

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶



[12] 发明专利申请公开说明书

C07J 1/00
C07J 43/00 C07J 41/00
C07J 31/00 C07J 21/00
C07J 17/00 A61K 31/56
A61K 31/58

[21] 申请号 96195360.8

[43]公开日 1998年8月12日

[11] 公开号 CN 1190404A

[22]申请日 96.6.6

[30]优先权

[32]95.6.6 [33]US[31]08/467,404

[86]国际申请 PCT/US96/10115 96.6.6

[87]国际公布 WO96/40043 英 96.12.19

[85]进入国家阶段日期 98.1.8

[71]申请人 科斯赛斯公司

地址 美国加利福尼亚

[72]发明人 R·B·尤帕萨尼 D·B·费克

D·J·霍根卡姆普 N·C·兰

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所
代理人 杨宏军

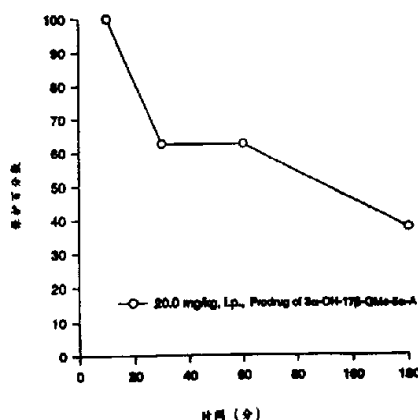
权利要求书 13 页 说明书 70 页 附图页数 1 页

[54]发明名称 雄甾烷和孕甾烷系列的神经活性甾族化合物

[57]摘要

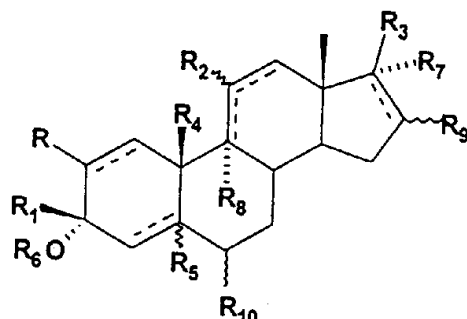
本发明涉及雄甾烷系列的 3 α -羟基, 17-(未)取代的衍生物和孕甾烷系列的 3 α -羟基, 21-取代的衍生物。这些衍生物可以在 GRC 上最新确定的位点作用, 因而以减轻服从 GRC-活性剂(如抑郁)和发作活性的紧张, 焦虑, 失眠, 心病的方式调节脑应激性。本发明的甾族衍生物具有结构通式(I), 其中 R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 和 R₁₀ 在说明书中进一步定义而虚线代表单键或双键。该结构包括雄甾烷, 孕甾烷(R₄=甲基), 19-去甲雄甾烷, 和去甲孕甾烷(R₄=H)。

表 1 大鼠口服吐活性的持续时间



权利要求书

1. 下式化合物:



或其药理上可接受的 3-酯;其中

R 是一个氢,氨基,巯基,亚磺酰基,磺酰基,卤素,低级烷氧基,烷基,取代的烷基,烯基,炔基或取代的炔基;

R₁ 是一个氢,烷基,烯基,炔基,卤代烷基,二卤代烷基,三卤代烷基,非强制性取代的芳基炔基,烷氧基烷基,氨基烷基,氰基,氰基烷基,硫代氰基烷基,叠氮基烷基,非强制性取代的芳基烷基,芳基烯基,非强制性取代的芳基,非强制性取代的芳烷基炔基,烷酰氧基炔基,非强制性取代的杂芳氧基炔基,氧代炔基或其缩酮,氰基炔基,非强制性取代的杂芳基炔基,羟基炔基,烷氧基炔基,氨基炔基,酰基氨基炔基,巯基炔基,羟基炔基二酸半酯或其盐,或炔氧基炔基;

R₂ 是一个氢,羟基,烷氧基,烷酰氧基,酯基,酮基或氨基;

R₃ 是一个氢,烷氧基,取代的烷氧基,烯氧基,氨基羰基,一烷基氨基羰基,二烷基氨基羰基,亚磺酰基,磺酰基,巯基,氨基磺酰基,炔氧基,非强制性取代的芳氧基,非强制性取代的芳基烷氧基,非强制性取代的乙酰基的 1,3-二氧戊环-4-酮,非强制性取代的乙酰基的 1,3-二噁烷-4-酮,非强制性取代的乙酰基的 1,3-氧硫杂环己烷-5-酮,非强制性取代的乙酰基的 1,3-oxathioan-5-酮, -O-C(O)-NR'R'', -C(O)-CH₂-Y-G, -C(O)-CH₂-O-D, -C(O)-CH₂-E, -C(O)-CH₂-Z-G, -C(O)-CH₂-Y'-Z-G, 或 -C(O)-CH₂-Y'-Z-A, 其中

R'和 R''独立地代表氢或非强制性取代的烷基,或与它们所连接

的氮原子一起形成 3-至 6-员杂环;

Y 是一个 S, SO 或 SO₂;

Y' 是一个 O, S, SO 或 SO₂;

Z 是一个烷基, 烯基或炔基;

G 是 C-连接的杂芳基, 非强制性取代的芳基, 含氮杂芳基的季铵盐或氨基取代的芳基的四级盐;

D 是 C-连接的杂芳基或含氮杂芳基的季铵盐;

E 是非强制性取代的芳基或氨基取代的芳基的四级盐;

A 是一个氨基, 酰氨基, 氰基, 硫代氰基, 叠氮基, 硝基, 羟基, 卤素, 羧基, 烷氧基, 烷氧羰基, 烷酰氧基, 氢, 硫酸基, 硫代硫酸基, 磺酸基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 或巯基;

R₄ 是一个氢或低级烷基,

R₅ 是氢, 或当双键存在于甾族环的 C4 和 C5 之间时, R₅ 不存在;

R₆ 是一个氢, 烷酰基, 氨基羰基或烷氧羰基;

R₇ 是一个氢, 卤素, 羟基, 烷氧基, 烷酰氧基或酯基;

R₈ 是一个氢或卤素;

R₉ 是一个氢, 卤素, 烷基, 烷氧基, 芳基烷氧基或氨基;

R₁₀ 是一个氢, 卤素, 烷基, 卤代烷基, 羟基, 烷氧基, 烷酰氧基, 酯基, 氰基, 硫代氰基或巯基; 而虚线指可以存在的单键或双键;

条件是:

当 R₃ 是 C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₆ 烯氧基而 R 是氢或 α-甲基时, R₁ 不是氢; 或

当 R₃ 是 C₁₋₄ 烷氧基 (C₁₋₄) 烷氧基时, R₁ 不是氢或 1-丙炔基; 或

当 R₃ 是氢而 R₂ 是氢, 羟基, 酮基或氨基时, R₁ 不是氢, 烷基或氰基烷基; 或

当 R₃ 是氨基羰基, 一烷基氨基羰基, 二烷基氨基羰基时, R₁ 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y-G$, 而 G 是 C -连接的杂芳基或非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-E$ 而 E 是非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 而 Y' 是 O , 且 G 是芳基时, R_1 不是氢; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 而 Y' 是 S, SO , 或 SO_2 且 G 是芳基时, R_1 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Z-G$ 时, R_1 不是氢; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ 而 Y' 是 O , 且 A 是氢, 卤素, 羧基, 烷氧羰基, 烷氧基, 氰基或氨基时, R_1 不是氢; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ 而 Y' 是 S, SO , 或 SO_2 , 且 A 是氢, 卤素, 羧基, 烷氧羰基, 或氨基时, R_1 不是氢或烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中

甾族环系的 C_4 和 C_5 之间的键是单键;

R 是一个氢, 卤素, 低级烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 炔基或取代的炔基;

R_3 是一个氢, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 非强制性取代的芳氧基, 非强制性取代的芳基烷氧基, $-O-C(O)-NR'R''$, $-C(O)-CH_2-Y-G$, $-C(O)-CH-O-D$, $-C(O)-CH-E$, $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 或 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$, 其中

R' 和 R'' 独立地代表氢或非强制性取代的烷基, 或与它们所连接的氮原子一起形成 5-或 6-员杂环;

R_5 是氢。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 条件是:

当 R_3 是 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烯氧基时, R_1 不是氢或甲基; 或

当 R_3 是氢而 R_2 是氢, 羟基, 酮基或氨基时, R_1 不是氢, 烷基或氰基烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y-G$, 而 G 是 C -连接的杂芳基或非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-O-E$ 而 E 是非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或甲基;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 而 G 是非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或烷基;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ 而 A 是氢, 卤素, 羧基, 烷氧羰基, 烷氧基, 氰基或氨基时, R_1 不是氢或烷基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中:

R 是一个氢, 氨基, 硫基, 亚磺酰基, 磺酰基, 卤素, 低级烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 烯基, 炔基或取代的炔基;

R_1 是一个氢, 烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 二卤代烷基, 三卤代烷基, 非强制性取代的芳基炔基, 烷氧基烷基, 氨基烷基, 氰基, 氰基烷基, 硫代氰基烷基, 叠氨基烷基, 非强制性取代的芳基烷基, 芳基烯基, 非强制性取代的芳基, 非强制性取代的芳烷基炔基, 烷酰氧基炔基, 非强制性取代的杂芳氧基炔基, 氧代炔基或其缩酮, 氰基炔基, 非强制性取代的杂芳基炔基, 羟基炔基, 烷氧基炔基, 氨基炔基, 酰基氨基炔基, 硫基炔基, 羟基炔基二酸半酯或其盐, 或炔氧基炔基;

R_2 是一个氢, 烷氧基, 酮基或二甲基氨基;

R_3 是一个烷氧基, 取代的烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 非强制性取代的芳氧基, 非强制性取代的芳基烷氧基, 或 $-O-C(O)-NR'R''$ 其中 R' 和 R'' 独立地代表氢或非强制性取代的烷基, 或一起形成 3-至 6-员杂环;

R_4 是一个氢或甲基,

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 和 R_{10} 各自是氢;

而虚线全表示单键;

条件是:

当 R_3 是 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烯氧基而 R 是氢或 α -甲基时, R_1 不是氢;或

当 R_3 是 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4})烷氧基时, R_1 不是氢或 1-丙炔基。

5. 权利要求 4 的化合物, 其中:



R 是一个氢, 卤素, 低级烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 炔基或取代的炔基;

R_3 是一个烷氧基, 取代的烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 非强制性取代的芳氧基, 非强制性取代的芳基烷氧基, 或 $-O-C(O)-NR'R''$ 其中 R' 和 R'' 独立地代表氢或非强制性取代的烷基, 或一起形成 5- 或 6- 员杂环;

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 R_3 是烷氧基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是取代的芳基乙炔基。

8. 权利要求 7 的化合物, 它是 3α -羟基- 3β -(4'-硝基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(4'-甲氧基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -[2-(3',4'-二甲氧基苯基)乙炔基]- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(4'-甲基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-三氟甲基苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(2'-甲氧基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-二甲基氨基苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-氟苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-乙酰基苯基)-乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -(4'-羧基苯基乙炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷乙基酯; 3α -羟基- 3β -(4'-乙酰氧基乙酰基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 或 3β -(4'-氟基苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷。

9. 权利要求 7 的化合物, 它是 3β -(4'-乙酰基苯基乙炔基)- 3α -羟基- 19 -去甲- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-羧基苯基乙炔基)- 3α -羟基- 19 -去甲- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷乙基酯; 3β -(4'-羧基苯基乙炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷乙基酯; 3β -[4'-(N,N-二乙基氨基甲酰基)苯基]乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-乙酰氧基苯基乙炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷。

10. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是一个非强制性取代的芳基或非强制性取代的芳烷基。

11. 权利要求 10 的化合物, 它是 3α -羟基- 3β -苄基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(2'-苯基乙基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(3'-苯基丙基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -[2-(3',4'-二甲氧基苯基)乙基]- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 或 3α -羟基- 3β -苄基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷。

12. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是一个氰基炔基, 氧代炔基, 羟基炔基, 或羟基炔基的药用酯。

13. 权利要求 12 的化合物, 它是 3α -羟基- 3β -(5'-氰基-1'-戊炔基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(4'-氰基-1'-丁炔基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -[6'-氧代基-1'-庚炔基]- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(7'-氧代基-1'-辛炔基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(5'-氧代基-1'-己炔基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(5'-氧代基-1'-戊炔基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-(R/S)-羟基戊炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(5'-(R/S)-羟基己炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(5'-羟基-1'-戊炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(5'-羟基-1'-戊炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷半琥珀酸钠盐; 3β -(6'-羟基-1'-己炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(6'-羟基-1'-己炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷 6'-半琥珀酸钠盐; 3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷 4'-半琥珀酸钠盐; 3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷 4'-半琥珀酸钠盐; 3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -19-去

甲雄甾烷; 3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -19-去甲雄甾烷 4'-半琥珀酸钠盐; 3β -[3'-(R/S)-羟基-1'-丁炔基]- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -(3'-羟基-1'-丙炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷。

14. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是烷酰氧基炔基, 炔氧基炔基或烷氧基炔基。

15. 权利要求 14 的化合物, 它是 3β -(3'-乙酰氧基-1'-丙炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-乙酰氧基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(4'-乙酰氧基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -(5'-乙酰氧基-1'-戊炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(6'-乙酰氧基-1'-己炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -[3-(2'-丙炔氧基)-1-丙炔基]- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(3-甲氧基-1-丙炔基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(3-甲氧基-1-丙炔基)- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷。

16. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是一个杂芳基氧基炔基或杂芳基炔基。

17. 权利要求 16 的化合物, 它是 3α -羟基- 3β -(2'-噻吩基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(2-吡啶基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -[3-(1'H-1,2,3-三唑-1'-基)-1-丙炔基]- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -[3-(2'H-1,2,3-三唑-2'-基)-1-丙炔基]- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -[3-(1'H-吡唑-1'-基)-1-丙炔基]- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(5'-乙酰基-2'-噻吩基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -(4-吡啶基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷。

18. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是炔基。

19. 权利要求 18 的化合物, 它是 3β -乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -丁炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β

- 雄甾烷; 3β -乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -戊炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -环丙基乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(丁-3'-烯-1'-炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -(3'-甲基丁-3'-烯-1'-炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 或 3β -己炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷。

20. 权利要求 6 的化合物, 其中 R_1 是一个烷基, 烯基, 三卤甲基, 卤代甲基, 烷氧基烷基或氟基烷基。

21. 权利要求 20 的化合物, 它是 3β -乙烯基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -乙烯基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -丁基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -戊基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -己基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -三氟甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -三氟甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -氟甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -溴甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -碘甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -氟甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -甲氧基甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -乙氧基甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -丙氧基甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -异丙氧基甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 或 3β -氟基甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷。

22. 权利要求 4 的化合物, 其中 R 是烷氧基且 R_3 是烷氧基。

23. 权利要求 22 的化合物, 它是 $2\beta, 17\beta$ -二甲氧基- 3α -羟基- 5α -雄甾烷; 2β -乙氧基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 2β -丙氧基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 或 2β -异丙氧基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷。

24. 权利要求 1 的化合物, 其中

R 是一个氢, 氨基, 巯基, 亚磺酰基, 磺酰基, 卤素, 低级烷氧基, 炔基或取代的炔基;

R₁ 是一个氢, 烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 二卤代烷基, 三卤代烷基, 非强制性取代的芳基炔基, 烷氧基烷基, 氨基烷基, 氰基, 氰基烷基, 硫代氰基烷基, 叠氮基烷基, 非强制性取代的芳基烷基, 芳基烯基, 非强制性取代的芳基, 非强制性取代的芳烷基炔基, 烷酰氧基炔基, 非强制性取代的杂芳氧基炔基, 氧代炔基或其缩酮, 氰基炔基, 非强制性取代的杂芳基炔基, 羟基炔基, 烷氧基炔基, 氨基炔基, 酰基氨基炔基, 巯基炔基, 羟基炔基二酸半酯或其盐, 或炔氧基炔基;

R₂ 是一个氢, 烷氧基, 酮基或二甲基氨基;

R₃ 一个 $-C(O)-CH_2-Y-G$, $-C(O)-CH_2-O-D$, $-C(O)-CH_2-O-E$, $-C(O)-CH_2-Z-G$, $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 或 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$;

Y 是一个 S, SO 或 SO₂;

Y' 是一个 O, S, SO 或 SO₂;

Z 是一个烷基, 烯基或炔基;

G 是 C-连接的杂芳基, 非强制性取代的芳基, 含氮杂芳基的季铵盐或氨基取代的芳基的四级盐;

D 是 C-连接的杂芳基或含氮杂芳基的季铵盐;

E 是非强制性取代的芳基或氨基取代的芳基的四级盐;

A 是一个氨基, 酰氨基, 氰基, 硫代氰基, 叠氮基, 硝基, 羟基, 卤素, 羧基, 烷氧基, 烷氧羰基, 烷酰氧基, 氢, 硫酸基, 硫代硫酸基, 磺酸基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 或巯基;

R₄ 是一个氢或甲基;

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 和 R₁₀ 各自是氢; 且虚线都代表单键。

25. 权利要求 22 的化合物, 其中:

R 是氢, 卤素, 低级烷氧基, 炔基或取代的炔基; 而

R₃ 是一个 $-C(O)-CH_2-Y-G$, $-C(O)-CH_2-O-D$, $-C(O)-CH_2-O-E$, $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 或 $-C(O)-CH_2-$

Y'-Z-A。

26. 权利要求 25 的化合物, 其中

R₃ 是一个 -C(O)-CH₂-Y-G, -C(O)-CH₂-O-D, -C(O)-CH₂-O-E。

27. 权利要求 26 的化合物, 它是 3 α -羟基-3 β -(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基氧基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物; 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物; 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基)硫基-5 β -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 21-(4'-二甲基氨基苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯基亚磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯基磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 21-(4'-二甲基氨基苯氧基)-3 α -羟基-3 β -甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-硝基苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-三甲基铵苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮碘化物盐; 21-(4'-氟苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(4'-N,N,N-三甲基铵苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮碘化物盐; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(喹啉-6-基氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(喹啉-6-基氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 21-(4'-氟苯基)磺酰基-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-吡咯烷基苯基)磺酰基-5 α -

孕甾烷-20-酮或21-(4'-氨基苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮。

28. 权利要求25的化合物,其中R₃是-C(O)-CH₂-Y'-Z-A,而R₁不是氢或烷基。

29. 权利要求28的化合物,它是

3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-硫代丙磺酸-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-羟基丙硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(硫代丙磺酸基)-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(2'-羟基乙硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙基磺酸基-5 β -孕甾烷-20-酮三甲基铵盐; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代丙磺酸基-5 β -孕甾烷-20-酮一钠盐; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-羟基丙磺酰基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(3'-羟基丙硫基)-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(3'-羟基丙磺酰基)-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-磺酰基丙磺酸基-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐; 或3 α -羟基-21-(2'-羟基乙硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮。

30. 权利要求1的化合物,其中:

R是一个氢,氨基,硫基,亚磺酰基,磺酰基,卤素,低级烷氧基,烯基,炔基或取代的炔基;

R₁是一个烯基,炔基,三卤代烷基,非强制性取代的芳基炔基,烷氧基烷基,氨基烷基,氰基,硫代氰基烷基,叠氨基烷基,非强制性取代的芳基烷基,芳基烯基,非强制性取代的芳基,非强制性取代的芳烷基炔基,烷酰氧基炔基,非强制性取代的杂芳氧基炔基,氧代炔基或其缩酮,氰基炔基,非强制性取代的杂芳基炔基,羟基炔基,烷氧基炔基,氨基炔基,酰基氨基炔基,硫基炔基,羟基炔基二酸半酯或其盐,或炔氧基炔基;

