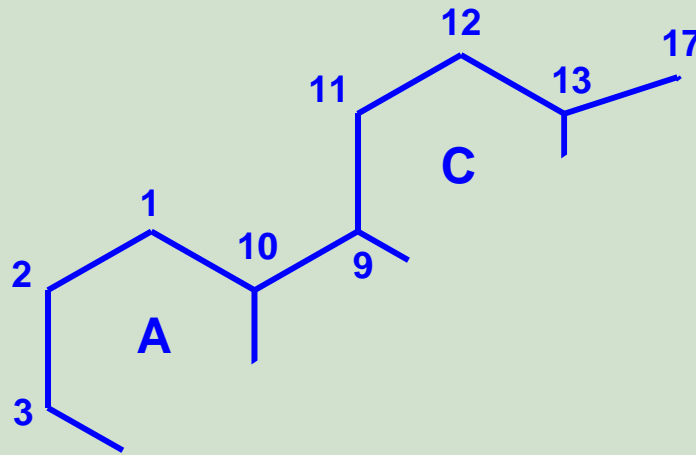


第十五章 甾体激素药物

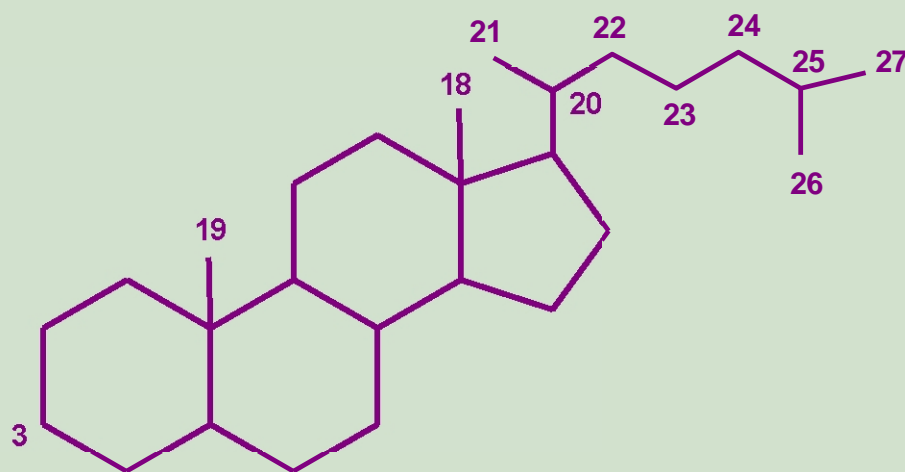
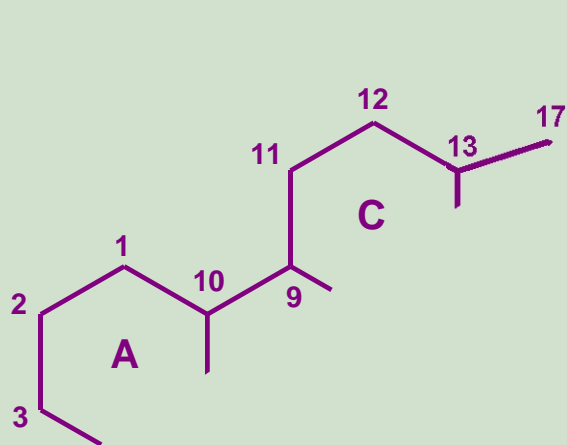
Steroid Hormone Drugs



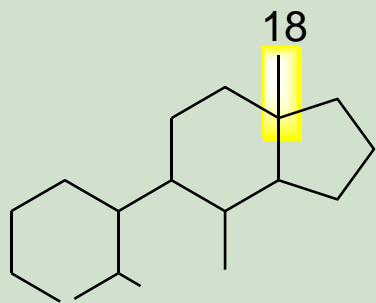
学习提要

- ❖ 掌握甾体激素结构分类及命名，了解甾体激素的作用机制
- ❖ 熟悉雄激素活性和同化活性的构效关系，及其代表药物甲睾酮
羟甲烯龙
- ❖ 熟悉雌激素的结构特点，及其代表药物炔雌醚，己烯雌酚
- ❖ 熟悉孕激素的结构分类，及其代表药物炔诺酮，米非司酮
- ❖ 熟悉 的分类，糖皮质激素的构效关系，代表药物氢化可的松，地塞米松

