

甾体基本知识

讲座一 雄性激素

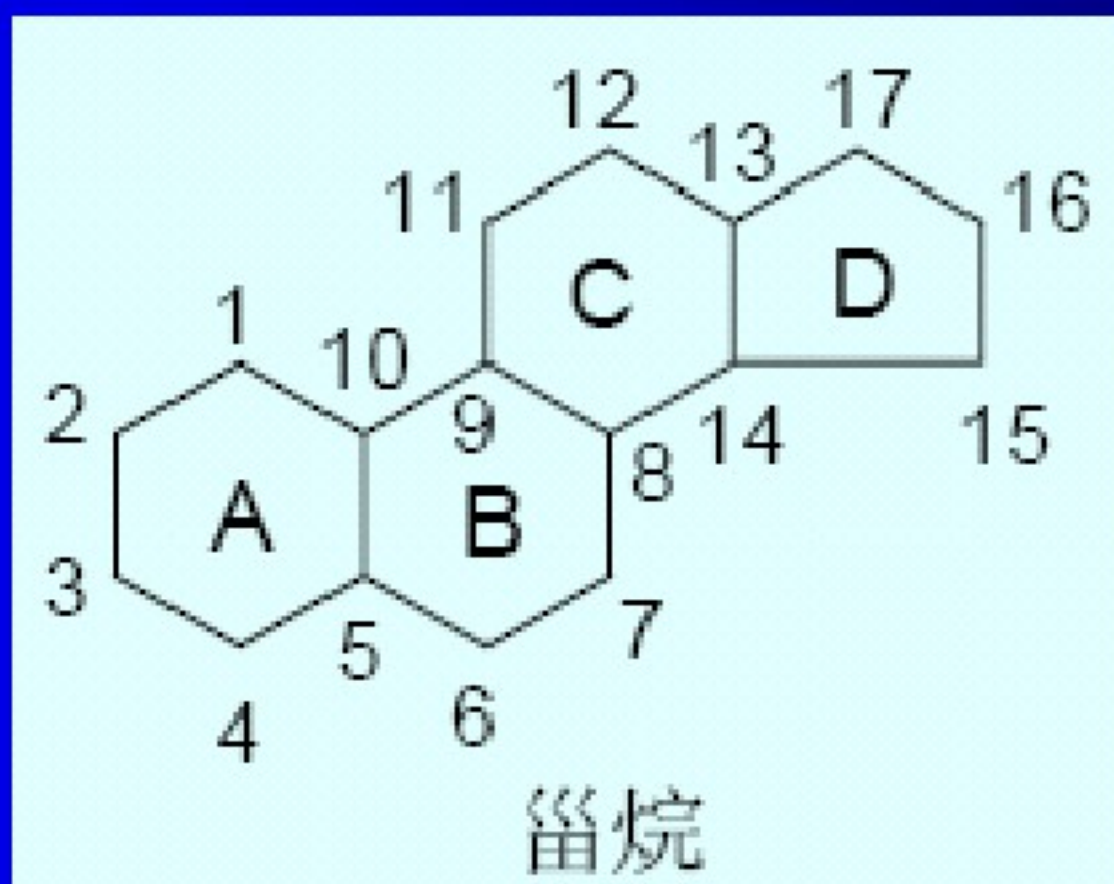
- male sex hormone/androgen

甾体基本知识

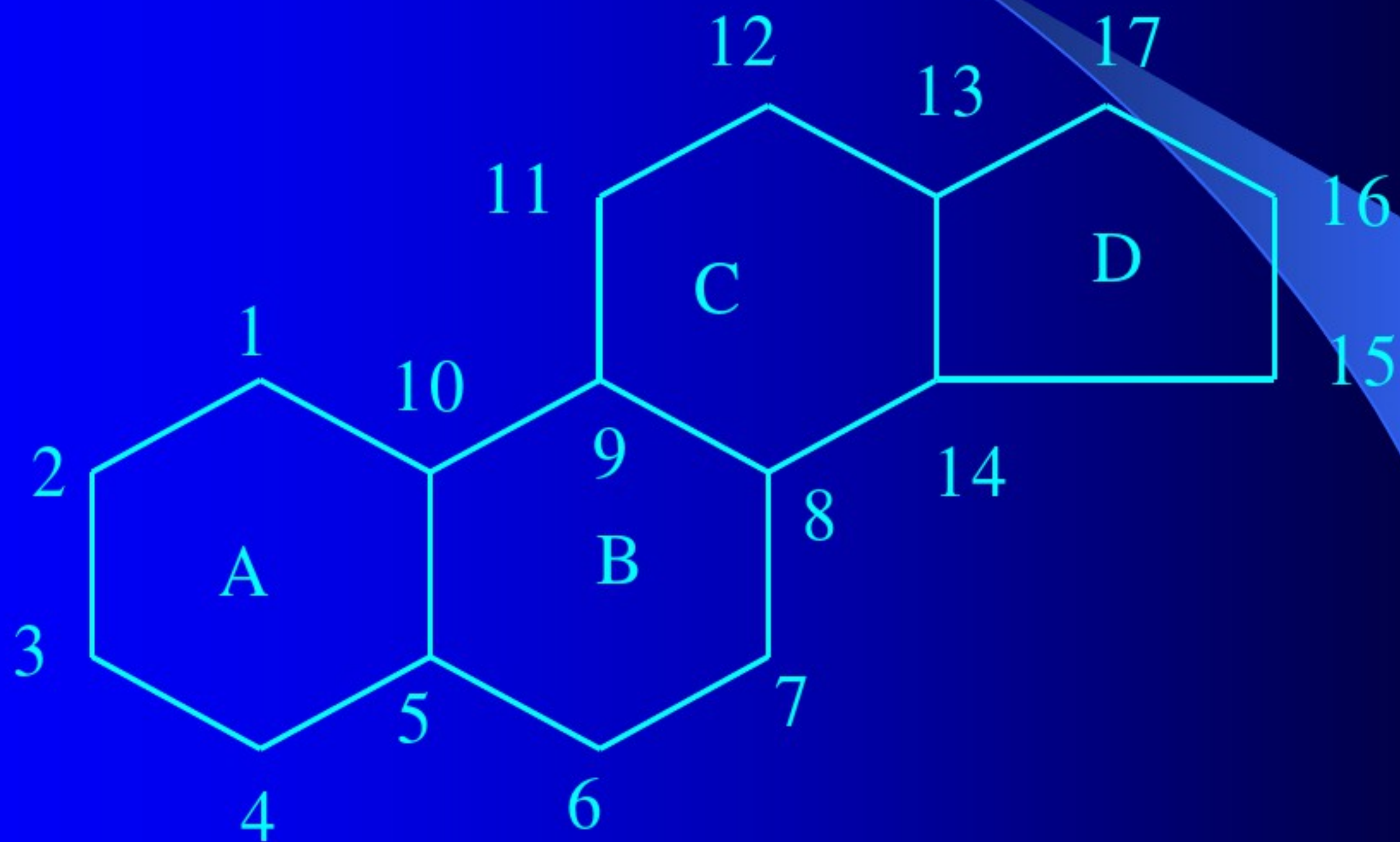
- 一、甾体化学简介
- 二、甾体激素
- 三、 雄性激素和蛋白同化激素
- 四、雌性激素
- 五、孕激素
- 六、肾上腺皮质激素

一、甾体化学简介

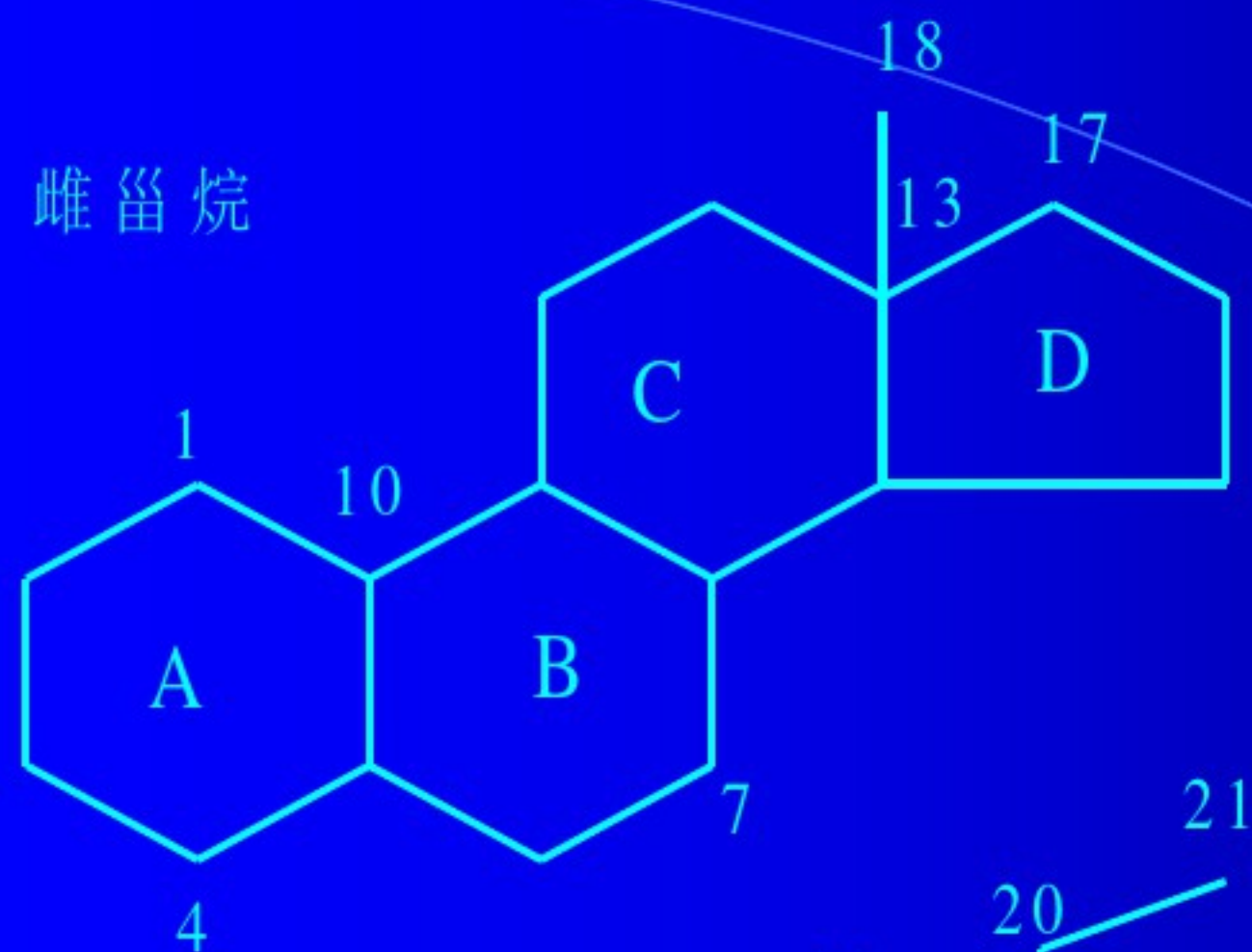
- 四环脂烃化合物
- 环戊烷多氢菲母核



结构



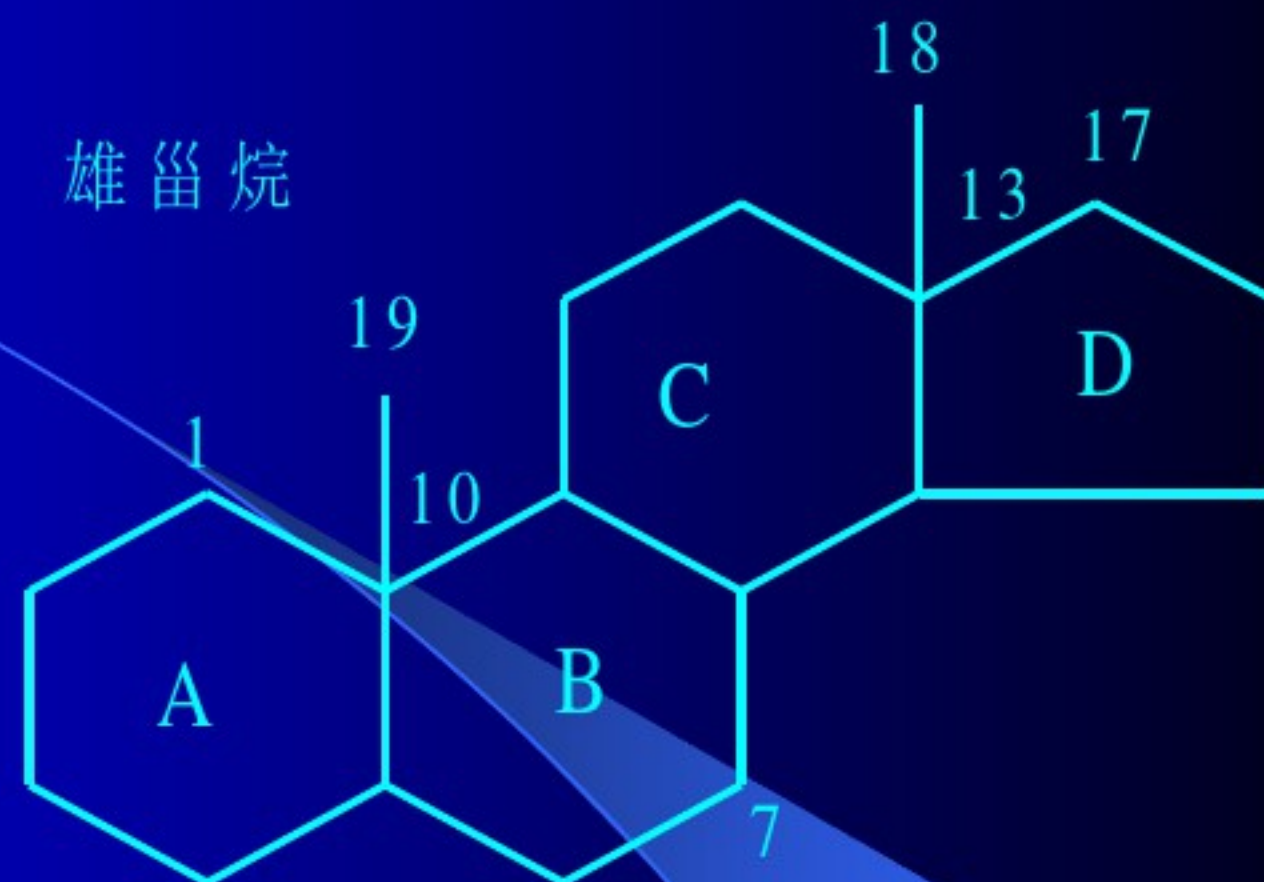
雌甾烷

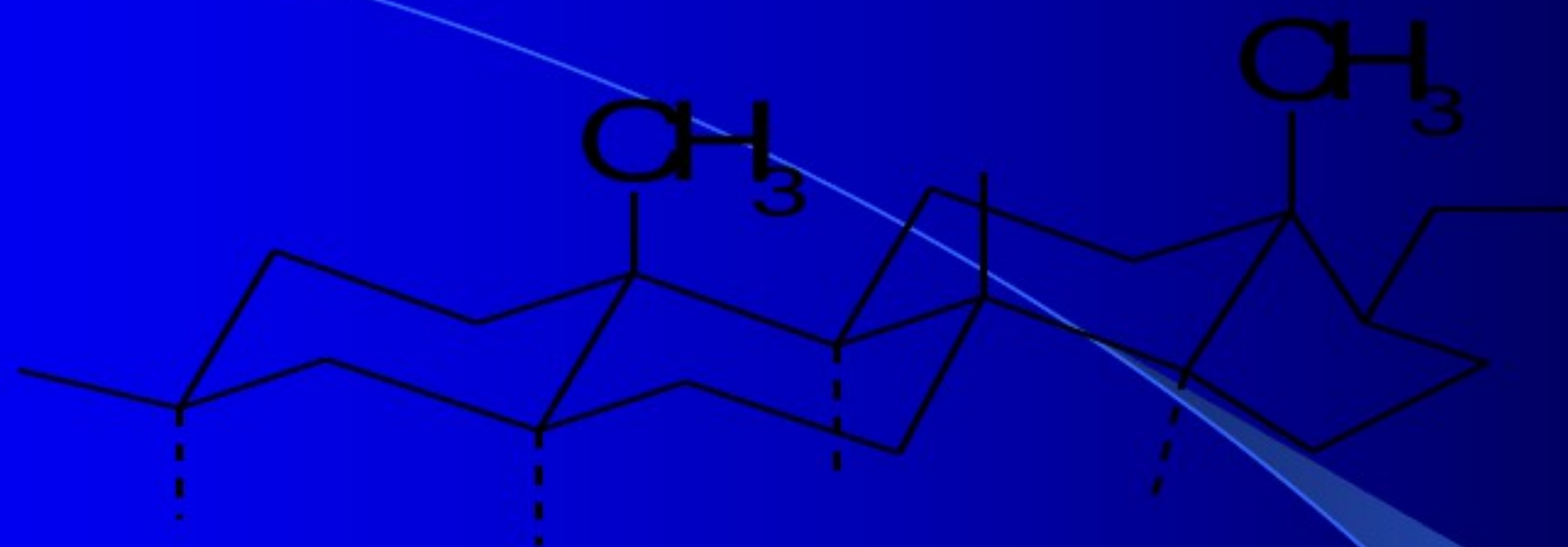


孕甾烷

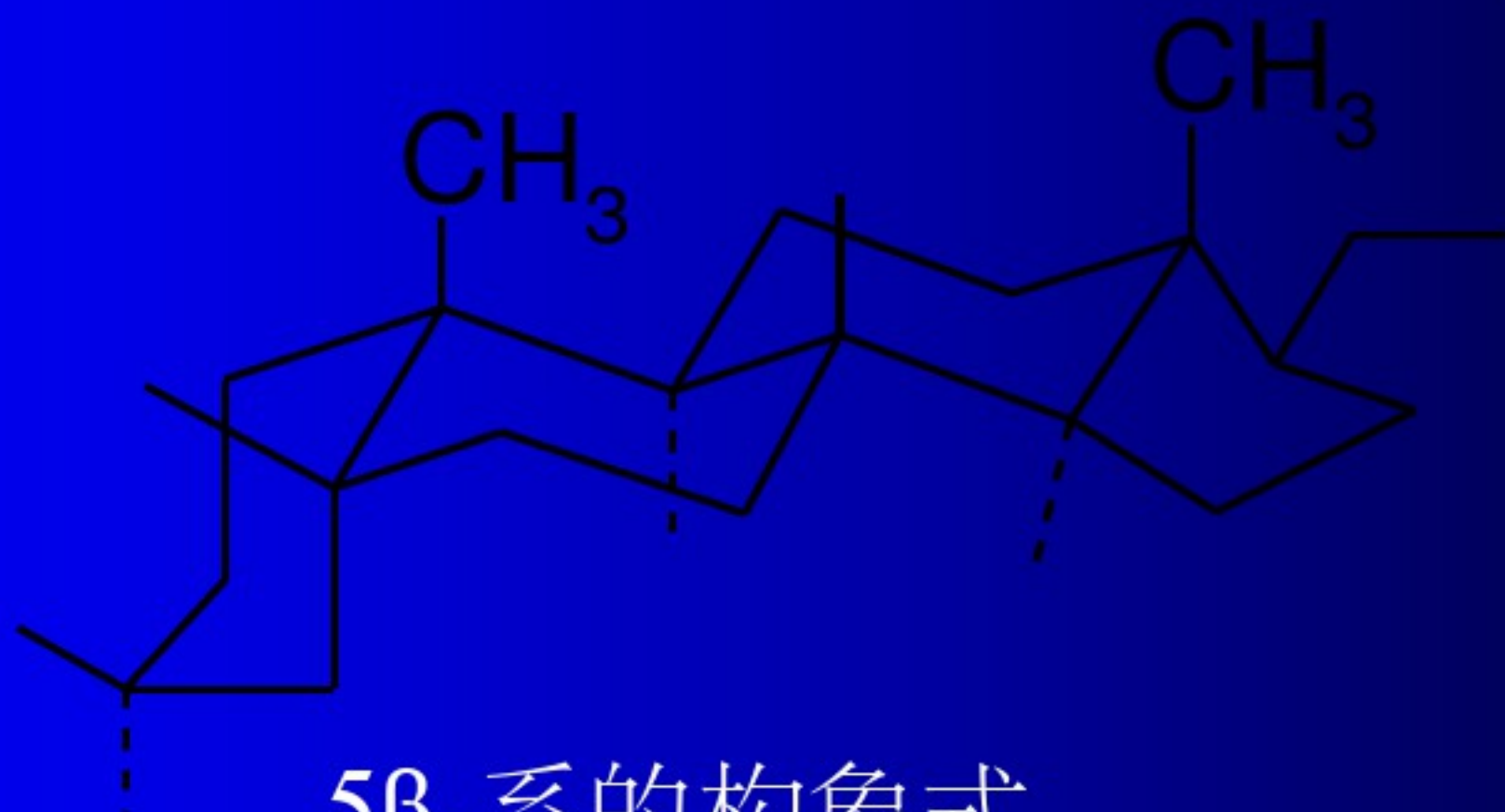


雄甾烷





5α -系的构象式



5β -系的构象式

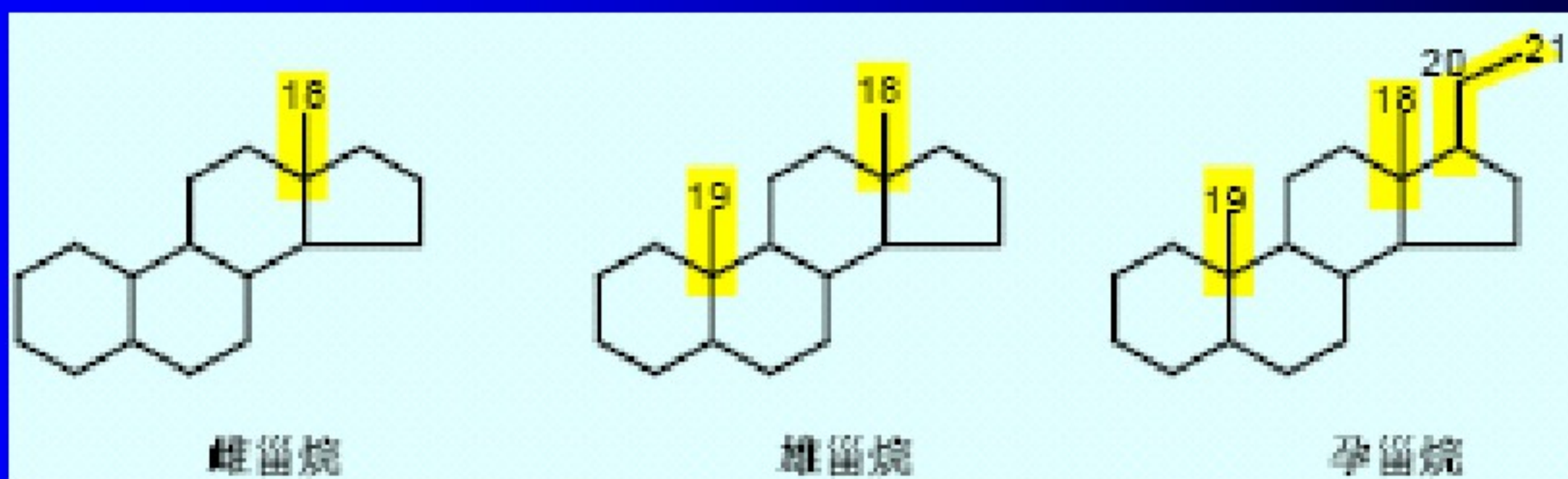
- 但天然存在的甾体激素均为5- α 系。其四个环都是反式稠合。C5、C8、C9、C10、C13、C14为手性碳原子。当环上取代基在环平面的上方时，用 β -表示。在环平面的下方时，用 α 表示。当甾体母核平面平放在纸平面上时，虚线表示取代基在环的下方，为 α 取代；实线表示取代基在环的上方，为 β 取代。甾体A、B、C环一般以椅式构象存在，D环以半椅式构象存在。

二、甾体激素

Steroid Hormones

1、甾体激素-结构分类

- 雌甾烷类
- 雄甾烷类
- 孕甾烷类

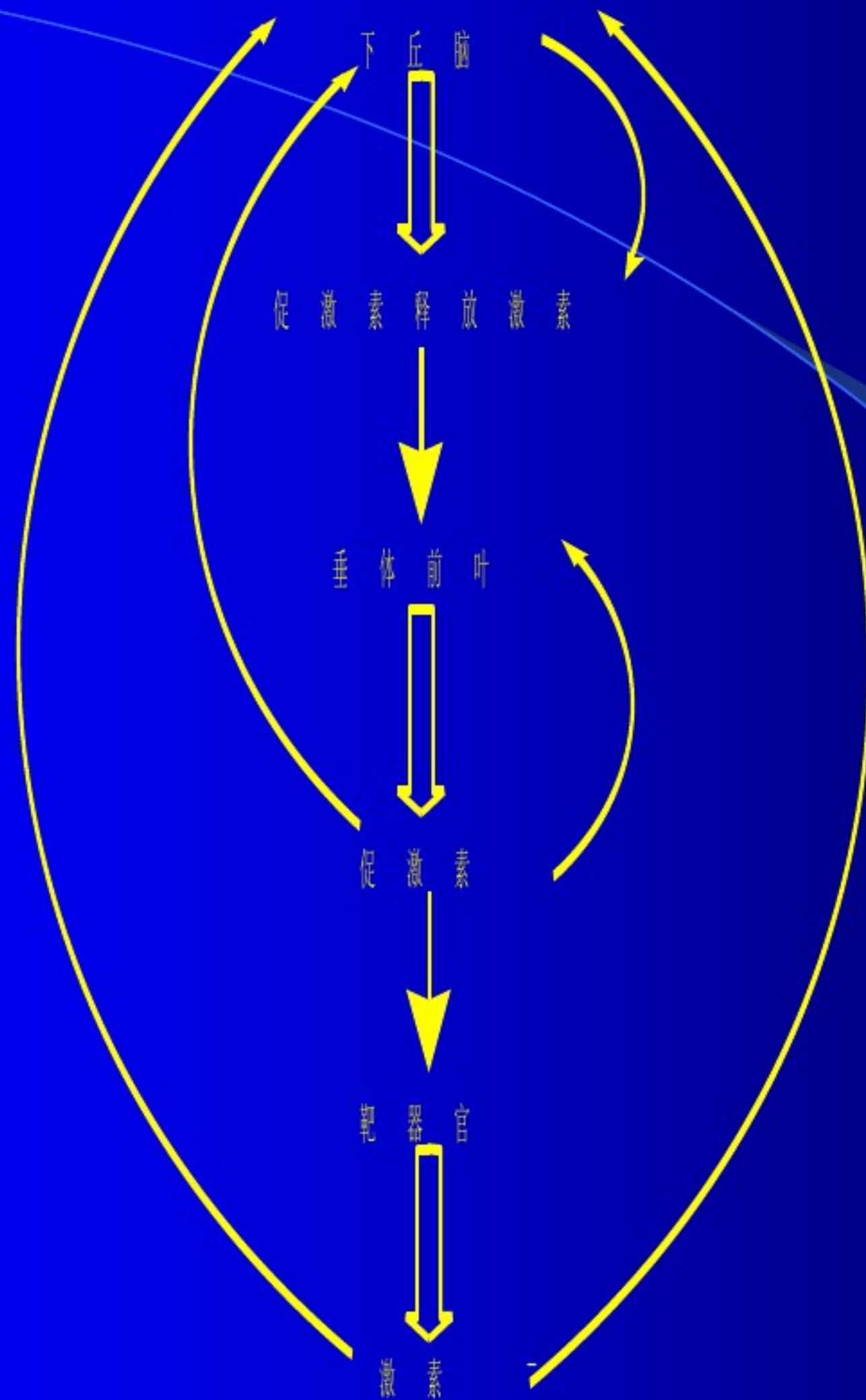


2、简介

- 甾体激素，是在研究哺乳动物内分泌系统时发现的**内源性物质**，具有极重要的医药价值
 - 在维持生命、调节性功能、对机体发育、免疫调节、皮肤疾病治疗及生育控制方面有明确的作用

激素的作用

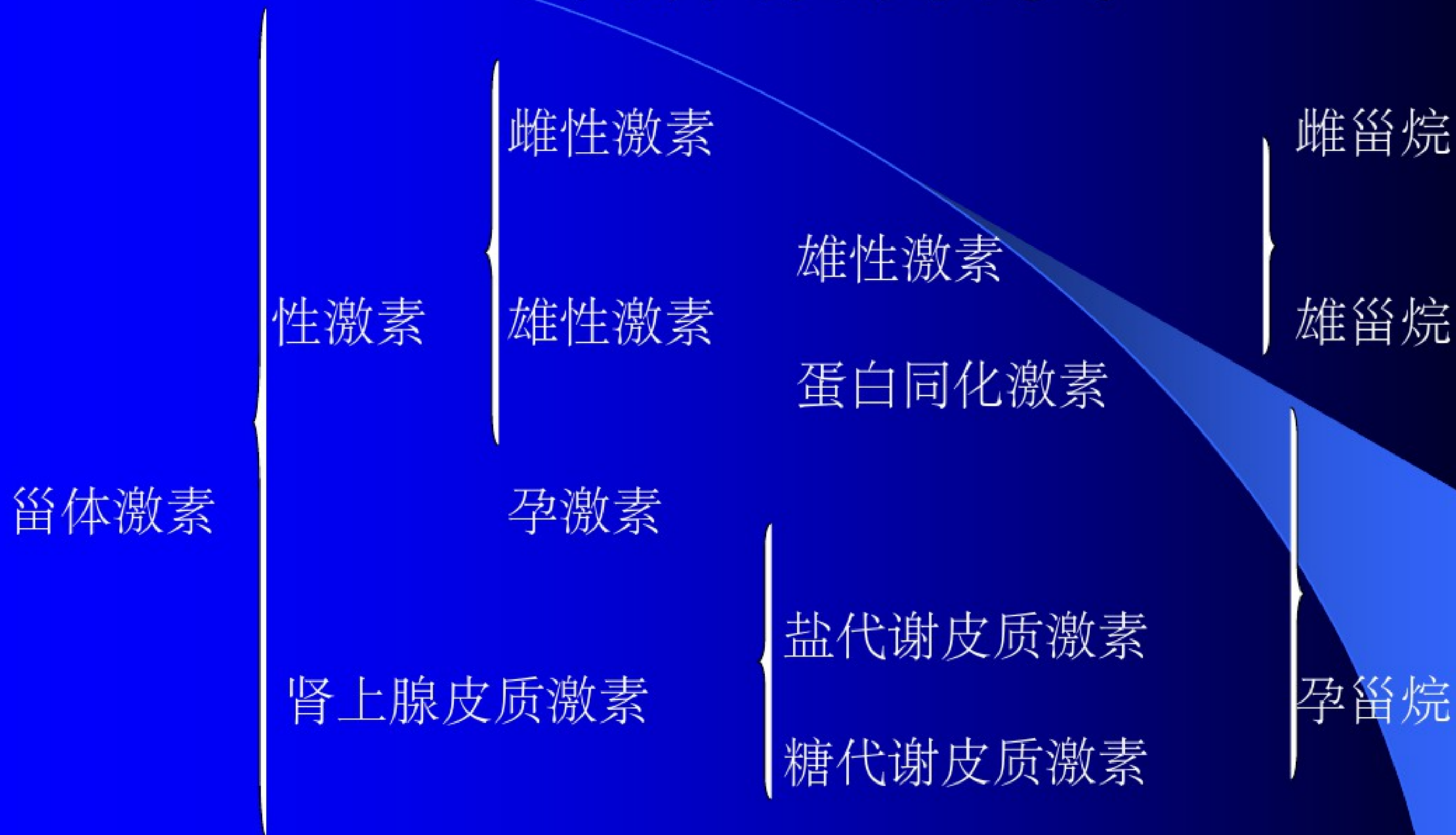
- 1 通过调节蛋白质、糖和脂肪等物质的代谢与 水盐代谢，维持代谢的稳态，为生理活动提供能量。
- 2 促进细胞的分裂与分化，确保各组织、器官的正常发育、成熟及生长，并影响衰老过程。
- 3 影响中枢神经系统及植物性神经系统的发育及其活动，与学习、记忆及行为有关。
- 4 促进生殖器官的发育与成熟，调节生殖过程。
- 5 与神经系统密切配合使机体能更好地适应环境变化。



