

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07J 31/00

A61K 31/57 C07J 7/00

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98804766.7

[43]公开日 2000 年 5 月 24 日

[11]公开号 CN 1254343A

[22]申请日 1998.4.28 [21]申请号 98804766.7

[30]优先权

[32]1997.5.2 [33]US[31]08/850876

[86]国际申请 PCT/US98/08485 1998.4.28

[87]国际公布 WO98/50415 英 1998.11.12

[85]进入国家阶段日期 1999.11.2

[71]申请人 美国家用产品公司

地址 美国新泽西州

[72]发明人 R·H·W·本德尔 H·弗勒特彻三世

W·Z·J·黄 M·Z·卡甘

S·M·沙

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

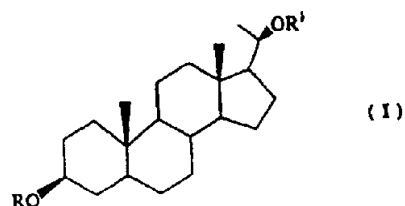
代理人 关立新 周慧敏

权利要求书 4 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 孕甾 3,20-二醇--或二-硫酸酯

[57]摘要

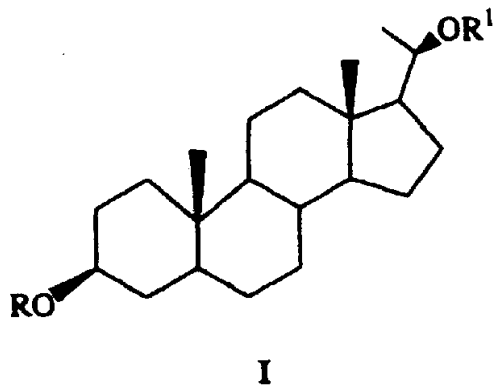
本发明提供具有式(I)的化合物,其中 R 和 R¹各自独立地是氢或 SO₃⁻X⁺;X⁺是碱金属,碱土金属,铵,含有 1—6 个碳原子的烷基铵,各烷基中含有 1—6 个碳原子的二烷基铵,各烷基中含有 1—6 个碳原子的三烷基铵或者各烷基中含有 1—6 个碳原子的四烷基铵;前提是 R 和 R¹两者不都是氢,其用作促孕剂。



ISSN 1000-4274

权 利 要 求 书

1. 具有下式的化合物:



其中

R 和 R¹ 各自独立地是氢或 SO₃⁻X⁺;

X⁺ 是碱金属, 碱土金属, 铵, 含有 1 - 6 个碳原子的烷基铵, 各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的二烷基铵, 各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的三烷基铵或者各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的四烷基铵;

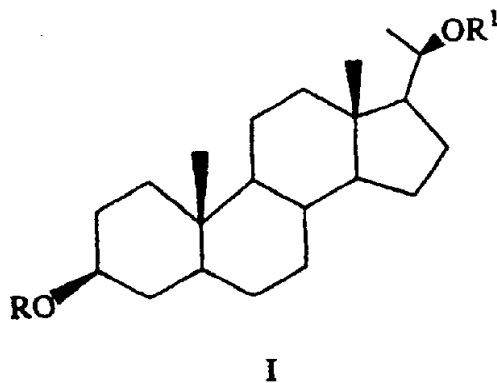
前提是 R 和 R¹ 两者不都是氢。

2. 权利要求 1 的化合物, 其是 5 α - 孕甾 - 3 β , 20 β - 二醇 3 - 硫酸酯钠盐, 其中所述化合物纯度大于 1%。

3. 权利要求 1 的化合物, 其是 5 α - 孕甾 - 3 β , 20 β - 二醇 20 - 硫酸酯钠盐, 其中所述化合物纯度大于 1%。

4. 权利要求 1 的化合物, 其是 5 α - 孕甾 - 3 β , 20 β - 二醇 3, 20 - (双) 硫酸酯(二)钠盐, 其中所述化合物纯度大于 1%。

5. 主要由具有下式化合物构成的物质的组合物:



其中

R 和 R¹ 各自独立地是氢或 SO₃⁻ X⁺;

X⁺ 是碱金属,碱土金属,铵,含有 1 - 6 个碳原子的烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的二烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的三烷基铵或者各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的四烷基铵盐;

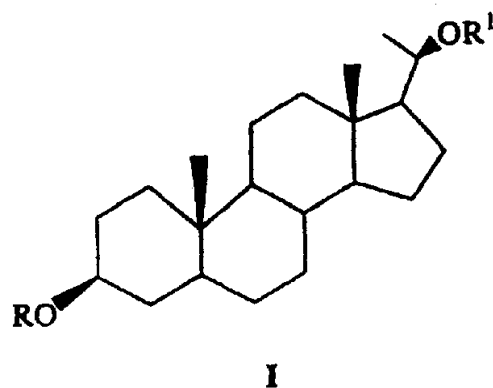
前提是 R 和 R¹ 两者不都是氢。

6. 权利要求 5 物质的组合物,其是 5α - 孕甾 - 3β,20β - 二醇 3 - 硫酸酯钠盐。

7. 权利要求 5 物质的组合物,其是 5α - 孕甾 - 3β,20β - 二醇 20 - 硫酸酯钠盐。

8. 权利要求 5 物质的组合物,其是 5α - 孕甾 - 3β,20β - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯(二)钠盐。

