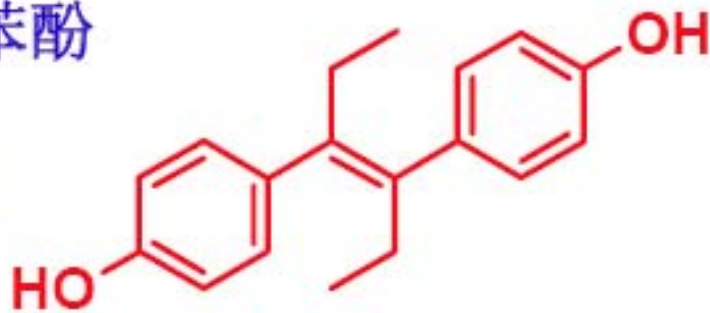
二、非甾体雌激素

结构特征：反式二苯乙烯类

▲己烯雌酚(Diethylstilbestrol)

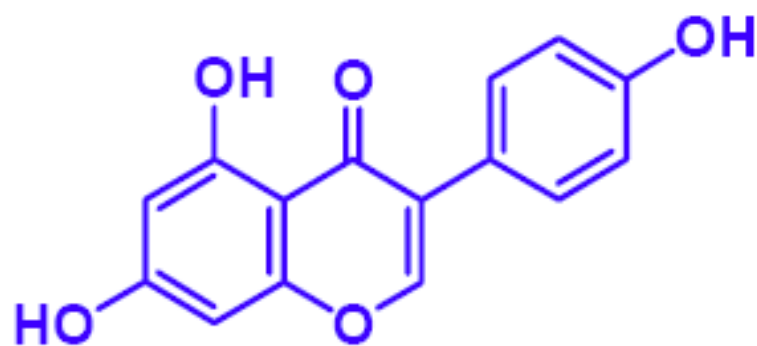
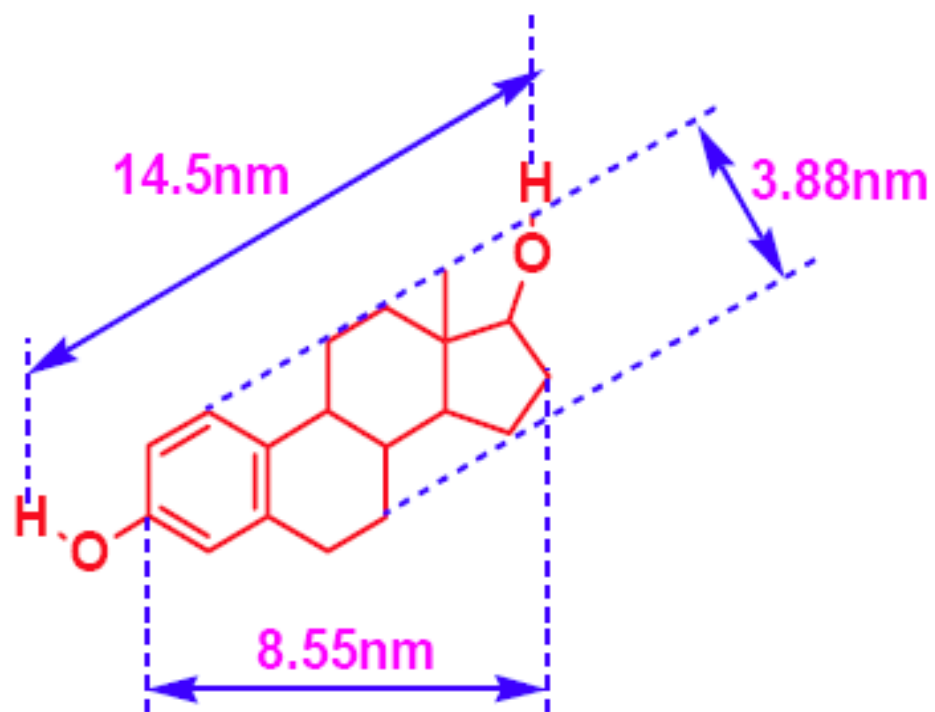
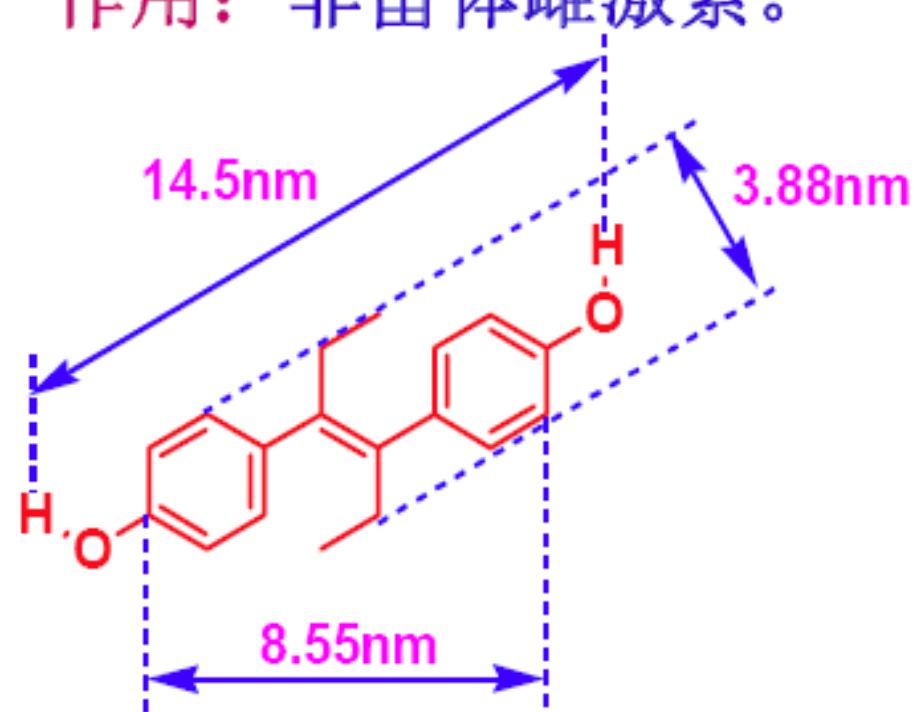
(*E*)-4,4'-(1,2-二乙基-1,2-亚乙烯基)双苯酚

