

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580016339.X

[51] Int. Cl.

C07J 41/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

[43] 公开日 2007年7月4日

[11] 公开号 CN 1993375A

[22] 申请日 2005.5.10

[21] 申请号 200580016339.X

[30] 优先权

[32] 2004.5.21 [33] DE [31] 102004025986.0

[86] 国际申请 PCT/EP2005/005256 2005.5.10

[87] 国际公布 WO2005/113575 德 2005.12.1

[85] 进入国家阶段日期 2006.11.21

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 拉尔夫·维尔瓦 彼得·德勒舍尔

斯文·林 瓦尔特·埃尔格

布里吉特·施奈德

亚历山大·希尔利施

古德龙·雷德尔森

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

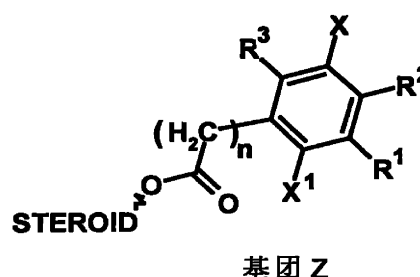
权利要求书 6 页 说明书 27 页 附图 11 页

[54] 发明名称

具有雄激素作用的甾类前药

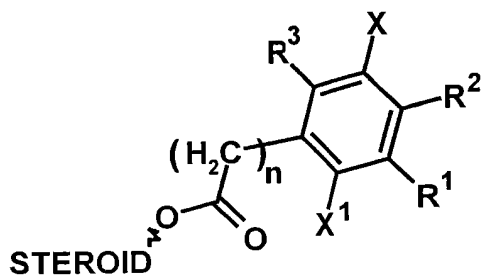
[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的具有雄激素作用的甾类前药,其中基团Z结合在甾体上,包含这些化合物的药物组合物,以及它们在制备具有雄激素作用的药物中的应用。



(I)

1、通式(I)的甾类前药及其药学可接受的盐，



(I)

其中 n 为 0-4 的数，

R¹ 是基团-SO₂NH₂ 或-NHSO₂NH₂，

其中 R²、R³ 和 X、X¹ 代表氢原子、卤原子、腈基、硝基、C₁₋₅ 烷基、其中 p = 1-3 的 C_pF_{2p+1} 基团、基团 OC(O)-R²⁰、COOR²⁰、OR²⁰、C(O)NHR²⁰ 或 OC(O)NH-R²¹，

其中 R²⁰、R²¹ 和 R²² 为 C₁₋₅ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、芳基、C₁₋₄ 亚烷基芳基、C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₈ 环烷基或 C₃₋₈ 环亚烷基-C₁₋₄ 烷基，以及 R²⁰ 另外可代表氢，或者

R² 是基团-SO₂NH₂ 或-NHSO₂NH₂，

其中 R²、R³ 和 X、X¹ 代表氢原子、卤原子、腈基、硝基、C₁₋₅ 烷基、其中 p = 1-3 的 C_pF_{2p+1} 基团、基团 OC(O)-R²⁰、COOR²⁰、OR²⁰、C(O)NHR²⁰ 或 OC(O)NH-R²¹，

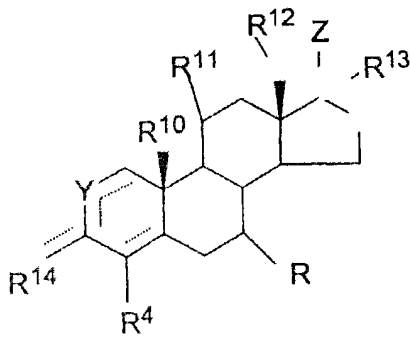
其中 R²⁰、R²¹ 和 R²² 是 C₁₋₅ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、芳基、C₁₋₄ 亚烷基芳基、C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₈ 环烷基或 C₃₋₈ 环亚烷基-C₁₋₄ 烷基，以及 R²⁰ 另外可代表氢，或者

R³ 是基团-SO₂NH₂ 或-NHSO₂NH₂，

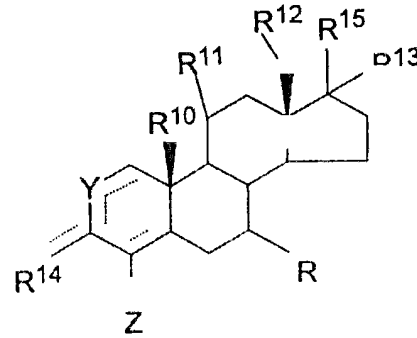
其中 R²、R³ 和 X、X¹ 代表氢原子、卤原子、腈基、硝基、C₁₋₅ 烷基、其中 p = 1-3 的 C_pF_{2p+1} 基团、基团 OC(O)-R²⁰、COOR²⁰、OR²⁰、C(O)NHR²⁰ 或 OC(O)NH-R²¹，

其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是 C_{1-5} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、 C_{1-4} 亚烷基芳基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环亚烷基- C_{1-4} 烷基，以及 R^{20} 另外可代表氢，以及

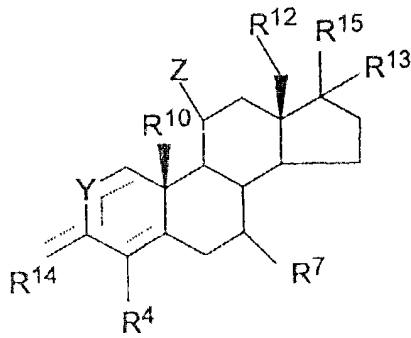
STEROID 代表根据以下通式(AII - CII)的甾环系统：



AII



BII



CII

其中

Y 代表氧原子或碳原子，

R^4 代表氢原子、卤原子、甲基、三氟甲基、羟基、三(C_{1-6} 烷基)甲硅烷基氧基、 C_{1-5} 烷氧基或 C_{2-5} 杂环烷基氧基，

R^7 代表氢原子、甲基或乙基，

R^{10} 代表氢原子、甲基或乙基，

R^{11} 代表卤原子、氢原子、羟基、甲氧基、基团 $OC(O)-R^{20}$ 、甲基或乙基，

R^{12} 代表氢原子、甲基或乙基，

R^{13} 代表氢原子、甲基、乙基、乙炔基、三氟甲基或五氟乙基，

R^{14} 代表氢原子、OH 基团或通过双键连接的氧原子，

R^{15} 代表羟基、三(C₁₋₆ 烷基)甲硅烷基氧基或 C₁₋₅ 烷氧基、基团 OC(O) R^{20} 或 C₂₋₅ 杂环烷基氧基，

其中在 4, 5 一位可存在额外的双键，而且如果基团 Y 代表碳原子，则在 1, 2 一位可存在额外的双键，或者如果基团 R^{14} 是氢原子或 OH 基团，则在 2, 3 一位可存在额外的双键。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中 n 为 0、1 或 2。

3、如权利要求 1 或 2 之一所述的化合物，其中 R^1 代表基团 -SO₂NH₂ 或 -NHSO₂NH₂。

4、如权利要求 3 所述的化合物，其中 R^1 代表基团 -SO₂NH₂。

5、如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 或 R^3 代表基团 -SO₂NH₂。

6、如权利要求 1-5 之一所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 ，如果不代表 -SO₂NH₂ 或 -NHSO₂NH₂，以及 X 和 X¹ 相互独立地代表氢、氟或氯原子或羟基或甲氧基。

7、如权利要求 1-6 之一所述的化合物，其中 STEROID 代表通式 AII 或 BII 的甾环系统。

8、如权利要求 1-7 之一所述的化合物，其中相互独立地

Y 代表碳原子和/或

R^4 代表氢原子、氯原子或羟基和/或

R^7 代表氢原子或甲基和/或

R^{10} 代表氢原子或甲基和/或

R^{11} 代表氢原子、氟原子或甲基和/或

R^{12} 代表氢原子和/或

R^{13} 代表氢原子或甲基，

R^{14} 代表氧原子和/或

R^{15} 代表羟基或基团 $OC(O)-R^{20}$ 。

9、如权利要求 1—8 之一所述的化合物，其为

- 1) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (12)，
- 2) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (11)，
- 3) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (13)，
- 4) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 5) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 6) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 7) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (7)，
- 8) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (8)，
- 9) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 10) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 11) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 12) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 13) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 14) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 15) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 16) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 17) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 18) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 19) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (5)，
- 20) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (1)，
- 21) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 22) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 23) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 24) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯，
- 25) 3-氧代雄烷-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (9)，
- 26) 3-氧代雄烷-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (10)，
- 27) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (2)，

- 28) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (3),
- 29) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (4),
- 30) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 31) 3-氧代-4-氯-17 α -甲基雄-1,4-二烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (16),
- 32) 3-氧代-4-氯-17 α -甲基雄-1,4-二烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 33) 雄-2-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 34) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氨磺酰基苯甲酸酯 (6),
- 35) 雄-2-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 36) 3-氧代-7 α -甲基-11 β -氟雌-4-烯-17 β -yl 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (17),
- 37) 3-氧代雄-4-烯-17 β -yl 4'-氨磺酰基苯基丙酸酯 (14),
- 38) 3-氧代-5-雄-1-烯-17 β -yl 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (15),
- 39) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (18),
- 40) 3-氧代雄烷-17 β -基 2'羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 41) 3-氧代-7 α -甲基-11 β -氟雌-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 42) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 43) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 44) 3-氧代-4-氯雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (19),
- 45) 3-氧代-4-氯雄-1,4-二烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (20),
- 46) 3-氧代-4-羟基雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 47) 3-氧代-4-羟基雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 48) 3-氧代-17 β -[(全氢吡喃-2-基)氧基]雌-4-烯-4-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (22),
- 49) 3-氧代-17 β -羟基雌-4-烯-4-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (21),
- 50) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (23),
- 51) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-羧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (24),
- 52) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-脲基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (25).