发展概况

- 30s: 分离出天然激素雌二醇、睾丸酮、皮质酮等，并全合成成功。
- 40s: 用薯蓣皂甙为甾体药物的工业生产原料,药物可大量而较廉价地投放市场。抗炎激素的发现;微生物转化方法的应用。
- 50s~60s:发明甾体避孕药，是人类生育控制的重大成就。
- 70s:全合成已实现工业化生产，不对称合成
- 80s: 孕激素拮抗剂米非司酮

3、甾体激素分类



3、甾体激素分类

- 一、甾体雌激素
 - 雌二醇
- 二、非甾体雌激素及抗雌激素
 - 己烯雌酚
 - 枸橼酸他莫昔芬
- 三、雄性激素和蛋白同化激素
 - 丙酸睾酮

3、甾体激素分类

- 四、孕激素

- 炔诺酮

- 五、甾体避孕药

- 左炔诺孕酮

- 六、抗孕激素

- 米非司酮

- 七、肾上腺皮质激素

- 氢化可的松

三、雄性激素和蛋白同化激素

简介

- 雄性激素具有**雄性活性**和**蛋白同化活性**。
- 蛋白同化激素
 - 化学结构修饰的结果得到一些雄性活性很微，而蛋白同化活性增强的新化合物

雄性激素和蛋白同化激素的区分

- 雄性激素既有雄性活性，也有蛋白同化活性。只有那些蛋白同化活性明显大于雄性活性时，按临床使用剂量给与时基本上不产生或很少产生男性化副作用的称为同化激素。
- 同化激素能促进蛋白质合成代谢，减少蛋白质分解代谢，促进氨基酸合成蛋白质的过程，减少氨基酸分解生成尿素的过程，并促进肌肉发达，体重增加。也有促使钙、磷元素在骨组织中沉积，促进骨细胞间质的形成，加速骨钙化，促进组织新生和肉芽形成，促使创伤和溃疡愈合以及降低血液胆固醇等生理作用。

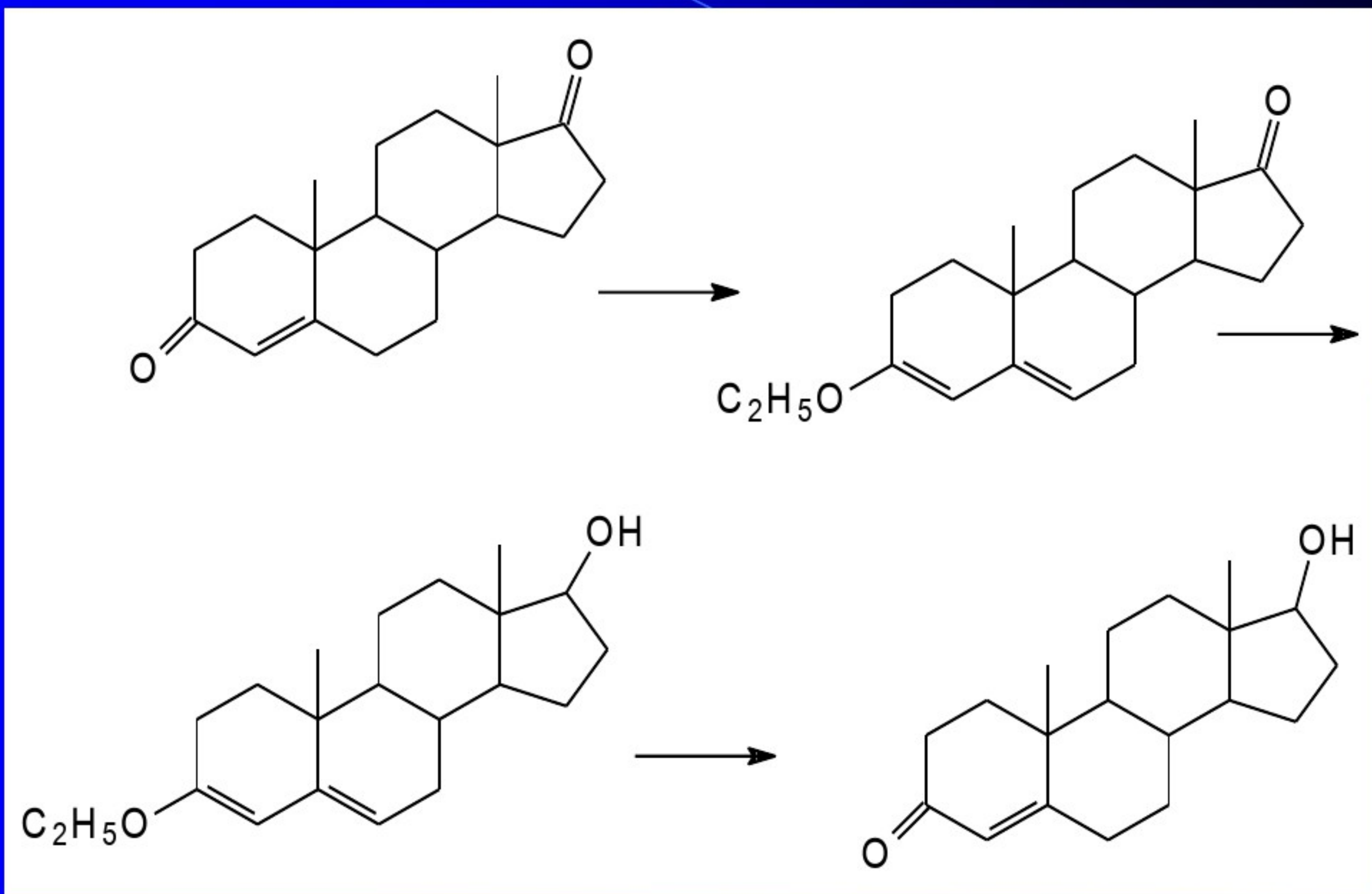
1. 天然的雄性激素——睾酮

Testosterone

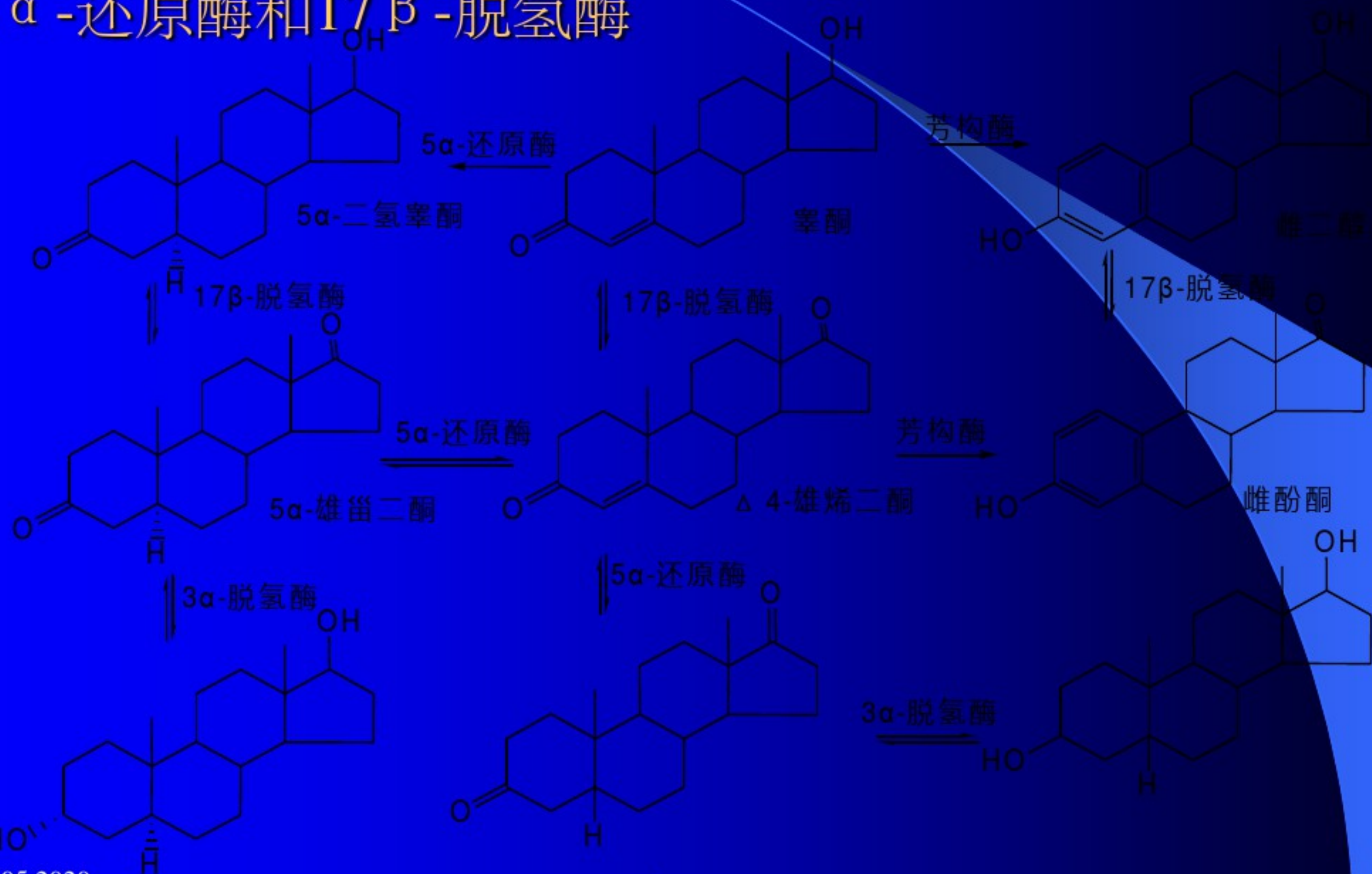


17 β -羟基雄甾-4-烯-3-酮

仙琚合成路线



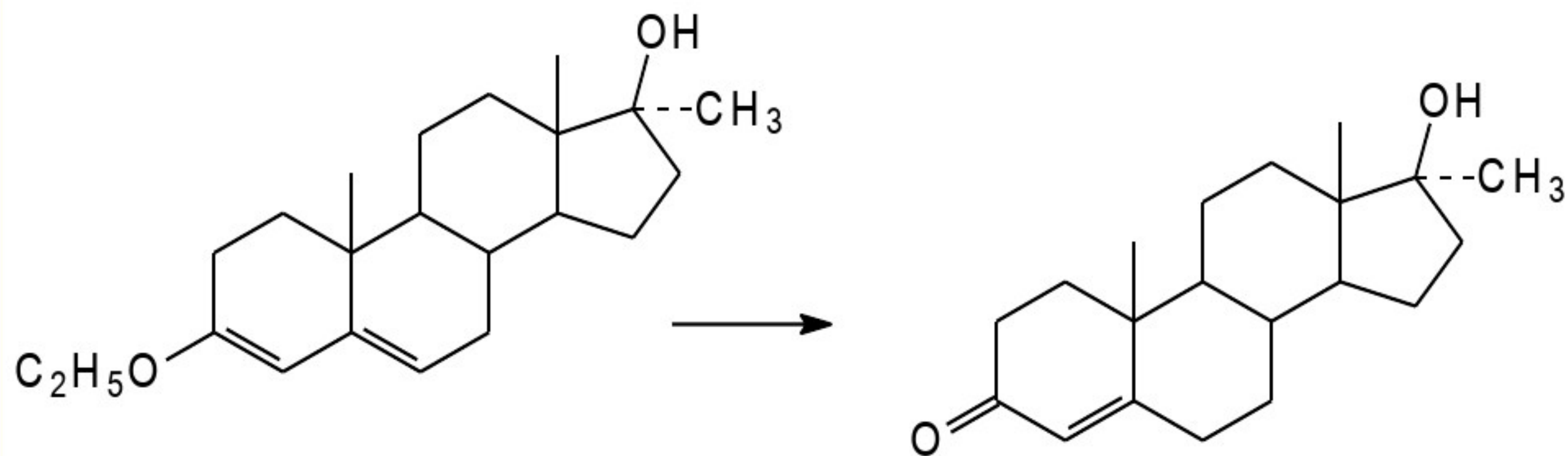
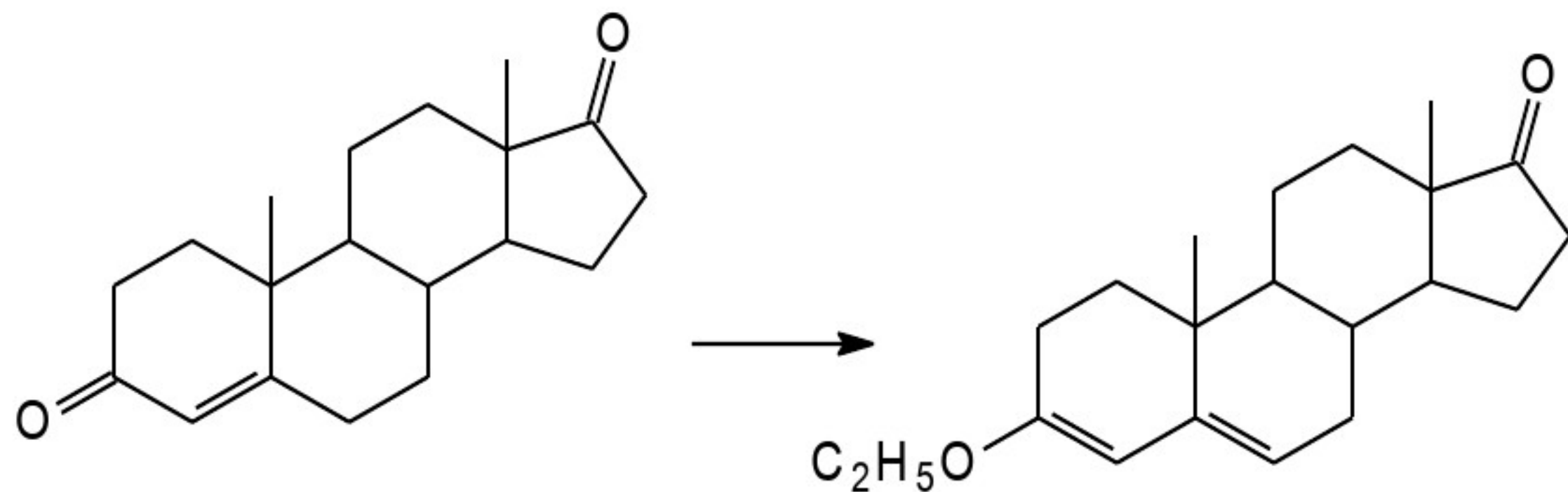
雄性激素的体内代谢主要由三种途径：芳构酶、 5α -还原酶和 17β -脱氢酶



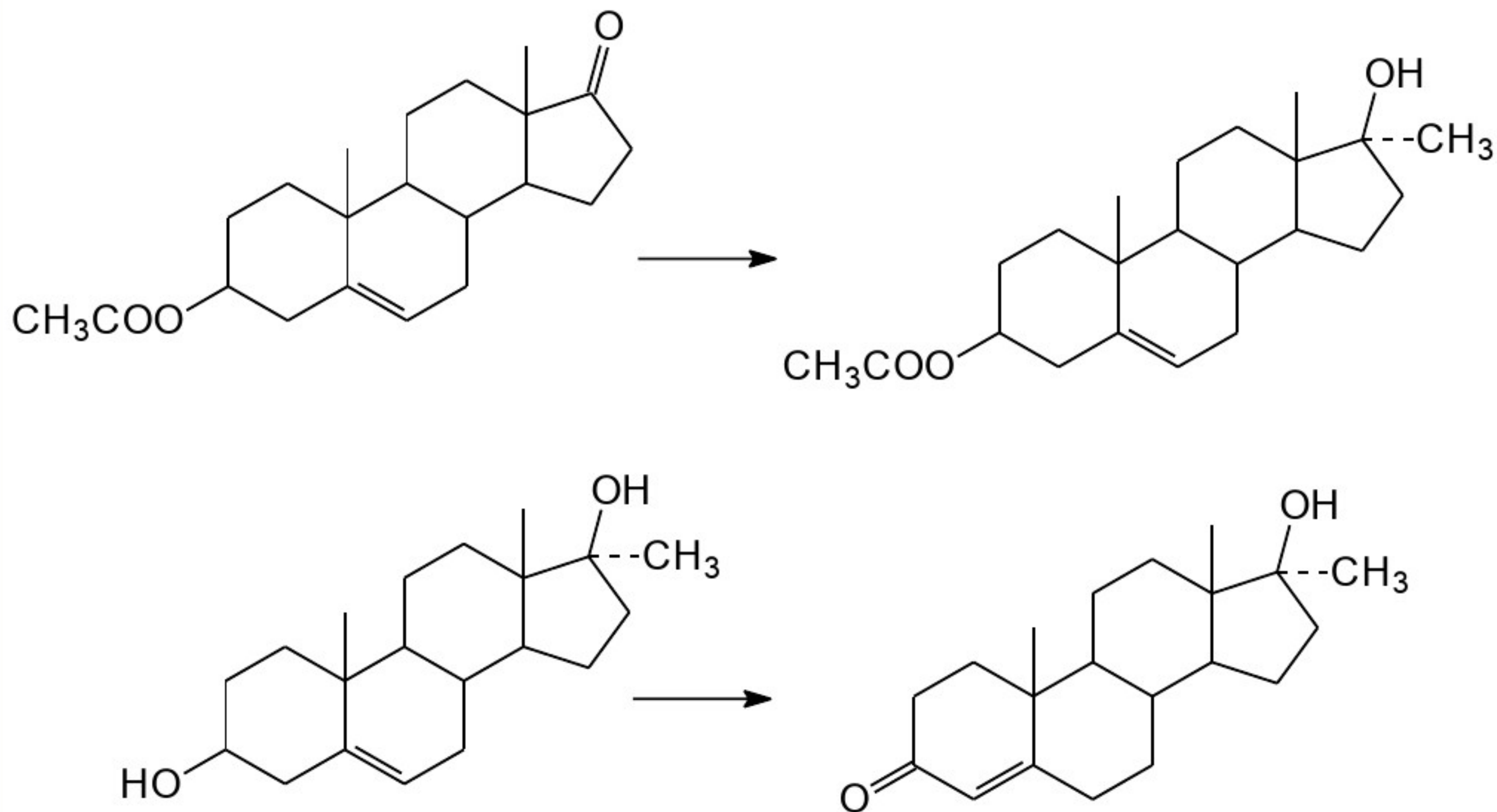
2. 甲睾酮Methyltestosterone

- **17 α -甲基衍生物**
- 本品经胃肠道和口腔粘膜吸收。舌下含用的疗效比口服高2倍。由于口服经肝脏代谢失活，故以舌下含服为宜，剂量可减半。其代谢产物（多数为结合型）和约给药剂量的5%~10%以原形从尿排出。
- 主要的副作用对是肝脏的毒性

4-AD起始合成路线

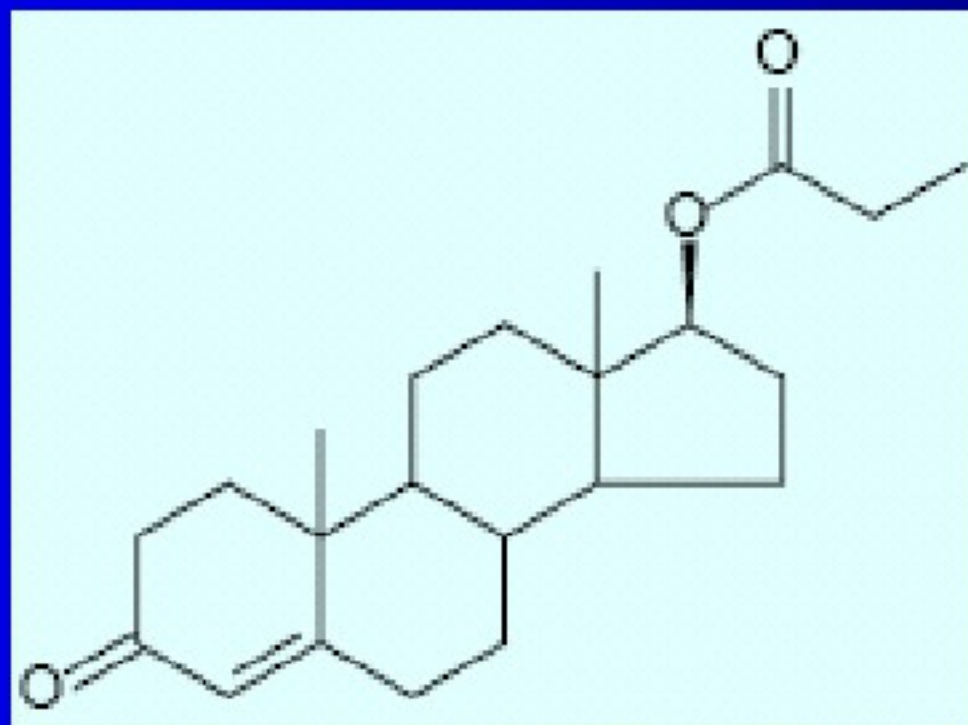


醋酸去氢表雄酮起始合成路线



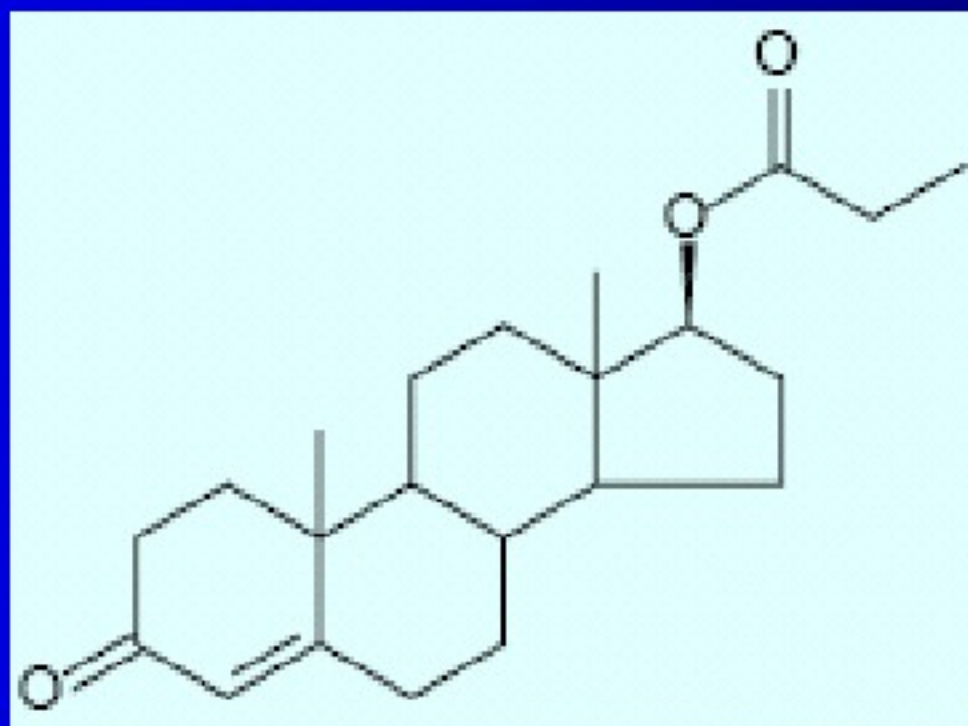
3. 丙酸睾酮

● Testosterone Propionate



结构与命名

- 17 β -羟基-雄甾-4-烯-3-酮丙酸酯
- (17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on propionate)



结构特点

- 天然雄性激素
 - 1935年从雄仔牛辜丸中提取制得纯品
- 母核上取代有 Δ^4 -3-酮及 17β -羟基
- 丙酸酯化合物
- 具紫外吸收
 - Δ^4 -3-酮的不饱和酮的结构部分存在

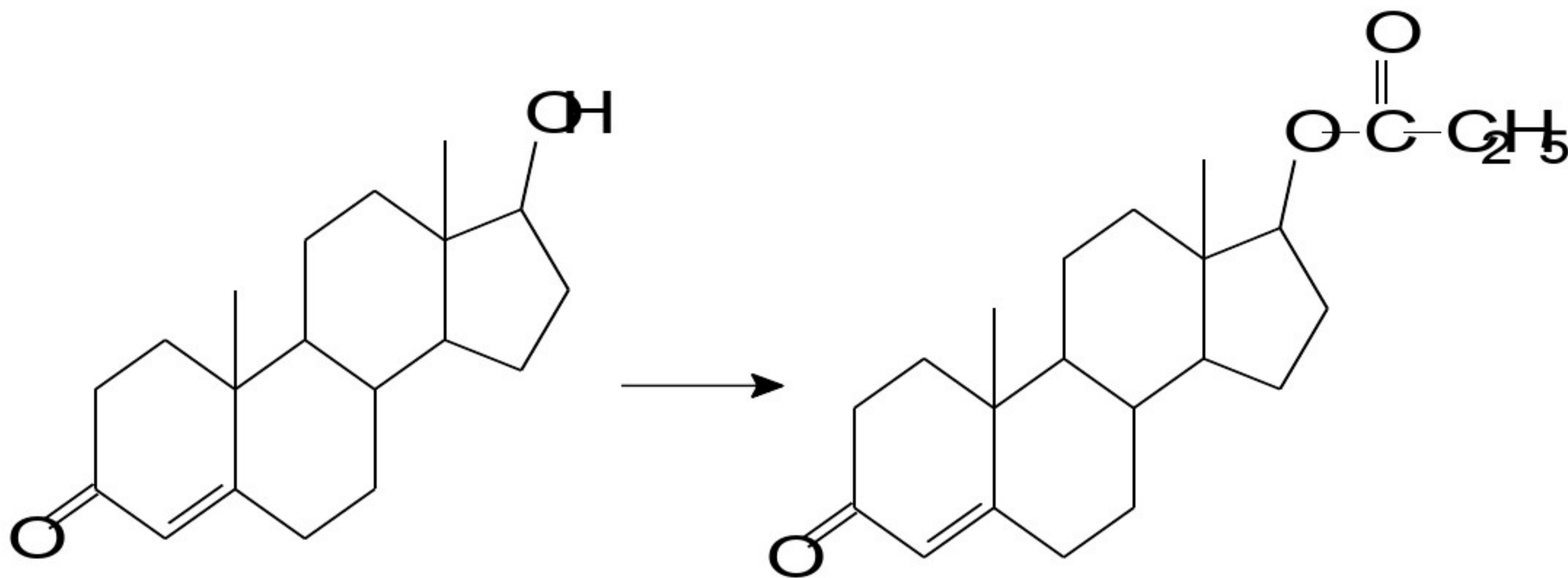
理化性质

- 分子中不存在易变基团
- 性质相对较稳定
 - 遇热、光均不易分解
 - 长期密闭存放亦不易分解

吸收和制剂

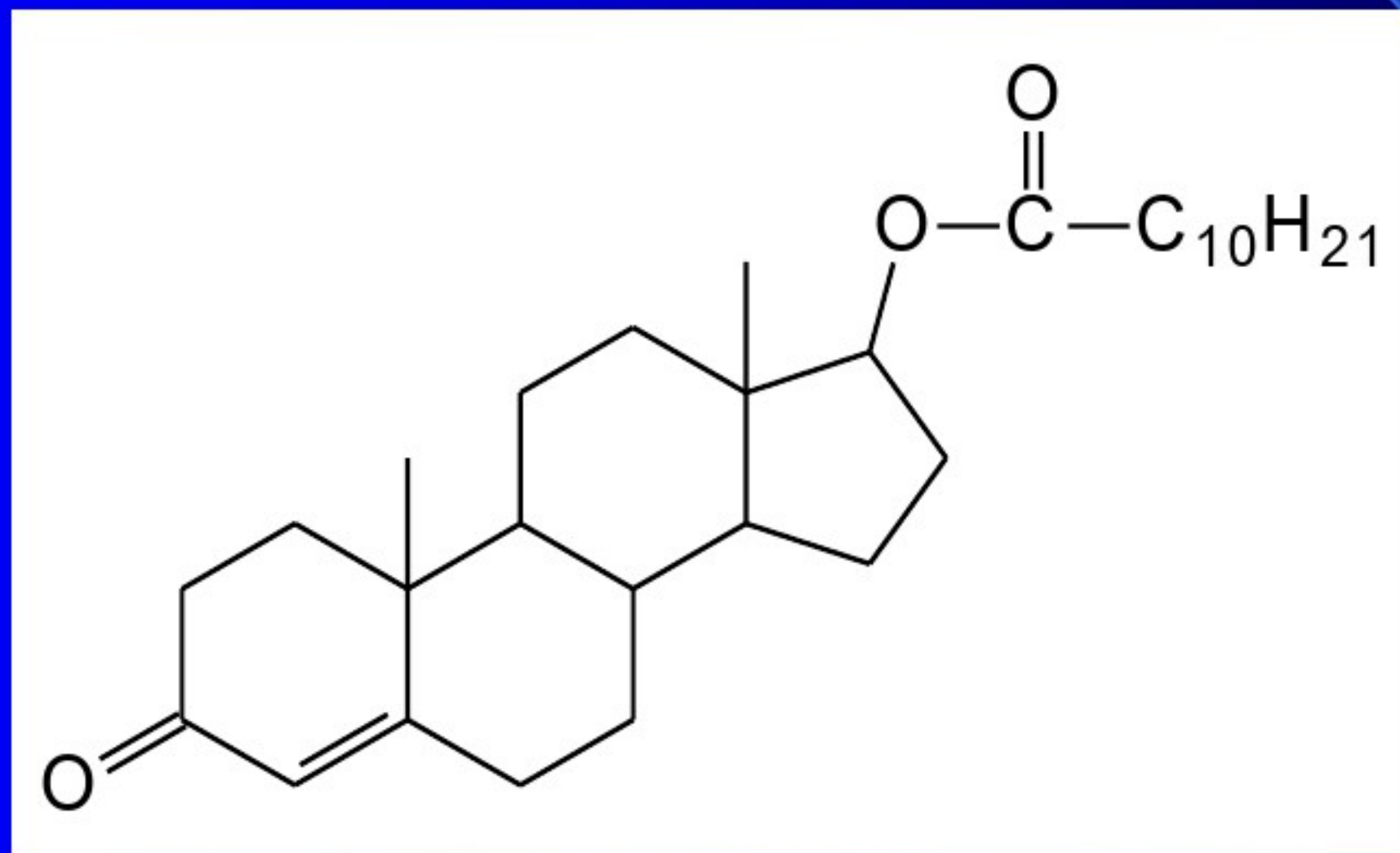
- 口服后在胃肠道内几乎不被吸收
- 制成丙酸酯后成油溶液肌肉注射，有长效作用（每周二次）
 - 进入体内后逐渐水解放出 **Testosterone**

丙酸睾酮合成路线



4.十一酸睾酮

- **Testosterone undecanoic (TU)**



结构与命名

- 17 β -羟基-雄甾-4-烯-3-酮十一酸酯
- (17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on undecanoic)

结构特点

- 从丙酸睾酮修饰：碳链加长；
 - 母核上取代有 Δ^4 -3-酮及 17β -羟基
 - 十一酸酯化合物
 - 具紫外吸收
- Δ^4 -3-酮的不饱和酮的结构部分存在