不溶于水，溶于稀氢氧化钠。加硫酸显橙黄色，加水稀释，颜色消失。

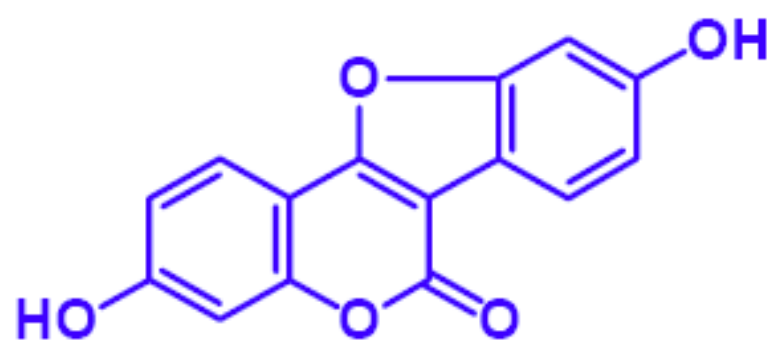


- 药理作用与雌二醇相同，活性更强。
- 避孕药/有时用作事后避孕药。

作用：非甾体雌激素。



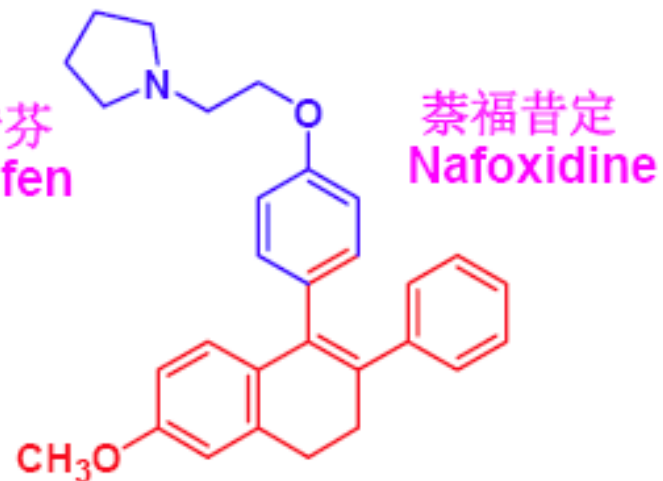
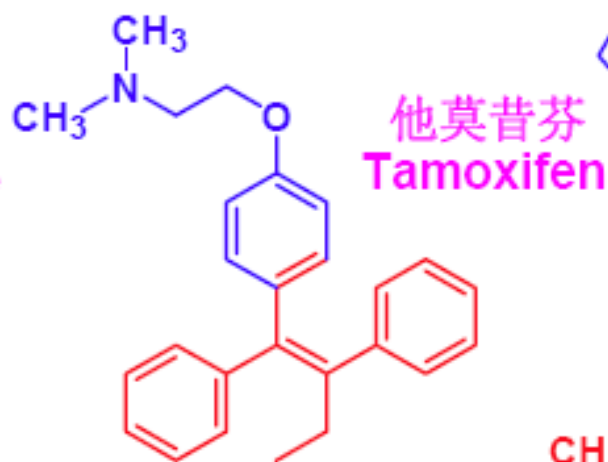
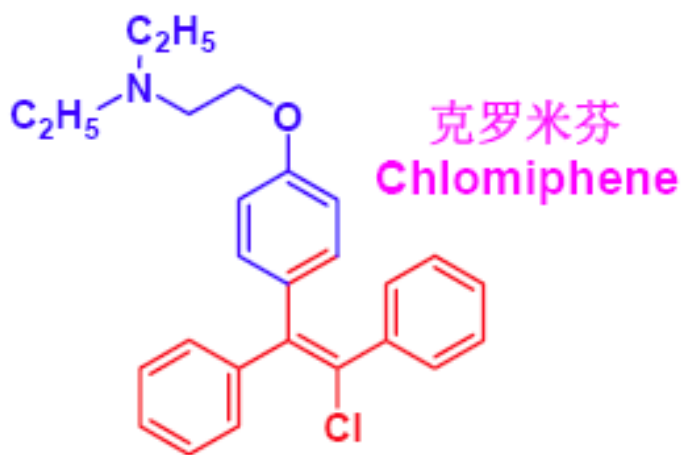
金雀异黄素
Genistein



考迈斯托醇
Coumestrol

三、抗雌激素

结构特征：三苯乙烯类



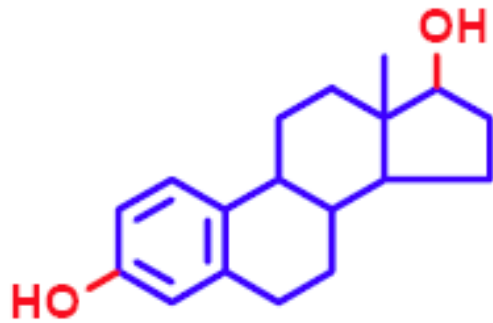
抗雌激素作用产生的原因：

在靶细胞中竞争性阻断雌激素与受体的结合；与受体的结合作用较强且持久；形成生物活性较低的抗雌激素-受体复合物。

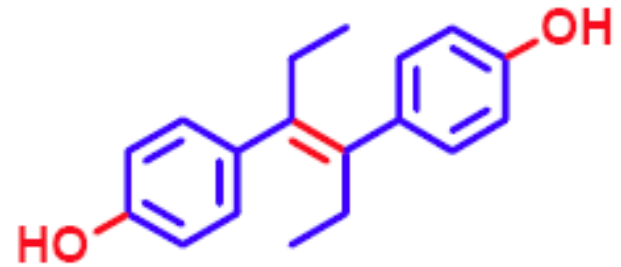
- 难以进入靶细胞的细胞核；
- 即使少量进入细胞核，也不能与核染色体的受体部位结合；
- 同时干扰雌激素受体的循环。

雌激素小结

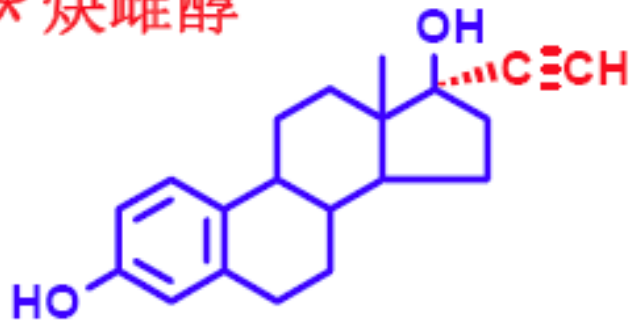
* 雌二醇



Δ 己烯雌酚



* 炔雌醇

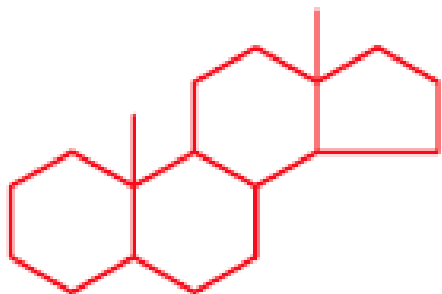


第三节 雄性激素、同化激素和抗雄性激素

Androgenic, Anabolic Hormones and Androgen Antagonists

一、雄性激素:

- ◆作用：雄性激素样作用，维持男性生殖器官和副性征的发育
- ◆副作用：蛋白同化作用

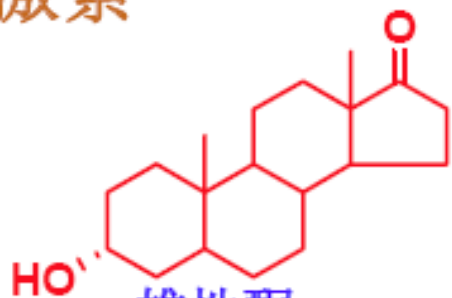


雄甾烷



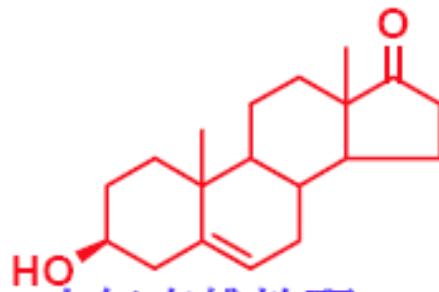
对差向异构体的命名，可在最常用的习惯名称前加“表”字。

天然雄激素



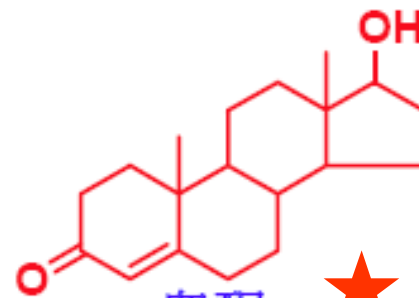
雄性酮

Androsterone



去氢表雄性酮

Dehydroepiandrosterone



睾酮

Testosterone



- 1931年，Butenandt从15吨男子的尿中分离得到15mg雄酮结晶
- 1935年又从雄仔牛睾丸中提取制得睾酮。同年人工合成成功。
- The Nobel Prize in Chemistry 1939。