9. 一种药物组合物,其含有具有下式的化合物和药用载体:



其中

R 和 R¹ 各自独立地是氢, SO₃H 或 SO₃⁻ X⁺;

X⁺ 是碱金属,碱土金属,铵,含有 1 - 6 个碳原子的烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的二烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的三烷基铵或者各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的四烷基铵;

前提是 R 和 R¹ 两者不都是氢。

10. 一种药物组合物,其含有至少 1% 的权利要求 1 - 4 任一项定义的化合物。

11. 对需要的哺乳动物提供促孕治疗的方法,包括给与所述哺乳动物促孕有效量的权利要求 1 - 4 任一项定义的化合物。

12. 一种治疗或抑制需要治疗的哺乳动物癌症,中枢神经系统失调,痴呆,或早老性痴呆的方法,包括给与所述哺乳动物有效量的权利要求1-4任一项定义的化合物。

13. 权利要求1-4任一项定义的化合物作为药物的用途。

5 14. 权利要求1-4任一项定义的化合物在制备对哺乳动物提供促孕治疗或者治疗或抑制哺乳动物癌症,中枢神经系统失调,痴呆,或早老性痴呆的药物中的用途。

15. 制备其中A和B各自独立地是硫酸酯盐的式I的化合物的方法,包括:

10 a) 将合适的 5α -孕甾-3,20-二醇3,20-(双)硫酸酯转化为药学可接受盐,

b) 将 5α -孕甾-3,20-二醇3,20-(双)硫酸酯的药学可接受盐转化为合适的 5α -孕甾-3,20-二醇3,20-(双)硫酸酯的不同的药学可接受盐,或者

15 c) 直接将合适的 5α -孕甾-3,20-二醇转化为 5α -孕甾-3,20-二醇3,20-(双)硫酸酯的期望的药学可接受盐。

16. 制备其中A和B之一是硫酸酯盐和另一个是氢的式I的化合物的方法,包括:

a) 将合适的 5α -孕甾-3,20-二醇单硫酸酯转化为药学可接受盐,

20 b) 将合适的 5α -孕甾-3,20-二醇单硫酸酯的药学可接受盐转化为合适的 5α -孕甾-3,20-二醇单硫酸酯的不同的药学可接受盐,

c) 将相应的 5α -孕甾-3-醇,20-酮单硫酸酯盐或 5α -孕甾-3-酮,20-醇单硫酸酯盐转化为期望的 5α -孕甾-3,20-二醇-3-硫酸酯盐或 5α -孕甾-3,20-二醇-20-硫酸酯盐,

25 d) 将 5α -孕甾-3,20-二醇转化为期望的 5α -孕甾-3,20-二醇单硫酸酯的期望的药学可接受盐,

e) 将相应的20保护的 5α -孕甾-3,20-二醇-3-硫酸酯盐或3保护的 5α -孕甾-3,20-二醇-20-硫酸酯盐去保护,或者

30 f) 通过转化将合适的 5α -孕甾-3,20-二醇-单硫酸酯的药学可接受盐的一种立体异构体转化为另一种异构体。

17. 制备其中A和B至少一个是游离的硫酸的式I的化合物的方法,包括将相应的羟基化合物磺酰化。

18. 制备其中 A 和 B 两者都是羟基的式 I 的化合物的方法,包括将相应的 3,20 - 二酮化合物还原。

说明书

孕甾 3,20 - 二醇 - - 或二 - 硫酸酯

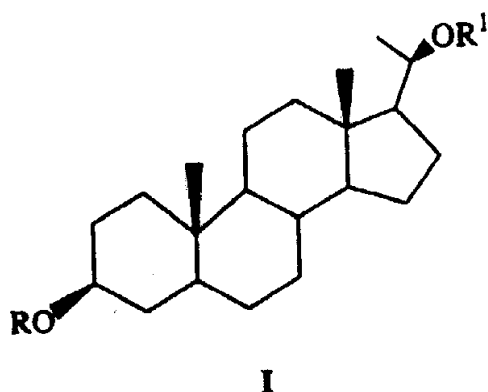
发明背景

基本上纯的和低毒性的天然存在的雌激素组合物例如妊马雌酮 (PREMARIN, 共轭的马科雌激素) 的用途已经成为减轻雌激素缺乏妇女绝经综合征, 骨质疏松/骨质减少和其它激素相关失调的综合征治疗的优选药物。天然存在的雌激素组合物的雌激素成分通常鉴定为雌甾酮, 马烯雌甾酮, 马萆雌甾酮, 17- β -雌甾酮, 二氢马萆雌甾酮和 17- β -二氢马萆雌甾酮的硫酸酯(美国专利 2834712)。雌激素组合物通常用基本上中性的大约 6.5 - 7.5 的 pH 的有机酸或无机酸的碱金属盐缓冲或稳定。脲也曾经被用作稳定剂(美国专利 3608077)。美国专利 4154820 中讨论了加入抗氧化剂来稳定合成的共轭雌激素和使用三(羟基甲基)氨基甲烷(TRIS)的 pH 控制不能防止水解。