10、药物组合物，其包含至少一种如权利要求 1-9 之一所述的化合物。

11、如权利要求 10 所述的药物组合物，其中包含至少一种另外的甾族活性化合物。

12、如权利要求 11 所述的药物组合物，其中所述另外的甾族活性化合物是糖皮质激素、孕激素或 GnRH 类似物。

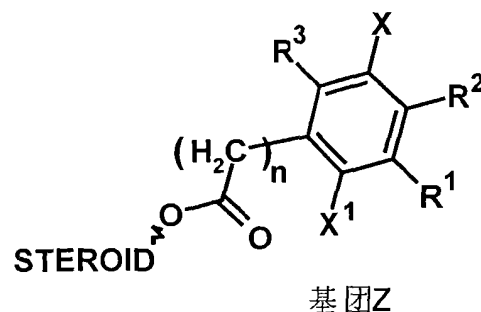
13、如权利要求 1-9 之一所述的化合物在制备用于男性和女性激素替代疗法/替代疗法的药物中的应用。

14、如权利要求 1-9 之一所述的化合物在制备用于男性和女性节育的药物中的应用。

15、如权利要求 1-9 之一所述的化合物在制备用于治疗男性和女性之激素诱发的疾病的药物中的应用。

16、如权利要求 1-9 之一所述的化合物在制备用于治疗通过抑制碳脱水酶活性可积极影响的疾病的药物中的应用。

17、制备如权利要求 1-9 之一所述的通式(I)化合物的方法，



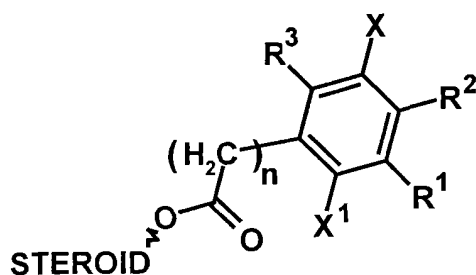
(I)

其是使雄激素与氨磺酰基苯基羧酸或其衍生物反应，或者使相应的化合物与磺酰胺、氨磺酰氯或氨基磺酰基异氰酸酯反应。

具有雄激素作用的甾类前药

技术领域

本发明涉及通式(I)的甾类前药，其制备方法，包含这些化合物的药物组合物以及它们在制备具有雄激素作用的药物中的应用。



基团 Z

(I)

背景技术

雄激素在两个性别的生物体中都扮演着重要的角色。它们通过核受体—雄激素受体发挥其作用。后者在许多器官和组织中具有作用。雄激素对于雄性生殖功能是必需的，但这仅是它们在生物体中作用的很小的一部分。所述作用包括许多代谢功能、显示和保护骨骼系统和肌肉、肝和肾的功能、中枢神经系统（CNS）和皮肤的功能、以及其他的功能⁽¹⁾。

雄激素调节其他激素的多种功能，特别是雌激素的功能。其例子是雌激素在子宫和阴道中的作用，其被雄激素拮抗或者以器官特异性的方式调节。雌激素/雄激素的相互作用在垂体水平上以及在肝脏中也是非常重要的。

雄激素(睾酮)的所述激素性质可以通过酶转化作用而被增强、降低或者定量地改变⁽²⁾。

通过睾酮的芳构化，雌二醇能够在目标器官中产生。后者在中枢神经系统中有可能非常强烈地与睾酮的作用重叠。在前列腺、皮肤和皮肤 pictures 中，发生睾酮向

5 α -二氢睾酮 (5 α -DHT)的转化。该雄激素比睾酮本身具有显著更强的效力。抑制睾酮向 5 α -DHT 的转化能够非常大大降低其雄激素作用。5 β -还原导致非雄激素代谢物。

雄激素(睾酮)已由胎儿睾丸形成。该分泌作用在雄性生殖道以及具有雄性特点的外性征的形成方面具有重要的作用。另外，在子宫内的发育期，中枢神经系统经历雄性印刻的形成。而且在该过程中，通过胎儿睾丸分泌的雄激素而产生的出生前性分化也应起到重要的作用。如果没有雄激素存在或者在雄激素受体发生错误或遗传缺陷的情况下没有发生作用，则进行首先被两性使用的所有结构及功能的雌性分化⁽³⁾。

出生后，身体中的睾酮血液水平降低至非常低的值，然后在青春期又升高至高水平。在此阶段，它们在睾丸中与促性腺激素协同作用于胚上皮上。在胎儿期于睾酮影响下形成的性器官对于它们的雄激素功能在随后的生命中也是易依赖性的。然而，这也适用于宽范围的在两性中受雄激素控制的或者至少是雄激素敏感性的其他器官、组织和功能⁽⁴⁾。

皮肤、头发以及皮肤的各种附器如皮脂腺和汗腺展示出这种可观察到的表现。其雄激素受体由于遗传缺陷而不能发挥作用的个体表现出典型的性别分化紊乱（所谓的“睾丸雌性化”综合征），并且基于该缺陷的程度，发育成几乎没有或者没有腋毛和阴毛⁽⁵⁾。它们对涉及整个生物体的代谢过程的合成代谢作用以及其他作用是雄激素之所述密切的生殖功能之外的作用的另一个例子。雄性中更结实的肌肉以及雄性和雌性中脂肪组织的不同积累和分布是相应的雄激素作用的表现和实例。雄激素刺激 IGF-1 的分泌，其是肝脏中最重要的促生长因素。新的红血细胞的形成还受激素红细胞生成素介导作用的积极影响⁽⁶⁾。雄激素抑制雄性中乳腺的生长。

在雌性中，由青春期开始，雄激素也以生理相关量分泌。含有雄烯二酮和脱氢表雄酮的肾上腺分泌两种甾体化合物，它们可在具有相应酶组成的器官中被转化为睾酮和 5 α -二氢睾酮⁽⁷⁾。该转化作用尤其是在皮肤中应起到主要的作用。卵巢分泌雄激素，主要是睾酮。其分泌显著增加了半周期，以在黄体期中又减少。两性中的性欲无疑受到雄激素的正面影响⁽⁸⁾。对于该情况，如已经被证实，肾上腺雄激素扮演着主要的角色。在用糖皮质激素治疗女性中，整个肾上腺激素产生被抑制。用脱氢表雄酮的替代治疗可以显著改善的抑郁性心境疾病与此相关⁽⁹⁾。

在老年的时候，雄性中的睾酮水平平均而言显著下降。在此方面，大的个体变化包括正常至过度的性腺发育不足，甚至是在最老的年纪。雄激素随女性年龄而丢失是更为明显的。由于成熟卵泡的消除，雄激素的重要来源也干涸。之后，卵巢基质中的

雄激素分泌也枯竭。由于肾上腺功能停滞，在绝经开始后的数年中，肾上腺雄激素分泌也下降至非常低的值。

在两性中，在较老的年纪时，而且甚至是在特定的情况下，也可发生过低的雄激素水平以及不良的健康、性欲和代谢功能的后果。在此方面，特别是影响通过肌肉和骨质丢失以及贫血表现的促生长功能⁽¹⁰⁾。但是，雄激素水平过低的后果还包括抑郁性心境疾病、性欲紊乱和低的本能。

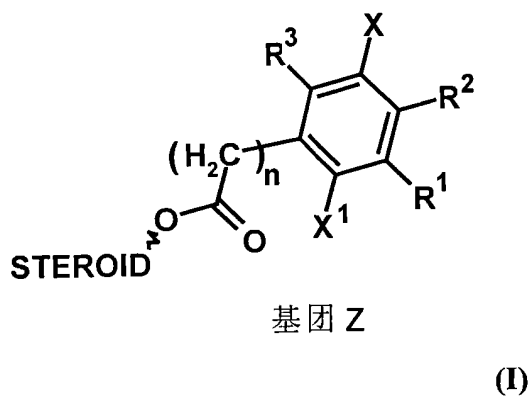
在口服治疗上述病症时，睾酮虽然能够为人的肝脏良好耐受，但是必须要以极高的剂量使用以达到治疗相关的血液水平。甲基睾酮以及其他衍生物具有更佳口服活性，但是具有肝脏相容性差的问题⁽¹¹⁾。

DE 100 27 887.6 A1 已公开了通过基团 $-SO_2NR^1R^2$ 而连接并累计在红细胞上的甾族活性化合物。该化合物在红细胞与血浆之间的浓度比为 10-1000，优选为 30-1000，使得可以称其为在红细胞中的贮库制剂。通过该化合物与红细胞之间的强结合，虽然由肝脏中通过，但避免了代谢作用。不利的是，虽然用所述剂量具有降低的代谢，但是没有提供治疗相关的活性成分水平。

本发明的目的是制备具有雄激素作用的新的甾族化合物，它们可口服利用，而且与现有技术相比，即使在较低的剂量下还能够确保治疗相关的活性成分水平。

发明内容

该目的是通过通式(I)的甾族前药及其药学可接受的盐实现的，其中基团 Z 待释放的甾体上，



其中 n 为 0-4 的数，

R^1 是基团 $-SO_2NH_2$ 或 $-NHSO_2NH_2$,

其中 R^2 、 R^3 和 X 、 X^1 代表氢原子、卤原子、腈基、硝基、 C_{1-5} 烷基、其中 $p = 1-3$ 的 C_pF_{2p+1} 基团、基团 $OC(O)-R^{20}$ 、 $COOR^{20}$ 、 OR^{20} 、 $C(O)NHR^{20}$ 或 $OC(O)NH-R^{21}$,

其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 为 C_{1-5} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、 C_{1-4} 亚烷基芳基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环亚烷基- C_{1-4} 烷基, 以及 R^{20} 另外可代表氢, 或者

R^2 是基团 $-SO_2NH_2$ 或 $-NHSO_2NH_2$,

其中 R^2 、 R^3 和 X 、 X^1 代表氢原子、卤原子、腈基、硝基、 C_{1-5} 烷基、其中 $p = 1-3$ 的 C_pF_{2p+1} 基团、基团 $OC(O)-R^{20}$ 、 $COOR^{20}$ 、 OR^{20} 、 $C(O)NHR^{20}$ 或 $OC(O)NH-R^{21}$,

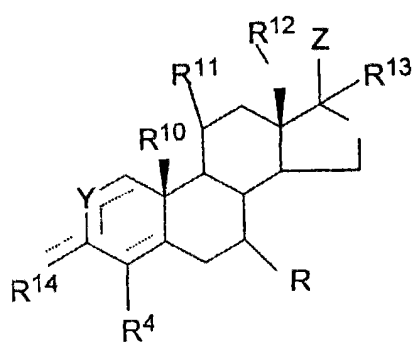
其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是 C_{1-5} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、 C_{1-4} 亚烷基芳基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环亚烷基- C_{1-4} 烷基, 以及 R^{20} 另外可代表氢, 或者

R^3 是基团 $-SO_2NH_2$ 或 $-NHSO_2NH_2$,

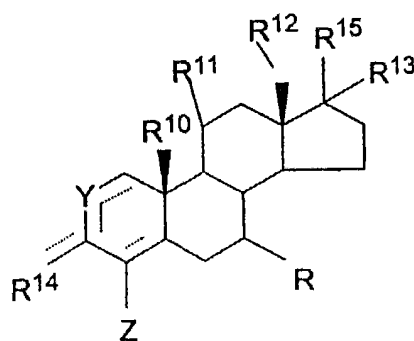
其中 R^2 、 R^3 和 X 、 X^1 代表氢原子、卤原子、腈基、硝基、 C_{1-5} 烷基、其中 $p = 1-3$ 的 C_pF_{2p+1} 基团、基团 $OC(O)-R^{20}$ 、 $COOR^{20}$ 、 OR^{20} 、 $C(O)NHR^{20}$ 或 $OC(O)NH-R^{21}$,

其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是 C_{1-5} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、芳基、 C_{1-4} 亚烷基芳基、 C_{1-4} 亚烷基- C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环亚烷基- C_{1-4} 烷基, 以及 R^{20} 另外可代表氢, 以及

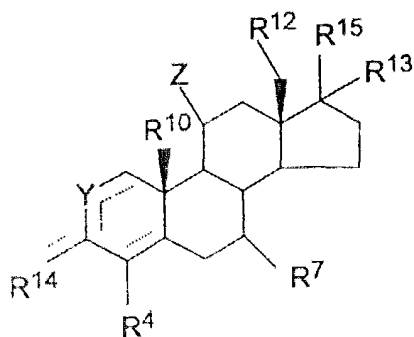
STEROID 代表根据以下式(AII - CII)的甾环系统:



AII



BII



CII

其中

Y 代表氧原子或碳原子、

R⁴ 代表氢原子、卤原子、甲基、三氟甲基、羟基、三(C₁₋₆烷基)甲硅烷基氧基、C₁₋₅烷氧基或 C₂₋₅杂环烷基氧基、

R⁷ 代表氢原子、甲基或乙基、

R¹⁰ 代表氢原子、甲基或乙基、

R¹¹ 代表卤原子、氢原子、羟基、甲氧基、基团 OC(O)-R²⁰、甲基或乙基、

R¹² 代表氢原子、甲基或乙基、

R¹³ 代表氢原子、甲基、乙基、乙炔基、三氟甲基或五氟乙基、

R¹⁴ 代表氢原子、OH 或通过双键连接的氧原子、

R¹⁵ 代表羟基、三(C₁₋₆烷基)甲硅烷基氧基或 C₁₋₅烷氧基、OC(O)-R²⁰ 或 C₂₋₅杂环烷基氧基。

如果基团 Y 代表碳原子，则在 1, 2-位可存在额外的双键，或者如果基团 R¹⁴ 是氢原子或 OH，则在 2, 3-位可存在额外的双键。在 4, 5-位也可存在额外的双键。

在本发明的范围内，"C₁₋₅ 烷基"定义为具有 1-5 个碳原子的直链或支链烷基，其可例如被卤原子、羟基或腈基取代，例如可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或正戊基。

术语 C₁₋₅ 烷氧基定义为具有 1-5 个碳原子的直链或支链烷氧基，例如可以是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基或正戊氧基。

术语三(C₁₋₆ 烷基)甲硅烷基氧基定义为例如三甲基甲硅烷基氧基、三异丙基甲硅烷基氧基、己基二甲基甲硅烷基氧基或叔丁基二甲基甲硅烷基氧基。

根据本发明，上述 "C₃₋₈ 环烷基" 代表单环或二环基团，其可例如被卤原子、羟基或腈基取代，例如可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或羟基环己基。

在本发明的范围内，术语"芳基" 定义为取代的或未取代的具有 6-15 个碳原子的芳基，例如苯基，取代苯基，如卤代苯基或硝基苯基，联苯基或萘基。

在本发明的范围内，术语"C₁₋₄ 亚烷基芳基" 定义为至少被芳基取代的二取代烷基。两个基团总共具有 7-15 个碳原子，其中该基团可携带其他的取代基，如卤原子。其例子是苜基或卤代苜基。

在本发明的范围内，术语"C₁₋₄ 亚烷基-C₃₋₈ 环烷基" 定义为至少被 C₃₋₈ 环烷基取代的二取代烷基。两个基团总共具有 7-15 个碳原子，其中该基团可携带其他的取代基，如卤原子。其例子是环戊基乙基、环己基甲基或环己基乙基。

在本发明的范围内，术语"C₃₋₈ 环亚烷基-C₁₋₄ 烷基" 定义为至少被 C₁₋₄ 烷基取代的二取代 C₃₋₈ 环亚烷基。两个基团总共具有 7-15 个碳原子，其中该基团可携带其他的取代基，如卤原子。其例子是丙基环己基或丁基环己基。

根据本发明，术语"C_pF_{2p+1} 基团" 定义为全氟代烷基，如三氟甲基和五氟乙基。

在本发明的范围内，术语"C₂₋₅ 杂环烷基氧基" 定义为具有氮原子或氧原子作为杂原子的 C₂₋₅ 杂环烷基氧基，其中该 C₁₋₅ 杂环烷基氧基的链接是在 2、3 或 4 位通过所述氧原子进行的。该基团的例子是全氢化吡喃氧基。

在本发明的范围内，术语"卤原子" 定义为氟、氯、溴或碘原子，其中优选氟、氯或溴原子。

数 "n" 优选为 0、1 和 2，且特别优选为 0。

基团优选设置在 17 和 4 位，其中 17 位是特别优选的。

R^1 优选代表基团 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ ，其中基团 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 是特别优选的。上述基团由此相对于酯基存在于基团 Z 的间位，所述酯基通过该基团 Z 连接在甾体上。

R^1 优选代表基团 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，其中 R^2 、 R^3 、 X^1 和 X 优选分别为氢、氟或氯原子或羟基或甲氧基，或

R^2 优选代表基团 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，其中 R^1 、 R^3 、 X^1 和 X 优选分别为氢、氟或氯原子或羟基或甲氧基，或

R^3 优选代表基团 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ，其中 R^1 、 R^2 、 X^1 和 X 优选分别为氢、氟或氯原子或羟基或甲氧基。

Y 优选为碳原子。

R^4 优选为氢原子、氯原子或羟基。

R^7 优选为氢原子或甲基。

R^{10} 优选为氢原子或甲基。

R^{11} 优选为氢原子、氟原子或甲基。

R^{12} 优选为氢原子。

R^{13} 优选为氢原子或甲基。

R^{14} 优选为氧原子。

R^{15} 优选为羟基或基团 $\text{OC}(\text{O})\text{-R}^{20}$ 。

在 4、11 或 17 位上的基团 Z，在 4 位上的 R^4 ，在 7 位上的 R^7 ，在 11 位上的 R^{11} ，在 17 位上的 R^{13} ，作为 Z 或 R^{15} 的官能团，以及在 17 位上的 R^{15} ，都可处于 α -和 β -位。

特别优选的甾类前药为以下者：

- 1) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (**12**),
- 2) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (**11**),
- 3) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (**13**),
- 4) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 5) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 6) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 7) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (**7**),
- 8) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (**8**),
- 9) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,

- 10) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 11) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 12) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 13) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 14) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 15) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 16) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 17) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 18) 3-氧代-7 α -甲基雄-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 19) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (5),
- 20) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (1),
- 21) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 22) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 23) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 24) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 25) 3-氧代雄烷-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (9),
- 26) 3-氧代雄烷-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (10),
- 27) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (2),
- 28) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (3),
- 29) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (4),
- 30) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2',3'-二甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 31) 3-氧代-4-氯-17 α -甲基雄-1,4-二烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (16),
- 32) 3-氧代-4-氯-17 α -甲基雄-1,4-二烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 33) 雄-2-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 34) 3-氧代雄-4-烯-17 β -yl 2'-氨磺酰基苯甲酸酯 (6),
- 35) 雄-2-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯,
- 36) 3-氧代-7 α -甲基-11 β -氟雌-4-烯-17 β -yl 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (17),
- 37) 3-氧代雄-4-烯-17 β -yl 4'-氨磺酰基苯基丙酸酯 (14),
- 38) 3-氧代-5 α -雄-1-烯-17 β -yl 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (15),
- 39) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (18),

- 40) 3-氧代雄烷-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
 41) 3-氧代-7 α -甲基-11 β -氟雌-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
 42) 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
 43) 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯,
 44) 3-氧代-4-氯雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (19),
 45) 3-氧代-4-氯雄-1,4-二烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (20),
 46) 3-氧代-4-羟基雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯,
 47) 3-氧代-4-羟基雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯,
 48) 3-氧代-17 β -[(全氢吡喃-2-基)氧基]雌-4-烯-4-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (22),
 49) 3-氧代-17 β -羟基雌-4-烯-4-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (21),
 50) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (23),
 51) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-羧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (24),
 52) 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-脲基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (25).

对于形成根据本发明的通式(I)化合物的药学可接受的盐, 例如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸可作为无机酸, 而例如乙酸、丙酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、苯甲酸、抗坏血酸、草酸、水杨酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、肉桂酸和甲磺酸可作为有机酸。

根据本发明的化合物具有雄激素活性, 其中所述治疗相关的甾体通过相应的式(I)化合物的酯断裂而被释放。因此, 有利地主要释放出比具有酮基的化合物具有更高雄激素活性的具有羟基的雄激素。

通过实验在以下动物上相对于已知化合物测定了根据本发明之化合物的口服雄激素活性和抗促性腺活性以及对肝功能的影响:

- I 未性成熟的阉割的雄性大鼠,
- II 性成熟的阉割的大鼠, 以及
- III 性腺完整的、成年、性成熟的大鼠。

附图说明

这些结果图示性地显示在图 1—11 中。在此:

图 1 显示了附属性腺 (前列腺) 的生长, Hershberger 实验/实验 1,

图 2 显示了血清/实验 I 中的 rLH 含量，
图 3 显示了血浆/实验 I 中的 HDL 胆固醇含量，
图 4 显示了附属性腺 (前列腺) 的生长，Hershberger 实验/实验 II，
图 5 显示了血清/实验 II 中的 rLH 含量，
图 6 显示了血浆/实验 II 中的 HDL 胆固醇含量，
图 7 显示了血清/实验 II 中的 MENT 含量，
图 8 显示了附属性腺 (前列腺) 的生长，Hershberger 实验/实验 III，
图 9 显示了血清/实验 III 中的 rLH 含量，
图 10 显示了血清/实验 III 中的睾酮含量，以及
图 11 显示了血清/实验 III 中的 HDL-胆固醇含量。

具体实施方案

8 天中在未性成熟的阉割的雄性大鼠上的实验 (I)

令人惊奇且出乎意料之外地，在未性成熟的阉割的雄性大鼠上进行的实验 (I) 中，根据本发明的化合物 12 或 18 对于附属性腺的生长表现出强的剂量依赖性作用，而对于 (7 α -甲基-19-去甲睾酮) MENT，仅观察到非常小的作用。出乎意料地，根据本发明的物质还表现出优于 MENT 的抗促性腺活性。然而，对于 HDL 的降低，MENT 甚至比根据本发明的物质具有更高的活性。

实验描述

方法：称量体重约为 45 g 的雄性大鼠，将其阉割并在 7 天的时间中口服用 MENT、以及用根据本发明的化合物 12 或 18 进行治疗。在该实验的第 8 天，杀死这些动物，并评估实验物质的激素作用（附属性腺的生长，血浆中促性腺激素的降低，肝作用的参数：对 HDL 脂蛋白的作用）。

8 天中在性成熟的阉割的雄性大鼠上的实验 (II)

实验 (II) 是在性成熟的阉割的雄性大鼠上进行的。在此同样，用根据本发明的化合物如化合物 12，可发现对附属性腺的生长具有出乎意料地强的剂量依赖性作用，而对于 MENT，仅观察到非常小的作用。足以令人惊奇的是，根据本发明的化合物在此还表现出优于 MENT 的抗促性腺活性。然而，对于 HDL 的降低，在该实验 (II) 中，

MENT 甚至比根据本发明的物质具有更高的活性。口服给药根据本发明的化合物如化合物 12 后，要比给药 MENT 本身后能够在血浆中达到更高水平的 MENT。

实验描述

方法：体重约为 300 g 的成年雄性大鼠被阉割，并在 7 天的时间中口服用 MENT、以及用根据本发明的化合物 12 进行治疗。在该实验的第 8 天，杀死这些动物，并评估实验物质的激素作用（附属性腺的生长，血浆中促性腺激素的降低，肝作用的参数：对 HDL 脂蛋白的作用，测定血浆中的 MENT）。

6 周中在性腺完整的、性成熟的成年大鼠上的实验 (III)

6 周中在性腺完整的、性成熟的成年大鼠上进行的第三个实验 (III) 中，所有的实验物质对于附属性腺仅具有非常小的作用，但在该治疗期间，出乎意料地发生内源性睾酮的大幅下降。在此情况下，根据本发明的化合物 12 以剂量依赖性的方式诱发精囊和前列腺的重量的增加，超出了完整对照组的水平。在 MENT 的情况下，即使是在极高的剂量下也未发生相应的作用。还确定了根据本发明的化合物 12 的优异的抗促性腺作用。然而，对于 HDL 的降低，在该实验 (II) 中，MENT 甚至比根据本发明的物质具有更高的活性。根据本发明的化合物 5 的特征在于具有非常小的肝参数变化。