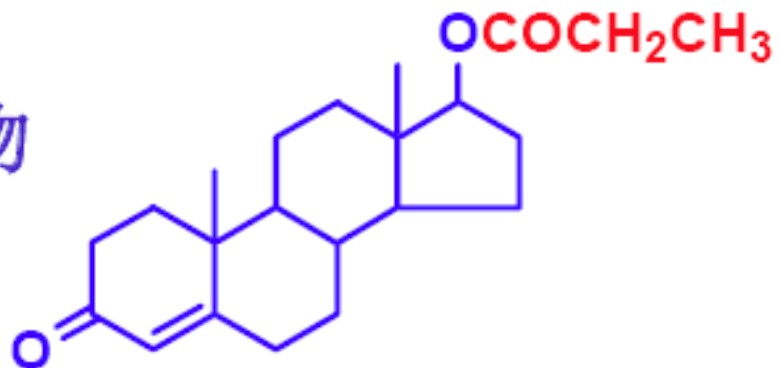
Adolf Butenandt

合成雄激素

★ 丙酸睾酮 (Testosterone propionate)

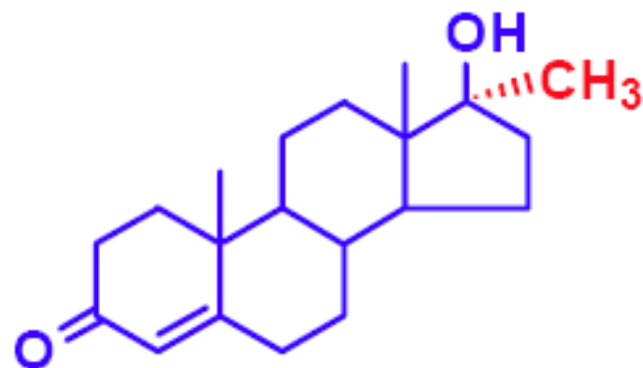
简称丙睾酮, 睾酮的长效衍生物

睾酮, 口服, 首过效应, 代谢失活



甲睾酮 (Methyltestosterone)

口服有效的雄激素。



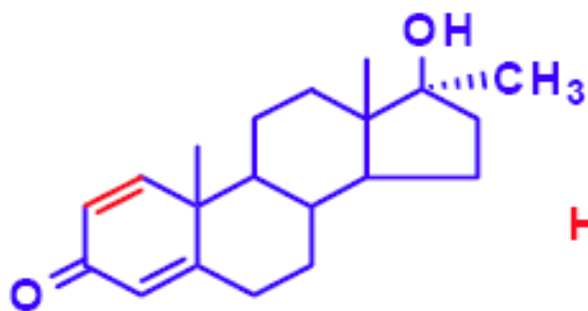
二、同化激素:

◆作用: 蛋白同化作用

◆副作用: 雄性激素样作用

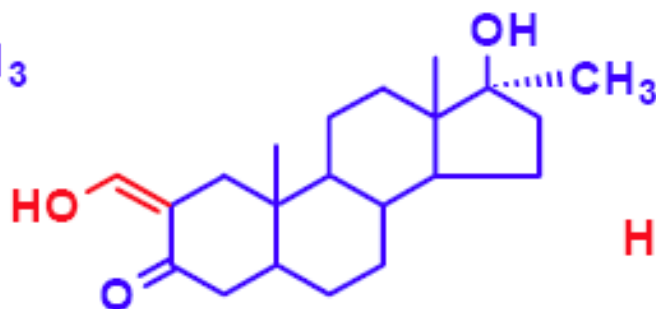
} 难以完全分开

A环的改造



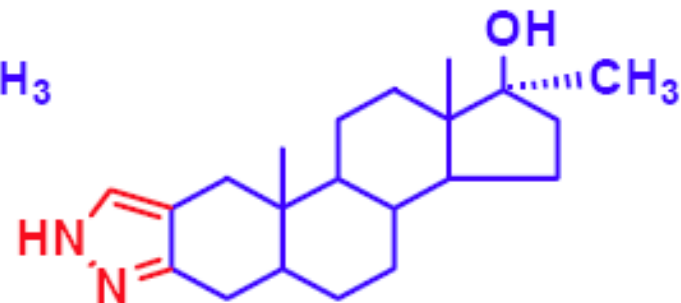
美雄酮

Methandienone



康复龙

Oxymetholon

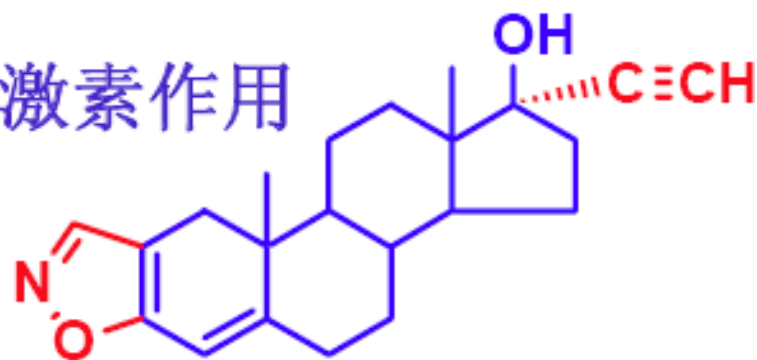


康利龙

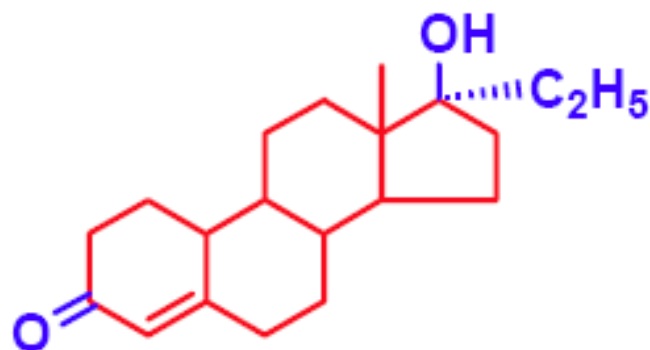
Starozolol

达那唑(Danazol)