这里所公开的三种化合物, 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇 3-硫酸酯钠盐, 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇 20-硫酸酯钠盐, 和 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇 3,20-(双)硫酸酯(二)钠盐, 是妊马雌酮(共轭的马科雌激素)的最小成分。D. Banerjee 在 Ind. Chim. Belge. Suppl. 2:435(1959)中公开了 3 β -羟基-5,7,9-雌三烯-17-酮的制备;但是对于此化合物没有提出用途。

本发明描述

根据本发明, 提供具有下面结构的化合物:



其中

R 和 R¹ 各自独立地是氢或 SO₃⁻ X⁺;

X^+ 是碱金属,碱土金属,铵,含有 1 - 6 个碳原子的烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的二烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的三烷基铵或者各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的四烷基铵;

前提是 R 和 R^1 两者不都是氢。

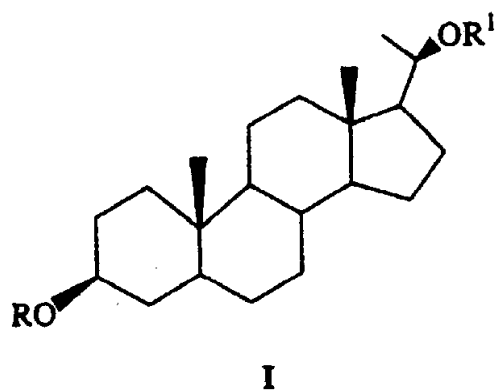
5 碱金属盐包括钠盐和钾盐,特别优选的是钠盐。碱土金属盐包括钙盐和镁盐。合适的烷基包括甲基,乙基,丙基,丁基,戊基和己基,优选的烷基是甲基和乙基。基团中存在多于一个烷基时,其可以是相同或不同的。优选的三烷基铵盐是三甲基铵盐和三乙基铵盐。

本发明盐优选纯度大于 1%。

10 因为 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 3 - 硫酸酯钠盐, 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 20 - 硫酸酯钠盐,和 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯(二)钠盐,是妊马雌酮(共轭的马科雌激素)的最小成分,本发明也提供了纯度大于的 1% 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 3 - 硫酸酯钠盐,纯度大于 1% 的 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 20 - 硫酸酯钠盐,和纯度大于 1% 的 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯(二)钠盐。

15 本发明也提供了主要由 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 3 - 硫酸酯钠盐构成的化合物,主要由 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 20 - 硫酸酯钠盐构成的化合物,和主要由 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯(二)钠盐构成的化合物。

20 本发明进一步提供主要由具有下面结构式的化合物构成的物质的组合物:

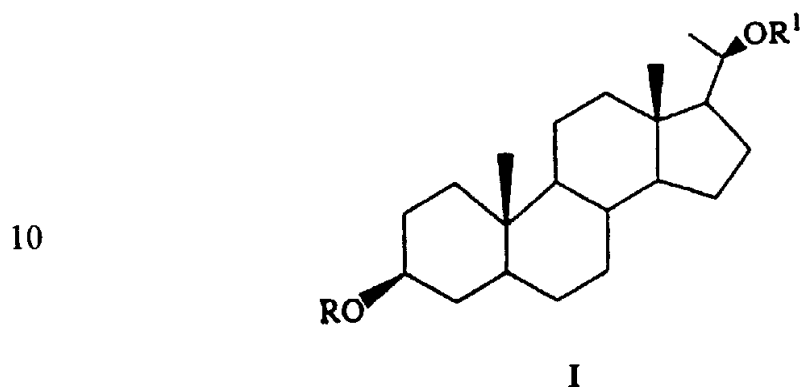


30 其中
R 和 R^1 各自独立地是氢或 $SO_3^- X^+$;

X^+ 是碱金属,碱土金属,铵,含有 1 - 6 个碳原子的烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的二烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的三烷基铵或者各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的四烷基铵;

前提是 R 和 R^1 两者不都是氢。

5 本发明另外提供使用具有下面结构式的化合物作为促孕剂的方法:



其中

15 R 和 R^1 各自独立地是氢, SO_3H 或 $SO_3^- X^+$;

X^+ 是碱金属,碱土金属,铵,含有 1 - 6 个碳原子的烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的二烷基铵,各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的三烷基铵或者各烷基中含有 1 - 6 个碳原子的四烷基铵。