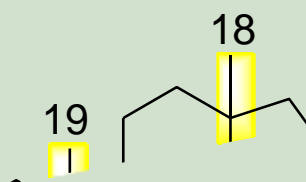
环戊烷并多氢菲的四环系统



Cyclopenta[a]phenanthrene ring system



雌甾烷

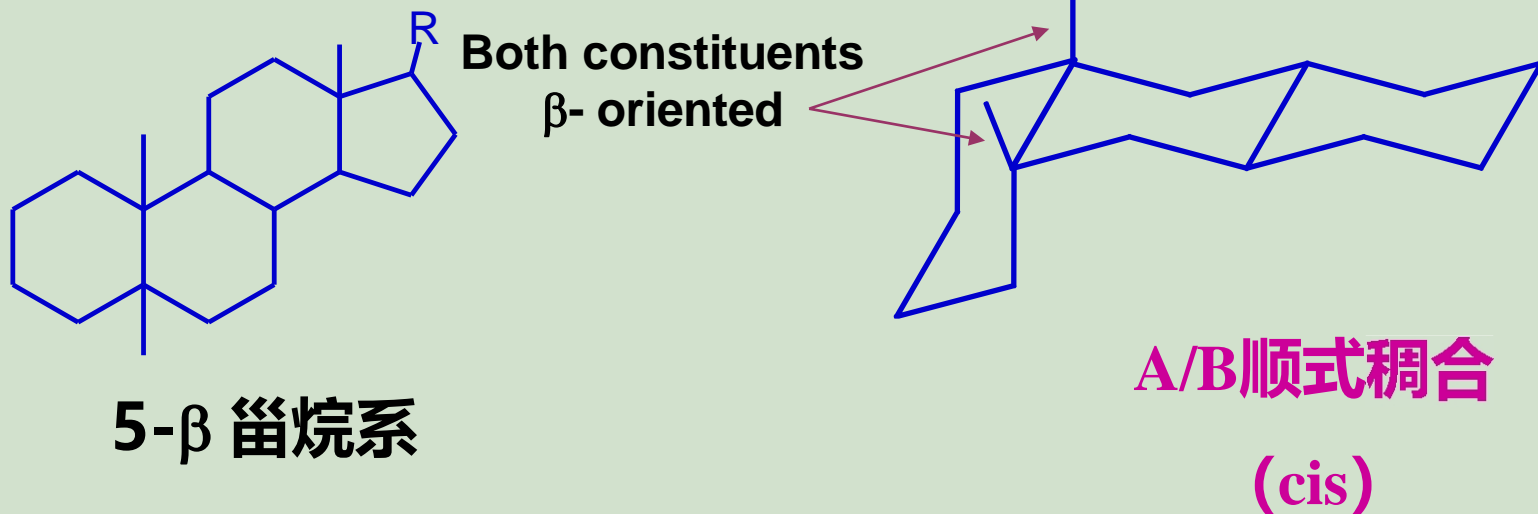
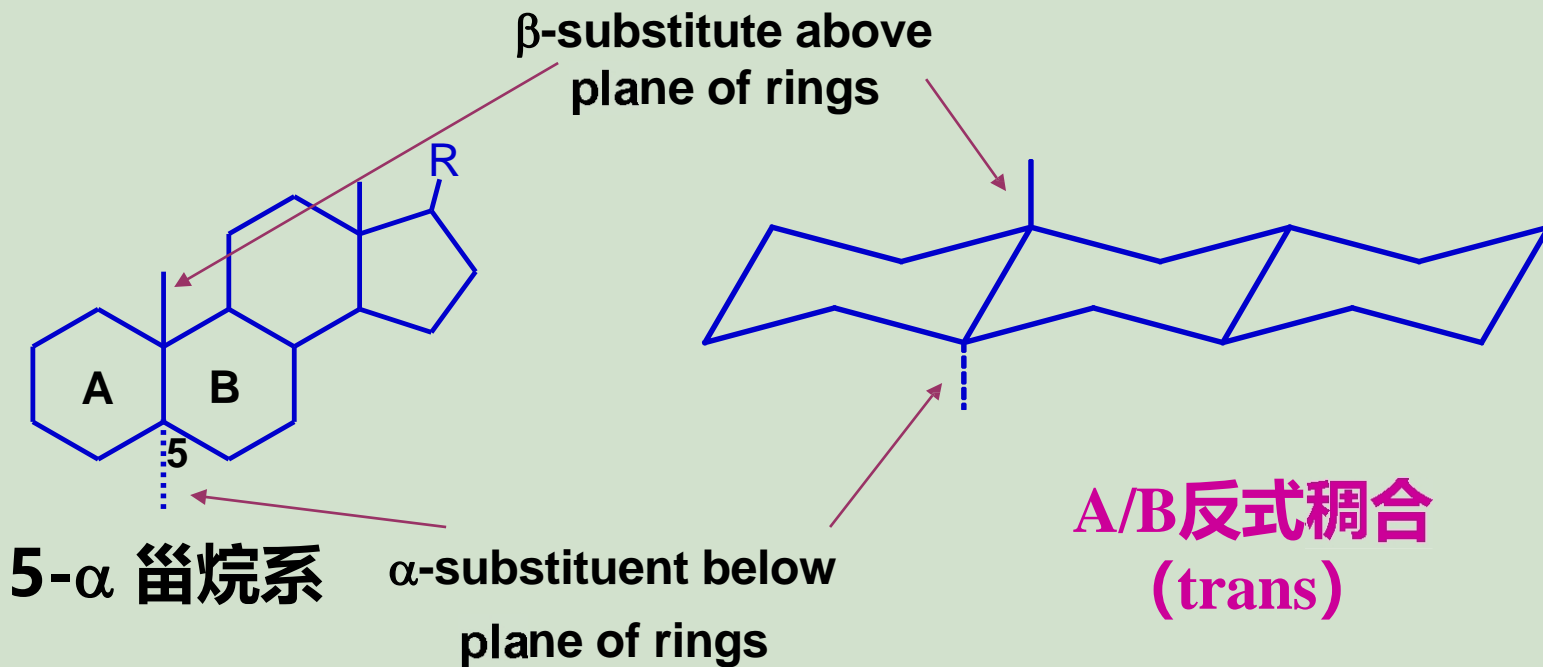