R₂是一个烷氧基,酮基或二甲基氨基;

R₃是氢;



R_4 是一个氢或甲基；

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 和 R_{10} 各自是氢；且

虚线都代表单键。

31. 权利要求 30 的化合物，其中：

R 是氢，卤素，低级烷氧基，炔基或取代的炔基。

32. 权利要求 30 的化合物，其中 R_1 是一个取代的芳基乙炔基，氰基炔基，氧代炔基，羟基炔基，烷酰氧基炔基，炔氧基炔基，烷氧基炔基，杂芳氧基炔基或杂芳基炔基。

33. 权利要求 30 的化合物，其中 R_1 是一个烯基，非强制性取代的芳基，非强制性取代的芳烷基，三卤甲基，卤代甲基或烷氧基烷基。

34. 包含权利要求 1 的化合物和药用载体的药物组合物。

35. 在动物主体内通过在复合物上与神经甾族化合物位点结合而调节 $GABA_A$ 受体-氯离子载体复合物的方法，包括对所说的动物主体施用能有效调节所说的复合物量的权利要求 1 化合物。

36. 治疗或预防动物主体紧张或焦虑的方法，包括对所说的需要这类治疗的动物主体施用有效量的权利要求 1 的化合物。

37. 减轻或预防动物主体发作活性的方法，包括对所说的需要这类治疗的动物主体施用有效量的权利要求 1 的化合物。

38. 减轻或预防动物主体失眠的方法，包括对所说的需要这类治疗的动物主体施用有效量的权利要求 1 的化合物。

39. 诱导睡眠并基本保持 REM 睡眠水平的方法，REM 睡眠在正常睡眠中被发现，其中实际返回失眠不被诱导，包括施用有效量的权利要求 1 的化合物。

40. 减轻或预防动物主体 PMS 或 PND 的方法，包括对所说的需要这类治疗的动物主体施用有效量的权利要求 1 的化合物。

41. 治疗或预防动物主体情绪失调的方法，包括对所说的需要这类治疗的动物主体施用有效量的权利要求 1 的化合物。

42. 权利要求 41 的方法，其中所说的情绪失调是抑郁。

43. 对动物主体产生麻醉的方法，包括对所说的动物主体施用有效量的权利要求 1 的化合物。

44. 权利要求 35-43 任一项的方法,其中所说的化合物是选自乙酸,丙酸,马来酸,富马酸,抗坏血酸,庚二酸,琥珀酸,戊二酸,二亚甲基-水杨酸,甲磺酸,乙二磺酸,草酸,酒石酸,水杨酸,柠檬酸,葡糖酸,衣糠酸,乙醇酸,对氨基苯甲酸,天冬氨酸,谷氨酸, γ -氨基丁酸, α -(2-羟基乙基氨基)丙酸,甘氨酸,和其它 α -氨基酸,磷酸,硫酸,葡糖醛酸,和 1-甲基-1,4-二氢烟酸的酸的药用 3-酯或 3-二酯。

45. 权利要求 35-43 任一项的方法,其中所说的有效量当静脉内给药时是每单位剂量约 1mg 至约 100mg,而当非静脉内给药时每单位剂量约 100mg 至 500mg。

说明书

雄甾烷和孕甾烷系列的神经活性甾族化合物

相关申请的交叉参考

本申请是 1995 年 6 月 6 日申请的申请号为 08/467404 的部分连续申请,其内容全文引作本文参考。

发明背景

发明领域

本发明涉及新颖的雄甾烷和孕甾烷系列的甾族化合物衍生物,以及药物组合物和调节脑应激性的方法。更具体地,本发明涉及雄甾烷系列的 3α -羟基,17-(未)取代的衍生物和孕甾烷系列的 21-取代的衍生物。

相关技术

脑应激性被定义为动物,从昏迷至惊厥范围分布的连续体的唤醒水平,并由各种神经递质调节。一般地,神经递质对于调节离子穿过神经元膜的导电性负责。静止时,神经元膜具有大约 -80MV 的电势(或膜电压),相对于细胞外面,细胞内面是负的。电势(电压)是离子(K^+ , Na^+ , Cl^- , 有机阴离子)平衡穿过神经元半透膜的结果。神经递质贮存在突触前的泡囊内并在神经元作用电势的影响下释放。当释放到突触的裂中时,兴奋的化学递质如乙酰胆碱将引起膜去极性(电势从 -80MV 至 -50MV 变化)。此作用由突触后的烟碱受体调节,该受体由乙酰胆碱刺激以增加对 Na^+ 离子的膜的透性。降低的膜电位以突触后的作用电位刺激神经元的应激性。

在 GABA 受体复合物(GRC)的情况下,在脑应激性方面的作用由 GABA,一种神经递质调节。GABA 对于整个脑应激性具有显著的影响,因为在脑中高达 40% 的神经元都用 GABA 作为神经递质。GABA 通过调节氯离子穿过神经元膜的导电性而调节单个神经元的应激性。GABA 在 GRC 上与其识别位点相互作用以促进氯离子流通过 GRC 的的电化学梯度进入细胞。此离子水平的细胞内增加引



起透膜电位的超极化,使得神经元对于兴奋输入的敏感降低(即降低的神经元应激性)。换句话说,在神经元中氯离子的浓度越高,脑应激性越低(唤醒水平)。

已有文献证明 GRC 对于间介焦虑,发作活性,和镇静负责。因此,GABA 和作用类似 GABA 或促进 GABA 效果的药物(即治疗上有用的巴比土酸盐和苯并二氮杂卓(BZs),如 Valium)通过与 GRC 上的调节位点相互作用而产生其治疗上有用的效果。

积累的证据现已表明,除了苯并二氮杂卓和巴比土酸盐的结合位点外,GRC 还含有对应神经活性甾族化合物的独特位点(Lan, N. C. et al., *Neurochem. Res.* 16:347 - 356(1991))。神经活性的甾族化合物可以内生。最重要的内生神经活性甾族化合物是 3α -羟基-5-还原的孕甾烷-20-酮和 $3\alpha, 21$ -二羟基-5-还原的孕甾烷-20-酮,分别为激素甾族化合物孕甾酮和脱氧皮质甾酮的代谢产物。这些甾族化合物代谢产物改变脑应激性的能力在 1986 年被认识(Majewska, M. D. et al., *Science* 232:1004 - 1007(1986); Harrison, N. L. et al., *J. Pharmacol. exp. Ther.* 241:346 - 353(1987))。然而,由于这些神经活性甾族化合物作用的位点和效能的不完全认识,这些甾族化合物代谢产物和其衍生物(神经活性甾族化合物)的治疗作用未被本专业工作人员认识到。申请人的发明部分涉及从对于某些甾族化合物作用的位点和效能进一步发展的理解所获得的知识的药学应用。

卵巢激素孕甾酮和其代谢产物已被证明对于脑应激性具有显著作用(Bacstrom, T. et al., *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 130:19 - 24(1985); Pfaff, D. W. and McEwen, B. S., *Science* 219:808 - 814(1983); Gyermek et al., *J. Med. Chem.* 11:117(1968); Lambert, J. et al., *Trands Pharmacol. Sci.* 8:224 - 227(1987))。孕甾酮和其代谢产物的水平随月经周期的阶段变化。已经由文献证明孕甾酮和其代谢产物在月经开始之前降低。在月经开始之前某些生理症状的月季复发也已被文献证明。已经与月经前的症状(PMS)相关的这些病征包括紧张,焦虑,和偏头痛(Dalton, K., *Premenstrual Syn-*



drome and Progesterone Therapy, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago(1984))。患 PMS 的病人具有存在于月经前而月经后不存在的病征的每月复发。

类似地,孕甾酮的减少也已短暂地与女性癫痫,即月经性癫痫发作频率的增加相关(Laidlaw, J., Lancet, 1235 - 1237(1956))。已经观察到与孕甾酮代谢产物的减少更直接的关联(Rosciszewska et al., J. Neurosurg. Psych. 49:47 - 51(1986))。另外,对于患有初发小发作癫痫的患者,发作的短暂发生率已经与月经前病征的症状相关(Backstrom, T. et al., J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2:8 - 20(1983))。甾族化合物脱氧皮质甾酮已被发现在治疗患有与其月经周期相关的癫痫小发作的患者是有效的(Aird, R. B. and Gordan, G., J. Amer. Med. Soc. 145:715 - 719(1951))。

一个也涉及低孕甾酮水平的病征是产后抑郁症(PND)。分娩后,孕甾酮水平立即显著地降低导致 PND 的开始。PND 的症状从温和的抑郁直至需要治疗的精神病。PND - 相关的抑郁通过经典的抗抑郁剂的治疗是经不起检验的,而妇女体验的 PND 显示 PMS 的发生率增加(Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago(1984))。

总起来,这些观察暗指孕甾酮和脱氧皮质甾酮,更具体地其代谢产物在脑应激性的体内平衡调节中是关键角色,已被证明为发作活性或与月经性癫痫, PMS 和 PND 相关的症状的增加。降低的孕甾酮水平和与 PMS, PND, 和月经性癫痫相关的症状之间的关联(Backstrom, T. et al., J. Psychosom. Obstet. Gynaecol. 2:8 - 20(1983); Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago(1984))促进孕甾酮在其治疗中的应用(Mattson et al., "Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy," in Advances in epileptology: XVth Epilepsy International Symposium, Raven Press, New York(1984), pp. 278 - 282, and Dalton, K., Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago(1984))。然而,孕甾酮在治疗上述

病征时并不总是有效的。例如,孕甾酮在治疗 PMS 时没有剂量-响应关系存在 (Maddocks, et al., *Obstet. Gynecol.* 154: 573 - 581 (1986); Dennerstein, et al., *Brit. Med. J.* 290: 16 - 17 (1986))。

Templeton et al., *Steroids* 48: 339 - 346 (1986) 披露了甾族酮立体选择和区域选择性还原在 C-3 形成轴对称醇。化合物 17 β -甲氧基-2 β -甲基-5 α -雄甾烷-3 α -醇从 17 β -甲氧基-2 α , 3 α -环氧乙烷基-5 α -雄甾烷形成。

Grieco et al., *J. Am. Chem. Soc.* 11: 7799 - 7801 (1990) 披露了 17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷-3 α -醇作为用于形成包含连接到甾族底物的金属卟啉的共轭物的原料。

Babcock et al., 1991 年 10 月 27 日颁布的美国专利 4297350 广泛地披露了甾族雄甾烷和雄甾烯 17-醚和其用作男性避孕剂。

Neef et al., *Tetrahedron Letters* 21: 903 - 906 (1980) 披露了化合物 17 β -甲氧基甲氧基-3 β -(1-丙炔基)-5 α -雄甾烯-3 α -醇作为在甾族化合物形成中的中间体。

1966 年 5 月 6 日公开的 FR 1437361 和 1964 年 6 月 2 日颁布的美国专利 3135744 披露了 5 α -雄甾烷-3 α , 17 β -二醇的 17-(2-甲基-2-丁烯基)和环烯基醚和其 3-低级烷酰基酯。该化合物被教导具有雄激素和/或固化活性。

Phillips et al., 1980 年 4 月 8 日颁布的美国专利 4197296 披露了雄甾烷系列的甾族化合物, 具有 3 α -羟基, 5 α -或 5 β -氢原子, 和 11 α -取代的氨基, 其中 17 位可以是未取代的。化合物 11 α -N, N-二甲基氨基-2 β -乙氧基-5 α -雄甾烷-3 α -醇被披露。该专利披露这些化合物具有麻醉活性。

Phillips et al., 1975 年 5 月 6 日颁布的美国专利 3882151 和 Phillips et al., 1976 年 7 月 13 日颁布的美国专利 3969345 披露了具有 3 α -羟基或其酯, 在 20-位的酮基, 和在 21-位醚化的羟基的 3 α -氧化的孕甾烷 21-醚。21-醚取代基优选地是烷氧基, 环烷氧基, 芳烷氧基, 或可以带有另外取代基的芳氧基。这些专利披露这些化合物具有麻醉活性。



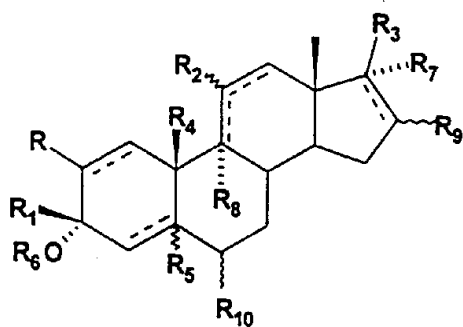
Phillips et al., 1976 年 5 月 25 日颁布的美国专利 3959260 披露了孕甾烷和 19-去甲孕甾烷系列的甾族化合物麻醉剂,它具有 3 α -羟基,20-氧代基,而在 21-位有含有亲核剂或砷或亚砷基团的残基。3 β -取代基可以是氢或烷基。

Clayton et al., 1974 年 7 月 2 日颁布的美国专利 3822298 披露了制备 3 α -羟基-5 α -甾族化合物的方法。该专利披露了 21-苄氧基 3 α -羟基-5 α -孕甾烷-11,20-二酮的制备。

发明提要

本发明涉及新颖的雄甾烷和孕甾烷系列的甾族化合物衍生物,以及药物组合物和调节脑应激性的方法。更具体地,本发明涉及雄甾烷系列的 3 α -羟基,17-(未)取代的衍生物和孕甾烷系列的 21-取代的衍生物。这些衍生物可以在 GRC 上最新确定的位点作用,因而以减轻服从 GRC-活性剂(如抑郁)和发作活性的紧张,焦虑,失眠,情绪失调的方式调节脑应激性。

本发明的甾族衍生物具有如下通式(I):



I

其中 R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 和 R₁₀ 在本文进一步定义而虚线是单或双键。具有式 I 的结构包括雄甾烷,孕甾烷(R₄=甲基),19-去甲雄甾烷,和去甲孕甾烷(R₄=H)。

本发明也包括式 I 化合物的药用酯和盐,包括酸加成盐。由于酯将被裂解使前药转化为药物形式的事实,可以相信 3 α -羟基也可以被修饰为药用酯。这些在本文被称为可裂解的酯。

本发明的化合物是中枢神经系统的应激性调节剂,通过其调节与 GABA 受体复合物相关的氯离子通道的能力间介。申请人的实验已经证明这些化合物具有抗惊厥,抗焦虑,和镇静催眠活性,类似

于已知药剂如 BZs 的作用,但在 GRC 的独特位点作用。

孕甾酮的内生代谢产物和与再生产(动情期和妊娠)相关的过程之间的关系已经很清楚(Marcker, R. E. et al., J. Am. chem. Soc. 59:616-618(1937))。然而,只是最近才认识到如何通过用甾族化合物代谢产物和其衍生物调节脑应激性来治病。参见 1993 年 5 月 4 日颁布的美国专利 5208227;1992 年 6 月 9 日颁布的美国专利 5120723;和 1993 年 8 月 3 日颁布的美国专利 5232917。

药物组合物和本发明的方法所期望的目标是治疗紧张,焦虑, PMS, PND, 和如由癫痫引起的发作,改善或预防焦虑,肌肉疼痛,和抑制伤害患有这些中枢神经系统失调的患者。组合物和方法的另一期望的目标是治疗失眠并产生催眠作用。化合物和方法的另一期望的目标是诱导麻醉,特别是通过静脉内给药。本发明涉及新颖的化合物和其在药物组合物中的应用和通过调节脑应激性治疗这类病症的方法。

本发明的另一方面涉及诱导睡眠并基本保持 REM 睡眠水平的方法,REM 睡眠在正常睡眠中被发现,其中如本文定义的实际返回失眠不被诱导。此方法包括施用有效量的本发明化合物。本发明的化合物能够增加 NREM 睡眠,而实质上不影响 REM 睡眠的量。

附图简要说明

通过参考附图可以更好地理解本发明和其优点,其中:

附图 1 是 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷(以 20.0mg/kg 的剂量 i.p. 给药)前药的抗亚戊基四唑活性的时间过程的绘图。

优选方案的详细说明

本发明的化合物是各种 3α -羟基化的雄甾烷的衍生物,和其酯,醚,磺酸酯,硫酸酯,磷酸酯,肟,硫代硫酸酯,杂环和杂芳基衍生物,和称作前药的衍生物。表达词“前药”指直接作用的药物的衍生物,该衍生物与药物相比促进输送特性和治疗价值,并通过酶或化学方法转化为活性药物;参见 Notari, R. E., Methods in enzymology, 112:309-323(1985);Bodor, N., Drugs of the future, 6(3):165-182(1981);和 Bundgaard, H., “Design of Prodrugs: Bioreversible -

Derivatives for Various Functional Groups and Chemical Entities,” 在 Design of Prodrugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, New York (1985)。应该注意到某些形成本发明部分的合成衍生物不是真正的前药, 因为, 除了上述特性外, 它们也具有体内活性。然而, 对于本申请的目的, 它们将被称为前药。

早期研究 (Gee, K. W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419 - 423 (1987)) 证明某些 3α -羟基化的甾族化合物作为 GRC 的调节剂与已经报道的 (Majewska, M. D. et al., *Science* 232: 1004 - 1007 (1986); Harrison, N. L. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346 - 353 (1987)) 其它的相比有效得多。Majewska et al 和 Harrison et al. 教导 3α -羟基化-5-还原的甾族化合物只能是低得对的有效水平。体外和体内实验数据现已证明这些甾族化合物的高效力使得它们在通过 GRC 调节脑应激性上是治疗有效的 (Gee, K. W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419 - 423 (1987); Wieland et al., *Psychopharmacology* 118(1):65 - 71 (1995))。各种合成的甾族化合物已经作为神经活性甾族化合物制备。参见, 例如, 1993 年 8 月 3 日颁布的美国专利 5232917, 其中披露了神经活性甾族化合物可以以治疗有利的方式治疗服从 GRC-活性剂 (如抑郁) 和发作活性的紧张, 焦虑, 失眠, 心病。进一步地, 前面已经证明, 这些甾族化合物在 GRC 的唯一的位点相互作用, 它与其它已知的作用位点 (即巴比土酸盐, BZ, 和 GABA) 不同, 在该位点已经引出对紧张, 焦虑, 睡眠, 心病和发作病症的治疗有效的作用 (Gee, K. W. 和 Yamamura, H. I., “Benzodiazepines and Barbiturates: Drugs for the Treatment of Anxiety, Insomnia and Disorders,” in *Central Nervous System Disorders*, D. C. Horvell, ed., Marcel - Dekker, New York (1985), pp. 123 - 147; Lloyd, K. G. 和 MOrselli, P. L., “Psychopharmacology of GABAergic Drugs,” in *Psychopharmacology: the Third Generation of Progress*, H. Y. Meltzer, ed., Raven Press, N. Y. (1987), pp. 183 - 195; 和 Gee, K. W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419 - 423 (1987))。这些化合物在持续时间, 效



力和口服活性方面是令人满意的(与其它给药形式一起)。

定义

根据本发明或本文所用的,下列术语,当单独出现或作为片断的一部分时,被定义为如下意义,除非另外清楚地说明。

术语“烷基”,在本文所有地方使用的,指饱和的脂族基团包括直链,支链,和环状基团,所有这些都可以被非强制性地取代。优选的烷基含有1至10个碳原子。合适的烷基包括甲基,乙基,等等,并可以被非强制性地取代。

术语“烯基”,在本文所有地方使用的,指含有至少一个碳-碳双键的不饱和基团,包括直链,支链,和环状基团,所有这些都可以被非强制性地取代。优选的烯基具有2至10个碳原子。