20 本发明进一步提供含有式 I 的化合物的组合物。特别是提供了含有至少 1% 式 I 的化合物的组合物。本发明的一个方面提供了其中唯一的促孕剂是式 I 的化合物的组合物。本发明的实施方案包括其中唯一的活性化合物是式 I 的化合物的组合物。在这些实施方案中可以包括其它赋形剂和载体,但是没有另外的活性物质。

25 本发明还提供了制备式 I 的化合物的方法。提供了制备 5 α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯(二)钠盐(即其中 A 和 B 各自独立地是硫酸酯盐的化合物)的方法,包括:

a) 将合适的 5 α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯转化为药学可接受盐,

30 b) 将 5 α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯的药学可接受盐转化为合适的 5 α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯的不同的药学可接受盐,或者

c) 直接将合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇转化为 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯的期望的药学可接受盐。

5 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯可以通过用合适的碱中和酸而转化为药学可接受盐, 所述合适的碱是例如碱金属碳酸盐、碱土金属碳酸盐或伯、仲、叔或季胺的碳酸盐。碱金属或碱土金属盐可以通过使用合适的碱金属氢化物例如氢化钠, 氰化钾或氢化锂制备。

合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯的药学可接受盐通过置换, 通过离子交换树脂或者通过双降解(转移)而转化为不同的药学可接受盐。用强碱置换弱碱可以用来例如使用合适的碱例如氢氧化物
10 将胺盐转化为碱金属盐或碱土金属盐。例如三烷基胺盐例如三乙基胺盐可以通过用碱金属氢氧化物例如氢氧化钠水溶液处理而转化为碱金属盐例如钠盐。置换可以用离子交换树脂进行。或者可以通过双降解将一种盐转化为另一种盐, 例如碱土金属盐例如钙盐可以用碱金属盐置换。例如 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯的钙盐可以溶解于水后
15 加入例如碳酸钠。不溶性碳酸钙然后沉淀出, 得到期望的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯的钠盐。

期望的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 3,20 - (双)硫酸酯的药学可接受盐可以通过直接转化合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇来制备。可以通过使其与合适的胺三氧化硫复合物, 例如三烷基胺三氧化硫(例如三乙基胺
20 三氧化硫复合物)反应以得到相应的三烷基胺盐(例如三乙基胺盐)来进行。如果需要, 这种盐然后转化为如上所述的本发明另一种盐。

本发明还提供了制备 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 - 3 - 硫酸酯盐或 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 - 20 - 硫酸酯盐(即其中 A 和 B 之一是硫酸酯盐和另一个是氢的化合物)的方法, 包括:

25 a) 将合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇单硫酸酯转化为药学可接受盐,

b) 将合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇单硫酸酯的药学可接受盐转化为合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇单硫酸酯的不同的药学可接受盐,

c) 将相应的 5α - 孕甾 - 3 - 醇, 20 - 酮单硫酸酯盐或 5α - 孕甾 - 3 - 酮, 20 - 醇单硫酸酯盐转化为期望的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 - 3 - 硫酸酯盐或 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 - 20 - 硫酸酯盐。
30

d) 将 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇转化为期望的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇单硫酸酯的期望的药学可接受盐,

e) 将相应的 20 保护的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 - 3 - 硫酸酯盐或 3 保护的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 - 20 - 硫酸酯盐去保护,或者

f) 通过转化将合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 - 单硫酸酯的药学可接受盐的一种立体异构体转化为另一种异构体。

5 可以通过类似于上文描述的方法进行合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇单硫酸酯向药学可接受盐的转化和合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇单硫酸酯的药学可接受盐向合适的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇单硫酸酯的不同的药学可接受盐的转化。

10 5α - 孕甾 - 3 - 醇,20 - 酮单硫酸酯盐或 5α - 孕甾 - 3 - 酮 - 20 - 醇单硫酸酯盐可以通过用合适的还原剂例如 LiBH_4 还原而转化为期望的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇 - 单硫酸酯盐。如果需要,一种立体异构体可以通过转化而转化为另一种异构体,例如通过 MITSUNOBU 转化。

5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇可以通过类似于上面描述的方法直接转化为期望的 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇单硫酸酯的期望的药学可接受盐。

15 为了制备期望的 5α - 孕甾 - 3 - 醇,20 - 酮,必须保护第二个羟基。这可以通过常规方法使用最终要被去除以提供产物的合适的保护基来实现。

20 本发明还提供了制备式 I 的游离的硫酸酯(即其中至少 A 和 B 之一是游离的硫酸的化合物)的方法,包括使用例如硫酸,氯代硫酸或氨基磺酸将相应的羟基化合物磺酰化。或者可以调节相应的单或双硫酸酯的盐的 pH,以提供期望的游离酸。

本发明还提供了制备 5α - 孕甾 - 3,20 - 二醇(即其中 A 和 B 两者都是羟基的化合物)的方法,包括使用合适的还原剂例如 LiBH_4 还原相应的 3,20 - 二酮化合物。