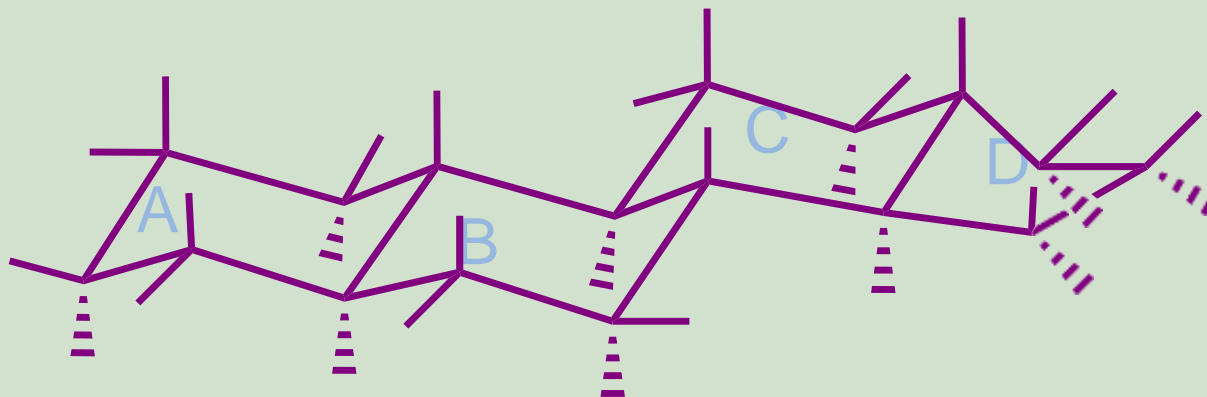
雄甾烷

1 2

孕甾烷

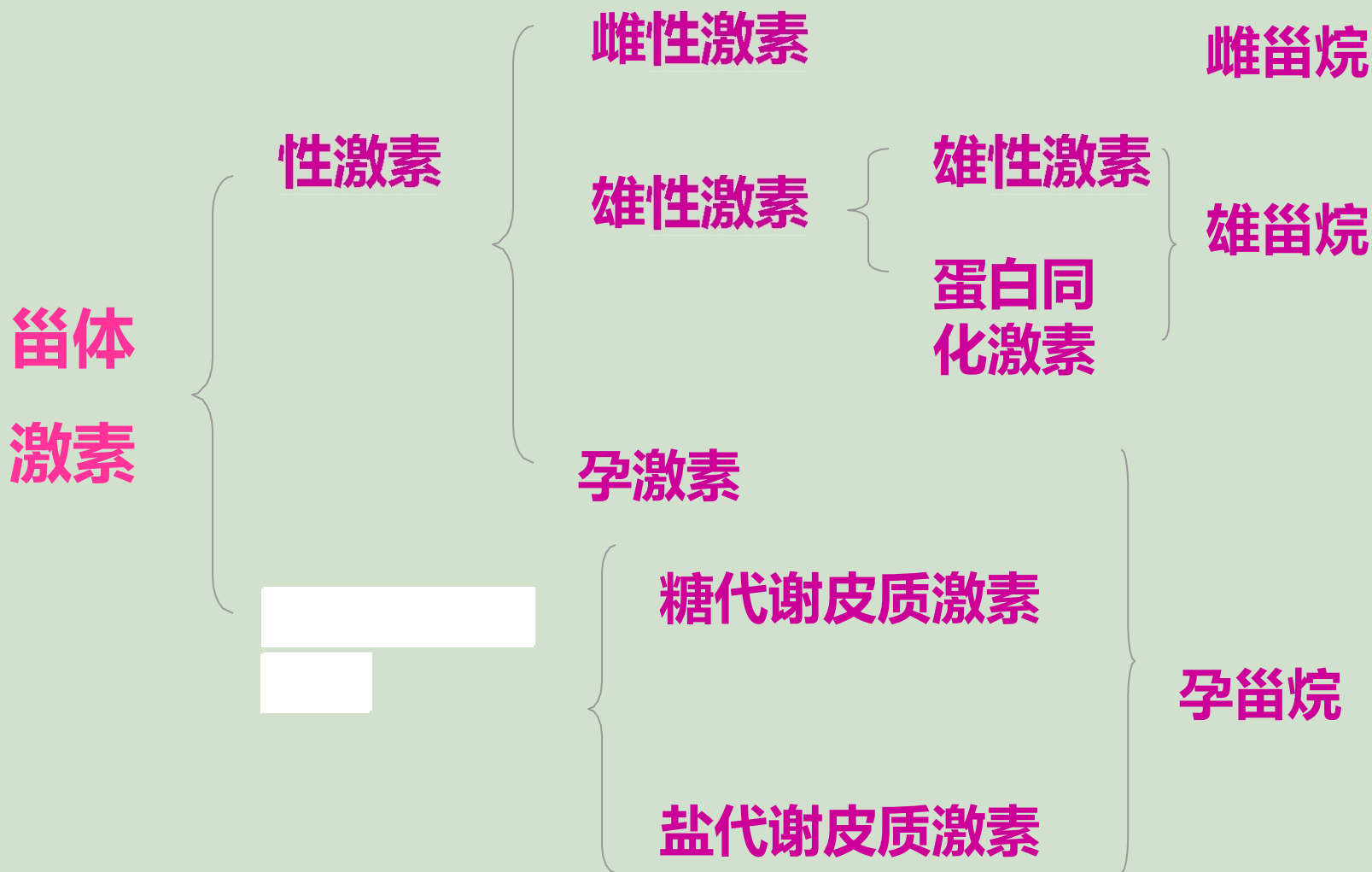
取代基： α -虚线 环平面下方
 β -实线 上方



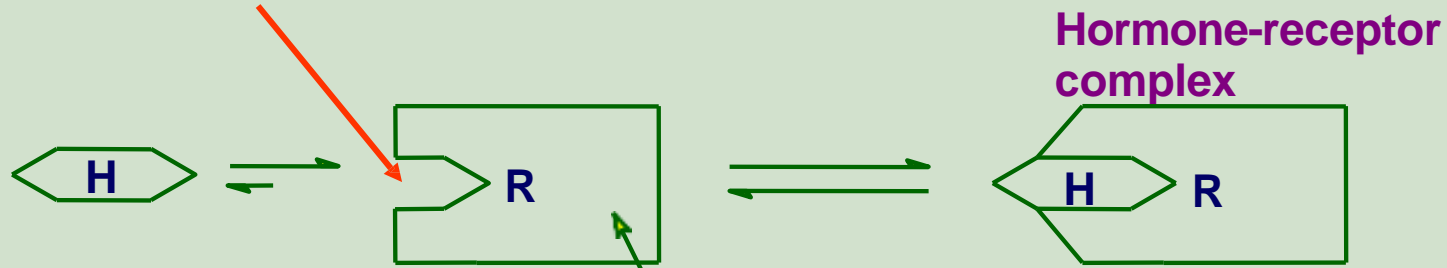


几乎所有的天然甾体都是 5α 系列

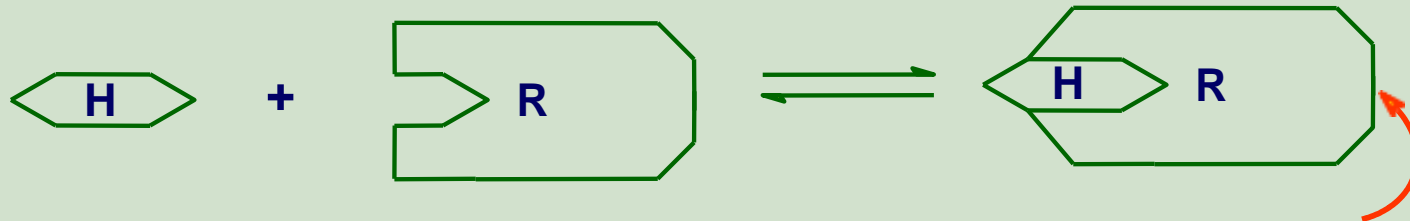
A/B, B/C, C/D都是反式稠合



Hormone binding domain

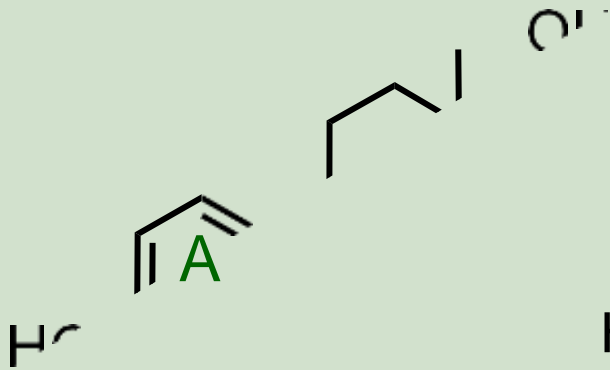