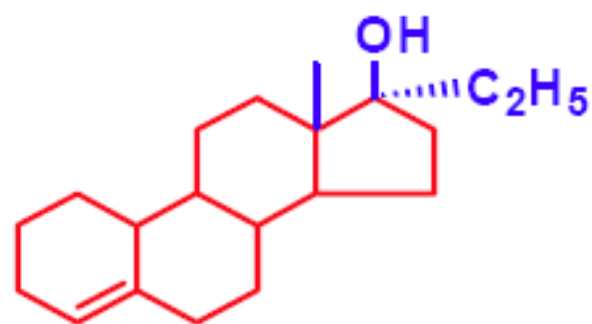
弱雄激素, 蛋白同化作用和抗孕激素作用



19-去甲基



诺乙雄龙
Norethandrolone

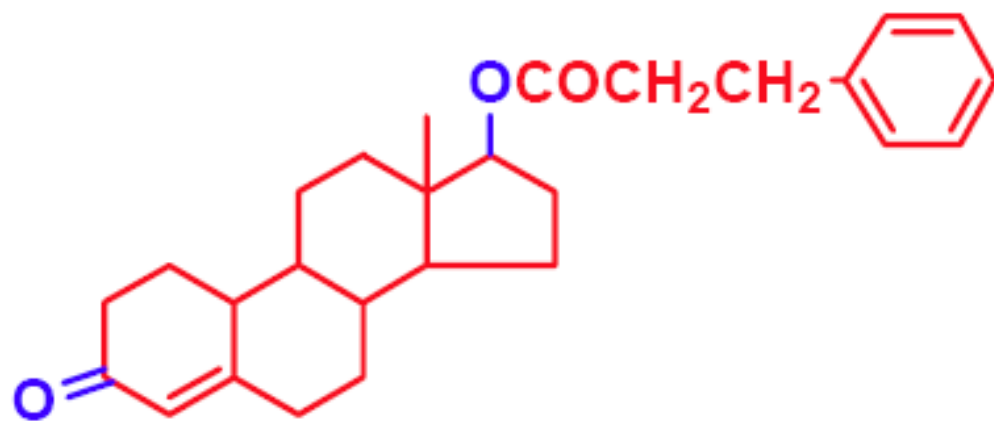


乙烯雌醇
Ethylestrenol

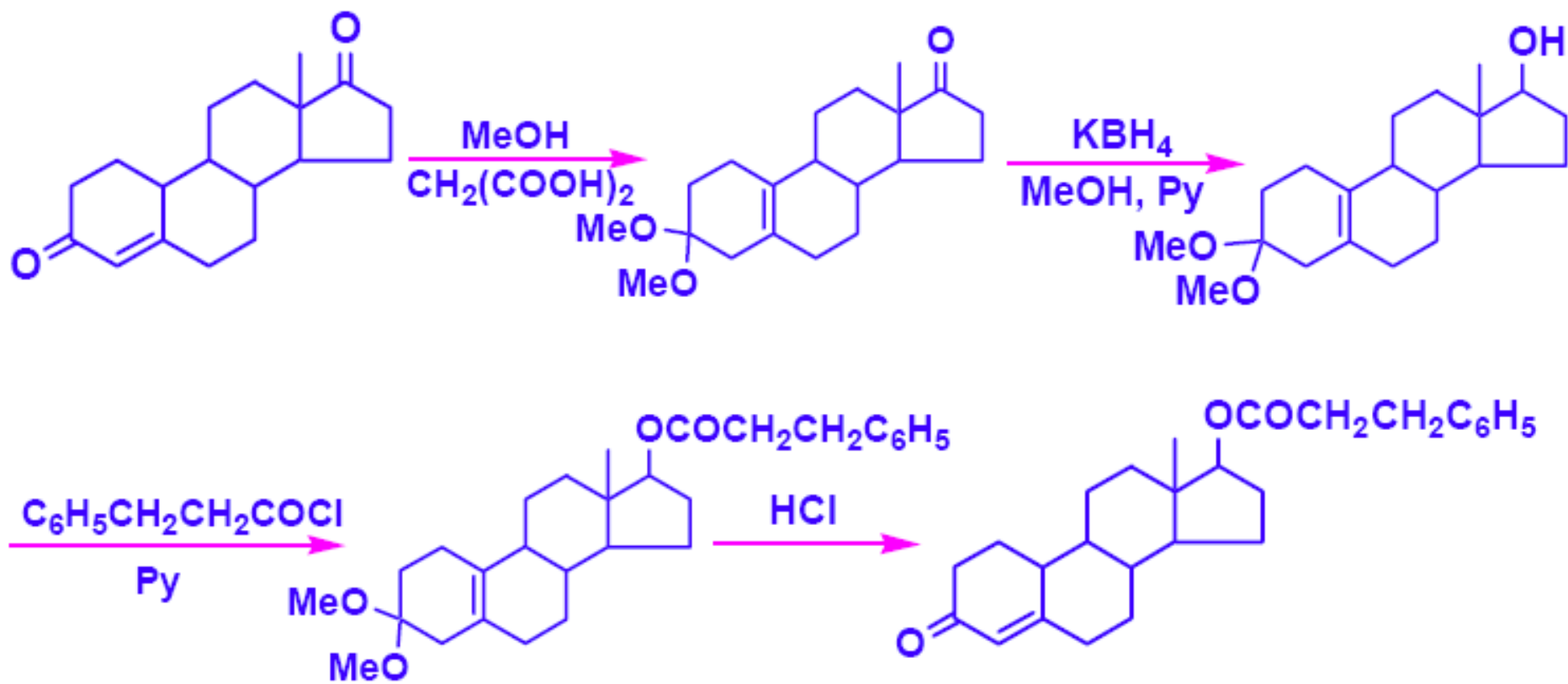
★ 苯丙酸诺龙 (Nandrolone phenylpropionate)

又名多乐宝林

蛋白同化激素。



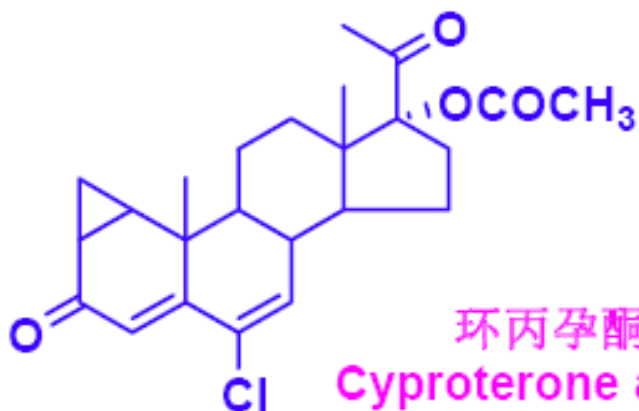
苯丙酸诺龙的合成



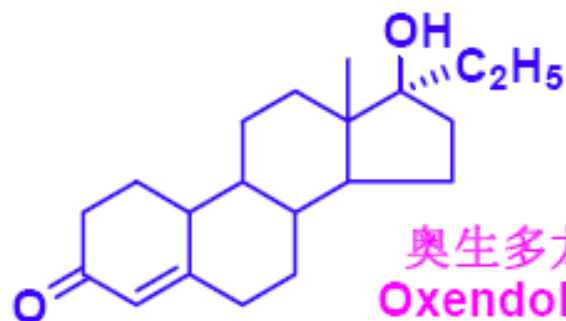
三、雄激素拮抗剂:

孕甾烷, 19-去甲基孕甾烷

抗雄激素: 能与受体结合, 起拮抗作用。



环丙孕酮
Cyproterone acetate



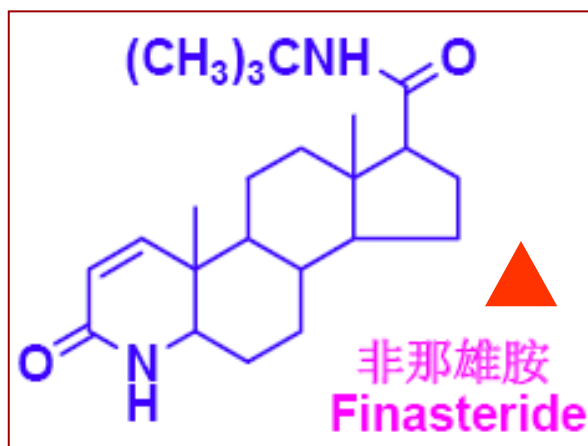
奥生多龙
Oxendolone

雄激素生物合成抑制剂: 5 α -还原酶抑制剂。

雄甾烷



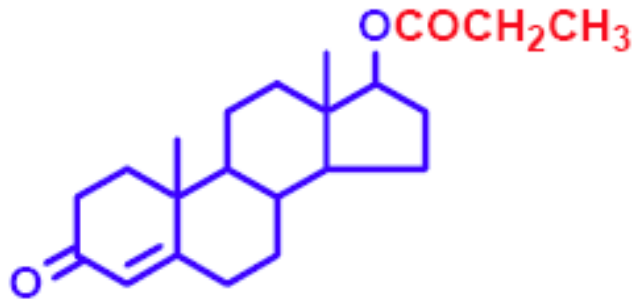
二甲去氢孕酮
Medrogesterone



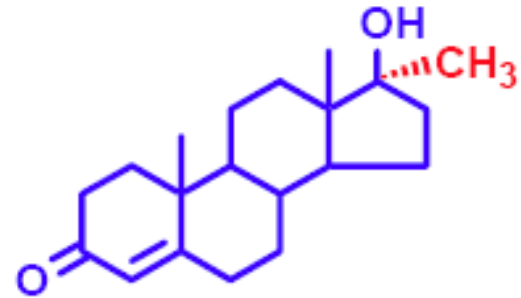
非那雄胺
Finasteride

雄性激素小结

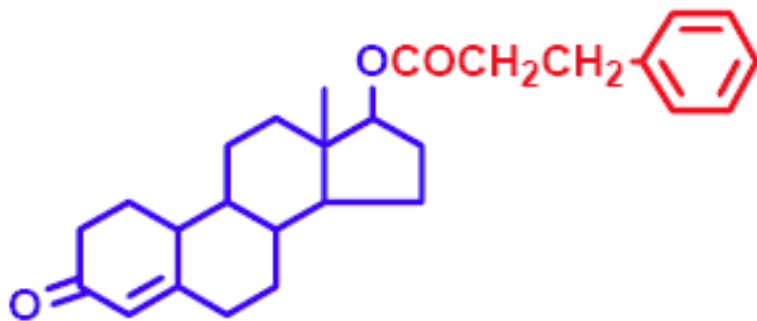
★丙酸睾酮



★甲睾酮



★苯丙酸诺龙



第四节 孕激素和抗孕激素

GestageneHormones and AntigestageneHormones

◆孕激素生理作用：

对子宫内膜的分泌转化、蜕膜化过程、维持月经周期及保持妊娠等有重要作用。

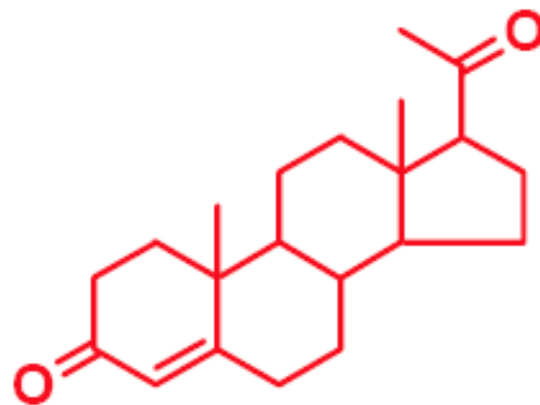
◆临床应用：

孕激素替补疗法、女性避孕药。

★黄体酮(Progesterone)

孕甾-4-烯-3,20-二酮，又名孕酮。

在空气中稳定，对光和碱敏感。

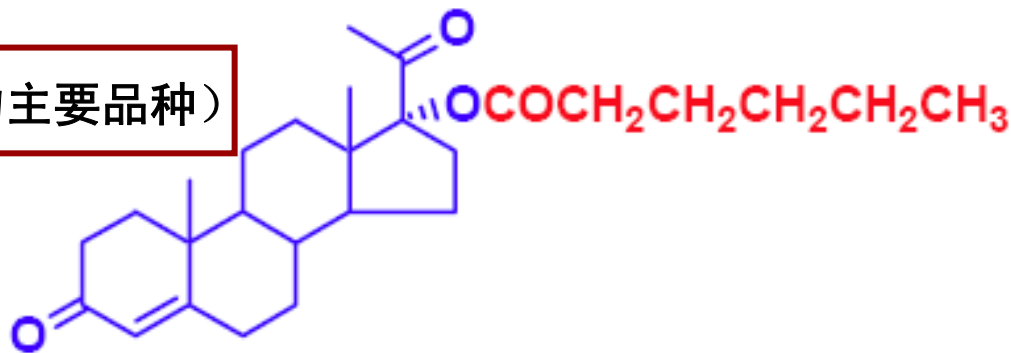


体内易代谢失活

天然孕激素。1933年从母猪的黄体中分离出来，一年后确定结构。

孕酮类孕激素 (女性避孕药的主要品种)

己酸孕酮



▲ 醋酸甲地孕酮 (Megestrol acetate)

17 α -羟基-6-甲基孕甾-4,6-二烯-3,20-二酮醋酸酯

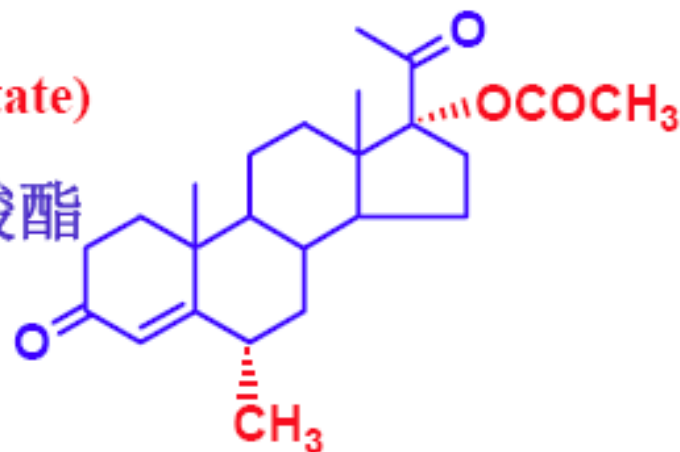
各种长效、缓效、局部使用避孕药的主药。



▲ 醋酸甲羟孕酮 (Medroxyprogesterone acetate)

17 α -羟基-6 α -甲基孕甾-4-烯-3,20-二酮 醋酸酯

又名甲孕酮、安宫黄体酮



19-去甲甾酮类孕激素

研究甾酮时意外发现，在17位引入乙炔基后雄激素作用减弱，显示出孕激素活性，且口服有效。

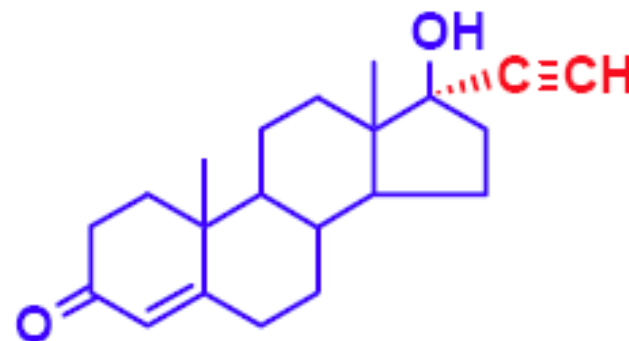
进一步研究表明可以去除19位甲基。



乙炔睾酮，妊娠素(Ethisterone)