实验描述

方法：在 6 周的时间内用 MENT 以及根据本发明的化合物 12 或 5 处理 300 g 以上体重的成年雄性大鼠。在该实验结束时，杀死这些动物，并评估实验物质的激素作用（睾丸和附属性腺的重量，该实验观察中血浆中促性腺激素和睾酮的降低，肝作用的参数：对 HDL 脂蛋白的作用）。

如实验 (I—III) 中所示，根据本发明的雄激素的氨磺酰基苯甲酸酯在口服雄激素和抗促性腺方面明显优于相应的雄激素。反映对肝功能影响的作用明显超过治疗上所期望的雄激素作用。

红细胞结合的研究

在与红细胞结合的方面对根据本发明的化合物 5 或 12 以及根据本发明的化合物 1 或 11 进行研究。

对于间位取代的化合物，可检测到明显更弱的与红细胞的结合。然而，所述 4'-氨磺酰基苯甲酸酯显示出更强的结合。

但是，在此情况下出乎意料的是，与对位取代的化合物 11 相比，虽然与红细胞的结合强度低，但间位取代的化合物 12 在 Hershberger 实验中表现出更高的活性。表 1 中的数据说明了所选择的根据式(I)的化合物与红细胞结合。

表 1: 所选择的化合物与红细胞的结合以及特定的红细胞/血浆比例

物质/实施例	红细胞中的 RBA	红细胞/血浆的分布比例
雌二醇-3-氨基磺酸酯	100	48
(1)	48	9
(5)	1.3	2
(8)	24	7
(14)	3.4	4
(4)	0.8	2
(18)	1.4	2
(12)	2.1	3

实验原理和实验描述:

根据本发明的化合物的 $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ 基团可通过与碳脱水酶 (carboanhydrases) 的结合导致在红细胞中的浓集。测量实验物质将雌二醇-3-氨基磺酸酯由红细胞键中的置换。实验准备: 使人血与由经 ^{14}C 标记的和未标记的雌二醇氨基磺酸酯组成的混合物混合。在选择的工作点使红细胞饱和。在血浆/红细胞中的分布为 40: 60。使第二血液样品与由 ^{14}C 标记的雌二醇氨基磺酸酯和未标记的实验物质组成的混合物混合。由血浆中 ^{14}C 标记的雌二醇氨基磺酸酯的比例计算出相对结合亲和性: 高比例 = 实验物质强烈置换红细胞中的 ^{14}C -雌二醇氨基磺酸酯 = 实验物质与红细胞的高结合亲和性。

测定红细胞/血浆分布比例

新获得的、经肝素化的血液与限定量的实验物质混合。测量由此得到的在血浆中的浓度。由所测定的整个物质在血浆中的浓度以及所使用的浓度计算出红细胞/血浆分布比例。

然而足以令人惊奇地，在所有情况下都可证明与在红细胞中存在的碳脱水酶 (CA I)的键合 (表 2)。因此可以预期的是，根据本发明的物质也具有作为碳脱水酶抑制剂的治疗相关作用。由于与碳脱水酶的亲和性诱导的与红细胞的键合对于作为雄激素的性质是重要的。该键合对于口服给药的物质在肝脏首过中更低的浸出是必须的。与红细胞碳脱水酶的高或低的亲和性，由该贮库快速或者延迟释放，以及随后的水解，都决定了本发明化合物的治疗应用性。

出乎意料地发现，如果红细胞/物质在血浆中的浓度比例低于 10，这与根据 DE 100 27 887.6 A1 所预期的不同，则根据本发明的化合物在更低的剂量下也可达到治疗相关的水平。通过根据本发明的化合物，使得能够给药绝对相同量的物质即可实现更短期的更高的激素水平，或者均匀低且更持续的激素水平。其结果是，可改变活性强度以及作用的持续时间，并使得治疗可以与单个生物体相匹配。

表 2: 人碳脱水酶 I 的 IC₅₀ 抑制值

抑制剂	CAI IC ₅₀ (nM)
(1)	370
(5)	880
(11)	200-400
(12)	600
乙酰唑胺 (已知的 CA 抑制剂)	1200 1900 ⁽¹²⁾

实验原则和实验描述:

碳脱水酶催化 CO₂ 水合作用。

实验: 通过与碳脱水酶 I 混合的缓冲液导入恒定的 CO₂ 流。将 pH 降低至限定的范围内所需要的时间是一个测量参数。该参数反映了该介质中 H₂CO₃ 的形成。将实验物质用移液管添加至实验制剂中，由此测定 IC₅₀ 抑制值。

在所检查的浓度区域中，实验物质对于上述酶不产生抑制作用到完全抑制。

体内实验 (实验 I-III) 的实验结果以及与个体生物相匹配的活性强度的改变和治疗作用持续时间的改变都使其可应用于以下许多方面: 男性和女性中的节育和激素替代疗法 (HRT) 以及治疗男性和女性中的激素诱发的疾病。

因此，本发明的主题还包括包含至少一种通式(I)的化合物或相应盐、任选地与其他甾体活性成分一起以及药学相容性的辅剂和载体的药物组合物。用于该目的的优选活性成分是 GnRH 类似物、孕激素、抗孕激素和糖皮质激素。

这些药物组合物以及药物可优选口服给药，也可用于直肠、阴道、皮下、经皮、静脉内、经颊、透皮和肌肉内给药。除常规使用的载体和/或稀释剂外，它们可包含至少一种通式(I)的化合物或其盐。

本发明的药物是按照已知的方法，用常规使用的固体或液体载体或稀释剂以及常规使用的相应于合适剂量的希望给药类型的制药辅剂来制备的。优选的制剂为适合于口服给药的剂型。此等剂型例如是片剂、薄膜片、包衣片、胶囊、丸剂、粉末、溶液或混悬剂或者贮库剂型。

当然，非胃肠道制剂如注射剂也是可以考虑的。另外，所述制剂还可以是栓剂和用于阴道给药的药剂

相应的片剂可例如通过混合活性成分和已知辅剂来制得，所述已知辅剂例如是惰性稀释剂，如葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、聚乙烯吡咯烷酮，崩解剂，如玉米淀粉或藻酸，粘合剂，如淀粉或明胶，润滑剂，如硬脂酸镁或滑石，和/或用于实现长效作用的物质，如羧基聚亚甲基、羧基甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素或聚乙酸乙酯。这些片剂也可由多个层组成。

用片剂包衣中常规使用的物质如聚乙烯吡咯烷酮或紫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖对类似于片剂的方法制得的芯进行包衣，由此可制备包衣片。在此情况下，该包衣片的壳也可由数个层组成，其中也可使用在片剂中提到的辅剂。

含有根据本发明之通式(I)化合物的溶液或混悬剂可包含其他改善口味的物质如糖精、环拉酸盐或糖，以及调味物质如香草或橙提取物。另外，它们可包含悬浮助剂如羧甲基纤维素钠或防腐剂如对羟基苯甲酸酯。

包含通式(I)化合物的胶囊可例如通过以下方法制备：使通式(I)的化合物与惰性载体如乳糖或山梨醇混合，然后包胶在明胶胶囊中。

合适的栓剂可例如通过与为此目的提供的载体混合来制备，该载体例如是中性油脂或聚乙二醇或它们的衍生物。

根据本发明的化合物是甾类前药并具有雄激素活性。根据本发明的化合物特别适合于口服给药。该治疗相关的甾体是通过酯断裂由根据本发明的化合物或其盐中释放的。

根据本发明的化合物的特征在于与良好的雄激素活性相关的弱的红细胞结合。DE 100 27 887.6 A1 公开了在此情况下用作红细胞中的结合或浓集的标准因素，并且在根据本发明的化合物中低于 10。

根据本发明的化合物允许以口服治疗的形式治疗性地给药雄激素活性化合物，而睾酮、5 α -DHT 或 MENT 由于不足的生物利用度不适宜于该类型的疗法。

根据本发明的化合物适宜于男性中的替代疗法，特别是与抗促性腺和抗不育策略结合的替代疗法，其中所述策略与 GnRH 类似物、孕激素或其他导致内源性雄激素分泌抑制的疗法有关。

根据本发明的化合物还适宜于与糖皮质激素或其他导致肾上腺雄激素分泌抑制的疗法结合的替代疗法。

根据本发明的化合物还适宜于女性中的替代疗法，特别是在老年型卵巢和肾上腺雄激素分泌下降之后。

根据本发明的化合物可使肝相容性的问题最小化。对于常规口服给药的雄激素，特别是对于 C-17 烷基化的雄激素，已知肝被很大程度地抑制。包含在根据本发明的化合物中的雄激素在它们释放后不抑制肝脏。

本发明的化合物可增加所包含的雄激素的口服生物利用度，由此降低了对生物体产生作用的整个激素量。在首过中对肝脏的激素作用被降低。用该化合物，降低了口服雄激素疗法对脂质代谢 (HDL 胆固醇的降低，致动脉粥样化的风险的增加) 以及其他肝分泌产物的已知不利作用。

雄激素在它们的激素作用谱方面是不同的，并因此在它们对各种治疗要求的适用性方面也是不同的。根据本发明的化合物允许通过选择所包含的雄激素来区别雄激素治疗。

以下实施例用于更为详细地说明本发明，而不是对其范围的限制。

通用合成指南

在制备基于通式(AII-CII)的雄激素时，可使用已知的甾体前体物质。例如，可以使用以下的甾体前体物质：

睾酮、二氢睾酮、19-去甲睾酮、7 α -甲基-19-去甲睾酮、7 α -甲基-11 β -氟-19-去甲睾酮和 3,3-二甲氧基-雌-5(10)-17-酮 (DD 79-213049)、表雄酮、由表雄酮得到的 5 α -雄-

2-烯-17-酮 (US-A-3,098,851)、7 α -甲基-11 β -甲基-19-去甲睾酮、7 α -甲基-11 β -甲基睾酮、氧雄龙、oral-turinabol、17 α -甲基睾酮等。

包含在本发明甾族前体之起始物中的官能团可任选地根据本领域技术人员已知的方法进行保护，或者可转化为相应的官能团。起始物中的酮基由此可根据本领域技术人员已知的方法以缩酮或硫代缩酮的形式产生。17-酮基化合物可根据本领域技术人员已知的方法还原为羟基化合物。

A) 甾族化合物与基团 Z 的偶联

方法 1

氨磺酰基苯基羧酸反应

将雄激素溶解在碱如吡啶中。将相应量的氨磺酰基苯基羧酸添加至上述溶液中，然后添加酸如对甲苯磺酸，并最后添加碳二亚胺如二环己基碳二亚胺。反应混合物搅拌至反应完全。接着，添加水，并用酸如 10% HCl 进行酸化。过滤出沉淀物，用水和 NaHCO₃ 溶液洗涤，然后干燥。残留物用有机溶剂如乙酸乙酯萃取，有机相洗涤并用干燥剂如 MgSO₄ 进行干燥。过滤后，蒸发浓缩并在硅胶上进行色谱纯制。得到相应的雄激素氨磺酰基苯甲酸酯。