Dormant effector domain

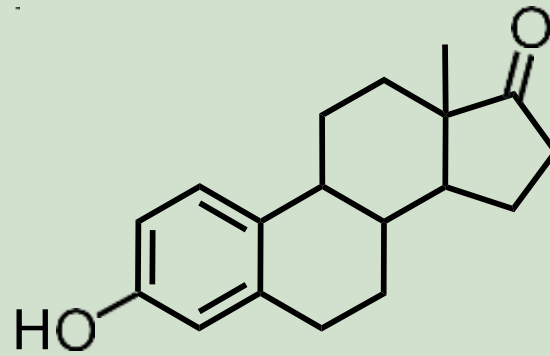


Competent effector domain ready for signal transduction

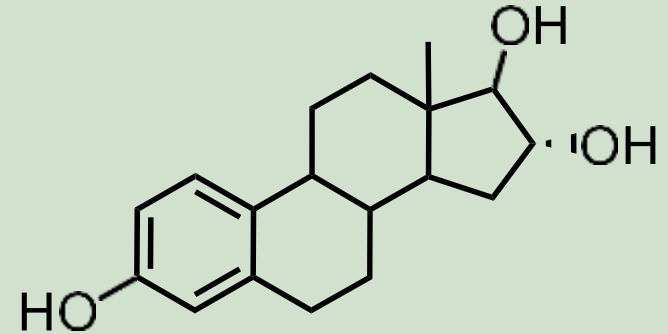
Binding of the hormone to the receptor induces a conformational change in the receptor activating it for signal transduction