术语“炔基”,在本文所有地方使用的,指含有至少一个碳-碳叁键的不饱和炔基,包括直链和支链基团,可以被非强制性地取代。优选的炔基具有2至18个碳原子。更优选的炔基具有2至12个碳原子。最优选的炔基具有2至7个碳原子。合适的炔基包括乙炔基,丙炔基,丁炔基,戊炔基,等等,它们可以非强制性地被氰基,乙酰氧基,卤素,羟基或酮基取代。

术语“烷氧基”指醚-O-芳基,其中烷基如前定义。

术语“芳氧基”指醚-O-芳基,其中芳基如前定义。

术语“芳基”指具有至少一个具有共轭 π 电子体系的环的芳香基,包括碳环芳基和联芳基,两者都可以被非强制性地取代。优选的芳基具有6至10个碳原子。合适的芳基包括苯基和萘基。

术语“碳环芳基”指其中在芳环中的环原子是碳原子的基团。碳环芳基包括苯基和萘基,该基团被非强制性取代。取代的苯基优选地具有1至3,4或5个取代基,这类取代基有利地是,低级烷基,氨基,氨基羰基,氰基,羧酸酯,羟基,低级烷氧基,卤素,低级酰基,和硝基。

术语“芳烷基”指被芳基取代的烷基。合适的芳烷基包括苄基,等等,并可被非强制性地取代。

术语“烷酰氧基”指-O-C(O)R^a,其中R^a是烷基,烯基,炔基,

芳基或芳烷基。

术语“酯基”指 $-C(O)OR^b$, 其中 R^b 是烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基。

术语“氨基甲酰基”指 $-C(O)NR^cR^d$, 其中 R^c 和 R^d 独立地选自氢, 烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基。

术语“酰基”指烷酰基 $-C(O)R^g$ 其中 R^g 是烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳烷基。

术语“氨基”指 $-NR^hR^i$, 其中 R^h 和 R^i 独立地选自氢或低级烷基或(与它们所连的氮原子)一起给出 5 或 6-员环, 例如吡咯烷, 吗啉代或哌啶环。术语“二烷基氨基”指 $-NR^eR^f$, 其中 R^e 和 R^f 独立地为低级烷基或与它们所连的氮原子一起, 形成吗啉代基团的剩余部分。合适的二烷基氨基包括二甲基氨基, 二乙基氨基, 和吗啉代。

术语“巯基”指 $-SR^m$, 其中 R^m 是氢, 烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳基(低级)烷基。

术语“亚磺酰基”指 $-SOR^n$, 其中 R^n 是烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳基(低级)烷基。

术语“磺酰基”指 $-SO_2R^o$, 其中 R^o 是氢, 烷基, 烯基, 炔基, 芳基或芳基(低级)烷基。

术语“氨基磺酰基”指 $-SO_2NR^kR^l$, 其中 R^k 和 R^l 独立地为氢或低级烷基。

术语“非强制性取代的”或“取代的”, 除非本文另外特别定义, 指被 1 至 5 个取代基取代的基团, 取代基独立地选自低级烷基(非环和环状), 芳基(碳芳基和杂芳基), 烯基, 炔基, 烷氧基, 卤素, 卤代烷基(包括三卤代烷基, 例如三氟甲基), 氨基, 巯基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 硝基, 烷酰基, 烷酰氧基, 烷酰氧基烷酰基, 烷氧基羧基, 酯基($-COOR^j$, 其中 R^j 是低级烷基), 氨基甲酰基($-CONR^kR^l$, 其中 R^k 和 R^l 如前定义), 甲酰基, 羧基, 羟基, 氰基, 叠氮基, 杂碳环氧基和半琥珀酸酯盐。

术语“低级”指与本文定义的有机基团或化合物相关的, 最高并包括 10 个, 优选地最高并包括 6 个, 有利地 1 至 4 个碳原子的基团。

这类基团可以是直链,支链或环状的。

术语“杂环”指具有 3,4,5,6 或 7 员环和 1 或 2 个 O,N 或 S 杂原子的含碳基团,例如,噻唑烷,四氢呋喃,1,4-二恶烷,1,3,5-三恶烷,吡咯烷,哌啶,奎宁环,二噻烷,四氢吡喃, ϵ -己内酯, ϵ -己内酰胺, ω -硫代己内酰胺,和吗啉。

术语“杂芳基”指含有 1,2,3 或 4 个 O,N 或 S 原子并具有 6,10 或 14 个非定域分布于一个或多个环中的 π 电子的含碳 5-14 员环状不饱和基团,例如,吡啶,恶唑,吲哚,嘌呤,嘧啶,咪唑,苯并咪唑,哒唑,2H-1,2,4-三唑,1,2,3-三唑,2H-1,2,3,4-四唑,1H-1,2,3,4-四唑,苯并三唑,1,2,3-三唑并[4,5- β]吡啶,噻唑,异恶唑,吡唑,喹啉,胞嘧啶,胸腺嘧啶,尿嘧啶,腺嘌呤,鸟嘌呤,吡嗪,吡啶甲酸,甲基吡啶,糠酸,呋喃甲醛,呋喃甲醇,呋唑,9H-吡啶并[3,4- β]吲哚,异喹啉,吡咯,噻吩,呋喃,9(10H)- γ 吡啶酮,吩恶嗪,和吩噻嗪,它们各自可以如上讨论的被非强制性取代。

术语“季铵盐”指如上所述的氨基化合物和杂芳基化合物的季铵盐,通过氨基化合物或杂芳基化合物与亲电试剂如烷基,烯基,炔基,环烷基烷基,芳烷基或芳炔基,卤化物,甲苯磺酸盐,硫酸盐,甲磺酸盐等等反应而形成。亲电试剂的具体例子包括甲基碘,乙基碘,正丁基碘和苯乙基碘。

术语“EDA”指乙二胺。

术语“药用酯或盐”指本发明化合物与有机或无机酸,或碱结合衍生的式 I 的酯或盐。碱的盐通过将本发明具体化合物的溶液与药用非毒性碱,如,氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸氢钠,碳酸钠,或氨基化合物,如氢氧化胆碱,Tris,双-Tris,N-甲基葡糖胺,精氨酸,等等的溶液混合而形成。酸的盐通过将本发明具体化合物的溶液与药用非毒性有机酸或二酸,如乙酸,丙酸,马来酸,富马酸,抗坏血酸,庚二酸,琥珀酸,戊二酸,二亚甲基-水杨酸,甲磺酸,乙二磺酸,草酸,酒石酸,水杨酸,柠檬酸,葡糖酸,衣糠酸,乙醇酸,对氨基苯甲酸,天冬氨酸,谷氨酸, ν -氨基丁酸, α -(2-羟基乙基氨基)丙酸,甘氨酸,和其它 α -氨基酸,磷酸,硫酸,葡糖醛酸,和 1-甲基-1,4-二氢烟酸

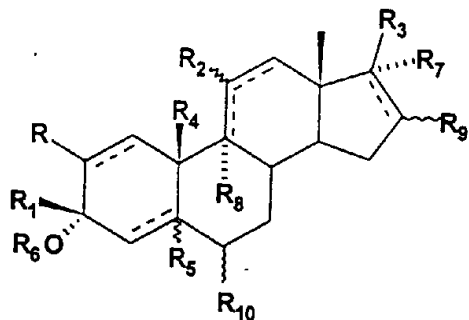
的溶液混合而形成。酯从甾族醇和合适的活化的酸形成。酯在本文进一步讨论。

术语“二酸”指被两个羧基取代的 C_{1-5} 亚烷基, 例如, 丙二酸, 琥珀酸, 戊二酸, 己二酸, 庚二酸或辛二酸。二酸的半酯盐包括其钠, 锂, 钾, 镁和钙盐。

缩酮包括低级烷醇的二醚, 例如, 二甲基和二乙基缩酮, 以及环状缩酮, 包括 C_{2-3} 烷醇的二醚, 它可以被非强制性取代, 例如, 亚乙基缩酮和亚丙基缩酮。

方案 Ia

在最大的方面, 本发明涉及具有通式 I 的甾族衍生物:



I

其中:

R 是一个氢, 氨基, 巯基, 亚磺酰基, 磺酰基, 卤素, 低级烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 烯基, 炔基或取代的炔基;

R_1 是一个氢, 烷基, 烯基, 炔基, 卤代烷基, 二卤代烷基, 三卤代烷基, 非强制性取代的芳基炔基, 烷氧基烷基, 氨基烷基, 氰基, 氰基烷基, 硫代氰基烷基, 叠氨基烷基, 非强制性取代的芳基烷基, 芳基烯基, 非强制性取代的芳基, 非强制性取代的芳烷基炔基, 烷酰氧基炔基, 非强制性取代的杂芳氧基炔基, 氧代炔基或其缩酮, 氰基炔基, 非强制性取代的杂芳基炔基, 羟基炔基, 烷氧基炔基, 氨基炔基, 酰基氨基炔基, 巯基炔基, 羟基炔基二酸半酯或其盐, 或炔氧基炔基;

R_2 是一个氢, 羟基, 烷氧基, 烷酰氧基, 酯基, 酮基或氨基;

R_3 是一个氢, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烯氧基, 氨基羰基, 一烷基氨基羰基, 二烷基氨基羰基, 亚磺酰基, 磺酰基, 巯基, 氨基磺酰基, 炔氧基, 非强制性取代的芳氧基, 非强制性取代的芳基烷氧基, 非强制



性取代的乙酰基的 1,3-二氧戊环-4-酮,非强制性取代的乙酰基的 1,3-二噁烷-4-酮,非强制性取代的乙酰基的 1,3-氧硫杂环己烷-5-酮,非强制性取代的乙酰基的 1,3-oxathioan-5-酮,
 $-O-C(O)-NR'R''$, $-C(O)-CH_2-Y-G$, $-C(O)-CH_2-O-D$, $-C(O)-CH_2-E$, $-C(O)-CH_2-Z-G$, $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 或 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$, 其中

R' 和 R'' 独立地代表氢或非强制性取代的烷基,或与它们所连接的氮原子一起形成 3-至 6-员杂环;

Y 是一个 S, SO 或 SO_2 ;

Y' 是一个 O, S, SO 或 SO_2 ;

Z 是一个烷基,烯基或炔基;

G 是 C-连接的杂芳基,非强制性取代的芳基,含氮杂芳基的季铵盐或氨基取代的芳基的四级盐;

D 是 C-连接的杂芳基或含氮杂芳基的季铵盐;

E 是非强制性取代的芳基或氨基取代的芳基的四级盐;

A 是一个氨基,酰氨基,氰基,硫代氰基,叠氮基,硝基,羟基,卤素,羧基,烷氧基,烷氧羰基,烷酰氧基,氢,硫酸基,硫代硫酸基,磺酸基,烷硫基,烷基亚磺酰基,烷基磺酰基,或巯基;

R_4 是一个氢或低级烷基,

R_5 是氢,或当双键存在于留族环的 C_4 和 C_5 之间时, R_5 不存在;

R_6 是一个氢,烷酰基,氨基羰基或烷氧羰基;

R_7 是一个氢,卤素,羟基,烷氧基,烷酰氧基或酯基;

R_8 是一个氢或卤素;

R_9 是一个氢,卤素,烷基,烷氧基,芳基烷氧基或氨基;

R_{10} 是一个氢,卤素,烷基,卤代烷基,羟基,烷氧基,烷酰氧基,酯基,氰基,硫代氰基或巯基;而虚线指可以存在的单键或双键;

条件是:

当 R_3 是 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-6} 烯氧基而 R 是氢或 α -甲基时, R_1

不是氢;或

当 R_3 是 C_{1-4} 烷氧基(C_{1-4})烷氧基时, R_1 不是氢或 1-丙炔基;

或

当 R_3 是氢而 R_2 是氢, 羟基, 酮基或氨基时, R_1 不是氢, 烷基或氰基烷基;或

当 R_3 是氨基羰基, 一烷基氨基羰基, 二烷基氨基羰基时, R_1 不是氢或烷基;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y-G$, 而 G 是 C-连接的杂芳基或非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或烷基;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-E$ 而 E 是非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 而 Y' 是 O, 且 G 是芳基时, R_1 不是氢;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 而 Y' 是 S, SO, 或 SO_2 且 G 是芳基时, R_1 不是氢或烷基;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Z-G$ 时, R_1 不是氢;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ 而 Y' 是 O, 且 A 是氢, 卤素, 羧基, 烷氧羰基, 烷氧基, 氰基或氨基时, R_1 不是氢;或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ 而 Y' 是 S, SO, 或 SO_2 , 且 A 是氢, 卤素, 羧基, 烷氧羰基, 或氨基时, R_1 不是氢或烷基。

本发明业包括式 I 化合物的药用酯和盐, 包括酸加成盐。由于酯将被裂解如前药转化为药物形式, 因此相信 3α -羟基也可以被修饰为药用酯。这些在本文被称为可裂解的酯。

方案 1b

由本发明更宽的方面包括的一组有用化合物包括式 I 化合物, 其中:

甾族环系的 C4 和 C5 之间的键是单键;

R 是一个氢, 卤素, 低级烷氧基, 烷基, 取代的烷基, 炔基或取代的炔基;

$R_1, R_2, R_4, R_6, R_7, R_8, R_9$ 和 R_{10} 如上定义;



R_3 是一个氢, 烷氧基, 取代的烷氧基, 烯氧基, 炔氧基, 非强制性取代的芳氧基, 非强制性取代的芳基烷氧基, $-O-C(O)-NR'R''$, $-C(O)-CH_2-Y-G$, $-C(O)-CH_2-O-D$, $-C(O)-CH_2-E$, $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 或 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$, 其中

R' 和 R'' 独立地代表氢或非强制性取代的烷基, 或与它们所连接的氮原子一起形成 5-或 6-员杂环;

Y, Y', Z, G, D, E 和 A 如上定义;

R_5 是氢; 且其中

上面所有对于方案 1a 引用的相对条件都可以用于此下级化合物。

方案 1a' 和 1b'

在方案 1a 和 1b 优选的方面, 甾族衍生物具有通式 I, 其中 $R_1, R_2, R_3, R', R'', Y, Y', Z, G, D, E, A, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ 和 R_{10} 如上面对方案 1a 和 1b 定义的。然而, 下列条件用于各个先前的方案:

当 R_3 是 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烯氧基时, R_1 不是氢或甲基; 或

当 R_3 是氢而 R_2 是氢, 羟基, 酮基或氨基时, R_1 不是氢, 烷基或氰基烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y-G$, 而 G 是 C-连接的杂芳基或非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Z-G$ 时, R_1 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-O-E$ 而 E 是非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或甲基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 而 G 是非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ 而 A 是氢, 卤素, 羧基, 烷氧羰基, 烷氧基, 氰基或氨基时, R_1 不是氢或烷基。

本发明所有方案的优选值

各个下列基团的优选值应用于本发明的所有方案, 除非另外说明。优选的式 I 化合物包括这样的化合物, 其中 R 是氢或低级烷氧



基,而氢是更优选的; R_3 如上定义,且优选地是本文下面所述的基团之一; R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 和 R_{10} 是氢;而 R_1 是取代的芳基炔基,例如, R_1 是4-取代的苯基炔基如4-乙酰基苯基乙炔基,4-甲氧基苯基乙炔基,4-N,N-二甲基氨基苯基乙炔基,4-氰基苯基乙炔基,4-羧基苯基乙炔基乙基酯,4-N,N-二烷基氨基苯基乙炔基,或其中 R_1 是氧代炔基,羟基炔基,乙酰氧基炔基,氰基炔基,或烷氧基炔基。

另外优选的化合物是这样的式I化合物,其中R是氢,卤素,低级烷氧基,炔基或取代的炔基; R_1 是取代的芳基乙炔基; R_2 是氢,酮基或二甲基氨基; R_4 是氢或甲基; R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 和 R_{10} 各自是氢;而虚线都代表单键。

进一步优选的化合物是在3-位是羟基的酯的式I化合物。优选的酯是从其相应的酸和二酸:乙酸,丙酸,马来酸,富马酸,抗坏血酸,庚二酸,琥珀酸,戊二酸,二亚甲基-水杨酸,甲磺酸,乙二磺酸,草酸,酒石酸,水杨酸,柠檬酸,葡糖酸,衣糠酸,乙醇酸,对氨基苯甲酸,天冬氨酸,谷氨酸, ν -氨基丁酸, α -(2-羟基乙基氨基)丙酸,甘氨酸,和其它 α -氨基酸,磷酸,硫酸,葡糖醛酸,和1-甲基-1,4-二氢烟酸得到的。

3 α -羟基雄甾烷的17-醚衍生物

本发明化合物的第一下级组包括3 α -羟基雄甾烷的17-醚衍生物。本发明此方面的甾族衍生物包括具有如下所示结构式I的化合物,其中:

$R, R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ 和 R_{10} 如上面方案1a定义;而

R_3 是一个烷氧基,取代的烷氧基,烯氧基,炔氧基,非强制性取代的芳氧基,非强制性取代的芳基烷氧基或 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$,其中

R' 和 R'' 独立地代表氢,非强制性取代的烷基,或一起形成5-或6-员杂环;

条件是:

当 R_3 是 C_{1-6} 烷氧基或 C_{1-6} 烯氧基而R是氢或 α -甲基时, R_1 不是氢;和



当 R_3 是 C_{1-4} 烷氧基 (C_{1-4}) 烷氧基时, R_1 不是氢或丙炔基。

本发明这些方面优选的值包括在上面一般优选指出的值, 也是如下的:

R_3 是烷氧基如甲氧基, 乙氧基或丙氧基, 或取代的烷氧基, 如 $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2C\equiv CH$ 或 $OCH_2C\equiv C-PhCOMe$;

R_4 是氢或低级烷基, 更优选地是氢或甲基;

R_5, R_6, R_7, R_8, R_9 和 R_{10} 各自是氢; 且

虚线代表单键。

根据本发明此方面, 优选的化合物包括: 3α -羟基- 3β -苯基乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -苯基乙炔基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -($3', 4'$ -二甲氧基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -($4'$ -甲基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -($2'$ -甲氧基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -($4'$ -羧基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷乙基酯; 3α -羟基- 3β -($4'$ -乙酰氧基乙酰基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -($4'$ -乙酰基苯基)-乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷; 3β -($4'$ -乙酰基苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -($4'$ -二甲基氨基苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -($4'$ -联苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -($4'$ -硝基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -($4'$ -甲氧基苯基)乙炔基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -($4'$ -三氟甲基苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -($4'$ -氟苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -($4'$ -氟基苯基)乙炔基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3β -($4'$ (R/S)-羟基戊炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -苯基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -苄基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -($2'$ -苯基乙基)- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷; 3α -羟基- 3β -[2-($3', 4'$ -二甲氧基苯基)乙基]-

17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 α -羟基-3 β -[6'-氧代基-1'-庚炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 α -羟基-3 β -[7'-氧代基-1'-辛炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 α -羟基-3 β -[4'-氧代基-1'-戊炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -[5'-(R/S)-羟基己炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(4'-羟基丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(4'-羟基丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(4'-乙酰氧基苯基乙炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(4'-乙酰基苯基乙炔基)-3 α -羟基-19-去甲-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(4'-羧基苯基乙炔基)-3 α -羟基-19-去甲-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷乙基酯;3 β -(4'-羧基苯基乙炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷乙基酯;3 β -[4'-(N,N-二乙基氨基甲酰基)苯基]乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 α -羟基-3 β -[5-氧代基-1-己炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 α -羟基-3 β -[5'-氧代基-1'-己炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷环5'-(1,2-乙二基乙缩醛);3 β -(5-氟基-1-戊炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 α -羟基-3 β -(2-吡啶基)乙炔基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(6-羟基-1-己炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(6'-羟基-1'-己炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷6-半琥珀酸钠盐;3 β -(5'-羟基-1'-戊炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(5'-羟基-1'-戊炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷5'-半琥珀酸钠盐;3 β -(4'-羟基-1'-丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷4'-半琥珀酸钠盐;3 β -(5'-乙酰氧基-1'-戊炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(5'-乙酰氧基-1'-戊炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(4'-乙酰氧基-1'-丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 β -(4'-乙酰氧基-1'-丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷;3 β -(6'-乙酰氧基-1'-己炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷;3 α -羟基-3 β -[3-(2'