17 β -羟基-17 α -乙炔基雄甾-4-烯-3-酮

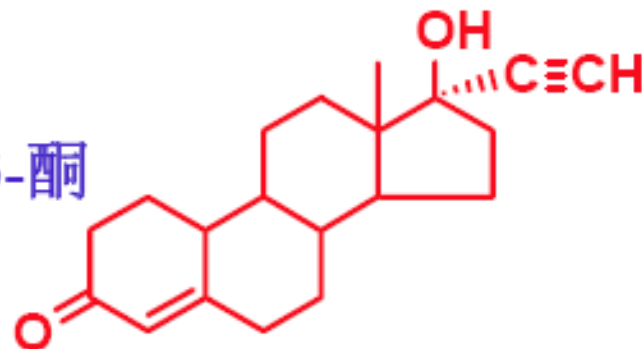
孕激素作用 5 x 黄体酮，雄激素活性1/10睾丸酮



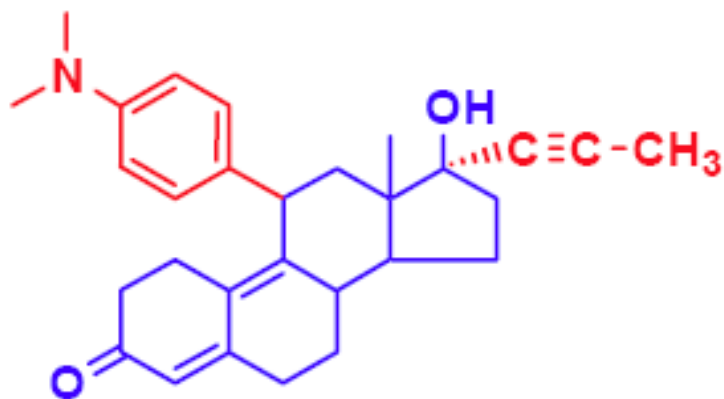
▲ 炔诺酮(Norethisterone)

17 β -羟基-19-去甲-17 α -孕甾-4-烯-20-炔-3-酮

孕激素作用 5 x 炔孕酮，雄激素活性1/10睾丸酮



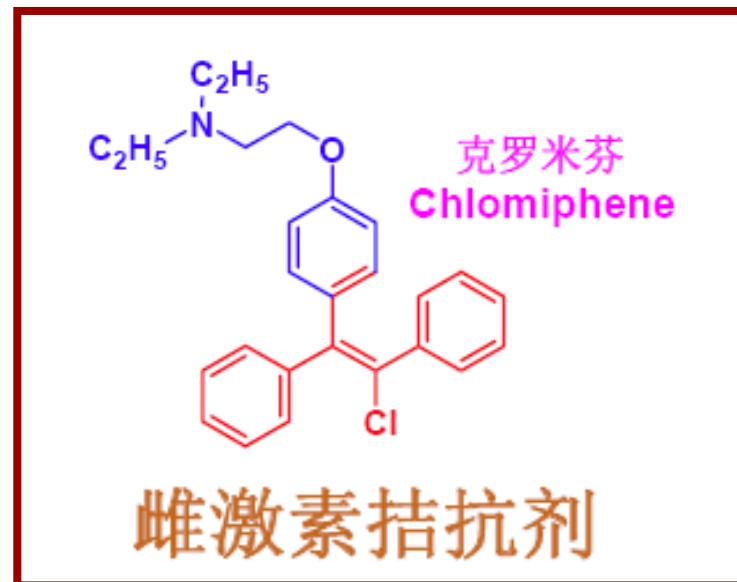
孕激素拮抗剂(Antiprogestins)



▲米非司酮(Mifepristone)

作用：孕激素拮抗剂，抗早孕。

米非司酮 + 米索前列醇，90-95%的完全流产率。必须孕早期使用！

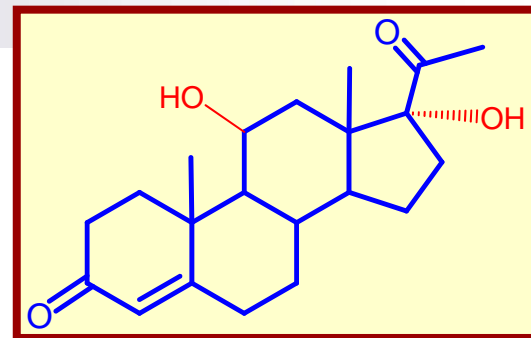


第五节 肾上腺皮质激素

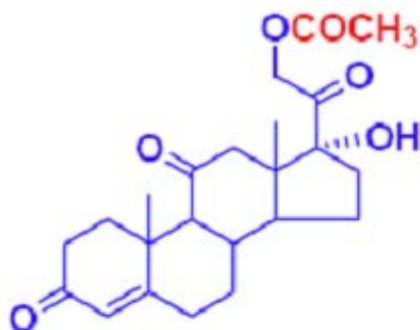
Adrenocorticoid Hormones

	盐皮质激素 <i>Mineralocorticoids</i>	糖皮质激素 <i>Glucocorticoids</i>
生理作用	调节水盐代谢、维持电解质平衡	调节糖、脂肪、蛋白质代谢，与生长发育有密切关系
结构特点	孕甾烷母核、 Δ^4 -3,20-二酮、21-OH、（11-OH或氧代）	
	一般无17-OH和11-氧代	一般有具有17-OH和11-氧代
代表结构	皮质酮类	可的松类
临床应用	肾上腺皮质功能不全	内用：关节炎、抗休克、哮喘、红斑狼疮等免疫反应病... 外用：抗炎（湿疹、皮炎等）

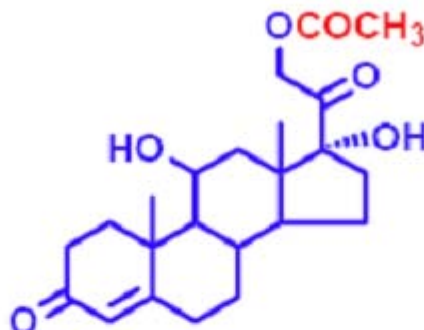
- 孕甾烷母核、 Δ^4 -3,20-二酮、21-OH、（11-OH或氧代）
- 同时具有17-OH和11-氧代
- 17-OH的化合物为可的松类，无17-OH为皮质酮类。