Estradiol 雌二醇



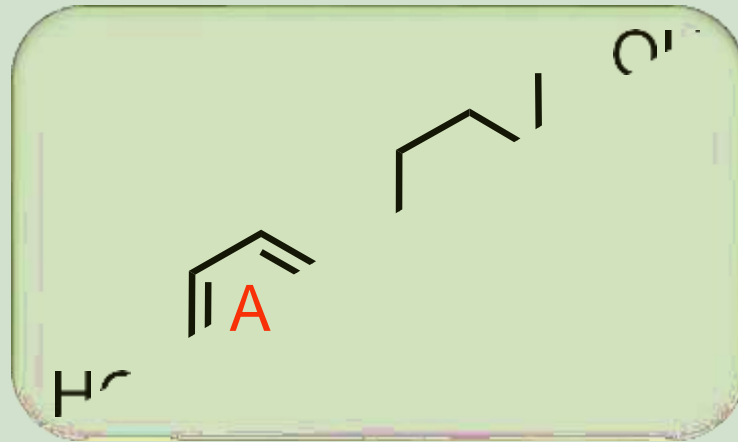
Estrone 雌酮



16 α -estriol 雌三醇

A环为苯环

活性——雌二醇: 雌酮: 雌三醇 100:10:3



A环芳构化, 3-OH

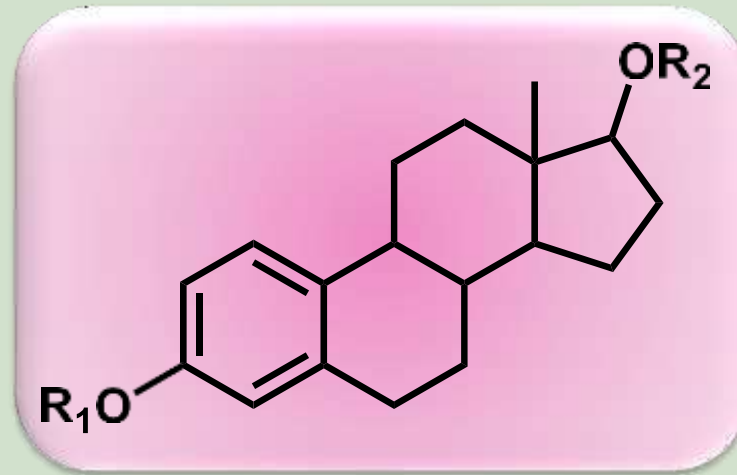
17 β -OH与3-OH之间的距离

对于活性至关重要

事实证明, 甾体母环并不是活性的必需结构

- 雌二醇活性最强的内源性雌激素， 10^{-8} - 10^{-10} mol/L的溶度即表现出活性。因此雌二醇的结构修饰不是为了提高活性而是为了使用方便，如口服、长效或其他专一用途

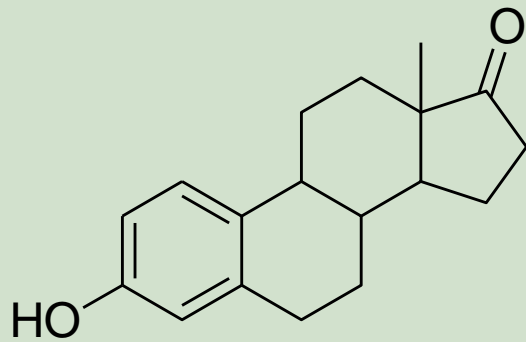
- 雌激素前药——雌二醇的3或17位羟基的各种各样的酯化产物是常见的衍生物。成酯或成醚雌激素活性减弱，在体内代谢成为羟基后再起作用。



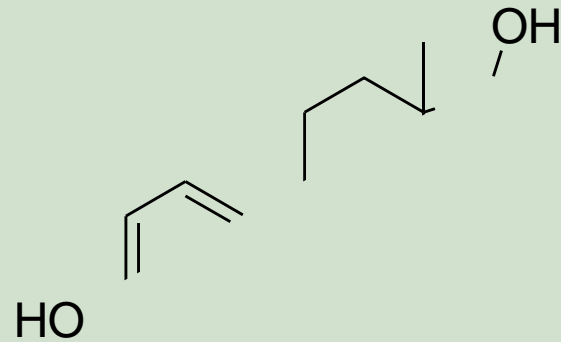
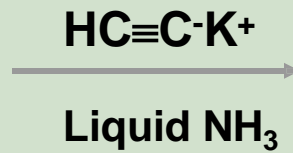
R1	R2	
C ₆ H ₅ CO -	H -	3-苯甲酸雌二醇
C ₂ H ₅ CO-	C ₂ H ₅ CO-	3,17-二丙酸雌二醇
CH ₃ (CH ₂) ₃ CO-	H	3-戊酸雌二醇
C ₅ H ₉ CH ₂ CH ₂ CO-	H	3-环戊丙酸雌二醇