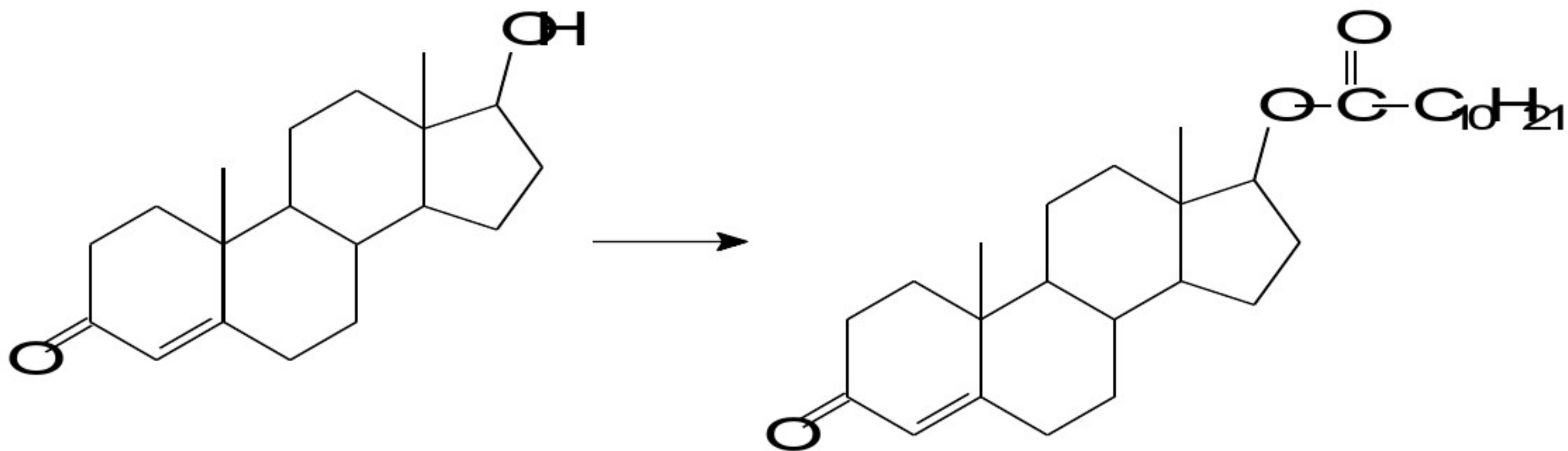
理化性质

- 分子中不存在易变基团
- 熔点低
- 性质相对较稳定
 - 遇热、光均不易分解
 - 长期密闭存放亦不易分解

吸收和制剂

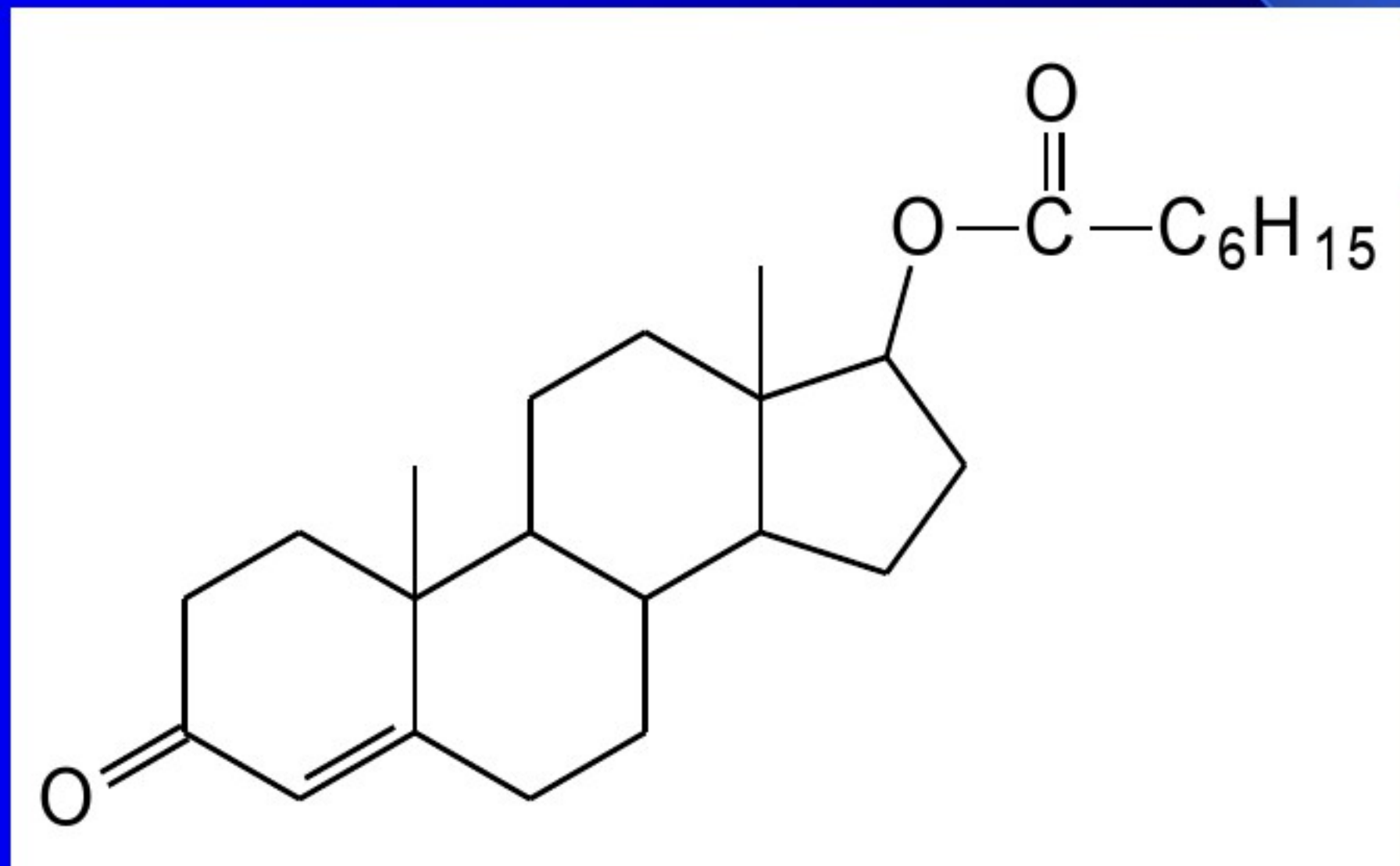
- 口服后在胃肠道内几乎不被吸收
- 制成十一酸酯后成油溶液肌肉注射，有长效作用；
 - 进入体内后逐渐水解放出 **Testosterone**
- 制成肠溶胶囊，可在肠道吸收。

十一酸甾酮合成路线



5.庚酸睾酮

● Testosterone Enanthic (TE)



结构与命名

- 17 β -羟基-雄甾-4-烯-3-酮庚酸酯
- (17 β -Hydroxyandrost-4-en-3-on Enanthic)

结构特点

- 从丙酸睾酮修饰：碳链加长；
 - 母核上取代有 Δ^4 -3-酮及 17β -羟基
 - 庚酸酯化合物
 - 具紫外吸收
- Δ^4 -3-酮的不饱和酮的结构部分存在

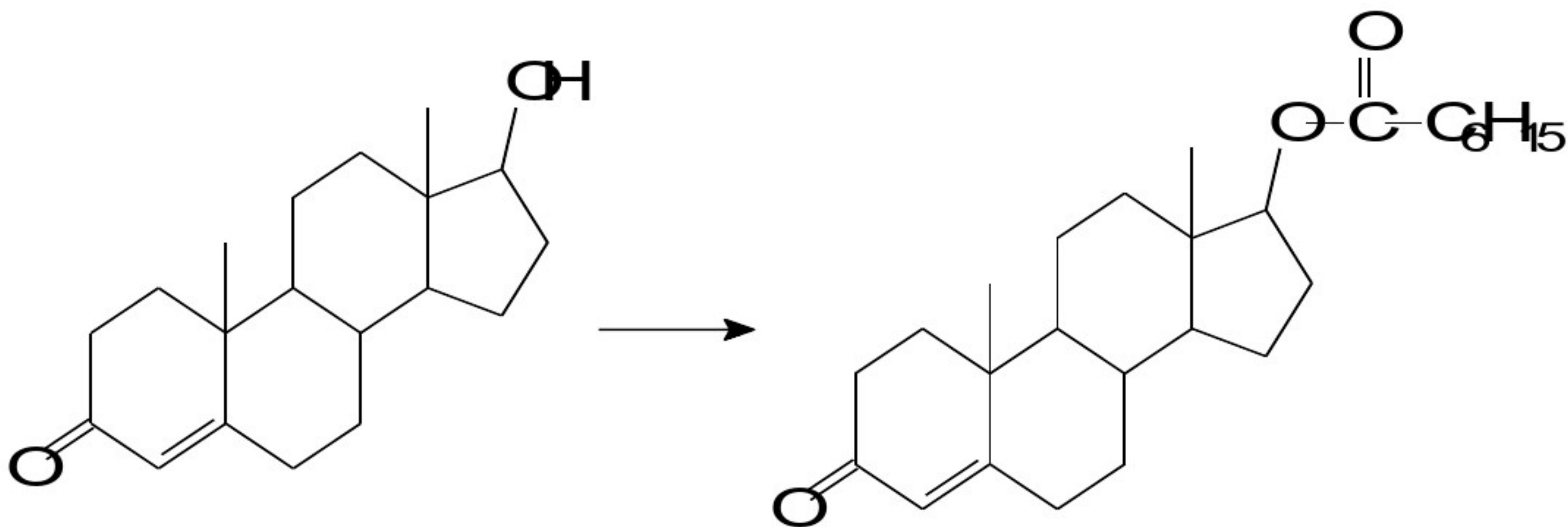
理化性质

- 分子中不存在易变基团
- 熔点低
- 性质相对较稳定
 - 遇热、光均不易分解
 - 长期密闭存放亦不易分解

吸收和制剂

- 口服后在胃肠道内几乎不被吸收
- 制成十一酸酯后成油溶液肌肉注射，有长效作用；
 - 进入体内后逐渐水解放出 **Testosterone**
- 制成肠溶胶囊，可在肠道吸收。

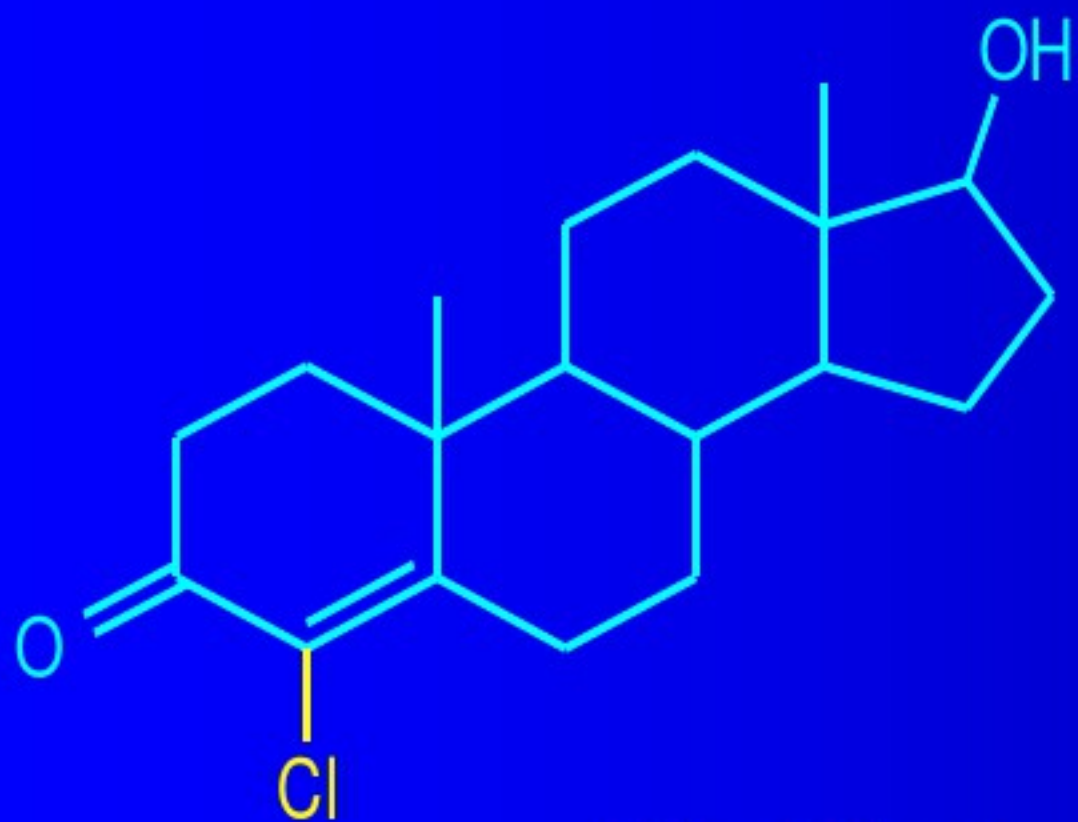
庚酸甾酮合成路线



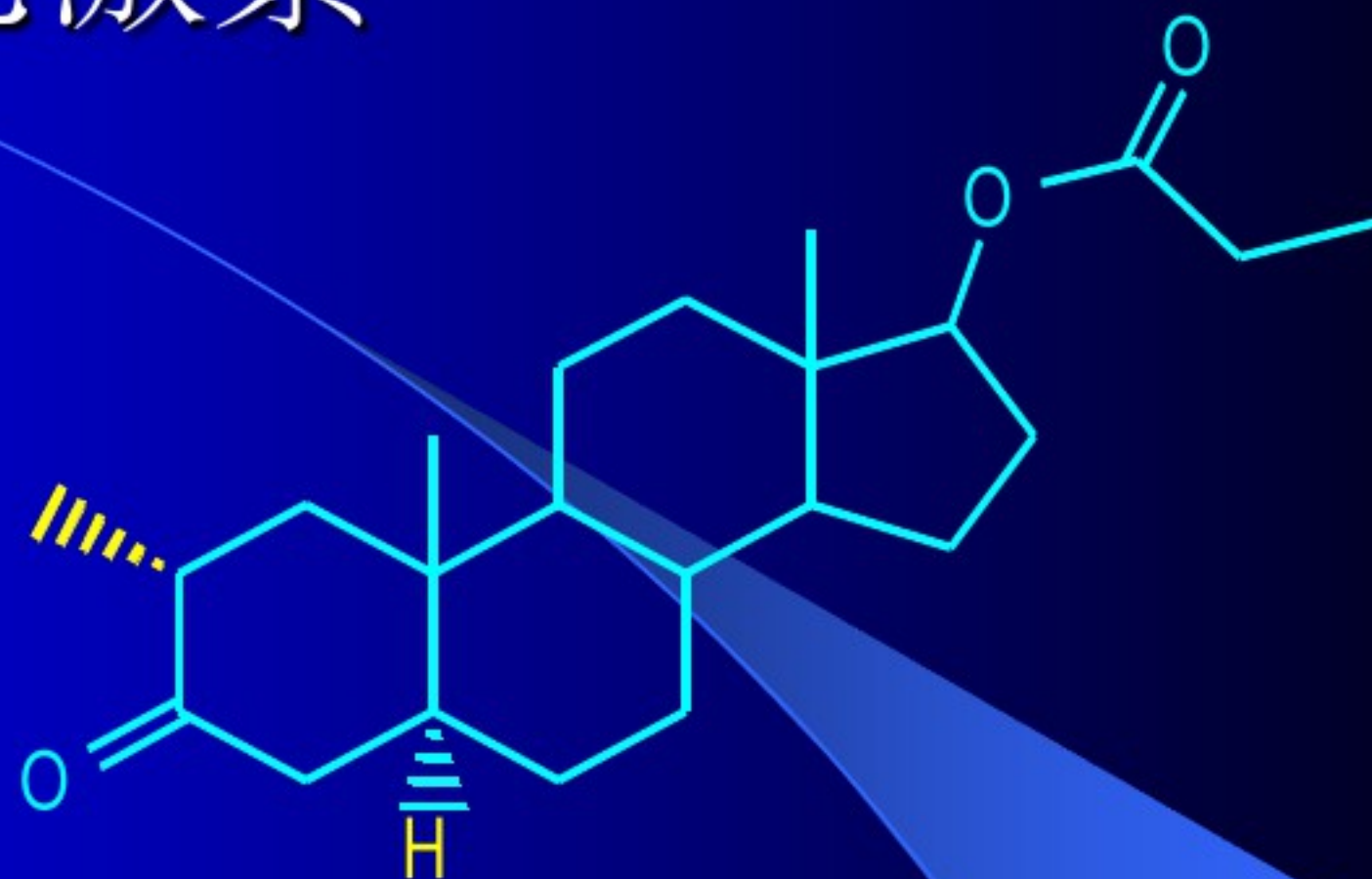
6. 蛋白同化激素

- 由雄性素A改造的同时发现蛋白同化激素；引入C4-卤素，去19-甲基等使得雄性激素作用减弱，蛋白同化作用增强

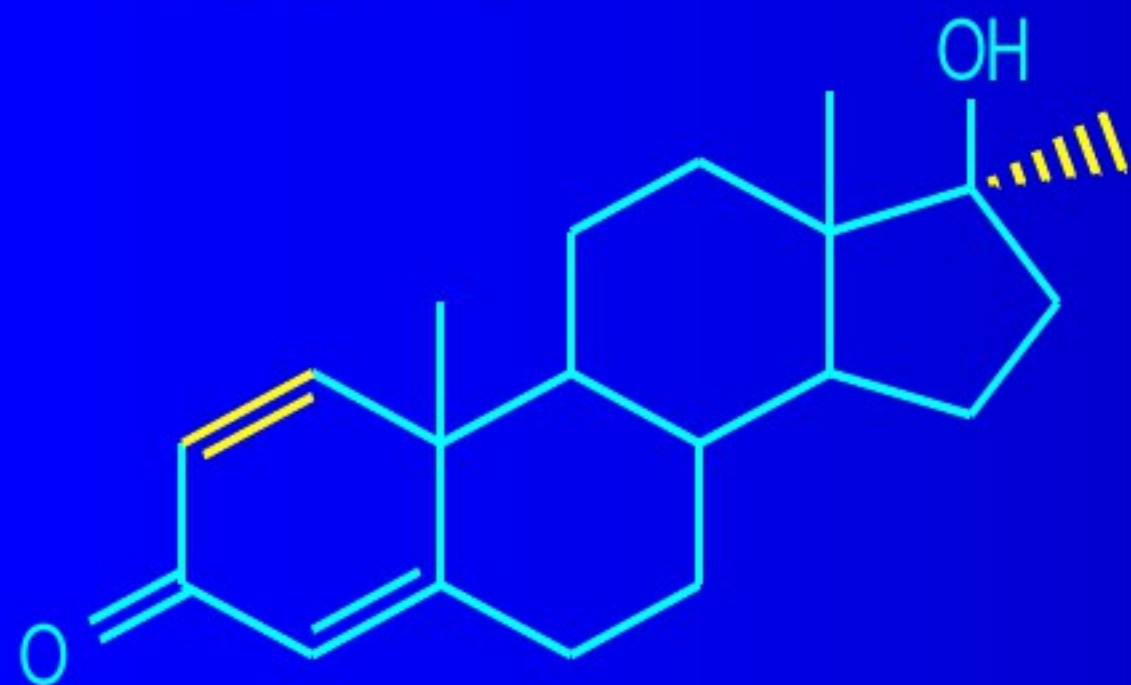
同化激素



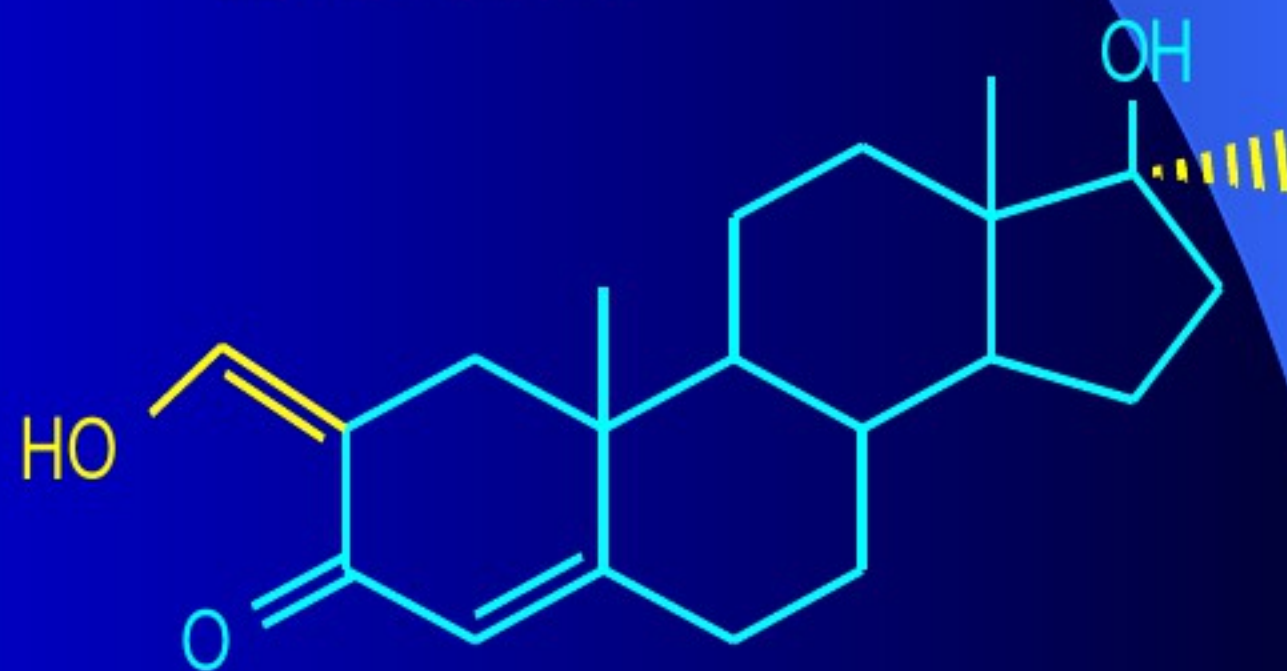
氯司替勃 Clostebol



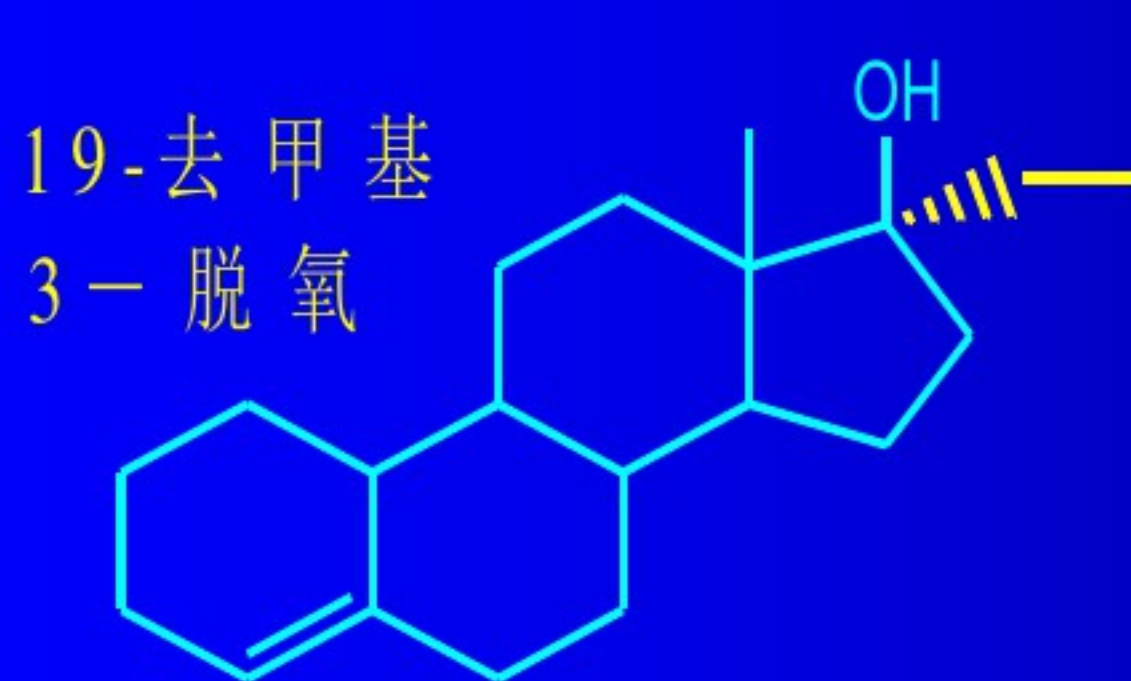
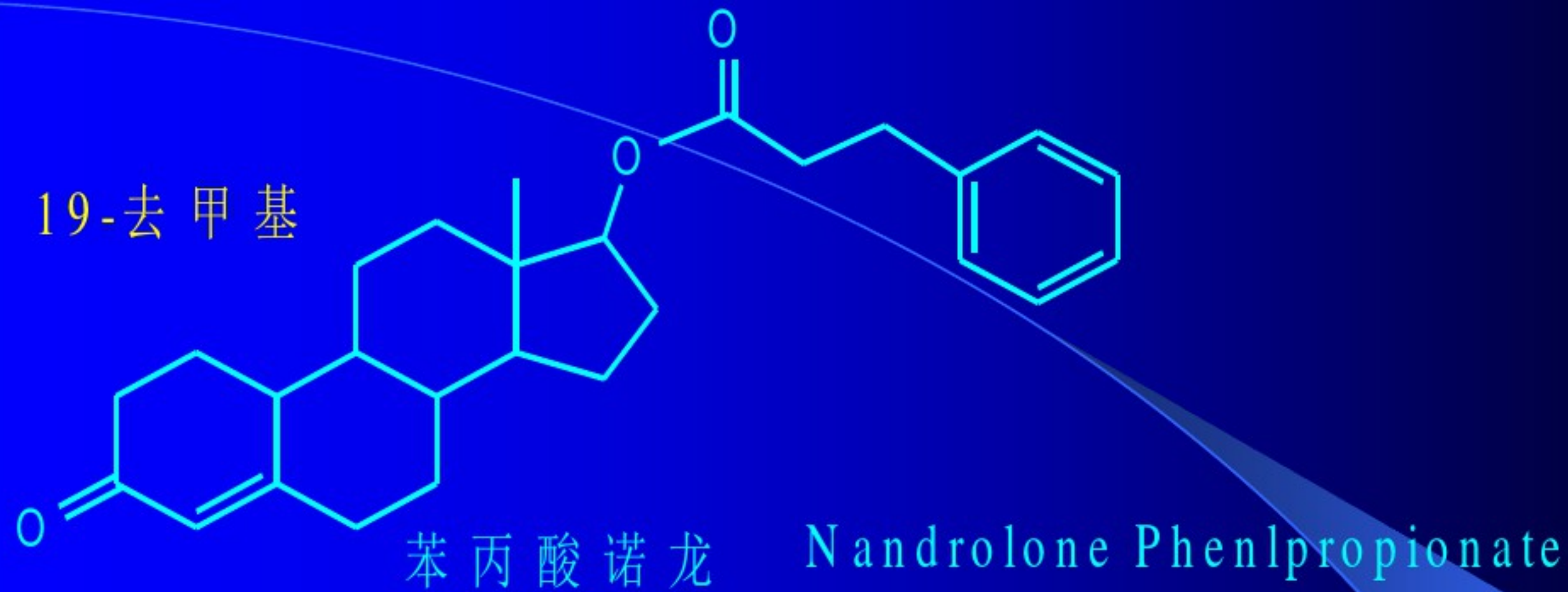
屈他雄酮 Drolban