-丙炔氧基)-1-丙炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -(3-甲氧基-1-丙炔基)-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -(3-甲氧基-1-丙炔基)-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -[3-(4'-吡啶基氧基)-1-丙炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -[3-(1'H-1,2,3-三唑-1'-基)-1-丙炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -[3-(2'H-1,2,3-三唑-2'-基)-1-丙炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -(2'-噻吩基)乙炔基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -(3'-苯基-1'-丙炔基)-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -(3'-苯基丙基)-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -[3-(1'H-吡唑-1'-基)-1-丙炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(3'-乙酰基苯基乙炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 和 3 β -(3'-乙酰氧基-3'-丙炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷。

根据本发明此方面更优选的神经活性甾族化合物包括 3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷; 3 β -(4'-羧基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷乙基酯; 3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-羧基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷乙基酯; 3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-19-去甲雄甾烷; 3 β -(4'-羧基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -19-去甲雄甾烷乙基酯; 3 β -(4'-二甲基氨基苯基)乙炔基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-联苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 α -羟基-3 β -(4'-甲氧基苯基)乙炔基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-三氟甲基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-氟苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'(R/S)-羟基戊炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-羟基丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-羟基丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷; 和 3 α -羟基-3 β

-[3-(2'H-1,2,3-三唑-2'-基)-1-丙炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷。

根据本发明此方面特别优选的神经活性甾族化合物包括 3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷; 3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-羧基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷乙基酯; 3 β -(4'-羧基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷乙基酯; 3 β -(4'-二甲基氨基苯基)乙炔基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-联苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-羟基丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-羟基丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷; 和 3 α -羟基-3 β -[3-(2'H-1,2,3-三唑-2'-基)-1-丙炔基]-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷; 3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-19-去甲雄甾烷; 和 3 β -(4'(R/S)-羟基戊炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷。

3 α -羟基雄甾烷衍生物

根据本发明第二种优选的下级组包括在甾族环系的 17- β 位未取代的, 即, R₃ 是氢的 3 α -羟基雄甾烷衍生物。本发明此方面的甾族衍生物包括具有如下所示结构式 I 的化合物, 其中:

R₃ 是氢; R, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 和 R₁₀ 如上面方案 1a 定义;

条件是

R₁ 不是氢, 烷基或氟基烷基。

R, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ 和 R₁₀ 优选的值是上面对于本发明所有方案优选的列出的。

21-取代的 3 α -羟基孕甾烷衍生物

本发明有用的化合物的第三种类型包括具有 21-醚或 21-硫醚键连, 或 21-烷基, 21-烯基或 21-炔基键连的取代基的 3 α -羟基孕甾烷衍生物。可被用于本发明此方面的化合物包括具有如上所

示结构式 I 的化合物, 其中:

$R, R_1, R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ 和 R_{10} 如上对式 I 定义;

R_3 是一个 $-C(O)-CH_2-Y-G, -C(O)-CH_2-O-D, -C(O)-CH_2-E, -C(O)-CH_2-Y'-Z-G,$ 或 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$;

Y 是一个 S, SO 或 SO_2 ;

Y' 是一个 O, S, SO 或 SO_2 ;

Z 是一个烷基, 烯基或炔基;

G 是 C -连接的杂芳基, 非强制性取代的芳基, 含氮杂芳基的季铵盐或氨基取代的芳基的四级盐;

D 是 C -连接的杂芳基或含氮杂芳基的季铵盐;

E 是非强制性取代的芳基或氨基取代的芳基的四级盐;

A 是一个氨基, 酰氨基, 氰基, 硫代氰基, 叠氮基, 硝基, 羟基, 卤素, 羧基, 烷氧基, 烷氧羰基, 烷酰氧基, 氢, 硫酸基, 硫代硫酸基, 磺酸基, 烷硫基, 烷基亚磺酰基, 烷基磺酰基, 或巯基;

条件是:

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y-G$, 而 G 是 C -连接的杂芳基或非强制性取代的芳基时, R_1 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-O-E$ 时, R_1 不是氢; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 而 Y' 是 O , 且 G 是芳基时, R_1 不是氢; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-G$, 而 Y' 是 $S, SO,$ 或 SO_2 且 G 是芳基时, R_1 不是氢或烷基; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ 而 Y' 是 O , 且 A 是氢, 卤素, 羧基, 烷氧羰基, 烷氧基, 氰基或氨基时, R_1 不是氢; 或

当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Y'-Z-A$ 而 Y' 是 $S, SO,$ 或 SO_2 , 且 A 是氢, 卤素, 羧基, 烷氧羰基, 或氨基时, R_1 不是氢或烷基。

另外, R_3 也可以是 $-C(O)-CH_2-Z-G$; 其中 Z 和 G 直接在上面定义, 条件是当 R_3 是 $-C(O)-CH_2-Z-G$ 时, R_1 不是氢。

当 D 和 G 是 C -连接的杂芳基时, 优选的杂芳基片断包括吡啶

基, 嘧啶基, 吡嗪基, 咪唑基, 三唑基, 四唑基, 喹啉基, 吲哚基, 苯并咪唑基和异喹啉基。

当 E 或 G 是取代的芳基时, 优选的基团包括苯基, 被 1, 2, 或 3 个, 最优选地 1 个, 硝基, 氨基, 二甲基氨基, 羧基, 甲基, 羟基, 甲氧基, 氟, 氯, 溴, 氰基或吡咯烷基取代。

在本发明此方面可以被用于位置 R₃ 的取代基合适值的例子包括 -COCH₂S-(4-PhNH₂), -COCH₂O-(4-PhN⁺Me₃)I⁻, -COCH₂O-4-吡啶基, -COCH₂O-3-吡啶基, -COCH₂S-(4-吡啶基)N-甲基碘化物, -COCH₂SCH₂CH₂OH, -COCH₂OCH₂CH₂OH, -COCH₂SCH₂CH₂CH₂OH, -COCH₂SOCH₂CH₂CH₂OH, -COCH₂SO₂CH₂CH₂CH₂OH, -COCH₂SCH₂COO⁻Na⁺, -COCH₂SCH₂CH₂COO⁻Na⁺, -COCH₂SCH₂CH₂OSO₃⁻TMA⁺ (TMA 是三甲基铵的缩写), -COCH₂SCH₂CH₂CH₂OSO₃⁻Na⁺, -COCH₂SCH₂CH₂OSO₃⁻Na⁺, -COCH₂SCH₂CH₂CH₂SO₃⁻Na⁺, -COCH₂SO₂CH₂CH₂CH₂OSO₃⁻Na⁺, 和 -COCH₂OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻Na⁺。

另外合适的值包括 -COCH₂S-(4-氟苯基), -COCH₂O-(6-喹啉基), -COCH₂SO₂-(4-氟苯基), -COCH₂SO₂-(4-吡咯烷基苯基), -COCH₂CH₂-(4-吡啶基), -COCH₂O-(4-硝基苯基), -COCH₂O-(4-二甲基氨基苯基), -COCH₂SO-(4-硝基苯基), 和 -COCH₂SO₂-(4-硝基苯基)。

根据本发明此方面优选的化合物包括: 3 α -羟基-3 β -(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-硫代丙磺酸-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-羟基丙硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(硫代丙磺酸基)-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐; 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物; 3 α -羟基-21-(2'-羟基乙硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(2'

- 羟基乙硫基) - 5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(吡啶-4-硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物; 3 α -羟基-21-(吡啶-4-硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙基硫酸基-5 β -孕甾烷-20-酮三甲铵盐; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 21-(4'-氨基苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 21-(4'-二甲基氨基苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯基亚磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯基磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 21-(4'-二甲基氨基苯氧基)-3 α -羟基-3 β -甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-硝基苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-三甲基铵苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮碘化物盐; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代丙磺酸基-5 β -孕甾烷-20-酮一钠盐; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-羟基丙磺酰基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(3'-羟基丙硫基)-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(3'-羟基丙磺酰基)-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-磺酰基丙硫酸基-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐; 21-(4'-氟苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(4'-N,N,N-三甲基铵苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮碘化物盐; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(喹啉-6-基氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(喹啉-6-基氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 21-(4'-氟苯基)磺酰基-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; 和 3 α -羟基-3 β -甲氧

基甲基-21-(4'-吡咯烷基苯基)磺酰基-5 α -孕甾烷-20-酮。

根据本发明此方面更优选的神经活性甾族化合物包括 3 α -羟基-3 β -(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基氧基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-硫代丙磺酸-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐; 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-羟基丙硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯基磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-硝基苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(3'-羟基丙硫基)-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(3'-羟基丙磺酰基)-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮; 和 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-磺酰基丙硫磺基-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐。

根据本发明此方面特别优选的神经活性甾族化合物包括 3 α -羟基-3 β -(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 3 α -羟基-21-(3'-羟基丙磺酰基)-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮; 和 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基氧基)-5 β -孕甾烷-20-酮。

非对映异构体

对于本专业熟练的技术人员很明显的是,上述化合物可以以可被分开为单个非对映异构体的对映异构体混合物存在。非对映异构体的拆分可以方便地通过气相或液相色谱完成或从天然来源分离。在本文中除非另外说明,在说明书和权利要求书中,如上讨论的本发明化合物,应包括所有异构体,不管是分开的还是其混合物。

对于被分开的异构体,所需的药理活性一般由一个非对映异构体产生。如本文披露的,这些化合物显示出很高程度的立体专一性。特别地,那些对于 GABA 受体复合物具有最大亲和力的化合物是具

有 3β 取代的 -3α -羟基孕甾烷甾族骨架的化合物。

合成方法

本发明的化合物可以通过任何普通方法制备,例如,用普通技术如在 Djerassi, Steroid Reactions, Holden - Day, Inc., San Francisco (1963), 或 Fried and Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand - reinhold Co., New York(1972)中所述的。

本发明的 C17 醚从 17β -羟基化合物通过本专业熟练的技术人员公知的从相应的醇制备醚的方法制备。这些方法的大部分在 Larock, Comprehensive Organic Transformations VCH Publishers, New York(1989)中叙述。 17β -羟基原料对于本专业熟练的技术人员是公知的。在形成缩酮之前保护 3-酮是可取的。该缩酮然后通过已知方法反应形成 C17 醚,该缩酮水解得到 3-酮-17-醚化合物。各种亲核试剂可被加到这些化合物的 3-酮中得到 3β 取代的 -3α -羟基-C17 醚衍生物。

获得 C17 醚的另一方法是通过从相应的 C17 酮得到的 C17 缩酮与氢化铝锂和 AlCl_3 如 Cross et al., Steroids 5:557(1965)所述的反应。

苯基乙炔基取代基可以通过相应的乙炔衍生物与苯基碘化物或苯基溴化物在胺存在下的钯(Pd)催化的偶合而制备。

在实施例中用作原料的 C21 溴化物都用从甲基酮类制备 α -溴-酮的工艺制备。此工艺对于本专业普通技术人员是公知的。

药学用途

本发明或用于本发明的化合物,是无毒,药用,天然和合成的,直接作用和甾族衍生物的“前药”形式,在脑的 GABA_A 受体复合物上具有以前不知道的活性。本发明利用了这些以前不知道的机理和活性的发现。

本发明的药物组合物通过将本发明的活性化合物或这类化合物的混合物,与无毒的药用载体根据可接受的工艺,以足以在主体,动物或人中产生所需的药物动力学活性的无毒量掺杂制备成普通单位

剂量形式。优选地,组合物以活性的,无毒量的,选自每单位剂量约 1mg 至 500mg 活性成分的量含有活性成分。该量取决于所需的具体生物活性和患者的症状。

应用的药物载体可以是,例如,固体,液体,或缓释的(参见例如, Reminton's Pharmaceutical Science, 14th Edition(1970))。代表性的固体载体有乳糖,石膏粉,蔗糖,滑石,明胶,琼脂,果胶,阿拉伯胶,硬脂酸镁,硬脂酸,微晶纤维素水凝胶等等。典型的液体载体有丙二醇,配糖呋喃醇(glycofurol),环糊精的水溶液,糖浆,花生油,和橄榄油和类似乳液。类似地,载体或稀释剂可以包括本专业任何已知的缓释材料,如一硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯,单独或与蜡,微胶囊,微球,脂质体,和/或水凝胶一起。

大量的药物形式可被应用。因此,当用固体载体时,制剂可以在油中彻底磨细微化,压片,以微化的粉末或小丸形式放入硬明胶或肠衣胶囊内,或为锭剂或糖锭形式。本发明的化合物也可以栓剂或直肠给药的形式施用。化合物可以在诸如可可脂和聚乙二醇或其它在室温为固体但在直肠温度为液体的合适非刺激性物质中混合。当用液体载体时,制剂可以是液体,如安瓿,或为含水或不含水的液体悬浮液的形式。液体剂量形式也需要药用防腐剂。另外,基于本文披露的数据,由于所需的剂量低,非肠胃给药,鼻腔喷雾,舌下和口腔给药,和缓释皮肤膏也是局部给药的合适药物形式。

根据本发明,产生抗焦虑,抗惊厥,心绪改变(如抗压抑)或催眠活性的方法包括给需要这种活性的主体施用本发明的化合物,该化合物通常如上所述以无毒足以产生所说的活性的量制备为与药用载体的组合物。

在月经期间,分泌的孕甾酮代谢物的水平改变大约四倍(Roscizewska et al., J. Neurosurg. Psych. 49:47 - 51(1986))。因此,用于控制病症的治疗包括使患者保持比 PMS 患者月经前正常状态更高的孕甾酮代谢物水平。活性和主要代谢物的血浆水平在患者的月经前至月经后期间被监测。无论单独还是以其混合物给药的本发明化合物的量被计算以达到将要显示 GABA_A - 受体活性的水平等于

或高于在月经前状态的正常主体的孕甾酮代谢物水平。

根据本发明,诱导睡眠并基本保持REM睡眠水平的方法,REM睡眠在正常睡眠中被发现,其中如本文定义的实际返回失眠不被诱导,此方法包括对需要这种活性的主体施用有效量的本文所述的甾族衍生物。本发明的化合物能够增加NREM睡眠和总的睡眠周期,而实质上不影响REM睡眠的量。返回失眠被定义为在治疗的催眠作用已经返回到控制水平之后NREM睡眠的减少。评价本发明化合物在REM和NREM睡眠方面的效果的方法披露于1994年12月8日公开的WO94/27608中,其内容全部引作本文参考。

给药的途径可以是有偿地将活性化合物转移到将受刺激的GABA_A受体的任何途径。给药可以非肠胃,肠内,直肠内,阴道内,皮下,肌内,舌下,或鼻腔进行;口服肌内,和皮肤的途径是优选的。例如,一剂量的皮肤贴剂可以将活性成分对患者施用高达一周的周期。然而,非肠胃途径对于癫痫持续状态是优选的。

下列实施例举例说明,但不限制,本发明的方法和组合物。其它对于本专业熟练的技术人员常见的和明显的许多条件和参量合适的变化和修改在本发明的精神和范围之内。

实施例 1

3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -(3'-甲基丁-3'-烯-1'-炔基)-5 β -雄甾烷

在-78 $^{\circ}$ C,将2-甲基-1-丁烯-3-炔(150mg, 0.21mL, 2.25mmol)在干燥THF(20mL)中的溶液用n-BuLi(在THF中2.5M, 2.25mmol, 0.9mL)处理。混合物在-75 $^{\circ}$ C搅拌0.5小时后,将17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷-3-酮(228mg, 0.75mmol)的THF(20mL)溶液加入混合物中并在-78 $^{\circ}$ C搅拌30分钟。移走冷浴,混合物用NH₄Cl溶液(2mL)淬灭。除去溶剂,剩余物用乙酸乙酯萃取。有机相用水,和食盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后,过滤溶液并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量二氯甲烷并在硅胶柱上纯化。用己烷/丙酮(9:1)洗脱给出3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -(3'-甲

基丁-3'-烯-1'-炔基)-5 β -雄甾烷(133mg)无色固体;熔点 145-147 $^{\circ}$ C; TLC R_f(己烷/丙酮 85:15)=0.21。

实施例 2

3 α -(4'-羟基-1'-丁炔基)-3 β -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷和 3 β -(4'-羟基-1'-丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷

在-78 $^{\circ}$ C,将3-丁炔-1-醇(0.114mL,1.5mmol)在干燥 THF(15mL)中的溶液用 n-BuLi(1.2mL,在 THF 中 2.5M,3mmol)在-75 $^{\circ}$ C处理。混合物在-78 $^{\circ}$ C搅拌 0.5 小时后,将 17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷-3-酮(152mg,0.5mmol)的 THF(20mL)溶液加入混合物中并在-78 $^{\circ}$ C搅拌 5 分钟。移走冷浴,在室温下继续搅拌 45 分钟。混合物用 NH₄Cl 溶液(5mL)淬灭。除去溶剂,剩余物用乙酸乙酯萃取。有机相用水,和食盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后,过滤溶液并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量二氯甲烷并在硅胶柱上纯化。用甲苯/丙酮混合物(4:1)洗脱给出 3 α -(4'-羟基-1'-丁炔基)-3 β -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷和 3 β -(4'-羟基-1'-丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷(70mg)无色固体;熔点 132-134 $^{\circ}$ C; TLC R_f(甲苯/丙酮 4:1)=0.19。

实施例 3

3 β -(4'-羟基-1'-丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷 4'-半琥珀酸酯和其钠盐

将 3 β -(4'-羟基-1'-丁炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷(350mg,0.93mmol)的吡啶(6mL)溶液用琥珀酸酐(372mg,3.7mmol)和 4-(N,N-二甲基)氨基吡啶(20mg)处理。混合物在 70-75 $^{\circ}$ C 加热 3 小时。TLC 显示 100% 转化。将其冷却至室温并倒入冰-HCl 中。有机相用乙酸乙酯萃取。有机层用 0.2N 盐酸,水,和食盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后,过滤溶液并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量二氯甲烷并在硅胶柱上纯化。

用己烷:丙酮混合物(7:3)洗脱给出 3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷 4'-半琥珀酸酯(360mg)。

上述半琥珀酸酯(360mg, 0.76mmol), 碳酸氢钠(64mg, 0.76mmol), 水(3mL), 和二氯甲烷(5mL)的混合物在室温下搅拌1小时。除去溶剂, 剩余物悬浮于丙酮(5mL)中。然后过滤收集白色固体并干燥产生钠盐无色固体(210mg)。

实施例 4

3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷和 3α -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3β -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷

在 -78°C , 将 3-丁炔-1-醇(0.15mL, 2mmol)在干燥 THF(15mL)中的溶液用 $n\text{-BuLi}$ (1.6mL, 在 THF 中 2.5M, 4mmol)在 -75°C 处理。混合物在 -78°C 搅拌 0.5 小时后, 将 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷-3-酮(304mg, 1mmol)的 THF(20mL)溶液加入混合物中并在 -78°C 搅拌 5 分钟。移走冷浴, 在室温下继续搅拌 45 分钟。混合物用 NH_4Cl 溶液(5mL)淬灭。除去溶剂, 剩余物用乙酸乙酯萃取。有机相用水, 和食盐水洗涤。用无水硫酸镁干燥后, 过滤溶液并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量二氯甲烷并在硅胶柱上纯化。用甲苯/丙酮混合物(4:1)洗脱给出 3β -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷(50mg); 熔点 $184-186^\circ\text{C}$; TLC R_f (甲苯/丙酮 4:1)=0.35; 然后 3α -(4'-羟基-1'-丁炔基)- 3β -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷(225mg)无色固体; 熔点 $185-187^\circ\text{C}$; TLC R_f (甲苯/丙酮 4:1)=0.24。

实施例 5

3α -羟基- 17β -甲氧基- 3β -甲基- 5α -雄甾烷和 3β -羟基- 17β -甲氧基- 3α -甲基- 5α -雄甾烷

在 -75°C , 将 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷-3-酮(101mg, 0.33mmol)在干燥的 THF(20mL)中的溶液用 MeLi (1ml, 1.5M 于

THF 中, 1.5mmol) 处理。在 -78°C 搅拌 0.5hr 后, 混合物用 NH_4Cl 溶液(5ml) 淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。用无水 MgSO_4 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH_2Cl_2 中, 并倒在硅胶柱上。用甲苯: 丙酮混合物(95:5) 洗脱给出 3β -甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷(35mg); mp $151-154^{\circ}\text{C}$; TLC R_f (己烷: 丙酮 7:3) = 0.43; 然后 3α -甲基- 3β -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷(30mg) 无色固体; TLC R_f (己烷: 丙酮 7:3) = 0.27。

实施例 6

3α -羟基- 17β -甲氧基- 3β -三氟甲基- 5α -雄甾烷和 3β -羟基- 17β -甲氧基- 3α -三氟甲基- 5α -雄甾烷

将 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷-3-酮(220mg, 0.75mmol) 在干燥的 THF(20mL) 中的溶液在 0°C 用三氟甲基三甲基甲硅烷(3mL, 0.5M 于 THF 中, 1.5mmol), 和氟化四丁基铵(TBAF)(10mg) 处理。混合物在 23°C 搅拌 2 小时后, 将混合物再冷却至 0°C 。加入 TBAF 溶液(1M 于 THF 中, 2mL, 2mmol)。混合物在室温下搅拌 10 分钟, 用 NH_4Cl 溶液(5mL) 淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。用无水 MgSO_4 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH_2Cl_2 并倒在硅胶柱上。用己烷: 乙酸乙酯混合物(9:1) 洗脱给出 3β -三氟甲基- 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷(9mg), TLC R_f (己烷: EtOAc 8:2) = 0.51; 然后 3α -三氟甲基- 3β -羟基- 17β -甲氧基- 5α -雄甾烷(170mg) 无色固体; TLC R_f (己烷: EtOAc 8:2) = 0.45。

实施例 7

3α -羟基- 17β -甲氧基- 3β -三氟甲基- 5β -雄甾烷

将 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷-3-酮(304mg, 1mmol) 在干燥的 THF(20mL) 中的溶液用三氟甲基三甲基甲硅烷(7mL, 0.5M 于 THF 中, 3.5mmol), 和 TBAF(10mg) 在 0°C 处理。混合物在 23°C 搅

拌2小时后,将混合物再冷却至0℃。加入TBAF(1M于THF中,3.5mL,3.5mmol)溶液。混合物在室温搅拌10分钟,然后用NH₄Cl溶液(5mL)淬灭。除去溶剂,剩余物用EtOAc萃取。有机层用水,和食盐水洗涤。用无水MgSO₄干燥后,将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量CH₂Cl₂并倒在硅胶柱上。用己烷:乙酸乙酯混合物(9:1)洗脱给出3β-三氟甲基-3α-羟基-17β-甲氧基-5β-雄甾烷(220mg);mp 122-127℃;TLC R_f(己烷:EtOAc 8:2)=0.38。

实施例8

3α-羟基-17β-甲氧基-5β-雄甾烷

在-73℃,将17β-甲氧基-5β-雄甾烷-3-酮(130mg,0.42mmol)在干燥THF(15mL)中的溶液用氢化三(叔丁氧基)铝锂(1mL,在THF中1M,1mmol)处理。混合物在-75℃搅拌3小时然后在-10℃搅1.5小时后,混合物用NaOH溶液(1N,2mL)淬灭。除去溶剂,剩余物用EtOAc萃取。有机层用水,和食盐水洗涤。无水MgSO₄干燥后,将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量CH₂Cl₂并倒在硅胶柱上。用甲苯:丙酮混合物(9:1)洗脱给出3α-羟基-17β-甲氧基-5β-雄甾烷(107mg);mp151-156℃;TLC R_f(己烷:丙酮 7:3)=0.18。

实施例9

17β-(2-丙炔氧基)-5α-雄甾烷-3-酮

在23℃,将17β-羟基-5α-雄甾烷-3-酮环3-(1,2-乙二基缩酮)(1.03g,3mmol)在干燥的THF(20mL)中的溶液用KOt-Bu(12mL,在THF中1M,12mmol)处理。混合物在55℃搅拌2.5小时后,将其冷却至-50℃。加入炔丙基溴(在甲苯中80%溶液,1.3mL,11mmol)在50-55℃继续搅拌2.5小时。除去溶剂,剩余物用丙酮(25mL)处理。混合物用2N HCl酸化后,在室温搅拌15小时。混合物用2N NaOH溶液中和。除去溶剂,剩余物用EtOAc萃取。

有机层用水,和食盐水洗涤。无水 MgSO_4 干燥后,将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH_2Cl_2 并倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物(8:2)洗脱给出 17β -(2-丙炔氧基)- 5α -雄甾烷-3-酮(700mg)。

实施例 10

3α -羟基- 3β -甲基- 17β -(2-丙炔氧基)- 5α -雄甾烷和 3β -羟基- 3α -甲基- 17β -(2-丙炔氧基)- 5α -雄甾烷

在 -70°C , 将 17β -(2-丙炔氧基)- 5α -雄甾烷-3-酮(230mg, 0.7mmol) 在干燥的 THF(20mL) 中的溶液用 MeLi(5mL, 在 THF 中 1M, 5mmol) 处理。在 -70°C 搅拌 0.5 小时后, 除去冷浴并将其温热至 10°C 。混合物然后用 NH_4Cl 溶液(5mL) 淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。无水 MgSO_4 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH_2Cl_2 , 并倒在硅胶柱上。用甲苯:丙酮混合物(98:2)洗脱给出 3α -羟基- 3β -甲基- 17β -(2-丙炔氧基)- 5α -雄甾烷(40mg); TLC R_f (甲苯:丙酮 95:5) = 0.31; 然后 3β -羟基- 3α -甲基- 17β -(2-丙炔氧基)- 5α -雄甾烷(70mg) 无色固体; TLC R_f (己烷:丙酮 7:3) = 0.27。

实施例 11

17β -[3-(4-乙酰基苯基)-2-丙炔氧基]- 3α -羟基- 3β -甲基- 5α -雄甾烷

在 23°C , 氩气中, 将碘代乙酰苯(16mg, 0.06mmol), 3α -羟基- 3β -甲基- 17β -(2-丙炔氧基)- 5α -雄甾烷(22mg, 0.06mmol) 在干燥的脱气的三乙胺(1mL) 中搅拌。加入氯化二(三苯膦)钨(2mg) 和 CuI (2mg), 混合物在此温度搅拌 45 分钟, 加入 CH_2Cl_2 (4mL), 混合物在 23°C 搅拌 1 小时。TLC 显示原料 100% 转化, 除去溶剂, 剩余物通过硅胶色谱纯化。用乙烷:丙酮(85:15)洗脱给出 17β -[3-(4-乙酰基苯基)-2-丙炔氧基]- 3α -羟基- 3β -甲基- 5α -雄甾烷



烷(19mg)无色固体; mp52 - 55°C; TLC R_f (己烷:丙酮 85:15) = 0.15。

实施例 12

17 β -(2-羟基乙氧基)-3 α -羟基-5 α -雄甾烷

在 23°C, 将 3 α -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮环 17-(1,2-乙二基缩酮)(166mg, 0.5mmol) 在无水 THF(10mL) 中的溶液用 LAH(18mg, 0.5mmol) 和 AlCl₃(266mg, 2mmol) 处理。混合物在 45°C 搅拌 2 小时, 用 NH₄Cl 溶液(2mL) 淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用稀 HCl, 水, 和食盐水洗涤。无水 MgSO₄ 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH₂Cl₂, 并倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物(8:2)洗脱给出 17 β -(2-羟基乙氧基)-3 α -羟基-5 α -雄甾烷(123mg); mp181 - 183°C; TLC R_f (己烷:丙酮 7:3) = 0.31。

实施例 13

3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷

在 -75°C, 将 1,2-二溴乙烯(1.6mL, 3.7g, 19.71mmol) 在干燥的 THF(10mL) 中的溶液用 n-BuLi(16.4mL, 2.4M 于 THF 中, 39.4mmol) 处理。将混合物在 -78°C 搅拌 0.25 小时后, 将 17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷-3-酮(2g, 6.57mmol) 在 THF(20mL) 中的溶液加入, 混合物在 -78°C 搅拌 15 分钟。然后除去冷浴, 混合物用 NH₄Cl 溶液(3mL) 淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。用无水 MgSO₄ 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH₂Cl₂, 并倒在硅胶柱上。用甲苯:丙酮混合物(95:5)洗脱给出 3 β -乙炔基-3 β -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷(1.7g) 无色固体; mp62 - 65°C; TLC R_f (甲苯:丙酮 95:5) = 0.23。

实施例 14

3 β -(4'-乙酰基苯基乙炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷

在 23 $^{\circ}\text{C}$, 氩气中, 将 4-碘乙酰苯(112mg, 0.45mmol)和 3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷(150mg, 0.45mmol)在干燥的脱气的三乙胺(1mL)中的溶液搅拌。加入氯化二(三苯膦)钯(5mg)和 CuI(5mg), 混合物在此温度搅拌 45 分钟。加入 CH_2Cl_2 (5mL), 混合物在 23 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1 小时。TLC 显示原料 100% 转化, 除去溶剂, 剩余物通过硅胶色谱纯化。用乙烷:EtOAc(7:3)洗脱给出 3 β -(4'-乙酰基苯基乙炔基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷(130mg)无色固体; mp189-191 $^{\circ}\text{C}$; TLC R_f (己烷:丙酮 4:1)=0.31。

实施例 15

3 α -乙炔基-3 β -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷和 3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷

在 -65 $^{\circ}\text{C}$, 将 1.2-二溴乙烯(1.7mL, 21mmol)在干燥的 THF(25mL)中的溶液用 n-BuLi(16.8mL, 2.5M 于 THF 中, 42mmol)处理。混合物在 -70 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.25 小时后, 加入 17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷-3-酮(2.128g, 7mmol)的 THF(22mL)溶液, 混合物在 -78 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 30 分钟。移走冷浴, 混合物用 NH_4Cl 溶液(3mL)淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 食盐水洗涤。用无水 MgSO_4 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物溶于少量 CH_2Cl_2 , 倒在硅胶柱上。用甲苯:丙酮混合物(95:5)洗脱给出 3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷(100mg)无色固体; mp138-145 $^{\circ}\text{C}$; TLC R_f (己烷:丙酮 7:3)=0.45; 然后 3 α -乙炔基-3 β -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷(1.6g)无色固体。

实施例 16

3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-19-去甲-5 β -雄甾烷

在 -75 $^{\circ}\text{C}$, 将 1.2-二溴乙烯(0.9mL, 2.0g, 10.85mmol)在干燥

的 THF(10mL) 中的溶液用 $n\text{-BuLi}$ (9mL, 2.4M 于 THF 中, 21.7mmol) 处理。在 -78°C 搅拌 0.25 小时后, 加入 $17\beta\text{-甲氧基-19-去甲-5}\beta\text{-雄甾烷-3-酮}$ (1g, 3.62mmol) 的 THF(20mL) 溶液, 混合物在 -78°C 搅拌 20 分钟。移走冷浴, 混合物用 NH_4Cl 溶液(3mL) 淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。用无水 MgSO_4 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH_2Cl_2 中并倒在硅胶柱上。用甲苯: 丙酮混合物(98:2) 洗脱给出 $3\beta\text{-乙炔基-3}\alpha\text{-羟基-17}\beta\text{-甲氧基-19-去甲-5}\beta\text{-雄甾烷}$ (750mg) 无色固体; mp $152\text{-}154^\circ\text{C}$; TLC R_f (己烷: 丙酮 7:3) = 0.58。

实施例 17

$3\beta\text{-}(4'\text{-乙酰基苯基乙炔基})\text{-3}\alpha\text{-羟基-17}\beta\text{-甲氧基-19-去甲-5}\beta\text{-雄甾烷}$

在 23°C , 氩气中, 将 4-碘乙酰苯 (117mg, 0.47mmol) 和 $3\beta\text{-乙炔基-3}\alpha\text{-羟基-17}\beta\text{-甲氧基-19-去甲-5}\beta\text{-雄甾烷}$ (150mg, 0.47mmol) 在干燥的脱气的三乙胺(1mL) 中的溶液中搅拌。加入氯化二(三苯膦)钯(5mg) 和 CuI (5mg), 混合物在此温度搅拌 45 分钟。加入 CH_2Cl_2 (5mL), 混合物在 23°C 搅拌 1 小时。TLC 显示原料 100% 转化, 除去溶剂, 剩余物通过硅胶色谱纯化。用甲苯: 丙酮(95:5) 洗脱给出 $3\beta\text{-}(4'\text{-乙酰基苯基乙炔基})\text{-3}\alpha\text{-羟基-17}\beta\text{-甲氧基-19-去甲-5}\beta\text{-雄甾烷}$ (105mg) 无色固体; mp $148\text{-}150^\circ\text{C}$; TLC R_f (己烷: 丙酮 4:1) = 0.52。

实施例 18

$3\alpha\text{-羟基-17}\beta\text{-甲氧基-3}\beta\text{-三氟甲基-19-去甲-5}\beta\text{-雄甾烷}$

在 0°C , 将 $17\beta\text{-甲氧基-19-去甲-5}\beta\text{-雄甾烷-3-酮}$ (300mg, 1.08mmol) 在干燥的 THF(15mL) 中的溶液用三氟甲基三甲基甲硅烷(5mL, 在 THF 中 0.5M, 2.5mmol), 和 TBAF(5mg) 处理。在 23°C 搅拌 2 小时后, 将混合物再冷却至 0°C 。加入 TBAF 溶

液(在 THF 中 1M, 3.5mL, 3.5mmol)。将混合物在室温搅拌 10 分钟, 然后用 NH₄Cl 溶液(5mL)淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。用无水 MgSO₄ 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。将此粗产物然后溶于少量 CH₂Cl₂ 并倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物(9:1)洗脱给出 3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -三氟甲基-19-去甲-5 β -雄甾烷(210mg); mp40-42 $^{\circ}$ C; TLC R_f(己烷:丙酮 7:3)=0.66。

实施例 19

3(R)-螺-2'-环氧乙烷-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷

将碘化三甲基氧化铯(2.42g, 11mmol)和 KOt-Bu(1.12g, 10mmol)在干燥 THF(40mL)中的溶液回流 2 小时。冷却至室温后, 加入 17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷-3-酮(2.432g, 8mmol), 混合物在此温度搅拌 3 小时。然后用水(5mL)淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用稀 HCl, 水, 和食盐水洗涤。用无水 MgSO₄ 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗 3(R)-螺-2'-环氧乙烷-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷(2.5g)。此产物然后直接用于下步反应。

实施例 20

3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -(2-丙炔基)-5 α -雄甾烷

将粗 3(R)-螺-2'-环氧乙烷-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷(318mg, 1mmol)和乙炔化锂。EDA(95%, 485mg, 5mmol)的 DMSO(10mL)溶液在室温搅拌 15 小时。然后将其用水(30mL)淬灭并用 EtOAc 萃取。有机层用水和食盐水洗涤。用无水 MgSO₄ 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生产物。此粗产物然后溶于少量 CH₂Cl₂ 并倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物(8:2)洗脱给出 3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -(2-丙炔基)-5 β -雄甾烷(200mg); mp145-150 $^{\circ}$ C; TLC R_f(己烷:丙酮 7:3)=0.6。

实施例 21

3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -甲氧基甲基-5 α -雄甾烷

将粗 3(R)-螺-2'-环氧乙烷-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷 (318mg, 1mmol) 和钠 (29mg, 1.3mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液回流 2.5 小时。然后用水 (1mL) 淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。用无水 MgSO₄ 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。然后将此粗产物溶于少量 CH₂Cl₂, 并倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物 (8:2) 洗脱给出 3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -甲氧基甲基-5 β -雄甾烷 (230mg); mp 93-99 $^{\circ}$ C; TLC R_f (己烷:丙酮 7:3) = 0.56。

实施例 22

3 β -氯甲基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷

将粗 3(R)-螺-2'-环氧乙烷-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷 (318mg, 1mmol), 氯化四甲基铵 (166mg, 1.5mmol) 和乙酸 (0.5mL) 的 DMF (10mL) 溶液在 90-95 $^{\circ}$ C 搅拌 2.5 小时。将其冷却到室温然后用水 (25mL) 淬灭。用 2N NaOH 中和后, 混合物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。无水 MgSO₄ 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。然后将此粗产物溶于少量 CH₂Cl₂, 并倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物 (95:5) 洗脱给出 3 β -氯甲基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷 (138mg); mp 138-145 $^{\circ}$ C; TLC R_f (己烷:丙酮 8:2) = 0.26。

实施例 23

3 β -乙烯基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷

在 -5 $^{\circ}$ C, 将碘化三甲基铊 (632mg, 3.1mmol) 在干燥 THF (10mL) 中的溶液用 n-BuLi (在 THF 中 2.5M, 3mmol, 1.2mL) 处理。在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 0.5 小时后, 加入 3(R)-螺-2'-环氧乙烷-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷 (318mg, 1mmol) 的 THF (10mL) 溶液。移走冷浴, 混合物在室温搅拌 2 小时。然后用 NH₄Cl 溶液 (2mL) 淬灭。除去溶剂, 剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用水, 和食盐水洗涤。无水

MgSO₄ 干燥后,将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH₂Cl₂,并倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物(7:3)洗脱给出 3β-乙烯基-3α-羟基-17β-甲氧基-5β-雄甾烷(220mg)无色固体;mp104-111°C;TLC R_f(己烷:丙酮 7:3)=0.5。

实施例 24

3α-羟基-2β-异丙氧基-17β-甲氧基-5α-雄甾烷

在-30°C,将 3α-羟基-2β-异丙氧基-5α-雄甾烷-17-酮 17-二甲基缩酮(通过 2α,3α-环氧-5α-雄甾烷-17-酮与异丙氧化物的环氧化物开环,接着 17-酮缩酮化制备)(490mg, 1.25mmol)在干燥的 THF(15mL)中的溶液用 LAH(48mg, 1.33mmol)和 AlCl₃(332mg, 2.5mmol)处理。混合物在 23°C 搅拌 1 小时后,用 NH₄Cl 溶液(2mL)淬灭。除去溶剂,剩余物用 EtOAc 萃取。有机层用稀 HCl,水,和食盐水洗涤。无水 MgSO₄ 干燥后,将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH₂Cl₂,并倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物(9:1)洗脱给出 3α-羟基-2β-异丙氧基-17β-甲氧基-5α-雄甾烷(43mg)泡沫体;TLC R_f(己烷:丙酮 7:3)=0.41。