方法 2

与氨磺酰基苯基羧酰氯反应

将雄激素溶解在碱如吡啶中。相应量的氨磺酰基苯基羧酰氯添加至上述溶液中。反应混合物搅拌至反应完全。接着，添加水，并用酸如 10% HCl 进行酸化。用有机溶剂如乙酸乙酯萃取，有机相洗涤并用干燥剂如 MgSO₄ 进行干燥。过滤后，蒸发浓缩并在硅胶上进行色谱纯制。得到相应的雄激素氨磺酰基苯甲酸酯。

方法 3

与氯磺酰基苯基羧酰氯反应

将雄激素溶解在碱如吡啶、以及有机溶剂如氯仿中，然后冷却。将相应量的氯磺酰基苯基-羧酰氯添加至上述溶液中。反应混合物在室温下搅拌至反应完全。接着将反应混合物在搅拌下添加至浓氨水溶液中。该混合物蒸发浓缩，然后用酸如 10% HCl

进行酸化。抽滤出沉淀物，用水洗涤，干燥并在硅胶上进行色谱纯制。得到相应的雄激素氨磺酰基苯甲酸酯。

方法 4

与 2-磺基苯基羧酸-环酐反应

将雄激素溶解在有机溶剂如氯仿中。添加 2-磺基苯基羧酸-环酐后，在覆盖气体下于升高的温度下搅拌。接着冷却，并与浓氨溶液如氨甲醇溶液混合。蒸馏掉溶剂，而残留物在硅胶上进行色谱纯制。得到相应雄激素的 2'-磺基苯基羧酸酯-铵盐，其在覆盖气体下溶解于有机溶剂如 CHCl_3 中。分批添加相应量的氯化试剂如 PCl_5 或 SOCl_2 。任选在更高的温度下搅拌反应混合物，然后快速添加至浓 NH_3 溶液中。该混合物蒸发浓缩，过滤出沉淀的物质，用水洗涤，干燥，然后在硅胶上进行色谱纯制。得到相应雄激素的 2'-氨磺酰基苯基羧酸酯。

方法 5

反应形成磺酰胺 ($\text{NH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$)

由相应的胺起始，通过磺酰胺、氨磺酰氯或氨基磺酰基异氰酸酯，按照本领域技术人员已知的方法实施形成 根据本发明的磺酰胺的反应用于它们的制备 (P. O. Burke 等人, J. Chem. Soc. Perk. Trans 2, 1984, 1851; M. Preiss 等人 Chem. Ber., 1978, 1915; C.-H. Lee 等人, J. Org. Chem., 1990, 6104)。

例如，在碱如 NEt_3 存在下，使相应的氨基苯甲酸酯在有机溶液如甲苯中与氨磺酰氯在 20-60°C 的温度下反应。反应混合物搅拌至反应完全。添加水，过滤出沉淀物，用水和 NaHCO_3 溶液洗涤，然后干燥。所得的物质在硅胶上进行色谱纯制。得到相应的雄激素氨磺酰基氨基苯甲酸酯。

B) 基团 Z 的合成

2-氯-4-氨磺酰基苯甲酸

步骤 1

将 10 g 的 2-氯-甲苯-4-磺酸-Na-盐 $\times \text{H}_2\text{O}$ 添加至 40 ml 的亚硫酸氯中。添加 5 ml 的 DMF 后，回流 6 小时。将冷的反应混合物添加至 200 g 的冰中。沉淀的物质用水洗涤并干燥。得到 2-氯-甲苯-4-磺酰氯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.32 (s, 3H, Me), 7.32-7.58 (m (重叠), 3H, CH)

步骤 2

将 8 g 的 2-氯-甲苯-4-磺酰氯溶解在 25 ml 的 CHCl_3 中，在缓慢搅拌下添加至 100 ml 的浓 NH_3 溶液中。室温下搅拌 10 分钟后，蒸发浓缩该溶液至原始体积的一半。抽滤所述物质，用水洗涤并干燥。得到 2-氯-4-氨磺酰基甲苯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.39 (s, 3H, Me), 7.44 (s, 2H, NH_2), 7.55-7.83 (m (重叠), 3H, CH)

步骤 3

将 1.67 g 的 2-氯-4-氨磺酰基甲苯引入 70 ml 水中。添加 5 g 的 KMnO_4 和 0.5 ml 的饱和 NaHCO_3 溶液后，回流 2 小时。添加 2 ml 的 MeOH 后，过滤出所产生的二氧化锰，并蒸发浓缩溶液至原始体积的一半。用 10% HCl 酸化后，将溶液冷却 8 小时直至结晶完全。接着进行抽滤，用水洗涤并干燥。得到 2-氯-4-氨磺酰基苯甲酸。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.66 (s, 2H, NH_2), 7.80-8.02 (m (重叠), 3H, CH), 13.86 (s, 1H, COOH)

5-氨磺酰基间苯二酸

步骤 1

使 20 g 的 5-磺基间苯二酸-Na-盐在添加有 5 ml DMF 的 80 ml 亚硫酸氯中沸腾 5 小时。将冷的反应混合物添加至 500 g 冰中，并抽滤出沉淀物质，用水洗涤并干燥。得到 5-氯磺酰基-间苯二酸二酰氯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.98 (s, 2H, H-4,6), 9.11 (s, 1H, H-2)

步骤 2

分批地将 10 g 的 5-氯磺酰基间苯二酸二酰氯在搅拌下添加至 150 ml 的 NH_3 溶液中。蒸发浓缩该溶液，过滤出沉淀的物质，用水洗涤并干燥。得到 5-氨磺酰基间苯二酸二酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 7.51, 7.67, 8.22 (6H, NH_2), 8.43 (s, 2H, H-4,6), 8.53 (s, 1H, H-2)

步骤 3

将 1 g 的 5-氨磺酰基间苯二酸二酰胺悬浮在 20 ml 的 1,4-二噁烷中。添加 5 ml 的 10% HCl, 然后将反应混合物加热 3 小时至约 90°C。接着将反应混合物蒸发至干。残留物在硅胶上进行色谱纯制。得到 5-氨磺酰基间苯二酸单酰胺和 5-氨磺酰基间苯二酸。

4-氯磺酰基苯甲酰氯

将 15 g 的 4-磺酰基苯甲酸-K-盐溶解在 100 ml 饱和氨溶液中。蒸发浓缩该溶液, 然后在 P₂O₅ 上干燥该盐。将 5 g 该盐溶解在 20 ml 的 SOCl₂ 中。将 0.3 ml 的 DMF 添加至反应混合物中并回流 2 小时。使其冷却, 并向其中添加甲苯用于结晶, 然后过滤。产物用甲苯洗涤并干燥。得到 4-氯磺酰基苯甲酰氯, 并将其用于进一步的反应中。

合成实施例

实施例 1: 3-氧代雄-4-烯-17β-基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (1)

方法 1

将 1.0 g 睾酮溶解在 10 ml 吡啶中。添加 1.5 g 的 p-氨磺酰基苯甲酸、200 mg 的 p-甲苯磺酸和 1.5 g 的二环己基碳二亚胺 (DCC) 后, 在室温下搅拌 48 小时。接着添加 20 ml 水。用 10% HCl 略微酸化 (pH = 5)。过滤出沉淀物, 用饱和 NaHCO₃ 溶液以及水洗涤 2 次。干燥的残留物用乙酸乙酯萃取。有机相用 10% NaHCO₃ 溶液以及饱和 NaCl 溶液洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤, 蒸发浓缩, 然后在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代雄-4-烯-17β-基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (1)。

方法 2

将 1.0 g 睾酮溶解在 10 ml 吡啶中。添加 1.0 g 的 p-氨磺酰基苯甲酰氯后, 在室温下搅拌 2 小时。添加 20 ml 水后, 用 10% HCl 略微酸化 (pH = 5)。接着用乙酸乙酯萃取。有机相用 10% NaHCO₃ 溶液分离并用饱和 NaCl 溶液洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤, 蒸发浓缩, 然后在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代雄-4-烯-17β-基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (1)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.95 (s, 3H, H-18), 1.17 (s, 3H, H-19), 4.80 (m, 1H, H-17 α), 5.64 (s, 1H, H-4), 7.56 (s, 2H, NH $_2$), 7.92-8.15 (m, 4H, Ar).

实施例 2: 3-氧代雄烷-17 β -基 2',4'-二氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (2)

类似于实施例 1 根据方法 1, 由 2,4-二氯-5-氨磺酰基苯甲酸和睾酮起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.90 (s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3 H, H-19), 4.82 (m, 1H, H-17 α), 5.64 (s, 1H, H-4), 7.88 (s, 2H, NH $_2$), 8.02 (s, 1H, H-Ar), 8.37 (s, 1H, H-Ar).

实施例 3: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (3)

类似于实施例 1 根据方法 1 由 2-氯-5-氨磺酰基苯甲酸和睾酮起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.90 (s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3 H, H-19), 4.77 (m, 1H, H-17 α), 5.64 (s, 1H, H-4), 7.56 (s, 2H, NH $_2$), 7.75-8.80 (m, 3H, H-Ar).

实施例 4: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-甲氧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (4)

类似于实施例 1 根据方法 1, 由 2-甲氧基-5-氨磺酰基苯甲酸和睾酮起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.90 (s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3 H, H-19), 4.74 (m, 1H, H-17 α), 5.64 (s, 1H, H-4), 7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.35 (s, 2H, NH $_2$), 7.92-8.07 (m, 2H, H-Ar).

实施例 5: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (5)

将 1.0 g 睾酮溶解在 2 ml 吡啶和 2 ml 的 CHCl $_3$ 中。在 -20 $^\circ\text{C}$ 下将 1.0 ml 的 3-氯磺酰基苯甲酰氯添加至反应混合物中并同时搅拌。接着加热至室温并搅拌 15 分钟。将该反应溶液添加至 25 ml 的浓 NH $_3$ 溶液中并搅拌 15 分钟。蒸馏除去有机流动溶剂。用 10% 盐酸略微酸化 (pH = 5)。沉淀物质进行抽滤, 用 10% NaHCO $_3$ 溶液和水洗涤, 干燥并在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (5)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$): 0.98 (s, 3H, H-18), 1.21 (s, 3 H, H-19), 4.88 (m, 1H, H-17 α), 5.28 (s, 2H, NH $_2$), 5.74 (s, 1H, H-4), 7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.60-8.60 (m, 4H, H-Ar).

实施例 6: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氨磺酰基苯甲酸酯 (6)

步骤 1: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-磺基苯甲酸酯-铵盐

将 2.5 g 睾酮溶解在 10 ml 氯仿中。添加 3.5 g 的 2-磺基苯甲酸-环酞后，在覆盖气体下于 50°C 搅拌 12 小时。冷却至 0°C，然后与浓氨甲醇溶液混合。蒸馏除去溶剂，而残留物在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-磺基苯甲酸酯铵盐。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.81 (s, 3H, H-18), 1.15 (s, 3 H, H-19), 4.67 (m, 1H, H-17 α), 5.63 (s, 1H, H-4), 7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.18-7.75 (m, 4H, H-Ar).