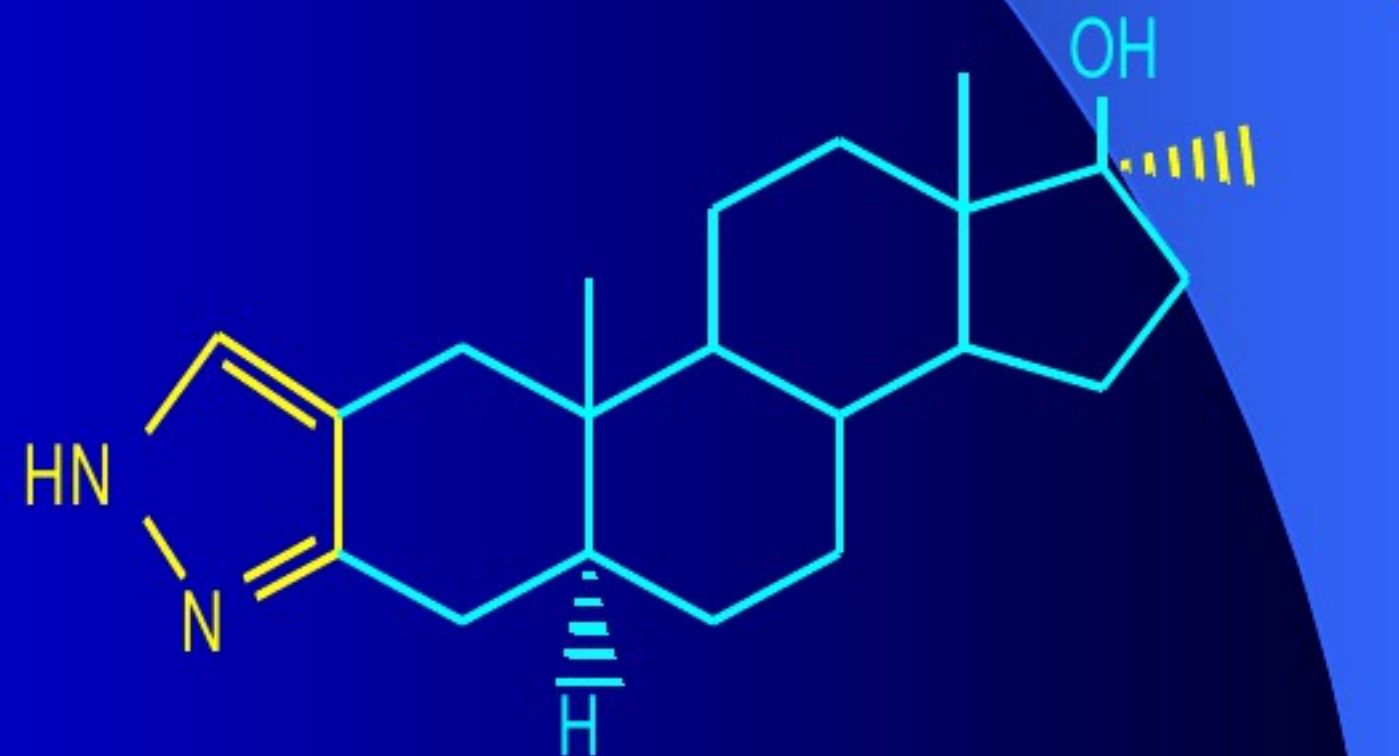
美雄酮 Methadieneone



羟甲烯龙 Oxymetholone



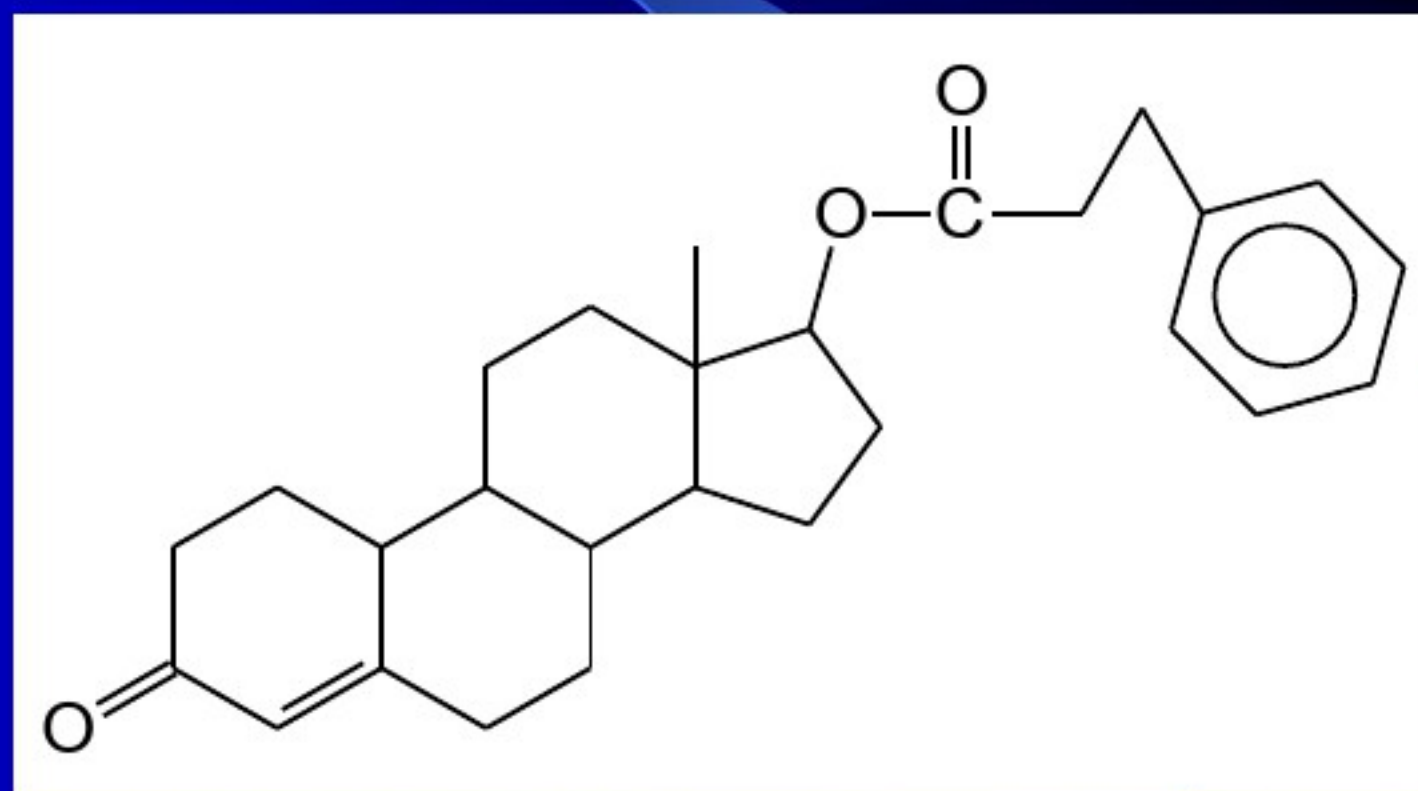
乙雌烯醇 Ethylestrenol



司坦唑醇 Stanozolol

典型药物——苯丙酸诺龙

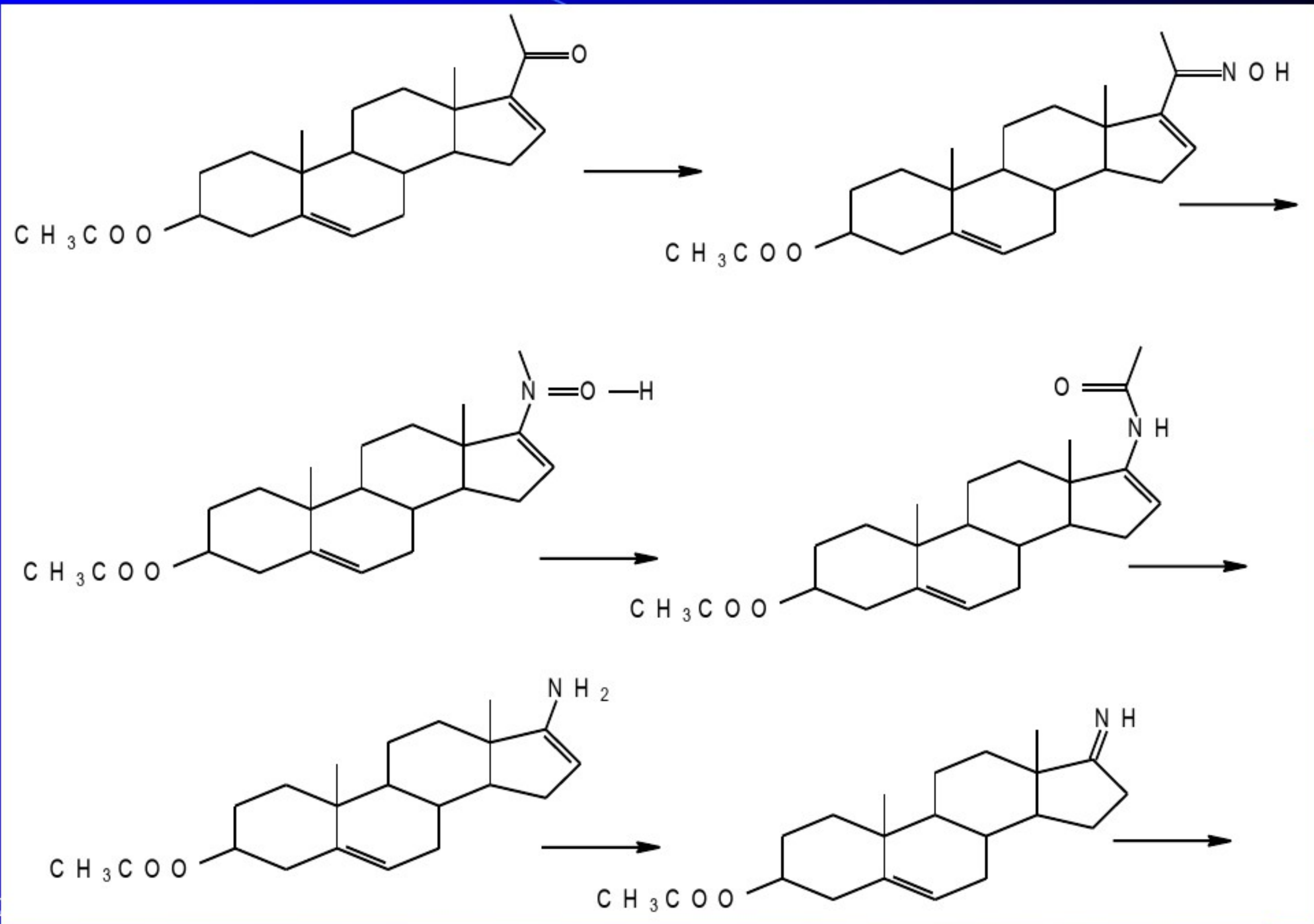
- 1.理化性质
- 性状；味道；溶剂度
- 2.功效
- 促进蛋白质的合成及骨钙蓄积；烫伤；恶性肿瘤术后恢复等
- 妇女久用会有男性化作用



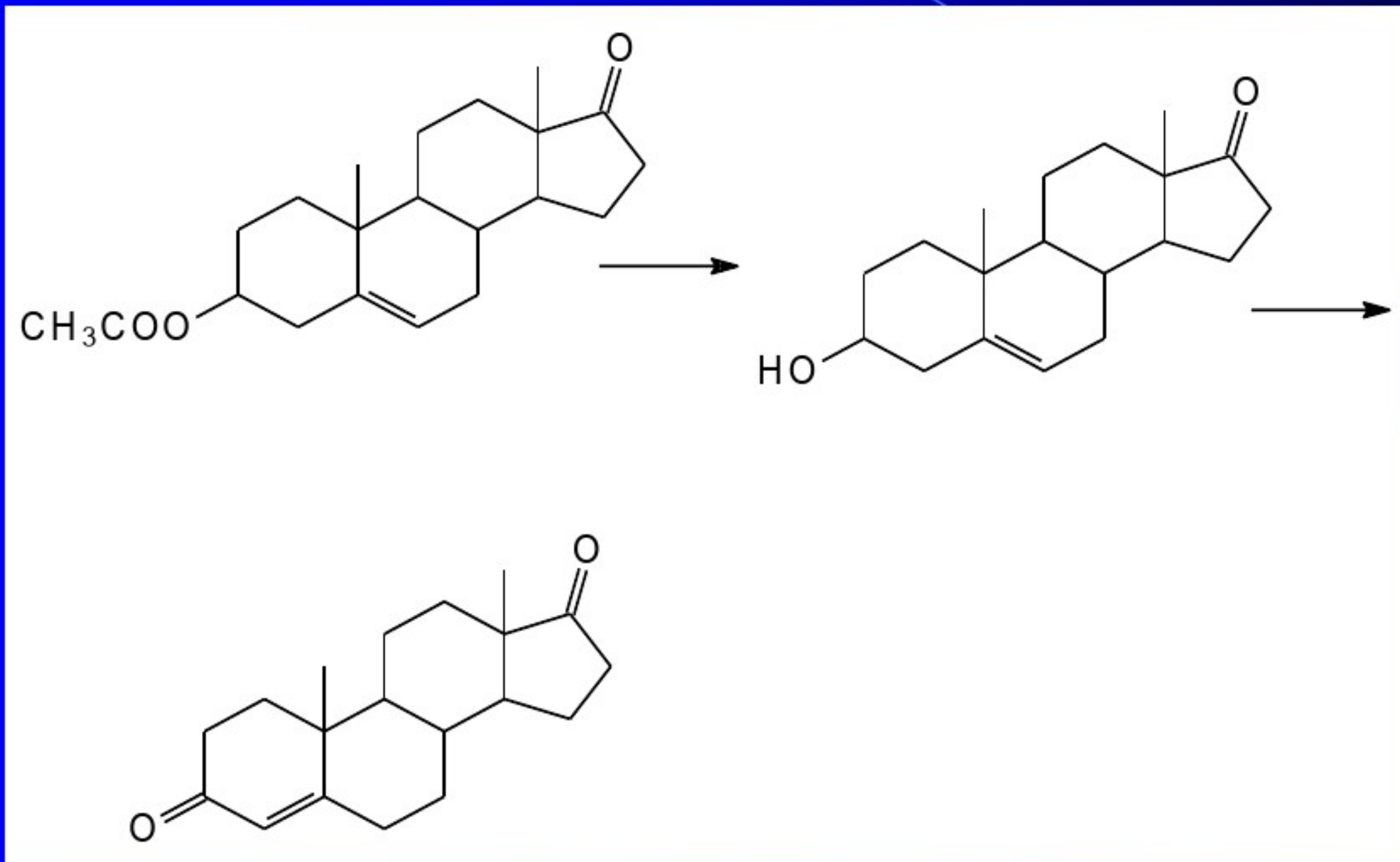
7. 雄性激素起始原料4-AD

- 皂素起始合成4-AD：老的合成路线。我公司以前使用的合成路线。
- 豆甾醇起始合成4-AD：新的合成路线。最近几年开始使用这个路线生产的4-AD，4-AD目前主要是外购。我公司正在开发这一发酵工艺，发酵中试正在进行中。公司预计在2012年在杜桥生产区建立并投产4-AD发酵生产线。

4-AD合成路线1-16DPA为原料



4-AD合成路线1-16DPA为原料



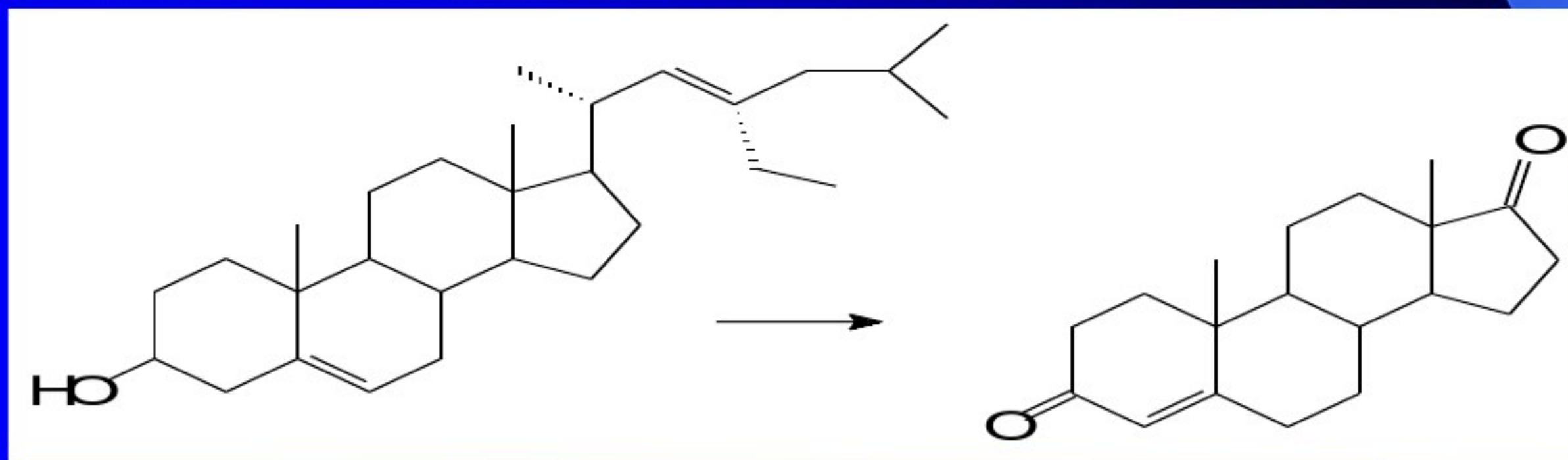
4-AD合成路线2-甾醇(Sterol)为原料



分子式: $C_{28}H_{48}O$

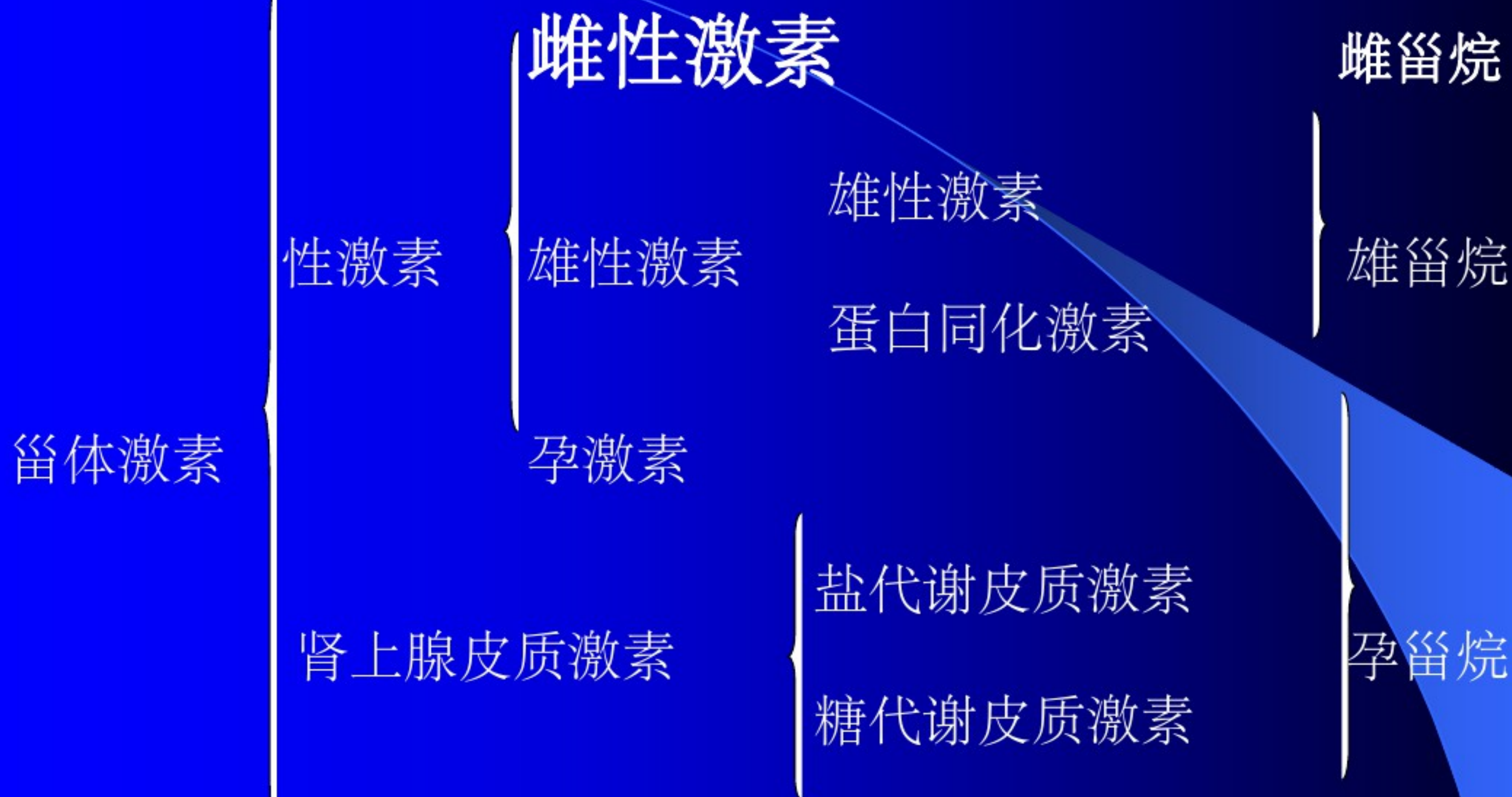
分子量: 414.71

CAS 号: 83-46-5



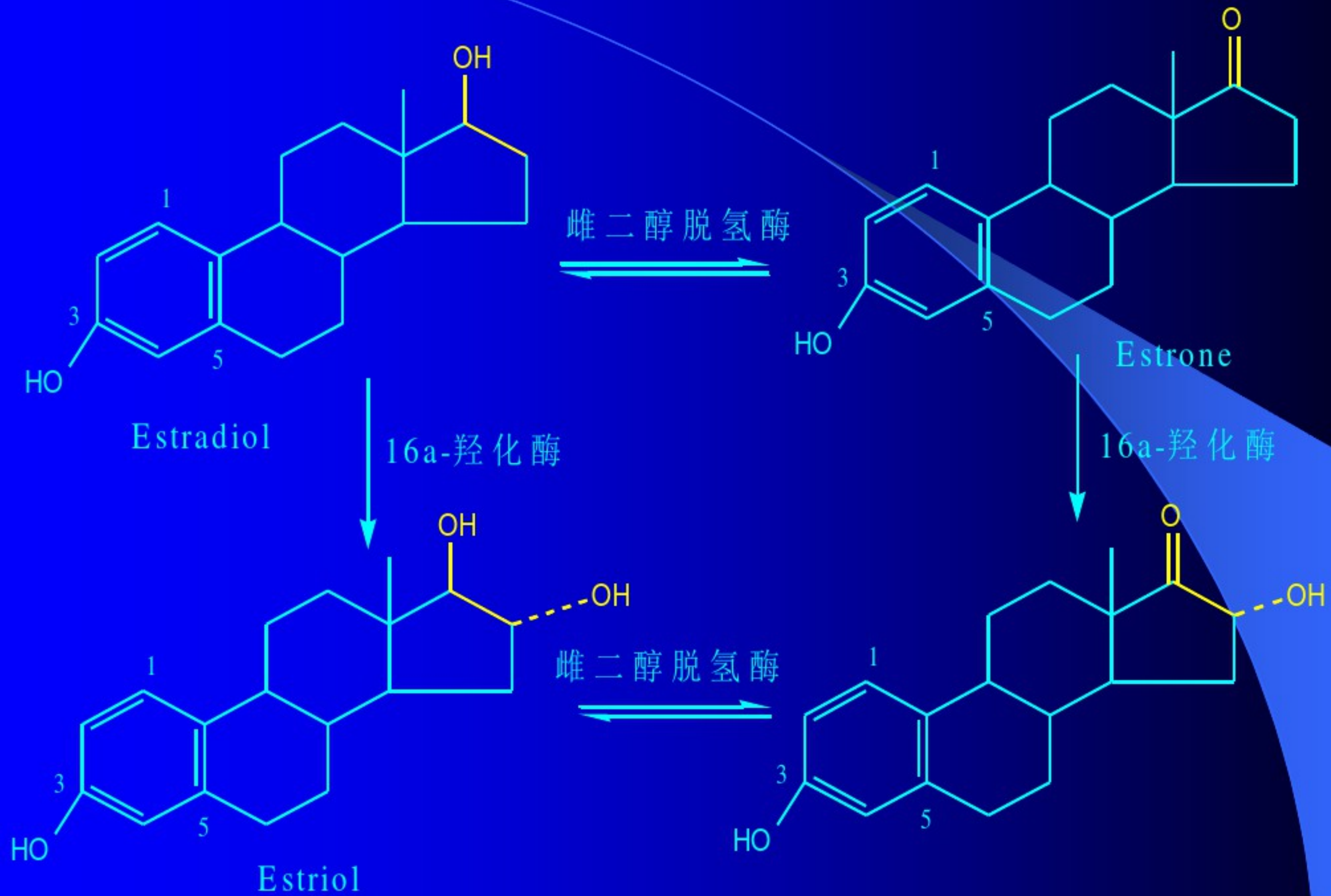
四 雌性激素

- **Female sex
hormone/androgen**



一、雌激素简介

- 最早被发现的甾体激素
- 天然雌激素
 - 雌二醇 (Estradiol)
 - 雌酮 (Estrone)
 - 雌三醇 (Estriol)
- A环芳香类甾体化合物

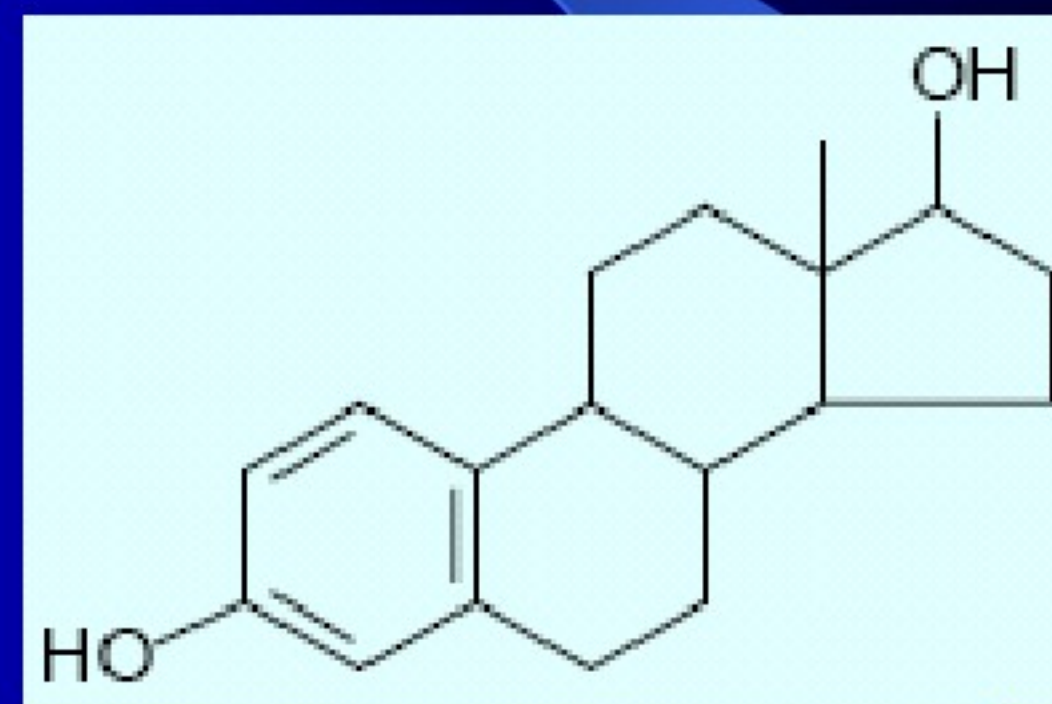
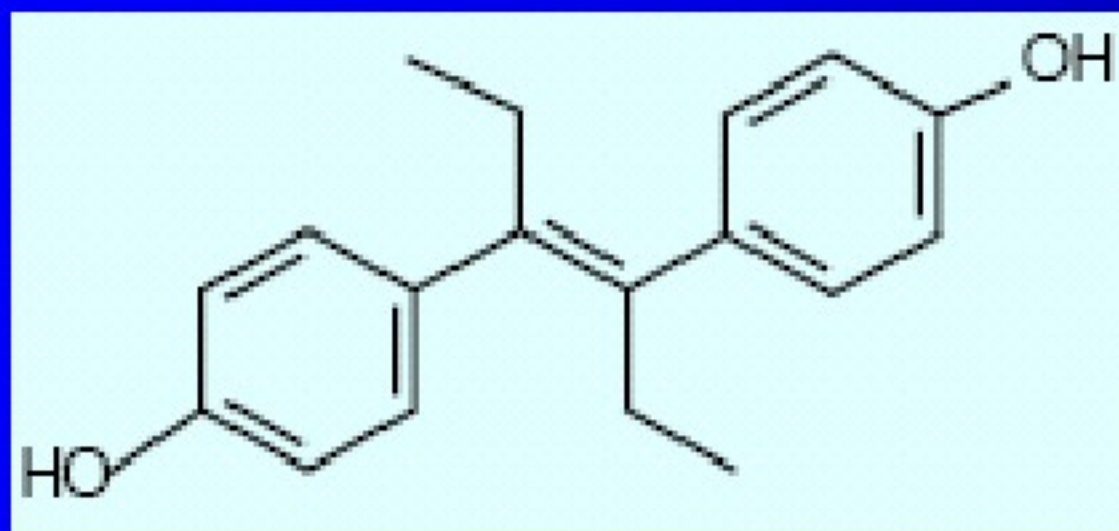


一、雌激素简介

- 1.甾体雌激素:分为两类
 - 1) 天然的雌激素
 - 2) 雌二醇的衍生物
- 雌性激素是促进雌性动物第二性征发育及性器官成熟的物质，由雌性动物卵巢分泌产生。雌性激素与孕激素一起完成女性性周期、妊娠、授乳等方面的作用。此外，还有降低血胆固醇作用。临床用于雌激素缺乏症、性周期障碍等，也用于治疗绝经症状和骨质疏松、乳腺癌和前列腺癌、口服避孕药等。

分类

- 甾体雌激素
- 及非甾体雌激素



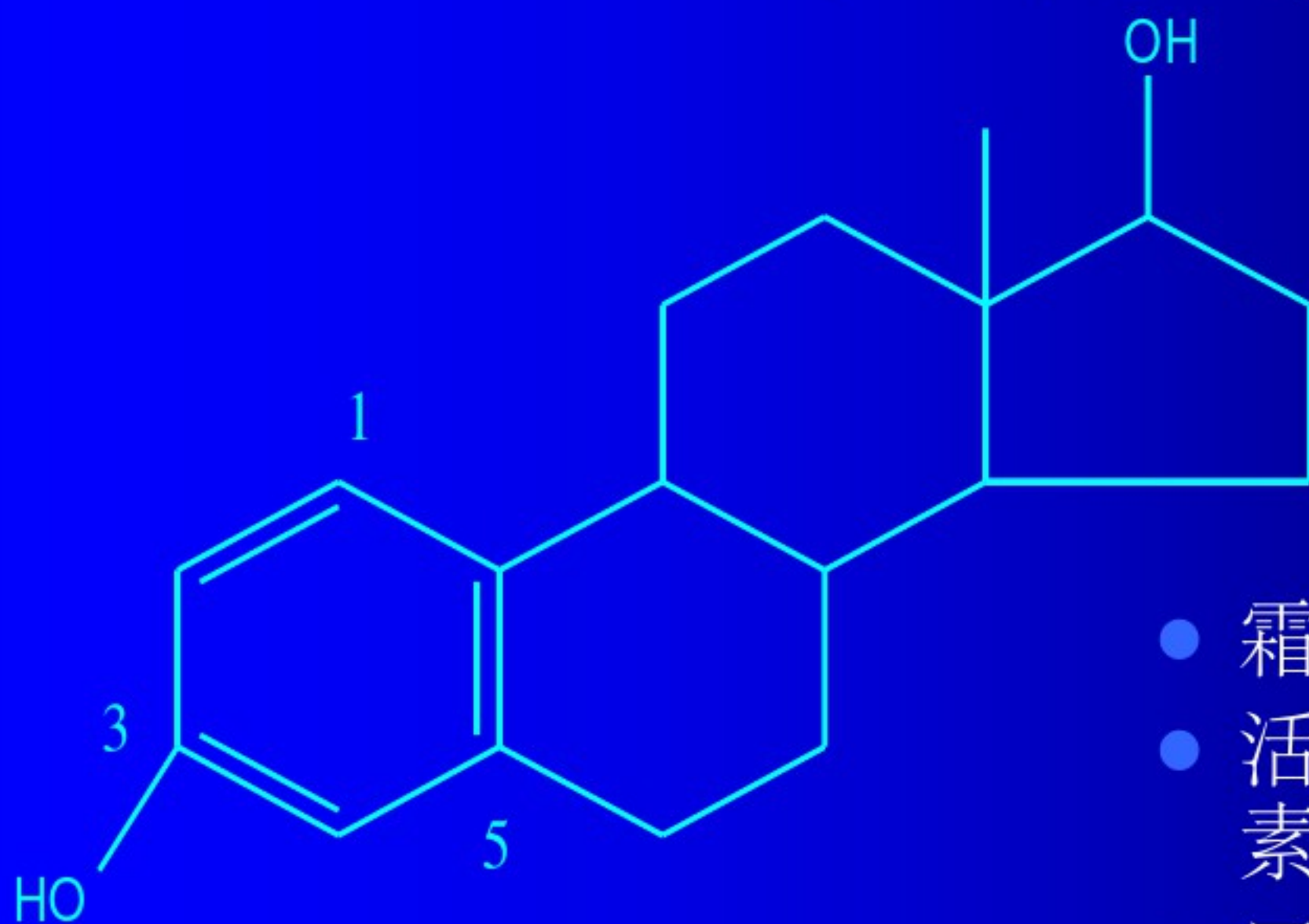
作用

- 用于治疗女性性功能疾病、更年期综合症、骨质疏松，
— 激素替代疗法(HRT)
- 作为口服避孕药
- 对预防放射线损伤、对脂质的代谢都有十分有利的作用

结构特点

- 临床上常用雌二醇及其各种酯和炔雌醇及其衍生物，以及活性的雌酮、雌三醇等。
- ① A环为苯环，3位上有酚羟基，10位无角甲基；
- ② D环17位上有羟基或羰基，有的还有乙炔基。