实施例 25

3α-羟基-3β-(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基硫基)-5β-孕甾烷-20-酮

将 21-溴-3α-羟基-3β-(4-羟基丁炔基)-5β-孕甾烷-20-酮(230mg, 0.494mmol), 4-硫基吡啶 90%(77mg, 0.618mmol), 和三乙胺(86μL, 0.618mmol)在 10mL 乙腈中的溶液在室温搅拌 3 小时。混合物分配于 EtOAc 和水之间。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤,Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。粗残余物进行快速柱色谱。用 35%→50% 丙酮/CH₂Cl₂ 洗脱产生 3α-羟基-3β-(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基硫基)-5β-孕甾烷-20-酮(196mg)黄色泡沫体。TLC R_f(丙酮:CH₂Cl₂ 45:55)=0.36。

类似制备的有：

3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮；
mp193-195 $^{\circ}$ C；TLC R_f(己烷:EtOAc 1:1)=0.11；

3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮；
mp154-156 $^{\circ}$ C；TLC R_f(CH₂Cl₂:丙酮 4:1)=0.18；

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮；

21-(4'-氨基苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮；mp150-156 $^{\circ}$ C；TLC R_f(己烷:EtOAc 3:1)=0.045；

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮；TLC R_f(己烷:EtOAc 3:1)=0.17；

21-(4'-氟苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮；TLC R_f(己烷:丙酮 85:15)=0.25；

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮；TLC R_f(己烷:EtOAc 1:1)=0.26；和

3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮；TLC R_f(己烷:EtOAc 2:1)=0.15。

实施例 26

3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物

将 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮 (62mg, 0.145mmol) 和 1mL 甲基碘在 5mL EtOAc 中的溶液加热回流几小时直到由 TLC 确定反应完全。然后将混合物冷却至室温，真空浓缩得粗产物。残余物用乙醚研制并真空干燥给出 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物 (70mg) 橙色固体。

实施例 27

3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲

基碘化物

将 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 (29mg, 0.068mmol) 和 100 μ L 碘代甲烷在 5mL THF 中的溶液加热回流。15 分钟后, 沉淀出固体, 继续回流几小时。将混合物冷至室温, 蒸发掉过量的碘代甲烷。然后滤出固体, 用冷 THF 洗涤, 产生 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物(26mg) 浅橙色固体。

实施例 28

3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物

将 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮(50mg, 0.103mmol) 和 130 μ L 碘代甲烷在 5mL THF 中的溶液加热回流几小时直至通过 TLC 确定反应完成。然后将混合物冷至室温并真空浓缩产生 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物(64mg) 浅黄色固体。

类似制备的有:

3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-三甲基铵苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮碘化物盐;

3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(4'-N,N,N-三甲基铵苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮碘化物盐; 和

3 α -羟基-3 β -甲基-21-(喹啉-6-基氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物。

实施例 29

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基乙硫基-5 β -孕甾烷-20-酮

将 21-溴-3 β -乙炔基-3 α -羟基-5 β -孕甾烷-20-酮 (150mg, 0.356mmol), 2-巯基乙醇(31 μ L, 0.445mmol), 和三乙胺 (62 μ L, 0.445mmol) 在 THF 中的溶液在室温搅拌过夜。将混合物分

配于 EtOAc 和水之间。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩产生 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基乙硫基-5 β -孕甾烷-20-酮(141mg)白色固体;mp122-126 $^{\circ}$ C;TLC R_f(己烷:丙酮 3:1)=0.11。

类似制备的有:

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基丙硫基-5 β -孕甾烷-20-酮;TLC R_f(己烷:丙酮 3:1)=0.12;

3 α -羟基-21-羟基丙硫基-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮;mp133-136 $^{\circ}$ C;TLC R_f(己烷:丙酮 3:1)=0.175;和

3 α -羟基-21-羟基乙硫基-5 β -孕甾烷-20-酮;mp150-152 $^{\circ}$ C。

实施例 30

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙氧基-5 β -孕甾烷-20 酮钠盐

将 21-溴-3 β -乙炔基-3 α -羟基-5 β -孕甾烷-20-酮(150mg, 0.356mmol), 硫基乙酸(31 μ L, 0.445mmol)和三乙胺(124 μ L, 0.89mmol)在 5mL DMF 中的溶液在室温搅拌几小时。混合物分配于 EtOAc 和 2N HCl 之间。有机层用水,饱和 NaCl 溶液洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩得一剩余物。将该剩余物溶于 5mL CH₂Cl₂,加入 1 当量碳酸氢钠在 1mL 水中的溶液。混合物被搅拌 30 分钟,然后在高真空下浓缩至干产生 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙氧基-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐(120mg)白色固体;分解 > 120 $^{\circ}$ C。

类似制备的有:

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代丙氧基-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐;

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙磺氧基-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐;分解 > 85 $^{\circ}$ C;TLC R_f(氯仿:甲醇 4:1)=0.25;

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代丙磺氧基-5 β -孕甾烷-20

- 酮钠盐; TLC R_f (氯仿: 甲醇 4:1) = 0.21; 和

3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-硫代丙磺酸基-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐; TLC R_f (氯仿: 甲醇 85:15) = 0.22。

实施例 31

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙基硫酸基-5 β -孕甾烷-20-酮三甲基铵盐

将 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基乙硫基-5 β -孕甾烷-20-酮(140mg, 0.335mmol), 三氧化硫三甲基胺复合物(100mg, 0.736mmol), 和三氧化硫吡啶复合物(50mg)在 4mL 氯仿中的溶液在室温下搅拌过夜。滤出固体, 滤液浓缩至小体积。将剩余物进行快速柱色谱。用氯仿: 甲醇 85:15 洗脱产生 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙基硫酸基-5 β -孕甾烷-20-酮三甲基铵盐(69mg)固体; 分解 >120 $^{\circ}$ C。

实施例 32

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代丙基硫酸基-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐

将 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基丙硫基-5 β -孕甾烷-20-酮(50mg, 0.115mmol)和三氧化硫三乙胺复合物(19mg, 0.139mmol)在 0.5mL 吡啶中的溶液在室温下搅拌过夜。混合物用氯仿稀释, 2N HCl, 饱和 NaCl 水溶液洗涤, Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩得粗残余物。将此残余物进行快速柱色谱。用氯仿: 甲醇 85:15 洗脱产生 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代丙基硫酸基-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐(20mg)固体; TLC R_f (氯仿: 甲醇 85:15) = 0.12。

类似制备的有 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-磺酰基丙基硫酸基-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐; TLC R_f (氯仿: 甲醇 85:15) = 0.15。

实施例 33

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基丙基亚磺酰基-5 β -孕甾烷-20

- 酮

将 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基丙磺基-5 β -孕甾烷-20-酮(90mg, 0.208mmol)和高碘酸钠(~200mg, 在 0.5mL 水中)在甲醇:THF 3:1 中的悬浮液在 0 $^{\circ}$ C 至室温搅拌过夜。将混合物浓缩至小体积,分配在 EtOAc 和水之间。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤,Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩产生 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基丙基亚磺酰基-5 β -孕甾烷-20-酮(83mg)泡沫体;TLC R_f(己烷:丙酮 2:1)=0.035。

类似制备的有 3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-亚磺酰基丙磺酰基-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐。

实施例 34

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基丙基磺酰基-5 β -孕甾烷-20-酮

将 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基丙基亚磺酰基-5 β -孕甾烷-20-酮(65mg, 0.145mmol), mCPBA 57% - 86% (42mg), 和一刮勺碳酸氢钠在 5mL CH₂Cl₂ 中的溶液在 0 $^{\circ}$ C 至室温搅拌过夜。将混合物分配于 CH₂Cl₂ 和碳酸氢钠水溶液之间。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤,Na₂SO₄ 干燥,真空浓缩至干产生 3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-羟基丙基磺酰基-5 β -孕甾烷-20-酮(66mg)白色固体;TLC R_f(CH₂Cl₂:丙酮 1:1)=0.61。

类似制备的有 3 α -羟基-21-(3'-羟基丙磺酰基)-2 β -丙氧基-5 α -孕甾烷-20-酮;TLC R_f(己烷:丙酮 2:1)=0.26。

实施例 35

3 α -羟基-21-(吡啶-3-基)氧基-5 β -孕甾烷-20-酮

往 3 α -羟基-21-溴-5 β -孕甾烷-20-酮(300mg, 0.76mmol)的 DMF(5mL)溶液中加入了一羟基吡啶(215mg, 2.27mmol)和 K₂CO₃(313mg, 2.27mmol), 所得混合物在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 0.5 小时。然后将反应混合物倒入装有水(30mL)的分液漏斗, 混合物用

EtOAc(3×35mL)萃取。合并的萃取液用水(2×25mL)洗涤,然后Na₂SO₄干燥。真空除去溶剂,产生粗产物,将其通过硅胶快速色谱纯化产生纯的3 α -羟基-21-(吡啶-3-基)氧基-5 β -孕甾烷-20-酮(50mg);mp63-66 $^{\circ}$ C;TLC R_f(MeOH:CH₂Cl₂ 5:95)=0.15。

实施例 36

2 β -异丙氧基-3 α -羟基-5 α -雄甾烷

a. 2 β -异丙氧基-3 α -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮甲磺酰基脒
往2 β -异丙氧基-3 α -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮(700mg, 2.0mmol)和对甲苯磺酰肼(450mg, 2.4mmol)的混合物中加入乙醇(2mL),所得混合物加热回流12小时。然后将反应混合物溶于CH₂Cl₂(150mL)并用水(4×45mL)洗涤。然后用Na₂SO₄干燥,真空除去溶剂产生粗的2 β -异丙氧基-3 α -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮甲磺酰脒(1.113g),将其不纯化用于下步。

b. 2 β -异丙氧基-3 α -羟基-5 α -雄甾烷

往2 β -异丙氧基-3 α -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮甲磺酰脒(300mg),NaBH₃CN(144mg)和对甲苯磺酸(30mg)的混合物中加入DMF和四氧噻吩砒(1:1,3mL),所得混合物在110 $^{\circ}$ C加热3小时。然后加入额外的NaBH₃CN(144mg)和对甲苯磺酸(30mg),将其再加热1小时。然后加入水,混合物用EtOAc(2×45mL)萃取。合并的萃取液用Na₂SO₄干燥,通过除去溶剂得到的粗产物用硅胶快速色谱纯化产生纯的2 β -异丙氧基-3 α -羟基-5 α -雄甾烷(37mg);TLC R_f(EtOAc:己烷 1:9)=0.17。

实施例 37

3 α -羟基-5 β -19-去甲雄甾烷

a. 3 α -羟基-5 β -19-去甲雄甾烷-17-酮

在-78 $^{\circ}$ C,往5 β -19-去甲雄甾烷-3,17-二酮(0.76g, 2.77mmol)的THF(30mL)溶液中加入氢化三(叔丁氧基)铝锂溶液。然后将反应混合物倒入装有NH₄Cl溶液(50mL)的分液漏斗中,产

物用 EtOAc(3×50mL)萃取。合并的萃取液用 Na₂SO₄ 干燥并除去溶剂产生粗产物,将其用硅胶快速色谱纯化产生纯的 3 α -羟基-5 β -19-去甲雄甾烷-17-酮(605mg);mp159-161 $^{\circ}$ C;TLC R_f(己烷:丙酮 7:3)=0.30。

b. 3 α -羟基-5 β -19-去甲雄甾烷

往 3 α -羟基-5 β -19-去甲雄甾烷-17-酮(0.59g, 2.13mmol)和对甲苯磺酰肼(480mg, 2.6mmol)的混合物中加入乙醇(2mL),所得混合物被加热回流 5 小时。然后将反应混合物溶于 CH₂Cl₂(100mL)并用水(2×30mL)洗涤。然后用 Na₂SO₄ 干燥并真空除去溶剂产生粗产物(1.0g)。此粗产物与 NaBH₃CN(555mg)和对甲苯磺酸(68mg)和 DMF 与四氢噻吩砜(1:1, 10mL)的混合物混合,所得混合物在 130 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。然后加入额外的 NaBH₃CN(200mg)和对甲苯磺酸(30mg),将其再加热 1 小时。然后加入水(80mL),混合物用 EtOAc(3×50mL)萃取。合并的萃取液用 Na₂SO₄ 干燥,通过除去溶剂得到的粗产物用硅胶快速色谱纯化产生纯的 3 α -羟基-5 β -19-去甲雄甾烷(217mg);mp129-132 $^{\circ}$ C;TLC R_f(EtOAc:乙烷 1:9)=0.30。

实施例 38

3 α -羟基-3 β -乙炔基-5 β -19-去甲雄甾烷

a. 5 β -19-去甲雄甾烷-3-酮

往 3 α -羟基-5 β -19-去甲雄甾烷(210mg, 0.8mmol)的 CH₂Cl₂(25mL)溶液中加入 NaOAc(100mg, 1.2mmol)和 PCC(520mg, 2.4mmol),所得混合物在 25 $^{\circ}$ C 搅拌 1 小时。然后将反应混合物在布氏漏斗中滤过 Florisil(15g)垫,用乙醚和 CH₂Cl₂(1:1, 70mL)混合溶剂淋洗。然后真空除去溶剂,所得粗产物通过硅胶快速色谱纯化产生纯的 5 β -19-去甲雄甾烷-3-酮(190mg);TLCR_f(EtOAc:己烷 5:95)=0.20。

b. 3 α -羟基-3 β -乙炔基-5 β -19-去甲雄甾烷

在 -78 $^{\circ}$ C, 往 1,2-二溴乙烯(410mg, 2.2mmol)溶液中加入 n-

BuLi(2.5M, 1.8mL, 4.4mmol), 反应物在此温度搅拌 45 分钟。然后滴加 5β -19-去甲雄甾烷-3-酮(190mg, 0.73mmol) 的 THF (10mL) 溶液以产生锂试剂。然后将反应混合物倒入装有 NH_4Cl 溶液(50mL) 的分液漏斗中, 产物用 EtOAc($3 \times 40\text{mL}$) 萃取。合并的萃取液用 Na_2SO_4 干燥, 通过除去溶剂得到的粗产物用硅胶快速色谱纯化产生纯的 3α -羟基- 3β -乙炔基- 5β -19-去甲雄甾烷(120mg); mp $152-154^\circ\text{C}$; TLC R_f (EtOAc: 己烷 1:9)=0.19。

实施例 39

3α -羟基- 3β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基- 5β -19-去甲雄甾烷

往 3α -羟基- 3β -乙炔基- 5β -19-去甲雄甾烷(120mg, 0.42mmol), 4-碘代乙酰苯(115mg, 0.46mmol), 氯化二(三苯膦)钨(II)(催化量)和碘化铜(I)(催化量)的混合物中加入三乙胺(1.5mL), 所得混合物在氩气中搅拌 45 分钟, 烧瓶用铝箔包住。然后加入 CH_2Cl_2 (5mL), 将反应物搅拌 3 小时。然后真空除去溶剂, 剩余物通过硅胶快速色谱纯化产生 3α -羟基- 3β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基- 5β -19-去甲雄甾烷(37mg); TLC R_f (EtOAc: 己烷 15:85)=0.2。

实施例 40

3α -异丁酰氧基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷

将 3α -羟基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷(250mg, 0.82mmol) 在干燥的吡啶(2mL) 中的溶液用异丁酰氯(0.12mL, 1.15mmol), 和 N,N-二甲基氨基吡啶(5mg) 在 5°C 处理。将混合物在 $5-10^\circ\text{C}$ 搅拌 1 小时后, 混合物用 HCl 溶液(0.5N, 25mL) 淬灭。混合物用 EtOAc 萃取。有机层用稀 HCl, 水, 和食盐水洗涤。无水 MgSO_4 干燥后, 将溶液过滤并蒸发产生粗产物。此粗产物然后溶于少量 CH_2Cl_2 , 倒在硅胶柱上。用己烷:丙酮混合物(9:1)洗脱给出 3α -异丁酰氧基- 17β -甲氧基- 5β -雄甾烷(266mg); mp $82-87^\circ\text{C}$; TLC R_f (己烷:丙酮 9:1)=0.6。

实施例 41

3 α -羟基-21-(吡啶-4-基氧基)-5 β -孕甾烷-20-酮

将 21-溴-3 α -羟基-5 β -孕甾烷-20-酮 (500mg, 1.26mmol), 4-羟基吡啶 (144mg, 1.51mmol), 和三乙胺 (200 μ L) 在 10mL THF 中的溶液加热回流 4 小时。将混合物冷却至室温, 分配于 EtOAc 和水之间。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并真空浓缩。粗残余物进行快速柱色谱。用 50% 丙酮/CH₂Cl₂ 洗脱产生 3 α -羟基-21-(吡啶-4-基氧基)-5 β -孕甾烷-20-酮 (40mg) 油状固体; TLC R_f(丙酮:CH₂Cl₂ 1:1)=0.28。

实施例 42

3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-硝基苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮

将 21-溴-3 α -羟基-3 β -甲基-5 α -孕甾烷-20-酮 (250mg, 0.61mmol), 4-硝基苯酚 (127mg, 0.912mmol), 三乙胺 (127 μ L, 0.912mmol), 和少量碘化钠在 2:1 乙腈:DMF 中的溶液在 60 $^{\circ}$ C 加热搅拌 6 小时。将混合物分配于 EtOAc 和 1:1 水:饱和碳酸氢钠水溶液之间。有机层用 2N HCl, 水和饱和 NaCl 溶液洗涤, Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。粗残渣进行快速柱层析。用 20% 丙酮/己烷洗脱产生 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-硝基苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮 (147mg) 固体; mp 169-172 $^{\circ}$ C; TLC R_f(己烷:丙酮 4:1)=0.35。

类似制备的有 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(喹啉-6-基氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮; TLC R_f(己烷:丙酮 3:1)=0.22。

实施例 43

21-(4'-二甲基氨基苯氧基)-3 α -羟基-3 β -甲基-5 α -孕甾烷-20-酮

将 3 α -羟基-3 β -甲基-21-(4'-硝基苯氧基)-5 α -孕甾烷

-20-酮(100mg, 0.213mmol), 甲醛(37%水溶液, 800mL), 和 5% Pd/C(30mg, 催化剂)在乙醇中的溶液在 H₂ 气氛中在 53psi 放在 Parr 振荡器中过夜。滤出催化剂, 用 EtOAc 洗涤, 滤液在分液漏斗中用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。有机层然后用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。粗残余物进行快速柱层析。用 20% 丙酮/己烷洗脱产生 21-(4'-二甲基氨基苯氧基)-3 α -羟基-3 β -甲基-5 α -孕甾烷-20-酮(64mg)泡沫体; TLC R_f(己烷:丙酮 2:1)=0.55。

类似制备的有 21-(4'-二甲基氨基苯硫基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮; TLC R_f(己烷:丙酮 3:1)=0.35。

实施例 44

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(R)-(4'-硝基苯基亚磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮;

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(S)-(4'-硝基苯基亚磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮; 和 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯基磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮

将 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮(120mg, 0.23mmol), mCPBA 57% - 86% (111mg), 和 NaHCO₃ (80mg, 4 当量)的 CH₂Cl₂ 溶液在 0℃ 至室温搅拌 2 小时。反应物分配于 CH₂Cl₂ 和 NaHCO₃ 水溶液之间。有机层用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。粗残余物进行快速柱层析。用 40% - 50% EtOAc/己烷洗脱产生 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-硝基苯基磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮(65mg)固体。TLC R_f(己烷:EtOAc 1:1)=0.38, 接着是 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(R)-(4'-硝基苯基亚磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮和 3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(S)-(4'-硝基苯基亚磺酰基)-5 α -孕甾烷-20-酮, 其顺序不确定。

类似地可以制备 21-(4'-氟苯基)磺酰基-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮。

实施例 45

3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-吡咯烷基苯基)磺酰基-5 α -孕甾烷-20-酮

将 21-(4'-氟苯基)磺酰基-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮(100mg, 0.192mmol)和吡咯烷(2 μ L, 0.25mmol)在 5mL DMSO 中的溶液在油浴中在 100 $^{\circ}$ C 加热 5 小时,然后在室温搅拌过夜。然后加入水,混合物用 CH₂Cl₂ 萃取。有机相用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩。剩余物进行快速柱层析,用己烷:EtOAc 洗脱给出标题化合物(62mg)黄色固体。

实施例 46

3 α -羟基-21-(4-吡啶基亚甲基)-5- β -孕甾烷-20-酮

将从 300mg 钠和 10mL 乙醇制备的乙醇钠溶液通过套管加到 3 α -羟基-5 β -孕甾烷-20-酮(500mg, 1.57mmol)和吡啶-4-甲醛(165 μ L, 1.73mmol)在 10mL 乙醇中的溶液中。混合物在室温剧烈搅拌 30 小时。沉淀出固体,过滤并用乙醇洗涤,然后真空干燥产生标题化合物(260mg)。

实施例 47

3 α -羟基-21-(4-吡啶基甲基)-5 β -孕甾烷-20-酮

将 3 α -羟基-21-(4-吡啶基亚甲基)-5 β -孕甾烷-20-酮(100mg, 0.245mmol)在含有 5% Pd/C 的乙醇的 THF 各 4mL 中的溶液通过气袋置于氢气气氛中,搅拌 5 小时。然后滤出催化剂,将溶液真空浓缩。残余物进行快速柱层析,用己烷:丙酮洗脱给出标题化合物(38mg)固体:TLC R_f(己烷:丙酮 2:1)=0.28。

实施例 48

20,20-[2',3'-二(羟基)亚乙二氧基]-3 α -羟基-3 β -三氟甲基-5 β -19-去甲孕甾烷,二钾盐

3 α -羟基-3 β -三氟甲基-5 β -19-去甲孕甾烷-20-酮(1.