步骤 2: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氨磺酰基苯甲酸酯 (6)

在覆盖气体下将 3.95 g 的 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-磺基苯甲酸酯铵盐溶解在 160 ml 的 CHCl_3 中。在 1 小时的时间内分批地添加 6.0 g 的 PCl_5 。反应混合物在室温下搅拌 12 小时，然后添加至 600 ml 的浓 NH_3 溶液中。该混合物蒸发浓缩，过滤出沉淀物质，用水洗涤，干燥并在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氨磺酰基苯甲酸酯 (6)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.94 (s, 3H, H-18), 1.20 (s, 3 H, H-19), 4.90 (m, 1H, H-17 α), 5.73 (s, 1H, H-4), 5.80 (s, 2H, NH_2), 7.58-8.15 (m, 4H, H-Ar).

实施例 7: 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (7)

类似于实施例 5，由诺龙、3-氯磺酰基苯甲酰氯和氨起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.98 (s, 3H, H-19), 4.82 (m, 1H, H-17 α), 5.74 (s, 1H, H-4), 7.54 (s, 2H, NH_2), 7.68-8.38 (m, 4H, H-Ar).

实施例 8: 3-氧代雌-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (8)

类似于实施例 1 中方法 1，由诺龙和 p-氨磺酰基苯甲酸起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.97 (s, 3H, H-19), 4.80 (m, 1H, H-17 α), 5.74 (s, 1H, H-4), 7.57 (s, 2H, NH_2), 7.92-8.15 (m, 4H, H-Ar).

实施例 9: 3-氧代雄烷-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (9)

类似于实施例 5，由 17 β -羟基-5 α -雄烷-3-酮、3-氯磺酰基苯甲酰氯和氨起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.92 (s, 3H, H-18), 1.00 (s, 3H, H-19), 4.79 (m, 1H, H-17 α), 7.54 (s, 2H, NH_2), 7.68-8.38 (m, 4H, H-Ar).

实施例 10: 3-氧代雄烷-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (10)

类似于实施例 1 中的方法 1, 由 17 β -羟基-5 α -雄烷-3-酮和 p-氨磺酰基苯甲酸起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.92 (s, 3H, H-18), 0.99 (s, 3H, H-19), 4.78 (m, 1H, H-17 α), 7.56 (s, 2H, NH $_2$), 7.90-8.13 (m, 4H, H-Ar).

实施例 11: 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (11)

类似于实施例 1 中的方法 1, 由 17 β -羟基-7 α -甲基雌-4-烯-3-酮 (MENT) 和 p-氨磺酰基苯甲酸起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.75 (d, 3H, 7 α -Me), 0.98 (s, 3H, H-19), 4.82 (m, 1H, H-17 α), 5.72 (s, 1 H, H-4), 7.55 (s, 2H, NH $_2$), 7.92-8.15 (m, 4H, H-Ar).

实施例 12: 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (12)

类似于实施例 5, 由 17 β -羟基-7 α -甲基雌-4-烯-3-酮 (MENT)、氯磺酰基苯甲酰氯和氨起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.75 (d, 3H, 7 α -Me), 0.98 (s, 3H, H-19), 4.83 (m, 1H, H-17 α), 5.74 (s, 1 H, H-4), 7.57 (s, 2H, NH $_2$), 7.68-8.38 (m, 4H, H-Ar).

实施例 13: 3-氧代-7 α -甲基雌-4-烯-17 β -基 2'-氯-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (13)

类似于实施例 1 中的方法 1, 由 17 β -羟基-7 α -甲基雌-4-烯-3-酮 (MENT) 和 2-氯-5-氨磺酰基苯甲酸起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.74 (d, 3H, 7 α -CH $_3$), 0.93 (s, 3H, H-19), 4.84 (m, 1H, H-17 α), 5.72 (s, 1H, H-4), 7.60 (s, 2H, NH $_2$), 7.75-8.18 (m, 4H, H-Ar).

实施例 14: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 4'-氨磺酰基苯基丙酸酯 (14)

类似于实施例 1 根据方法 1, 由 3-(p-氨磺酰基苯基)丙酸和睾酮起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.74 (s, 3H, CH $_3$), 1.14 (s, 3 H, CH $_3$), 2.66 (t, 2 H, CH $_2$), 2.92 (t, 2H, CH $_2$), 4.50 (m, 1H, H-17 α), 5.62 (s, 1H, H-4), 7.28 (s, 2H, NH $_2$), 7.37-7.72 (m, 4H, H-Ar).

实施例 15: 3-氧代-5 α -雄-1-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (15)

类似于实施例 5, 由 17 β -羟基-5 α -雄-1-烯-3-酮、3-氯磺酰基苯甲酰氯和氨起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.94 (s, 3H, H-18), 0.99 (s, 3 H, H-19), 4.82 (m, 1H, H-17 α), 5.74 (s, 1H, H-2), 7.21 (s, 1H, H-1), 7.54 (s, 2H, NH $_2$), 7.70-8.38 (m, 4H, H-Ar).

实施例 16: 3-氧代-4-氯-17 α -甲基雄-1,4-二烯-17 β -基 3'-氨基磺酸苯甲酸酯 (16) = 氨磺酰基苯甲酸酯 (16)

类似于实施例 5, 由 4-氯-17 α -甲基-17 β -羟基雄-1,4-二烯-3-酮、3-氯磺酰基苯甲酰氯和氨起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 1.02 (s, 3H, H-18), 1.31 (s, 3 H, H-19), 1.48 (s, 3H, CH $_3$ -17 α), 6.30 (d, 1H, H-2), 7.31 (d, 1H, H-1), 7.53 (s, 2H, NH $_2$), 7.70-8.38 (m, 4H, H-Ar).

实施例 17: 3-氧代-7 α -甲基-11 β -氟-雌-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (18)

类似于实施例 5 根据方法 3, 由 17 β -羟基-7 α -甲基-11 β -氟-雌-4-烯-3-酮、3-氯磺酰基苯甲酰氯和氨起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.77 (d, 3H, 7 α -Me), 1.07 (s, 3H, H-18), 4.85 (m, 1H, H-17 α), 5.78 (s, 1H, H-4), 7.55 (s, 2H, NH $_2$), 7.70-8.38 (m, 4H, H-Ar).

实施例 18: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-羟基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (18)

类似于实施例 1 根据方法 1, 由 2-羟基-5-氨磺酰基苯甲酸和睾酮起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.94 (s, 3H, H-18), 1.17 (s, 3H, H-19), 4.81 (m, 1H, H-17 α), 5.64 (s, 1H, H-4), 7.14 (m, 1H, H-Ar), 7.36 (s, 2H, NH $_2$), 7.90-8.2 (m, 2H, H-Ar), 11.03 (s, 1H, OH).

实施例 19: 3-氧代-4-氯雄-4-烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (19)

类似于实施例 5 根据方法 3, 由 3-氧代-4-氯-17 β -羟基雄-4-烯和 3-氯磺酰基苯甲酰氯起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.95 (s, 3H, H-18), 1.23 (s, 3H, H-19), 4.81 (m, 1H, H-17 α), 7.55 (s, 2H, NH $_2$), 7.75 (m, 1H, H-Ar), 8.05-8.28 (m, 2H, H-Ar), 8.38 (s, 1H, H-Ar)

实施例 20: 3-氧代-4-氯雄-1,4-二烯-17 β -基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (20)

类似于实施例 5 根据方法 3, 由 3-氧代-4-氯-17 β -羟基雄-1,4-二烯和 3-氯磺酰基苯甲酰氯起始得到所述物质。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 4.81 (m, 1H, H-17 α), 7.55 (s, 2H, NH $_2$), 7.75 (m, 1H, H-Ar), 8.05-8.28 (m, 2H, H-Ar), 8.38 (s, 1H, H-Ar).

实施例 21: 3-氧代-17 β -羟基雌-4-烯-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (21)**步骤 1: 4-Thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -乙酰氧基雌-4-烯-3-酮**

使 5.9 g 的 4-羟基-17 β -乙酰氧基雌-4-烯-3-酮在 58 ml 的 DMF 中与 12 g 的咪唑和 15 ml 的 thexyl 二甲基甲硅烷基氯在 35 $^\circ\text{C}$ 下反应 2 小时。将 500 ml 水添加至该反应溶液中。接着用乙酸乙酯萃取, 用 MgSO_4 干燥, 然后蒸发浓缩。产物在硅胶上进行色谱纯制。得到 4-Thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -乙酰氧基雌-4-烯-3-酮。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.14 (s, 6H, SiMe), 0.65-0.88 (m (upper), 15H, thexyl, H-18), 2.04 (s, 3H, OAc), 4.60 (m, 1H, H-17 α).

步骤 2: 4-Thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -羟基雌-4-烯-3-酮

将 2 g 的 4-thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -乙酰氧基雌-4-烯-3-酮溶解在 50 ml MeOH 中。添加 2 g 的 K_2CO_3 和 2 ml 水后, 在 30 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 2 小时。将 100 ml 水添加至该反应溶液中, 并在非常大的程度上蒸馏除去所述 MeOH。接着用乙酸乙酯萃取, 用 MgSO_4 干燥并蒸发浓缩。产物在硅胶上进行色谱纯制。得到 4-Thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -羟基雌-4-烯-3-酮。

步骤 3: 4-Thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -[全氢吡喃-2-基]氧基]雌-4-烯-3-酮

使 1 g 的 4-thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -羟基雌-4-烯-3-酮在 16 ml 的 CH_2Cl_2 中与 1.8 ml 的二氢吡喃和 80 mg 的吡啶甲苯磺酸盐反应 2 小时。将 10 ml 饱和 Na_2CO_3 溶液添加至该反应溶液中。接着用 CH_2Cl_2 萃取, 在 MgSO_4 上干燥并蒸发浓缩。产物在硅胶上进行色谱纯制。得到 4-Thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -[全氢吡喃-2-基]氧基]雌-4-烯-3-酮。

步骤 4: 4-羟基-17 β -[全氢吡喃-2-基]氧基]雌-4-烯-3-酮

在室温下使 1 g 的 4-thexyl 二甲基甲硅烷基氧基-17 β -[全氢吡喃-2-基]氧基]雌-4-烯-3-酮在 20 ml 的 THF 中与 300 mg 的 TBAF 反应 1 小时。将 10 ml 水添加至该反应溶液中。接着用乙酸乙酯萃取，在 MgSO₄ 上干燥并蒸发浓缩。产物在硅胶上进行色谱纯制。得到 4-羟基-17 β -[全氢吡喃-2-基]氧基]雌-4-烯-3-酮。

步骤 5: 3-氧代-17 β -[全氢吡喃-2-基]氧基]雌-4-烯-4-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (22)

类似于实施例 5 根据方法 3，由 4-羟基-17 β -[全氢吡喃-2-基]氧基]雌-4-烯-3-酮和 3-氨磺酰基苯甲酰氯起始得到所述物质。

步骤 6: 3-氧代-17 β -羟基雌-4-烯-4-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (21)

将 500 mg 的 3-氧代-17 β -[全氢吡喃-2-基]氧基]雌-4-烯-4-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯溶解在 25 ml 丙酮中，然后在室温下与 3 ml 的 10% HCl 反应 1 小时。将 10 ml 饱和 Na₂CO₃ 溶液添加至该反应溶液中。接着蒸馏除去丙酮，并用乙酸乙酯萃取，在 MgSO₄ 干燥蒸发浓缩。产物在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代-17 β -羟基雌-4-烯-4-基 3'-氨磺酰基苯甲酸酯 (21)。

¹H-NMR (DMSO-D₆): 0.71 (s, 3H, H-18), 3.46 (m, 1H, H-17 α), 4.50 (d, 1H, 4-OH), 7.57 (s, 2H, NH₂), 7.75-8.44 (m, 4H, H-Ar).