二、雌二醇 Estradiol

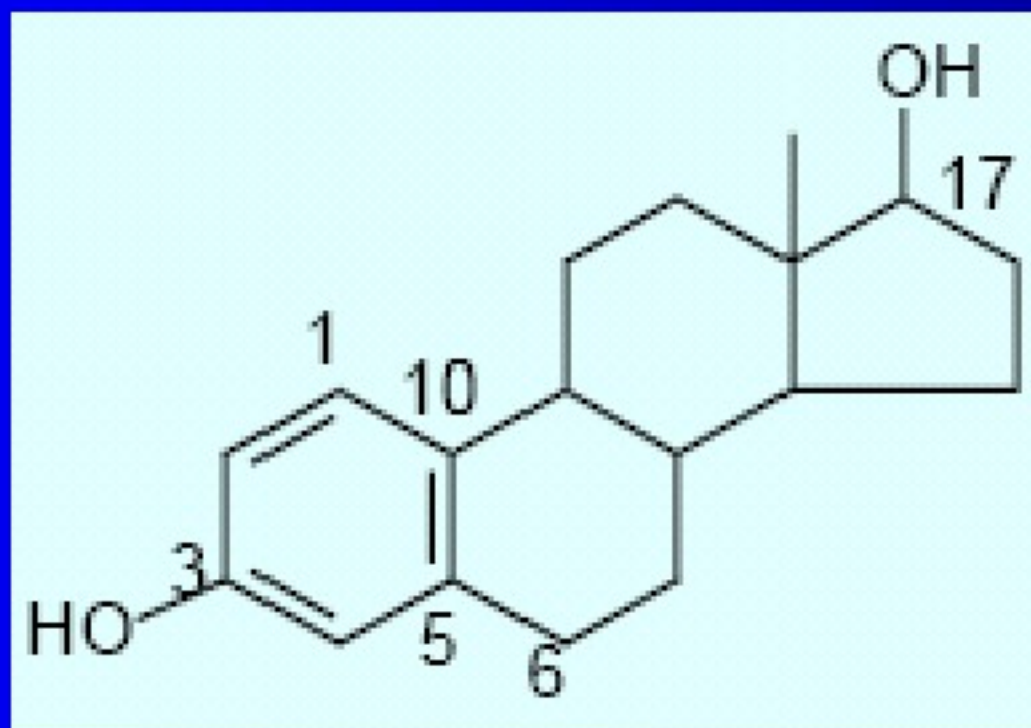


- 雌甾-1,3,5(10)-三烯-3,17 β -二醇

- 霜剂、透皮贴剂、栓剂
- 活性最强的内源性雌激素
- 口服无效

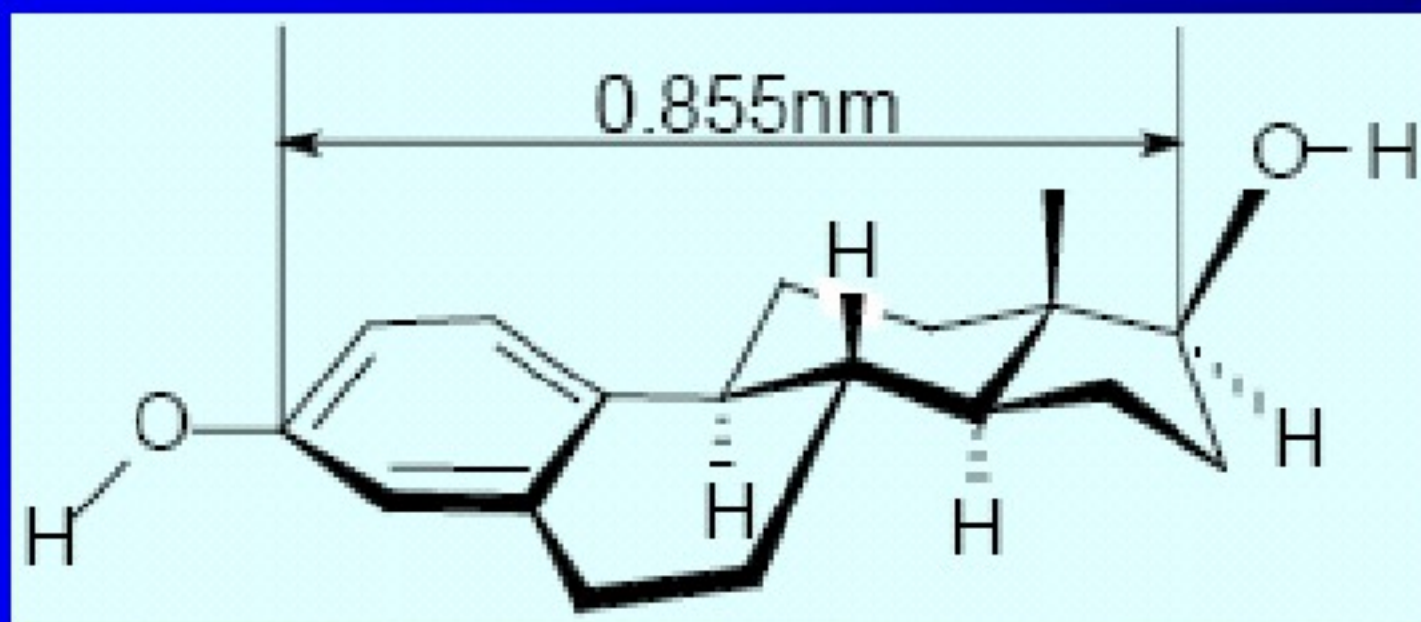
结构与命名

- 雌甾-1, 3, 5 (10) -三烯-3, 17 β -二醇

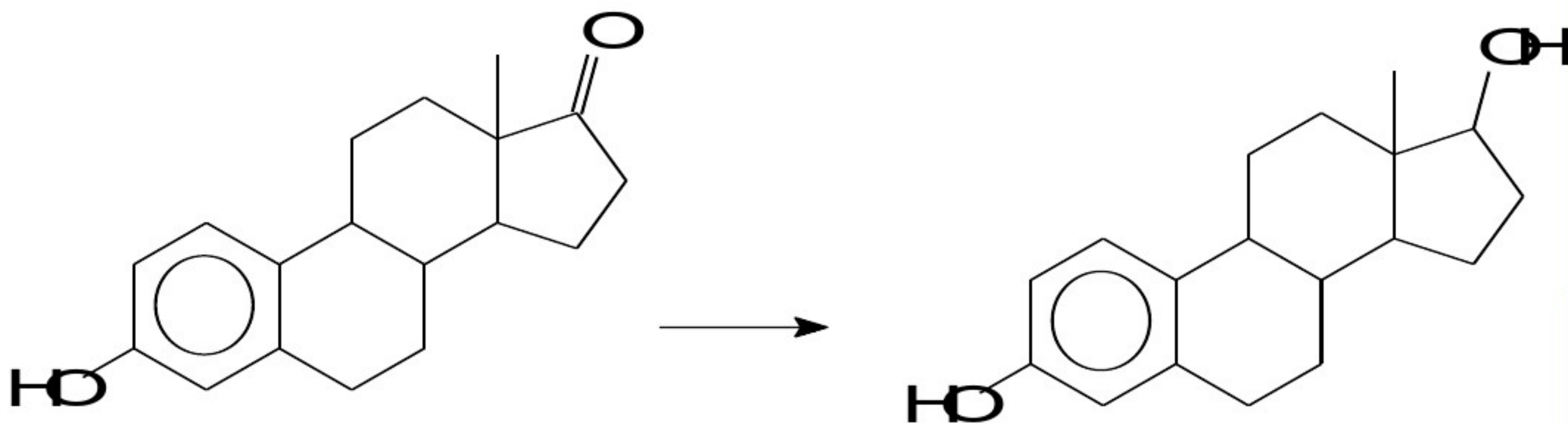


结构特点

- 以雌烷为母环
- A环为芳香环
- C-10上无甲基取代



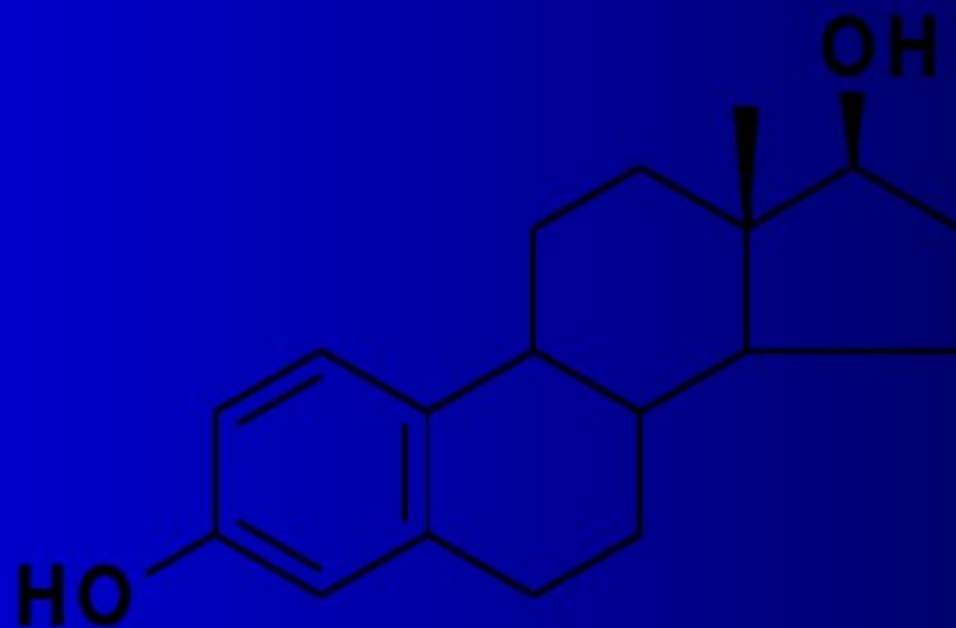
雌二醇合成



从雌酚酮开始合成雌二醇只需经一步还原反应，将17-酮还原为17-羟基，采用硼氢化钠/钾为还原剂合成的基本为 β 型。

雌二醇的结构改造

- 目的
- 炔基化
- 成醚
- 成酯

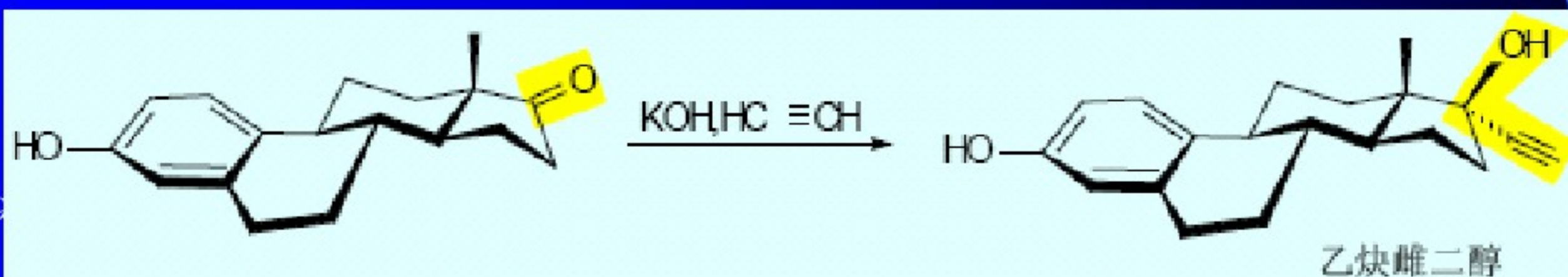


结构改造的目的

- Estradiol有极强的生物活性
 - $10^{-8} \sim 10^{-10} \text{mol/L}$ 对靶器官即能表现出活性
- 为使用方便
 - 能够口服
 - 能够长效
 - 其它的专一用途

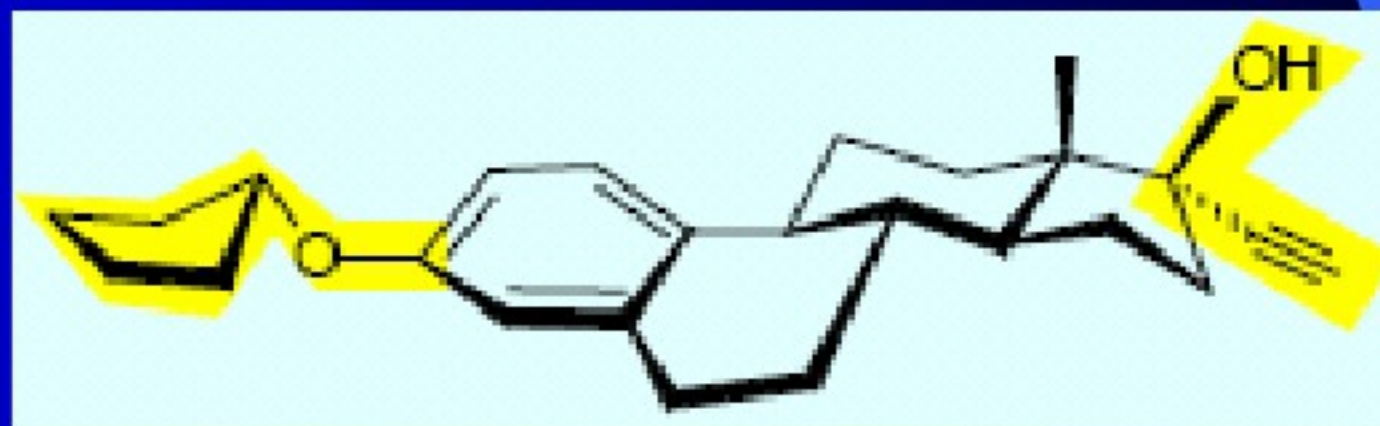
乙炔雌二醇

- 口服有效
 - 口服活性是Estradiol的10~20倍
- 因17 α 位引入乙炔基后，在肝脏中17 β 羟基的硫酸酯化代谢受阻
- 在肠道中可抵御微生物的降解作用



乙炔雌二醇-3-环戊醚

- 口服及注射长效雌激素
- 醚化产物的脂溶性增大
 - 能在体内脂肪小球中贮存，慢慢降解后离解出3-羟基化合物而起作用

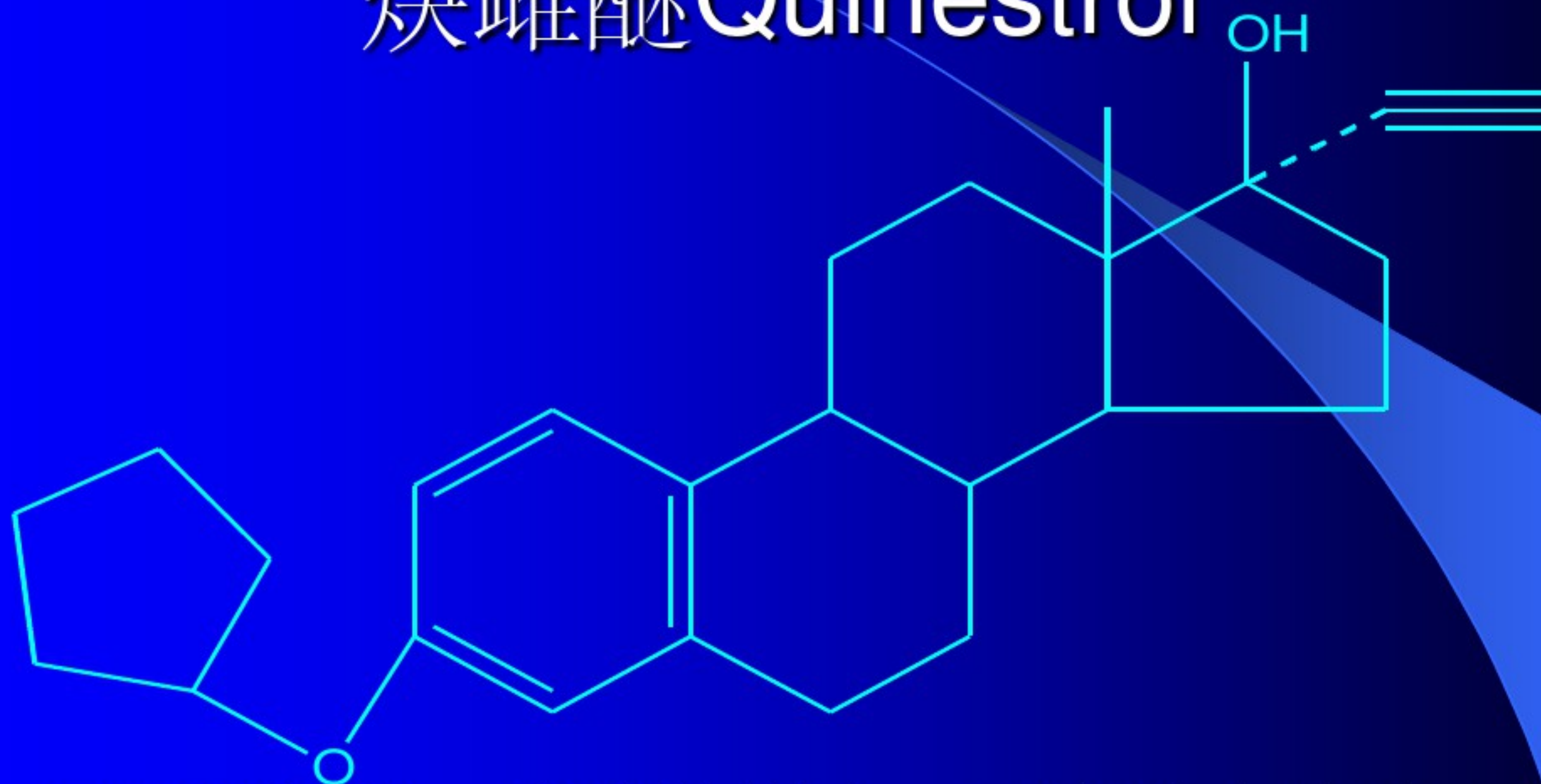


炔雌醇 Ethinylestradiol



- 口服活性为雌二醇的10~20倍，为口服甾体避孕药中最常用的雌激素组分

炔雌醚Quinestrol



- 口服活性好，脂溶性增大，可在体内脂肪小球中贮存，缓慢释放可达数日。为口服及注射长效雌激素。

尼尔雌醇 Nilestriol



- 雌激素活性小于炔雌醚；口服一片5mg可延效一个月。我国开发的。

雌二醇酯类衍生物

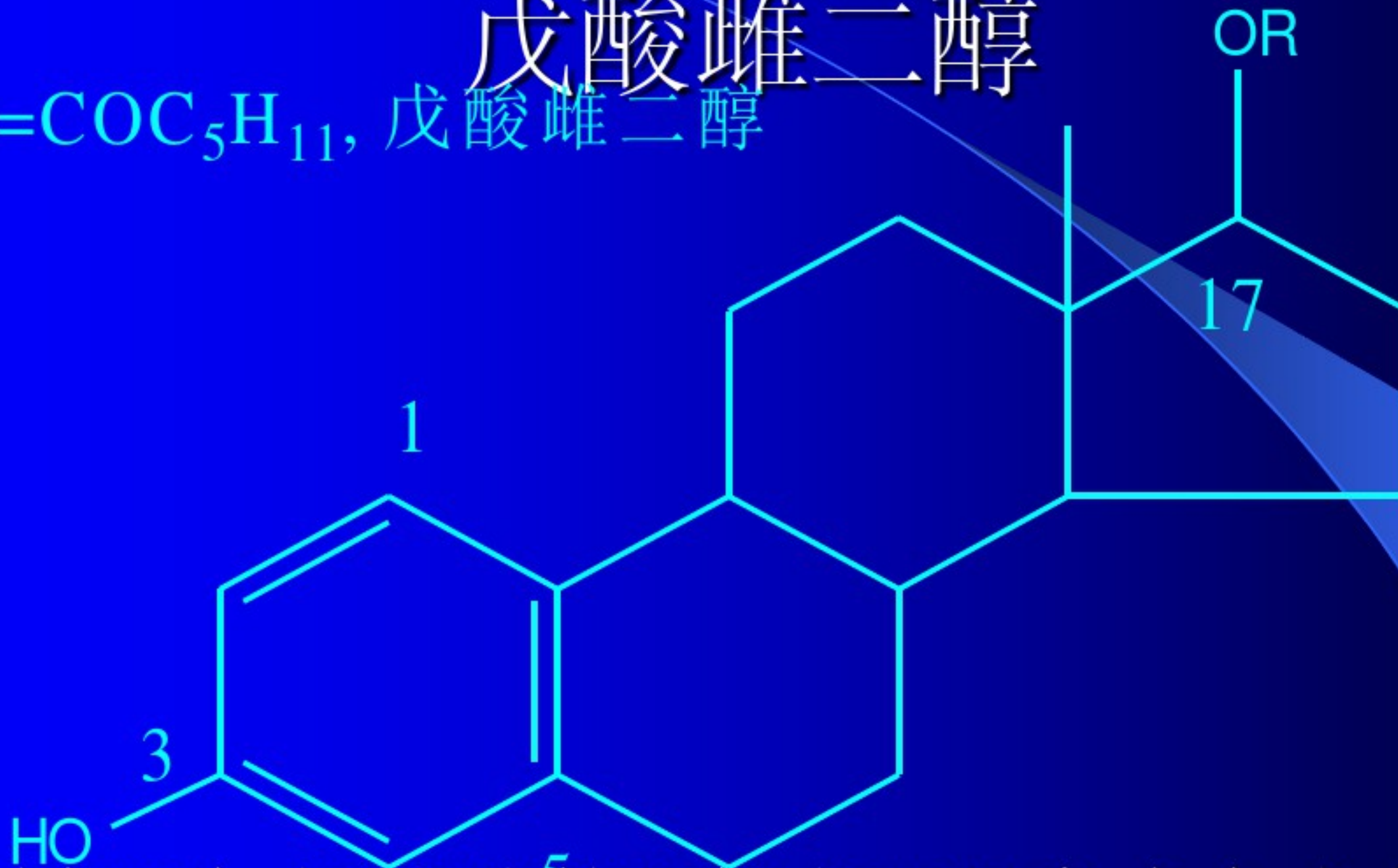
$R=\text{COC}_6\text{H}_5$, 苯甲酸雌二醇



- 可在植物油中溶解制成长效针剂
- 成酯或醚后活性减弱,在体内经代谢为羟基后起作用

戊酸雌二醇

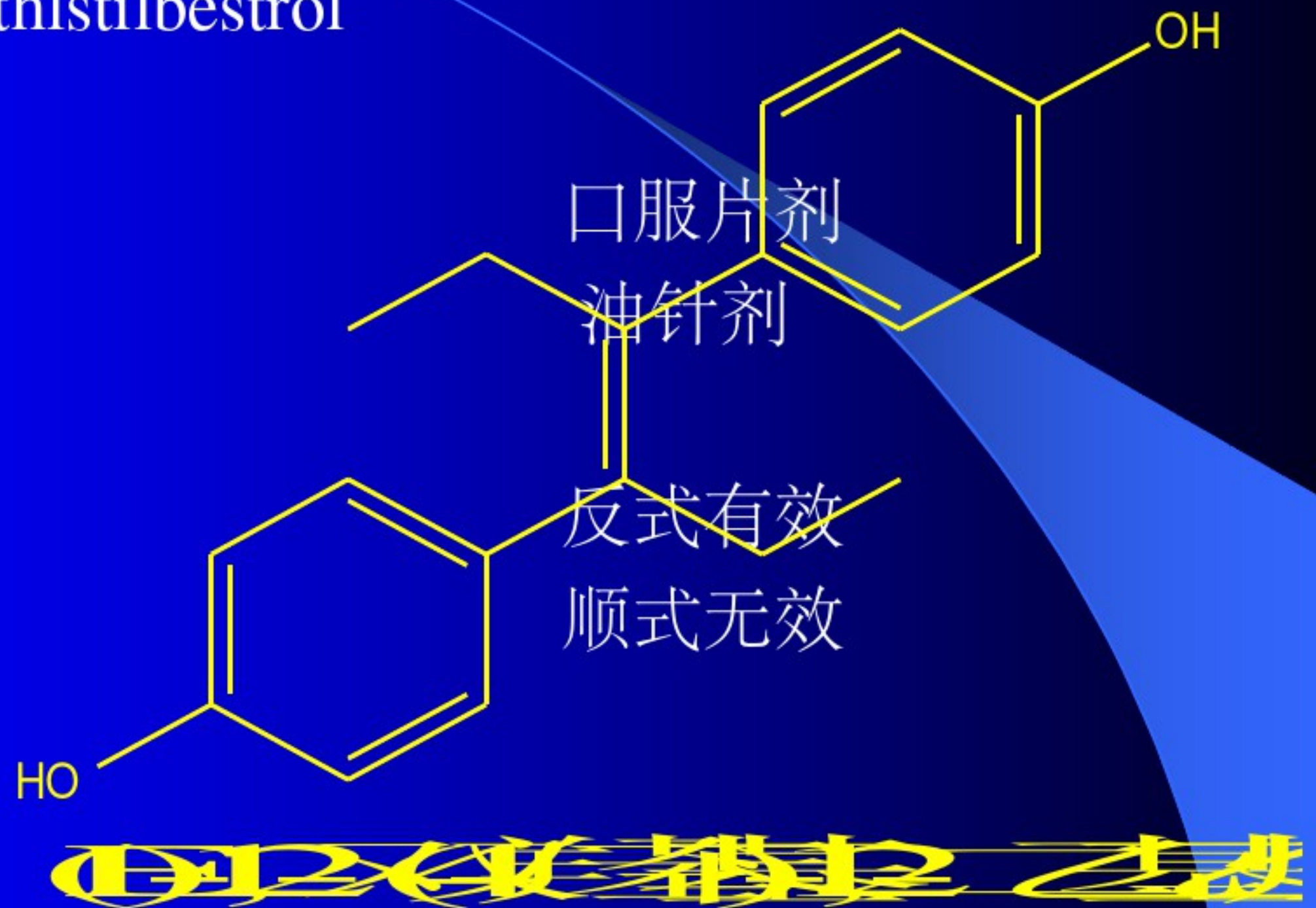
$R = \text{COC}_5\text{H}_{11}$, 戊酸雌二醇



- 选择3位或17 β 酯的依据主要是考虑合成上的方便

二、非甾体雌激素

- 己烯雌酚 Diethylstilbestrol

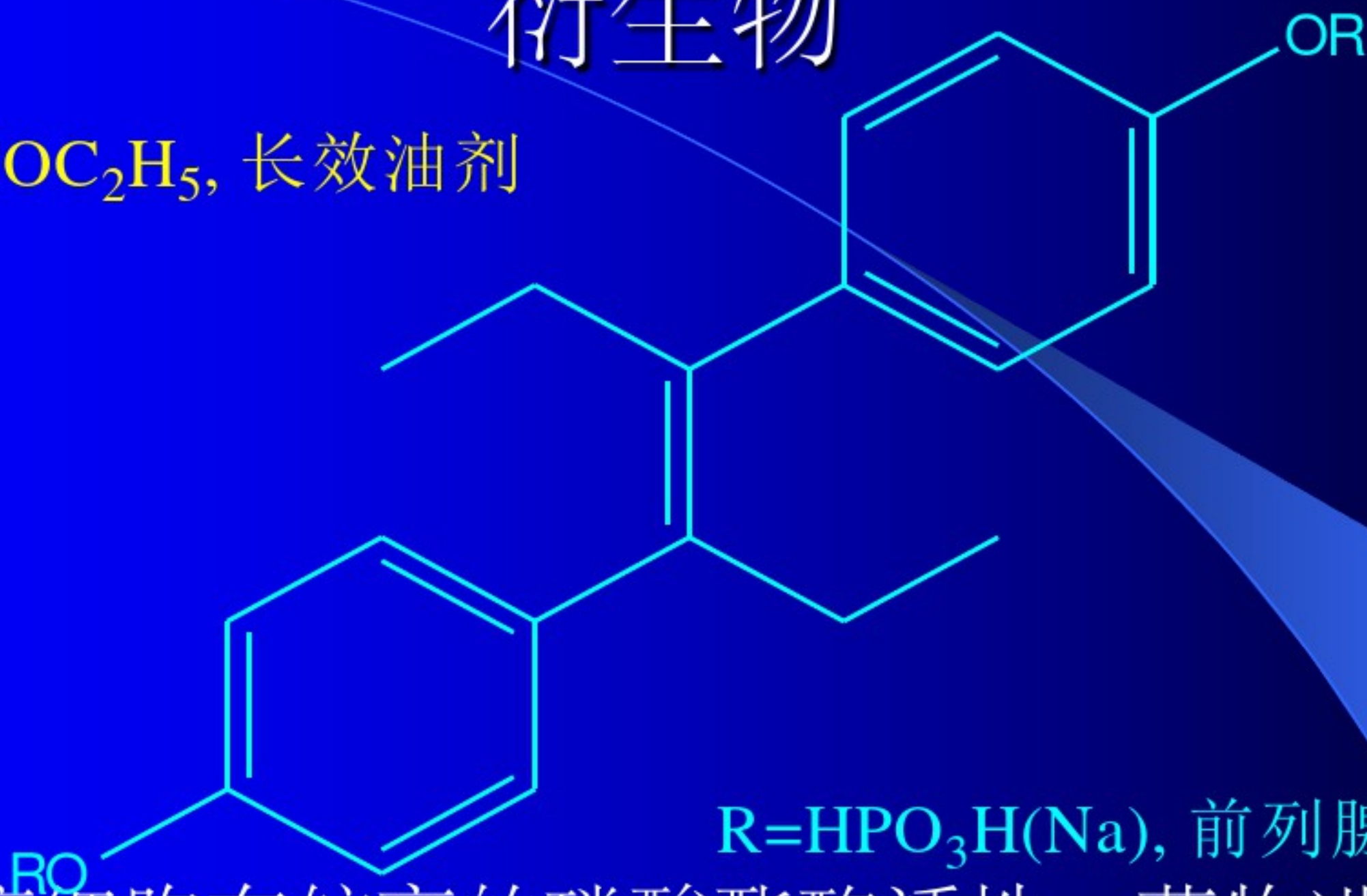


构效关系

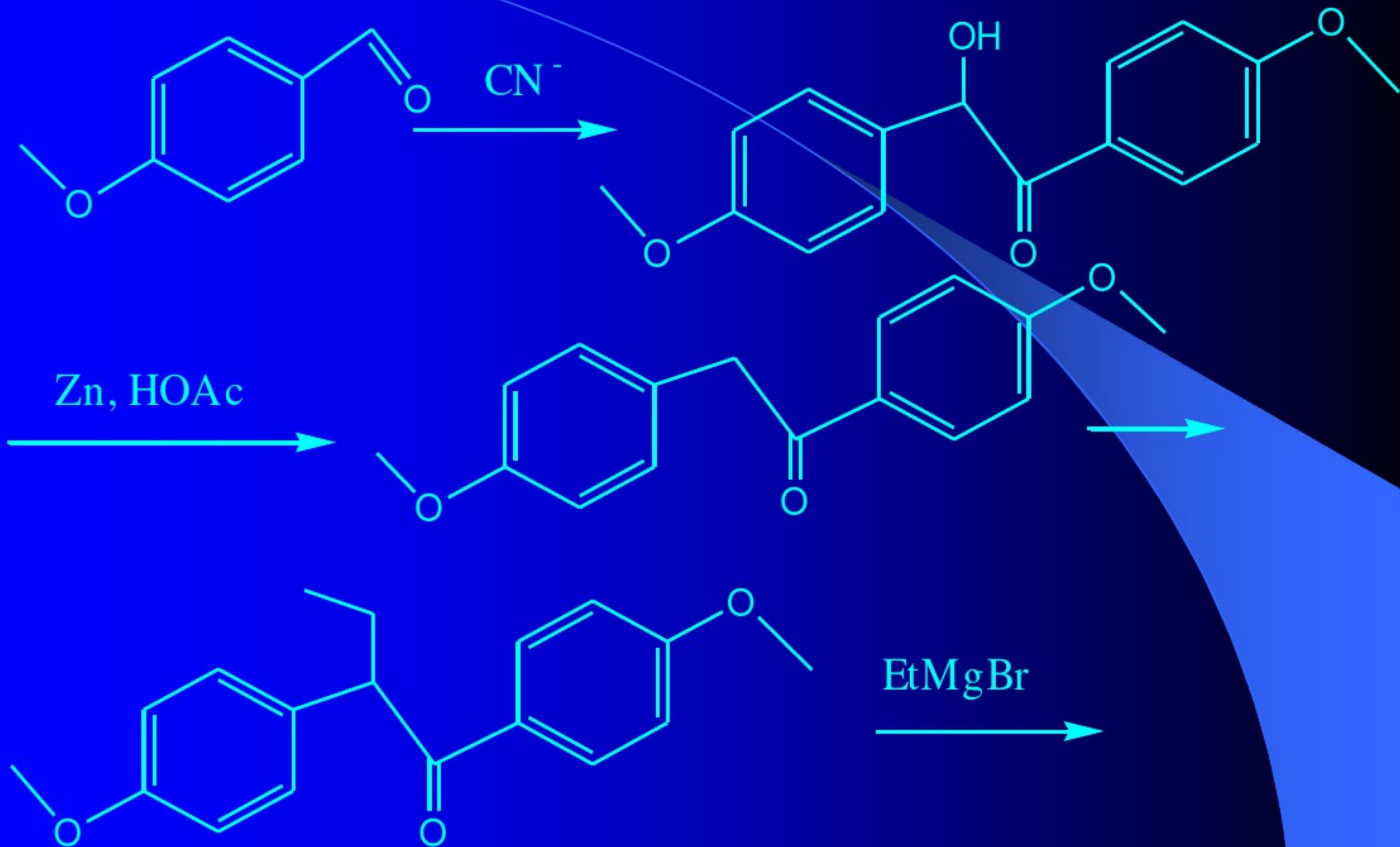
- 1. A-环芳构化, 3-OH, 17 β -OH
- 2. 3-OH和17 β -OH保持一定距离, 为0.855nm; 分子宽度为0.388nm
- 3. 一个平面的疏水分子