25 本发明还提供了通过化学方法制备的式 I 的化合物,特别是根据上面描述的方法制备的那些化合物。本发明还提供了通过这样的方法可获得的式 I 的化合物。

30 本发明的化合物可以根据方案 I - III 的方法从容易获得的起始物制备。例如,根据方案 I,在室温下在合适的溶剂例如四氢呋喃中,用 2 或多当量的三乙胺:三氧化硫试剂处理商售 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇(1)[D. M. Glick 和 H. Hirschmann, 有机化学 (J. Org. Chem.)27,3212(1962)],得到 5α - 孕甾 - $3\beta,20\beta$ - 二醇(双)硫酸酯,(双)

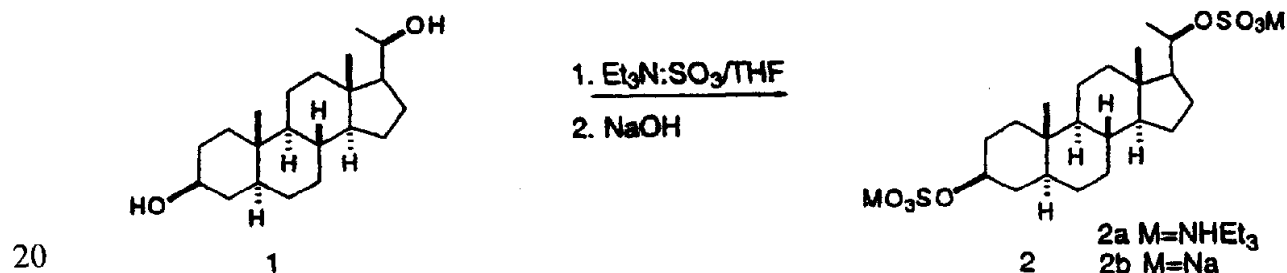
三乙基铵盐(2a)。该三乙基铵盐(2a)通过离子交换色谱(Dowex 50 × 8, Na⁺形式)转化为钠盐(2b)。

根据方案 II, 用 1 或多当量的三乙胺:三氧化硫试剂处理商售 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇-3-乙酸酯(3) [W. Klyne 和 D. H. R. Barton, J. Am. Chem. Soc. 71,1500(1949)], 得到 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇-3-乙酸酯-20-硫酸酯, 三乙基铵盐(4)。该三乙基铵盐(4)用甲醇/氢氧化钠水溶液处理, 得到 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇-20-硫酸酯钠盐(5)。

根据方案 III, 用 1 或多当量的三乙胺:三氧化硫试剂处理商售 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇-20-乙酸酯(6) [根据 A. Butenandt 和 J. Schmidt, Chem. Ber. 67,1893(1934)的方法从 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇-二乙酸酯制备], 得到 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇-20-乙酸酯-3-硫酸酯, 三乙基铵盐(7)。该三乙基铵盐(7)用甲醇/氢氧化钠水溶液处理, 得到 5 α -孕甾-3 β ,20 β -二醇-3-硫酸酯, 钠盐(8)。