实施例 22: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-4'-氨磺酰基苯甲酸酯 (23)

将 1.0 g 睾酮溶解在 20 ml 吡啶中。添加 1.5 g 的 2-氯-4-氨磺酰基苯甲酸、250 mg 的 p-甲苯磺酸和 1.5 g 的 DCC 后，在室温下搅拌 48 小时。接着添加 100 ml 水和 30 ml 的 CHCl₃。用 10% HCl 略微酸化(pH = 5)。沉淀物进行过滤，并用 CHCl₃ 重新洗涤。有机相用 10% NaHCO₃ 溶液分层，并用饱和 NaCl 溶液洗涤，在 MgSO₄ 上干燥，过滤，蒸发浓缩并在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 2'-氯-4'-氨磺酰基苯甲酸酯。

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.89 (s, 3H, H-18), 1.16 (s, 3H, H-19), 4.80 (t, 1H, H-17), 5.64 (s, 1H, HC=), 7.64 (s, 2H, NH₂)

实施例 23: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-羧基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (24)

将 1.0 g 睾酮溶解在 3.5 ml 吡啶中。添加 1.1 g 的 5-氨磺酰基间苯二酸和 880 mg 的 EDC 后, 在室温下搅拌 48 小时。添加 10 ml 水。用 10% HCl 酸化。过滤出沉淀物, 用水洗涤并干燥。在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-羧基-4'-氨磺酰基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.96 (s, 3H, H-18), 1.17 (s, 3H, H-19), 4.84 (t, 1H, H-17), 5.64 (s, 1H, HC=), 7.62 (s, 2H, NH₂), 7.72, 8.45 (2H, NH₂)

实施例 24: 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-脲基-5'-氨磺酰基苯甲酸酯 (25)

将 1.0 g 睾酮溶解在 3.5 ml 吡啶中。添加 1.1 g 的 5-氨磺酰基间苯二酸单酰胺和 880 mg 的 EDC 后, 在室温下搅拌 48 小时。添加 10 ml 水。用 10% HCl 进行酸化。沉淀物过滤, 用水洗涤, 并干燥。在硅胶上进行色谱纯制。得到 3-氧代雄-4-烯-17 β -基 3'-脲基-4'-氨磺酰基苯甲酸酯。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 0.95 (s, 3H, H-18), 1.17 (s, 3H, H-19), 4.83 (t, 1H, H-17), 5.64 (s, 1H, HC=), 7.55 (s, 2H, NH₂), 8.35-8.64 (3s, 3H, CH)

文献

(1) Moordian, A. D., Morley, J. E.和 Korenman, S. G. (1987) Biological Actions of Androgens. *Endocr. Rev.* **8**, 1-27.

(2) Rommerts, F. F. G. (1990) Testosterone: An Overview of Biosynthesis, Transport, Metabolism and Nongenomic Actions. In: Nieschlag, E.和 Behre, H. M. (编辑) Testosterone: Action, Deficiency, Substitution. 第 2 版 (1998), Springer, Berlin Heidelberg, 第 1 章, 1-31; Wilson, J. D., Griffin, J. E., Russell, D. W. (1993) Steroid 5 α -Reductase 2 Deficiency. *Endocr. Rev.* **14**, 577-93.

(3) Jost, A. (1946) Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin: III. Role des gonades foetales dans la differenciation sexuelle somatique. [兔胎儿性别分化的研究: III. 胎儿性腺在身体性别分化中的作用] *Arch Anat micr Morph exp*; **36**, 271-315; Neumann, F., Berswordt-Wallrabe, R., Elger, W., Steinbeck, H., Hahn, J. D., 等人 (1970) Aspects of Androgen-Dependent Events as Studied by Antiandrogens. *Recent Prog. Horm. Res.* **26**, 337-410; Neumann, F., Elger, W., Kramer, M. (1966) Development of a Vagina in

Male Rats by Inhibiting Androgen Receptors with an Anti-androgen During the Critical Phase of Organogenesis. *Endocrinology* **78**(3), 628-32.

(4) Liu, P. Y.和 Handelsman, D. J. (1990) Androgen Therapy in Non-gonadal Disease. In: Nieschlag, E.和 Behre, H. M. (编辑) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 第2版 (1998), Springer, Berlin Heidelberg, 第17章, 473-512.

(5) Quigley, C. A. (1990) The Androgen Receptor: Physiology and Pathophysiology. In: Nieschlag, E.和 Behre, H. M. (编辑) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 第2版 (1998), Springer, Berlin Heidelberg, 第2章, 33-106.

(6) Cardim, H. J. P., Lopes, C. M. C., Giannella-Neto, D., da Fonseca, A. M.和 Pinotti, J. A. (2001), The Insulin-like Growth Factor-I System and Hormone Replacement Therapy. *Fertility and Sterility* **75**(2), 282-7; Liu, P. Y.和 Handelsman, D. J. (1990) Androgen Therapy in Non-Gonadal Disease. In: Nieschlag, E., and Behre, H. M. (编辑) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 第2版 (1998), Springer, Berlin Heidelberg, 第17章, 473-512.

(7) Rommerts, F. F. G. (1990) Testosterone: An Overview of Biosynthesis, Transport, Metabolism and Nongenomic Actions. In: Nieschlag, E.和 Behre, H. M. (编辑) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 第2版 (1998), Springer, Berlin Heidelberg, 第1章, 1-31.

(8) Moordian, A. D., Morley, J. E.和 Korenman, S. G. (1987) Biological Actions of Androgens. *Endocr. Rev.* **8**, 1-27.

(9) Arlt, W., Callies, F.和 Allolio, B. (2000), DHEA Replacement in Women with Adrenal Insufficiency – Pharmacokinetics, Bioconversion and Clinical Effects on Well-Being, Sexuality and Cognition. *Endocr. Res.* **26**(4), 505-11.

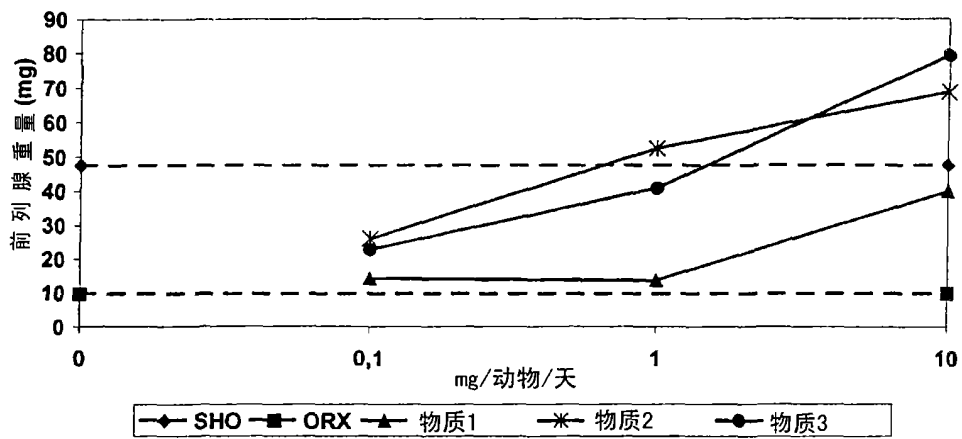
(10) Liu, P. Y.和 Handelsman, D. J. (1990) Androgen Therapy in Non-Gonadal Disease. In: Nieschlag, E.和 Behre, H. M. (编辑) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 第2版 (1998), Springer, Berlin Heidelberg, 第17章, 473-512.

(11) Nieschlag, E.和 Behre, H. M. (1990) Pharmacology and Clinical Uses of Testosterone. In: Nieschlag, E.和 Behre, H. M. (编辑) *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 第2版 (1998), Springer, Berlin Heidelberg, 第10章, 293-328.

(12) C. Ladolfi, M. Marchetti, G. Ciocci和 C. Milanese, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* **38**, 169-172 (1997).

实验 I

附属性腺(前列腺)的生长/Hershberger实验



物质 1: MENT

物质 2: 化合物 (12)

物质 3: 化合物 (18)

图 1

实验I

血清中的rLH含量的测定

物质 1: MENT

物质 2: 化合物 (12)

物质 3: 化合物 (18)

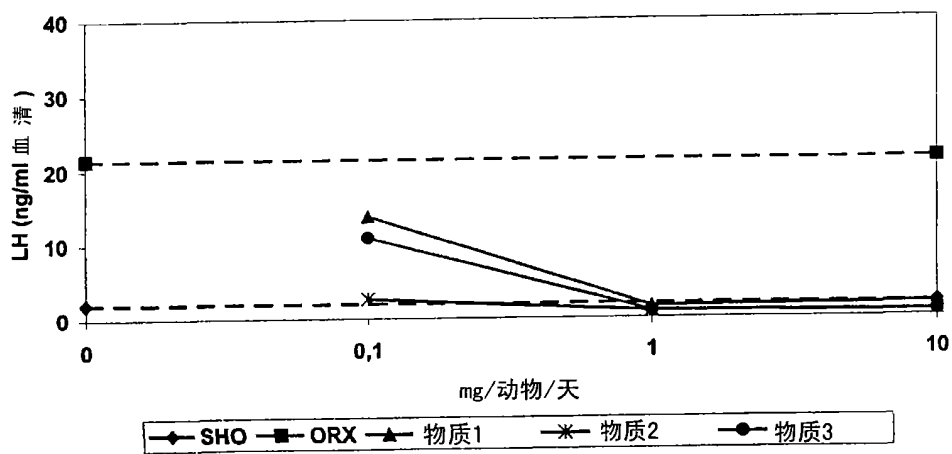


图2

实验 I

血浆中HDL-胆固醇含量的测定

物质 1: MENT

物质 2: 化合物 (12)

物质 3: 化合物 (18)

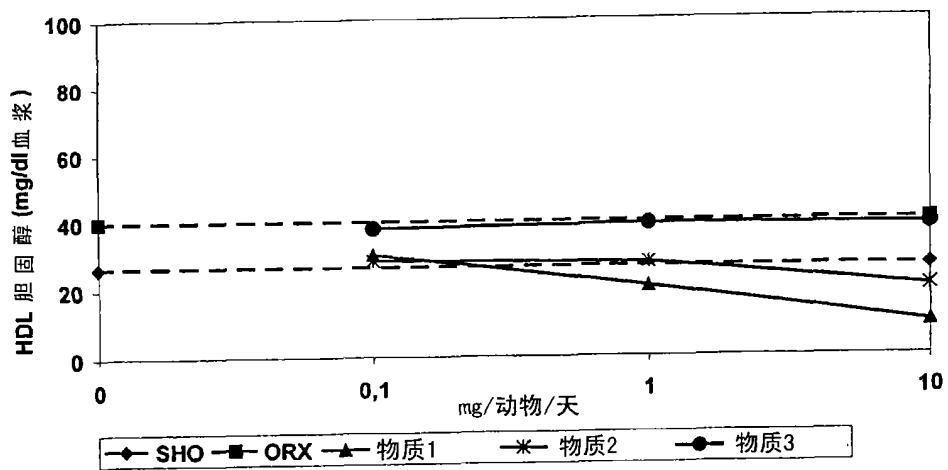


图3

实验 II

附属性腺(前列腺)的生长/Hershberger实验

物质1: MENT

物质2: 化合物 (12)