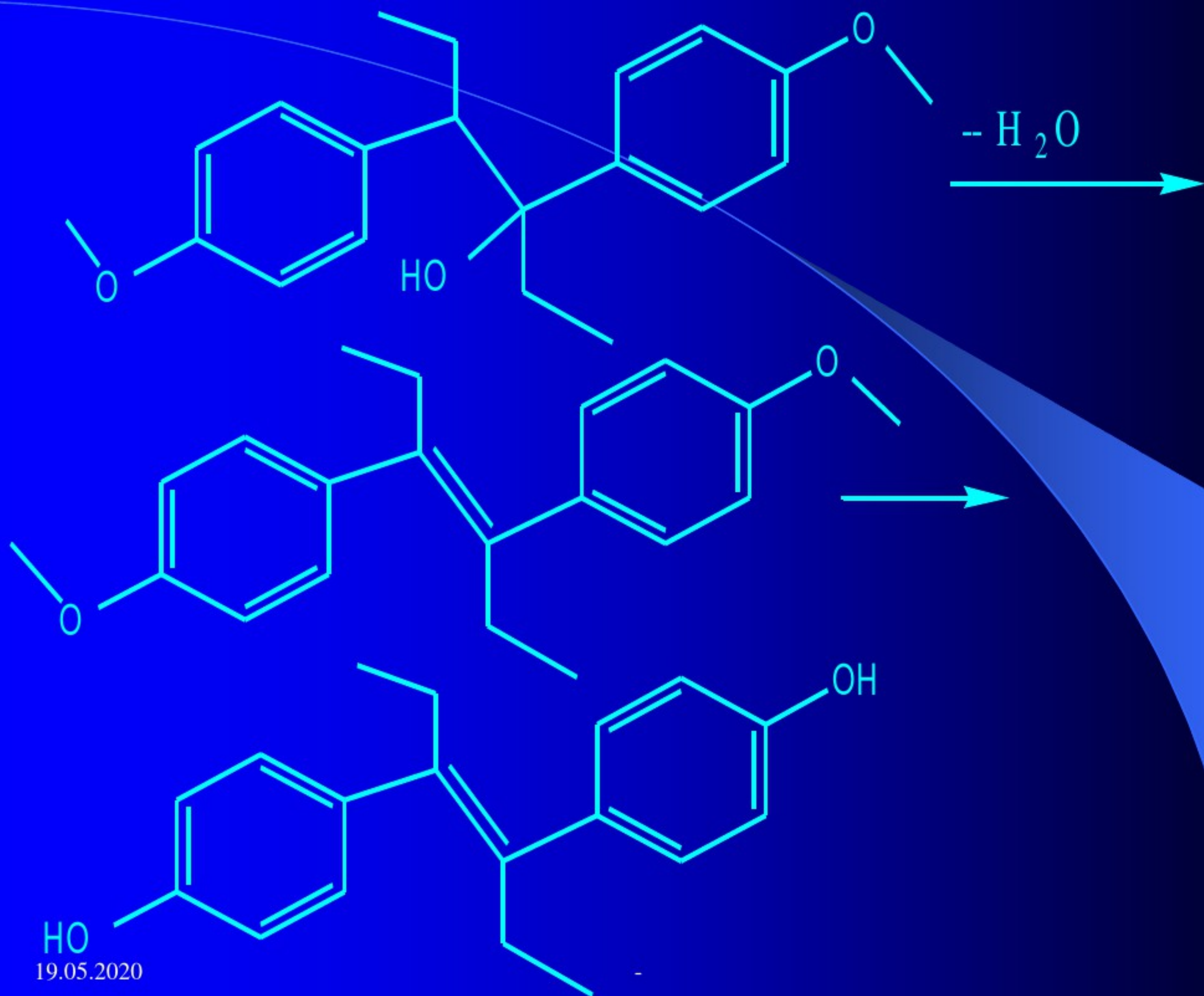
衍生物

$R = \text{COC}_2\text{H}_5$, 长效油剂



- 由于癌细胞有较高的磷酸酯酶活性，药物进入体内后在癌细胞中更易被水解释放出己烯雌酚，提高药物的选择性。





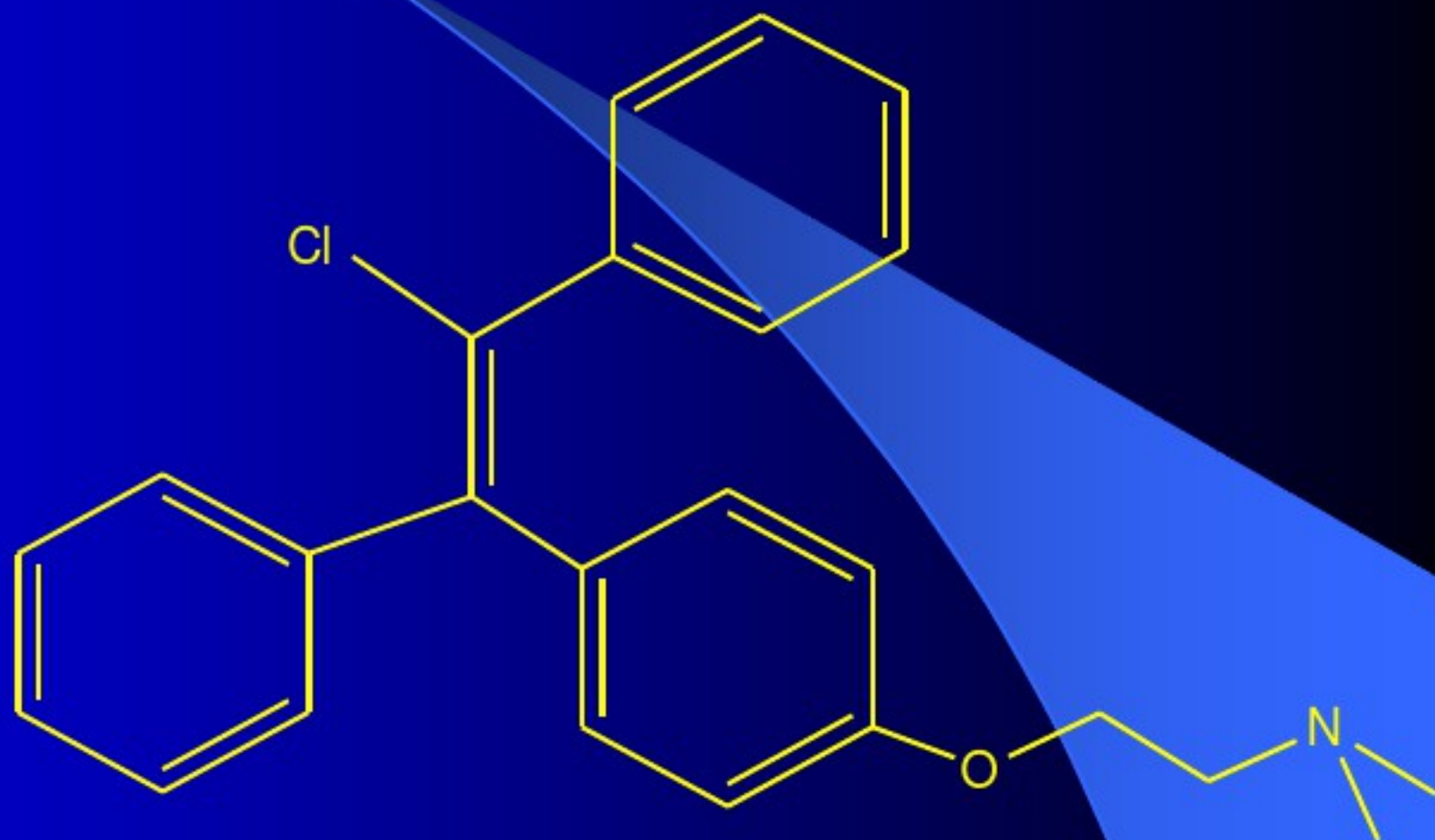
雌激素的副作用

- 常见恶心、食欲不振，早晨较常见。从小剂量开时，逐渐增加剂量可减轻反应
- 剂量过大会加速骨骺闭合，抑制青年患者的骨骼发育
- 大剂量服用雌激素超过一定时间，由于反馈作用，抑制性腺垂体释放促卵泡素，导致抑制排卵
- 长期大量应用可引起子宫内膜过度增生及子宫出血

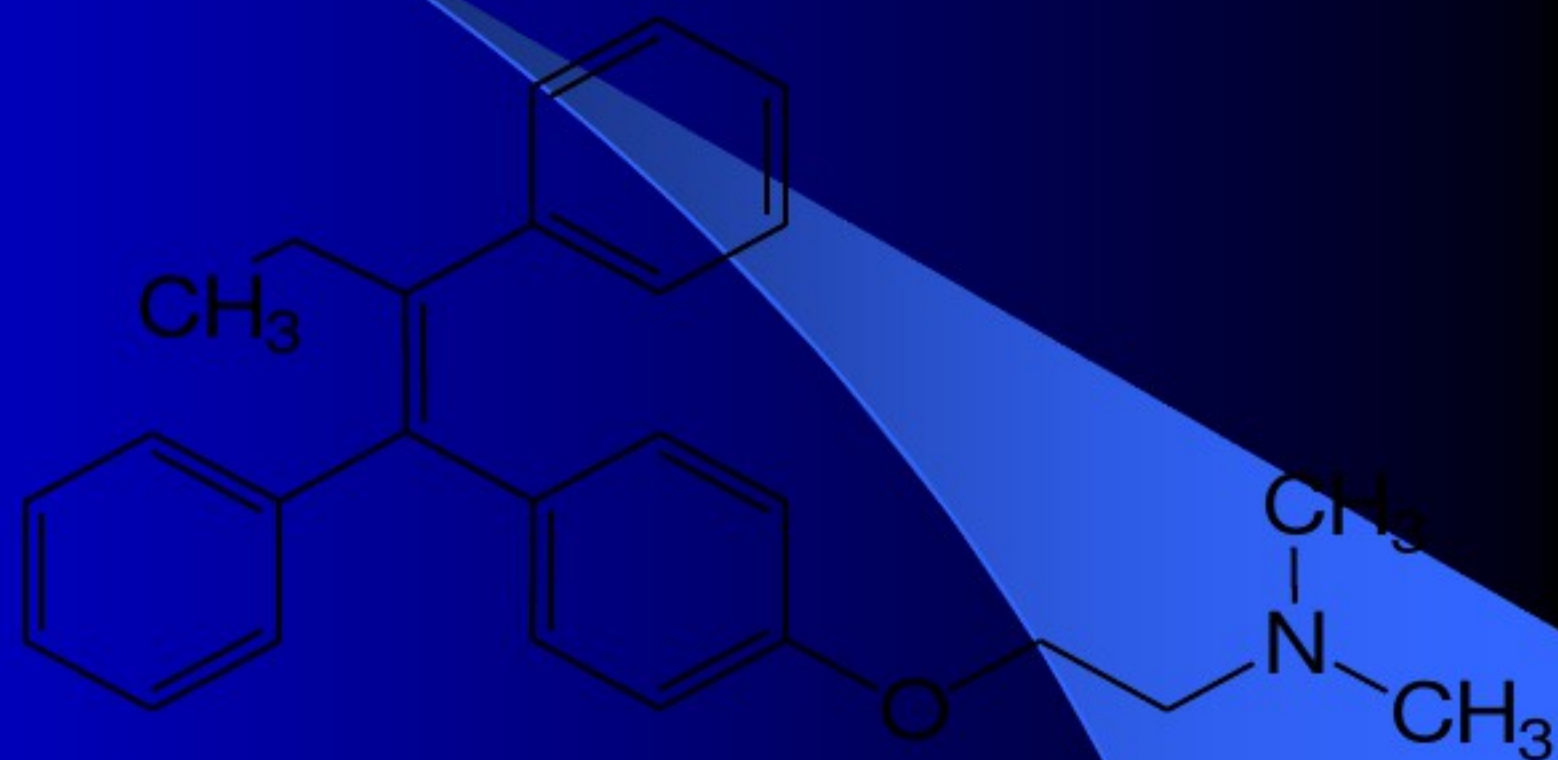
抗雌激素

抗雌激素类药也称雌激素拮抗剂可与雌激素受体持久和强烈结合，但此药物—受体复合物不能进入靶细胞的核，不能与染色体适当结合产生雌激素效应，而达到雌激素拮抗作用，可用于治疗与雌激素相关的乳腺癌和控制生育功能。

- 枸橼酸氯米芬能选择性地对卵巢的雌激素受体具有亲和力，通过与受体竞争结合，阻断雌激素的负反馈，引起LH及FSH分泌，促进排卵，治疗不孕症成功率20~80%。
- 药用品是两种异构体的混合物