0g, 2.68mmol), L-酒石酸二甲酯(1.0g, 5.61mmol), 对甲苯磺酸一水合物(13mg, 0.068mmol)和原甲酸三甲酯(0.35ml)在 15ml 甲苯中的混合物被加热回流, 共沸除去水。1 小时后, 将反应物冷却至室温, 加入固体 NaHCO_3 (130mg)。产生的混合物分配于饱和 NaHCO_3 水溶液和乙酸乙酯之间。水层被分出, 用乙酸乙酯($2 \times 20\text{ml}$)洗涤两次。合并的乙酸乙酯层用饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥(Na_2SO_4)并真空浓缩。将剩余物层析(17.5%丙酮/己烷), 给出白色泡沫体, 将其用己烷研制给出二甲基酯白色固体。该二酯在甲醇(2ml)和水(1ml)中的溶液用固体 KOH (78mg)处理; 搅拌过夜后, 将反应物浓缩至干给出标题化合物浅黄色固体。

实施例 49

药理活性

在 GRC 位点上的效能和功效

体外和体内实验数据显示, 天然存在的孕甾酮/脱氧皮质甾酮的代谢产物和其衍生物以高亲和力在 GRC 上新的和特定的识别位点上相互作用, 促进氯离子穿过对 GABA 敏感的神经元膜的导电性 (Gee, K. W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419 - 423(1987); Harrison, N. L. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 241:346 - 353(1987))。

对于本专业熟练的技术人员, 已知 [^{35}S]叔丁基双环硫代磷酸酯 ([^{35}S]TBPS) 结合的调整是测量药物在 GRC 上作用的效力和功效, 该药物在治疗紧张、焦虑、和发作病症方面有很大治疗价值 (Squires, R. F., et al., *Mol. Pharmacol.*, 23:326(1983); Lawrence, L. J., et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 123:1130 - 1137(1984); Wood, et al., *Pharmacol. Exp. Ther.*, 231:572 - 576(1984))。先进行几个实验以测定被神经活性甾族化合物影响的 [^{35}S]TBPS 调整的性质。已经发现, 这些化合物在 GRC 上与新的位点相互作用, 它不与巴比土酸盐, 苯并二氮杂萘或其它任何已知的位点相交。而且, 这些化合物在 GRC 上具有高效力和功效, 具有对于这类活性严格的

结构需要。

进行这些试验的操作在:(1)Gee, K. W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136:419 - 423 (1987));和(2)Gee, et al., *Molecular Pharmacology* 30:218 (1986)中充分讨论。这些操作如下进行:

在处死后,立即取出雄性 Sprague - Dawley 大鼠的脑,大脑皮层在冰上解剖。如现有技术所述(Gee, et al., *Molecular Pharmacology* 30:218 (1986))制备 P₂ 均化物。简单地、皮层在 0.32M 蔗糖中轻轻均化,接着在 1000×g 离心 10 分钟。收集上层清液并在 9000×g 离心 20 分钟。产生的 P₂ 小丸在 50mM 磷酸 Na/K 缓冲液(pH7.4) 200mM NaCl 中悬浮为 10%(原始净重/体积)悬浮液形成均化物。

P₂ 均化物(0.5 毫克(mg)蛋白质)的 100 毫升(ml)等分试样与 2 毫微摩尔(nM)[³⁵S]TBPS(70 - 110 居里/毫摩尔;New England Nuclear, Boston, MA)在被试验的天然存在甾族化合物或其合成的衍生物存在或不存在时温育。试验化合物被溶于二甲亚砜(Baker Chem. Co., Phillipsburg, NJ)并被加到在 5μL 等分试样的温育混合物中。将温育混合物用缓冲液调至 1mL 的体积。非专一性结合被定义为在 2mMTBPS 存在下的结合。GABA(Sigma Chem. Co., St. Louis, MO)的作用和专一性通过在 GABA 加(+)bicuculline (Sigma Chem. Co.)存在下进行所有试验而评估。保持在 25°C 90 分钟(稳定的状态)的温育通过迅速滤过玻璃纤维滤纸(No. 32, Schleicher and Schuell, Keene, NH)而终止。结合在滤纸上的放射活性通过液体闪烁计数器定量。动力学数据和化合物[³⁵S]TBPS 剂量—响应曲线通过非线性回归用计算机化的重复操作分析,得到速度常数和 IC₅₀(在基本的[³⁵S]TBPS 结合最大抑制一半时化合物的浓度)值。

各种化合物被筛分以测定其作为体外[³⁵S]TBPS 结合调节剂的效力。这些试验根据上面讨论的过程进行。基于这些试验,我们已经确定了其在 GRC 专一性相互作用的结构—活性需要和其效力和功效的排序。在这些试验中对许多 3α-羟基孕甾-20-酮衍生物得到的实验数据在 Gee, K. W. et al., *European Journal of Pharma-*

cology, 136:419-423 (1987)和美国专利 5232917 中讨论。表 1 提供了对许多化合物,包括已披露的和本文权利要求化合物的例子测量的 IC_{50} 和最大抑制 (I_{max})。 IC_{50} 被定义为抑制 50% 对照 [^{35}S] TBPS 结合时化合物的浓度。它是化合物体外效力的一个指数。最大抑制是化合物体外功效的一个指数。

表 1

化合物	IC_{50} (nM)	IMAX (%)
3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β - 甲氧基-19-去甲-5 β -雄甾烷	8	96
3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α - -孕甾烷-20-酮	14	98
3 α -羟基-3 β -(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基硫基)- -5 β -孕甾烷-20-酮	15	100
3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β - -雄甾烷	20	104
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮	23	98
3 β -(4'-羟基丁炔-1'-基)乙炔基-3 α -羟基-17 β - 甲氧基-5 β -雄甾烷	26	105
3 α -羟基-2 β -异丙氧基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷	26	100
3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-21-吡啶 -4-基硫基-5 β -孕甾烷-20-酮	29	94
3 α -羟基-5 α -孕甾烷-20-酮	37	95
3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α - 孕甾烷-20-酮	38	106
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-吡啶-4-基硫基-5 α -孕甾烷 -20-酮	43	103
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基)氧基-5 β -孕甾烷-20-酮	45	76

3 β -(4'-羟基丁炔-1'-基)乙炔基-3 α -羟基-17 β - 甲氧基-5 α -雄甾烷	47	104
3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷	49	101
21-(4-氟苯基)磺酰基-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α - -孕甾烷-20-酮	49	99
3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -19-去甲雄甾烷	56	107
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮	59	74
3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷	62	106
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -甲氧基甲基-5 α -雄甾烷	64	100
3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-硫代丙磺酸基-5 α - 孕甾烷-20-酮钠盐	67	101
3 α ,21-二羟基-5 α -孕甾烷-20-酮(5 α -THDOC)	76	100
3 α -羟基-3 β -甲基-21-(咪啉-6-基氧基)-5 α - 孕甾烷-20-酮	76	96
3 α -羟基-21-(3'-吡啶基)氧基-5 β -孕甾烷-20-酮	76	76
3 α -羟基-21-(吡啶-2-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮	90	66
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-羟基丙硫基)-5 β -孕甾烷 -20-酮	93	97
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -三氟甲基-5 β -19-去甲雄甾烷	93	115
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -甲基-5 α -雄甾烷	97	97
3 β -(4'-羟基丁炔-1'-基)-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β - 雄甾烷 4'-半琥珀酸酯钠盐	108	100



3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(硫代丙基硫酸基)-5 β -孕甾烷-20-酮	113	104
3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷	122	106
3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(吡啶-4-基硫酸基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物	126	101
21-(4'-氨基苯硫酸基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮	127	89
3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-(4'-N,N,N-三甲基铵苯氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮碘盐	129	92
3 β -乙烯基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷	133	104
3 α -羟基-21-(2'-羟基乙硫酸基)-5 β -孕甾烷-20-酮	141	71
3 α -羟基-3 β -甲基-17 β -(2-丙炔氧基)-5 α -雄甾烷	163	94
21-(4'-氟苯硫酸基)-3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷-20-酮	176	97
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(2'-羟基乙硫酸基)-5 β -孕甾烷-20-酮	180	103
3 α -羟基-21-(咪唑-2-基硫酸基)-5 β -孕甾烷-20-酮	184	80
3 α -羟基-21-(4-吡啶基甲基)-5 β -孕甾烷-20-酮	187	103
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫酸基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物	188	100
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-羟基丙基磺酰基)-5 β -孕甾烷-20-酮	194	107
3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-21-(4'-吡咯烷基苯基)磺酰基-5 α -孕甾烷-20-酮	208	101
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -三氟甲基-5 β -雄甾烷	216	103



3 α -羟基-21-(吡啶-4-基亚磺酰基)-5 β -孕甾烷 -20-酮	235	73
3 α -羟基-3 β -甲基-21-(咪唑-6-基氧基)-5 α -孕甾烷-20-酮 N-甲基碘化物	252	102
3 α -羟基-21-(4'-吡啶基)磺基-5 β -孕甾烷-20-酮 N -甲基碘化物	263	53
3 α -羟基-21-(3'-吡啶基)氧基-5 β -孕甾烷-20-酮 N -氧化物	292	62
17 β -[3-(4-乙酰基苯基)-2-丙炔氧基]-3 α -羟基-3 β -甲基-5 α -雄甾烷	316	95
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙磺酰基-5 β -孕甾烷- 20-酮三甲基铵盐	322	101
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -三氟甲基-5 α -雄甾烷	341	100
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代丙磺酰基-5 β -孕甾烷 -20-酮钠盐	343	97
3 β -氟甲基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷	361	98
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -(2'-丙炔基)-5 α -雄甾烷	387	101
3 α -羟基-2 β -异丙氧基-5 α -雄甾烷	456	98
3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-19-去甲- 5 β -雄甾烷	492	99
3 α -羟基-5 α -雄甾烷	494	99
3 α -羟基-17 β -(2-羟基乙氧基)-5 α -雄甾烷	534	99
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙磺酰基-5 β -孕甾烷 -20-酮钠盐	607	93
3 α -羟基-21-磺酸-5 β -孕甾烷-20-酮 21-钠盐	732	62

3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-羟基丙基亚磺酰基)-5 β -孕甾烷-20-酮	782	107
3 α -羟基-5 β -雄甾烷	815	83
3 α -羟基-2 β -丙氧基-21-磺酰基丙磺酸基-5 α -孕甾烷-20-酮钠盐	1023	101
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-(3'-硫代丙酸基)-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐	1025	101
3 α -羟基-5 α -雄甾烷-17-酮 17-缩酮	1030	99
孕甾酮	5200	100
3 β -羟基-5 α -孕甾烷-20-酮(Allopregnanolone)	>10 ⁶	33
4-孕甾烯-11 β ,21-二醇-3,20-二酮(皮质甾酮)	>10 ⁶	30
17 β -雌二醇	无活性	0
胆甾醇	无活性	0

从表 1 可以看出, 3 α -羟基-5 α -孕甾烷-20-酮, 3 α , 21-二羟基-5 α -孕甾烷-20-酮和本发明的化合物具有低的 IC₅₀, 它是达到 [³⁵S]TBPS 结合的 50% 最大抑制所需的浓度, 而具有高 IC₅₀ 的化合物诸如性激素 (R5020, 雌二醇和孕甾酮), 糖皮质激素 (皮质甾酮) 和胆甾醇基本上不具有活性。因此, 可以预计, 激素类甾族化合物和胆甾醇本身对于本文所述的适应症将没有任何治疗价值。为了将此独特类型的甾族化合物与激素类甾族化合物区别开, 它们现在被称之为“神经活性甾族化合物”。然而, 性激素如孕甾酮在体内可被代谢为类似于 3 α -羟基-5 α -孕甾烷-20-酮的甾族化合物。因此, 孕甾酮可以考虑作为“神经活性甾族化合物”前药。TBPS 数据与被在 Purdy R. H., et al., J. Med. Chem. 33:1572-1581



(1990)中所述的各种 3 α -羟基化的甾族化合物吸收—加强的³⁶Cl 离子的数据很好地关联。这些数据也极好地与通过测量甾族化合物在用如 Hawkinson, J. E. et al., *Mol. Pharmacol.* 46: 977 - 985 (1995)所述的人 GABA 受体注射的卵母细胞中加强 GABA - 诱导的电流的活性得到的电生理学数据关联。这表示 TBPS 试验是近似测量甾族化合物变构调节 Cl⁻ 通道活性的能力。

具有有限功效的化合物

在等同于患者将得到所需的治疗活性而具有最少的不想要的副作用方面, 本发明也包括发现具有部分活性的新促效药(激动剂)。(表 1, 具有 I_{max} < 100% 的化合物)。对于需要改善焦虑或惊厥的患者、催眠是不需要的。对于需要改善失眠的患者, 麻醉作用是不需要的。被描述的具有部分活性的激动剂的化合物被期望提供所需的活性而具有最小的不需要的副作用。

超过孕甾酮的好处

降低的孕甾酮水平和与 PMS, PND, 和月经性癫痫之间的关联 (Backstrom, T. et al., *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2: 8 - 20 (1983)); Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Progesterone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984) 导致了孕甾酮在其治疗中的应用 (Mattson et al., "Medroxyprogesterone therapy of catamenial epilepsy", in *Advances in epileptology: XVth Epilepsy International Symposium*, Raven Press, New York (1984), pp. 279 - 282; Dalton, K., *Premenstrual Syndrome and Proge - strone Therapy*, 2nd edition, Chicago Yearbook, Chicago (1984))。然而, 孕甾酮在治疗上述病征时并不总是有效。例如, 孕甾酮在治疗 PMS 时不存在剂量—响应关系 (Maddocks, et al., (1986))。当按照我们如表 1 所见, 证明孕甾酮与本发明所述的神活甾族化合物相比, 在 GRC 上具有很低的效解的体外研究的结果考虑时, 这些结果是可以预料的。

孕甾酮的有益效果很可能与孕甾酮向在 GABA_A 受体上作用的活性孕甾酮代谢产物的各种转化有关。基于这些化合物的高效力和功效(见 Gee, K. W. et al., *European Journal of Pharmacology*, 136: 419-423 (1987)和上面的表 1), 特定的神经活性甾族化合物在治疗上述病征方面的应用明显优于孕甾酮的应用。

没有激素副作用

也已经证明, 由于缺乏对孕甾酮和其它激素类甾族受体的亲和力, 神经活性甾族化合物没有激素的副作用(表 2-5)。存在的数据通过根据前面所述的过程进行试验以测定孕甾酮代谢产物和其衍生物和孕激素 R5020 在大鼠子宫内将 [³H]R5020 结合到孕甾酮受体上的作用而得到(Gee, et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 246:803-812 (1988))。

³H-孕甾酮(0.15nM)与大鼠子宫细胞溶质在试验化合物存在下温育。在温育并与没有化合物的对照温育对比之后测定特异性结合。数据被表达为结合抑制的百分数。如果化合物以高亲和性与孕甾酮受体结合, 在该试验浓度期望 100% 结合抑制。

代表性神经活性甾族化合物的各种激素活性进一步地通过试验其潜在的雌激素, 盐皮质激素和糖皮质激素活性而研究。这些活性通过监测化合物抑制甾族激素与其各自的激素受体的结合的能力而分析。结果示于表 3-5。它们被表达为化合物在 10⁻⁶M 时, ³H-配体与各种激素受体的抑制百分数。对照值由没有试验化合物存在时的结合代表。

在表 4 中, 大鼠在处死之前 3 天切除肾上腺。为了分离盐皮质激素受体, 将脑细胞溶质部分如 Gee et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 246:803-812 (1988) 所述制备。药物与 3nM³H-醛甾酮(盐皮质激素的特异性配体)在阻断³H-醛甾酮与类型 II(糖皮质激素)受体结合的选择性类型 II 激动剂 RU28362(0.5μM)存在下温育。



表 2. ^3H -孕甾酮与牛子宫孕甾酮受体结合的抑制

竞争剂(10^{-6}M)	% 抑制
R5020	100
5 α -孕甾烷-3 α -醇-20-酮	14
5 α -孕甾烷-3 α ,21-二醇-20-酮	13
5 α -孕甾烷-3 α ,21-二醇	6
5 α -孕甾烷-3 α -醇-3 β -甲基-20-酮	4
5 β -孕甾烷-3 α ,21-二醇-20-酮	6
5 α -孕甾烷-3 β ,20-三甲基-3 α ,20-二醇	8
5 β -孕甾烷-3 α ,20 α -二醇	0
5 β -孕甾烷-3 α -ol-20-酮	9
5 α -孕甾烷-20-二甲基-3 α ,20-二醇	0



表 3. ^3H -醛甾酮与海马盐皮质激素受体结合的抑制

竞争剂(10^{-6}M)	%抑制
醛甾酮	95.5
5 α -孕甾烷-3 α ,21-二醇-20-酮	76.7
5 β -孕甾烷-3 α ,21-二醇-20-酮	13.8
5 α -孕甾烷-3 α -醇-20-酮	0
5 β -孕甾烷-3 α -醇-20-酮	0
5 α -孕甾烷-3 α ,20 α -二醇	0
5 β -孕甾烷-3 α ,20 α -二醇	0
5 α -孕甾烷-3 α ,20 α -二醇-20-二甲基	0
5 α -孕甾烷-3 α -醇-3 β -甲基-20-酮	3.2
5 α -孕甾烷-3 α ,20-三甲基-3 α ,20-二醇	0