17-位引入基团，增加17 β -羟基稳定性---

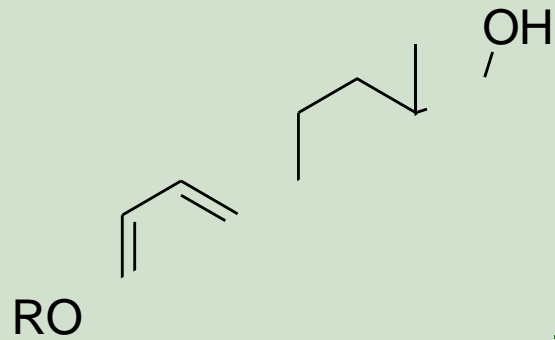
具有口服活性



Estrone



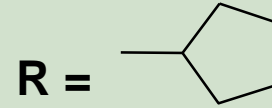
炔雌醇
Ethinylestradiol



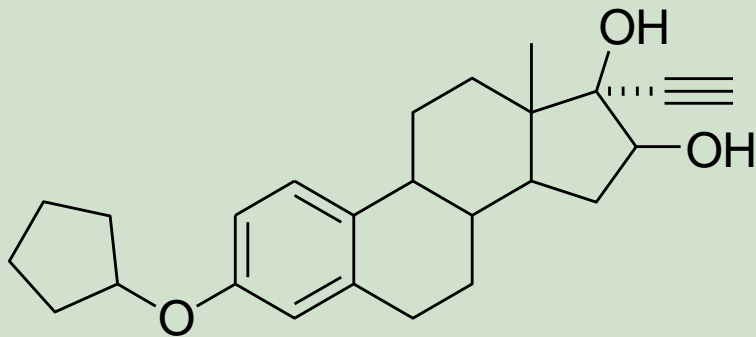
炔雌醇

R=H

炔雌醚



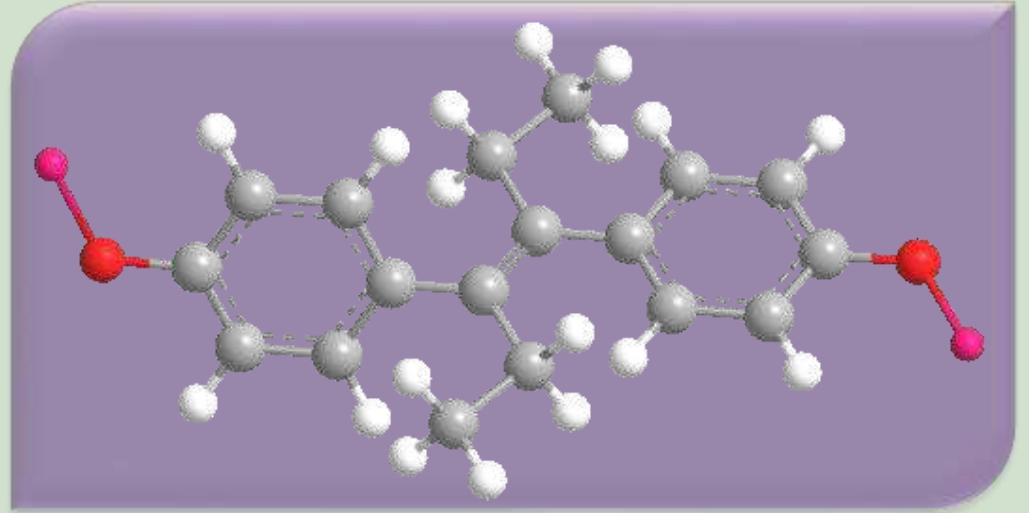
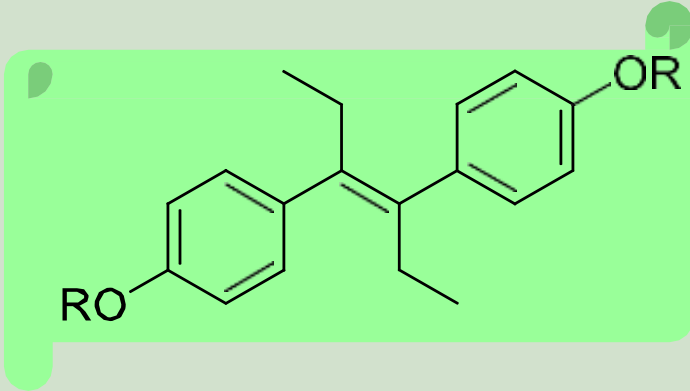
炔雌醚为临床上应用的最强的雌激素



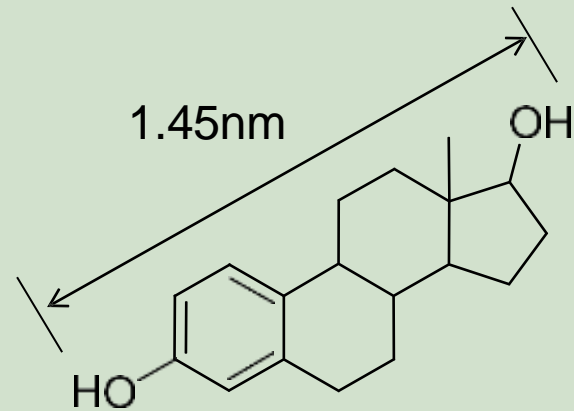
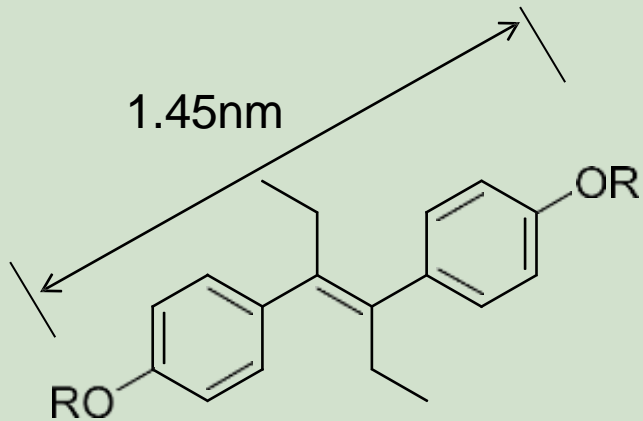
尼尔雌醇 (Nilestriol)