- 枸橼酸他莫昔芬对卵巢雌激素受体亲和力小,而对乳腺中的雌激素受体具有较大的亲和力;因此主要用于治疗雌激素依赖性乳腺癌.
- 药用品为Z型异构体



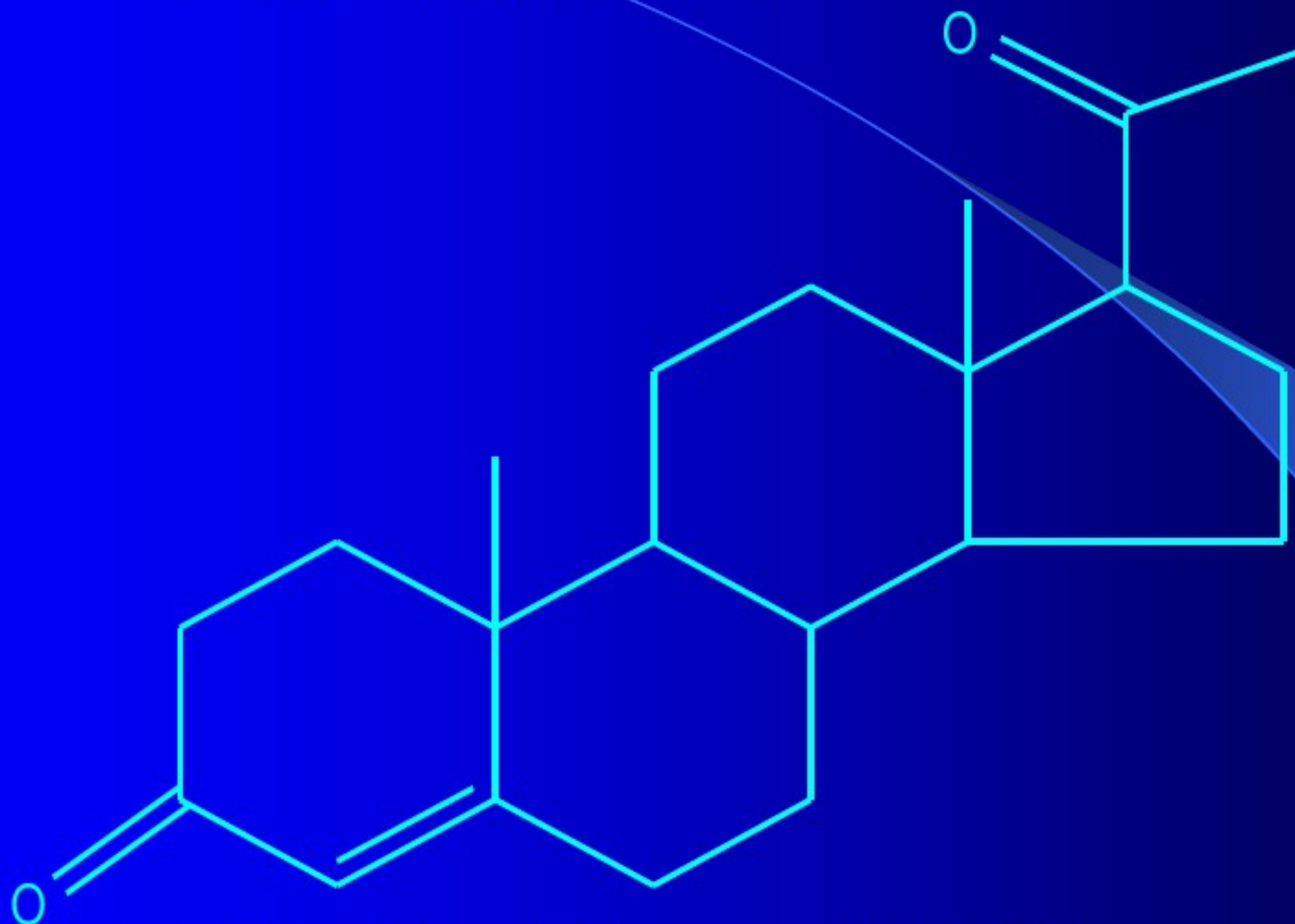
五、孕激素

1.孕激素衍生物

2.抗孕激素

1.孕激素衍生物

黄体酮Progesterone



- 孕甾-4-烯-3,20-二酮; 又称孕酮
- 维持妊娠和正常月经的功能; 口服活性低

17 α -羟基衍生物

R=H, 无活性

R=COCH₃, 乙酸羟孕酮

活性较低

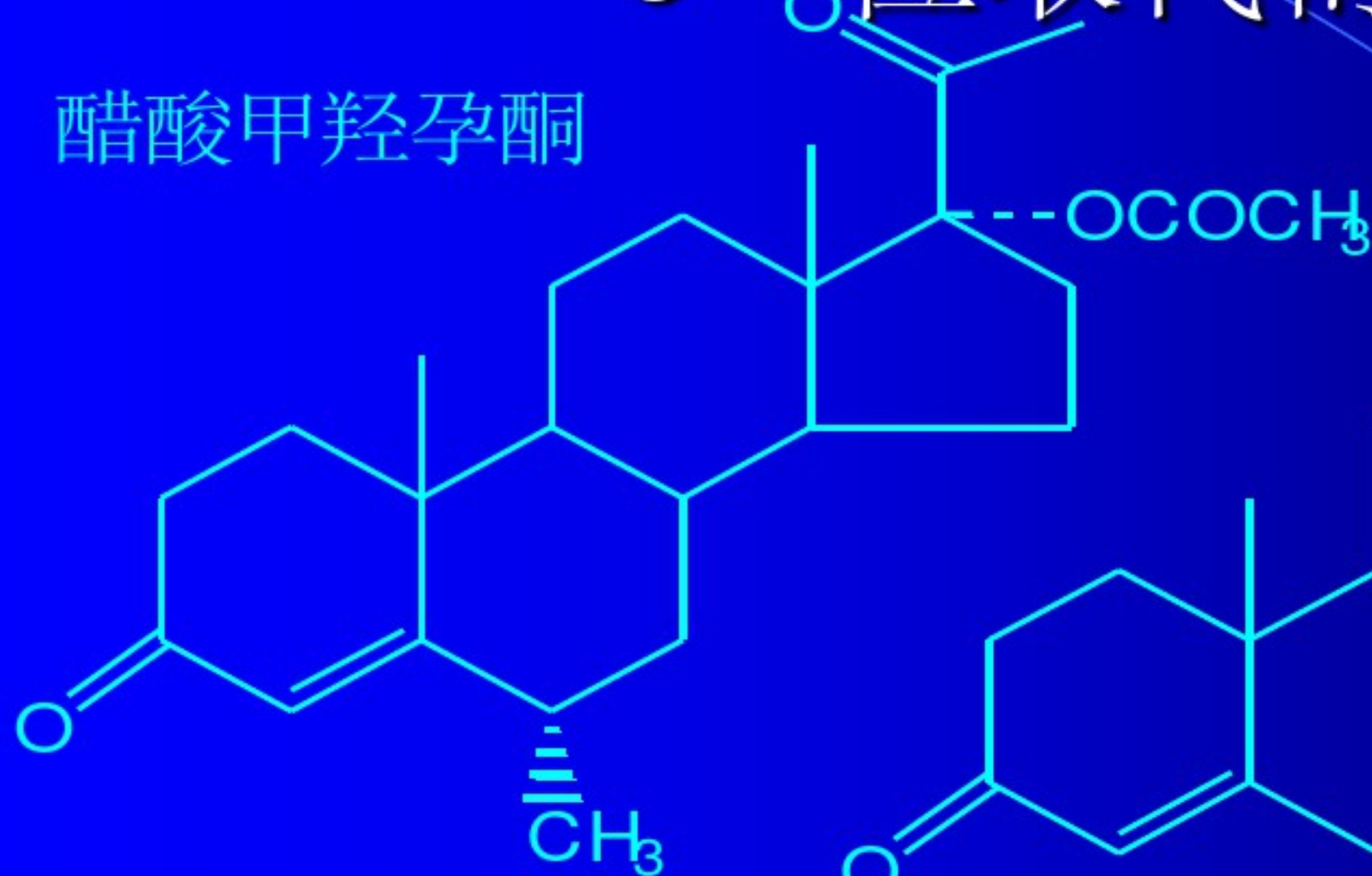


R=COC₅H₁₁, 己酸羟孕酮

长效，一个月

6-位取代衍生物

醋酸甲羟孕酮



$\text{R}=\text{CH}_3$, 醋酸甲地孕酮



$\text{R}=\text{Cl}$, 醋酸氯地孕酮

- 都是强效口服孕激素

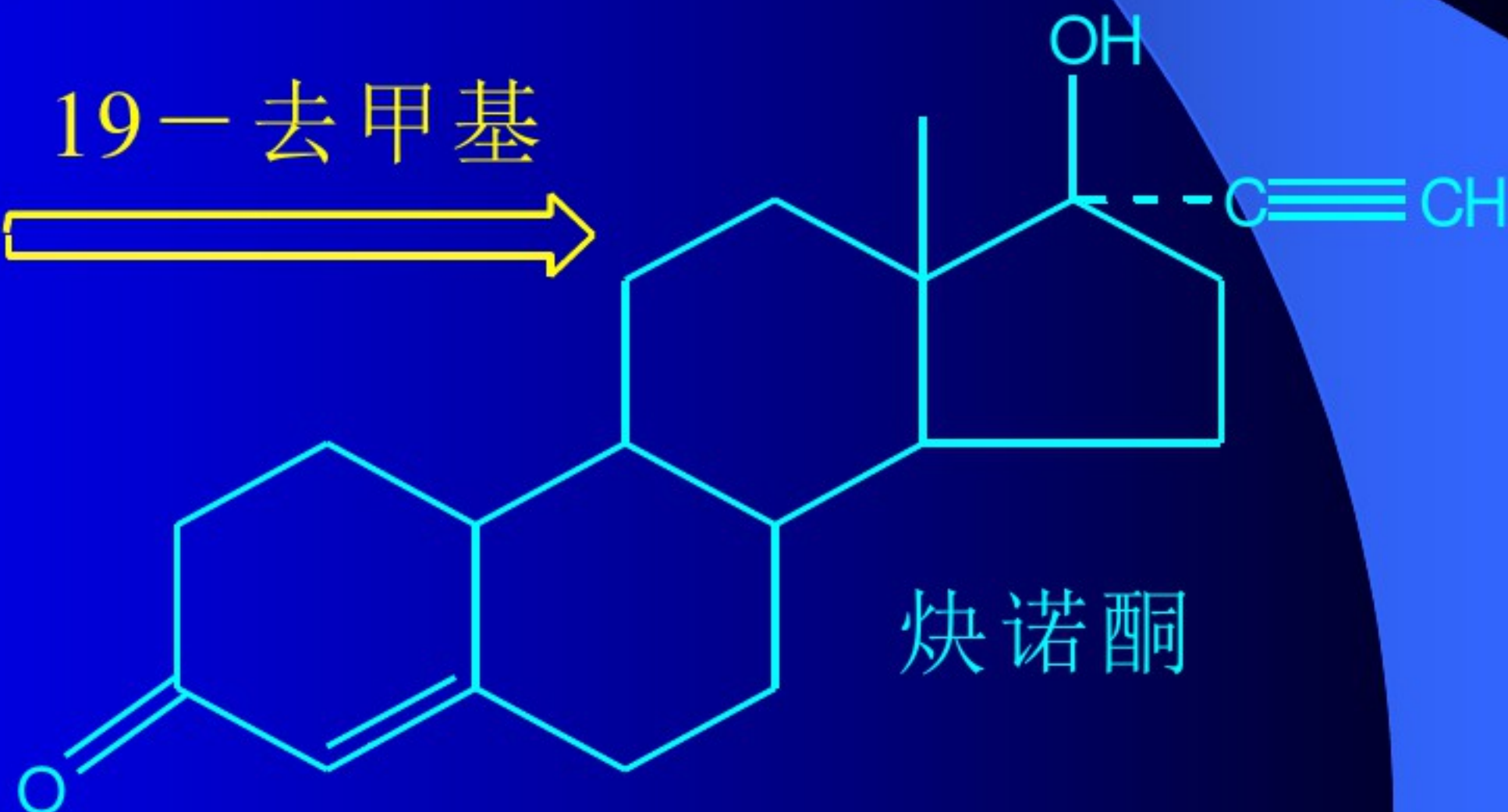
19—去甲基甾酮衍生物

炔孕酮

妊娠素



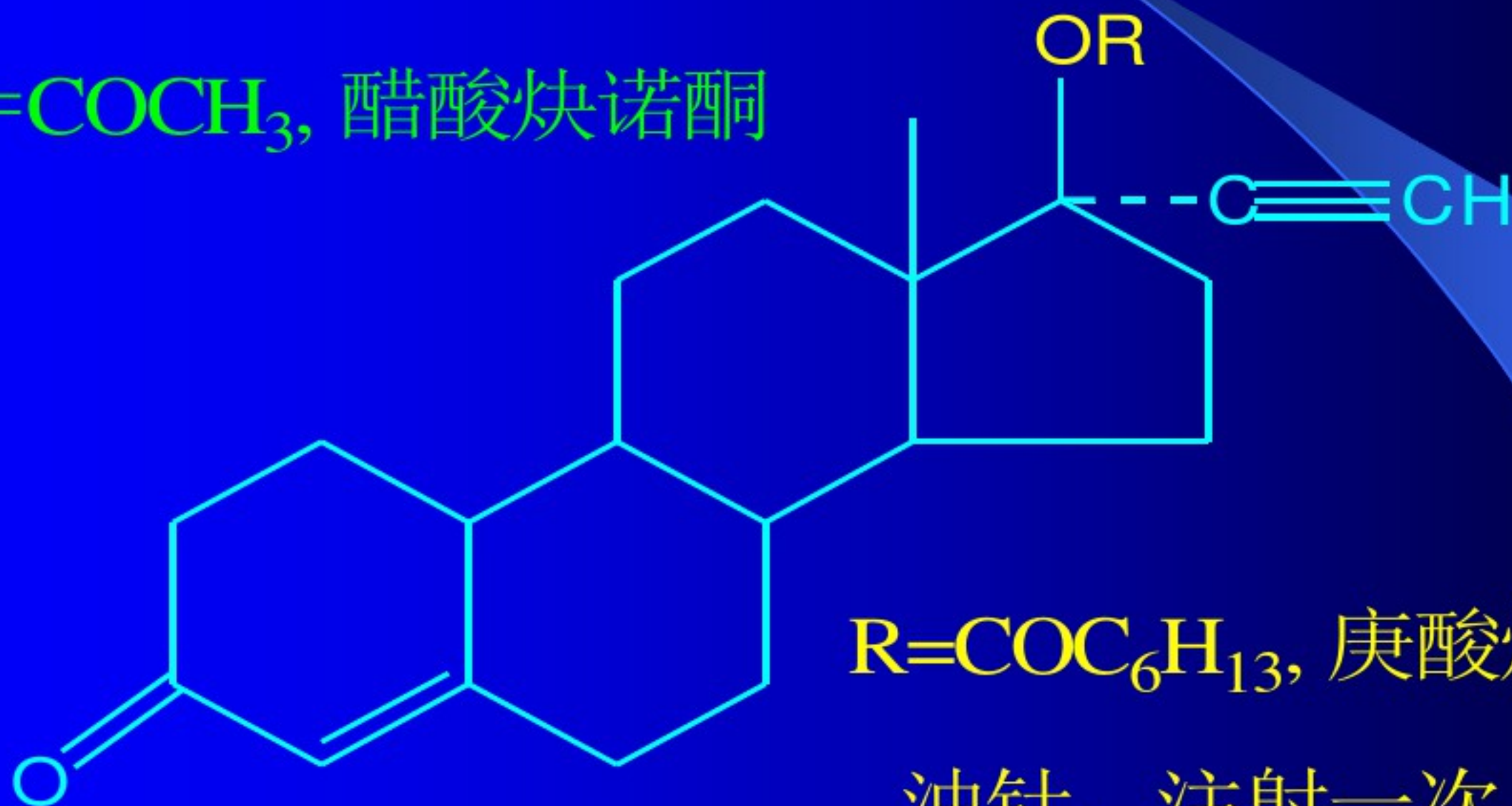
19—去甲基



炔诺酮

炔诺酮衍生物

$R = \text{COCH}_3$, 醋酸炔诺酮

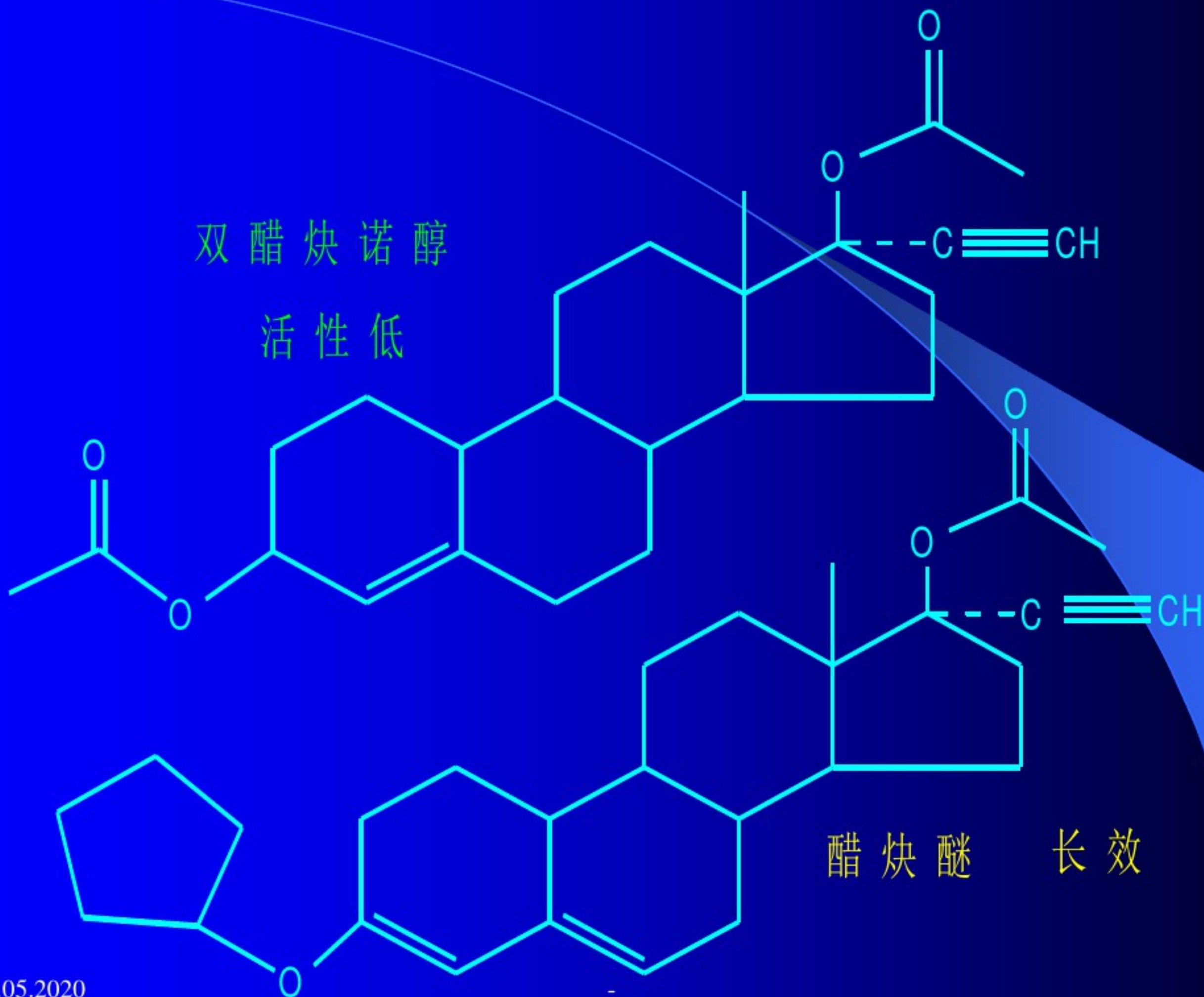


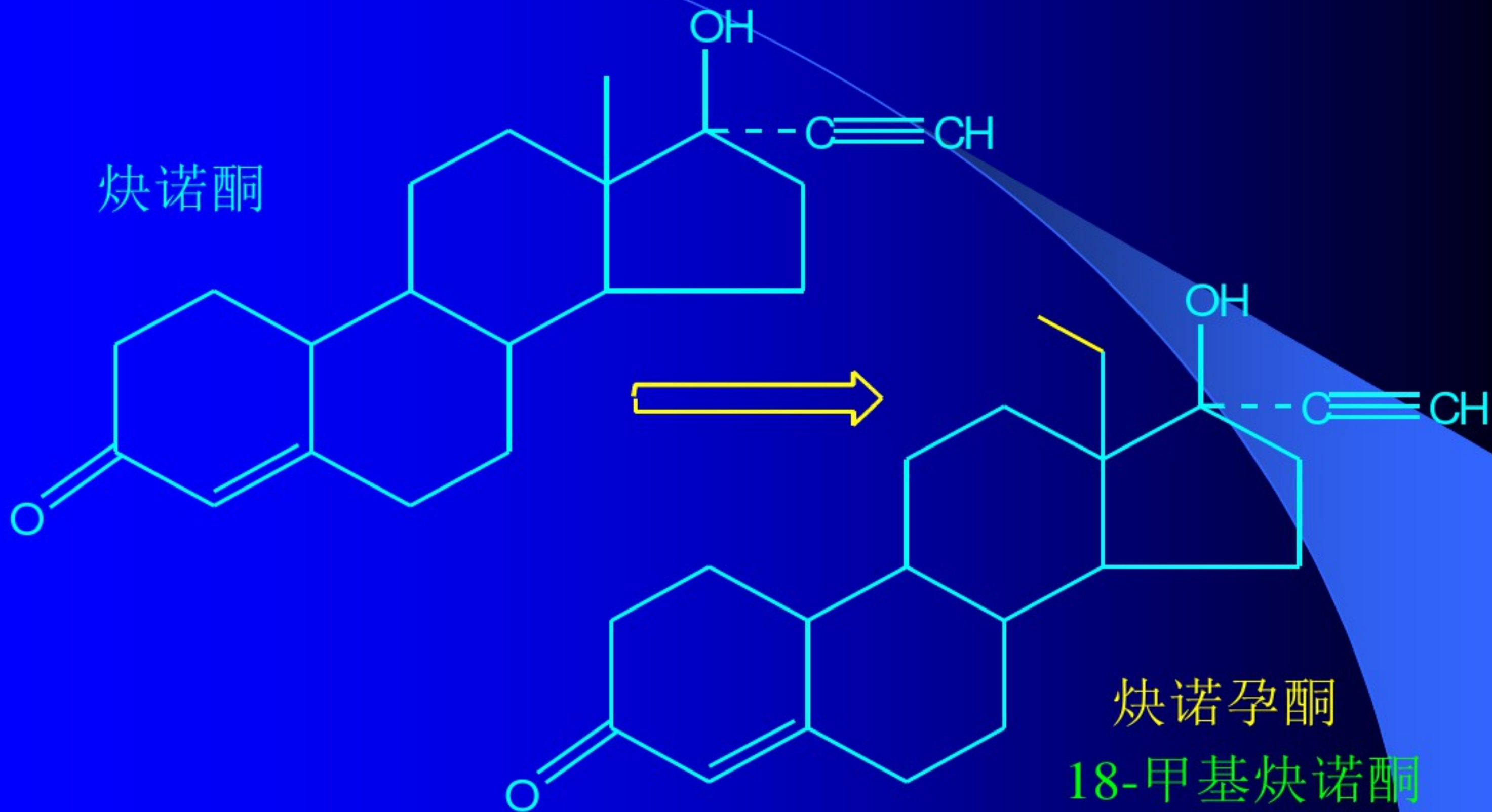
$R = \text{COC}_6\text{H}_{13}$, 庚酸炔诺酮

油针，注射一次，
可延效一个月

双 醋 炔 诺 醇

活 性 低

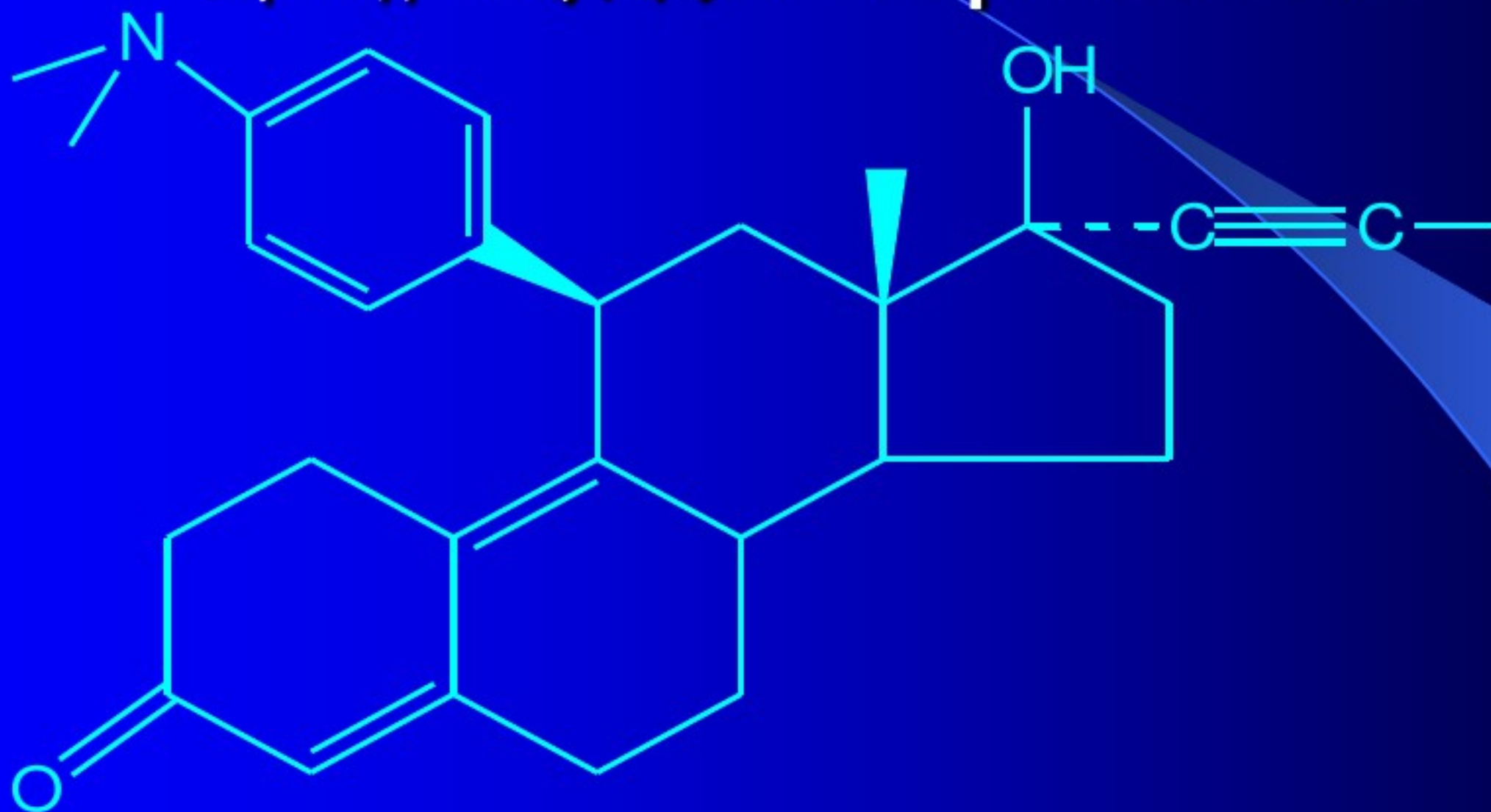




2.抗孕激素

- 又称孕激素拮抗剂，是指与孕激素竞争受体并拮抗其活性的化合物。为终止早孕的重要药物。
1982年法国Roussel-Uclaf公司推出第一个抗孕激素药物米非司酮，做为抗早孕药物，并具有抗糖皮质激素活性。
- 米非司酮与子宫内膜上孕激素受体的亲和力比孕酮高5倍左右，体内作用部位在靶器官，不影响垂体一下丘脑内分泌轴的分泌调节。

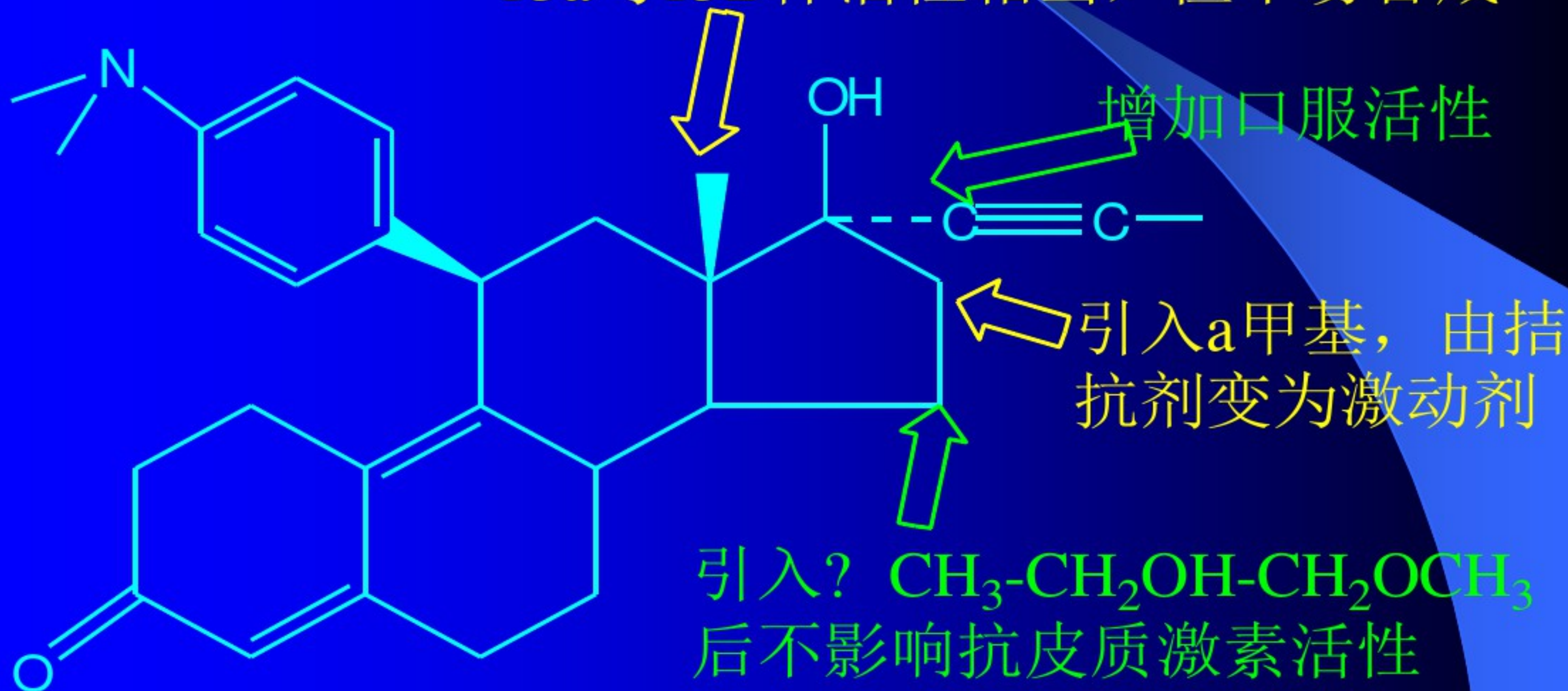
米非司酮 Mifepristone



- 11 β -(4-二甲氨基苯基)-17 β -羟基-17-(1-丙炔基)-雌甾-4,9-二烯-3-酮

构效关系

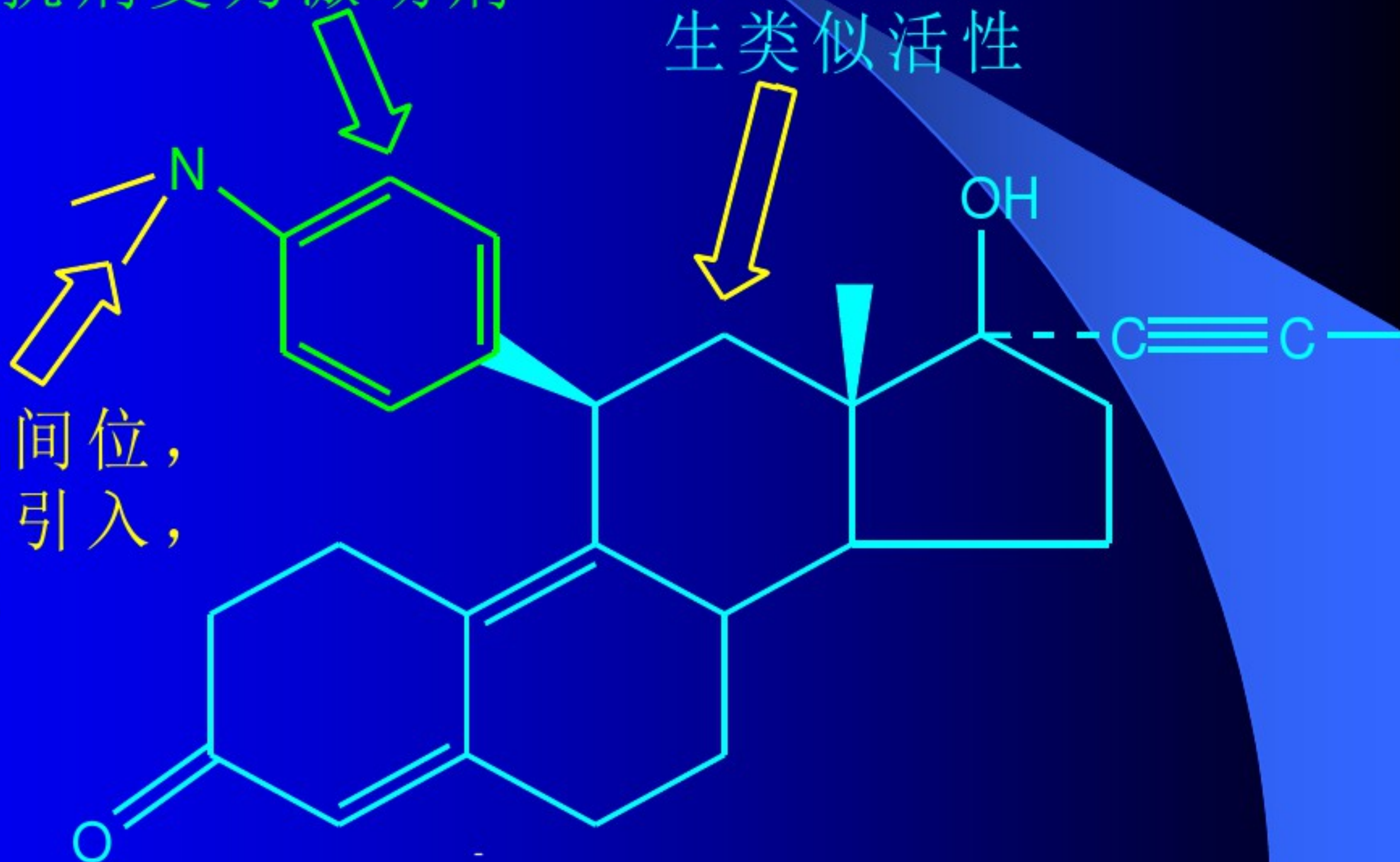
取代后降低与受体的亲和力
13a与13B体活性相当，但不易合成



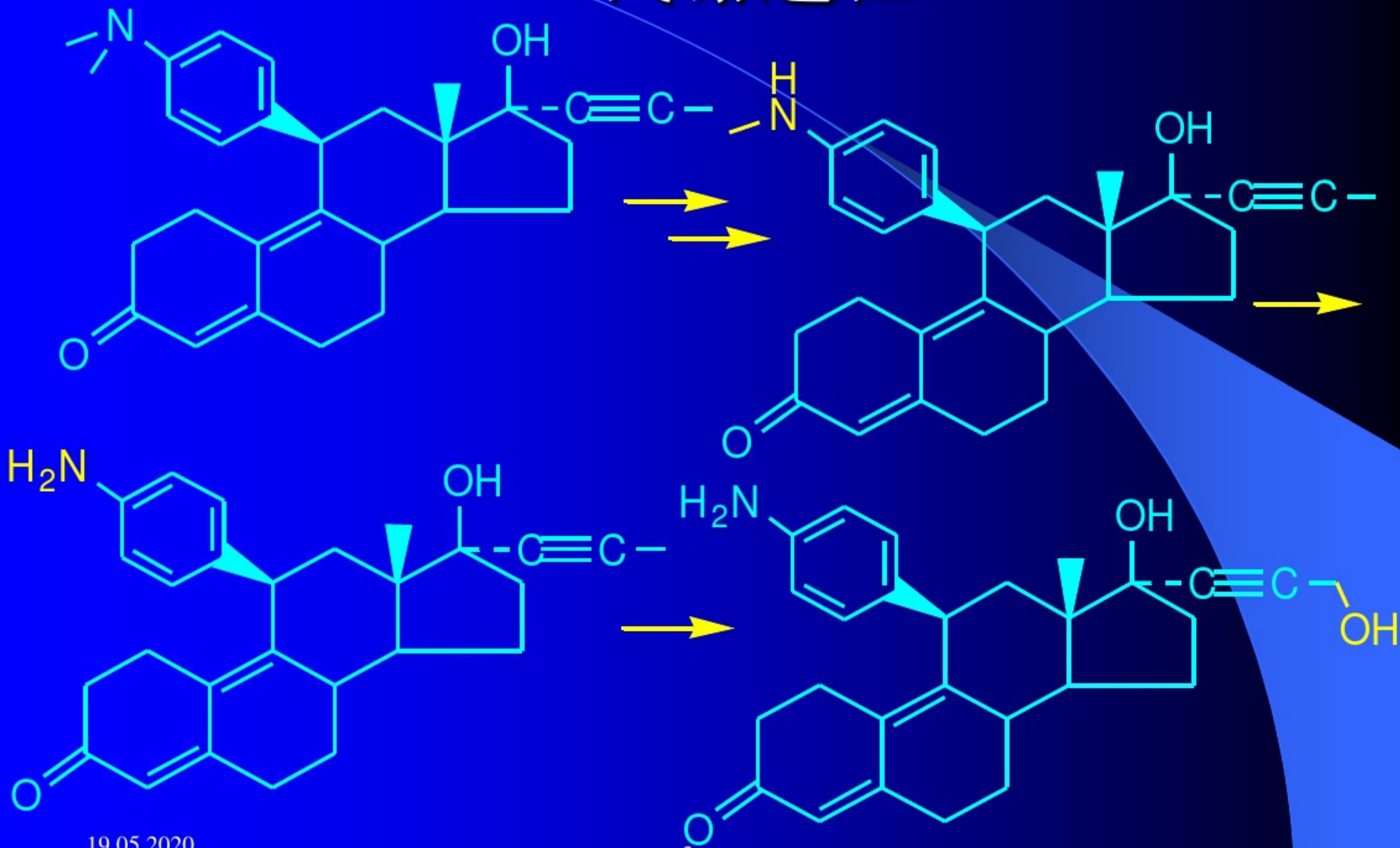
若为乙酰苯基，活性更高。
若为短的脂肪族取代基，
则由拮抗剂变为激动剂

取代后不产生类似活性

移至邻位或间位，
影响双键的引入，
并降低抗孕
激素活性



代谢途径

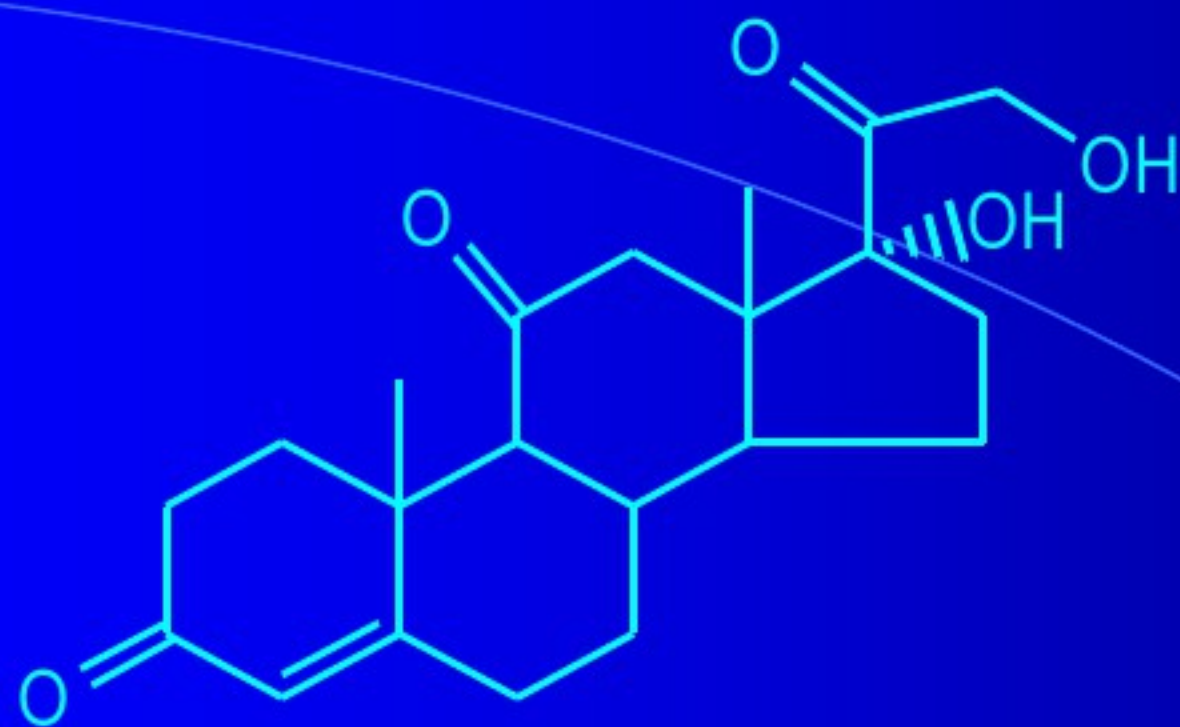


六、肾上腺皮质激素

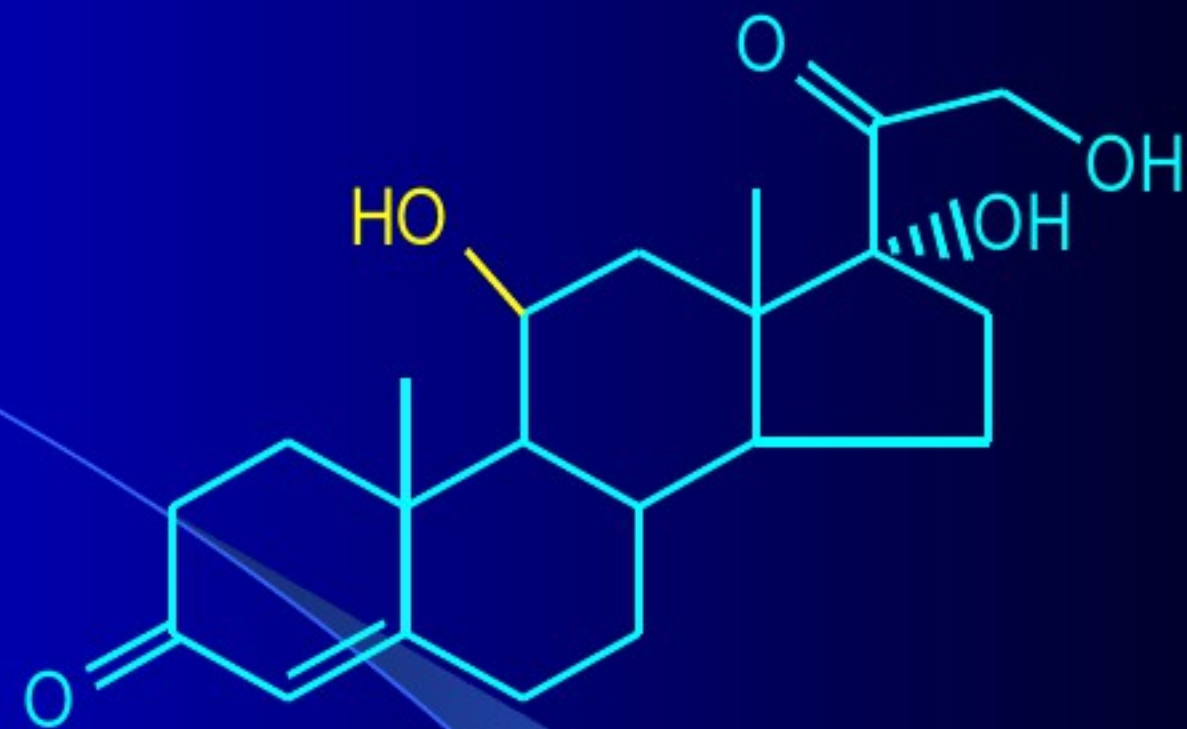
- 肾上腺皮质激素是肾上腺皮质受脑垂体前叶分泌的促肾上腺皮质激素刺激所产生的一类激素，按其生理作用特点可分盐皮质激素和糖皮质激素，前者主要调节肌体水、盐代谢和维持电解质平衡。后者主要与糖、脂肪、蛋白质代谢和生长发育等有关。
- 盐皮质激素：调节机体水盐代谢和维持电解质平衡；拮抗剂用于利尿。

糖皮质激素

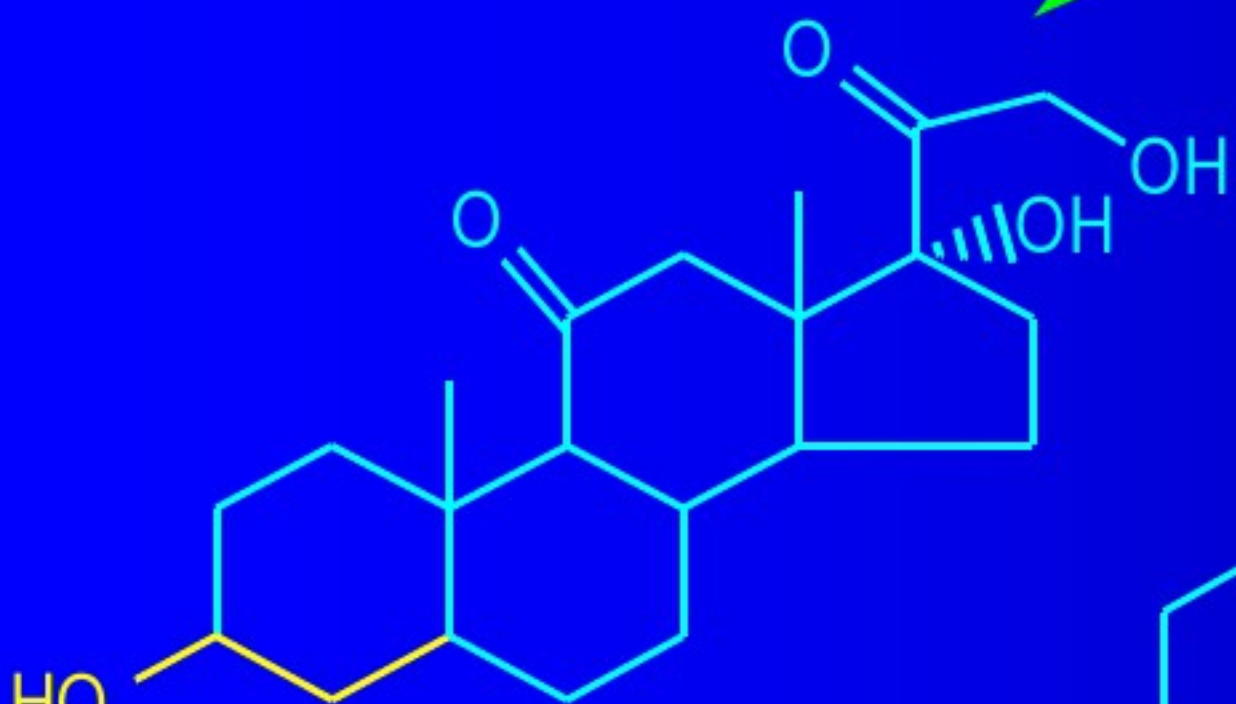
- 糖皮质激素：主要与糖、脂肪、蛋白质代谢和生长发育等有密切关系；是一类重要药物。
- 治疗肾上腺皮质功能紊乱，自身免疫性疾病如肾病型慢性肾炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎，变态反应疾病如支气管哮喘、药物性皮炎，感染性疾病，休克，器官移植的排异反应，白血病及其它造血器官肿瘤，眼科疾病及皮肤病等。
- 副作用主要为钠潴留、皮质激素过多症、诱发精神症状、骨质疏松等
- 停药反应