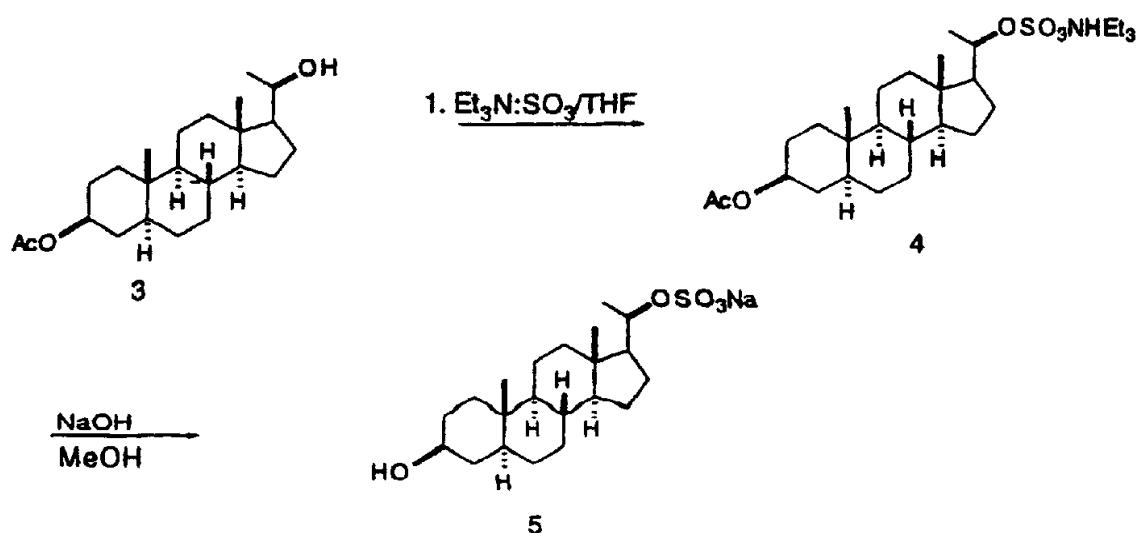
15

方案 I



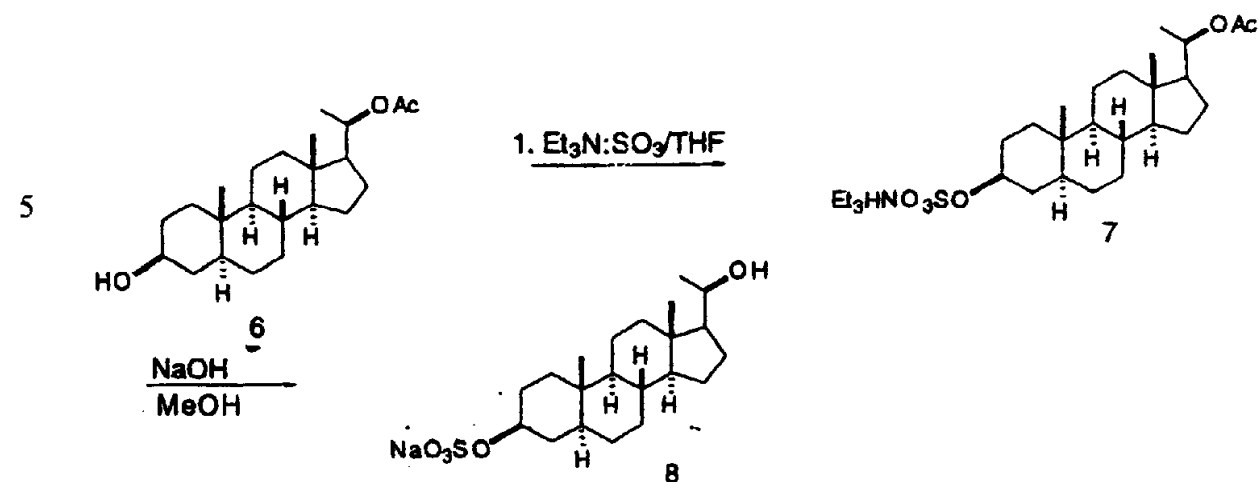
方案 II

25



30

方案 III



本发明代表性化合物(5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇)的促孕活性用体外标准药理学试验方法评价。下面简要描述使用的方法和获得的结果。

15 这些标准药理学试验方法的结果证明本发明化合物是促孕的。在该试验方法中,以在 T47D 细胞(表达高水平雌甾酮受体的人乳腺癌细胞系)中碱性磷酸酶活性的刺激作用为基础定性测定化合物的促孕活性。这是一种完好建立的实验方法,其中孕激素受体和活性孕激素受体刺激应答对于细胞是内源性的。细胞在低血清基质中预先调节一天后用试验化合物处理。处理后 24 小时测定碱性磷酸酶活性。参考孕激素,例如孕甾酮和 醋酸甲羟孕酮,诱导出活性只需要低纳摩尔浓度的碱性磷酸酶的诱导作用的 30 - 60 倍。孕激素诱导的碱性磷酸酶活性被孕激素受体拮抗剂例如 RU486 阻断或抑制,表明应答的特异性。当在该试验方法中评价时,5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇具有 $5 \times 10^{-5} \text{IC}_{50}$,证明促孕活性。

25 本发明化合物的神经保护和认知提高效果用体外标准药理学试验方法评价,该方法以钙和钾通道流为基础测定作为本发明代表性化合物的 5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇的效果。简要地说,使用下面的方法。

30 使用全细胞记录技术记录在培养的海马神经元的钙和钾流。对要评价的化合物每天更新 400 μM 乙醇原种溶液。用盐水稀释试验化合物至最终浓度为 2 μM 。在每一个条件下从至少 10 个流道测定对照、试验化合物和洗出溶液中钙或钾流幅度。为了抵销钙流随着时间的减少,将对照和洗出流平均。含药物的流幅度除以平均的对照和洗出流以测定变化百分率。计算每种试验化合物的平均值、标准误差和误差,并且使用配对 T - 试验测定对照的显著性。5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇强化增加的

钾通道流相对于对照提高了 $19.95 \pm 3.46\%$ ($p=0.0005$), 表明 5α - 孕甾 - $3\beta, 20\beta$ - 二醇将神经元超极化, 从而使得它们更容易应答其它刺激。钙通道流相对于对照没有明显变化(相对于对照提高 $2.20 \pm 0.97\%$)。这些结果表明这些化合物在抗癫痫发作的保护中和在认知提高中是有用的。

5 本发明的化合物是促孕剂。以根据在标准药理学试验方法中得到的结果为基础, 本发明化合物用作口服避孕药(雄性和雌性), 用于激素替代治疗(特别是当与雌激素结合时), 用于治疗子宫内膜异位黄体期缺陷, 原发性乳腺和前列腺疾病和前列腺癌和子宫内膜癌。本发明的化合物也用于抗癫痫发作的保护, 认知提高, 用于治疗早老性痴呆, 痴呆, 与绝经相关的血管舒缩综合征, 和其它中枢神经系统失调。本发明的化合物进一步