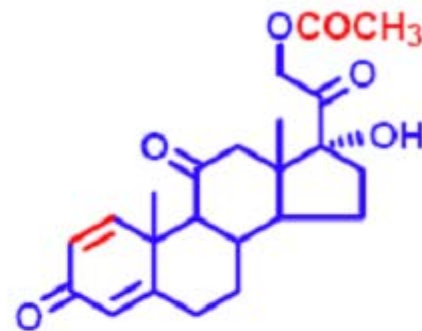
醋酸可的松



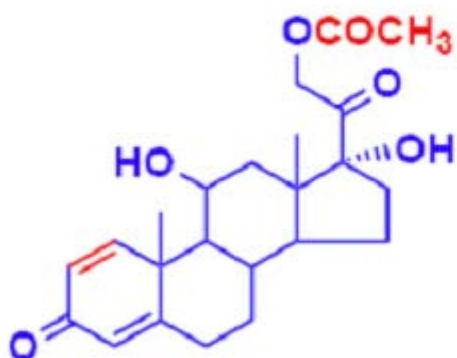
醋酸氢化可的松



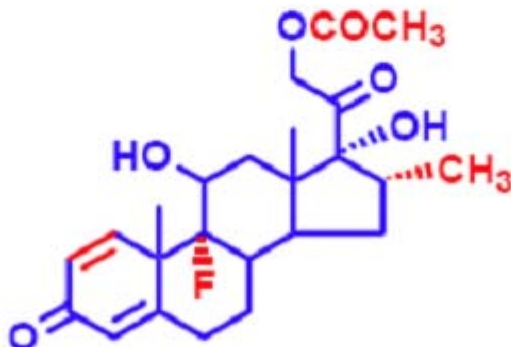
醋酸泼尼松



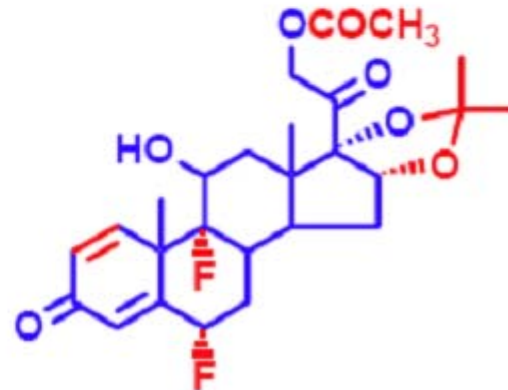
醋酸氢化泼尼松



★醋酸地塞米松

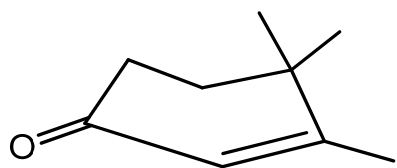
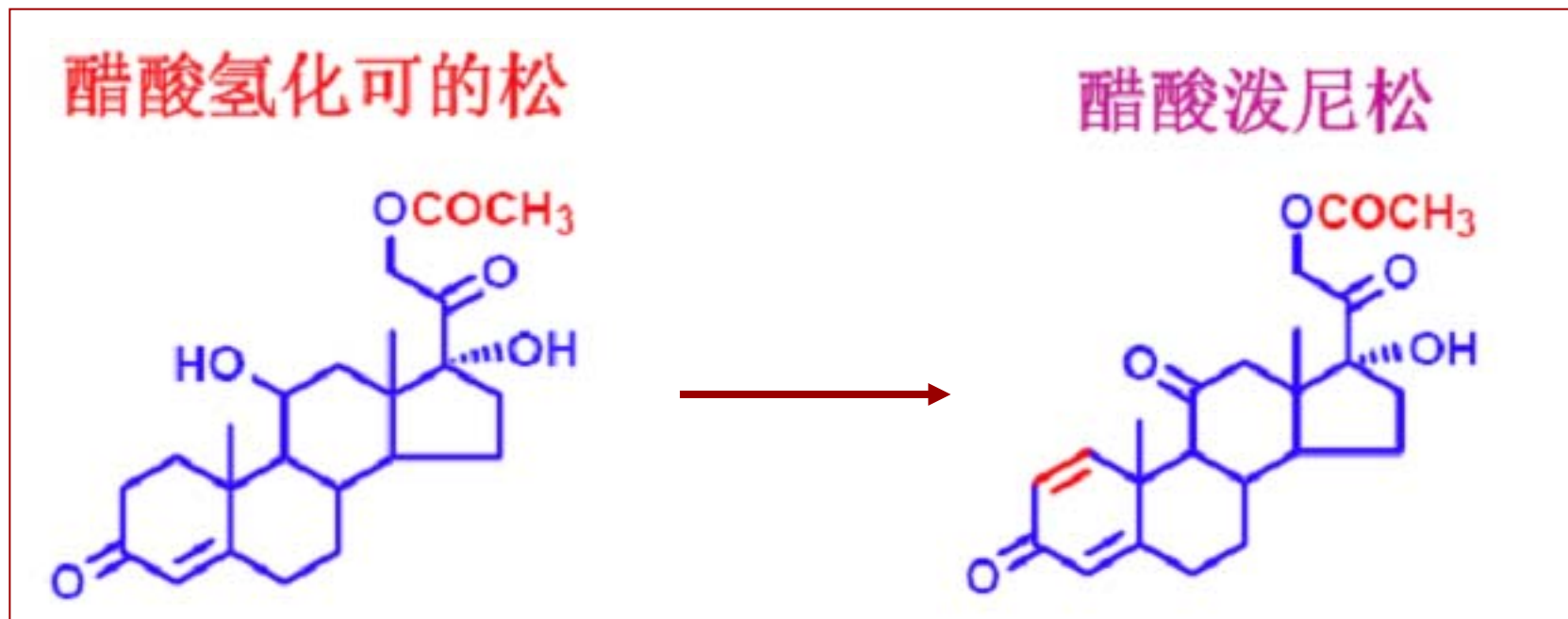