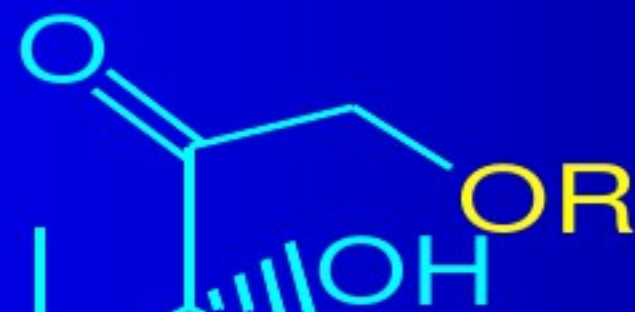
可的松 Cortisone



氢化可的松 Cortisol



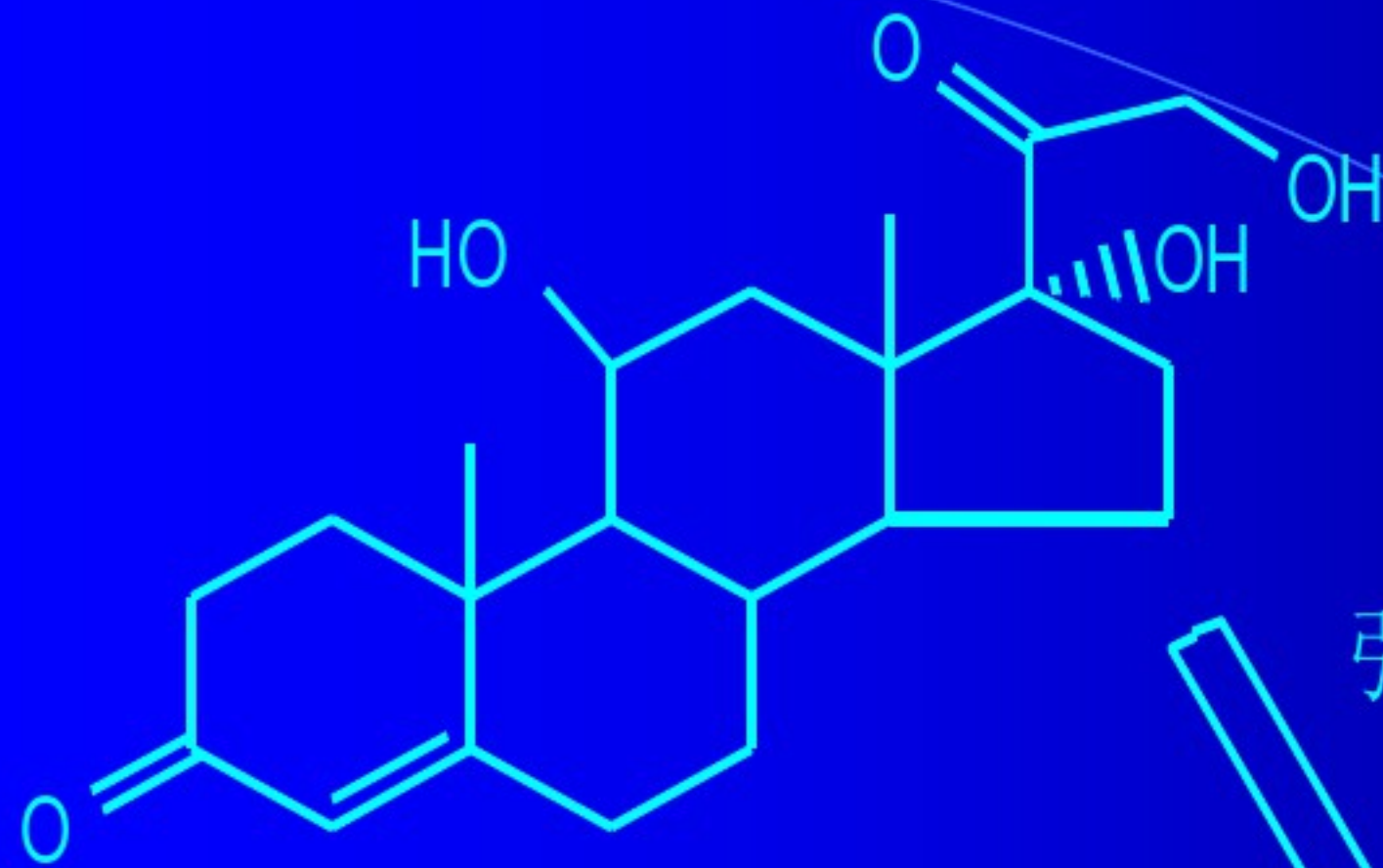
C-21位的修饰



氢化可的松 Cortisol

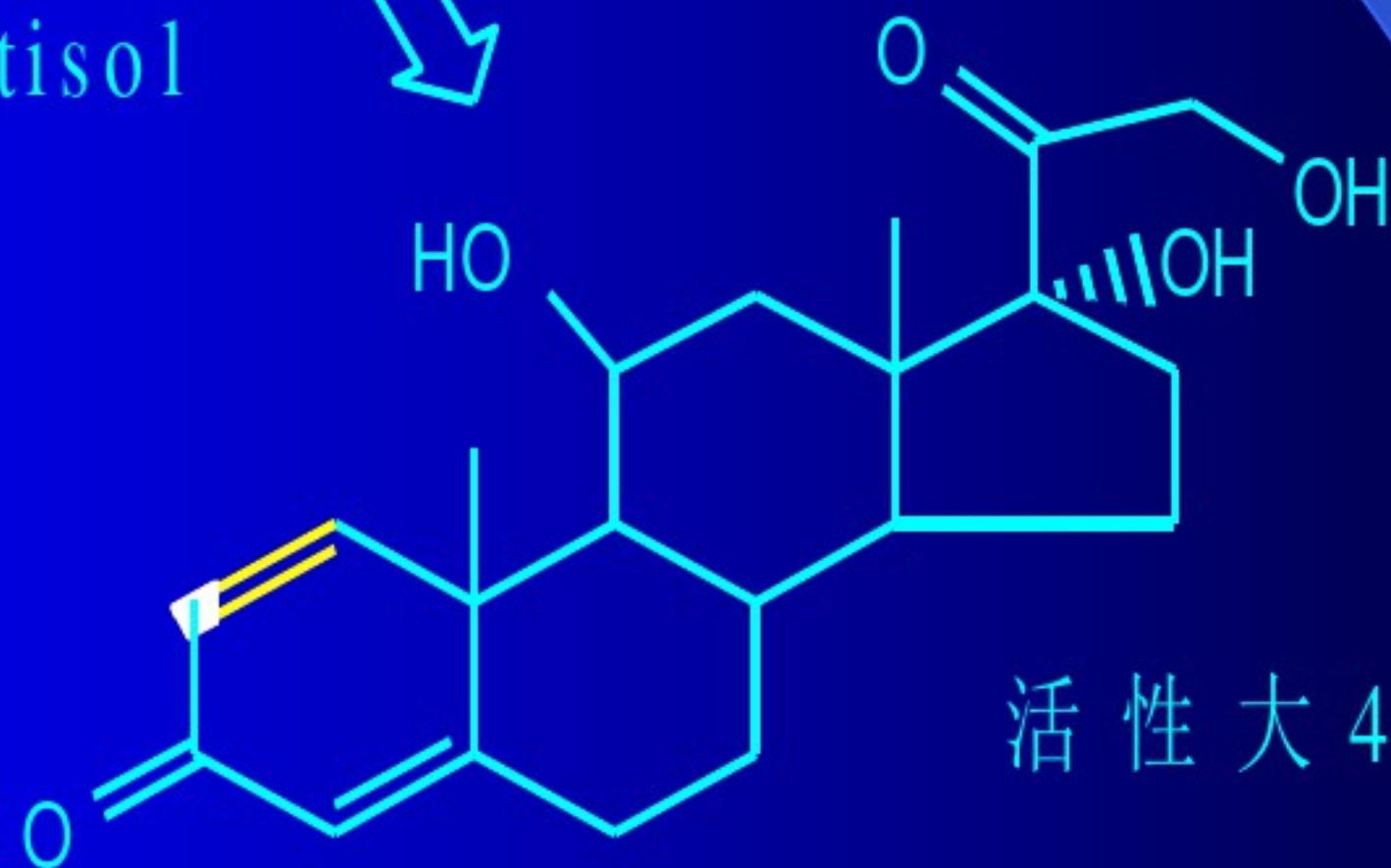
- 均为前药，可延长作用时间或增加水溶性，不改变糖皮质激素活性

C-1的修饰



氢化可的松 Cortisol

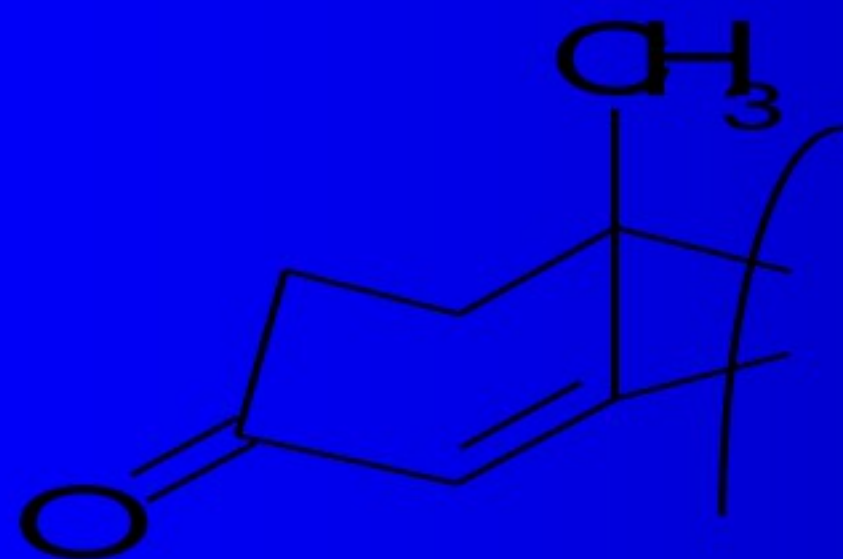
引入 1,2 双键



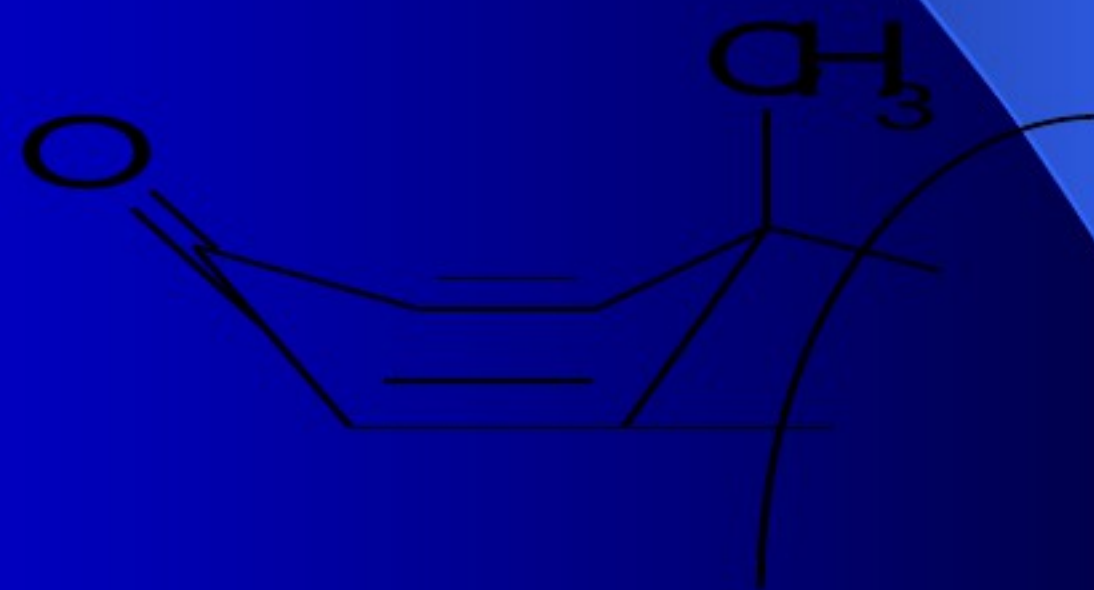
活性大 4 倍

氢化泼尼松

在氢化可的松的1、2位脱氢，即在A环引入双键后，由于A环构型从半椅式变成船式，使A环变型，加强了与受体的亲和力。其抗炎活性增大4倍，但钠潴留作用不变。

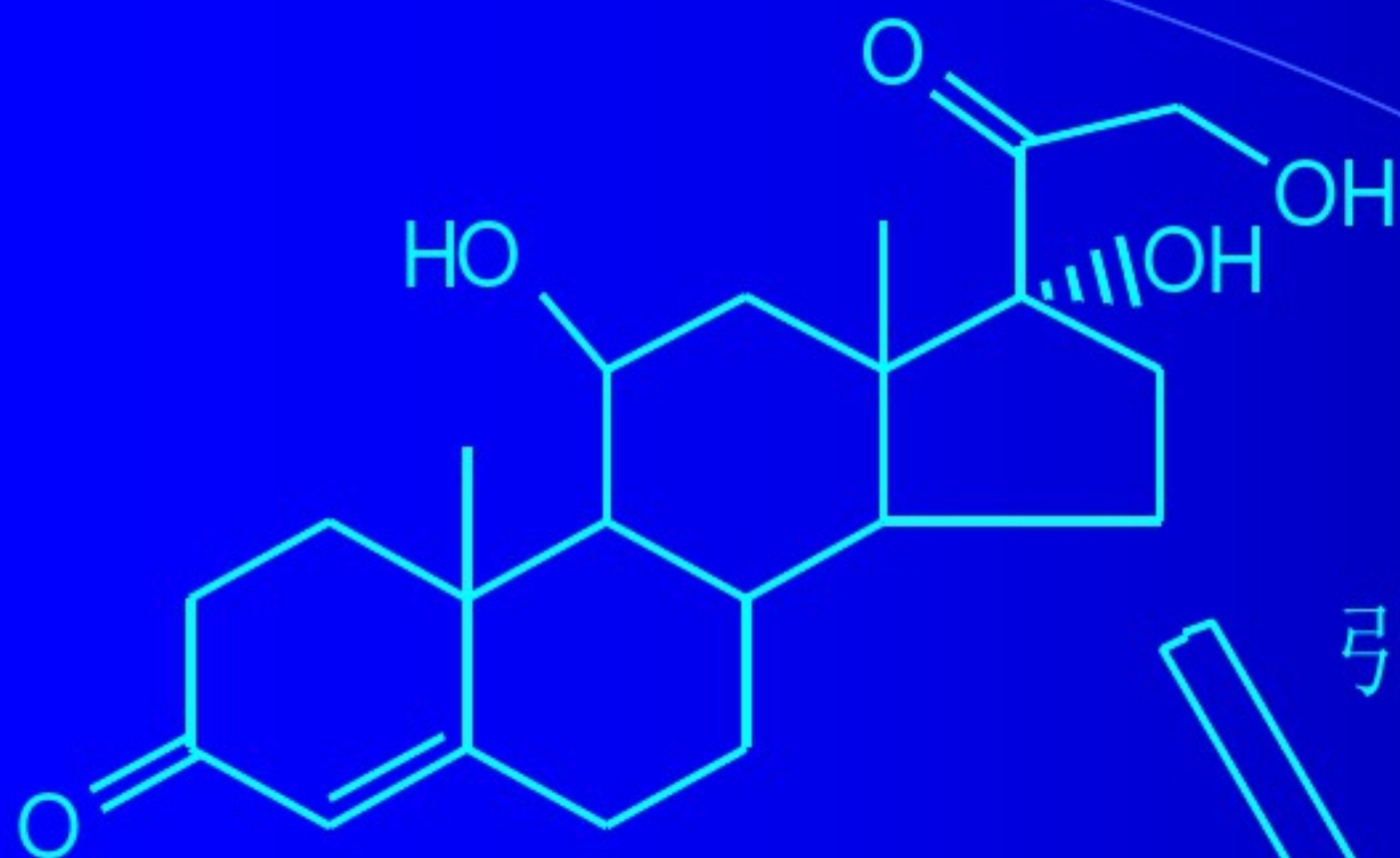


孕甾-4-烯-3-酮A的环



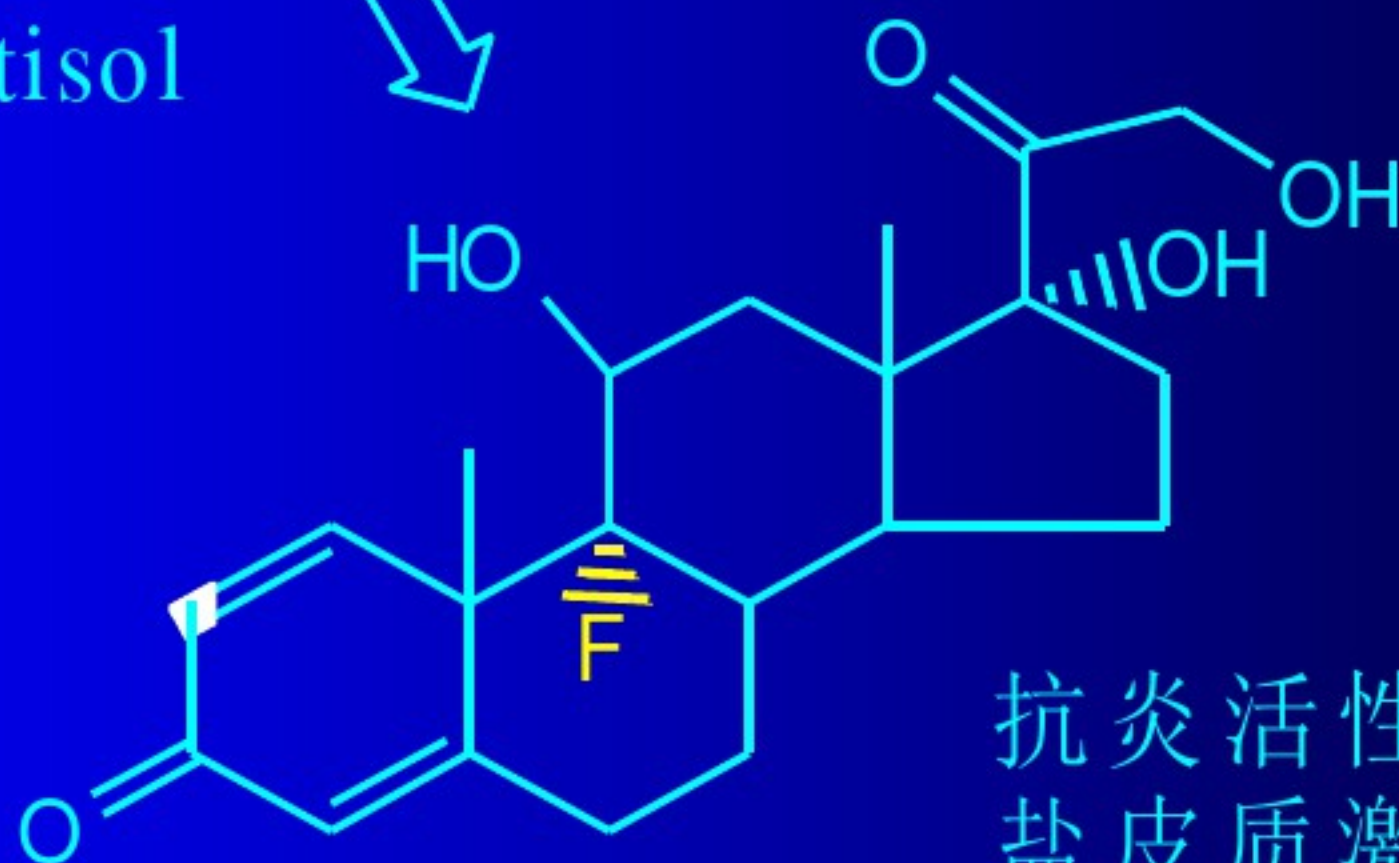
孕甾1,4-二烯-3-酮A的环

C-9的修饰



氢化可的松 Cortisol

引入9a-F



抗炎活性大10倍，
盐皮质激素增强百倍

C-16的修饰



糖皮质激素活性保留，
钠潴留副作用明显降低

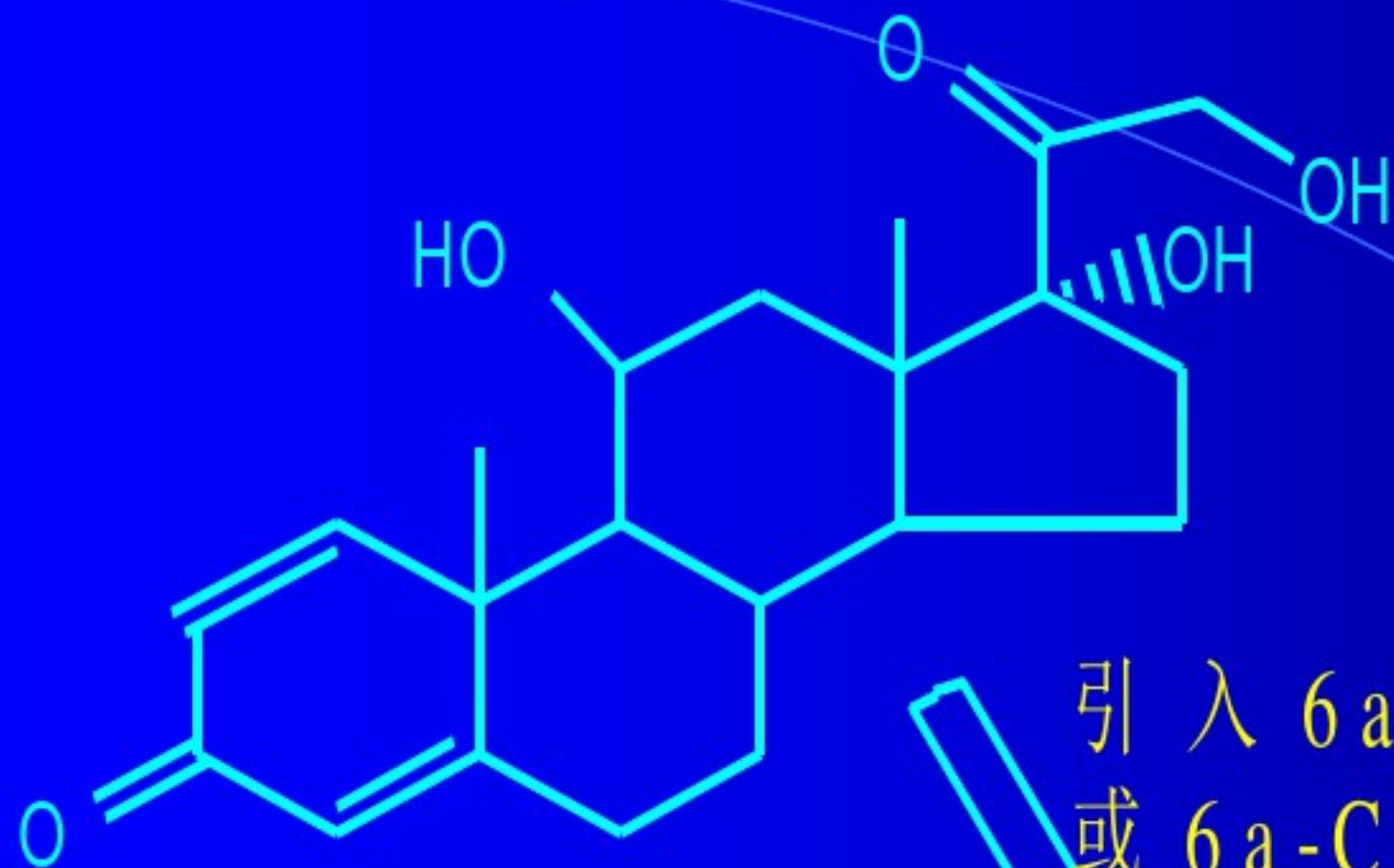


氢化可的松 Cortisol



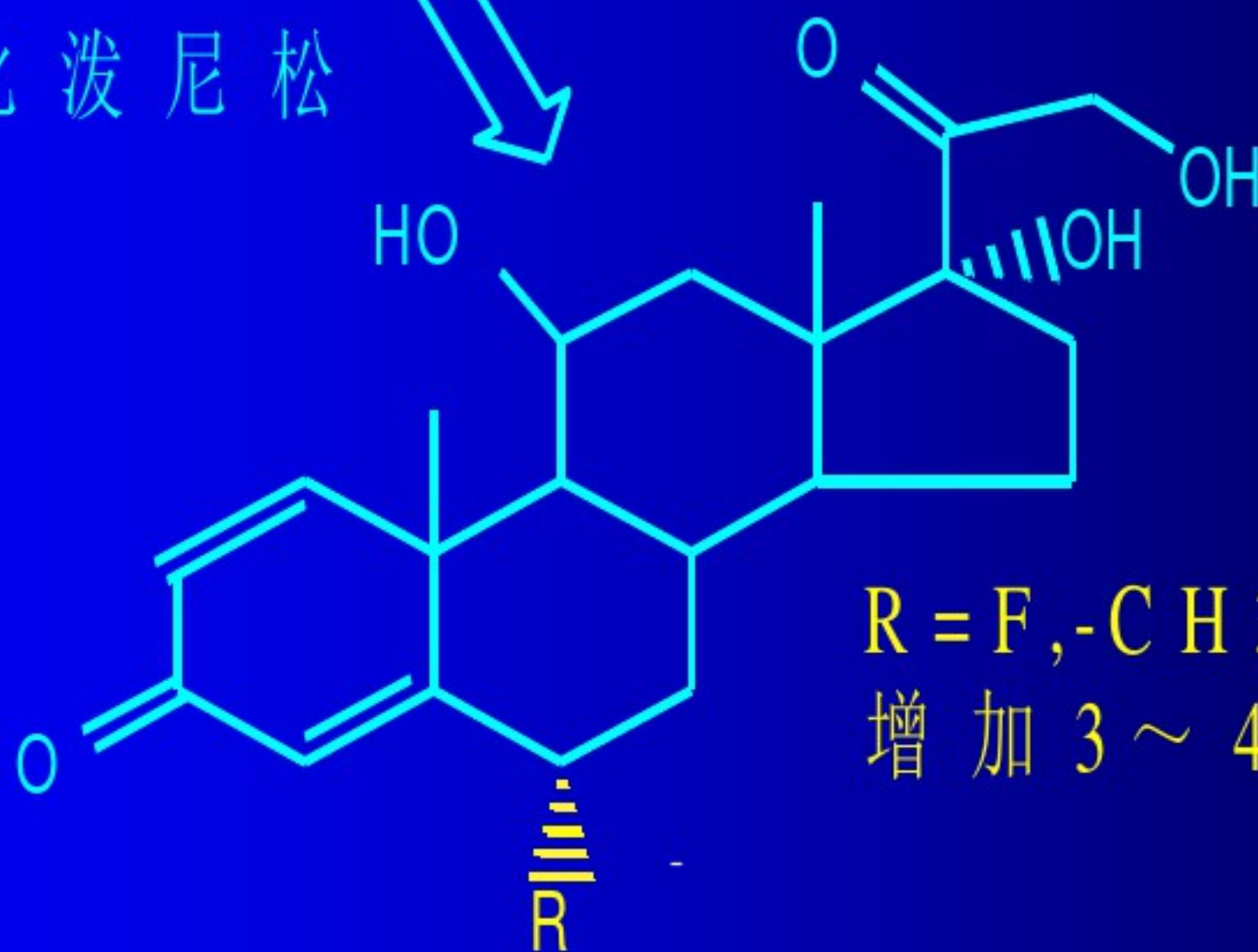
抗炎活性大20倍，
抗风湿活性大30倍

C-6的修饰



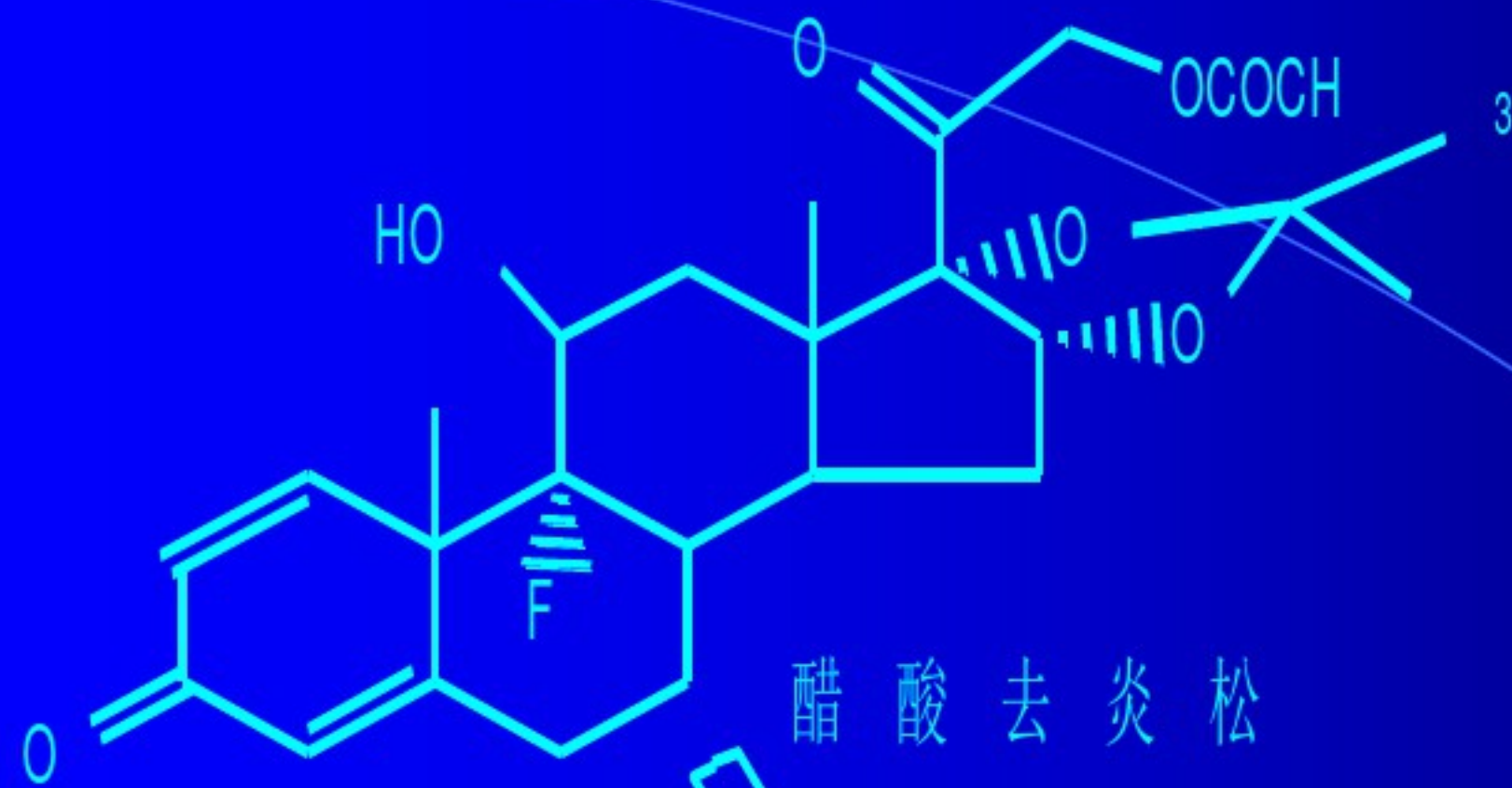
氢化泼尼松

引入 6a-F
或 6a-CH₃



R = F, -CH₃, 活性
增加 3 ~ 4 倍

C-6的修饰



引入 6a-F



抗炎及钠
潴留活性
均增高
只能外用

醋酸地塞米松

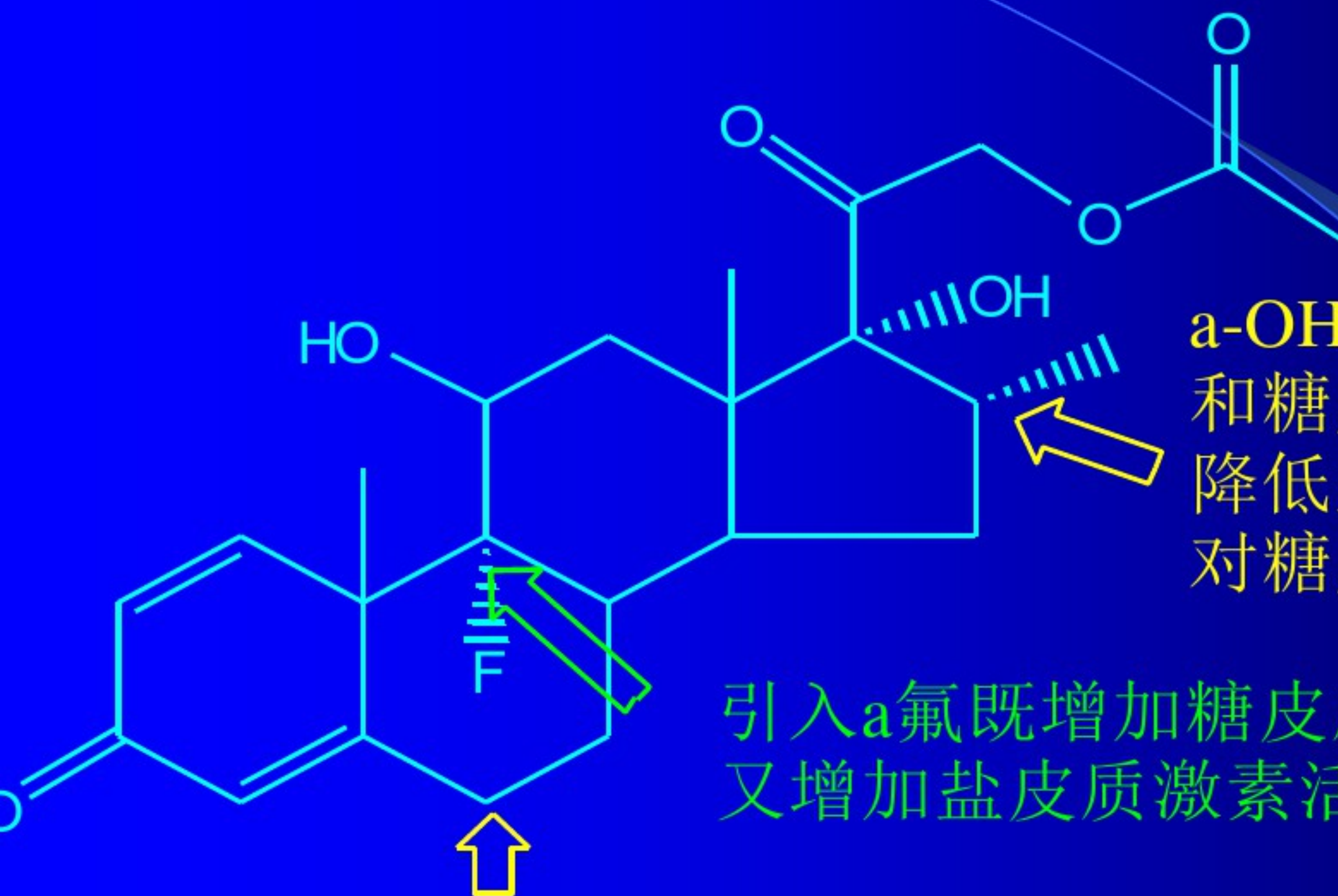
Dexamethasone Acetate



- 9 α -氟-11 β ,17 α ,21-三羟基-16 α -甲基孕甾-1,4-二烯-3,20-二酮-21-醋酸酯

- 醋酸地塞米松是目前临床上已经使用的最强的糖皮质激素，而盐皮质激素活性副作用大为减弱。
- 地塞米松本身抗炎活性不强，而C-21羟基酯化后，由于亲脂性增加，在基质中的药物固体微粒或药物分子接触到皮肤后，容易溶解在角质层中，很快渗过表皮到达皮下血管而发挥作用。

构效关系



α -OH降低盐皮质激素活性和糖皮质激素活性；-CH₃降低盐皮质激素活性，对糖皮质激素活性无影响

引入 α 氟既增加糖皮质激素活性又增加盐皮质激素活性

引入 α 甲基对活性无影响，
引入 α 氟增加糖皮质激素活性

构效关系

羰基转变为B-OH
才具有活性

C1,C2引入双键，增加糖皮质激素活性，不增加盐皮质激素活性