10 用于刺激红细胞生成。

本发明的化合物可以单独用作唯一的治疗剂或者可以与其它试剂结合使用, 例如其他的雌激素, 孕激素或/和雄性激素。

15 本发明的化合物可以单独配制或者与给药的药物载体一起配制, 由化合物的溶解性和化学特性决定配制比例, 选择给药途径和标准药理学操作。药物载体可以是固体或液体。

固体载体包括一种或多种物质, 它们也可以用作矫味剂, 润滑剂, 增溶剂, 悬浮剂, 填充剂, 助流剂, 压制助力, 粘合剂或片剂崩解剂; 其也可以是制胶囊材料。在粉末剂中, 载体是一种研细的固体, 其与研细的活性成分

20 混合。在片剂中, 活性成分与具有必需的压缩性质的载体以合适的比例混合并且压制期望的形状和大小。粉末剂和片剂优选含有最多 99% 的活性成分。合适的固体载体包括例如磷酸钙, 硬脂酸镁, 滑石粉, 糖, 乳糖, 糊精, 淀粉, 明胶, 纤维素, 甲基纤维素, 羧甲基纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮, 低熔点蜡和离子交换树脂。

25 液体载体用于制备溶液, 悬浮液, 乳液, 糖浆, 酏剂和加压的组合物。活性成分溶解于或悬浮于药学可接受的液体载体, 例如水、有机溶剂、两者的混合物或者药学可接受油或脂肪。液体载体可以含有其它合适的药学添加剂, 例如加溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、矫味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。用于

30 口服和肠胃外给药的液体载体的合适的例子包括水(部分含有上述添加剂, 例如纤维素衍生物, 优选羧甲基纤维素钠溶液), 醇(包括一元醇和多元醇, 例如乙二醇)及其衍生物, 卵磷脂和油(例如精制花生油和椰子油)。对

于肠胃外给药,载体还可以是油性的酯例如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。在形成肠胃外给药的组合物的无菌液体中使用无菌液体载体。用于加压组合物的液体载体可以是卤化烃或者其它药学可接受抛射剂。

5 液体药物组合物是无菌溶液或悬浮液,可以通过例如肌内,腹膜内或皮下注射来应用。无菌溶液也可以静脉内给药。本发明化合物也可以以液体或固体组合物形式口服给药。

10 本发明化合物也可以以常规栓剂形式直肠或阴道给药。对于鼻内或支气管内吸入或吹入给药,本发明化合物可以配制成含水或部分含水溶液,其然后可以以气雾剂的形式应用。本发明化合物也可以通过使用含有活性化合物和对于活性化合物是惰性的对皮肤是无害的并且使递送试剂通过皮肤全身吸收到血液中的载体的透皮药贴经皮肤给药。该载体可以采取多种形式,例如乳膏,软膏,糊,凝胶和密封装置。乳膏和软膏可以是水包油或油包水型粘的液体或半固体乳液。糊剂由分散在含有合适的活性成分的石油或亲水性石油中的吸收性粉末组成。不同封闭装置可以
15 用来将活性成分释放到血液中,例如包裹有含有活性成分和有或没有载体的药物的半渗透膜,或者含有活性成分的基质。其它封闭装置是文献中已知的。

20 剂量要求随着所使用的具体组合物,给药途径,出现的症状的严重程度和要治疗的具体患者而不同。根据用标准药理学测定方法中获得的结果,计划的活性化合物的日剂量可以是 $0.02\mu\text{g/kg} - 750\mu\text{g/kg}$ 。一般情况下用小于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗。此后增加剂量直到达到所处条件下的最佳效果;口服,肠胃外,鼻或支气管内给药的精确剂量由给药医生凭对各个要治疗的患者的诊断经验确定。优选地,药物组合物是单位剂量形式,例如片剂或胶囊。在这样的形式中,组合物再分成含有
25 合适量的活性成分的单位剂量;单位剂量形式可以是包装的组合物,例如包装的粉末剂,管瓶,安瓿,预装药注射器或者含有液体的囊剂。单位剂量形式可以是例如胶囊或片剂本身,或者可以是包装形式中的合适量的任何这样的组合物。

下面提供本发明代表性化合物的制备。

30

实施例 1

5α -孕甾- $3\beta,20\beta$ -二醇-3,20-(双)硫酸酯(双)三乙基铵盐(2a)

将 5α -孕甾- $3\beta,20\beta$ -二醇(1)(3.0g, 9.375mmol)溶解于 360ml 四氢呋喃和 100ml 二氯甲烷。加入三氧化硫三乙胺复合物(10.8g, 39.6mmol),该溶液在室温下搅拌 20 小时。真空去除二氯甲烷。残余物在布氏漏斗 (Buchner funnel) 上过滤,用四氢呋喃洗涤并且干燥 20 小时,得到标题化合物,为白色固体(4.98g,78%)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ 0.70 (s, 3H), 0.75 (s, 3H), 1.18 (t, 18H), 1.55 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 2.15 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 3.09 (m, 12H), 3.93 (m, 1H), 4.06 (m, 1H);

m/z (ES 负) 479(M-H).