▲醋酸氟轻松

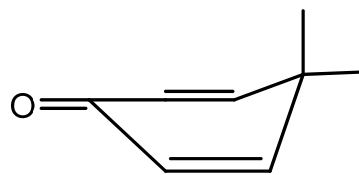


肾上腺皮质激素的构效关系

1. Δ^1 衍生物： 抗炎活性增强



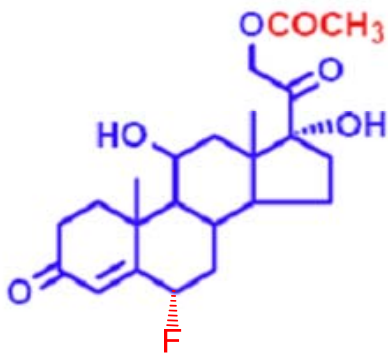
半椅式构象



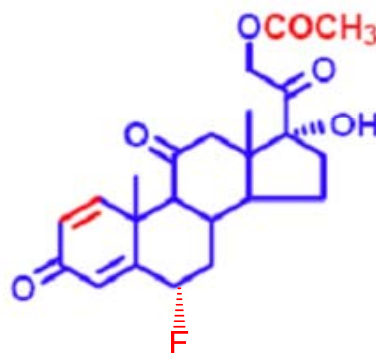
平船式式构象

2. 6 α -F, 9 α -F衍生物： 抗炎活性增强

6 α - 醋酸氢化可的松

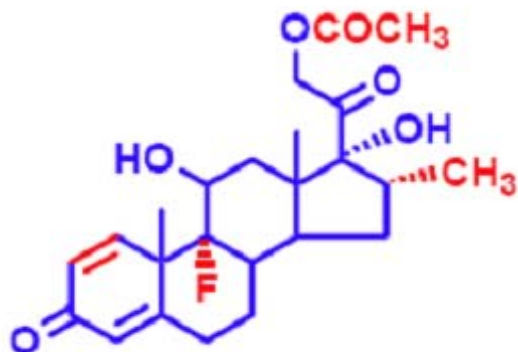


6 α - 醋酸泼尼松

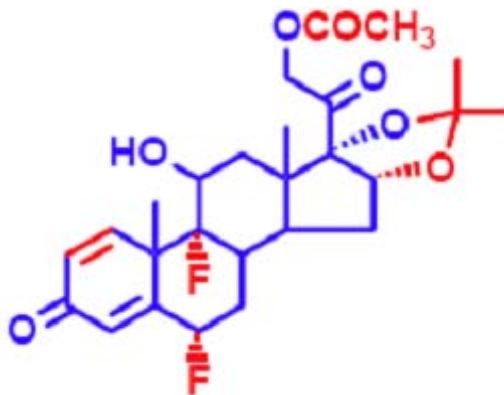


10-20 X

醋酸地塞米松

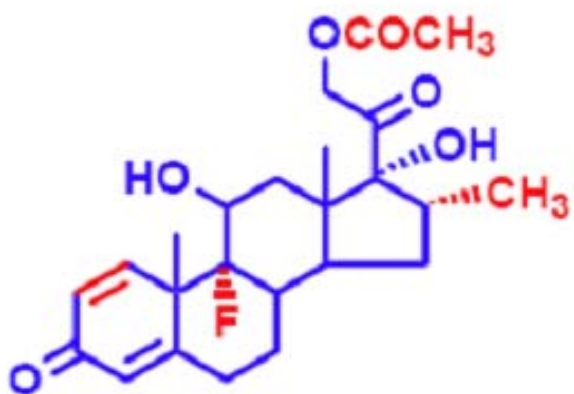


醋酸氟轻松

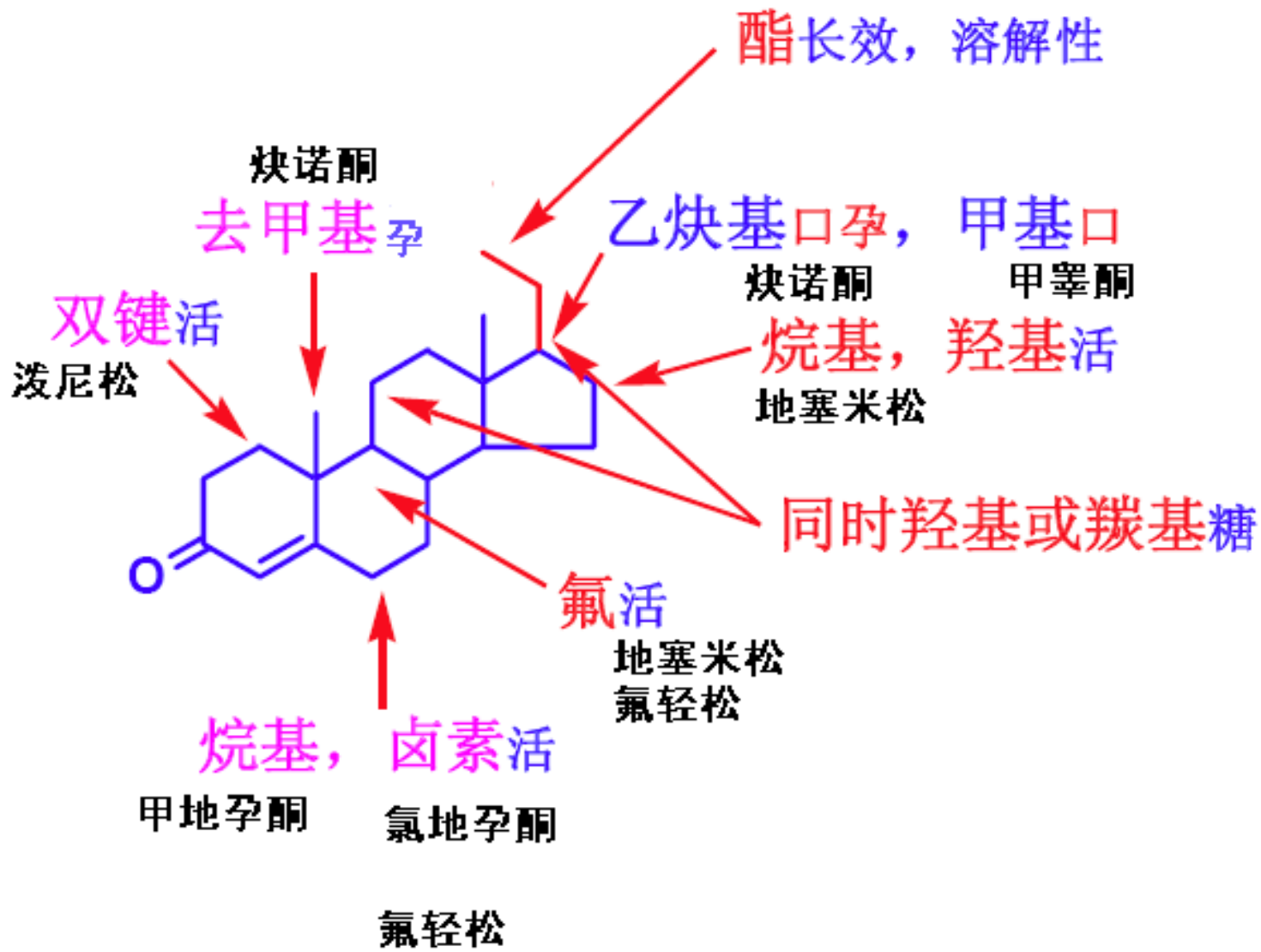


3. 16-甲基衍生物： 抗炎活性增强

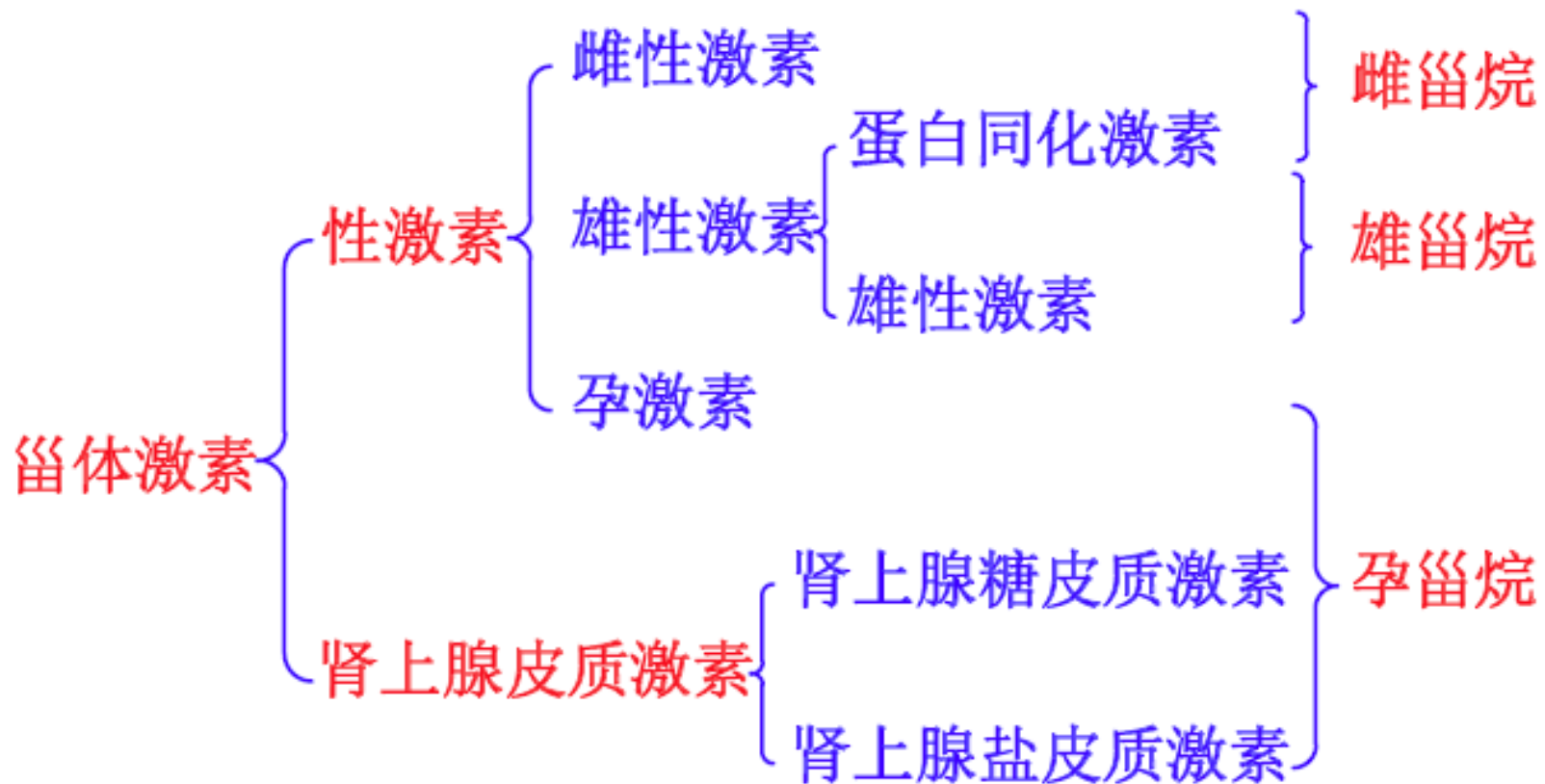
醋酸地塞米松



4. 21-酯化衍生物： 前药，作用时间延长，增加口服吸收率



甾体激素的分类





THE END