对于表 4, 脑细胞溶质部分如表 3 制备, 化合物与 3nM ^3H -地塞米松(糖皮质激素受体的特异性配体)温育。



表 4. ^3H -地塞米松与糖皮质激素受体结合的抑制

竞争剂(10^{-6}M)	%抑制
地塞米松	100
5α -孕甾烷- $3\alpha, 21$ -二醇- 20 -酮	29.5
5β -孕甾烷- $3\alpha, 21$ -二醇- 20 -酮	8.2
5α -孕甾烷- 3α -醇- 20 -酮	8.7
5β -孕甾烷- 3α -醇- 20 -酮	5.9
5α -孕甾烷- $3\alpha, 20\alpha$ -二醇	2.6
5β -孕甾烷- $3\alpha, 20\alpha$ -二醇	1.4
5α -孕甾烷- $3\alpha, 20\alpha$ -二醇- 20 -二甲基	2.6
5α -孕甾烷- $3\alpha, 20$ -三甲基- $3\alpha, 20$ -二醇	0.6

表 5 显示 ^3H -雌二醇(雌性激素受体的特异性配体)与如前所述(Gee et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 246:803-812(1988))制备的牛子宫细胞溶质结合的抑制。 ^3H -雌二醇(0.15nM)与细胞溶质在化合物存在下温育。

表 5. ^3H -雌二醇与牛子宫雌性激素受体结合的抑制

竞争剂(10^{-6}M)	%抑制
17 β -雌二醇	100
5 α -孕甾烷-3 α -醇-20-酮	0
5 α -孕甾烷-3 α ,21-二醇-20-酮	2
5 α -孕甾烷-3 α ,20 α -二醇	0
5 α -孕甾烷-3 α -醇-3-甲基-20-酮	0
5 β -孕甾烷-3 α ,21-二醇-20-酮	0
5 α -孕甾烷-3 β ,20-三甲基-3 α ,20-二醇	0
5 β -孕甾烷-3 α ,20 α -二醇	8
5 β -孕甾烷-3 α -醇-20-酮	0
5 α -孕甾烷-20-二甲基-3 α ,20-二醇	0

这些实验结果清楚地显示,神经活性甾族化合物对于任何上述甾族受体都不具有强的亲和力。因此,它们将没有与这类甾族受体结合相关的激素副作用。神经活性甾族化合物,3 α -羟基-3 β -甲基-5 α -孕甾烷-20-酮,进一步进行体内试验,当被体内给予动物时,也发现没有任何激素活性。

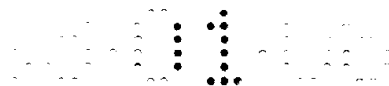
抗惊厥活性

通过鉴定本发明化合物预防对鼠由亚戊基四唑引发的惊厥的能力进行实验以测定神经活性甾族化合物与 GABA 受体相互作用的生理关系。在注射亚戊基四唑之前 10 分钟,给老鼠注射各种剂量的本发明化合物。由亚戊基四唑引发的肌阵挛(存在前肢阵挛性活性)开始的时间通过观察各鼠 30 分钟而测定。在对照鼠中,亚戊基四

唑(85mg/kg)将引发95%动物的惊厥。几种本发明化合物防止鼠惊厥的能力示于表6中。

表6. 对老鼠的抗亚戊基四唑活性

化合物	途径	载体	剂量 (mg/kg)	%保护
3β-(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3α-羟基-17β-甲氧基-5β-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	25
3β-(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3α-羟基-17β-甲氧基-5β-19-去甲雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	31
3α-羟基-3β-(4'-羟基丁炔-1-基)-17α-甲氧基-5β-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	50
3α-羟基-3β-(4'-羟基丁炔-1-基)-17β-甲氧基-5β-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	75
3α-羟基-3β-(2'-丙炔基)-17β-甲氧基-5α-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	12.5
3β-氟甲基-3α-羟基-17β-甲氧基-5α-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	12.5
3β-甲氧基甲基-3α-羟基-17β-甲氧基-5α-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	87.5
3α-羟基-3β-乙烯基-17β-甲氧基-5α-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	87.5
3α-羟基-3β-乙炔基-17β-甲氧基-5α-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	62.5
3α-羟基-3β-三氟甲基-17β-甲氧基-5β-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	37.5
3α-羟基-3β-乙炔基-17β-甲氧基-5β-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	50
3α-羟基-3β-乙炔基-17β-甲氧基-5β-雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	50
3α-羟基-3β-(4'-羟基丁炔-1-基)-17β-甲氧基-5β-雄甾烷 4'-半琥珀酸酯钠盐	IP	水	10	75



3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 α -孕甾烷-20-酮	IP	50% hpbcd	10	62.5
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50% hpbcd	10	75
3 α -羟基-21-(吡啶-2-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50% hpbcd	20	12.5
3 α -羟基-21-(咪唑-2-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50% hpbcd	10	6.25
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基亚磷酰基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50% hpbcd	10	25
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙磷酸基-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐	IP	50% hpbcd	10	0
3 α -羟基-3 β -(4-羟基丁炔基)-21-(吡啶-4-基硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50% hpbcd	10	50
3 α -羟基-3 β -(2'-羟基乙硫基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50% hpbcd	10	12.5
3 α -羟基-3 β -(3'-甲基丁-3'-烯-1'-炔基)甲氧基-5 β -雄甾烷-17 β -	IP	50% hpbcd	10	87.5
20,20-[2',3'-二(羧基)亚乙二氧基]-3 α -羟基-3 β -三氟甲基-5 β -19去甲孕甾烷二钾盐	PO	50% hpbcd	10	25

合成的神经活性甾族化合物保护动物不受其它化学惊厥剂作用的能力进一步对几个本发明化合物进行证明。抗惊厥试验类似于上面所述的。使用下列化学惊厥剂：亚戊基四唑(85mg/kg)；suculline(2.7mg/kg)；印防己毒素(3.15mg/kg)；马钱子碱(1.25mg/kg)；载体(0.9%食盐水)。注射惊厥剂或载体后，立即观察老鼠30至45分钟。记录发生紧张和/或阵挛性惊厥的动物数。在最大电击试验中，50mA电流在60Hz通过角膜电极输送200msec以引发紧张的发作。化合物取消紧张成分的能力被定义为终点。在注射化合物10分钟之后，一般CNS抑郁电位通过转棒试验测定，其中在三个试验之一

中在旋转(rpm)的棒上停留 1 分钟的老鼠的数量被测定。测定各个掩蔽物的 ED₅₀(最大作用一半时的剂量)并列于表 7 中。该结果证明,与其它临床应用的抗惊厥剂相比,神经化学甾族化合物是非常有效的,其外形与 BZ 氯硝安定相似。这些观察证明了这些化合物作为脑应激性调节剂的治疗用途,这对应于其在体外与 GRC 的高亲和力相互作用。

表 7. 对老鼠的抗惊厥活性

ED ₅₀ (mg/kg)						
化合物	RR	MES	PTZ	BIC	TBPS	STR
3 α -羟基-3 β -甲基-5 β -孕甾烷-20-酮(a)	33.4	29.7	4.3	4.6	11.7	>40
3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷	-	87.5 ^b	87.5 ^c	-	-	-
3 β -甲氧基甲基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷	-	18.7 ^b	87.5 ^c	-	-	-
3 α -羟基-3 β -乙炔基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷	-	31.2 ^b	50 ^c	-	-	-
3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-19-去甲-5 β -雄甾烷	-	25 ^b	12.5 ^c	-	-	-
氯硝安定 ^d	0.184	111	0.025	0.0046	205	>300
苯巴比妥 ^d	69	22	13	38	ND	95
苯妥英 ^e	65	10	NP	NP	ND	-
丙戊酸盐 ^d	514	272	154	360	ND	293
Progabide ^e	--	75	30	30	ND	75

缩写是 RR(旋转棒);MES(最大电击);PTZ(亚戊基四唑);BIC(荷包牡丹碱);PICRO(印防己毒素);STR(马钱子碱);NP(无保护作用)

(a)溶于 50%羟基丙基环糊精/水。对于甾族化合物和惊厥剂的给药

途径分别是 i. p. 和 s. c.。

^b % 保护, 20mg/kg, i. p., 10 分钟, 在 50% hpbc。

^c % 保护, 10mg/kg, i. p., 10 分钟, 在 50% hpbc。

^d 抗惊厥剂数据出自 Swinyard & Woodhead, General principles: experimental detection, quantification and evaluation of anticonvulsants, in Antiepileptic Drugs, D. M. Woodbury, J. K. Penry, and C. E. Pippen, eds. p. 111, (Raven Press, New York), 1982。

^e 化学惊厥剂在 Progabide 研究中被 i. v. 给药, 所有数据得自 Worms et al., gamma - aminobutyric acid (GABA) receptor stimulation. I. Neuropharmacological profile of progabide (SL 76002) and SL 75102, with emphasis on their anticonvulsant spectra, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 220:660 - 671 (1982)。

抗焦虑作用

下列实验证明本发明化合物在测量抗焦虑化合物的行为作用的人焦虑的两个动物模型中是有效的抗焦虑剂。在这些测量中对于其它化合物的数据列于表 8 和 9 中。用于测量抗焦虑化合物的行为作用的两个动物模型是升高加 - 迷宫试验和 Geller - Seiffter 矛盾试验。

A. 升高加 - 迷宫试验

升高加 - 迷宫试验的理论基础类似于明/暗转化试验。如以前在 Pellow et al., J. Neurosci. Meth. 14:149 - 167 (1985) 所述的, 升高加 - 迷宫装置被设计成利用老鼠天然厌恶开启的空间的习性。该装置由两个开启的臂和两个关闭的臂组成。升高加 - 迷宫试验允许两个焦虑的测量, 进入开启的臂的数值和在开启的臂中花费的时间, 两者都被表示为进入的数值和在开启臂和关闭的臂中花费的时间的总的百分数。

重 15 - 20g 的雄性 N. I. H. Swiss - Webster 鼠 (Harlan, Indianapolis, IN) 在铺垫锯末的聚乙烯笼中每笼装 4 只。集群室以 12 小时明/暗循环 (0600 - 1800 小时) 进行环境控制 (22°C)。除了在试验

期间,可以任意得到食物和水。实验从 0700 进行到 1500 小时,而组被抵销白天时间的作用。老鼠只给药药物或载体一次。

所用的方法是已经叙述过的(Lister, Psychopharmacol. 92:180-185(1987))。该装置包括垂直于两个从底层升高 50cm 的关闭臂的两个开启臂。各臂为 50cm 长,而关闭臂的壁为 40cm 高。迷宫完全用黑色有机玻璃制造。在各个开启臂的上方有 200W 白炽灯,在开启臂和关闭臂之间产生强烈的吸引。

注射 10 分钟后,该 N.I.H. Swiss-Webster 鼠被放在加速宫的中心面向一个开启臂。在 5 分钟试验期间,测量进入开启臂和关闭臂的数值,花费在开启臂和关闭臂中的时间。对于被测量的变量,所有四爪必须在臂内。因此,在迷宫中心花费的时间不算,所以花费在开启臂和关闭臂中的总时间不等于 5 分钟。

表 8 显示了本发明化合物在与上述相同的条件下用升高加速宫的抗焦虑活性的概况。

表 8

化合物	途径	载体	剂量 (mg/kg)	加速宫(% 对照)*
3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	129
3 β -(4'-乙酰基苯基)乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -19-去甲雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	156
3 α -羟基-3 β -(4'-羟基丁炔-1-基)-17 α -甲氧基-5 β -雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	158
3 α -羟基-3 β -乙炔基-17 β -甲氧基-5 β -19-去甲雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	158
3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	115
3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	129
3 β -甲氧基甲基-3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷	IP	50% hpbcd	10	130

3 α -羟基-3 β -乙烯基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷	IP	50 % hpbcd	10	127
3 α -羟基-3 β -三氟甲基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷	IP	50 % hpbcd	10	115
3 α -羟基-3 β -三氟甲基-17 β -甲氧基-5 β -19-去甲雄甾烷	IP	50 % hpbcd	10	107
3 α -羟基-3 β -乙炔基-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷	IP	50 % hpbcd	10	123
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基巯基)-5 α -孕甾烷-20-酮	IP	50 % hpbcd	10	148
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基巯基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50 % hpbcd	10	151
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基巯基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50 % hpbcd	20	187
3 α -羟基-21-(咪唑-2-基巯基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50 % hpbcd	10	166
3 α -羟基-21-(吡啶-4-基亚磺酰基)-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	50 % hpbcd	10	171
3 β -乙炔基-3 α -羟基-21-硫代乙磺酰基-5 β -孕甾烷-20-酮钠盐	IP	50 % hpbcd	10	127
3 α -羟基-3 β -(4'-羟基丁炔-1-基)-17 β -甲氧基-5 β -雄甾烷 4'-半琥珀酸酯钠盐	PO	水	10	309

* 在开启臂上花费的时间的对照百分数。

B. Geller - Seiffter 矛盾试验

此人焦虑的动物模型应用大鼠的矛盾状态查明药物的抗焦虑性质。大鼠以两个行为一览表置于棒压下用于正增强 (Geller and Seiffter, *Psychopharmacologia* 1:482-492(1960))。第一个包括在可变比的一览表, 没有惩罚的条件下的棒压。第二个成分是固定比的一览表, 各个棒压导致正增强和惩罚。惩罚的成分在动物中产生矛盾状态。非惩罚成分用于观察药物可能具有的相应抑制作用。抗焦

虑应答将增加惩罚的响应而不影响非惩罚的应答。

重 250 - 300g 的雄性 albino Sprague - Dawley 大鼠 (Charles River Labs, Wilmington, MA) 被用于矛盾试验, 并保持在限制的 Purina Lab Chow 食物丸的饮食, 在所有时间都可以获得水以保持其体重在其自由喂养的年轻成年水平的 85%。大鼠在 12 小时明 - 暗循环下单个笼养, 光照 0700 - 1900。

本发明化合物的抗焦虑(惩罚 - 减轻)和响应抑制作用对大鼠通过 Geller - Seiffter 矛盾试验测量。在此 63 分钟的试验中, 饥饿的大鼠进行杆 - 压响应以获得甜牛奶的奖赏。增强的一览表由惩罚和非惩罚成分组成, 大约每 15 分钟交替。大鼠在试验室中 (Coulbourn 仪) 用安放在一个壁上的杆训练, 一个小长柄勺输送 0.1ml 牛奶奖赏 (1 份 Eagle 浓缩奶: 2 份水), 一个用于足 - 电击惩罚的金属网地板。一台运行 SKED (State System) 的 DEC PDP11/73 微电脑被用于编程和记录。

大鼠最初学习响应连续增强的一览表并迅速进步为 30 秒, 1 分钟, 和 2 分钟变化间隔 (VI) 的一览表。在连续增强的一览表中, 在每次杆压之后接受牛奶奖赏; 在 VI 一览表中, 偶尔和可变的间隔内得到牛奶奖赏平均约每 2 分钟一次。然后将四个 3 - 分钟“矛盾”周期引入非惩罚的 VI 基线; 第一个在 VI 进行 3 分钟之后开始, 其它的在 VI 响应的 12 分钟周期之间交替。在矛盾周期中, 通过存在光和音而标志, 连续周期一览表再次加强, 每次杆压都给予牛奶奖赏和简短 (0.25msec) 足电击惩罚。电击强度开始是 0.2mA, 并以每天 0.02mA 的增幅增加, 以逐渐将杆压抑制到每矛盾周期 5 次响应或更少。这一训练需要 4 - 6 周, 在此之后, 在矛盾周期中观察到稳定的低响应率, 而在无惩罚周期中为稳定的高响应率。在惩罚响应率方面药物引发的增加被作为抗焦虑活性的指数, 在无惩罚响应方面的减少被作为响应抑制或降低的指数。

表 9 显示本发明化合物在上述实验条件下在 Geller - Seiffter 试验中的抗焦虑活性概况。其余的本发明化合物也被预计在 Geller - Seiffter 试验中产生惩罚响应率的增加, 并预计具有抗焦虑活性。

表 9. 对于大鼠在 Geller/Seiffter 试验中的抗焦虑活性

化合物	途径	载体	剂量 (mg/kg)	Geller/Seiffter (%对照)*
3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕甾烷 -20-酮	IP	50% hpbcd	10	958
11 α -N,N-二甲基氨基-3 α -羟基-3 β - 三氟甲基-5 β -孕甾烷-20-酮	IP	柠檬 酸盐	20	145
S-(3 α -羟基-3 β -甲氧基甲基-5 α -孕 甾烷-20-酮-21-基)硫代硫酸钠	PO	水	32	4487.5
3 α -羟基-3 β -乙氧基甲基-5 α -孕甾烷 -20-酮	IP	50% hpbcd	40	3743

前药

基础化合物 3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷的前药(3 α 异丁酸酯)的抗惊厥活性示于附图 1 中。

3 α -羟基-17 β -甲氧基-5 α -雄甾烷的这一前药对亚戊基四唑-引发的发作的保护作用的百分数对施用化合物之后的时间作图(附图 1)。应该理解,此化合物被用作实验的实施例以举例说明前药的应用。与苯并二氮杂卓相反,神经活性甾族化合物也引起麻醉。其引起麻醉的能力被认为是由于其在没有 GABA 存在下打开氯离子通道的能力,这是苯并二氮杂卓所不具备的性质。因此,神经活性甾族化合物可以在没有 GABA 存在时直接在受体上作用,也在 GABA 存在下“间接”作用。此“间接”作用被称为“调节”受体。Lambert et al., Trends Pharmacology Science 8:224-227(1987)。

本发明或用于本发明的化合物也可以在高剂量用于感觉缺失适应症。然而,引起麻醉的优选给药途径是静脉内(i.v.)给药。对于动物,药物的麻醉性质通过药物产生翻正反射丧失的能力测量。翻正反射丧失被定义为当动物以背部向下时在 30 秒内自己纠正的能

力。老鼠被侧尾静脉内 i.v. 施用药物。给药后,老鼠被背部向下放置以观察其翻正反射丧失。说明性的结果列于表 10。

表 10. 对于老鼠的麻醉活性

化合物	途径	载体	剂量 (mg/kg)	翻正反射 丧失(%)
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β - (3'-甲基-丁-3'-烯-1'-基炔基) -5 β -雄甾烷	iv	50 % hpbcd	10	100
3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β - 甲氧基-5 β -雄甾烷	iv	50 % hpbcd	10	50
3 β -乙炔基-3 α -羟基-17 β -甲氧基 -5 β -19-去甲雄甾烷	iv	50 % hpbcd	10	100
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -甲氧基甲基 -5 α -雄甾烷	iv	50 % hpbcd	10	50
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -三氟甲基- 5 β -19-去甲雄甾烷	iv	50 % hpbcd	10	62.5
3 α -羟基-17 β -甲氧基-3 β -三氟甲基- 5 β -雄甾烷	iv	50 % hpbcd	20	37.5
3 α -羟基-5 α -孕甾烷-11,20-二酮 (Alphaaxalone)	iv	50 % hpbcd	10	37.5

可以预期,本发明或用于本发明的化合物的前药,类似于上述修饰后,将具有作为前药的活性。

现已充分描述了本发明,本专业熟练技术人员应该明白,同样可以在宽的条件,制剂,和其它参数的范围内进行,而不影响本发明的范围或其任何方案。本文所引用的所有专利或公开物全文以参考的形式掺入本文。

说明书附图

抗亚戊基四唑活性的持续时间