10

5α -孕甾- $3\beta,20\beta$ -二醇-3,20-(双)硫酸酯(双)钠盐(2b)

将粗产物三乙基铵盐(2a)溶解于 250ml 蒸馏水中,溶液通过离子交换柱(Dowex50X8 Na^+ 形式)。用 100ml 蒸馏水淋洗柱子,冻干洗脱液;6.8g(82.9%)。该产物在 100ml 甲醇中搅拌并过滤。真空浓缩滤液,用乙醚收集固体产物,在布氏漏斗上过滤并干燥,得到标题化合物,为白色固体(6.1g, 74%)。

15

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ 0.69 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 1.54 (m, 5H), 1.80 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.05 (m, 1H)

m/z (ES 负) 479 (M-H).

20

实施例 2

5α -孕甾- 3β -乙酰氧基- 20β -醇-20-硫酸酯,三乙基铵盐(4)

将 5α -孕甾- 3β -乙酰氧基- 20β -醇(7.5g, 20.63mmol)溶解于 700ml 四氢呋喃,并加入三氧化硫三乙胺复合物(13g, 47.7mmol)。混合物在室温下搅拌 20 小时并过滤。真空浓缩滤液,残余物用乙醚研制。在布氏漏斗上收集沉淀物,用乙醚洗涤并干燥,得到标题化合物,为白色固体(9.6g, 86%)。

25

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6)

δ 0.70 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 1.18 (t, 9H), 1.96 (s, 3H), 2.16 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 3.10 (q, 6H), 4.06 (m, 1H), 4.56 (m, 1H);

30

m/z (ES 负) 441 (M-H).

5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇 - 20 - 硫酸酯钠盐(5)

将粗产物三乙基铵盐(4)溶解于 300ml 甲醇并且加入 100ml 1N 氢氧化钠。将混合物搅拌 72 小时并在布氏漏斗上过滤粗产物并在真空下干燥 20 小时。该物质在 100ml 甲醇中搅拌并过滤。滤液用 400ml 乙醚稀
5 释,搅拌 18 小时并在布氏漏斗上过滤,得到标题化合物,为白色固体 (3.6g,48%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6)

δ 0.69 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), 2.17 (d, $J=12.7$ Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 4.41 (d, $J=4.6$ Hz, 1H);

m/z (ES 负) 399 (M-H);

10

($\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{SNa}$)元素分析: 计算值 C 59.69; H 8.35; 实测值 C 59.28; H 8.07.

实施例 3

5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇 - 20 - 乙酸酯 - 3 - 硫酸酯,三乙基铵
15 盐(7)

将 5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇 - 20 - 乙酸酯(6)(根据 A, Butenandt, J. Schmidt, Chem. Ber. 67,1893(1934)的方法从商售 5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇 - 二乙酸酯制备)(0.75g,21mmol)溶解于 10ml 四氢呋喃,并加入三氧化硫三乙胺复合物(0.45g,25mmol)。混合物在室温下搅拌 20 小时。加入
20 30ml 乙醚后形成沉淀,在布氏漏斗上收集沉淀物,用乙醚洗涤并干燥,得到标题化合物,为白色固体(0.8g, 70%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6)

δ 0.54 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 1.20 (t, 9H), 1.96 (s, 3H), 3.10 (q, 6H), 3.90 (m, 1H) 4.71 (m, 1H) 8.90 (s, 1H);

m/z (ES 负) 441 (M-H).

25

5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇 - 3 - 硫酸酯,钠盐(5)

将 5 α - 孕甾 - 3 β ,20 β - 二醇 - 20 - 乙酸酯 - 3 硫酸酯,三乙基铵盐(7)(1.3g, 24mmol)溶解于 50ml 20%氢氧化钠水溶液和 50ml 甲醇的混合物,混合物在室温下搅拌 30 小时,真空去除甲醇,用 300ml 正丁醇萃取
30 水溶液。丁醇溶液通过硅藻土过滤并真空浓缩,得到透明残余物。残余物溶解于乙醇并加入活性炭。混合物通过硅藻土过滤并真空浓缩,得到

固体残余物。残余物用 500ml 乙醚研制,在布氏漏斗上收集,干燥,得到标题化合物,为白色固体(0.8g, 79%)。

^1H NMR (300 MHz DMSO- d_6)

δ 0.68 (s, 3H), 0.78 (s, 3H), 1.10 (d, 3H), 1.83 (d, 1H) 2.11 (d, 1H) 3.48 (q, 1H),

5 3.93 (m, 1H), 4.06 (m, 1H) 4.34 (m, 1H)

m/z (ES 负) 399 (M).