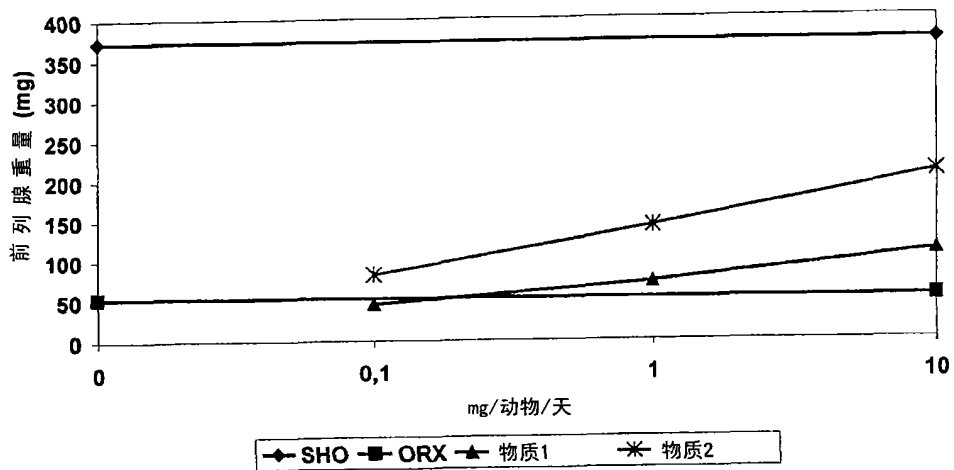


图4

实验 II

血清中的rLH含量的测定

物质 1: MENT

物质 2: 化合物 (12)

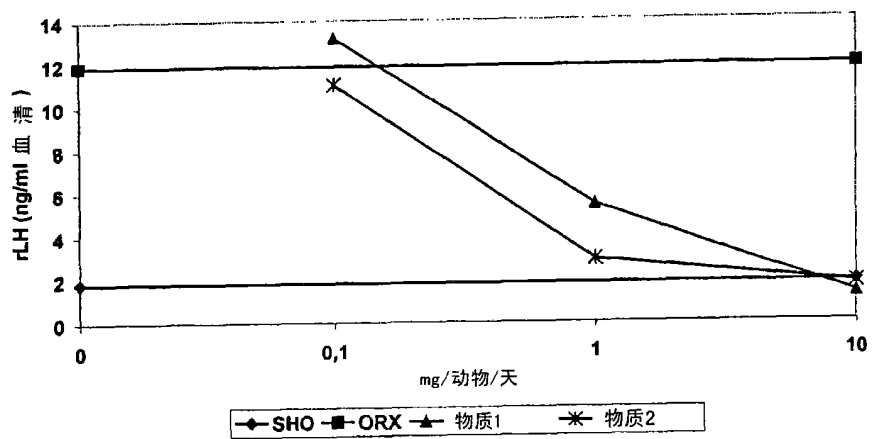


图5

实验 II

血浆中HDL-胆固醇含量的测定

物质 1: MENT

物质 2: 化合物 (12)

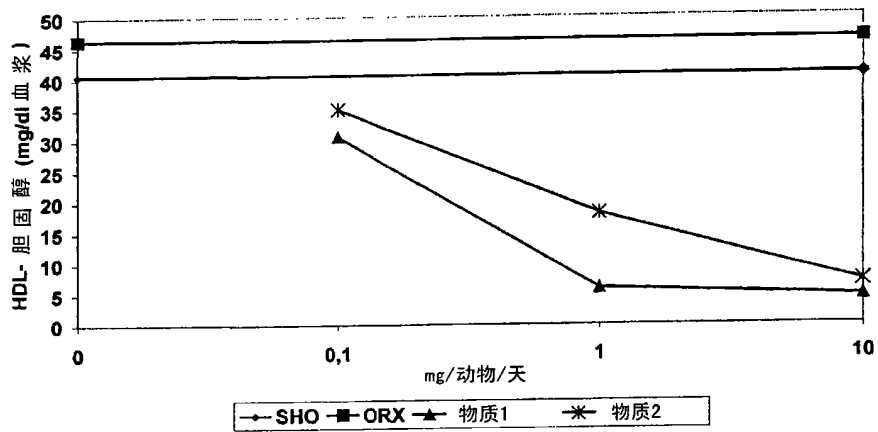


图6

实验11

血清中MENT含量的测定

物质 1: MENT

物质 2: 化合物 (12)

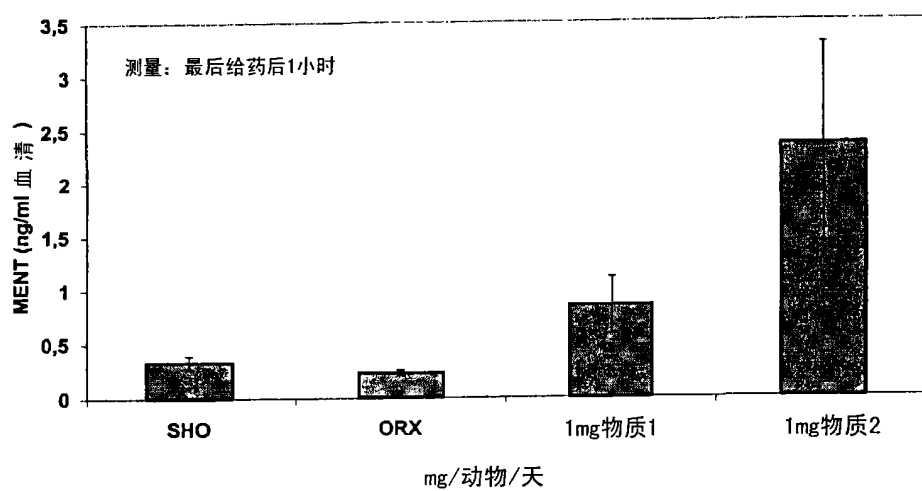


图7

实验III

附属性腺(前列腺)的生长/Hershberger实验

1: MENT

物质 2: 化合物 (12)

物质 4: 化合物 (5)

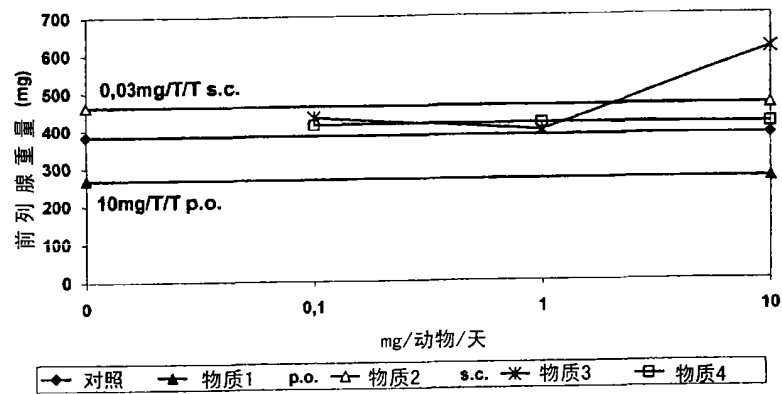


图8

实验III

血清中rLH含量的测定

物质 1: MENT

物质 2: 化合物 (12)

物质 4: 化合物 (5)

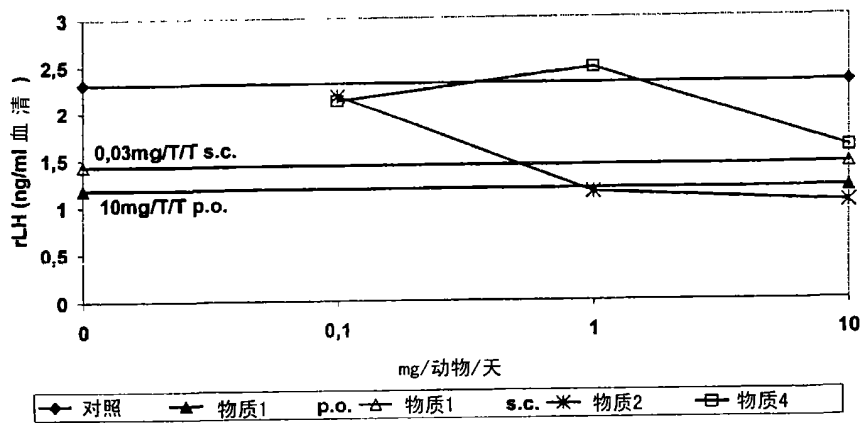


图9

实验III

血清中睾酮含量的测定

物质 2: 化合物 (12)

物质 4: 化合物 (5)

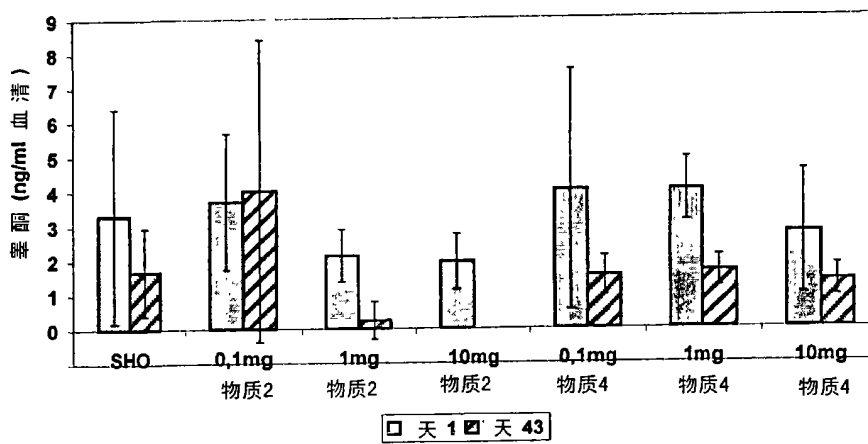


图10

实验III

血清中HDL-胆固醇含量的测定

物质 2: 化合物 (12)

物质 4: 化合物 (5)

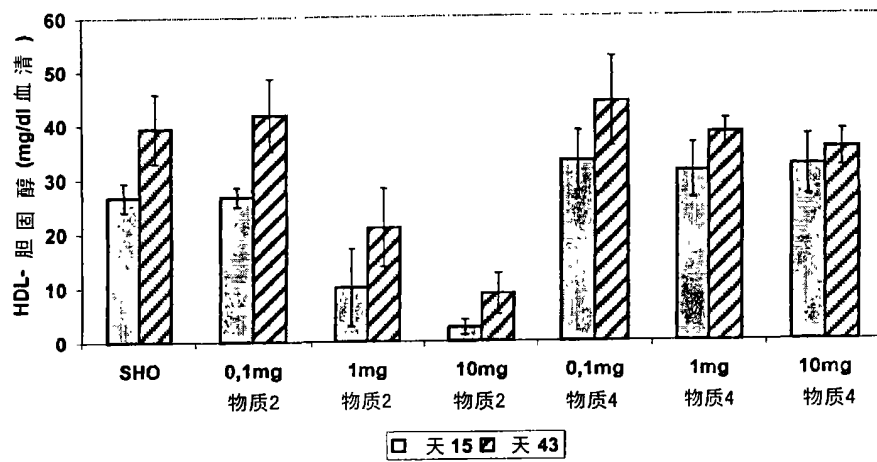


图 11