雌三醇的衍生物

己烯雌酚类



Trans > cis



雌激素

- 月经不调
- 卵巢功能不全
- 口服避孕药
- 更年期症状，骨质疏松

抗雌激素

- 抗不孕
- 雌激素依赖性癌症

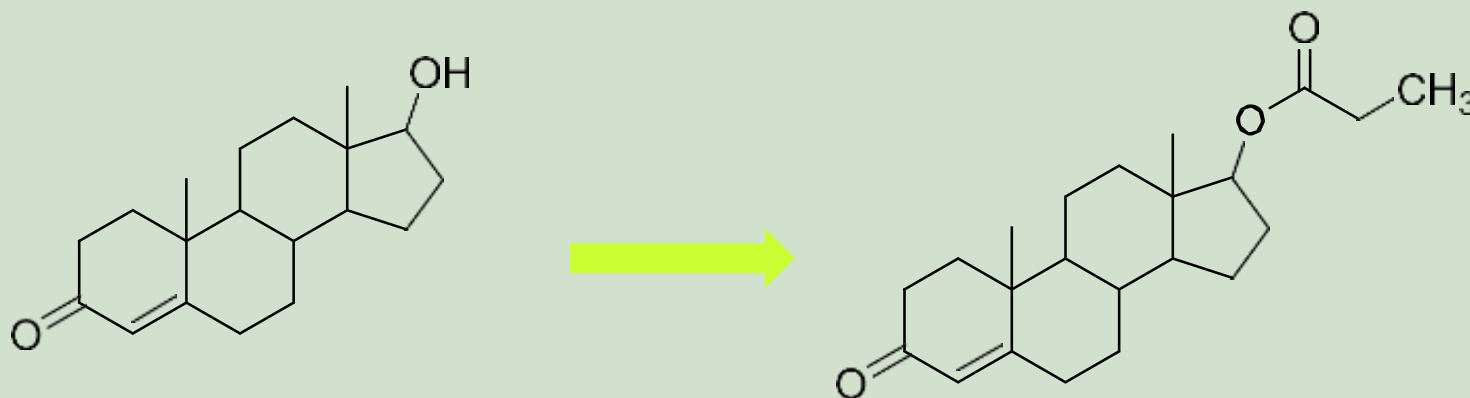
雄性激素具有雄性活性和蛋白同化活性

蛋白同化激素

- 用化学结构修饰的方法得到的雄性活性降低，蛋白同化活性增强的新化合物。

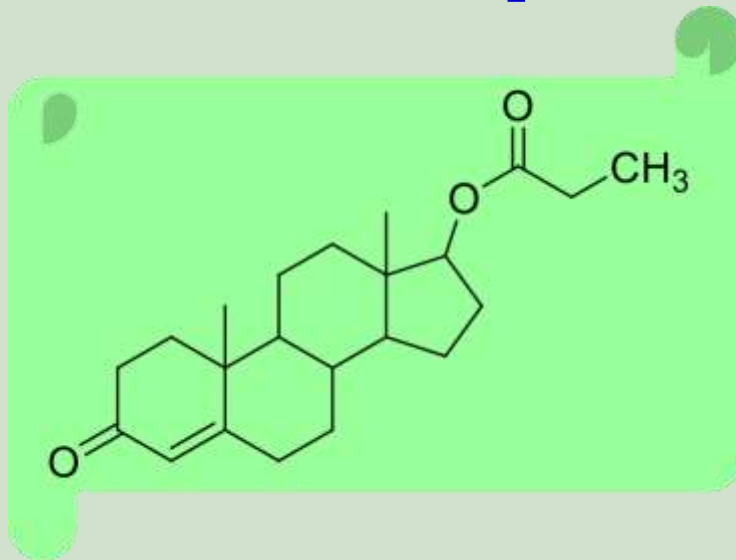
**雄性活性是蛋白同化激素的主要副作用
但尚无无雄性作用的同化激素存在**

- 1935年，分离得到睾酮(testosterone)，为体内重要的雄性激素（一吨牛睾丸得270mg）
- 口服睾酮首过效应明显
- 其修饰目的是为了降低代谢作用，延长作用时间



丙酸睾酮

Testosterone Propionate



- 17 β -羟基雄甾-4-烯-3-酮丙酸酯
- 母核上取代有 Δ^4 ，3-酮及17 β -羟基

理化性质:

分子中不存在易变基团，性质相对稳定

- 遇热、光均不易分解；长期密闭存放亦不易分解

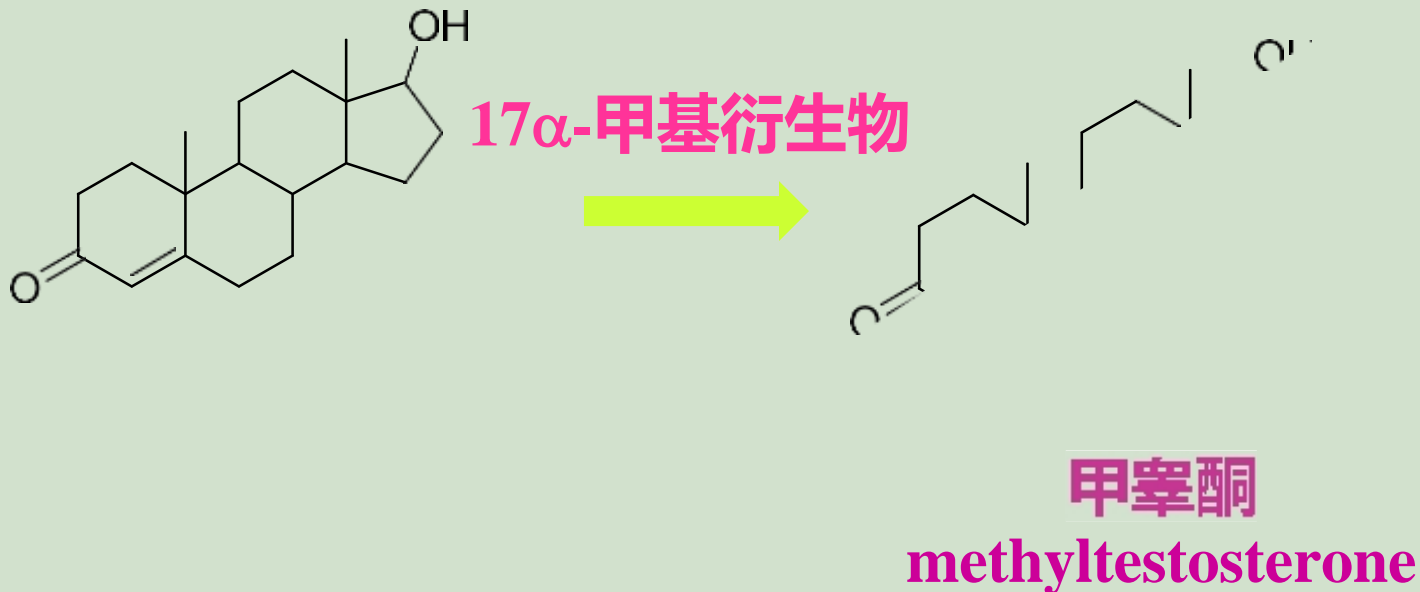
口服后在胃肠道内几乎不被吸收

制成丙酸酯后成油溶液肌肉注射，有长效作用

进入体内后逐渐水解放出睾酮

生物转化:

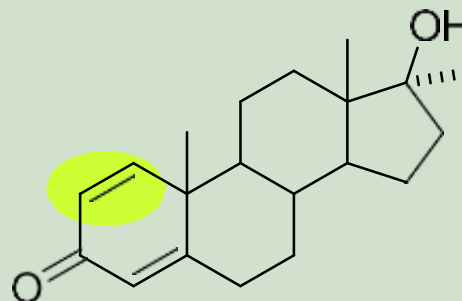
- 丙酸睾酮是睾酮的前药
- 二氢睾酮是体内的活性形式
- Δ^4 雄烯二酮是睾酮在体内的贮存形式



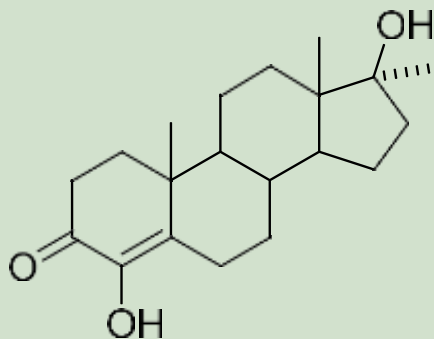
17 α -甲基的影响，降低了肝脏的氧化代谢速度——口服雄激素

对雄激素化学结构改造的主要目的是为了**获得同化激素**。

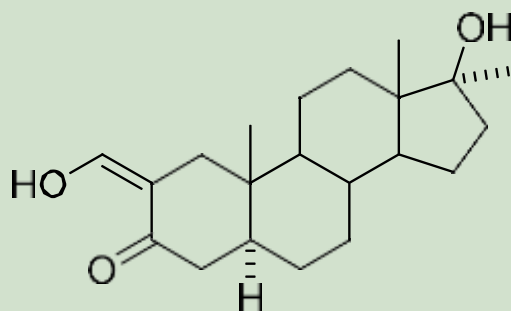
- 在**1, 2-位引入双键**，得**美雄酮（大力补）**，同时增加蛋白同化活性。



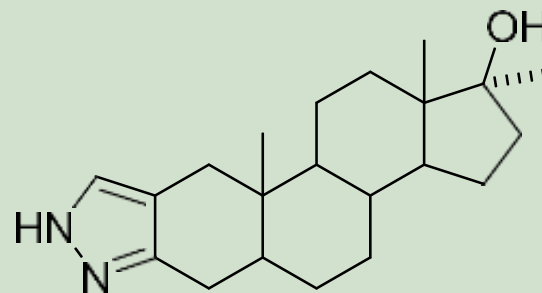
- A环取代、A环稠环**等可使雄激素活性减低而同化激素活性增加



羟甲睾酮



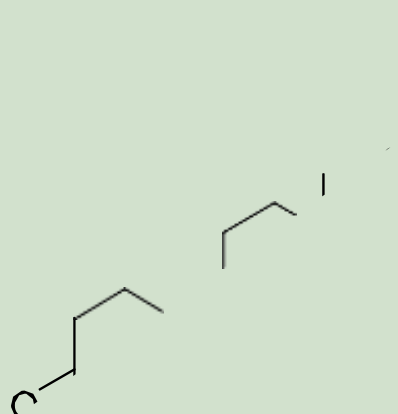
乙雌烯醇



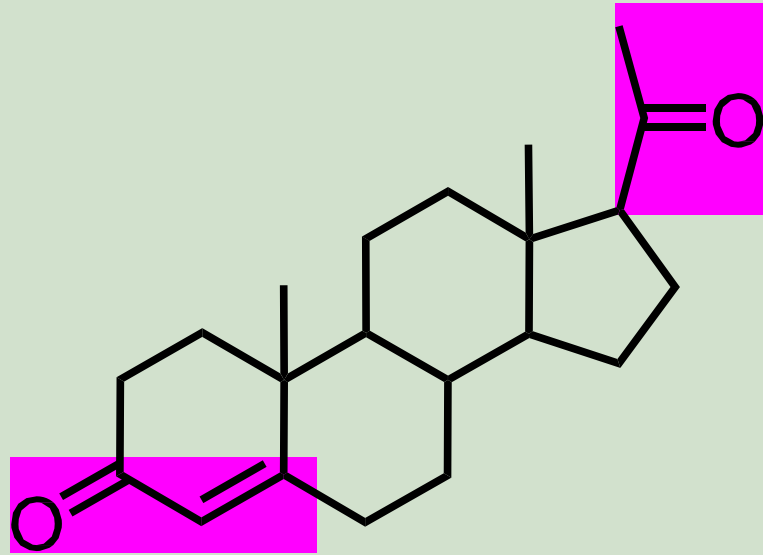
司坦唑醇

19位去甲基的雄激素类化合物。

雄激素活性降低，同化激素活性仍保留。



苯丙酸诺龙



黄体酮

progesterone

与雌激素共同维持女性生殖周期与生理特征

孕激素 (炔诺酮)

- 月经不调
- 习惯性流产 / 维持妊娠
- 子宫内膜异位
- 口服避孕药抗

孕激素 (米非司酮)

- 终止妊娠
- 激素依赖性乳腺癌

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/488006136065006027>